

Synthèse
et catalyse
asymétriques



Jacqueline Seyden-Penne

Synthèse et catalyse asymétriques

Auxiliaires et ligands chiraux

S A V O I R S A C T U E L S

InterÉditions / CNRS Éditions

© 1994, **InterEditions**, 7, rue de l'Estrapade, 75005 Paris
et
CNRS Editions, 20/22, rue Saint-Amand, 75015 Paris.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. 43.26.95.35.

ISBN 2-7296-0486-3
ISBN 2-271-05128-2

Table des matières

Introduction	XIII
Avertissement	XVII
Liste des abréviations	XIX
GÉNÉRALITÉS	1
G.1. Application de la théorie de l'état de transition à l'induction asymétrique	1
G.1.1. Réactions en une étape (réactions élémentaires)	1
G.1.2. Réactions multiétapes (réactions dites composites)	3
G.2. Effets stéréoelectroniques et polaires	5
G.2.1. Interactions liantes	6
G.2.2. Interactions non liantes	9
G.3. Effets conformationnels	12
G.4. Influence des conditions réactionnelles	17
G.4.1. Effets non conformationnels	19
G.4.2. Effets conformationnels	20
G.5. Influence des ligands chiraux	28
G.6. Coopérativité ; double induction asymétrique	30
G.7. Démarche expérimentale en synthèse asymétrique	35
1. UTILISATION DE COPULES CHIRALES	37
1.1. Dérivés d'alcools, diols et diphénols	39
1.1.1. Alcools et alcools porteurs de groupes fonctionnels	39
1.1.2. Diols, diphénols et analogues	44
1.1.3. Sucres et analogues	47
1.2. Dérivés d'amines, de diamines, d'hydrazines	49
1.2.1. Monoamines et amines porteuses de groupes fonctionnels	49
1.2.2. Diamines	51
1.2.3. Hydrazines	51

1.3. Dérivés d'aminoalcools	53
1.4. Dérivés d'aldéhydes et de cétones	58
1.5. Dérivés d'acides et d'acides aminés	60
1.6. Lactames et analogues ; sultames	62
1.6.1. Oxazolidinones et thiazolidinones	62
1.6.2. Lactames bicycliques	64
1.6.3. Imidazolinones et dihydropyrimidinones	65
1.6.4. Sultames	65
1.7. Sulfoxydes et sulfoximines	66
1.8. Dérivés des métaux de transition	70
1.8.1. Complexes du cyclopentadiénylfercarbonyle	70
1.8.2. Complexes de diènes-fercarbonyle	70
1.8.3. Complexes d'arènechrometricarbonyle	71
2. RÉACTIFS CHIRAUX	75
2.1. Donneurs de protons et bases chiraux	75
2.2. Alumino- et borohydrures	76
2.3. Alanes et boranes	78
2.4. Autres donneurs d'hydrures	82
2.4.1. Organométalliques, alcoolates et amidures	82
2.4.2. Dihydropyridines	82
2.5. Organométalliques	84
2.5.1. Organolithiens, organomagnésiens, organozinciques	84
2.5.2. Organotitanates, organocuprates	88
2.6. Énolates et analogues	91
2.6.1. Énolates de lithium et de zinc	91
2.6.2. Énolates d'étain, de titane et d'autres métaux de transition	91
2.6.3. Énolates de bore	92
2.7. Dérivés allyliques et propargyliques : boranes, silanes, stannanes	93
2.7.1. Allylboranes, -boronates et -boronamides	94
2.7.2. Allylsilanes et allylstannanes	98
2.8. Oxaziridines	99
2.9. Osmylation asymétrique	100
3. CATALYSEURS CHIRAUX ET PORTEURS DE LIGANDS CHIRAUX	103
3.1. Aminoalcools, acides aminés et dérivés, éthers-couronne	103
3.2. Acides de Lewis chiraux	105
3.2.1. Dérivés du bore	105
3.2.2. Dérivés de l'aluminium et du zinc	107
3.2.3. Dérivés du titane et du zirconium	108
3.2.4. Dérivés de l'étain	110
3.2.5. Dérivés des lanthanides	111
3.2.6. Dérivés du fer	111
3.3. Catalyseurs dérivés des métaux de transition de la colonne VIII : ruthénium, rhodium, palladium, platine, iridium	112

3.3.1. Catalyse hétérogène	112
3.3.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés	112
3.3.3. Catalyse homogène : ligands azotés	117
3.4. Catalyseurs dérivés du nickel, du cobalt, du cuivre, du manganèse et de l'or	119
3.4.1. Catalyse hétérogène	119
3.4.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés	119
3.4.3. Catalyse homogène : ligands azotés	121
4. DÉPROTONATIONS ET PROTONATIONS ASYMÉTRIQUES	123
4.1. Déprotonation asymétrique	123
4.2. Protonation asymétrique	125
4.3. Protonation de substrats porteurs de copules chirales	130
5. ALKYLATIONS ET RÉACTIONS APPARENTÉES	133
5.1. Alkylations d'anions benzyliques et allyliques	133
5.1.1. Oxazolines et formamidines	133
5.1.2. Amines, éthers, silanes, phosphonamides	136
5.1.3. Complexes d'arènechrometricarbonyle	138
5.2. Alkylations d'énolates métalliques	140
5.2.1. Alkylations d'aldéhydes ou de cétones	140
5.2.2. Alkylations de dérivés d'acides carboxyliques	145
5.2.3. Alkylations d'énolates d'acylcomplexes du cyclopentadiène fercarbonyle	158
5.3. Alkylations catalysées	159
5.3.1. Alkylations catalysées par des sels d'ammonium d'alcaloïdes du quinquina	160
5.3.2. Alkylations d'énolates catalysées par les complexes du palladium	161
5.4. Alkylations d'anions de sulfoxydes et de sulfoximines chiraux	165
5.5. Réactions d'énolates avec divers électrophiles : halogénéation, amination, acylation, oxydation	165
5.5.1. Réactions d'énolates porteurs d'une copule chirale	165
5.5.2. Réactions d'énolates alcalins prochiraux avec des électrophiles chiraux : oxydation, amination, acylation	168
5.6. Réactions d'acétals de cétènes : halogénéation, amination, acétoxylation	171
5.7. Réactions de Friedel et Crafts et réactions apparentées	172
6. ADDITIONS AUX GROUPES C=O ET C=N	175
6.1. Réduction par les hydrures et les boranes	175
6.1.1. Réduction d'aldéhydes et de cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	175

6.1.2. Réduction d'aldéhydes et de cétones fonctionnalisés	184
6.1.3. Réduction de cétals chiraux	190
6.1.4. Réduction d'imines et de dérivés	191
6.2. Hydrogénation catalytique	194
6.2.1. Hydrogénation par H ₂ moléculaire	194
6.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène	198
6.3. Hydrosilylation	199
6.4. Hydrocyanation. réaction de Strecker	201
6.4.1. Hydrocyanation des aldéhydes	201
6.4.2. Hydrocyanation des acétals	202
6.4.3. Réaction de Strecker	202
6.5. Réactions d'organométalliques	204
6.5.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	204
6.5.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	212
6.5.3. Réactions avec des acétals chiraux	215
6.5.4. Réactions avec des imines et leurs dérivés	217
6.6. Réactions d'allylboranes, -boronates, -silanes et -stannanes et d'analogues insaturés	219
6.6.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés	222
6.6.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	233
6.6.3. Réactions avec des acétals chiraux et des analogues	235
6.6.4. Réactions avec des imines et des acylimminiums	236
6.6.5. Réaction des allényl- et propargylboranes, -silanes et -stannanes	239
6.7. Ène-réactions	242
6.7.1. Réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux	242
6.7.2. Réactions avec des glyoxylates d'alcools chiraux	244
6.8. Réactions d'énolates de bore et d'énolates métalliques	245
6.8.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	245
6.8.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	267
6.8.3. Réactions avec des imines et des dérivés	268
6.9. Réactions d'énoxysilanes	273
6.9.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés et α -insaturés	273
6.9.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	279
6.9.3. Réactions avec des acétals chiraux et leurs analogues	280
6.9.4. Réactions avec des imines et des dérivés	281
6.10. Réactions d'énamines	283
6.11. Aldolisations catalysées par les complexes de métaux de transition	284
7. ADDITIONS AUX DOUBLES LIAISONS CARBONE-CARBONE	287
7.1. Hydrogénation catalytique	287

7.1.1. Catalyseurs porteurs de ligands chiraux	287
7.1.2. Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales	300
7.2. Réduction par les hydrures	301
7.3. Hydroboration	302
7.3.1. Hydroboration non catalysée	302
7.3.2. Hydroboration catalysée par les complexes du rhodium	303
7.4. Hydrosilylation	305
7.5. Hydrocarbonylation, hydrocarboxylation, hydroacylation, hydrocyanation	307
7.5.1. Hydrocarbonylation	307
7.5.2. Hydrocarboxylation	307
7.5.3. Hydroacylation	308
7.5.4. Hydrocyanation	309
7.6. Dihydroxylation	309
7.6.1. Osmylation en présence de ligands chiraux	309
7.6.2. Osmylation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales	315
7.7. Époxydation asymétrique	315
7.7.1. Oléfines non fonctionnalisées	315
7.7.2. Alcools allyliques	318
7.7.3. Composés carbonylés α,β -éthyléniques	322
7.8. Addition de nucléophiles azotés, oxygénés et soufrés aux doubles liaisons électrophiles	323
7.9. Addition d'organométalliques aux doubles liaisons électrophiles	325
7.9.1. Réactions d'organométalliques porteurs de ligands chiraux	326
7.9.2. Réactions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales	329
7.10. Addition d'allylsilanes aux doubles liaisons électrophiles	347
7.11. Ène-réactions	348
7.12. Addition d'énolates métalliques et d'analogues aux doubles liaisons électrophiles	349
7.12.1. Réactions d'énolates porteurs de ligands chiraux	351
7.12.2. Réactions d'énolates et de carbanions porteurs de copules chirales	351
7.12.3. Réactions d'énolates et de carbanions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales	361
7.13. Additions d'énoxysilanes aux doubles liaisons électrophiles	363
7.14. Addition d'énamines aux doubles liaisons électrophiles	364
7.14.1. Énamines tertiaires	365
7.14.2. Énamines secondaires	365
7.15. Additions aux doubles liaisons électrophiles catalysées	369
7.16. Additions radicalaires	372
7.16.1. Précurseurs de radicaux porteurs de copules chirales	372

7.16.2. Réactions avec des alcènes porteurs de copules chirales	374
7.17. Halolactonisation et substitution allylique	376
7.17.1. Halolactonisation	376
7.17.2. Substitution allylique	376
7.18. Cyclopropanation	378
7.18.1. Réactions de Simmons-Smith et apparentées	378
7.18.2. Réactions d'ylures du soufre	381
7.18.3. Réactions catalysées par les complexes de métaux de transition	381
8. ADDITIONS AUX DOUBLES LIAISONS HÉTÉROATOMIQUES ; OXYDATION DES SULFURES ET DES SÉLÉNIURES	387
8.1. Ène-réactions	387
8.2. Oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes et réactions apparentées	389
9. CYCLOADDITIONS	395
9.1. Cycloadditions [2+2]	395
9.1.1. Réactions de cétones	395
9.1.2. Réactions de céténimminiums	398
9.1.3. Réactions des acétals de cétones, des thioacétals de cétones catalysées par les acides de Lewis	401
9.1.4. Cycloadditions photoinduites	403
9.2. Cycloadditions [3+2]	405
9.2.1. Réactions de diazoalcanes et de diazoesters	405
9.2.2. Réactions d'oxydes de nitriles	405
9.2.3. Réactions de silylnitronates et de nitrones	409
9.2.4. Réactions d'ylures d'azométhine	409
9.3. Cycloadditions [4+2]	410
9.3.1. Cycloadditions catalysées par des acides de Lewis chiraux	414
9.3.2. Cycloadditions de diénophiles porteurs de copules chirales	425
9.3.3. Cycloadditions de diènes porteurs de copules chirales	448
10. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES	455
10.1. Réarrangements sigmatropiques [2,3]	455
10.1.1. Réarrangements de carbanions en α - de l'oxygène	456
10.1.2. Réarrangements de carbanions en α - de l'azote et du soufre	461
10.1.3. Réarrangements sulfoxyde-sulfénate	463
10.2. Réarrangements sigmatropiques [3,3] thermiques	464
10.2.1. Réarrangement de Cope et d'oxy-Cope	466
10.2.2. Réarrangements de Claisen et apparentés	467
10.2.3. Réarrangements d'Aza-Claisen et analogues	469
10.3. Réarrangements sigmatropiques [3,3] catalysés	470

11. AUTRES RÉACTIONS CATALYSÉES PAR LES COMPLEXES DES MÉTAUX DE TRANSITION	475
11.1. Couplage d'organométalliques avec les dérivés vinyliques, aryliques et allyliques	475
11.1.1. Couplage avec des halogénures vinyliques	475
11.1.2. Couplage avec des halogénures aryliques	478
11.1.3. Couplage avec des dérivés allyliques	478
11.2. Isomérisation des amines allyliques	479
11.3. Substitutions allyliques par des nucléophiles azotés	480
11.4. Insertions de carbènes dans des liaisons C-H	482
11.5. Réaction de Pauson-Khand	484
Bibliographie	485
Index	535

Introduction

Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, les chimistes se sont efforcés de mettre au point des méthodes permettant l'accès aux molécules énantiomériquement enrichies. Cette finalité est d'autant plus justifiée que les molécules naturelles sont, pour la plupart, chirales et que leur activité physiologique ou pharmacologique dépend essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques, eux-mêmes chiraux, reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue. Ainsi, les peptides naturels appartiennent tous à la série L. L'aspartame (Figure I.1), dont le pouvoir sucrant élevé justifie sa large utilisation, a la configuration (S, S) alors que son isomère (S, R) est amer.

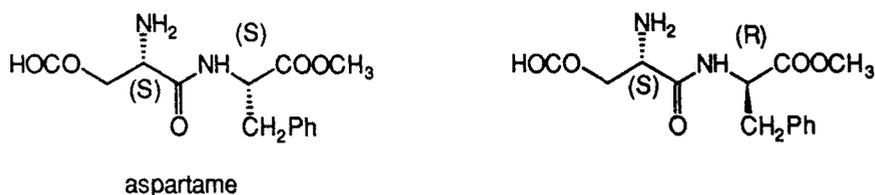


Figure I.1.

Le drame déclenché, dans les années 60, par l'administration de Thalidomide racémique (Figure I.2) aux femmes enceintes est un exemple probant de l'activité pharmacologique liée à la chiralité. En effet, si l'énantiomère (R) possède bien des propriétés analgésiques intéressantes, seul l'énantiomère (S) provoque les morts foetales et les malformations congénitales qui ont conduit aux graves problèmes que l'on sait.

Depuis cette période, les exigences de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse sont devenues beaucoup plus strictes : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être soigneusement évaluée et la commercialisation éventuelle d'un racémate n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure, sans effet secondaire. La différence d'activité biologique liée à la configuration absolue d'une molécule est illustrée par le cas de la (-)-physostigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase du cortex (Figure I.3) : l'isomère naturel est 700 fois plus puissant *in vitro* que son antipode obtenu par dédoublement du racémate de synthèse [B01]. Tout récemment, la mise au point de composés inhibiteurs de la

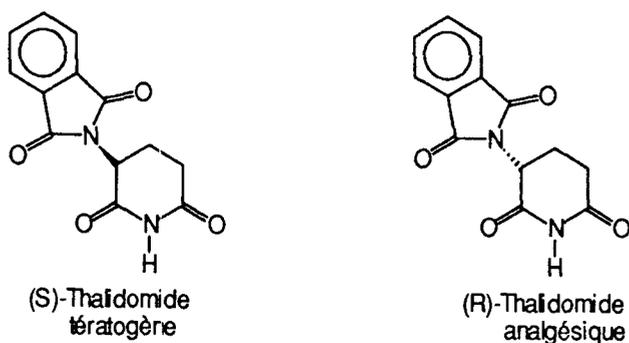


Figure I.2.

transcriptase inverse du virus HIV, responsable du SIDA, a ouvert une nouvelle possibilité de traitement de cette maladie. On a montré [VB01] que le triphosphate du (-)-carbovir (Figure I.3) est seul efficace, alors que son énantiomère a une activité antivirale insignifiante.

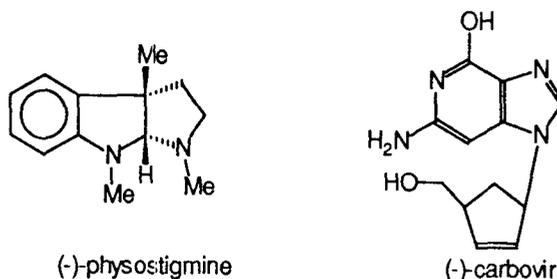


Figure I.3.

A partir de ces quelques exemples, on comprend l'essor extraordinaire qu'a connu ces dernières années la synthèse de molécules énantiomériquement « pures » ou, plus exactement, de haute pureté énantiomérique, puisque la détermination de cette dernière est liée à la précision des méthodes analytiques qui atteint actuellement plus de 99,5 % [RL02].

L'accès à ces molécules peut actuellement être réalisé de trois façons [S01] :

a) le dédoublement soit spontané (c'est ainsi que Pasteur a dédoublé les acides tartriques), soit à l'aide d'un réactif énantiomériquement pur ; dans ce dernier cas, il se forme deux diastéréoisomères dont les propriétés sont suffisamment différentes pour qu'ils puissent être aisément séparés par des méthodes conventionnelles telles que la cristallisation fractionnée ou la chromatographie : l'un d'eux, qui est purifié, est le précurseur de l'énantiomère désiré tandis que l'autre doit pouvoir être recyclé ou utilisé par ailleurs. Cette méthode est souvent

appliquée lorsqu'il s'agit de travailler à grande échelle [C01]. Le dédoublement peut également être « cinétique » [KF02] : tel est le cas des enzymes ou des abzymes qui reconnaissent un seul énantiomère d'un mélange racémique et en effectuent la transformation. Cette méthode connaît actuellement un important développement [C01, CS03, J01, K01, OO01, S02]. Ce dédoublement peut aussi être effectué par un réactif chiral énantiomériquement pur qui réagit avec chaque énantiomère d'un racémique à des vitesses suffisamment différentes pour modifier l'un d'eux et laisser l'autre inchangé. C'est sur ce principe qu'est basée la méthode de Horeau d'attribution de configuration des alcools par estérification par l'anhydride α -phénylbutyrique [KF02]. L'intérêt du dédoublement cinétique en synthèse asymétrique est particulièrement grand lorsque l'énantiomère non transformé se racémise rapidement dans le milieu réactionnel : tel est le cas de β -cétosters qui subissent une hydrogénation stéréosélective catalysée par des complexes du ruthénium porteurs de ligands chiraux grâce au dédoublement cinétique dynamique [NI01] (§ 6.2.1) ou des organomagnésiens secondaires dont le couplage avec les dérivés halogénés est catalysé par des complexes du nickel ou du palladium porteurs de ligands chiraux (§ 11.1). Seul ce dernier aspect du dédoublement cinétique sera abordé dans cet ouvrage.

b) l'utilisation d'un synthon chiral (« chiron »), le plus souvent une molécule d'origine naturelle. Celui-ci subit une série de transformations hautement stéréosélectives pour aboutir à l'énantiomère désiré [H02].

c) la création d'un centre chiral à partir d'un précurseur prochiral (synthèse asymétrique) qui peut également s'effectuer par voie enzymatique [C01, S01, WW01, TS01].

Par voie chimique, cette dernière opération peut être réalisée grâce à l'utilisation d'auxiliaires ou de ligands chiraux, soit par introduction de groupements chiraux G^* labiles sur le substrat à transformer, soit par par emploi de réactifs porteurs de substituants ou de ligands chiraux qui ne sont pas transférés sur le substrat, ou encore par utilisation de catalyseurs porteurs de ligands chiraux. Ces trois méthodes connaissent actuellement un développement remarquable. Leurs impératifs sont : des réactions hautement sélectives (régio-, stéréo- et énantiosélectivités $\geq 90\%$) et une mise en œuvre facile, notamment au niveau de la purification des énantiomères ou de leurs précurseurs. C'est pourquoi, dans certains cas, des méthodes un peu moins sélectives, nécessitant des températures proches de l'ambiante et des réactifs faciles d'accès, qui sont suivies d'une purification simple à effectuer, sont parfois préconisées.

La mise au point des premiers ligands chiraux des catalyseurs d'hydrogénation asymétrique remonte aux années 72-75 : cette chimie a connu et connaît encore un énorme développement. Une avancée tout à fait remarquable a été effectuée ces dernières années dans le domaine de l'emploi des réactifs chiraux : dans certains cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser ceux-ci en quantités stœchiométriques ; une quantité catalytique de ces derniers, plus réactifs, suffit pour effectuer une transformation qui a alors lieu en présence de quantités stœchiométriques du réactif achiral : comme exemple, on peut citer les réactions des

boranes (§ 2.3) ou des organozinciques (§ 2.5) coordonnés à des aminoalcools chiraux, ou encore l'époxidation des alcools allyliques ou la dihydroxylation asymétrique d'oléfines (§ 7.6 et 7.7). Un autre aspect de cette chimie est l'amplification de chiralité [KF02] : dans des conditions bien précises, l'emploi d'un réactif de pureté énantiomérique moyenne peut conduire à des produits dont l'excès énantiomérique est bien supérieur à celui du réactif (§ 2.5.1 et 6.10).

L'objectif du présent ouvrage est de tenter de faire le point sur l'utilisation d'auxiliaires et de ligands chiraux en synthèse et catalyse asymétriques en fonction des objectifs de sélectivité qui viennent d'être précisés [S01], c'est-à-dire la formation très préférentielle, lors d'une transformation chimique, d'un seul énantiomère ou de son précurseur.

Un chapitre de généralités sera consacré à un exposé général et succinct des différents principes qui régissent la stéréosélectivité. Le reste de l'ouvrage traitera des principales méthodes utilisées : les trois premiers chapitres décriront successivement les auxiliaires, les réactifs et les catalyseurs utilisés en synthèse asymétrique. Dans les chapitres suivants, les principales réactions seront passées en revue en essayant de préciser leurs limites d'application. Dans de nombreux cas, on fera référence à des revues mais les articles originaux seront fréquemment signalés, surtout lorsque les revues sont parues courant 1992. En ce qui concerne les principes généraux et les réactions les plus usuelles, on fait essentiellement référence au traité de Carey et Sundberg *Advanced Organic Chemistry* [CS05 et CS07], édition de 1991, et à la série publiée sous la direction de B. Trost et I. Fleming en 1991 *Comprehensive Organic Synthesis*. Enfin, quand il sera question d'entité chirale (substrat, réactif ou catalyseur), il sera sous-entendu que celle-ci est énantiomériquement pure (ou enrichie), sauf si l'on précise qu'elle est racémique.

La réalisation de cet ouvrage a été effectuée dans des conditions inhabituelles et je dois remercier les collaborateurs de mon ancien laboratoire d'Orsay qui m'ont facilité la tâche, plus particulièrement Robert Bloch et Yves Langlois qui en sont les directeurs, Tekla Strzalko, Marylise Calvié et Marie-Louise Verrier grâce à qui j'ai pu obtenir de nombreux documents. Les collègues chimistes de l'université d'Aix-Marseille centre de Saint-Jérôme, Michel Chanon en tout premier lieu, Maurice Santelli et Jean Marie Surzur, m'ont accueillie et aidée, tout comme les bibliothécaires et le personnel de la bibliothèque du centre de Saint-Jérôme : je leur en suis particulièrement reconnaissante. De nombreux collègues, au nombre desquels Dennis Curran, Scott Denmark, Léon Ghosez, Clay Heathcock, Ken Houk, Bernd Giese, Al Meyers, Barry Sharpless et Guy Solladié m'ont envoyé des *preprints* qui m'ont été fort utiles. Enfin, *last but not least*, Bob mon époux, non chimiste, a su s'initier à la saisie sur ordinateur du texte et des formules que j'avais manuscrites : sans sa compétence, sa disponibilité et sa patience, ce livre n'aurait probablement pas pu être mené à bien.

Jacqueline Seyden-Penne
Goult, avril 1993

Avertissement

Les conventions usuelles de la stéréochimie sont utilisées dans cet ouvrage [CS05h] :

- nomenclatures (R) et (S), Z et E, *Si* et *Re*, *syn* et *anti* [MC03].
- excès diastéréoisomériques (de) ou énantiomériques (ee) : (fraction molaire de l'isomère majoritaire — fraction molaire de l'isomère minoritaire) × 100.

Les connaissances de base de stéréochimie ne seront pas rappelées.

Liste des abréviations

Ac	acétyl
acac	acétylacétonyl
AIBN	azadiisobutyronitrile
Alk.	alkyl
cod	cyclooctadiényl
Cp	cyclopentadiényl
DBU	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undéc-7-ène
de	excès diastéréoisomérique
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMM	diméthoxyméthane
DMPU	N,N'-diméthyl-N,N'-propylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
Et	éthyl
EWG	groupement électroattracteur
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
i.Bu	isobutyl
i.Pr	isopropyl
LA	acide de Lewis
LAH	aluminohydrure de lithium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium
LICA	dicyclohexylamidure de lithium
m.CPBA	acide métachloroperbenzoïque
Me	méthyl
n.Bu	n.butyl
n.Pr	n.propyl
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
Np	naphtyl
Ph	phényl
Py	pyridine
s.Bu	butyl secondaire
t.Bu	tertiobutyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl
THF	tétrahydrofuranne
TMS	triméthylsilyl
Tol ou p.Tol	paratolyl
Ts	paratoluènesulfonyl

Généralités

G.1. APPLICATION DE LA THÉORIE DE L'ÉTAT DE TRANSITION À L'INDUCTION ASYMÉTRIQUE

L'interprétation de l'induction asymétrique repose sur la théorie de l'état de transition [CS07]. Dans un but simplificateur, on considérera que la réaction d'un substrat avec un réactif conduira, selon une même loi de vitesse, à deux diastéréoisomères des produits primaires de la réaction en quantités inégales. En effet, si le substrat Σ^* est porteur d'un groupe chiral, il se formera deux espèces, $\Sigma^*-\mathcal{R}$ et $\Sigma^*-\mathcal{Q}$ qui, après traitement du mélange réactionnel et coupure de la copule chirale, permettront d'obtenir une molécule cible Γ^* énantiomériquement enrichie. Un exemple de ce type de processus, en l'occurrence la réaction d'un organométallique sur un α -cétoester d'alcool chiral (§ 6.5.2), est porté Figure G.1.a : les produits primaires de la réaction sont des alcoolates métalliques, le traitement, une hydrolyse et la coupure de la copule chirale, une réduction par LAH. Si c'est le réactif qui est porteur d'un groupe chiral, le produit primaire de la réaction aura incorporé ce résidu et un traitement ultérieur conduira à la molécule énantiomériquement enrichie. L'exemple porté Figure G.1.b consiste en la réaction d'un aldéhyde avec un allylborane chiral : les produits primaires de la réaction sont des boronates qui sont transformés en un alcool énantiomériquement enrichi par action de H_2O_2 en milieu alcalin (§ 6.6.1). Lorsque la réaction est catalysée par un acide ou une base de Lewis chiraux, un des partenaires de l'état initial à prendre en considération est alors le complexe réactif-catalyseur ou substrat-catalyseur. De même, en ce qui concerne les réactions catalysées par les métaux de transition, on envisagera la formation de complexes diastéréoisomères. Dans chaque situation, le raisonnement sera analogue.

G.1.1. Réactions en une étape (réactions élémentaires)

Le schéma énergétique lié à la formation de l'un ou l'autre diastéréoisomère est porté Figures G.2 et G.3. Dans le premier exemple, $\Sigma^*-\mathcal{Q}$ est plus stable que $\Sigma^*-\mathcal{R}$ (Figure G.2.a) alors que c'est l'inverse dans le second (Figure G.2.b) ; cependant dans les deux cas, le niveau énergétique de l'état de transition $[\Sigma^*-\mathcal{Q}]^\ddagger$ est plus bas que celui de $[\Sigma^*-\mathcal{R}]^\ddagger$. En d'autres termes, si la réaction est sous contrôle cinétique, $\Sigma^*-\mathcal{Q}$ sera toujours formé de façon prépondérante alors que sous contrôle thermodynamique, $\Sigma^*-\mathcal{Q}$ sera prépondérant dans le premier exemple et $\Sigma^*-\mathcal{R}$ dans le second : on peut alors obtenir au choix l'un ou l'autre isomère selon le contrôle de la réaction, en sélectionnant à bon escient les condi-

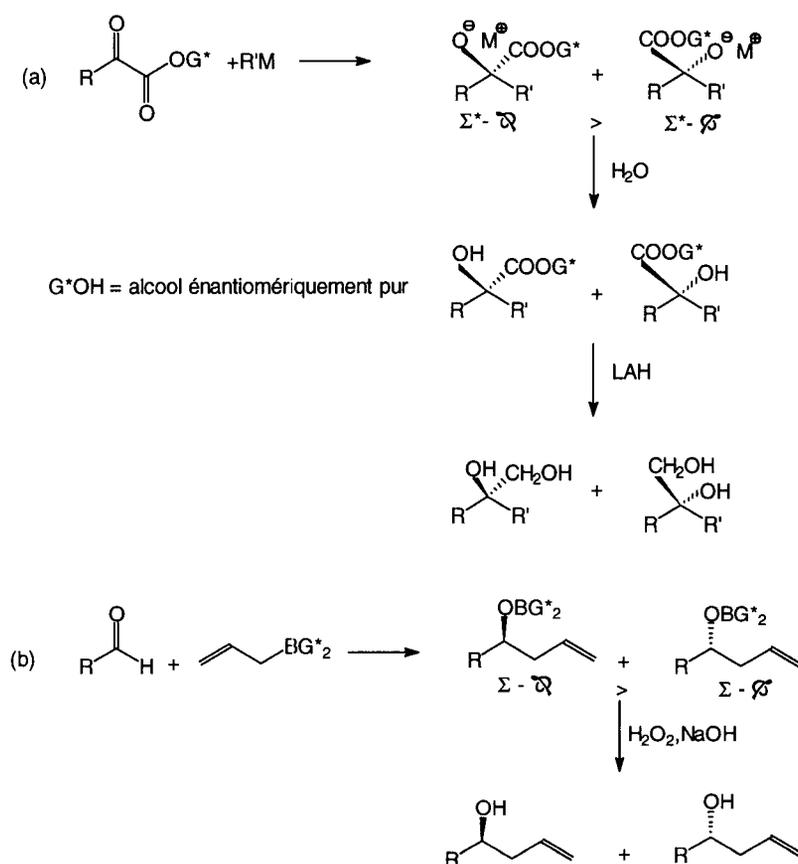


Figure G.1.

tions expérimentales. Il faut néanmoins souligner que, dans la plupart des cas, les réactions ont lieu sous contrôle cinétique et que la sélectivité de la réaction dépend de la différence d'enthalpie libre des deux états de transition $\Delta\Delta G^\ddagger = G^\ddagger_{\Sigma^*-\delta} - G^\ddagger_{\Sigma^*-\delta'}$ qui est donnée par la relation :

$$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta\Delta H^\ddagger - T \Delta\Delta S^\ddagger$$

Il apparaît donc un terme enthalpique et un terme entropique dans cette expression : dans la plupart des cas, c'est le terme enthalpique qui est prédominant. Néanmoins, le terme entropique peut ne pas être négligeable et même dans certains cas devenir prépondérant en fonction des conditions de la réaction [BS01] : la sélectivité observée peut alors être inversée au-dessus d'une température dite isocinétique où $\Delta\Delta H = T \Delta\Delta S$ (phénomène d'isoinversion). Cet aspect de la réactivité, assez peu fréquent néanmoins, est observé surtout lors de réactions multiétapes (*vide infra*).

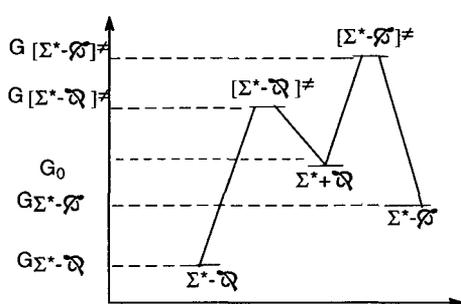


Figure G.2.a.

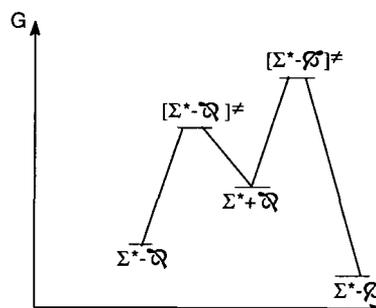


Figure G.2.b.

Le rapport des produits formés est donné par la relation :

$$\frac{[\Sigma^*-R]}{[\Sigma^*-R^*]} = e^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

Ce rapport dépend par conséquent de la température : le plus souvent, à un abaissement de cette dernière correspond une augmentation de sélectivité. Il faut souligner que les différences d'enthalpie libre ($\Delta\Delta G^\ddagger$) mises en jeu sont faibles vis-à-vis de la plupart des enthalpies libres d'activation (ΔG^\ddagger). Le tableau G.1 donne les valeurs calculées à + 25°C pour des équilibres comparables [E04].

Tableau G.1.

Rapport	de	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal./mole)
1	0	0.00
3	50	0.65
9	80	1.30
19	90	1.74
99	98	2.72
99.9	99.8	4.09

G.1.2. Réactions multiétapes (réactions dites composites) [BM07]

Il est bien évident que lors de réactions multiétapes, la stéréosélection peut ne pas s'effectuer lors de l'étape cinétiquement déterminante, d'où la nécessité d'une analyse rigoureuse du mécanisme réactionnel.

Par exemple, la formation d'une espèce intermédiaire unique I* peut être l'étape cinétiquement déterminante d'un processus réactionnel, tandis que l'attaque de l'une ou l'autre face prochirale de cette entité est celle où se détermine la stéréosélection : le schéma énergétique est analogue, en ce qui concerne la stéréosélection, aux schémas précédents à ceci près qu'il faut prendre en considération l'interaction du couple intermédiaire I*/réactif R pour l'établir (Figure G.3).

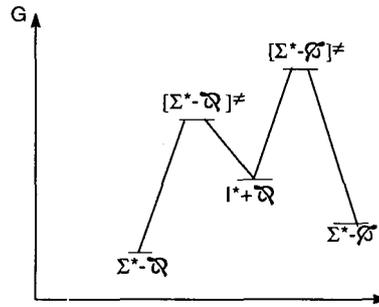


Figure G.3.

Une situation qui peut poser problème consiste en la formation réversible de deux intermédiaires I_1^* et I_2^* stéréoisomères, qui conduisent respectivement aux produits primaires de la réaction $\Sigma^* - \mathcal{R}$ et $\Sigma^* - \mathcal{S}$. Là encore, deux cas sont à envisager selon que l'intermédiaire le plus stable I_1^* conduit ou non à l'isomère cinétiquement favorisé (Figures G.4.a et G.4.b). Le schéma cinétique correspondant à ce type de situation sera alors celui de la Figure G.4.c.

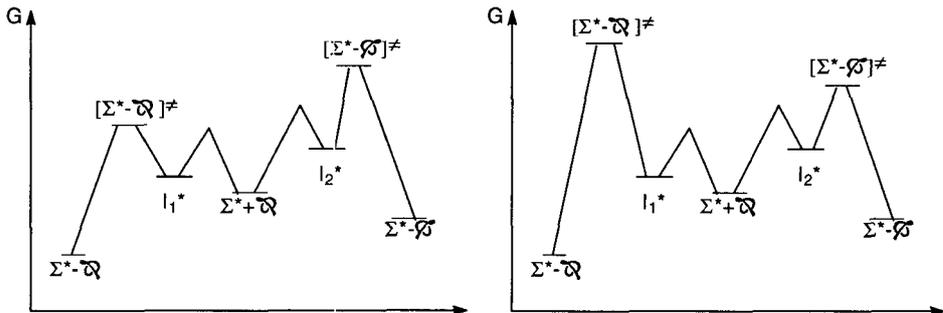


Figure G.4.a.

Figure G.4.b.

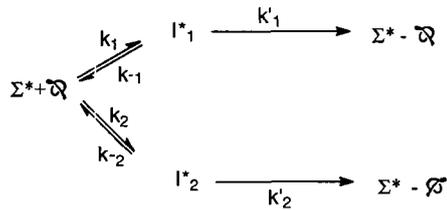


Figure G.4.c.

Le principe de Curtin-Hammett (*vide infra*) peut s'appliquer à ce système à la condition que les constantes de vitesse k'_1 et k'_2 soient petites devant k_1 , k_2 , k_{-1} , k_{-2} : une analyse cinétique du processus permet de montrer que sa sélectivité ne dépend que de la différence de niveau énergétique entre les états de transition $[\Sigma^*-\overline{\mathcal{O}}]^\ddagger$ et $[\Sigma^*-\overline{\mathcal{O}}]^\ddagger$, si bien que le rapport des diastéréoisomères formés est le même que précédemment :

$$\frac{[\Sigma^*-\overline{\mathcal{O}}]}{[\Sigma^*-\overline{\mathcal{O}}]} = e^{-\Delta\Delta^\ddagger/RT}$$

Dans certaines situations, les rapports des constantes de vitesse des différents stades ne vérifient pas ces relations. Scharf et coll. [BS01] ont notamment analysé des processus au cours desquels l'un des intermédiaires se décompose en réactifs ($k \gg k'$) beaucoup plus rapidement que l'autre ($k < k'$) : selon que l'intermédiaire le plus stable I_1^* est ($k'_1 > k'_2$) ou n'est pas ($k'_1 < k'_2$) le plus réactif, les schémas énergétiques correspondent aux Figures G.5.a et G.5.b. Les variations relatives des constantes de vitesse ou d'équilibre font que ces systèmes donnent fréquemment lieu au phénomène d'isoinversion sous dépendance de la température et/ou de la pression, le facteur entropique pouvant devenir prépondérant. Il est difficile alors de préciser les rapports des produits formés, qui répondent à un système complexe d'équations : l'hydrogénation des doubles liaisons catalysée par les complexes du rhodium peut être interprétée par un schéma de ce type [BS01] : dans des conditions de température et de pression bien précises, Halpern a montré que le complexe intermédiaire le moins stable est le plus réactif (§ 7.1).

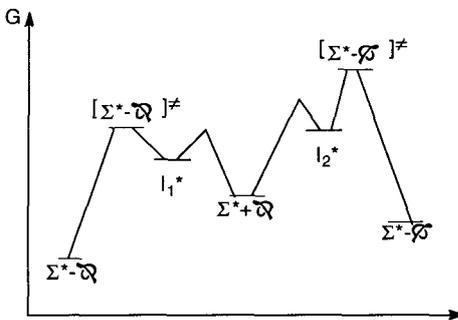


Figure 5.a.

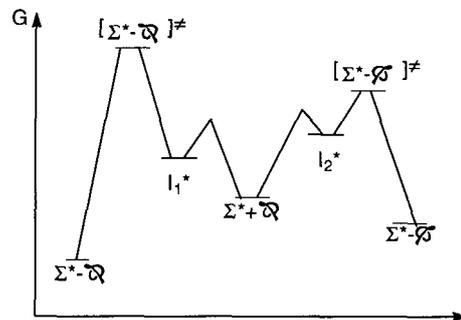


Figure 5.b.

G.2. EFFETS STÉRÉOÉLECTRONIQUES ET POLAIRES

Lors de l'approche du substrat par le réactif, des interactions attractives et des interactions répulsives vont s'établir : la discrimination entre les deux états de transition sera fonction de l'importance relative des unes et des autres. Au

contraire des réactions enzymatiques qui sont essentiellement contrôlées par des interactions attractives de reconnaissance du site, l'induction asymétrique par voie chimique dépend le plus souvent de différences d'interactions répulsives [TC01].

G.2.1. Interactions liantes

L'interaction de formation de la (les) nouvelle(s) liaison(s) est une interaction attractive. Elle met en jeu des interactions orbitales, les plus importantes étant les interactions frontalières [F04] et plus particulièrement entre orbitales haute occupée (HO) du nucléophile et basse vacante (BV) de l'électrophile, en ce qui concerne les réactions polaires, ou avec des orbitales monooccupées (SO) pour les réactions radicalaires. Plus proches seront les niveaux énergétiques de ces orbitales, plus faibles seront les enthalpies d'activation. L'approche des réactifs se fera de façon à favoriser les recouvrements en phase et à minimiser les recouvrements en opposition de phase. Des interactions orbitales secondaires peuvent également se produire. C'est ainsi qu'est interprétée la directionnalité de l'approche des nucléophiles vers les liaisons π selon un angle obtus, approche dite Dunitz-Burgi [BD11] : recouvrement en phase de l'orbitale haute occupée du nucléophile avec un seul lobe de l'orbitale π^* de la double liaison (accompagnée dans le cas des carbonyles par une répulsion avec les paires libres de l'oxygène) (Figure G.6.a) [HP01, A03]. Des considérations analogues permettent d'interpréter l'attaque des électrophiles ou de radicaux électrophiles sur les doubles liaisons selon un angle aigu pour maximiser le recouvrement de l'orbitale frontière du réactif avec l'orbitale haute occupée de l'oléfine [HP01] (Figure G.6.a). Ces approches ont été étayées par des calculs *ab initio* de structures de transition, effectués sur les réactions-modèle (une structure de transition est un point-selle qui sépare deux minima d'énergie sur une surface d'énergie potentielle théorique : il est relié à l'état de transition qui est, lui, défini par la thermodynamique [HL05]).

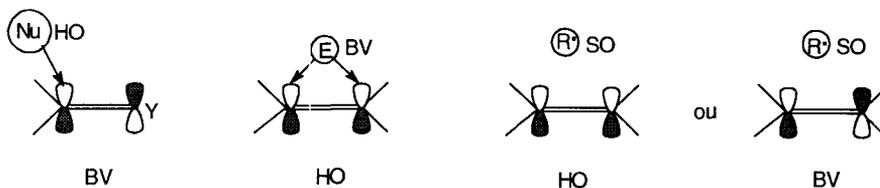


Figure G.6.a.

La présence de substituants sur l'un ou l'autre des réactifs peut influencer le niveau énergétique des orbitales frontière et/ou la géométrie des sites réactionnels. Ainsi, la présence de substituants électrodonneurs sur un atome situé en α d'une double liaison en position *anti* provoquera, par interaction σ - π , un relève-

ment du niveau énergétique de l'orbitale HO de cette double liaison, d'où une réactivité électrophile accrue [HP01, FI02] (Figure G.6.b). *A contrario*, un groupement électroattracteur situé dans cette même position abaissera le niveau de cette orbitale par interaction $\sigma^*-\pi$, ce qui provoquera l'effet inverse. En ce qui concerne le niveau énergétique des orbitales BV des doubles liaisons, celui-ci sera relevé par interaction $\sigma-\pi^*$ et abaissé par interaction $\sigma^*-\pi^*$, d'où une moindre ou une meilleure réactivité nucléophile [HP01, A03] (Figure G.6.c).

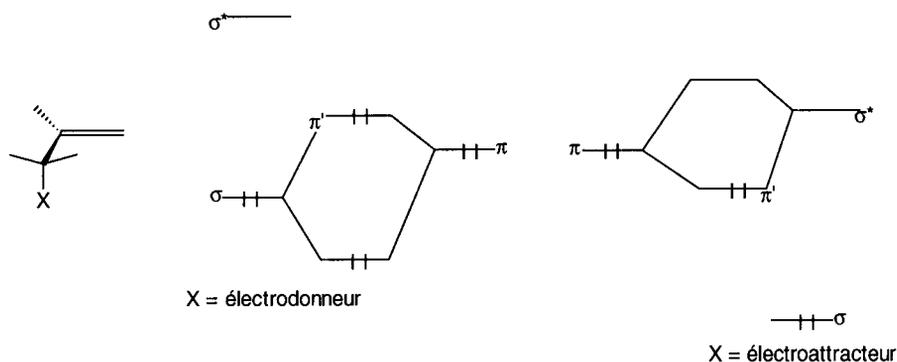


Figure G.6.b.

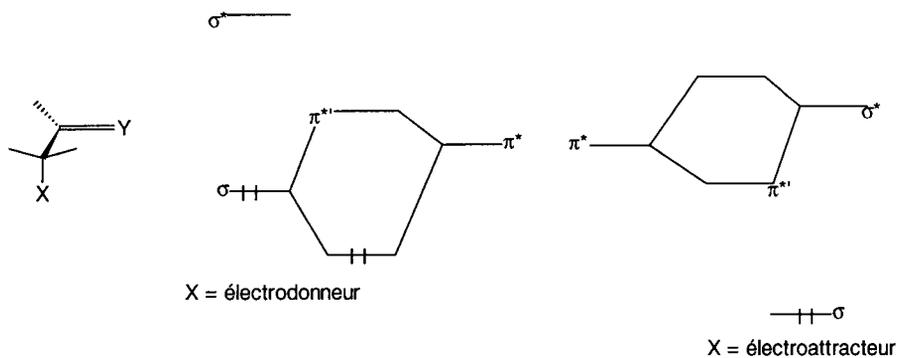


Figure G.6.c.

Les déformations des molécules peuvent induire des distorsions des orbitales : par exemple, Seebach et coll. [SZ03] ont montré que les dioxanones **1** présentent à l'état fondamental une pyramidalisation du carbone 4 en direction du carbone 2, situé au-dessus du plan moyen du cycle. Lors de l'attaque de ces molécules par un nucléophile, cette distorsion est amplifiée à l'état de transition et la réaction est stéréodirigée par contrôle purement électronique (Figure G.7).

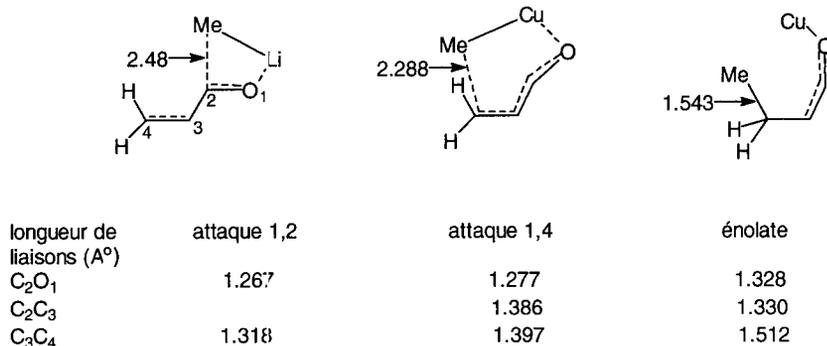


Figure G.6.d.

De façon générale, les interactions seront plus ou moins importantes selon la position de l'état de transition sur les coordonnées réactionnelles. Celui-ci pourra, en première approximation, être considéré comme :

- très précoce si le degré de formation de la nouvelle liaison est faible (environ 2,5 à 3 fois la longueur de la nouvelle liaison en cours de formation) : les orbitales des réactifs seront peu perturbées et la conformation de ceux-ci sera la même qu'à l'état initial (*vide infra*). Ces états de transition seront relativement faciles à déformer et les interactions stériques seront moins importantes, toutes autres choses égales par ailleurs, que dans le cas suivant. Cette situation se rencontre notamment pour certaines réactions radicalaires.
- précoce : le degré de formation de la nouvelle liaison sera plus avancé (1,5 à 2 fois sa longueur) mais les réactifs maintiendront l'essentiel de leurs caractéristiques orbitales. Contrairement au cas précédent, ces états de transition seront plus rigidifiés, surtout en ce qui concerne la directionnalité de l'attaque. La conformation réactive pourra toutefois être différente de celle des espèces à l'état initial (*vide infra*), notamment pour améliorer des recouvrements orbitales favorables ou éviter des répulsions entre orbitales occupées. Cette situation est celle qui prévaut, par exemple, lors de l'attaque des doubles liaisons C=O par les nucléophiles [WH03, WH04, WH05, WT02, A03] où il a été montré qu'un substituant électroattracteur placé en *anti* sur le carbone voisin du site réactionnel abaisse, par interaction $\pi^*-\sigma^*$, le niveau énergétique de l'orbitale basse vacante π^* du site électrophile et favorise donc cette géométrie d'attaque (*vide infra*) [A03, WT02] (Figure G.6.c). Aux états de transition précoces correspond ce qu'on convient d'appeler un contrôle par approche stérique (*Steric Approach Control*).
- tardif : le degré de formation de la nouvelle liaison est très avancé à l'état de transition et celui-ci ressemble au produit primaire de la réaction : on a alors un contrôle par formation du produit (*Product Development Control*),

bien que la réaction ne soit pas sous contrôle thermodynamique : c'est le cas de certaines réactions d'addition conjuguée aux α -étones dont l'état de transition est plutôt proche des énolates [DM07]. A titre d'exemple sont reportées Figure G.6.d les structures de transition les plus stables calculées par Dorigo et Morokuma pour l'attaque de MeLi ou de MeCu sur l'acroléine [DM07] : la liaison C-C qui se forme est plus longue dans le premier cas (attaque du carbonyle) que dans le second (addition conjuguée).

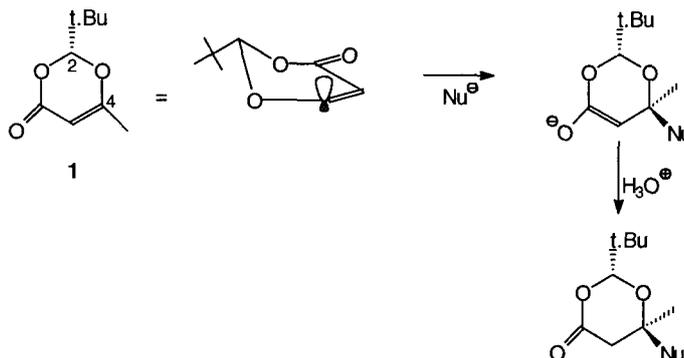


Figure G.7.

G.2.2. Interactions non liantes

L'interaction non liante généralement la plus importante est due aux répulsions entre orbitales occupées (effet dits stériques) et dépend de facteurs géométriques (distances, angles) : c'est pourquoi on admet que l'approche des réactifs s'effectue par leurs faces « les moins encombrées stériquement ».

L'estimation de ces interactions lors des états de transition, ou des structures de transition, considérés comme des supermolécules [HL05] est effectuée par la méthode qui est appliquée à l'analyse conformationnelle [CS07]. L'énergie mise en jeu et qui doit être minimisée est la somme de quatre contributions :

$$E = E_r + E_\theta + E_\phi + E_d$$

La première contribution E_r est associée à l'élongation ou à la compression des liaisons existantes par rapport à l'état initial. La seconde E_θ est associée à la distorsion angulaire. La troisième E_ϕ , particulièrement importante, est l'énergie de torsion : elle prend en compte d'une part les répulsions entre les liaisons existantes du réactif et du substrat (orbitales occupées), maximales lorsque celles-ci sont éclipsées, et d'autre part de la répulsion entre ces mêmes liaisons et la (les) liaison(s) en cours de formation. De ce fait, les modèles d'états de transition proposés sont tels que l'approche des réactifs a lieu de façon que ces liaisons soient, autant que faire se peut, décalées et présentent le minimum d'interactions de type

gauche [CS07, E04] et que la (ou les) nouvelle(s) liaison(s) se forme(nt) de façon à minimiser l'énergie de torsion qui y est (sont) associée(s). Schleyer [S16] avait déjà souligné l'importance des effets de torsion mais c'est Felkin qui, le premier [CF04], en a tiré les conséquences pour interpréter l'attaque des composés carbonyles par les nucléophiles anioniques. La quatrième contribution E_d , appelée force de dispersion, prend en compte l'interaction attractive ou répulsive entre atomes non chargés et est difficile à évaluer. S'ajoutent à ces contributions, souvent déterminées par des calculs de mécanique moléculaire [CS07], les éventuelles répulsions avec les paires d'électrons libres (répulsions entre orbitales occupées) et les interactions électrostatiques entre espèces chargées et/ou dipolaires qui peuvent être décisives et ne sont estimées que par calcul *ab initio* [WH04, WP01, WT02].

A titre d'exemple, on peut rappeler les résultats de Felkin et coll. [CF04] sur la réduction des cyclohexanones par LAH : l'attaque axiale prépondérante s'interprète par la minimisation de l'effet de torsion lors de la formation de la liaison C-H sur cette face, l'état de transition étant proche des réactifs (Figure G.8.a). Les calculs de Anh et Eisenstein [A03] puis de Houk et coll. [WH05] corroborent cette interprétation. Ces derniers auteurs ont également précisé l'influence des déformations du cycle, des effets polaires et des effets électrostatiques sur ce type de réactions [WH03, WH04, WP01, WP02, WT02] (Figure G.8.b). Ainsi, l'attaque axiale de l'ion hydruure sur la fluorocyclanone rigide **2**, dont le substituant est axial, est plus favorisée que si ce substituant est en position équatoriale ou si c'est un hydrogène, en raison d'interactions polaires et électrostatiques plus importantes. Les modèles d'états de transition des réactions de formation de liaison carbone-carbone, telles que l'aldolisation (§ 6.8) ou la réaction de Michaël (§ 7.12), tiennent également compte de ces impératifs, notamment de la position décalée des liaisons des réactifs : deux modèles sont portés Figure G.8.c [SG01, LP01, AT01].

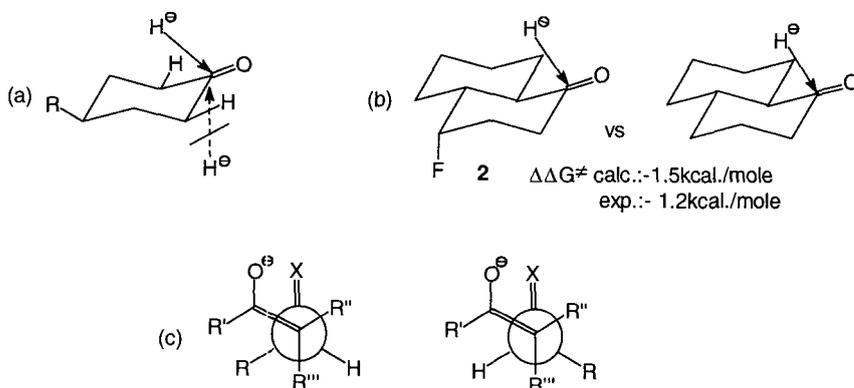


Figure G.8.

Lorsque réactif et substrat sont porteurs d'insaturations (doubles ou triples liaisons, systèmes aromatiques), il peut s'établir des interactions π -donneur — π -accepteur ou d'empilement π , stabilisantes, qui pourront diriger l'attaque d'une des faces du substrat et mimer ainsi les systèmes enzymatiques : Guetté et coll. [CG10] avaient tenté de mettre à profit ce type d'interactions pour effectuer des réductions asymétriques d'arylcétones par des organomagnésiens à squelette chiral. Récemment Corey et coll. [CL05, CM04] ont élaboré des acides de Lewis chiraux à squelette du tryptophane **3** (§ 3.2.1 et 9.3) qui mettent en jeu ces interactions lors de leur complexation avec des aldéhydes α,β -insaturés (Figure G.9.a). L'application de ce concept aux états de transition des cycloadditions [4+2] est controversée, l'énergie stabilisante mise en jeu pouvant être trop peu importante [LB02, TC01, TH03, TR01] (§ 9.3).

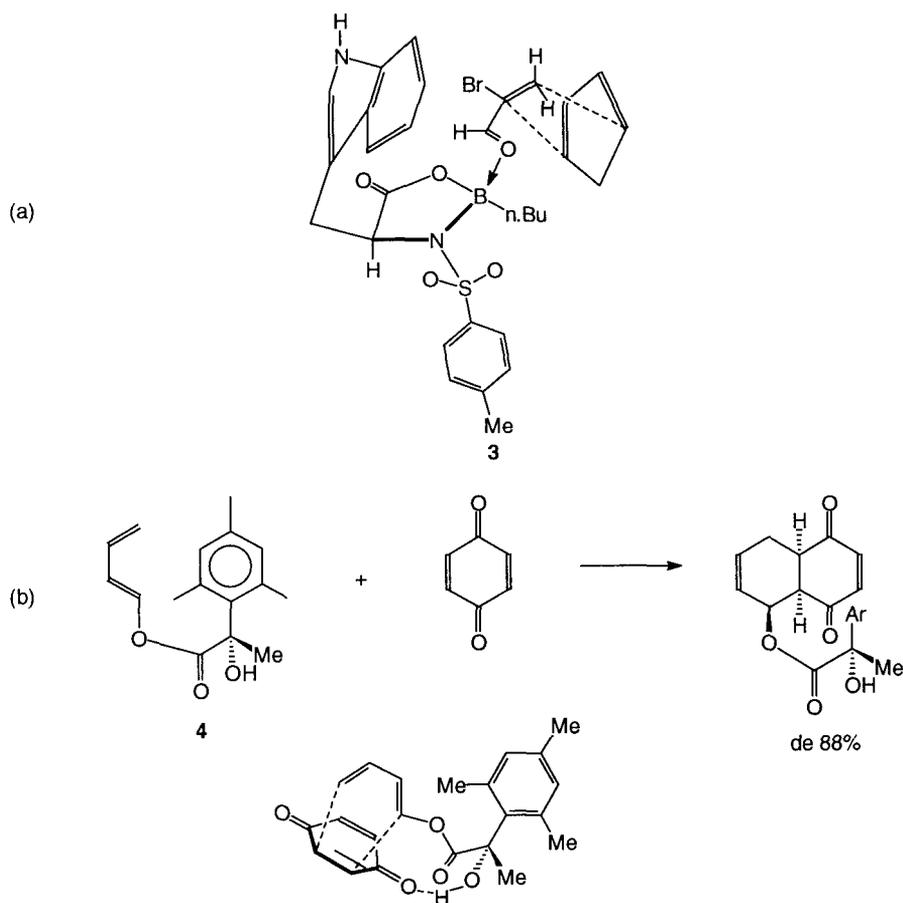


Figure G.9.

L'établissement de liaisons hydrogène inter- ou intramoléculaires est également un facteur stabilisant : Thornton et coll. [TC01] ont montré que tel était le cas en réaction de Diels-Alder asymétrique avec des diènes chiraux tel que **4** (Figure G.9.b) : la possibilité de liaison hydrogène induit une réaction qui est stéréosélective alors que, lorsque l'alcool est transformé en éther silylé, la réaction n'a pas lieu. Il est évident que l'établissement de cette liaison hydrogène impose au diène d'adopter une conformation privilégiée et provoque une rigidification du système (*vide infra*).

G.3. EFFETS CONFORMATIONNELS

Lorsque le réactif et/ou le substrat sont conformationnellement mobiles, l'établissement, selon la conformation mise en jeu, d'interactions stabilisantes imposera au système l'adoption de conformations privilégiées à l'état de transition ; cette éventualité a été envisagée précédemment lorsqu'on a fait mention d'interactions π - π ou de liaisons hydrogène. On peut considérer, dans un but simplificateur, que, selon la conformation mise en jeu, on forme l'un ou l'autre produit primaire diastéréoisomère Σ^* - \mathcal{F} ou Σ^* - \mathcal{D} . Le schéma cinétique sera alors celui de la Figure G.10.a. Dans la mesure où la barrière d'interconversion conformationnelle est faible vis-à-vis des enthalpies libres d'activation (k'_1 et $k'_2 \gg k_1, k_2, k_{-1}, k_{-2}$), le principe de Curtin-Hammett s'applique [CS07, S17] : la sélectivité de la réaction ne dépend alors que de la différence d'enthalpie libre des deux états de transition.

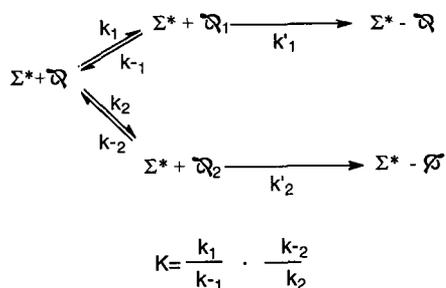


Figure G.10.a.

$$\frac{[\Sigma^* - \mathcal{D}]}{[\Sigma^* - \mathcal{F}]} = K \frac{k'_1}{k'_2} = e^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

Là encore existent deux possibilités, selon que le conformère le plus stable, soit \mathcal{F}_1 , est (Figure G.10.b) ou non (Figure G.10.c) le plus réactif. Par conséquent, il faudra estimer les effets conformationnels sur les états (ou les structures) de transition, sauf si la barrière d'interconversion devient plus élevée que

l'enthalpie libre d'activation, auquel cas la réaction s'effectuera sur le conformère le plus stable [S17]. Si les constantes de vitesse sont voisines, le schéma cinétique devient beaucoup plus complexe [S17].

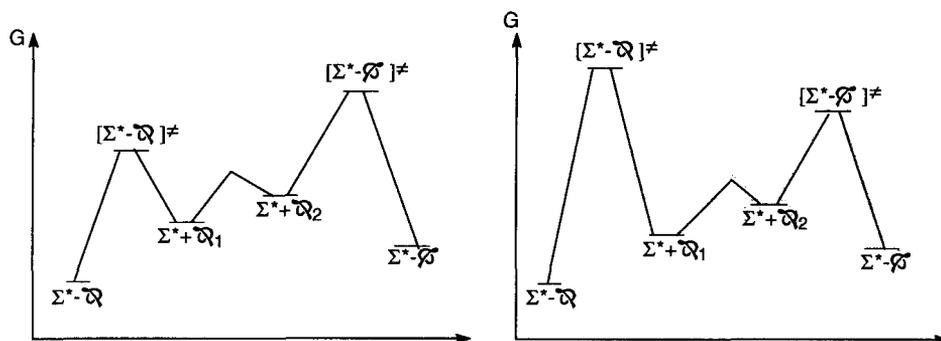


Figure G.10.b.

Figure G.10.c.

Les conformations privilégiées des réactifs et des substrats à l'état initial ont été déterminées ou calculées dans de nombreux cas. Outre les interactions déjà exposées plus haut, une interaction importante dans le domaine conformationnel est la tension allylique A (1,3) proposée par F. Johnson en 1968 [H06, BH03]. La conformation privilégiée des systèmes allyliques-3-substitués est telle que les liaisons simples C-R' et C-R'' sont décalées par rapport à la double liaison C=C afin de minimiser les interactions gauche. Si R=H, la différence d'énergie entre les conformations peuplées C₁ et C₂ (R'=R''=Me) est de 0.73 kcal/mole. Par contre, si R=Me, cette différence devient supérieure à 4 kcal/mole, la conformation C₃ se situant alors 3.4 kcal/mole au-dessus de la première (Figure G.11.a). Les barrières d'interconversion de ces conformations dépendent essentiellement de la structure des molécules ou des espèces. Les amides ont un comportement analogue puisque la liaison C-N a un caractère double prononcé et que la barrière de rotation autour de cette liaison peut être élevée. C'est ainsi qu'on interprète la formation privilégiée d'énolates d'amides-Z, les énolates-E, plans, présentant une forte interaction A (1,3) (Figure G.11.b). Seebach et coll. [SL02] ont montré que les amides cycliques, tels que **5**, présentent un azote pyramidal pour minimiser l'interaction A (1,3), le cycle étant en conformation tordue et le groupe t-Butyl pseudoaxial (Figure G.11.c).

Les effets stériques, polaires ou les interactions A (1,3) peuvent être semblables à l'état initial et à l'état de transition, la formation de la (des) nouvelle(s) liaison(s) n'apportant pas de modifications importantes à la différence relative d'énergie des deux systèmes : ainsi la pyramidalisation de **5** est maintenue à l'état de transition, ce qui influence considérablement la sélectivité des réactions effectuées à partir de ce type de molécules (§ 5.2.2.3). Dans certains cas, au contraire,

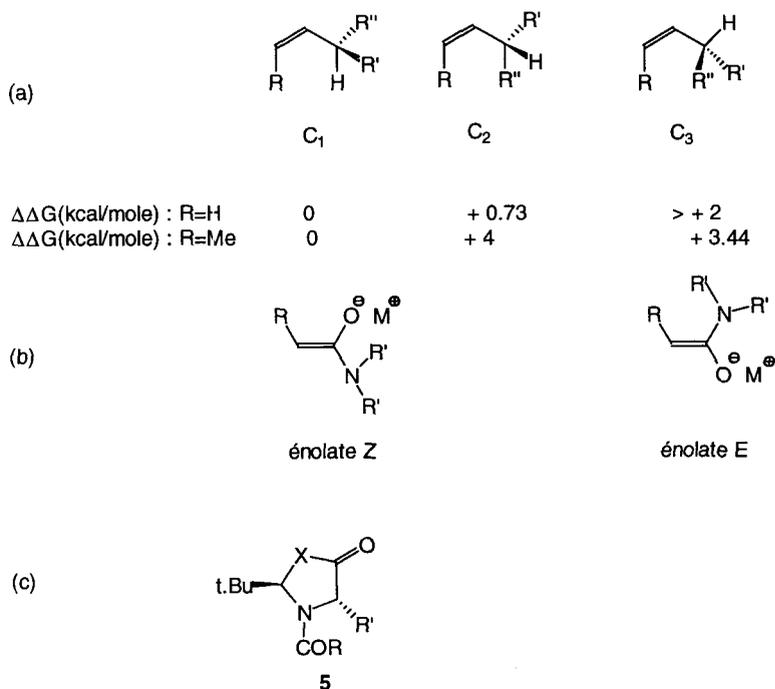


Figure G.11.

une des conformations déstabilise plus que l'autre l'état de transition qui lui est associé, d'où la nécessité d'une analyse précise du processus réactionnel.

Parmi les processus réactionnels où la conformation du réactif ou du substrat à l'état de transition n'est pas celle de l'état initial (ce qui correspond au schéma énergétique de la Figure G.10.c) ou au contraire est identique à celle de l'état initial (Figure G.10.b), deux exemples seront exposés ci-après plus en détail : l'addition de nucléophiles anioniques aux composés carbonyles α -chiraux (modèles de Cram et de Felkin-Anh) et la réaction de boronates allyliques α -chiraux avec les aldéhydes.

La réaction des nucléophiles anioniques avec les cétones ou les aldéhydes α -chiraux, racémiques ou non, conduit à deux alcoolates diastéréoisomères **6** et **7** selon que c'est l'une ou l'autre face de la double liaison C=O prochirale qui est attaquée (Figure G.12). Dès 1952, Cram [CS07] a considéré que le nucléophile s'approche préférentiellement du côté du substituant le plus petit (R_s) de la cétone sous la conformation C₁. Ultérieurement, Felkin a fait l'hypothèse que l'attaque nucléophile s'effectue sur la face opposée au groupe le plus volumineux (R_L) ou le plus polaire (R_p), la conformation privilégiée du composé carbonyle à l'état de transition étant alors C₂. Cette approche a été corroborée par les calculs de Anh et Eisenstein [A03] puis de Houk [WH05, WT02] : le modèle dit

de Felkin-Anh, mettant en jeu l'approche Dunitz-Bürgi (*vide supra*), rend compte de nombreux résultats. L'état de transition, orienté, est précoce, les interactions de torsion sont minimisées. Lorsque l'un des substituants est polaire (R_p), il possède une orbitale σ^* basse en énergie et il peut s'établir une interaction orbitale $\pi^*-\sigma^*$ à condition que la liaison C- R_p soit perpendiculaire à la liaison C=O ; cela provoque un abaissement du niveau énergétique de l'orbitale BV [FK04] (Figure G.6.c). Des calculs plus élaborés montrent qu'il se développe en fait une interaction stabilisante au niveau de la structure de transition entre l'orbitale σ de la liaison en cours de formation et l'orbitale σ^* de la liaison C- R_p pour cette seule conformation [A03, WH05, WP02]. Au nombre des groupes polaires (halogènes, éthers, CN, amides, esters, etc.) il faut également inclure les substituants aromatiques. On a montré que la conformation privilégiée des aldéhydes ou des cétones α -chiraux est telle que le groupe carbonyle est éclipsé par la liaison C-alkyle (C-Me) ou est antiparallèle à la liaison C-Cl [FK04, KF06] ; les conformations les plus stables du propionaldéhyde, du chloroacétaldéhyde et du 2-chloropropionaldéhyde sont indiquées Figure G.13. Cela implique que la conformation du composé carbonyle soit différente à l'état de transition et à l'état initial. L'interprétation de l'effet antipériplanaire de la liaison C- R_L du modèle de Felkin-Anh a donné lieu à des controverses : le calcul de la structure de transition de la réaction LiH ou NaH avec le propanal indique que la conformation favorisée est celle où le méthyle est gauche du carbonyle (Figure G.13), mais la différence d'énergie avec les structures de transition impliquant les autres conformations est faible [FK04, WH04, WP01, WT02]. Toutefois, les récents calculs de Eksterowicz et Houk [EH02] montrent que la structure de transition de plus basse énergie pour la réaction $\text{LiH} + \text{MeCOCHMe}_2$ correspond bien au modèle de Felkin-Anh (Figure G.13).

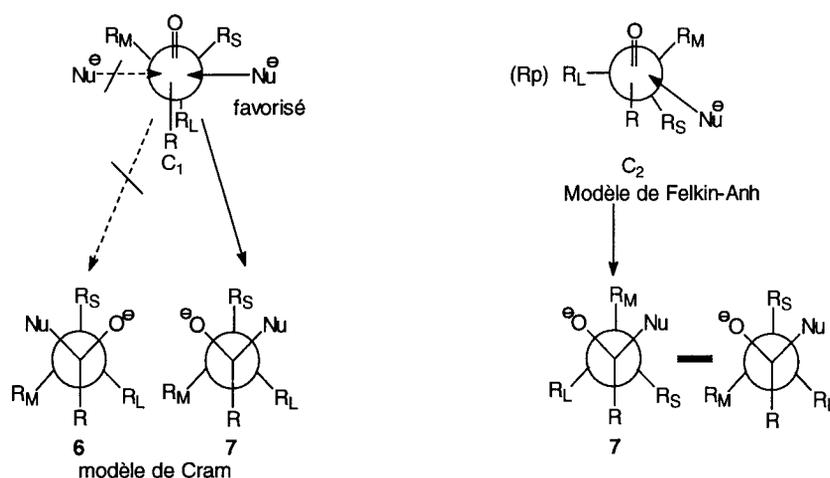


Figure G.12.

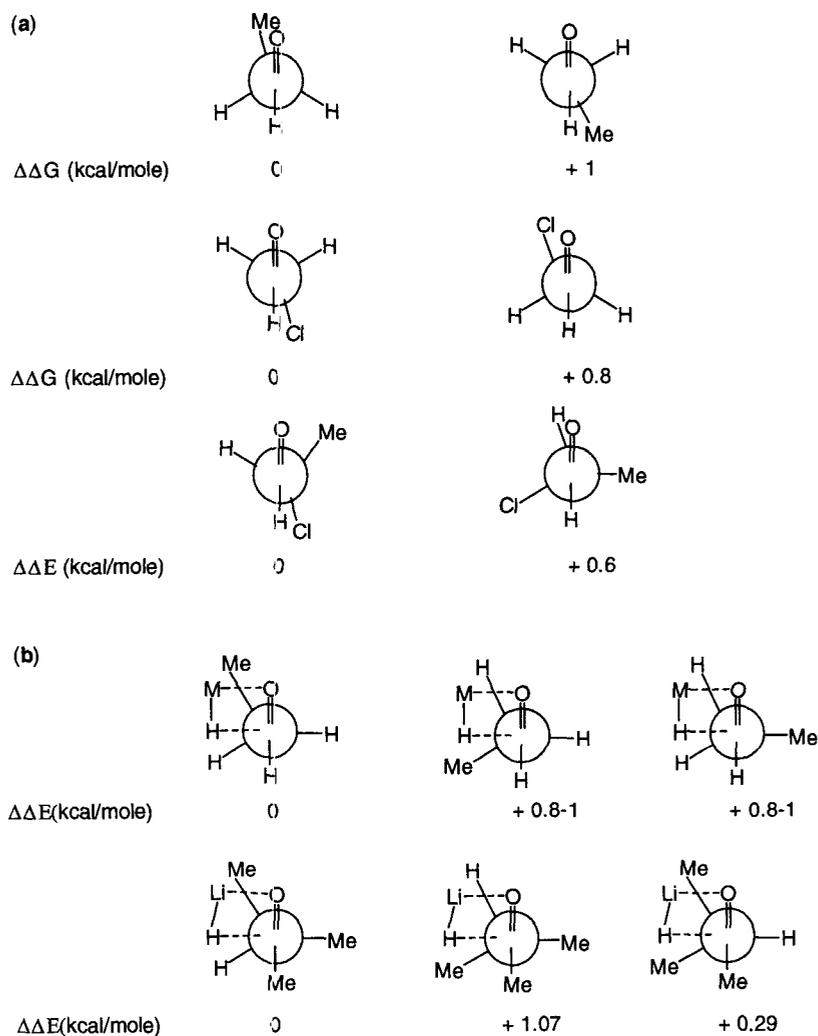


Figure G.13.

Giese et Curran [GD02] ont examiné la stéréosélectivité du transfert d'hydrogène sur des sites radicalaires prochiraux analogues aux systèmes cétoniques précédents (Figure G.14) : la sélectivité observée correspond à un état de transition précoce où la conformation du radical **8** déterminée par RPE et par le calcul est, cette fois-ci, la même à l'état initial et à l'état de transition [EH02, DD03] ; le calcul montre que celui-ci se situe plus tard sur les coordonnées réactionnelles que dans le cas précédent.

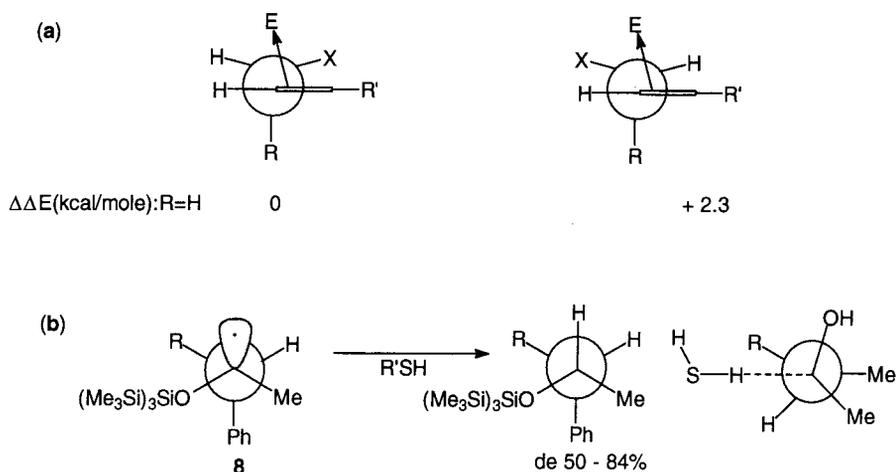


Figure G.14.

Houk et coll. [HP01] et Fujita et Ogura [FI02, FI03] ont interprété de façon analogue l'attaque des électrophiles sur des doubles liaisons α -substituées par des groupes électroattracteurs X : pour minimiser l'interaction déstabilisante π - σ^* entre l'orbitale HO de l'oléfine et l'orbitale σ^* basse en énergie de la liaison Y-X, la conformation réactive est celle où cette liaison n'est pas orthogonale à la liaison π . Le calcul montre que la structure de transition la plus favorable est celle où la liaison Y-X (Y=C ou S) est en position intérieure (*inside effect*) (Figure G.14.a). Par contre, les substituants électrodonneurs R seront en position *anti*, l'interaction σ - π étant stabilisante.

La réaction des aldéhydes avec les boronates allyliques α -chiraux conduit à deux alcools homoallyliques diastéréoisomères [H06, BH03] (Figure G.15). Deux états de transition cycliques à six chaînons sont à considérer : ils mettent en jeu deux conformères du boronate et impliquent la minimisation des effets stéréoélectroniques, notamment les interactions d'éclipse avec les liaisons B-O. Si la double liaison de ce boronate est de géométrie E ($R''=H$), les deux états de transition C_1 et C_2 sont d'énergie voisine et la réaction est peu stéréosélective, Z-9 et E-10 étant obtenus en quantités égales. Par contre, si le réactif est de configuration Z ($R'=H$), il s'établit pour C_1 une tension allylique A (1,3) qui déstabilise ce conformère non seulement à l'état initial mais également à l'état de transition correspondant : l'isomère E-11 est alors formé très sélectivement (§ 6.6.1).

G.4. INFLUENCE DES CONDITIONS RÉACTIONNELLES

Selon les conditions expérimentales : la température, la pression, le solvant, la nature de l'organométallique ou des contre-ions pour les réactions polaires, la présence d'additifs tels que des sels, des coordinats, le plus souvent des bases de

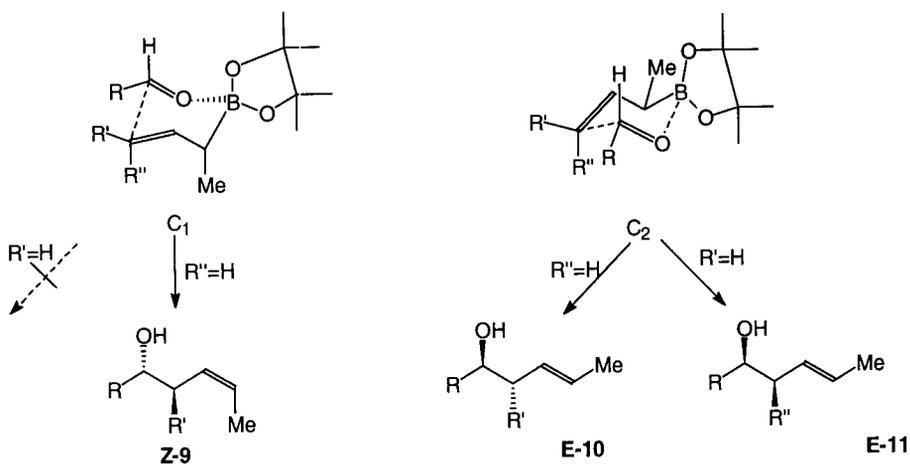


Figure G.15.

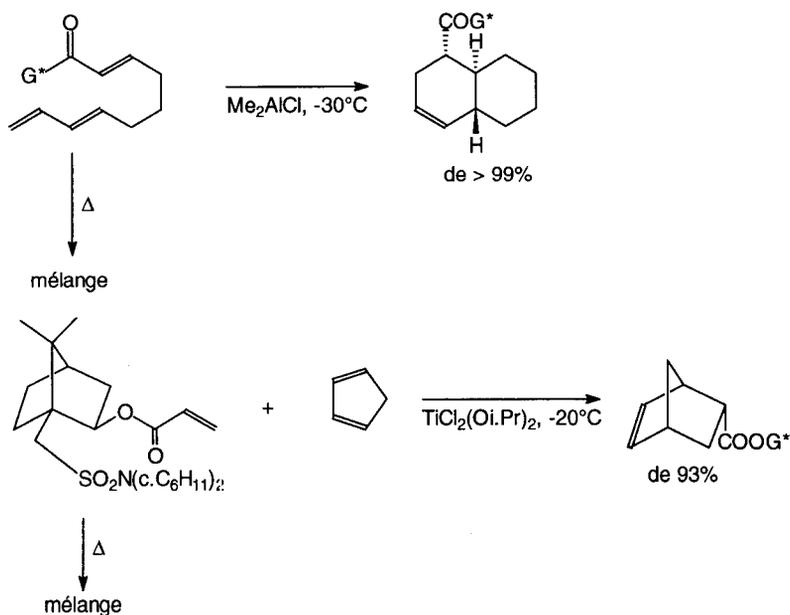


Figure G.16.

Lewis ou des acides de Lewis, l'interaction réactif-substrat pourra être modifiée. Les caractéristiques géométriques des états de transition (directionnalité d'attaque, pyramidalisation des sites réactionnels) et la conformation privilégiée des espèces réagissantes varieront, ce qui pourra influencer le niveau énergétique

relatif des états de transition et, partant, la stéréosélection. Un exemple classique est la différence de stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder entre des dérivés acryliques et des diènes, selon qu'elle est effectuée par voie thermique ou catalysée par les acides de Lewis [O04, EC01, CK06, R05] (Figure G.16) (§ 9.3) : dans le premier cas, plusieurs conformations du diénophile peuvent participer à la réaction alors que dans le second, une seule conformation intervient.

G.4.1. Effets non conformationnels

Les interactions acides-bases de Lewis au sens large sont stabilisantes. Si les réactifs eux-mêmes ou les cations qui leur sont associés (organométalliques, boranes, hydrures, énoates, etc.) se comportent comme des acides de Lewis ou si on ajoute un acide de Lewis au milieu réactionnel, on observera une accélération des réactions des composés carbonyles saturés ou α,β -insaturés due à la polarisation des doubles liaisons et à l'abaissement du niveau énergétique de leur orbitale basse vacante [BO02]. Les calculs effectués sur des réactions-modèle [A03, WH03, WH05] montrent en outre que l'état de transition se situe plus tôt sur les coordonnées réactionnelles et que l'angle d'attaque des nucléophiles anioniques est moins obtus. Par exemple, des calculs de Houk et coll. [LP01] sur les structures de transition de la réaction du formaldéhyde et de l'énoate de l'acétaldéhyde, il ressort que, en l'absence de cation associé ou en tenant compte de l'intervention du lithium, les structures les plus stables n'ont pas la même géométrie (Figure G.17). Les données indiquées en (a) tiennent compte des trois minima proches en énergie calculés selon la position relative de l'énoate par rapport à l'aldéhyde ; lorsque le cation intervient, un seul minimum indiqué en (b) est obtenu. Afin de simplifier l'exposé, seules les modifications structurales de l'aldéhyde sont portées sur la Figure G.17, indépendamment de celles de l'énoate. Lorsque le lithium intervient, à la structure de transition (b), plus précoce sur les coordonnées réactionnelles, correspond notamment un moindre degré d'avancement de la formation de la nouvelle liaison (2.368 au lieu de 2.02 à 2.06), un raccourcissement de la liaison C=O (1.251 au lieu de 1.255 à 1.263), un angle d'approche moins obtus (107° au lieu de 113 à 118°) et une moindre

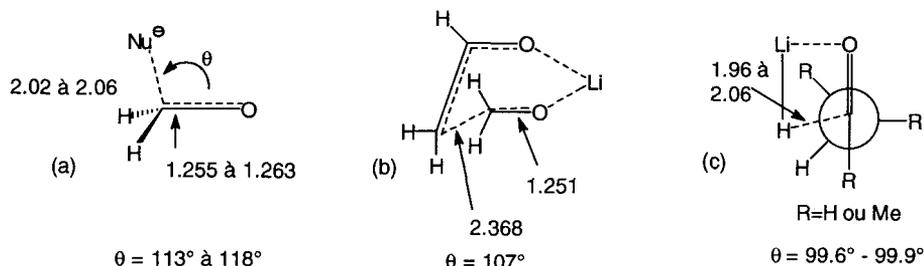


Figure G.17.

pyramidalisation du carbonyle. Des résultats comparables sont obtenus lors du calcul de la structure de transition de la réaction de LiH avec MeCHO ou MeCOCHMe₂ [EH02] (Figure G.17.c). Il est bien évident que cette approche ne prend pas en compte les effets d'agrégation des réactifs, les effets de sels ou de solvants dont le rôle est souvent très important ([S01, S06, RS05] à titre d'exemple). L'intervention de liaisons hydrogène inter- ou intramoléculaires, déjà signalée (*vide supra*), peut être interprétée de façon analogue.

G.4.2. Effets conformationnels

La coordination d'un substrat possédant un ou plusieurs sites basiques selon Lewis avec un réactif possédant un site acide ou avec un acide de Lewis ajouté au milieu réactionnel peut modifier sa conformation privilégiée à l'état initial et/ou à l'état de transition. Selon la nature du réactif et de l'acide de Lewis, la coordination pourra être monodentée ou mettre en jeu la formation de chélates bi, tri- voire tétradentés selon le nombre de coordination du site acide de Lewis, chélates dont la structure pourra être maintenue à l'état de transition. Le problème pourra également se poser en ce qui concerne la structure spatiale des réactifs ou des catalyseurs selon la nature de leurs ligands. De nombreuses approches théoriques rationalisent ces résultats expérimentaux [BO02, G06, LW04, LS02].

G.4.2.1. Interactions monodentées

On a montré par analyse de complexes aldéhydes-acides de Lewis, notamment par cristallographie de rayons X ou par RMN, que la coordination de l'acide de Lewis ne s'effectue pas dans l'axe du carbonyle [SS07]. De plus, selon la nature de l'acide de Lewis et sa stœchiométrie, on peut observer la formation de différents types de complexes [SS07, DA03]. Lors de l'attaque de nucléophiles sur des composés carbonyles complexés, il faudra donc considérer la géométrie de ces systèmes à l'état de transition : en effet, la présence de l'acide de Lewis pourra provoquer de nouvelles interactions non liantes dont il faudra tenir compte.

La réduction des cétones α -chirales par les boranes R'₂BH met en jeu la coordination du bore, acide de Lewis, avec le carbonyle de façon à minimiser les répulsions. La réduction conduit alors au produit **12** dit « anti-Cram » et le modèle de Houk (Figure G.18) rend compte de la sélectivité observée : le nucléophile, comme dans le modèle de Felkin-Anh, attaque la face du carbonyle opposée au groupement le plus volumineux ou le plus polaire, mais le complexe favorisé est tel que le groupe le plus petit, R_S, est situé au voisinage du carbonyle coordonné [HP01, S07]. Les résultats de Midland sont rappelés à titre d'exemple : la réduction de la cétone **13** par le borohydrure s'interprète par le modèle de Felkin-Anh, alors que celle effectuée avec le borane s'accorde avec le modèle de Houk : les stéréosélectivités sont opposées.

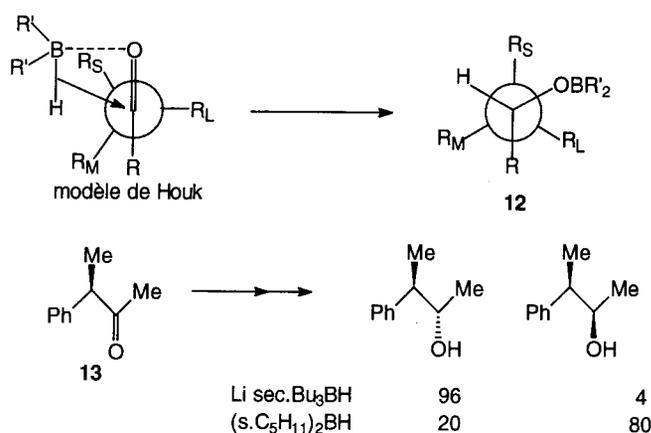


Figure G.18.

Les réactions d'énolborinates et d'allylboranes avec les aldéhydes impliquent également la coordination de l'aldéhyde avec le bore trisubstitué, acide de Lewis fort : un état de transition cyclique C(X=O ou CH₂) permet d'interpréter la stéréosélectivité observée (Figure G.19.a) (§ 6.8 et 6.6.1). Par contre les réactions d'allylstannanes ou d'allylsilanes nécessitent l'adjonction d'un acide de Lewis extérieur et la sélectivité est mieux interprétée par des états de transition acycliques A (Figure G.19.b) (§ 6.6.1.2). Il faudra estimer les interactions relatives mises en jeu entre l'aldéhyde et les substituants du réactif dans le premier cas et celles qui s'établissent lors de l'approche du silane ou du stannane de l'aldéhyde coordonné à l'acide de Lewis dans le second, tout cela en faisant l'hypothèse que la géométrie du complexe aldéhyde-acide de Lewis varie peu entre l'état initial et l'état de transition.

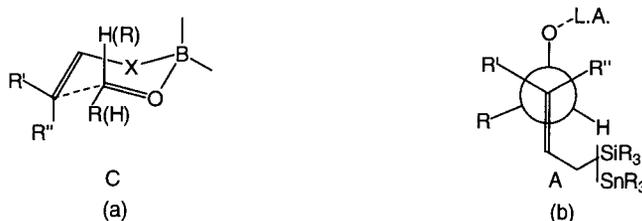


Figure G.19.

La conformation privilégiée des composés carbonyles α,β -éthyléniques labiles (aldéhydes, cétones, esters plus particulièrement) varie en fonction de la présence ou non d'acide de Lewis dans le milieu : expérimentalement, il a été montré que, en l'absence d'acide de Lewis, le conformère *s-trans* de l'acroléine est plus stable que le conformère *s-cis*, alors que les deux conformères de l'acide

acrylique ou de l'acrylate de méthyle sont de stabilité voisine (Figure G.20) [LS02]. Les barrières d'interconversion de ces conformères sont relativement basses (4-9 kcal/mole) d'où la possibilité d'établissement d'un équilibre rapide entre ceux-ci et d'application du principe de Curtin-Hammett (§ G.3) lors des réactions de ces molécules. En présence d'acide de Lewis, ces dernières sont toutes stabilisées sous conformation *s-trans* [LS02], le calcul indiquant une différence d'énergie de l'ordre de 1.5 à 3.2 kcal/mole entre les conformations envisagées selon l'acide de Lewis. Les barrières calculées sont également plus élevées (12 kcal/mole). Ce problème conformationnel a des incidences importantes sur la sélectivité faciale des réactions d'additions aux doubles liaisons conjuguées, plus particulièrement en ce qui concerne les cycloadditions [3+2] ou [4+2], peu sélectives en l'absence d'acide de Lewis, extrêmement sélectives quand elles sont catalysées [O04, R05] (Figure G.16). Birney et Houk [BH02, HL05] ont effectué une approche théorique de la réaction du butadiène et de l'acroléine : les structures de transition les plus stables de la réaction non catalysée et catalysée par BH_3 montrent que, au contraire de ce qu'on pouvait attendre, l'acroléine est sous conformation *s-cis* dans les deux cas, mais que les différences d'énergie avec les structures de transition mettant en jeu les autres conformations sont faibles (Figure G.21). Par contre, en ce qui concerne les cycloadditions des acrylates, la catalyse par un acide de Lewis stabilise la structure de transition où le diénophile est sous conformation *s-trans*, en accord avec les résultats expérimentaux [CK06, CG09]. Ces calculs indiquent, par ailleurs, que la structure de transition est plus stable et se situe plus tôt sur les coordonnées réactionnelles lorsque la réaction est catalysée ; le processus réactionnel est alors plus asyn-

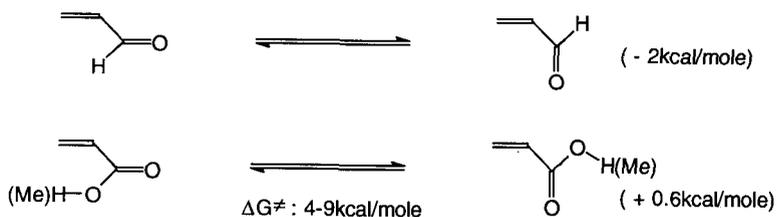


Figure G.20.

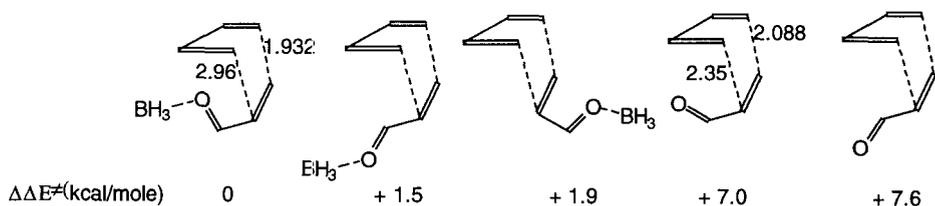


Figure G.21.

chrone, comme le montrent les longueurs des nouvelles liaisons en cours de formation. Cette approche a été étendue aux additions conjuguées [DM07] et à d'autres types de cycloadditions [CK06] (§ 7.9, 9.2, 9.3).

G.4.2.2. Interactions polydentées

Les réactifs et les substrats chiraux ou prochiraux utilisés en synthèse asymétrique sont souvent plurifonctionnels, si bien qu'on peut former des espèces chélatées, plus stables, dont la structure sera maintenue à l'état de transition, à condition que celles-ci soient au moins aussi réactives que les entités non chélatées. Le plus souvent, cette chélation met en jeu un site acide de Lewis neutre ou cationique et plusieurs sites basiques. Différents cas sont à envisager selon que ces sites basiques sont situés sur les substrats, les réactifs dont ils constituent souvent les ligands et/ou les catalyseurs (*vide infra*). Le nombre de coordination du site acide de Lewis et la géométrie du complexe ont une importance capitale. Ainsi, parmi les acides de Lewis les plus couramment utilisés, le bore, le lithium, l'aluminium et l'étain (II) ont en général un nombre de coordination maximum de 4, le zinc et le magnésium peuvent occasionnellement aller jusqu'à 6, le titane et l'étain (IV) étant le plus fréquemment hexacoordinés. La coordination des métaux de transition dépend de nombreux facteurs [WS01] dont il ne sera pas fait état ici en détail. Les chélates à 5 ou à 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquemment rencontrés en synthèse asymétrique.

G.4.2.2.1. Chélation des substrats et des réactifs

La réaction des composés carbonylés porteurs en position α -, β - voire γ - d'un autre groupe fonctionnel basique avec les organométalliques, tels que les organomagnésiens ou les organotitanes, pourra s'effectuer *via* un chélate bidenté où le cation est coordonné aux deux sites basiques : l'approche se fera alors selon le modèle dit « Cram cyclique » et conduira à l'isomère **14** du produit primaire de la réaction et non à **15** qui est le produit majoritaire formé s'il n'y a pas de chélation [EF02] (Figure G.22). Des calculs de Paddon-Row étayent cette possibilité [WP01]. Eliel et coll. [EF02] ont montré qu'à cette interaction chélatante avec un groupe éther correspond une accélération de la réaction (Figure G.23). Plusieurs conditions sont néanmoins requises : le solvant doit être suffisamment peu basique pour ne pas entrer en compétition avec le site oxygéné ; les substituants de ce site doivent répondre à certains critères de taille : ainsi les éthers méthyliques ($R''=Me$) ou benzyliques ($R''=PhCH_2$) se coordinent parfaitement alors que les éthers triméthylsilyliques ($R''=Me_3Si$) sont moins efficaces et que si $R''=i.Pr_3Si$, la chélation est défavorisée. Ainsi la stéréosélectivité de la réaction de la cétone **16** avec Me_2Mg s'interprète selon l'un ou l'autre modèle suivant la nature du groupe éther R (Figure G.24). Les aminocétones $R'_2N(CH_2)_nCOR$ se comportent de façon analogue, là encore, à condition que l'azote soit suffisamment basique et pas trop encombré : ainsi si $R'_2=(PhCH_2)_2$, la chélation ne s'établit pas [R06]. Les groupements acétals, thioacétals, esters, amides, sulfoxydes

peuvent, entre autres, jouer le rôle de second site basique (§ 6.5.2, 6.5.3). Enfin, la structure de l'organométallique peut être modulée de façon à favoriser l'un ou l'autre modèle : Reetz et coll. ont notamment montré que tel est le cas lors des réactions des α - ou β -alcoxyaldéhydes α,β -chiraux avec MeTiCl_3 ou $\text{MeTi}(\text{Oi.Pr})_3$ acide de Lewis plus faible : dans le premier cas, le modèle « Cram cyclique » rend compte des résultats, pas dans le second [RR04, R01, R06, RJ01]. Par contre, cette modulation n'est pas applicable aux cétones correspondantes. Les réactions d'aldolisation et les réactions apparentées peuvent donner lieu au même type de phénomène : ainsi les énolates de bore des acyloxazolidi-

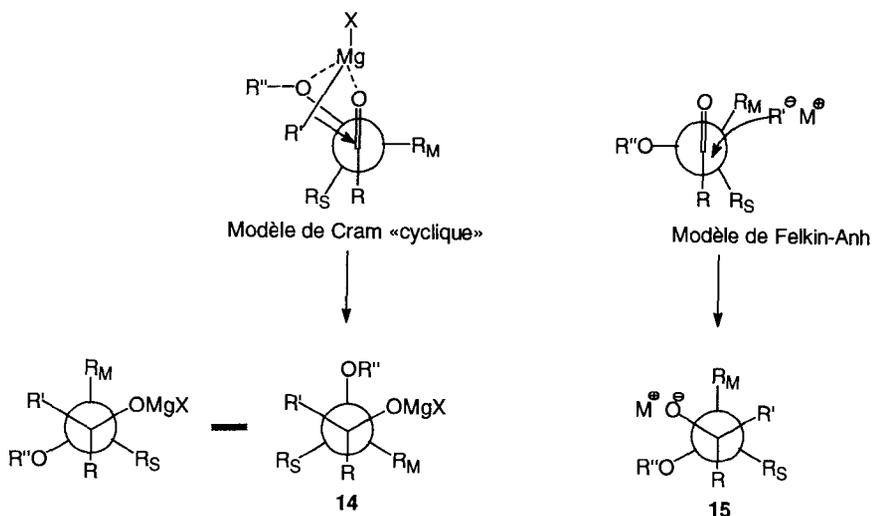


Figure G.22.

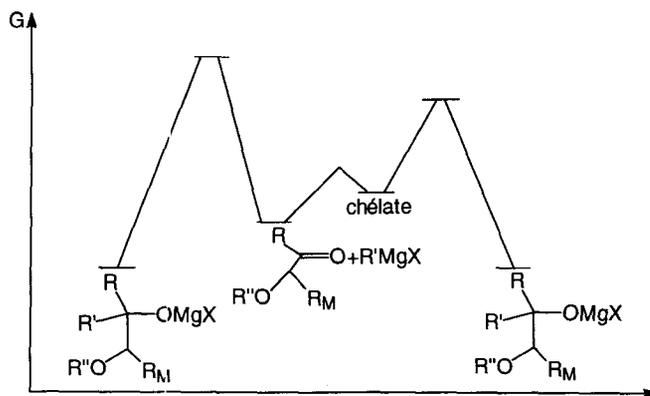


Figure G.23.

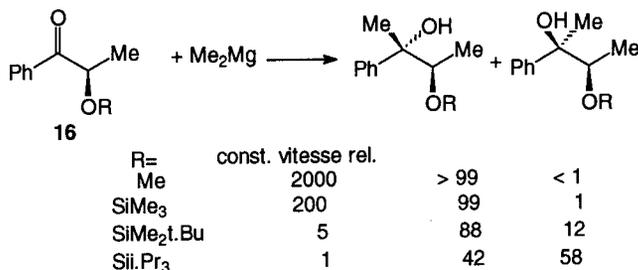


Figure G.24.

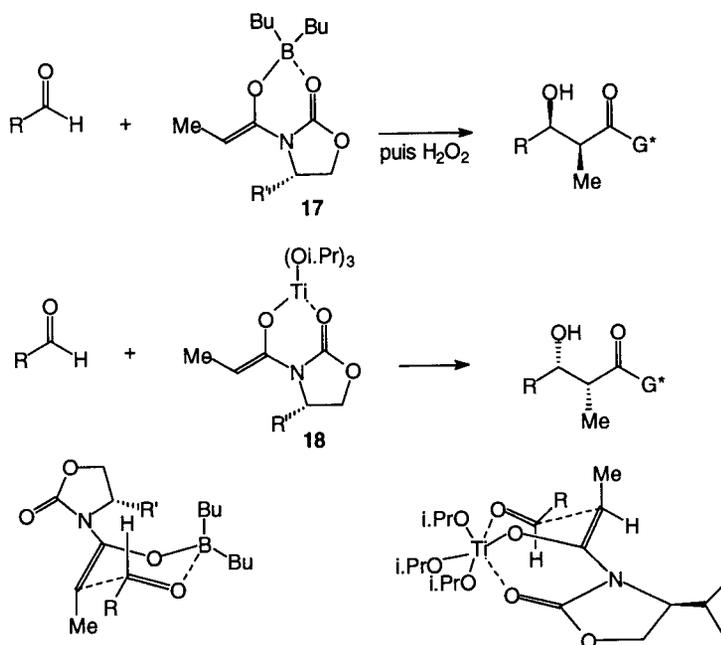


Figure G.25.

nonés d'Evans **17** chélatés à l'état fondamental subissent une décomplexation du carbonyle de l'hétérocycle avant la condensation aldolique qui nécessitera la coordination de l'aldéhyde par le bore à l'état de transition (Figure G.25) ; la chélation intramolécule des énoles de titane **18**, dont le métal peut être hexacoordiné, est au contraire maintenue à l'état de transition : dans chacun des cas on obtiendra des stéréoisomères différents (Figure G.25) (§ 6.8).

G.4.2.2.2. Chélation par des acides de Lewis introduits dans le milieu

La précoordination des dérivés carbonylés porteurs d'une autre fonction basique peut être effectuée avant l'introduction du réactif ; cette précoordination est indispensable lors de la réaction de ces substrats avec des allylsilanes, des allylstannanes ou des énoxysilanes. Là encore, la conformation privilégiée du réactif ainsi chélaté sera maintenue à l'état de transition et l'attaque privilégiée d'une des faces du substrat aura lieu : un exemple en est donné Figure G.26 [RR04] (§ 6.6.2, 6.6.3, 6.8.2, 6.9) : la stéréosélectivité de la réaction du β -alcoxyaldéhyde chiral avec un énoxysilane ou un allylsilane catalysé par TiCl_4 s'interprète par l'attaque de la face la moins encombrée du complexe chélaté **19** par le nucléophile, le produit primaire de la réaction étant l'alcoolate de titane **20**.

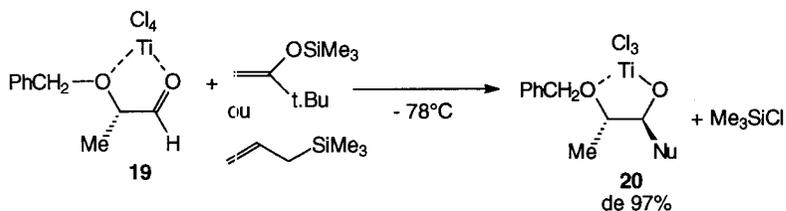


Figure G.26.

Cette méthodologie a été préconisée par Posner et coll. [P03, P04], Solladié et coll. [SS06] pour diriger la stéréosélection des réactions de sulfoxydes chiraux fonctionnalisés en présence de ZnCl_2 ajouté au milieu. La conformation du chélate ainsi formé est inverse de celle du sulfoxyde libre : l'attaque de nucléophiles sur les sulfoxydes α,β -éthyléniques α -cétoniques **21** ou encore la réduction par le DIBAH des β -cétosulfoxydes **22** en présence ou non de ZnCl_2 s'effectueront sur l'une ou l'autre face encombrée par le substituant *p.tolyl*- de la double liaison prochirale (Figure G.27) (§ 6.1.2, 7.9.2.3, 7.12.2.3). La chélation est donc maintenue à l'état de transition dans les deux cas.

La nature de l'acide de Lewis pourra influencer la structure du conformère réactif : ainsi TiCl_4 , apte à donner un complexe hexacoordiné, forme un chélate bidenté avec l'ester benzylique de la *N*-acryloylproline **23** : la face *Si*, la plus dégagée de ce dernier, sera attaquée par les diènes lors des réactions de Diels-Alder [O04]. Par contre, si la réaction est catalysée par EtAlCl_2 en quantité substœchiométrique, il se forme un complexe monodenté qui sera attaqué sur l'autre face [O04] (Figure G.28).

De même, l'addition d'un autre acide de Lewis, tel Bu_2BOTf ou Et_2AlCl , qui précomplexe l'aldéhyde, aux énoates de bore d'acyloxazolidinones **17**, permettra de maintenir la structure chélatée du réactif à l'état de transition : comme l'a montré Heathcock, la réaction d'aldolisation conduira non plus à l'isomère *syn* mais à l'isomère *anti* **24** résultant de l'attaque de l'aldéhyde complexé de façon à minimiser les interactions non liantes [DH01, WH01] (Figure G.29) (§ 6.8.1.3).

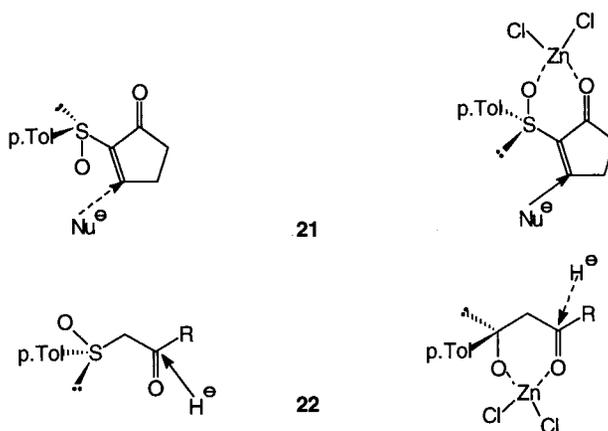


Figure G.27.

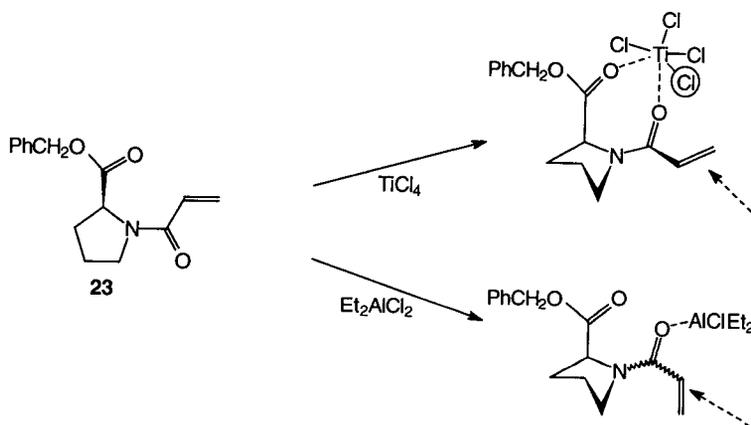


Figure G.28.

L'introduction de plusieurs sites basiques sur les substrats (éther de méthoxyméthyle MeOCH₂O ou de méthoxyéthyle MeOCH₂CH₂O par exemple) induit, notamment lors de réactions d'organométalliques, une préorganisation et une rigidification des systèmes réactionnels autour de l'atome métallique, ce qui se traduit souvent par une meilleure sélectivité : un exemple est porté Figure G.30 : l'alkylation de l'anion lithié de l'énamine chirale **25** par PhCH₂Br s'effectue avec une sélectivité différente selon le solvant : dans le THF le processus réactionnel met en jeu un chélate lithié tridenté **26**, la réaction s'effectuant sur la face opposée au groupe i.Pr tandis qu'en présence de HMPT, la chélation est rompue et l'alkylation a lieu sur l'autre face du nucléophile qui est alors sous l'autre

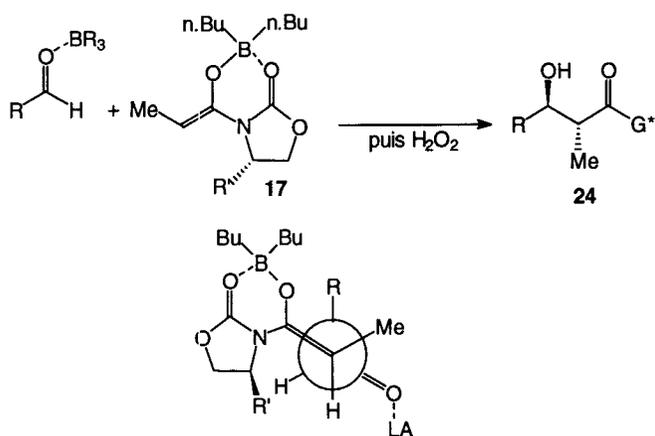


Figure G.29.

conformation **27** en raison d'interactions dipolaires [TA02]. Il faut souligner qu'à ces rigidifications d'états initiaux et d'états de transition correspond une entropie négative, d'où la nécessité d'effectuer ces réactions à basse température.

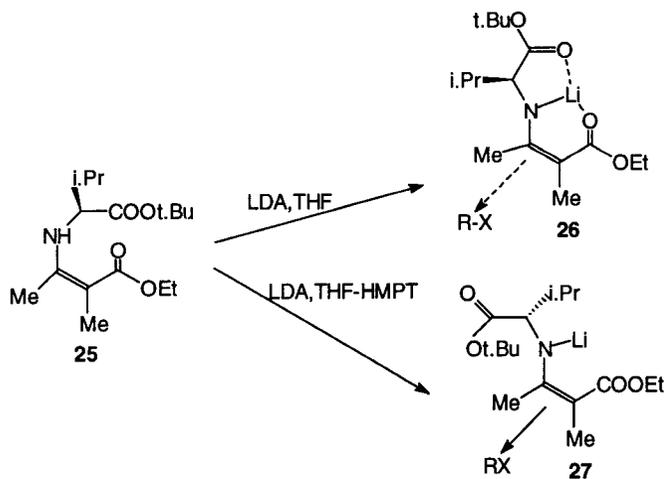


Figure G.30.

G.5. INFLUENCE DES LIGANDS CHIRAUX

L'introduction de ligands chiraux sur un réactif ou un catalyseur créera une dissymétrie qui se répercutera sur les états de transition diastéréoisomères correspondants. Dans la plupart des cas, pour mettre en jeu le maximum d'interactions

répulsives et/ou attractives, les ligands seront des molécules aptes à donner des chélates suffisamment rigidifiés.

Les réactions des organométalliques sont particulièrement sensibles à la présence de ligands porteurs de plusieurs sites basiques. Ainsi, les polyéthers ou les aminoéthers énantiomériquement purs se coordinent aux cations ou aux atomes métalliques de façon à former des espèces chélatées. Tel est le cas, par exemple, de l'aminoéther **28** préconisé par Koga et coll. [MN02] et de la spartéine **29** utilisée par Hoppe et coll. [HZ01], qui se coordinent efficacement au lithium, ou encore de la diamine **30** proposée par Mukaiyama comme ligand de l'étain (II) (§ 2.6.1, 2.6.2, 6.9.1) (Figure G.31). La formation d'agrégats peut exalter la dissymétrie [S06]. La condensation asymétrique des aldéhydes et des organozin-ciques s'effectue en présence d'aminoalcools tels que **31** à squelette du camphre selon Noyori [NK01] ou la N,N-dibutyléphédrine **32** employée par Soai [SY01] et implique la formation de chélates bidentés rigides dont la dissymétrie pro-voque la remarquable différenciation faciale observée (§ 2.5.1, 6.5.1). De même, ce sont les aminoalcools ou des diamines qui sont les ligands les plus efficaces pour induire l'addition conjuguée asymétrique des cuprolithiens et des cuproma-gnésiens aux composés carbonylés α , β -insaturés [RS04] (§ 7.9.1).

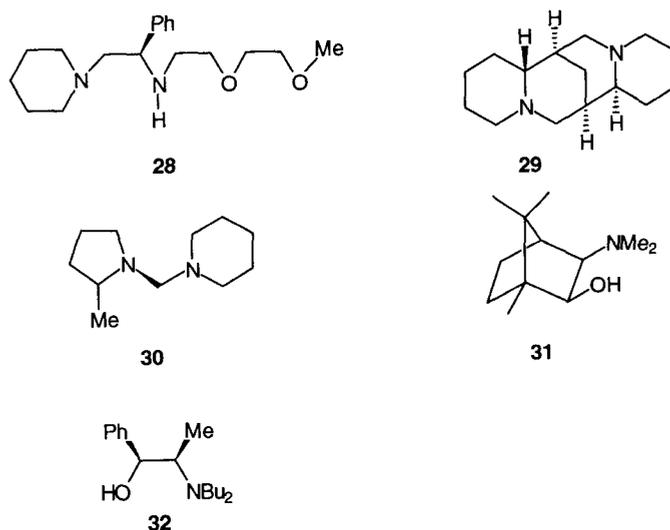


Figure G.31.

La plupart des ligands des métaux de transition dont les complexes sont utilisés en catalyse asymétrique sont des molécules aptes à former des chélates le plus souvent bi- ou tridentés avec le métal : les diamines, les diphosphines ou les aminophosphines en sont les principaux représentants [B05] (§ 3.3, 3.4). Les autres sites de coordination des complexes intermédiaires, mis en jeu dans les

cycles catalytiques [B06], sont occupés par le réactif et le substrat, ce dernier étant le plus souvent bidenté au métal. De ce fait, la conformation des ligands et des substrats au niveau de ces complexes sera particulièrement importante pour estimer le chemin réactionnel qui sera privilégié. L'énantiosélecton est également sous dépendance d'effets électroniques. Un exemple sera donné en hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes du Rh (I). La présence sur le phosphore P_2 , situé en *trans* de la double liaison à hydrogéner dans le complexe intermédiaire, de substituants électrodonneurs aura deux effets [IS03] :

a) accélérer l'addition oxydante d'hydrogène qui est l'étape cinétiquement déterminante du processus grâce à une augmentation de l'interaction $d-\sigma^*$ entre le rhodium et l'hydrogène ;

b) rigidifier l'interaction du rhodium avec le substrat déficient en électrons par rétrodonation $d-\pi^*$, ce qui augmentera la discrimination faciale (Figure G.32).

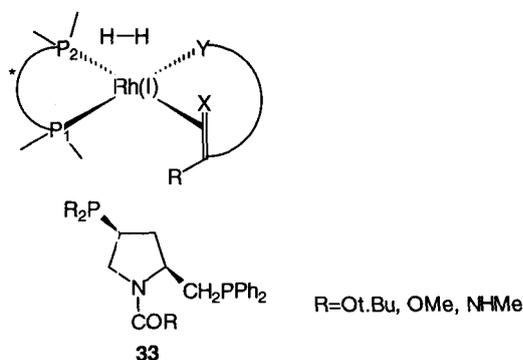


Figure G.32.

C'est notamment sur cette approche qu'est basée la mise au point de nouveaux ligands du rhodium **33** où les substituants R du phosphore ne sont plus des groupes aromatiques mais des groupes cyclohexyle [IS03] : les potentialités de leurs complexes sont bien supérieures (§ 7.1.1.1).

Ce rapide aperçu montre la complexité et la difficulté de la maîtrise de l'élaboration des catalyseurs.

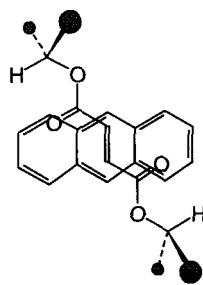
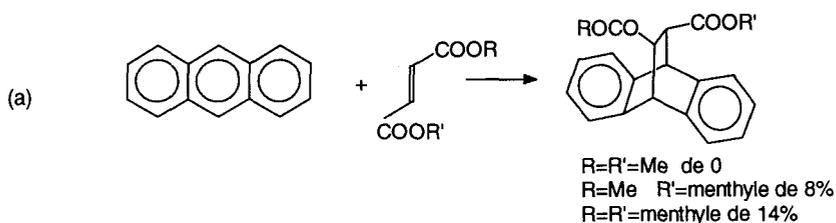
G.6. COOPÉRATIVITÉ ; DOUBLE INDUCTION ASYMÉTRIQUE

Jusqu'ici, on a postulé qu'un seul élément chiral était introduit dans le système réactionnel sur le substrat, le réactif ou le catalyseur. Les systèmes réactionnels peuvent comporter plus d'un élément d'asymétrie soit sur un seul des partenaires, soit sur chacun d'eux. Ceux-ci pourront influencer conjointement les états de transition des processus examinés et améliorer ou, au contraire, amoindrir la diastéréodifférenciation observée lors de la réaction analogue effectuée avec un

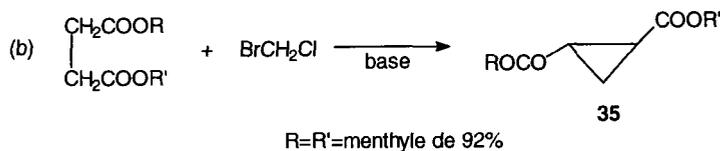
seul partenaire chiral. Nous n'exposerons ici, dans un souci de simplicité, que la double diastéréodifférenciation. Deux cas sont à considérer :

- un seul des partenaires — le substrat par exemple — sera porteur de deux groupes chiraux ;
- le réactif et le substrat seront porteurs de groupes ou de ligands chiraux : on aura alors affaire à la double induction asymétrique, concept introduit par Horeau, Kagan et Vigneron [HK06] puis repris par Heathcock [H04] et Masamune et coll. [MC03].

Tolbert et Ali [TA04] ont introduit le concept de coopérativité en induction asymétrique comme critère de réactions concertées — c'est-à-dire ne mettant pas en jeu la formation d'intermédiaires réactionnels. L'introduction d'un seul ou de deux groupes chiraux identiques à des sites réactionnels indépendants sur un substrat dont le squelette carboné est symétrique induit, dans le second cas, une induction asymétrique plus élevée que dans le premier. En première approximation, la diffé-



34



35

Figure G.33.

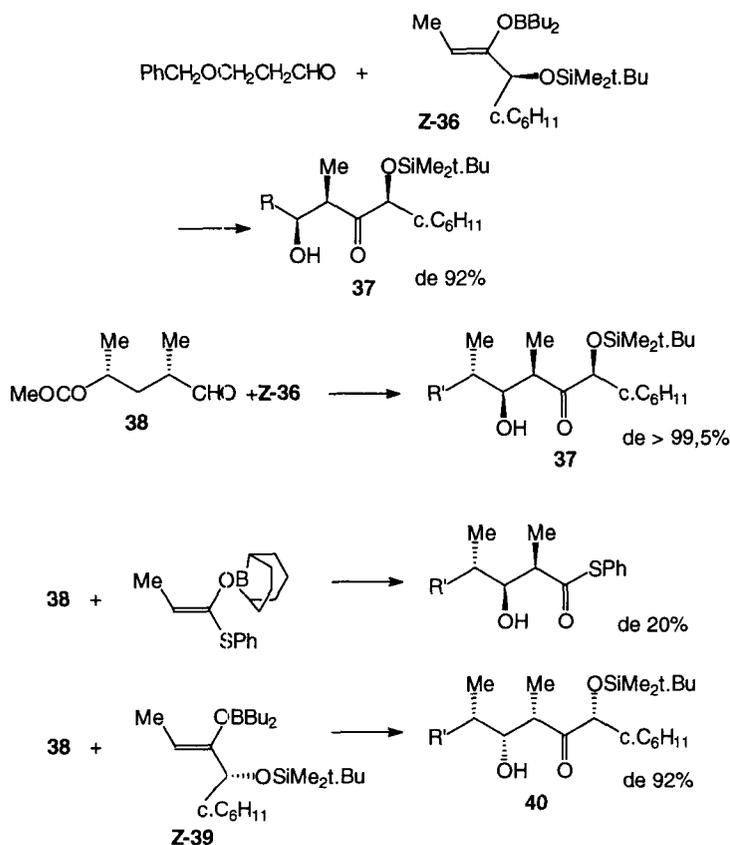


Figure G.34.

rence d'enthalpie libre d'activation des deux états de transition diastéréogènes sera doublée, ce qui correspond à un rapport des produits élevé au carré. L'origine de cet effet est essentiellement conformationnel comme le montre le modèle **34** porté Figure G.33.a. Initialement appliqué à la cycloaddition thermique de fumarates d'alcools chiraux avec l'antracène [TA04] (Figure G.33.a), ce concept a été étendu à d'autres réactions de diesters d'acides symétriques : alors que les réactions de monoesters d'alcools chiraux sont peu sélectives, celles des diesters présentent, grâce à cet effet, une sélectivité intéressante. Un autre exemple est indiqué Figure G.33.b : la formation d'esters cyclopropaniques **35** par action séquentielle d'énolates d'esters succiniques sur le bromochlorométhane est peu stéréosélective si on utilise un ester mixte de méthyle et de menthyle ; elle est extrêmement diastéréosélective si on part de l'ester de dimenthyle, grâce à l'effet coopératif.

Lorsque le réactif et le substrat (ou l'un d'eux et le catalyseur) sont chacun porteur d'un groupe chiral, la diastéréosélectivité de la réaction pourra être accrue par

rapport à celle qui est observée lorsque le même type de réaction est effectué avec un seul partenaire chiral : on dit alors que le réactif et le substrat sont bien appariés. Dans le cas inverse, ils sont mal appariés. Cela traduit une augmentation (ou une diminution) de la différence d'enthalpie libre des deux états de transition conduisant à chaque stéréoisomère, due aux nouvelles interactions mises en jeu par la présence du deuxième centre chiral. Un exemple [MC03] est porté Figure G.34 : la réaction de $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{CHO}$ avec l'énolate de bore Z-36 est stéréosélective en faveur de l'aldol 37. Si la réaction est effectuée avec un aldéhyde chiral 38, la sélectivité est accrue : les partenaires sont bien appariés. La réaction de ce même aldéhyde 38 avec un énolate de bore achiral est, par contre, peu stéréosélective (Figure G.34). Si on effectue l'aldolisation à partir de l'aldéhyde 38 et de l'énolate de bore énantiomère Z-39, l'aldol 40 qui résulte de l'attaque de l'autre face de l'aldéhyde est obtenu, mais la sélectivité de la réaction est nettement moindre : les partenaires sont mal appariés. Deux modèles cycliques d'état de transition 41 et 42 permettent d'interpréter ces résultats (Figure G.35). Dans les deux cas, la conformation de l'énolate est telle que les liaisons polaires C-OSi et C-OB sont antipériplanaires. Dans chaque cas, l'aldéhyde adopte une conformation qui permet de minimiser les interactions gauche et surtout les interactions d'éclipse avec les liaisons $\text{C}_2\text{-Me}$ et $\text{C}_1\text{-C}_\alpha$. Le modèle d'approche 41, où l'aldéhyde est attaqué par sa face *Re*, le groupe cyclohexyle de l'énolate, volumineux, étant vers l'avant, rend compte de la formation de 37. Il est bon de noter que cette conformation de l'aldéhyde correspond à l'inverse de celle qui est indiquée par le modèle de Felkin-Anh, comme l'a souligné Roush [RP03, R07] dans des cas comparables, les interactions gauche et d'éclipse entre les substituants du nucléophile et le substrat étant les plus importantes. Le modèle d'approche 42, où l'aldéhyde est attaqué par sa face *Si*, rend compte de façon analogue de la formation de 40, mais il s'établit une interaction d'éclipse $\text{C}_2\text{-Me/C}\alpha\text{'-Me}$ qui le déstabilise par rapport à 41 ; on conçoit alors que la sélectivité soit moindre dans le second cas. Cette attaque de l'aldéhyde est, par contre, conforme au modèle de Felkin-Anh. Ces approches montrent la complexité des interactions ainsi mises en jeu qui ne sauraient être additives. Il est bon de rappeler ici que des interactions de chélation (§ 4.2) peuvent se superposer aux interactions précédentes : Heathcock et coll. [VA01] ont montré que la réaction de *i*.PrCHO avec un énolate de lithium Z-43 ou avec l'énolate de bore correspondant Z-44 conduit à deux aldols diastéréoisomères 45 et 46 : la formation d'un chélate lithien tridenté dans le premier cas induit l'attaque de la face *Si* de l'aldéhyde selon le modèle cyclique 47 alors que dans le second, comme précédemment, c'est la face *Re* qui est attaquée, en accord avec le modèle 48 (Figure G.36). Cette approche, volontairement simplifiée, a été exposée au moyen de modèles de type Zimmermann-Traxler (chaise déformée) mais il a été envisagé que certains résultats expérimentaux puissent être interprétés par des modèles de géométrie différente, notamment bateau [EN01]. Des calculs *ab initio* ont étayé ces possibilités, les différences d'énergie des structures de transition étant faibles [GK03, LP01]. La mécanique moléculaire a été appliquée à ce type de problème, notamment par Bernardi, Gennari et Paterson [BC07, BC14, GK03].

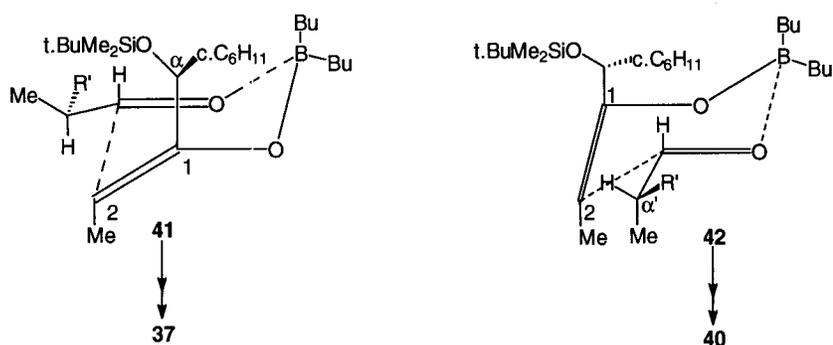


Figure G.35.

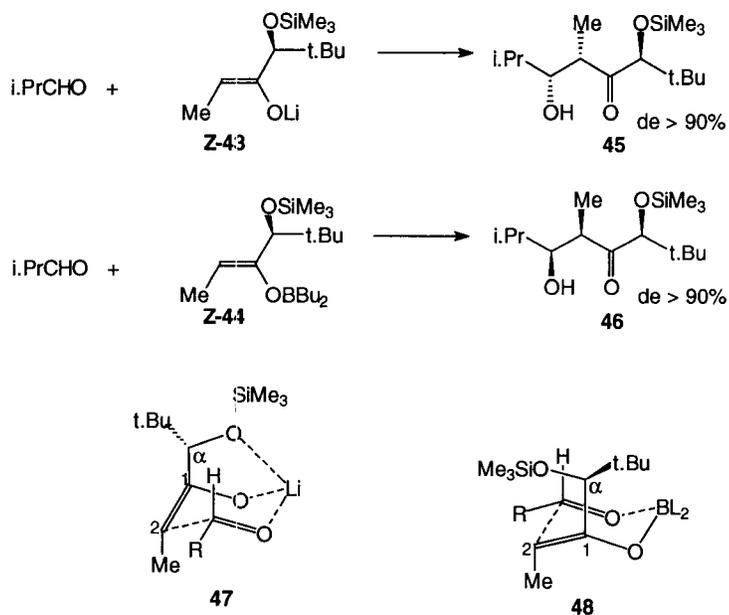


Figure G.36.

Le concept de double induction asymétrique permet également d'interpréter le dédoublement cinétique des racémates : en effet, un réactif chiral sera bien apparié à l'un des énantiomères avec lequel il réagira plus vite, puisque l'état de transition correspondant sera de plus basse énergie [KF02].

G.7. DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE EN SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE

Pour conclure cet exposé général succinct, il est bon de rappeler brièvement quelques écueils de la démarche expérimentale lors des synthèses asymétriques qui seront exposées dans la suite de l'ouvrage. Deux aspects sont primordiaux : la détermination de l'excès énantiomérique (ou diastéréoisomérique) et l'identification de l'énantiomère (ou du diastéréoisomère) prédominant qui font appel à de nombreuses méthodes et techniques physicochimiques (RMN, chromatographie haute performance, cristallographie de rayons X, dichroïsme circulaire, etc.). La précision des mesures est bien évidemment liée à celle de la technique utilisée : l'article récent de Rautenstrauch et coll. en souligne les limitations de façon pertinente [RL02].

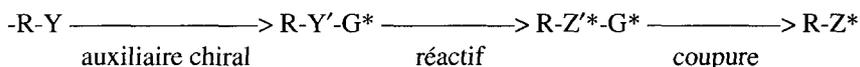
Souvent, les énantiomères seront transformés par un réactif chiral en diastéréoisomères avant dosage. Il est indispensable de s'assurer de la fiabilité de la méthode analytique choisie : présence éventuelle d'impuretés qui peut fausser les dosages et notamment les déterminations de pouvoir rotatoire (qui ne sont toujours qu'indicatives des excès énantiomériques), purification trop précoce des produits qui peut provoquer un enrichissement (ou un appauvrissement) en un des composants, séparation analytique des diastéréoisomères ou dédoublement cinétique provoqué par le réactif chiral employé lors de la transformation d'énantiomères en diastéréoisomères, d'où la nécessité de faire des tests « à blanc » sur des mélanges racémiques.

Il faut aussi veiller, lors des transformations chimiques souvent effectuées au cours des filiations des produits obtenus vers un énantiomère connu aux fins d'identification, à ne pas risquer de modifier, sans le souhaiter, la configuration du centre chiral qu'on veut déterminer.

La récupération et le recyclage des auxiliaires et des ligands chiraux utilisés constituent également un point important qui sera précisé ultérieurement, autant que possible. Le *nec plus ultra* de la synthèse asymétrique est l'utilisation des inducteurs chiraux en quantités catalytiques : les exigences cinétiques requises par cette méthode seront développées dans le chapitre 2 traitant des réactifs chiraux.

Utilisation de copules chirales

L'utilisation de copules chirales, en synthèse asymétrique, consiste à introduire transitoirement sur un substrat R-Y, grâce à une molécule auxiliaire, un groupement chiral G* appelé copule chirale. Le substrat ainsi transformé R-Y'-G* subit alors une réaction stéréosélective à l'aide d'un réactif le plus souvent achiral, induisant la formation prépondérante d'un diastéréoisomère R-Z'*-G*. Après coupure de la copule chirale, ce composé conduit alors à une nouvelle molécule R-Z* où un nouveau centre chiral aura donc été introduit :



Les impératifs d'une telle méthodologie sont les suivants [E01] :

- La réaction R-Y'-G* → R-Z'*-G* doit être hautement stéréosélective (de ≥ 90 %) et la purification du produit R-Z'*-G* facile.
- La génération de la molécule chirale R-Z*, à partir de son précurseur R-Z'*-G*, doit être aisée et surtout ne pas provoquer de racémisation du nouveau centre chiral, lors de la coupure de la copule.
- L'auxiliaire chiral doit, si possible, être aisément recyclable sans perte de pureté énantiomérique. Toutefois s'il est peu coûteux, il peut ne pas être recyclé ou même être dégradé lors de la coupure de la copule chirale (réactions dites immolatrices).

Chacun des antipodes de l'auxiliaire chiral doit être disponible sous forme énantiomériquement pure afin d'avoir accès, par une même séquence réactionnelle, aux deux énantiomères d'une molécule. De ce fait, la plupart des auxiliaires chiraux, précurseurs de copules chirales, sont des produits naturels ou des molécules qui en dérivent par une suite de transformations faciles à mettre en œuvre et à haut rendement.

Dans ce qui suit, ne seront développées que des méthodes où la régénération de l'auxiliaire chiral ne nécessite pas la coupure du squelette carboné du substrat. A titre d'exemple, les réactions indiquées dans les Figures 1.1 [MA01] et 1.2 [SK01] sortent des limites de cet ouvrage, la régénération de la copule chirale impliquant la coupure d'une liaison C-C du substrat.

Dans ce chapitre seront décrits les auxiliaires chiraux le plus souvent utilisés en synthèse asymétrique. Ils seront classés en fonction du groupement fonctionnalisé lors de l'introduction de la copule chirale sur le substrat : ainsi les esters

d'ainoalcools figureront sous la rubrique « alcools » alors que les amides seront répertoriés au paragraphe « amines » et que les oxazolines, où les deux groupes auront été simultanément fonctionnalisés, le seront sous la rubrique « aminoalcools ». Dans le cas d'auxiliaires chiraux non commerciaux ou de prix relativement élevé, on donnera, en référence, une méthode éprouvée de synthèse.

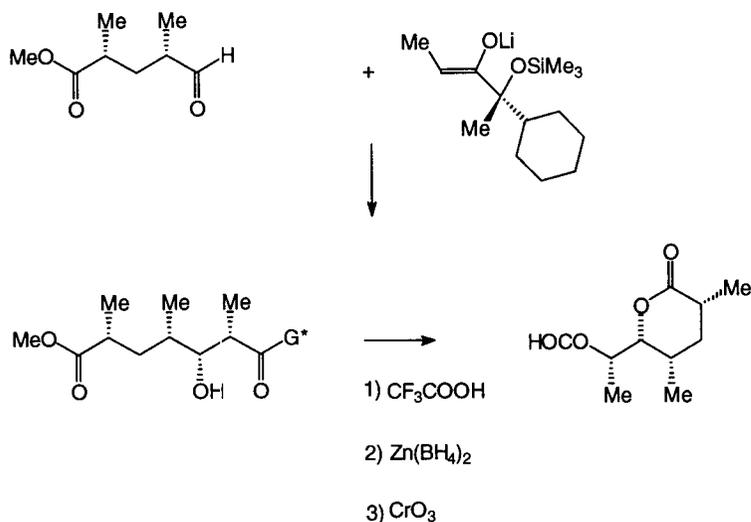


Figure 1.1.

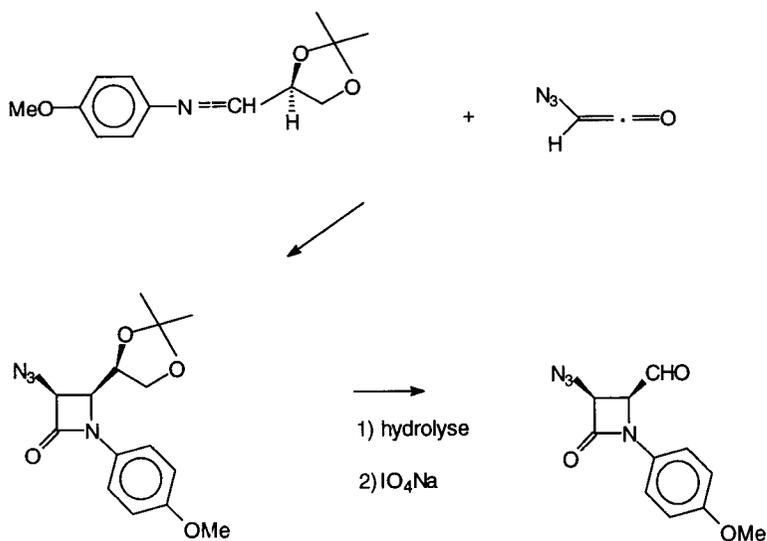


Figure 1.2.

1.1. DÉRIVÉS D'ALCOOLS, DIOLS ET DIPHÉNOLS

1.1.1. Alcools et alcools porteurs de groupes fonctionnels

Les alcools utilisés comme auxiliaires chiraux sont le plus souvent secondaires. Il existe peu d'exemples d'emploi d'alcools acycliques non fonctionnalisés : les (R)- ou (S)-1-phényléthanol **1.1** (R=Me) ou 1-phényl-2-méthylpropanol **1.1** (R=i.Pr) ou le (S)-1-naphtyléthanol **1.2** [AC01, PW01] ou encore le (R)-2-méthyl-3-pentanol **1.3** [CM01] ont été toutefois préconisés.

Parmi les cyclanols, le menthol **1.4** (R=H) et surtout des menthols substitués **1.4**, dérivés de la pulégone naturelle ou de son épimère, notamment le (1R, 2S, 5R)-8-phenmenthol **1.4** (R=Ph), [CE01, O03, W05] ont reçu de nombreuses applications, tout comme les (1S, 2R)- ou (1R, 2S)-*trans* 2-phénylcyclohexanols **1.5** [WL01, SM01, W05] : leur structure implique une conformation rigidifiée, d'où les bonnes inductions asymétriques observées avec des esters de ces deux derniers auxiliaires, alors qu'avec les dérivés du menthol, on n'observe de résultats intéressants que dans des cas particuliers (voir plus loin). L'analogue de **1.4** dérivé de l'isomenthol **1.6** a été également préconisé [BS01] mais les résultats obtenus sont moins intéressants qu'avec son isomère **1.4** (R=Ph). Dans certains cas, les dérivés d'autres menthols substitués en-8, **1.4** (R=p.t.BuC₆H₄ ou p.C₆H₅OC₆H₄) se sont montrés plus efficaces [AM01, PD01].

Les alcools de la série du bornane ont également reçu de nombreuses applications [O01, BS01] : les esters du bornéol **1.7** (R=H) ou de l'isobornéol **1.8** (R=H), produits naturels, conduisent à des réactions dont la stéréosélectivité est en général médiocre, si bien que divers substituants ont été introduits sur le squelette carboné rigide : parmi ceux-ci, on peut citer le 2- α -naphtylbornan-3-ol **1.7** (R=1-Np) [O01], divers *cis-exo*- ou *cis-endo*-3-alkylbornan-2-ols **1.8** et **1.9** (R=t.BuCH₂CH₂ ou Ph₂CH) [O01]. La disponibilité des deux énantiomères de l'acide campho-10-sulphonique a incité à les utiliser comme précurseurs d'alcools chiraux, porteurs en position 10 d'une fonction sulfamide dont le volume et les propriétés chélatantes permettent d'induire des réactions hautement stéréosélectives : les N-dicyclohexylsultames **1.10**, commerciaux, se sont montrés les auxiliaires les plus remarquables [O01], d'autant que leur synthèse est relativement aisée.

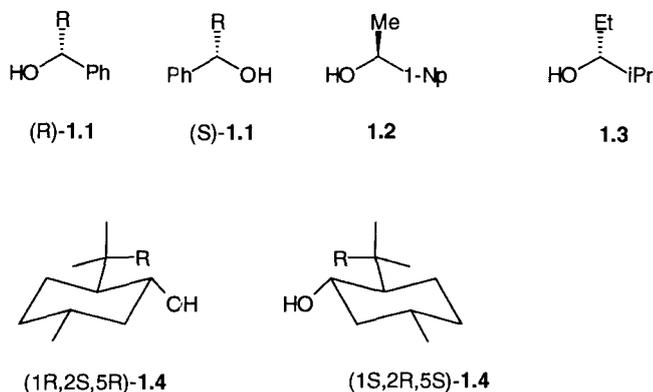
Des β -alcoxyalcools chiraux ont été utilisés comme auxiliaires en synthèse asymétrique : parmi ceux-ci, on peut citer, en série acyclique, l'éther méthylique **1.11**, utilisé pour la synthèse de phénylacétaldéhydes 1'-alkylés chiraux [MH01] ou l'éther silylé **1.12** [BS02, OH02]. En série cyclique, ce sont essentiellement les éthers benzylique **1.13** (R=PhCH₂) ou néopentylique **1.13** (R=t.BuCH₂) des *exo*-bornane-2,3-diols qui ont reçu des applications bien que leur synthèse soit souvent longue [O01]. Les monocarbamates de ces mêmes diols ont également suscité l'intérêt [O01]. A partir de l'éphédrine, commerciale et peu onéreuse, il est facile d'obtenir la (1R, 2S)-N-méthyléphédrine **1.14** (R=Me), β -aminoalcool chiral dont les esters ont donné lieu à d'intéressantes applications [W01, GB01, GC02, GM01] d'autant que l'énantiomère (1S, 2R) de cet aminoalcool est égale-

ment commercial. En ce qui concerne les aminoalcools cycliques, ce sont les esters des β -sulfamidoalcools **1.15** et **1.16** qui ont été retenus [O01].

Enfin, parmi les alcools fonctionnalisés, citons le (S)-lactate d'éthyle **1.17** [HH01], la (R)-pantolactone, commerciale, **1.18** [FS01, PH01], le (S)-hydroxy-succinimide **1.19** aisément obtenu à partir de l'acide (S)-malique et qui permet d'accéder aux antipodes des molécules obtenues à partir de la (R)-pantolactone [PH01].

Dans la plupart des cas, les alcools chiraux sont transformés en esters correspondants qui subissent des réactions stéréosélectives. On peut citer les esters propioniques **1.20** (R=Me), O-benzyl- **1.20** (R=PhCH₂O), ou O-trialkylsilyoxyacétiques **1.20** (R=R'₃SiO), α -chloropropioniques **1.21** : les énolates correspondants peuvent être alkylés [O01, C04], donner des réactions d'aldolisation [O01, H01] ou de Michaël [OH01] : si les réactions des énolates d'esters de **1.4** (R=H) sont peu stéréosélectives [OH01], celles des esters de **1.4** (R=Ph) [H01, OH01] de **1.5** [O01] conduisent à des diastéréosélectivités élevées. Les silyloxyacétals de cétènes **1.22** dérivés des esters de **1.10** [O01] ou de la N-méthyléphédrine **1.14** [GB01, GC02, GM01, OH03] réagissent avec les aldéhydes ou les imines prochiraux de façon stéréosélective. A partir de ces dérivés **1.22**, on accède également avec une bonne sélectivité à des alkylglycines [W01, O01], à des halohydrines ou à des acétoxyesters [O01].

Les énolates d'allyloxyacétates **1.20** (R=CH₂=CHCH₂O) de phenmenthyle subissent des réarrangements [2,3] très sélectifs [MN01]. Les énolates d'esters de glycine N-protégée **1.20**, (R=Ph₂C=N, t.BuOCONH) sont également alkylés de façon stéréosélective quand l'auxiliaire chiral est le menthol **1.4** (R=H) ou le *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** [SK01], ou encore le 8-phenmenthol (1R, 2S, 5R)-**1.4** (R=Ph) ; ce dernier énolate peut être sélectivement deutérié, bromé [HM01, HR01]. Dans toutes ces réactions l'auxiliaire chiral est régénéré par hydrolyse douce, transestérification ou traitement par LiAlH₄ (Figure 1.3).

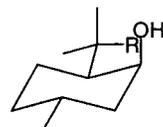




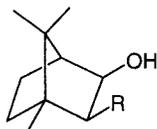
(1S,2R)-1.5



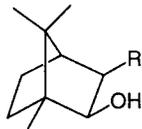
(1R,2S)-1.5



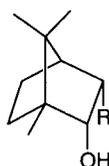
1.6



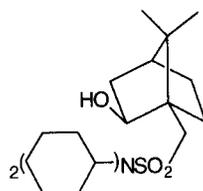
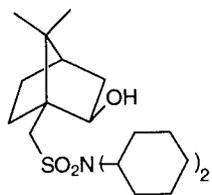
1.7



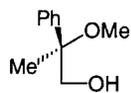
1.8



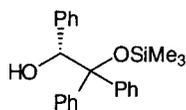
1.9



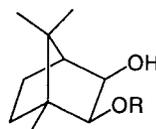
1.10



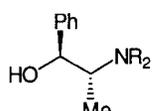
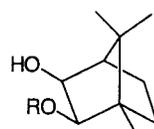
1.11



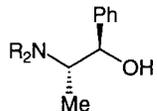
1.12



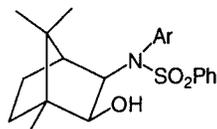
1.13



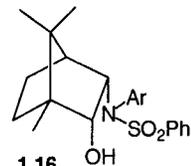
(1S,2R)-1.14



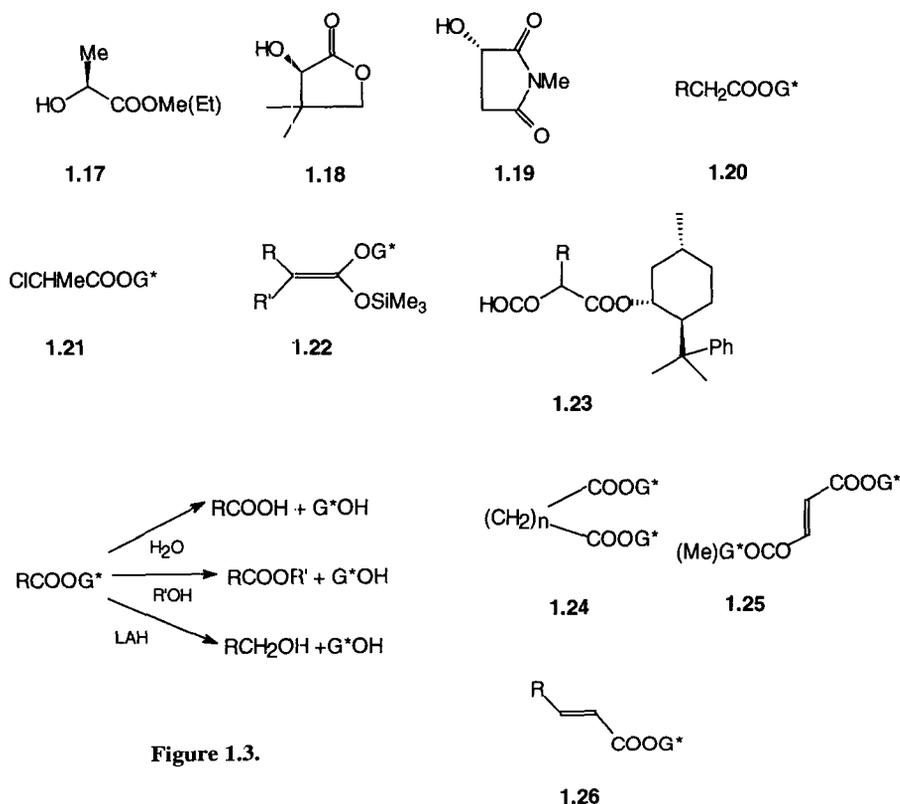
(1R,2S)-1.14



1.15



1.16



Les monoalkylmalonates de (1R, 2S, 5R)-8-phenmenthyle **1.23** diastéréoisomères ont pu être obtenus en mélange : l'alkylation du dianion correspondant est stéréosélective, d'où l'obtention d'hémiesters à carbone quaternaire chiral, précurseurs de diols ou d'acides aminés chiraux [IT01]. La sélectivité est moins élevée avec les monoesters de **1.4** (R=H) ou de l'alcool **1.7** (R=1-Np). La dialkylation du diester malonique de 8-phenmenthyle (1R, 2S, 5R)-**1.24** (n=1) par le 1,4-dibromobut-2-ène est l'étape clé d'une des premières synthèses énantiosélectives de l'œstrone [E02], les esters de menthyle ou de bornyle étant moins efficaces. Par contre, lors de la dialkylation d'un succinate chiral **1.24** (n=2) par BrCH₂Cl en milieu basique, le diester de **1.4** (R=H) [FI01], grâce à l'effet coopératif, permet une bonne induction asymétrique.

De nombreux esters α,β -éthyléniques d'alcools chiraux **1.26** ont été synthétisés tant pour effectuer des cycloadditions [2+4] thermiques ou catalysées par des acides de Lewis [AC01, O01, O02, P01, O04] que des cycloadditions dipolaires

[BD01, L05] ou des additions 1,4 d'organocuvreux catalysées par BF_3 [AC01, O01, S13]. Les esters de **1.4** ($\text{R}=\text{H}$) sont peu efficaces, sauf lors d'une addition 1,3-dipolaire catalysée par des ions métalliques [BD01] ou lorsque l'effet coopératif peut se manifester comme lors des réactions effectuées avec des esters fumariques **1.25** [FI02, FH01, A01, O04]. D'excellentes inductions asymétriques sont observées en cycloaddition [2+4] avec les esters α,β -insaturés de **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$) [AC01, P01], de la (*R*)-pantolactone **1.18** ou de l'imide **1.19** [PS01, PH01, LW01, MO01], quel que soit R, alors que dans le cas des esters des alcools de la série du bornane **1.7** et **1.8**, seuls les acrylates **1.26** ($\text{R}=\text{H}$) conduisent à des cycloadduits [O01] avec des rendements convenables. Par contre, l'addition de RCu.BF_3 aux esters **1.26** s'effectue avec de bons rendements et une bonne sélectivité pour l'ensemble des esters d'alcools encombrés [O01, AC01, S13]. Toutefois l'addition conjuguée d'amines aux crotonates **1.26** ($\text{R}=\text{Me}$) est plus stéréosélective si on substitue à l'ester de **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$) des copules plus encombrées **1.4** ($\text{R}=\text{p.tBuC}_6\text{H}_4$ ou $\text{p. C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$) [AM01].

D'autres esters porteurs de groupes fonctionnels ont été décrits : les glyoxylates **1.27** ($\text{R}=\text{H}$) ou les phénylglyoxylates **1.27** ($\text{R}=\text{Ph}$) d'alcools chiraux utilisés en cycloaddition [2+2] photoinduite [BS01], dans le cas de **1.27** ($\text{R}=\text{H}$) en réaction de Friedel et Crafts [BC01] ou en ène-réactions [O01] asymétriques ou, pour les cétoesters **1.27** ($\text{R}\neq\text{H}$), en réduction asymétrique [WD01, SB01, TD01] ; là encore, ce sont le plus souvent les esters de **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$) et de **1.5** qui sont préconisés [WB01, BC01] tout comme lors de la réaction d'allyl-[O01] ou vinylsilanes avec **1.27** ($\text{R}=\text{H}$) [MW01]. Un carbamate **1.28** dérivé du (1*R*, 2*S*, 5*R*)-8-phenmenthol a été récemment utilisé dans une synthèse d'alcaloïde [CB01]. Les cycloadditions [2+4] de *N*-sulfinylcarbamates **1.29** ont donné d'excellents résultats en utilisant des esters de **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$) ou de l'éther à squelette bornylique **1.13** ($\text{R}=\text{t.BuCH}_2$) [WJ01, RY01, O01]. D'autres sulfinylcarbamates **1.30** dérivés du *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** ont permis d'accéder à des alcools allyliques chiraux après transposition sigmatropique [2, 3] [WC01]. Citons enfin la réaction du diazoester **1.31** de la (*R*)-pantolactone **1.18** qui réagit avec le stilbène en présence de catalyseur au rhodium pour donner un précurseur de l'acide 2-phényl-1-amino cyclopropanecarboxylique, hormone biovégétale [DC01]. Dans tous ces exemples, l'auxiliaire chiral est régénéré comme précédemment par hydrolyse, alcoololyse ou réduction. Un exemple quelque peu différent mérite d'être cité : la transformation des esters **1.32** dérivés soit du (*R*)-1-phényléthanol **1.1** soit du (*S*)-1-naphtyléthanol en synthons chiraux par action d'un lithien en α du phosphore et régénération de l'auxiliaire chiral par hydrogénolyse [RH01].

Parmi les autres dérivés des alcools chiraux, on peut citer les éthers **1.33** d'alcools benzyliques substitués tels que **1.1** ($\text{R}=\text{Me}$) facilement régénérables par hydrogénolyse [AC01] après alkylation, hydroxyalkylation, les éthers d'énols **1.34** ou de diénols **1.35**, utilisés en cycloaddition [2+2] [CM01, CG01] ou [2+4] [TR01, PW01, DS01, DS02], la copule chirale dérivant de l'alcool **1.1** ($\text{R}=\text{i.Pr}$), du phenmenthol **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$), du *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** ou des alcools **1.10** ou **1.13** : l'auxiliaire chiral est régénéré lors de réactions ultérieures effec-

tuées sur le cycloadduit ou par traitement acide [PW01]. Des éthers acétyléniques dérivés du *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** ont été utilisés en réaction de Pauson-Khand [CS01, PV01] : la régénération de l'auxiliaire s'effectue par action de SmI_2 dans un mélange de THF/MeOH.

Un acétal cyclique **1.36** du menthol **1.4** ($\text{R}=\text{H}$) a reçu des applications intéressantes [LF01, JB01, O04] en cycloaddition [2+4] ou en cycloaddition 1,3-dipolaire, en synthèse d'aminoalcools ou de β -aminoacides chiraux : les réactions sont hautement stéréosélectives et la régénération de l'auxiliaire chiral se fait aisément par méthanolyse (Figure 1.4).

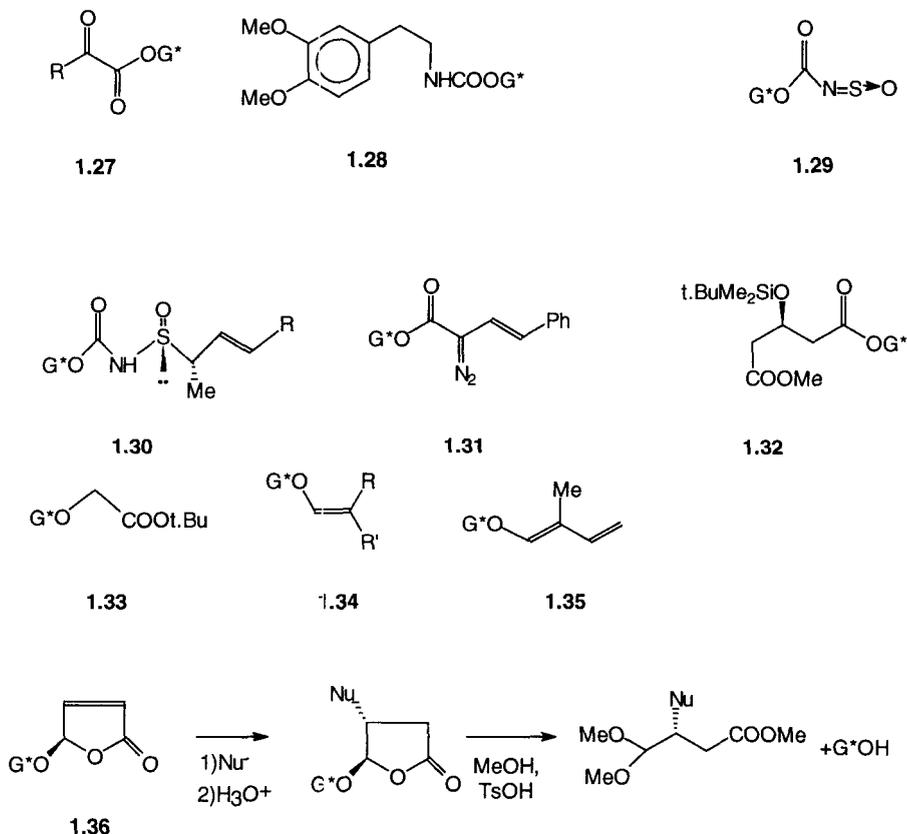


Figure 1.4.

1.1.2. Diols, diphénoles et analogues

Sauf en ce qui concerne les diols secondaire-tertiaire (R)- et (S)-**1.37** ($\text{R}=\text{Ph}$) dont les monoacétates [MM01] ont été employés pour effectuer des aldolisations asymétriques [B01, DM01, BW01, PC01, DR01, H04], la plupart des diols utilisés comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique sont des diols bisecondaires présentant un axe de symétrie C_2 [W03] pour éviter la formation de dias-

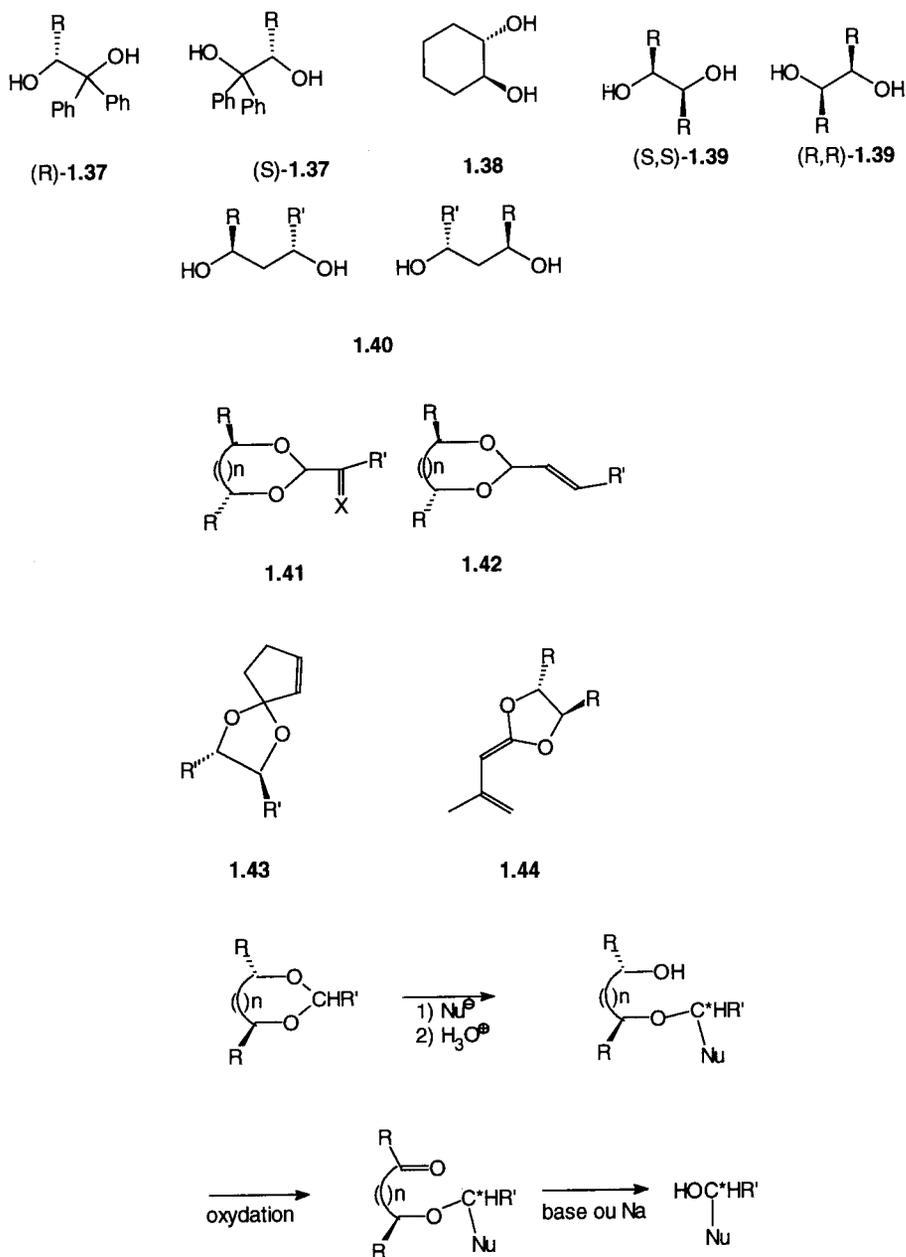


Figure 1.5.

téréoisomères lors de leur estérification ou de leur transformation en acétals cycliques qui en sont les dérivés les plus utilisés [AM02]. Parmi ces diols, on peut citer le (1R, 2R)-cyclohexane-1,2-diol **1.38** dont les monoesters α,β -insaturés subissent une réaction d'addition de cuprates intéressante [FS01, FO01]. De

nombreux acétals des 1,2-diols **1.39** (R=Me, i.Pr, c.C₆H₁₁ ou Ph), commerciaux, ou des diols fonctionnalisés **1.39** (R=COOalkyle, CONR'₂ ou CH₂OR'), dérivés de l'acide tartrique, sont utilisés en synthèse asymétrique, tout comme les dérivés de 1,3-diols **1.40** (R=R'=Me, i.Pr ou Ph) [AM02, S13]. Les deux énantiomères de chacun d'eux sont accessibles. Les acétals du butane-1,3-diol **1.40** (R=Me, R'=H) ont été également utilisés ; en effet sous contrôle thermodynamique, l'isomère où les groupes Me et R, issus de l'aldéhyde, sont équatoriaux est formé de façon prépondérante [AM02]. L'environnement chiral créé par la présence de ces acétals au voisinage d'un centre prochiral permet de diriger l'attaque d'un nucléophile sur une des faces de ce centre : ainsi la réduction ou la réaction d'organométalliques sur des acétals chiraux dérivés de cétoaldéhydes **1.41** (X=O) [AM02, S13], la réaction d'énolates d'esters sur les cétoimines **1.41** (X=NAr) [FU01], la réaction de Simmons-Smith effectuée sur des acétals d'aldéhydes ou de cétones α,β -éthyléniques **1.42** et **1.43** [AM02, DE01] ou des cycloadditions [2+2] photoinduites sur **1.43** (R=COOi.Pr) ont donné des résultats intéressants. Par contre, les cycloadditions [2+4] ou les additions 1,4 de cuprates ont conduit jusqu'ici à des sélectivités décevantes. A partir des acétals, les groupements cétoniques et les diols chiraux sont régénérés par hydrolyse acide ménagée ou éventuellement par transcétalisation [AM02]. On peut noter que la cycloaddition [4+2] d'un acétal de cétène chiral **1.44** est stéréosélective. Néanmoins, l'introduction d'acétals chiraux sur des réactifs organolithiens ou magnésiens n'a pas, dans la plupart des cas, induit de stéréosélectivité notable, lors de leur réaction avec des composés carbonyles.

De nombreux auteurs ont effectué la coupure de ces acétals par divers nucléophiles comme des hydrures, des organométalliques, des allyl- ou alkynylsilanes ou des énoxysilanes en présence d'acides de Lewis [AM02, DA02] : la réaction conduit à des éthers-alcools fonctionnalisés (Figure 1.5) à partir desquels l'alcool chiral cible est obtenu par oxydation suivie d' α - ou β -élimination ; dans ces conditions, l'auxiliaire chiral n'est donc pas régénéré mais étant donné le faible coût des diols utilisés, cette méthode a néanmoins reçu de nombreuses applications [AM02, HT02, YA01].

Eliel et coll. [E01, LE01, FE01] ont développé l'utilisation en synthèse asymétrique de deux 1,3-oxathianes **1.45** et **1.46**, l'un facilement obtenu à partir de la pulégone naturelle et l'autre de l'acide camphosulfonique : la condensation des organolithiens dérivés de ces composés avec des aldéhydes, suivie d'oxydation en cétone, conduit à des composés carbonyles dont la réduction par les hydrures ou la réaction avec les organométalliques est très stéréosélective ; l'obtention d' α -hydroxyaldéhydes chiraux et la régénération de l'auxiliaire chiral s'effectuent par action de la N-chlorosuccinimide suivie d'un traitement par LiAlH₄ [LE01] (Figure 1.6).

Les (R)- et (S)-binaphtols **1.47** [JF01, T02] ont reçu quelques applications en tant que précurseurs de copules chirales : citons la réduction d'un γ -cétioester **1.48** [TK01], la réaction d'éthers **1.49** avec des organomagnésiens où le binaphtol joue le rôle de groupe partant chiral [N01, WC02], la réaction d'organocuprates sur leurs monocinnamates **1.26** (R=Ph) [FT01] et l'alkylation des arylacétates **1.20** (R=Ph) ou des crotonates correspondants **1.26** (R=Me) [FN01, FT02].

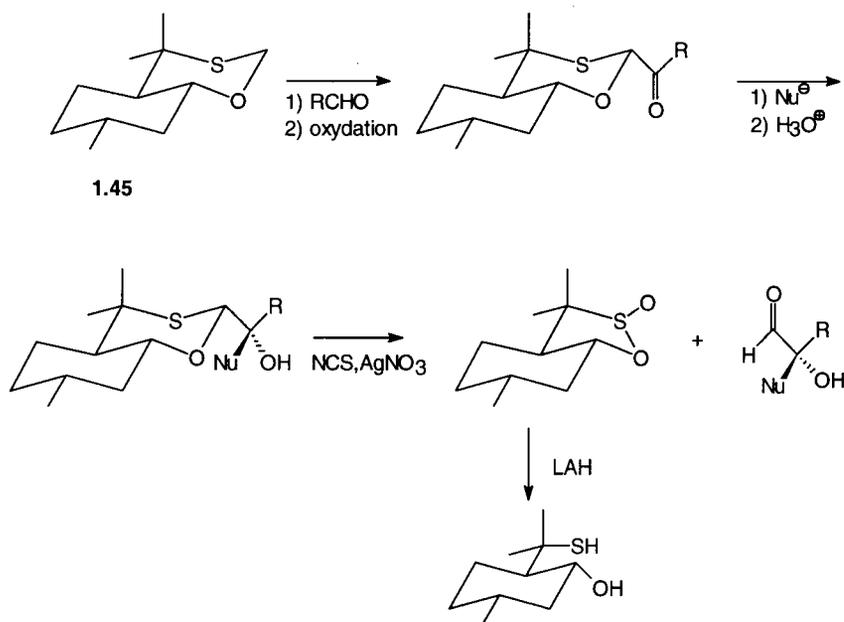
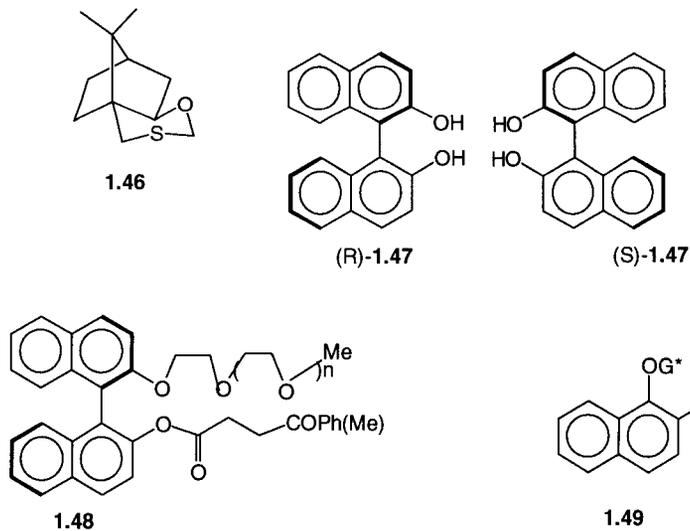


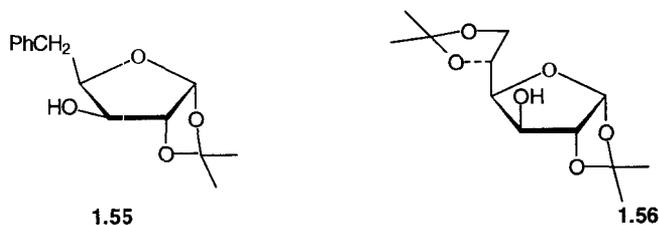
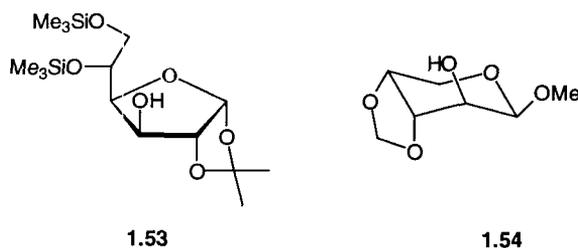
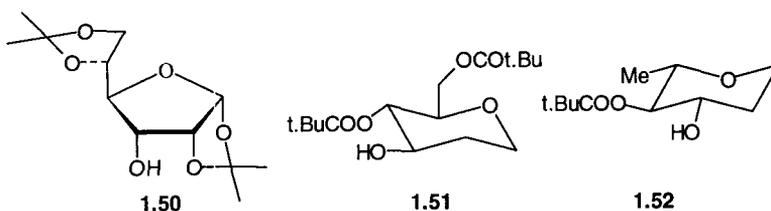
Figure 1.6.

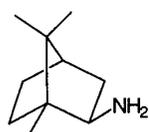


1.1.3. Sucres et analogues

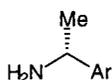
Ces composés plurifonctionnels ont été beaucoup employés comme synthons [H02]. Ce n'est que récemment qu'ils ont été utilisés en tant qu'auxiliaires chi-

raux. Seront décrits dans ce paragraphe les cas où l'une des fonctions alcools de ces molécules est temporairement fonctionnalisée. L'alkylation d'énolates d'esters du D-allofuranose **1.50** [KM01] nécessite une basse température et donne des sélectivités moyennes. Par contre, les cycloadditions [2+4] effectuées sur des acrylates dérivés des composés **1.51**, **1.52**, **1.53** ou **1.54** se sont montrées intéressantes [SK02, KM01, KM02, NG01, O04] tout comme les additions 1,4 de cuprates aux cinnamates **1.26** (R=Ph) ou aux crotonates **1.26** (R=Me) des composés **1.55** [HC01, R02]. Des cycloadditions [4+2] ont été également effectuées sur des éthers d'énols insaturés dérivés du diacétoneglucose **1.56** [P01, BL03]. La coupure de la copule chirale s'effectue en général par hydrolyse (LiOH/THF aqueux ou hydrolyse enzymatique) ou par réduction à LiAlH_4 .

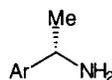




1.57



(R)-1.58



(S)-1.58

1.2. DÉRIVÉS D'AMINES, DE DIAMINES, D'HYDRAZINES

1.2.1. Monoamines et amines porteuses de groupes fonctionnels

1.2.1.1. Amines primaires

Dès 1968, Horeau a préconisé l'utilisation de l'isobornylamine **1.57** [MH02] pour l'alkylation asymétrique de l'imine de cyclohexanone. Cependant, parmi les amines primaires non fonctionnalisées, ce sont les dérivés de la 1-phénéthylamine **1.58** (Ar=Ph) ou d'analogues substitués sur le noyau aromatique qui ont reçu le plus grand nombre d'applications [BN01, OH03, N01, SM02, PB01, Y01, SA01, RP01, BB02]. Les amines peuvent éventuellement être fixées sur polymères [N01, MJ01]. Des β -alcoxyphénéthylamines **1.59** et **1.60** (R=Me) ont été également utilisées [YK01, AC01, TK01, N01, BN01] et se montrent plus intéressantes en synthèse asymétrique que des amines β -alcoylées cycliques [AC01, N01]. Parmi les dérivés d'acides aminés, ce sont ceux de l'ester t.butylique de la valine **1.61** (Y=COOt.Bu) qui ont donné les résultats les plus remarquables [BN01, TK02, CS02, OH01, E02, AC01, WB02, WB03] ainsi que les dérivés du valinol **1.61** (Y=CH₂OH) [N01]. On peut également signaler l'emploi de dérivés de l' α -phénylglycinol **1.62** (R=Ph) [DB01, CR01].

Ces amines sont précurseurs de copules chirales d'imines **1.63** et/ou des énamines correspondantes qui sont souvent en équilibre ; elles peuvent subir des alkylations éventuellement en présence de base, les dérivés alcoylés ou porteurs d'une fonction ester issus de **1.60** (R=Me) et de **1.61** (Y=COOt.Bu) donnant généralement la meilleure induction asymétrique [AC01, N01, S13] ; les énamines ou les organolithiens ou encore les zincates mixtes dérivés d'imines sont d'excellents donneurs de Michaël qui conduisent à des réactions hautement stéréosélectives [OH01, OH03, TK02, AC01, YK01, SM02, PB01, AD01, S13]. Les imines chirales peuvent subir l'addition d'organomagnésiens [PB01, PD02, N01] d'allylmétaux [W01, Y01], la réaction de Strecker [CR01], des cycloadditions [2+2] [SK01] ou [2+4] [SA01, WB02] avec de bonnes sélectivités. Lorsque la réaction conduit à une nouvelle imine substituée, la régénération de l'auxiliaire chiral s'effectue par hydrolyse acide alors que lorsqu'une phénéthylamine substituée est formée, la coupure de la copule chirale s'effectue, le plus souvent, par hydrogénéolyse. L'acétamide de **1.62** a été utilisé lors de réactions d'aldolisation [DB01] mais la stéréosélectivité n'est pas très élevée.

1.2.1.2. Amines secondaires

Outre l'éphédrine **1.64** (R=Me) dont les amides α,β -insaturés **1.65** subissent des additions 1,4 avec une excellente sélectivité [AC01, TK02, OH01, N01, S13], ce sont essentiellement des pyrrolidines 2- ou 2,5-substituées **1.66** ou **1.67** qui sont utilisées comme auxiliaires chiraux [BN01, N01, CS02]. Les pyrrolidines monosubstituées sont obtenues à partir de la (S)-proline **1.66** (R=COOH) : les esters **1.66** (R=COOalkyle), le (S)-prolinol **1.66** (R=CH₂OH) ou des (S)-prolinols substitués **1.66** (R=CMe₂OH ou C(Me)(Ph)OH), des éthers du (S)-prolinol **1.66** (R=CH₂OMe, CH₂OSiMe₃, CH₂OCH₂OMe) dont la plupart sont disponibles dans le commerce [OH0, W02, AC01, CS02] sont les auxiliaires les plus courants.

Parmi les pyrrolidines possédant un axe de symétrie C₂, l'emploi de la 2,5-diméthylpyrrolidine **1.67** (R=Me) [WF01, SI01] présente une limitation due à la difficulté d'hydrolyse de ses amides, bien que des réactions d'addition radicalaire aux acrylamides correspondants se soient montrées extrêmement stéréosélectives [PG01, PS02]. Ce sont essentiellement les amides dérivés des pyrrolidines fonctionnalisées par des groupes éthers, plus facilement hydrolysables, **1.67** (R=CH₂OMe, CH₂OCH₂OMe, CH₂OSiR₃) [YO01] qui ont reçu de nombreuses applications. L'énamine d'une pyrrolidine bicyclique **1.68** a été récemment préconisée en réaction de Michaël [ML01] alors que les énamines de cyclanones **1.69** dérivées des pyrrolidines monosubstituées **1.66** donnent des résultats souvent médiocres [BN01, TK02, OH03] sauf quand (R=CH₂OSiMe₃) [OH03]. Par contre, l'alkylation des énamines dérivées de **1.67** (R=Me) conduit à des résultats satisfaisants [N01, WF01].

Les amides saturés **1.70** (R=H, Me, PhO, CN ou RR'C=N) ou insaturés **1.71** dérivés des pyrrolidines mono- **1.66** ou disubstituées **1.67** ont reçu de nombreuses applications : alkylation d'énolates [KI01, HK01, EI01, IU01, W01, CS02, C04], aldolisation [KY01, EM01, CS02], réactions de Michaël [OH01], cycloadditions [2+4] [W02, WD02, LG01, KK02, BC05, O04], additions radicalaires [PG01] et additions d'organométalliques [CS02, S13]. A partir de ces amides on peut engendrer des sels de cétèniminium chiraux **1.72** [AC02, CG01, CG02] dont les cycloadditions [2+2] peuvent être particulièrement stéréosélectives, notamment quand ils dérivent de **1.67** (R=Me) : l'auxiliaire chiral est alors libéré lors de la cycloaddition. Les cycloadditions [2+4] des sels d'alcxyimminiums tels que **1.73** ont été également examinées [JV01].

Le carbonyle des α -cétioamides **1.74** dérivés de pyrrolidines disubstituées **1.67** (R=CH₂OCH₂OMe ou CH₂OSit.BuMe₂) subit des réductions ou des additions d'organométalliques extrêmement stéréosélectives [KF01, KK01].

La faible sélectivité observée lors de l'alkylation d'amides dérivés d'acides insaturés **1.71** (R=CH₂=CHCH₂) et du (S)-prolinol **1.66** (R=CH₂OH) a amené Kurth à proposer l'utilisation de la (2R, 6R)-2,6-bisbenzyloxyméthylpipéridine **1.75** comme nouvel auxiliaire dans ce type de réactions [NR01]. La régénération de l'auxiliaire chiral nécessite le plus souvent une hydrolyse ou une réduction qui s'avèrent, comme cela a déjà été signalé, souvent difficiles en ce qui concerne les amides [PG01, LG01], d'où les nombreuses méthodes préconisées [JV01].

La formation d'amines tertiaires et de sels d'ammonium a été également envisagée soit par préparation *in situ* d'aminonitriles **1.76** par action d'un aldéhyde et de KCN sur l'amine secondaire chirale suivie d'une réaction de Michaël du carbanion correspondant [EG01], soit par quaternisation par ClCH_2CN d'amines allyliques dérivées du (S)-prolinol suivie d'une transposition sigmatropique [3,3] [AC01, CS02]. Les produits finals sont toujours des aminonitriles facilement hydrolysables en régénérant ainsi l'auxiliaire chiral.

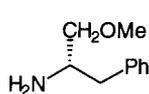
1.2.2. Diamines

Deux types de diamines bisecondaires chirales ont été préconisées pour préparer, à partir d'aldéhydes fonctionnalisés, $\text{Y}=\text{C}(\text{R}')\text{CHO}$, des amins chiraux dont la structure induit, comme dans le cas des acétals (§ 1.1.2), des réactions hautement stéréosélectives : ce sont soit des diamines dérivées de la (S)-proline **1.66** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{NHPH}$) [CS02] soit des diamines de symétrie C_2 **1.77** ($\text{R}=\text{Ph}$ ou $\text{c.C}_6\text{H}_{11}$) [AL01, KH01, AS01, NL01, W03]. Les amins **1.78** portent en général en position 2' ou 3' une double liaison électrophile ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ ou $\text{C}=\text{C}$) qui peut subir l'attaque de divers organométalliques [CS02, AL01, AS01, AS02, GM02] ou encore une cycloaddition dipolaire [1,3] [KH01]. La régénération de l'auxiliaire chiral s'effectue aisément par hydrolyse ou méthanolyse en milieu faiblement acide. A partir des diamines **1.77** ($\text{R}'=\text{H}$), on peut également former des imidazolidines chirales **1.79**, dont les dérivés N-acylés sont utilisés en cycloaddition dipolaire [KO01, KO02]. L'emploi de la diamine **1.77** (R , $\text{R}=(\text{CH}_2)_4$, $\text{R}'=\text{Me}$) a permis à Hanessian et coll. [HB04, HB05] de préparer des phosphonamides chiraux dont l'alkylation est très sélective.

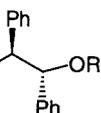
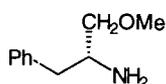
1.2.3. Hydrazines

L'emploi d'hydrazines comme auxiliaires chiraux a été introduit par Enders [E03] qui a largement développé la chimie des hydrazones dérivées des deux antipodes de la 1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine **1.80** Samp et Ramp [E03, CS02, AC01, N01, OH01, V01] ; celles-ci sont commerciales ou aisément préparées soit à partir du (S)-prolinol soit à partir de l'acide (R)-glutamique [CS02]. L'avantage des hydrazones réside en leur formation quantitative même à partir de cétones encombrées, ce qui n'est pas toujours le cas des imines, et en la réactivité de leurs anions supérieure à celle des énolates. Elles sont facilement coupées en milieu peu acide soit par ozonolyse ou par action du perborate de sodium, soit par action de HCl en milieu biphasique après quaternisation par IMe, conduisant ainsi à des précurseurs de l'auxiliaire chiral [E03, BM05]. Leurs principaux domaines d'application sont l'alkylation [E03, CS02, AC01, N01] et la réaction de Michaël [OH01, S13] des carbanions formés à partir d'hydrazones d'aldéhydes ou de cétones qui se montrent particulièrement stéréosélectives ; les réactions d'aldolisation ont, en revanche, conduit à des résultats souvent décevants [E03]. Une extension récente des applications de ces composés est la synthèse d'amines chirales par action d'organolithiens, éventuellement en présence de CeCl_3 , [ES01, DW01,

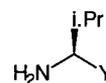
WE01] sur les hydrazones d'aldéhydes. L'hydrazine **1.81** ainsi formée est hydrogénéolysée en présence de nickel de Raney pour conduire à l'amine chirale et à la pyrrolidine **1.66** ($R=CH_2OMe$) à partir de laquelle l'auxiliaire chiral Samp (ou Ramp) peut être facilement obtenu (Figure 1.7). La substitution du groupe latéral CH_2OMe de la Samp **1.80** par un groupement $CH_2OCH_2CH_2OMe$ a permis, dans certains cas, d'améliorer la sélectivité de la réaction [WE01].



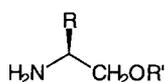
1.59



1.60



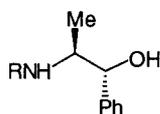
1.61



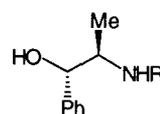
1.62



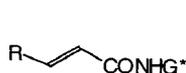
1.63



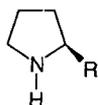
(1R,2S)-1.64



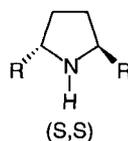
(1S,2R)-1.64



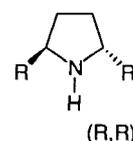
1.65



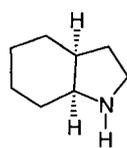
1.66



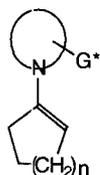
(S,S)



(R,R)



1.68



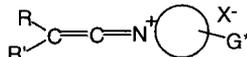
1.69



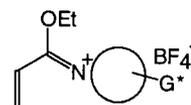
1.70



1.71



1.72



1.73

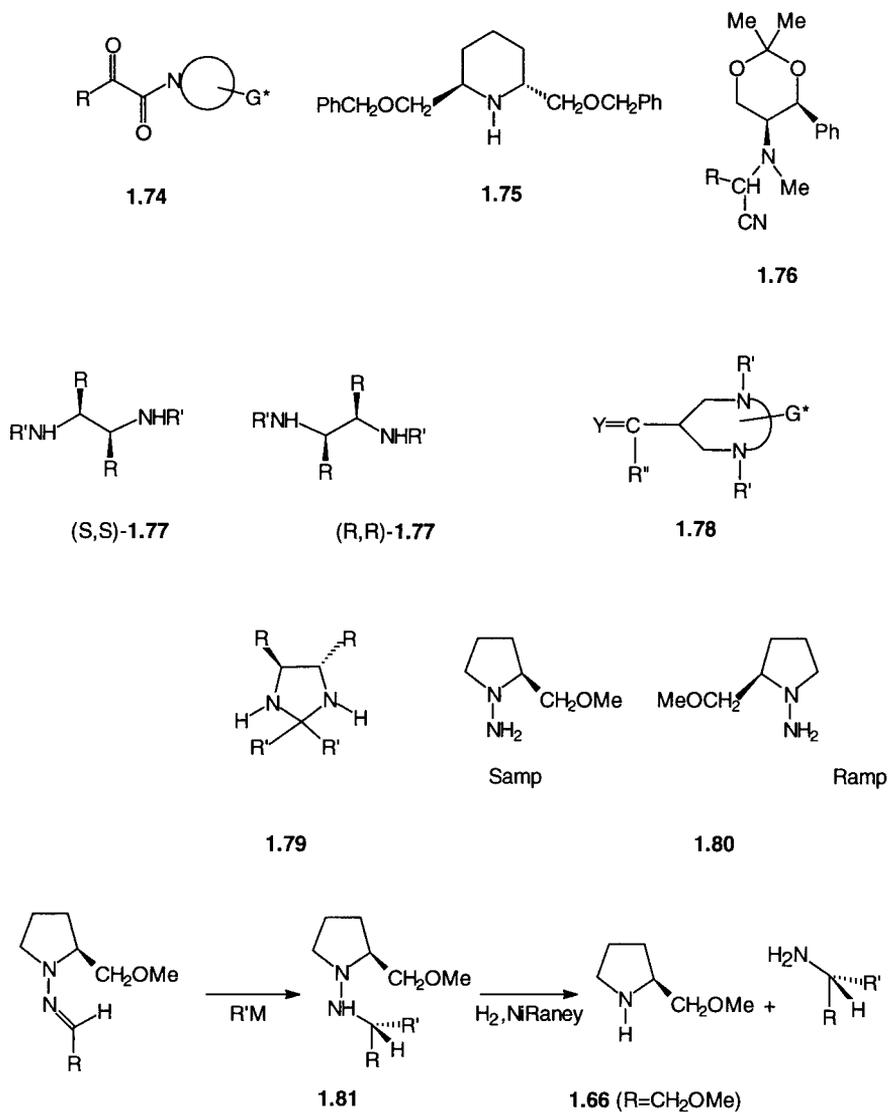
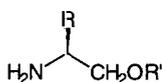


Figure 1.7.

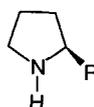
1.3. DÉRIVÉS D'AMINOALCOOLS

Des dérivés mettant en jeu à la fois la fonction alcool et la fonction amine d'aminoalcools commerciaux comme l'éphédrine **1.64** (R=Me), la pseudo-éphédrine **1.82**, la noréphédrine **1.64** (R=H) ou ses dérivés N-alkylés ou N-acylés, l'aminoalcool **1.83** (R=Me ou H) ont reçu de nombreuses applications [BB01, BC02, CP01, BP02, LM01, AC02, N01]. Il en va de même de dérivés d'aminoal-

cools obtenus à partir d'acides naturels tel que le (S)-alaninol **1.62** (R=Me, R'=H), le (S)-phénylalaninol **1.62** (R=PhCH₂, R'=H), le (S)-valinol **1.62** (R=i.Pr, R'=H) ou le (S)-t.leucinol **1.62** (R=t.Bu, R'=H) [RM01, IH01, CS02, RG01] ou encore le (S)-prolinol **1.66** (R=CH₂OH) [UY01]. L'aminoalcool **1.84** aisément obtenu à partir de la pulégone a été également préconisé [EH01] ainsi que les aminoalcools **1.85** et **1.86** dérivés du camphre [KA01, KP01].

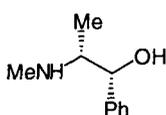


1.62

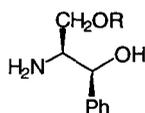


1.66

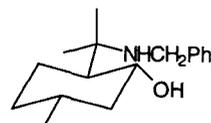
Par réaction des aminoalcools avec des aldéhydes fonctionnalisés, ou leurs équivalents, on obtient des 1,3-oxazolidines ou des 1,3-oxazines chirales **1.87**, **1.88** qui peuvent subir des réductions, des additions d'organométalliques avec une bonne sélectivité [EH01, BB01, BC02, UY01, N01]. Les oxazolidines **1.89**, préparées par action d'orthoesters sur la noréphédrine N-substituée [EWG=COOCH₂Ph ou Ts], réagissent avec les allylmétaux et les acétals de cétènes en présence d'acide de Lewis [BC03, BP02] avec une bonne sélectivité mais des rendements parfois médiocres. L'oxazolidine **1.90** (R=t.Bu, R'=H, R''=Me), dérivée de l'acétone et de l'aminoalcool **1.62** (R=t.Bu, R'=H), a été préconisée comme auxiliaire chiral en additions radicalaires [BP02], tandis que d'autres oxazolidines substituées ont été utilisées en cycloadditions dipolaires [KO01, KO02]. La coupure de la copule chirale s'effectue par hydrolyse acide douce ou traitement par l'éthanedithiol en présence de BF₃.



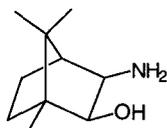
1.82



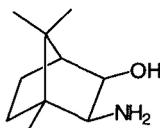
1.83



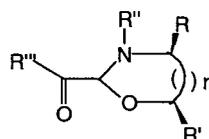
1.84



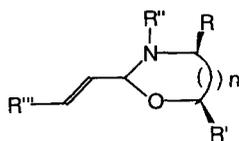
1.85



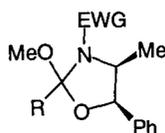
1.86



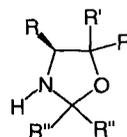
1.87



1.88



1.89

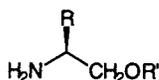


1.90

La chimie des 1,3-oxazolines chirales, formées par action d'un iminoester sur les aminoalcools, a été développée par Meyers [LM01, AC01, N01, C04] ; les dérivés de **1.83** (R=Me) : **1.91** et **1.92** (Y=Ar) se sont montrés les plus intéressants, les énolates lithiés de **1.91** (R=Me ou Ph) sont alkylés avec une bonne sélectivité (de =80 %) mais si R=MeO ou Cl, la sélectivité est faible. A partir de **1.91** (R=H), on peut obtenir des oxazolines insaturées E-**1.92** (Y=RCH=CH) dont la réaction avec des organolithiens conduit à des oxazolines $\beta\beta$ -dialkylées avec une excellente sélectivité (> 95 %) : l'hydrolyse acide de ces composés conduit aux acides $\alpha\alpha$ - ou $\beta\beta$ -dialkylés et régénère l'auxiliaire chiral, sans racémisation. La chimie des aryloxazolines **1.92** (Y=Ar) débouche, par action des organométalliques, sur des couplages biaryliques [LM01, RM02, WM01, MR01] ou sur l'addition aux noyaux aromatiques quand Ar=Np ou pyridyl [LM01, RM02] avec une excellente induction asymétrique. La régénération de l'auxiliaire chiral peut se faire comme précédemment par hydrolyse pour conduire à des acides ; elle peut s'effectuer soit par action successive de MeOTf et de NaBH₄ pour conduire aux aldéhydes, soit par hydrolyse ménagée suivie d'action de LiAlH₄ qui donne alors des alcools primaires [RM02, WM01]. Des réarrangements sigmatropiques [2, 3] d'éthers allyliques **1.91** (R=R'CH=CHCH₂O) ont lieu avec une bonne sélectivité (80 %) [NM02].

Parmi les oxazolines dérivées de **1.62** (R'=H), ce sont les composés où R=i.Pr ou t.Bu qui ont donné les résultats les plus remarquables : l'addition conjuguée d'organolithiens sur **1.93** (R=RCH=CH, R'=Me) est extrêmement sélective ; le traitement de l'oxazoline par MeOTf puis par NaBH₄ conduit à des aldéhydes β,β -dialkylés avec d'excellents ee [MS02, S13]. La quaternisation de **1.93** (R=Me, R'=H) par le tosylate d'allyle suivie d'une migration sigmatropique et de la régénération de l'auxiliaire chiral par hydrolyse conduit à des acides substitués avec un excellent excès énantiomérique (> 95 %) [CS02]. La réaction de **1.94** avec la tétrahydroquinoléine ou l'isoindoline permet l'alkylation sélective de cette dernière en milieu basique ; la coupure de la copule chirale s'effectue alors par action de N₂H₄ [RG01, GR02]. Si l'alkylation d'oxazolines analogues de **1.91** (R=MeO) mais dérivées de **1.85** s'est montrée décevante [KA02], des résultats intéressants ont été obtenus en hydroxyalkylation [ZG03]. En présence d'anhydride acétique, la vinyloxazoline **1.95** (R=H), est un excellent diénophile en cycloaddition [2+4] asymétrique [KP01] ; la réaction de ce composé dans les mêmes conditions avec les énoxysilanes n'est intéressante que si R=Me [MP02].

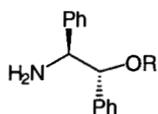
La réaction d'aminoalcools **1.83** (R=H) ou **1.62** (R=i.Pr, Ph ou t.Bu, R'=H) ou de leurs énantiomères avec des α - ou β -cétoacides engendre les lactames chiraux bicycliques **1.96** et **1.97** dont la chimie a été également développée par Meyers [CS02, RM01, MB02]. Une autre voie d'accès à ces composés a été proposée [RM01]. L'alkylation en milieu basique de ces lactames est stéréosélective mais, lors de la coupure de la copule chirale par hydrolyse acide, on observe la racémisation partielle de l'acide α -alkylé formé ; par contre, si on effectue une seconde alkylation, il n'y a plus de possibilité d'épimérisation lors de l'hydrolyse, si bien que ces copules chirales sont utilisées pour effectuer des dialkylations, engendrant ainsi des acides γ - ou δ -cétoniques porteurs en α d'un carbone quaternaire chiral [RM01, MB02]. La coupure de la copule chirale peut également se faire par réduction : on obtient alors des cétoaldéhydes, précurseurs de cyclénones [RM01]. Les analogues insaturés **1.98** sont aisément accessibles *via* les sélénoxydes correspondants et ils peuvent conduire à des cycloadditions [2+1], [2+2], [2+3] dipolaires et [2+4] extrêmement stéréosélectives [RM01, O04].

**1.62**

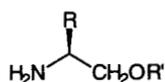
A partir de lactames chiraux **1.97** (R=Ph) ou de leurs énantiomères, obtenus en partant du phénylglycinol **1.62** (R=Ph, R'=H), on peut avoir accès à des pyrrolidines ou des pyrrolidinones chirales [BM02, MB03]. Une synthèse du GABA, inhibiteur des neurotransmetteurs cérébraux, a été proposée par cette méthode [BM02].

Parmi les autres dérivés d'aminoalcools utilisés en synthèse asymétrique, on peut encore mentionner les oxépannes **1.99** dérivés de l'éphédrine **1.64** (R=Me) qui peuvent réagir très sélectivement avec les organomagnésiens [TK02], conduisant ainsi à des acides $\beta\beta$ -dialkylés après hydrolyse, ou encore subir des réactions d'hétéro-Diels-Alder intramoléculaires [TB01]. Récemment [MW02], l'emploi de l'acétal de cétènamide **1.100**, préparé à partir du (S)-prolinol **1.66** (R=CH₂OH) en aldolisation asymétrique, a donné d'excellents résultats. Enfin Denmark [DM02, DD01] a introduit l'utilisation de l'aminoalcool **1.101** destiné à la synthèse de 1,3,2-oxazaphosphorinanes **1.102** dont l'alkylation en milieu basique très stéréosélective, suivie de la coupure de la copule chirale par hydrolyse, donne accès à des acides alkylphosphoniques chiraux ; ces réactifs permettent également des réactions de Wittig-Horner particulièrement sélectives [DC04].

A partir du (S)-phénylglycinol **1.62** (R=Ph, R'=H) ou du 1,2-diphénylglycinol **1.60** (R=H), de nombreux auteurs ont préparé des 1,4-oxazin-3-ones chirales [W01, WH02] qui permettent de nombreuses transformations stéréosélectives.

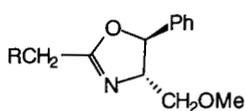


1.60

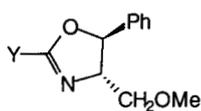


1.62

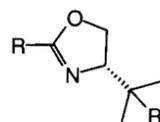
Cependant, le traitement ultérieur du produit obtenu consiste, le plus souvent, en une hydrogénolyse qui coupe la liaison carbone-azote de **1.62** ou de **1.60** et introduit donc le groupement amine dans la molécule-cible sans régénération de l'auxiliaire chiral ou d'un de ses précurseurs. Cette intéressante méthodologie peut donc être considérée comme l'emploi de synthons chiraux et ne rentre pas dans le cadre de cet ouvrage.



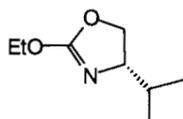
1.91



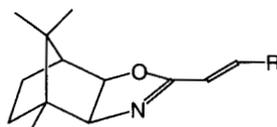
1.92



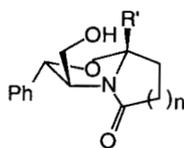
1.93



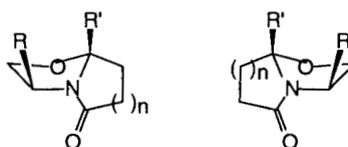
1.94



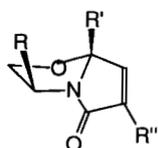
1.95



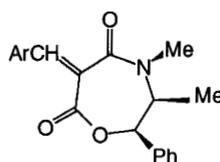
1.96



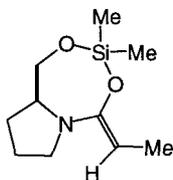
1.97



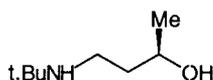
1.98



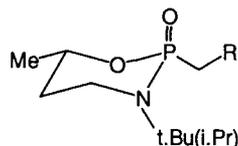
1.99



1.100



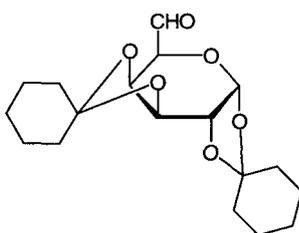
1.101



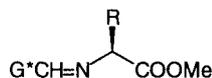
1.102

1.4. DÉRIVÉS D'ALDÉHYDES ET DE CÉTONES

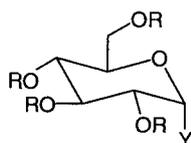
Les copules chirales dérivées d'aldéhydes sont pour la plupart des sucres [R02], tels que **1.103** dont la fonction aldéhyde est transformée en imines dérivées d'acides aminés **1.104** qui peuvent être alkylées en milieu basique : par hydrolyse acide, l'auxiliaire chiral est régénéré et on obtient un ester d'acide α,α -disubstitué, donc non épimérisable lors de ce traitement [W01, C02]. Les dérivés utilisés le plus fréquemment sont fonctionnalisés en position anomère : ce sont soit des α - ou β -glucopyranosides **1.105** et **1.106** ($R=R'=H$, Ac, PhCH_2 , Me, t.Bu), soit des β -galactopyranosides tels que **1.107** [C02, LQ01, CF01, MY01, PK01, LS01, LK01]. Les éthers vinyliques ($Y=\text{OCH}=\text{CH}_2$) ou diéniques ($Y=\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$) des α -glucopyranosides **1.105** ont donné de bons résultats en cycloaddition en milieu aqueux, alors que leurs isomères β se sont montrés moins efficaces [LQ01, CF01]. La stéréosélectivité des cycloadditions effectuées à partir des dérivés β -azotés **1.106** ($Y=1,2$ -dihydropyridyl ou $\text{PhCH}=\text{N}$) [MY01, GM03], tout comme les diverses réactions décrites par Kunz sur les imines de **1.107** : synthèse de (*R*)-aminoacides par réaction de Strecker ou par condensation des aldéhydes et des isonitriles, réaction d'hétéro-Diels-Alder ou condensation avec les alkylsilanes ou -stannanes [C02, PK01, LK01, R02], ont conduit à d'excellentes sélectivités. L'utilisation de l'amine **1.108**, dérivée de l'arabinose, permet d'accéder par les mêmes méthodes aux (*S*)-aminoacides [C02, KP02]. Des réactions de cyclopropanation très stéréosélectives ont été effectuées sur des éthers allyliques de **1.106** ($R=\text{PhCH}_2$, $R'=H$), la fonction alcool libre en position-2 s'avérant indispensable [CC01, R02]. La copule chirale est régénérée par hydrolyse acide. Parmi ces dérivés fonctionnalisés en position anomère, on peut aussi signaler le composé **1.109** ou un de ses isomères, précurseurs d'amines allyliques chirales *via* une ène-réaction [BF05] ou susceptibles de donner des cycloadditions [2+4] asymétriques [FK01, O02].



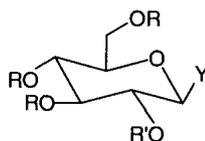
1.103



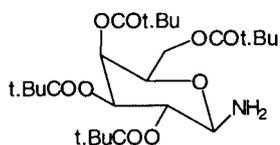
1.104



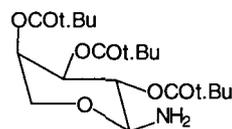
1.105



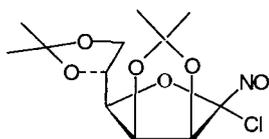
1.106



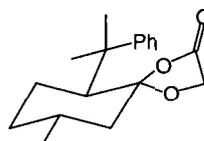
1.107



1.108



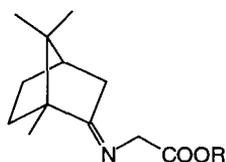
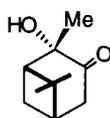
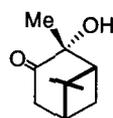
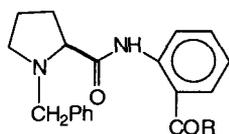
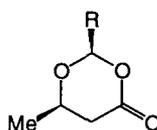
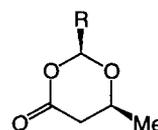
1.109



1.110

Des cétones d'origine naturelle ou facilement obtenues à partir de produits naturels ont été également utilisées après fonctionnalisation : des cétons de la menthone ont été utilisés à diverses fins [HN02] ; l'énolate du composé **1.110** obtenu à partir de la 8-phénylmenthone est alkylé avec une bonne sélectivité [PC02] ; l'auxiliaire chiral est régénéré par simple hydrolyse. Les énoles des imines du camphre dérivées du glycinat de t.butyle **1.111** sont alkylées [W01, C04] ou donnent des additions de Michaël [KT01] avec une excellente stéréosélectivité ; l'imine obtenue est coupée par action de l'hydroxylamine. La synthèse

de **1.111** est toutefois malaisée. Les imines du camphre dérivées de la benzylamine ont également été alkylées en milieu basique, mais on observe une stéréosélectivité intéressante que lorsque l'agent alkylant est un halogénure benzylique [YG01]. L'emploi d'imines formées à partir d'acides aminés et de la (1*S*, 2*S*, 5*S*)- ou de la (1*R*, 2*R*, 5*R*)-2-hydroxypinan-3-one **1.112** [W01, TE01, OR01, EL01] a également conduit à d'intéressants résultats ; l'auxiliaire chiral est dans ce cas régénéré par hydrolyse acide. Belokon et coll. ont préparé des imines d'acides aminés et de la (*S*)-*o*-[*N*-benzylprolyl]-2-aminobenzophénone **1.113** (R=Ph) : les complexes du nickel de ces imines peuvent subir des alkylations [BB11, SB10], des aldolisations [BS08] et des réactions de Michaël [BB10] sélectives. Si on utilise les imines de l'aldéhyde correspondant **1.113** (R=H) ou de la méthylcétone **1.113** (R=Me), les sélectivités sont moins intéressantes [W01, CS02].

**1.111**(1*S*,2*S*,5*S*)-**1.112**(1*R*,2*R*,5*R*)-**1.112****1.113****1.114**

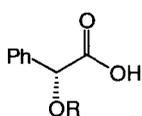
1.5. DÉRIVÉS D'ACIDES ET D'AMINOACIDES

Des dérivés d' α - ou β -hydroxyacides ou d'acides aminés ont été préconisés comme auxiliaires chiraux. Ainsi la réaction de l'acide (*R*)- ou (*S*)-3-hydroxybutanoïque avec les aldéhydes induit la formation préférentielle des 1,3-dioxan-4-ones *cis* **1.114** dont la réaction avec l'allyl- ou l'éthynyltriméthylsilane ou CNSiMe_3 en présence de sel de titane conduit très sélectivement après traitement par le LDA à des alcools secondaires chiraux ($ee \geq 90\%$) : les auxiliaires chiraux, peu coûteux, ne sont pas récupérés [SI02]. L'acide mandélique (*S*)- ou (*R*)-**1.115** (R=H) donne, de façon analogue, des 1,3-dioxolan-4-ones **1.116** dont la réaction avec les énoxy-silanes en présence de BF_3 conduit à des β -hydroxycétones chirales : néanmoins la stéréosélectivité de la formation des dioxolanones

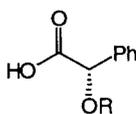
cis est moindre que dans le cas précédent et la coupure de la copule chirale nécessite une oxydation [MK01]. Les 1-O-méthylmandéloxydiènes, **1.117** ont reçu des applications en cycloadditions [4+2] [P01, ST01, OO04].

En ce qui concerne les aminoacides, on peut citer l'emploi de dérivés de la proline **1.66** (R=COOH) pour la synthèse de la thréonine ou en réaction d'halo-lactonisation intramoléculaire [CS02, HC03]. Cependant l'application la plus remarquable de ces composés comme auxiliaires chiraux est la méthode développée par Schöllkopf [CS02, W01] mettant en jeu des éthers de lactimes cycliques **1.118** formés par condensation de deux aminoacides et réaction avec Me_3OBF_4 : l'un joue le rôle de substrat et l'autre d'auxiliaire chiral, le plus souvent la valine **1.119** (R=i.Pr) ou la t.leucine **1.119** (R=t.Bu). La monodéprotonation de **1.118** conduit à un carbanion à caractère aromatique qui peut donc être monoalkylé, très sélectivement, ou encore condensé à des composés carbonylés ou à des accepteurs de Michaël [W01, AC01, E02, CS02, N01, OH01, S13, C04]. L'auxiliaire chiral est régénéré par hydrolyse acide sous forme d'ester méthylique ; on obtient ainsi des esters méthyliques d'acides aminés α -mono- ou $\alpha\alpha$ -disubstitués avec des ee ≥ 95 %.

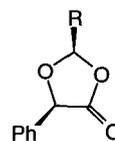
Parmi les dérivés d'acides, on peut citer également les formamidines chirales **1.120**, développées par Meyers [GM04, BM01, MG01, MG02, MW03]. Ces composés sont préparés par action du diméthylacétal du formamide sur des éthers d'aminoalcools **1.62** (R'=t.Bu ou Me) [DB02]. Là encore ce sont les dérivés de la valine **1.120** (R=i.Pr) ou de la t.leucine **1.120** (R=t.Bu) qui se sont montrés les plus intéressants. La principale application de ces copules chirales consiste en l'alkylation énantiosélective de la tétrahydroquinoléine en milieu basique, largement utilisée en synthèse d'alcaloïdes [MG02, MB01, GR02]. Comme dans le cas des produits formés à partir des oxazolines **1.94**, la régénération de l'auxiliaire s'effectue par action de N_2H_4 .



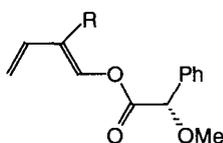
(R)-1.115



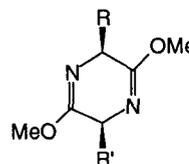
(S)-1.115



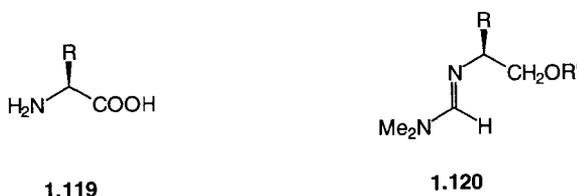
1.116



1.117



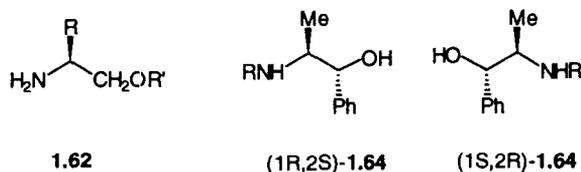
1.118



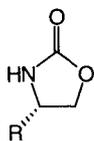
1.6. LACTAMES ET ANALOGUES ; SULTAMES

1.6.1. Oxazolidinones et thiazolidinones

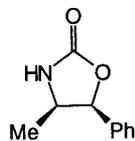
Evans [E02] a proposé l'utilisation de 1,3-oxazolidin-2-ones chirales **1.121** (R=i.Pr, Ph, ou PhCH₂) et **1.122** obtenues par action du phosgène ou du carbonate d'éthyle [GE01] respectivement sur le (S)-valinol **1.62** (R=i.Pr, R'=H), le (S)-phénylglycinol **1.62** (R=Ph, R'=H), le (S)-phénylalaninol [DA04] **1.62** (R=PhCH₂, R'=H) ou la noréphédrine **1.64** (R=H). Par action des chlorures



d'acides sur ces composés ou leurs dérivés N-silylés [TK05], on obtient les acyloxazolidinones **1.124** qui ont été largement utilisées en synthèse asymétrique : les énolates de **1.124** (R=Me, SMe, Br ou Ar) dérivés de **1.121** (R=i.Pr) ou de **1.122** ont été alkylés, acylés ou condensés avec des dérivés carbonyles symétriques avec une excellente stéréosélectivité [E02, CS02, H01, AP01, PA01, NT01, GR01, ES02, SN01, DH01, WH01]. L'emploi des énolates d'acyloxazolidinones **1.124** (R=Me, Br, Cl, NCS) dérivés de **1.121** (R=PhCH₂) en aldolisation asymétrique [GE02, EC03, ES02, EW01, ER01, R04, KW01, P06], comme précurseurs d'acides par réaction avec des nucléophiles azotés [EB03, EB02, TV01] ou encore en réaction de Michael [EB01], connaît un développement pleinement justifié. Les acyloxazolidinones α,β-insaturées dérivées de **1.121** (R=i.Pr ou PhCH₂) ont reçu des applications en aldolisation [AS03], en cycloadditions [2+4] [EC01, M01, HT01, O04] ou en ène-réaction [SZ01]. Néanmoins, les cycloadditions dipolaires-[1,3] aux oxydes de nitriles ne donnent pas de bonnes sélectivités [CJ02]. L'addition conjuguée du thiophénol à une acyloxazolidinone α,β-insaturée dérivée de **1.121** (R=i.Pr) a été décrite [MS01], ainsi que la réaction d'énolate silylé de **1.124** (R=Me) avec des électrophiles soufrés [AP02]. La régénération de l'auxiliaire chiral s'effectue par hydrolyse ménagée, conduisant ainsi à des acides substitués, la méthode de choix étant l'action de



1.121



1.122

$\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$ [E02, GE02]. La transestérification par LiOCH_2Ph ou la coupure par MeONHMe en présence de AlMe_3 ont également conduit à de bons résultats [HT01, O05]. Récemment, l'emploi d'1,3-oxazolidinones à squelette bornanique telles que **1.125** et **1.126** a été proposé pour effectuer des aldolisations ou des alkylations asymétriques [BT01, YC01, YC02].

Boeckmann et coll. [BN03] ont utilisé des imides α,β -insaturés de lactames à squelette du camphre **1.123** en cycloaddition [2+4].

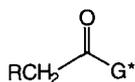
Parallèlement, Mukaiyama a développé l'emploi de N-acyl-1,3-thiazolidin-2-thiones **1.127** ($\text{X}=\text{S}, \text{R}=\text{COOMe}$), dérivées de l'ester méthylique de la cystéine [CS02] en aldolisation asymétrique [CS02, HL01, HK02, MM02]. La copule chirale est aisément coupée par méthanolyse. Une extension de cette méthode aux 1,3-oxazolidin-2-thiones **1.127** ($\text{X}=\text{O}, \text{R}=\text{COOMe}$) obtenues à partir de l'ester méthylique de la L-sérine a été préconisée [HL01], l'antipode correspondant étant également accessible à partir de la D-sérine.

D'autres auteurs japonais ont proposé l'utilisation de 3-acyl-1,3-thiazolidin-2-thiones **1.127** ($\text{X}=\text{S}, \text{R}=\text{i.Pr}$) en acylation asymétrique [NH01] ou la condensation de leurs énolates avec des composés carbonyles et des imines [ND01, NH02]. La coupure de la copule chirale s'effectue par aminolyse avec la O-benzylhydroxylamine ou encore par réduction par LiAlH_4 .

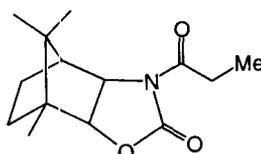
Une méthodologie quelque peu différente, puisqu'elle ne met pas en jeu un auxiliaire chiral, a été proposée par Seebach et coll. pour effectuer la synthèse d' α -aminoacides naturels et non naturels [S01, W01] : elle consiste à préparer, à partir des méthylamides d'acides naturels, les imines du pivalaldéhyde **1.128** qui, traitées par HCl/MeOH puis par le chlorure de benzoyle, conduisent à des imidazolidinones *anti*-**1.129** ($\text{X}=\text{NMe}$) tandis que, par action de l'anhydride benzoïque sur l'imine, on obtient les isomères *syn*-**1.130** ($\text{X}=\text{NMe}$). Lors de la génération des énolates correspondants, la chiralité initiale est perdue ; seule persiste la chiralité introduite par formation du composé cyclique. Les analogues dérivés de la glycine **1.129** et **1.130** ($\text{X}=\text{NMe}, \text{R}=\text{H}$) ont pu être séparés par chromatographie sur phase chirale. Les oxazolidinones correspondantes **1.130** ($\text{X}=\text{O}$) ont été préparées à partir du sel de sodium des acides α -aminés ; de même **1.129** ($\text{X}=\text{O}, \text{R}=\text{H}$) a été purifié par chromatographie sur phase chirale [SM03]. Ces composés subissent des alkylations, des hydroxyalkylations extrêmement sélectives [W01, S01, SD01, BK01]. Le problème inhérent à cette méthode est la séparation de l'auxiliaire qui nécessite l'action de HCl concentré à chaud. Une amélioration a été récemment apportée grâce à l'emploi des N-benzyl-et



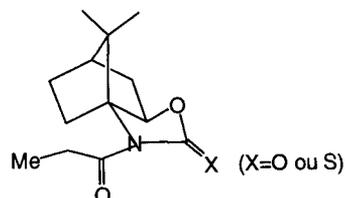
1.123



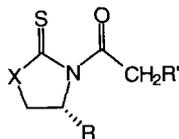
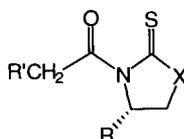
1.124



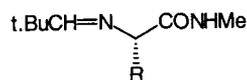
1.125



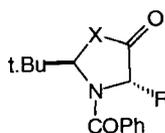
1.126



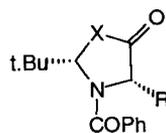
1.127



1.128



1.129

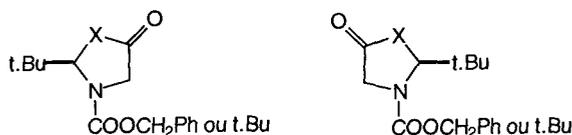


1.130

N-t.butyloxycarbonyloxazolidinones et imidazolidinones **1.131** (X=O ou NMe) : les produits résultant de réactions des énolates correspondants peuvent être coupés par hydrogénolyse ou hydrolyse douce [BS07, SB09, SS10].

1.6.2. Lactames bicycliques

Les résultats décevants obtenus en cycloadditions dipolaires-[1,3] et lors d'additions radicalaires à des esters α,β -insaturés avec d'autres copules chirales (§ 1.6.1 et 1.6.4) ont amené Curran et Rebek à proposer de nouveaux auxiliaires dérivés du triacide de Kemp, **1.132** et **1.133** [PG01, SC01] dont les imides insaturées **1.124** (R=R'CH=CH) ont conduit à de bonnes inductions asymétriques dans les deux types de réactions ci-dessus. La coupure de la copule chirale s'effectue aisément par action de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$ [SC01] ou de $\text{Li s.Bu}_3\text{BH}$.



1.131

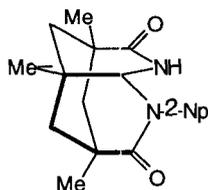
1.6.3. Imidazolinones et dihydropyrimidinones

L'emploi d'acylimidazolinones **1.134** dérivées de l'éphédrine **1.64** ($R=H$) a été proposé en alkylation [CD01, OP02] et aldolisation asymétriques [DM03] ; la coupure de la copule chirale s'effectue par action de $MeONa/MeOH$ ou de $LiEt_3BH$. Plus récemment, Davies a suggéré l'utilisation de diacyl-1,3-imidazolinones, dérivées de diamines de symétrie C_2 , **1.135** ($R=Ph$, ou $(CH_2)_6$) en aldolisation asymétrique ; la régénération de la copule chirale s'effectue par réduction par $LiAlH_4$ [DM03]. Cette méthode connaîtra vraisemblablement un développement intéressant, puisque la masse molaire relative de l'auxiliaire chirale est plus faible que celle des oxazolidinones d'Evans, à condition toutefois que la stéréosélectivité observée soit aussi élevée.

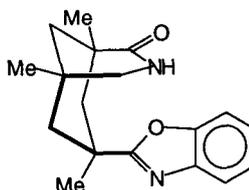
1.6.4. Sultames

Oppolzer [O1] a développé l'utilisation de bornane-10,2-sultames énantiomères **1.136**, obtenues à partir des acides campho-10-sulfoniques correspondants [WT01]. Les acylsultames saturés **1.124** et insaturés, préparés éventuellement à partir des dérivés N-silylés [TK05], ont reçu de nombreuses applications : alkylation, aldolisation et amination asymétriques des énolates ou des énoxysilanes de **1.124** [O01, OB01, OB03, OS01, OT01, ER01, JM01, KW01] ; additions 1,4 d'organocuprates [O01, S13], cyclopropanation [VH01], cycloadditions [2+4] [O01, O04], cycloadditions [1,3]-dipolaires [KL01, PG01], dihydroxylation catalysée par OsO_4 [OB02] ou additions radicalaires [PG01] sur **1.138** ($Y=RCH=CH$). Les acylsultames α -insaturés β,β -substitués **1.137** subissent une réduction par $LiEt_3BH$ [O01, OP01, OP02] ou une hydrogénation catalytique [OM01] extrêmement stéréosélectives, alors que des réactions d'hétéro-Diels-Alder particulièrement intéressantes peuvent être effectuées à partir d'acylsultames **1.138** ($Y=O=CH$ ou $O=N$) et de diènes [BC04, GD01]. La coupure de la copule chirale s'effectue par action de $LiOH$ aqueux, éventuellement en transfert de phase [JM01], pour conduire à des acides, ou encore par $LiAlH_4$: on obtient alors des alcools à côté de l'auxiliaire ainsi régénéré. La masse moléculaire et le coût de cet auxiliaire en limitent toutefois l'emploi.

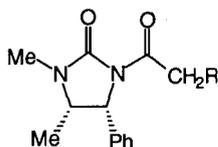
Récemment, Oppolzer a envisagé la préparation d'un autre sultame **1.139** ($R=Me$), dont chaque énantiomère est aisément obtenu à partir de la saccharine [OW01] : il a reçu, en tant qu'auxiliaire chirale, le même type d'applications que le



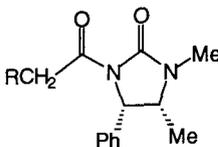
1.132



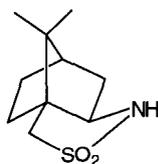
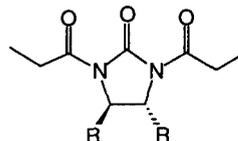
1.133



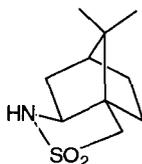
1.134



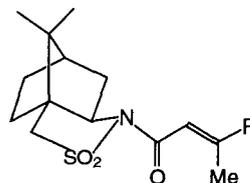
1.135



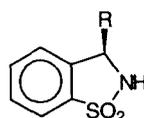
1.136



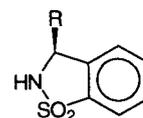
1.138



1.137



1.139



précédent [OW02, OR02]. La faible sélectivité observée lors des cycloadditions aux oxydes de nitriles a conduit à l'élaboration d'un nouvel auxiliaire plus encombré stériquement **1.139** ($R=t\text{-Bu}$) et, partant, plus efficace [OK01]. La coupure de la copule chirale nécessite toutefois l'action de LiEt_3BH .

1.7. SULFOXYDES ET SULFOXIMINES

Les *p*-tolylsulfoxydes chiraux **1.140** ($Y=p\text{-Tol}$) sont aisément obtenus à partir de (*S*)- et (*R*)- *p*-toluènesulfinates de menthyle **1.141** ($R=\text{menthyle}$) commerciaux ou de synthèse facile [P03, P04, S03, S04], si bien que leur chimie a été particulièrement développée : en effet, la réaction de **1.141** avec des organométalliques ou

des énolates s'effectue avec de bons rendements ; celle-ci a lieu avec inversion de configuration. Par ces méthodes, de nombreux sulfoxydes chiraux **1.140** (Y=p.Tol) ont été préparés où R=alkyle, aryle, t.BuOCOCH₂, Me₂NCOCH₂, PhSCH₂, R'CH=CH,R'C≡C [S04], COR ou Ar [CG03, SS01], Me₂NCS [CM02] dihydrooxazolyl [AC03], SO₂t.Bu [LC01]. Le remplacement du groupe Y=p.tolyle par les restes 2-pyridyle [TK03] ou 1-naphtyle [SV01] a également été préconisé. L'effet électroattracteur du groupe p.toluènesulfinyle permet la formation aisée de carbanions en position α : leur alkylation [S04] et leur hydroxyalkylation par des dérivés carbonylés symétriques sont dans la plupart des cas très stéréosélectives, tout comme la réduction des carbonyles de **1.140** (Y=p.Tol, R=COalkyle ou aryle) [CG03, SS01]. Les réactions de carbanions allyliques dérivés de **1.140** (Y=p.Tol, R=CH₂=CHCH₂) posent souvent de nombreux problèmes, quoique des additions conjuguées très sélectives à des cétones cycliques et à des lactones à cinq chaînons aient été décrites [OH01, S13]. Si la condensation des carbanions formés à partir de **1.140** (Y=p.Tol, R=Me) avec les imines est stéréosélective [PD03], tel n'est pas le cas des réactions effectuées avec les composés carbonylés dissymétriques [S05]. Toutefois les condensations des chélates engendrés à partir de **1.140** (Y=p.Tol, R=t.BuOCOCH₂, Me₂NCOCH₂ ou isoxazolylCH₂) et des aldéhydes sont particulièrement stéréosélectives [S05, H04]. Les réactions de Michaël effectuées sur les sulfoxydes chiraux α,β-insaturés **1.140** (Y=p.Tol, R=R'CH=CH) ne sont intéressantes que si R'=CF₃ [OH01]. De plus, les additions d'organométalliques ou les cycloadditions [2+4] sur ces composés nécessitent l'introduction d'un deuxième groupe électroattracteur sur la molécule [P04, O04] : ces substrats sont obtenus soit, comme précédemment, par action d'un organométallique vinylique sur **1.141**, soit à partir de sulfoxydes saturés précurseurs qui sont fonctionnalisés par des méthodes de synthèse classique [LC01, P04, MG03, MG04, AK01, S13]. On obtient ainsi des sulfoxydes chiraux vinyliques gem substitués linéaires **1.142** ou cycliques **1.143** qui ont reçu de nombreuses applications en synthèse organique [P03, P04, PT01, LC01, AC01, AC04]. En ce qui concerne les sulfoxydes α,β-insaturés β-fonctionnalisés **1.144**, seuls les isomères Z permettent des cycloadditions [2+4] intéressantes [O04], mais ils sont préparés en faibles rendements, les méthodes utilisées conduisant à des mélanges [MG03, AH02] ; les réactions de dérivés disubstitués (R≠H) sont décevantes [AC01].

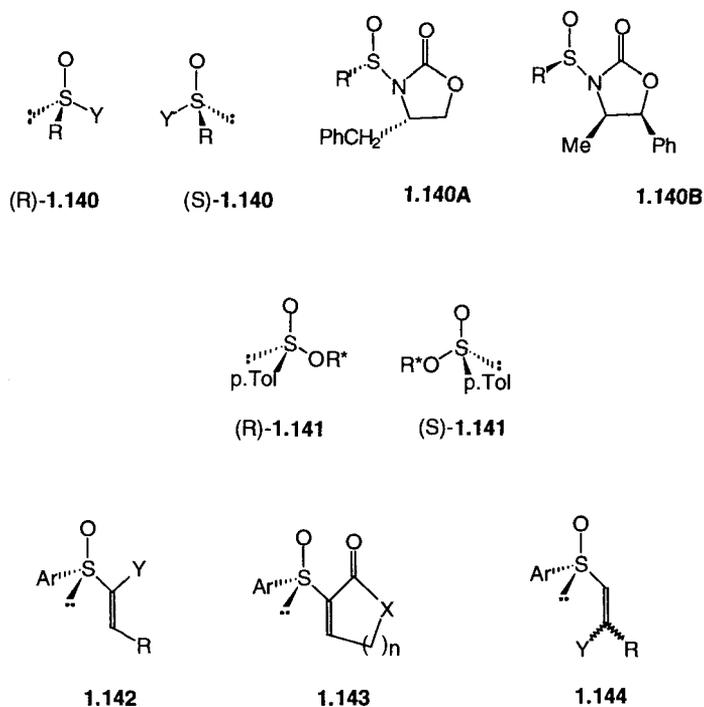
Tout récemment Kagan a préconisé l'activation des sulfoxydes vinyliques en cycloadditions [2+4] par quaternisation du soufre au moyen de Et₃OBF₄ [RK01] : de nouveaux développements montreront l'intérêt de cette méthode [RK04].

Alcudia et coll. [FK03] ont proposé de substituer au menthol le diacétoneglucose **1.56** pour synthétiser les sulfoxydes chiraux : selon la base utilisée pour préparer les alkane- ou arènesulfonates de cet alcool, on obtient l'énantiomère (S)- ou (R)-**1.141**. On peut ainsi avoir accès à des sulfoxydes énantiomères par action d'organomagnésiens sur chacun d'eux.

Dans la plupart des cas, le groupe sulfoxyde chiral est réduit après réaction, le plus souvent par les amalgames de sodium ou d'aluminium ou par le nickel de

Raney. Ce groupe peut également être transformé par LiAlH_4 en sulfure qui, après quaternisation, peut jouer le rôle de groupe partant [SS01]. Enfin, si le squelette carboné le permet, le groupe sulfoxyde peut donner lieu à une migration sigmatropique [2,3] [H03, WC03] qui s'effectue avec un excellent transfert de chiralité : en aucun cas, par conséquent, l'auxiliaire chiral n'est régénéré.

Ces dernières années, de nouvelles voies d'accès aux sulfoxydes chiraux ont été proposées : l'oxydation asymétrique des sulfures par des peroxydes en présence de catalyseur au titane [PD04, ZS01, KR01, DM05] (§ 3.2.3) ou par des oxaziridines chirales [DT01], la réaction d'organométalliques avec un sulfinate chiral **1.145** obtenu à partir du diol (S)-**1.37** ($\text{R}=\text{Me}$) par synthèse asymétrique (Figure 1.8) [KR01, RS01]. Si $\text{R}=\text{t.Bu}$, la réaction d'ouverture conduit à l'autre régioisomère ; en intervertissant l'ordre d'addition de R et de $\text{R}'\text{MgX}$, on a ainsi accès à des sulfoxydes énantiomères. Tout récemment, Evans et coll. [EF01] ont mis au point deux réactifs chiraux permettant le transfert de groupe sulfoxyde : les N-sulfinyloxazolidinones **1.140** où le groupe Y dérive de **1.121** ($\text{R}=\text{PhCH}_2$) et de **1.122**. Leurs réactions avec les organomagnésiens, beaucoup plus rapides que celles des p.tolylsulfoxydes, s'effectuent aussi avec inversion de configuration et conduisent avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités à des dialkyl- ou à des arylalkylsulfoxydes chiraux ou encore à des sulfoxydes chiraux fonctionnalisés.



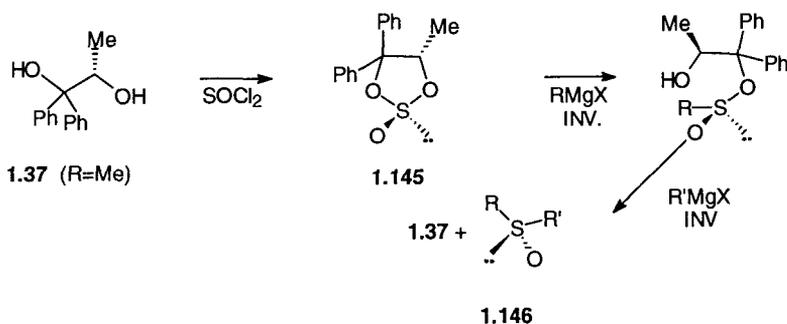
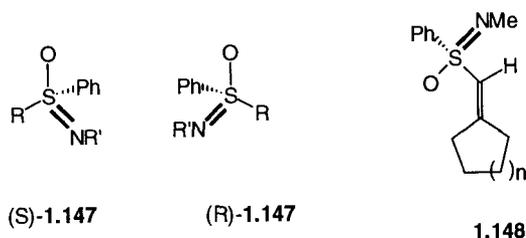


Figure 1.8.

La chimie des sulfoximines a été développée par Johnson [BJ01, J02] qui a dédoublé les sulfoximines **1.147** (R=Me, R'=H) et a obtenu un des analogues méthylé **1.147** (R=R'=Me) énantiomériquement pur ; les deux énantiomères de ce composé ont été dédoublés par ailleurs [EG02]. L'application de ces auxiliaires en synthèse asymétrique a fait l'objet de développements limités étant donné la diastéréosélectivité peu élevée des condensations du lithien de **1.147** (R=R'=Me) avec les composés carbonylés ou les α -énones [J02]. Les faibles rendements de synthèse de dérivés porteurs de couples chirales, comme la noréphédrine, ont également posé problème. Cependant l'addition conjuguée d'organocuvieux à des sulfoximines α,β -insaturées s'effectue avec une bonne stéréosélectivité [P05] et, après piégeage de l'adduit par le carbonate d'éthyle, on obtient, après désulfuration par le nickel de Raney, des esters β,β -dialkylés chiraux avec un excellent ee. Cette chimie a connu récemment de nouvelles applications : la réaction des carbanions lithiés de **1.147** (R=R'=Me) avec des cétones cycliques, suivie d'une déshydratation, conduit à des sulfoximines α,β -insaturées **1.148** chirales dont le couplage avec les organométalliques [EG03, GB03, GB04] s'effectue avec rétention de configuration. L'isomérisation de ces sulfoximines en dérivés allyliques permet des réactions de substitution S_N' d'organocuprates extrêmement sélectives [BG01]. Récemment, l'emploi de N-nitrosulfoximines chirales en synthèse asymétrique a été proposé [TM03].



1.8. DÉRIVÉS DES MÉTAUX DE TRANSITION

L'essor remarquable qu'a connu ces dernières années la chimie organométallique [WS01] a suscité de nombreux travaux permettant l'application de ces réactifs en synthèse asymétrique. Deux aspects de cette chimie seront discutés ici :

- les réactions de synthèse asymétrique *stricto sensu*, où le résidu organométallique joue le rôle de copule chirale et peut éventuellement être recyclé ;
- les réactions de complexes de diènes-fercarbonyle ou d'arènechromecarbonyle chiraux où la chiralité, induite par la coordination au métal de transition, est inhérente à la structure du complexe. Lors de la formation de la molécule-cible chirale, la copule organométallique est immolée.

1.8.1. Complexes du cyclopentadiénylfercarbonyle

L'utilisation des complexes d'acétylcyclopentadiényltriphénylphosphinofercarbonyle stables (R)- et (S)-**1.149** (R=Me) en synthèse asymétrique a été essentiellement développée par Davies [D01, DP01] et, en série achirale, par Liebeskind [LW02] : la déprotonation de ces complexes conduit à des énolates dont les réactions sont extrêmement sélectives : condensation avec les dérivés carbonylés [KW01, P06], les imines, les époxydes par exemple. Les acylcomplexes **1.149** où R=R'CH₂ ou R'CH=CH sont aisément préparés : les alkylations, hydroxyalkylations des énolates correspondants ou les réactions d'additions conjuguées [S13], de cyclopropanation ou les cycloadditions [4+2] [O04] sur les composés α,β -insaturés ont donné des résultats très intéressants. La coupure de la copule chirale s'effectue par action du brome ou de la N-bromosuccinimide en présence de nucléophile (H₂O, amine), permettant le recyclage de l'auxiliaire à partir de C₅H₅Fe(CO)(PPh₃)Br ainsi récupéré [D01].

A partir d'analogues de **1.149** (R=Me) où la triéthyl- ou la triméthylphosphine a été substituée à la triphénylphosphine, Brookhardt [BL01] a préparé des complexes carbéniques du fer, chiraux, et a étudié leur réaction avec les oléfines : la formation de cyclopropanes par cette méthode est peu stéréosélective, bien que des diastéréoisomères ainsi obtenus présentent une bonne pureté énantiomérique.

1.8.2. Complexes de diènes-fercarbonyle

Les complexes du butadiène-fertricarbonyle dissymétriquement substitués sont chiraux et ont pu être dédoublés, si bien qu'un certain nombre d'entre eux sont aisément accessibles : parmi ceux qui ont reçu des applications en synthèse asymétrique, on peut citer les complexes **1.150** (R=H, Me ou n.Bu, Y=CHO) ou **1.151** (Y=CHO) porteurs d'une fonction aldéhyde, qui sont dédoublés *via* les semioxamazones dérivées de **1.152** [F01], *via* des aminals cycliques chiraux [PL01] ou encore *via* les oxazolidines dérivées de l'éphédrine dans le cas de **1.150** (R=MeOCO, Y=CHO) [G01]. On effectue une chromatographie sur colonne des dérivés formés suivie d'une régénération facile de l'aldéhyde. Les complexes de l'aldéhyde **1.153** à structure triméthylèneméthane sont dédoublés de façon analogue [FM01]. Les complexes porteurs d'une fonction ester **1.150** (R=H, Me,

Y=COOMe) peuvent être obtenus par séparation chromatographique des esters lactiques correspondants suivie de traitement par KOH/MeOH [FB02]. A partir de ces complexes, énantiomériquement purs, on peut accéder par des réactions simples à d'autres complexes fonctionnalisés tels que **1.150** (R=CH₂OH, Y=CHO) [LG02] ou **1.150** (R=n.Bu, Y=CH₂PPh₃, BF₄) [PL01, PL02], **1.150** (R=Me, Y=CO alkyle ou CHOH alkyle) [F01] ou encore des complexes bifonctionnels. La réduction de **1.150** (Y=CHO) ou de ses précurseurs par AlH₃ conduit à des complexes non fonctionnalisés chiraux **1.154** : leur acylation par des chlorures d'acides en présence de AlCl₃ donne des acylcomplexes **1.150** (R=Me, Y=COR') sans racémisation [FC01]. La chimie de ces complexes est très variée : formation de carbocations stabilisés par le résidu organométallique, qui réagissent avec divers nucléophiles [F01, G01] de façon inter- ou intramoléculaire, réaction d'organométalliques ou de carbanions sur les composés carbonyles [G01], cycloadditions [2+1], [2+2], [2+4] ou [1,3]-dipolaires sur les composés insaturés **1.150** (Y=R'CH=CH) [G01] : toutefois, ces réactions sont souvent peu diastéréosélectives, ce qui nécessite des séparations chromatographiques et en limite l'application en synthèse [F01, G01, LG02, LT01, TT01]. D'excellents résultats ont été néanmoins obtenus lors de condensations de l'aldéhyde **1.150** (R=MeOCO, Y=CHO) avec des allénysilanes [NM03], des osmylations sélectives d'énynes [GB02] ou encore lors de la réduction [F01, FA01] ou de la réaction des acylcomplexes **1.150** (R=Me, Y=COR') avec les organolithiens ou les organocuprates [F01, FC01]. La décomplexation s'effectue de façon douce par action de Ce(NO₃)₆(NH₄)₂ dans le méthanol à froid ou par H₂O₂ en milieu alcalin [G01].

1.8.3. Complexes d'arènechrometricarbonyle

Les complexes d'arènechrometricarbonyle **1.155** ortho ou métabstitués sont chiraux [S08] et donc dédoublables soit sous forme de sels d'amines (Y=COOH) ou d'acides énantiomériquement purs (Y=NH₂). Les aldéhydes correspondants **1.155** (Y=CHO) ou les cétones cycliques **1.156** (Y=O) ont été également dédoublés par chromatographie de leurs semioxamazides formées à partir de **1.152** [S08] ou des imines du L-valinol [S09]. Seuls les dérivés orthosubstitués **1.155** (R'=H, R=Me, OMe, Cl, SiMe₃) ont donné lieu à des applications intéressantes en synthèse asymétrique [S08].

Les cétones cycliques **1.156** (Y=O, n=1 ou 2) sont réduites [S07, S08] et réagissent avec les organomagnésiens [S08] avec une excellente sélectivité ; leurs énolates sont sélectivement alkylés et on obtient des indanones, indanols, téralones et téralols substitués avec une excellente énantiosélectivité après décomplexation par action de la lumière en milieu légèrement acide. Les réactions de Michaël donnent toutefois des résultats médiocres [S08].

La transformation d'alcaloïdes à squelette tétrahydroisoquinoléine en complexes du chrome-tricarbonyle et la séparation des complexes diastéréoisomères par chromatographie conduit à des énantiomères purs **1.157** : l'alkylation des lithiens benzyls, impliquant une protection transitoire, suivie de décomplexation conduit à un énantiomère pur [D02, SS05]. Des cyclisations d'alcools

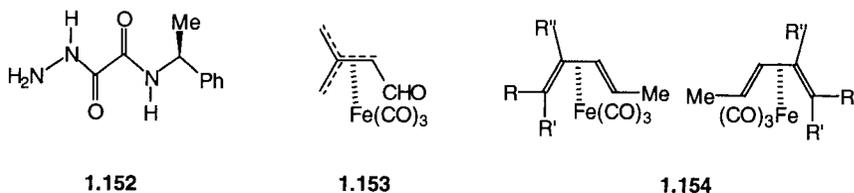
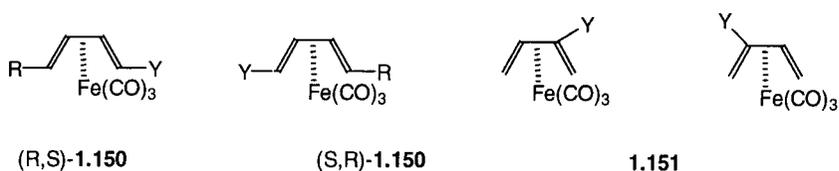
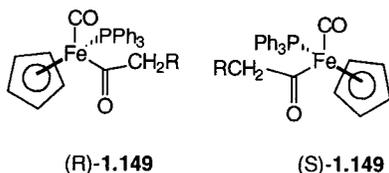
chrometricarbonylbenzyl:ques diastéréoisomères tels que **1.158**, suivies de décomplexation, conduisent également à des isoquinoléines substituées avec une excellente énantiosélectivité [D02, SS05].

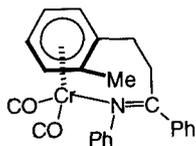
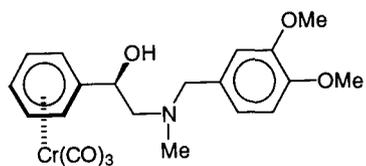
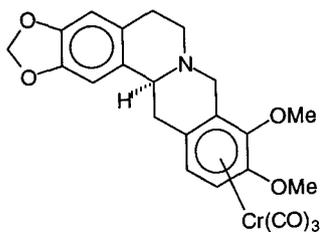
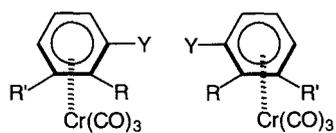
En série acylique, les réductions de cétones **1.155** ($Y=COalkyle$), préparées à partir des acides ou des aldéhydes correspondants, ont donné des résultats médiocres [S08]; par contre, la réaction des aldéhydes orthosubstitués **1.155** ($Y=CHO$) avec des organomagnésiens, les perfluoroalkyllithiens, les anions du nitrométhane [S09], de la chloracétophénone [S09, BD04], d'isonitriles fonctionnalisés [S09], avec des éthers d'énols silylés ou des acétals de thiocétènes en présence d'acide de Lewis [MM03, MC02], ont donné d'excellents résultats. Les réactions des anions du chloracétonitrile et de chloroesters conduisent toutefois à des mélanges de diastéréoisomères [BD04].

Les alcools chiraux obtenus lors de ces réactions **1.155** ($Y=CHOHR$) peuvent servir d'auxiliaires en réduction d' α -cétoesters **1.27** [S09]; ils peuvent être également dédoublés ainsi que leurs acétates, par des enzymes [S09].

Par action d'amines aromatiques sur les aldéhydes correspondants, on forme des imines **1.155** ($Y=-CH=NAr$) dont les réactions avec les énolates d'esters suivies de décomplexation conduisent à des β -lactames avec d'excellents ee [BD03]. L'imine **1.155** ($Y=Ph_2N=CH$) formée par action de la benzylamine est alkylée en milieu basique avec une bonne sélectivité [S08].

La formation d'un complexe intramoléculaire **1.159** par irradiation du précurseur portant un groupe $Cr(CO)_3$ induit une réaction extrêmement sélective de ces imines avec les organolithiens et permet la synthèse énantiosélective de 1,4-dia-ryl-1-alkylanilines.





Réactifs chiraux

Les réactifs chiraux utilisés en synthèse asymétrique sont porteurs soit d'un groupe chiral, lié au réactif de façon covalente, soit d'un ligand chiral — en ce qui concerne certains réactifs organométalliques — qui n'est pas déplacé de la sphère de coordination du métal lors de l'acte réactionnel. Quel que soit le cas, le groupe ou le ligand chiral n'est jamais transféré sur le substrat après que la réaction a eu lieu.

Les réactifs chiraux peuvent être employés en quantités stœchiométriques, ou mieux encore, en quantités catalytiques, à côté d'un réactif achiral. Pour que l'induction asymétrique se manifeste, il faut alors :

- que la réaction de l'entité asymétrique soit plus rapide que celle de l'espèce achirale ;
- que le réactif chiral soit régénéré après l'acte réactionnel grâce à la présence du réactif achiral. Ce point sera commenté plus loin.

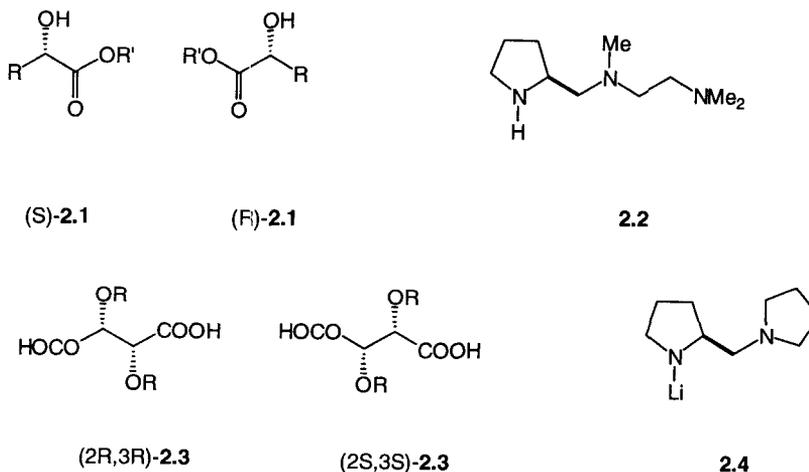
2.1. DONNEURS DE PROTONS ET BASES CHIRAUX

Nous ne prendrons en considération, ici, que les réactions qui ont lieu sous contrôle cinétique ; les protonations asymétriques résultant de transformations du second ordre ne seront pas envisagées [KF02, KF03].

Les protonations asymétriques de cétènes, d'énolates ou d'énamines prochiraux ont été effectuées par des alcools, des amines ou des sels d'amines chiraux [DD02] ; ce n'est que récemment que des excès énantiomériques élevés ($\geq 80\%$) ont pu être observés grâce aux donneurs de protons suivants : des α -hydroxyesters tels que le (S)- ou le (R)- α -hydroxyisocaproate de méthyle **2.1** (R=i.Bu, R'=Me) [MO02], le (S)-lactate d'éthyle **2.1** (R=Me, R'=Et) ou le (R)-lactate d'isopropyle **2.1** (R=Me, R'=i.Pr) ou, encore mieux, la (R)-pantolactone **1.18** [LC02]. Fehr [FG01] a également obtenu d'excellents résultats avec l'éphédrine **1.64** (R=Me) ; récemment, Vedejs [VL01] a préconisé l'emploi de la triamine **2.2** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Enfin les acides O,O-diacyltartriques (2R, 3R)-**2.3** (R=OCOPh ou OCOt.Bu) ont permis à L. et P. Duhamel [DD02] de « déracémiser » des cétones et des aminoacides par protonation énantiosélective d'énolates ou d'énamines prochiraux.

Une autre méthode consiste à effectuer la déprotonation de composés carbonyles au moyen d'amidures lithiens dérivés d'amines chirales [CS04, DD02, S06, T01] : on forme ainsi des énolates chiraux qui peuvent être piégés par Me_3SiCl [T01, SK03, CS04] : selon les cas, les énolates existent soit sous forme monomère, éventuellement solvatés par l'amine chirale, soit sous forme d'agrégats mixtes (§ 2.6). Les amidures les plus efficaces pour effectuer ces déprotonations sont dérivés de diamines secondaires-tertiaires tels que **2.4** et **2.5** ($\text{X}=\text{CH}_2$ ou NMe , $\text{R}=\text{c.C}_6\text{H}_{11}$ ou t.BuCH_2) [T01, SK03, CS04]. Le s.BuLi en présence de spartéine a également été préconisé à cet effet [KB01].

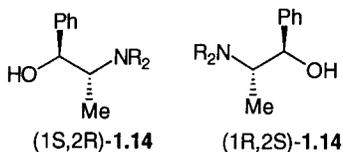
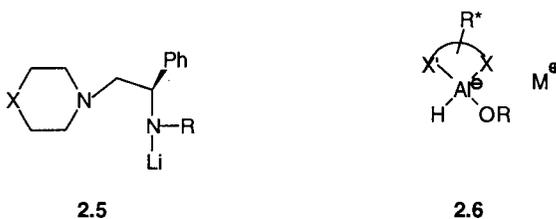
Les amidures lithiens sont aussi utilisés pour effectuer les réarrangements énantiosélectifs d'époxydes en alcools allyliques chiraux [CS04] : là encore, c'est l'amidure **2.4** qui a donné les meilleurs résultats. Récemment des réarrangements de Wittig induits par des amidures lithiens chiraux ont été effectués : dans des cas précis, on observe une bonne sélectivité [MW07].



2.2. ALUMINO- ET BOROHYDRURES

Les alumino- et borohydrures alcalins sont des réducteurs extrêmement utilisés en synthèse organique [S07, NN01] : l'atome central est tétracoordiné et ces réactifs se comportent essentiellement comme des agents nucléophiles.

Dès 1968, des excès énantiomériques élevés avaient été obtenus lors de la réduction de l'acétophénone PhCOCH_3 par des alcoxyaluminohydrures **2.6** dérivés de la N-méthyléphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{Me}$) ou de ses analogues et de phénols ou d'anilines [AC01, S07] ; d'autres aminoalcools, tel que **2.7** et son énantiomère ou encore des diamines secondaires-tertiaires, ont servi à modifier LiAlH_4 [AC01, S07, MW04] pour conduire à des réactifs aptes à réduire diverses cétones prochirales en alcools secondaires avec d'excellents excès énantiomériques. Les

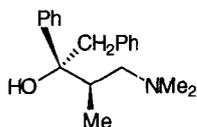


alcoxyaluminohydrures **2.8** (R=Me, Et), formés *in situ* par action de LiAlH_4 en présence d'alcool sur les binaphtols (R)- ou (S)-**1.47**, selon Noyori [AC01, S07, N02], ont reçu de nombreuses applications en tant que réducteurs de cétones diversément fonctionnalisées, les excès énantiomériques étant presque toujours élevés [S07, N02, MW05, ML02, CM03]. Cependant, les résultats médiocres obtenus lors des réductions de dialcylcétones ont amené des auteurs japonais [TK01, YU01] à fixer sur le squelette du binaphtol un reste de type éther-couronne. Un dérivé d'un biphenol substitué chiral a également été proposé [RM03].

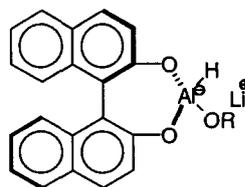
Des groupes chiraux ont été introduits sur les borohydrures alcalins : les alcoxyborohydrures $(\text{RO})_3\text{B-HM}^+$ ou $(\text{RO})\text{R}'_2\text{B-HM}^+$ dérivés de sucres [BC06, AC01], divers acyloxyborohydrures **2.9** dérivés de l'acide tartrique **2.3** (R=H)[YO02] ou de N-acylprolines **2.10** [CS02, AC01] ont été utilisés pour réduire des cétones α -fonctionnalisées [YO02] ou des imines cycliques [CS02, AC01] ; des éthers d'oximes sont réduits en amines chirales par $\text{NaBH}_4\text{-ZrCl}_4$ en présence d'aminoalcools [S07, IS02]. Enfin, récemment, l'emploi de NaBH_4 en présence de quantités catalytiques de CoCl_2 et de l'hémicorrine **2.11** a permis des réductions énantiosélectives de la double liaison C=C d'esters et d'amides α , β -éthyléniques β,β -dialkylés [LM02, MP01].

Alors que la réduction de cétones en phase homogène par NaBH_4 en présence de cyclodextrines donne des résultats décevants, l'inclusion de pyridine-borane dans des β -cyclodextrines cristallisées donne des complexes qui réduisent certaines cétones ou des liaisons C=C activées avec un bon excès énantiomérique [SI03, B03].

Des ate-complexes chiraux, obtenus par réaction de trialkylboranes chiraux avec le t.BuLi [BJ02, RB01, MK02], ont été employés par H. C. Brown, M. Midland et coll. : parmi ces dérivés, les complexes **2.12** (R=Et.ou $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$), préparés à partir de l' α -pinène ou du nopol, se sont montrés les plus intéressants comme réducteurs chiraux bien que, pour observer de bons excès énantiomériques, il faille travailler à basse température (-78 à -100°C).

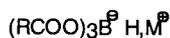


2.7

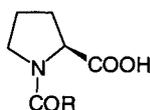


(R)-Binal

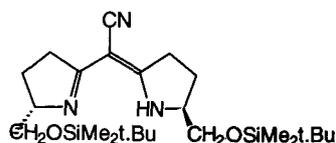
2.8



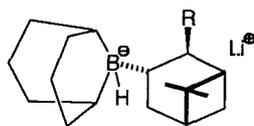
2.9



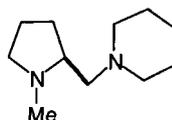
2.10



2.11



2.12



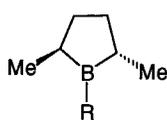
2.13

2.3. ALANES ET BORANES

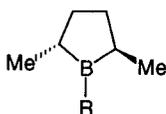
Ces réactifs, où l'atome d'aluminium ou de bore est tricoordiné, présentent un caractère électrophile [S07, NN01]. En ce qui concerne les alanes, le réactif qui s'est montré le plus intéressant est un complexe $i\text{-Bu}_2\text{AlH-SnCl}_2$ -diamine chirale **2.13** [S07]. Les boranes chiraux ont connu un large développement : ils sont en effet utilisés comme agents réducteurs ou comme réactifs d'hydroboration [S07, BJ02, M02, AC01, BS03]. Les allylboranes et les borates d'énols chiraux seront examinés plus loin (§ 2.6 et 2.8).

Masamune et coll. ont proposé l'utilisation du borane **2.14** ($\text{R}=\text{H}$) de symétrie C_2 en hydroboration asymétrique [W03, BS03] ; ce composé, en présence de quantités catalytiques du mésoxyborane correspondant **2.14** ($\text{R}=\text{MeSO}_3$), qui joue le rôle d'acide de Lewis, se montre très efficace en réduction asymétrique de cétones [S07]. La limitation de son emploi réside en sa médiocre stabilité, si bien que c'est un précurseur, obtenu par action de LiAlH_4 sur **2.14** ($\text{R}=\text{OMe}$), qui est disponible. A partir de celui-ci, on engendre le réactif d'hydroboration par action de MeI ou le réactif réducteur par action d'acide méthanesulfonique en léger excès.

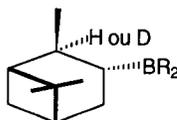
A partir d'oléfines naturelles, notamment l' α -pinène, dont les deux énantiomères sont disponibles, H. C. Brown et coll. ont préparé, par hydroboration, les mono-**2.15** (R=H) et diisopinocampheylboranes **2.16** (R=H) [BJ02] qui se sont révélés de puissants agents d'hydroboration asymétrique [BS03, BJ02]. Le di- ou trialkylborane formé lors de ces réactions, traité par MeCHO, régénère l' α -pinène qui est recyclé et conduit à un ester boronique chiral **2.17** ; à partir de ce dernier, on obtient aisément divers composés fonctionnalisés ou de nouveaux boranes chiraux **2.18** qui permettent l'accès à de nombreux produits porteurs du groupe R*chiral, grâce à la flexibilité de la chimie des organoboranes (Figure 2.1) [BJ02, AC01, BS03, CB02, BI01, BJ03, BS04]. L'action du 9-BBN **2.19** (R=H) sur l' α -pinène conduit au B-3-pinanyl-9-BBN **2.15** où R₂=1-4-bicyclooctyl (Alpine-Borane) qui est un réducteur intéressant [M02] ; néanmoins, il ne réagit avec la plupart des cétones que sans solvant, voire sous pression. C'est pourquoi deux autres réactifs ont été préconisés dans ce but : le NB-Enantrane **2.20** ou, mieux encore, le diisopinocampheylchloroborane **2.16** (R=Cl), plus réactif ; ce dernier est aisément préparé à partir du borane correspondant et il est disponible sous ses deux formes énantiomères ; il permet des réductions particulièrement énantiosélectives de cétones saturées ou insaturées [M02, BR03, EC02, K03] à -25°C . La réduction implique un transfert d'hydrure analogue à celui indiqué sur la Figure 2.1 et la formation d'un borate à partir duquel on isole l'alcool secondaire après précipitation du complexe borate-éthanolamine ou encore par action de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$. La deutéroboration de l' α -pinène conduit aux analogues deutériés **2.15** (D) qui, par réduction des aldéhydes, donnent des alcools primaires deutériés avec une excellente énantiosélectivité [M02]. D'autres chloroboranes diversément substitués **2.21** (R=Me, Et, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, R'=t.Bu) ou analogues de **2.16** (R=Cl), plus encombrés stériquement, ont servi à réduire des cétones peu dissymétriques [BR01, BR02, BR03] : les réactions sont très lentes. Des boronates chiraux ont été également utilisés par Matteson en synthèse asymétrique [M03] : par oxydation des α -pinènes, on obtient les pinanediols énantiomères correspondants qui conduisent par transestérification à partir de boronates RB (OR')₂ aux réactifs chiraux **2.22** : leur réaction avec LiCHCl_2 à basse température donne des ate-complexes chiraux précurseurs d' α -chloroboronates **2.23** qui permettent d'accéder à de nombreux composés chiraux. Néanmoins, les basses températures (-100°C ou -78°C) requises lors de la première étape peuvent limiter sensiblement les applications de ces méthodes [RS02].



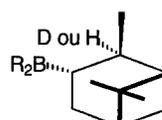
(S,S)-2.14



(R,R)-2.14



(1R)-2.15



(1S)-2.15

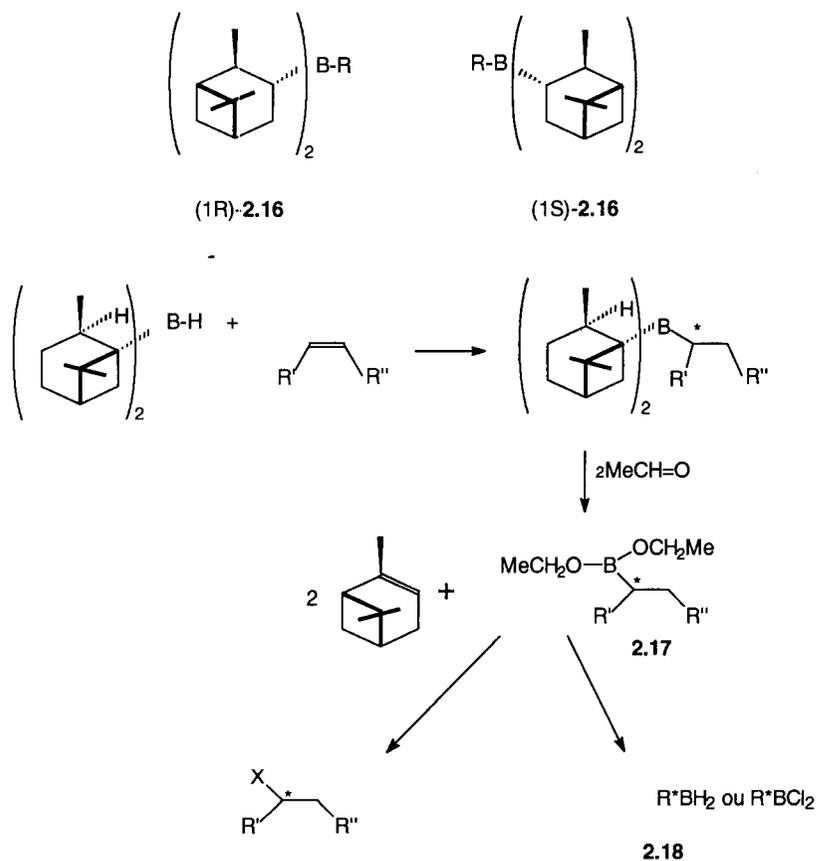
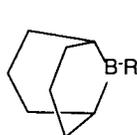


Figure 2.1.

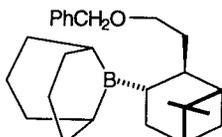
A partir d'aminoalcools chiraux, on peut préparer des boranes substitués qui se sont révélés particulièrement intéressants : le premier, Itsuno [IN01, S07] a proposé d'utiliser le borane en présence de l'aminoalcool **2.24** pour effectuer des réductions asymétriques de cétones ; Corey et coll. [C03, LB01, CK01, CR02, CC02, S07] ont développé la chimie de ces réactifs et ont montré que l'espèce active est un ate-complexe du borane et d'une 2,5-oxazaborolidine chirale **2.25**, cette dernière pouvant être employée en quantité catalytique. La structure de ce complexe a été déterminée par cristallographie de rayons X [CA01]. Le processus catalytique est indiqué Figure 2.2 : le boronate chirale **2.27**, produit primaire de la réaction, est déplacé par le borane en excès. Parmi les catalyseurs examinés [WM02], les composés bicycliques **2.26** (R=Me, n.Bu ou Ph, Ar=Ph ou 2-Np) [S07, CL01, CL02, CL03, CL08, JM02, LB03, MJ02], aisément obtenus à partir de la (S)- ou de la (R)-proline ou encore de l'acide pyroglutamique plus facile d'accès, se sont montrés les plus efficaces, l'agent réducteur étant le borane ou

encore le catécholborane : de nombreuses cétones et α -étones diversement substituées ont pu être réduites avec d'excellents excès énantiomériques à température ambiante ou à 0°C [S07, CK01, CR02, CC02, CL01, CL02, CL03, WM02]. La réduction d'aldéhydes par le deutérocatécholborane donne aussi de bons résultats, bien que la réaction doive être effectuée à -120°C pour conduire à des excès énantiomériques satisfaisants. L'aminoalcool précurseur du catalyseur **2.26** est aisément recyclé par précipitation de son chlorhydrate [CL01, CL02].

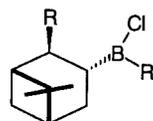
La réduction d'imines N-arylées ou d'éthers d'oximes en amines chirales semble cependant donner de meilleurs résultats avec le réactif d'Itsunu [CC03, WM02] ; la réduction de l'éther méthylique de l'oxime de l'acétophénone en 2-phénéthylamine s'effectue avec une excellente énantiosélectivité par action de BH_3 en présence de quantités stœchiométriques de noréphédrine **1.64** (R=H) ou d'aminoalcool **2.28** [DL01]. Tout récemment, des analogues phosphorés ont été préparés mais leur domaine d'application reste à préciser [BP03].



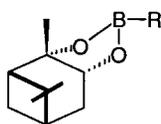
2.19



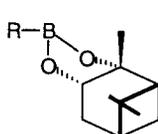
2.20



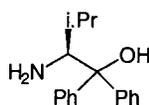
2.21



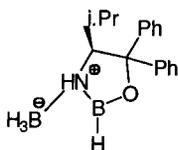
2.22



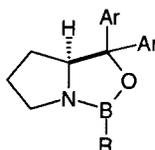
2.23



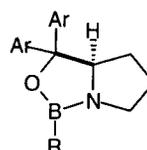
2.24



2.25



(S)-2.26



(R)-2.26

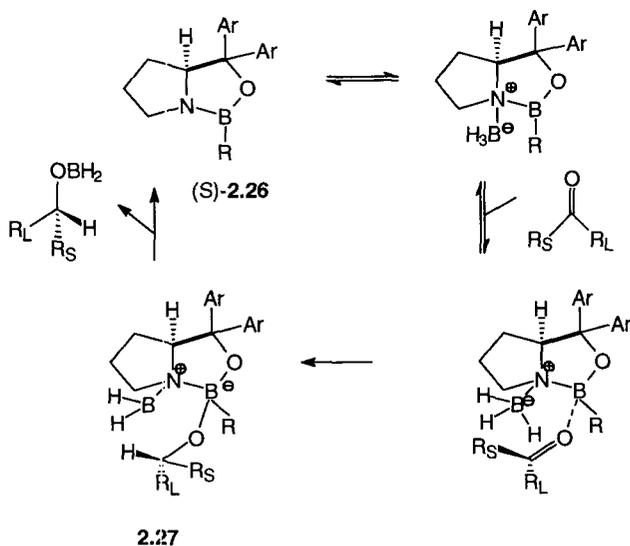


Figure 2.2.

2.4. AUTRES DONNEURS D'HYDRURES

Parmi les réactifs aptes à transférer un hydrure [K03], des organométalliques convenablement substitués ont été utilisés : le mécanisme de la réduction des cétones est analogue à celui de la réaction des organoboranes (Figure 2.1) mais il faut éviter les condensations parasites sur le carbonyle. Des alcoolates d'aluminium et des amidures métalliques chiraux sont également aptes à réduire les cétones par réaction de Meerwein-Verley-Pondorf [CS05b]. Des dihydropyridines substituées, modèles du NADH, ont fait l'objet de nombreux travaux [BD02].

2.4.1. Organométalliques, alcoolates et amidures

Des organomagnésiens, organozinciques ou organoaluminiques **2.29** et **2.30** β -ramifiés, aptes à transférer un hydrogène en β du métal, ont été utilisés pour réduire des cétones ou des doubles liaisons activées : les excès énantiomériques observés sont presque toujours médiocres [AC01, KF03]. De même, la réaction de Meerwein-Verley-Pondorf, effectuée à partir d'alcoolate de dichloroaluminium dérivé de l'isobornéol **1.8** (R=H) et de phénylalkylcétones, conduit à des excès énantiomériques décevants [KF03]. Des résultats analogues ont été obtenus en utilisant des amidures α -ramifiés [KF03, AC01, CS04].

2.4.2. Dihydropyridines [IO01, BD02]

Des enzymes qui effectuent des réactions d'oxydo-réductions ont pour coenzymes des molécules possédant le motif nicotinamide (système NADH/NAD⁺) :

des réductions biomimétiques par des modèles de ce système ont donc été proposées. Le mécanisme du système enzymatique est porté Figure 2.3. Selon la nature de l'enzyme, l'hydrogène pro-(R) ou pro-(S) du résidu nicotinamide est transféré.

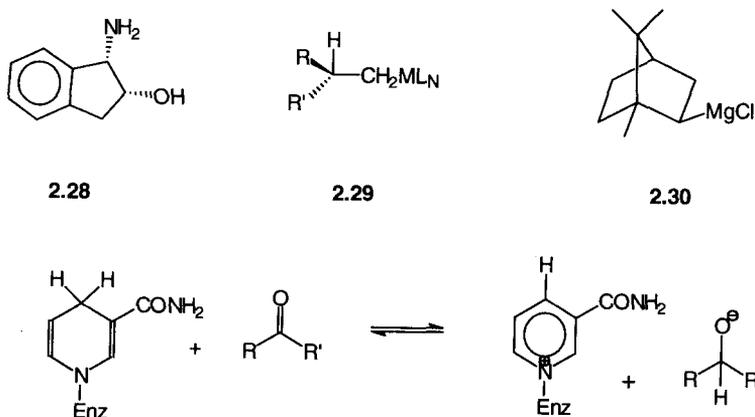
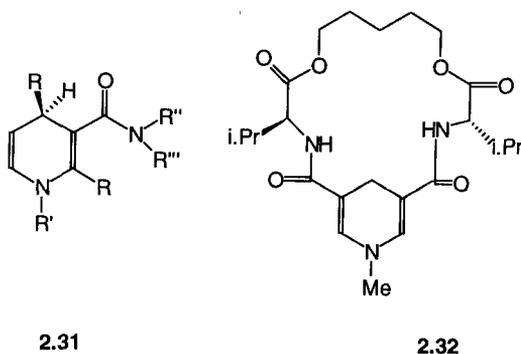
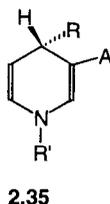
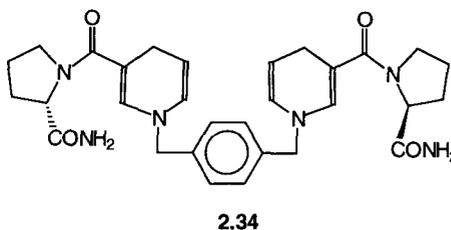
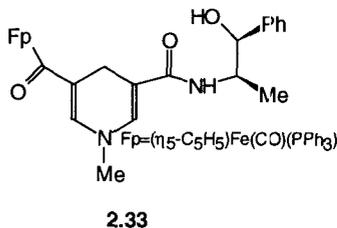


Figure 2.3.

Parmi les nombreuses 1,4-dihydropyridines chirales proposées comme modèles, un certain nombre d'entre elles ont permis des réductions de cétones activées telles que les α -cétoesters $\text{RCOCOOR}'$ ($\text{R}'=\text{Me}$ ou Et), la trifluoroacétophénone ou la 2-acétylpyridine avec de très bons excès énantiomériques [BD02] : ce sont des 1,4-dihydronicotinamides **2.31** éventuellement méthylées en position -2 et -4 ($\text{R}=\text{Me}$) : le groupement amide peut être chiral, dérivé de la phénéthylamine ou du (S)-prolinamide **1.66** ($\text{R}=\text{CONH}_2$) ou achiral dans le réactif développé par Vekemans **2.31** ($\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{R}'''=\text{Me}$) [BD02, VV01]. Ce dernier composé présente l'avantage d'être plus réactif que les autres analogues, si bien que les réactions sont plus rapides et que des composés carbonylés non activés ou des imines N-activées [VV01] peuvent être réduits avec un excellent ee. D'autres 1,4-dihydronicotinamides-3,5-disubstitués **2.32**, **2.33** ou le composé **2.34**





donnent également des résultats intéressants. Deux 1,4-dihydropyridines-3-substituées **2.35** ne portant pas de fonction amide, ont aussi conduit à de bonnes sélectivités quand $R=Me$. $R'=PhCH_2$, $A=CH_2OH$ ou $R=H$, $R'=n.Pr$, $A=S(O)Tol$. Dans tous les cas, la réaction nécessite la catalyse par un acide de Lewis, le plus souvent $Mg(ClO_4)_2$. La réduction des cétones activées par des esters de Hantzsch **2.35** ($A=COOR'$) substitués par des groupes alcoxy dérivés de sucres éventuellement fixés sur polymères n'a pas non plus conduit à des excès énantiomériques très élevés [ZL01, ZG01].

2.5. ORGANOMÉTALLIQUES

Lorsqu'un ligand chiral n'est pas simplement coordonné au métal, la modification des organométalliques s'effectue le plus souvent par réaction avec un auxiliaire chiral protique, amine ou alcool, d'où la formation d'une ou plusieurs liaisons covalentes avec le métal. L'auxiliaire est en général porteur d'autre(s) site(s) basique(s) qui se coordine(nt) au site métallique. Ne seront examinés dans ce paragraphe que les réactions des organométalliques non fonctionnels — le problème des énolates sera traité plus loin (§ 2.6).

2.5.1. Organolithiens, organomagnésiens, organozinciques

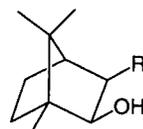
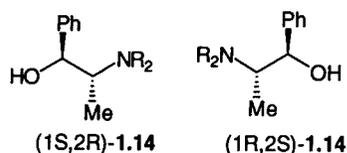
De nombreux travaux ont été effectués en ce qui concerne les réactions des organolithiens et des organomagnésiens avec les composés carbonylés ou les imines saturés ou α,β -éthyléniques [CS04, T01, AC01, N01], mais ils ont pour la plupart conduit à des résultats décevants. Toutefois, de bonnes énantiosélectivités ont été observées, à très basse température, par Mukaiyama et Cram [NK01]

lors d'additions d'alkyllithiens et magnésiens au benzaldéhyde en présence d'aminoalcoolate **2.36** ou de diamines **2.37** chiraux [AC01, T01, AS04].

Un organométallique mixte formé par interaction de diéthylmagnésium et de binaphtolate de lithium réagit à -100°C sur divers aldéhydes avec une bonne énantiosélectivité [NK01]. La réaction d'organolithiens avec des imines saturées ou α,β -insaturées en présence du diéther **2.38** [TS02] ou de l'aminoéther **2.39** [TI01, TI02] a aussi donné des résultats satisfaisants.

L'utilisation d'organozinciques modifiés par les aminoalcools a connu ces dernières années un essor remarquable [N02, NK01, T01] : la réaction de ces organométalliques avec les composés carbonylés a été étudiée en présence de quantités catalytiques d'auxiliaire chiral [NK01]. En effet, les dialkylzincs R_2Zn ne réagissent pas à température ambiante avec les aldéhydes. En 1984, Oguni et Omi ont montré que la réaction du diéthylzinc et du benzaldéhyde peut s'effectuer en présence d'aminoalcools [NK01] ; l'énantiosélectivité est néanmoins médiocre. Noyori, Oguni et Soai ont alors mis au point des systèmes extrêmement efficaces [NK01, NS01] qui permettent l'addition énantiosélective de dialkylzincs R_2Zn (R étant un groupe alkyle primaire) aux aldéhydes. Noyori [NK01] a montré que le réactif chiral est un complexe binucléaire du zinc **2.40** ; le système répond aux exigences de la catalyse (Figure 2.4) : le produit primaire de la réaction est un alcoolate de zinc mixte **2.41** qui, en présence de R_2Zn en excès, régénère le complexe binucléaire **2.40**, la force motrice du système étant la formation irréversible d'un alcoolate de zinc tétramère **2.42**. D'autres espèces organozinciques présentes dans le milieu ne participent pas au processus réactionnel. Parmi les aminoalcools proposés comme catalyseurs, ce sont les N,N-dialkylnoréphédrines **1.14** (R=n.Bu), l'aminoalcool **2.44**, le dérivé de la (S)-proline **2.45** (R=Ph) et les 3-*exo*-[diméthylamino]-isobornéols énantiomères **1.8** (R=NMe₂) qui ont donné les meilleures énantiosélectivités lors de réactions de R_2Zn avec les aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou α,β -éthyléniques [NK01, SY01, HK03, NS01]. Ces aminoalcools peuvent être fixés sur polymères, ce qui facilite leur recyclage [NK01, SW01, SN02].

Un point remarquable de ce processus est l'amplification de chiralité puisque, même si l'aminoalcool chiral catalyseur est de faible pureté énantiomérique, l'alcool secondaire formé présente un excellent excès énantiomérique. Ce phéno-



1.8

mène a été interprété par Noyori [NK01] par la stabilité différente du dimère pré-curseur **2.43** selon que les deux aminoalcools qui le constituent sont ou non de même chiralité (dimère homo- ou hétérochiral). Dans le premier cas, comme le montre la cristallographie de rayons X, quand l' aminoalcool est **1.8** ($R=NMe_2$), le dimère homochiral est moins stabilisé que le second où le dimère est hétérochiral ; ce dimère homochiral est alors beaucoup plus facilement dissocié par R_2Zn (Figure 2.4) pour conduire au complexe réactif **2.40**, d'où une énantiosélectivité de la réaction beaucoup plus élevée que celle qui serait observée si les deux types d'espèces se dissociaient de la même façon. D'autres diaminoalcools à squelette dérivé de l'éphédrine ou leurs alcoolates lithiés, ou encore des diaminoisobornéols, ont également été utilisés comme catalyseurs dans ce type de

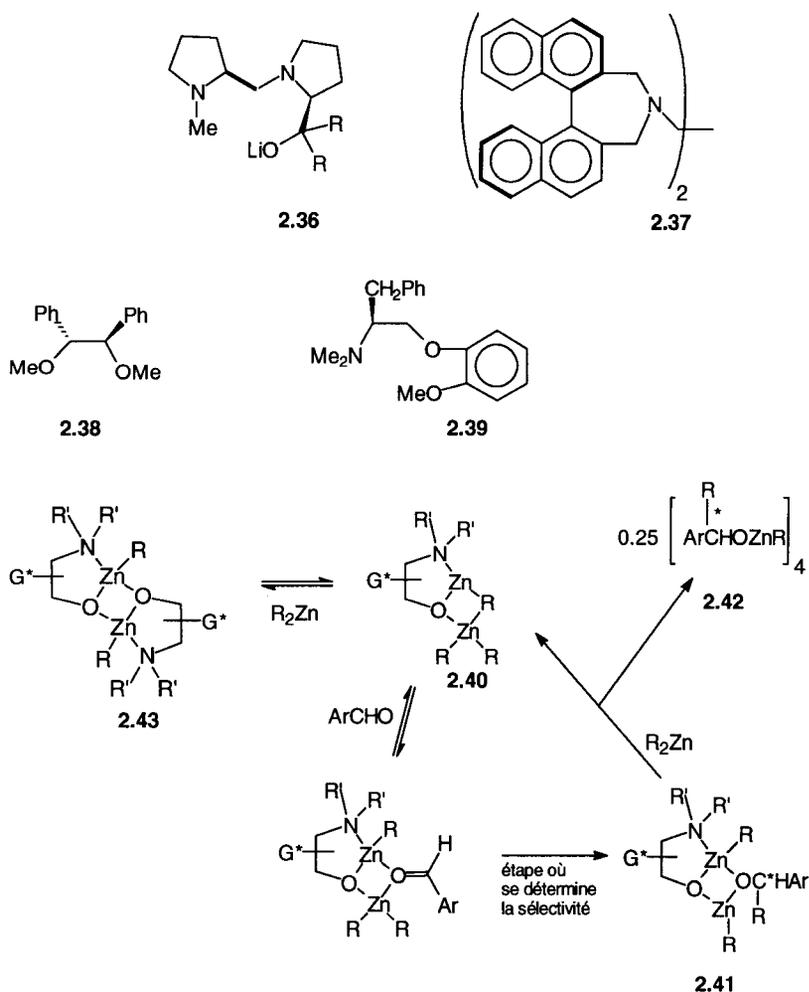
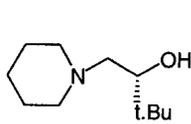


Figure 2.4.

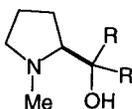
réactions [NK01]. Lorsqu'on utilise un alcoolate lithié comme catalyseur, le réactif est alors un complexe binucléaire du lithium et du zinc [CH01]. L'emploi de diamines chirales telles que les pipérazines **2.46** ou leurs amidures lithiées [NK01, NSO2] ou la 2-[2-pyridyl]-pyrrolidine **2.47** a également été proposé pour catalyser les réactions de dialkylzincs avec les aldéhydes aromatiques [CC04].

La méthode a été étendue à la réaction de $\text{PhC}\equiv\text{CZnBr}$ avec les aldéhydes en présence de l'alcoolate lithié de la N,N-diméthyléphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{Me}$) en quantités stœchiométriques [RD01], de divinylzincs $(\text{RCH}=\text{CH})_2\text{Zn}$ dans les mêmes conditions [OR03] ou en présence d'autres alcoolates lithiés [OR03]. Dans des conditions expérimentales strictes, le bromure de phénylmagnésium en présence de sels de zinc et de N,N-dibutyléphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{n.Bu}$) comme catalyseur [SK04] donne de bons résultats lors de leur réaction avec les aldéhydes aromatiques ou aliphatiques ($\text{ee} \geq 75\%$); en présence d'aminoalcools chiraux à squelette ferrocénique tels que **2.48** [WA01], les diarylzincs Ar_2Zn s'additionnent aux aldéhydes aromatiques ou aliphatiques à squelette carboné α -ramifié, avec une très bonne énantiosélectivité. Des bases de Schiff dérivées d'amides d'acides tels que **2.49** se sont également montrées efficaces lors de la réaction de Et_2Zn avec les aldéhydes aromatiques [MY03]. Enfin, la réaction de diéthylzinc avec les aldéhydes peut être catalysée par des complexes du titane (*vide infra*) [SS02, SS03, SP02, T01].

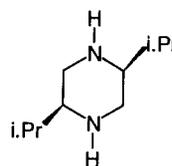
Les additions conjuguées de diéthylzinc à des α -énones catalysées par l'aminoalcool **1.14** ($\text{R}_2=(\text{CH}_2)_5$) s'effectuent également avec une bonne énantiosélectivité [SO01], tandis que les réactions d'organomagnésiens, catalysées par des complexes du zinc et d'aminoalcools chiraux, ou encore d'organozinciques catalysées par $\text{Ni}(\text{acac})_2$ en présence de N,N-dibutyléphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{n.Bu}$) ou de sulfoximines [BF02], ont donné des résultats moins satisfaisants [JF02,



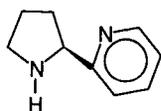
2.44



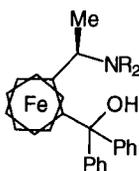
2.45



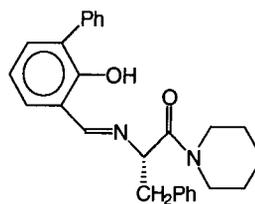
2.46



2.47



2.48



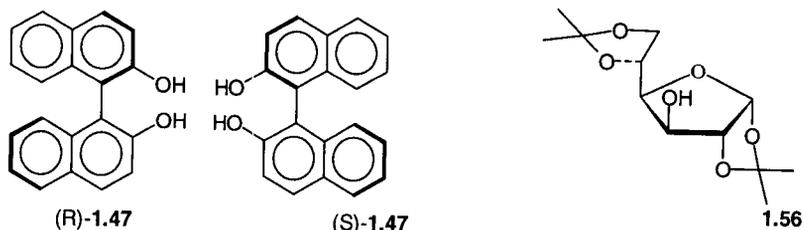
2.49

SY02], sauf quand la réaction est catalysée par **1.8** en présence de 2,2'-bipyridine (ee 85 %) [JF03]. Enfin, en présence de tartrate de diéthyle, la réaction d'un alcool allylique avec $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ conduit à un alcool α -cyclopropanique avec un bon ee [UN01].

2.5.2. Organotitanates, organocuprates

Le développement de la chimie des organotitanates [N01] par Seebach [WS02, SB02] et Retz [R01] a amené ces auteurs à construire des environnements chiraux du site métallique pour effectuer des additions énantiosélectives d'aryl- ou de méthylorganotitanates aux aldéhydes aromatiques. Dans le premier cas le réactif est engendré *in situ* à partir des binaphtols (R)- ou (S)-**1.47**, de chlorotriisopropoxytitanane $(i.\text{PrO})_3\text{TiCl}$ et de ArMgBr [SB03, NK01, N01] ; dans le second, le réactif **2.50** comporte un dérivé N-sulfonylé de la noréphédrine **1.64** ($\text{R}=\text{SO}_2\text{Ar}$) qui est lié de façon covalente au métal ; la réaction avec les aldéhydes aliphatiques est alors beaucoup moins énantiosélective [RK02, NK01]. L'addition énantiosélective d'allyltitanates porteurs de groupes chiraux à des aldéhydes a été mise au point par Duthaler, Riediker et coll. [C02, DH03, DH05, HD01] : les réactifs sont formés par échange d'allylmagnésiens $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$ ou d'allyllithiens avec des cyclopentadiényldialcoxychlorotitanates **2.51**. Les groupes alcoxy R^* de ces complexes proviennent soit du diacétone glucose **1.56** soit du diol **2.52** ($\text{R}=\text{R}'=\text{Me}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$) facilement obtenu à partir de l'acide tartrique **2.3** ($\text{R}=\text{H}$) : dans ce dernier cas, le complexe a donc une structure chélatée. Cette réaction conduit à des alcools homoallyliques énantiomères (ee 85-90 %) selon qu'on utilise les complexes formés à partir soit de **1.56** soit de **2.52** [DH03, DH05]. Si les complexes du titane ne portent qu'un seul groupe alcoxy ou sont formés à partir d'autres sucres, les énantiosélectivités sont moins élevées [DH03, HD01].

La réaction a également été examinée à partir de dérivés méthylés [DH03, HD01] : quelle que soit la structure du dérivé allylique de départ (Figure 2.5), il se forme toujours le seul isomère E-**2.53**, le titane étant coordonné à l'extrémité non substituée [HD01] : la réaction de ce complexe avec les aldéhydes linéaires ou α -ramifiés chiraux est particulièrement énantio- et le cas échéant diastéréosélective (ee $\geq 94\%$; de $\geq 95\%$). Les auxiliaires chiraux sont récupérés après réaction par précipitation à l'hexane. D'autres complexes du titane **2.54** [YK01,



TK06] et **2.55** [SS02], également dérivés du diol **2.52** ($R=R'=Me$, $Ar=Ph$ ou 1- ou 2-Np), ont été utilisés pour catalyser la réaction de dialkylzincs [T01] avec les aldéhydes aromatiques [YK02,SP02, SS02, SS03], aliphatiques ou insaturés [SP02, SS02, SS03] en présence de $Ti(Oi.Pr)_4$ en quantités stœchiométriques. Cette méthode a été étendue aux réactions de zinciques fonctionnalisés, le catalyseur étant **2.54** [RS03]. L'organozincique peut être préparé *in situ* à partir de l'organomagnésien primaire symétrique correspondant [SB04]. Les réactifs sont vraisemblablement des complexes binucléaires du zinc et du titane et les énantio-sélectivités observées sont nettement supérieures à celles des réactions catalysées par d'autres complexes mixtes du titane et d'organolithiens, magnésiens ou cuprolithiens [T01, SB05]. Enfin la réaction d'aldéhydes avec un complexe du titane formé à partir d'un carbamate allylique **2.56** en présence de spartéine **2.57** a conduit à des alcools homoallyliques avec une bonne énantiosélectivité [HZ01].

Les réactifs cuprolithiens R_2CuLi et cupromagnésiens R_2CuMgX , ou encore les réactifs organocuvreux à haut ordre [CS05a], font partie de l'arsenal classique de la synthèse organique. C'est pourquoi différents ligands du cuivre ont été proposés pour induire l'addition conjuguée asymétrique des cuprates à des α -étones [S13, RS04] : parmi ceux-ci, on peut retenir le diaminoalcool **2.58** dérivé de la pseudo-éphédrine, l'aminoéther **1.66** ($R=CH_2OMe$), l'aminoalcool

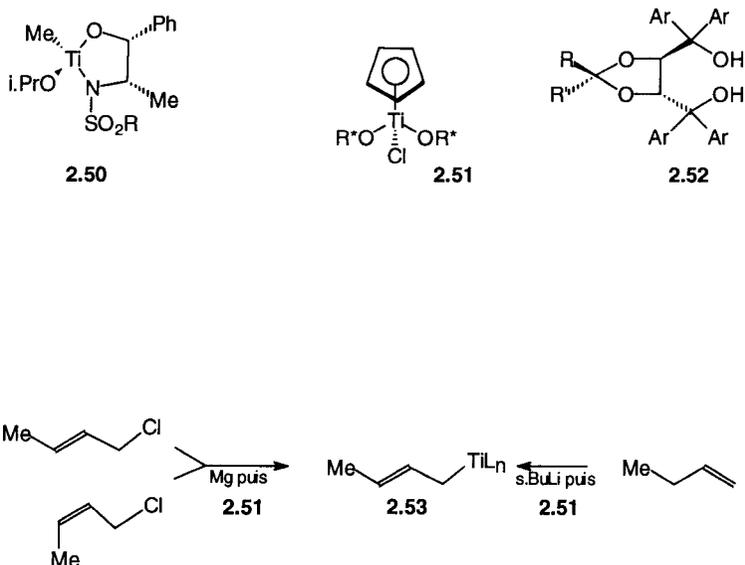
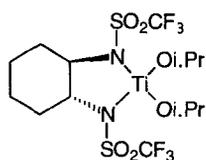
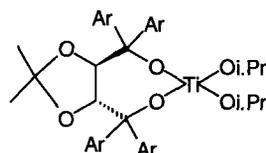


Figure 2.5.

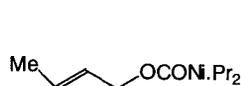
2.45 (R=H) [T01] dérivés de la (S)-proline ou encore divers aminoalcools à squelette bornanique, les plus efficaces étant **2.59** (X=NMe ou S) [TS03, TU01] ou la diamine **2.60** [RE01]. Récemment Alexakis et Normant ont proposé divers ligands phosphorés **2.61** : les premiers résultats obtenus, quand R=i.Pr, en addition conjuguée de n.Bu₂CuLi à la cyclohexèn-2-one en présence de sels de lithium, sont encourageants [AM03].



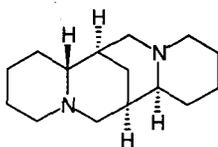
2.54



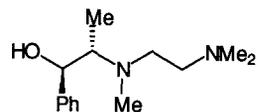
2.55



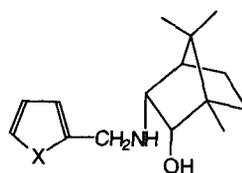
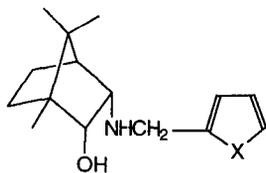
2.56



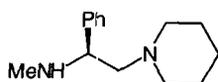
2.57



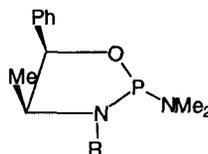
2.58



2.59



2.60

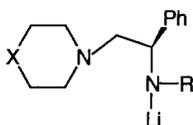


2.61

2.6. ÉNOLATES ET ANALOGUES

2.6.1. Énolates de lithium et de zinc [H04]

Des énolates lithiens de cétones ou d'esters ont été engendrés par action de bases lithiées chirales, soit en quantité stœchiométriques, soit en excès : on forme ainsi des énolates où le cation a pour ligand la base chirale ou encore des agrégats mixtes, eux aussi chiraux [T01, S06, CS04]. Les réactions d'alkylation, d'aldolisation ou de Michaël de ces énolates ont, en général, donné des inductions asymétriques moyennes. Deux exceptions ($ee \geq 85\%$) dues à Koga et coll. [H04, MN02, T01] sont à signaler en aldolisation d'aldéhydes aromatiques par l'énolate lithien de l'acétophénone en présence d'amidure **2.5** ($R=c.C_6H_{11}$, $X=NMe$) et l'alkylation d'agrégats de LiBr et d'énolates cycliques en présence de l'amine correspondant à **2.5** ($R=MeOCH_2CH_2OCH_2CH_2$, $X=CH_2$). Les énolates lithiens dérivés d'imines donnent des résultats décevants. Toutefois, la réaction de Reformatsky effectuée en présence de spartéine **2.57** est énantiosélective [N01, H01, S03] mais les rendements en sont médiocres.



2.5

2.6.2. Énolates d'étain, de titane et d'autres métaux de transition [P06]

Les énolates d'étain (II) ont été largement utilisés par Mukaiyama et coll. pour effectuer des réactions d'aldolisation ou de Michaël : ils sont formés par action de $Sn(OSO_2CF_3)_2$ sur des cétones, des esters, des N-acyl-1,3-oxazolidin-2-ones **2.62** ($X=O$) ou 1,3-thiazolidin-2-thiones **2.62** ($X=S$), des thioesters ou des dithioesters en présence de diamines chirales dérivées de la (S)-proline : les ligands les plus efficaces sont **2.13** et **2.63** ($Ar=1-Np$) [N01, T01, CS02, YI01] et les excès diastéréoisomériques et énantiomériques observés lors de ces réactions sont excellents.

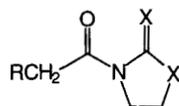
Les énolates de titane ont également reçu de nombreuses applications en aldolisation [H01, ER01, NT01, EC03, BT01, N01, P06] : les complexes chiraux du titane **2.51**, utilisés en allylation asymétrique, ont été employés à ces fins par Duthaler, Riediker et coll. [DH03, DH04, DH05] pour engendrer des énolates porteurs de groupes chiraux. Par échange avec les énolates lithiens de l'acétate de t.butyle, d'esters propioniques **1.20** ($R=Me$) ou de la propionoyloxazolidinone **2.62** ($R=Me$, $X=O$) ou encore d'un ester protégé de la glycine **2.64**, on obtient des énolates de titane porteurs de groupes alcoxy chiraux. D'excellents résultats

ont été obtenus quand les deux groupes alcoxy R* des complexes **2.51** sont dérivés du diacétoneglucose **1.56** [DH03, DH04, DH05].

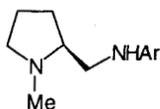
2.6.3. Énolates de bore [KW01]

Les nombreux travaux effectués ces dernières années sur l'aldolisation ont montré l'intérêt des énolates de bore pour en contrôler la stéréosélectivité [N01, H01, EN01, AC01]. La fixation d'un groupe chiral sur le bore a donc été envisagée pour induire l'asymétrie lors de ces réactions. Des borinates d'énols E- ou Z-**2.65** dérivés de l' α -pinène, formés respectivement par action de chloroboranes énantiomères **2.16** (R=Cl) ou des triflates correspondants **2.16** (R=OSO₂CF₃) en présence d'amines tertiaires sur des méthyl- ou éthylcétone [BD05, BD06, PG02], donnent des réactions de condensation avec les aldéhydes qui sont extrêmement sélectives [PG02]. Trombini et coll. ont récemment mis au point la synthèse des émolborinates Z-**2.65** par addition conjuguée du borane chiral **2.16** (R=H) à des α -énones [BM03, BB03] : ils ont observé des aldolisations très sélectives à partir de ces réactifs. D'autres chloroboranes **2.66** ou triflates de bore **2.14** (R=OSO₂CF₃) de symétrie C₂ [W03] ont été préconisés par Reetz [RR01, RK03] et Masamune [MS03] pour former des borinates d'énols de cétones **2.65** [RK03] ou de thioesters Z-**2.67** (XR'=SCEt₃) [MS03, RR01] dont la réaction avec les aldéhydes est particulièrement intéressante. Il faut signaler que les méthodes utilisées pour former ces borinates ne permettent pas d'obtenir les dérivés correspondants à partir d'esters ou d'amides [BD05]. Le traitement des borates d'aldols formés lors de ces réactions par H₂O₂ en milieu alcalin permet d'obtenir le produit désiré mais l'auxiliaire chiral n'est pas récupéré.

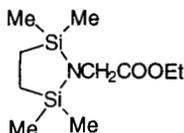
Corey et coll. ont récemment mis au point des nouveaux sulfonamidobromoboranes **2.68** (X=Br) de symétrie C₂ formés à partir des amines **1.77** (R=Ph, R'=H), qui ont permis des réactions d'aldolisation particulièrement remarquables *via* les énolates de bore correspondants. En modulant judicieusement les substituants du noyau aromatique de ces composés, on peut engendrer les énolates de bore de la diéthylcétone ou du phénylthioester de l'acide acétique (Ar=p.MeC₆H₄) [CI01], du propionate de t.Bu, du phénylthioester ou d'esters allyliques de l'acide propionique (Ar=3,5-(CF₃)₂C₆H₃) [CK02, CK03, CD02, CL04]. Ces réactifs donnent des réactions de condensation avec les aldéhydes [CI01, CK02, CK03], avec les imines [CD02] ou des réarrangements de Ireland-Claisen [CL04] extrêmement sélectifs et avec d'excellents rendements. Là encore, en fonction des substituants de l'ester ou des conditions expérimentales, on peut former très préférentiellement l'énolate de bore Z- ou E-**2.67** (R≠H) [CK02, CL04]. Le bissulfonamide chiral, précurseur du bromoborane **2.68** (X=Br), est recyclable après réaction. Des azaénolates de bore dérivés d'oxazolidines, formés à partir du triflate de bore à squelette de l' α -pinène **2.16** (R=OSO₂CF₃), avaient été préconisés dès 1981 par Meyers [MY02] : la sélectivité des condensations aldoliques effectuées avec ces réactifs était intéressante, mais les rendements chimiques en étaient faibles.



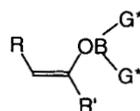
2.62



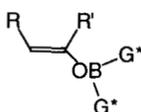
2.63



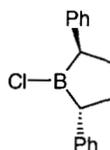
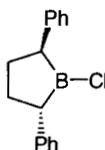
2.64



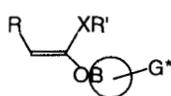
Z - 2.65



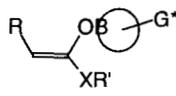
E- 2.65



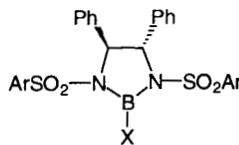
2.66



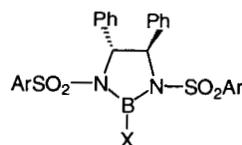
Z - 2.67



E - 2.67



(S,S)-2.68



(R,R)-2.68

2.7. DÉRIVÉS ALLYLIQUES ET PROPARGYLIQUES : BORANES, SILANES, STANNANES

Contrairement aux allylmétaux dont les réactions sont souvent peu régiosélectives, les allylboranes **2.69**, -silanes **2.70** ($X=Si$) ou -stannanes **2.70** ($X=Sn$) se sont montrés des réactifs particulièrement intéressants : en effet, par réaction avec les aldéhydes, ils conduisent à des alcools homoallyliques **2.71** avec migration de la double liaison (SE') (Figure 2.6), la catalyse par un acide de Lewis s'avérant nécessaire dans le cas des silanes et des stannanes [N01, AC01, R03].

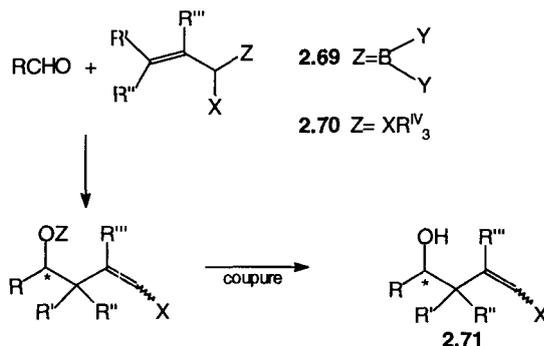


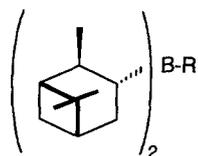
Figure 2.6.

Des réactions analogues sont observées avec des dérivés alléniques ou propargyliques. Les réactifs peuvent présenter deux types de chiralité :

- soit au niveau des substituants de l'hétéroatome, en général dans le cas des allylboranes et boronates ;
- soit au niveau du carbone allylique : lors de l'acte réactionnel il y a alors transfert de chiralité entre ce site carboné et le carbone prochiral de l'aldéhyde.

2.7.1. Allylboranes, -boronates et -boronamides [R03]

La chimie des allylboranes chiraux a été principalement développée par Brown et coll. [JB02, BR04, BR05, BR06, RB03, BB04, BB05, BB06, BB07]. Par action de MeOH puis de $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ sur des boranes chiraux **2.16** ($\text{R}=\text{H}$) et **2.72** obtenus par hydroboration de l' α -pinène [RB03] ou encore du 2-carène [RB03], on obtient, *in situ*, les allylboranes correspondants **2.16** et **2.72** ($\text{R}=\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). Les Z- et E-crotylboranes sont préparés également *in situ* par action de l'organométallique formé à partir de Z- ou de E-but-2-ène en présence de n.BuLi/t.BuOK à -78°C sur le méthoxyborane **2.16** ($\text{R}=\text{OMe}$) ou **2.72** ($\text{R}=\text{OMe}$) : le ate-complexe engendré est transformé par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en Z- ou E-crotylborane **2.16** ou **2.72** ($\text{R}=\text{Z-}$ ou $\text{E-MeCH}=\text{CHCH}_2$), dont la configuration est maintenue dans ces conditions. A plus haute température on observe une iso-

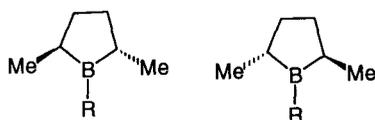


(1R)-2.16

mérisation $Z \leftrightarrow E$ [BB05, BB06]. D'autres allylboranes substitués linéaires **2.16** ($R=CH_2=C(Me)CH_2$, $Me_2C=CHCH_2$) [JB02, BR06] ou cycliques **2.16** ($R=3$ -cyclohexèn-, cycloheptèn-, cyclooctèn-1-yl) [BB04] ont été obtenus par la même méthode. Leurs réactions avec les aldéhydes sont particulièrement stéréosélectives et après traitement par H_2O_2 en milieu alcalin, ou mieux par l'éthanolamine ou encore la 8-hydroxyquinoléine [BR08], elles permettent d'accéder à des alcools homoallyliques **2.71** avec une excellente énantio- et, le cas échéant, diastéréosélectivité [BR04, BB04, BR06, BB07]. Le traitement par les aminoalcools permet le recyclage des réactifs [BR08]. Des allylboranes fonctionnalisés **2.16** ($R=Z$ - $MeOCH=CHCH_2$, E - $i.Pr_2NMe_2SiCH=CHCH_2$) ont également été préparés et utilisés en allylboration asymétrique d'aldéhydes [BJ04, BM04]. La disponibilité des deux antipodes de **2.16** augmente encore l'intérêt de ces réactifs, bien que les réactions soient toujours effectuées à basse température ($-78^\circ C$).

Masamune et coll. [GK01, SM04] ont également proposé l'emploi d'allylboranes **2.14** ou **2.73** ($R=CH_2=CHCH_2$, Z - ou E - $MeCH=CHCH_2$, $CH_2=C(Me)CH_2$) en allylboration asymétrique d'aldéhydes. Les précurseurs de ces allylboranes dérivés de la (1*S*,2*S*)-*N*-méthylpseudoéphédrine **2.73** ($R=OCH(Ph)CH(Me)NMe_2$) sont aisément séparés et sont stables. Par action de bromure d'allyl- ou de méthallylmagnésium sur ces précurseurs puis addition d'aldéhydes, on obtient des alcools homoallyliques avec d'excellentes énantiosélectivités.

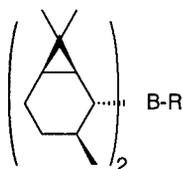
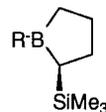
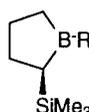
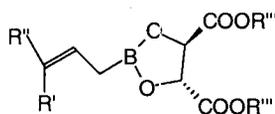
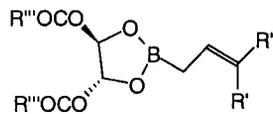
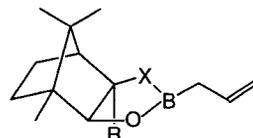
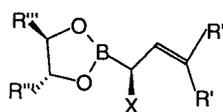
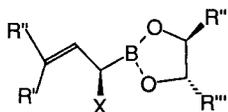
La chimie des allylboronates chiraux a été parallèlement développée par Hoffmann [H05, HN03], Roush [R03] et leurs collaborateurs. Les boronates **2.74** préconisés par Roush et coll. en allylboration asymétrique d'aldéhydes possèdent le squelette de l'acide tartrique, les esters d'isopropyle ($R''=i.Pr$) s'étant montrés les plus intéressants. Ils sont préparés *in situ* de façon analogue aux allylboranes **2.16** et **2.72** ($R=R'C(R)=CHCH_2$), c'est-à-dire par action de $CH_2=CHCH_2MgBr$ ou des but-2-ènes substitués en présence de $n.BuLi$ et de $KOt.Bu$ sur le borate d'isopropyle $(i.PrO)_3B$; une transestérification par le tartrate d'isopropyle (R,R)- ou (S,S)-**2.75** ($R=i.Pr$) conduit aux réactifs désirés qui sont utilisés tels quels [RH02, RA01]. La configuration Z ou E des crotylboronates **2.74** ($R=H$, $R'=Me$ ou $R=Me$, $R'=H$) préparés respectivement à partir du Z - ou du E -but-2-ène est stable [RA01] et ces réactifs ont reçu de nombreuses applications. Leurs réactions avec les aldéhydes aliphatiques sont très sélectives [RH02, RH03, RA01, RP03]. Les aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés conduisent à des résultats moins satisfaisants, mais leur complexation par les dérivés de chromecarbonyl



(S,S)-2.14

(R,R)-2.14

[RP02] apporte une nette amélioration. Des boronates fonctionnalisés E-**2.74** ($R=Me_2C_6H_{11}$, OSi ou $PhMe_2Si$, $R'=H$) ont également été préparés et utilisés en allylboration d'aldéhydes [RG02, RG03]. La disponibilité des deux tartrates (R,R)- ou (S,S)-**2.75** permet d'obtenir, au choix, l'alcool allylique énantiomère désiré.

**2.72****2.73****(R,R)-2.74****(S,S)-2.74****(R,R)-2.75****(S,S)-2.75****2.76****2.77**

L'emploi d'allylboronates à squelette dérivé du camphre **2.76** ($X=O$, $R=Ph$) [H05, O01] et **2.76** ($X=NSO_2Me$, $R=H$) [RZ01] a été préconisé respectivement par Hoffmann et Reetz, mais ces réactifs relativement difficiles d'accès n'ont reçu que peu d'applications. Hoffmann [H05, HN03] a, par contre, étudié le domaine d'utilisation d'allylboronates α -substitués chiraux **2.77** dérivés de diols, les réactifs où $R'''=cyclohexyl$ s'étant avérés les plus intéressants [H05, HN03, S11, HS01, SH02]. Les réactifs qui ne sont pas substitués en α ($X=H$) ne don-

nent pas de réactions d'allylboration sélectives avec les aldéhydes [HD02]. Ces boronates sont préparés par application de la réaction de Matteson [M03] à partir de dichloroboronates **2.78** (Figure 2.7) : l'action de $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$ puis de ZnCl_2 donne le boronate **2.77** ($\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{Cl}$) [SH02]. La réaction de **2.78** avec MeLi en présence de ZnCl_2 conduit au boronate **2.79** qui, par action de vinylolithiens ou de vinylmagnésiens, engendre les réactifs α -méthylés **2.77** ($\text{X}=\text{Me}$) [HS02, HN03, HS01, HD02]. Le boronate **2.77** ($\text{X}=\text{Me}$, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Me}$) peut également être préparé par action du pentèn-2-ylmagnésium sur le composé **2.80** [HN03, S11]. La disponibilité des deux antipodes augmente l'intérêt de l'emploi de ces réactifs, bien que la formation de l'intermédiaire **2.78** nécessite une basse température (-100°C). Hoffmann et coll. ont aussi examiné les réactions d'allylboration d'aldéhydes avec les boronates chiraux du pinacol **2.81** et **2.82** ($\text{X}=\text{Cl}$, OMe) formés par transestérification à partir d'autres précurseurs chiraux [HL03, HD05, HD04, H05].

Les résultats décevants obtenus par Roush et coll. en allylboration d'aldéhydes aromatiques ont amené ces auteurs à élaborer un tartramide chiral **2.83** qui, par action de $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_3\text{B}$ *in situ*, engendre une nouvelle espèce [RB02] dont la réaction avec les aldéhydes se montre nettement plus énantiosélective ; néanmoins ces réactions sont extrêmement lentes. Corey et coll. [CY01] ont préparé des allylborationamides **2.68** ($\text{Ar}=\text{p.Tol.}$, $\text{R}=\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2$ ou $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Br})\text{CH}_2$) par action des bromoboranes **2.68** ($\text{Ar}=\text{p.Tol.}$, $\text{R}=\text{Br}$) sur les allylétains correspondants $\text{CH}_2=\text{C}(\text{X})\text{CH}_2\text{SnBu}_3$. Ces

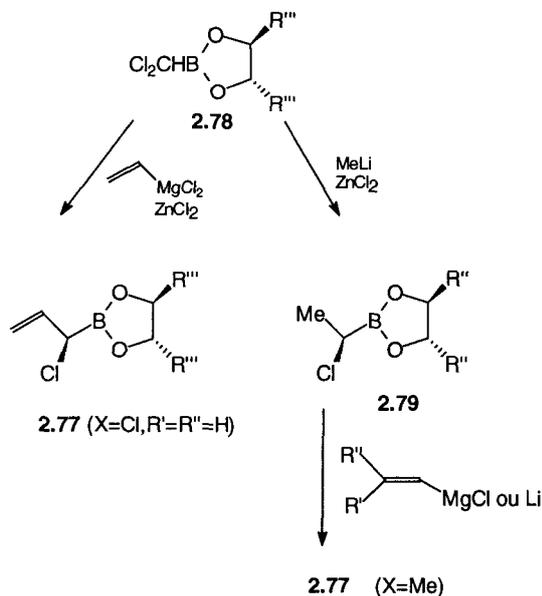


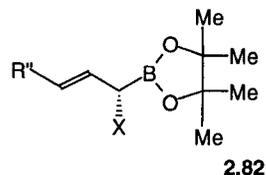
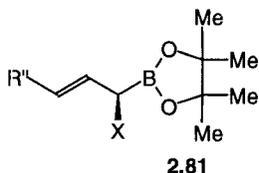
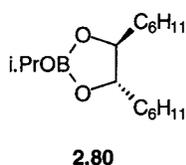
Figure 2.7.

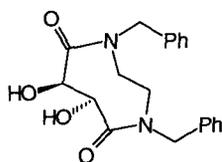
réactifs donnent, avec les aldéhydes, des alcools homoallyliques avec un excellent excès énantiomérique, les deux énantiomères étant accessibles et le précurseur du bromoborane chiral récupérable. Par réaction des bromoboranes **2.68** (Ar=p.Tol, R=Br) avec l'allénylétain $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2\text{SnBu}_3$, on engendre *in situ* des propargylboranes **2.68** (Ar=p.Tol, R=HC≡CCH₂) qui, avec les aldéhydes, conduisent à des alcools α-alléniques chiraux **2.84** [CY02, CJ02]. Le même type de réaction peut être effectué à partir de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}(\text{Et})\text{SnPh}_3$ [CY02] ou de $\text{HC}\equiv\text{CSnBu}_3$ [CY02] : dans ce dernier cas, on a alors accès à des alcools homo-propargyliques chiraux **2.85**. Yamamoto et coll. [AC01] avaient déjà obtenu des alcools homoallyliques chiraux par action d'aldéhydes sur les réactifs formés à partir de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHB}(\text{OH})_2$ et des tartrates d'alkyle **2.75**, l'ester le plus efficace étant le ditartrate de 2,4-diméthyl-3-pentyle (R=(Me₂CH)₂CH).

2.7.2. Allylsilanes et allylstannanes

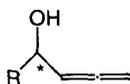
Les réactions d'allylsilanes et d'allylstannanes avec les électrophiles en présence d'acides de Lewis s'effectuent avec migration de la double liaison [CS05d] : si le carbone porteur du silicium ou de l'étain est chiral, on peut s'attendre à un bon transfert de chiralité. Tel est le cas lors de la réaction du silane chiral **2.86** (R=Me, R'=H) avec les aldéhydes ou de **2.86** (R=Me, R'=H ou R=H, R'=Me) avec t.BuCl catalysées par TiCl_4 [FD01, H06] ; avec d'autres électrophiles, le transfert de chiralité est moins bon [FD01]. L'introduction de chiralité sur les substituants du silicium, notamment l'emploi de dérivés aminés tels que **2.87** (R=H), a donné des résultats décevants [CW01]. Cependant l'alkylation régio- et énantiosélective de l'organolithien dérivé de **2.87** (R=Ph) a pu être effectuée [LC04].

Les α-alcoxyallylstannanes **2.88** énantiomériquement purs sont accessibles par réduction d'acylstannanes avec le (S)- ou (R)-Binal **2.8** [ML02, MW05], suivie d'une éthérisation : leur réaction avec les aldéhydes en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est stéréo- et énantiosélective si R'=Me, R''=PhCH₂OCH₂ [GS01] ; si R'=H, seuls les aldéhydes aromatiques donnent des résultats intéressants [GP02]. L'isomérisation de ces allylstannanes **2.88** (R=Me, R'=H, R''=MeOCH₂) par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conduit à d'autres allylstannanes chiraux **2.89** dont la réaction avec les aldéhydes α-chiraux peut être plus ou moins dia- et énantiosélective selon les cas et le catalyseur employé [ML03]. Cette chimie est actuellement en pleine évolution.

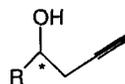




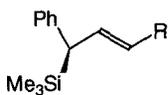
2.83



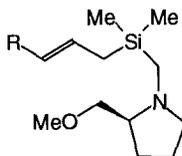
2.84



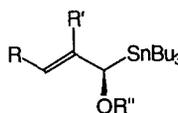
2.85



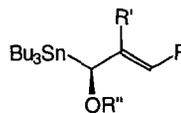
2.86



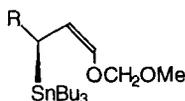
2.87



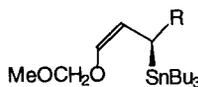
(R)-2.88



(S)-2.88



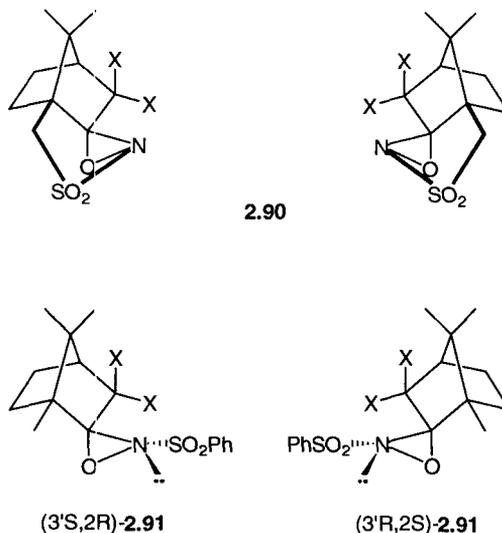
(S)-2.89



(R)-2.89

2.8. OXAZIRIDINES

Davis et coll. ont montré l'intérêt des oxaziridines en tant qu'oxydants particulièrement efficaces [DS03]. Afin d'effectuer des oxydations asymétriques, ces auteurs ont envisagé la synthèse d'oxaziridines rigides et encombrées dérivées d'imines du camphre. Les oxaziridines **2.90** (X=H, Cl ou OMe) présentent le squelette du sultame d'Oppolzer **1.136** [O01, TW01, MG05, DK01, DC03, DW03] : ce sont les réactifs de choix pour effectuer l'oxydation asymétrique d'énolates alcalins en α -hydroxycétones, chaque énantiomère étant accessible : selon les cas, la présence du chlore (X=Cl) ou de groupes méthoxy (X=MeO), introduits sur l'imine précurseur du réactif **2.90**, s'avère nécessaire pour observer une excellente induction asymétrique [DS04, DW02, DK01, DC03]. D'autres réactifs **2.91**, obtenus également à partir du camphre, de configuration *syn* [DT01], permettent l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes. La présence du chlore (X=Cl) est souvent indispensable pour observer un bon excès énantiomérique à condition que les substituants du sulfure à oxyder soient de taille suffisamment différente [DT01]. Ces mêmes réactifs permettent également l'oxydation asymétrique de séléniures en sélénoxydes [DT02].

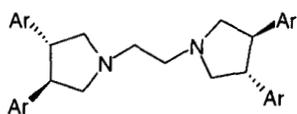


2.9. OSMYLATION ASYMÉTRIQUE [H07, L02, OC01]

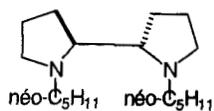
Le tétroxyde d'osmium OsO₄ est un réactif permettant la *syn* dihydroxylation des oléfines. Etant donné son coût élevé, il est la plupart du temps utilisé en quantités catalytiques, en présence d'un co-oxydant qui est souvent un oxyde d'amine. L'emploi de ligands chiraux de l'osmium a permis d'effectuer des dihydroxylations énantiosélectives avec des résultats remarquables. Parmi ceux-ci, des diamines tertiaires telles que **2.92**, **2.93** ou **2.94** à squelette de l'acide tartrique ont conduit à d'excellentes énantiosélectivités lors de la dihydroxylation du stilbène par OsO₄ en quantités stœchiométriques [T01]. La diamine secondaire **2.95**, mise au point par Corey [T01], est également un ligand de l'osmium remarquable, applicable à de nombreuses oléfines, OsO₄ étant toutefois utilisé en quantités stœchiométriques. Cependant, la méthode la plus efficace a été mise au point par Sharpless et coll. [OC02, SA02, SA05] qui utilisent comme ligands des alcaloïdes dérivés de la dihydroquinine **2.96** (R=OMe) et de la dihydroquinidine **2.97** (R=OMe) qui conduisent respectivement aux diols énantiomères : la réaction est effectuée dans des conditions catalytiques (0.002 équivalent de OsO₄ ou de K₂OsO₂(OH)₄, 0.02 équivalent de ligand) en présence d'oxyde de N-méthylmorpholine [H07] ou de K₃Fe(CN)₆ comme co-oxydants [OC02, SA02, SA05]. Les ligands initialement préconisés étaient des esters **2.96** et **2.97** (R=MeCO ou p.ClC₆H₄CO) ; les éthers du 9-hydroxyphénanthrène **2.98** ou de la 4-méthyl-2-hydroxyquinoléine **2.99** se sont montrés encore plus efficaces [SA02]. Tout récemment, deux nouveaux systèmes ont été préconisés par Sharpless et coll. [SA05], mettant en jeu des bis-éthers de phtalazine-1,4-diols **2.100** dérivés soit de la dihydroquinine **2.96** (AD mix- α) soit de la dihydroquinidine **2.97** (AD mix- β) comme ligands ; K₂OsO₂(OH)₄ est utilisé en quantité catalytique en présence de

$K_3Fe(CN)_6$, co-oxydant, et de K_2CO_3 ; la réaction est effectuée dans un mélange t.BuOH/ H_2O . Lors de la dihydroxylation d'oléfines non terminales, il faut ajouter $MeSO_2NH_2$ qui accélère l'hydrolyse des esters osmiques intermédiaires **2.101**. Le schéma général du processus catalytique est indiqué Figure 2.8 : le réactif, OsO_4 , engendré par oxydation de $K_2OsO_2(OH)_4$, conduit à l'ester osmique **2.101**, précurseur du diol et de l'espèce réduite qui est réoxydée par $K_3Fe(CN)_6$.

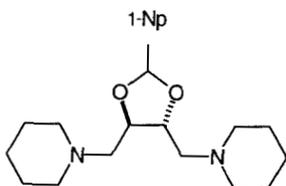
L'emploi de ligands fixés sur polymères a été proposé, mais les temps de réaction sont nettement plus longs [PP02, KS02].



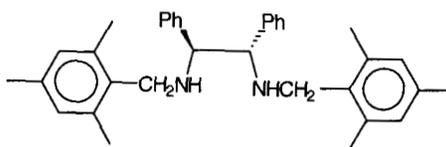
2.92



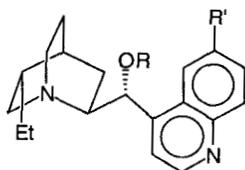
2.93



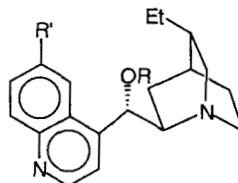
2.94



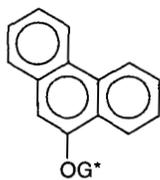
2.95



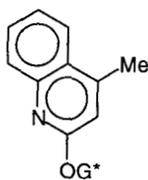
2.96



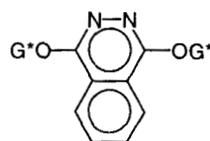
2.97



2.98



2.99



2.100

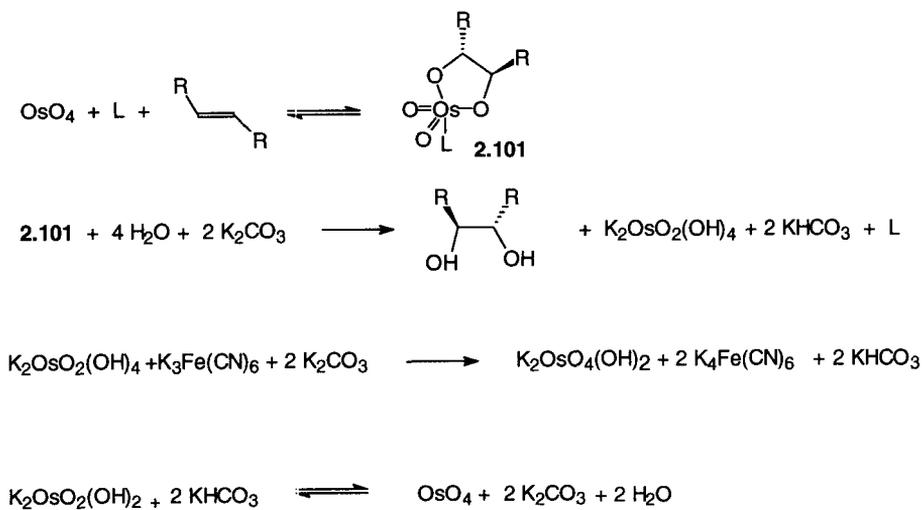


Figure 2.8.

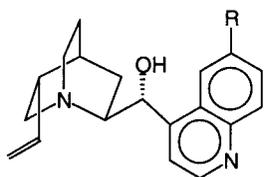
Catalyseurs chiraux et porteurs de ligands chiraux

Des molécules chirales peuvent jouer le rôle de catalyseurs : c'est notamment le cas de bases azotées chirales, d'éthers-couronne chiraux ou encore d'acides de Lewis porteurs de groupements chiraux. Par ailleurs, lors de réactions catalysées par les complexes des métaux de transition, des ligands chiraux du métal induisent également l'asymétrie. Ces différents aspects de la catalyse asymétrique seront traités successivement.

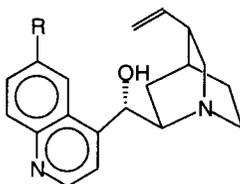
3.1. AMINOALCOOLS, AMINOACIDES ET DÉRIVÉS, ÉTHERS-COURONNE

Un certain nombre de réactions baso-catalysées peuvent être effectuées en présence d'amines chirales en phase homogène ou d'agents de transfert de phase chiraux en phase hétérogène [T01, N01, W04]. Parmi les nombreux catalyseurs utilisés à cet effet, les alcaloïdes du groupe de la quinine **3.1** ou de la quinidine **3.2** utilisés en phase homogène, ou leurs sels d'ammonium quaternaires N-benzylés porteurs de substituants en *para* utilisés comme agents de transfert de phase, ont permis d'effectuer des alkylations [T01, LW03], des réactions de Michaël [T01, N01, S13] ou des cycloadditions [2+2] [WS03, GM08] avec d'excellents excès énantiomériques. Les additions de thiols aux doubles liaisons activées par des groupements électroattracteurs ou les époxydations d' α -énones par H_2O_2 donnent toutefois des résultats moins satisfaisants [W04, SW02, MW06], alors que les essais d'aldolisation asymétrique ont été décevants [GM05]. Des sels d'ammonium quaternaires **3.3** dérivés de la N-méthyléphédrine ont également été utilisés comme catalyseurs de transfert de phase en réaction de Michaël asymétrique ($R=ArCH_2$) [T01, LB01] ou en réaction d'ylures du soufre avec les composés carbonylés ($R=Me$) : les excès énantiomériques observés sont de l'ordre de 70 à 80 % [T01]. La présence de la fonction alcool libre sur ces catalyseurs est indispensable pour observer l'induction asymétrique [W04, LB01, LC03].

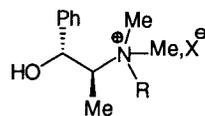
Des résultats remarquables ont été obtenus par Hajos, Wiechert et coll. [CS02] lors de l'annélation énantiosélective de tricétones catalysée par la (S)-proline **1.66** ($R=COOH$) : la généralité de ce type de condensation aldolique asymétrique



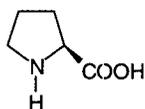
3.1



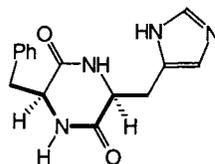
3.2



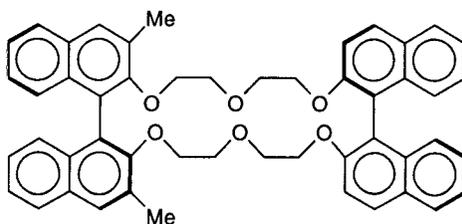
(1R,2S)- 3.3



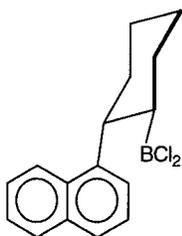
1.66 (R=COOH)



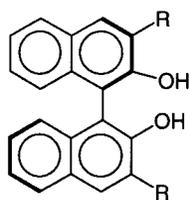
3.4



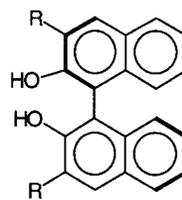
3.5



3.6



(R)-3.7



(S)-3.7

catalysée par des aminoacides a été montrée [CS02, A02]. Des dipeptides, parmi lesquels **3.4** s'est avéré le plus efficace, catalysent l'hydrocyanation asymétrique des aldéhydes [TM02, D04] ; des polyaminoacides catalysent l'époxydation asymétrique de la chalcone par H_2O_2 en milieu alcalin [BC09, B03], mais la méthode ne semble pas générale [BS05].

Les systèmes KOt.Bu éthers-couronne chiraux ont été également préconisés pour catalyser des réactions de Michaël [T01, N01] : l'éther-couronne **3.5** à squelette binaphtol s'est montré le plus intéressant.

3.2. ACIDES DE LEWIS CHIRAUX

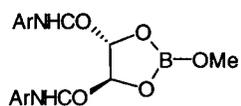
De nombreuses réactions comme la réaction de Diels-Alder, les ène-réactions ou encore les condensations d'énoxysilanes avec les composés carbonylés, sont catalysées par les acides de Lewis : c'est pourquoi, récemment, de nombreux réactifs organométalliques porteurs de groupes chiraux, à caractère acide de Lewis, ont reçu des applications en synthèse asymétrique. On retrouvera, pour nombre d'entre eux, des structures voisines de celles de boranes, de boronates d'énols ou d'énolates de titane, ou encore d'organotitanates chiraux déjà décrits au chapitre 2.

3.2.1. Dérivés du bore

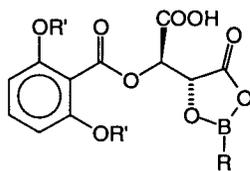
Des halogénoboranes chiraux R^*_2BCl tels que le diisopinocampheylchloroborane **2.16** ($R=Cl$) ou le chloroborane cyclique **2.66** ont été utilisés comme catalyseurs pour effectuer des réactions de Diels-Alder ou des hydrocyanations d'aldéhydes : ils ont conduit à de médiocres énantiosélectivités [N04]. Le catalyseur **2.66** s'est toutefois montré supérieur lors de la réaction d'aldéhydes aliphatiques avec les acétals de cétènes [RK03]. Récemment un dichloroborane énantiomériquement pur **3.6**, dédoublé par cristallisation de son complexe avec la menthone, s'est montré efficace en catalyse de réaction de Diels-Alder asymétrique à partir d'esters α,β -éthyléniques (ee $\geq 90\%$) [HL02, KR03].

Divers boronates ou borates chiraux formés *in situ* par action de BH_3 en présence d'acide acétique [N04], de H_2BBr [KB02] ou de $B(OPh)_3$ [HY01] sur le binaphtol **3.7** ($R=H$) ou des binaphtols substitués **3.7** ($R=Ph$), ou encore de BBr_3 sur le (S)-prolinol substitué **2.45** ($R=Ph$) [KM03], se sont avérés de bons catalyseurs asymétriques en réaction de Diels-Alder [O04, KR03].

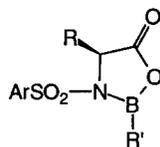
Néanmoins, ce sont surtout des dérivés de l'acide tartrique tels que le borate **3.8** [N04, KR03] ou les acyloxyboranes **3.9**, décrits par Yamamoto et coll. [N04, FK02, FM02, FM03, FM04, GM06, KR03, O04] qui ont reçu récemment des applications en tant que catalyseurs de réactions de Diels-Alder, de condensation d'aldéhydes avec des allylsilanes, des énoxysilanes et des acétals de cétènes. Ils sont obtenus *in situ* par action de BH_3 ($R=H$) ou des acides arylboriques ($R=Ar$) sur le monobenzoate substitué de l'acide (2R, 3R)- ou (2S, 3S)-tartrique, les meilleures inductions asymétriques étant observées quand $R'=i.Pr$. Tout récem-



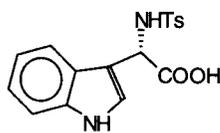
3.8



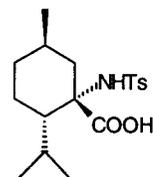
3.9



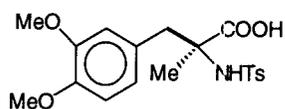
3.10



3.11



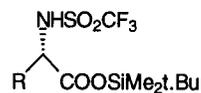
3.12



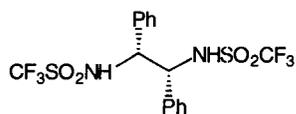
3.13



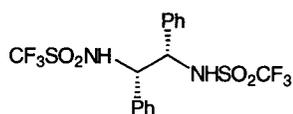
3.14



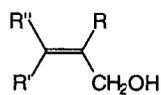
3.16



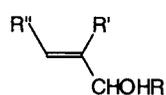
(R,R)-3.15



(S,S)-3.15



3.17



3.18

ment, des oxazaborolidines **3.10**, préparés à partir d'aminoacides [TY01, SS04, KR03, CL05], ont été préconisés comme catalyseurs en réaction de Diels-Alder : le réactif formé à partir du dérivé du tryptophane **3.11** s'est montré plus efficace que les réactifs **3.10** où R=Et ou i.Pr. Une extension de l'emploi de ce type de catalyseurs, obtenus par action de **3.12** ou de **3.13** sur BH_3 ou encore **3.10** (R=3-indolylméthyl, R'=n.Bu), à la réaction d'acétals de cétènes avec des aldéhydes, a été également publiée, ces substituants étant les plus intéressants [CC08, KK03, PH02, PT02].

3.2.2. Dérivés de l'aluminium et du zinc

AlCl_3 et les alkylchlorures d'aluminium ou, dans une moindre mesure, les sels de zinc, sont d'excellents catalyseurs des réactions de Diels-Alder et des ène-réactions [CS05c] : c'est pourquoi divers alcoxychloroaluminiums **3.14** (R=Et ou Cl) ont servi de catalyseurs en réaction de Diels-Alder [KR03, N04, NV01] ou en réaction de type Friedel et Crafts [BC08] : les catalyseurs sont formés *in situ* par action d'alcools chiraux tels que le menthol **1.4** (R=H), l'isobornéol **1.8** (R=H) ou des monoéthers de diols **1.37** (R=Me) [RR02] sur AlCl_3 ou EtAlCl_2 : les excès énantiomériques observés sont souvent médiocres. Des résultats beaucoup plus intéressants ont été obtenus avec les catalyseurs préparés par action *in situ* du DIBAH, de Me_3Al ou de EtAlCl_2 sur des diols tels que des binaphtols substitués **3.7** (R=SiAr₃) [N04, T01, BL03, KR03], les diols **1.37** (R=Me) [RR02], **1.39** (R=TsOCH₂) [N04, T01] ou encore sur le disulfamide **3.15** précurseur du bromoborane **2.69** [N04, CI01]. Ces acides de Lewis catalysent des réactions de Diels-Alder [N04, KR03, CI01, RR02, O04], des ène-réactions [N04] ou des réarrangements de Claisen [MB04] asymétriques : d'excellents excès énantiomériques sont observés dans des cas bien précis [N04, CI01, RR02, KG01]. La cyanosilylation asymétrique d'aldéhydes est catalysée par un complexe dipeptide/ Me_3Al [MO03] : les meilleurs excès énantiomériques observés sont de l'ordre de 70 %.



Des catalyseurs formés par action de Me_2Zn sur le binaphtol **3.7** (R=H) ont été utilisés en ène-réaction asymétrique [N04] ; le tartrate de potassium en présence de ZnCl_2 catalyse l'ouverture énantiosélective d'époxydes par n.BuSH [N04, T01]. Enfin, Mukaiyama [MT01] a utilisé des acides de Lewis obtenus par action de Et_2Zn sur des sulfamides chiraux **3.16** (R=PhCH₂ ou i.Pr) pour catalyser la réaction d'aldéhydes avec des acétals de cétènes.

3.2.3. Dérivés du titane et du zirconium

Parmi les réactions catalysées par les complexes du titane, c'est l'époxydation asymétrique selon Sharpless [JS01, FS03, KM04, OC01] qui a reçu le plus grand nombre d'applications en synthèse. Des nombreux travaux effectués par Sharpless et son groupe, il ressort que l'époxydation des alcools allyliques **3.17** par l'hydroperoxyde de t.butyle en milieu anhydre s'effectue avec une énantiosélectivité remarquable ($ee \geq 95\%$) lorsqu'elle est catalysée par des complexes du titane, formés *in situ* par mélange de $Ti(Oi.Pr)_4$ avec un ester diéthylique ou diisopropylique de l'acide tartrique (2R, 3R)- ou (2S, 3S)-**2.75** (R=Et ou i.Pr) en léger excès. Selon les cas, le complexe chiral ainsi obtenu est utilisé en quantité stœchiométrique ou, après ajout de tamis moléculaire, en quantité catalytique. Les deux énantiomères de l'acide tartrique étant disponibles, on peut ainsi avoir accès, au choix, à partir d'un même alcool allylique, à l'un ou l'autre des époxyalcools correspondants. Dans certain cas, on peut aussi utiliser l'hydroperoxyde de cumène $PhC(Me)_2OOH$. Cette méthode a reçu des applications industrielles, notamment pour la synthèse des deux énantiomères du glycidol [C01].

Lorsque l'alcool allylique est secondaire et racémique **3.18**, on observe un dédoublement cinétique [KF02] : selon qu'on utilise un ester (2R, 3R)- ou (2S, 3S)-tartrique, on obtient l'un ou l'autre époxyde énantiomère à côté de l'alcool allylique dédoublé qui n'a pas réagi [JS01]. Les rapports des constantes de vitesse d'époxydation sont en général suffisamment élevés pour former chacun de ces composés avec de très bons excès énantiomériques. L'emploi d'un ester tartrique d'alcool plus volumineux tel que le cyclohexanol **2.75** (R=c.C₆H₁₁) peut augmenter la sélectivité du dédoublement. La méthode a été étendue à l'époxydation d'alcools homoallyliques mais les excès énantiomériques observés lors de ces réactions sont moins élevés [JS01].

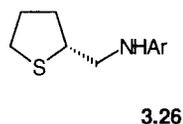
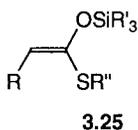
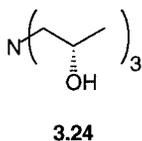
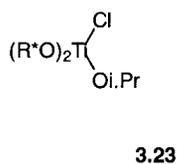
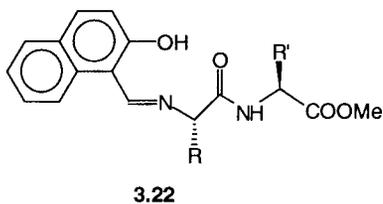
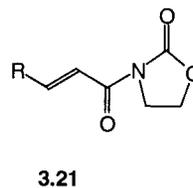
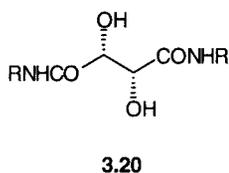
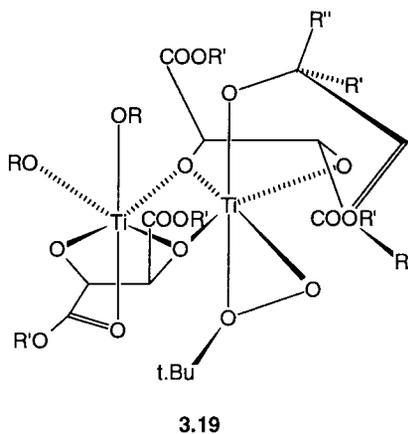
La structure du catalyseur a été étudiée par différentes méthodes spectroscopiques [FS02] : il s'agit vraisemblablement d'un complexe binucléaire du titane hexacoordiné **3.19** qui est l'espèce prédominante en solution.

Des tartramides **3.20** ont également été proposés comme substitués des tartrates en époxydation asymétrique d'alcools allyliques catalysée par les complexes du titane [JS01, KM04] : leur efficacité n'est pas supérieure à celle des esters. Seul point qui mérite d'être souligné : l'énantiomère prédominant dépend du rapport tartramide **3.20** (R=PhCH₂)/ $Ti(Oi.Pr)_4$ utilisé : si celui-ci est 1/1, l'époxyde formé a la même configuration que lorsque la réaction est catalysée par le tartrate d'éthyle correspondant ; si ce rapport est 1/2, c'est l'autre énantiomère qui est obtenu de façon prépondérante.

Une modification du réactif de Sharpless a été apportée par Kagan [KR01] et Modena [DM05] : en présence d'eau, ce nouveau catalyseur $Ti(Oi.Pr)_4$ /tartrate de diéthyle/eau en stœchiométrie 1/2/1 permet l'oxydation énantiosélective par t.BuOOH de sulfures ArSMe en sulfoxydes chiraux avec un excellent excès énantiomérique ($\geq 90\%$). Les excès énantiomériques sont moins bons à partir d'arylsulfures ArSR (R≠Me) ou de dialkylsulfures. Là encore, selon qu'on emploie le tartrate d'éthyle (2R, 3R)- ou (2S, 3S)-**2.75** (R=Et), on obtient l'un ou

l'autre sulfoxyde énantiomère. L'énantiosélectivité de la réaction peut encore être améliorée en utilisant comme oxydant l'hydroperoxyde de cumène.

D'autres catalyseurs dérivés de l'acide tartrique, préparés par réaction du diol **2.52** (Ar=Ph) sur $\text{TiCl}_2(\text{Oi.Pr})_2$, ont été utilisés en ène-réaction asymétrique [N04, MT06], en réaction de Diels-Alder [N04, KR03], en cycloadditions [2+2] de dérivés acryliques **3.21** et de thiocétales de cétones, de sulfures vinyliques ou acétyléniques [N04] ou encore de dérivés thioalléniques [HN01]. Les excès énantiomériques, moyens quand les substituants du diol **2.52** sont R=t.Bu, R'=H,



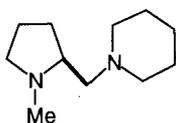
deviennent excellents quand $R=Me$, $R'=Ph$ [N04, HN01]. L'emploi du diol **2.52** ($Ar=3,5-Me_2C_6H_3$, $R=R'=Et$) a également conduit à un très bon catalyseur de réaction de Diels-Alder [CM04]. Ces mêmes catalyseurs ont donné d'intéressants résultats en hydrocyanation asymétrique d'aldéhydes par Me_3SiCN [N04]. Toutes ces réactions doivent être effectuées en présence de tamis moléculaire pour que le complexe du titane puisse être utilisé en quantités catalytiques [T01, MT06]. Le (R)-binaphtol **3.7** ($R=H$), en présence de $TiCl_4$, $TiBr_4$ ou mieux de $Ti(Oi.Pr)_2Cl_2$, conduit également des complexes aptes à catalyser des ène-réactions asymétriques [N04, MT02, MT05] et certaines réactions de Diels-Alder [MT04]. Néanmoins, dans certains cas, il faut opérer en présence de $AgClO_4$ [MT03] ou encore utiliser un binaphtol substitué **3.7** ($R=Ph$) [N04, KB03]. Un autre complexe du binaphtol a été préconisé pour catalyser la réaction d'aldéhydes avec les silylacétals de thiocétènes [MI01]. Un complexe du titane formé par action de l'alcoolate lithié du binaphtol **3.7** ($R=H$) et de $TiCl_4$ catalyse également l'hydrocyanation asymétrique des aldéhydes par Me_3SiCN [N04]. Par action de $Ti(OEt)_4$ sur un dipeptide acyclique **3.22** dont le groupement amine terminal est transformé en imine porteuse d'une fonction phénol, on obtient un complexe qui catalyse également cette dernière réaction [MN03] : parmi les dipeptides examinés, celui où $R=i.Pr$, $R'=PhCH_2$ a donné les meilleures énantio-sélectivités. Ce catalyseur est néanmoins peu efficace en époxydation asymétrique d'alcools allyliques [IK03].

L'emploi d'un acide de Lewis **3.23**, voisin des ligands utilisés par Duthaler (§ 2.5.2), obtenu par action de $TiCl_4$ sur $Ti(Oi.Pr)_4$ en présence de diacétoneglucose **1.56**, a permis d'obtenir de bons excès énantiomériques en réaction d'hétéro-Diels-Alder asymétrique [TS05].

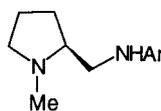
Des complexes du zirconium, analogues des complexes de Sharpless formés à partir de tartramides **3.20** ($R=c.C_6H_{11}$), ont été utilisés pour catalyser l'époxydation asymétrique d'alcools homoallyliques, sans manifester cependant d'améliorations notables [JS01]. On a récemment montré qu'un complexe du zirconium, préparé par action de $Zr(Ot.Bu)_4$ sur la (S, S, S) triisopropanolamine **3.24** puis traitement par un équivalent d'eau, catalyse l'ouverture asymétrique d'époxydes par $i.PrMe_2SiN_3$ (ee $\geq 85\%$) [N05].

3.2.4. Dérivés de l'étain

Mukaiyama et coll. ont développé la réaction d'aldéhydes avec des éthers d'énols silylés et des acétals de cétènes en présence de divers complexes de l'étain [M05]. Ces mêmes auteurs ont utilisé les énoates d'étain (II), complexés à des amines chirales en aldolisation asymétrique (§ 2.6.2) : ils ont étendu cette approche à la catalyse asymétrique de la réaction de silylacétals de cétènes **3.25** ($R=H, Me, PhCH_2O$) avec les aldéhydes. Les catalyseurs les plus efficaces mis au point par ces auteurs consistent en un mélange préformé *in situ* de $Sn(OTf)_2$ de $n.Bu_2Sn(OAc)_2$ ou mieux de Bu_3SnF et de diamines chirales **2.13** ou **2.63** dérivées de la (S)-proline [MU01, KF05, MK04, MF01, MK05, KF04, KU01,



2.13



2.63

S13]. Dans certain cas, Me_3SiOTf peut être utilisé, en présence d'oxyde d'étain (II), à la place du triflate d'étain (II) [MU02]. Selon les cas, **2.13** ou **2.63** ($\text{Ar}=1\text{-Np}$) ou encore **2.63** ($\text{Ar}=1\text{-}[5,6,7,8\text{-tétrahydronaphtyl}]$) se montrent les meilleurs ligands [KU01, MK05, KF04]. Le composé chiral **3.26**, en présence de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et de $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$, a également été préconisé dans ce type de réactions [MA02] : d'excellents rendements chimiques et des excès énantiomériques élevés, conduisant préférentiellement à l'antipode du β -hydroxyester formé lors des réactions catalysées par les diamines **2.13** et **2.63**, ont été obtenus. L'allylation asymétrique des aldéhydes ou des époxydes par $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{AIR}_2$ a été réalisée en présence de SnX_2 et des mêmes amines chirales [MM04]. Les réactions de propargylation sont nettement moins sélectives [MM04].

Enfin, Mukaiyama et coll. [KT02] ont également utilisé le triflate d'étain en présence de cinchonidine **3.1** ($\text{R}=\text{H}$) pour catalyser l'hydrocyanation asymétrique des aldéhydes par Me_3SiCN .

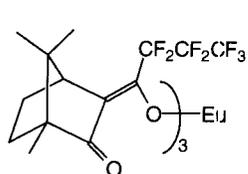
3.2.5. Dérivés des lanthanides

Danishefsky et coll. ont introduit l'emploi des complexes chiraux de l'euro-pium **3.27** [BL03], utilisés en RMN en tant que réactifs de déplacements chimiques chiraux [P02], comme acides de Lewis pour catalyser les cycloadditions [4+2] de silyloxydiènes **3.28** avec des aldéhydes [N04, BD07, BL03]. Des excès énantiomériques moyens ont été obtenus si le groupe R du diène est achiral ; néanmoins, si ce groupe est dérivé du menthol **1.4** ($\text{R}=\text{H}$ ou Ph) ou du 3-cholestanol, la réaction peut s'effectuer avec une excellente sélectivité [BL03]. Des essais de condensation de diènes porteurs d'une fonction acétal de cétène avec les aldéhydes en présence du catalyseur **3.27** n'ont pas conduit à une bonne induction asymétrique [MG06]. La réduction du phénylglyoxylate de méthyle par le N-benzyl-dihydronicotinamide **2.31** ($\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}'=\text{PhCH}_2$) en présence de complexe de l'euro-pium **3.27** a également conduit à des résultats médiocres [ZG02].

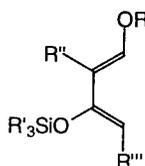
3.2.6. Dérivés du fer

Un ligand rigide à squelette bis-oxazoline **3.29** ($\text{R}=\text{Ph}$, $\text{R}'=\text{Me}$), analogue à d'autres ligands utilisés dans des réactions catalysées par les métaux (§ 3.4.3), a été proposé par Corey et coll. [CI02, KR03] pour former des complexes octaédriques du fer (III). Ce ligand est synthétisé à partir du (S)-phénylglycinol ; il

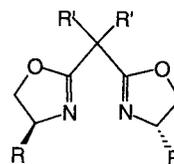
est complexé à FeI_3 préparé *in situ* : en présence d'iode qui provoque vraisemblablement la formation d'un complexe **3.29**. $\text{Fe}^+\text{I}_2\text{I}_3^-$, la cycloaddition de **3.21** avec le cyclopentadiène s'effectue avec une excellente énantio- et diastéréosélectivité [C102].



3.27



3.28



3.29

3.3. CATALYSEURS DÉRIVÉS DES MÉTAUX DE TRANSITION DE LA COLONNE VIII : RUTHÉNIUM, RHODIUM, PALLADIUM, PLATINE, IRIIDIUM

Les réactions catalysées par les complexes de ces métaux en quantités stœchiométriques présentent un énorme intérêt grâce, notamment, aux faibles quantités de ligands chiraux nécessaires pour induire l'asymétrie. Cette chimie a connu un vaste développement ces dernières années, étant données ses applications industrielles [K02, C01, S10]. C'est surtout au niveau de la catalyse homogène que les avancées ont été les plus nombreuses et les plus décisives [OH04, OC01, B05, KF03].

3.3.1. Catalyse hétérogène

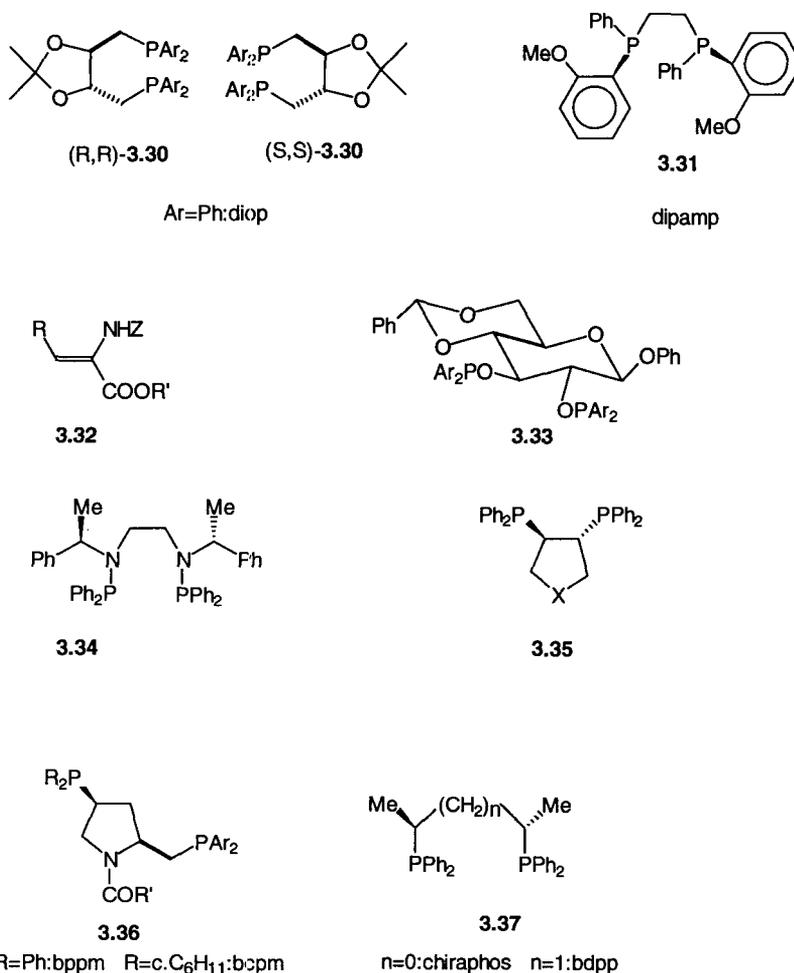
La présence d'acide tartrique **2.75** ($\text{R}=\text{H}$), contrairement à ce qui est observé dans le cas du nickel de Raney [B03, B05], n'apporte aucune modification intéressante des catalyseurs hétérogènes d'hydrogénation au platine, au rhodium ou au palladium. Des catalyseurs au platine modifié par des alcaloïdes de la série de la quinine **3.1** et **3.2** permettent cependant la réduction énantiosélective du groupe carbonyle d' α -cétoesters avec un bon ee ($\geq 90\%$) [B03]. Les autres essais de réduction de cétones n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants. Certains ligands de catalyseurs homogènes ont été fixés sur polymères, conduisant ainsi à des catalyseurs hétérogènes [B05] : ils seront signalés au paragraphe suivant.

3.3.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés

3.3.2.1. Diphosphines

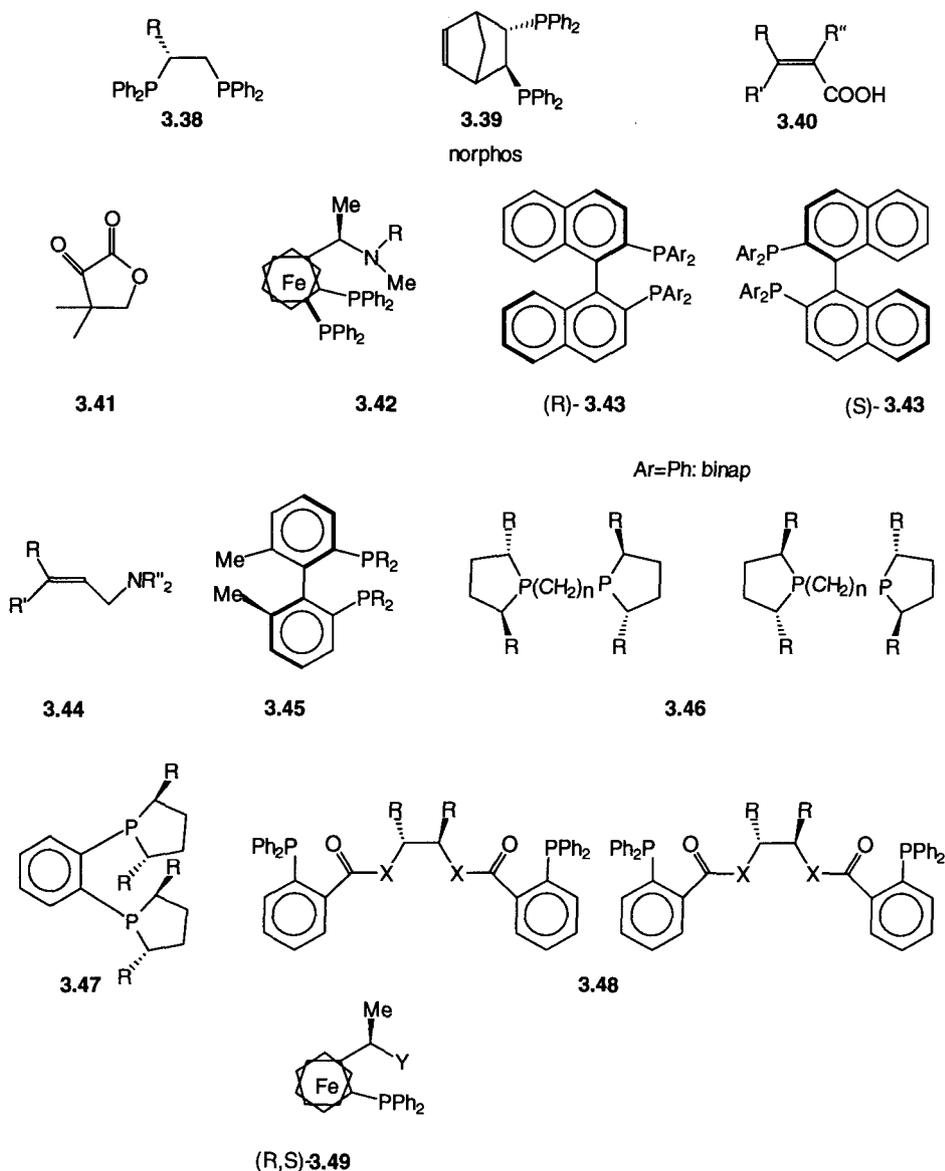
La mise au point du catalyseur de Wilkinson $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ pour l'hydrogénation des oléfines remonte à 1966 [WS01] : très rapidement, la synthèse des phos-

phines chirales a été entreprise pour les substituer à la triphénylphosphine du catalyseur de Wilkinson. Les premiers résultats encourageants sont ceux de Kagan et de Knowles [OC01, K02, IS03, B04, AC01, B05] qui ont utilisé respectivement comme ligands des diphosphines la diop **3.30** (Ar=Ph) et la dipamp **3.31** en hydrogénation catalytique d'énaminoacides prochiraux **3.32** (R'=H) catalysée par les complexes du rhodium au début des années 70 : ces auteurs ont obtenu de très bons excès énantiomériques en aminoacides chiraux (82 et 94 % respectivement). Ces premiers travaux ont stimulé l'imagination des chimistes, si bien qu'il existe actuellement un nombre élevé de diphosphines chirales [B04, AC01, SC02, B05, OC01, IS03] qui sont principalement employées comme ligands de catalyseurs au rhodium, au ruthénium ou au palladium. Des modifications ont été apportées à la diop **3.30** : par exemple, introduction de substituants sur les noyaux aromatiques ou sur la fonction acétal pour en permettre la solubilisation dans l'eau [OC01, TH01] ou encombrement stérique pour améliorer son efficacité en hydrogénation catalytique ou en hydroboration asymétrique d'oléfines [BD08, IS03]. Les principales applications de la diop et de ses dérivés sont l'hydrogénation asymétrique d'énaminoacides précurseurs d' α -aminoacides ou de polypeptides chiraux [K02, B04, OC01, AC01] et l'hydrosilylation asymétrique, dans les deux cas comme ligands de catalyseurs au rhodium [OC01, NN01]. A côté de la dipamp, utilisée dès 1970 par Monsanto pour fabriquer la L-Dopa à partir de **3.32** (R=3,4(HO)₂C₆H₃, Z=MeCO), d'autres firmes ont utilisé d'autres diphosphines ou des phosphinites comme ligands du rhodium tels que **3.33**, **3.34** et **3.35** (X=NCH₂Ph) pour obtenir des α -aminoacides d'intérêt industriel [K02, OC01, AC01, S10] avec des excès énantiomériques supérieurs à 95 %. Parmi les autres diphosphines chirales couramment utilisées comme ligands du rhodium en hydrogénation asymétrique de précurseurs d' α -aminoacides ou de dipeptides, on peut citer **3.35** (X=CH₂ ou N-COOt.Bu), **3.36** (R=Ar=Ph, R'=t.BuO ou NHPH), **3.37** (n=0 : chiraphos, n=1 : bdpp), **3.38** (R=Me, c.C₆H₁₁ ou PhCH₂) et **3.39** [OC01, B04, B05, AC01, K02, NR02]. Ces catalyseurs permettent l'hydrogénation asymétrique d'esters α -acétamidophosphoniques [OC01] ou d' α -aminoacides porteurs d'un groupe phosphonate [Z01]. La chiraphos **3.37** (n=0) est utilisée également comme ligand de complexes du rhodium en hydrosilylation asymétrique [BN02] ou du palladium en allylation asymétrique de malonates [YS01, OC01, TH01] mais les résultats obtenus ne sont pas toujours excellents. De même, l'emploi de diphosphines chirales comme ligands de l'iridium en réduction asymétrique de cétones par i.PrOH n'a pas conduit à des excès énantiomériques suffisamment élevés [ZM01]. La diphosphine **3.36** (R=Ar=Ph, R'=t.BuO) s'est montrée le meilleur ligand de complexes du platine en hydroformylation asymétrique des oléfines [OC01, K02, S12]. L'immobilisation des phosphines par greffage sur des polymères a conduit, dans certain cas, à des catalyseurs donnant d'excellentes énantiosélectivités et a permis un recyclage aisé de ceux-ci [OC01, K01, AC01]. Les résultats décevants observés, avec ces systèmes, lors de l'hydrogénation catalytique d'oléfines ne portant pas de groupe NHacyl ou lors de la réduction de



cétones ou d'imines, ont provoqué le développement de nouvelles familles de diphosphines chirales.

L'hydrogénation des groupes aryle des diphosphines en groupements cyclohexyle a donné des résultats encourageants : le groupe d'Achiwa [IS03] a ainsi utilisé les diphosphines **3.36** (R=c.C₆H₁₁, Ar=Ph, R'=t.BuO, MeO, MeNH) comme ligands du rhodium pour l'hydrogénation catalytique d'acides α -insaturés **3.40** (R=R'=H), du composé **3.41** en (R)-pantolactone **1.18** : les meilleures énantiosélectivités ont été observées avec **3.36** (R=c.C₆H₁₁, Ar=Ph, R'=t.BuO). L'introduction de groupements électrodonneurs sur les noyaux aromatiques comme **3.36** (R=p.Me₂NC₆H₄, Ar=Ph, R'=t.BuO) s'est également montrée bénéfique [IS02].



L'hydrogénation catalytique d'oléfines tétrasubstituées est particulièrement difficile : des aminoferrocénylphosphines chirales **3.42** ($\text{R}=\text{R}'_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$) ont été utilisées à cet effet, le catalyseur étant un complexe du rhodium [OC01]. Les ferrocénylphosphines **3.42** ($\text{R}=(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}$) sont également des bons ligands du palladium pour effectuer des allylations asymétriques de l'acétylacétone et des composés voisins : si les réactions sont dans certains cas énantiosélectives, elles

souffrent souvent d'une médiocre régiosélectivité [OC01, G04]. L'introduction de motifs éthers-couronne sur ces molécules accélère les réactions mais n'en améliore pas l'énantiosélectivité [SN03].

Une nouvelle famille de diphosphines chirales à squelette binaphtylique **3.43**, dont le représentant le plus utilisé est la binap **3.43** (Ar=Ph) [TA01], a été principalement développée dans les groupes de Noyori, Otsuka et Takaya [NT02, TO01, OT02, AC01, OC01]. Ces ligands, accessibles sous les deux formes énantiomères, ont montré des potentialités plus larges que les diphosphines précédentes. Des complexes du rhodium-binap catalysent l'hydrogénation catalytique des acides α -acylaminoacryliques en acides α -aminés [CS02] et l'hydrosilylation intramoléculaire d'éthers silylés d'alcools cinnamiques [BN02] avec une excellente énantiosélectivité. L'hydroboration des styrènes ArCH=CH₂ par le catécholborane, catalysée par le même type de complexes, est régio- et énantiosélective si elle est effectuée à basse température (ee > 95 %) [HM02], mais la sélectivité est beaucoup moins bonne lors d'hydroborations de styrènes substitués en β , de phénylbutadiène [MH03] ou si le réactif est une oxazaborolidine dérivée de l'éphédrine [BL04]. Ces complexes ont reçu des applications industrielles pour la synthèse du (+) citronellol et du (-) menthol [C01, K02] : en effet, ils catalysent l'isomérisation d'amines chirales allyliques **3.44** en énamines chirales avec un excellent excès énantiomérique [OT02, OC01, TY02, NT02] ; les ligands **3.43** (Ar=p.MeC₆H₄) conduisent à des catalyseurs encore plus efficaces [OT02]. Les résultats obtenus en hydroformylation de l'acétate de vinyle catalysée par des complexes du rhodium sont toutefois peu satisfaisants [SN04].

Deux types de complexes du ruthénium se sont montrés particulièrement remarquables : les complexes binap-Ru(OCOR)₂(R=Me ou CF₃) [HB01] et binap-RuX₂(X=Cl,Br,I) [KT03, TS07]. Les premiers complexes catalysent l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales, réactions qui n'ont pas donné de bons résultats avec les catalyseurs précédents : acides ou esters carboxyliques α,β - ou β,γ -insaturés, alcools allyliques, β -acylaminoacrylates, énammides précurseurs d'alcaloïdes isoquinoléiniques [NT02, TO01, K02, OC01, LK02]. L'hydrogénation d'acides carboxyliques α,β -insaturés prochiraux peut également être effectuée en présence de ces complexes par HCOOH/Et₃N [BB08, ZM01]. Les seconds, en présence de NEt₃, sont les catalyseurs les plus efficaces pour l'hydrogénation asymétrique sous pression de cétones β - ou γ -fonctionnalisées par des groupes R₂N, hydroxy, alcoxy, acide, amine ou ester [NT02, GP01, OC01, TC01, RG04, TS06, TS07]. Toutes ces réactions ont lieu avec d'excellents excès énantiomériques bien qu'elles soient parfois lentes.

La binap s'est également montrée un bon ligand du palladium pour effectuer des allylations énantiosélectives de l'acétylacétone et de l'acétamidomalonate d'éthyle, d'autres dérivés maloniques conduisant à de moins bonnes sélectivités [YS01].

D'autres phosphines atropisomères ont été préconisées comme ligands des métaux nobles en hydrogénation catalytique d'esters ou d'acides α,β -insaturés prochiraux [CM06, HB01] ou encore d'énammides et d'alcools allyliques [HB01] : d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus avec les complexes du rho-

dium où le ligand est **3.45** ($R=c.C_6H_{11}$) [CM06] ou du ruthénium, la diphosphine étant **3.45** ($R=Ph$). Tout récemment, Burk et coll. ont mis au point de nouvelles diphosphines chirales de symétrie C_2 **3.46** ($n=2$ ou 3) et **3.47** ($R=Me, Et, i.Pr$). Ces phosphines, riches en électrons, sont d'excellents ligands pour l'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes du rhodium d' α -acétamidoacrylates [B07], d'acétates d'énols [B07] ou d'acrylates α -substitués [BF01] : toutes les réactions sont accélérées par rapport aux hydrogénations catalysées par les autres complexes. Néanmoins, les énantiosélectivités observées lors des hydrogénations des composés carbonylés sont faibles [BF01]. Le ligand **3.47** ($R=i.Pr$) a permis l'hydrosilylation asymétrique intramoléculaire d' α -silyloxy cétones, catalysée par un complexe du rhodium, avec un excellent excès énantiomérique [BF02].

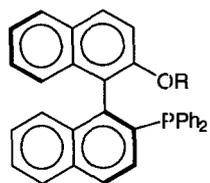
Devant les résultats décevants obtenus en allylation asymétrique catalysée par les complexes du palladium, Trost et coll. [TV02] ont conçu de nouvelles phosphines **3.48** dérivées de l'acide 2-diphénylphosphinobenzoïque. Afin de diminuer les degrés de liberté du ligand autour de l'atome métallique, des diesters ($X=O$) ou mieux des diamides ($X=NH$) formés à partir de diols ou de diamines de symétrie C_2 ont été synthétisés. Les ligands les plus efficaces sont les diamides **3.48** ($X=NH, R=Ph$) de squelette dérivé de **1.77** ($R=Ph, R'=H$) et **3.48** ($X=NH, RR=(CH_2)_4$) formé à partir de 1,2-*trans*-cyclohexanediamine.

3.3.2.2. Monophosphines

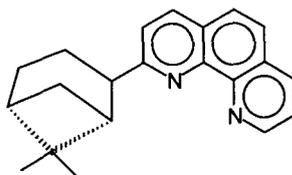
Les monophosphines sont en général de moins bon ligands des métaux nobles que les diphosphines, quelle que soit la réaction catalysée par leurs complexes. Deux exceptions existent toutefois en ce qui concerne des complexes du palladium : des complexes dont le ligand chiral est la diméthylaminoferrocénylphosphine **3.49** catalysent le couplage des bromures vinyliques avec des organomagnésiens, ou mieux, les organozinciques correspondants [OC01, AC01] ; des monophosphines à squelette binaphtylique **3.50** ($R=Me, PhCH_2, i.Pr$) sont de bons ligands en hydrosilylation asymétrique d'alcènes terminaux [UH01].

3.3.3. Catalyse homogène : ligands azotés

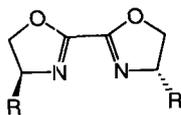
Divers ligands azotés ont été utilisés comme cordinats du rhodium pour effectuer des hydrosilylations asymétriques : des hétérocycles azotés porteurs de groupes chiraux, tels que **3.51** et **3.64**, permettent l'hydrosilylation de l'acétophénone avec un ee élevé [GP03, NN01] ; l'emploi des bisoxazolines **3.52** et **3.53** a conduit, lors de cette même réaction, à des ee de l'ordre de 85 % [B09, NN01, HK04]. Toutefois, les résultats obtenus en réduction de cétones par transfert d'hydrure en présence de ces mêmes catalyseurs ne sont pas très satisfaisants [ZM01]. Des complexes du rhodium formés à partir de carboxylates chiraux porteurs du motif 2-pyrrolidone **3.54** catalysent la cyclopropanation du styrène par les diazoacétates [D03] : on obtient un mélange d'esters cyclopropaniques diastéréoisomères, les esters-Z étant formés avec un bon excès énantiomérique.



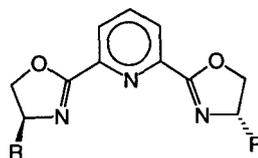
3.50



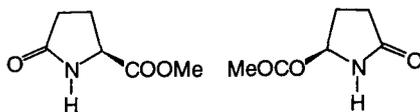
3.51



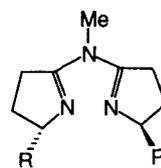
3.52



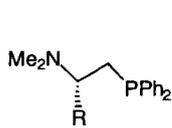
3.53



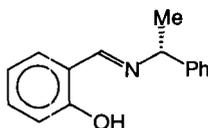
3.54



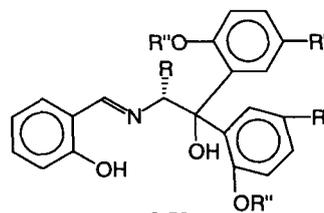
3.55



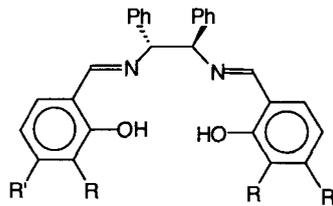
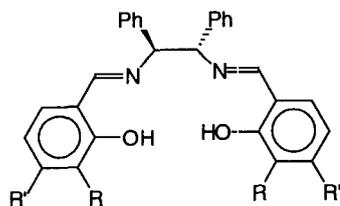
3.56



3.57



3.58



3.59

Cependant, si la cyclopropanation s'effectue de façon intramoléculaire, un seul isomère est obtenu avec un excellent ee [D03] ; il en va de même pour la cyclopropanation d'alcyne par le diazoacétate de menthyle [PD05] et l'insertion intramoléculaire de diazoacétates dans les liaisons C-H [DO01].

La réduction de cétones ArCOR par transfert d'hydrure avec *i*.PrOH est catalysée par des complexes de l'iridium (I) : les ligands les plus intéressants pour ce faire sont les bisoxazolines **3.52** et les 2-(N-alkylimino)-pyridines **3.66** ou N-alkyl(2-pyridyl)-méthylamines **3.67** [ZM01, MU03].

Parmi les ligands du palladium, la spartéine **2.57** [T03], les bisoxazolines **3.29** (R=PhCH₂), **3.52** (R=PhCH₂) [LU01] et les hémicorrines **3.55** (R=*t*.BuMe₂SiCH₂O) [LU01] induisent des alkylations allyliques avec d'excellents excès énantiomériques.

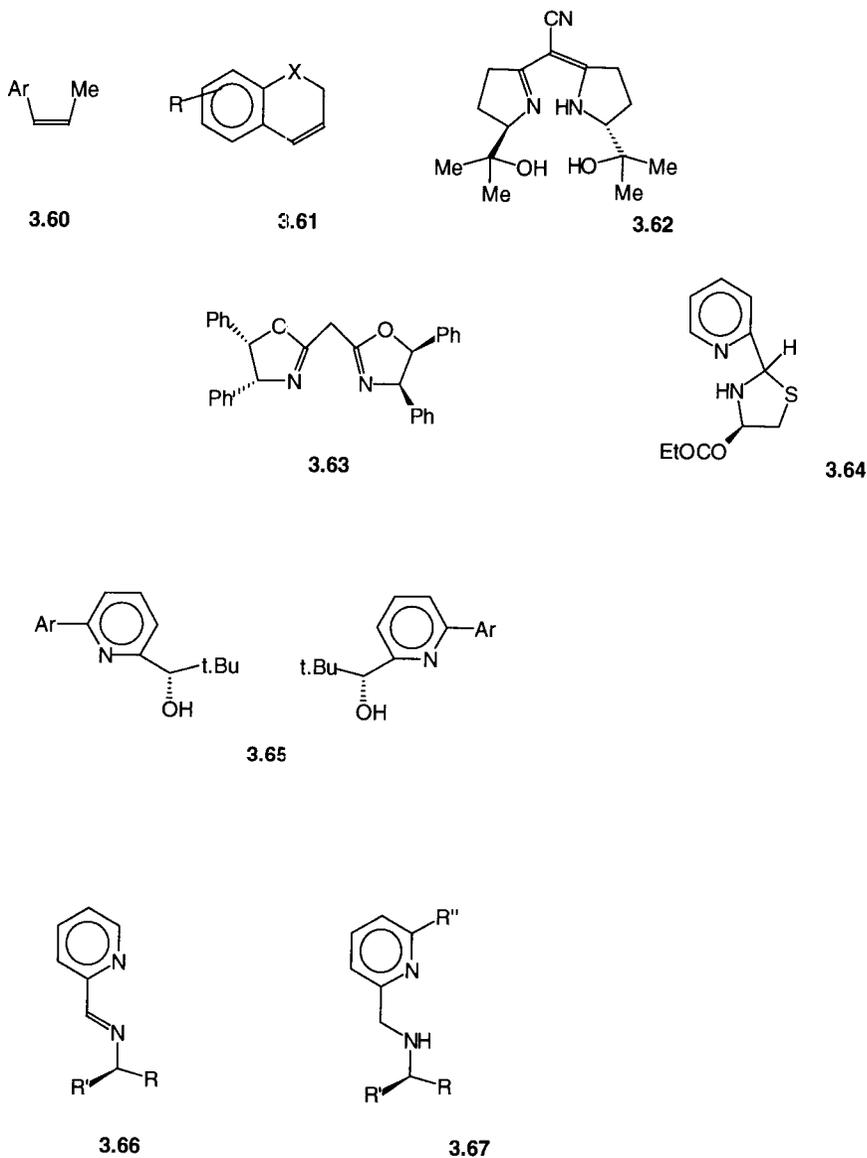
3.4. CATALYSEURS DÉRIVÉS DU NICKEL, DU COBALT, DU CUIVRE, DU MANGANÈSE ET DE L'OR

3.4.1. Catalyse hétérogène

Le nickel de Raney modifié par l'acide tartrique ou ses sels **2.75** (R=H) a reçu de nombreuses applications, notamment comme catalyseur d'hydrogénation de composés carbonylés [B03, TK04] ; ce catalyseur a été utilisé à des fins industrielles [B03, C01]. Les hydrogénations de doubles liaisons C=C prochirales en présence de ces catalyseurs ont donné des résultats décevants [B03]. De même, les cyclopropanations de styrènes par des diazocétones catalysées par le cuivre modifié par des tartrates s'effectuent avec une induction asymétrique médiocre [D03, B03].

3.4.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés

Des aminophosphines à squelette ferrocénique, **3.49**, utilisées comme ligands de complexes du palladium, sont également des ligands de complexes du nickel en couplage asymétrique de bromures vinyliques et d'organomagnésiens [OC01] ; toutefois les excès énantiomériques sont moins élevés dans ce dernier cas [CF02]. Hayashi et coll. ont alors développé une nouvelle série d'aminophosphines dérivées d'acides aminés **3.56**, qui se sont montrées beaucoup plus efficaces pour ces réactions de couplage [OC01, AC01, SB06]. Les ligands induisant les excès énantiomériques les plus élevés sont **3.56** (R=*i*.Pr ou *t*.Bu). Le groupement R peut également porter un résidu soufré, le ligand dérivant de la méthionine ou de l'homométhionine [OC01, B04]. L'emploi de diphosphines telles que **3.39** a donné de moins bons résultats [OC01, AC01]. Des complexes chiraux du nickel portant des diphosphines, notamment le chiraphos **3.37** (n=0), comme ligand, ont induit des couplages d'organomagnésiens avec des dérivés allyliques avec un très bon excès énantiomérique [OC01, AC01, SB06, B04].



Des ferrocényldiphosphines **3.42** ($R = \text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$) sont utilisés comme ligands de complexes de l'or [P06, B04, OC01] en aldolisation asymétrique d'aldéhydes avec les α -isocyanooesters ou amides. Récemment, ces réactions ont pu être effectuées avec des complexes de l'argent en modifiant la structure de la phosphine **3.42** ($R = (\text{CH}_2)_5$ ou $(\text{CH}_2)_6$) [HU01, SH03].

3.4.3. Catalyse homogène : ligands azotés

Depuis le travail initial de Nozaki qui a réalisé la cyclopropanation asymétrique du styrène par $N_2CHCOOEt$ en présence du catalyseur au cuivre dérivé de la salicylimine **3.57** (ee=10 %), de nouveaux complexes de cuivre ont été élaborés pour effectuer la cyclopropanation asymétrique d'oléfines par des diazoacétates [D03, D05, P01, OC01] en vue d'applications industrielles à la synthèse de dérivés chrysanthémiques énantiomériquement purs [D03, C01]. Les ligands les plus efficaces présentent le motif salicylimine **3.58** (R=Me) et les noyaux aromatiques sont substitués par des groupements volumineux (R'=t.Bu, R''=n.C₈H₁₇). La limitation de cette méthode est le choix des diazoesters $N_2CHCOOR$: si R=Me ou Et, la réaction conduit à un mélange d'esters cyclopropaniques E et Z avec une faible stéréosélectivité, alors que l'emploi d'esters de t.butyle ou de menthyle permet l'obtention préférentielle d'esters E, avec un bon excès énantiomérique [D03, D05, P01].

Des bis-[salicylidène]éthylènediamines chirales **3.59** permettent de former des complexes du manganèse qui catalysent l'époxydation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées par l'hypochlorite de sodium ou PhIO [B10, HH03, ZJ01, JZ01, LM04, IN02] : des énantiosélectivités élevées ne sont observées qu'avec des oléfines Z à squelette du styrène **3.60** et **3.61**.

Les hémicorrines **3.55** (R=Me₃SiOCMe₂) et **3.62** mises au point par Pfaltz et coll. [B09, D05, D01, LU01, MU03] sont également de bons ligands du cuivre en cyclopropanation asymétrique du styrène par les diazoacétates d'alkyle. Les bisoxazolines **3.29** (R'=H ou Me, R=t.Bu) préconisées par Evans et Masamune se sont montrées encore plus efficaces [B09, D01, EW02, EW03, LM03] puisque les complexes du cuivre formés avec ces ligands catalysent la cyclopropanation d'oléfines diversement substituées avec une bonne énantiosélectivité. Récemment, Masamune a proposé comme ligand du cuivre une bisoxazoline tétrasubstituée **3.63** [LM03], ce qui permet d'effectuer des cyclopropanations asymétriques de diènes et d'oléfines diversement substituées avec d'excellents résultats ; à partir du styrène, l'excès énantiomérique n'est pas bon. Lors de toutes ces réactions, il faut, comme précédemment, utiliser des diazoacétates d'alkyle encombrés (t.Bu, menthyle, dicyclohexylméthyle, 2,6-di-t.butylphényle) [EW02, LM03] pour obtenir très préférentiellement un seul des cyclopropanes diastéréoisomères.

Des métalloporphyrines du manganèse et du fer, modèles du cytochrome P450 substituées par des groupements atropisomères chiraux, ont été également préconisées par Groves, Kodadek et Mansuy pour effectuer des époxydations asymétriques d'oléfines par les hypochlorites ou ArIO, mais les énantiosélectivités observées n'ont pas dépassé 75 % [B10]. Récemment, l'époxydation du 2-nitrostyrène a été effectuée avec un excès énantiomérique de 89 %, mais ce résultat est loin d'être généralisable [NT03].

Des pyridines substituées **3.65** ont été proposées comme ligands du nickel lors d'additions conjuguées de Et_2Zn aux composés carbonylés α,β -éthyléniques catalysées par de tels complexes [BE02, RS04].

Déprotonations et protonations asymétriques

4.1. DÉPROTONATION ASYMÉTRIQUE

La déprotonation de composés prochiraux possédant une liaison C-H suffisamment labile peut être effectuée par un amidure lithien dérivé d'une amine chirale ou par un organolithien en présence d'une amine tertiaire chirale [CS04, T01] : il se forme le plus souvent un agrégat mixte, chiral [S01, MG09, S06], dont la protonation ou la réaction avec des électrophiles carbonés conduit préférentiellement à un énantiomère ; l'amidure chiral peut également, dans certains cas, arracher sélectivement l'un des deux hydrogènes énantiotopiques présents dans la molécule.

La déprotonation de cétones prochirales, en général des cyclohexanones, par des amidures chiraux, suivie de piégeage par Me_3SiCl *in situ*, s'effectue avec une excellente sélectivité à condition d'opérer, comme l'ont montré Koga et coll. [CS04, T01, SK03], en présence de HMPT. Les amidures les plus efficaces **2.5** ($\text{X}=\text{CH}_2$ ou NMe , $\text{R}=\text{i.Pr}$ ou Me_3CCH_2) sont des chélates lithiés à cinq chaînons qui interviennent vraisemblablement sous forme monomère [SK03] (Figure 4.1). Toutefois l'amidure **4.1** induit la déprotonation énantiosélective de la 4-t.butylcyclohexanone en l'absence de HMPT avec une très bonne énantiosélectivité [CS04] (Figure 4.1). Cette méthode peut être étendue au dédoublement cinétique de cyclohexanones prochirales racémiques telles que la 2-t.butylcyclohexanone [CS04]. L'extension de cette approche à l'aldolisation asymétrique sera examinée plus loin (§ 6.8.1.1).

La déprotonation énantiosélective en α de l'oxygène ou de l'azote de carbamates **4.2** et **4.3** peut être effectuée par action de $s\text{-BuLi}$ en présence de spartéine **2.57** : on forme ainsi des carbanions lithiés **4.4** dont la configuration est stabilisée par interaction dipolaire [BR07] : un des hydrogènes énantiotopiques est sélectivement arraché [HH05, PA02, AP03, KB01]. Ces espèces, stables jusqu'à -30°C , réagissent avec les électrophiles à -78°C dans Et_2O avec rétention de configuration. Le carbamate encombrant, préconisé par Hoppe et coll. [HH05, PA02], peut être coupé dans des conditions douces, ce qui permet d'obtenir des alcools α -substitués avec de très bons excès énantiomériques (Figure 4.2). La réaction peut également être effectuée avec des N,N -dibenzyl-3-aminopropanols

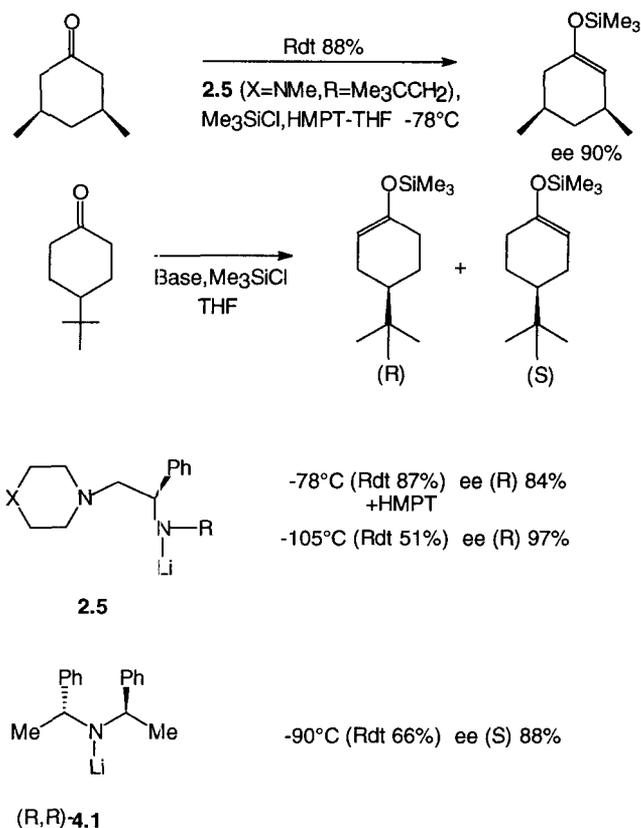


Figure 4.1.

ou encore séquentiellement, avec des bis-carbamates de diols-1,3 et -1,4 [AP03, SH08]. La déprotonation asymétrique de l'amide **4.3** dans les mêmes conditions, suivie de piégeage de l'espèce formée par différents électrophiles, conduit à des pyrrolidines 2-substituées avec d'excellents excès énantiomériques [KB01] (Figure 4.2).

Le réarrangement d'époxydes en alcools allyliques (Figure 4.3) peut s'effectuer par action d'un amidure lithien : le mécanisme implique l'arrachement d'un proton porté par le carbone voisin de l'époxyde, en position *syn* par rapport à l'oxygène (Figure 4.3). L'emploi d'amidures chiraux a permis d'effectuer cette réaction sur les époxydes **4.5** et **4.6** avec d'excellents excès énantiomériques [T01, CS04] : l'amidure le plus efficace **2.4** est dérivé de la (S)-proline et l'arrachement du proton s'effectue de façon à minimiser les interactions stériques (Figure 4.3). Les excès énantiomériques observés avec d'autres époxydes cycliques sont moins satisfaisants.

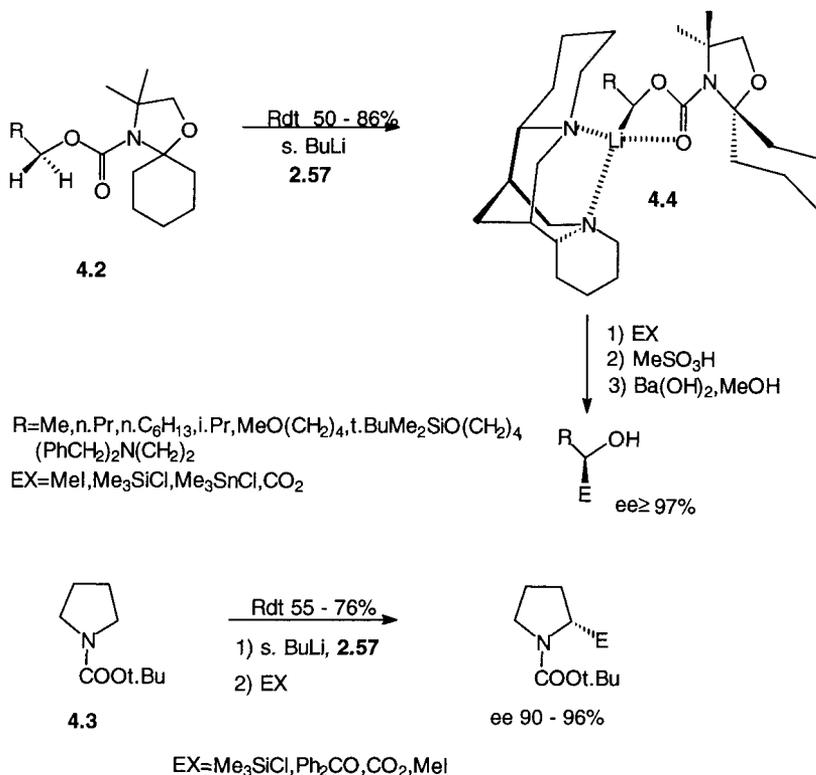


Figure 4.2.

4.2. PROTONATION ASYMÉTRIQUE

La protonation asymétrique d'énolates et d'énamines par des acides carboxyliques chiraux est en général faiblement énantiosélective. Les résultats les plus intéressants dans ce domaine sont ceux de L. et P. Duhamel et coll. [DD02] qui ont effectué la « déracémisation » de bases de Schiff d' α -aminoesters par déprotonation au moyen d'un amidure lithien, suivie de reprotonation à -70°C par des acides (2R, 3R)- diacyltartriques **2.3** ($\text{R}=\text{t.BuCO}$) [W01] : des excès énantiomériques satisfaisants (70 %) sont obtenus en utilisant l'amidure de la (R)-N-éthyl-1-phénéthylamine pour effectuer la déprotonation (Figure 4.4). La protonation asymétrique de l'énolate potassé de la benzoïne racémique **4.7** par **2.3** ($\text{R}=\text{t.BuCO}$) conduit à l'énantiomère (S) avec un bon ee [DD02]. Récemment la protonation énantiosélective d'énolates prochiraux **4.8** a été effectuée par des alcools chiraux à -100°C , l'hydroxyester (S)-**2.1** ($\text{R}=\text{i.Pr}$, $\text{R}'=\text{Me}$) étant le plus

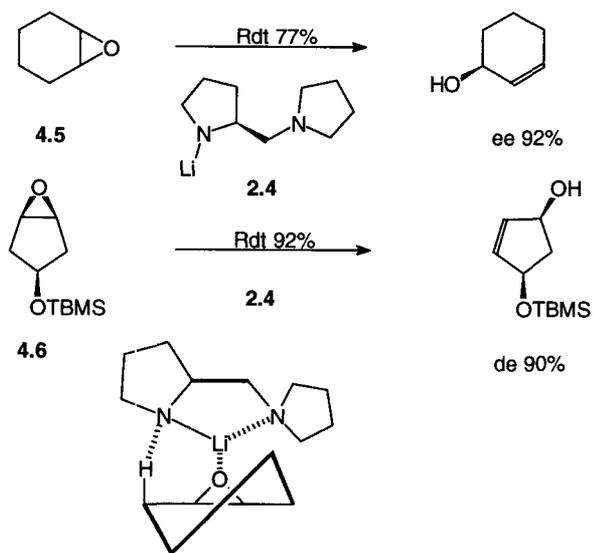


Figure 4.3.

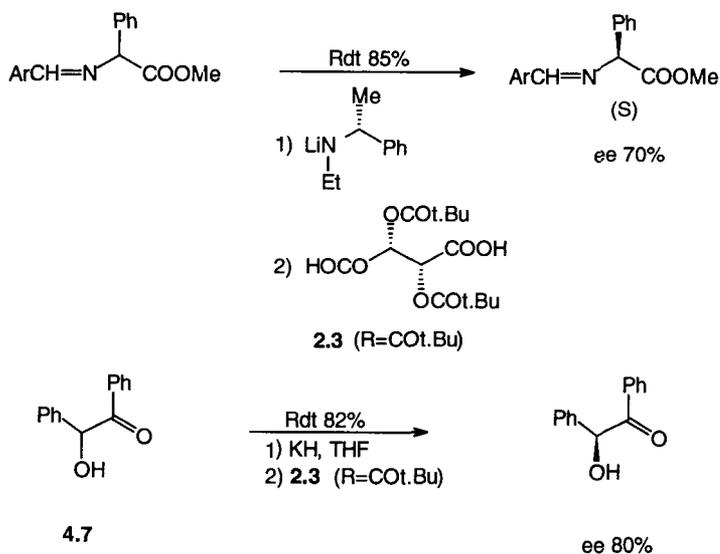


Figure 4.4.

efficace, l'énantiomère (R) conduisant à une sélectivité un peu moins élevée [M02] (Figure 4.5) : les meilleurs résultats sont observés quand $R=\text{PhCH}_2$. Vedejs et Lee [VL01] ont effectué la protonation asymétrique d'énolates d'amides dérivés des acides α -arylacétiques 4.9 par une triamine chirale 2.2 :

celle-ci s'effectue à -78°C par action de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sur un agrégat mixte [S06] énoate/amidure lithien/amine, préformé par action de *s*.BuLi (2 équiv.) sur l'amide (1 équiv.) puis addition de 2 équiv. d'amine **2.2** (Figure 4.6) : la structure de l'agrégat est la moins encombrée stériquement et le rôle de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ consiste à augmenter l'acidité de la liaison N-H qui effectue alors la protonation.

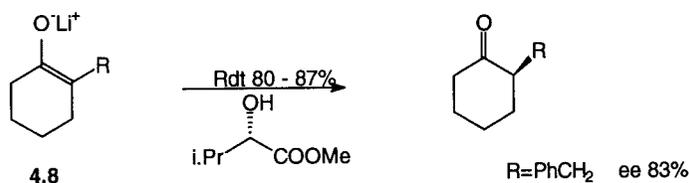


Figure 4.5.

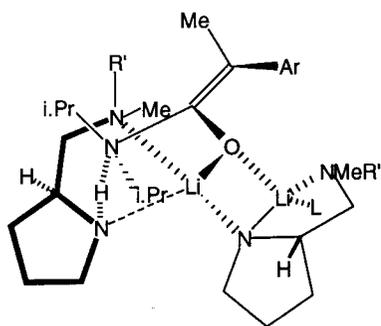
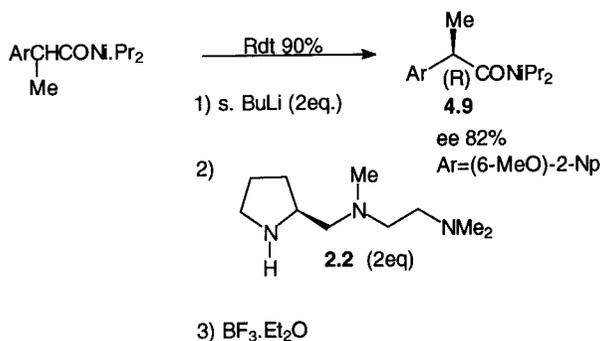


Figure 4.6.

Les énoates peuvent également être engendrés par action d'un réactif organo-métallique sur les cétones : Fehr et Galindo [FG01] ont ainsi formé l'énoate magnésien de l' α -damascone **4.10**. L'addition d'un équivalent d'alcoolate lithien

du dérivé de l'éphédrine **1.14** ($\text{NR}_2=\text{N}(\text{Me})\text{i.Pr}$), puis la protonation par cet aminoalcool, conduisent à la (*R*)- ou à la (*S*)-damascone avec un bon excès énantiomérique, selon la configuration absolue de l'aminoalcool utilisé ; par recristallisation, ces composés sont obtenus avec un $ee > 98\%$. Là encore, un agrégat mixte est mis en jeu dans ce processus (Figure 4.7). Une approche analogue a été récemment effectuée par Takeuchi et coll. [TM04] lors de réactions d'arylcétènes avec des halogénures allyliques ou benzyliques en présence de SmI_2 , suivies de protonation asymétrique par un diol chiral.

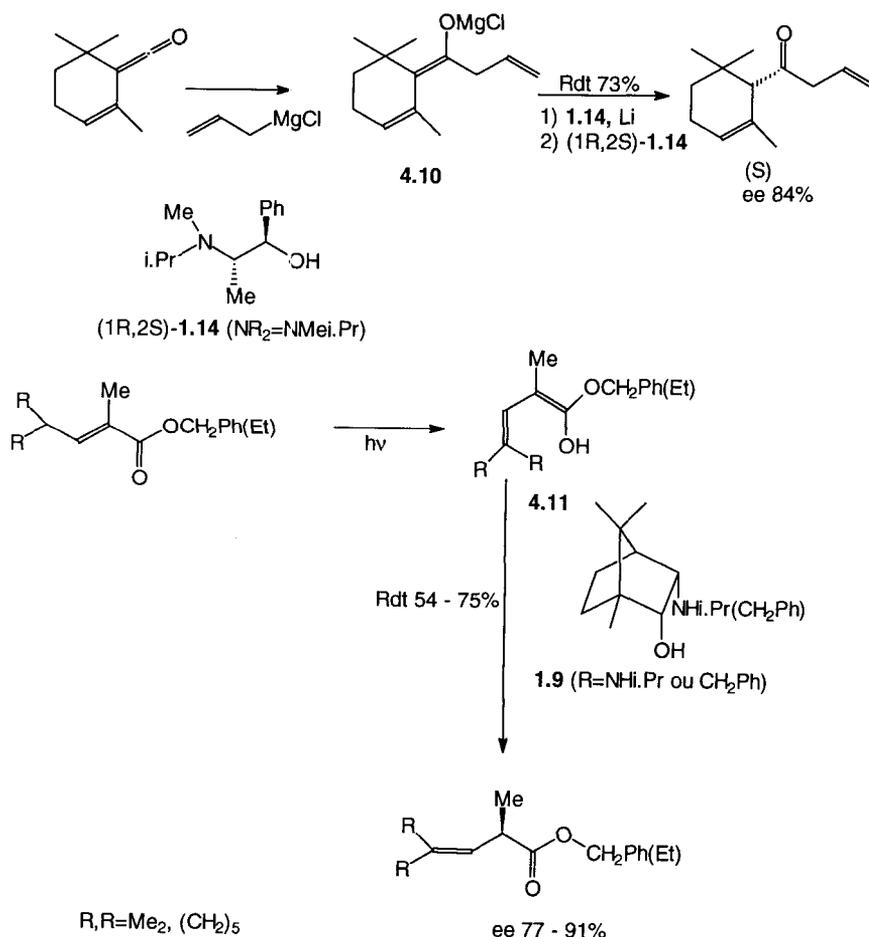


Figure 4.7.

Pète et coll. [I01, PP04] ont engendré des diénols prochiraux **4.11** lors de la photodéconjugaison d'esters et de lactones α,β -éthyléniques par abstraction d'un

hydrogène en position γ : leur protonation en esters β,γ -éthyléniques peut être énantiosélective si elle est effectuée à -45°C au moyen d'un inducteur chiral utilisé en quantité catalytique. Parmi ceux-ci, les aminoalcools à squelette bornanique, notamment **1.9** ($\text{R}=\text{NH}i.\text{Pr}$ ou NHCH_2Ph), se sont montrés les plus efficaces (Figure 4.7). Cependant, seuls les esters α,β -insaturés gem-substitués en γ conduisent à de bonnes sélectivités.

Alors que la réaction des cétènes avec les alcools chiraux avait conduit à de médiocres résultats [GM08], les chercheurs de Merck [LC02] ont réussi à obtenir des esters des acides 2-arylpropioniques avec une excellente diastéréosélectivité par action d'arylcétènes sur le (S)-lactate d'éthyle **2.1** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Et}$), le (R)-lactate d'isopropyle **2.1** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=i.\text{Pr}$) ou la (R)-pantolactone **1.18**. Une hydrolyse douce (AcOH/HCl ou LiOH) permet d'obtenir les acides correspondants, anti-inflammatoires très utilisés [SB06], avec un excellent excès énantiomérique (Figure 4.8). Durst et Koh [DK02] ont appliqué cette méthode à la synthèse d'esters α -halogénés (Figure 4.8).

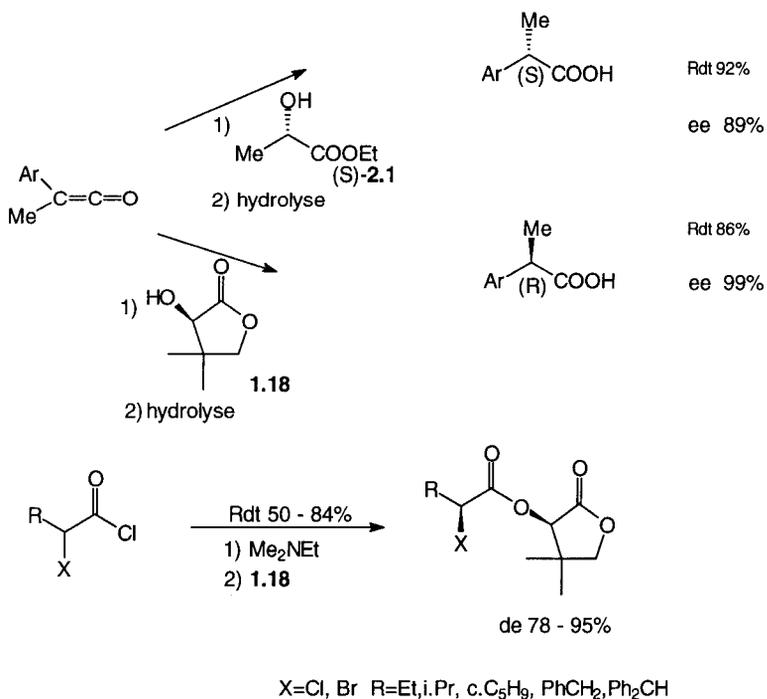


Figure 4.8.

4.3. PROTONATION DE SUBSTRATS PORTEURS DE COPULES CHIRALES

Pète et coll. [PP05, CP03] ont également irradié des esters α,β -éthyléniques d'alcools chiraux : les diénols ainsi engendrés sont alors protonés soit par le N,N-diméthylaminoéthanol à -35°C dans l'hexane [PP05], soit par *i*.PrOH ou *t*.BuOH [CP03], les auxiliaires chiraux étant dans le premier cas le diacétoneglu-

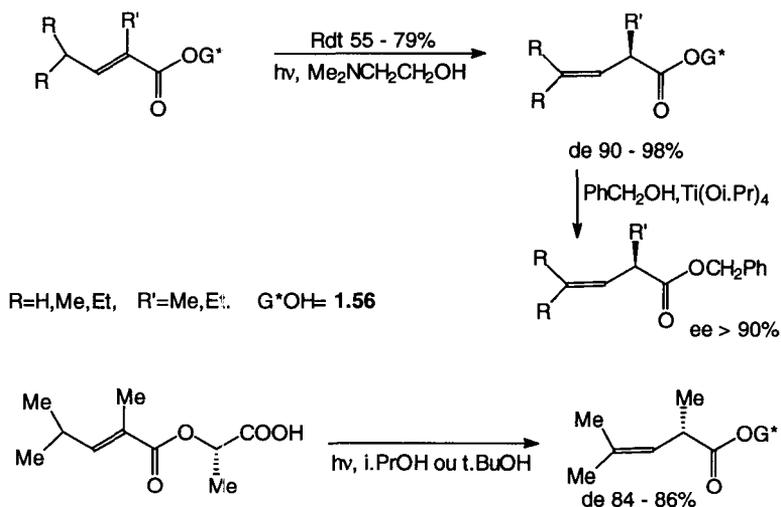


Figure 4.9.

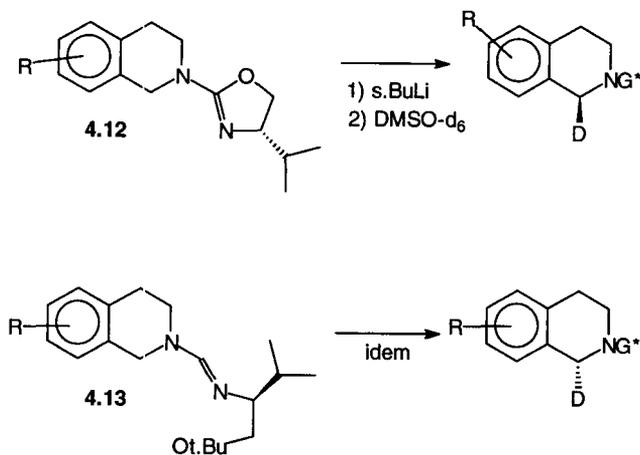


Figure 4.10.

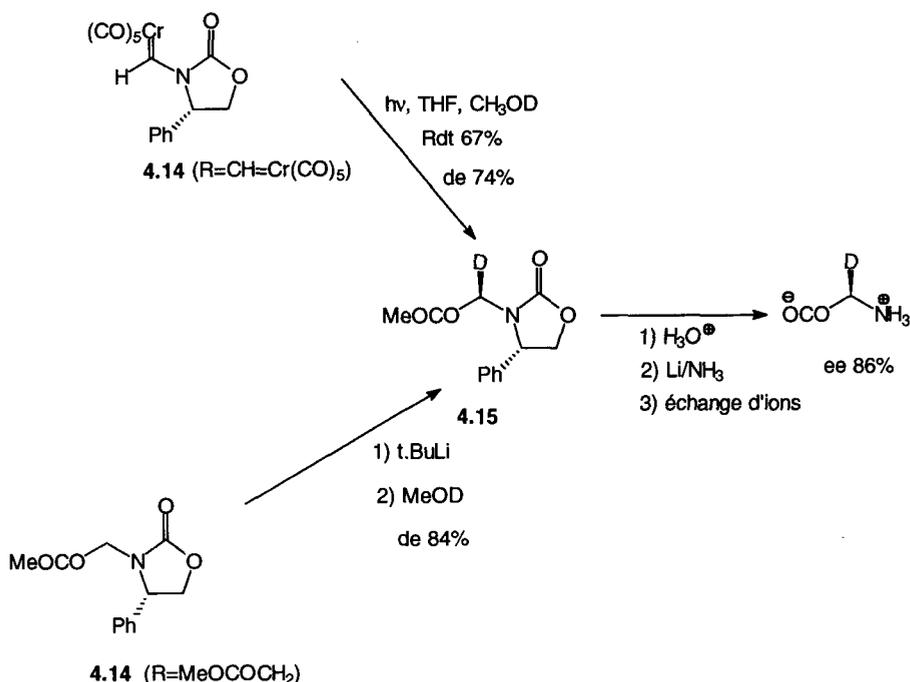
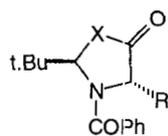


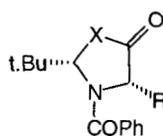
Figure 4.11.

cose **1.56** et dans le second le (S)-lactate d'éthyle **2.1** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Et}$) ou mieux, l'acide correspondant (Figure 4.9). La coupure de la copule chirale est effectuée soit par $\text{PhCH}_2\text{OH}/\text{Ti}(\text{Oi.Pr})_4$, soit par hydrolyse douce suivie d'action de CH_2N_2 : les esters β,γ -éthyléniques α -alkylés chiraux sont ainsi obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (Figure 4.9).

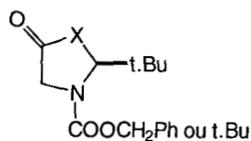
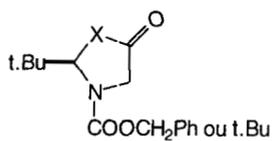
La protonation d'anions lithiés formés à partir de composés carbonylés porteurs de copules chirales peut être diastéréosélective et conduire, après coupure de ces dernières, à un composé énantiomériquement enrichi : les résultats publiés dans la littérature sont souvent décevants. Néanmoins la protonation par l'éthanol à -78°C de l'anion d'une imine fixée sur polymère optiquement actif dérivée de la 2-méthylcyclohexanone est énantiosélective : le produit est obtenu avec un ee de 90 % après traitement par AcOH/AcONa aqueux. Si l'agent protonant est différent, l'excès énantiomérique est faible [MH02, DD02]. La deutériation d'organolithiens dérivés d'oxazolines **4.12** ou de formamidines **4.13** chirales s'effectue avec une bonne sélectivité qui est toutefois difficile à interpréter (Figure 4.10) (*vide infra* § 5.1.1). De même, la protonation ou la deutériation d'énolates d'oxazolidinones ou d'imidazolidinones **1.129**, **1.130**, **1.131** [S01] ou d'acylénolates de fer-carbonylé **1.149** [D01] sont particulièrement stéréosélectives. Hegedus et coll.



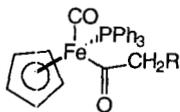
1.129



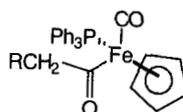
1.130



1.131



(R)-1.149



(S)-1.149

[HL04] ont observé que la deutériation du cétène **4.14** ($R=CH=C=O$) porteur d'une copule chirale, par MeOD, n'est pas stéréosélective alors que la même réaction effectuée sur le complexe céténique du chrome formé par irradiation de **4.14** ($R=CH=Cr(CO)_3$) conduit à **4.15**, tout comme le traitement par MeOD de l'énolate lithien de **4.14** ($R=MeOCOCH_2$). L'hydrolyse de l'ester suivie de coupure réductrice de l'auxiliaire chirale par Li/NH_3 permet d'obtenir la (R)-[2-D]-glycine avec un excellent excès énantiomérique (Figure **4.11**).

Alkylations et réactions apparentées

Dans ce chapitre seront exposées les réactions de nucléophiles carbonés (carbanions, énolates, énamines, etc.) avec des halogénures d'alkyle éventuellement fonctionnalisés, ou encore avec des électrophiles dont le site réactif n'est pas prochiral, tels les agents d'halogénéation, d'amination, d'hydroxylation. Il s'agit donc, le plus souvent, de réactions où l'on a affaire à une diastéréodifférenciation unique, la chiralité étant généralement introduite sur le nucléophile au moyen d'un auxiliaire chiral.

Lors de ces réactions, le recouvrement de l'orbitale HO du nucléophile, de caractère π , et de l'orbitale BV de l'électrophile, est le plus grand possible à l'état de transition qui se situe généralement tôt sur les coordonnées réactionnelles. Les interactions mises en jeu sont essentiellement répulsives (interactions stériques) et, le cas échéant, il faut également prendre en compte les effets de tension allylique A (1,3) [E02, H06] ou de liaisons hydrogène. La rigidification des systèmes par chélation autour du métal associé aux espèces anioniques induit souvent une meilleure sélectivité, due à la stabilisation importante d'un conformère du nucléophile qui devient alors le conformère réactif [E02].

5.1. ALKYLATIONS D'ANIONS BENZyliQUES ET ALLYLIQUES

Les carbanions benzyliques et allyliques sont en général plans : afin d'induire la chiralité dans ces systèmes, deux approches ont été proposées :

- Introduire une copule chirale qui permette de former un organolithien en α d'un hétéroatome, stabilisé notamment par interaction dipolaire [BR07], ce qui peut induire la pyramidalisation du site carbanionique [GR01] : des oxazolines **1.93** ($R'=H$) et des formamidines **1.120** chirales ont été préconisées à cet effet par Meyers [MB01, MW03, MG02, MH04, BM06] et Gawley [GR01, PG01].
- Encombrer une face du noyau aromatique : les complexes d'arènechrome tricarbonyle **1.155** se sont montrés très efficaces [D02, S09].

5.1.1. Oxazolines et formamidines

Les résultats les plus remarquables ont été obtenus avec des systèmes hétérocycliques : alkylation de lithiens d'aminooxazolines **5.1** et **4.12** ou des formami-

dines **5.2** et **4.13** (Figure 5.1) : les formamidines doivent porter un groupement OR en α du centre chiral pour induire une bonne stéréosélectivité, le groupe R=t.Bu étant le plus efficace. La régiosélectivité des alkylations des dérivés allyliques pose problème, si bien que les rendements chimiques des alkylations de **5.1** et de **5.2** sont souvent médiocres. Cependant, des résultats intéressants ont été obtenus avec le système bicyclique **5.2** (R,R=(CH₂)₄) précurseur du dextrorphan, analogue de synthèse [GR01].

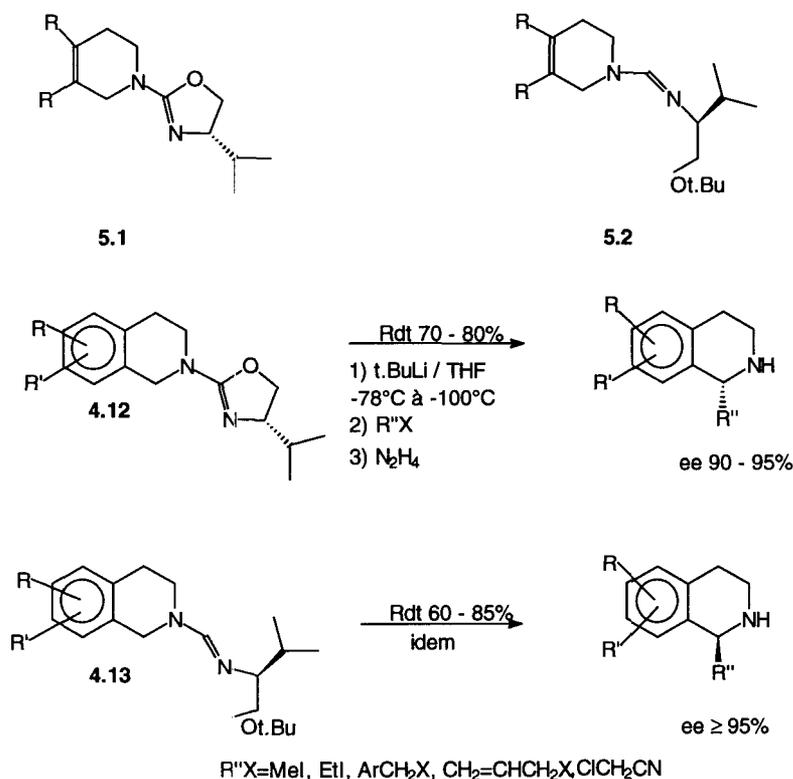


Figure 5.1.

L'alkylation asymétrique d'isoquinolines, précurseurs de nombreux alcaloïdes, a été effectuée avec succès par l'une et l'autre méthodes (Figure 5.1). Chacune des couples chirales, dérivée de la L-valine **1.61** (Y=COOH), conduit à l'un ou l'autre des énantiomères. La méthode a été étendue aux β -carboline **5.3** précurseurs des alcaloïdes de la famille de la yohimbine [MH04] ou de la corynanthéine [BM06]. La stéréosélectivité élevée de l'étape d'alkylation, surtout

observée quand les substituants du noyau aromatique sont électrodonneurs (R et R' =alcoxy ou hydroxy), est interprétée par la rigidification du système, due à sa structure dans le cas des oxazolines **4.12** ou à la chélation par le groupe Ot.Bu des formamidines **4.13**, la liaison C-Li ayant un caractère covalent prononcé [RG01] ; à l'appui de cette hypothèse, l'alkylation des anions potassés correspondants n'est pas stéréosélective [RG01]. Qui plus est, il a été récemment montré par Meyers et coll. [MW03] que si la première alkylation de ces réactifs s'effectue sur la même face que celle où se situe le groupe i.Pr dans la copule chirale, on observe l'inverse lorsqu'on procède à une seconde alkylation (Figure 5.2). Ces résultats ont été interprétés par la conformation privilégiée différente des lithiens selon la substitution du site carbanionique [CG06] : si celui-ci est substitué par un hydrogène, la conformation la plus stable du chélate lithié est telle qu'il est situé sur la face inférieure de la molécule et l'électrophile est introduit par la face supérieure. Au contraire, si un groupe alkyle est déjà présent, des répulsions entre ce groupe et le substituant de la copule chirale défavorisent cette conformation ; le chélate est alors préférentiellement orienté vers la face supérieure et l'agent alkylant introduit, avec inversion de configuration, sur l'autre face.

L'alkylation de l'anion lithié de l'imine du camphre et de la benzylamine par les halogénures benzyliques s'effectue avec un bon excès énantiomérique [YG01].

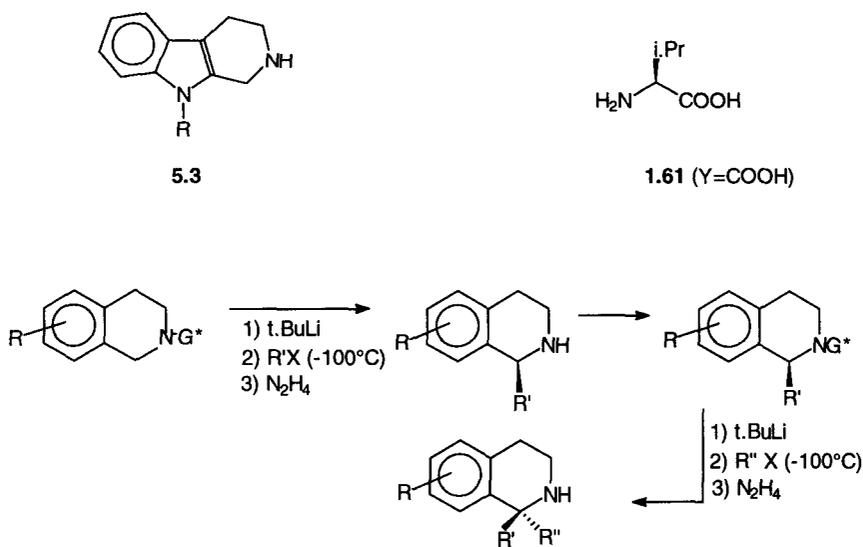


Figure 5.2.

5.1.2. Amines, éthers, silanes, phosphonamides

L'alkylation asymétrique d'anions d'amines allyliques chirales **5.4** dérivées de la 2-méthoxyméthylpyrrolidine a été réalisée à -78°C par Ahlbrecht et Enders [AE01] : la réaction est régio- et stéréosélective et conduit à une Z-énamine qui après hydrolyse donne un 3-phénylalkanal **5.5** avec une bonne énantiosélectivité quand $\text{RX}=\text{MeI}, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, $i\text{PrI}$, ou $c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{I}$ (Figure 5.3). Ces mêmes 3-phénylalkanaux **5.5** avaient déjà été obtenus par Mukaiyama et coll. [MH01] *via* l'alkylation sélective d'anions potassés d'éthers allyliques **5.6** en éthers d'énols avec des excès énantiomériques analogues.

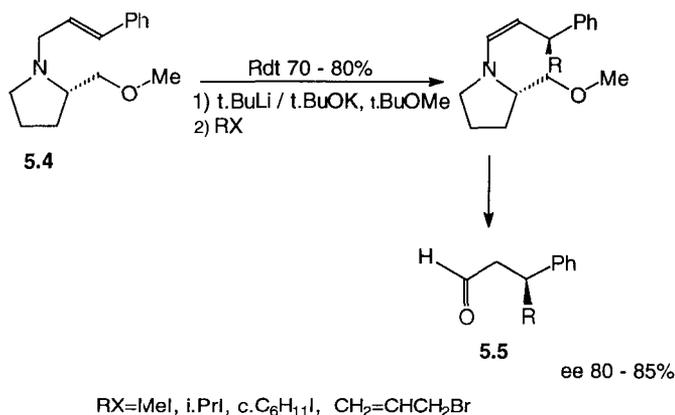
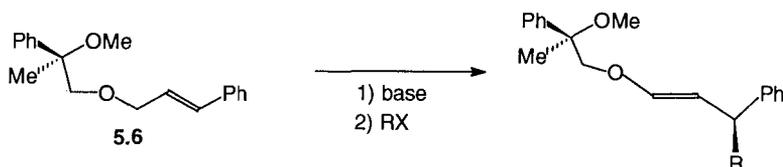


Figure 5.3.



L'alkylation d'anions benzyliques ou allyliques en α du silicium substitué par un groupement chiral a été effectuée dans l'éther ou le toluène par Chan et coll. [LC04, CP02, CW02] : la coupure oxydante de la liaison C-Si permet l'accès à des alcools benzyliques **5.7** ($\text{R}=\text{Ph}$) ou cinnamiques **5.7** ($\text{R}=\text{PhCH}=\text{CH}$) avec un excellent excès énantiomérique et, dans le cas des dérivés cinnamiques, une bonne régiosélectivité (Figure 5.4). Cette sélectivité a été attribuée à la chélation du lithium par le groupe MeO de la copule chirale. Si l'agent alkylant est l'oxyde d'éthylène ou un époxyde gem-disubstitué symétrique, on obtient des (S)-1,3-diols avec un excellent excès énantiomérique [CN01]. Les époxydes monosubstitués conduisent à des mélanges.

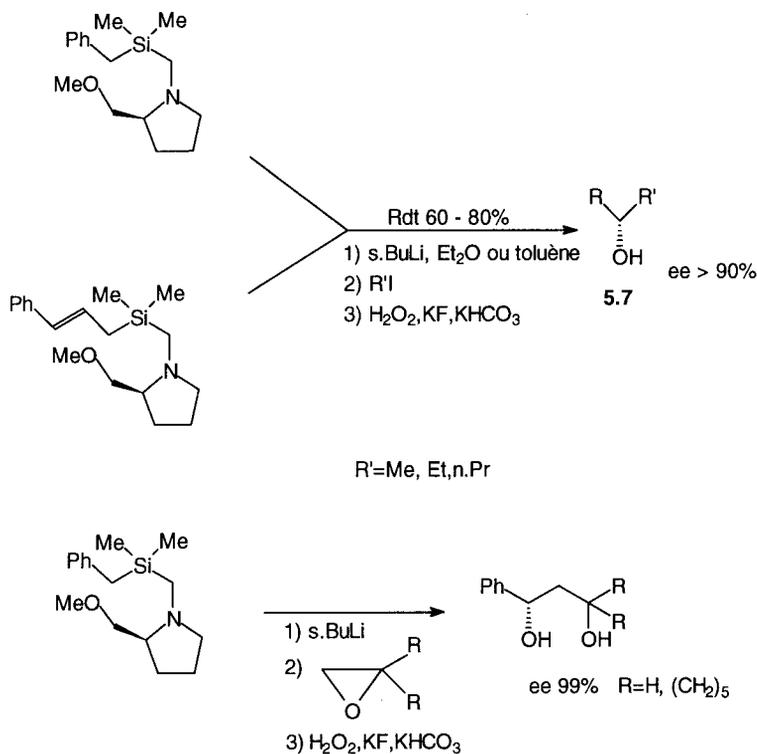
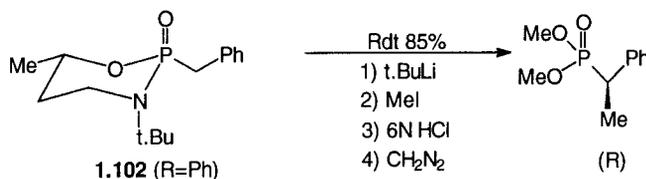


Figure 5.4.

Denmark et coll. [DD01] ont examiné l'alkylation par MeI de carbanions benzyliques formés en α de phosphonamides chiraux diastéréoisomères **1.102** (R=Ph) et **5.8** : la stéréosélectivité de l'alkylation dépend de la configuration du phosphore : les anions benzyliques plans ainsi formés, tels que A dont la structure a été déterminée par ailleurs, subissent l'attaque électrophile par leur face *Re*, la moins encombrée conduisant ainsi après hydrolyse de la copule chirale aux phosphonates (R)- ou (S) selon la configuration du composé de départ (Figure 5.5). D'autres agents alkylants ont été utilisés mais l'hydrolyse permettant la coupure de la copule chirale n'a pas été effectuée. Il est à noter que la stéréosélectivité de l'alkylation de **1.102** (R=Ph) est toujours plus élevée que celle de **5.8**.



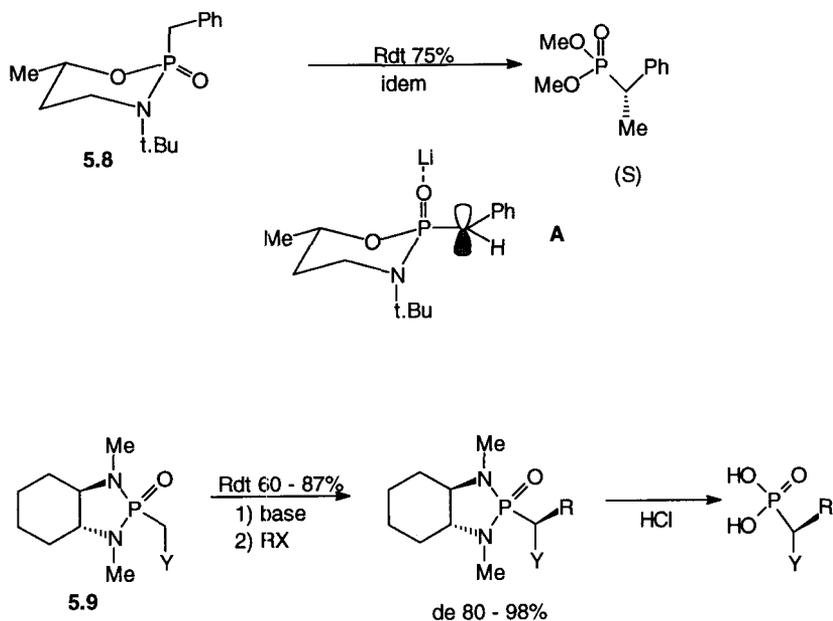


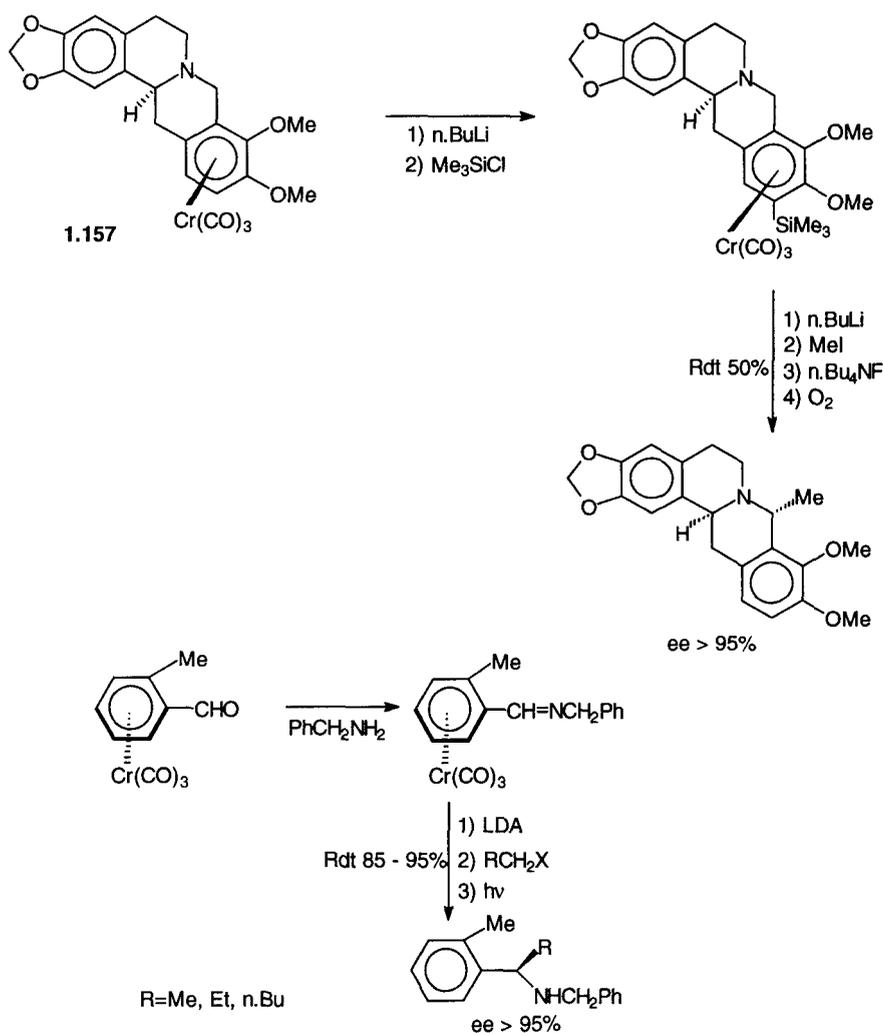
Figure 5.5.

Hanessian et coll. [HB04, HB05] ont effectué l'alkylation d'anions de phosphoramidates **5.9** (Y=Me, Cl) dérivés de diamines (R,R) ou (S,S) de symétrie C₂ : la réaction conduit au dérivé alkylé résultant de l'attaque de la face la moins encombrée de l'espèce anionique ; après hydrolyse on obtient des acides phosphoniques substitués (R)- ou (S)- selon la configuration de l'amine chirale (Figure 5.5).

5.1.3 Complexes d'arènechrometricarbylène [D02, S09]

L'introduction d'un groupement chrometricarbylène sur un noyau aromatique encombre la face de la molécule sur laquelle le groupement se trouve et rend plus mobiles les protons en position benzylique : les réactions des anions correspondants sont hautement stéréosélectives [SS05]. Afin d'effectuer des alkylations énantiosélectives, il faut donc isoler des complexes énantiomériquement enrichis ; c'est pourquoi ceux-ci ont été préparés à partir de produits énantiomériquement purs tels que des alcaloïdes, des dérivés de l'éphédrine ou des imines dérivées d'aldéhydes préalablement dédoublés. Les complexes d'alcaloïdes isoquinoliniques tels que **1.157** sont déprotonés par n.BuLi et alkylés stéréosélectivement sur la face opposée à celle qui porte le chrome. Il faut souligner que dans

ce cas, pour observer la régiosélectivité voulue, il est nécessaire d'effectuer au préalable la protection du noyau aromatique par un groupe Me_3Si (Figure 5.6). De même, à partir d'anions dérivés d'imines, on obtient après décomplexation des amines α -alkylées avec un excellent excès énantiomérique [S08] (Figure 5.6). Récemment, Davies et coll. [DG01] ont effectué la méthylation énantiosélective du complexe **1.155** ($\text{R}=\text{MeO}$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{Y}=\text{MeOCH}_2$) : la réaction ne met pas en jeu une espèce chélatée ; la déprotonation s'effectue sur la face opposée au groupe $\text{Cr}(\text{CO})_3$ et engendre un anion plan qui est méthylié sur cette même face. Après décomplexation l'éther correspondant est obtenu avec une excellente sélectivité (Figure 5.6).



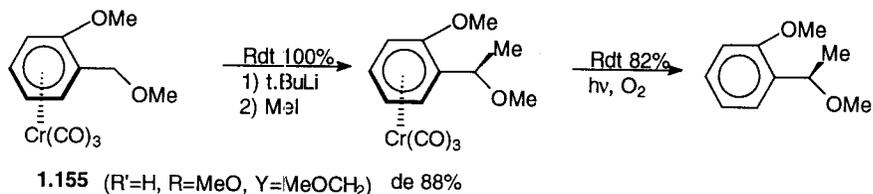


Figure 5.6.

5.2. ALKYLATIONS D'ÉNOLATES MÉTALLIQUES

Les énolates alcalins constituent une des classes de réactifs les plus utilisées en synthèse organique [CS05e] : leur structure a fait l'objet de nombreuses études [S01, S06] : en effet, leur réactivité est essentiellement fonction de l'interaction entre l'énolate et le cation qui lui est associé (solvatation, agrégation, etc.) ainsi que de leur géométrie Z ou E qui dépend souvent de leur mode de formation (base, solvant) [MW08]. L'induction asymétrique, lors de l'alkylation des énolates, peut être gouvernée par l'introduction sur ceux-ci d'une copule chirale, par l'utilisation d'un agent alkylant porteur d'un groupement chirale ou encore en effectuant la réaction en présence d'adjuvants chiraux ou de catalyseurs porteurs de ligands chiraux.

5.2.1. Alkylations d'aldéhydes ou de cétones

L'alkylation d'énolates lithiés de cétones formés en présence de bases ou d'amidures chiraux a fait l'objet de nombreux travaux [S06, T01] : d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus en 1990 par Koga et coll. [MN02] lors de l'alkylation, par MeI, des bromures benzylique ou allyliques, dans le toluène à basse température de l'énolate lithié de la cyclohexanone ou de la tétralone ; celui-ci est engendré par action d'un amidure chiral substitué par des groupes éthers **2.5** (X=CH₂, R=MeO(CH₂)₂O(CH₂)₂) en présence de LiBr, indispensable pour l'obtention d'une énantiosélectivité élevée (ee : 88-92 %) (Figure 5.7). Ce résultat est imputable à la structure de l'agrégat mixte formé dans ces conditions.

Néanmoins, dans la plupart des cas, l'alkylation asymétrique est effectuée à partir d'un dérivé du groupe carbonyle : imine ou hydrazone. Afin de rigidifier le système, des groupements fonctionnels basiques aptes à chélater le cation alcalin, en général le lithium, sont introduits sur l'imine ou sur l'hydrazone [BN01, CS02, TK02, E03, E02, AC01, N01, BM05, V01]. Seule exception, l'alkylation d'une énamine chirale de la cyclohexanone décrite par Whitesell [WF01] (Figure 5.8)

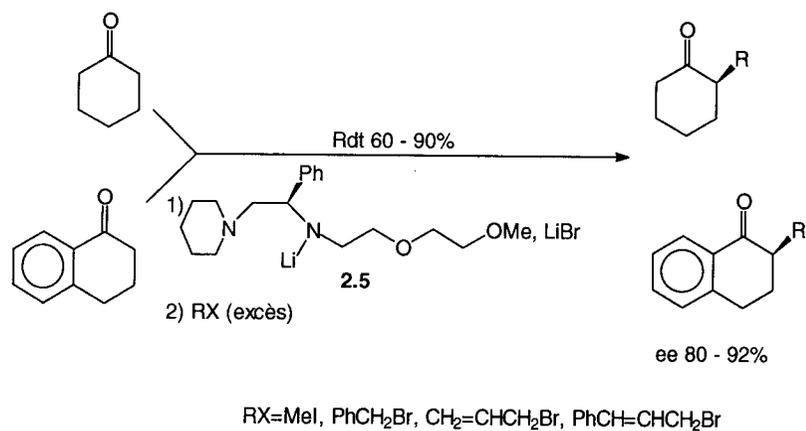


Figure 5.7.

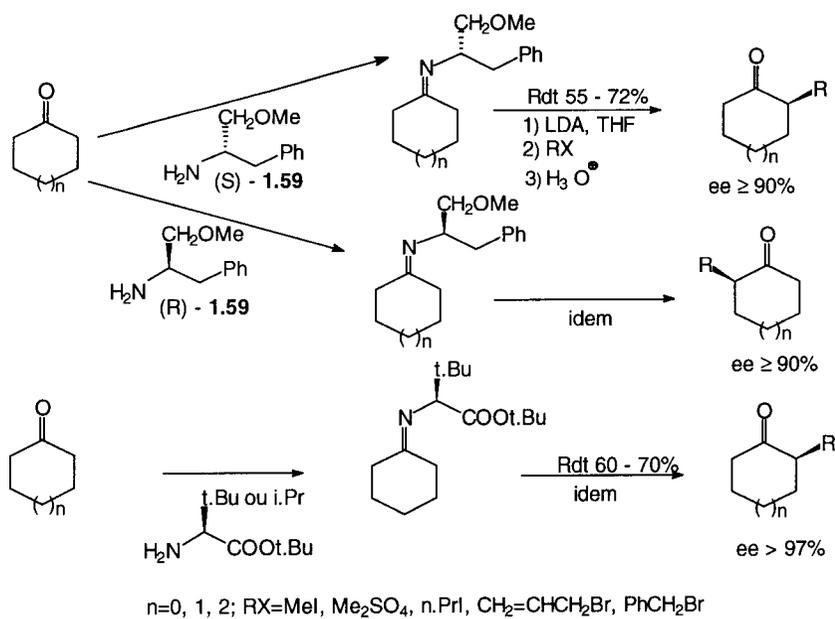
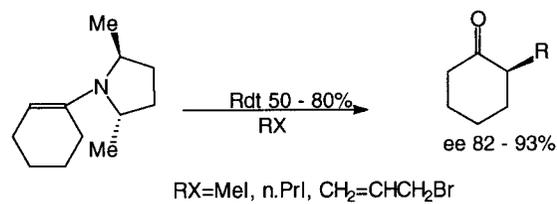
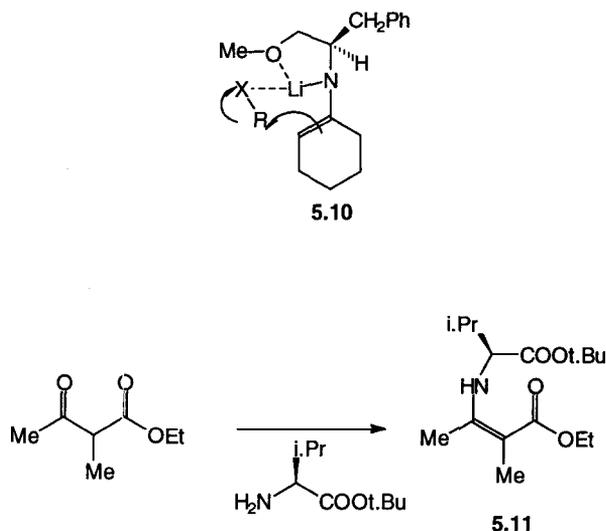


Figure 5.8.

Parmi les imines aptes à former des chélates lithiens, les dérivés des 1-méthoxyméthylphénéthylamines (R)-et (S)-**1.59**, de la 1-phényl-2-méthoxyphénéthylamine **1.60** et des esters t.butyliques de la valine **1.61** (Y=COOt.Bu) ou de la t.leucine **1.119** (R=t.Bu) ont donné les résultats les plus intéressants, tout au moins avec les imines dérivées des cyclanones (Figure 5.8), les excès énantiomériques étant toujours supérieurs à 90 %. L'alkylation s'effectue sur un chélate à cinq chaînons, vraisemblablement sous sa conformation la plus stable, telle que **5.10** dans le cas de (R)-**1.59**, du côté le moins encombré. Un chélate analogue, impliquant le carbonyle du groupe ester, peut être envisagé lorsque les imines sont dérivées d' α -aminoesters. Ce processus est également applicable à des cyclohexanones substituées en position-2 ; l'énolisation s'effectuant régiosélectivement du côté le plus substitué, on obtient ainsi des cyclanones 2,2-disubstituées avec un ee ≥ 95 %. Dans le cas des cyclanones à plus grand cycle ($n > 2$) ou de cétones prochirales linéaires, l'équilibration facile des Z- et E-énaminolithiens pose problème, si bien que les alkylations ne sont pas aussi stéréosélectives, sauf cas particuliers [AC01, BN01, N01]. Cependant, si la cétone est fonctionnalisée en β par un groupement apte à chélater le lithium, tel qu'un groupe ester [W01, TA02], une seule énamine **5.11** est formée : par déprotonation puis alkylation dans le toluène en présence d'adjuvant, on obtient sélectivement, selon l'adjuvant, l'un ou l'autre β -cétoster α -alkylé avec un excellent excès énantiomérique [TA02, N01] (Figure 5.9).

Figure 5.8



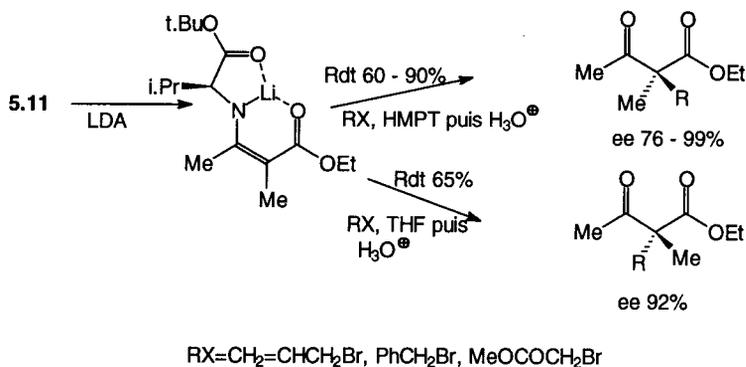


Figure 5.9.

La chélation intramoléculaire a permis à Denmark et Ares [DA01] d'effectuer l'alkylation d'une imine chirale **5.12** ne portant pas de groupement oxygéné *via* un complexe anion-LDA en présence de DMPU (Figure 5.10). Cependant, ce sont les hydrazones, mises au point par Enders et coll. [E03, AC01, CS02, BM05], préparées à partir des deux énantiomères de la 1-amino-2-méthoxy-méthylpyrrolidine **1.80** (Samp et Ramp), qui ont reçu le plus grand nombre d'applications. La formation des anions lithiés correspondants est aisée tant à partir des hydrazones d'aldéhydes **5.13** que des cétones symétriques **5.14**. Seule limitation, l'absence de régiosélectivité d'énolisation des dérivés de cétones dissymétriques $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{R}'$. Les alkylations de ces anions lithiés ont lieu avec une excellente stéréosélectivité si elles sont effectuées à -90°C dans le THF où l'espèce anionique, chélatée, présente la configuration $\text{E}_{\text{CC}}, \text{Z}_{\text{CN}}$ **5.15** prédominante : l'alkylation s'effectue du côté le moins encombré. En présence de HMPT, l'anion lithié a la configuration $\text{Z}_{\text{CC}}, \text{E}_{\text{CN}}$ mais la stéréosélectivité de l'alkylation est moins bonne ; il en va de même si le carbone à alkyler porte un groupe Ph ou dans le cas d'hydrazones de β -cétoesters. La méthode est applicable à l'alkyla-

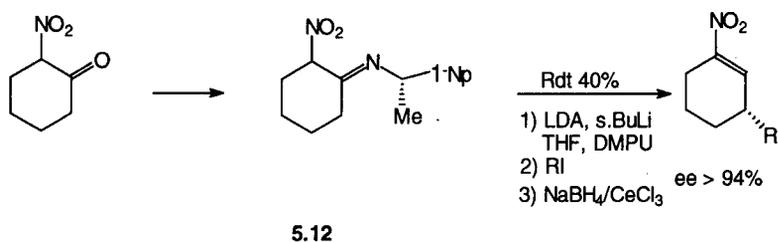
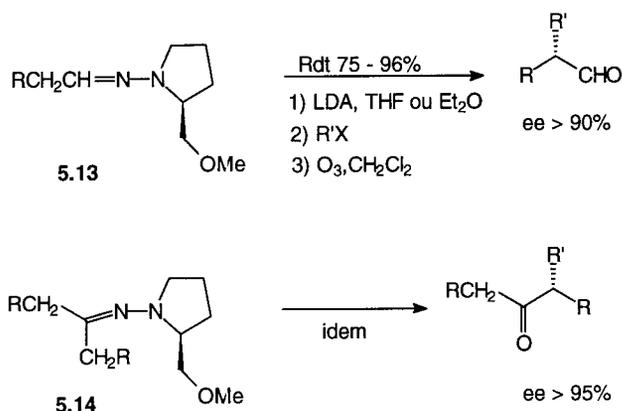


Figure 5.10.



R'X = Me₂SO₄, EtI, PrI, n.C₆H₁₃, PhCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, t.BuOCOCH₂Br

Figure 5.11.

tion des α -cétosters d'alcools ou de phénols encombrés [ED01, ED02], des cyclanones et des α -cyclénones : en effet, dans ce dernier cas, la déprotonation, et par conséquent l'alkylation, s'effectue en position α' , le chélate lithien ne pouvant se former si c'est l'hydrogène en position γ qui est arraché par la base (Figure 5.12). Chaque énantiomère est accessible selon qu'on utilise la Samp ou la Ramp comme auxiliaire chiral.

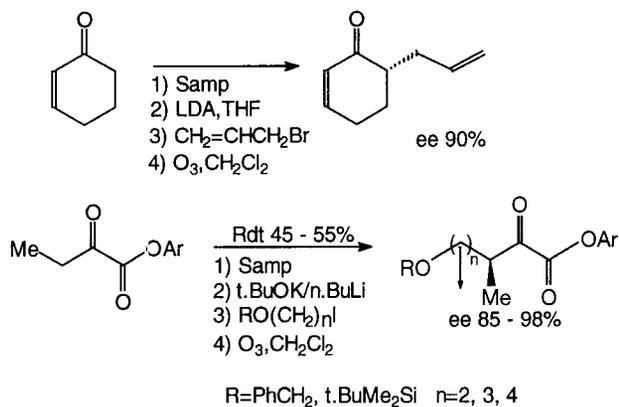
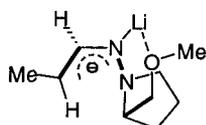


Figure 5.12.



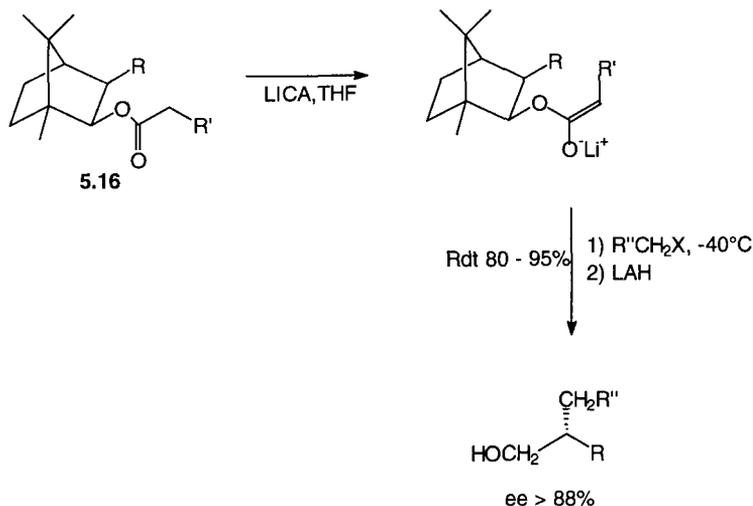
5.15

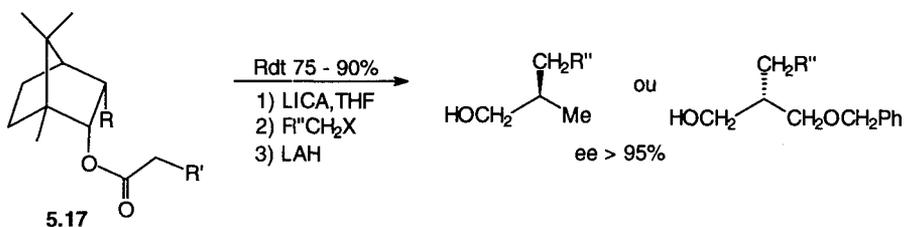
5.2.2. Alkylations de dérivés d'acides carboxyliques [C04]

Les alkylations d'énolates d'esters, d'amides ou d'autres dérivés acylés s'effectuent en général sur des molécules où une copule chirale a été transitoirement fixée : cette copule peut être uniquement introduite sur le groupe acyle : RCOG* ; elle peut également faire intervenir un autre groupe fonctionnel présent sur la molécule G*CH₂COY ou encore mettre en jeu simultanément les deux groupes fonctionnels. Ces trois aspects seront traités successivement.

5.2.2.1. Dérivés porteurs de la copule chirale sur le groupe acyle : esters, amides, oxazolines, oxazolidinones, sultames

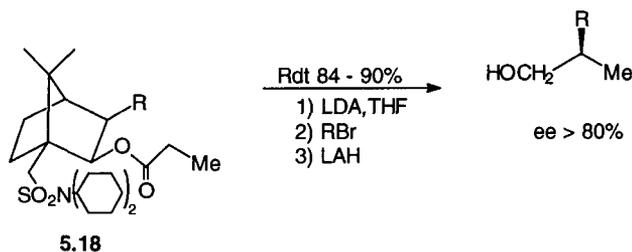
L'alkylation asymétrique d'esters d'alcools chiraux RCH₂COOG* **1.20** est en général peu stéréosélective, sauf si l'alcool est particulièrement encombré stériquement : tel est le cas des esters **5.16**, **5.17** et **5.18** d'alcools à squelette du bornane **1.8**, **1.9** (R=PhMeNCOO ou ArSO₂NPh) et **1.10** [O01]. La déprotonation de **5.16** et **5.17** par la LICA dans le THF engendre l'énolate E qui est alkylé préférentiellement sur sa face la moins encombrée (Figure 5.13). Si la déprotonation est effectuée en présence de HMPT, on obtient l'énolate Z mais son alkylation est moins stéréosélective. Des résultats analogues sont obtenus lors de l'alkylation par les bromures primaires de propionates **5.18** de l'alcool **1.10**





R'=Me ou PhCH₂O (voir texte)

R''CH₂X=EtI, MeI, n.C₁₄H₂₉I, n.C₈H₁₇I, PhCH₂Br



R=n.Pr, PhCH₂, CH₂=CHCH₂

Figure 5.13.

(Figure 5.13). La réaction peut également être effectuée sur les esters PhCH₂OCH₂COOG* : on forme alors, dans les mêmes conditions, les énolates Z qui, alkylés sur la face la moins encombrée, conduisent après réduction par LAH aux énantiomères inverses de ceux qui sont obtenus à partir des propionates [O01].

L'alkylation d'énolates lithiés de monoesters du binaphtol **1.47** est particulièrement stéréosélective [SB06, FN01, FT02] : celle-ci s'effectue *via* un énolate dilithié de conformation E chélatée **5.19** qui attaque l'électrophile par sa face la moins encombrée. On obtient ainsi, après hydrolyse, des acides α-arylacétiques avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.14). Cette méthode s'applique également aux crotonates correspondants MeCH=CHCOOG* **1.26** (R=Me). Les hémiesters maloniques dérivés du phenmenthol **1.23** sont transformés par la LDA en dianions lithiés **5.20** qui subissent également une alkylation diastéréosélective sur leur face la moins encombrée : on a ainsi accès à des propane-1,3-diols-2,2-disubstitués chiraux après réduction par LAH ou à des α-aminoacides α,α-disubstitués chiraux par réaction d'Arndt-Einstein puis hydrolyse [IT01, IT03] (Figure 5.15). La diastéréosélectivité de l'alkylation n'est intéressante que quand R=Me, R'=ArCH₂ et *vice versa*.

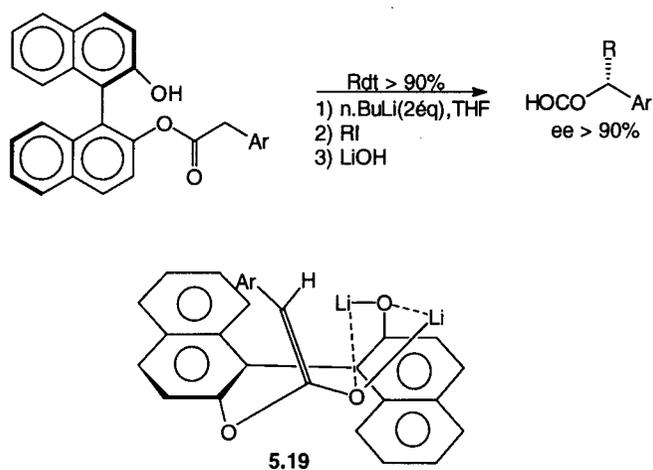


Figure 5.14.

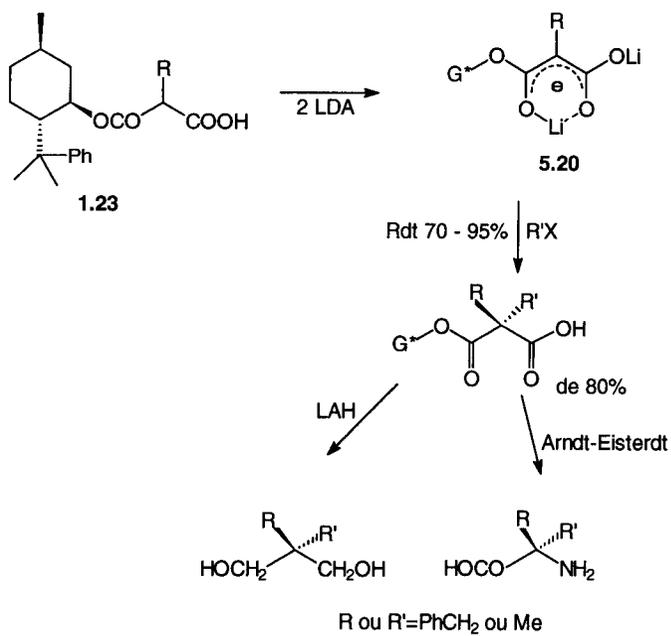


Figure 5.15.

L'effet coopératif de deux fonctions esters chiraux peut se manifester : l'alkylation par BrCH_2Cl du succinate de diméthyle **1.24** ($n=2$) en présence de base conduit après hydrolyse à l'acide *trans* cyclopropane-1,2-dicarboxylique avec un excellent excès énantiomérique [FI02] (Figure 5.16). Cependant, Quinkert et coll. [QS01] ont dû utiliser le malonate du (1*S*,2*R*,5*S*)-phenmenthol **1.4** ($R=\text{Ph}$) pour obtenir le 2-vinylcyclopropanedicarboxylate de méthyle par substitution allylique intramoléculaire avec un bon excès énantiomérique (Figure 5.16) : ce synthon chiral a permis de réaliser une synthèse énantiosélective de l'œstrone.

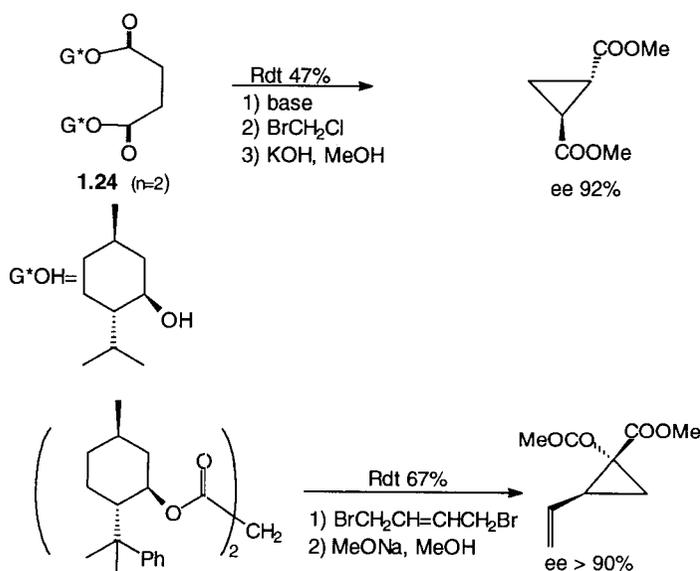
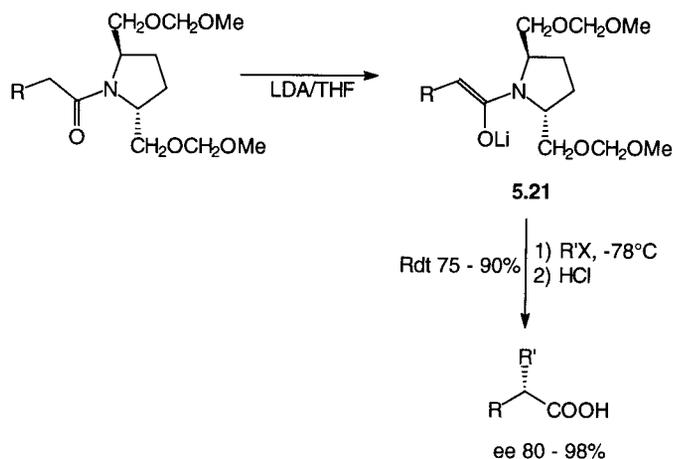


Figure 5.16.

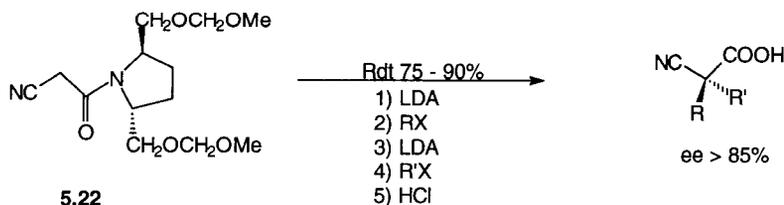
Les énoles d'amides présentent la configuration *Z* due à la tension allylique A (1,3) qui défavorise la formation des énoles *E*. Parmi les amides utilisés, ce sont les dérivés de symétrie C_2 , porteurs d'un groupe méthoxyméthyle en α et en α' afin que leur hydrolyse puisse être effectuée dans des conditions douces, qui ont reçu le plus grand nombre d'applications. Katsuki et coll. [KI01, EI01, IU01, W01] ont préconisé l'emploi d'amides dérivés de la pyrrolidine **1.67** ($R=\text{MeOCH}_2\text{OCH}_2$) et Kurth, des analogues dérivés de la pipéridine **1.75** [NR01] : l'alkylation s'effectue sur la face la moins encombrée de l'énolate **5.21**, la chélation du lithium par les substituants ne semblant pas intervenir (Figure 5.17). Cette méthode est également applicable à la dialkylation du cyanoamide **5.22** effectuée séquentiellement [HK01] (Figure 5.18) : en effet, le

monoalkylcyanoamide s'épimérise aisément. Là encore, on peut avoir accès à l'un ou à l'autre des énantiomères possibles puisque les deux énantiomères (S,S) et (R,R) de l'auxiliaire chiral sont disponibles.



R=Me, n.Bu, PhCH₂O, (MeS)₂C=NCH₂, PhCH₂, HC≡C-CH₂
R'X=MeI, EtI, n.PrI, n.BuI, PhCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, Me₂CHOTf

Figure 5.17.



RX et R'X=MeI, EtI, CH₂=CHCH₂Br, PhCH₂Br

Figure 5.18.

Meyers et coll. [LM01, AC01, N01] ont développé une méthodologie basée sur l'alkylation d'iminoesters cycliques, parmi lesquels les oxazolines **1.91** ont reçu le plus grand nombre d'applications. La déprotonation par le LDA à -90°C dans le THF conduit à un azaénolate lithié chélaté **5.23** dont la face supérieure est encombrée par le groupe phényle. L'alkylation s'effectue donc par la face

inférieure et, après hydrolyse, on obtient l'acide correspondant avec un bon excès énantiomérique si R=Me, Et, n.Bu mais les résultats sont moins intéressants si R=MeO ou Cl (Figure 5.19).

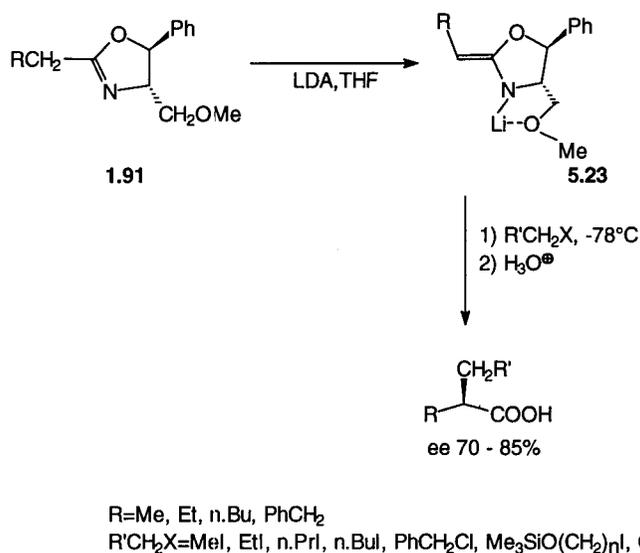
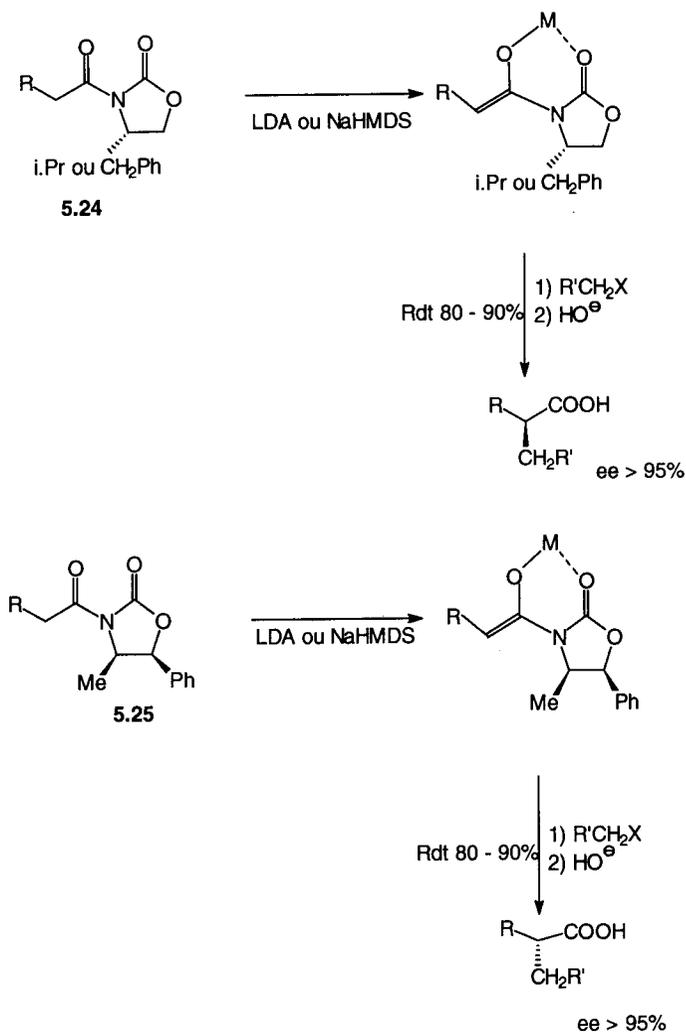


Figure 5.19.

Les auxiliaires chiraux qui ont reçu un important développement ces dernières années sont les oxazolidinones **1.121** et **1.122** mises au point par Evans et coll. [E02, EB03, CS02, H01] : la déprotonation des N-acyloxazolidinones **5.24** et **5.25** s'effectue aisément et conduit aux énolates Z, chélatés, correspondants qui sont alkylés sur la face la moins encombrée [E02, FS04] ; après hydrolyse, on a accès selon l'auxiliaire utilisé à l'un ou l'autre acide α -alkylé énantiomère avec une excellente énantiosélectivité (Figure 5.20). Néanmoins la faible réactivité des énolates lithiés nécessite, au moins pour les alkylations par MeI ou BrCH₂COOt.Bu [EB03, SC02, FS04], l'emploi de NaHMDS pour engendrer l'énolate sodique plus réactif. La méthode a été appliquée à la synthèse d'acides α -arylpropioniques chiraux anti-inflammatoires [G05, F03]. Récemment, Evans a effectué l'alkylation d'énolates de titane d'acyloxazolidinones **5.24** par ClCH₂OCH₂Ph et ClCH₂NHCOPh avec un excellent rendement (> 85 %) et une stéréosélectivité supérieure à 90 % [EV01]. Quand la copule chirale est coupée par LiEt₃BH ou LAH, on a accès à des alcools chiraux. Des alkylations asymétriques analogues peuvent avoir lieu avec des N-acylimidazolidinones **1.134** [CD01, OP02].

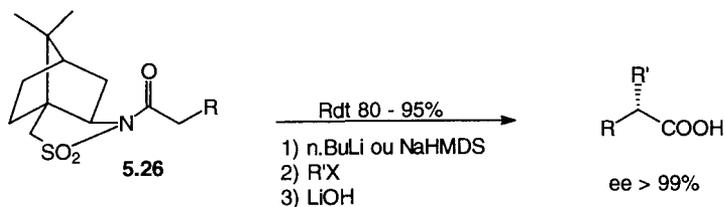


R=Me, Et, i.Pr, t.Bu, Ar

R'CH₂X=MeI, PhCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, MeOCH₂Cl, MeOCOCH₂Br, HC≡CCH₂Br

Figure 5.20.

Les N-acylsultames **5.26** préconisés par Oppolzer [O01, OM02, OM03, OB03, JM01] peuvent également être déprotonés par NaHMDS ou le n.BuLi et alkylés du côté le moins encombré par des halogénures aliphatiques, allyliques, benzyliques, propargyliques ou BrCH₂COOt.Bu avec une excellente sélectivité (Figure 5.21). L'hydrolyse des produits ainsi formés conduit également à des acides α-alkylés chiraux.



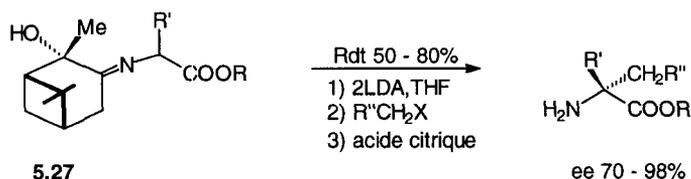
$R = (\text{PhS})_2\text{C}=\text{N}, \text{Ph}_2\text{C}=\text{N}, \text{PhCH}_2, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{Me}, \text{Et}$
 $R'X = \text{MeI}, \text{n.BuI}, \text{i.PrI}, \text{n.C}_5\text{H}_{11}\text{I}, \text{PhCH}_2\text{I}, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}, \text{t.BuOCOCH}_2\text{Br}$

Figure 5.21.

5.2.2.2. Dérivés porteurs de la copule chirale sur un groupe fonctionnel différent

Les imines dérivées d'aminoesters et de cétones ou d'aldéhydes chiraux, ou encore des acétals ou des oxazolidines chiraux de céto- ou d'aldéhydoesters, peuvent induire l'asymétrie lors de l'alkylation des énolates d'esters correspondants.

Parmi les imines des esters de la glycine [W01, TE01, CJ01, EL01, CS02, C02] on peut citer les imines du camphre **1.111** ($R = \text{t.Bu}$ ou menthyle) [W01, ZG04], toutefois difficiles à hydrolyser. Les dérivées des 2-hydroxypinan-3-ones énantiomères **1.112** [W01, TE01, CJ01, EL01, N01] sont plus facilement hydrolysables. Pour obtenir une bonne induction asymétrique, il faut utiliser des esters encombrés **5.27** ($R = \text{i.Bu}$ ou t.Bu), l'alkylation mettant en jeu des agrégats lithiés de structure non définie (Figure 5.22) : la stéréosélectivité de l'alkylation n'est bonne que si les groupes R' et R'' sont de taille suffisamment différente. La réaction peut aussi être effectuée avec les imines de $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ [OR01]. Il est également possible d'introduire le groupe Ph en effectuant l'alkylation par le fluorobenzènechrometri-carbonyle [CJ01]. On peut avoir accès à des α -aminoesters α -dialkylés *via* les imines **5.28** dérivées du sucre **1.103** ($R = \text{Me}, \text{i.Pr}, \text{t.Bu}, \text{i.Bu}$) : l'alkylation s'effectue sur la face la moins encombrée de la molécule ; la stéréosélectivité n'est intéressante qu'avec les bromures benzyliques ou allyliques [C02].



$R' = \text{H}, \text{Me}, \text{n.Pr}, \text{PhCH}_2$
 $R''\text{CH}_2\text{X} = \text{MeI}, \text{n.PrI}, \text{I}(\text{CH}_2)_4\text{I}, \text{PhCH}_2\text{Br}, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$

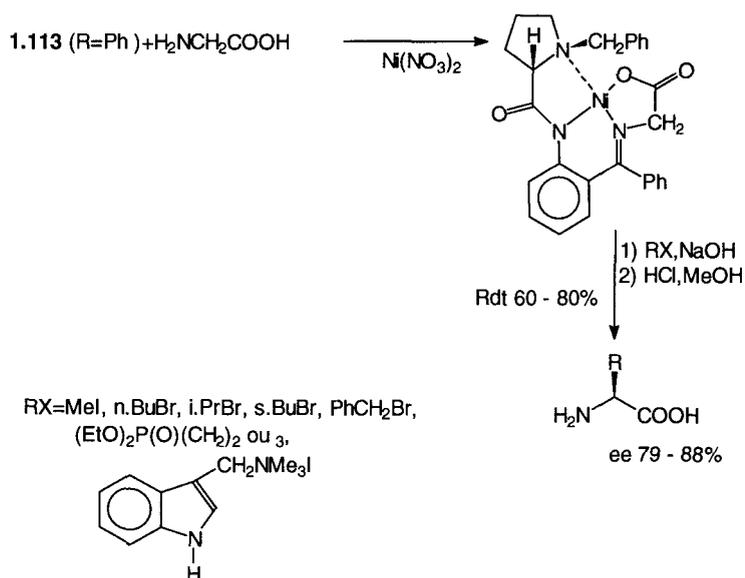


Figure 5.22.

L'alkylation des complexes du nickel formés par action de Ni(NO₃)₂ sur l'imine de la glycine et de la cétone chirale **1.113** s'effectue soit en transfert de phase, soit dans le DMF en présence de soude solide [BB12, SB10] : sous contrôle thermodynamique, il se forme un stéréoisomère prépondérant qui, après traitement par HCl dans le méthanol, donne accès aux acides aminés-(S) (Figure 5.22). La réaction a également été effectuée avec l'imine de l'alanine : l'alkylation n'est sélective (de 80 %) qu'avec PhCH₂Br et CH₂=CHCH₂Br [BB11].

L'introduction de groupements chiraux sur les fonctions aldéhyde ou cétone d'aldéhydo- ou cétoesters peut induire une alkylation stéréosélective : Agami et Couty [AC02] ont effectué la méthylation énantiosélective de **5.29**, via l'oxazolidine chirale **5.30** : le meilleur résultat est observé avec l'ester du menthol, impliquant donc une double stéréodifférenciation (Figure 5.23). Sakai et coll. [KS01] ont alkylé les β-cétoesters **5.31** et **5.32** après protection de la fonction cétonique sous forme de dioxolanes dérivés du (R,R)-cycloheptanediol : les éthers d'énols **5.33** et **5.34** sont obtenus de façon stéréosélective (Figure 5.23).

5.2.2.3. Dérivés porteurs de la copule chirale mettant en jeu le groupement carboxylique et un autre groupement fonctionnel

L'alkylation des α-aminoacides a été menée à bien à -78°C par Schöllkopf et coll. [W01, CS02] via des éthers de lactimes cycliques **1.118** dérivés de la valine (R=i.Pr) ou de la t.leucine (R=t.Bu) qui jouent le rôle d'auxiliaire chiral : on obtient ainsi, après hydrolyse, des α-aminoacides mono- ou dialkylés selon qu'on part d'un composé où R'=H ou Me. Une épimérisation parasite peut

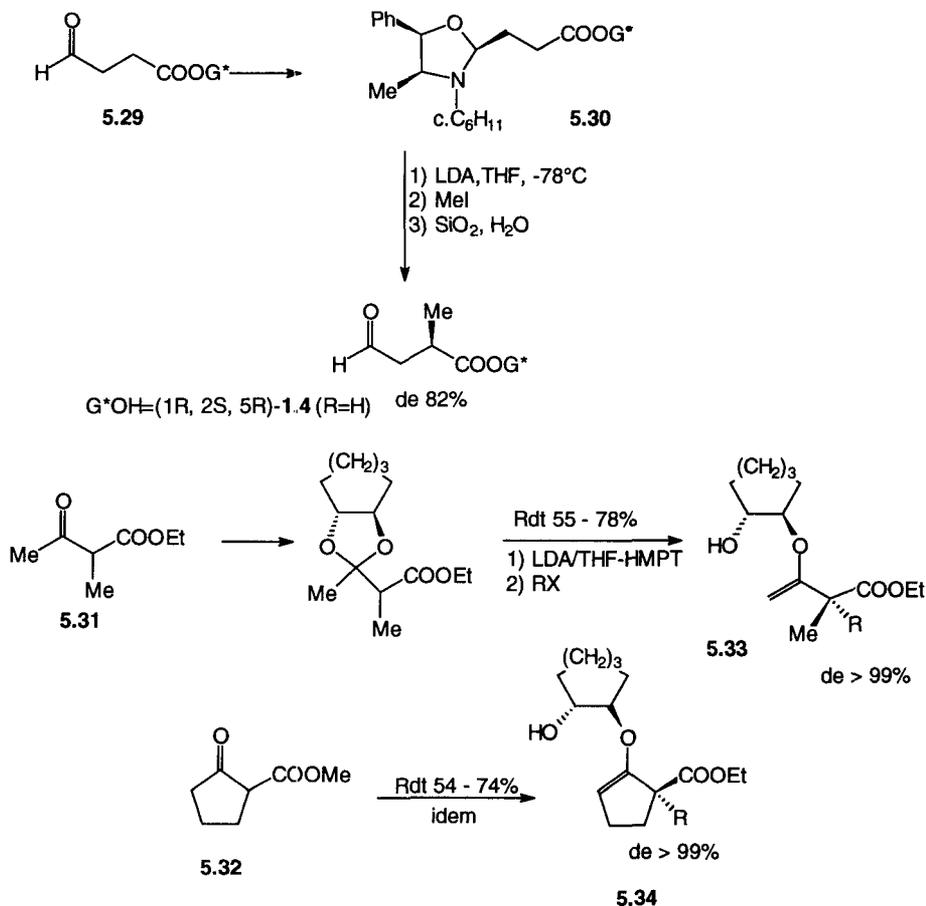
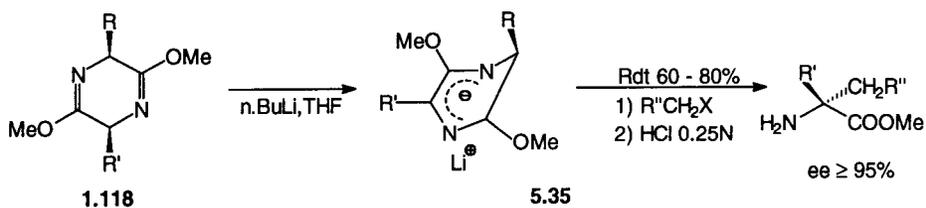


Figure 5.23.

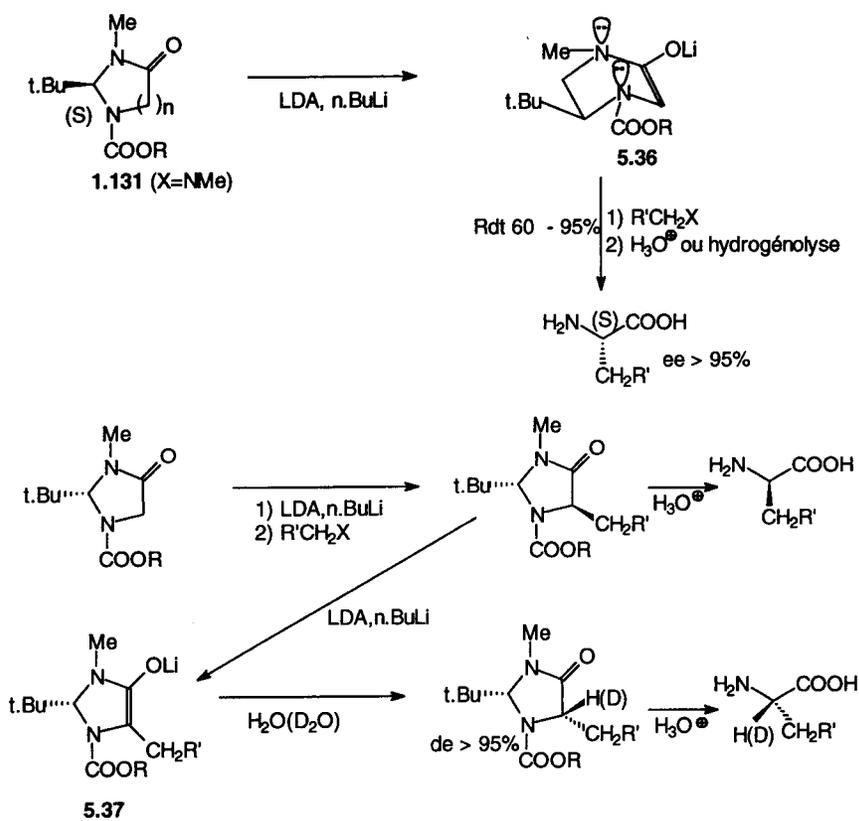
cependant être observée lorsque $\text{R}'=\text{H}$. La déprotonation par $n\text{-BuLi}$ dans le THF et l'alkylation s'effectuent sur le carbone le moins encombré stériquement de **1.118**, conduisant à une espèce anionique **5.35** dont une des faces est encombrée par le substituant, si bien que le réactif électrophile est attaqué par la face la plus dégagée de celle-ci (Figure 5.24).

L'alkylation des anions dérivés des oxazolidinones et des imidazolidinones **1.129** ($\text{X}=\text{O}$ ou NMe) et **1.130** ($\text{X}=\text{NMe}$) mises au point par Seebach et coll. [S01, W01, SD01, SM03, BK01] est extrêmement stéréosélective. Les résultats les plus intéressants sont obtenus à partir des imidazolidinones **1.131** ($\text{X}=\text{NMe}$) N-substituées par des groupements COOt.Bu ou COOCH_2Ph qui sont coupés dans des conditions douces [SD01] : l'alkylation s'effectue sur la face la moins encombrée de l'énolate **5.36** dont l'azote est pyramidalisé (Figure 5.25). La protonation ou la deutériation a lieu sur



R''CH₂X= alk.I, ArCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, HC≡CCH₂Br, t.BuOCOCH₂Br, i.BuOP(O)(Me)CH₂CH₂Cl

Figure 5.24.



R=t.Bu, PhCH₂

R''CH₂X=MeI, EtI, i.BuI, PhCH₂Br, MeOCOCH₂Br, Cl(CH₂)_nCH₂Br

Figure 5.25.

cette même face, d'où la possibilité d'obtenir l'un ou l'autre énantiomère d'un même aminoacide par formation d'un nouvel énolate substitué **5.37** puis protonation (ou deutériation) (Figure 5.25). Des β -aminoacides chiraux peuvent être obtenus à partir de l'analogue à six chaînons **1.131** ($R=Ph, n=2$) [JQ01].

Meyers et coll. [RM01] ont transformé les acides carboxyliques β - ou γ -cétoniques en lactames bicycliques **1.96** ou **1.97** dont les énolates lithiés sont alkylés avec une bonne stéréosélectivité ; néanmoins, lors de l'hydrolyse acide permettant d'obtenir l'acide cétonique α -alkylé, il se produit une épimérisation, si bien que la méthode n'est intéressante que si l'on effectue une seconde énolisation/alkylation. On obtient alors des acides β - ou γ -cétoniques α, α -dialkylés avec une très bonne énantiosélectivité (Figure 5.26). En intervertissant l'ordre d'introduction des halogénures d'alkyle, on a accès à l'un ou l'autre énantiomère d'un même acide, l'introduction du groupe $R''CH_2$ s'effectuant par la face *endo* de l'énolate substitué **5.38** : le degré d'agrégation de l'énolate ne semble pas influencer sur la stéréosélectivité de la réaction et les facteurs sté-

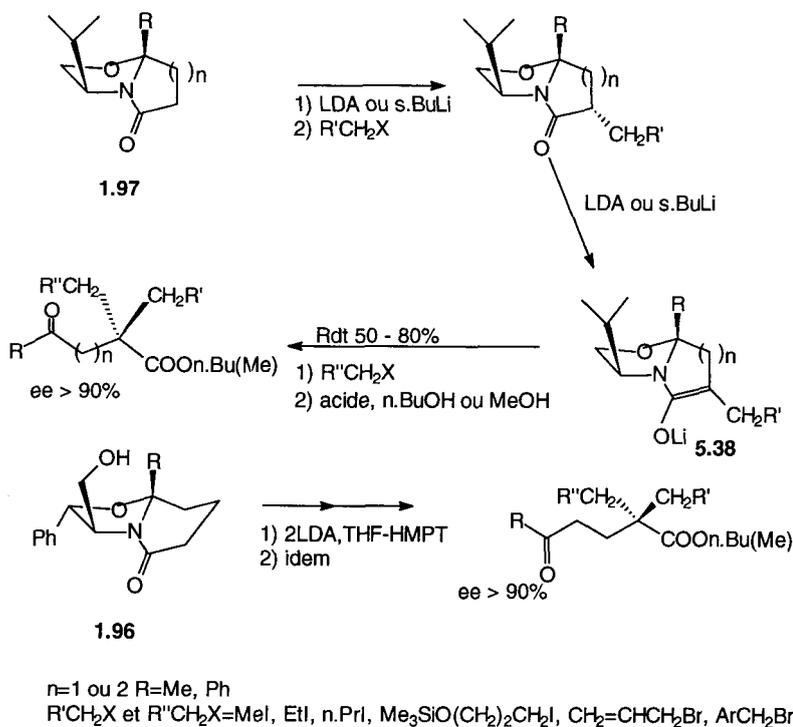


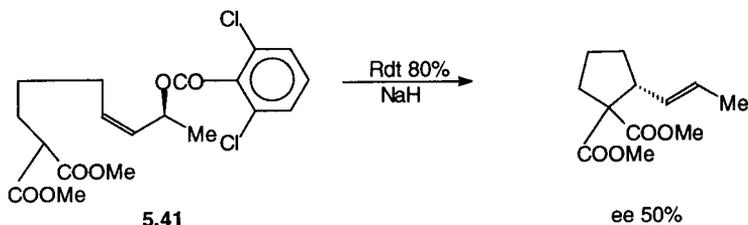
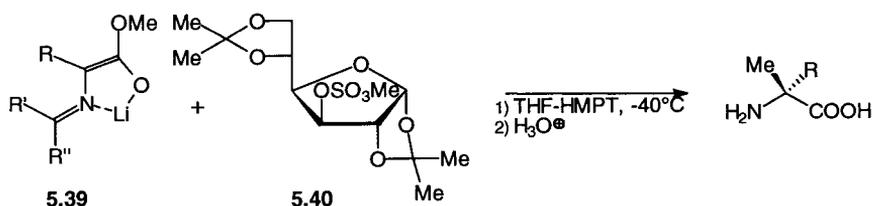
Figure 5.26.

riques, ainsi que la pyramidalisation de l'azote de ces systèmes, pourraient entrer en jeu [RM01]. De plus, le stéréosélectivité de l'étape d'alkylation varie selon que $R'CH_2X$ et $R''CH_2X$ sont introduits en premier ou en second [RM01] : par exemple, l'introduction de $PhCH_2Br$ en premier et de MeI en second conduit à une diastéroselectivité moins intéressante que l'ordre inverse ($R=Me$, de 46 % vs 94 %). L'emploi de **1.96**, préconisé dans certains cas quand $n=2$, conduit à des résultats comparables [RM01]. Le réactif alkylant peut être l'oxyde d'éthylène qui conduit ainsi à des esters β - ou γ -cétoniques où $CH_2R''=CH_2CH_2OH$.

5.2.2.4. Copule chirale portée par l'agent alkylant [CO2, W01]

Un résultat intéressant basé sur cette approche est la méthylation énantiosélective d'énolates d'imines d'aminoesters **5.39** par un sulfonate de sucre **5.40** dans le THF-HMPT proposé par Duhamel et coll. Néanmoins, les excès énantiomériques observés après hydrolyse de l'imine ne dépassent pas 76 % (Figure 5.27).

Stork et Schoofs [SS08] ont effectué une substitution allylique intramoléculaire impliquant un transfert de chiralité à partir du dérivé malonique **5.41** : le composé cyclisé est toutefois obtenu avec un médiocre excès énantiomérique (Figure 5.27). Plus récemment, Seyden-Penne et coll. [SS09] ont réalisé l'alkylation de l'énolate du phénylacétate de t.butyle par un bromure allylique porteur d'un groupe ester chiral **5.42** en présence de HMPT : la réaction est régio- et stéréosélective ; après réduction par LAH, le diol correspondant est obtenu avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.27).



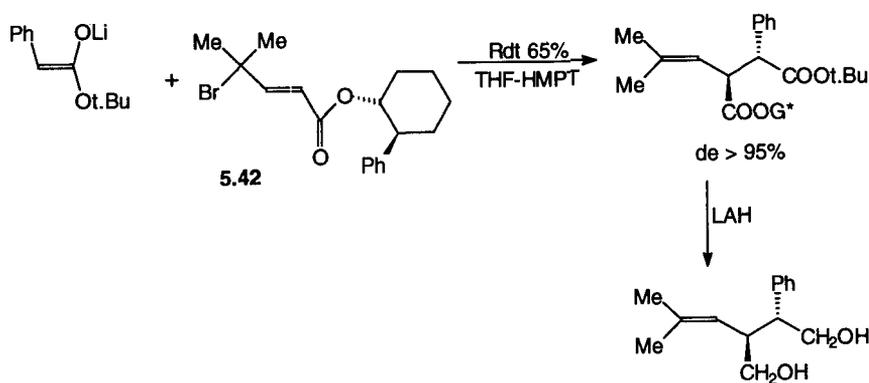
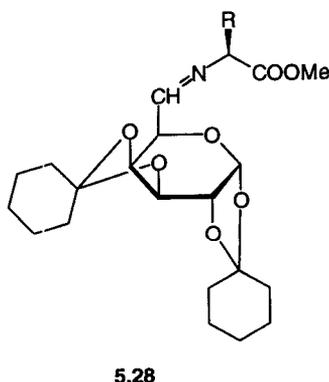
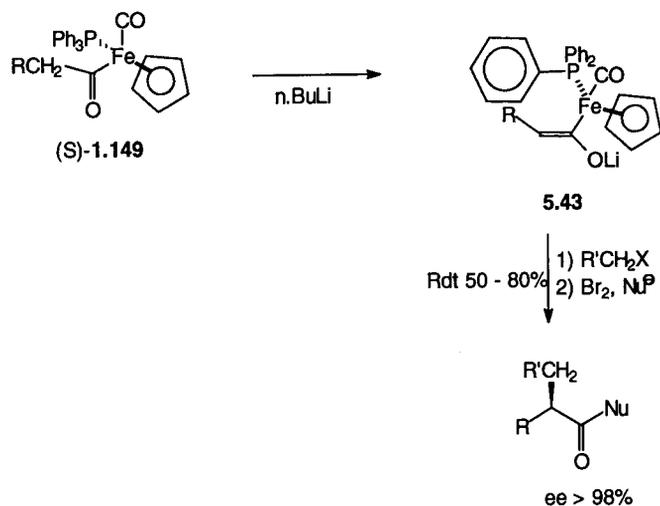


Figure 5.27.



5.2.3. Alkylations d'énolates d'acylcomplexes du cyclopentadiène fercarbonyle [D01]

Les énolates lithiés des complexes d'acylfercarbonyle **1.149**, étudiés par Davies et coll., sont engendrés par action du $n\text{-BuLi}$. Leur structure a été étudiée par spectroscopie : leur conformation **5.43** est telle qu'un des noyaux aromatiques du groupe Ph_3P se situe sur leur face arrière, si bien que cet encombrement stérique induit l'alkylation par la face avant. La dialkylation n'est pas possible lorsque le carbone en α du carbonyle est secondaire (Figure 5.28). Si le groupement alkyle introduit porte une fonction alcool ou amine, on observe une réaction intramoléculaire lors de la coupure de la copule chirale [DP01] (Figure 5.29). Selon qu'on utilise le complexe (R)- ou (S)-**1.149**, on obtient chaque stéréoisomère avec une excellente sélectivité. Les complexes **1.149** où $\text{R}=\text{t-BuOCOCH}_2$ subissent l'alkylation en α - du groupe ester et non en α - du carbonyle ; l'alkylation s'effectue, comme précédemment, sur la face opposée au groupe Ph_3P [D01].



R=Me, Et, n.Pr, i.Pr, CH₂=CHCH₂, PhCH₂, Me₃Si
 R'CH₂X=MeI, EtI, n.C₅H₁₁I, MeOCOCH₂Br, t.BuSCH₂Br, PhCH₂Br, CH₂=CHCH₂Br

Figure 5.28.

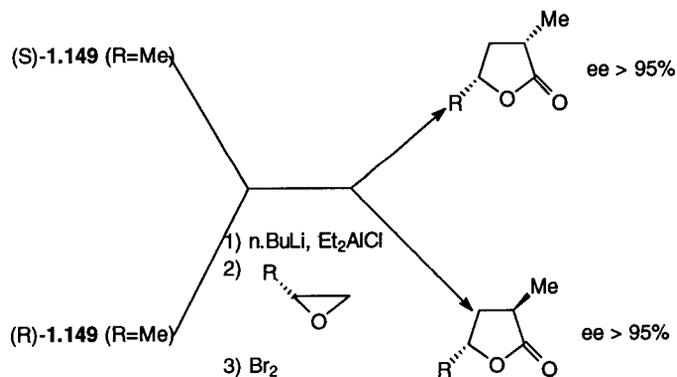


Figure 5.29.

5.3. ALKYLATIONS CATALYSÉES

Etant donné le pK_a des monocétones et des monoesters (≥ 25), les alkylations catalysées soit par des bases chirales soit par des complexes du palladium porteurs de ligands chiraux, mettent en jeu des composés disubstitués par des grou-

pements électroattracteurs de pKa inférieur à 17 tels que les β -dicétones, les β -cétoesters, les cyanoesters, les malonates, les esters α -sulfonylés, les benzylcétones, etc., ou leurs énolates alcalins.

5.3.1. Alkylations catalysées par des sels d'ammonium d'alcoïdes du quinquina [T01, W06]

Les premiers résultats concluants dans ce domaine sont ceux de Dolling et coll. du groupe Merck qui ont mené à bien la méthylation énantiosélective de l'indanone **5.44** en transfert de phase, le catalyseur le plus efficace étant le bromure de cinchoninium **5.45** ($R=H, R'=CF_3$): cette méthode a fait l'objet d'un développement industriel [K02, C01]. L'alkylation de l'énolate correspondant, sous forme de paire d'ions rigidifiée **5.46** grâce à une liaison hydrogène, s'effectue du côté le moins encombré stériquement (Figure 5.30). Des alkylations d'oxindoles par $ClCH_2CN$ ont pu être réalisées dans des conditions analogues [LW03]. L'imine **5.47** du glycinate de t.butyle a été également alkylée par O'Donnell et coll. dans ces conditions en présence de **5.45** ($R=MeO$ ou

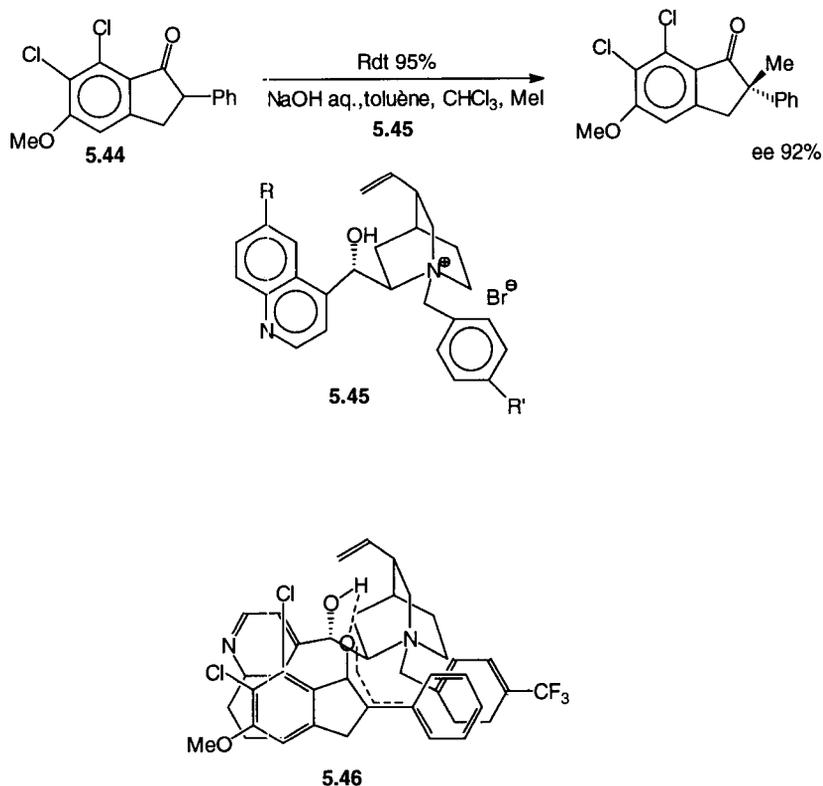


Figure 5.30.

H,R'=H) : l'énantiosélectivité de ces réactions ne dépasse pas 70 % mais la cristallisation du racémate permet d'obtenir aisément, dans le filtrat, un précurseur d'acide chiral avec un excès énantiomérique de 98 % [W01, C01]. L'autre énantiomère peut être obtenu en utilisant comme catalyseurs les bromures d'ammonium isomères **5.48** (Figure 5.31). Une approche par modélisation moléculaire a permis d'étayer l'interprétation précédente [LC03]. La préparation d' α -aminoesters α , α -dialkylés par une méthode analogue donne cependant des résultats moins satisfaisants [OW03].

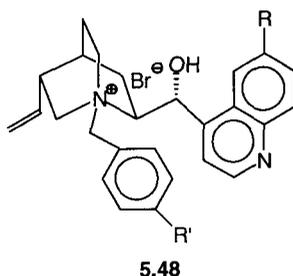
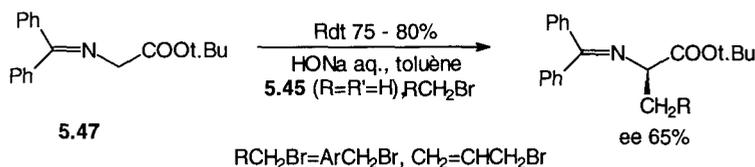


Figure 5.31.

5.3.2. Alkylations d'énolates catalysées par les complexes du palladium

L'alkylation des anions stabilisés des malonates et des composés parents, catalysée par des complexes du Pd(0), a été développée par Tsuji et coll., Trost et coll. [N01, G04, WS01]. L'introduction de ligands chiraux sur le palladium a donc été entreprise pour induire l'asymétrie [B06, G04, OC01, B04, M06]. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus en utilisant un petit nombre de diphosphines chirales : ainsi, Bosnich a effectué l'alkylation du malonate d'éthyle sodé par les acétates allyliques **5.49** (R=H ou Ph) en présence de chira-phos **3.37** (n=0) avec un très bon excès énantiomérique [A04, YS01, OC01, TH01]. Les ferrocénylphosphines de Hayashi **3.42** (R=(HOCH₂)₂CH) induisent également d'excellentes énantiométries à -60°C [SI04]. Néanmoins l'alkylation par des dérivés dissymétriques tels que PhCH(OAc)CH=CHMe n'est pas régiosélective. Le mécanisme de la réaction implique la formation de complexes

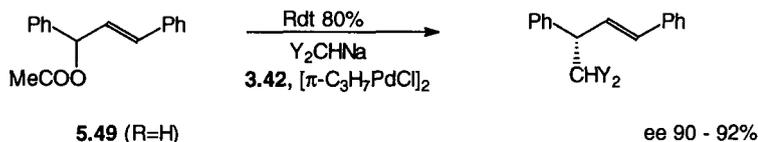
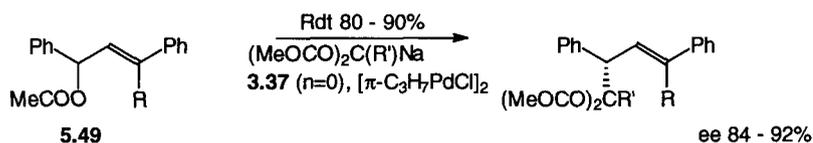
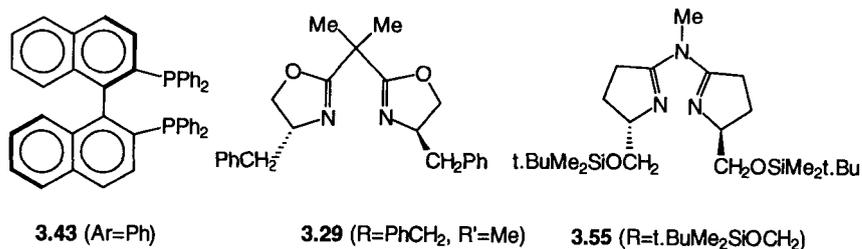


Figure 5.32.



de π -allylpalladium chiraux : ceux-ci sont attaqués à l'opposé du palladium par le nucléophile mou, étape où s'effectue vraisemblablement la stéréosélection ; l'interaction avec le ligand chiral est donc limitée [M06, OC01]. C'est pourquoi la plupart des phosphines chirales sont peu efficaces en allylation asymétrique. Hayashi et Ito ont proposé une interaction secondaire entre un des groupes hydroxyles du ligand chiral qu'ils ont préconisé et le nucléophile, ce qui rigidifie le système, d'où l'énantiosélectivité élevée qui est observée [SI04] (Figure 5.33).

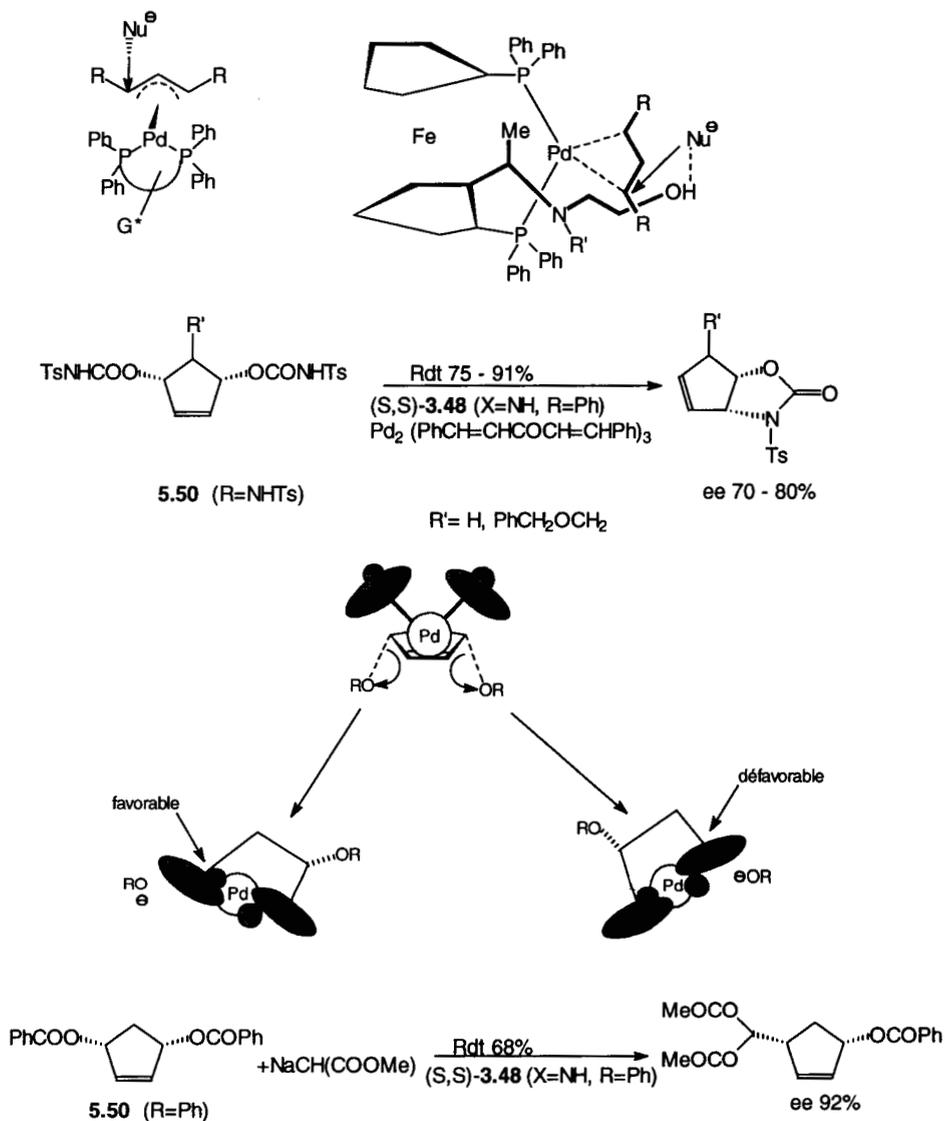


Figure 5.33.

La binap **3.43** ($\text{Ar}=\text{Ph}$) a également été préconisée comme ligand du palladium lors d'allylations de malonates par **5.49** ($\text{R}=\text{H}$) : les excès énantiomériques observés varient notablement selon la nature du substituant R' du malonate : ils ne sont bons que si $\text{R}'=\text{NHCOMe}$ ou NHCOCF_3 ou encore lors de l'allylation de l'acétylacétone [YS01]. L'introduction d'éthers-couronne sur un substituant de

l'azote de **3.42** a été suggérée par Ito et coll. [SN03, SI04] afin de rigidifier l'état de transition lors de l'attaque du complexe π -allylique par les énolates potassés de β -dicétones par interaction métal-éther-couronne : l'allylation est accélérée et conduit à l'énantiomère opposé à celui obtenu avec **3.42** ($R=(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}$) ; les énantiosélectivités observées ne sont toutefois pas excellentes (70 %) [SN03].

L'allylation par des complexes de π -allylpalladium d'imines d'esters de la glycine **5.47** en présence de ligands chiraux n'a pas conduit à une énantiosélectivité suffisamment élevée [CO01], sauf si la réaction est effectuée à partir d'esters d'alcools chiraux [GK02].

Trois ligands azotés ont été également employés lors de l'allylation asymétrique du malonate de méthyle par **5.49** ($R=\text{H}$) : les composés hétérocycliques **3.29** ($R=\text{PhCH}_2, R'=\text{Me}$), **3.52**, **3.55** ($R=\text{t.BuMe}_2\text{SiOCH}_2$) [LU01, MU03] et la spartéine **2.57**. Les réactions effectuées en présence de $\text{MeC}(\text{OSiMe}_3)=\text{NSiMe}_3$ comme base, catalysées par **3.29** ou **3.55**, conduisent au produit attendu (ee 88-93 %, Rdt 97 %) [LV01] ; en présence d'un catalyseur $[\text{Pd}(\eta_3\text{C}_3\text{H}_7)_2.57]$ PF_6 on forme le même composé (ee 75 %, Rdt 77 %). D'autres acétates allyliques peuvent être utilisés mais, là encore, la réaction n'est pas régiosélective quand on utilise des dérivés dissymétriques [T03].

Récemment, Trost et coll. [TV02, TL01] ont envisagé la réaction de systèmes allyliques cycliques achiraux où il ne se pose pas de problème de régioisomérisation et où l'énantiosélection s'effectue lors de la formation du complexe π -allylique : dans un premier temps, ces auteurs ont étudié l'allylation intramoléculeaire des carbamates **5.50** ($n=1$, $R=\text{NHAr}$) catalysée par des complexes de Pd(0) dont les ligands sont des diphosphines chirales **3.48** (Figure 5.33). Parmi les nombreuses diphosphines examinées, ce sont les amides **3.48** ($X=\text{NH}, R=\text{Ph}$ ou $R,R=(\text{CH}_2)_4$) qui ont conduit aux meilleurs résultats : la rigidité du ligand diminue le nombre de conformères envisageables pour le complexe bidenté du palladium ; les deux énantiomères de **3.48** étant disponibles, on a ainsi accès à l'une ou l'autre oxazolidinone. La sélectivité observée est interprétée par l'intervention d'interactions stériques entre le ligand chiral et le cycle du substrat lors de la rupture de la liaison C-O *pro-R* ou *pro-S* (Figure 5.33). La méthode a été étendue à l'allylation intermoléculeaire de l'anion du malonate de méthyle par **5.50** ($R=\text{Ph}$) : en présence de ligand (S,S)-**3.48** ($X=\text{NH}, R=\text{Ph}$), on obtient le monomalonate attendu avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.33). La même sélectivité est observée avec les anions de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione, de $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ et des amines [TV02, TL01].

5.4. ALKYLATIONS D'ANIONS DE SULFOXYDES ET DE SULFOXIMINES CHIRAUX [S04]

Les réactions d'alkylation d'anions lithiés en α de sulfoxydes ou de sulfoximines chiraux sont en général peu stéréosélectives sauf si un autre groupe fonctionnel tel qu'un hydroxyle [S04] ou un groupe nitro [TM03] sont introduits dans la molécule. Ainsi, les β -hydroxysulfoxydes chiraux **5.51** et **5.52** sont alkylés par les iodures primaires avec une bonne stéréosélectivité : la configuration du groupe OH détermine celle du groupe alkylé qui est introduit en position *anti* (Figure 5.34) : des réactions ultérieures permettent la coupure de la copule chirale et l'obtention de molécules présentant un bon excès énantiomérique [S04].

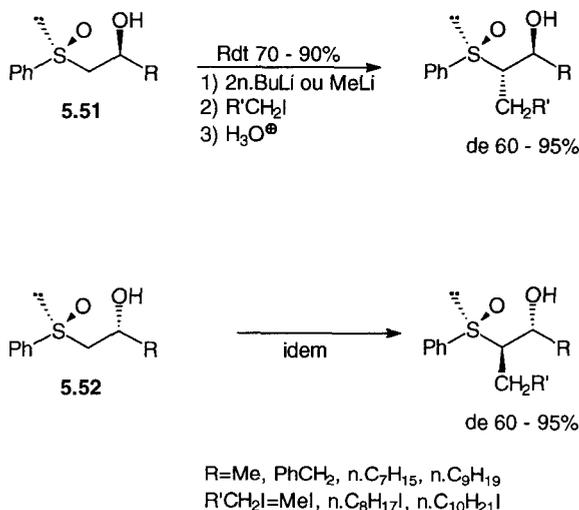


Figure 5.34.

5.5. RÉACTIONS D'ÉNOLATES AVEC DIVERS ÉLECTROPHILES : HALOGÉNATION, AMINATION, ACYLATION, OXYDATION

5.5.1. Réactions d'énolates porteurs d'une copule chirale

La fluoruration des énolates lithiés dérivés d'oxazolidinones **5.53** par le N-fluorobenzène-disulfonimide a été récemment réalisée par Davis et Han [DH02] avec un très bon résultat : après coupure de la copule chirale par LiBH₄, on forme des α -fluoroalcools avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.35). Evans et coll. ont étudié l'halogénéation des énolates de **5.24** : ces auteurs ont mis au point des conditions particulièrement sélectives de bromuration de ces carboximides par le NBS en substituant aux énolates lithiés les énolates de bore correspondants **5.54** (Figure 5.35). Par action de l'azidure de tétraméthylguanidinium sur le bromure, on a accès à un précurseur d'acide aminé avec une excellente sélectivité,

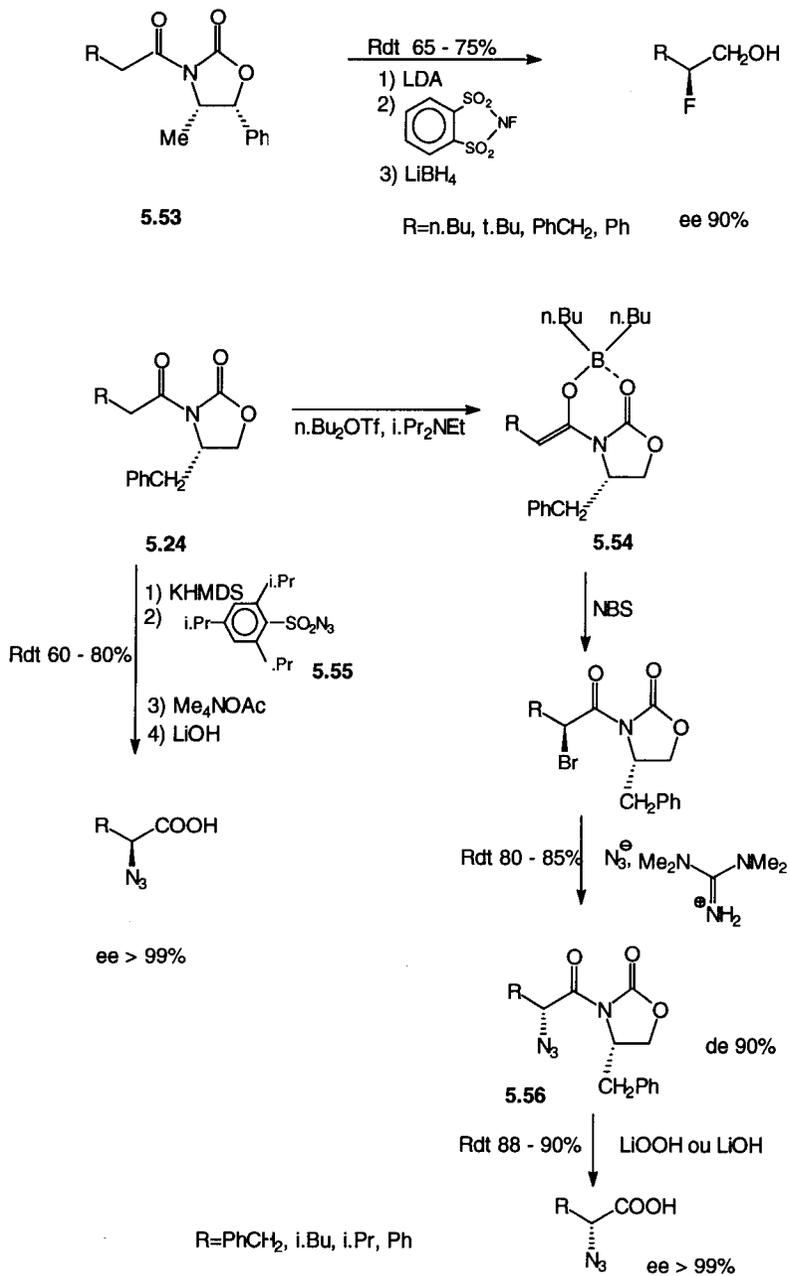


Figure 5.35.

sauf quand R=Ph [EB03]. Le transfert direct d'azidure sur l'énolate de potassium de **5.24** peut s'effectuer par action de l'azidure de trisyle **5.55** suivie de décomposition du triazène par Me₄NOAc [EB03, EE01]. Les azidoacyloxazolidinones **5.56** et leurs épimères sont purifiés puis hydrolysés en acides α -azidures précurseurs d'acides aminés avec un excellent ee (Figure 5.35). Cette méthode a été appliquée par Denmark à la synthèse d'acides α -aminophosphoniques énantiomériquement enrichis [DC02]. Toutes ces réactions s'effectuent sur la face la moins encombrée des énolates.

Une autre méthode d'amination des énolates lithiés de **5.24** proposée simultanément par Evans et coll. [AT02, EB02, W01] et Vederas et Trimble [AT02, TV01, W01] consiste à les faire réagir avec le diazodicarboxylate de t.butyle t.BuOCON=NCOOt.Bu : l'hydrazinodicarboxylate précurseur de **5.57** est formé très préférentiellement *via* un état de transition **5.58** impliquant la chélation du lithium par un des azotes de l'électrophile et un encombrement stérique minimal. La copule chirale est coupée par transestérification par PhCH₂OLi, l'action de CF₃COOH puis l'hydrogénation en présence de nickel de Raney conduit aux aminoesters avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.36). Oppolzer et

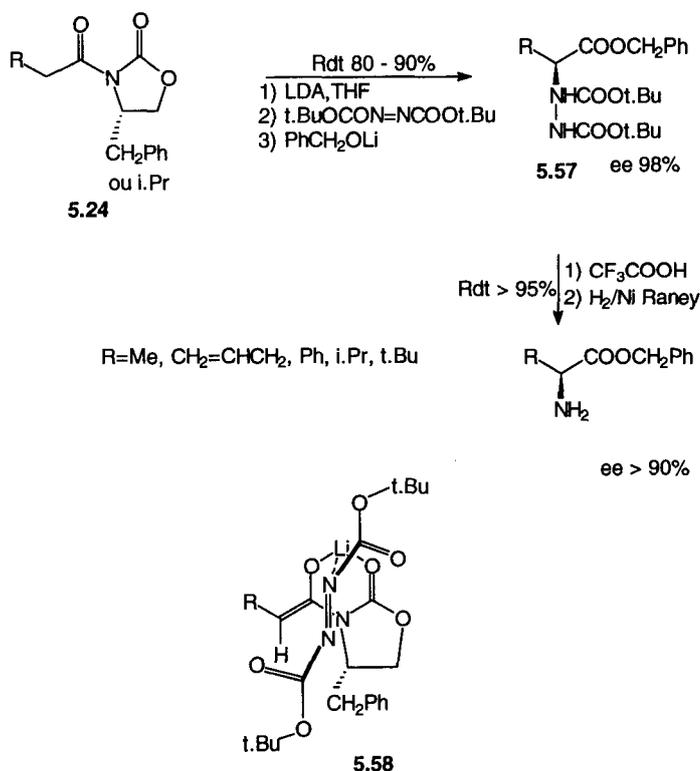


Figure 5.36.

Tamura [OT01, OT05] ont utilisé comme réactif électrophile le 1-chloro-1-nitrosocyclohexane : à partir des acylsultames **5.59**, on obtient ainsi, après hydrolyse et réduction par le zinc de l'hydroxylamine ainsi formée, puis coupure de la copule chirale par LiOH, des α -aminoacides avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.37) : la stéréosélectivité de la réaction implique la formation d'un énolate Z chélaté **5.60** qui est attaqué par l'électrophile sur la face opposée au doublet de l'azote (Figure 5.37).

L'acylation des énolates lithiés de **5.24** ou **5.25** par les chlorures d'acides MeCOCl ou PhCOCl est hautement diastéroselective (de > 90 %) [E02], tout comme l'acylation par ClCOOMe des énolates d'hydrazones dérivées de la Samp ou de la Ramp **1.80** [EZ01] ou leur piégeage par MeNCS [HG01].

L'oxydation des énolates sodiques des acyloxazolidinones **5.24** et **5.25** a été réalisée par action d'une oxaziridine [DS03] ; celle-ci s'effectue sur la face la moins encombrée de l'énolate et, après coupure de la copule chirale, on forme des α -hydroxyesters avec un excellent excès énantiomérique [DC03] (Figure 5.37). Des résultats analogues sont obtenus à partir des hydrazones dérivées de la Samp et de la Ramp **1.80** [DC03] (Figure 5.37). Pour sa part, Oppolzer [O01] a réalisé l' α -hydroxylation énantiosélective des énolates potassés des esters **5.16** par MoO₅ en présence de pyridine et de HMPT : l'hydroxylation s'effectue sur la face la moins encombrée de l'énolate Z (Figure 5.37).

5.5.2. Réactions d'énolates alcalins prochiraux avec des électrophiles chiraux : oxydation, amination, acylation

L'oxydation d'énolates alcalins par les oxaziridines a été étudiée par Davis et coll. [DS03, DW03, DC03] : en utilisant des camphresulfonyloxaziridines **2.90** (X=H,Cl,OMe), on peut effectuer l'oxydation asymétrique d'énolates alcalins de cétones prochiraux, les oxydations d'énolates Z donnant de meilleurs résultats que celles d'énolates E (Figure 5.38). Selon la configuration de l'oxaziridine de départ, on a accès à chaque α -hydroxycétone énantiomère [DS04, DC03, DW02]. Cette méthode a été appliquée notamment à la synthèse de l' α -hydroxy-tétralone **5.61**, précurseur d'antibiotiques de la série des anthracyclines [DK01] : dans ce cas l'oxaziridine **2.90** (X=OMe) donne, à partir de l'énolate lithié, l'excès énantiomérique le plus élevé. Selon les cas, l'énolate sodique et **2.90** (X=Cl) ou l'énolate lithié et **2.90** (X=OMe) donnent les résultats les meilleurs, ce qui est pour le moment difficile à rationaliser. De même, l'oxaziridine **2.90** (X=H) est le réactif de choix pour oxyder sélectivement l'énolate sodique de PhCOCH₂Ph [DW03]. Cependant, les oxydations d'énolates d'esters et d'amides ont, jusqu'ici, conduit à des sélectivités moyennes.

Oppolzer et coll. [OT06] ont mis au point un réactif d'amination asymétrique **5.62** à squelette du camphre qui réagit très sélectivement avec les énolates de zinc d'éthylcétones de configuration Z. La structure du réactif a été déterminée par cristallographie de rayons X : l'approche du groupe N=O, chélaté au zinc, est dirigée sur une des faces de la molécule, la présence du groupe SO₂NR₂ empêche

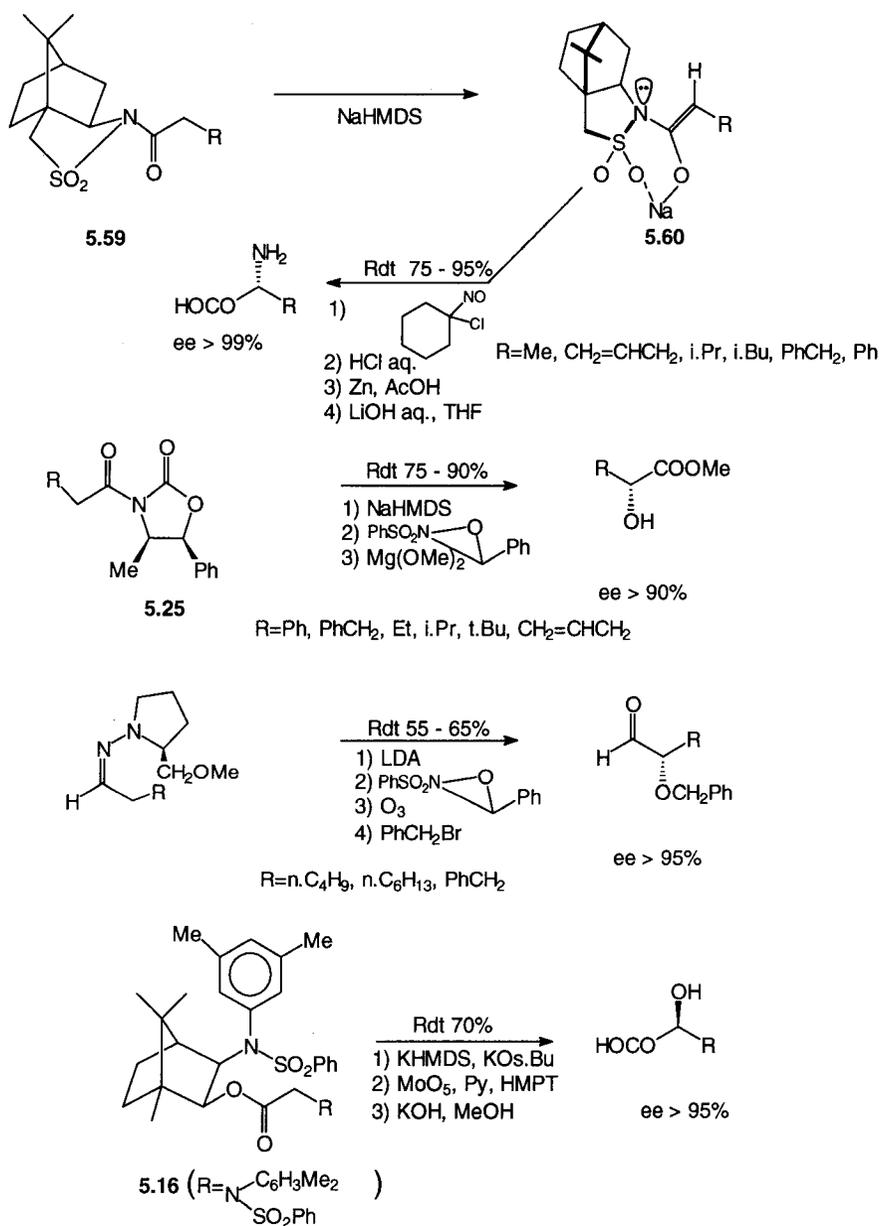


Figure 5.37.

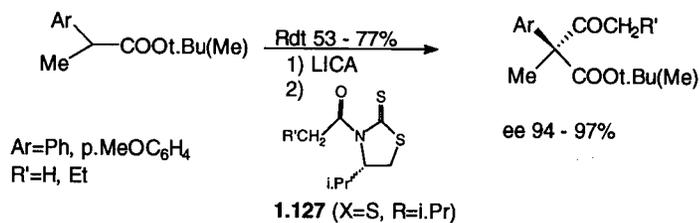
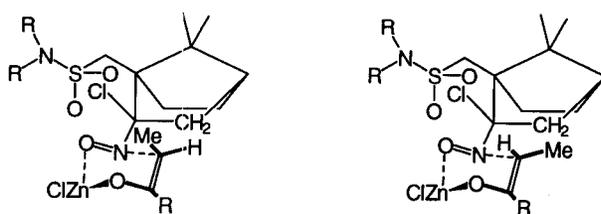
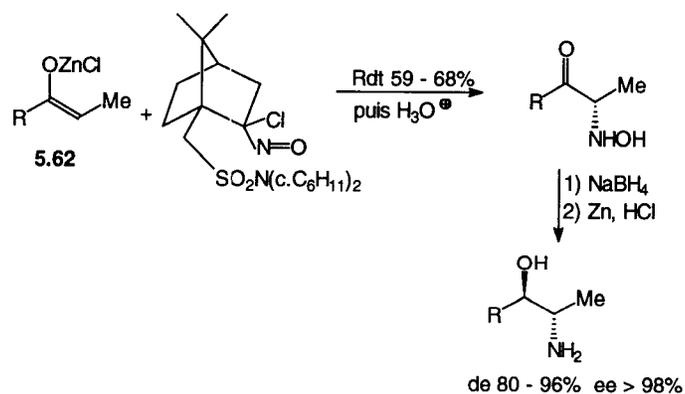
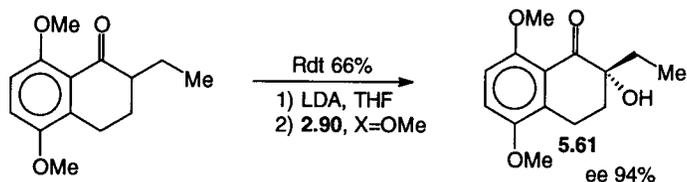
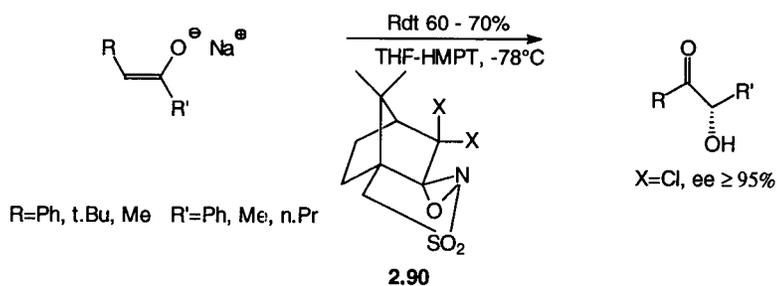


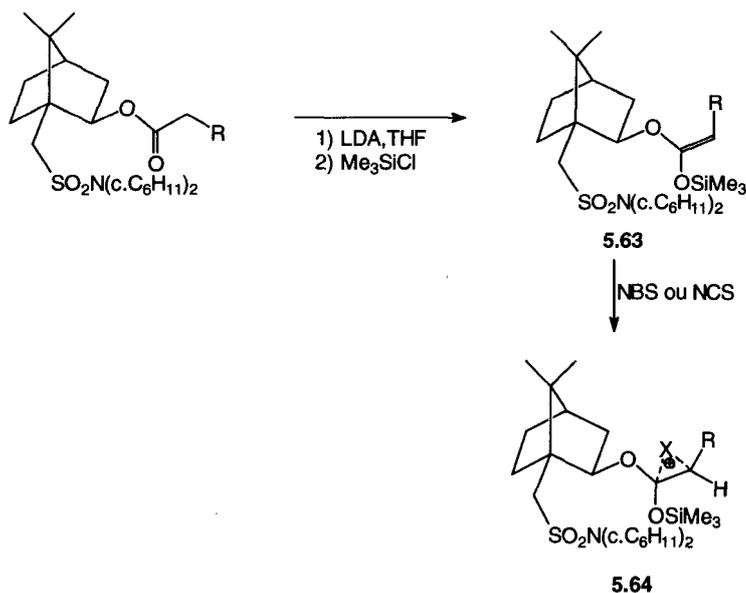
Figure 5.38.

chant celle de l'autre face (Figure 5.38). L'approche des énolates E souffre de répulsions avec le squelette du réactif, d'où les résultats décevants observés avec ces espèces. L'hydrolyse de la copule chirale conduit à l'hydroxylamine correspondante, précurseur d'aminoalcools *anti*, avec une très bonne pureté énantiomérique (Figure 5.38).

Nagao et coll. [NH01] ont acylé des énolates d'esters prochiraux au moyen de N-acétyl- ou de N-propionylthiazolidinethiones **1.127** (X=S,R=i.Pr,R'=H ou Et) : des β -cétosters α,α -disubstitués sont obtenus avec un excellent excès énantiomérique à condition que l'un des substituants soit aromatique (Figure 5.38) ; si les deux substituants sont aliphatiques, la sélectivité est faible.

5.6. RÉACTIONS D'ACÉTALS DE CÉTÈNES : HALOGÉNATION, AMINATION, ACÉTOXYLATION

Les E-acétals de cétènes sont préparés par déprotonation cinétique des esters par la LDA dans le THF, suivie de O-silylation, le plus souvent par Me_3SiCl [OH01, MW08, OH03] ; Oppolzer et coll. [O01] ont ainsi engendré *in situ* les triméthylsilylacétals de cétènes E-**5.63** à partir d'un des alcools **1.10** énantiomères. L'addition de NBS ou de NCS à ces composés s'effectue sur la face la moins encombrée pour conduire à un ion halonium **5.64**, précurseur d'un α -haloester **5.65** formé avec une diastéréosélectivité élevée. Par réduction, on obtient des halohydrines avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.39). Comme précédemment, par action de NaN_3 , on peut avoir accès aux précurseurs des α -aminoacides correspondants avec inversion de configuration.



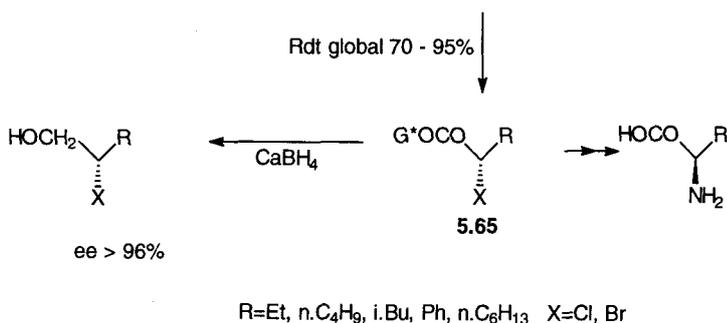


Figure 5.39.

Les α -aminoacides peuvent également être obtenus par action sur **5.63** de $t\text{-BuOCON=NCOOt.Bu}$ en présence de $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ à -78°C : l'électrophile est également introduit sur la face la moins encombrée de l'acétal de cétène ; un traitement analogue au précédent, suivi d'une hydrolyse, conduit aux aminoacides de configuration opposée à ceux formés à partir des dérivés halogénés (Rdt 60-90 %, ee > 95 %). Des résultats comparables ont été obtenus par Gennari et coll. [W01, O01] en effectuant la même séquence sur les triméthylsilylacétals de la N-méthyléphédrine.

Le traitement des acétals de cétènes **5.63** par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en présence de $\text{NEt}_3\cdot\text{HF}$ [O01] conduit, *via* l'intermédiaire **5.66** résultant de l'attaque du plomb sur la face la moins encombrée, aux α -acétoxyesters **5.67** avec une excellente diastéréosélectivité ; leur hydrolyse mène à des α -hydroxyacides chiraux avec un excellent excès énantiomérique (Figure 5.40).

Les dérivés O-silylés des oxazolidinones d'Evans **5.68** sont alkylés par le fluoroborate de 1,3-dithiényum **5.69** ou sulfénylés par PhSCl avec une bonne sélectivité quand les substituants du silicium sont suffisamment volumineux [AP02] (Figure 5.41).

5.7. RÉACTIONS DE FRIEDEL ET CRAFTS ET RÉACTIONS APPARENTÉES

La réaction des phénols avec les glyoxylates d'alkyle catalysée par les acides de Lewis conduit, régiosélectivement, à des esters 2-hydroxymandéliques : en utilisant les glyoxylates d'alcools chiraux **1.27**, Bigi et coll. ont obtenu ces α -hydroxyesters **5.70** avec une excellente diastéréosélectivité [BC01, BC08] ; selon la nature de l'auxiliaire chiral, menthol (**1.4**, R=H) ou phenmenthol (**1.4**, R=Ph), la réaction nécessite ou non la présence d'un acide de Lewis chiral (Figure 5.42).

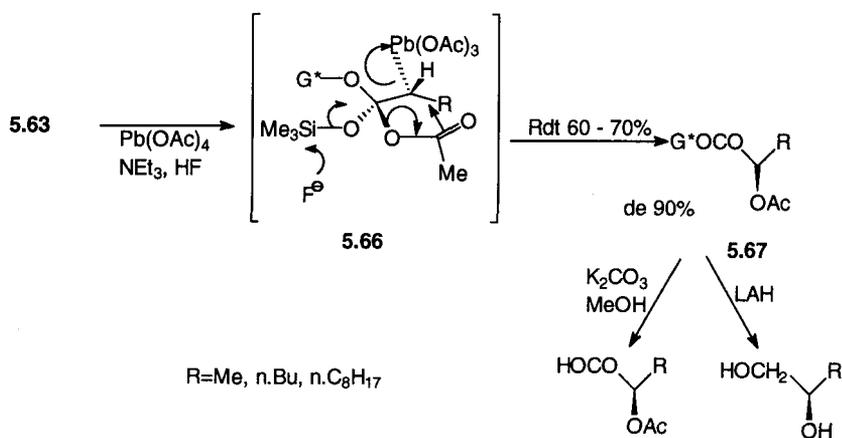


Figure 5.40.

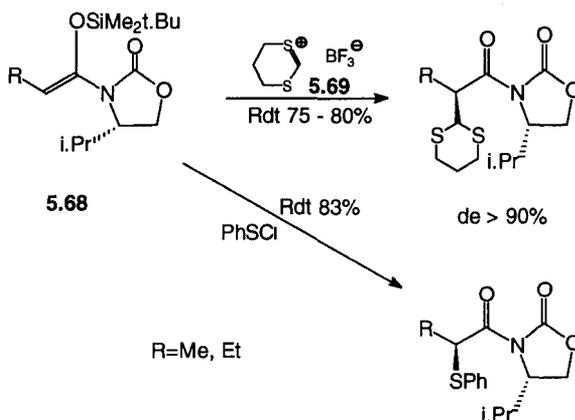


Figure 5.41.

Les complexes du butadiènefercarbonyle ou d'arènechromcarbonyle convenablement fonctionnalisés permettent d'engendrer des carbocations stabilisés par le métal de transition [WS01]. Il était donc tentant d'envisager d'effectuer des réactions de ces carbocations formés à partir de complexes chiraux : de nombreux essais se sont montrés trop peu sélectifs [TT01, F01, G01]. Néanmoins, la cyclisation intramoléculaire de complexes de chrometricarbonyle de dérivés de l'éphédrine tels que **5.71** conduit uniquement, après décomplexation, aux tétrahydroisoquinoléines *cis* **5.72** : l'ionisation s'effectue avec participation du groupe $Cr(CO)_3$ et la cyclisation a lieu sur la face la moins encombrée de l'ion

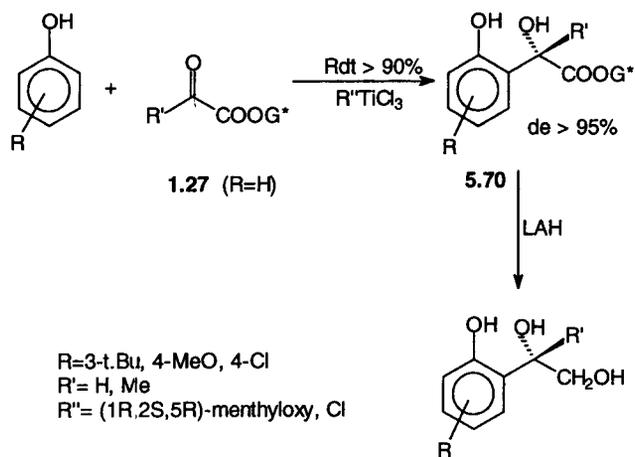


Figure 5.42.

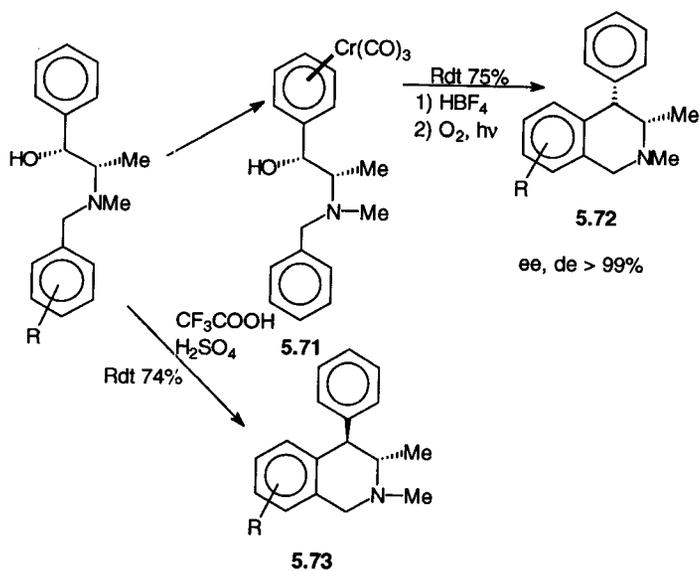


Figure 5.43.

carbonium de configuration stable. Au contraire, la cyclisation sans complexation conduit à l'isomère *trans* 5.73, thermodynamiquement le plus stable (Figure 5.43) [D02, S09].

Additions aux groupes C=O et C=N

L'attaque des groupements C=O et C=N par les nucléophiles implique souvent l'assistance électrophile par coordination des électrons n de l'oxygène ou de l'azote avec un acide de Lewis qui peut être le métal ou le cation associé au réactif nucléophile, un acide de Lewis ajouté en quantité stœchiométrique ou catalytique ou encore un catalyseur métallique. L'assistance électrophile provoque l'abaissement de l'orbitale π^* , la plus basse vacante, de l'électrophile et diminue la différence d'énergie entre les orbitales frontière des deux partenaires. L'attaque nucléophile s'effectue selon un angle d'approche voisin de 109° afin de diminuer le recouvrement en opposition de phase BV/HO et les interactions avec les paires libres de l'oxygène (§ G.2.1), de façon à minimiser les répulsions stériques ou polaires. Comme dans le cas des alkylations, la rigidification des systèmes réactifs est un facteur favorable, tout comme les interactions de transfert de charge, de recouvrement π , etc. (voir le chapitre « Généralités »).

6.1. RÉDUCTION PAR LES HYDRURES ET LES BORANES

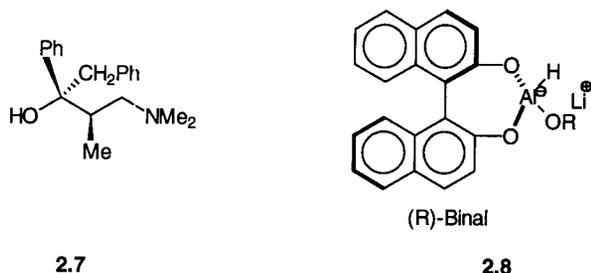
[S07, NN01, M02, BR03, S15]

Selon que la réduction est effectuée par un alumino- ou un borohydrure tétracoordiné ou par un alane ou un borane tricoordiné, le mécanisme de la réduction implique que l'induction asymétrique sera déterminée soit lors de l'attaque nucléophile par l'hydrure, soit lors de la coordination du carbonyle ou du groupe imine par le réactif qui se comporte essentiellement comme un acide de Lewis, coordination préalable au transfert d'hydrure. De plus, lorsque le substrat à réduire est porteur d'un groupe fonctionnel apte à chélater soit le métal associé aux alumino- ou borohydrures soit un sel métallique ajouté dans le milieu, le transfert d'hydrure, même à partir d'un réactif tétracoordiné, se fera sur le système chélaté, rigidifié.

6.1.1. Réduction d'aldéhydes et de cétones non fonctionnalisés et α -insaturés

La réduction asymétrique des composés carbonylés non fonctionnalisés ou α -insaturés s'effectue soit au moyen d'alcoxyalumino- ou borohydrures porteurs de substituants chiraux, soit par action de boranes chiraux, éventuellement en présence d'oxazaborolidines [LB01, WM02] qui peuvent être utilisées en quantités

stœchiométriques ou catalytiques (voir le chapitre. 2). Les alcoxyaluminohydrures chiraux les plus efficaces [S07, NN01] sont préparés *in situ* par action sur LiAlH_4 soit de la (1*R*,2*S*)-*N*-méthyléphédrine **1.14** (R=Me) et du 3,5-diméthylphénol (ou de *N*-éthylaniline) dans le rapport molaire 1 : 1 : 2, soit du Chiralol **2.7** (ou de son énantiomère) dans le rapport 1 : 2, du (R)- ou (S)-binaphtol **1.47** et d'éthanol dans le rapport 1 : 1 : 1 (Binal **2.8**), ou encore de la diamine **6.1** (R=H ou Me) dans le



rapport de 1 : 1. Selon les cas, le réactif est un mono- ou un dihydrure rigidifié **2.8**, **6.2** ou **6.3**. La plupart de ces réactifs donnent des excès énantiomériques intéressants lors de la réduction des arylalkylcétones ou des cétones α,β -insaturées ; en général, le groupe alkyle ne doit pas être ramifié pour observer une bonne énantiosélectivité (Figure **6.2**). Le réactif formé à partir du Chiralol **2.7** ne donne de bons résultats qu'avec les α -ynones [MW04]. Les (R)- et (S)-Binal, par contre, ont un domaine d'application beaucoup plus large [S15] (Figure **6.3**) : outre les arylalkylcétones, les α -énones et les α -ynones qui sont en général réduites par le (R)-Binal (R)-**2.8** en alcools secondaires (R), et par le (S)-Binal (S)-**2.8** en alcools (S) [NN01, OLO1], ces réactifs réduisent les α -deutéroaldéhydes en alcools primaires chiraux et les acylstannanes saturés ou insaturés avec une très bonne énantiosélectivité [ML02, ML03, MW05]. L'interprétation de la sélectivité observée

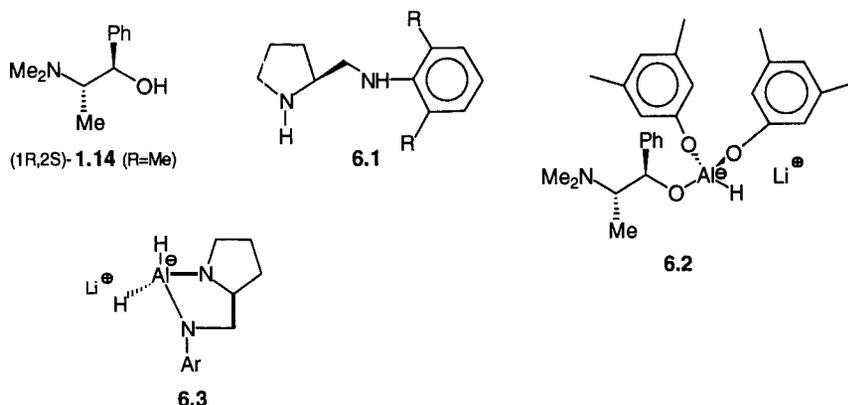


Figure 6.1.

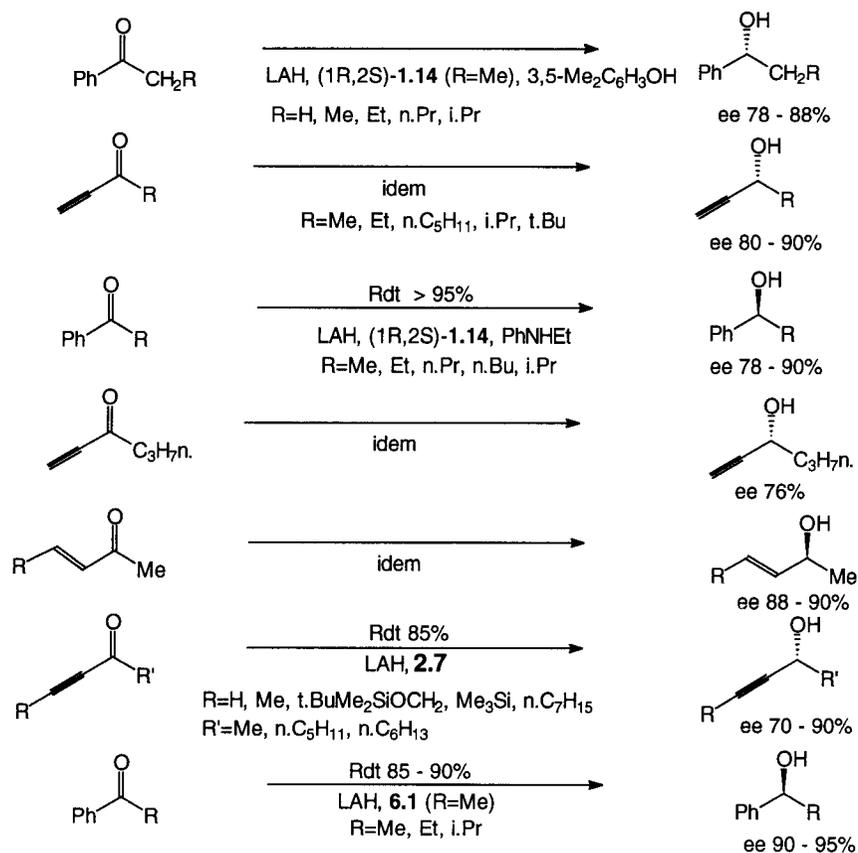


Figure 6.2.

avec le Binal est basée sur les répulsions entre le groupe insaturé, riche en électrons π , et le doublet de l'oxygène du binaphtol [N02] : si le groupe R devient trop volumineux, des répulsions entre l'oxygène binaphtylique et ce groupement diminuent alors la sélectivité (Figure 6.3). Alors que les trifluorométhylarylcétones sont réduites avec des ee médiocres, la trifluorométhyl-9-anthrone l'est avec un excès énantiomérique de 91 % (Rdt 89 %) [CM03].

Une application des réductions d' α -étones par le Binal est une étape de la synthèse de prostaglandines effectuée par Corey [NN01] : du fait de la double diastéréodifférenciation (§ G.6), seule la réduction de **6.4** par le (S)-Binal est sélective et conduit à l'alcool (15R)-**6.5** (de > 99 %) alors que le réactif (R) donne un mélange (Figure 6.4). Les résultats décevants observés lors de la réduction de dialkylcétones par les (R)- et (S)-Binal ont amené Yamamoto et coll. [YU01] à inclure le réactif dans un système éther-couronne : les premiers résultats sont encourageants (ee 85-91 %, Rdt 54-78 %).

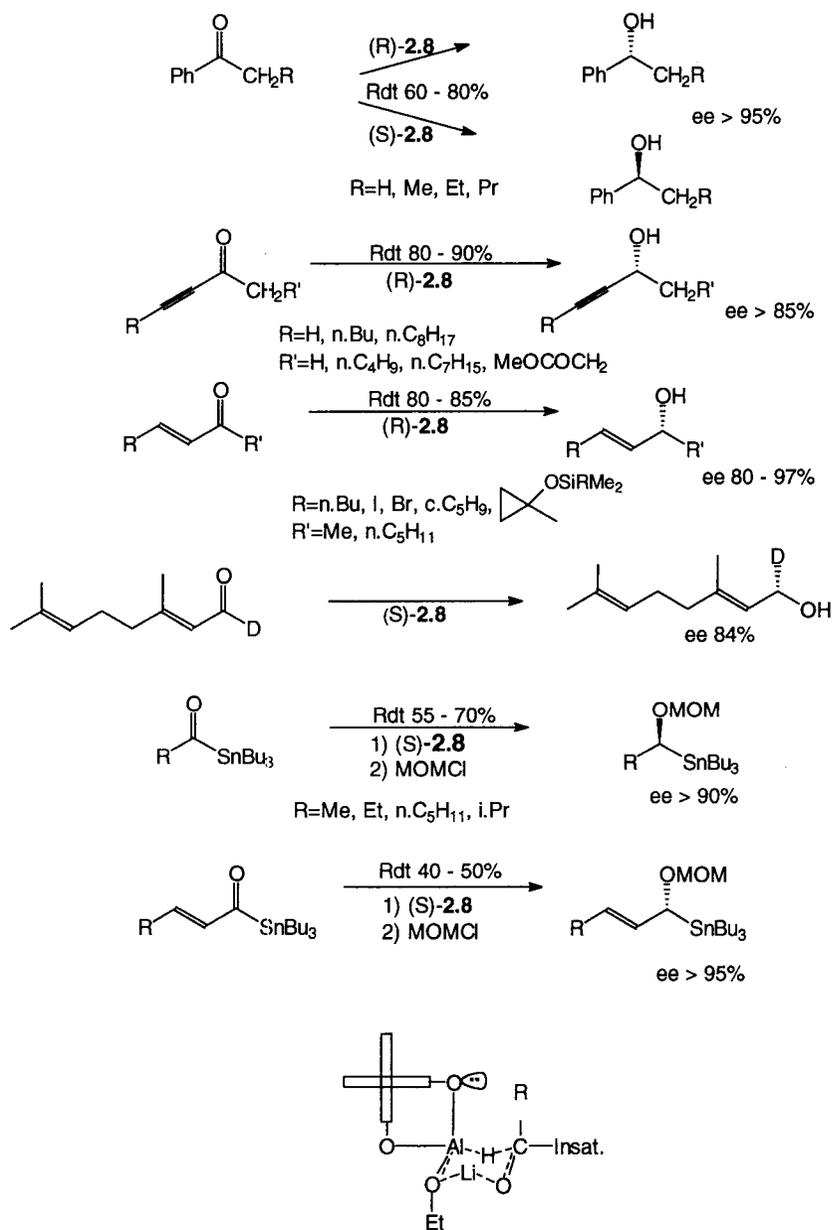


Figure 6.3.

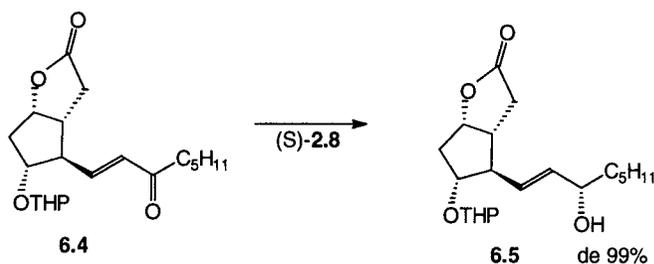


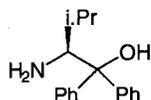
Figure 6.4.

En ce qui concerne l'emploi de borohydrures chiraux, les réactifs à signaler sont des ate-complexes dérivés de l' α -pinène **2.12** ($R=Et, PhCH_2OCH_2CH_2$) qui réduisent la 2-octanone ou l'acétylcyclohexane à $-100^\circ C$ avec des excès énantiomériques de 77-80 % [RB01, BR03, MK02], un complexe formé par action de N-benzoylcystéine **6.6** et de t.BuOH sur $LiBH_4$: les arylalkylcétones $PhCOCH_2R$ sont réduites en alcools (R) correspondants avec des excès énantiomériques de l'ordre de 90 % [NN01]. Des résultats analogues sont obtenus avec un alcoxyborohydrure **6.7** dérivé du diacétoneglucose **1.56** [NN01, BC06].

Les réductions asymétriques par les boranes ont fait l'objet de nombreux travaux ; deux types de réactifs sont utilisés :

- les réactifs où l'hydrure transféré est lié au bore ;
- les réactifs où l'hydrure transféré est lié à un carbone situé en β de l'atome de bore.

Parmi les boranes chiraux, on peut citer le pyridine/borane inclus dans des cyclodextrines cristallisées qui réduit $PhCOMe$ et $PhCH_2CH_2COMe$ avec des ee de 90 % [SI03], mais les résultats obtenus avec d'autres cétones sont décevants. Itsuno et coll. ont introduit l'emploi de BH_3 en présence de l'aminoalcool **2.24** pour effectuer la réduction asymétrique d'arylalkylcétones en alcools (R) avec d'excellents ee ($\geq 95\%$) et de dialkylcétones avec des ee moins élevés (55-73 %) [NN01]. Corey et coll. ont montré que le réducteur est un ate-complexe du borane et d'une 2,5-oxazaborolidine chirale **2.25** : l'induction asymétrique est



2.24

déterminée lors de la coordination de la cétone au bore de l'oxazaborolidine, dont l'acidité de Lewis est suffisamment élevée (Figure 6.5). Corey et coll. ont proposé l'emploi de différentes oxazaborolidines **2.26** (Ar=Ph,2-Np) stables, qui, utilisées en quantités catalytiques (§ 2.3, Figure 2.2), induisent la réduction asymétrique d'aldéhydes, de cétones et d' α -étones par le borane ou le catécholborane avec d'excellents excès énantiomériques [NN01, CC02, CL01, CL02, CL03, CL07, CL11, LB03, S15, CK01, CR02, KK04, JM02, WM02] (Figure 6.6). L'accès aux oxazaborolidines **2.26** énantiomères permet d'obtenir à volonté les alcools (R) ou (S), les réductions étant effectuées entre -10°C et la température ambiante dans le cas de la plupart des cétones et à basse température (-126°C) dans celui des aldéhydes. Martens et coll. et Rao et coll. ont utilisé d'autres oxazaborolidines mais les sélectivités observées sont moindres [LB03, WM02, CC10].

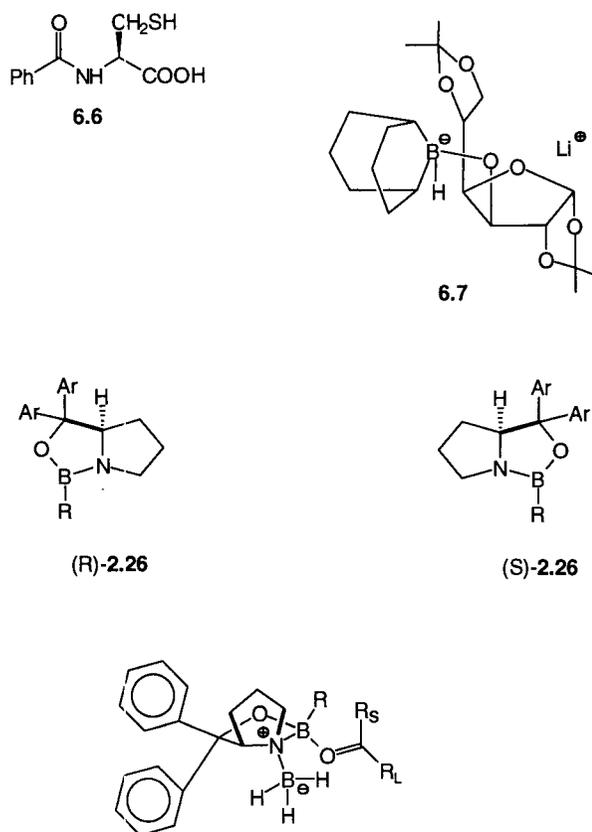


Figure 6.5.

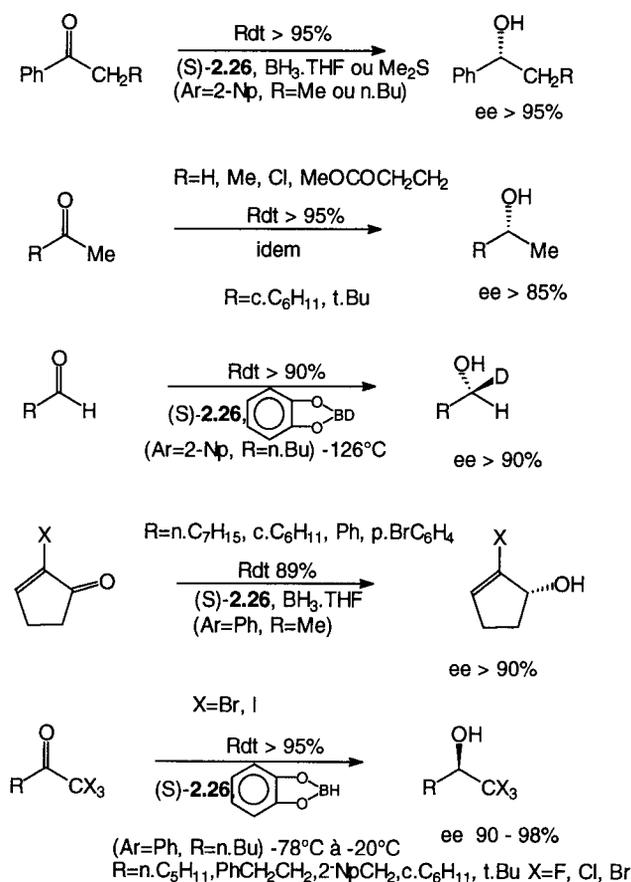


Figure 6.6.

Le borane chiral **2.14** (R=H) préconisé par Masamune et coll. [MK03, IT02, SS07, NN01, S15] réduit les dialcylcétones RCOR' de dissymétrie suffisante (R' ramifié) avec une excellente énantiosélectivité : l'induction asymétrique implique la coordination de la cétone avec le mésylate chiral **2.14** (R=OSO₂Me) présent en quantités catalytiques, suivie de l'attaque par le réactif réducteur, de façon à minimiser les interactions stériques (Figure 6.7). La disponibilité des deux boranes (R,R) et (S,S) permet l'accès aux alcools énantiomères.

Les boranes chiraux qui transfèrent un hydrure lié à un atome de carbone situé en β de l'atome de bore **2.15** et **2.16** sont dérivés des α-pinènes énantiomères et ont été mis au point par Brown et coll. et Midland et coll. [BR01, BR02, BR03, RT01, M02, K03]. L'induction asymétrique est déterminée lors de la coordination du carbonyle au bore, de façon à minimiser les répulsions stériques lors du

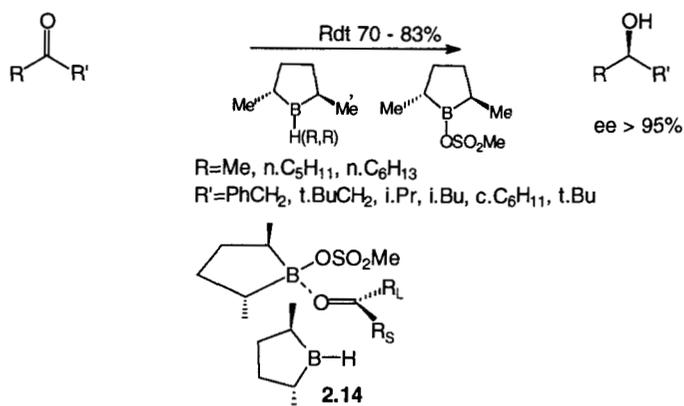


Figure 6.7.

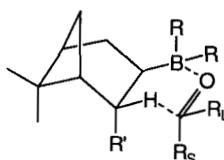
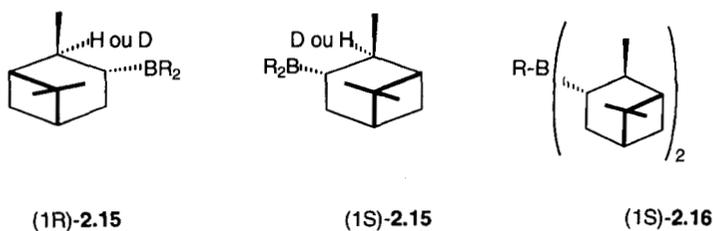


Figure 6.8.

transfert d'hydrure, *via* une géométrie bateau qui est proposée comme la plus favorable [BR03] (Figure 6.8). Le réactif le plus intéressant est l'Alpine-Borane **2.15** (BR₂=9-borat bicyclononyl, R'=Me) qui réduit uniquement les dérivés carbonyles activés : aldéhydes, α-halocétone et α-ynone peu encombrés (Figure 6.9) [BR03, M02] ; les réactions, lentes, peuvent être accélérées si elles sont effectuées sous pression : les arylalkylcétone sont alors réduites avec un bon excès énantiomérique. Le B-chlorodiisopinocampheylborane **2.16** (R=Cl, R'=Me), dont le bore présente une acidité de Lewis plus élevée et qui est plus réactif, réduit, entre 25 et 0°C, les aralkylcétone [BR03, IH03, BE01,



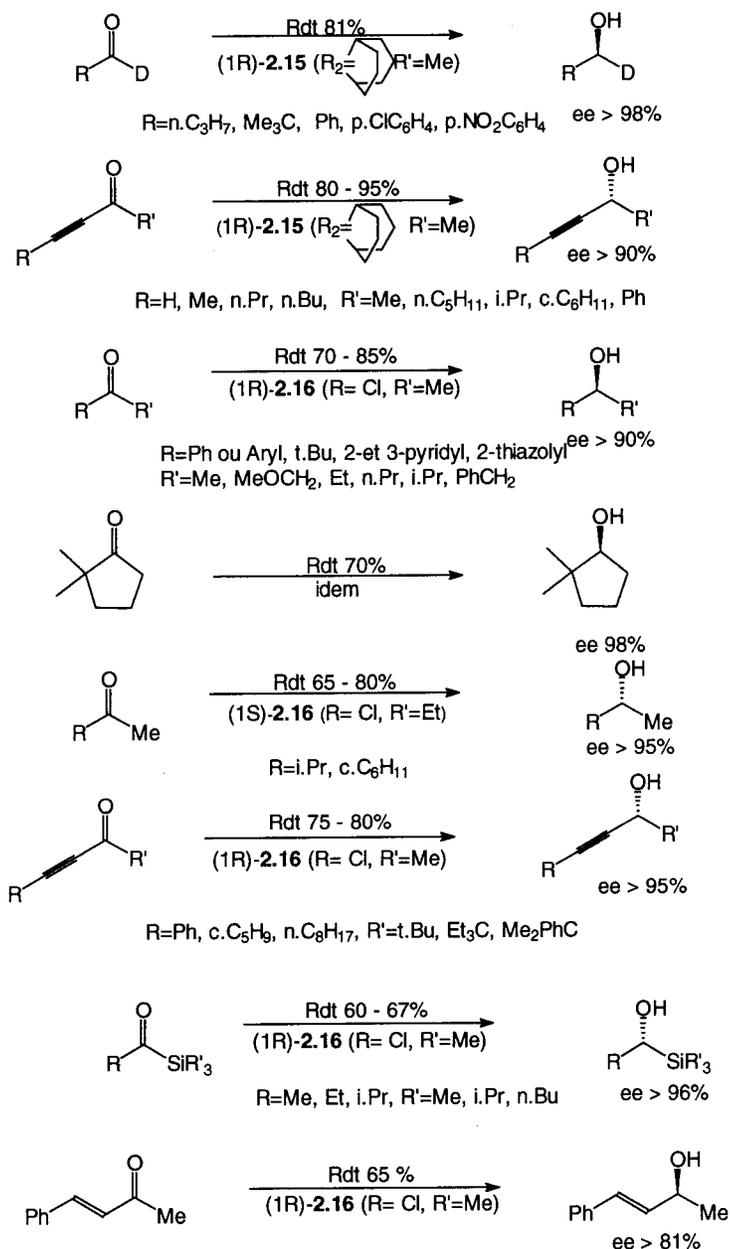


Figure 6.9.

EC02], les dialcylcétones et les cyclanones ramifiées [BR03], les cétones acétyléniques encombrées [RT03], les acylsilanes et certaines α -étones acycliques [BR03] avec une excellente énantiosélectivité (Figure 6.9). Une amélioration a été apportée par l'emploi de l'analogue éthyli 2.16 ($R=Cl, R'=Et$), moins réactif, mais qui permet la réduction des dialcylcétones moins encombrées avec un excellent ee [BR01] (Figure 6.9). Avec ces réactifs, c'est le modèle de Houk (§ G.4.2.1) qui rendra compte des sélectivités observées lors de la réduction des composés α -chiraux. L'emploi du chloroborane 2.15 ($R_2=t.Bu$ et $Cl, R'=Et$ ou $PhCH_2OCH_2CH_2$) a également été envisagé [BR02] : dans ce cas, les sélectivités observées sont inverses de celles prédites par le modèle précédent (Figure 6.8). Les trifluoro- et trichloroacétophénones sont également réduites par les 1,4-dihydronicotinamides 2.31, le transfert d'hydrure se faisant avec une énantiosélectivité moyenne (*vide infra*) [IO01, K03].

6.1.2. Réduction d'aldéhydes et de cétones fonctionnalisés

Les composés carbonylés fonctionnalisés peuvent être réduits par des réactifs chiraux ou, si le groupe fonctionnel est porteur d'une copule chirale, par des réactifs achiraux.

6.1.2.1. Réduction par des réactifs chiraux

Le groupe carbonyle des α -cétocésters, nitriles et amides est plus électrophile que celui des analogues non substitués. C'est pourquoi les réducteurs chiraux relativement peu réactifs sont utilisés pour effectuer des réductions énantiosélectives de ces composés. Ainsi, l'Alpine-Borane 2.15 ($BR_2=9$ -boratabicyclononyl, $R'=Me$) réduit les α -cétocésters et les α -cétonitriles avec une excellente énantiosélectivité [M02] (Figure 6.10). Les α -cétocésters ou les α - et β -hydroxy- ou alcoxcétones sont également réduits par $NaBH_4$ en présence d'acide tartrique avec un bon excès énantiomérique [YO02].

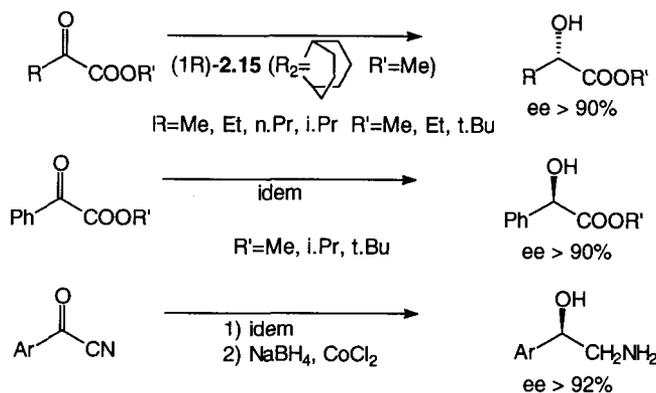
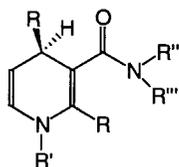
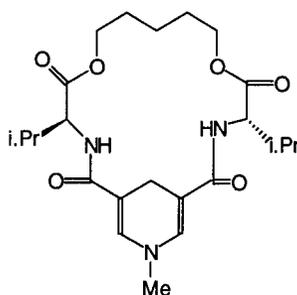
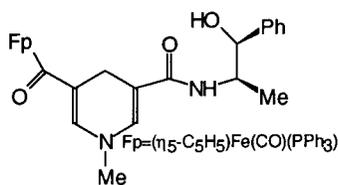
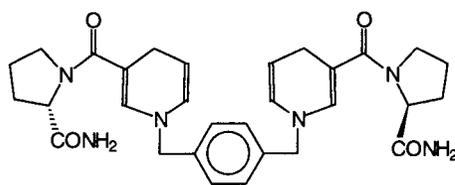
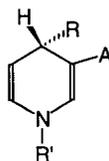


Figure 6.10.

Cependant, c'est la réduction des α -cétoesters par les 1,4-dihydropyridines, analogues biomimétiques du NADPH, qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études [BD02, BD10, K03, IO01] : les réactifs **2.31** ($R=R'=R''=R'''=Me$ ou $R=Me, R'=n.Pr, R''=H, R'''=PhCHMe$), **2.33** et **2.34** réduisent les benzoylformiates de méthyle ou d'éthyle en (*R*)- α -hydroxyesters avec un excès énantiomérique supérieur à 95 %, la durée de la réaction ne dépassant pas 90 min sauf pour **2.31** ($R=Me, R'=n.Pr, R''=H, R'''=PhCHMe$). L'autre antipode est obtenu en utilisant **2.32** ou **2.35** ($R=Me, R'=PhCH_2, A=CH_2OH$), mais les réactions durent 4 à 5 jours (Figure 6.11). La réduction de la cétolactone **3.41** est moins sélective : seuls les réactifs **2.33** et **2.35** ($R=Me, R'=PhCH_2, A=CH_2OH$) donnent respectivement l'alcool (*R*) ou (*S*) avec un bon excès énantiomérique mais un rendement chimique médiocre (Figure 6.11). Ces réductions, catalysées par $Mg(ClO_4)_2$, font intervenir un complexe rigidifié dont une face est bloquée

**2.31****2.32****2.33****2.34****2.35**

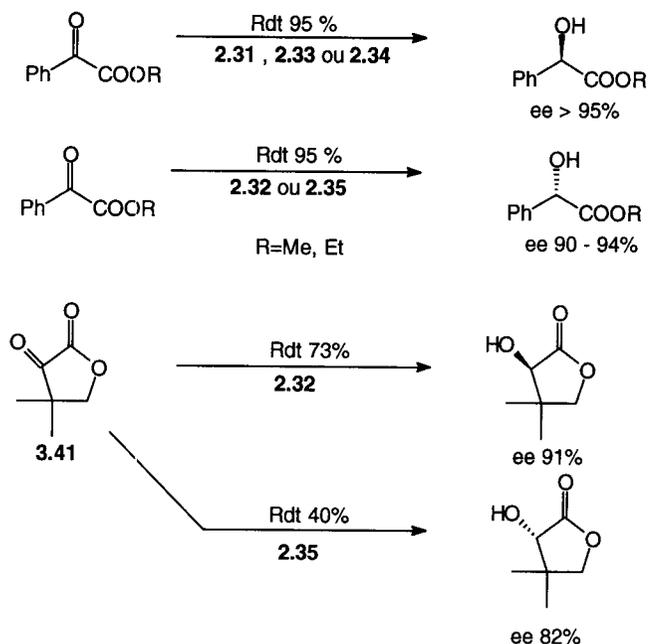


Figure 6.11.

par un substituant du noyau 1,4-dihydropyridine. D'après les auteurs, l'attaque du carbonyle aurait lieu selon une géométrie parallèle **6.8** ou antiparallèle **6.9** à l'hétérocycle, impliquant dans le premier cas la chélation du magnésium avec l'azote hétérocyclique et la minimisation d'interactions stériques ; le second modèle est basé sur l'approche Dunitz-Burgi (§ G.2.1) et l'intervention d'effets polaires [BD02] (Figure **6.12**).

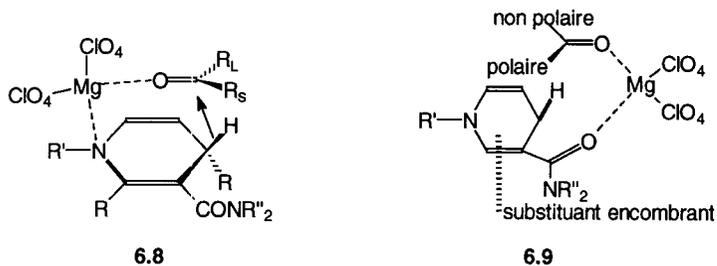


Figure 6.12.

6.1.2.2. Réduction de composés carbonylés fonctionnalisés porteurs de copules chirales

La présence d'acétals, d'aminals ou d'oxathiannes chiraux en α - ou en β - de groupes cétoniques peut diriger la réduction du carbonyle vers l'un ou l'autre alcool stéréoisomère selon la nature du réducteur : deux exemples sont portés Figure 6.13. Les réductions effectuées par LAH ou par le DIBAH en quantité stœchiométrique ont lieu sur la face la moins encombrée du carbonyle selon le modèle de Felkin-Anh, alors que lorsqu'elles sont effectuées par Li s.Bu₃BH ou en présence de MgBr₂, impliquant une chélation préalable avec l'oxygène de l'oxathiannie ou de l'acétal, on observe l'attaque de l'autre face [S07, AM02, EF02, FE01].

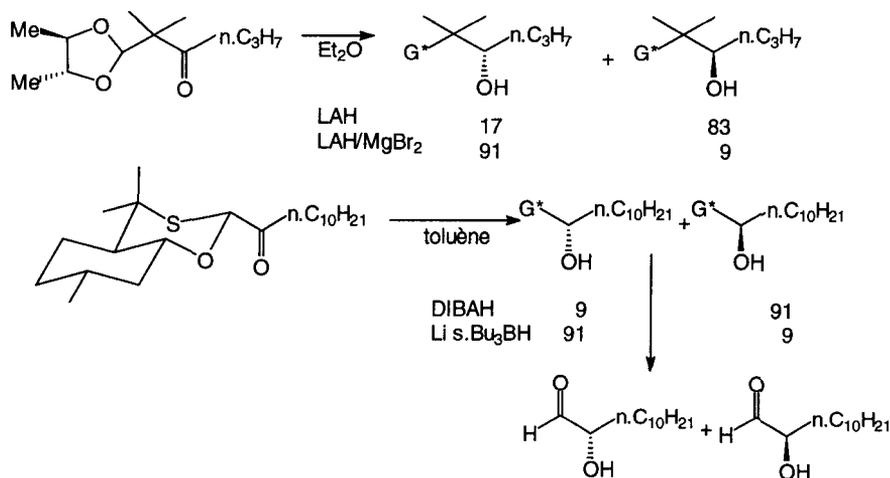


Figure 6.13.

Les réductions d' α - ou de β -cétosters d'alcools chiraux conduisent également à l'un ou l'autre alcool énantiomère selon la nature du réactif réducteur : la réduction des pyruvates **1.27** (R=Me) ou phénylglyoxylates **1.27** (R=Ph) du (1R,2S,5R) phenmenthol **1.4** (R=Ph) conduit avec une excellente sélectivité à l'un ou l'autre diol énantiomère selon que le réactif réducteur est ou n'est pas apte à chélater les deux groupes carbonyle [HH06, WD01, SB01] (Figure 6.14). L'emploi d'un auxiliaire encore plus volumineux améliore la sélectivité [HH06]. De façon analogue, la réduction de glyoxylates dérivés de sucres par K s.Bu₃BH conduit, après hydrolyse, à l'un ou l'autre énantiomère selon qu'elle est effectuée ou non en présence de 18-couronne-6 [AN02]. La réduction des β -cétosters **6.10** par le DIBAH en excès ou ZnCl₂/ZnBH₄ conduit aux diols **6.12** après traitement par LiAlH₄ [RM04, TD01] : l'attaque du carbonyle par le DIBAH s'effectue

tue sur la face la plus dégagée du chélate **6.11**. Au contraire, la réduction effectuée par le DIBAH, en présence de BHT qui se coordine au seul carbonyle cétonique, a lieu sans chélation et conduit aux diols énantiomères **6.13** après le même traitement (Figure **6.14**). Dans le cas de réduction de γ -cétoesters chiraux, il faut employer des systèmes imposant une rigidification particulière : Tamai et coll. ont réussi à effectuer la réduction énantiosélective du γ -cétoester **1.48** par le DIBAH en présence de MgBr_2 [TK01] (Figure **6.14**). La réduction des α -cétoamides chiraux a également reçu de nombreuses applications : afin d'éviter d'éventuelles racémisations lors de l'hydrolyse de la copule chirale, il faut utili-

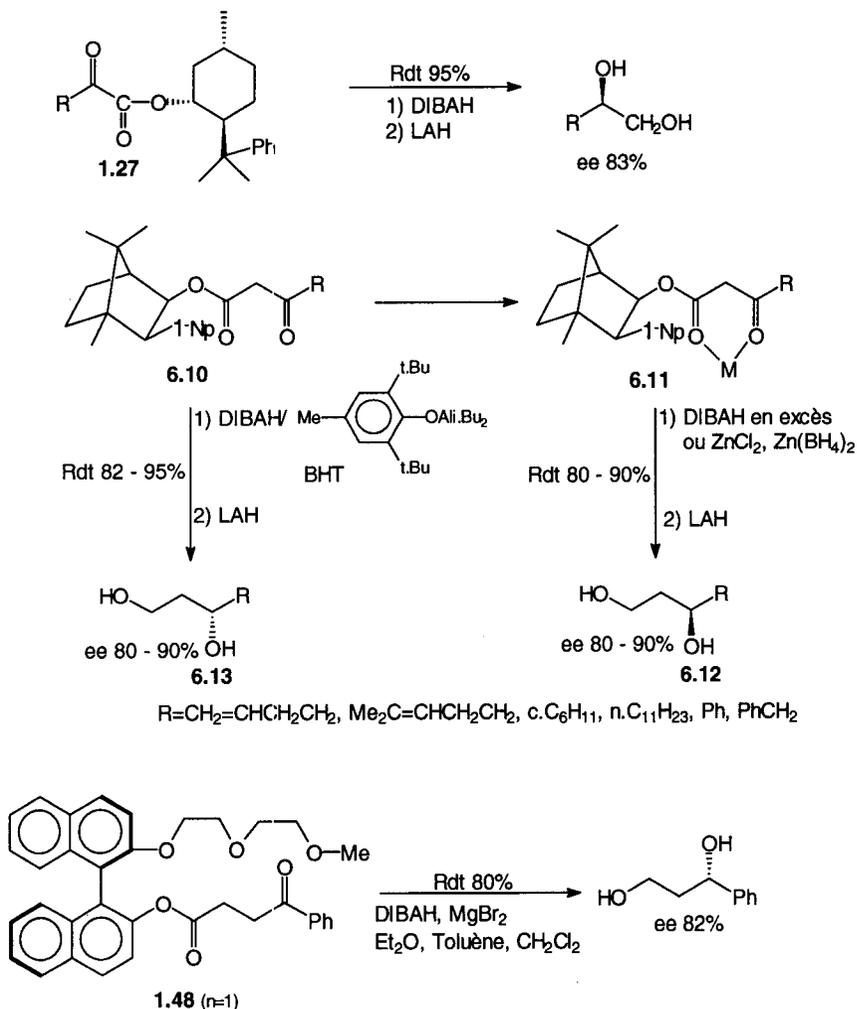


Figure 6.14.

ser les amides **1.74** dérivées de **1.67** ($R=CH_2OMe$) coupées dans des conditions douces [S07] (Figure 6.15). La réduction des β -cétocyloxazolidinones **6.14** est aussi stéréosélective et conduit, après hydrolyse ou transestérification, à des β -hydroxyacides avec d'excellents résultats [S07]. Il faut souligner que le système réducteur le plus efficace peut varier de cas en cas.

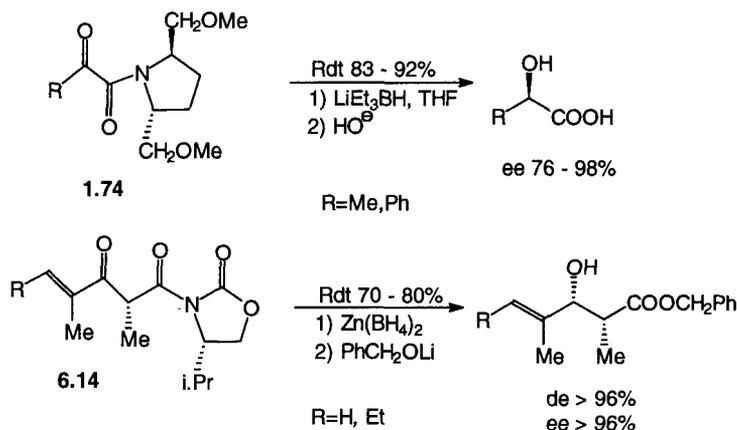


Figure 6.15.

La réduction des β -cétosulfoxydes chiraux **6.15** a été mise au point par Solladié et coll. [S07, CG03] : selon qu'on utilise le DIBAH seul ou en présence ZnCl_2 éventuellement utilisé en quantité catalytique [SS06], on obtient, à partir d'un même β -cétosulfoxyde, l'un ou l'autre β -hydroxysulfoxyde diastéréoisomère, précurseur de chaque alcool énantiomère après désulfuration par le nickel de Raney [SG03, SA03] (Figure 6.16). Les deux approches proposées pour interpréter ces sélectivités sont **6.16A** et **6.16B**. Lors de l'action du DIBAH seul, le réactif se coordine à l'oxygène du sulfoxyde et l'hydrure est transféré de façon à minimiser les interactions répulsives ; en présence de ZnCl_2 , le transfert d'hydrure a lieu sur un chélate préformé, où l'aluminium est coordonné à l'oxygène de la cétone et au chlore [SS06]. La réduction des sulfoxydes diastéréoisomères par LAH, suivie de l'action de Me_3OBF_4 , de K_2CO_3 et d'une amine, conduit [SS01] à des aminoalcools de haute pureté énantiomérique (Figure 6.16). La réduction stéréosélective du groupe cétonique de β -cétaldéhydes protégés sous forme de *N*-tosyloxazolidines dérivées de l'éphédrine, suivie de déprotection de l'aldéhyde, a conduit à des β -hydroxyaldéhydes, énantiomériquement enrichis [PP01].

La réduction par LAH ou NaBH_4 des complexes chiraux de diènefertricarbonyle porteurs d'une fonction acyle en position terminale tels que **6.17**, préparés par réaction de Friedel et Crafts sur les précurseurs non substitués [F01, FA01, FC02], s'effectue avec une très bonne sélectivité sur la face la moins encombrée du complexe, comme le montre l'exemple porté Figure 6.17, la cétone étant sous la conformation *s-cis* privilégiée. Les complexes d'arènechromocarbonyle chiraux donnent également lieu à des réductions diastéréosélectives sur la face

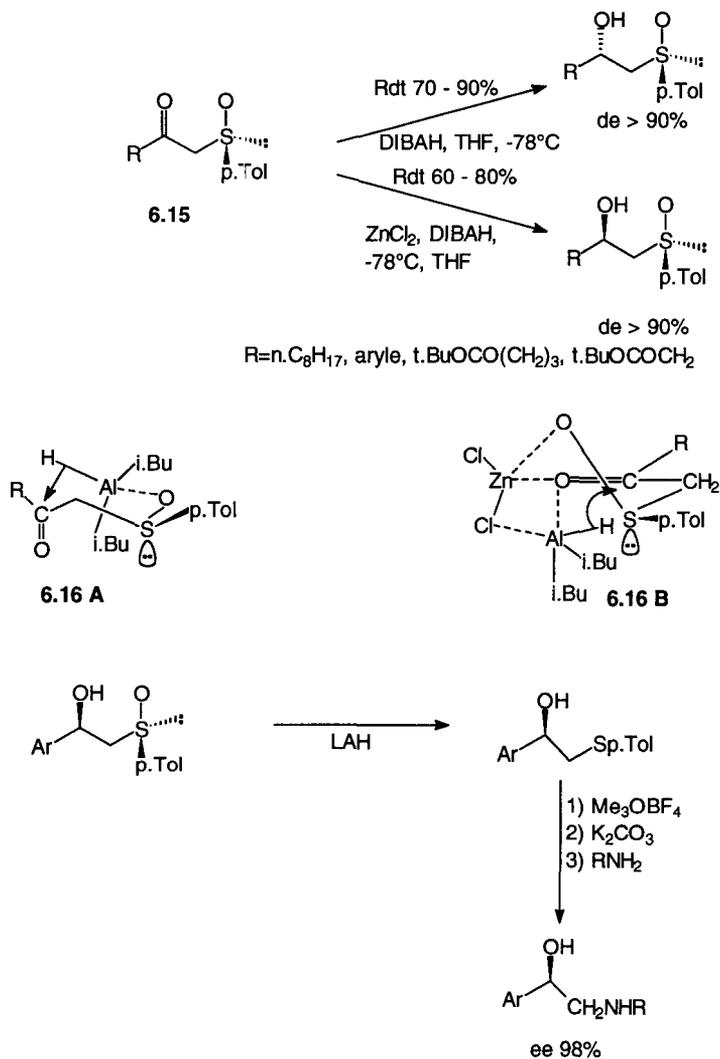


Figure 6.16.

opposée au groupe organométallique : là encore, il est impératif que le groupe carbonyle adopte une conformation privilégiée : les réductions d'indanones (n=1) et de tétralone (n=2)chromecarbonyles **6.18** et **6.19** illustrent cette approche [S07, S08] (Figure **6.17**).

6.1.3. Réduction de cétaux chiraux

La réduction de cétaux chiraux soit par Br₂AlH, soit par Et₃SiH en présence de TiCl₄ conduit à des éthers d'alcools secondaires aisément transformés en alcools

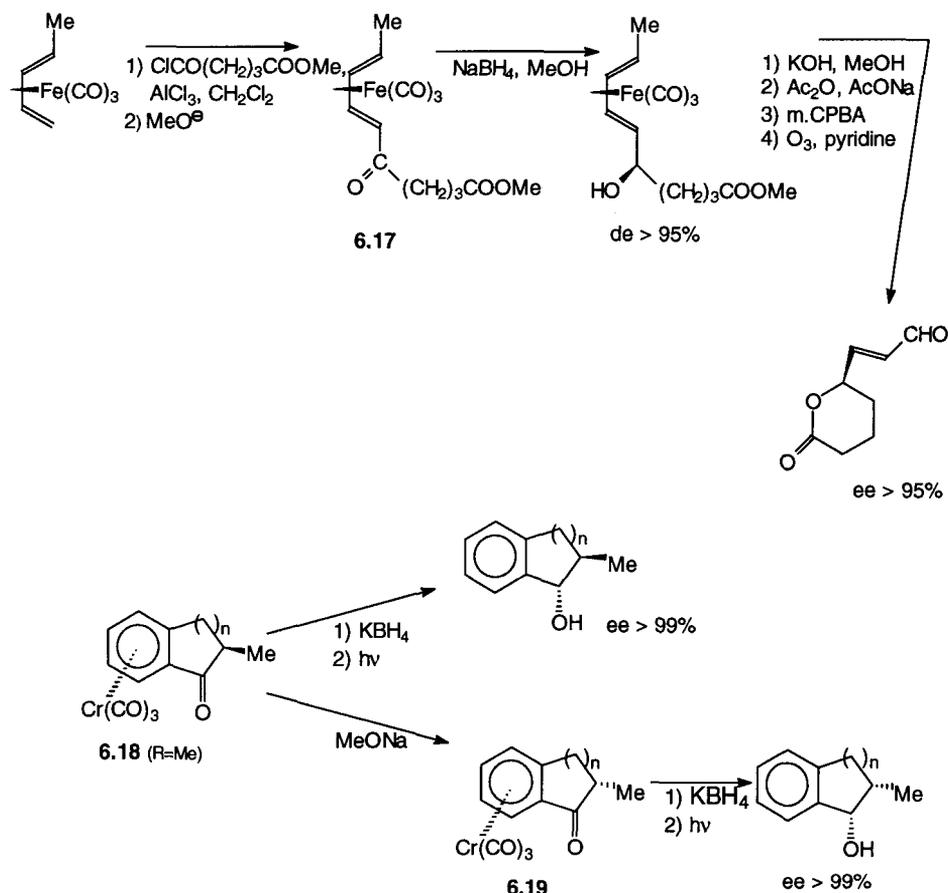


Figure 6.17.

correspondants [AM02] : cette méthode est donc équivalente à la réduction de cétones. Pour observer une énantiosélectivité élevée, il faut que le cétal cyclique existe sous une conformation privilégiée : tel est le cas des 1,3-dioxannes **6.20** qui, lorsque R est plus volumineux que R', sont sous la conformation **6.21** où R est équatorial : la coordination avec l'acide de Lewis sur l'oxygène O_3 [IM01, YA03] suivie du transfert d'hydrure sur la même face (AlBr_2H) ou sur la face opposée (Et_3SiH) conduit à la rupture de la liaison $\text{C}_2\text{-O}_3$; après coupure de l'éther, on obtient soit l'alcool (S) soit l'alcool (R) (Figure 6.18).

6.1.4. Réduction d'imines et de dérivés

6.1.4.1. Réduction par des réactifs chiraux

Les arylalkyl N-phénylcétimines sont réduites avec une bonne énantiosélectivité par le borane en présence de l'aminoalcool **2.24**, mais ce réactif ne donne

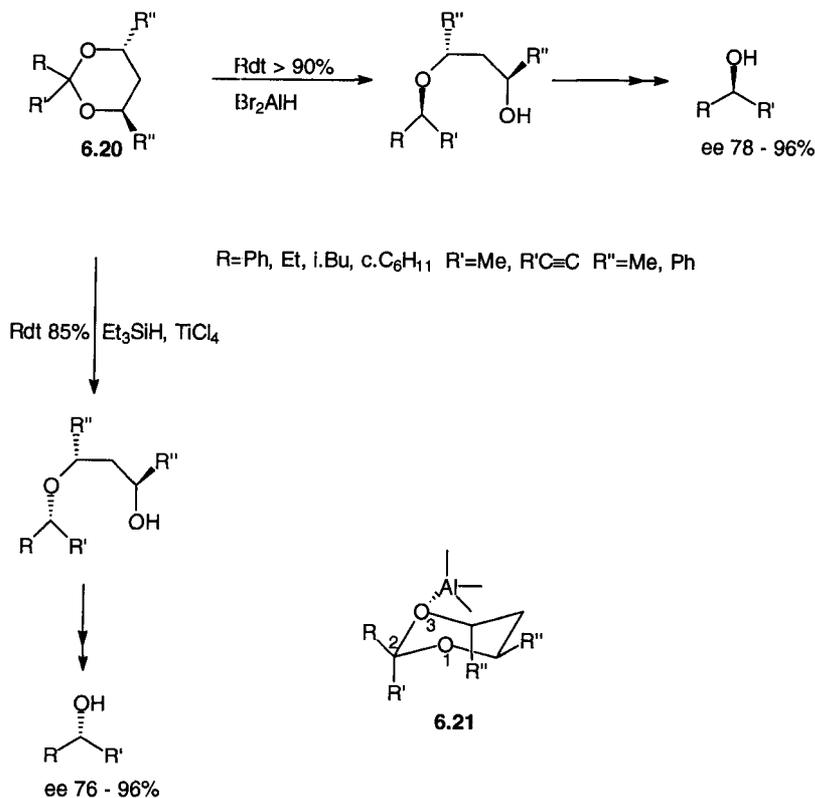
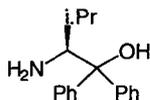


Figure 6.18.

pas de bons résultats avec les analogues N-alkylés ou les dialkyl N-phénylcétamines [CC03, CC10] (Figure 6.19). Le triacyloxyborohydride de sodium **2.9** formé à partir de la N-benzyloxycarbonylproline **2.10** (R=PhCH₂O) induit la réduction asymétrique d'imines cycliques **6.22** en tétrahydroisoquinoléines chirales [NN01, CS02] (Figure 6.19). Les éthers d'oximes sont également réduits en amines par BH₃ en présence d'aminoalcools tels que la (1R,2S)-noréphédrine **1.14** (R=H) ou le (1S,2R)-1-aminoindan-2-ol **2.28** [SY03, DL01] avec d'excellents excès énantiomériques : la configuration de l'amine formée dépend de la géométrie Z ou E de l'éther d'oxime (Figure 6.19). Des résultats décevants ont été obtenus avec l'aminoalcool **2.24** [IH03], sauf lors de la réduction d'éther de l'oxime de l'acétophénone par NaBH₄ en excès en présence de ZrCl₄, qui conduit à la 1-phénéthylamine avec un excellent ee [IS02] (Figure 6.19).



2.24

La réduction asymétrique de N-phosphinylimines $RR'C=NP(O)Ph_2$ a été également examinée [HA01] : dans quelques cas, des résultats intéressants ont

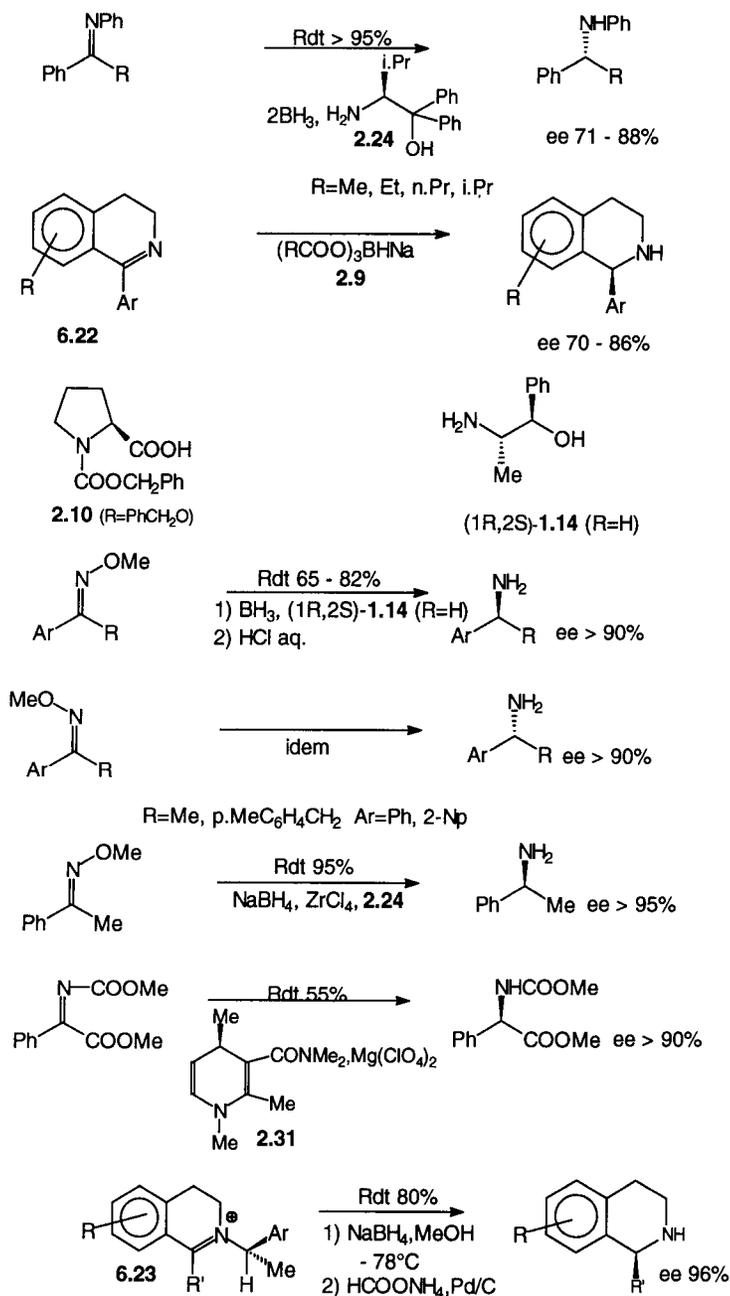


Figure 6.19.

été obtenus. Enfin, le transfert d'hydrure à partir du dihydronicotamide **2.31** ($R=R'=R''=Me$) sur une imine dûment activée s'effectue, en milieu strictement anhydre, avec un rendement chimique moyen et une bonne énantiosélectivité (Figure 6.19) [VV01] : le transfert de chiralité s'interprète, comme dans le cas des réductions de cétones, par la formation d'un complexe ternaire analogue à 6.9.

6.1.4.2. Réduction d'imines porteuses de copules chirales

Il existe peu d'exemples de ce type de réduction avec de bons excès énantio-mériques. Néanmoins Polniaszek et Dillard [PD02] ont montré que la réduction des sels d'imminium **6.23** par $NaBH_4$, suivie d'hydrogénolyse par $HCOONH_4$ en présence de Pd/C, conduit à des tétrahydroisoquinoléines énantio-mériquement enrichies (Figure 6.19). Pour que l'induction asymétrique soit suffisamment élevée, il faut abaisser le niveau de l'orbitale BV de l'imminium en introduisant un substituant Ar porteur de deux chlores en position 2 et 6 ; la réduction s'effectue, sans chélation, sur le conformère le moins encombré où le groupe Ar se situe en position antipériplanaire par rapport à la double liaison. Des imines porteuses en position β d'un groupe sulfoxyde chiral sont également réduites par $Li\ s.Bu_3BH$ en amines correspondantes avec une bonne sélectivité mais un rendement chimique médiocre [OT03] ; l'emploi du DIBAH en présence de $ZnBr_2$ s'avère beaucoup plus efficace [GL01]. De même, la réduction de sulfinimines chirales par le DIBAH est particulièrement sélective (ee 92 %) [DR02].

6.2. HYDROGÉNATION CATALYTIQUE

6.2.1. Hydrogénation par H_2 moléculaire

L'hydrogénation catalytique des groupes cétoniques d' α -cétoesters ou amides porteurs d'une copule chirale, ou encore des imines des α -cétoesters où la copule chirale est portée par l'azote, conduit en général à des alcools ou à des amines dont l'excès énantio-mérique est médiocre [HM03], si bien que les hydrogénations catalytiques asymétriques nécessitent l'emploi de catalyseurs porteurs de ligands chiraux. Seules les cétones fonctionnalisées sont hydrogénées sous pression en phase homogène en présence de deux types de catalyseurs binap- RuX_2 [TO01, NT02, KT03, TS07] et bcpm-Rh [IS03].

Les catalyseurs binap- $RuCl_2$ sont obtenus à partir des complexes $RuCl_2-(C_8H_6)_2$ ou $-(cyclooctadiène)_2$, et de (R)- ou (S)-binap **3.43** (Ar=Ph), éventuellement en présence de Et_3N et de traces d'acide fort [KT03, KT06, S15, TS07]. Ils se montrent particulièrement efficaces pour la réduction énantiosélective des cétones α -, β - ou γ -fonctionnalisées par des groupements dialkylamino, hydroxy, alcoxy, silyloxy, cétone, ester, thioester ou amide. Selon la configuration (R)- ou (S)- de la binap, on obtient l'un ou l'autre alcool énantio-mère avec un excellent excès énantio-mérique (Figure 6.20). Le mécanisme permettant d'interpréter ce

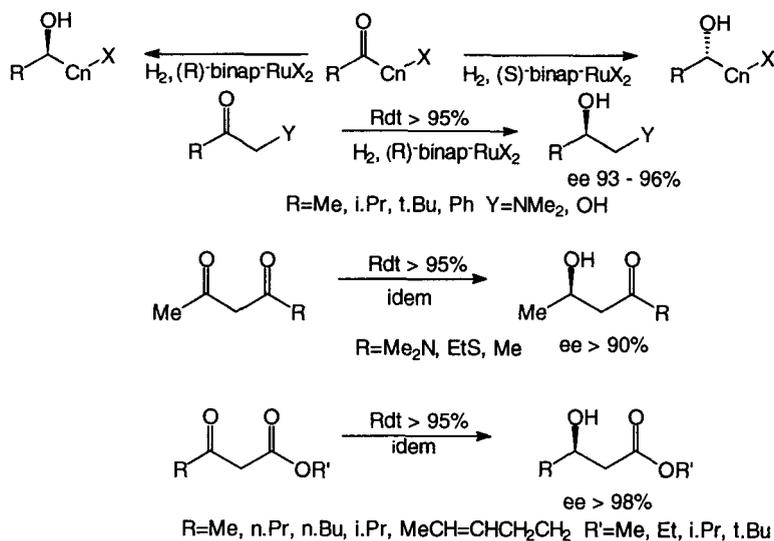


Figure 6.20.

processus met en jeu la coordination initiale de l'oxygène du carbonyle et de l'hétéroatome adjacent avec le métal pour engendrer le complexe cyclique chélaté de cinq à sept chaînons le moins encombré, en fonction de la chiralité de la diphosphine, avant le transfert d'hydrogène.

C'est l'hydrogénation des β -cétosters qui a reçu le plus important développement : la réaction peut être effectuée soit à température ambiante sous 100 atm., soit à 80-100°C sous 4 atm. : elle est compatible avec des doubles liaisons isolées ou des chlores qui ne sont pas touchés [TS06, RG04]. La méthode est applicable à la synthèse d' α -aminoesters β -hydroxylés [GP01]. Lors de l'hydrogénation de β -cétosters ou de β -dicétones α -alkylés racémiques **6.24**, on observe une double diastéréodifférenciation, si bien qu'un énantiomère est préférentiellement réduit ; si l'autre énantiomère s'épimérise dans le milieu plus vite qu'il ne subit la réduction, il est possible d'obtenir avec un excellent rendement un seul alcool diastéréoisomère avec un excès énantiomérique élevé [NT02, NI01, MM05] (Figure 6.21). La réaction peut également être effectuée avec des précurseurs d'aminoesters β -hydroxylés **6.25**. Par ailleurs, la réduction énantiosélective de γ -cétosters prochiraux **6.26**, suivie d'acidification, constitue la méthode la plus simple de synthèse énantiosélective de γ -lactones chirales [OK02] (Figure 6.21) : dans ce cas, c'est le catalyseur binap-Ru(OCOMe)₂ qui est préconisé [KT04] et la réaction est effectuée sous pression de 100 atm. à 25°C.

Les hydrogénations catalytiques de cétones fonctionnalisées en présence de complexes neutres de Rh(I), **3.36** ($R=c.C_6H_{11}$) étant le ligand chiral, ont reçu moins d'applications [IS03, SA04, SN05, TH02] : cependant l'hydrogénation de l' α -cétolactone **3.41** ou de MeCOCOOME conduit à des alcools (R) avec une

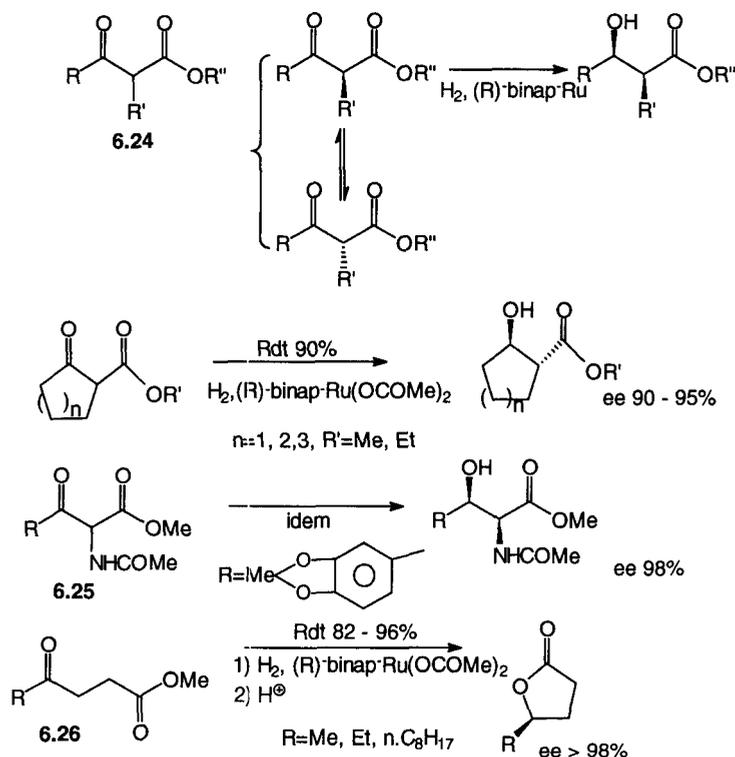


Figure 6.21.

bonne énantiosélectivité ; il en va de même pour l'hydrogénation asymétrique sous 50 atm. d' α -, de β - et de γ -cétoamines (Figure 6.22) : selon Achiwa et coll. [IS03], la coordination du groupe cétonique et du groupe NR_2 avec le rhodium, favorisée par les substituants cyclohexyle riches en électrons en position *anti*, qui rigidifie le système, renforce l'effet dû à la chiralité de l'autre groupe PAR_2 et induit une bonne énantiosélectivité (Figure 6.22).

L'hydrogénation catalytique de cétones en phase hétérogène a également reçu des applications [B03] : les α -cétoesters sont hydrogénés en présence de Pt/Al_2O_3 et de dihydrocinchonidine **2.96** ($R'=H$) en α -hydroxyesters avec un excellent ee, tandis que le catalyseur de choix pour effectuer l'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters, sous pression, est le nickel de Raney modifié par l'acide tartrique **2.3** ($R=H$) en présence de NaBr [B03], éventuellement sous ultrasons [TK04] (Figure 6.23). L'hydrogénation des β -dicétones dans les mêmes conditions conduit à un mélange de diols *méso* et chiral, ce dernier étant obtenu dans le meilleur des cas après cristallisation fractionnée avec un rendement de 60 % (ee 90 %) [TK04]. L'hydrogénation de β -céto sulfones dans ces conditions est moins sélective (ee 70 %) [B03].

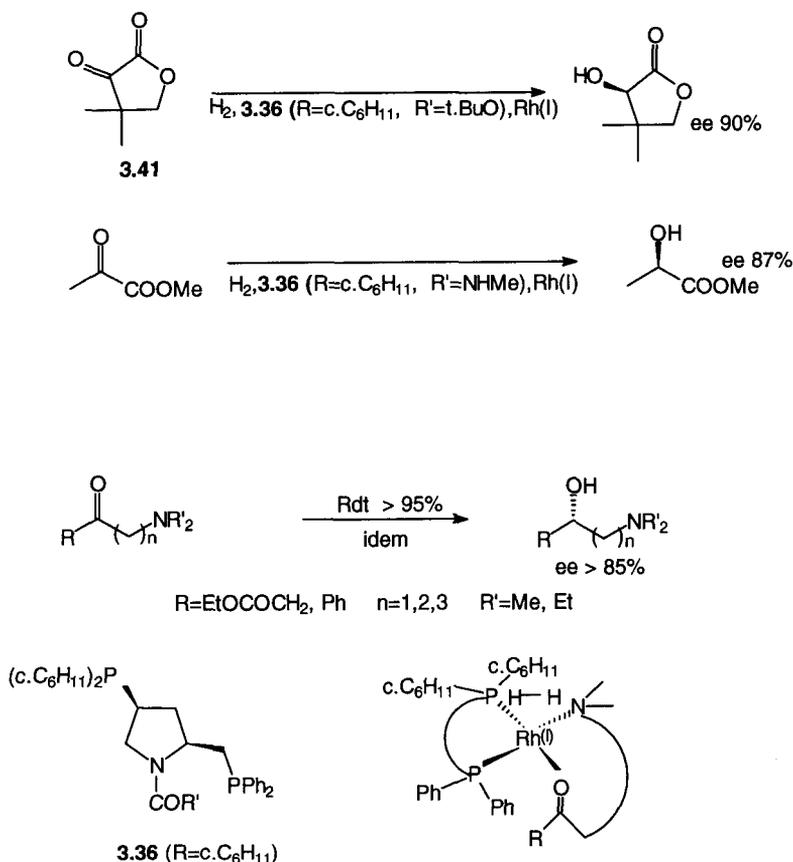
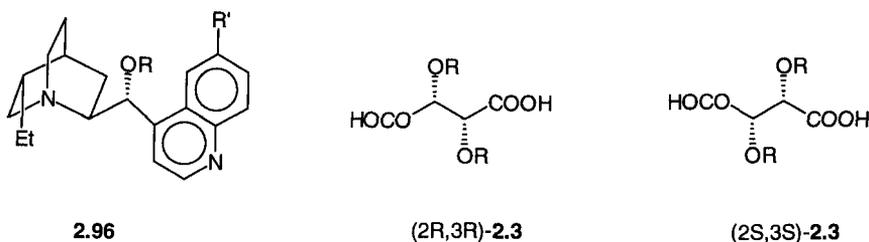


Figure 6.22.

L'hydrogénation asymétrique d'imines a, jusqu'ici, donné des résultats décevants ; récemment, Willoughby et Buchwald ont obtenu des excès énantiomériques intéressants en effectuant cette réaction en présence d'un titanocène asymétrique [WB05].

L'hydrogénation asymétrique de *N*-aroylhydrazones a été récemment menée à bien par Burk et Feaster [BF03] en présence de complexes cationiques du rhodium et de la diphosphine (*R,R*)-**3.47** (*R*=Et) (Figure 6.24). Par action de SmI_2 , on a accès à des amines avec un excellent excès énantiomérique.



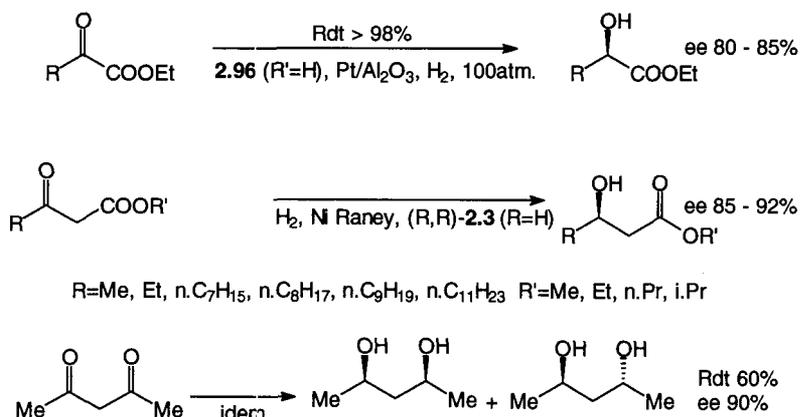


Figure 6.23.

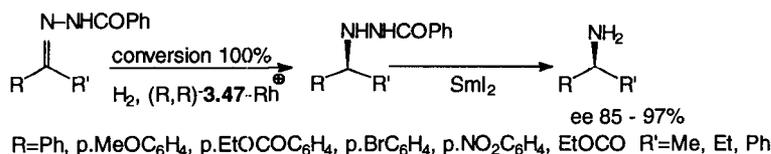
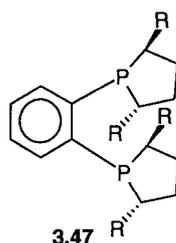


Figure 6.24.

6.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène [ZM01]

L'hydrogénation de cétones par transfert d'hydrogène d'alcools ou de formiates d'ammonium, catalysée par des complexes du rhodium ou du ruthénium porteurs de ligands chiraux, n'a pas conduit à de bonnes énantiosélectivités. Par contre, les complexes de l'iridium formés à partir de [Ir(cod)Cl]₂ et de bisoxazolines chirales **3.52** catalysent le transfert asymétrique d'hydrogène de l'isopropanol sur les arylcétones [MU03] (Figure 6.25). Des complexes de l'iridium ayant pour ligands des 2-(N-alkyliminopyridines) **3.67** ou des pyridylméthylamines **3.68** chirales donnent également des résultats intéressants, surtout lorsqu'ils sont fixés sur polymères. Les réactions sont menées au reflux de i.PrOH (Figure 6.25). Avec les dialcylcétones, les énantiosélectivités sont nettement moins élevées.

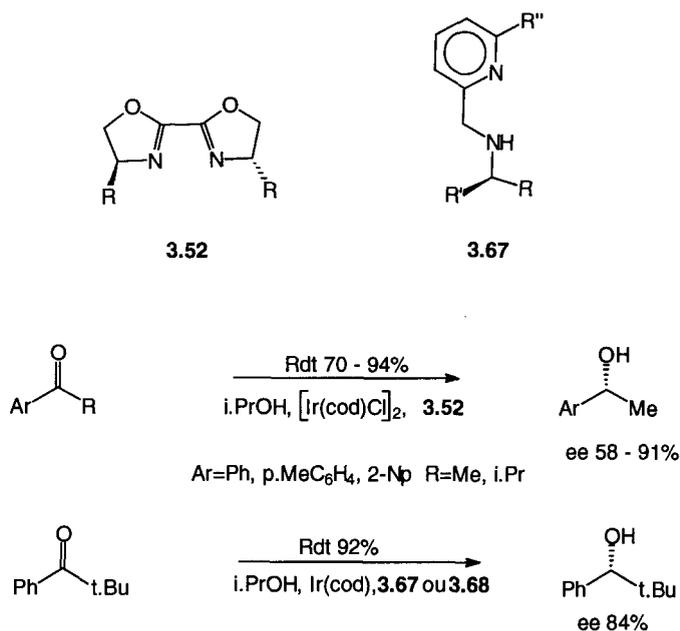
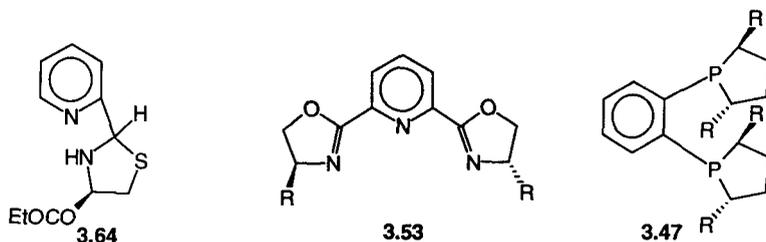


Figure 6.25.

6.3. HYDROSILYLATION

L'addition des éléments de Si-H à un groupe carbonyle est l'équivalent synthétique d'une réduction puisque les éthers silylés ainsi formés sont aisément hydrolysés. L'hydrosilylation peut être catalysée par des acides ou des complexes de métaux de transition : ce sont les complexes cationiques du rhodium, initialement préconisés par Ojima et coll. [OH04, OC01] qui, en présence de ligands chiraux, se sont montrés les plus efficaces. Le complexe diop **3.30** (Ar=Ph)-Rh⁺ catalyse l'hydrosilylation asymétrique d' α -cétoesters et d' α -cétoamides par H₂SiPh₁-Np avec un bon excès énantiomérique [NN01] (Figure 6.26). Cependant, pour observer des excès énantiomériques élevés lors de l'hydrosilylation d'arylkylcétones par Ph₂SiH₂, il faut utiliser des ligands azotés du Rh(I) tels que **3.64** mis au point par Brunner [B05, OC01, NN01] ou des complexes bisoxazolines **3.52** (R=PhCH₂) et **3.53** (R=i.Pr)-RhCl₃ [NN01, NY02, B09,



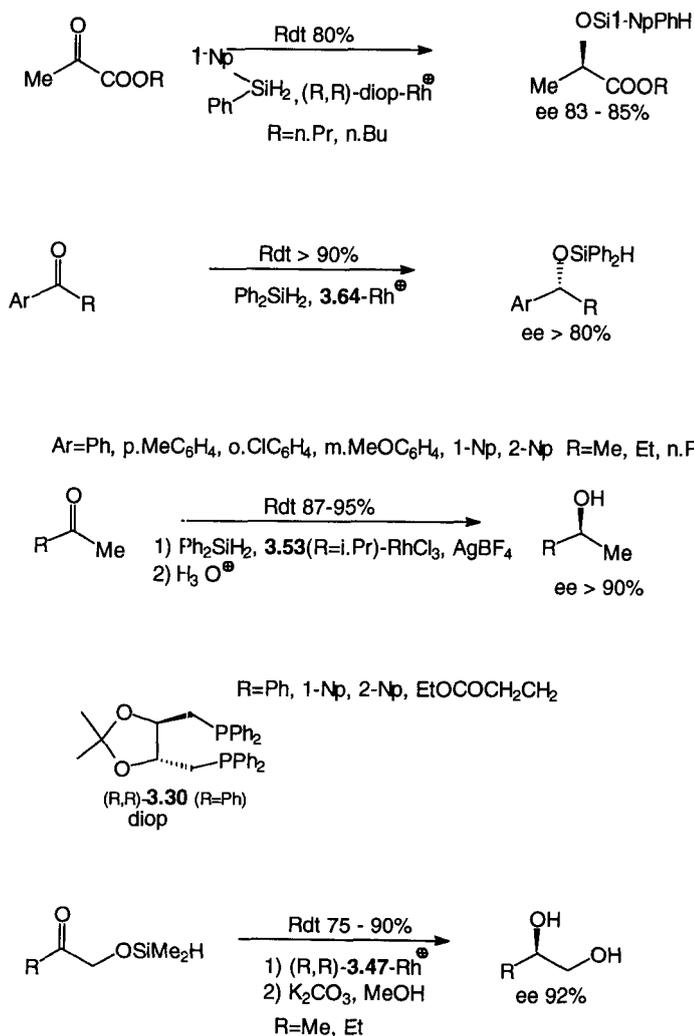


Figure 6.26.

HK04] : on observe alors d'excellents résultats (Figure 6.26). Toutefois l'hydro-silylation des dialkylcétones conduit en général à des résultats médiocres [NN01], tout comme l'hydrosilylation d'imines [OC01].

L'hydrosilylation asymétrique intramoléculaire d'éthers silylés d' α -hydroxy-cétones où R=Me ou Et s'effectue avec un excellent excès énantiomérique en présence de complexes cationiques du rhodium et de la diphosphine **3.47** (R=i.Pr) (Figure 6.26). Si R=Ph, l'excès énantiomérique est moindre.

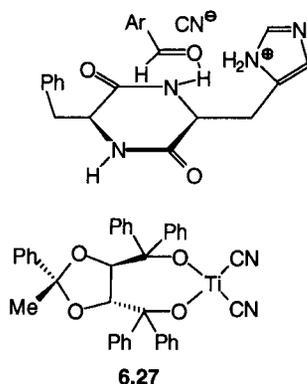
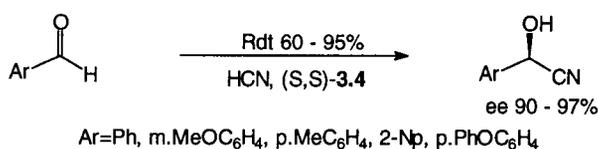
6.4. HYDROCYANATION, RÉACTION DE STRECKER

6.4.1. Hydrocyanation des aldéhydes

L'hydrocyanation des aldéhydes peut s'effectuer soit par action de HCN, soit par action de Me_3SiCN : dans les deux cas, la réaction s'effectue en présence d'un catalyseur chiral.

La réaction de HCN avec les aldéhydes, effectuée en présence d'un dipeptide cyclique, la cyclo[(S)-phénylalanino-(S)-histidine] **3.4** ou son énantiomère (R,R), permet l'hydrocyanation asymétrique des aldéhydes aromatiques [TM02, D04] avec un très bon excès énantiomérique, sauf cas particuliers : l'approche de l'ion CN, situé au voisinage de l'histidine, s'effectue sur le complexe aldéhyde-peptide situé de façon à activer le carbonyle par liaison hydrogène et à minimiser l'interaction des groupes aromatique et PhCH_2 (Figure 6.27). Il est également possible d'effectuer cette réaction en présence de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ et d'un dipeptide acyclique **3.22** [MN03, NY03] : l'excès énantiomérique, à partir des aldéhydes aromatiques, est de l'ordre de 90 % si $\text{R}=\text{i.Pr}$ et $\text{R}'=\text{i.Pr}$ ou 3-indolyl. Les réactions des aldéhydes aliphatiques sont moins sélectives.

L'hydrocyanation asymétrique effectuée par Me_3SiCN est catalysée par des acides de Lewis : parmi ceux-ci, on peut citer $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ en présence de cinchonine **3.2** ($\text{R}=\text{H}$) [KT02] ou le binaphtol **3.7** ($\text{R}=\text{H}$) en présence de $n\text{-BuLi}$ et de TiCl_4 [N04, DH05]. Le système le plus efficace consiste en $\text{TiCl}_4(\text{Oi.Pr})_2$ en présence du diol **2.52** ($\text{R}=\text{Ar}=\text{Ph}, \text{R}'=\text{Me}$). Par RMN, il a été possible de montrer que l'espèce intermédiaire est le complexe **6.27** qui est préformé à température ambiante ; sa réaction avec les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques s'effectue à -78°C avec une très bonne énantiosélectivité [N04, MH06] (Figure 6.27). Le



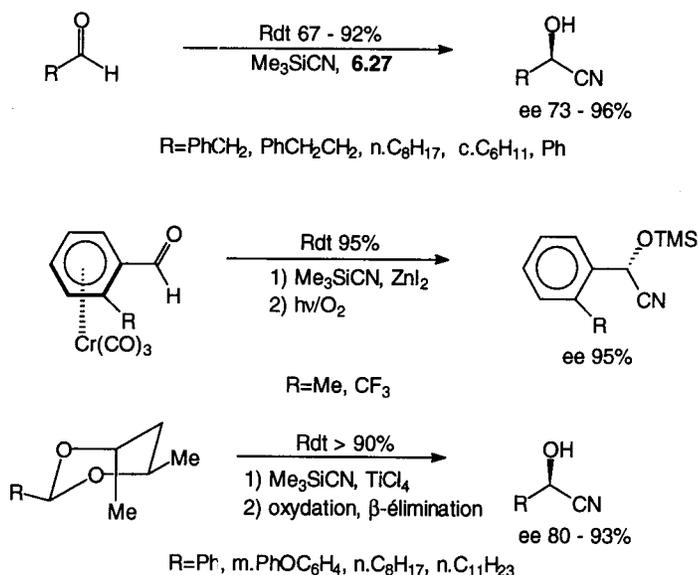


Figure 6.27.

complexe du titane formé à partir du tartrate d'éthyle ou de diisopropyle donne également de bons résultats [HM05]. L'emploi de complexes organoaluminiques dérivés de **3.22** conduit à des résultats moins satisfaisants [MO03, ON01].

La réaction de complexes d'arènechrometricarbonyle, porteurs de fonctions aldéhydes dont la conformation est bloquée par un substituant en *ortho*, avec Me₃SiCN en présence de ZnI₂, est également stéréosélective : après décomplexation, on obtient des précurseurs d'aminoalcools avec un excellent excès énantiomérique (Figure 6.27).

6.4.2. Hydrocyanation des acétals

Les acétals chiraux du (R,R)-2,5-pentanediol réagissent avec Me₃SiCN en présence de TiCl₄ pour conduire à des éthers de cyanhydrine précurseurs de cyanhydrines chirales [AM02] (Figure 6.27)

6.4.3. Réaction de Strecker

La réaction de Strecker est une méthode de synthèse d'acides aminés par réaction d'un aldéhyde avec une amine ou NH₃ et HCN : l'intermédiaire de ce processus est une imine qui subit l'addition de HCN ; la réaction peut également être effectuée par action de Me₃SiCN. La réaction de Strecker asymétrique a été réalisée *via* des imines dérivées d'amines chirales. Parmi celles-ci les imines de la 1-phényléthylamine ou de l' α -phénylglycinol **1.62** (R=Ph, R'=H) ont été particulièrement étu-

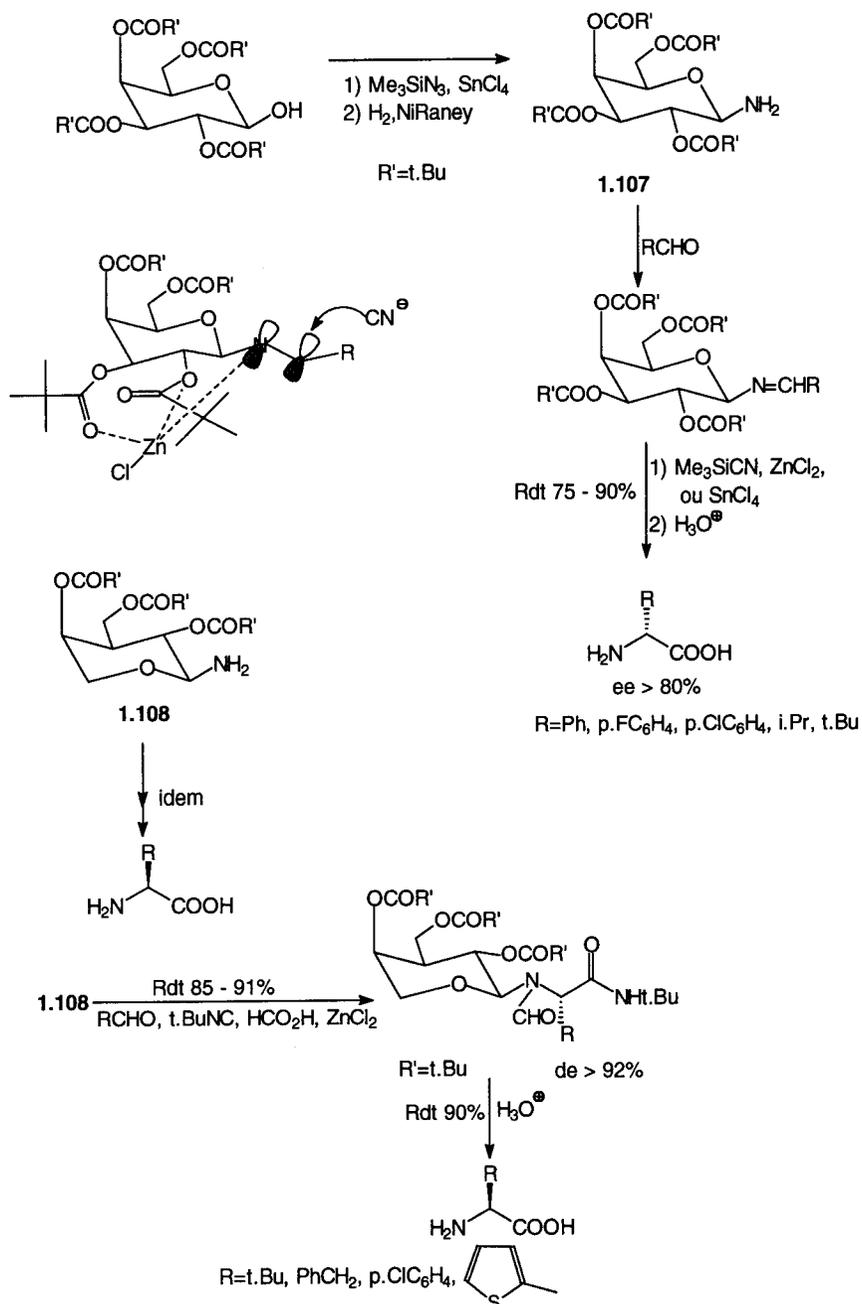
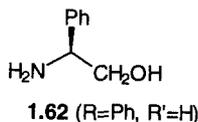


Figure 6.28.

diées en tant que synthons [W01, CR01], le substituant chiral à l'azote étant facilement hydrogénéolysé après réaction. Les seules copules chirales, *stricto sensu*, utilisées en réaction de Strecker asymétrique sont deux sucres qui sont transformés en azidures puis en amines correspondantes **1.107** et **1.108** [R02, W01, KP02] : par condensation avec un aldéhyde aromatique ou ramifié puis réaction avec Me_3SiCN en présence ZnCl_2 , on obtient un aminonitrile par attaque de la face la moins encombrée de l'imine rigidifiée par coordination avec deux groupes COOt.Bu . L'hydrolyse régénère le sucre initial qui peut être recyclé (Figure 6.28). La variante selon Ugi, c'est-à-dire la réaction d'une amine avec un aldéhyde et un isonitrile, conduit également à d'intéressants résultats (Figure 6.28).

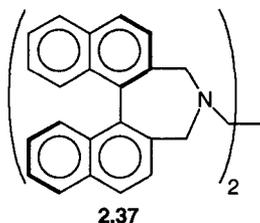


6.5. RÉACTIONS D'ORGANOMÉTALLIQUES

Dans ce paragraphe seront examinées les réactions d'organolithiens, magnésiens, zinciques, cuprates et des organotitanes, éventuellement fonctionnalisés, avec les aldéhydes, les cétones, les acétals, les imines et les hydrazones à l'exclusion des réactions des énoates et des énamines qui seront décrites plus loin (§ 6.8 à 6.10).

6.5.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés

La réaction d'aldéhydes avec des organolithiens ou des organomagnésiens en présence de ligands chiraux a conduit, en général, à des alcools secondaires avec de médiocres excès énantiomériques [N01, NK01, T01, S03] : deux exceptions méritent d'être signalées, bien que des températures de l'ordre de -120°C soient nécessaires pour observer de bons excès énantiomériques : les résultats de Mukaiyama et de Cram qui ont effectué la réaction de PhCHO avec le $n\text{-BuLi}$: elle conduit, en présence du ligand **2.36** (R=H), au (S)-1-phénylpentanol alors



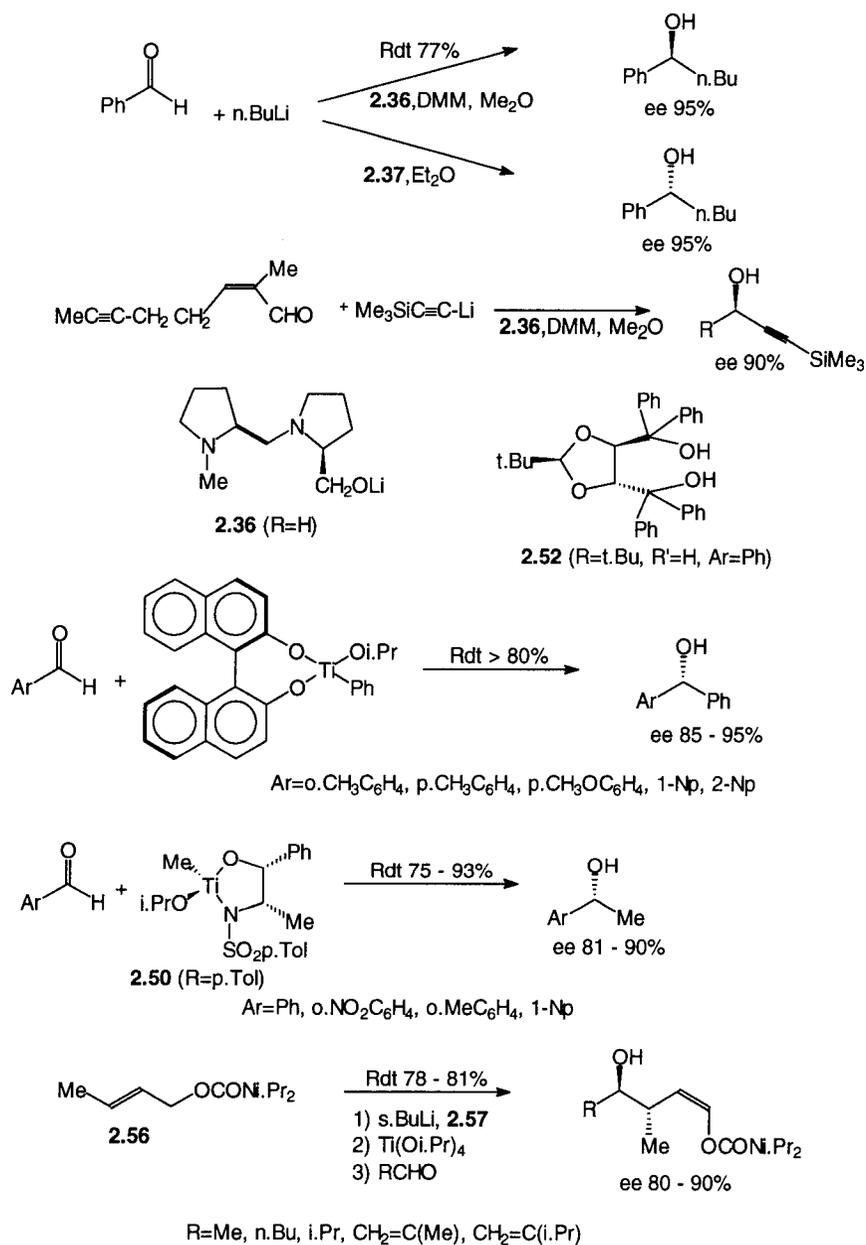
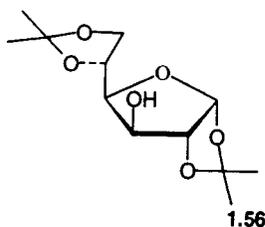


Figure 6.29.

qu'en présence de la diamine **2.37**, c'est l'isomère (R) qui est formé (Figure 6.29). Des résultats analogues ont été obtenus par Johnson et coll. avec Me₃SiC≡CLi et un aldéhyde insaturé [JF04].

Des résultats encourageants avaient également été obtenus avec des lithio-magnésiens ou des organotitanes ligandés au binaphtol **1.47** [SB03, DH05, SK01], au diol **2.52** (R=t.Bu, R'=H, Ar=Ph) [SB05] ou encore avec le complexe **2.50** où le titane est ligandé à une éphédrine substituée [DH05, RK02] (Figure 6.29). Un complexe du titane, formé par échange de l'organolithien chiral obtenu à partir de **2.56** en présence de spartéine **2.57**, induit l'addition énantiosélective d'un organométallique allylique aux aldéhydes (ee > 80 %) [HZ01, ZH01, PL03] (Figure 6.29). De même, Mukaiyama a effectué l'addition énantiosélective d'allylaluminiques aux aldéhydes aromatiques en présence de Sn(OTf)₂ et d'une diamine chirale [MM04].

La chimie des allyltitanes chiraux a pris un nouvel essor depuis la mise au point par Duthaler et coll. de complexes du cyclopentadiényldialkoxyallyltitane formés par réaction d'allylmétaux sur les complexes **2.51** [HD01, DH03, DH05]. Deux diols se sont révélés les plus intéressants pour effectuer la synthèse asymétrique soit d'alcools homoallyliques (R) soit d'alcools homoallyliques (S) à partir d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques : le diacétoneglucose **1.56** (DAGOH) et



le diol **2.52** (R=R'=Me, Ar=Ph) (Figure 6.30). La réaction peut également être effectuée à partir d'allylmétaux substitués : le complexe allylique du titane ainsi formé a uniquement la configuration E-**6.28** et conduit, par réaction avec le benzaldéhyde ou C₆H₅CHO, à l'alcool *anti* **6.29** avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité [DH03, HD01]. Malheureusement, la réaction du complexe **6.28** (R'=H) et de ses analogues avec les aldéhydes α-substitués tels que PhCH(Me)CHO ou PhCH(Et)CHO n'est pas diastéréosélective : il se forme les alcools *syn* et *anti* en quantités sensiblement égales, bien que la configuration prédominante du carbone porteur de la fonction alcool soit, comme attendu à partir de **6.28** (R'=H), (R). La réaction de E-**6.28** avec l'acétone de glycéraldéhyde et des aldéhydes de structure voisine est très sélective [HD01].

L'addition énantiosélective des organozinciques aux aldéhydes, catalysée par des aminoalcools chiraux, a reçu un important développement ces dernières années depuis les premiers travaux d'Oguni et Omi en 1984 puis de Noyori et coll. depuis 1986 [NK01]. D'abord limitée aux réactions d'aldéhydes aromatiques ou α-insaturés avec des dialkylzincs en présence de quantités catalytiques d'aminoalcools à squelette du camphre **1.8** (R=NMe₂) ou de l'éphédrine **1.14** (R=n.Bu), éventuellement fixés sur polymères (Figure 6.31) [NK01, T01, NS01,

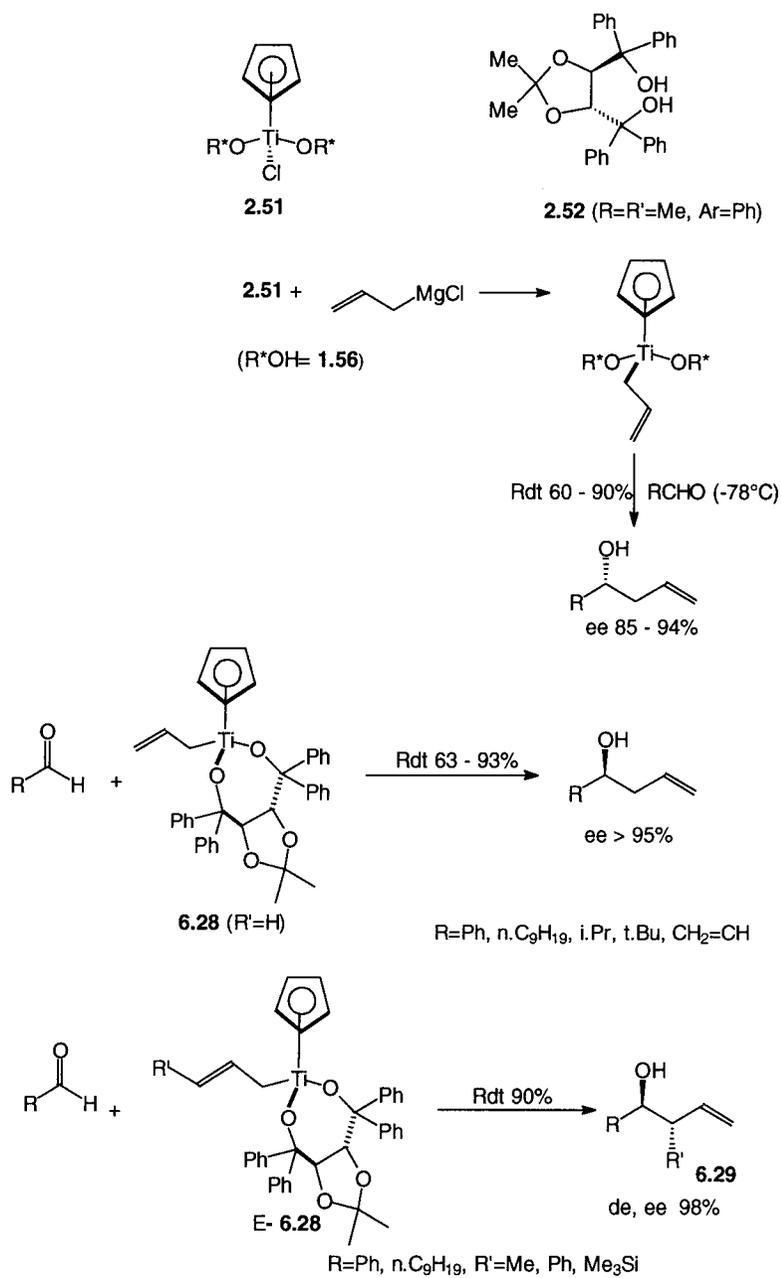
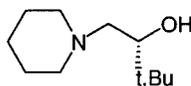
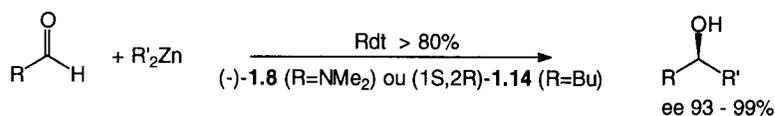


Figure 6.30.



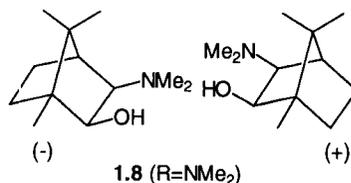
2.44

SK05, SN02, SW01], ou encore de l'aminoolcool **2.44** [NS01, NK01], la méthode a été étendue aux aldéhydes aliphatiques d'une part [NS01, SY01] et d'autre part au complexe PhMgBr/ZnCl_2 ; dans ce dernier cas, l'aminoolcool est utilisé en quantités stœchiométriques. Toutes ces réactions sont effectuées au voisinage de la température ambiante et peuvent donner accès aux alcools secondaires énantiomères selon la configuration de l'aminoolcool utilisé [SK04] (Figure 6.31). Dans certains cas, l'emploi des alcoolates lithiés des aminoolcools en quantités stœchiométriques s'avère plus efficace : l'addition de $\text{PhC}\equiv\text{CZnBr}$ à des aldéhydes aromatiques doit être effectuée en présence de l'alcoolate lithié de la N-méthylphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{Me}$) [RD01]. Il en est de même pour l'addition des bromures d'alcénylzinc aux aldéhydes [OR03], bien que dans des conditions particulières cela ne soit pas nécessaire [OR04] (Figure 6.32). D'autres aminoolcools tels que **2.45**, (1S, 2R)-**1.64** ($\text{R}=\text{p.TolSO}_2$) ou **2.48** [IK02, NK01, WA01] ont été également utilisés pour catalyser la réaction d'addition de Et_2Zn aux aldéhydes, tout comme des diamines **2.46** sous forme d'amidures lithiées, **2.47** ou d'autres 2-aminopyridines de structure voisine ou encore le dérivé de la phénylalanine **2.49** [CF05, NS02, CC04, MY03] : de bons résultats sont observés avec les seuls aldéhydes aromatiques ($ee > 90\%$). La réaction peut être effectuée



$\text{R}=\text{Ph}$, $\text{p.C}_6\text{H}_4$, , ferrocenyl, $\text{PhCH}=\text{CH}$, PhCH_2CH_2 , $\text{MeCH}=\text{CH}$

$\text{R}'=\text{Et}$, n.Bu , $\text{n.C}_5\text{H}_{11}$ si $\text{R}'=\text{Me}$: Rdt 60%



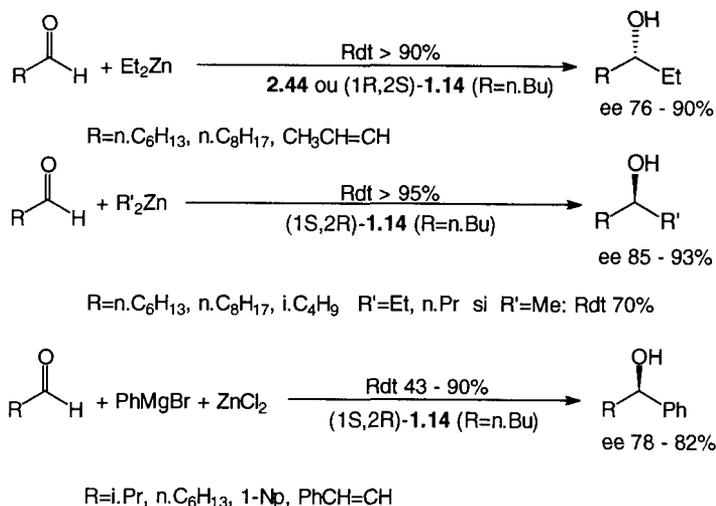


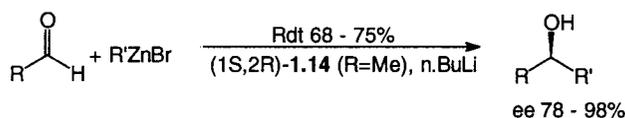
Figure 6.31.

avec BrZnCH_2CN , l'aminoalcool étant **2.45** ($\text{R}=\text{Ph}$) utilisé en quantités stœchiométriques [SH09].

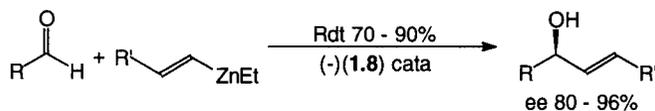
Noyori et coll. [NK01] ont montré que la réaction met en jeu un complexe binucléaire du zinc (§ 2.5.1) : le transfert de chiralité s'effectue à partir du complexe **6.30**, la répulsion entre le groupe R' fixé sur Zn_A et le substituant R de l'aldéhyde, activé par coordination à cet atome de zinc, étant l'interaction prédominante qui favorise l'approche indiquée ; le groupe R' transféré est alors celui qui est fixé sur l'autre atome de zinc Zn_B (Figure 6.32) : on conçoit ainsi qu'à partir de chaque énantiomère de **1.8** ($\text{R}=\text{NMe}_2$) ou de **1.14** ($\text{R}=\text{n.Bu}$) on obtienne préférentiellement soit l'alcool (S) soit l'alcool (R) [NK01, N01, CH01]. Brown et coll. [JS04] ont effectué la réaction en présence de quantités catalytiques d'une oxazaborolidine dérivée de l'éphédrine.

L'emploi de réactifs bimétalliques Zn-Ti [DH05] donne également des résultats intéressants et permet soit d'utiliser des dialkylzincs fonctionnalisés [RS03], soit d'engendrer les dialkylzincs *in situ* par action de ZnCl_2 sur les solutions d'organomagnésiens saturés d'où l'on a fait précipiter les sels par addition de dioxanne [SB04, BS06] : les catalyseurs préconisés sont alors les complexes **2.54** [YK02, TK06, DH05] ou ceux formés à partir de **2.52** tels que **2.55** ($\text{Ar}=\text{Ph}$ ou mieux 2-Np) [SP02, SS02, SS03] (Figure 6.33) ; la formation des réactifs bimétalliques a lieu à basse température et les réactions d'addition entre -30°C et l'ambiante dans le toluène.

L'addition d'organomagnésiens benzyliques dérivés d'oxazolines **4.8** à PhCHO n'est pas suffisamment stéréosélective : Gawley et Zhang [ZG03] ont mis au point un nouvel auxiliaire chiral dérivé du camphre **6.31** qui conduit à un



R=n.C₄H₉, n.C₆H₁₃, i.C₄H₉, c.C₆H₁₁, Ph
 R'=PhC≡C, Z-ou E-MeCH=CH, E-C₆H₁₃CH=CH



R=Et, n.Bu, i.Bu, c.C₆H₁₁, Ph R'=n.Bu, n.C₆H₁₃, c.C₆H₁₁, t.Bu

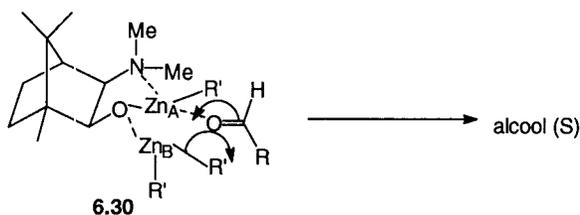
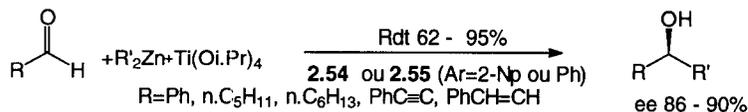
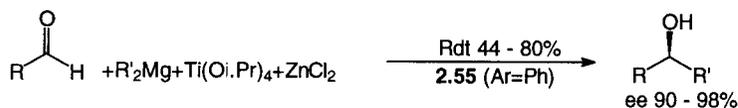


Figure 6.32.



R=Ph, n.C₅H₁₁, n.C₆H₁₃, PhC≡C, PhCH=CH

R'=Et, n.Bu, n.C₈H₁₇, Cl(CH₂)₄, MeCOO(CH₂)_{3,4} ou 5



R=Ph, i.Pr, c.C₆H₁₁, CH₂=CH(CH₂)₃, PhCH₂CH₂

R'=Me, Et, n.Pr, n.Bu, i.Bu, Me₂CH(CH₂)₂, CH₂=CHCH₂CH₂, CH₂=CH(CH₂)₃,

Me₂C=CHCH₂CH₂, PhCH₂CH₂

Figure 6.33.

diastéréoisomère avec une bonne sélectivité (de=82 %) : après recristallisation du diastéréoisomère majoritaire et coupure de la copule chirale par LAH, on a accès à des précurseurs de produits naturels (Figure 6.34).

Les réactions des anions en α- de sulfoxydes avec les composés carbonyles sont en général peu stéréosélectives [S05]. Cependant, la condensation du lithien de l'α-naphtylsulfinylméthylsulfoxyde chiral 6.32 avec des arylalkylcétones conduit très préférentiellement à un diastéréoisomère qui, après traitement au ni-

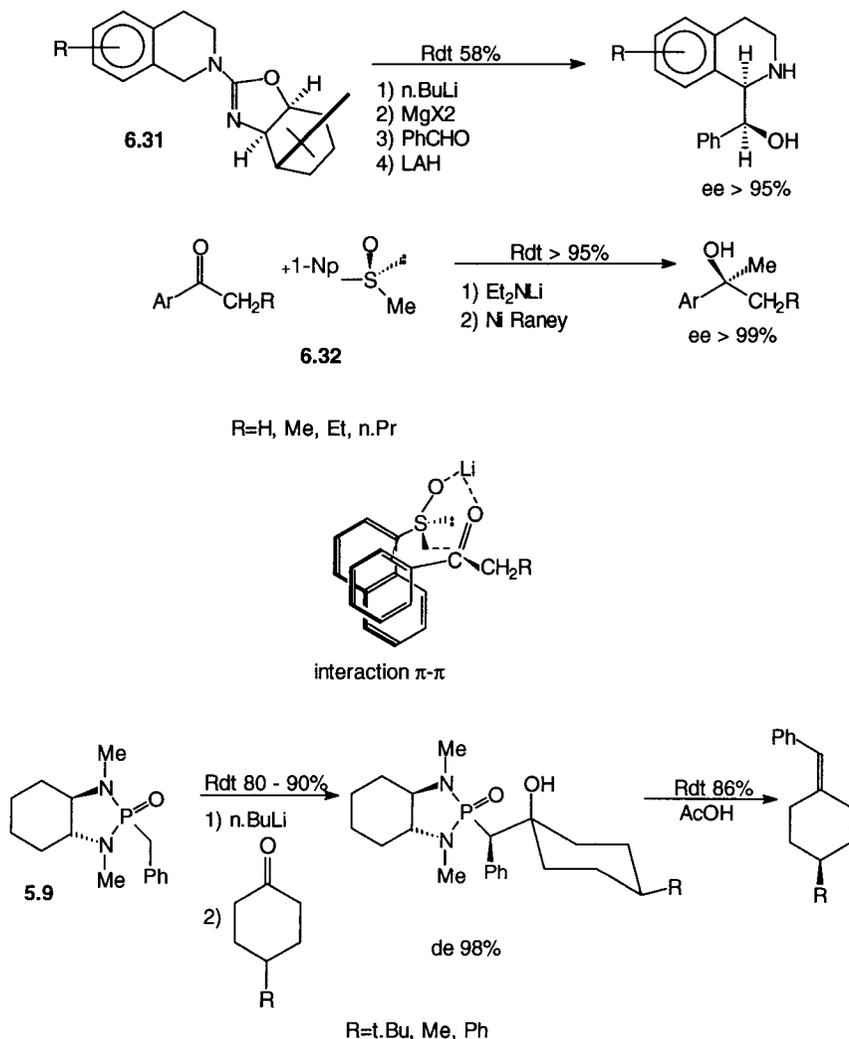


Figure 6.34.

ckel de Raney, donne des alcools tertiaires (S) avec une excellente sélectivité [SU01] (Figure 6.34). L'approche des réactifs implique la chélation du lithium par les groupes C=O et S-O et une interaction π - π stabilisante entre les groupes aromatiques. Un exemple de condensation énantiosélective d'acétone avec une sulfone allylique en présence de ligand chiral a été décrit par Mukaiyama [AS04].

Hanessian et Beaudoin [HB03] ont effectué la condensation des lithiens des phosphonamides chiraux **5.9** avec des cyclohexanones prochirales ou chirales : la réaction est stéréosélective et permet la synthèse d'oléfines chirales avec d'excel-

lents résultats (Figure 6.34). Les deux énantiomères de **5.9** étant disponibles, on a ainsi accès à chacune d'elles. Denmark et Chen, pour leur part, ont réalisé des réactions analogues à partir d'oxazaphosphorinanes **1.102** (R=Ph, SPh) [DC04]. Ces réactions s'effectuent en deux temps et la formation d'oléfine nécessite une activation par Ph_3COTf en présence de 2,6-lutidine dans l'acétonitrile à 60°C.

6.5.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés

La réaction des dialkylzincs avec les α -alcoxyaldéhydes et les α -cétoesters catalysée par les aminoalcools chiraux n'est pas énantiosélective [NK01]. Récemment, Soai et coll. [SH05] ont cependant effectué l'addition énantiosélective de Et_2Zn au (R)-3-benzyloxybutanal. Néanmoins, les réactions d'organométalliques ont été effectuées en général sur des composés carbonylés fonctionnalisés porteurs de copules chirales.

Des dérivés 2-substitués du glycérol ont été synthétisés par Harada et coll. [HN02] par réaction d'organomagnésiens sur un acétal cyclique de la menthone **6.33** de conformation bloquée : l'attaque axiale très prépondérante (> 96 %) conduit aux précurseurs des cétales **6.34** (Figure 6.35).

La formation de monocétales, thiocétales ou aminaux chiraux d' α -cétoaldéhydes, de dialdéhydes ou de dicétones permet l'attaque stéréosélective d'une des faces de l'autre carbonyle (Figure 6.35) : pour ce faire, on peut employer, comme auxiliaires, des diols chiraux **1.39** (R= CH_2OMe) [AM02], le dérivé soufré **1.45** ou mieux l'aminoalcool **1.84** dérivés de la pulégone préconisés par Eliel et coll. [LE01, EH01], les diamines **1.66** (R= CH_2NHPH) proposées par Mukaiyama [CS02, N01] ou le (S)-prolinol **1.66** (R= CH_2OH) récemment utilisé par Fujisawa [UY01]. L'emploi des réactifs d'Eliel ou des aminaux **6.35** porteurs d'une fonction ester permet d'obtenir à volonté l'un ou l'autre énantiomère des aldéhydes α -hydroxylés α,α -dialkylés selon l'ordre d'introduction des organomagnésiens RMgX ou $\text{R}'\text{MgX}$ (Figure 6.35). Les 2-acyloxazolidines **6.36** obtenues à partir du cétoaldéhyde correspondant réagissent sélectivement avec les organométalliques, le diastéréoisomère prédominant dépendant du cation associé : les magnésiens, ou mieux, les alkytrialcoxytitanes $\text{R}'\text{Ti}(\text{Oi.Pr})_3$, attaquent la face la plus dégagée du chélate formé mettant en jeu le carbonyle et l'oxygène de l'hétérocycle (de 95 %), alors que les lithiens en présence de HMPT ou de DMPU attaquent l'autre face, la sélectivité étant toutefois moindre ($\leq 80\%$) : après hydrolyse, on a également accès aux aldéhydes α -hydroxylés α,α -disubstitués (Figure 6.35).

L'addition d'organomagnésiens sur les α -cétoesters RCOCOOG^* **1.27** est diastéréosélective : dans le cas d'esters du phenmenthol **1.4** (R=Ph), une des faces du chélate est encombrée par le noyau phényle [N01, W05] (Figure 6.36). Des résultats analogues sont obtenus avec d'autres organométalliques [CF03] et des α -cétoesters du *trans* 2-phénylcyclohexanol **1.5** [BB09, W05] ou du L-québrachitol **6.37** [AN01] : dans ce dernier cas, selon qu'on utilise un organomagnésien qui induit la chélation des deux groupes carbonyle du cétoester ou un organolithien, on obtient l'un ou l'autre α -hydroxyester énantiomère après hydrolyse de la copule chirale. Les α -cétoamides utilisés RCOCON-G^* **1.74** sont de symétrie C_2 et portent des substituants oxygénés pour en faciliter l'hydrolyse

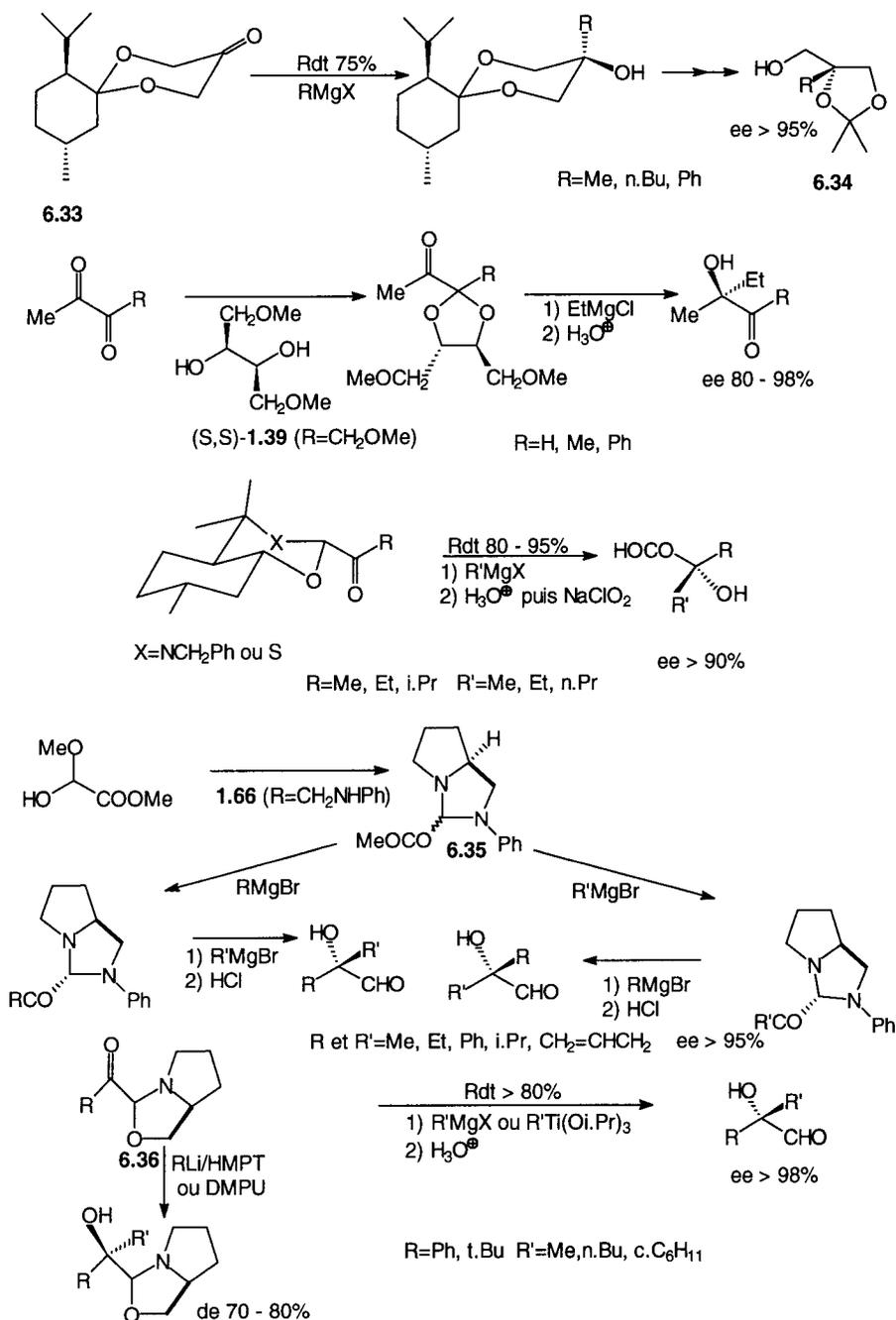
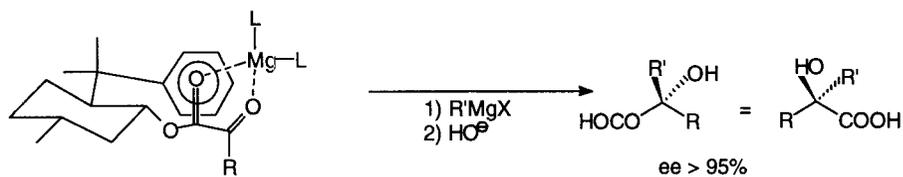


Figure 6.35.



1.27 $G^*OH=(1R,2S,5R)$ 1.4-($R=Ph$)

$R=H, Me, Ph$ $R'=Me, n.C_6H_{13}, c.C_6H_{11}, Ph$

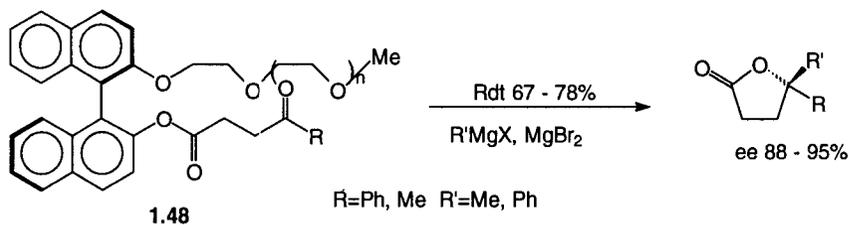
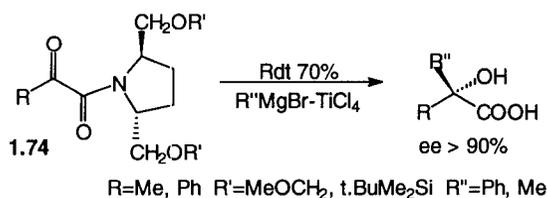
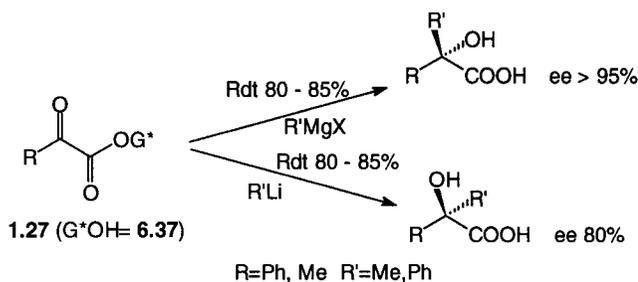
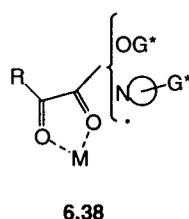
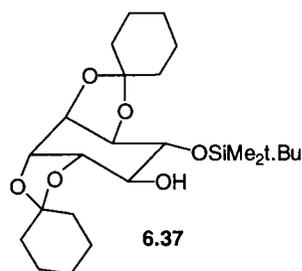


Figure 6.36.

(Figure 6.36) [KF01, KK01] : ce sont les organotitanes qui, avec ces systèmes, donnent les meilleures sélectivités, *via*, là encore, un chélate rigidifié 6.38. Tout comme lors de la réduction, la réaction des organomagnésiens, en présence de $MgBr_2$, avec le cétoester 1.48 est stéréosélective : on forme *in situ* une lactone

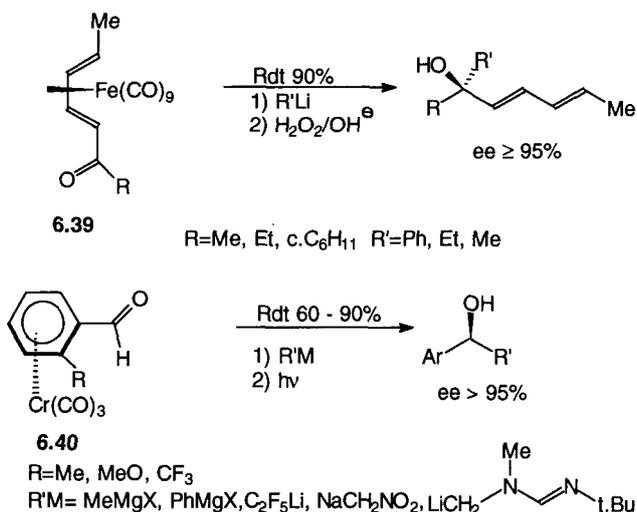


Figure 6.37.

avec un bon excès énantiomérique si la chaîne polyéther a la longueur convenable ($n=0$ ou 2) [TA03] (Figure 6.36).

La réaction des organométalliques avec les composés carbonylés situés en α de groupes butadièneferrocaryle ou arènechromecaryle peut également être hautement stéréosélective dans la mesure où la conformation du groupe carbonyle est fixée : c'est le cas de la réaction des organolithiens sur les acylcomplexes **6.39** ($\text{R}=\text{alkyl}$) [F01, FC01] ou de la réaction de zinciques allyliques avec le formyltriméthylèneméthanefertricaryle [FM01] (Figure 6.37). Cependant les réactions des aldéhydes **6.39** ($\text{R}=\text{H}$) avec les organométalliques sont en général peu stéréosélectives [G01, LG02]. Dans le cas des complexes d'arènechromecaryle rigidifiés tels que **6.18** [S08], l'addition d'organomagnésiens s'effectue comme prévu sur la face opposée au reste organométallique. En ce qui concerne les composés carbonylés **6.40**, seuls les aldéhydes *ortho*-substitués par un groupe Me,OMe,CF₃ réagissent avec les organomagnésiens ou les perfluoroalkyllithiens avec une bonne sélectivité, la conformation privilégiée du carbonyle minimisant les répulsions avec le substituant en *ortho* et le réactif entrant sur la face de la molécule opposée au groupe Cr(CO)₃ [S08, S09] (Figure 6.37). La réaction de l'anion sodé du nitrométhane ou celle de la lithioformamide LiCH₂N(Me)CH=Nt.Bu, précurseur du groupe CH₂NHMe, s'effectuent de la même manière [S08, S09]. Après décomplexation, on obtient ainsi des alcools secondaires chiraux avec un excellent excès énantiomérique.

6.5.3. Réactions avec des acétals chiraux

Comme dans le cas des réductions (§ 6.1.3), la réaction d'organométalliques avec des acétals chiraux **6.20** est, après coupure de l'éther, une voie d'accès à des alcools secondaires ou tertiaires [AM02, IH02] : la condition *sine qua non* pour

observer une bonne sélectivité est, là encore, une différence de taille suffisante entre R et R' pour que le dioxane soit sous une conformation privilégiée. Un second problème est la stéréochimie de formation de la nouvelle liaison C-C selon la nature de l'organométallique et de l'acide de Lewis qui lui est éventuellement adjoint. Dans la plupart des cas, lors de la réaction de 1,3-dioxannes dérivés du (R,R)-2,4-pentanediol **6.20** (R'=H, R''=Me) avec des organocuprates en présence de BF₃.Et₂O, des organomagnésiens, organolithiens ou organozinciques en présence de TiCl₄, la formation de la liaison C-C a lieu avec inversion de configuration [AM02, IH02] (Figure 6.38). La réaction de ces acétals avec R₃Al n'est pas stéréosélective. Récemment Yamamoto a proposé l'emploi de R₂AlOC₆F₅ formé *in situ* par action d'un équivalent de pentafluorophénol sur R₃Al : la réaction s'effectue avec rétention de configuration et une excellente sélectivité [IH02] (Figure 6.38).

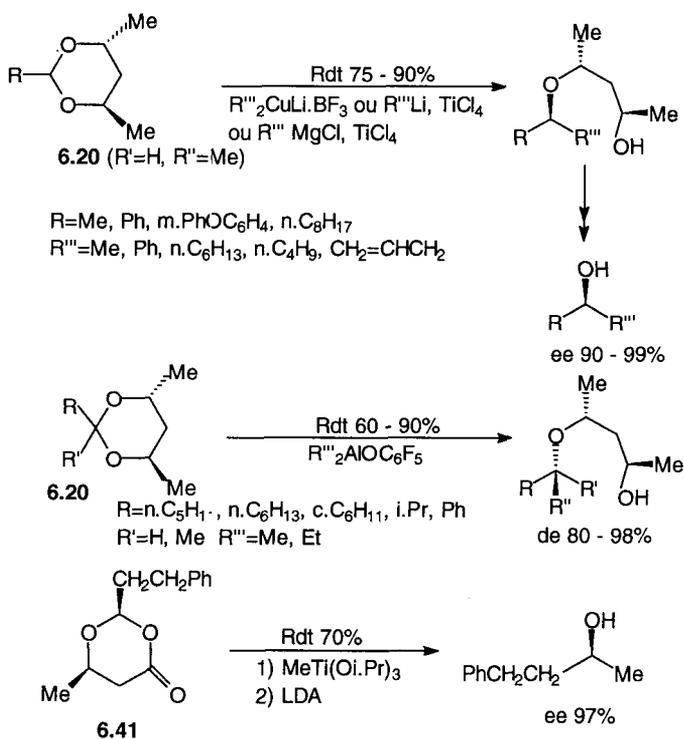
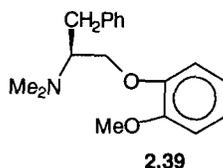


Figure 6.38.

Une approche analogue est due à Seebach et coll. [SI02] qui ont traité la dioxane **6.41** par MeTi(Oi.Pr)₃ puis coupé l'éther formé par action de la LDA qui, par β-élimination, conduit à l'alcool secondaire chiral. Il est à noter que cette réaction ne conduit pas au produit attendu avec les lithiens ou les magnésiens qui attaquent le carbonyle de **6.41** ou les cuprates qui ne réagissent pas.

6.5.4. Réactions avec des imines et leurs dérivés

L'addition asymétrique d'organolithiens à des imines prochirales a été effectuée par Tomioka, Koga et coll. [TI01, TI02] en présence du ligand chiral **2.39** : lors de la réaction de lithiens avec des diarylimines, ce ligand peut être utilisé en



quantités catalytiques [TI01]. L'addition asymétrique des lithiens aux imines α,β -insaturées s'effectue sur le groupe C=N quand le substituant de l'azote est p.MeOC₆H₄, en présence de quantités stœchiométriques de **2.39**, alors que lorsque ce substituant est c.C₆H₁₁, on observe l'addition conjuguée (§ 7.9). Les excès énantiomériques observés lors de ces réactions ne dépassent cependant pas 77 % (Figure 6.39). La réaction de l'anion lithié du (R)-méthyl p.tolylsulfoxyde aux imines PhCH=NR est stéréosélective, mais là encore l'excès diastéréoisomérique ne dépasse 80 % [PD03]. Les dialkylzincs, même en présence d'ainoalcools, ne s'additionnent ni sur les N-silylni sur les N-phénylimines. Par contre, cette réaction a lieu sur les N-diphénylphosphinoylimines : en présence de quantités stœchiométriques d'ainoalcools à squelette de l'éphédrine (1S,2R)-**1.14** (NR₂=Nn.Bu₂ ou morpholino), les dialkylzincs conduisent sélectivement à des

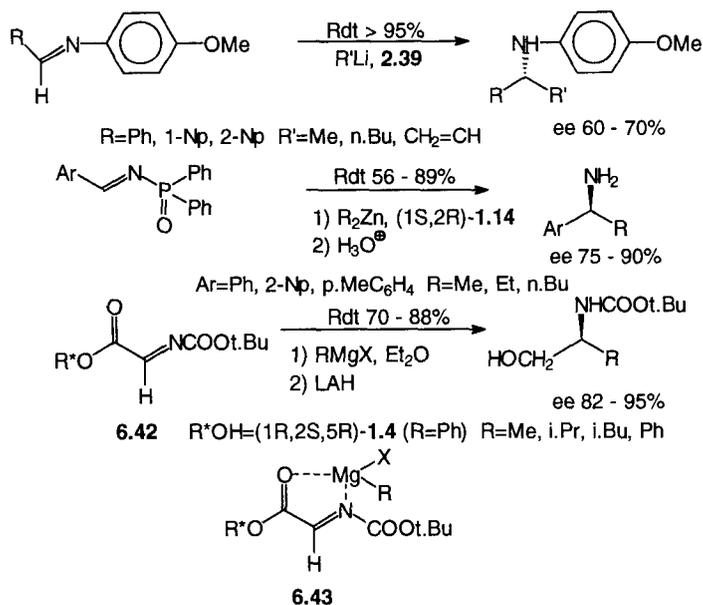


Figure 6.39.

adduits phosphorés qui, après hydrolyse, mènent aux 1-aryléthylamines chirales avec un excellent excès énantiomérique [SH06] (Figure 6.39).

Des résultats plus intéressants ont été obtenus lors de la réaction d'organométalliques avec des imines, des sels d'immonium ou des hydrazones porteurs de copules chirales. La réaction d'organomagnésiens sur l'imine **6.42** porteuse d'une fonction ester du phenmenthol **1.4** (R=Ph) est stéréosélective [EM02, HM04] ; après coupure de la copule chirale par LiAlH_4 , on obtient des aminoalcools, précurseurs d'acides aminés naturels, avec un bon excès énantiomérique ; l'hydrolyse ménagée des adduits peut donner accès aux aminoacides [EM02, HM04] (Figure 6.39). L'addition de l'organométallique s'effectue du côté le moins encombré du chélate **6.43**. La réaction d'organomagnésiens sur les sels d'imminium cycliques **6.24** (R'=H) conduit, après hydrogénolyse du groupe chiral, à des 2-alkyltétrahydroisoquinoléines avec une bonne sélectivité [PD02] (Figure 6.40), l'énantiomère prédominant étant le même que celui qui est formé lors de la réduction par NaBH_4 des composés **6.24** (R'≠H). Ces résultats ont été interprétés par l'attaque du nucléophile en *anti* par rapport à la liaison C-Ar, sur un conformère différent dans chaque cas, selon que la position 2 du cycle est substituée ou non par un groupement alkyle (Figure 6.40). La réaction de MeMgBr avec des oxydes d'imines **6.44** substitués par un groupement chiral porteur d'une fonction éther, obtenus par action de l'hydroxylamine correspondante sur les aldéhydes, conduit à des hydroxylamines, précurseurs d'amines chirales avec une bonne sélectivité [CC06] : l'attaque de l'organométallique s'effectue du côté le moins encombré du

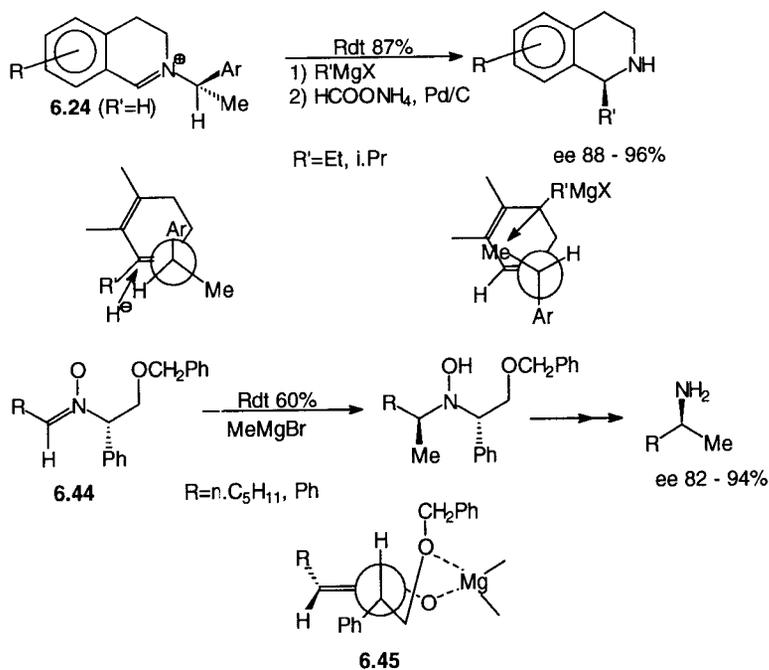


Figure 6.40.

chélate magnésien rigidifié **6.45** (Figure **6.40**). D'intéressants résultats ont été obtenus simultanément par Denmark et coll. [DW01, WE01] et Enders et coll. [ES01] qui ont fait réagir les organolithiens sur les hydrazones chirales **1.81**, éventuellement en présence de CeCl_3 ; le traitement ultérieur au nickel de Raney conduit aux amines chirales (R) ou (S) selon la configuration de l'hydrazine utilisée (Samp ou Ramp) **1.80** qui peut être aisément recyclée à partir du sous-produit de la réduction [ES01] (Figure **6.41**). Dans quelques cas, la sélectivité peut être améliorée en substituant à la Samp ou à la Ramp **1.80** les analogues où le groupement CH_2OMe est remplacé par un groupement $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$ [WE01]. La réaction d'animals chiraux de monohydrazones du glyoxal **6.46** avec les organolithiens, dans le THF ou l'éther selon les cas, est stéréosélective : par action du nickel de Raney, protection du groupe amine puis hydrolyse, on a ainsi accès à des α -aminoaldéhydes avec un excellent excès énantiomérique [AL01]. La réaction des organomagnésiens dans le toluène-éther sur ces mêmes composés **6.46**, suivie du même traitement, conduit à l'autre énantiomère [AL02] (Figure **6.41**). Quelques cas d'additions sélectives d'organomagnésiens sur des imines porteuses d'un groupe arènechromocarbonyle chiral ont été décrits [S08].

Fujisawa et coll. [UK01] ont montré que l'addition de l'allyllithium ou du bromure d'allylmagnésium sur un N-benzyl éther d'oxime porteur d'une fonction éther chiral est stéréosélective : après traitement adéquat, on a accès à des amines chirales mais seul l'isomère E, qui doit être séparé préalablement, conduit à de bons résultats.

Comins et coll. ont examiné la réaction d'organomagnésiens sur des sels de 4-méthoxy-N-carboalcoxypyridinium chiraux **6.47** : la réaction est régio- et stéréosélective, les meilleurs résultats étant obtenus quand $\text{X}=\text{Si}(\text{i.Pr})_3$ [CG04, CH02, CH03], l'alcool utilisé étant le (1R,2S,5R)-phenmenthol **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$) ou un de ses dérivés ($\text{R}=\text{p.PhOC}_6\text{H}_4$) : l'auxiliaire chiral est régénéré par hydrolyse basique (Figure **6.41**). Si besoin est, le groupe $\text{Si}(\text{i.Pr})_3$ est coupé par action de l'acide oxalique. La réaction de Ph_3SiMgBr conduit à l'autre diastéréoisomère [CK05].

6.6. RÉACTIONS D'ALLYLBORANES, -BORONATES, -SILANES ET -STANNANES ET D'ANALOGUES INSATURÉS [R03]

La réaction des allylboranes, -silanes et -stannanes avec les composés carbonylés et les imines s'effectue toujours avec transposition de la double liaison, si bien qu'un des problèmes qui peuvent se poser est la stabilité structurale du réactif (§ 2.7). Les réactions des allylboranes et -boronates ne nécessitent pas de catalyseur alors que, dans la plupart des cas, celles des allylsilanes et -stannanes sont catalysées par des acides de Lewis [N01]. Le premier type de réactions implique un mécanisme cyclique, concerté ; la géométrie de l'état de transition, à six chaînons, où le carbonyle du composé carbonylé est coordonné au bore, est une chaise plus ou moins déformée (Figure **6.42**) : les différentes interactions stériques et polaires sont à prendre en considération pour déterminer quelle face (*Si* ou *Re*) de l'aldéhyde prochiral sera attaquée par l'une ou l'autre face du réactif (états de transition C_1 , C_2 , C_3 , C_4). Le second type de réactions met en jeu, au moins lors

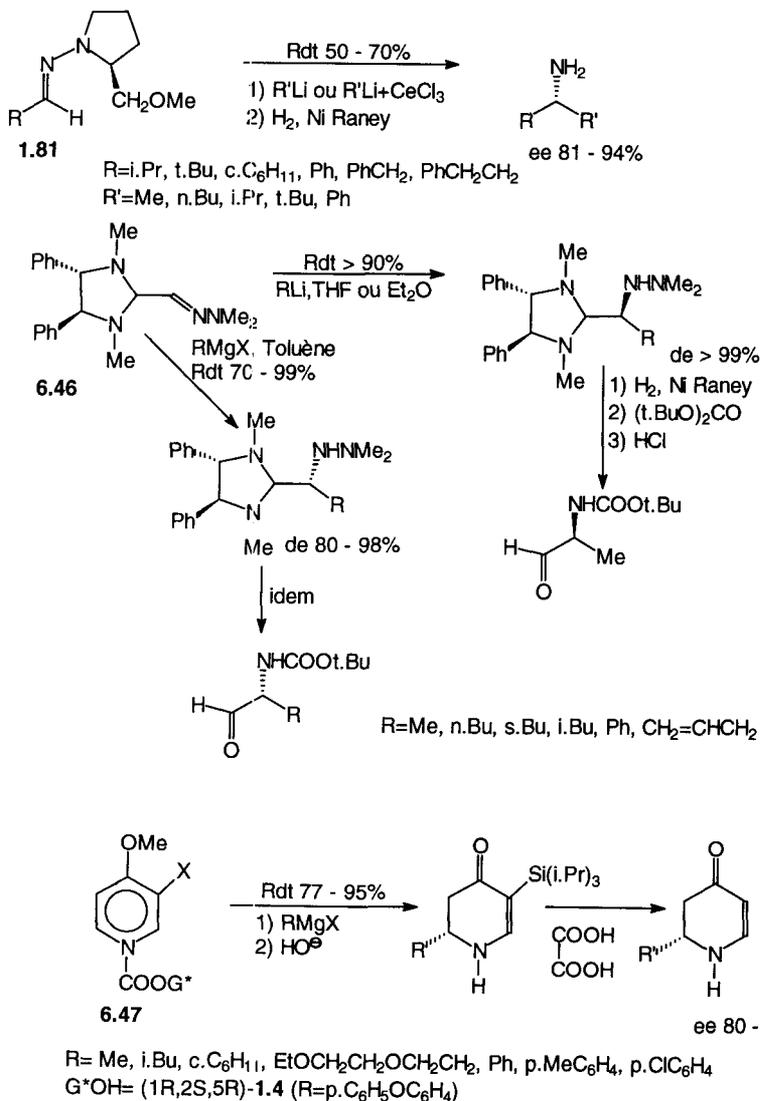


Figure 6.41.

de réactions intermoléculaires, un état de transition non cyclique, où l'acide de Lewis est alors coordonné au composé carbonylé (Figure 6.42) : là encore, ce sont essentiellement les effets répulsifs qui déterminent l'attaque de l'une ou l'autre face du carbonyle par l'une ou l'autre face du réactif (états de transition A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆).

Des réactions comparables sont observées avec des alcyngylsilanes et -stannanes, des allényl- ou propargylboranes, -silanes et -stannanes.

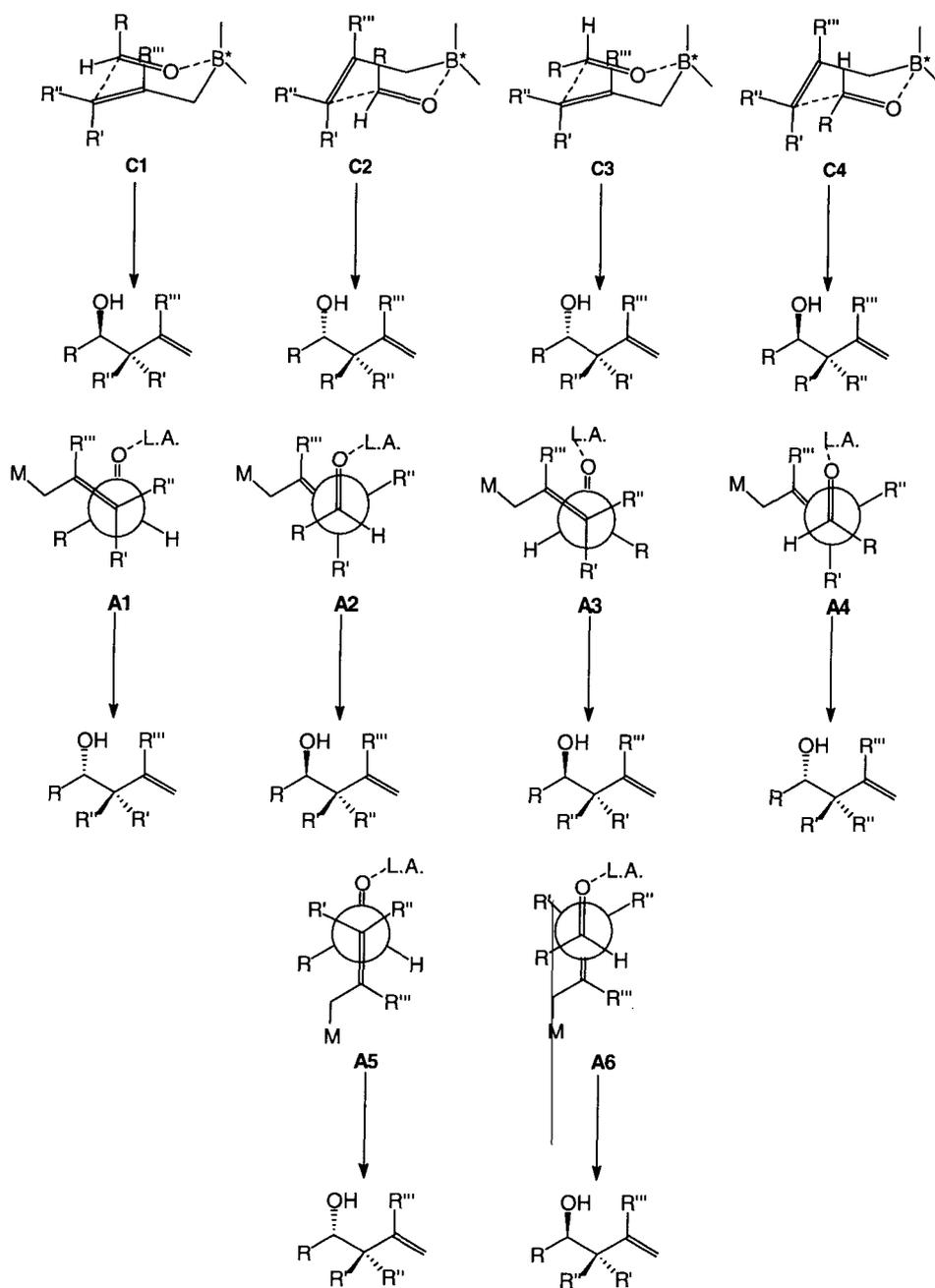


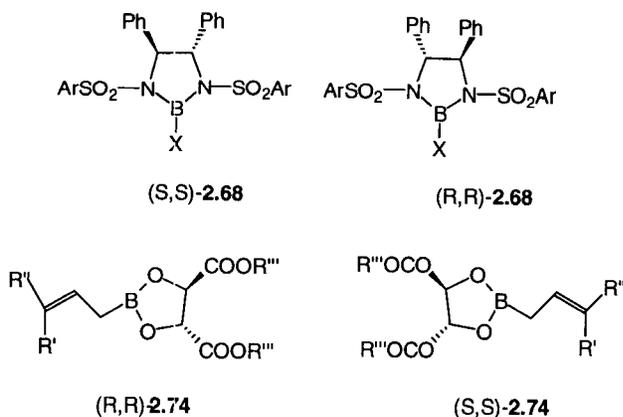
Figure 6.42.

6.6.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés

6.6.1.1. Boranes et boronates chiraux

La stéréosélectivité des réactions des aldéhydes avec les allylboranes et boronates porteurs de substituants chiraux sur l'atome de bore dépend de la substitution de la double liaison allylique : en effet, selon que le réactif est substitué de façon symétrique ($R'=R''=H$ ou Me) ou dissymétrique ($R' \neq R''$), la réaction conduira soit à des énantiomères, soit à des diastéréoisomères (Figure 6.42) : les deux cas seront examinés successivement.

Les allylboranes **2.16** ($R=CH_2=CHCH_2$, $Me_2C=CHCH_2$, $CH_2=C(Me)CH_2$) [RB03, RL01, JB02], **2.72** ($R=CH_2=CHCH_2$) [BR04, RB03], **2.73** ($R=CH_2=CHCH_2$ et $CH_2=C(Me)CH_2$) [SM04], l'allylboronate **6.48** préparé à partir du tartramide **2.83** [RB02] et les boronamides **2.76** ($R=H$ $X=NSO_2Me$) [RZ01] et **2.68** ($X=CH_2=CHCH_2$, $CH_2=CClCH_2$, $CH_2=CBrCH_2$) donnent, à $-78^\circ C$, avec les aldéhydes aliphatiques, aromatiques, ou α , β -insaturés, après oxydation éventuelle ou traitement par des aminoalcools dans le cas des boranes, des alcools homoallyliques avec une excellente énantiosélectivité. Chacun des énantiomères est accessible dans la plupart des cas (Figure 6.43), avec des excès énantiomériques supérieurs à 90 %. Les boronates **2.74** ($R=R'=H$, $R''=i.Pr$) se montrent un peu moins



sélectifs [R03]. Cependant, en transformant le benzaldéhyde en son complexe du chrometricarbonyle ou les aldéhydes α -acétyléniques en complexes de dicobalthexacarbonyle, on exalte la sélectivité et, après décomplexation, on obtient les alcools homoallyliques correspondants avec d'excellents excès énantiomériques [RP02] (Figure 6.44). Ces résultats s'interprètent par un état de transition chaise déformée, où l'approche de l'aldéhyde s'effectue du côté le moins encombré de l'allylborane chiral, le groupe R de l'aldéhyde étant en position pseudo-équatoriale pour minimiser les interactions 1,3 éclipsées de la liaison C-R avec une des liaisons du bore avec ses substituants (états de transition C_3 , C_4 , Figure 6.42). Deux états de transition privilégiés sont indiqués Figure 6.44. En ce qui concerne les boronates

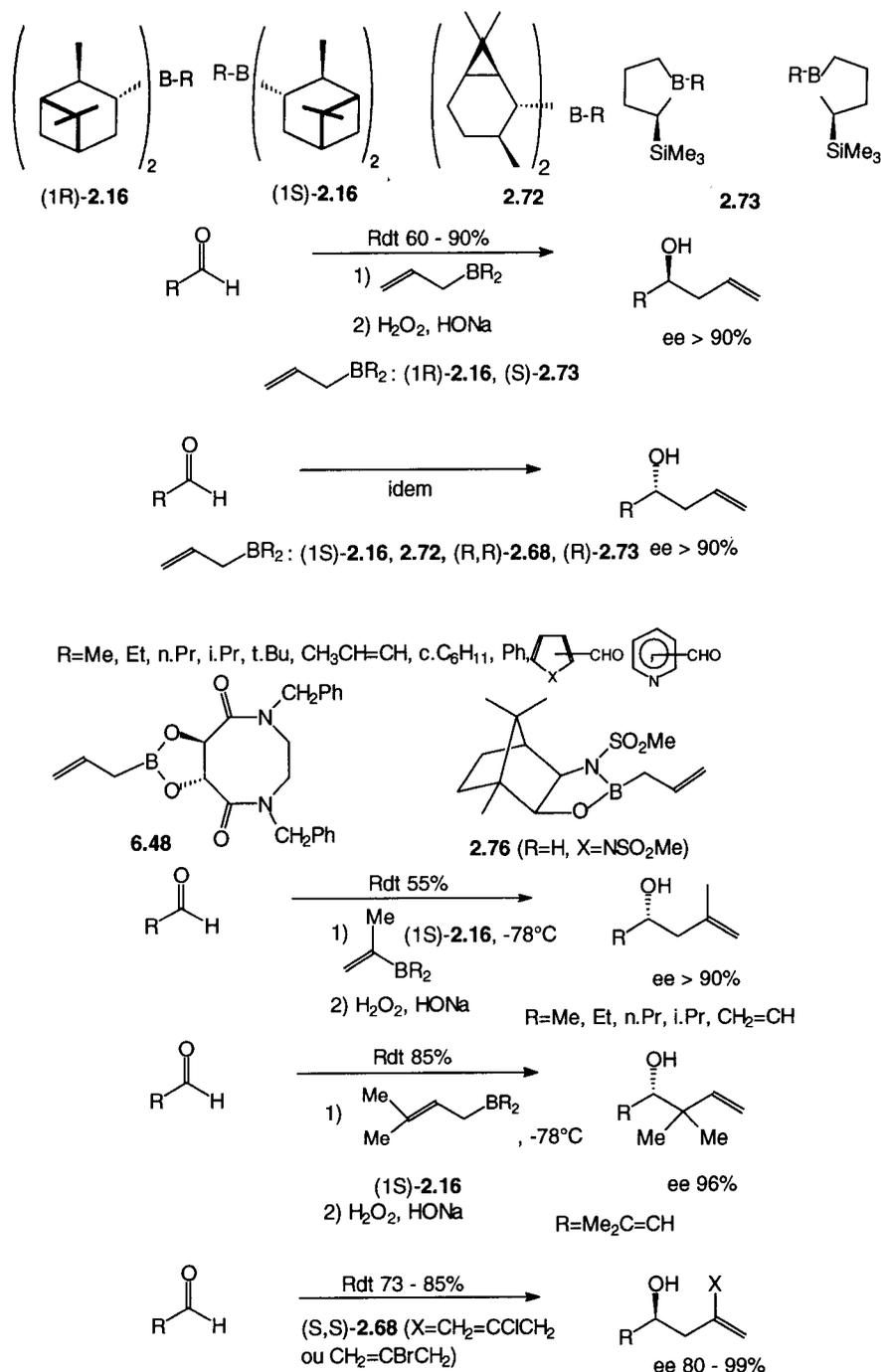

 X=Cl, Br R=n.C₅H₁₁, Ph, PhCH=CH

Figure 6.43.

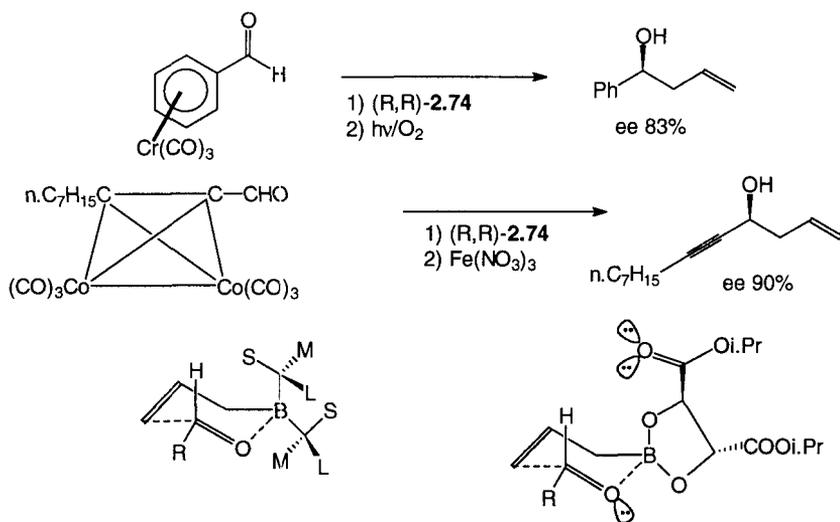


Figure 6.44.

2.74, il faut faire également intervenir des répulsions entre paires libres sur les oxygènes des carbonyles de l'aldéhyde et des esters, situés en positions axiales sur le cycle à cinq chaînons du borolane [R03, RR03].

Si l'aldéhyde est chiral, on peut observer une double diastéréodifférenciation (§ G.6) et la stéréosélectivité dépend du bon ou du mauvais appariement des réactifs : Brown et coll. [BB07], Corey et coll. [CY01] et Roush et coll. [RP03, RH02, RH03] ont montré qu'on obtient ainsi des alcools homoallyliques avec d'excellents excès diastéreo- et énantiomériques (Figure 6.45).

La réaction des allylboranes et des allylboronates chiraux dissymétriquement substitués ($R' \neq R''$) avec les aldéhydes prochiraux donne également lieu à la formation de diastéréoisomères. Ce sont les réactions des Z- et E-crotylboranes et -boronates **2.14**, **2.16**, **2.72** où $R=Z$ - ou E -MeCH=CHCH₂ et **2.74** ($R''=i.Pr$) où $R'=H$, $R''=Me$ ou $R'=Me$, $R''=H$, qui ont fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Dans le cas des boranes, où la configuration Z ou E de la double liaison est labile à température ambiante (§ 2.7), il faut engendrer les réactifs *in situ* et opérer à basse température ; les boronates **2.74**, eux, sont stables et peuvent être stockés [N01, BR05, RA01]. Leurs réactions avec les aldéhydes sont diastéreo- et énantiométriques. Les Z-crotylboranes ou -boronates conduisent, éventuellement après oxydation, aux alcools homoallyliques *syn* **6.49** et les isomères E aux alcools *anti* **6.50** (Figure 6.46), leur configuration absolue dépendant de celle du borane **2.14**, **2.16**, **2.72** ou du boronate **2.74** de départ [BB05, BBO6, BR05, GK01, BL02, RA01, RP02, TS04]. Comme dans le cas précédent, les boronates **2.74** conduisent à de moins bonnes sélectivités que les boranes ; la complexation des aldéhydes aromatiques ou acétyléniques sous forme de complexes de chromocarbonyle peut apporter les mêmes améliorations [RP02, RP04]. Les sélectivités les plus élevées sont observées en général avec le borane dérivé du carène

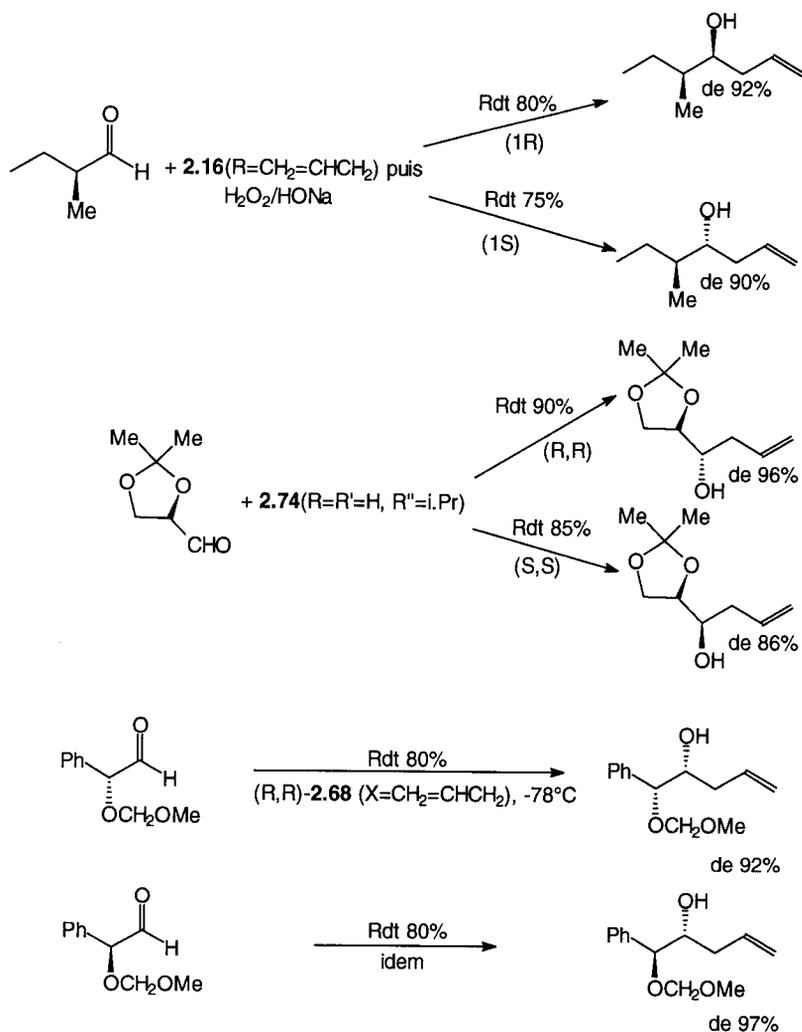
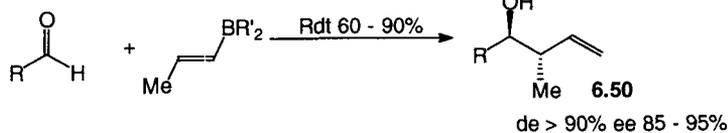
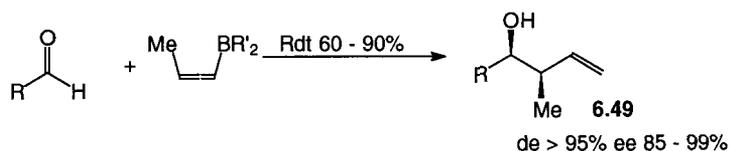


Figure 6.45.

2.72 [BR05, BB05] et le boronate dérivé du tartramide **2.83** [RB02] mais, dans ce dernier cas, les réactions sont très lentes.

D'autres substituants, notamment des groupes cycloalkyle **6.51** [BB04], MeO [BJ04], MeOCH_2O [BH01], $\text{Me}_2i.\text{Pr}_2\text{NSi}$ [BM04], ont été introduits sur la double liaison des allylboranes **2.16** (Figure 6.46) ; les groupements $\text{Me}_2c.\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OSi}$ ou PhMe_2Si précurseurs, tout comme $\text{Me}_2i.\text{Pr}_2\text{NSi}$, des groupes alcools par action de H_2O_2 peuvent être les substituants terminaux de la double liaison des allylboronates **6.52** [RG02, RG03] (Figure 6.46) : toutes les réactions de ces allylboranes et -boronates avec les aldéhydes conduisent à des alcools



MeCH=CHBR'₂: (R,R)-2.14, (1R)-2.16, (R,R)-2.74

R=Me, Et, i.Pr, t.Bu, Ph, CH₂=CH, n.C₉H₁₉, n.C₅H₁₁, PhCH₂CH₂

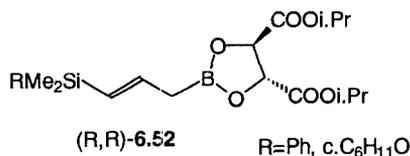
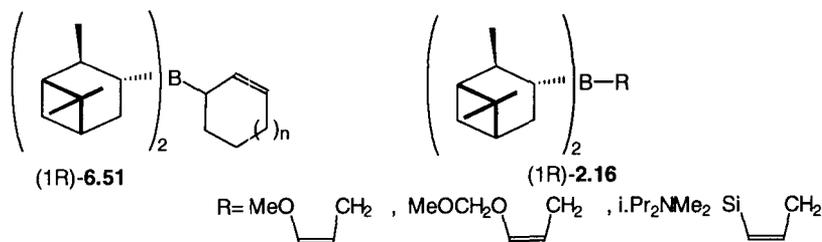


Figure 6.46.

homoallyliques substitués avec des résultats comparables à ceux obtenus avec les Z- ou E-crotylboranes ou -boronates.

Lorsque les aldéhydes utilisés sont chiraux, on a alors accès, par double diastéréodifférenciation, à des alcools homoallyliques porteurs d'au moins trois centres chiraux avec une très bonne diastéréosélectivité quand les réactifs sont bien appariés : quelques exemples sont donnés dans la figure 6.47. Là encore, malgré les problèmes inhérents à leur stabilité configurationnelle, les allylboranes 2.16 conduisent souvent à des sélectivités plus élevées que les boronates 2.74 [BM04, RP03]. Les alcools homoallyliques ainsi obtenus conduisent aisément, par ozonolyse, aux aldéhydes tel que 6.53, ce qui constitue une alternative intéressante des réactions d'aldolisation (§ 6.8) [RP03] (Figure 6.47).

Les états de transition cycliques C₃ et C₄, où les interactions d'éclipse 1,3 entre les liaisons carbone-alkyle de l'aldéhyde et bore-substituant n'existent pas, sont privilégiés : néanmoins, de nouvelles interactions gauche entre les liaisons C-R de l'aldéhyde et la liaison C-Me ou C-X du substituant de l'allylborane ou -boronate sont à considérer, ainsi que les autres interactions éventuelles dues aux

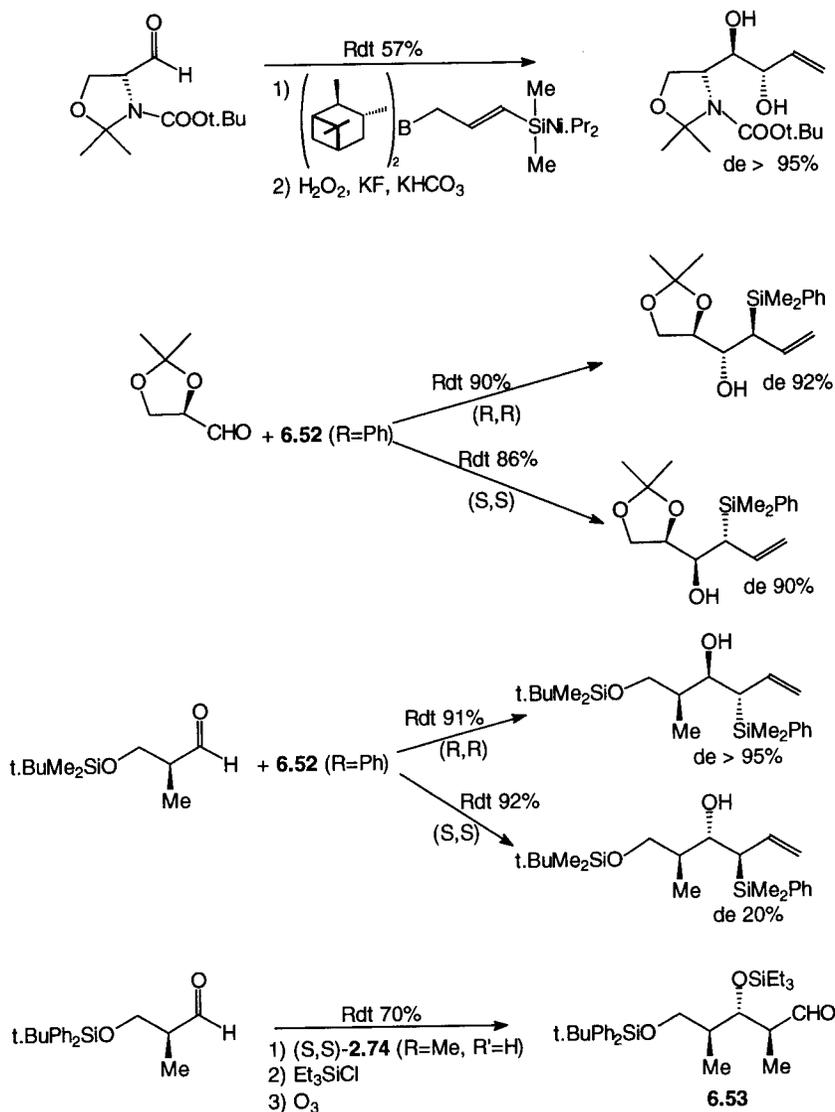


Figure 6.47.

différents substituants de l'aldéhyde. A titre d'exemple, les états de transition proposés par Roush [RP03] pour la réaction de (S)- α -méthylaldéhydes avec les (R,R)- ou (S,S)-crotlylboronates **E-2.74** (R'=Me, R'=H) sont portés Figure 6.48 : lors de la réaction du réactif (R,R), l'approche de ce dernier s'effectue sur la face *Si* de l'aldéhyde : outre l'interaction gauche $\text{C}_\gamma\text{-Me}$, $\text{C}_1\text{-C}_2$, on observe deux interactions d'éclipse $\text{C}_\gamma\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-Me}$ et $\text{C}_\gamma\text{-Me}$, $\text{C}_2\text{-H}$ qui sont relativement peu importantes. Par contre, lors de l'approche du réactif (S,S) sur la face *Re* de

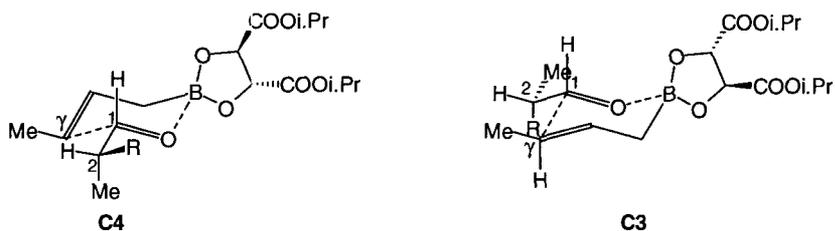


Figure 6.48.

l'aldéhyde, celui-ci adopte une conformation où puisse être évitée une interaction d'éclipse $C\gamma\text{-Me}, C_2\text{-R}$: de ce fait les deux interactions d'éclipse mettent en jeu des liaisons $C\gamma\text{-Me}, C_2\text{-H}$ d'une part et $C\gamma\text{-H}, C_2\text{-R}$ d'autre part, ce qui est plus défavorable que dans le cas précédent : les réactifs sont alors mal appariés.

Les réactions des aldéhydes avec les boronates allyliques α -substitués chiraux **2.77**, **2.81** et **2.82** ($X=\text{Cl}, \text{Me}, \text{MeO}$) ont été examinées par Hoffmann et coll. [HN03, H05, HD02, HD03, HD04, HL03, SH02]. Les premiers travaux effectués avec les dérivés **2.81** et **2.82** ($R''=\text{H}$ ou Me , $X=\text{Cl}$ ou MeO) ont montré l'efficacité du transfert de chiralité (Figure 6.49) : on obtient des alcools homoallyliques *anti Z*-substitués **6.54** ou **6.55** énantiomères ($X=\text{Cl}$ ou MeO) avec une très bonne diastéréo- et énantiosélectivité. Celles-ci deviennent excellentes si on utilise le réactif **2.77** ($R'=\text{H}$) correspondant (Figure 6.49). En ce qui concerne les réactions des aldéhydes avec les boronates **2.77** ($R''=\text{H}, R'=\text{Me}$) dont la double liaison est

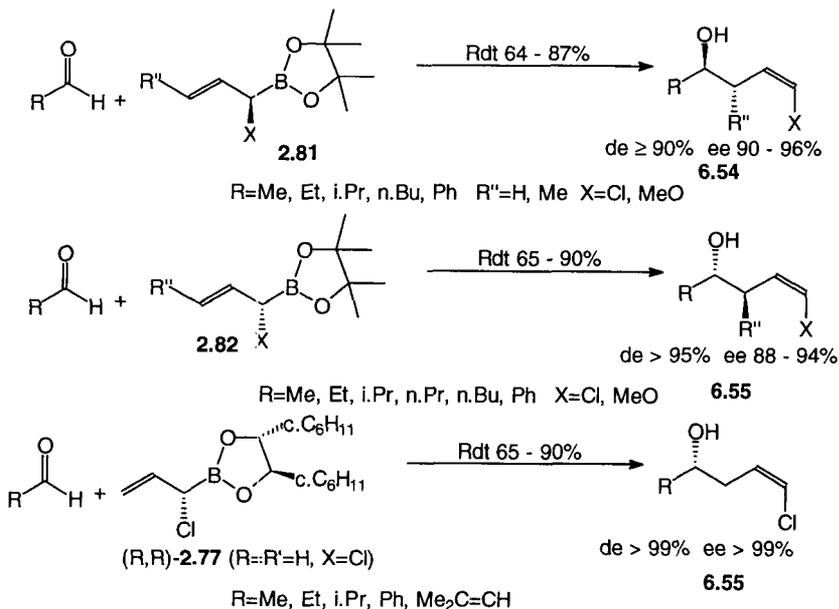


Figure 6.49.

de géométrie *Z*, on observe d'excellents résultats quand $X=Me$: les alcools homoallyliques **6.56** *syn*, dont la double liaison est alors *E*, sont obtenus quasi purs [HD02]. Il faut signaler que, contrairement à ce qui est observé avec les boronates **2.74** dérivés de l'acide tartrique, la réaction du benzaldéhyde avec **2.77** ($R''=H$, $R'=Me$, $X=H$) n'est pas énantiosélective [HD02]. La méthode permet d'obtenir des alcools homoallyliques α,α -disubstitués **6.56** à partir des boronates **2.77** (R' et $R''=alkyle$, $X=Me$) [HS02] (Figure 6.50).

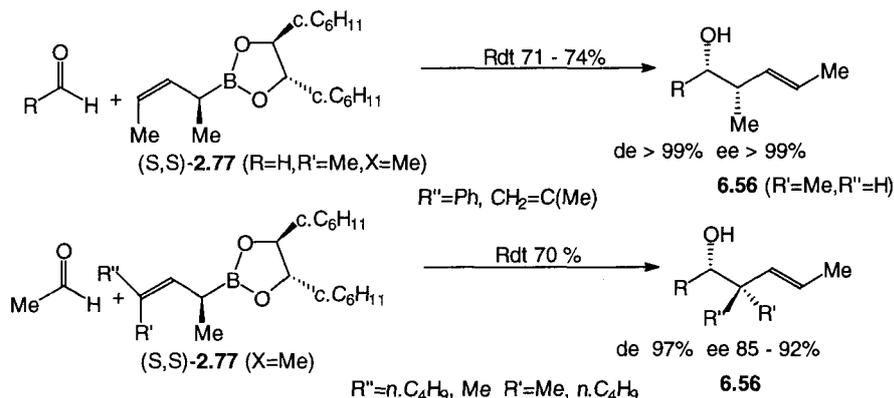


Figure 6.50.

L'ensemble de ces résultats s'interprète par des états de transition cycliques analogues aux précédents, où il faut tenir compte des interactions supplémentaires apportées par le substituant en α du groupe allylique : lorsque le réactif dont la double liaison est de géométrie *E*, **2.81** ou **2.82** ($R''=H$ ou Me) porte un substituant X électro-négatif tel que Cl ou MeO , l'état de transition privilégié est celui où X est pseudo-axial **6.57** (Figure 6.51) en raison de répulsions dipolaires entre les liaisons $C-X$ et $B-O$. Cependant, si la géométrie de la double liaison du réactif est *Z*, il se crée, pour une approche de type **6.57**, une interaction de tension allylique $A(1,3)$ [H06] qui déstabilise fortement cette approche, si bien que c'est alors l'état de transition **6.58** qui est privilégié ; cet effet est encore plus important quand $X=Me$ (Figure 6.51).

Quand l'aldéhyde est chiral, la double diastéréodifférenciation entre en ligne de compte : deux exemples sont portés Figure 6.52 [HD03] ; cependant dès qu'on a affaire à des aldéhydes polysubstitués, la diastéréosélectivité n'est plus aussi remarquable [HS01].

6.6.1.2. Silanes et stannanes

Les réactions des allylsilanes et stannanes étant catalysées par les acides de Lewis, la chiralité a été introduite soit sur l'acide de Lewis [FM02, MT06] soit sur le réactif [R03, CW01, MG07, MG08, MM06, MY04, MW09, ML02, GP02, GS01].

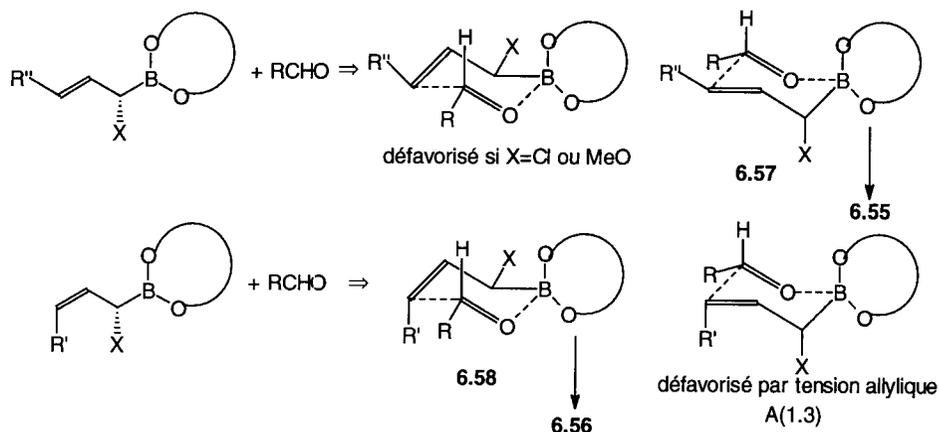


Figure 6.51.

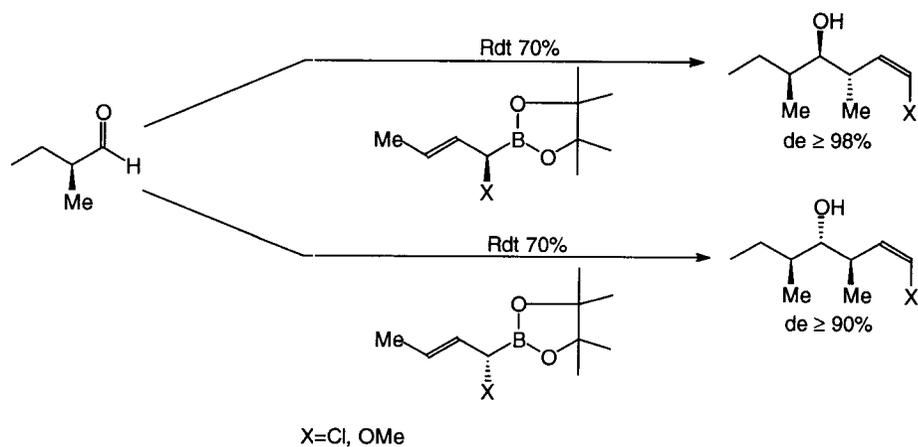
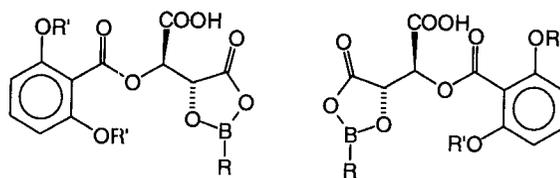


Figure 6.52.



3.9

Le seul exemple d'emploi d'un acide de Lewis chiral est décrit par Yamamoto et coll. [FM02, LB01] qui utilisent l'acyloxyborane chiral (R,R)- ou (S,S)-**3.9** (R'=i.Pr, R=H) dérivé de l'acide tartrique, pour catalyser la réaction d'allylsi-

lanes avec des aldéhydes : les résultats obtenus ne sont satisfaisants que si l'allylsilane est substitué en position 2 ($R'' \neq H$) (Figure 6.53). Les rendements chimiques sont bons avec le benzaldéhyde ; avec les aldéhydes aliphatiques ou α -insaturés, les sélectivités sont aussi élevées mais les rendements sont médiocres (20-40 %). Néanmoins, en utilisant un allylstannane, les rendements sont améliorés [MT06] (Figure 6.53).

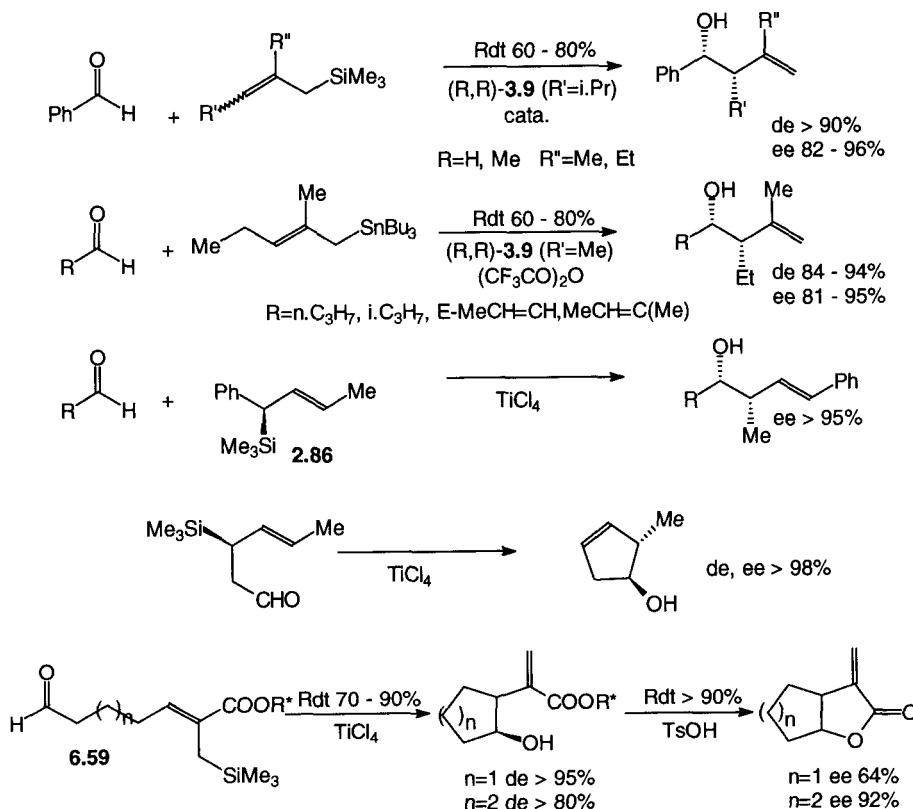


Figure 6.53.

Les réactions des allylsilanes, dont la chiralité est due aux substituants du silicium, avec les aldéhydes sont peu sélectives [CW02]. Par contre, lorsque le silicium porte un substituant carboné chiral, on peut observer soit un transfert de chiralité lorsque celle-ci se situe sur le groupe allylique [FD01, H06], soit une induction asymétrique si c'est un autre groupe substituant le silicium qui est chiral [CW01, CW02]. Le transfert de chiralité lors de la réaction d'allylsilanes **2.86** avec des aldéhydes est particulièrement efficace, tout comme le transfert intramoléculaire (Figure 6.53). Par contre, la réaction des aldéhydes avec les allylsilanes **2.87** présente une sélectivité médiocre [CW01, CW02]. Des résultats plus

intéressants ont cependant été obtenus par Nishitani et Yamakawa [NY01] lors de la cyclisation de l'allylsilane **6.59** porteur d'un ester chiral dérivé du (1R, 2S, 5R)-phenmenthol **1.4** (R=Ph) ; l'auxiliaire chiral est récupéré après lactonisation (Figure 6.53). La configuration absolue de *cis*-lactone formée n'a toutefois pas été déterminée.

Les α -alcoxyallylstannanes énantiomériquement enrichis **2.88** sont aisément accessibles par étherification des α -hydroxystannanes correspondants (§ 6.1.1) [MG07]. Leur isomérisation donne accès aux γ -alcoxyallylstannanes **2.89** [ML03]. Les condensations des aldéhydes avec les réactifs **2.88** ont lieu en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$: les réactions intermoléculaires effectuées avec des aldéhydes prochiraux conduisent le plus souvent à des mélanges d'alcools homoallyliques *syn* **6.60** dont la double liaison est de géométrie E ou Z [MG07, GS01] (Figure 6.54). Néanmoins, quelques réactions se sont avérées particulièrement intéressantes, notamment la condensation de **2.88** (R=R'=Me, R''=PhCH₂OCH₂) avec des aldéhydes aliphatiques ou α -insaturés [GS01], celle de **2.88** (R=Me ou c.C₆H₁₁, R'=H, R''=PhCH₂OCH₂) avec les aldéhydes aromatiques [GS01, GP02] ou encore certaines réactions intramoléculaires [MM06] (Figure 6.54). Les réac-

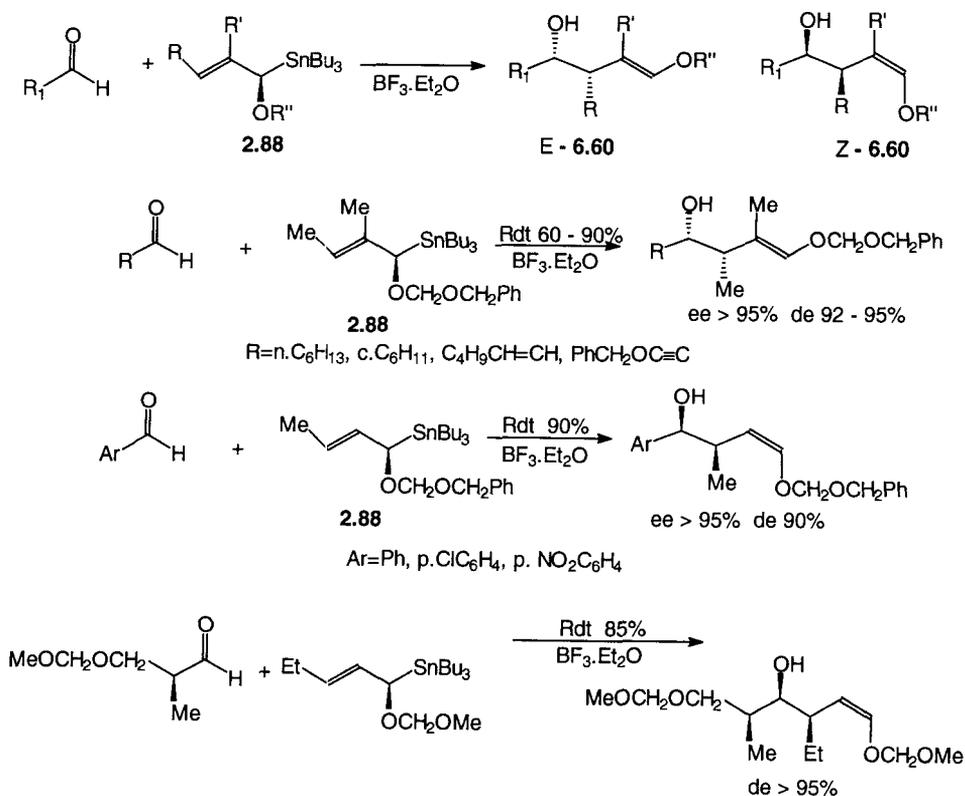


Figure 6.54.

tions effectuées avec les aldéhydes α -chiraux, donc où s'opère une double diastéréodifférenciation, peuvent également être particulièrement sélectives [MY04] : un exemple en est donné figure 6.54. Ces résultats sont interprétés par la mise en jeu d'états de transition acycliques (Figure 6.55) : l'attaque de l'allylstannane sur l'aldéhyde coordiné à l'acide de Lewis s'effectuerait sur un conformère du réactif tel que la liaison C-Sn soit orthogonale à la double liaison du réactif et antipériplanaire à la nouvelle liaison C-C qui va se former : l'approche s'effectuerait de façon soit antipériplanaire (états de transition A_5 et A_6) [Y01, MG07, N01, GS01], soit synclinale [GP02]. Gung interprète ainsi, *via* l'état de transition A_4 synclinale, les résultats observés avec les aldéhydes aromatiques et les allylstannanes **2.88** ($R'=H$, $R''=PhCH_2OCH_2$) où la formation de l'alcool homoallylique *syn Z* impliquerait l'intervention de l'effet *inside alkoxy* proposé par Houk [GP02] (Figure 6.55). Il faut souligner que lorsque des états de transition acycliques antipériplanaire A_5 et A_6 sont envisagés, la configuration *Z* ou *E* des allylstannanes n'influence pas la stéréosélectivité de la réaction : celle-ci est stéréoconvergente en faveur des alcools allyliques *syn* [N01, Y01].

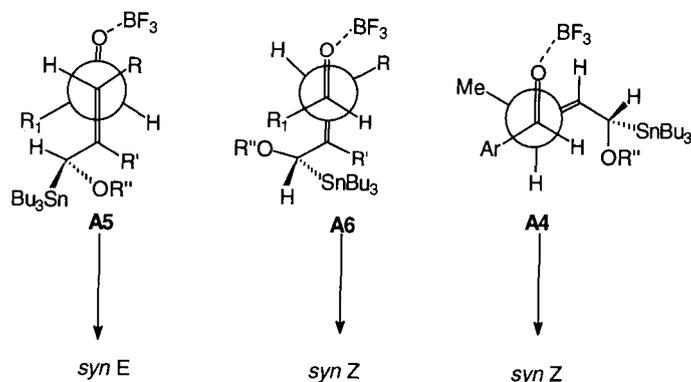


Figure 6.55.

Les réactions de condensation des aldéhydes avec les γ -alcoxyallylstannanes **2.89** catalysées par $BF_3 \cdot Et_2O$ sont beaucoup plus sélectives que les précédentes en faveur des isomères *syn E*-**6.61** (Figure 6.56) [MG08, MW09], aussi bien avec les aldéhydes prochiraux qu'avec des aldéhydes α -chiraux, à condition que les réactifs soient bien appariés [ML02]. Un état de transition de type A_5 rend compte des résultats obtenus (Figure 6.56). Récemment, Yamamoto et coll. [YK04] ont appliqué cette réaction à des γ -(tétrahydropyranyloxy)-allylstannanes : la réaction est efficace avec les seuls aldéhydes aromatiques, le catalyseur étant $AlCl_3$.

6.6.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés

Les réactions d'allylsilanes catalysées par $TiCl_4$ ou $SnCl_4$ avec des glyoxylates **1.27** ($R=H$) ou des phénylglyoxylates **1.27** ($R=Ph$) d'alcools chiraux [O01,

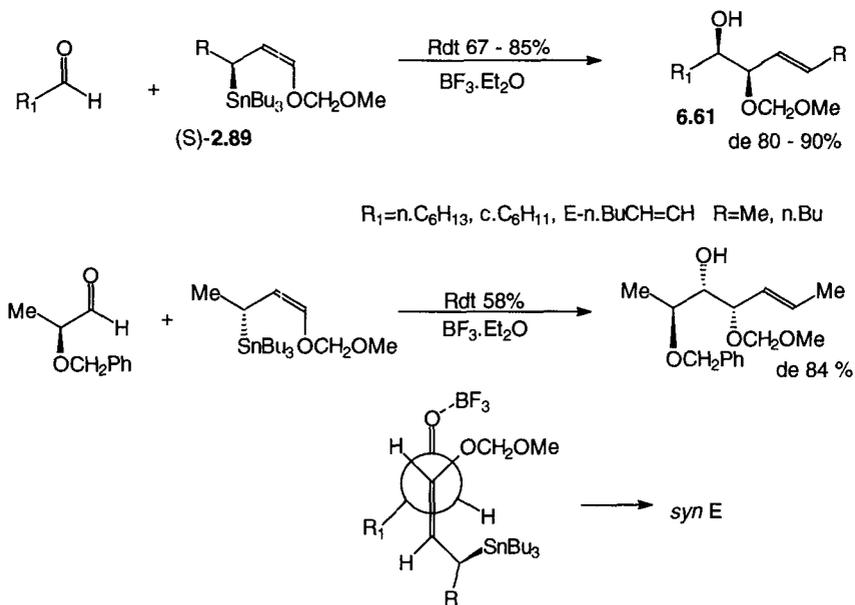


Figure 6.56.

W05, AN01] ou avec des α -cétamide dérivés de pyrrolidines chirales de symétrie C_2 **1.67** [KK01] sont stéréosélectives : les copules chirales les plus efficaces dérivent du (1R, 2S, 5R)-phenmenthol **1.4** (R=Ph), du (1R,2S)-*trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** [W05], de l'alcool **6.37** [AN01] et de **1.67** (R=t.BuMe₂SiOCH₂) [KK01] (Figure 6.57). Comme dans le cas des réactions effectuées avec les organomagnésiens, l'attaque du réactif a lieu sur la face *Re* du carbonyle, le système

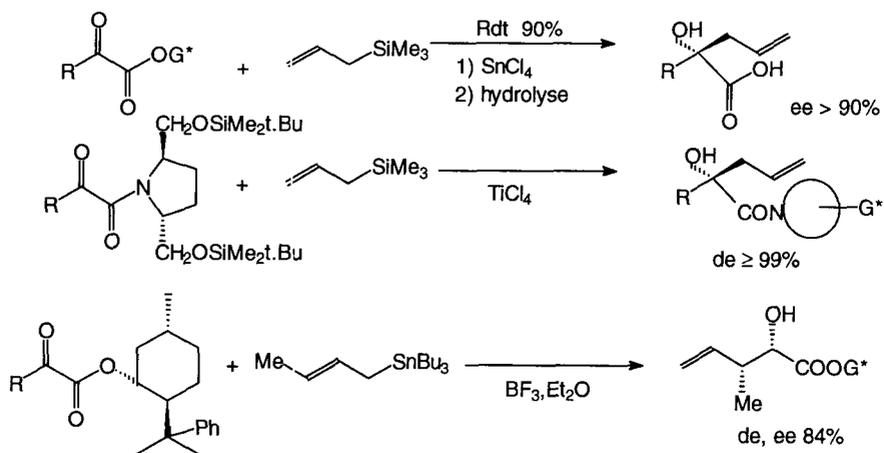


Figure 6.57.

étant rigidifié par formation d'un chélate **6.38** par interaction avec l'acide de Lewis. Des réactions analogues sont observées lors de la réaction du glyoxylate de (1R, 2S, 5R)-phenmenthyle **1.27** (R=H) avec les vinylsilanes [MW11]. De même, la réaction de E-crotyltributylstannane avec le glyoxylate de phenmenthyle **1.27** (R=H) conduit à l' α -hydroxyester attendu avec une bonne sélectivité [N01, Y01] (Figure 6.57).

6.6.3. Réactions avec des acétals chiraux et des analogues

La stéréosélectivité de la réaction d'allylation des 1,3-dioxannes **6.20** dépend, comme l'ont montré Denmark et Almstead en série racémique [DA02], de la nature du réactif (silane ou stannane), de l'acide de Lewis et des conditions réactionnelles, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ se montrant plus sélectif. Néanmoins, la plupart des réactions avec des 1,3-dioxannes chiraux ont été effectuées avec $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ en présence de $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{Oi.Pr})_4$, conditions mises au point par Johnson et coll. [AM02] : après oxydation puis traitement en milieu basique, on a accès à des alcools homoallyliques chiraux avec un excellent ee (Figure 6.58). A partir de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{SiMe}_3$, on obtient des alcools diéniques [HS03, HS04] (Figure 6.58). Les réactions de ces mêmes 1,3-dioxannes avec des alcynylsilanes en présence de TiCl_4 conduisent de la même manière à des alcools α -acétyléniques chiraux ou à leurs dérivés [HT02]. Lors des réactions effectuées avec des aldéhydes α -chiraux, notamment en série stéroïde [AM02, YA01], il se forme, à partir d'un même dioxanne chiral, quand les deux systèmes sont bien appariés, un seul alcool homoallylique quel que soit le réactif. Par contre, si les deux systèmes sont mal appariés, la réaction de l'allylsilane conduit préférentiellement à un alcool alors que celle de l'allylstannane conduit à l'autre — les sélectivités étant cependant moins élevées. L'interprétation de ces résultats (§ 6.1.3) implique que, lors de la réaction de l'allylsilane, moins nucléophile que l'allylstannane, la rupture de la liaison C_2-O_3 du 1,3-dioxanne précède la formation de la nouvelle liaison C-C : la stéréosélectivité est alors régie par la seule structure du squelette stéroïdique. Au contraire, lors de la réaction de l'allylstannane la rupture de la liaison C_2-O_3 et la formation de la liaison C-C sont concertées, si bien que la configuration du dioxanne influence la stéréosélectivité. Des effets analogues sont observés avec des alcynylsilanes et stannanes (Figure 6.58). Seebach et coll. [SI02] ont également obtenu des alcools homoallyliques chiraux avec une bonne sélectivité par action d'allylsilane sur la dioxanone **1.114** en présence de TiCl_4 ou de $\text{TiCl}_3\text{Oi.Pr}$ suivie de traitement par la LDA (Figure 6.59). Une approche analogue a été effectuée par Meyers et Burgess [MB03, BM02] lors de la réaction de $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ en présence de TiCl_4 sur le lactame bicyclique **1.97** (R=Ph, n=1) ; après transformation du produit primaire de la réaction en lithien qui subit une fragmentation, on obtient la 2-allylpyrrolidinone avec une excellente sélectivité (Figure 6.59) ; si R=Me ou n.Bu, la sélectivité est un peu moins bonne et favorise l'autre stéréoisomère alors que quand R=i.Pr, elle est médiocre [BM02].

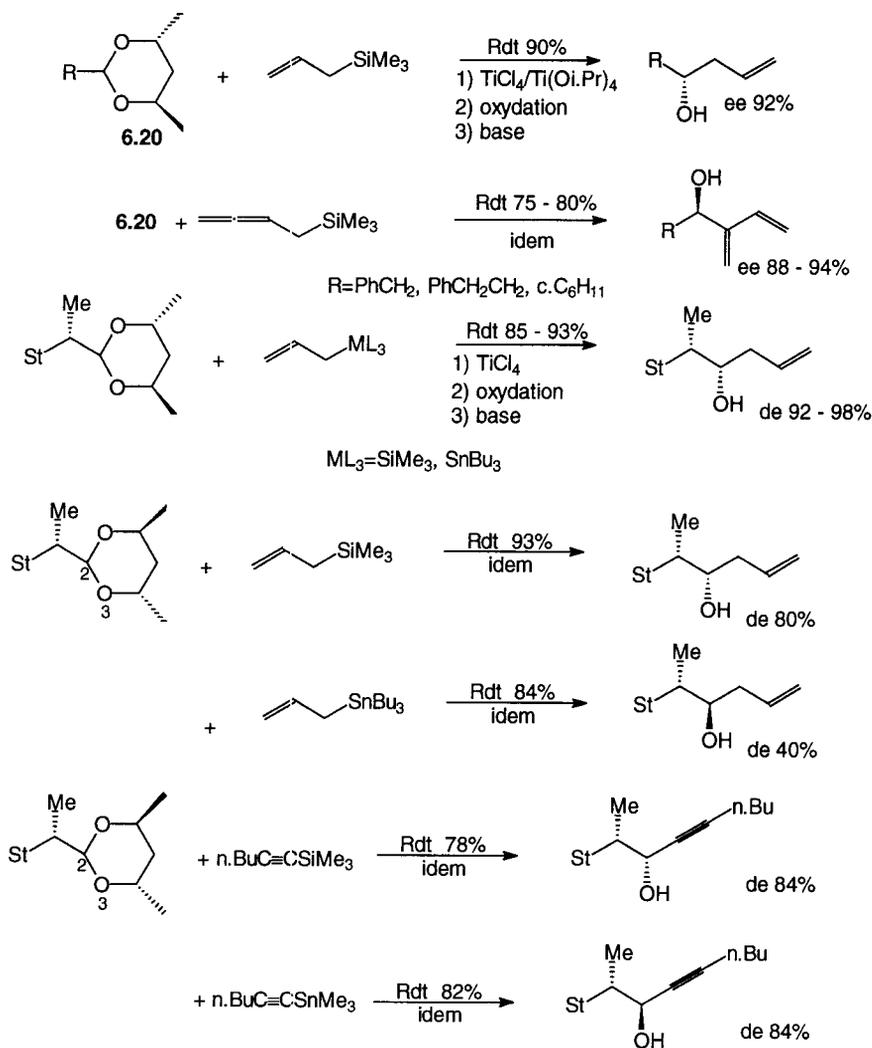


Figure 6.58.

6.6.4. Réactions avec des imines et des acylimminiums [KV01]

La réaction d'imines chirales dérivées de la 1-phénéthylamine avec l'allyl-9-BBN **2.19** ($\text{R}=\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), ou $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ en présence de TiCl_4 est très sélective en faveur de l'isomère *syn* [Y01], ce qui est interprété par les modèles de Felkin-Ahn ou de Cram (§ G.3). Par hydrogénolyse, Yamamoto et coll. coupent la copule chirale et obtiennent ainsi des amines avec un excellent excès énantiomérique [Y01] (Figure 6.60). Néanmoins, en utilisant le méthallyl-9-BBN **2.19** ($\text{R}=\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$), la réaction conduit à l'autre diastéréoisomère ; ces résultats ont été interprétés par l'intervention d'états de transition

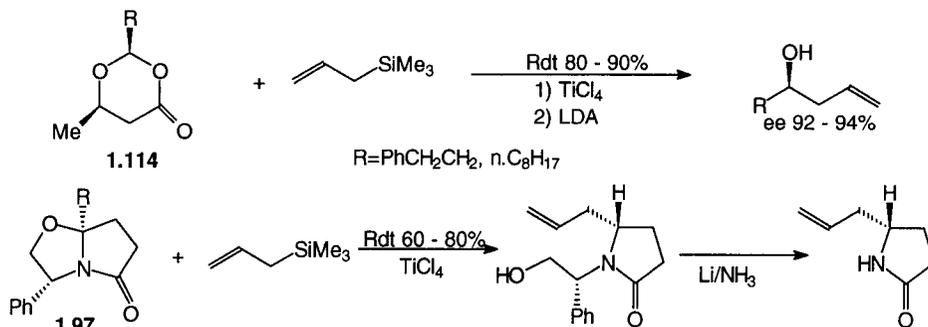


Figure 6.59.

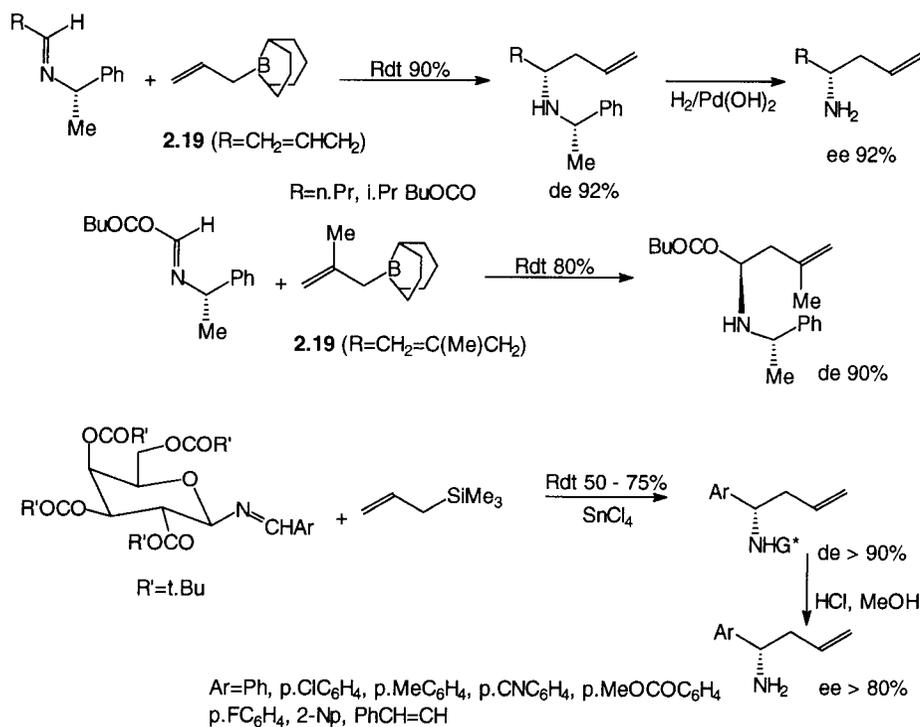


Figure 6.60.

quasi-chaises ou quasi-bateaux (§ G.6). Kuntz et Laschat [LK01, R02] ont utilisé des N-arylimines dérivées des sucres **1.107** et **1.108** dont la réaction avec $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ nécessite la catalyse par un acide de Lewis : SnCl_4 s'avère le plus efficace et les amines chirales (R) ou (S), selon l'auxiliaire utilisé, sont obtenues après hydrolyse acide avec une bonne sélectivité, sauf si le groupe aryle est orthosubstitué. L'approche s'effectue du côté le moins encombré du complexe chélaté imine- SnCl_4 **6.62** (Figure 6.60). Les imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques ne réagissent pas dans ces conditions mais subissent une épimérisation $\alpha \leftrightarrow \beta$. Les réactions de ces composés avec $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3/\text{SnCl}_4$ conduisent à des mélanges d'épimères α et β avec de faibles rendements chimiques [LK01].

L'addition de l'allyltriméthylsilane à des sels d'imminium cycliques chiraux **6.63**, formés *in situ* par action de SnCl_4 sur les α -hydroxylactames correspondants, a été examinée par Polniaszek et coll. [PB01]. Quand $\text{Ar}=2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ou Cl_5C_6 , la réac-

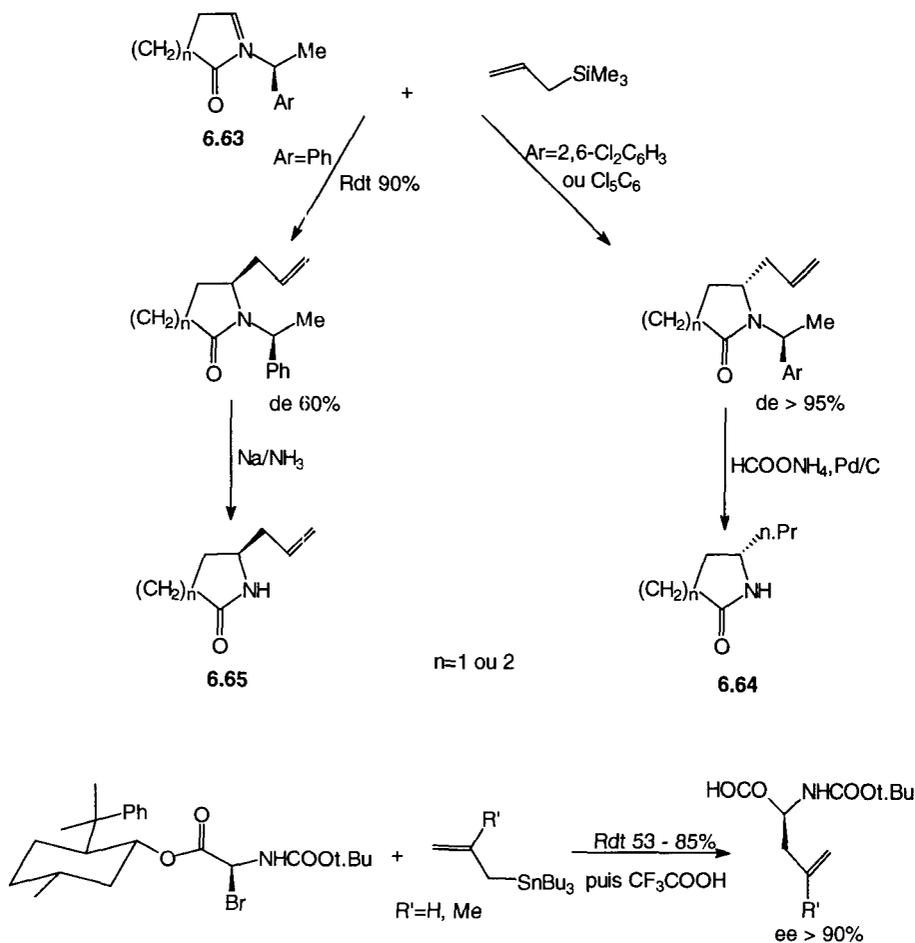


Figure 6.61.

tion est particulièrement diastéréosélective et les 2-propylactames chiraux correspondants **6.64** sont obtenus avec une très bonne énantiosélectivité par action sur le produit ainsi formé de HCOONH_4 en présence de Pd/C (Figure **6.61**). Si $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, l'autre isomère est formé de façon prédominante mais la réaction est moins sélective (Figure **6.61**) : l'action du sodium dans l'ammoniac liquide sur l'isomère purifié conduit au 2-allyllactame chiral **6.65**. Ces résultats sont interprétés par l'attaque préférentielle d'un conformère différent selon la nature du substituant Ar.

Massy-Westropp et coll. [HM01] ont décrit une réaction d'allylstannanes et du α -bromoaminoacétate du (1R, 2S, 5R)-phenmenthol **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$), précurseur d'imminium : celle-ci est stéréosélective et on obtient, après hydrolyse, un α -aminoacide substitué par un groupe allyle avec un excellent excès énantiomérique, vraisemblablement par un processus radicalaire (Figure **6.61**).

6.6.5. Réactions des allényl- et propargylboranes, -silanes et -stannanes

La condensation des allényl- et propargylmétaux avec les composés carbonyles ou les acétals a lieu avec transposition (réactions SE') : par conséquent, les allénylmétaux conduiront à des alcools homopropargyliques alors que les analogues propargyliques donneront des alcools alléniques (Figure **6.62**).

Yamamoto et coll. [AC01] ont formé *in situ* des allénylboronates **6.66** dérivés de tartrates d'alkyle : leurs réactions avec les aldéhydes aliphatiques conduisent à des alcools propargyliques avec une excellente énantiosélectivité, l'ester de 2,4-diméthylpentyle ($\text{R}'=(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{CH}$) étant le plus efficace (Figure **6.62**). Les aldéhydes aromatiques donnent toutefois de moins bons résultats. Corey et coll. [CY02, CJ02] ont également obtenu des alcools homopropargyliques **2.85** ou alléniques **2.84** chiraux avec une excellente énantiosélectivité à partir des réactifs **2.68** ($\text{X}=\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}$ ou $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2$) formés par action des propargyl- ou allényl-étains sur le bromoborane **2.68** ($\text{X}=\text{Br}$) (Figure **6.62**). Les deux bromoboranes **2.68** énantiomères étant disponibles, on peut avoir ainsi accès aux alcools (R) ou (S) ; la diamine chirale précurseur du réactif est aisément recyclable. Les sélectivités observées sont interprétées, comme dans le cas des allylborates et -boronamides, par un état de transition cyclique.

Les réactions d'allényl- ou de propargylsilanes avec des aldéhydes fonctionnalisés par des groupes chiraux ou avec des acétals chiraux ont également été examinées : Grée et coll. ont condensé un butadiènefercarbonylaldéhyde chiral **6.67** avec le 1-pentyl-1-triméthylsilyllallène : la réaction s'effectue avec une excellente diastéréosélectivité : après réduction partielle de la triple liaison de l'alcool propargylique ainsi formé puis décomplexation par $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, on obtient l'alcool insaturé **6.68** avec un excellent excès énantiomérique [NM03] (Figure **6.63**).

Marshall et coll. ont également examiné la réaction d'allénylstannanes chiraux **6.69** avec les aldéhydes prochiraux ou α -chiraux ; ces réactifs sont préparés à partir d'alcools propargyliques chiraux aisément obtenus par réduction d'alcy-nylcétones (§ 6.1.1). Lors des réactions effectuées à partir d'aldéhydes prochi-

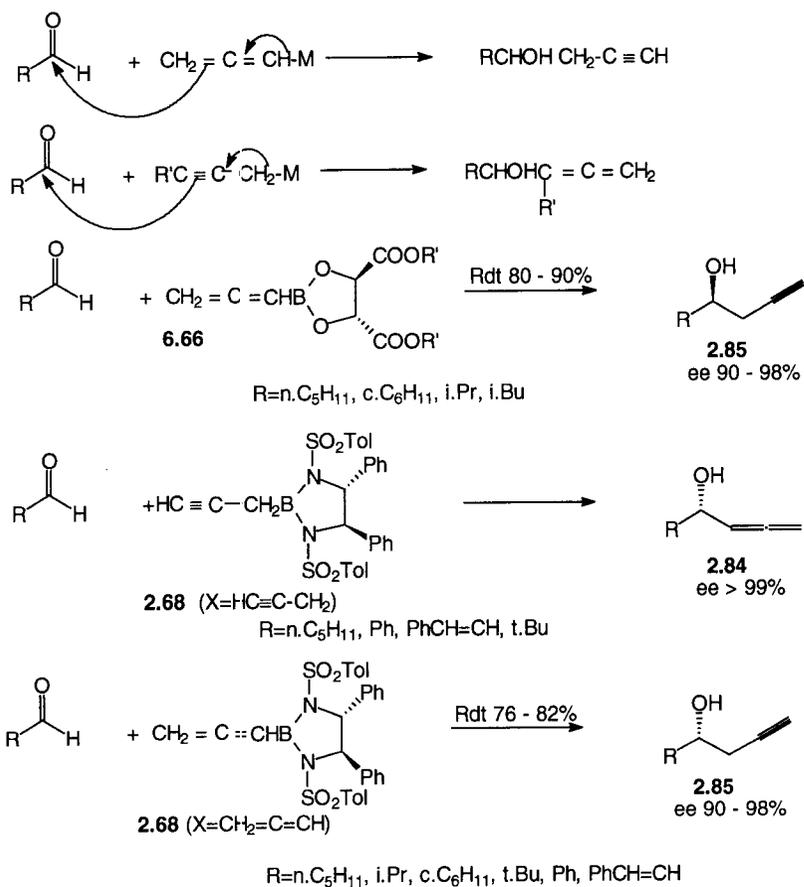


Figure 6.62.

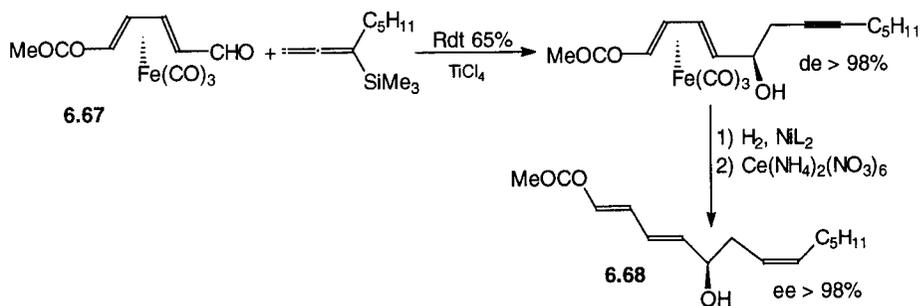


Figure 6.63.

raux, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ s'avère le catalyseur le plus efficace alors que MgBr_2 peut conduire, dans certains cas, à des sélectivités plus élevées à partir d'aldéhydes α -chiraux porteurs d'une fonction éther [MW10]. Là encore, selon que les réactifs sont mal ou bien appariés, les sélectivités varient (Figure 6.64). Lors de la

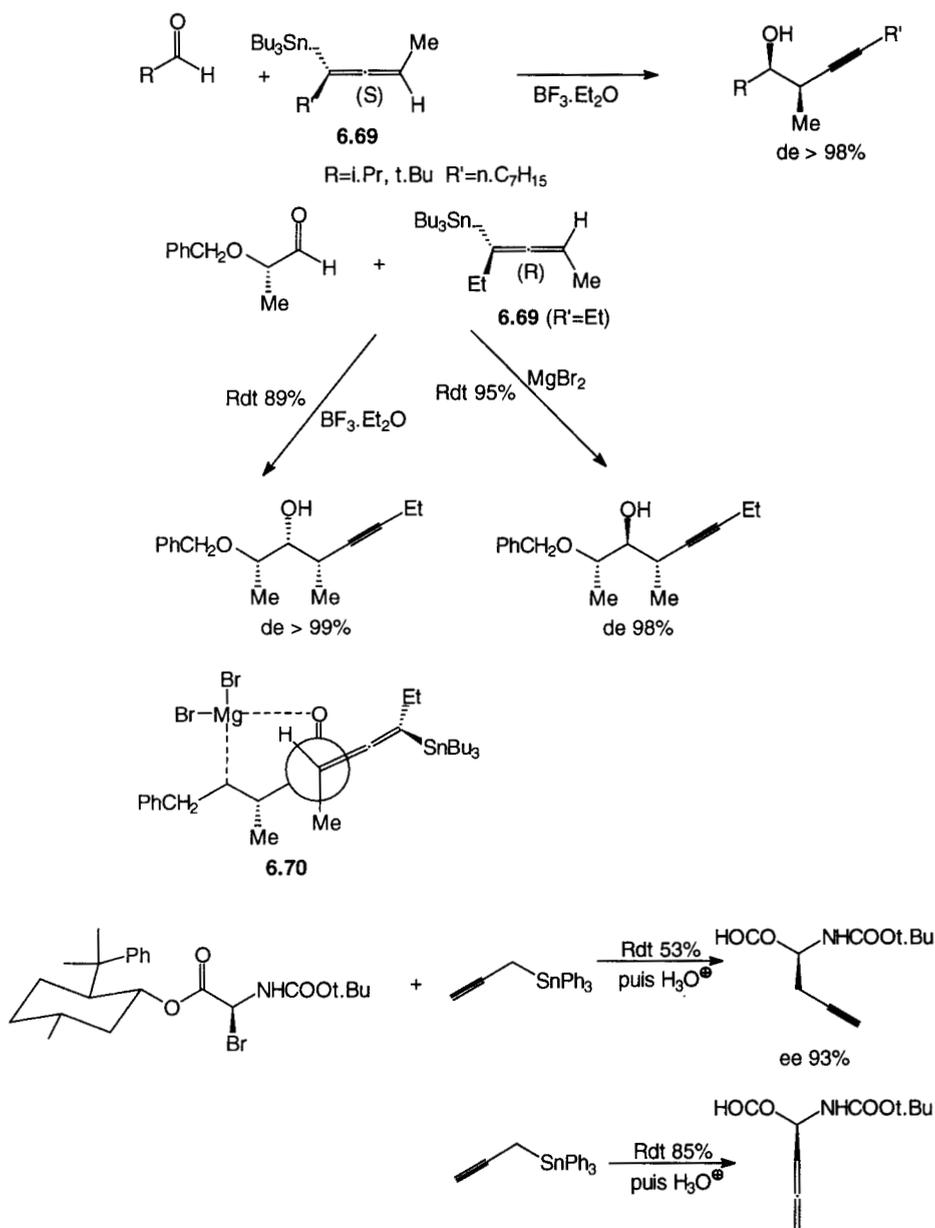


Figure 6.64.

réaction effectuée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, un état de transition acyclique, analogue à ceux proposés lors de la réaction d'allylsilanes A_5 (Figure 6.55), est envisagé. Par contre, en présence de MgBr_2 , apte à chélater l'aldéhyde α -chiral porteur d'une fonction éther, c'est l'approche 6.70 (Figure 6.64) qui rend compte de la sélectivité observée [MW10].

La réaction du bromo- α -aminoester chiral examinée par Massy-Westropp et coll. [HM01] a lieu avec $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{SnPh}_3$ sans transposition ; elle conduit après hydrolyse à l'aminoacide correspondant avec un excellent excès énantiomérique (Figure 6.64).

6.7. ÈNE-RÉACTIONS [S14, MS05]

La ène-réaction est une autre voie d'accès aux alcools homoallyliques [CS05c] : elle consiste en la réaction d'aldéhydes particulièrement réactifs (aldéhydes halogénés ou glyoxylates d'alkyle ROCOCHO) avec des oléfines porteuses d'une liaison C-H en position allylique, en présence d'acides de Lewis (Figure 6.65). Les ène-réactions intramoléculaires peuvent toutefois avoir lieu sans nécessiter une activation particulière de l'aldéhyde. L'asymétrie peut être induite soit par l'emploi d'un catalyseur chiral, soit par introduction d'une copule chirale sur l'aldéhyde.

6.7.1. Réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux [MT02, MS05]

Yamamoto et coll. ont, les premiers, utilisé un organoaluminique chiral dérivé du 2,2-triphénylsilylbinaphtol 3.7 ($\text{R}=\text{Ph}_3\text{Si}$) pour catalyser la réaction d'aldéhydes halogénés avec le 2-phénylthio- ou le 2-méthylpropène : en présence de tamis moléculaire, l'acide de Lewis peut être utilisé en quantité catalytique ; les alcools allyliques sont obtenus avec un bon rendement et une énantiosélectivité intéressante [MH05] (Figure 6.65). Plus récemment, Mikami, Nakai et coll. [MT05, MT06] ont préconisé l'emploi d'un dihalotitanate préparé *in situ* par action de dichloro- ou dibromodiisopropoxytane sur le (R)- ou le (S)-binaphtol 3.7 ($\text{R}=\text{H}$) : cet acide de Lewis, en quantités catalytiques, induit des ène-réactions asymétriques de glyoxylates d'alkyle avec un bon rendement et une excellente énantiosélectivité, à condition d'opérer en présence de tamis moléculaire 4A (Figure 6.65) ; si l'oléfine est dissymétrique ou si les isomères Z et E peuvent être engendrés au niveau de la double liaison de l'alcool homoallylique, la réaction conduit alors à des mélanges d'isomères [MT02] : deux exemples sont indiqués figure 6.65. La double diastéréodifférenciation se manifeste si on utilise une oléfine α -chirale telle que 6.71 : dans ce cas, la réaction conduit à un seul régio- et stéréoisomère si le réactif et l'acide de Lewis sont bien appariés (Figure 6.66) : en utilisant non plus le (S)-binaphtol mais l'énantiomère (R), on obtient un mélange de diastéréoisomères avec un mauvais rendement. La réaction a été étendue par Van Der Meer et Feringa à des oléfines exocycliques [MF02].

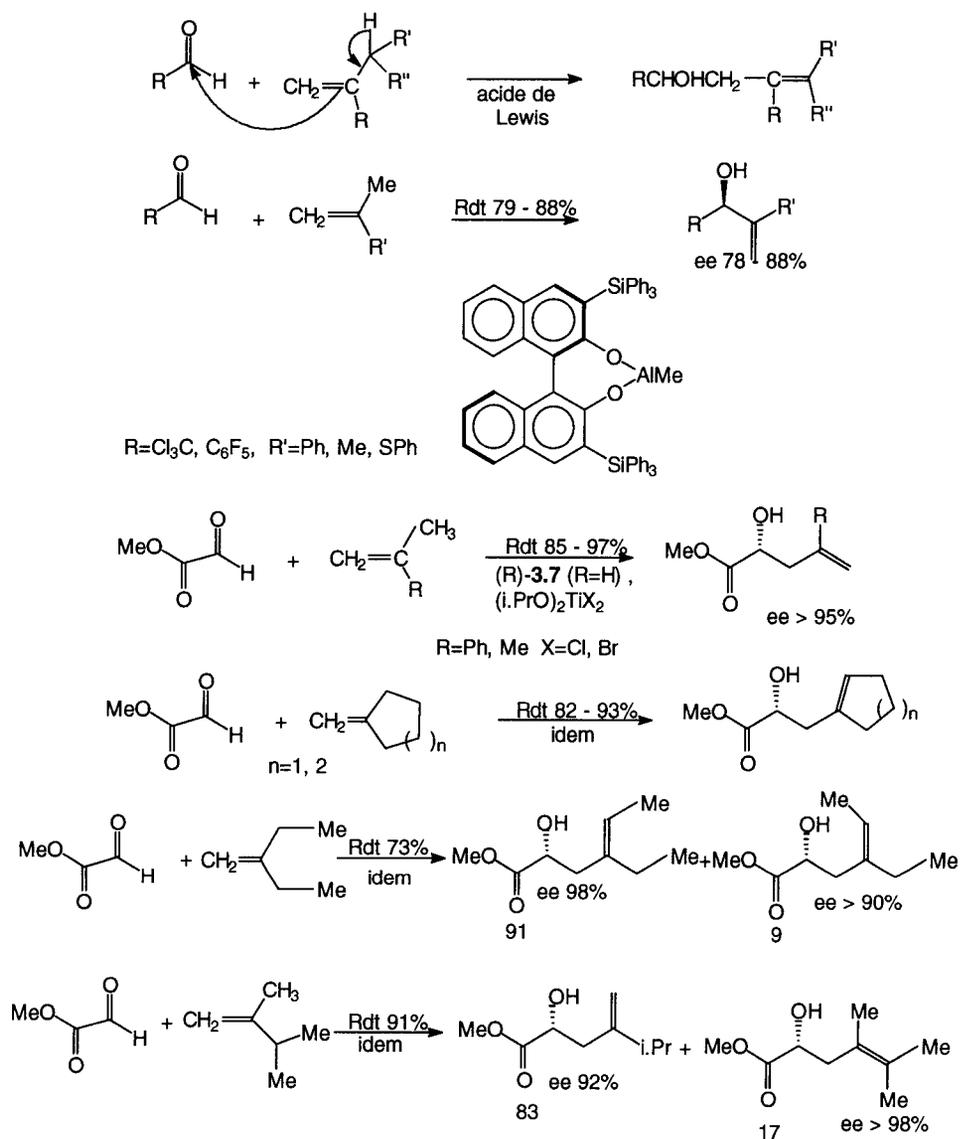


Figure 6.65.

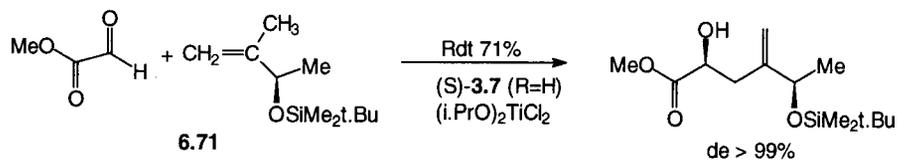


Figure 6.66.

Les ène-cyclisations sont également catalysées par d'autres dérivés du binaphthol : l'alcoolate zincique du (R)-binaphthol utilisé en excès catalyse la cyclisation d'aldéhydes terpéniques **6.72** avec une bonne énantiosélectivité, à condition que les groupes R soient des groupements méthyle [MT02] (Figure 6.67). Le catalyseur préconisé par Mikami, Nakai et coll. conduit également en quantités catalytiques à de bons résultats à condition d'y adjoindre AgClO₄ ou AgOTf [MT02, MS05, MT03, MS04], mais les rendements chimiques sont moins élevés. De plus, le cas échéant, il peut se former des mélanges de cyclanols *cis* et *trans* (Figure 6.67). Les homologues carbonés donnent des excès énantiomériques encore plus faibles.

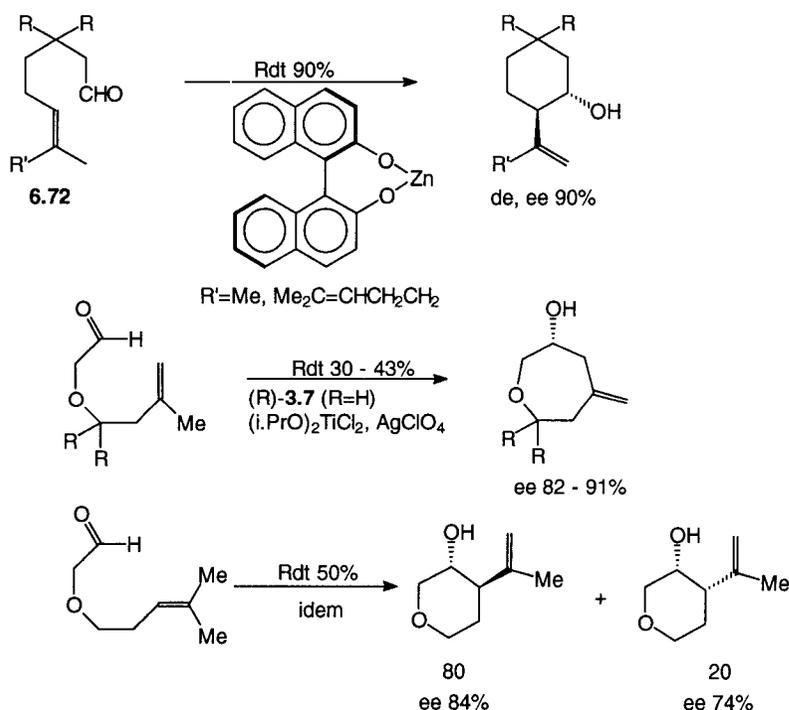


Figure 6.67.

6.7.2. Réactions avec des glyoxylates d'alcools chiraux [O01,W05]

Les réactions d'oléfines terminales ou 1,2-dialkylées avec les glyoxylates d'alcools chiraux **1.27** (R=H) dérivés du phenmenthol **1.4** (R=Ph), du *trans* 2-phénylcyclohexanol **1.5** ou de l'alcool **1.7** (R=*t*.BuCH₂O), ont été effectuées en présence de quantités stœchiométrique de SnCl₄ ou de TiCl₄ : les réactions sont extrêmement sélectives (de > 99 %) et, de façon surprenante, les esters de **1.4** (R=Ph) ou de **1.5** de configuration comparable conduisent à des alcools homoallyliques de configuration opposée, alors qu'une approche par la face la moins encombrée d'un

chélate de conformation *s-cis* laisserait présager une même stéréosélectivité : cette constatation n'a pas jusqu'ici reçu d'interprétation [W05] (Figure 6.68).

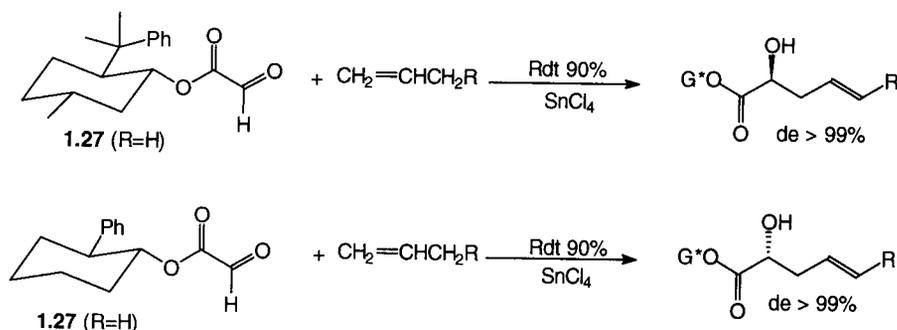


Figure 6.68.

Des réactions analogues sont effectuées avec la N-benzylimine du glyoxylate de phenmenthyle [MS05]. La stéréosélectivité de ces réactions est interprétée par l'intervention d'un complexe monocoordiné quand l'acide de Lewis est un aluminique et d'un chélate s'il s'agit de SnCl_4 ou TiCl_4 [MS05].

6.8. RÉACTIONS D'ÉNOLATES DE BORE ET D'ÉNOLATES MÉTALLIQUES [KW01, H01, N01, H04, P06]

Les réactions des énolates avec les aldéhydes (aldolisation) ou les imines ont reçu un très important développement ces dernières années en raison de leur application à la synthèse de molécules complexes, notamment dans le domaine du médicament (antibiotiques ionophores ou β -lactamiques par exemple). La chiralité a été introduite soit sur le bore ou sur les ligands du métal de l'énolate, soit sur le squelette carboné du réactif ; ces deux aspects seront traités successivement dans chaque cas. Les réactions ont en général lieu à basse température. Qui plus est, il faut avoir présente à l'esprit la facile réversibilité de l'aldolisation lorsqu'on utilise des énolates métalliques [H01, H04].

6.8.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés

Selon les substituants de l'énolate, deux cas peuvent se présenter. La réaction d'un énolate C-substitué E_1 ou E_2 avec un aldéhyde ou une cétone achiraux ou encore d'un énolate non substitué E_3 ou E_4 avec un aldéhyde prochiral conduira à la création d'un seul centre chiral. Par contre, la réaction d'aldéhydes prochiraux avec les énolates C-substitués E_1 ou E_2 provoquera la formation de deux nouveaux centres asymétriques : les sélectivités en faveur des aldols *syn* et *anti* dépendront alors principalement de la géométrie Z ou E de l'énolate [MW08, H01, H04, P06,

KW03], du cation associé et des conditions réactionnelles [H01, H04, P06, N01] (Figure 6.69). Les énolates métalliques sont le plus souvent engendrés par transmétallation à partir d'énolates lithiens. Toutefois, les énolates de titane peuvent résulter de l'action de TiCl_4 et de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ [EU01, ER01] et les énolates de zirconium de l'action de $\text{Zr}(\text{Ot.Bu})_4$ [SK06] sur les composés carbonylés. Les E-énolates lithiés sont, en général, formés par action d'un amidure lithié ramifié (LDA, LOBA, LICA, LTMP) en milieu peu polaire (THF ou THF-hexane) sur les cétones ou les esters, alors que les isomères Z sont obtenus par action du LDA ou du LHMDS en présence de HMPT ou de DMPU sur ces mêmes composés [MW08]. Il faut rappeler que les amides tertiaires conduisent toujours aux Z-énolates. La formation d'énolates par action de bases métallées ou de sels sur des composés difonctionnels tels que les oxazolidinones d'Evans 5.24 et 5.25 implique la chélation du métal par les deux groupes carbonyle avant l'énolisation (Figure 6.69).

L'action de triflates de bore ou d'étain en présence d'amines tertiaires ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ou N-éthyl-pipéridine) conduit aux Z-énolates de bore ou d'étain, sauf si on utilise le triflate de dicyclopentylbore [KW01]. Récemment, les E-énolates de bore ont été préparés par action de dicyclohexylchloroborane en présence de Et_3N ou de Me_2NEt [BD06, BD05, BG02, KW01]. Il est bon de souligner que ces méthodes ne permettent pas la formation d'énolates de bore ou d'étain d'esters et d'amides tertiaires aliphatiques, d'où l'emploi d'esters de thiophényle RCH_2COSPh qui,

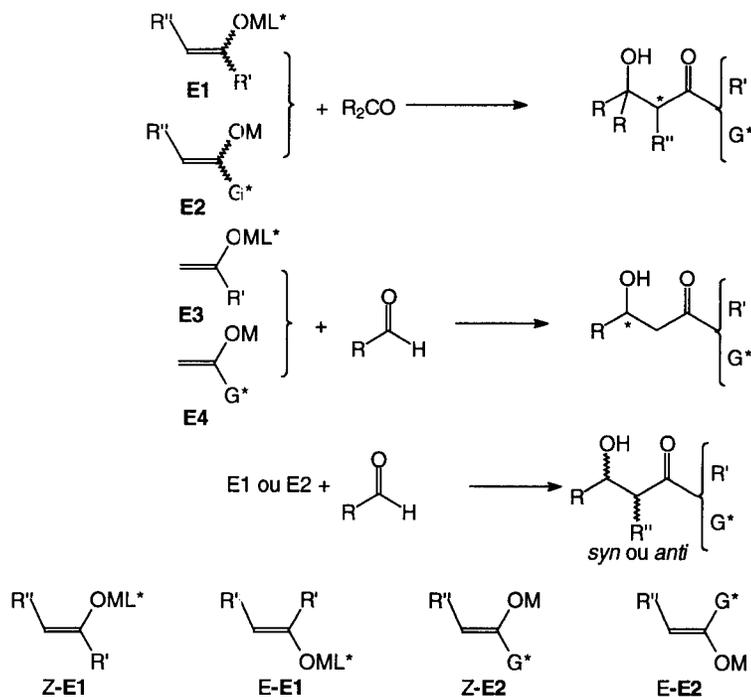


Figure 6.69.

eux, sont énolisables dans ces conditions. Les Z-énolates de bore peuvent également être obtenus par addition conjuguée de dialkylboranes aux α -étones [BB03].

En règle générale, sous contrôle cinétique, les Z-énolates conduisent, lors de leurs réactions avec les aldéhydes prochiraux, aux aldols *syn* alors que les E-énolates conduisent aux aldols *anti*. Toutefois la présence de substituants R' volumineux peut modifier cette tendance. Les diastéréosélectivités les plus élevées sont observées avec les énolates de bore et de titane : elles sont interprétées par un mécanisme cyclique concerté, l'état de transition étant une chaise déformée de type Zimmermann-Traxler [H01, N01] (Figure 6.70) analogue aux états de transition cycliques proposés lors des réactions des crotylboranes avec les aldéhydes prochiraux (Figure 6.42). Cette approche a été étayée par de nombreuses études théoriques [HP01, LP01, AT01, BC07]. Les états de transition C₂ et C₄ sont déstabilisés par une interaction d'éclipse 1,3 entre les liaisons C-R, M-L et C-R'', si bien que C₁ et C₃ sont privilégiés. Dans ces schémas, dans un but simplificateur, n'est indiquée que l'attaque d'une des faces de l'énolate ; cet aspect du problème sera levé ultérieurement. Cependant, dans certain cas, des états de transition proches d'un bateau permettent d'interpréter des inversions de sélectivités [NT01, DH05, PA01]. De plus, Heathcock et coll. [DH01] ont mis en évidence l'influence d'un excès de n.Bu₂BOTf sur la stéréosélectivité de l'aldolisation effectuée avec des Z-énolates de bore, réaction qui peut alors conduire à des aldols *anti* (*vide infra*).

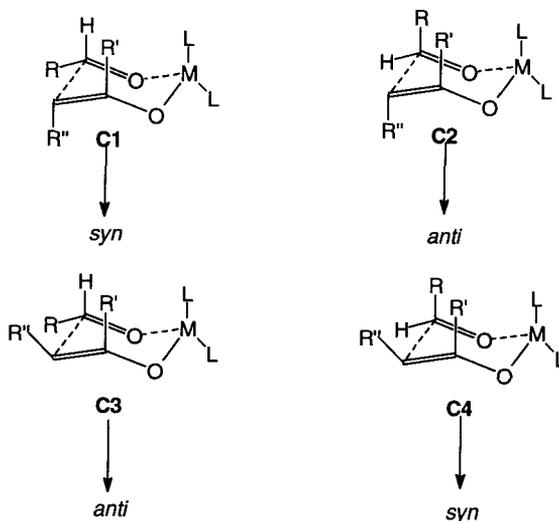


Figure 6.70.

6.8.1.1. Réactions d'énolates porteurs de ligands chiraux

La réaction d'énolates lithiens de cétones engendrés en présence d'amidures lithiens dérivés de diamines chirales est énantiosélective [CS04, H04] ; les résul-

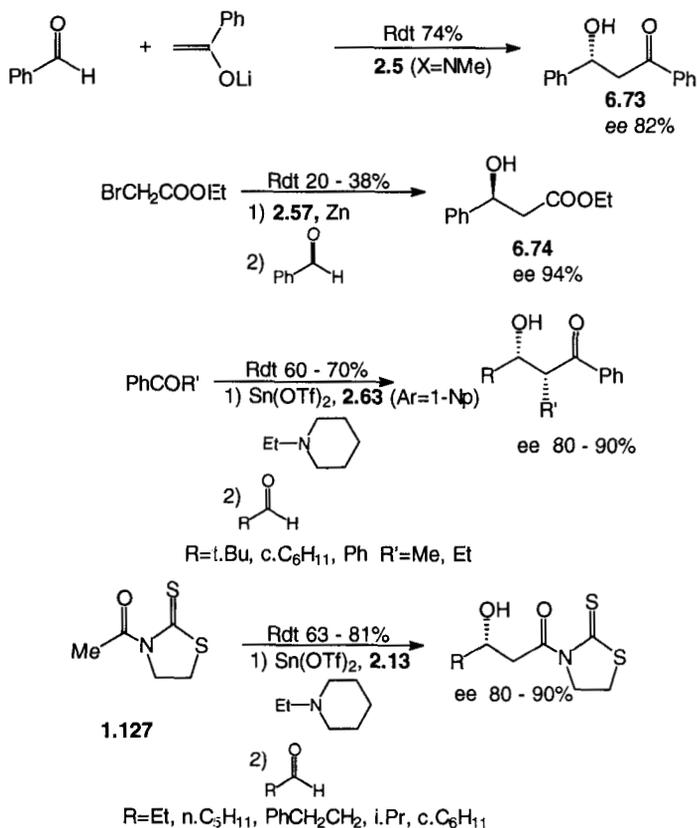
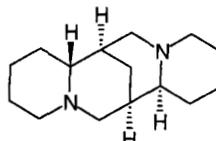
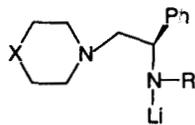


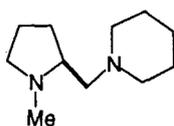
Figure 6.71.

tats les plus remarquables sont ceux de Koga et coll. qui ont ainsi obtenu l'aldol **6.73** (R=Ph) avec un ee de 82 %, mais la sélectivité est moins élevée avec d'autres aldéhydes ou d'autres énoles (Figure 6.71). Dès 1973, Guetté et coll. [H01, S03] avaient obtenu le β -hydroxyester chiral **6.74** par réaction de Réformatsky en présence de spartéine **2.57** avec un très bon excès énantiomérique :

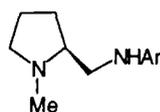


rique : le réactif de Réformatsky ayant une structure proche d'un énoles [F02], ce résultat convient d'être mentionné ici.

Les énoles d'étain (II), engendrés en présence d'amines chirales dérivées de la (S)-proline **2.13** et **2.63**, donnent également des réactions d'aldolisation parti-

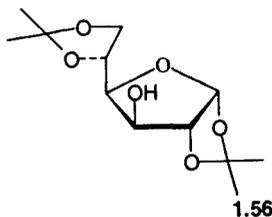


2.13



2.63

culièrement sélectives [T01, CS02, N01] (Figure 6.71). Cependant, ce sont les réactions effectuées avec les énolates de titane dont le métal porte des groupes chiraux et les énolates de bore formés à partir de boranes chiraux qui ont reçu le plus grand nombre d'applications en aldolisation asymétrique. L'énolate de titane de l'acétate de t.butyle ligandé au diacétoneglucose **1.56** (DAGO),

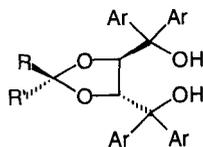


1.56

obtenu par échange entre l'énolate lithié et **2.51** ($R^*=DAG$) à basse température, conduit aux β -hydroxyesters **6.75** avec une excellente énantiosélectivité [P06, DH03, DH05] (Figure 6.72) : cette méthode est donc très intéressante pour obtenir ces composés (*vide infra*). La réaction de l'énolate de **2.64**, effectuée dans les mêmes conditions, est diastéréo- et énantiosélective [P06, DH03, DH05] (Figure 6.72).

La réaction d'énolates d'esters propioniques nécessite, pour observer une bonne sélectivité, l'emploi d'ester du 2,6-diméthylphénol. Là encore, on effectue l'échange de l'énolate lithié avec le complexe **2.51** : des conditions expérimentales très précises permettent d'engendrer les *E*- ou *Z*-énolates de titane. Contrairement à ce qui était attendu, l'énolate *E* conduit à l'aldol *syn*, par attaque de la face *Re* de l'aldéhyde, alors que l'énolate *Z* conduit à l'aldol *anti*, également par attaque de la face *Re* du substrat ; la diastéréosélectivité de cette dernière réaction est toutefois moins bonne [DH04] (Figure 6.72). Ces résultats ont été interprétés par l'intervention d'un état de transition bateau. Les mêmes énolates de titane dérivés de cétones ou d'hydrazones ne réagissent pas avec les aldéhydes dans ces conditions ; par contre, des résultats analogues sont obtenus avec le *Z*-énolate de la *N*-propionyloxazolidinone **6.76** [DH05].

L'accès aux énantiomères résultant de l'attaque de l'autre face des aldéhydes nécessite l'emploi du diol **2.52** ($R=R'=Me$, $Ar=Ph$) pour former le complexe du



2.52

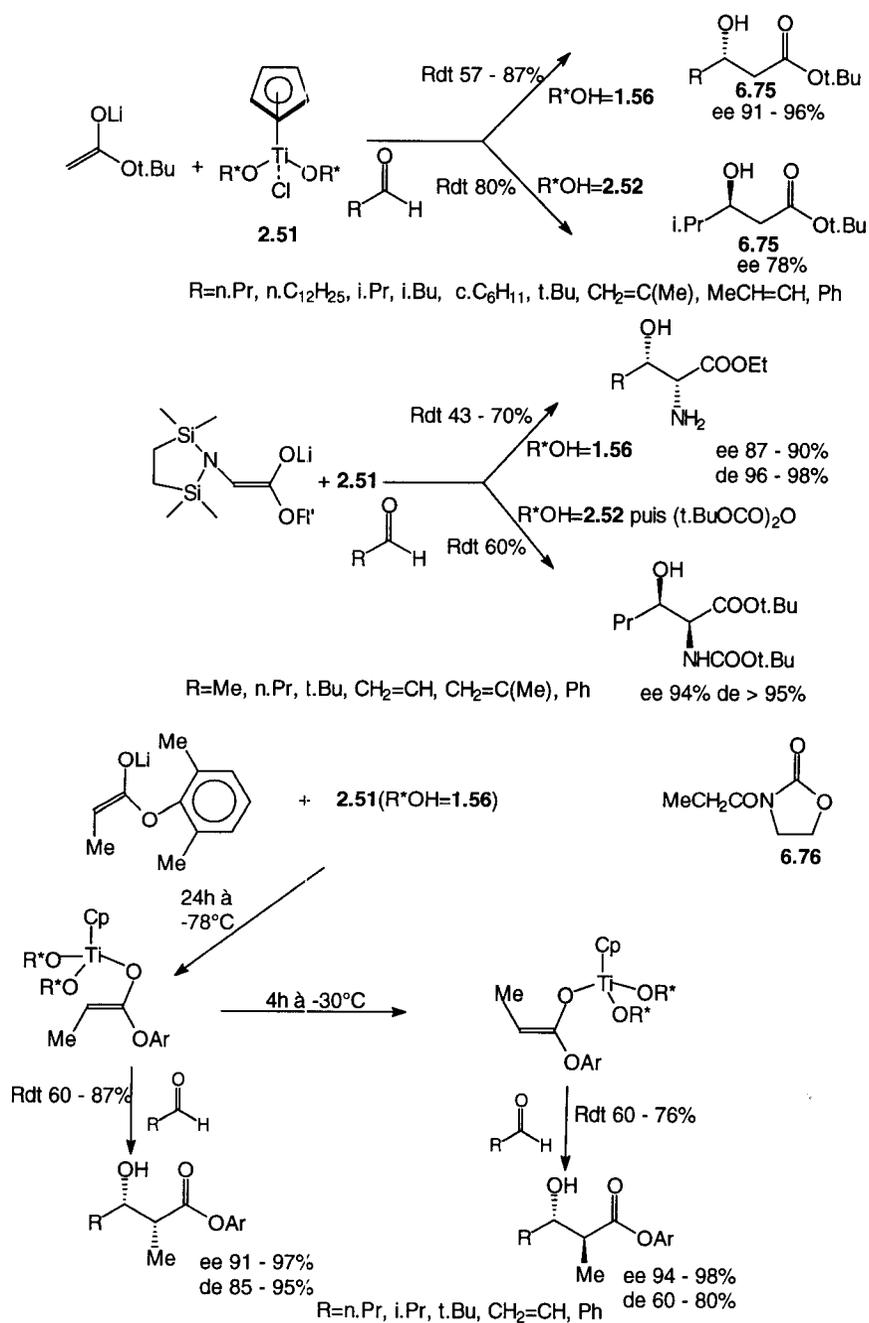
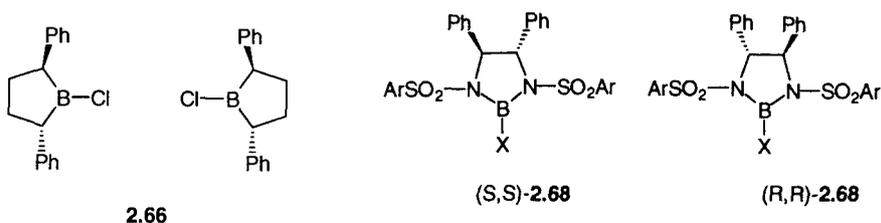


Figure 6.72.

titane. La réaction de l'énolate de l'acétate de t.butyle est un peu moins sélective (ee 78 %) mais les résultats obtenus à partir de **6.76** sont tout aussi remarquables [DH03] (Figure 6.72).

Les énoles de bore chiraux **2.65** sont formés par action des triflates ou des haloboranes chiraux **2.14** (R=OTf ou Cl), **2.16** (R=OTf ou Cl), **2.66** ou **2.68** (X=Br) en présence d'amines tertiaires sur les composés carbonylés [GP05, G06, KW01, PG02, RR01, CI01, CK02] ou par addition conjuguée de **2.16** (R=H) sur les α -énones [BB03, BM03]. Les énoles de bore dérivés d'acétates de thiols [KW01, MS03, CI01] conduisent à des β -hydroxythioesters avec un excellent excès énantiomérique, aussi bien en utilisant comme réactif le triflate **2.14** (R=OTf) préconisé par Masamune que les bromosulfonamides **2.68** de Corey (Figure 6.73). L'emploi des chloroboranes **2.66** conduit à des sélectivités encore



améliorées (ee 92-95 %) [RK03]. Ces réactifs ont également été employés lors d'aldolisations effectuées avec des aldéhydes α -chiraux : on obtient ainsi les aldols correspondants avec de bonnes diastéréo- et énantiosélectivités [RR01] (Figure 6.73). Les réactions d'énolborinates de méthylcétones RCOMe sont cependant moins sélectives [KW01, PG02], les excès énantiomériques étant de l'ordre de 60-70 %.

Lorsqu'on peut engendrer des énoles borinates *Z*- ou *E*-**2.65**, le mode de formation de ceux-ci détermine leur géométrie : à partir d'éthylcétones RCOCH₂Me, on obtient des *Z*-énoles borinates, précurseurs d'aldols *syn*, par action des triflates de diisopinocampheylborane **2.16** (R=OTf) énantiomères en présence de iPr₂NEt. Les condensations de ces énoles borinates avec les aldéhydes sont énantio- et diastéréosélectives [KW01, CI01, PG02] (Figure 6.74). Le modèle de type Zimmermann-Traxler rend compte de l'énantiosélectivité observée : l'aldéhyde est attaqué par sa face *Si* lorsque l'énolate de bore est formé à partir de l'énantiomère (1*R*) afin de minimiser l'interaction entre le groupe R' de l'énolate et le méthyle en position 2 du substituant pseudo-axial du bore ; l'état de transition C₁ *Si* est alors favorisé par rapport à l'état de transition C₁ *Re* [BC07, BC11] (Figure 6.74). D'autres énoles borinates *Z*-**2.65** sont obtenus par addition conjuguée de **2.16** (R=H) aux α -énones. Leur condensation avec PhCHO n'est intéressante que lorsque R=PhCH₂ et R'=Ph ou Me [BM03, BB03]. Les énoles borinates de cétones de géométrie *E*, obtenus par action de **2.16** (R=Cl) en présence de Et₃N sur les éthylcétones, conduisent préférentiellement aux aldols *anti* : toutefois l'énantiosélectivité de ces réactions est très faible [PG02].

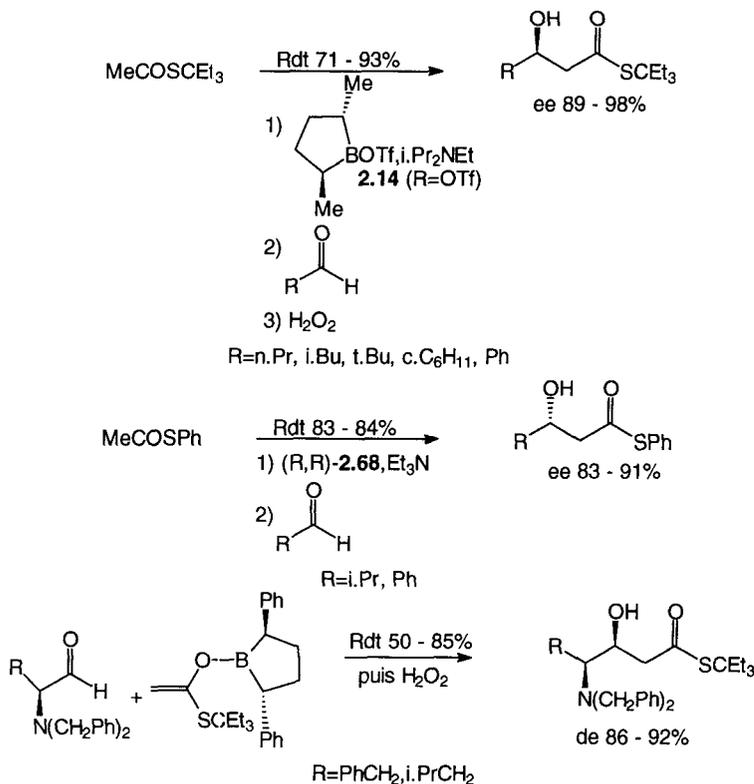


Figure 6.73.

La géométrie des énoylborinates de thioesters $\text{RCH}_2\text{COSR}'$ dépend non plus de leur mode de formation mais de la nature du groupe R' : Masamune et coll. [MS03] ont montré que si la réaction du propionate de thiophényle $\text{MeCH}_2\text{COSPh}$ avec **2.14** ($\text{R}=\text{OSO}_2\text{CF}_3$) conduit à l'isomère **6.77** ($\text{R}'=\text{SPh}$), celle du propionate $\text{MeCH}_2\text{COSCEt}_3$ donne l'autre énoylborinate **6.78** ($\text{R}'=\text{CEt}_3$) (Figure 6.75). La réaction des énoylborinates **6.78**, formés soit à partir de **2.14** soit à partir de **2.66** [KW01, MS03, RR01] avec les aldéhydes, est diastéreo- et énantio-sélective : les β -hydroxythioesters *anti* sont ainsi aisément obtenus (Figure 6.75). La réaction est également intéressante avec les aldéhydes α -chiraux, à condition là encore que les réactifs soient bien appariés (§ G.6) [KW01, RR01]. Les réactifs de Corey **2.68** ($\text{Ar}=\text{p.NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ou $3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) sont également utilisables pour ces réactions d'aldolisation, non seulement avec les dérivés de thioesters [CI01] précurseurs d'aldols *syn*, mais aussi avec le propionate ou le bromacétate de *t*.butyle à condition d'utiliser **2.68** ($\text{Ar}=3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) ; les isomères **6.79** sont alors engendrés et les aldols *anti* obtenus avec une excellente sélectivité [CK02, CC05] (Figure 6.75) : les états de transition cycliques, mettant en jeu la minimisation des effets stériques, rendent compte de ces résul-

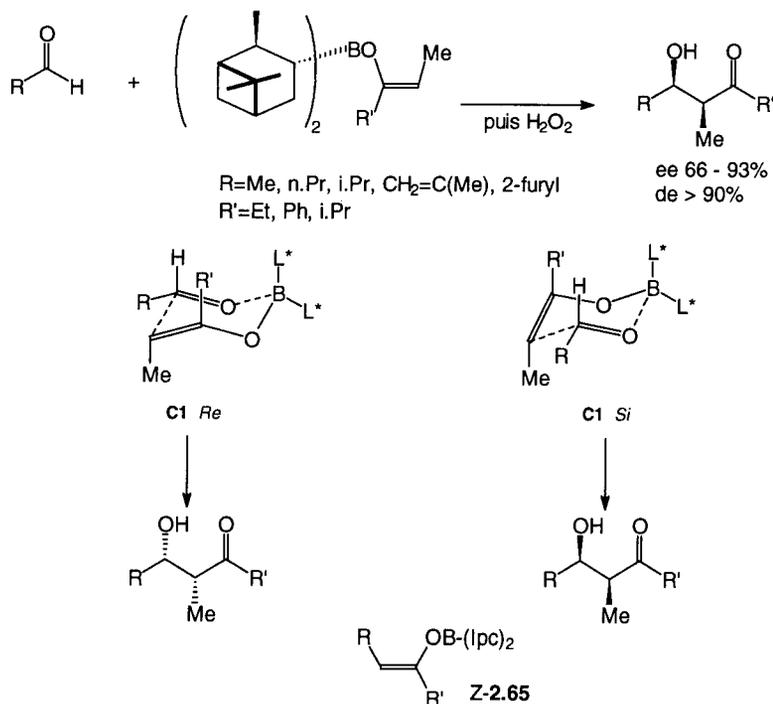


Figure 6.74.

tats [CL12] (Figure 6.75). Il faut rappeler que le traitement des réactions effectuées avec les boranes nécessite une oxydation par H_2O_2 pour conduire aux alcools libres ; avec les réactifs azotés de Corey, une simple hydrolyse suffit et la copule chirale est recyclable.

Meyers et Yamamoto [KW01, MY02] avaient, dès 1981, condensé des azaénolates de bore **6.80** dérivés de **2.16** ($R = \text{OSO}_2\text{CF}_3$) avec les aldéhydes pour obtenir les aldols *anti*, avec une bonne sélectivité mais un faible rendement chimique (Figure 6.75).

6.8.1.2. Réaction d'énolates porteurs de copules chirales : création d'un seul centre chiral

La réaction d'aldéhydes avec les énolates d'esters chiraux de l'acide acétique $\text{MeCOOG}^* \mathbf{1.20}$ ($R = \text{H}$) est en général peu sélective [O01, B11, H04, P06, BB09, W05], d'où la synthèse des aldols correspondants soit par réduction par Sn_3BuH des analogues α -bromés [CC05] soit à partir des sulfoxydes [B11] (*vide infra*). Les réactions des énolates magnésiens ou lithiens des monoacétates des diols (R)- et (S)-**1.37** ($R = \text{Ph}$) [H04, MM01, DM01, PC01] donnent cependant des sélectivités intéressantes mais à très basse température (Figure 6.76). Les deux énantiomères sont ainsi accessibles. Les réactions effectuées avec les aldéhydes

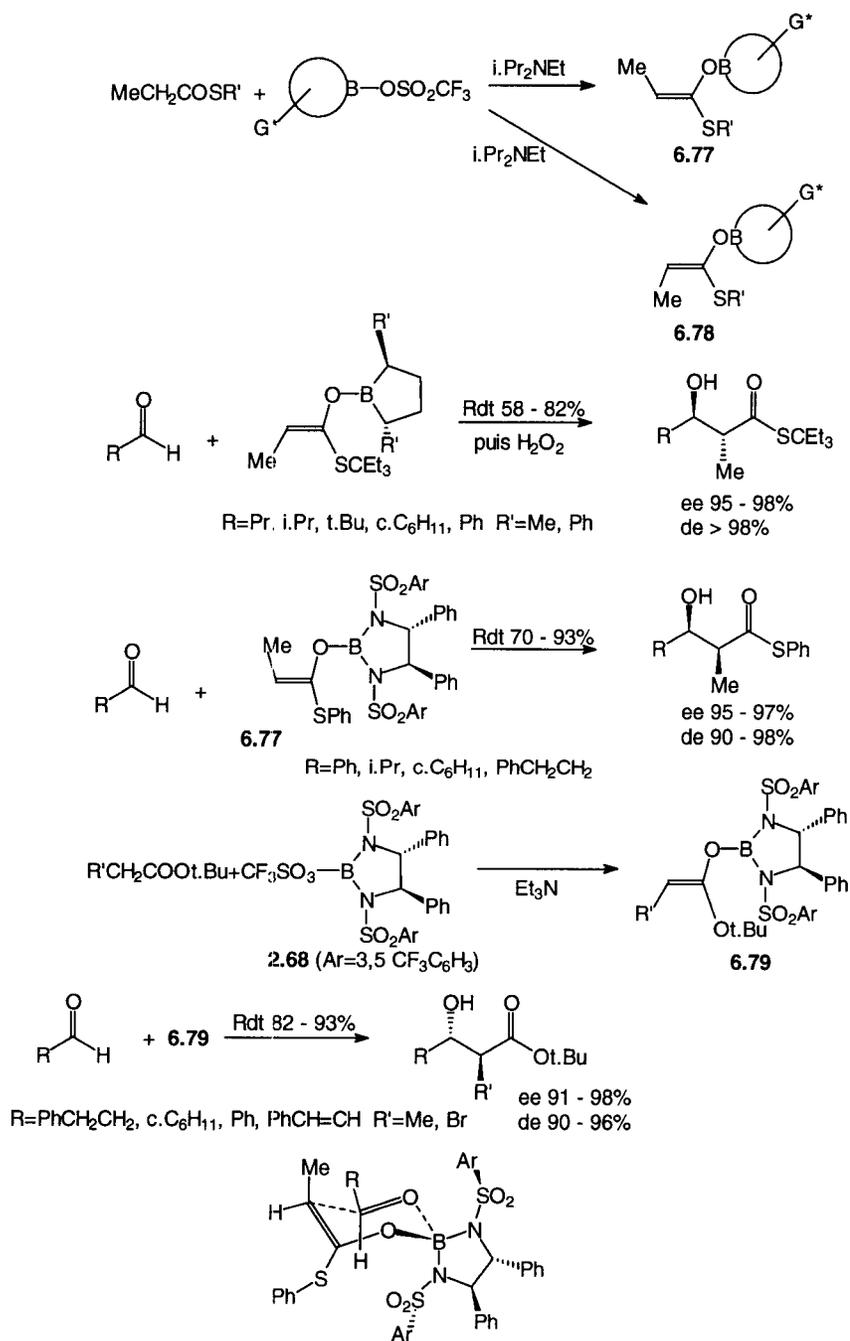


Figure 6.75.

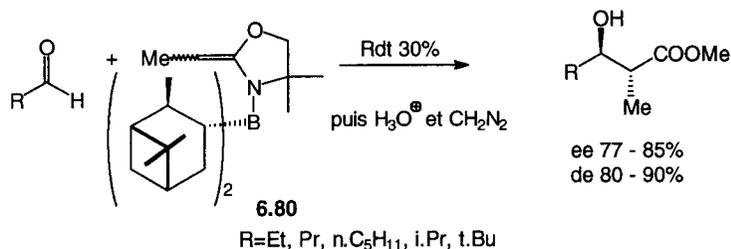


Figure 6.75. (suite)

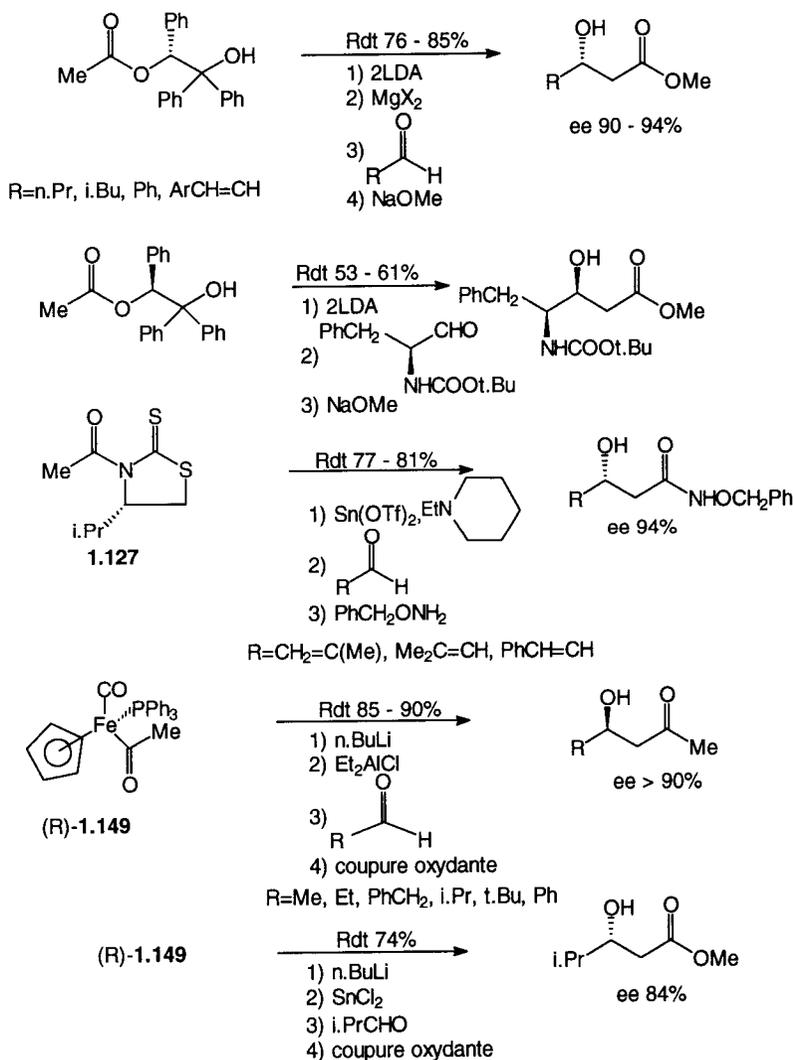


Figure 6.76.

α -chiraux sont diastéréosélectives, comme le montre l'exemple porté Figure 6.76 [DR01]. L'énolate d'étain de la N-acétylthiazolidinone **1.127** ($R'=H, R=i.Pr$) réagit de façon très sélective avec les aldéhydes α -insaturés : après coupure de la copule chirale par $PhCH_2ONH_2$, on obtient l'acylhydroxylamine β -hydroxylée avec un excellent excès énantiomérique [NH02] (Figure 6.76). Par contre, des résultats décevants ont été observés avec les amides $MeCONG'_2$ * [DB01, P06] et les énolates de méthylcétones $MeCOR'$ [KW01].

Des réactions très sélectives ont été effectuées par Davies et coll. [P06, D01] à partir d'énolates d'aluminium de complexes de cyclopentadiénylfercarbonyle chiraux **1.149** ($R=H$) dans des conditions bien contrôlées : par coupure oxydante du groupe organométallique, on a ainsi accès aux β -hydroxyesters chiraux avec une très bonne énantiosélectivité (Figure 6.76). En substituant l'un des groupes phényle de la phosphine du complexe par un groupe C_6F_5 , la réaction ne nécessite plus l'emploi d'énolates d'aluminium : la sélectivité observée avec les énolates lithiens est alors satisfaisante [P06]. Les énolates d'étain conduisent à l'autre énantiomère (Figure 6.76). Néanmoins, la mise en œuvre de ces méthodes est délicate et a lieu à très basse température ($-100^\circ C$). Ces résultats s'interprètent, comme dans le cas de l'alkylation (Figure 5.29), par l'attaque du groupe carbo-

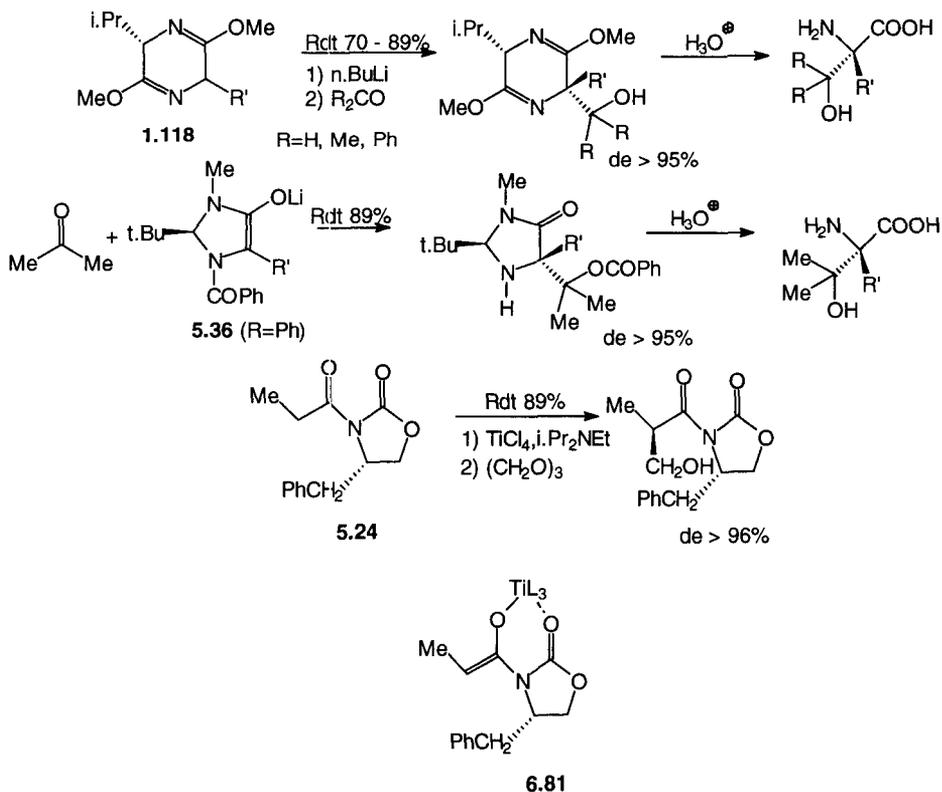


Figure 6.77.

nyle de l'aldéhyde sur la face de l'énolate qui n'est pas protégée par un des groupes phényle du ligand PPh_3 , dans le cas des énolates de lithium et d'aluminium. Avec les aldéhydes α -chiraux, les réactions sont tout aussi sélectives [D01].

La réaction d'énolates porteurs de copules chirales avec le formaldéhyde ou des cétones symétriques peut être stéréosélective ; après coupure de la copule chirale, on a alors accès à des alcools chiraux. Ainsi la réaction du formaldéhyde ou de l'acétone avec les énolates lithiens **5.35** et **5.36** des éthers de lactimes cycliques de Schöllkopf **1.118** ou des imidazolidinones de Seebach **1.129**, **1.130**, et **1.131** est stéréosélective, l'énolate réagissant, comme dans le cas de l'alkylation (Figure **5.24** et **5.25**), par sa face la plus accessible [W01, CS02]. Après hydrolyse acide, on obtient des acides α -aminés β -hydroxylés avec un excellent excès énantiomérique (Figure **6.77**). Là encore, on peut observer une épimérisation parasite lorsque le carbone chiral porte un hydrogène.

L'énolate de titane de la N-propionyloxazolidinone **5.24** réagit également avec le s.trioxane de façon extrêmement sélective : la face la moins encombrée du chélate ainsi formé, **6.81**, est celle qui est attaquée [EU01, DH05] (Figure **6.77**).

6.8.1.3. Création de deux centres chiraux

Etant donné l'intérêt des antibiotiques possédant des motifs polypropionates, de nombreux auxiliaires chiraux ont été fixés sur le squelette de l'acide propionique afin d'effectuer des aldolisations asymétriques. Les esters d'alcools chiraux ont, dans l'ensemble, conduit à des résultats décevants [H04, O01] : seule exception, le propionate de l'éther triméthylsilylique d'un diol 1,2 **1.12** préconisé par Braun et

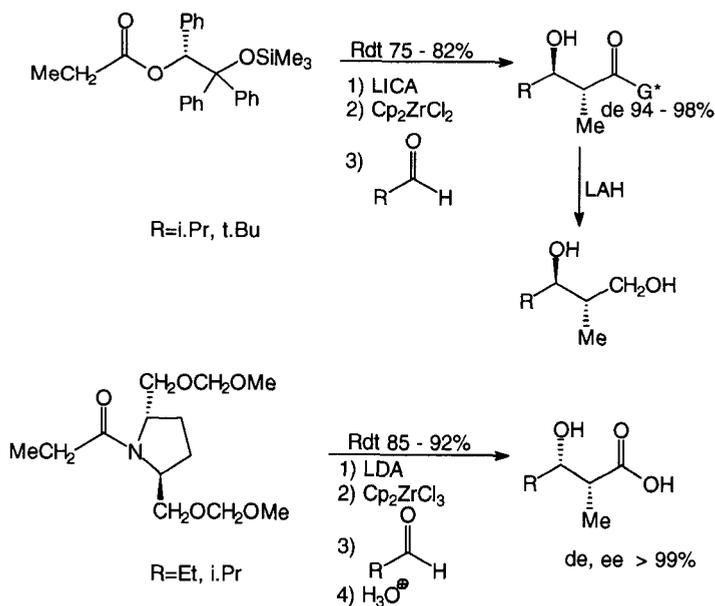


Figure 6.78.

Sacha [BS02] : l'énolate de dicyclopentylchlorozirconium conduit à -105°C , avec les aldéhydes aliphatiques, à des diols *anti* avec une excellente diastéréosélectivité faciale (Figure 6.78). Avec le benzaldéhyde, la sélectivité en faveur du diol *anti* est moins bonne (78 %). Récemment les énolates de titane du propionate de N-tosylaminoéphédrine **1.64** (R=Ts) ont donné des résultats encourageants [X001]. Les énolates de zirconium de propionamides d'amines chirales de symétrie C_2 **1.67** (R=MeOCH₂OCH₂) [P06] ont également conduit à de bonnes sélectivités (Figure 6.78). Ce sont cependant les oxazolidinones d'Evans **1.121** et **1.122** qui ont connu le plus important développement comme auxiliaires chiraux dans ce domaine [H01, E02, H04, KW01, P06]. Les réactions des aldéhydes avec les éno-

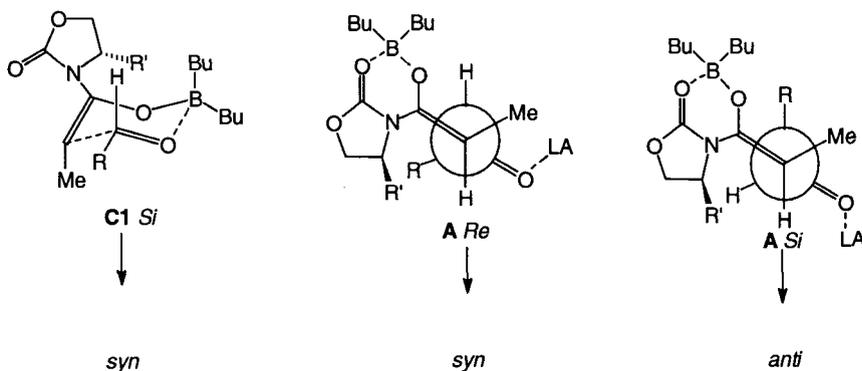
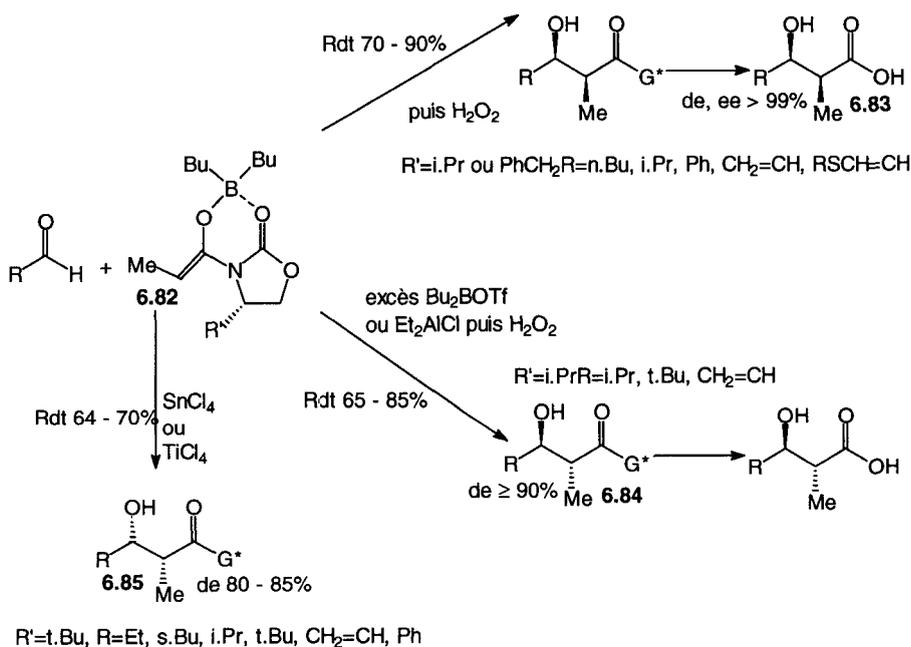


Figure 6.79.

lates lithiés sont peu sélectives ; par contre, des résultats remarquables ont été obtenus avec les énolates de bore, d'étain (II) ou de titane.

Les réactions des énolates de dibutylbore sont particulièrement sélectives : lorsque l'énolate de bore **6.82** dérivé de **1.121** est engendré par action de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ ou $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ en quantité proche de la stœchiométrie, on obtient, après hydrolyse, l'acide β -hydroxylé *syn* **6.83** avec une excellente sélectivité [GE02] (Figure 6.79). L'autre énantiomère peut être préparé à partir de **1.122**. Lorsque la réaction est réalisée avec certains aldéhydes aromatiques disubstitués, la nature de l'amine utilisée peut influencer sa sélectivité [BC12]. Cependant, si la réaction est effectuée en présence soit d'un excès de triflate de bore [DH01, HH02] soit d'un autre acide de Lewis [WH01], on peut obtenir soit des aldols *anti* **6.84**, soit l'aldol *syn* **6.85** de configuration opposée à celui obtenu précédemment.

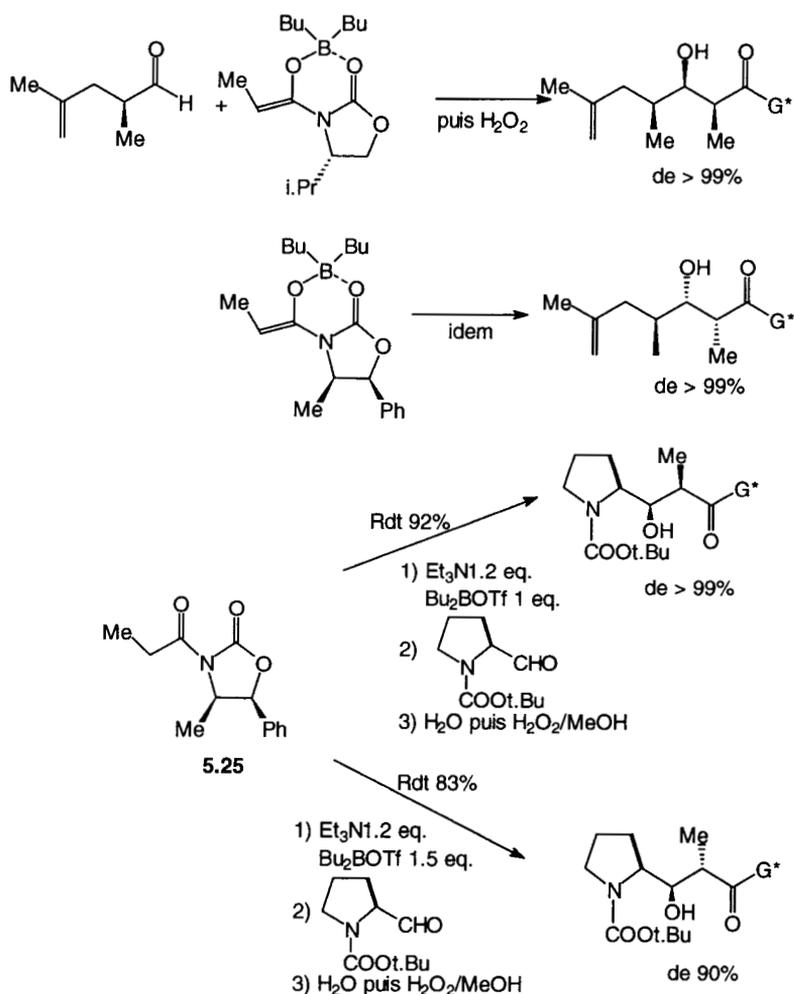


Figure 6.80.

La diastéréosélectivité de la réaction peut être médiocre ou très bonne selon la nature de l'aldéhyde, celle de l'acide de Lewis et le protocole expérimental [WH01] (Figure 6.79). Les résultats obtenus s'interprètent par un état de transition cyclique C₁ *Si* dans le premier cas : le chélate de **6.82** est rompu pour permettre la coordination de l'aldéhyde ; le réactif adopte alors la conformation la moins encombrée et l'aldéhyde s'approche par la face la plus dégagée. En présence d'un excès de triflate de bore ou d'un autre acide de Lewis, qui se coordinent à l'aldéhyde, le chélate initial n'est pas rompu et deux états de transition acycliques A *Re* et A *Si* sont envisagés, selon la nature de l'acide de Lewis [WH01].

Les aldéhydes α-chiraux donnent également des sélectivités remarquables qui ont été appliquées en synthèse de nombreux produits naturels [EG04, EP01, EK01]. La modélisation des états de transition correspondants a été effectuée par Gennari et coll. [GV01]. Quelques exemples sont portés Figure 6.80, notamment lorsqu'on utilise un excès de triflate de bore [KW01, HH02].

La réaction des énoles de titane de ces mêmes propionyloxazolidinones est également modulable en fonction des conditions réactionnelles [P06, DH05] : lorsque l'énole est engendré par action d'un équivalent de TiCl₄/i.Pr₂NEt dans CH₂Cl₂ sur le réactif, Evans et coll. obtiennent le même aldol *syn* avec i.PrCHO que celui qui est formé à partir de l'énole de bore [ER01] ; la sélectivité est un peu plus faible. Par contre, comme l'ont montré Thornton et coll. [SN01, NT01], l'action de deux ou trois équivalents de (i.PrO)₃TiCl sur l'énole lithien corres-

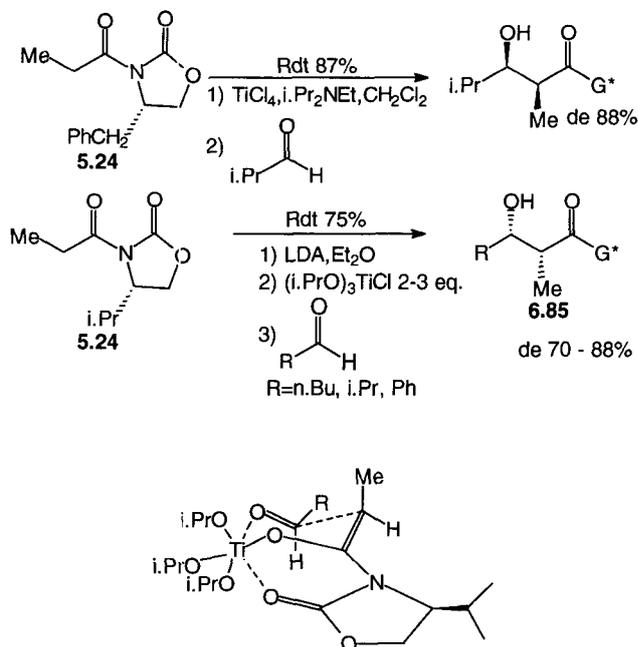


Figure 6.81.

pendant engendre une nouvelle espèce qui, condensée aux aldéhydes dans l'éther, conduit à l'autre aldol *syn* **6.85** [NT01] (Figure **6.81**) ; Thornton interprète ces résultats par l'intervention d'un état de transition chélaté autour du titane qui est alors hexacoordiné (Figure **6.81**).

Une extension de ces méthodes est l'emploi d'autres acyloxazolidinones **5.24** et **5.25** ($R'=Br, Cl, NCS$) [R04, AP01, PA01, EW01, W01], ($R'=MeCH=CH$)

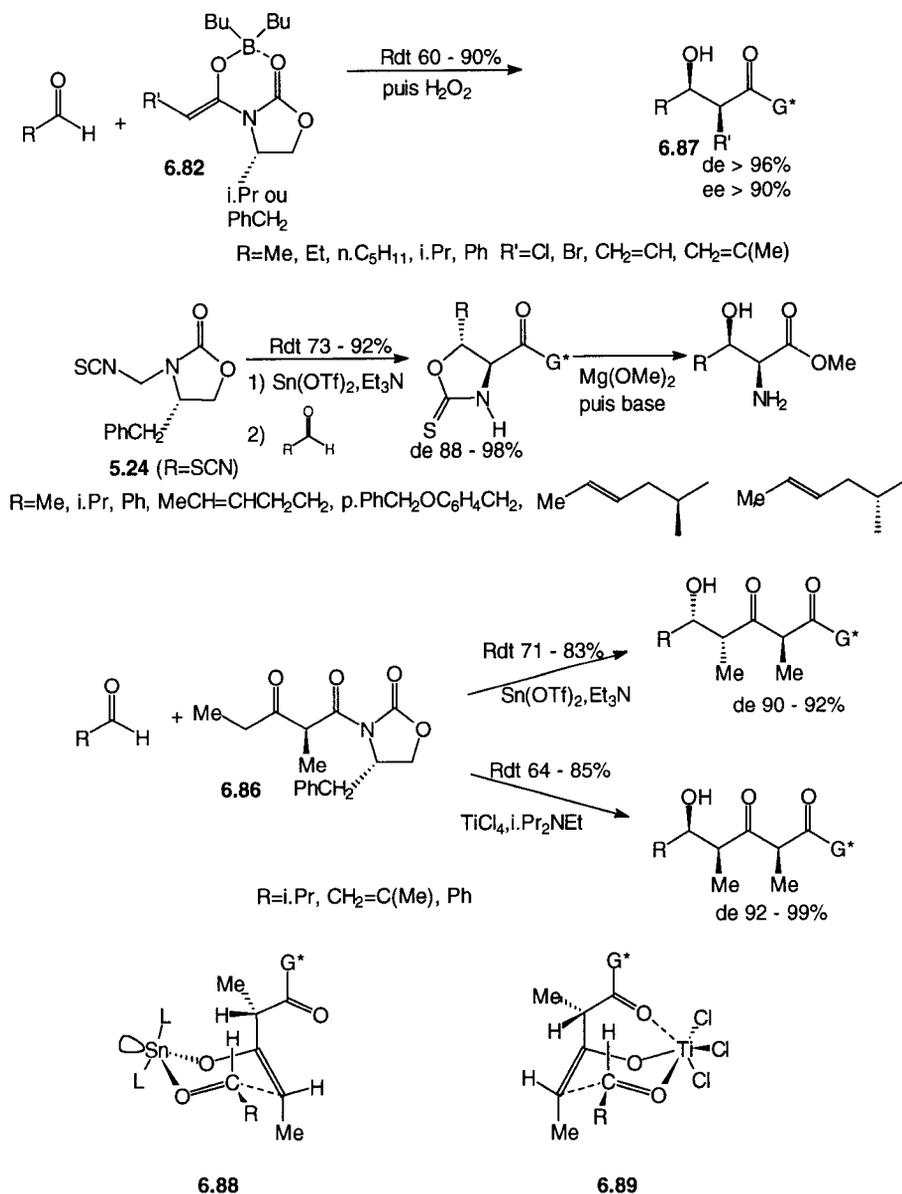


Figure 6.82.

[AS03] ou encore **6.86** [EC03]. Les Z-énolates de bore de ces composés **6.82** conduisent, comme prévu, à des aldols *syn* **6.87** avec une excellente sélectivité (Figure **6.82**) ; la réaction des énolates d'étain, engendrés par action de $\text{Sn}(\text{OTf})_2/\text{Et}_3\text{N}$ [W01, EC03], donne dans la plupart des cas [AP01, PA01, EW01, W01] également ces mêmes aldols *syn* avec une excellente sélectivité faciale. Cependant Pridgen et coll. [AP01, PA01] ont obtenu des aldols *anti* à partir d'énolates d'étain (IV) et de haloacétyloxazolidinones **5.24** (R=Cl ou Br), mais les sélectivités ne sont pas très bonnes. A partir des dérivés bromés, l'action de NaN_3 puis, après hydrolyse de la copule chirale, la réduction conduit aux β -hydroxy- α -aminoacides *anti* avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité [ES02, W01].

L'énolisation de **6.86** par $\text{Sn}(\text{OTf})_2/\text{Et}_3\text{N}$ ou $\text{TiCl}_4/i.\text{Pr}_2\text{NEt}$ est régiosélective : la condensation des énolates ainsi formés avec les aldéhydes conduit aux deux aldols *syn* diastéréoisomères avec une excellente sélectivité [EC03, DH05] (Figure **6.82**) : Evans a proposé les deux états de transition cycliques **6.88** et **6.89** pour interpréter ces résultats.

Parmi les auxiliaires chiraux utilisés en aldolisation asymétrique, on peut citer d'autres oxazolidinones à squelette du camphre [AL03, YC02, BT01] : les réactions d'aldolisation effectuées avec les énolates de bore ou de titane de **1.125** et de **1.126** présentent la même diastéréosélectivité faciale que les réactifs d'Evans : les aldols *syn* sont facilement purifiés par recristallisation. Des N-acylimidazolidinones **1.134** [DM03] ou **1.135** [DM04] conduisent à des résultats comparables, (Figure **6.83**) mais les sélectivités observées sont un peu moins bonnes qu'avec les réactifs précédents.

Les N-acylthiazolidinones ou -thiazolidinethiones **1.127** (R=COOMe, X=O ou S) initialement préconisées par Nagao et coll. [CS02] ont reçu de nouvelles applications dues notamment au fait que, contrairement aux réactions effectuées avec les N-acyloxazolidinones, il n'est pas nécessaire d'effectuer un traitement par H_2O_2 pour régénérer la fonction alcool de l'aldol formé à partir des énolates de bore correspondants [HL01] : selon qu'on utilise l'un ou l'autre énantiomère, on a accès aux β -hydroxyesters chiraux *syn* avec une très bonne sélectivité [HL01, CS02, MM02, HK03] (Figure **6.83**). Les énolates d'étain (II) correspondants conduisent à des sélectivités comparables [HL01].

Les sultames d'Oppolzer **1.136** sont d'intéressants auxiliaires chiraux en aldolisation stéréo- et énantiosélective [OB01, H04, KW01]. Les énolates de bore, formés par action de $\text{Et}_3\text{BOTf}/i.\text{Pr}_2\text{NEt}$ et de titane [ER01] ou les énolates d'étain (IV), obtenus par action de Bu_3SnCl sur les énolates lithiés, conduisent très sélectivement aux aldols *syn* de configuration opposée qui sont purifiés par cristallisation fractionnée. Après hydrolyse par $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ et traitement au diazométhane, on obtient les β -hydroxyesters *syn* correspondants purs. La limitation de cette méthode consiste en la nécessité d'un large excès d'aldéhyde pour obtenir des rendements chimiques satisfaisants (Figure **6.83**). Un sulfamide cyclique dérivé des diamines **1.77** (R=Ph, R'=H) a été récemment proposé comme auxi-

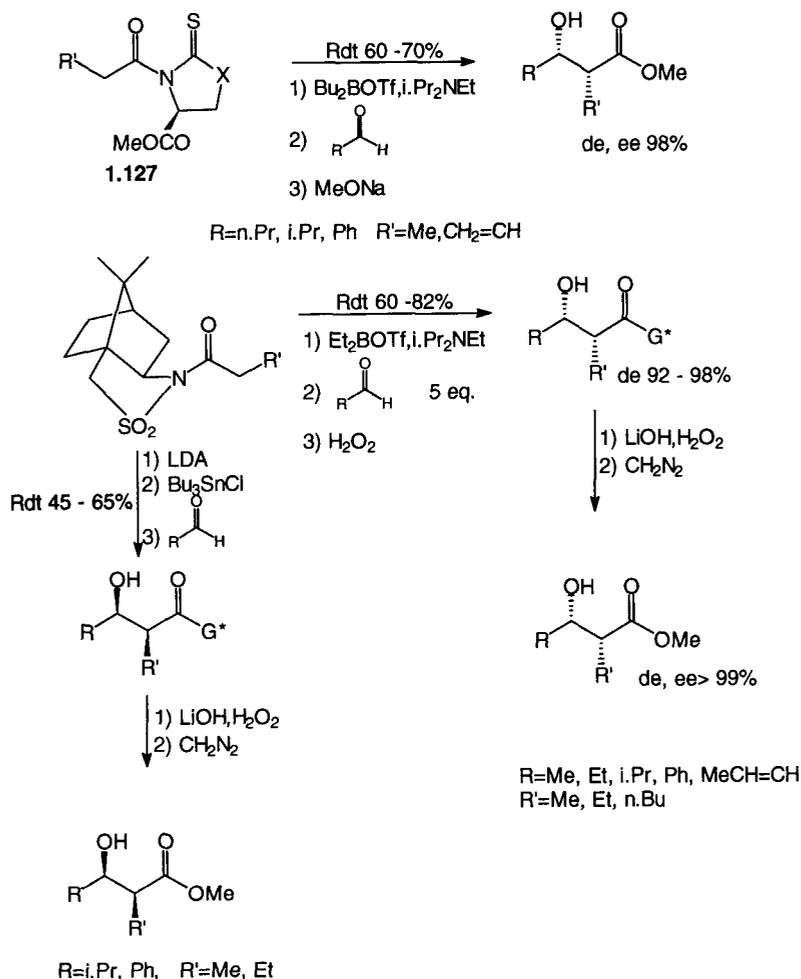


Figure 6.83.

liaire chiral en aldolisation [AY01] : les résultats sont comparables aux précédents et la coupure de la copule chirale est difficile.

Des β -hydroxyesters fonctionnalisés ont également été préparés à partir de la dioxolanone **1.110** [H04, PC02] : seul $i.PrCHO$ conduit à une stéréosélectivité intéressante. Des α -aminoacides β -hydroxylés peuvent être obtenus avec une bonne sélectivité en condensant les aldéhydes ou les cétones avec les énolates titanés des réactifs de Schöllkopf **1.118** ; la coupure de la copule chirale s'effectue de préférence par CF_3COOH ; les deux énantiomères étant accessibles, on peut ainsi obtenir les deux séries de composés [W01, CS02, GS02, SB08, BG05]. L'approche des réactifs a lieu sur la face la moins encombrée de l'én-

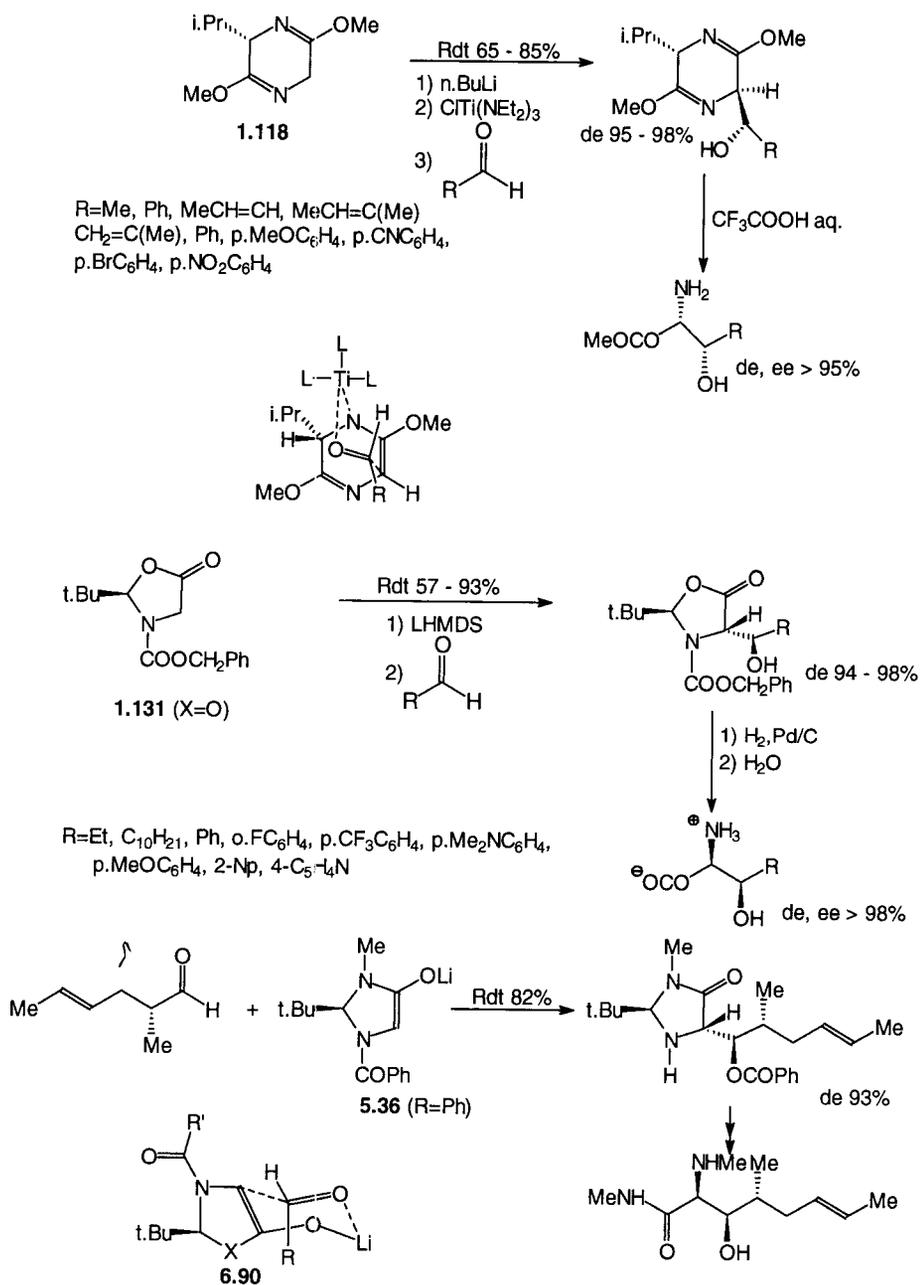


Figure 6.84.

late, l'aldéhyde, coordonné au titane, étant attaqué par sa face *Re* afin de minimiser les interactions stériques (Figure 6.84). L'emploi des réactifs hétérocycliques de Seebach **1.129**, **1.130** et **1.131** [W01, CSO2, BS07, SM03, BK01, SS10] a permis la synthèse asymétrique de β -hydroxy- α -aminoacides avec d'excellents excès diastéréo- et énantiomériques. Etant données les conditions douces de coupure des copules chirales, seules les réactions de **1.131** (X=O) seront commentées. Les énolates lithiés de ces réactifs ne sont stables qu'à basse température et la réaction doit être effectuée à -100°C : les aldols, formés sous contrôle cinétique avec une excellente diastéréosélectivité, sont transformés en aminoacides correspondants par hydrogénolyse puis hydrolyse en milieu neutre (Figure 6.84) : là encore, les deux familles de composés sont accessibles selon la configuration du réactif utilisé. La stéréosélectivité de l'aldolisation correspond à l'attaque de la face *Re* de l'aldéhyde et non de la face *Si*, comme on pourrait s'y attendre en considérant un modèle cyclique analogue à ceux de la figure 6.70. Seebach interprète ce résultat par le modèle **6.90**, en raison d'une interaction défavorable entre le substituant de l'azote de l'énolate et le substituant de l'aldéhyde pour l'approche inverse [SS10]. Les réactions des aldéhydes α -chiraux sont également sélectives, comme le montre l'exemple porté Figure 6.84 [W01].

Belokon et coll. [BS08, CS02] ont effectué la condensation de l'acétaldéhyde avec le complexe du cuivre ou du nickel de l'imine formée à partir de **1.113** (R=H ou Ph) et de la glycine (Figure 6.85) : selon la base utilisée, on obtient après hydrolyse la thréonine ou l'allothréonine. Des azaénolates de bore dérivés d'oxazolines chirales **1.91** ont été également condensés avec les aldéhydes [W01, MY02] : les aldols *anti* sont formés avec une bonne sélectivité (> 95 %) mais la

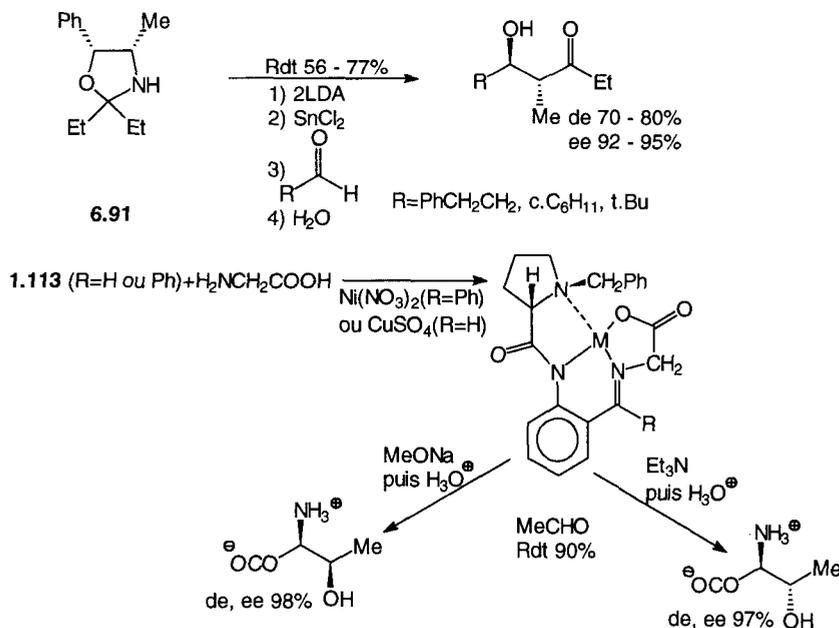


Figure 6.85.

sélectivité faciale est faible (ee 40-60 %). Des résultats plus satisfaisants ont été obtenus par Narasaka et Miwa [NM01] à partir de l'oxazolidinone chirale **6.91** dérivée de l'éphédrine (Figure 6.85).

La réaction d'énolates d'esters et d'amides porteurs d'une fonction sulfoxyde chirale **1.140** ($Y=t\text{-BuOCOCH}_2, \text{Me}_2\text{NCOCH}_2$) avec les aldéhydes prochiraux a été mise au point par Solladié et coll. [H04, S03, S05, W09] : seuls les chélates magnésiens **6.92** ($R'=t\text{-BuO}$ ou Me_2N) donnent des sélectivités intéressantes avec les aldéhydes saturés et α -insaturés [S05] (Figure 6.86). L'approche de l'aldéhyde s'effectue du côté de la paire libre du sulfoxyde, de façon à minimiser les interactions stériques entre le groupe R de l'aldéhyde et le sulfoxyde. Par action de l'amalgame d'aluminium, on obtient des β -hydroxyesters avec un excellent excès énantiomérique [H04, S05]. La réaction a été étendue par Cinquini et coll.

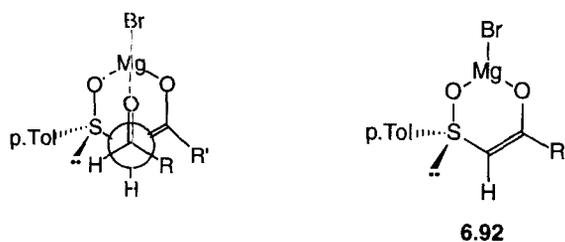
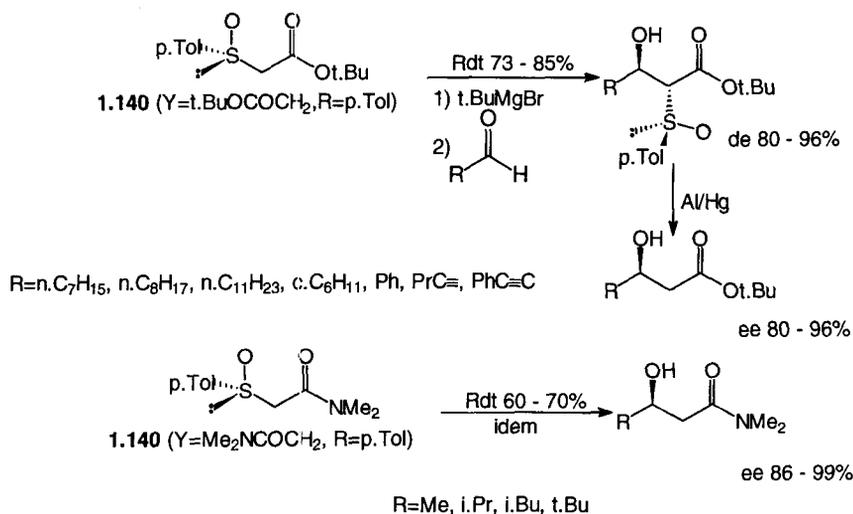


Figure 6.86.

[AC03, H04, S05, CM02, W09] à des thioamides **1.140** ($R=Me_2NCSCH_2$) ou des dihydroisoxazoles **6.93**, mais les sélectivités observées sont souvent moins élevées. Il en va de même à partir d' α -sulfinylcétones **1.140** ($R=MeCOCH_2$) [H04].

Les énolates des complexes de propionylcyclopentadiénylfercarbonyle **1.149** ($R=Me$) conduisent également à des aldolisations sélectives : selon le métal associé, on obtient soit des aldols *anti* (aluminium) soit des isomères *syn* (cuivre), la configuration absolue des centres chiraux dépendant de la configuration (*R*) ou (*S*) du complexe **1.149** [P06, D01] (Figure 6.87) : l'interprétation de ces résultats implique l'attaque de l'aldéhyde par la face de l'énolate **6.94** qui n'est pas encombrée par un phényle du ligand PPh_3 ; un état de transition bateau conduirait à l'isomère *anti*, un analogue chaise à l'isomère *syn* [P06]. Néanmoins, là encore la réaction a lieu à $-100^\circ C$ avec les énolates d'aluminium.

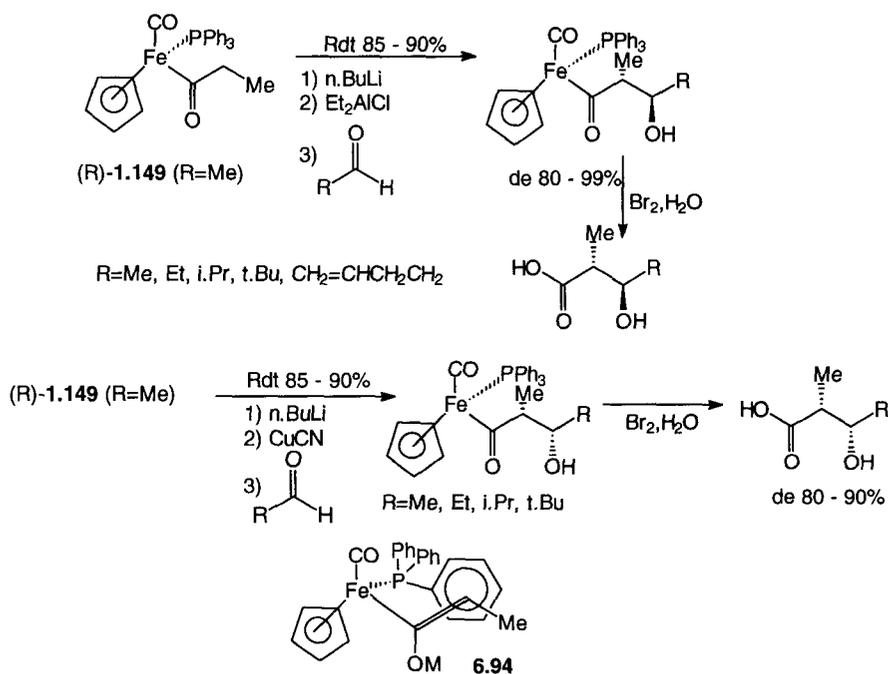


Figure 6.87.

Les (*S*)- et (*R*)-complexes de chromecarbonyle de l'*o*-méthoxyacétophénone ont été préparés : la condensation de leurs énolates de bore avec le crotonaldéhyde est stéréosélective mais Uemura et coll. [UM01] n'ont pas effectué la décomplexation ultérieure.

6.8.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés

La réaction des α -cétoesters avec l'énolate d'étain de la *N*-acétylthiazolidinethione **1.127** ($R=R'=H, X=S$) a été effectuée en présence de l'amine chirale **2.13**

[N01] : d'excellentes énantiosélectivités ont été observées (Figure 6.88). Les réactions d' α - ou de β -alcoxyaldéhydes avec les énolates métalliques peuvent donner des sélectivités inattendues, dues à la chélation (états de transition Cram cyclique, § G.4.2) : Reetz a montré que le métal des énolates de triisopropoxytitanane ou de tridiéthylaminotitanane présente une acidité de Lewis suffisamment faible pour éviter ce problème [P06].

Les complexes de chromecarbonyl chiraux d'aldéhydes aromatiques *ortho*-substitués ont été condensés avec $\text{ClCH}_2\text{COOt.Bu}$ ou ClCH_2COPh en présence de t.BuOK : la réaction n'est diastéréo- et énantiosélective que dans le cas de la chloracétophénone ; l'ester conduit à un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans* [BD04] (Figure 6.88). Des aminaux chiraux de cétoaldéhydes réagissent également avec les énolates lithien ou sodique de l'acétate d'éthyle : après traitement acide, Mukaiyama et coll. [CS02] ont obtenu les α -hydroxyaldéhydes 6.95 avec un excellent excès énantiomérique (Figure 6.88).

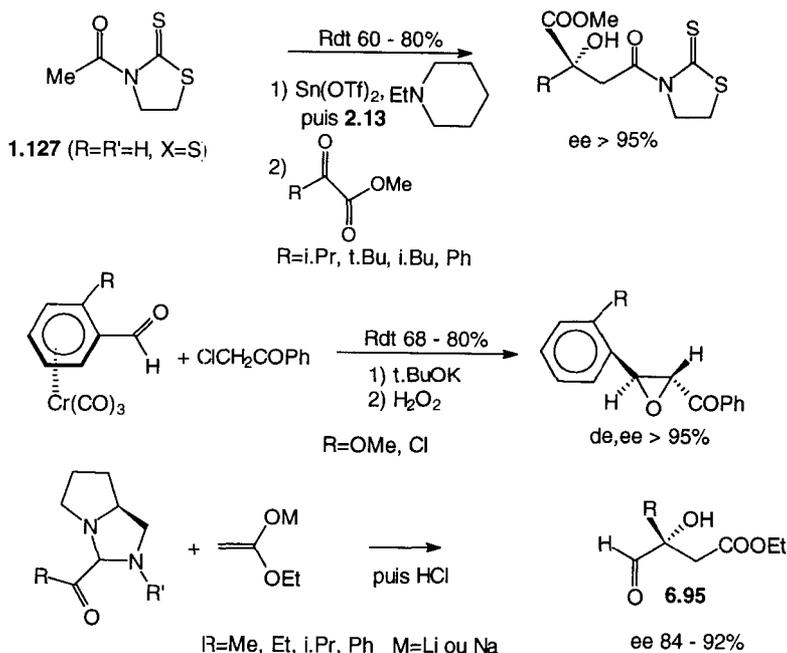


Figure 6.88.

6.8.3. Réactions avec des imines et des dérivés

La réaction des imines avec les énolates d'esters est une voie d'accès aux β -lactames, d'où les nombreux travaux effectués dans ce domaine, notamment à partir d'imines porteuses de substituants chiraux [V01, HH04]. Corey et coll. [CD02] ont ainsi condensé des imines prochirales avec des énolates de bore de thioesters 6.78 ($\text{R}''=\text{t.Bu}$) et ont obtenu avec une excellente diastéréo- et énan-

tiosélectivité des β -aminothioesters *anti* qui, traités par *t*.BuMgCl, donnent les β -lactames correspondants (Figure 6.89). L'état de transition proposé pour interpréter cette sélectivité 6.96 implique, comme dans le cas des aldéhydes, la coordination du bore et de l'azote.

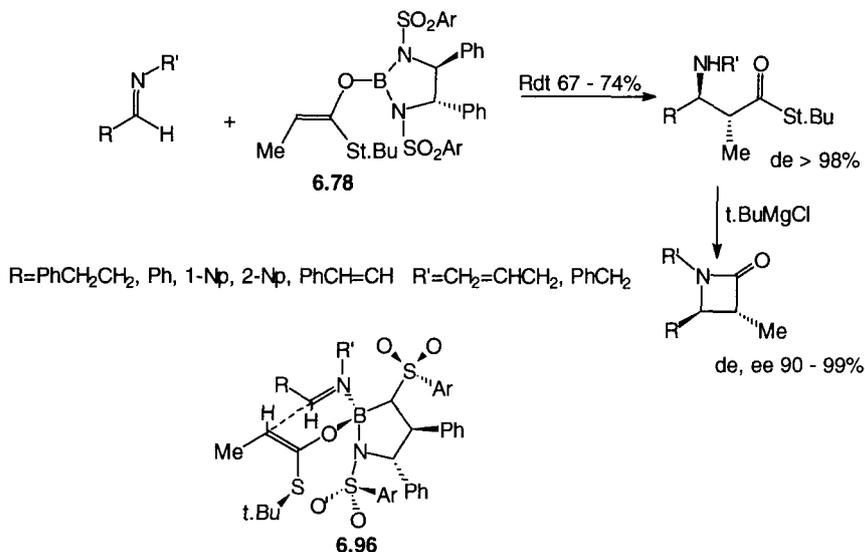


Figure 6.89.

Hart [O01] et Ojima et coll. [OH02, SK01, OP03] ont utilisé des énolates d'esters chiraux pour effectuer ces réactions. Les N-arylimines réagissent sélectivement avec l'énolate lithié d'un propionate d'alcool chiral à squelette bornanique pour conduire, après traitement par le nitrate cérique ammoniacal, à un β -lactame *cis* avec une très bonne sélectivité (Figure 6.90). Les énolates lithiés des triisopropylsilyloxyacétates de *trans* (R)- et (S)-2-phénylcyclohexyle 1.5 qui sont les plus intéressants conduisent ainsi, *via* les E-énolates, à des β -lactames *cis* à partir de N-aryl- ou de N-silylimines, avec une excellente sélectivité (Figure 6.90). D'autres alcoxyacétates ont été utilisés à cet effet, mais les résultats obtenus sont moins satisfaisants. Des sélectivités analogues ont été observées avec les énolates lithiés des bissilylaminoacétates 6.97 [SK01]. Ito et coll. [IS01] ont également synthétisé des β -lactames chiraux par réaction de Reformatsky à partir de N-bromopropionyloxazolidinones 6.98, avec des sélectivités de l'ordre de 80 %. Les énolates d'étain (II) de N-acylthiazolidinethiones 1.127 réagissent sélectivement avec les α -acétoylactames, précurseurs d'acylimminiums, pour conduire, après hydrolyse, aux acides correspondants : cette méthode a reçu des applications en synthèse d'alcaloïdes et de β -lactames [ND01, ND02, NK02] (Figure 6.90) et s'avère très intéressante.

La chiralité a été aussi introduite sur l'imine : l'emploi d'imines de la (R)- ou (S)- α -méthylbenzylamine, dont le substituant est aisément coupé par Na/NH₃

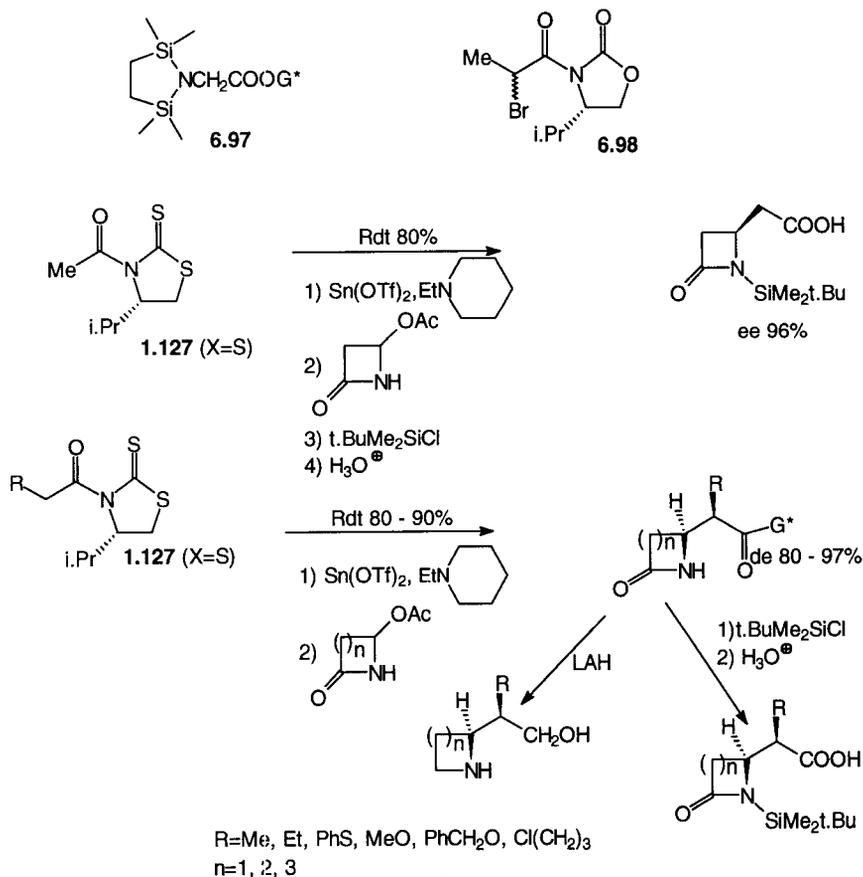
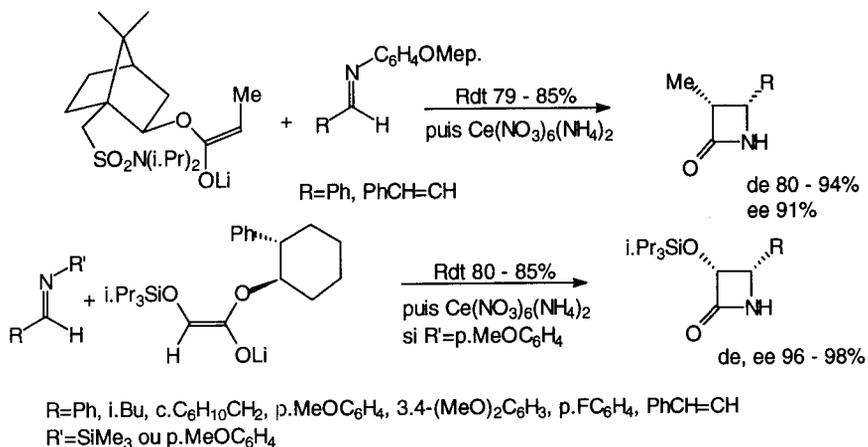


Figure 6.90.

dans le THF, a permis l'accès, à partir d'énolates du bisilylaminoacétate d'éthyle **6.99**, à des 3-amino-2-azétidinones [SK01, SK07] avec une très bonne diastéréo- et énantiosélectivité ; les énolates de zinc, formés par action de ZnCl_2 sur les énolates de lithium, conduisent, dans Et_2O , à l'isomère *trans* et dans le THF-HMPT, à l'isomère *cis*, la sélectivité faciale dépendant de la chiralité (S) ou (R) du groupe α -phénéthyle (Figure 6.91). Si le carbone de l'imine porte non plus un groupe alkyle mais un reste de $\text{Me}_3\text{C}\equiv\text{C}$, la sélectivité est moins bonne. Là encore des états de transition cycliques rendent compte des résultats observés. L'emploi de sulfoximines chirales **1.140** (R=Ph ou Tol., Y=ArCH=N) a permis la synthèse énantiosélective de β -aminoesters après coupure de la liaison S-N par CF_3COOH [DR02].

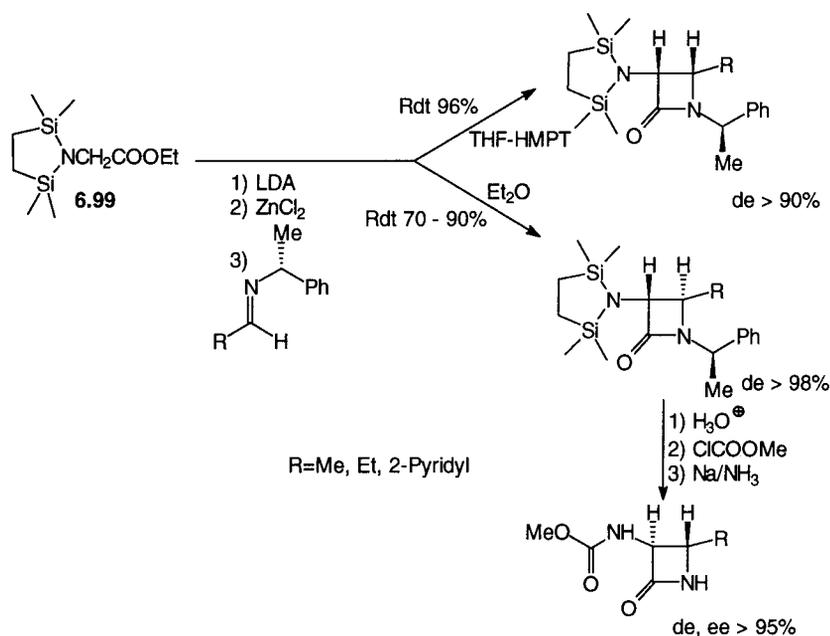


Figure 6.91.

Des essais préliminaires effectués avec des C-àrènechromocarbonylimines et l'énolate lithié de $\text{Me}_2\text{CHCOOEt}$ ont conduit à des β -lactames avec d'excellents excès énantiomériques après décomplexation [BD03]. Un accès aux β -lactames fonctionnalisés a été réalisé par Fujisawa et coll. [FU01, FU02, FY01] qui ont condensé l'imine **6.100**, porteuse d'un groupe acétal chiral, avec des énolates d'esters en large excès : selon le métal associé à l'énolate, on obtient l'un ou l'autre β -lactame stéréoisomère qui, après coupure de la copule chiral en milieu acide, peut conduire aux deux β -lactames porteurs d'un groupe COMe. A partir des énolates de l'acétate de méthyle, quel que soit le métal, on obtient un même isomère, la sélectivité étant plus élevée avec l'énolate de titane [FU02.]. La réaction est également applicable aux énolates de l'acétate de t.butyle ou aux haloa-

cétates de t.butyle [FH01. SU02] : les énolates de titane conduisent à un énantiomère, l'énolate de zinc à l'autre si X=H. Lorsque X=Cl ou F, l'énolate de zinc conduit à des aziridines. Qui plus est, quand X=H, le β -lactame n'est pas formé *in situ* ; il est obtenu après coupure de la fonction ester en milieu acide et cyclisa-

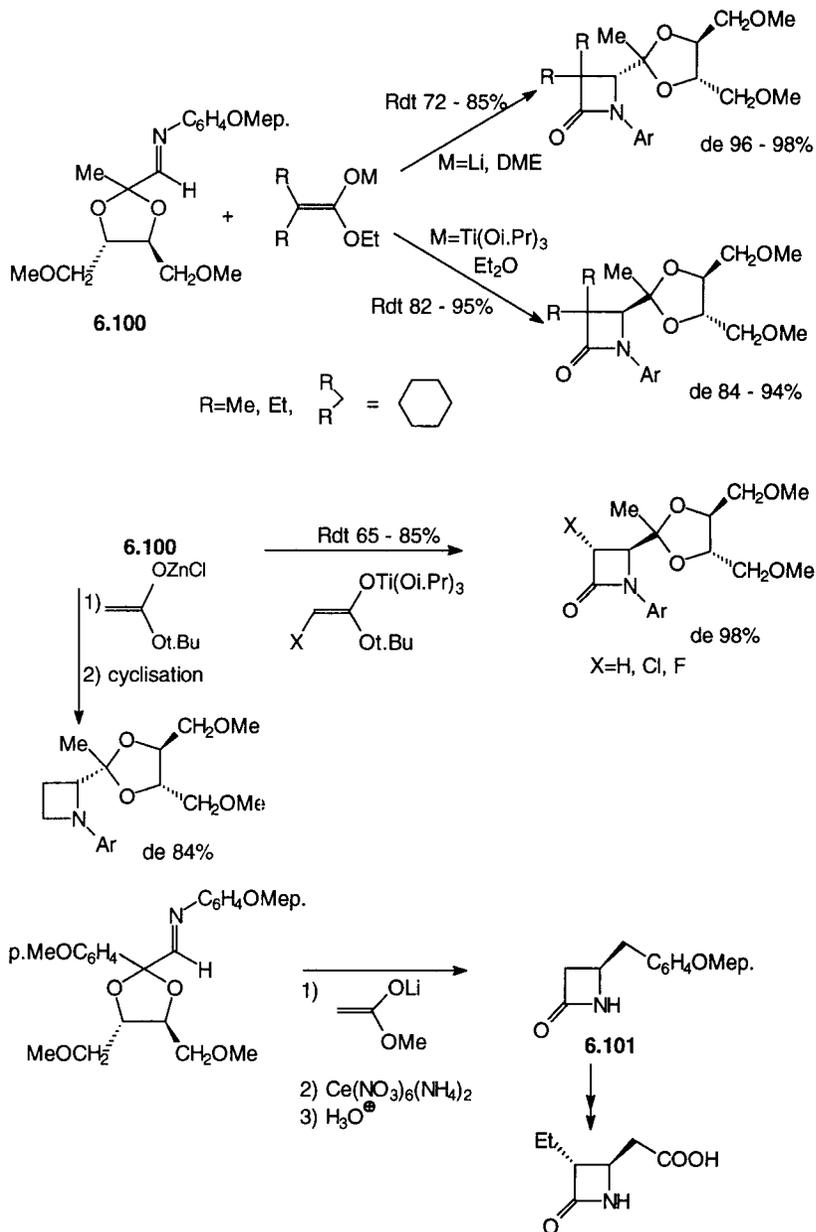


Figure 6.92.

tion (Figure 6.92). En utilisant des dérivés substitués par des groupes $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, le β -lactame formé conduit, après déarylation et traitement en milieu acide, à 6.101 précurseur de carbapenems [FY01] (Figure 6.92).

6.9. RÉACTIONS D'ÉNOXYSILANES [G03]

La réaction d'énoxysilanes avec les composés carbonylés, catalysée par les acides de Lewis, a été mise au point par Mukaiyama et coll. [M05]. Le rôle de l'acide de Lewis est d'activer le groupe C=O de l'électrophile ; la liaison O-Si de l'énoxysilane est, en général, coupée après activation par un nucléophile présent dans le milieu (*vide infra*). On a montré que les énolates métalliques n'interviennent pas lors des ces réactions (Figure 6.93).

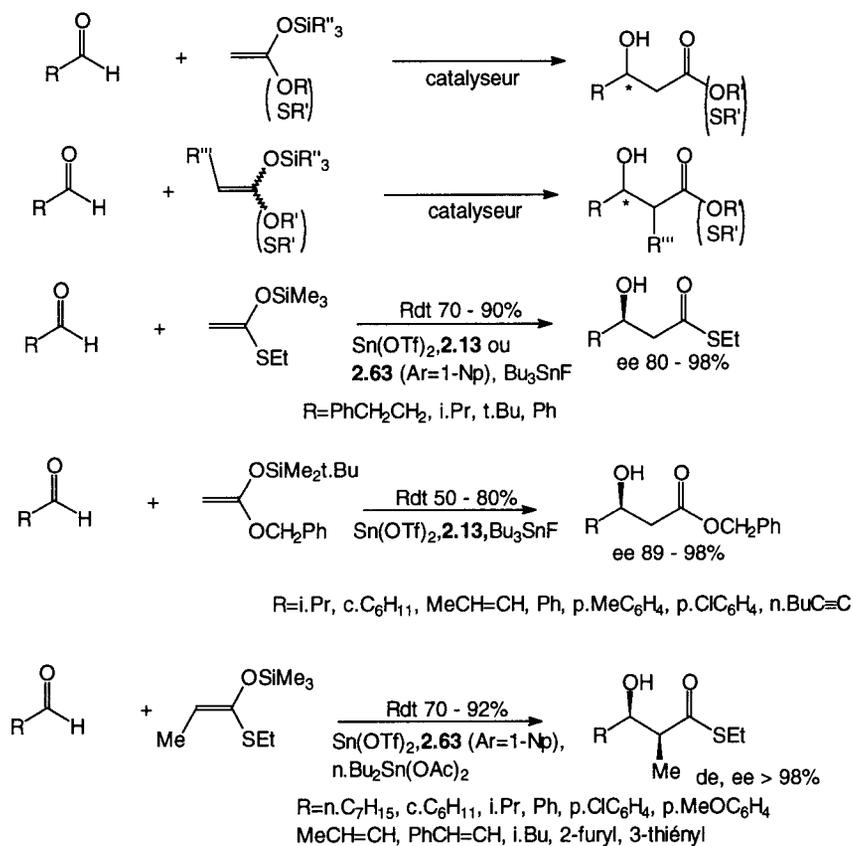


Figure 6.93.

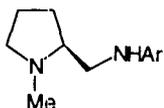
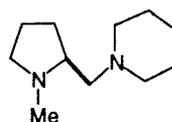
6.9.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés et α -insaturés

Les réactions des aldéhydes avec les énoxysilanes de cétones sont souvent peu sélectives ; ce sont essentiellement des réactions effectuées avec des énoxy-

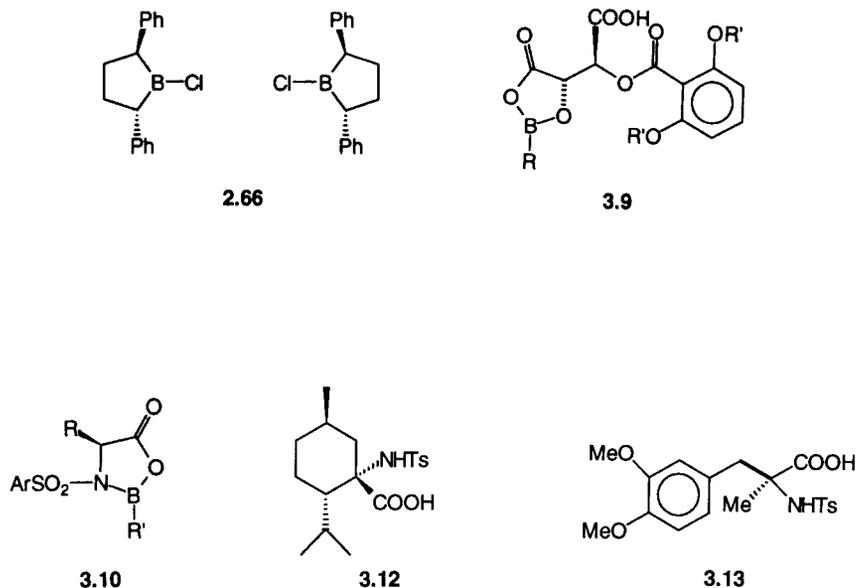
silanes d'esters (acétals de cétènes) ou de thioesters qui ont été examinées. La chiralité a été introduite soit sur l'acide de Lewis, soit en utilisant un ester d'alcool chiral. Comme dans le cas des réactions d'énolates, un seul centre ou deux nouveaux centres d'asymétrie peuvent être créés lors de la condensation. Ces réactions ont en général lieu à basse température et leur limitation est la fragilité de certains acétals de cétènes.

6.9.1.1. Acides de Lewis porteurs de ligands chiraux

Des complexes formés par action du binaphtol sur divers dérivés du titane ou d'aminoalcools sur Et_2AlCl [N04, MI01], ou encore de Et_2Zn sur un sulfamide chiral [MT01], ont été préconisés pour catalyser la réaction d'aldéhydes avec $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OSiMe}_2\text{t.Bu})\text{OR}$ ($\text{R}=\text{Me}$ ou PhCH_2) ou $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OSiMe}_2\text{t.Bu})\text{St.Bu}$. Les énantiosélectivités observées lors de ces réactions sont inférieures à 80 %. Des résultats plus intéressants ont été décrits par Mukaiyama et coll. qui ont utilisé comme catalyseur le triflate d'étain (II) en présence d'amines chirales **2.13** et **2.63** ($\text{Ar}=\text{l-Np}$) et de Bu_3SnF ou $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$, ces derniers étant destinés à se

**2.63****2.13**

coordonner au silicium de la liaison O-Si pour faciliter, par assistance nucléophile *via* un intermédiaire pentacoordiné, la rupture de cette liaison [KS04, KF03, KU01, MU02, KF04, MK05, MK04, MF01, MA02]. La réaction effectuée avec les énoxysilanes dérivés d'acétates de benzyle ou de thioéthyle donne d'excellentes énantiosélectivités (Figure 6.93), quoique la réaction des dérivés d'esters doive être effectuée à -95°C . Les réactions des énoxysilanes dérivés de propionates ou de benzyloxyacétates de thioéthyle sont diastéro- et énantiosélectives, l'amine chirale la plus efficace étant alors **2.63** ($\text{Ar}=\text{l-Np}$) [KU01, MU01, MU02] (Figure 6.93). Avec les aldéhydes α -acétyléniques, les sélectivités sont un peu moins élevées (de 90 % ; ee 92-97 %) [MF01]. Selon les cas, l'amine chirale, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et le dérivé d'étain (IV) sont utilisés en quantités stœchiométriques ou catalytiques. L'emploi de boranes chiraux en quantités catalytiques comme acides de Lewis a été préconisé par Reetz et coll. [RK03], Yamamoto et coll. [FM03, FM04], Kiyooka et coll. [KK03, KK05] et Masamune et coll. [PT02, PH02] qui ont utilisé respectivement les boranes chiraux **2.66**, **3.9** ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{i.Pr}$) et **3.10** ($\text{R}=\text{i.Pr}$ ou t.Bu , $\text{R}'=\text{H}$) ou encore des dérivés de **3.12**. et **3.13** lors de réactions d'aldéhydes avec les acétals de cétènes **6.102**, réactions où un seul centre chiral est engendré (Figure 6.94). La méthode est également applicable aux énoxysilanes dérivés de méthylcétones [CC08, FM03] ou de thioesters



[PH02] (Figure 6.94). Dans ce dernier cas, l'oxazaborolidine **3.10** dérivée du tryptophane **3.11** conduit à d'excellents résultats [CC08].

Lorsque les énosylsilanes sont dérivés d'esters propioniques ou d'éthylcétone, on forme deux diastéréoisomères : seuls les catalyseurs **3.9** permettent d'obtenir des sélectivités intéressantes avec les aldéhydes α,β -insaturés [FM04] ou, à partir d'éthylcétone, avec PhCHO [FM03] et des acétals de cétènes E. Avec les autres catalyseurs, soit les diastéréosélectivités soit les énantiosélectivités sont moins bonnes (< 80 %) [PH02, KK05] (Figure 6.95). Tous ces résultats sont interprétés par des états de transition acycliques, minimisant les répulsions stériques : les précurseurs des deux énantiomères étant disponibles, aussi bien avec le système de Yamamoto qu'avec celui de Masamune, on peut donc avoir accès aux β -hydroxyesters *syn* de configuration souhaitée.

6.9.1.2. Acétals de cétènes et analogues porteurs de copules chirales

Des esters d'alcools chiraux, à squelette bornanique tel que **1.10**, **1.15** et **1.16** [O01, G03] ou dérivé de la N-méthyléphédrine **1.14** [G03, GB01, GC02], ont été transformés en silylacétals de cétènes correspondants et condensés avec des aldéhydes en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou de TiCl_4 . Les silylacétals de cétènes d'acétates ont ainsi conduit à des précurseurs de β -hydroxyacides avec une très bonne sélectivité [O01] (Figure 6.96). Des sélectivités un peu moins élevées ont été observées à partir de l'acétal de cétène dérivé du sultame d'Oppolzer [OS02].

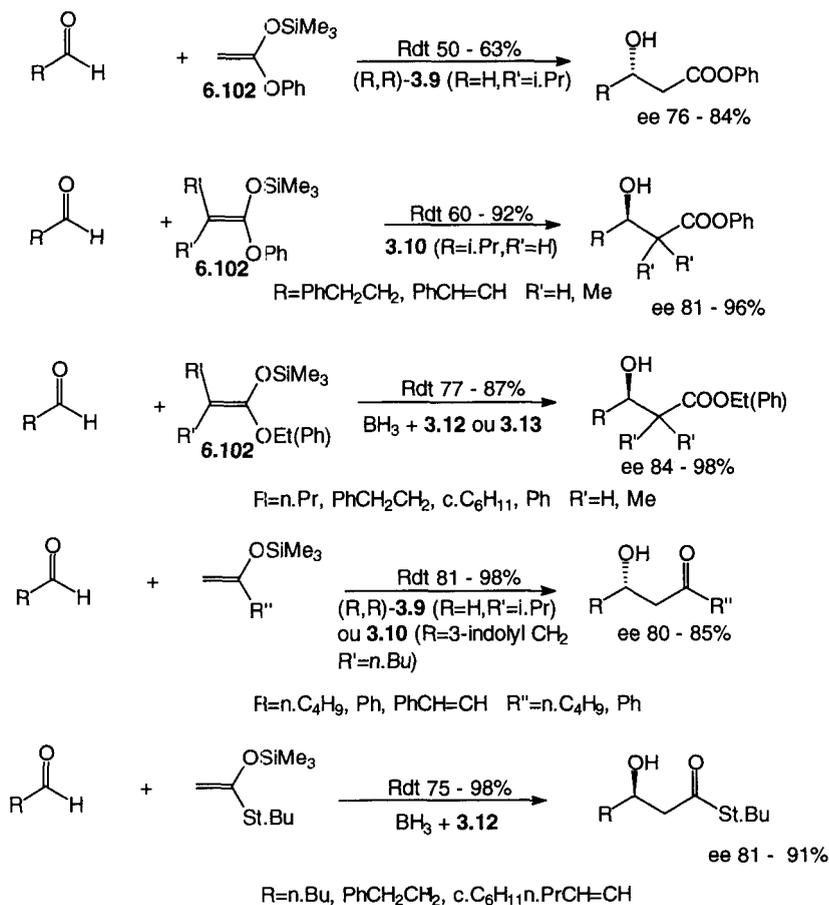


Figure 6.94.

Les réactions des silylacétals de cétènes dérivés de propionates d'alcools chiraux avec les aldéhydes prochiraux engendrent deux nouveaux centres d'asymétrie : la formation d'aldols *anti* est toujours très prépondérante mais, selon la géométrie *Z* ou *E* de l'acétal de cétène, les substituants du silicium et l'acide de Lewis employé, l'une ou l'autre face de l'aldéhyde est attaquée. Les réactions d'acétals de cétènes dérivés d'alcools à squelette bornanique **1.10** et **1.16** avec PhCHO sont peu sélectives ; par contre *i.Pr*CHO conduit à l'un ou l'autre précurseur de β -hydroxyacide *anti*, selon la géométrie de l'énoxyasilane et l'acide de Lewis utilisé [O01]. Après cristallisation de l'isomère majoritaire et hydrolyse, on obtient les acides correspondants avec d'excellents excès énantiomériques (Figure 6.96). En utilisant les esters de *N*-méthyléphédrine et en opérant en présence de TiCl₄-PPh₃, Gennari et coll. [GC02, G03] ont également réussi à obtenir des β -hydroxyesters *anti* avec une bonne diastéréo- et énantiosélectivité (Figure 6.96), alors qu'en l'absence de PPh₃ la diastéréosélectivité ne dépasse

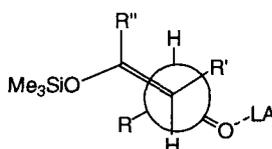
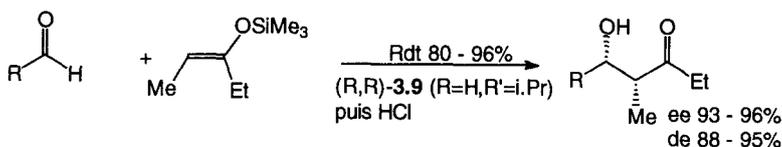
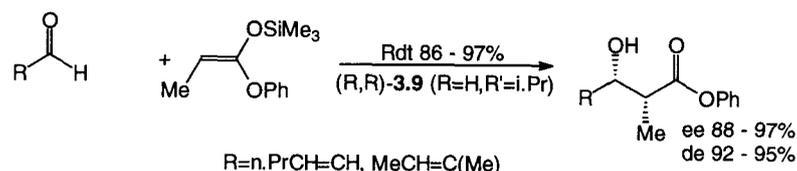


Figure 6.95.

pas 60 %. A partir des réactifs analogues, **Z-6.103**, formés à partir du sultame **1.136**, Oppolzer et coll. [OS01] obtiennent très sélectivement les β -hydroxysultames *anti*, résultant de l'attaque de la face *Re* de l'aldéhyde, qui après hydrolyse puis traitement par CH_2N_2 conduisent aux β -hydroxyesters correspondants (Figure 6.96).

Ces résultats s'interprètent par des états de transition acycliques *A Re* lors de la réaction du *Z*-acétal de cétène et *A Si* dans l'autre cas, lorsque le silicium est encombré stériquement ($\text{t.BuMe}_2\text{Si}$) [O01]. L'approche s'effectue de façon à minimiser les interactions soit entre la copule chirale et le substituant de l'aldéhyde (*A Re*), soit, si l'acide de Lewis est volumineux (TiCl_4), entre le substituant de l'acétal de cétène *E* et ce dernier (*A Si*) : dans tous les cas, on admet que la conformation du complexe aldéhyde-acide de Lewis est, comme à l'état fondamental, *anti* [SS07] (Figure 6.97).

Si les substituants du silicium sont petits (Me_3Si), TiCl_4 se coordine au silicium, comme l'ont supposé Trost et Urabe [TU02] ou Helmchen [O01] : l'attaque de la face *Re* des aldéhydes par les acétals de cétènes *E*, observée par Gennari et coll. [G03], s'interprète ainsi, *via* un état de transition mettant en jeu un complexe du titane hexacoordiné formé en présence de PPh_3 **6.104** (Figure 6.97). Les réactions effectuées en présence d'aldéhydes α -chiraux donnent lieu à une double diastéréodifférenciation : des résultats intéressants ont été obtenus lorsque les réactifs sont bien appariés [G03] (*vide infra*). Les réactions d'énosylanes dérivés de cétones substituées par un groupe butadiènefercarbonyle chiral avec les aldéhydes se sont avérées peu stéréosélectives [FC03].

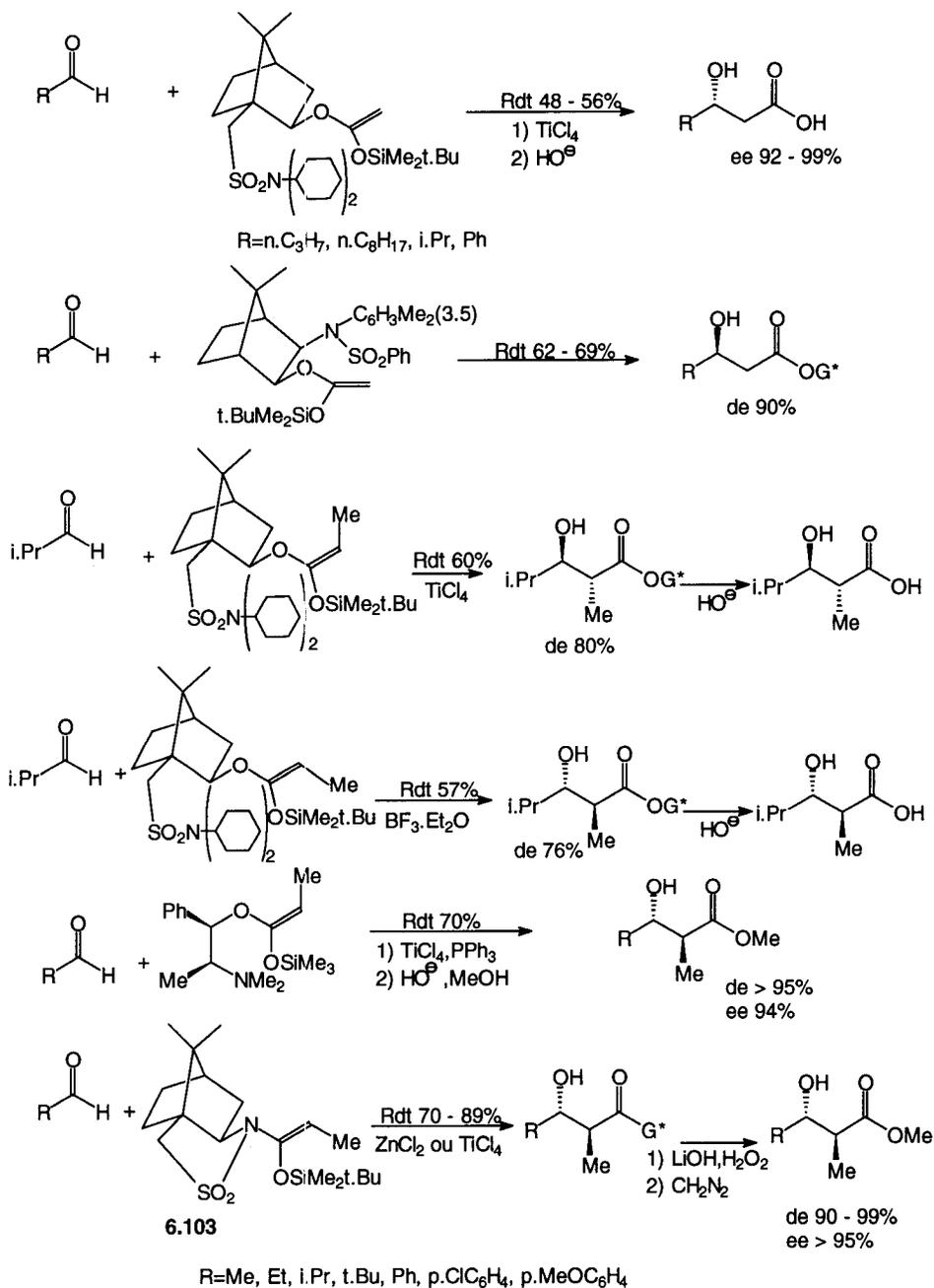


Figure 6.96.

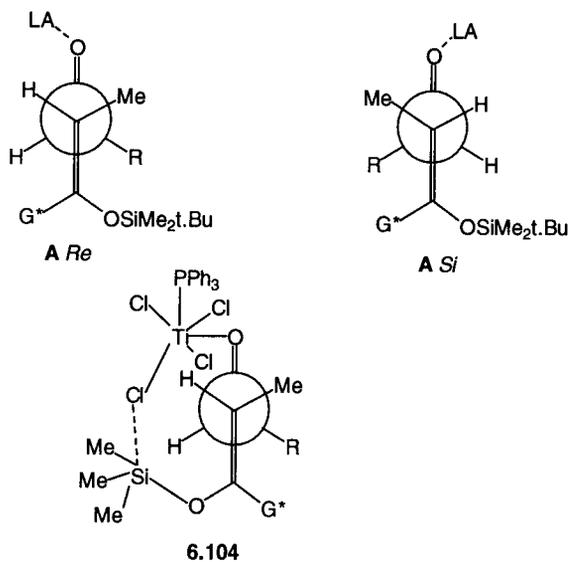


Figure 6.97.

6.9.2. Réactions avec des aldéhydes ou des cétones fonctionnalisés

La réaction de méthyl- ou de phénylgyoxylate de méthyle avec l'énosylane dérivé de l'acétate de thioéthyle en présence de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et d'amine chirale [KS04] conduit très sélectivement aux β -hydroxyesters chiraux **6.105** (Figure 6.98).

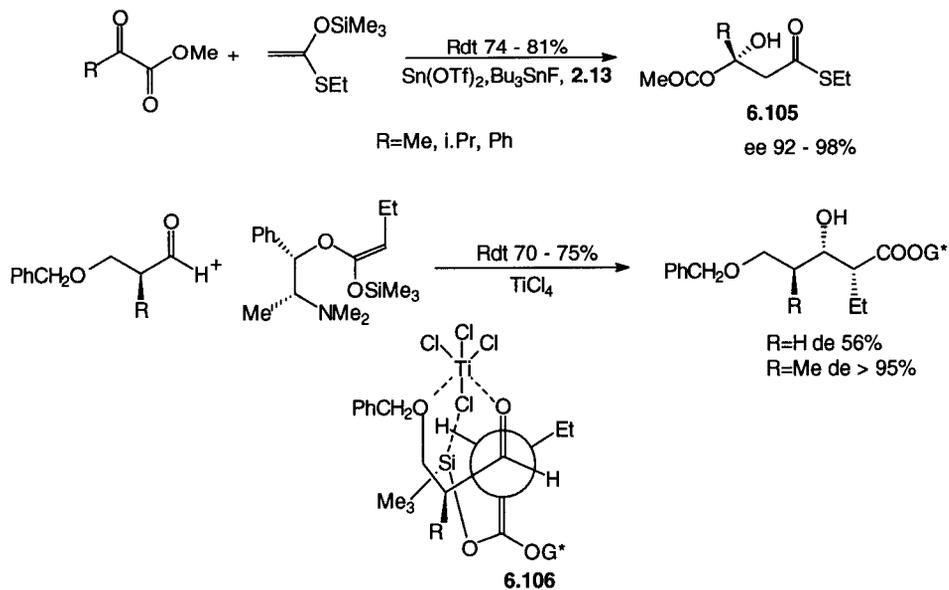


Figure 6.98.

Lorsque la réaction des acétals de cétènes dérivés d'esters de la (1*S*, 2*R*)-*N*-méthyléphédrine est effectuée en présence de TiCl_4 avec des aldéhydes porteurs d'un groupe éther en position β , la sélectivité de la réaction est modifiée en raison de la formation d'un chélate, qui conduit alors au β -hydroxyester *syn*. On observe cependant une sélectivité médiocre si l'aldéhyde n'est pas α -substitué ; par contre, si l'aldéhyde est α -chiral et que les réactifs sont bien appariés, la réaction est particulièrement sélective [G03] (Figure 6.98) : ces résultats s'interprètent *via* un état de transition 6.106 où le titane est hexacoordiné (Figure 6.98).

Récemment des aldéhydes chiraux à structure arènechromocarbonyle *ortho*-substitués ont été condensés avec des énoxysilanes dérivés de cyclanones [MC02] ou de thioesters de l'acide propionique [MM03] : après décomplexation, on obtient les aldols attendus avec d'excellentes sélectivités (Figure 6.99).

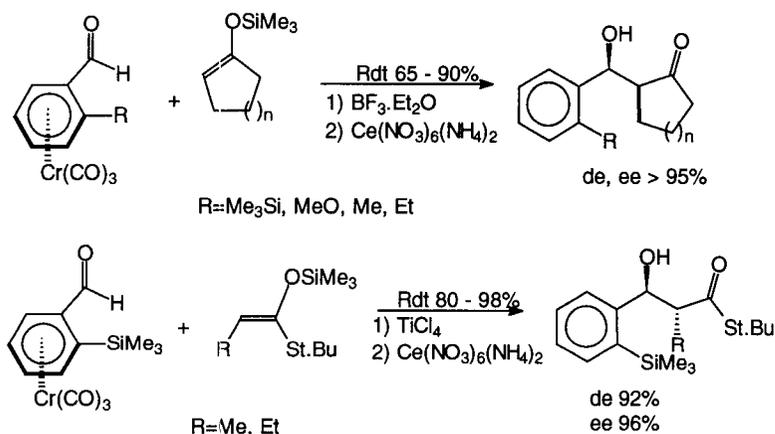


Figure 6.99.

6.9.3. Réactions avec des acétals chiraux et leurs analogues

Les 1,3-dioxannes chiraux 6.20 ($\text{R}'=\text{H}, \text{R}''=\text{Me}$) réagissent avec les énoxysilanes et les silylacétals de cétènes en présence de TiCl_4 [AM02, G03] de façon très sélective : après coupure de la copule chirale, relativement aisée dans le cas des esters, on a ainsi accès à des β -hydroxyesters avec une excellente énantiosélectivité. Comme la coupure sélective des dicétones formées après oxydation de 6.107 s'avère délicate, on a suggéré d'employer comme auxiliaire non plus le 2,3-pentane-1,2-diol mais le (*R*)-1,3-butanediol [AM02]. Scolastico et coll. [BP02, BC03, PP03] ont préconisé l'emploi d'oxazolidines chirales 1.89 ($\text{EWG}=\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ou *Ts*) obtenues à partir de la (1*R*,2*S*)-noréphédrine : en présence de TiCl_4 , ces composés réagissent avec les énoxysilanes dérivés de $\text{R}'\text{CH}_2\text{COOSt.Bu}$ ($\text{R}'=\text{Me}, \text{PhCH}_2\text{O}$) pour conduire après traitement adéquat à des aldéhydes α -chiraux (Figure 6.100). L'interprétation des résultats observés implique l'attaque par l'énoxysilane d'un cation formé par action de l'acide de Lewis sur 1.89 [BC13], de façon à minimiser les contraintes stériques.

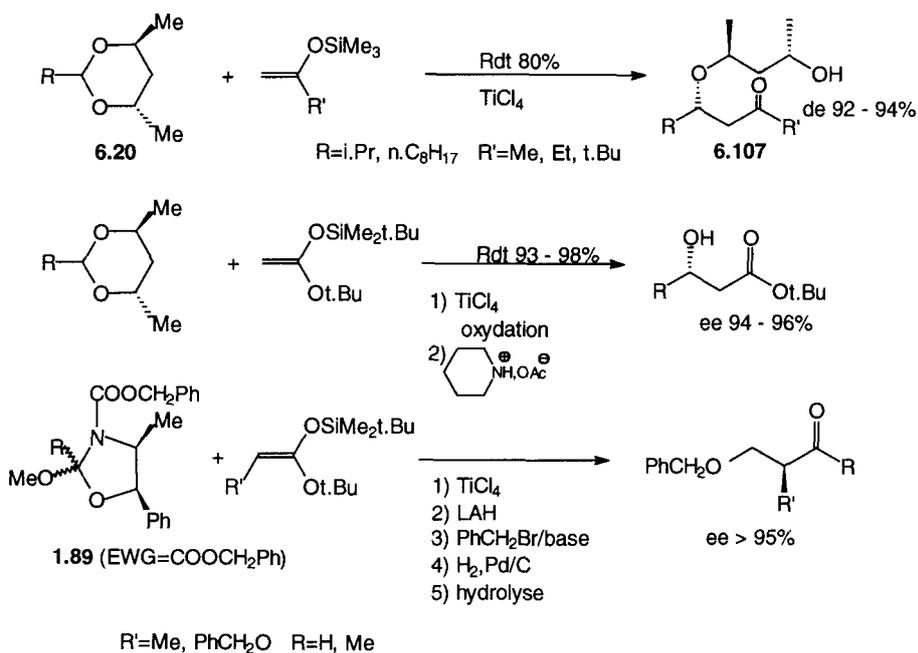


Figure 6.100.

6.9.4. Réactions avec des imines et des dérivés

Tout comme les réactions d'énolates d'esters, les réactions d'acétals de cétènes avec les imines chirales, notamment précurseurs de β -lactames antibiotiques, ont fait l'objet de nombreux travaux. La réaction d'imines prochirales avec des acétals de cétènes dérivés de la (1S,2R)-N-méthyléphédrine a été effectuée en présence de TiCl_4 par Gennari et coll. [G03] : après traitement de l'adduit par le LHMDS, on obtient le β -lactame *trans* avec un bon excès énantiomérique si $\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$ [G03] (Figure 6.101). Avec d'autres imines, les résultats sont moins satisfaisants, même si elles sont aptes à chélater TiCl_4 ($\text{R}=\text{COOEt}$) ; dans ce dernier cas c'est le β -lactame *cis* qui prédomine, mais la sélectivité est médiocre [G03]. De meilleures sélectivités ont été obtenues par Ojima [G03] en introduisant la chiralité sur l'atome d'azote : la condensation de l'acétal de cétène dérivé de l'isobutyrate de méthyle avec des imines de la 1-phénéthylamine ou d'esters α -aminés conduit à des β -lactames chiraux avec une bonne stéréosélectivité ; la réaction a lieu, dans ce dernier cas, sur un chélate **6.108**, du côté le moins encombré (Figure 6.101). La copule chirale peut être coupée par hydrogénolyse, éventuellement précédée d'hydrolyse. Kunz et coll. [P02] ont également obtenu d'intéressants résultats lors de la condensation du même acétal de cétène avec des imines porteuses d'un sucre.

Des exemples de double diastéréodifférenciation ont été décrits dans ce domaine : ainsi la condensation d'un acétal de cétène de l'acétate de méthyle avec

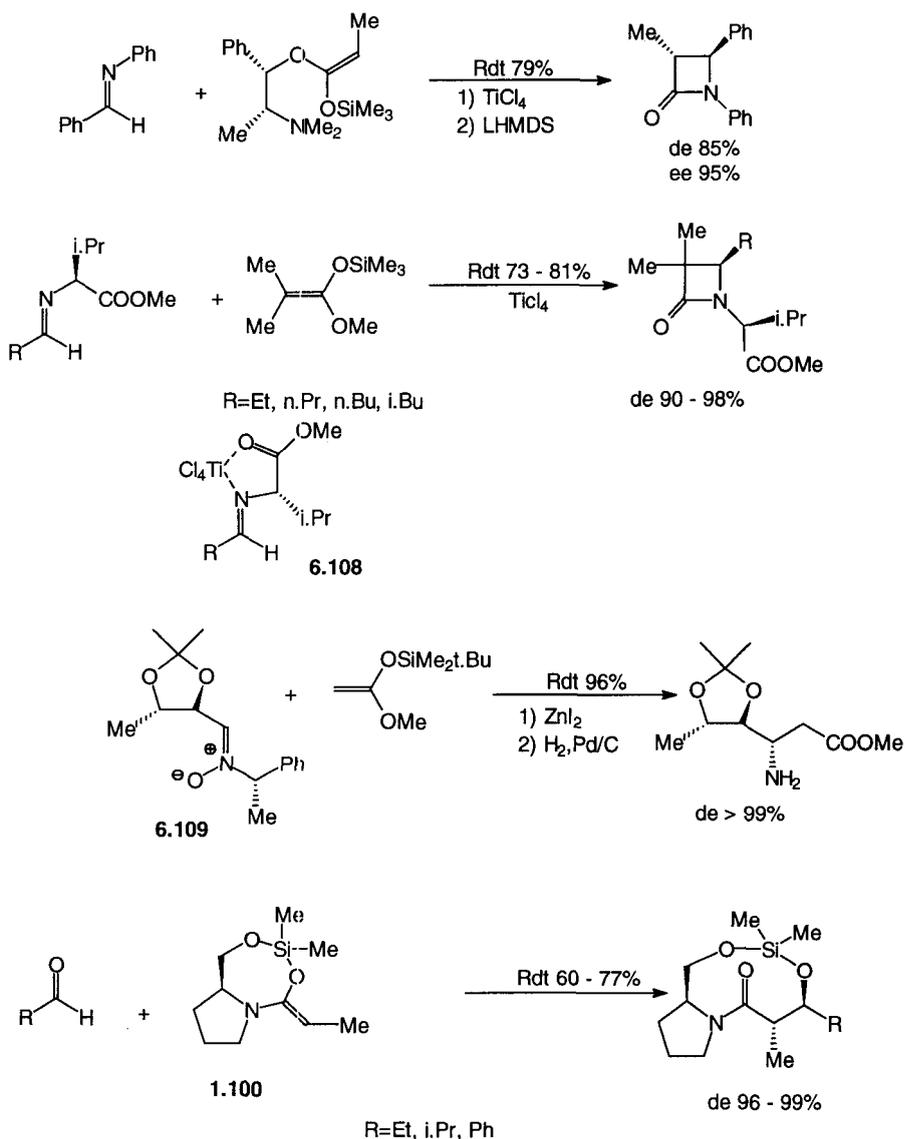


Figure 6.101.

la nitronne chirale **6.109**, étape de synthèse de la daunomycine [G03] en présence de ZnI_2 , se montre extrêmement sélective en faveur de l'isomère *anti* si la configuration du substituant de l'azote est (*S*). Si c'est l'isomère (*R*), l'excès diastéréoisomérique n'est plus que de 88 %. La copule chirale est coupée par hydrogénolyse et l'attaque est interprétée par le modèle de Felkin-Anh (Figure **6.101**).

La réaction d'un composé chiral cyclique **1.100**, avec les aldéhydes, ne nécessitant pas de catalyseur, a été récemment décrite par Myers et Widdowson

[MW02] : bien que la copule chirale n'ait pas été coupée, la sélectivité de cette condensation en fait une méthode tout à fait prometteuse (Figure 6.101).

6.10. RÉACTIONS D'ÉNAMINES

Stork et coll. [CS05e] ont introduit les énamines comme substitués nucléophiles des énoles. Quelques auteurs ont mis en jeu des énamines en aldolisation asymétrique : ainsi Scolastico et coll. [PP03] ont condensé des énamines de la morpholine avec l'oxazolidine chirale **1.89** (EWG=Ts) et observé dans certains cas une meilleure sélectivité qu'à partir des énoxysilanes correspondants (Figure 6.102). La condensation d'énamines chirales dérivées de la (S)-2-méthoxyméthylpyrrolidine **1.66** (R=MeOCH₂) avec des acyliminoesters d'alcools chiraux, étudiée par Enders, Steglich et coll. [KP03], a conduit, à -100°C, à des résultats remarquables à partir d'esters de (1S)-menthyle, cas où les réactifs sont bien appariés (Figure 6.102). L'ester de l'alcool énantiomère ou les esters d'alcools achiraux donnent une induction asymétrique médiocre.

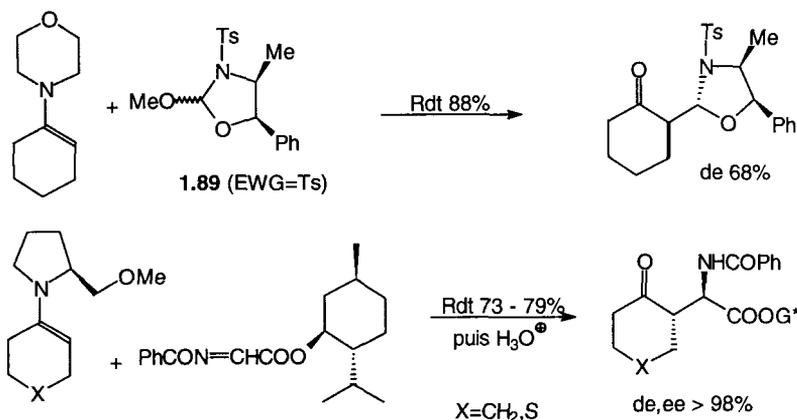


Figure 6.102.

La synthèse asymétrique la plus novatrice, mettant en jeu des énamines chirales, est la réaction d'annélation de Robinson à température ambiante catalysée par la (S)-proline, mise au point simultanément par Hajos et coll. et Wiechert et coll. [CS02, K02, B06] : la cyclisation de la tricétone **6.110** catalysée par la (S)-proline (3 %) conduit, si elle n'est pas effectuée en présence de HCl, à l'aldol **6.111** ; en présence d'acide, on obtient l' α -énone **6.112**. Dans les deux cas, les composés cyclisés sont formés avec une énantiosélectivité remarquable (Figure 6.103). Agami et coll. [A02] ont précisé le mécanisme de la réaction et montré que celle-ci met en jeu une énamine de la proline sous forme carboxylate : celle-ci attaque l'un des carbonyles énantiotopiques de la cyclopentanedione, qui doit être activé par liaison hydrogène par une deuxième molécule de proline. La conformation la plus favorable du système est alors celle qui est indi-

quée Figure 6.103, qui implique l'attaque de la face *Si* d'un seul des carbonyles et conduit, sous contrôle cinétique [A02], à l'imminium intermédiaire 6.113. Cette réaction est l'étape clé d'une synthèse totale de stéroïdes optiquement actifs [K02]. Sa généralité a été montrée : d'autres aminoacides peuvent la catalyser, les (*S*)-aminoacides conduisant aux cyclénones de configuration (*S*), les énantiomères (*R*) aux (*R*)-cyclénones avec la même sélectivité [CS02]. Elle est également applicable à d'autres di- et tricétones acycliques ou cycliques diversement substituées [A02]. Comme dans le cas de la réaction des zinciques (§ 2.5.1), cette réaction est sujette à l'amplification de chiralité.

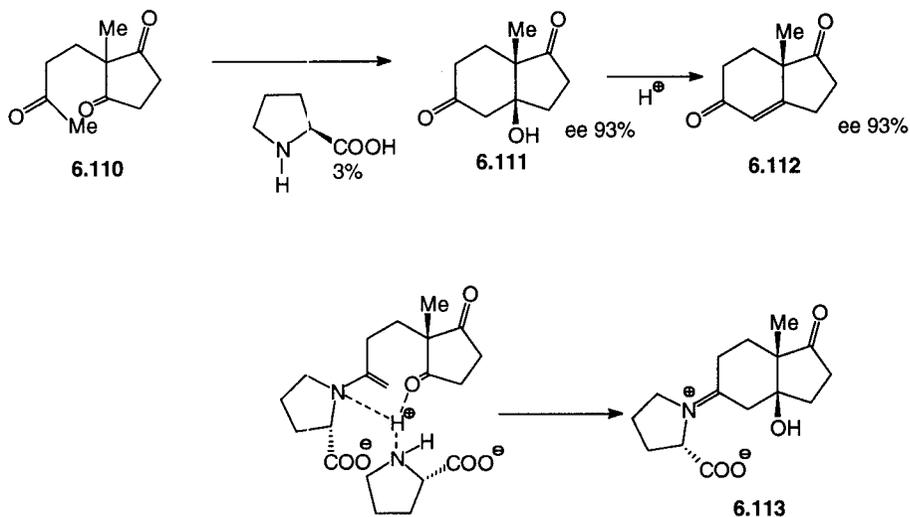
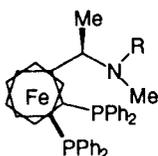


Figure 6.103.

6.11. ALDOLISATIONS CATALYSÉES PAR LES COMPLEXES DE MÉTAUX DE TRANSITION [SI04]

Hayashi et Ito ont montré que la réaction de l'isocyanacétate de méthyle $C=NCH_2COOMe$ avec les aldéhydes, catalysée par des complexes de l'or [B01, P06, OC01] ou de l'argent [HU01] et de ferrocénylbisphosphines **3.42** ($R=CH_2CH_2NMe_2$ ou $CH_2CH_2N(CH_2)_5$), est diastéréo- et énantiosélective en faveur des oxazolines *trans*, **6.114** précurseurs de β -hydroxy- α -aminoacides chiraux (Figure 6.104). Les complexes de l'argent donnent également de bons résultats.

**3.42**

tats à partir de $C=NCH_2Ts$, précurseur d'aminoalcools chiraux par réduction à $LiAlH_4$ [SH03], mais seuls les complexes de l'or conduisent à des sélectivités intéressantes avec les amides ou les phosphonates correspondants [SH03]. Il semble que l'intervention de complexes de l'or ou de l'argent tricoordinés soit indispensable pour observer une bonne sélectivité [HU01] : l'état de transition impliquerait l'intervention d'un énolate d'ammonium coordonné au métal de transition par la fonction isocyanure **6.115** (Figure 6.104).

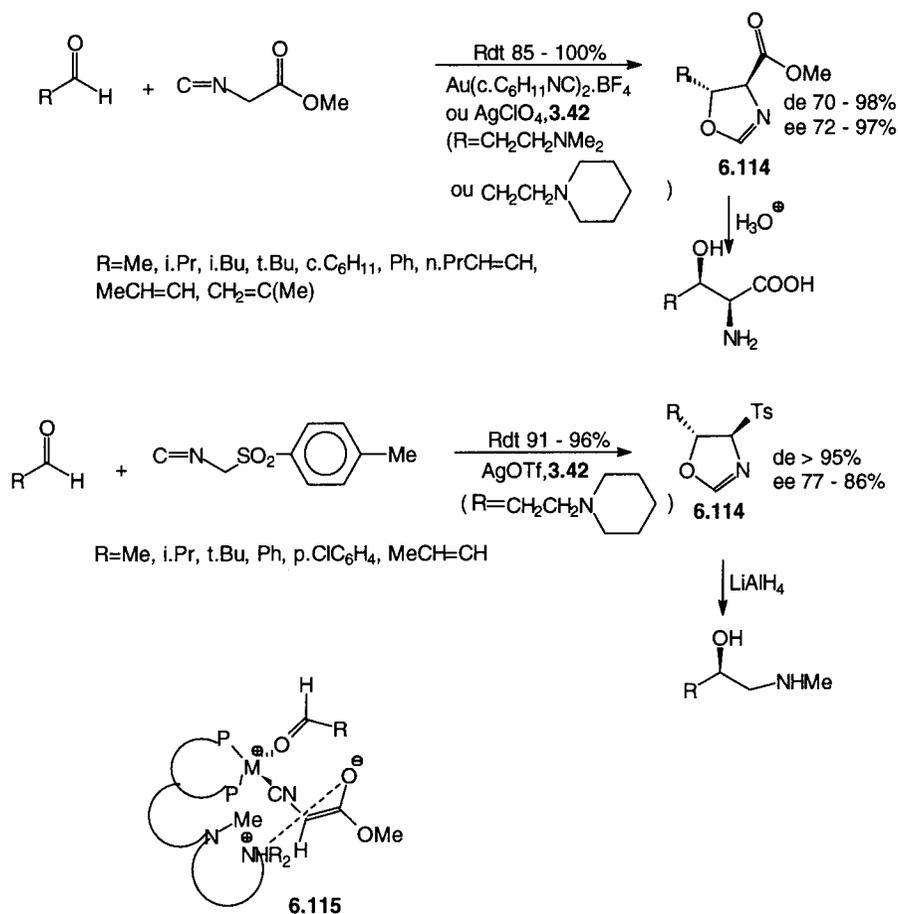


Figure 6.104.

Additions aux doubles liaisons carbone-carbone

L'importance industrielle des oléfines comme matières premières a incité la mise au point de méthodes de synthèse asymétrique mettant en jeu les principales réactions de ces composés [C01, K02] : la synthèse d'acides aminés par hydrogénation asymétrique a été une des premières applications de cette approche ; l'époxydation des alcools allyliques selon Sharpless [FS03, JS01] est l'une des méthodes les plus utilisées en synthèse asymétrique. L'importance des pesticides pyréthrinoides à squelette cyclopropanique justifie les efforts réalisés en synthèse asymétrique des cyclopropanes [C01].

Dans ce chapitre, nous traiterons toutes les réactions d'additions aux doubles liaisons, activées ou non par des groupes électroattracteurs : toutes ces réactions impliquent des mécanismes différents, si bien que les étapes où s'effectue l'induction asymétrique seront examinées cas par cas.

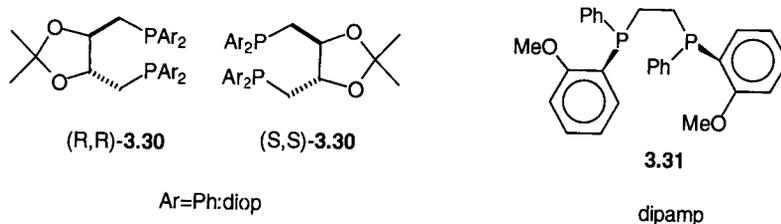
7.1. HYDROGÉNATION CATALYTIQUE

7.1.1. Catalyseurs porteurs de ligands chiraux

Les hydrogénations catalytiques de doubles liaisons C=C réalisées en phase hétérogène sur supports modifiés par des adjuvants chiraux ont donné, jusqu'ici, des résultats médiocres [B03]. Par contre, l'hydrogénation catalytique asymétrique, en présence de catalyseurs à base de rhodium ou de ruthénium en phase homogène ou supportés sur polymères, est une des grandes réussites de ces dernières années : de nombreuses oléfines fonctionnalisées prochirales peuvent, à ce jour, être hydrogénées avec un excès énantiomérique supérieur à 90 %. Dans certains cas, la source d'hydrogène peut être un alcool ou un formiate d'ammonium [ZM01].

7.1.1.1. Catalyseurs au rhodium [OC01, IS03, M06]

La modification du catalyseur de Wilkinson, en y adjoignant des phosphines chirales, a été le point de départ de nombreux travaux. Les premières diphosphines utilisées comme ligands chiraux pour l'hydrogénation asymétrique de déhydro- α -aminoacides **3.32**, la diop **3.30** (Ar=Ph) et la dipamp **3.31**, mises au point par Kagan et Knowles, ont suscité l'emploi de nombreux systèmes : les catalyseurs



sont, en général, des complexes cationiques du Rh (I) formés à partir d'une molécule de diphosphine chirale et de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{ClO}_4$ ou d'analogues. Le mécanisme de l'hydrogénation de l'acide Z - α -acétamidocinnamique et de son ester méthylique **3.32** ($R=\text{Ph}$, $Z=\text{COMe}$, $R'=\text{H}$ ou Me) a été étudié en détail par Halpern et coll. [OC01, IS03, BS01, M06] (Figure 7.1). Deux complexes cationiques du rhodium (I) diastéréoisomères **7.1** et **7.2**, respectivement précurseurs des énantiomères (R) et (S) de l' α -aminoacide **7.3**, sont en équilibre dans le milieu, l'isomère **7.1** étant le plus stable. La coordination au métal met en jeu la double liaison et le carbonyle

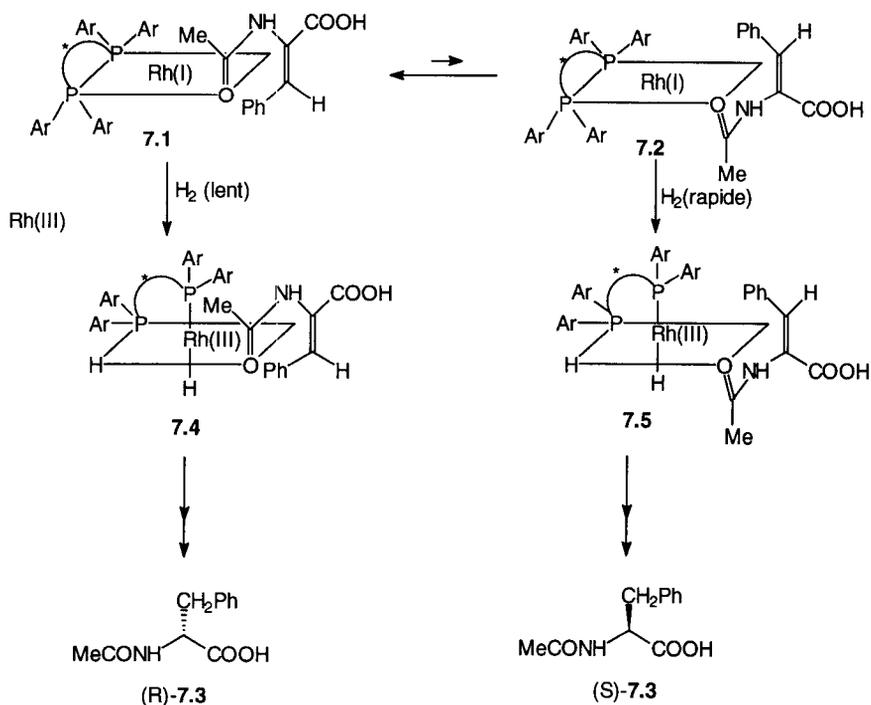
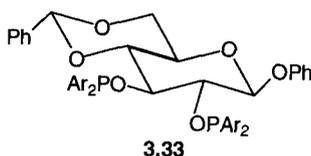
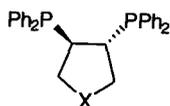


Figure 7.1.

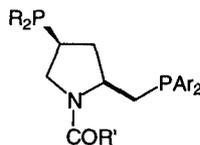
du groupe NHCOME. L'étape déterminante est l'addition oxydante d'une molécule d'hydrogène, qui conduit à deux complexes octaédriques du rhodium (III) **7.4** et **7.5**, à partir desquels, par addition de H₂, chaque énantiomère de **7.3** est formé ; le complexe minoritaire **7.2** réagit plus rapidement que **7.1**. De ce fait, les conditions de réaction sont très importantes pour observer une bonne énantiosélectivité : si la pression d'hydrogène est augmentée, l'addition oxydante est accélérée aux dépens du déplacement d'équilibre $7.1 \leftrightarrow 7.2$; de même, l'abaissement de température ralentit cette interconversion. Un bon compromis est, en général, d'opérer sous 1 atmosphère à 20°C. On a également montré l'importance de l'interaction entre l'orbitale d_{yz} du rhodium et l'orbitale σ^* de l'hydrogène lors de la formation des intermédiaires **7.4** et **7.5** : plus la densité électronique sur l'atome de rhodium augmente, plus forte est cette interaction et plus rapide est l'addition oxydante d'hydrogène. La nécessité d'un groupe électroattracteur sur l'oléfine a été mise en évidence notamment par Koenig [IS03] ; sa présence stabilise les chélates rigides par rétrodonation $d-\pi^*$, tout comme l'interaction avec les oxygènes des groupes amides. Dans un premier temps, les hydrogénations asymétriques, catalysées par les bisphosphines chirales ou des phosphinates tels que **3.33**, ont été limitées aux



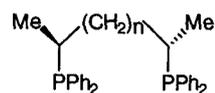
précurseurs d' α -aminoacides, esters, nitriles ou amides ou aux précurseurs de dipeptides [OC01, AC01, B04, NB01, NR02, T04, W01] : les résultats les plus remarquables obtenus en utilisant des tétraphénylphosphines chirales comme ligands sont portés Figures **7.2** et **7.3** : dans l'ensemble, l'hydrogénation asymétrique des isomères Z conduit à de meilleures énantiosélectivités que celle des isomères E ; de même, les réactions des oléfines tétrasubstituées sont moins sélectives. L'hydrogénation asymétrique des précurseurs de dipeptides a été essentiellement étudiée par Kagan, Ojima et coll. [OC01, W01] : il s'agit alors d'une double induction asymétrique (§ G.6) : d'excellents résultats ont été obtenus dans ce domaine en utilisant comme ligands la diop **3.30** (Ar=Ph), la dipamp **3.31** ou **3.36** (R=Ph, R'=NHPh) : quelques exemples sont portés Figure **7.4**. Le greffage des ligands sur polymères ou sur silice a souvent donné des résultats décevants, sauf dans le cas des dérivés de **3.35** (X=N-polymère) où l'excès énantiomérique, lors de l'hydrogénation de **3.32** (R=Ph, Z=COMe), est encore de 95 %. L'introduction de groupements hydrosolubles m.SO₃Na, p.NMe₃X sur les noyaux aromatiques de la diop **3.30**, de la chiraphos **3.37** (n=0) ou de la bdpp **3.37** (n=1) [OC01, TH01], ou encore sur la fonction acétal de la diop (groupes polyéthers) [OC01],



3.35

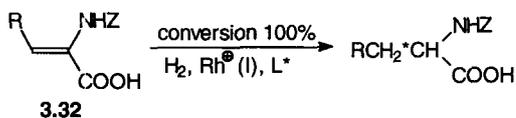


3.36

R=Ph: bppm R=c.C₆H₁₁: bcpm

3.37

n=0: chiraphos n=1: bdpp



3.32

Figure 7.2.

R	Z	L*	configuration	ee%
H	COMe	(R,R)- 3.30 (Ar=Ph)	(R)	73
		(R,R)- 3.31	(S)	94
		(S,S)- 3.37 (n=0)	(R)	91
		3.35 (X=O)	(S)	96
Ph	COMe	(S,S)- 3.30 (Ar=Ph)	(S)	82
		(R,R)- 3.31	(S)	94
		(S,S)- 3.37 (n=0)	(R)	99
		(S)- 3.43 (Ar=Ph)	(R)	84
		3.36	(R)	78
		(R=Ar=Ph, R'=t.BuO)		
		(R)- 3.38 (R=Me)	(S)	90
		(R)- 3.38 (R=c.C ₆ H ₁₁)	(S)	88
		3.35 (X=O)	(S)	97
		3.35 (X=NCH ₂ Ph)	(S)	99
3.35 (X=NCOOt.Bu)	(S)	90		
Ph	COPh	(R,R)- 3.31	(S)	96
		(S,S)- 3.30	(S)	64
		(S,S)- 3.37 (n=0)	(R)	95
i.Pr	COMe	(S,S)- 3.37 (n=0)	(R)	100

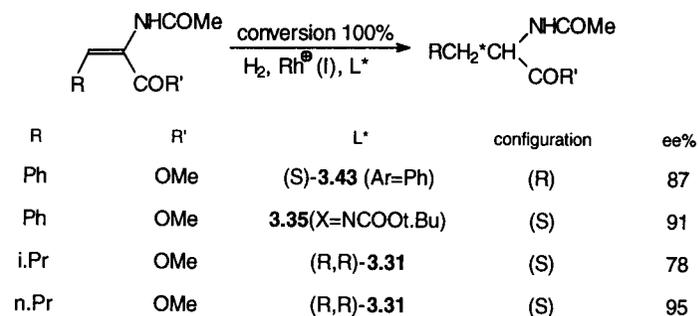
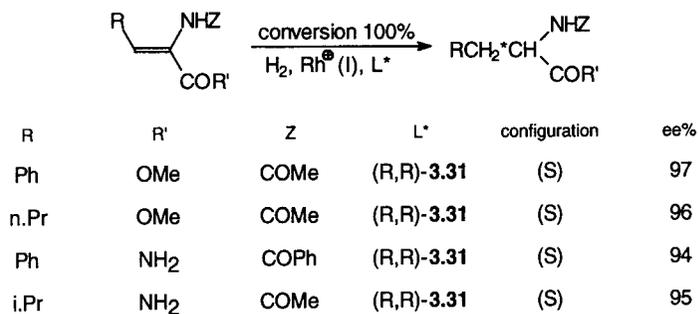


Figure 7.3.

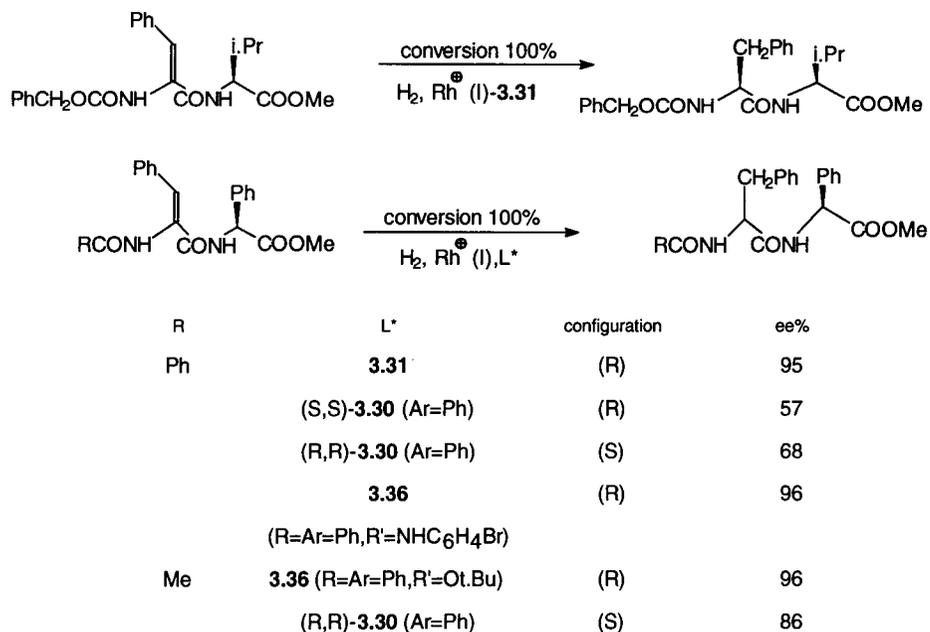


Figure 7.4.

permet d'effectuer l'hydrogénation asymétrique des composés **3.32** et de leurs esters en milieu aqueux, sans en diminuer l'énantiosélectivité.

La présence de divers groupes fonctionnels sur le substituant R de **3.32** est compatible avec l'hydrogénation asymétrique : ainsi, à partir de **3.32** (R=Me(MeO)P(O)CH₂, Z=COMe), on obtient, en présence de (R,R)-norphos **3.39** ou de (S,S)-chiraphos **3.37** (n=0), les énantiomères (S) ou (R) de la phosphinothricine **7.6** avec un ee de 91 % [Z01] (Figure 7.5).

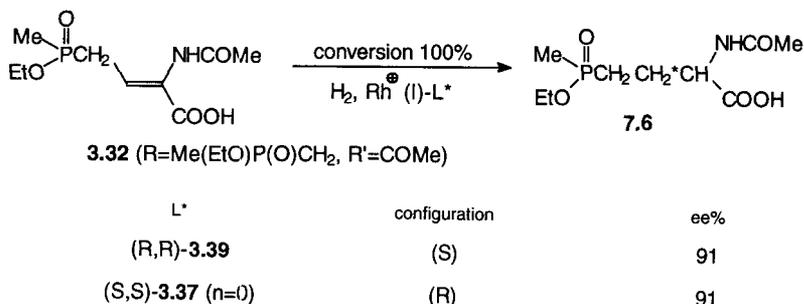
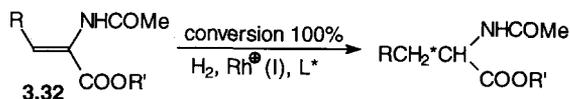


Figure 7.5.

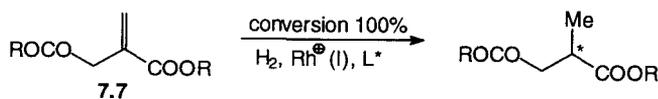
Afin d'exalter l'efficacité des ces catalyseurs, des diphosphines plus basiques ont été synthétisées, pour d'augmenter la densité électronique de l'atome de rhodium, soit en substituant les noyaux aromatiques des diphosphines par des groupes électrodonneurs [IS03], soit en utilisant des cycloalkylphosphines [IS03, B07, BF01, CM06]. Parmi les tétraaryldiphosphines substituées en *para* par des groupes électrodonneurs, on peut citer la mod-diop **3.30** (Ar=3,5-Me₂-4-MeOC₆H₂) ou la xyl-diop **3.30** (Ar=3,5-Me₂-4-Me₂NC₆H₂) : leurs complexes cationiques du Rh (I) catalysent la réduction de l'acide itaconique **7.7** (R=H) et de son ester méthylique **7.7** (R=Me) avec d'excellents excès énantiomériques, alors qu'avec la diop **3.30** (Ar=Ph) les ee sont très faibles [IS03] (Figure 7.7). La même modification apportée à la bppm, **3.36** (Ar=3,5-Me₂-4-MeOC₆H₂), augmente notablement l'énantiosélectivité de l'hydrogénation asymétrique de **3.32** (R=Ph, Z=COMe) (Figure 7.6). Il en va de même lors de la substitution des noyaux aromatiques de **3.37** (n=1) ; par contre, les catalyseurs ayant pour ligand **3.35** (X=NCH₂Ph ou O) induisent une excellente énantiosélectivité lors de ces réductions sans qu'il soit besoin d'en substituer les noyaux aromatiques [OC01, T04] (Figure 7.2).

Les cycloalkylphosphines conduisent à des résultats analogues : bien que **3.36** (R=c.C₆H₁₁, Ar=Ph, R'=Ot.Bu) conduise à de faibles excès énantiomériques lors de l'hydrogénation de **3.32** (R=Ph, Z=COMe), il s'avère un excellent ligand en hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique **7.7** (R=H) (Figure 7.7). Les bisphospholanes **3.46** (n=2, R=Me, Et, i.Pr) et **3.47** (R=Me, Et, i.Pr) [B07, BF01] sont de remarquables ligands du rhodium (I) pour l'hydrogénation asymétrique



R	R'	L*	configuration	ee%
Ph	H	3.36 (R=Ar=Ph, R'=Ot.Bu)	(R)	78
Ph	H	3.36 (R=3,5Me ₂ -4MeOC ₆ H ₂ , R'=Ot.Bu)	(R)	98
Ph	Me	(R,R)- 3.46 (n=2)	(R)	85 - 93
Ph	Me	(S,S)- 3.46 (n=2)	(S)	85 - 93
Ph	Me	(R,R)- 3.47	(R)	87 - 98
i.Pr	Me	(R,R)- 3.46 (n=2, R=i.Pr)	(R)	99
i.Pr	Me	(R,R)- 3.47	(R)	95 - 99
H	Me	(R,R)- 3.46 (n=2)	(R)	91 - 98
H	Me	(R,R)- 3.47	(R)	95 - 99
Ph	Et	(R)- 3.45 (R=c.C ₆ H ₁₁)	(S)	97 - 99

Figure 7.6.



R	L*	configuration	ee%
H	(R,R)- 3.30 (Ar=Ph)	(S)	62
H	(R,R)- 3.30 (Ar=3,5Me ₂ -4MeOC ₆ H ₂)	(S)	91
H	3.36 (R=c.C ₆ H ₁₁ , Ar=Ph, R'=Ot.Bu)	(S)	92
Me	(R,R)- 3.30 (Ar=Ph)	(S)	< 10
Me	(R,R)- 3.30 (Ar=3,5-Me ₂ -4Me ₂ NC ₆ H ₂)	(S)	84
Me	(R)- 3.45 (R=c.C ₆ H ₁₁)	(R)	96
Me	(R,R)- 3.47 (R=Et)	(R)	> 95
Me	(S,S)- 3.47 (R=Me)	(S)	90

Figure 7.7.

des acétamidoacrylates **3.32** (Z=COMe) (Figure 7.6), de l'itaconate de méthyle **7.7** (R=Me) (Figure 7.7) et des acétates d'énols **7.8** (Figure 7.8). Qui plus est, ces réactions sont nettement accélérées par rapport à celles qui sont effectuées en utilisant des tétraarylphosphines. Les ligands **3.45** (R=c.C₆H₁₁) présentent le même type d'avantages que les précédents vis-à-vis des acétamidoacrylates (Figure 7.6) et de l'itaconate de méthyle (Figure 7.7).

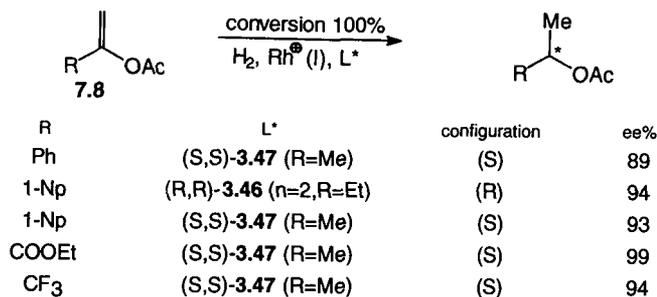


Figure 7.8.

L'hydrogénation asymétrique d'acides α -insaturés trisubstitués **7.9** par les complexes cationiques du rhodium (I) a pu être réalisée en utilisant les ferrocényldiphosphines **3.42** mises au point par Hayashi et coll. [OC01, AC01, SI04]. Ces réactions ont lieu sous pression et sont particulièrement énantiosélectives (Figure 7.9). Des complexes neutres du rhodium, obtenus par action de diphosphines chirales sur $[\text{RhCl}(\text{nbd})]_2$ ou $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, sont également utilisés en hydrogénation asymétrique. Ils ne donnent, en général, pas de meilleurs résultats que les complexes cationiques [CM06] : une exception à signaler est l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique **7.7** (R=H) et de l'acide **7.10** (R=Ph) en présence de **3.36** (R=Ar=Ph, R'=NHPh) qui conduit aux (S)-diacides [J03] avec un ee supérieur à 95 % (Figure 7.10). L'hydrogénation asymétrique de l'ester méthylique de **7.7** (R=Me) par **3.36** (R'=Ot.Bu) n'est intéressante, dans ces conditions, que si R=p.Me₂NC₆H₄ [IS03] (Figure 7.10). Ces complexes neutres du rhodium ont été également utilisés pour hydrogéner les précurseurs d'acides α -aminophosphoniques [OC01].

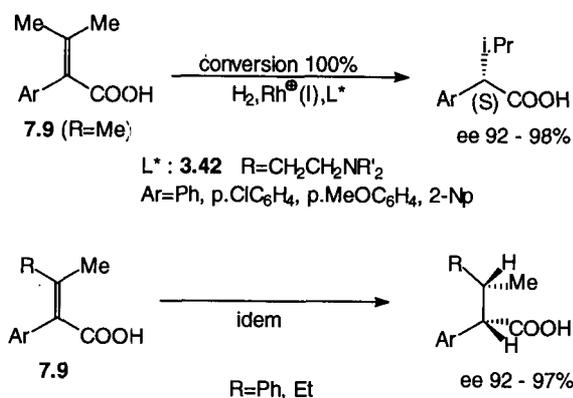


Figure 7.9.

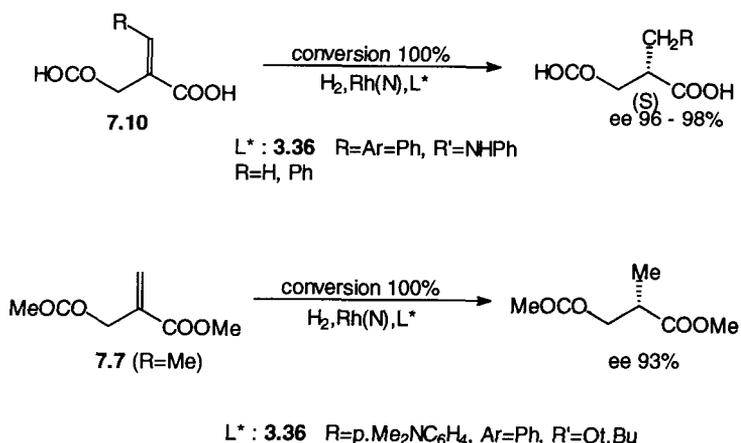
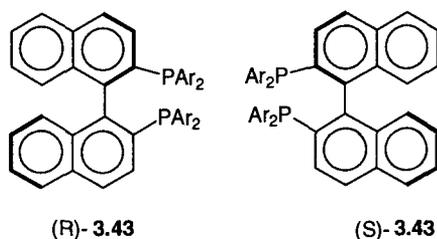


Figure 7.10.

Des complexes du Rh (I)-bppm **3.36** (R=Ar=Ph) catalysent l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique **7.7** (R=H) par le formiate de triéthylammonium ou de (S)-1-phénéthylammonium à température proche de l'ambiante avec une excellente énantiosélectivité (92-97 %) [ZM01]. Avec d'autres phosphines ou d'autres substrats les résultats sont moins satisfaisants.

7.1.1.2. Catalyseurs au ruthénium [OC01, M06, NT02, T01]

Les catalyseurs au ruthénium, notamment les complexes binap **3.43** (Ar=Ph)-Ru(II) (OCOR)₂ [KT04], ont montré une efficacité supérieure à celle des catalyseurs au rhodium en hydrogénation asymétrique : les précurseurs d' α -aminoacides **3.32** (R=Ph) sont hydrogénés avec d'excellents excès énantiomériques [NT02], mais l'induction asymétrique est inverse de celle qui est observée avec les catalyseurs au rhodium-binap : ainsi les complexes (R)-**3.43** (Ar=Ph)-Ru(OCOMe)₂ conduisent à l'énantiomère (R), tandis que le complexe du rhodium correspondant donne l'énantiomère (S) (Figure 7.11). Alors que les esters acryliques **E-7.11** et **7.12**, précurseurs de β -aminoesters, sont hydrogénés avec de faibles énantiosélectivités par les catalyseurs au rhodium, d'excellents résultats sont obtenus avec les complexes binap-Ru(OCOMe)₂ [LK02, TY03]



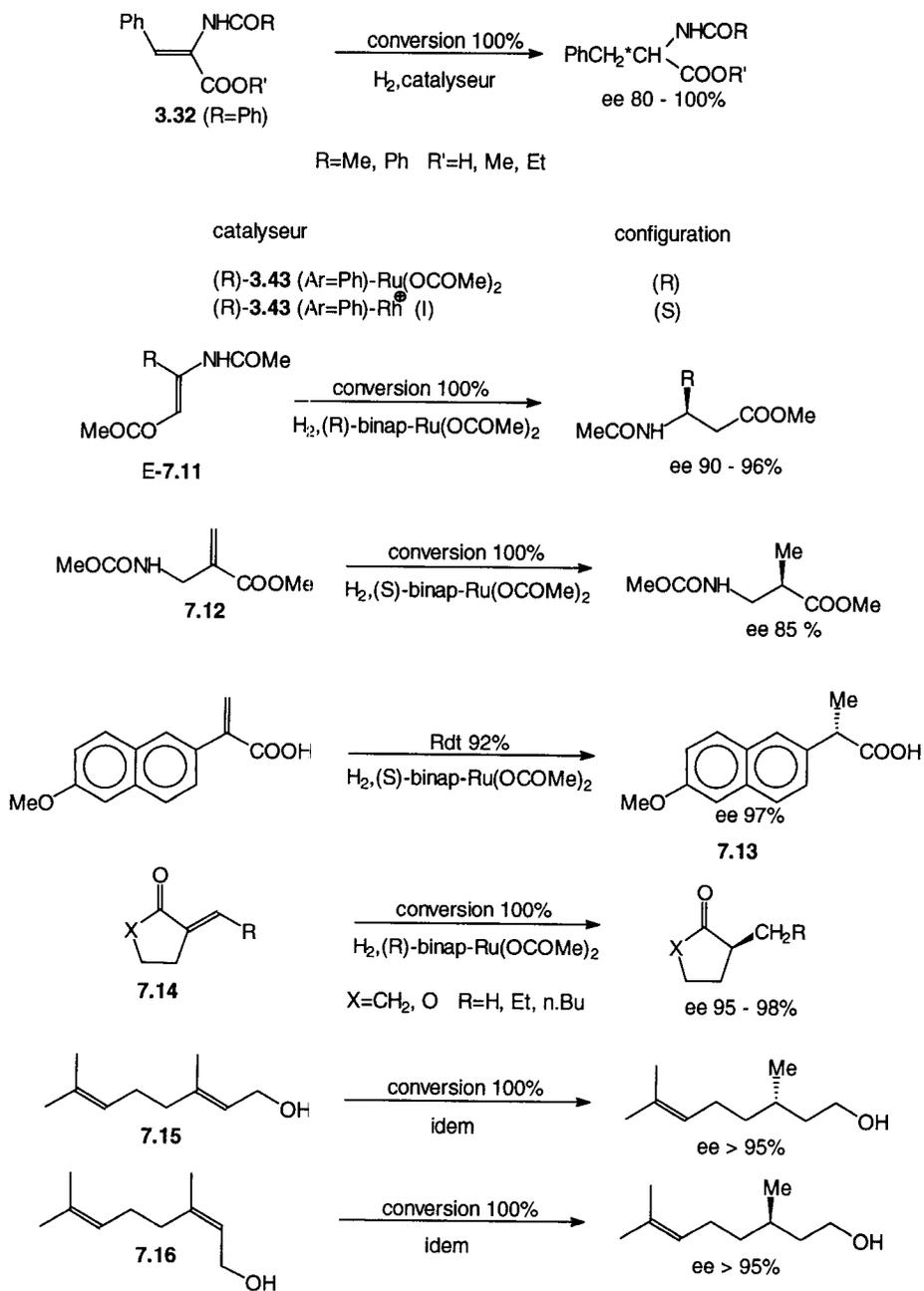
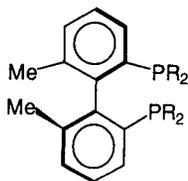


Figure 7.11.

(Figure 7.11). Toutefois, les isomères de *Z*-7.11 conduisent à de piètres résultats. Les acides α,β - ou β,γ -insaturés sont également hydrogénés avec une excellente énantiosélectivité (85-97 %) en présence de ces complexes, même si la double liaison est di- ou trisubstituée [OC01, NT02, N02] : à titre d'exemple, le (*S*)-naproxène 7.13, anti-inflammatoire de synthèse, est obtenu avec un ee de 97 % [NT02, C01, SB06] (Figure 7.11). Il en va de même des 2-alkylidèncyclopentanones 7.14 [OM04] ou des alcools allyliques tels que le géraniol 7.15 ou le nérol 7.16 [OC01] (Figure 7.11). Cependant, ces hydrogénations doivent être effectuées le plus souvent sous haute pression. Toutefois, en utilisant le complexe 3.43 ($\text{Ar}=\text{p.MeC}_6\text{H}_4$)- $\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2$, on peut opérer dans des conditions moins sévères (30 atm. au lieu de 100) [OC01]. L'hydrogénation catalytique de *Z*-énamides cycliques 7.17, précurseurs d'alcaloïdes, a lieu sous 1-4 atmosphères à température ambiante, avec une excellente énantiosélectivité ; les isomères *E* ne sont pas réduits [TO01, NT02, OC01] (Figure 7.12). Selon qu'on utilise la (*R*)- ou la (*S*)-binap comme ligand, on obtient respectivement les composés (*R*) ou (*S*). D'intéressants résultats ont été obtenus en substituant à la binap d'autres phosphines atropisomères 3.45 [HB01] : par exemple l'hydrogénation asymétrique de 7.18, difficile avec les complexes binap- $\text{Ru}(\text{OCOMe})_2$, s'effectue dans des conditions moins drastiques en présence de 3.45- $\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2$ (Figure 7.12).



3.45

D'autres complexes du ruthénium binap- $\text{Ru}_2\text{X}_4\text{NEt}_3$ ou [binap/ C_6H_6 - RuCl]Cl ont également été préconisés en hydrogénation asymétrique de *Z*-énamides cycliques 7.17 [OC01], de 2- ou 4-alkylidènebutyrolactones 7.19 et 7.20 et d'acides α -fluoro- ou *E*- α -méthyl- α,β -éthyléniques [OM04, SS11] : d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus, sous des pressions d'hydrogène variables (Figure 7.12). Enfin, des dédoublements cinétiques d'alcools allyliques secondaires racémiques ont pu être réalisés par hydrogénation asymétrique énantiosélective [NT02, C01].

Le mécanisme de l'hydrogénation catalytique par ces complexes du ruthénium est, comme l'ont montré Takaya et Noyori [OT04] et Halpern [AH01], différent de celui de l'hydrogénation par les complexes du rhodium (Figure 7.13) : en effet, lors de l'hydrogénation d'acides α -insaturés, un seul atome d'hydrogène transféré sur le substrat provient de la molécule de H_2 . Ces auteurs ont proposé la formation d'un complexe monohydrure dans lequel l'acide α -insaturé est coor-

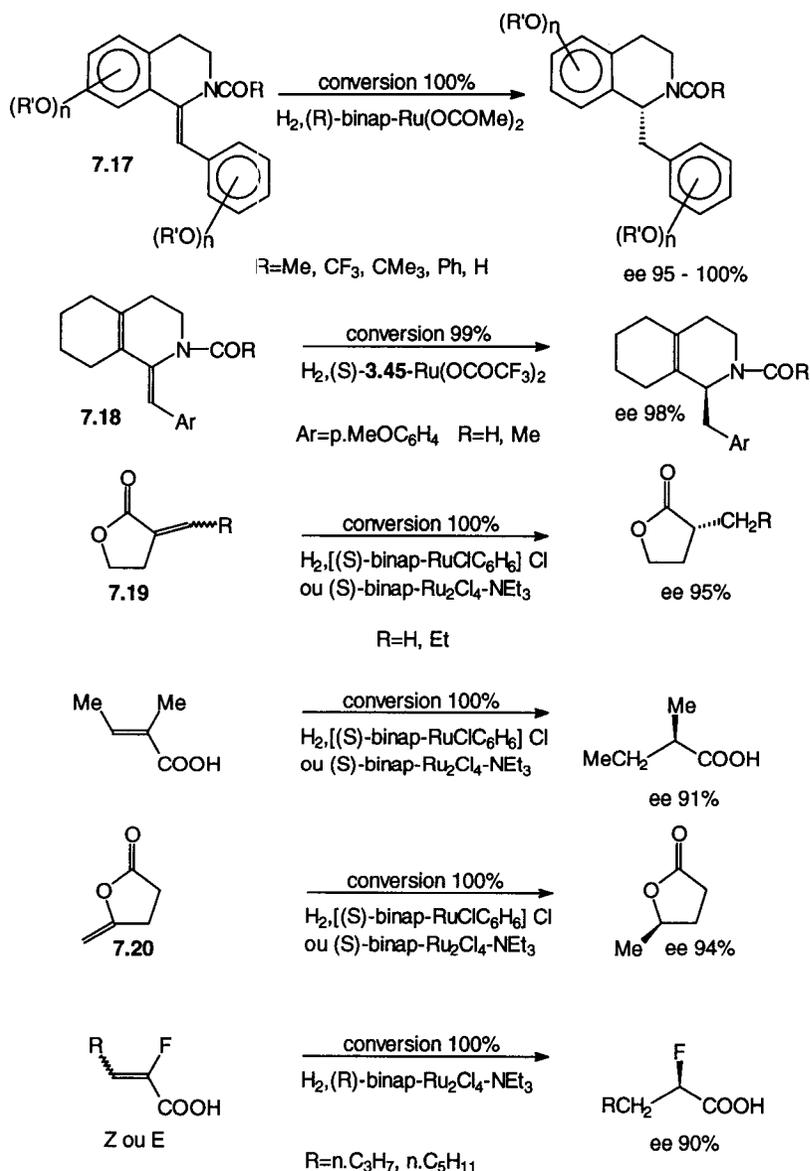


Figure 7.12.

diné au métal par le groupe carboxylate : l'étape déterminante serait alors le transfert d'hydrure pour engendrer le nouveau complexe **7.21** qui, par action d'un donneur de protons (solvant hydroxylé ou acide α, β -insaturé), conduit au complexe du ruthénium **7.22** ayant l'acide saturé comme ligand.

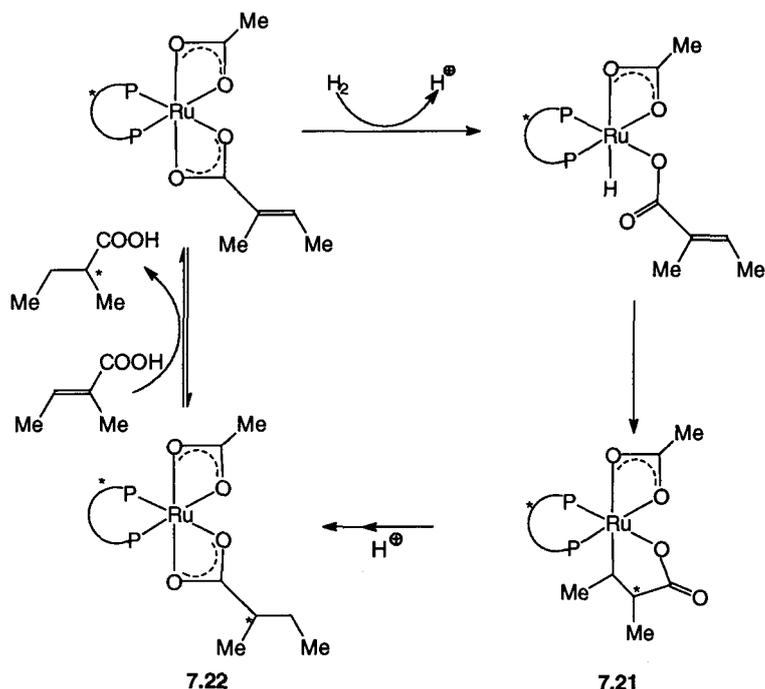


Figure 7.13.

Le transfert d'hydrogène asymétrique, au moyen de EtOH, i.PrOH ou du formiate de triéthylammonium des acides α -acétamidocinnamique **3.32** ($R=Ph$, $Z=COMe$) ou itaconique **7.7**, peut également être effectué avec une excellente énantiosélectivité en présence de catalyseurs binap-Ru [ZM01, SO01] (Figure 7.14). La configuration des produits formés est la même que lors de l'hydrogénation catalytique. Cependant, les résultats obtenus avec d'autres acides α,β -insaturés, notamment le précurseur du naproxène **7.13**, sont beaucoup moins satisfaisants [SO01].

7.1.1.3. Borohydrure de sodium/chlorure cobalteux [S13]

Pfaltz et coll. [LM02, MP01] ont effectué la réduction asymétrique d'esters et d'amides α,β -insaturés β,β -disubstitués par $NaBH_4$ en présence de quantités catalytiques de $CoCl_2$ et de semicorrines **2.11** en milieu protique : selon la géométrie Z ou E de l'oléfine de départ, on obtient avec une excellente énantiosélectivité les esters et les amides β,β -disubstitués (S) ou (R) (Figure 7.14). Si $R=Ph$, les excès énantiomériques sont un peu moins bons.

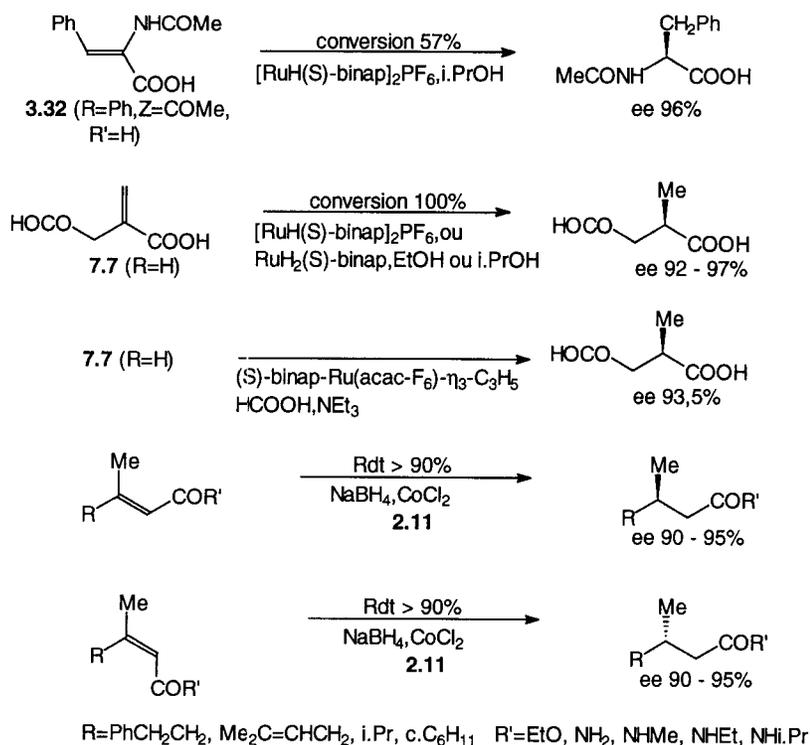


Figure 7.14.

7.1.2. Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales

L'hydrogénation catalytique, en présence de Pd/C, de doubles liaisons d'aldéhydes α,β -insaturés protégés sous forme de Z-N-tosyloxazolidines **7.23** (Z=Ts) [BC10], s'effectue avec une bonne sélectivité, tout comme leur réduction par NaBH₄ catalysée par CoCl₂ ; la sélectivité est moins bonne si Z=COOMe ou si la double liaison a la configuration E : ce résultat est interprété par une conformation réactive proche de la conformation de l'état fondamental et un transfert d'hydrogène de la surface métallique du catalyseur vers la face la moins encombrée (Figure 7.15).

L'hydrogénation de sultames insaturés β,β -disubstitués **1.137** par H₂ en présence de Pd/C s'interprète de la même manière, à partir de la conformation réactive *s-cis*, où le carbonyle et le groupe SO₂ sont coordonnés au métal [O01, OP01, OM01] (Figure 7.15) ; en effet, si l'on introduit sur le sultame **1.137** un substituant en α , cette conformation *s-cis* est déstabilisée par interaction avec le squelette de la copule chirale et la sélectivité de l'hydrogénation est beaucoup moins intéressante [O01]. L'hydrogénation catalytique d'un énainoester cyclique por-

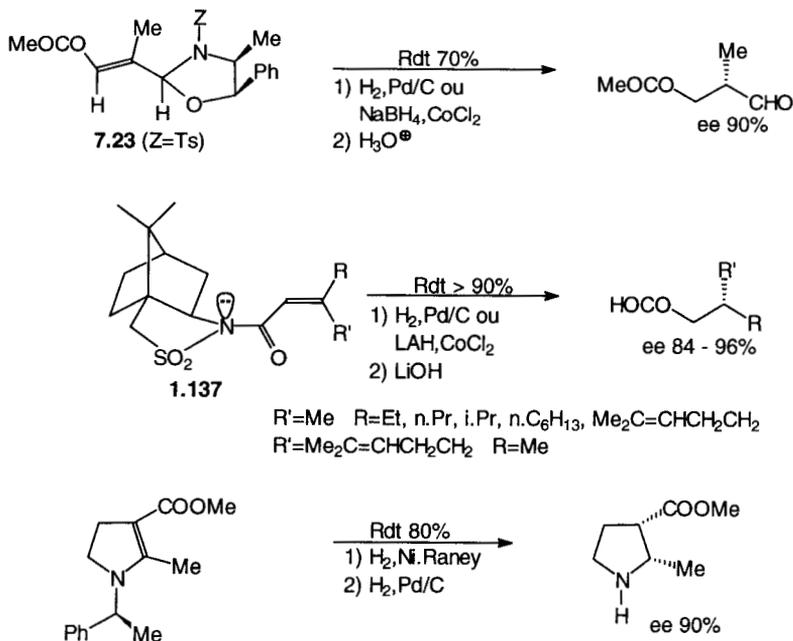


Figure 7.15.

teur d'un substituant 1-phénéthyl chirale à l'azote s'effectue très sélectivement [HC02] (Figure 7.15). L'accès à des aminoacides chiraux peut également être envisagé par hydrogénation catalytique stéréosélective d'imidazolidinones **7.24** suivie d'hydrolyse douce [SB09].

7.2. RÉDUCTION PAR LES HYDRURES

L'addition conjuguée de Li s.Bu₃BH aux sultames α,β-insaturés β,β-disubstitués **1.137** dans le toluène, suivie de traitement par NH₄Cl aqueux, conduit à des imides précurseurs des acides β,β-disubstitués de configuration opposée à celle obtenue lors de l'hydrogénation catalytique : la conformation réactive *s-cis* présente cette fois-ci, comme le montre la cristallographie de rayons X de l'acyl-sultame **1.137**, les dipôles SO₂ et C=O en opposition ; l'approche de l'hydrure s'effectue sur la face opposée à l'atome d'azote pyramidal [O01, OP01] (Figure 7.16). Si, au lieu d'effectuer la protonation de l'adduit 1,4 par NH₄Cl aqueux, on le piège par addition de MeI, on introduit stéréosélectivement en α de la fonction acide un groupement Me et on obtient ainsi des acides carboxyliques α,β-disubstitués avec un bon excès diastéréo- et énantiomérique [O01].

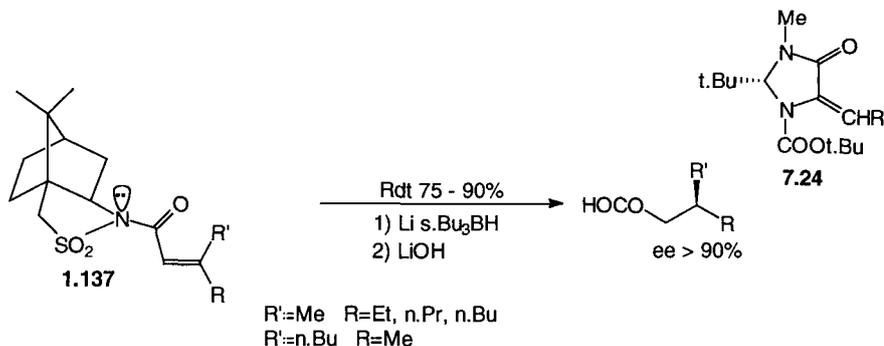


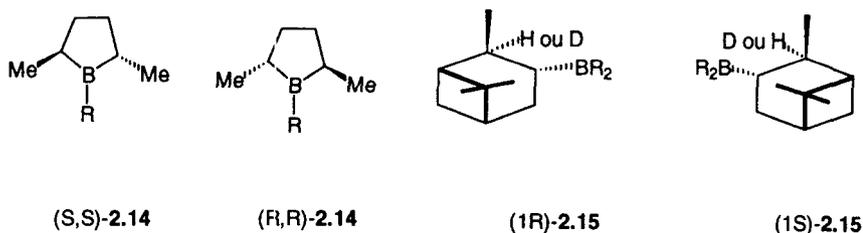
Figure 7.16.

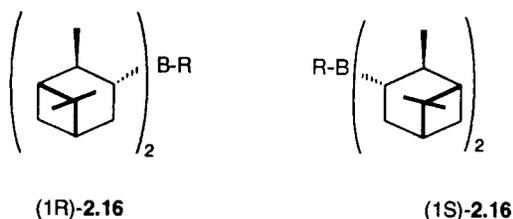
7.3. HYDROBORATION [SP01]

L'hydroboration asymétrique des oléfines prochirales peut s'effectuer soit par utilisation d'un borane chiral, soit par action du catécholborane, réactif moins électrophile, qui nécessite la catalyse par un complexe du rhodium [BD09] : l'intérêt de cette méthode est la chimie extrêmement féconde des boranes ainsi formés qui sont précurseurs de nombreux groupements fonctionnels, d'où l'accès à des molécules énantiomériquement enrichies diversement fonctionnalisées [BS03].

7.3.1. Hydroboration non catalysée [BS03]

Deux problèmes se posent lors de l'hydroboration des oléfines prochirales : sa régiosélectivité et sa stéréosélectivité, d'où certaines limitations en ce qui concerne la structure du substrat. Le mécanisme de la réaction est une attaque électrophile de l'oléfine : l'interaction entre l'orbitale HO de celle-ci et l'orbitale BV du borane est prédominante ; l'attaque s'effectue de façon à minimiser les interactions stériques, le meilleur recouvrement s'effectuant lorsque l'orbitale BV de l'électrophile s'approche du centre de la double liaison de l'oléfine [HP01]. Le mono- et le diisopinocampheylborane **2.15** (R=H) et **2.16** (R=H) mis au point par Brown et coll. et le 2,5-diméthylborolane **2.14** (R=H) proposé par Masamune [BS03, BJ02] ont été utilisés à cet effet. Le diisocampheylborane





2.16 (R=H) est le réactif de choix pour l'hydroboration asymétrique d'oléfines Z-1,2-disubstituées symétriques ou de dissymétrie suffisante pour orienter régio-sélectivement l'hydroboration [AC01]. Le monoisopinocampheylborane **2.15** induit l'hydroboration asymétrique d'oléfines E-1,2-disubstituées ou trisubstituées : néanmoins, pour observer des excès énantiomériques supérieurs à 85 %, il faut soit que les substituants des oléfines E soient suffisamment volumineux (R=t.Bu) soit, dans le cas des oléfines trisubstituées, qu'un des substituants soit un groupe Ph. Cette limitation n'est pas observée avec le réactif **2.14** (R=H) qui permet l'hydroboration asymétrique d'oléfines Z- ou E-1,2-disubstituées ou trisubstituées [BS03]. Néanmoins aucun des réactifs ne donne de résultats intéressants avec les oléfines terminales. Dans la plupart des cas, les boranes chiraux ainsi formés sont oxydés en alcools correspondants avec rétention de configuration [BS03, AC01, CB02] (Figure 7.17). L'accès à l'un ou l'autre alcool secondaire énantiomère peut être envisagé, puisque les deux énantiomères de l' α -pinène sont accessibles [BS03].

Le traitement des di- ou trialkylboranes saturés par MeCHO régénère l' α -pinène et engendre des boronates chiraux **2.17** (Figure 2.1) à partir desquels on peut obtenir soit des boranes chiraux, précurseurs d'oléfines énantiomériquement enrichies ou de divers complexes fonctionnalisés, soit des cétones, des aldéhydes, des acides, des nitriles ou diamines substitués par des groupes chiraux de pureté énantiomérique élevée [BS03, RS02, BJ03, BS04, BI01].

7.3.2. Hydroboration catalysée par les complexes du rhodium

Le catécholborane est un moins bon électrophile que les boranes, si bien que la réaction ne s'effectue facilement que si elle est catalysée par des complexes cationiques du rhodium (I). L'hydroboration asymétrique du styrène ou de styrènes substitués a pu être réalisée en présence de ligands chiraux, tels que la diop **3.30** (Ar=Ph) ou la binap **3.43** (Ar=Ph) [BO01, HM02, ZL02] à basse température : les alcools secondaires sont formés avec une régiosélectivité supérieure à 99 %. La réaction a été appliquée avec succès au norbornène [BD08], les ligands les plus efficaces étant la (S,S)-bdpp **3.37** (n=1) ou la (R,R)-2-MeO-diop **3.36** (Ar=2-MeOC₆H₄) (Figure 7.18). Par contre, le 2-naphtylstyrène ou le 1-phénylbutadiène n'ont pas donné de sélectivités intéressantes [HM02, MH03]. L'emploi de boranes cycliques dérivés de la noréphédrine conduit à des réactions qui ne sont pas suffisamment régiosélectives pour présenter un intérêt synthé-

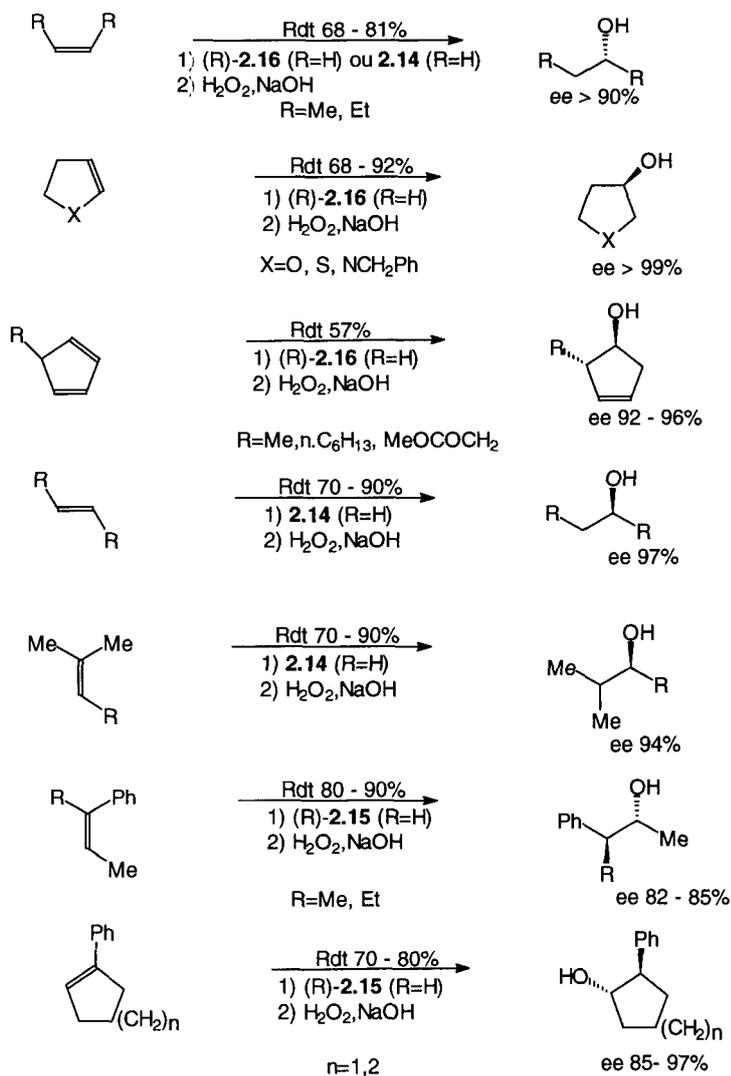


Figure 7.17.

tique [BL04]. Les premières approches du mécanisme de la réaction mettent en jeu la formation d'un complexe d'insertion du métal dans la liaison B-H du catécholborane **7.25**, suivie de coordination du métal avec l'oléfine, d'insertion du catécholborane puis d'élimination réductrice irréversible du boronate **7.26**, produit primaire de l'hydroboration (Figure 7.18).

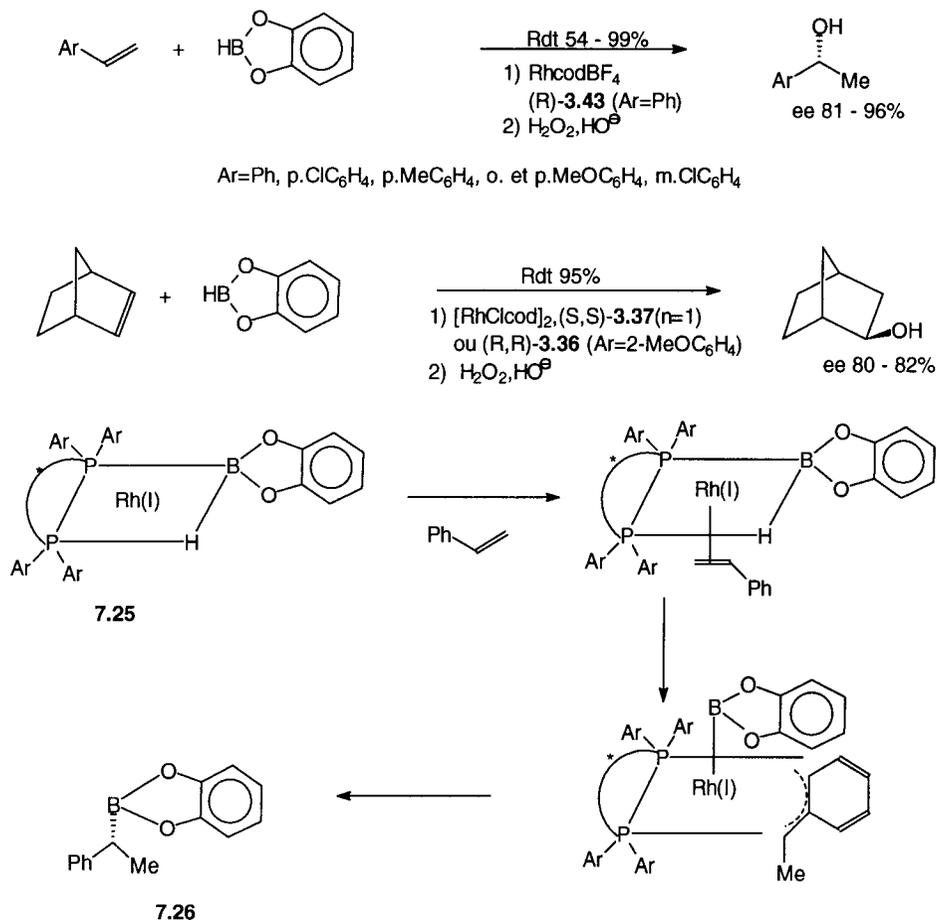
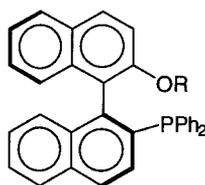


Figure 7.18.

7.4. HYDROSILYLATION

L'hydrosilylation asymétrique des doubles liaisons carbone-carbone a conduit à de moins bons résultats que celle des liaisons C=O [OC01] : la régiosélectivité de la réaction est souvent difficilement maîtrisable ; de plus, la coupure des liaisons C-Si est moins facile que celle des liaisons O-Si. Deux résultats récents méritent d'être commentés : l'hydrosilylation intramoléculaire d'éthers silylés dérivés d'alcools allyliques **7.27**, mise au point par Bosnich et coll. [BN02], et l'hydrosilylation d'oléfines terminales par HSiCl₃ [UH01, UL01] (Figure 7.19). Dans le premier cas, la réaction est catalysée par des complexes cationiques du rhodium (I) en présence de (S,S)-chiraphos **3.37** (n=0) ou de (S)-binap **3.43** (Ar=Ph) : l'oxydation par H₂O₂ en milieu basique du silane **7.28** conduit aux

diols correspondants avec un excellent excès énantiomérique si l'oléfine **7.27** porte un noyau aromatique ; si elle est substituée par un groupe alkyle ou si elle est dérivée d'un alcool allylique terminal $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2\text{OH}$, les résultats sont moins satisfaisants [BN02] (Figure 7.19).



3.50

L'hydrosilylation des alcènes terminaux par HSiCl_3 est catalysée par un complexe du palladium formé à partir de $[\text{PdCl}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ et de la monophosphine à squelette binaphtylique **3.50** ($\text{R}=\text{Me}$), proposée par Hayashi et coll. [UH01, UL01]. La régiosélectivité de la réaction est inverse de celle qui est habituellement observée lors de l'hydrosilylation d'oléfines terminales [OC01, OH04] : après oxydation par H_2O_2 , on obtient ainsi des alcools secondaires avec une excellente énantiosélectivité (Figure 7.19) : cette méthode est complémentaire de l'hydroboration-oxydation des vinylarènes (§ 7.3.2). Le sous-produit de la réaction (environ 10 %) est un alcool primaire régioisomère $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. La réaction est également applicable au norbornène, au norbornadiène et à des analogues [UL01].

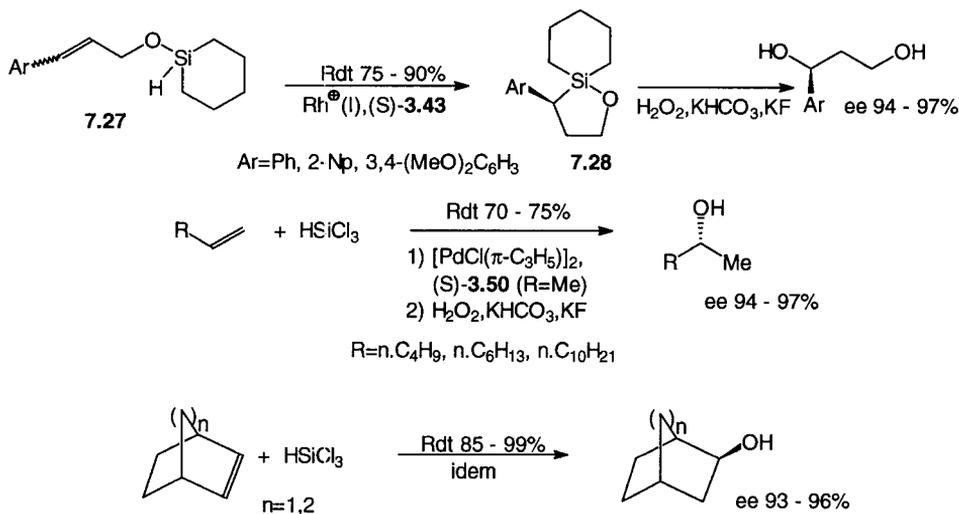


Figure 7.19.

7.5. HYDROCARBONYLATION, HYDROCARBOXYLATION, HYDROACYLATION, HYDROCYANATION

7.5.1. Hydrocarbonylation [OC01, S12, K02, B04]

La réaction des oléfines avec le monoxyde de carbone sous pression d'hydrogène en présence de catalyseurs au rhodium ou au platine est une méthode de synthèse industrielle des aldéhydes. Appliquée aux oléfines terminales prochirales en présence de catalyseurs porteurs de ligands chiraux, elle soulève deux problèmes : sa régiosélectivité et la facile épimérisation des aldéhydes ainsi formés (Figure 7.20). De ce fait, des résultats décevants ont été observés aussi bien à partir des styrènes que de l'acétate de vinyle $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$ [SN04, OC01]. Le système le plus efficace pour l'hydroformylation asymétrique des styrènes est PtCl_2 , SnCl_2 , **3.36** ($\text{R}=\text{Ph}$, $\text{R}'=\text{t.BuO}$) (Figure 7.20). Si la réaction est effectuée en présence de $\text{HC}(\text{OEt})_3$, elle est plus lente mais l'aldéhyde, transformé *in situ* en acétal correspondant qui ne s'épimérise pas dans le milieu, est obtenu avec un excès énantiomérique plus élevé après transcétalisation par l'acétone en présence de tosylate de pyridinium [OC01, SB06] ; les rendements sont néanmoins médiocres, étant donné la faible régiosélectivité de la réaction. L'oxydation des aldéhydes, où $\text{R}=\text{Ar}$, conduit aux acides α -arylacétiques, anti-inflammatoires [SB06]. Si le ligand est fixé sur polymère, l'hydroformylation asymétrique conduit à des résultats analogues mais les temps de réaction sont beaucoup plus longs [OC01].

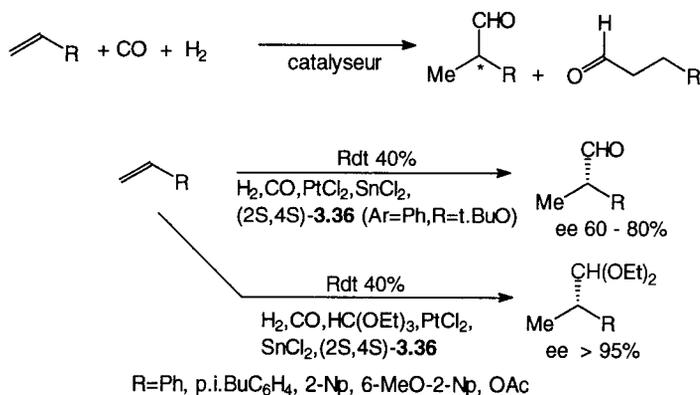


Figure 7.20.

7.5.2. Hydrocarboxylation [S12]

Lorsque la réaction des oléfines avec le monoxyde de carbone, catalysée par les complexes du palladium, est effectuée en présence de solvant protique, on obtient des acides, en présence d'eau, ou des esters, en présence d'alcools : là encore se pose le problème de régiosélectivité de la réaction à partir d'oléfin

terminales (Figure 7.21). Alors que des résultats décevants ont été obtenus en utilisant des complexes du palladium et de phosphines chirales [OC01], Alper et coll. ont mis au point une méthode régio- et énantiosélective de synthèse d'acides α -alkylés chiraux en milieu hydroorganique, en présence de PdCl_2 , de CuCl_2 et d'un ester phosphorique du binaphthol 7.29 [SB06] (Figure 7.21).

7.5.3. Hydroacylation

L'hydroacylation intramoléculaire catalysée par des complexes du rhodium (I) de 4-penténals-4-substitués conduit à des cyclopentanones 3-substituées : lorsque

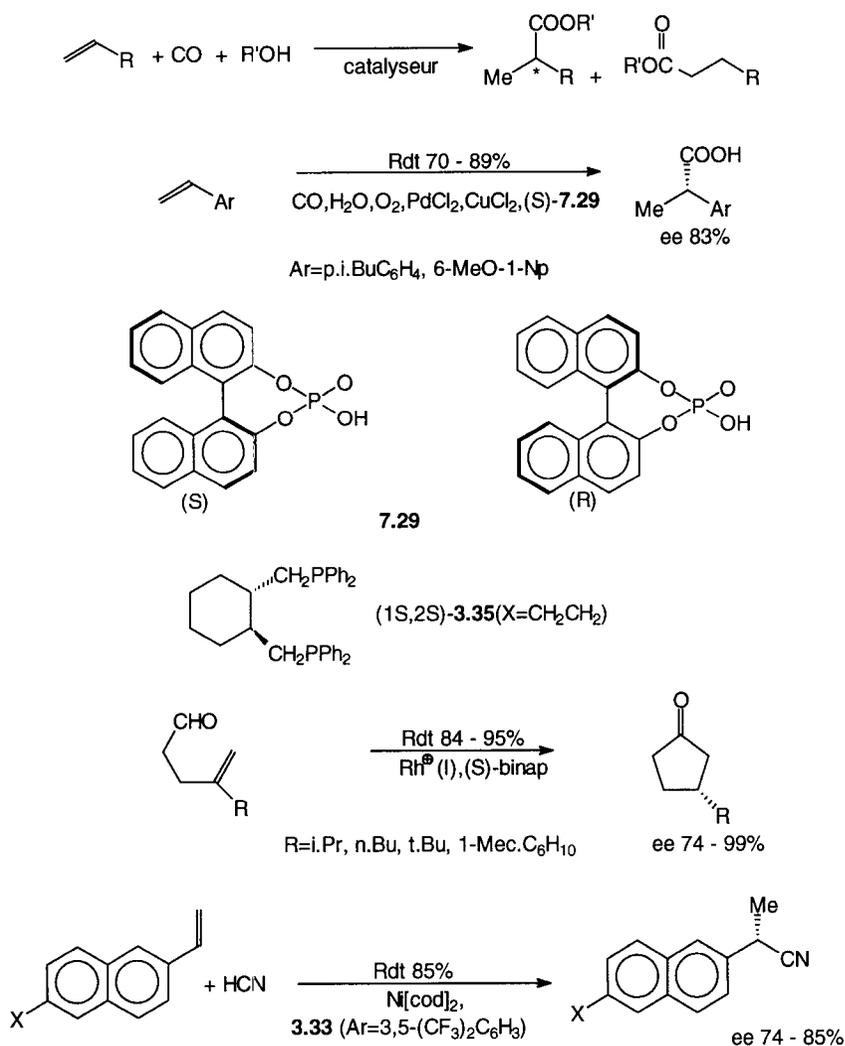


Figure 7.21.

cette réaction est effectuée en présence de complexes ligandés par (1*S*,2*S*)-**3.35** (X=CH₂CH₂), ou mieux par la (*R*)- ou la (*S*)-binap, on forme ces cyclopentanones avec un excellent excès énantiomérique, la (*R*)-binap conduisant à l'énantiomère (*R*), la (*S*)-binap à l'énantiomère (*S*) [TT02, WF03] (Figure 7.21).

7.5.4. Hydrocyanation

L'hydrocyanation catalysée des oléfines n'avait pas, jusqu'ici, conduit à des sélectivités intéressantes. Récemment, Rajanbabu et Casalnuovo [RC01] ont préconisé comme ligand du nickel des phosphinites de β-phénylglucosides **3.33** : quand Ar=3,5-(CF₃)₂C₆H₃, l'hydrocyanation de 2-vinyl-naphtalènes catalysée par Ni(cod)₂ est régio- et énantiosélective (Figure 7.21). Par recristallisation, on obtient le nitrile chiral énantioériquement pur.

7.6. DIHYDROXYLATION

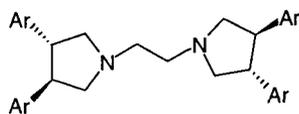
La *syn*-dihydroxylation des oléfines par OsO₄ est la méthode de choix pour la synthèse de diols-1,2 [H07] : la réaction a lieu par l'intermédiaire d'un ester osmique **2.101**, OsO₄ étant utilisé en quantités stœchiométriques ou en quantités catalytiques, vu sa cherté et sa toxicité, en présence de co-oxydants (oxydes d'amines ou K₃Fe(CN)₆) (§ 2.9). L'osmylation asymétrique peut être effectuée soit en présence de ligands chiraux de l'osmium [OC02, L02, T01, H07], soit par action de OsO₄ sur des oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales.

7.6.1. Osmylation en présence de ligands chiraux [L02, JS02]

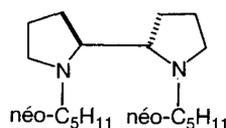
Deux types de ligands ont été préconisés pour effectuer l'osmylation asymétrique des oléfines : des diamines chirales notamment proposées par Corey, Koga et Tomioka, Hiram et coll. [T01, H07, SA02, OC02, SA05], et des dérivés des alcaloïdes du quinquina développés par Sharpless et coll. [T01, H07, SA02, OC02, SA05].

7.6.1.1. Diamines chirales

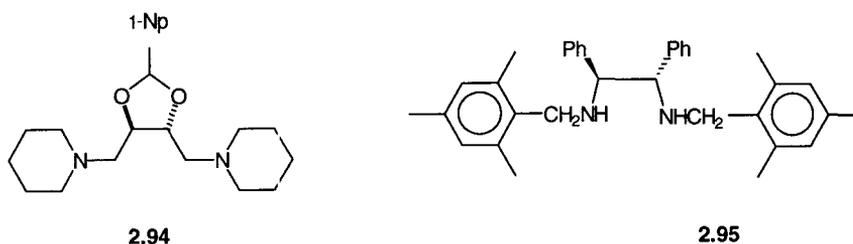
Les réactions effectuées en présence de diamines chirales **2.92**, **2.93**, **2.94** et **2.95** [T01, H07, OH05] mettent en jeu des complexes de l'osmium hexacoordinés **7.30** caractérisés par cristallographie de rayons X et ont lieu à basse température (-90°C) en présence de quantités stœchiométriques de réactifs et de ligands ; ces derniers induisent non seulement l'asymétrie mais encore une accélération de



2.92



2.93



la réaction. Les diols-1,2 sont obtenus, après hydrolyse réductrice de l'ester osmique **2.101**, avec d'excellents excès énantiomériques à partir d'oléfines terminales ($R'=H$) ou d'oléfines disubstituées E symétriques ou dissymétriques (Figure 7.22). Les oléfines Z-disubstituées ou trisubstituées donnent de moins

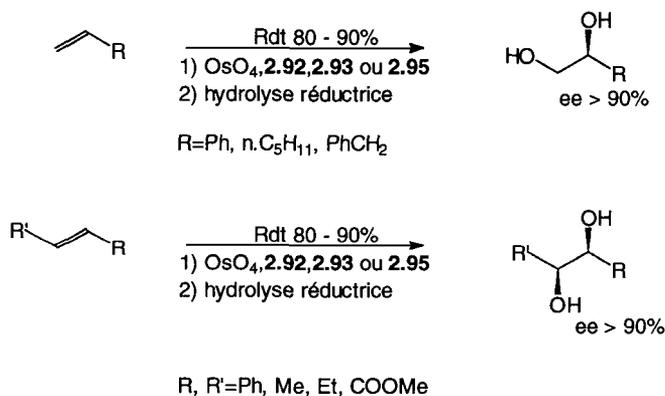


Figure 7.22.

bons ee. Une bispipérazine chirale a été récemment proposée comme inducteur d'asymétrie [FT03]. Le mécanisme de la réaction a été interprété soit par une cycloaddition [3+2] concertée de l'oléfine sur **7.30**, soit par une cycloaddition [2+2] réversible sur une seule liaison Os=O suivie d'un réarrangement. L'ester osmique **2.101** ainsi formé présente, comme le montre la cristallographie de rayons X de **2.101A**, une structure symétrique (Figure 7.23). Afin de rendre compte de l'ensemble des résultats, une approche dissymétrique du réactif par l'oléfine doit être envisagée : Corey a émis l'hypothèse que la cycloaddition concertée [3+2] met en jeu deux liaisons Os=O respectivement équatoriale et axiale du complexe **7.30A** [CJ03], alors que Tomioka [T01] favorise une cycloaddition [2+2] sur **7.30B** suivie de réarrangement. Les calculs de Houk et coll. [WW02] favorisent cependant une approche concertée, proche des réactifs, les interactions stériques étant prédominantes.

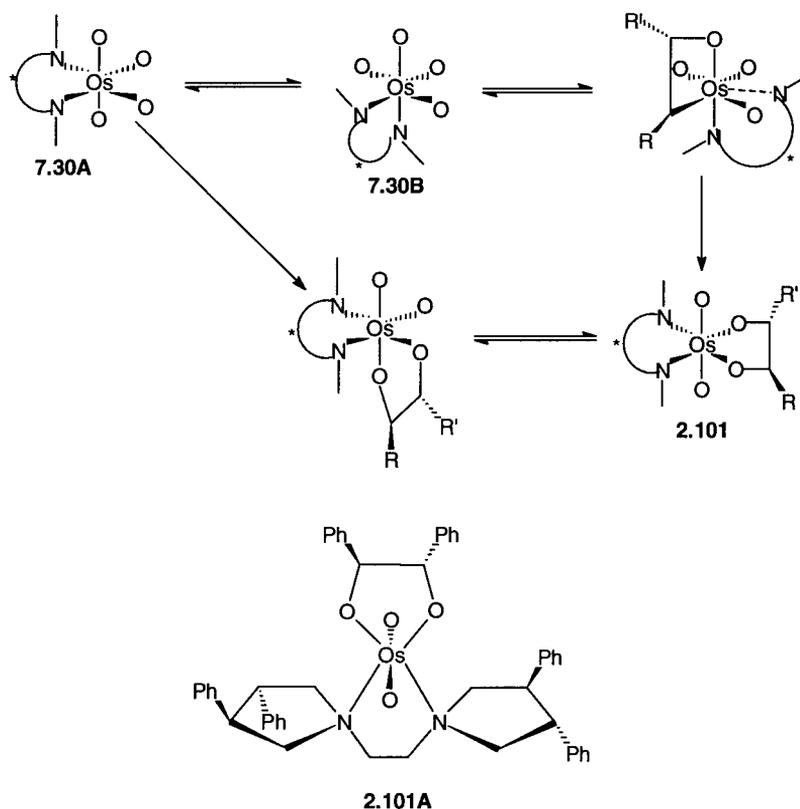
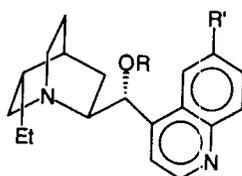
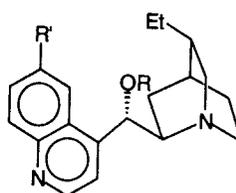


Figure 7.23.

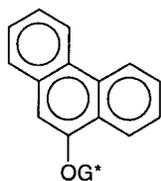
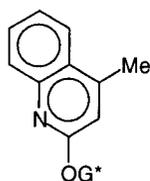
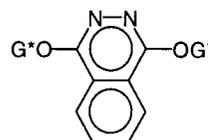
7.6.1.2. Dérivés des alcaloïdes du quinquina [H07, SA02, OC02, SA05, JS02]

Cette méthode mise au point par Sharpless et coll., d'abord en utilisant des quantités stœchiométriques de OsO_4 et de ligand, a été développée dans le but d'utiliser des quantités catalytiques de réactif et de ligand, en opérant en présence de réoxydant (§ 2.9). Le processus met en jeu un complexe pentacoordiné de l'osmium (Figure 7.24) : le mécanisme de la formation de l'ester osmique intermédiaire **2.101B** est analogue à celui du cas précédent (Figure 7.23) : cycloaddition [3+2] ou [2+2] suivie de réarrangement, et n'est pas non plus élucidé. Se pose en plus un nouveau problème en ce qui concerne la réaction effectuée en conditions catalytiques : il a été montré que l'oxydant transforme l'ester **2.101B** en osmate **7.32** : celui-ci peut alors soit être hydrolysé *in situ* en diol-1,2 et en OsO_4 ou son précurseur qui rentre dans le cycle catalytique, soit servir à son tour d'oxydant et conduire au composé **7.33**. Cette dernière réaction, étant peu stéréosélective, doit être évitée, si bien qu'il faut définir des conditions réactionnelles où l'hydrolyse des

intermédiaires **2.101B** et/ou **7.32** soit suffisamment rapide pour atteindre une bonne énantiosélectivité (Figure 7.24). En effet, si on utilise comme réoxydant non pas l'oxyde de N-méthylmorpholine mais $K_3Fe(CN)_6$ en milieu hydroalcoolique à température ambiante ou à 0°C (AD-mix), on minimise cette réaction parasite. De nombreux ligands dérivés de la dihydroquinine **2.96** et de la dihydroquinidine **2.97**

**2.96****2.97**

ont été proposés par Sharpless et coll. Ces deux séries de composés, diastéréoisomères, se comportent comme des énantiomères, si bien qu'on a accès, en utilisant chacun d'eux, à des couples de diols énantiomères, la discrimination faciale de l'oléfine lors de la formation de l'ester **2.101B** mettant essentiellement en jeu des interactions stériques : dans cet ester, la coordination du ligand à l'osmium s'effectue par l'azote du système bicyclo-[2.2.2]-1-azaocane et celle du diol du côté opposé au noyau quinoléinique, comme le montre la structure **2.101B** ligandée au p.chlorobenzoate de **2.96** ($R=CO_2C_6H_4Cl$) (Figure 7.24). Les dérivés de la dihydroquinine **2.96** (AD-mix- α) induisent la dihydroxylation par la face inférieure de l'oléfine **7.34**, alors que ceux de la dihydroquinidine **2.97** (AD-mix- β) effectuent la réaction par la face supérieure (Figure 7.25). Les résultats les plus marquants sont portés Figure 7.26 : selon les cas, le ligand le plus efficace dérivé de **2.96** ou **2.97** peut être l'éther du phénantrol **2.98**, de la 4-méthyl-2-hydroxyquinoléine **2.99** ou de la 1,4-dihydroxyphthalazine **2.100**, l'énantiomère prédominant étant défini en accord avec le schéma de la Figure 7.25. Avec les oléfines terminales, les excès énantiomériques observés sont un peu moins élevés qu'avec les oléfines E-1,2-disubstituées ; la dihydroxylation des ène-yne $RC\equiv CCH=CH_2$ conduit à des ee $\leq 70\%$, alors que celle des oléfines E-1,2-disubstituées dont un des groupes R est un reste acétylénique donne des résultats remarquables [JS03]. Toutefois, la dihy-

**2.98****2.99****2.100**

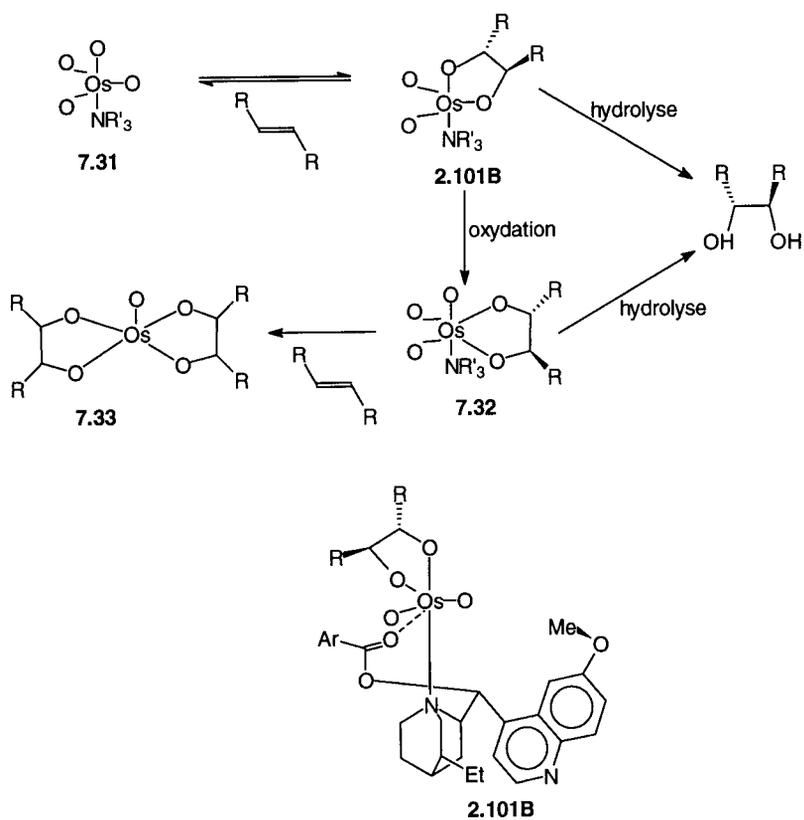


Figure 7.24.

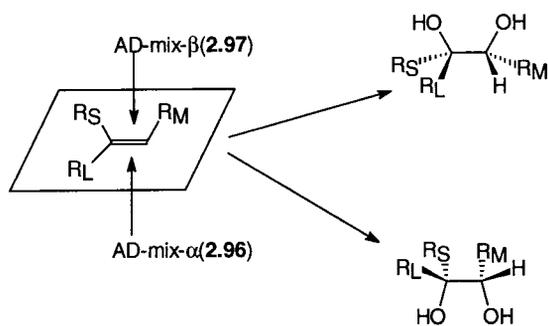


Figure 7.25.

droxylation du stilbène PhCH=CHPh ou du cinnamate de méthyle PhCH=CHCOOMe conduit aux diols *syn* attendus avec des ee supérieurs à 95 % en utilisant les catalyseurs dérivés des esters p.chlorobenzoïques **2.96** et **2.97**

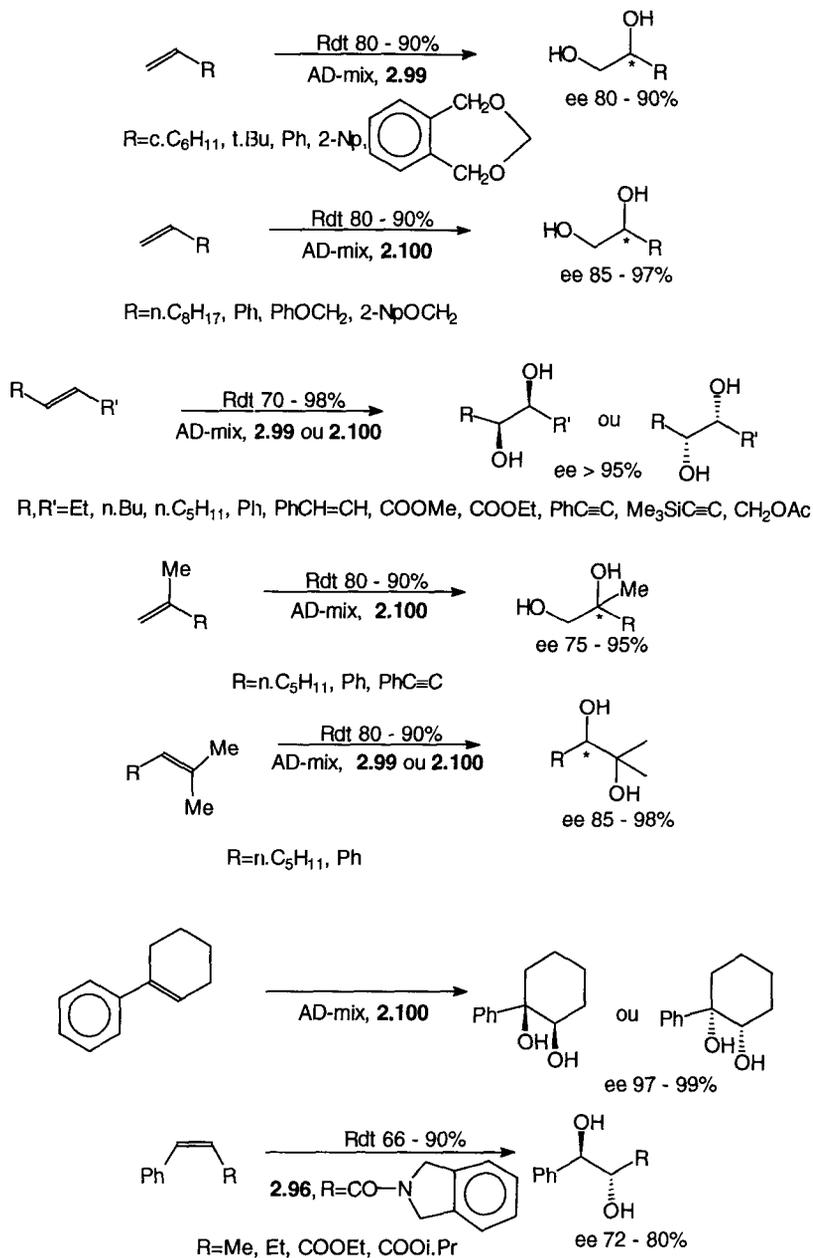


Figure 7.26.

(R=COC₆H₄Clp.). Certaines oléfines trisubstituées conduisent également à des diols-1,2 avec d'excellents ee. La limitation de la méthode est l'hydroxylation asymétrique des oléfines Z-1,2-disubstituées qui a lieu avec des excès énantiomériques moyens [JS02] et celle des oléfines tétrasubstituées dont les esters osmiques résistent à l'hydrolyse *in situ* [JS02]. Récemment, Wang et Sharpless [WS04] ont amélioré la réaction des oléfines Z-1,2-disubstituées en utilisant comme ligands des N-indolinylocarbamates (Figure 7.26) : la présence d'un groupe aromatique est nécessaire pour observer une bonne sélectivité. La réaction, effectuée sur des éthers d'énols, donne accès à des α -hydroxycétones avec un excellent excès énantiomérique [HM06]. La méthode peut être appliquée à des diènes conjugués ou non : en utilisant les conditions AD-mix, le ligand étant **2.100**, Sharpless et coll. [XC01] ont pu effectuer des bishydroxylation sélectives d'une seule double liaison.

La dihydroxylation asymétrique d'oléfines substituées par un groupe chiral met en jeu une double diastéréodifférenciation (§ G.6), si bien que les systèmes peuvent être bien ou mal appariés : deux exemples sont indiqués Figure 7.27 [JS02]. Dans le premier cas, OsO₄ et **2.96** ou **2.97** (R=COMe) sont utilisés en quantités stœchiométriques et les diols énantiomères sont obtenus avec de bonnes sélectivités ; dans le second, en utilisant les conditions catalytiques les plus récentes et le ligand **2.100**, on observe une excellente énantiosélectivité lors de la dihydroxylation asymétrique de l'ester α,β -insaturé **7.34** par le réactif AD-mix- β dont le ligand dérive de **2.97**, alors que l'induction asymétrique est négligeable avec l'autre type de réactif [JS02].

7.6.2. Osmylation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales

La dihydroxylation par OsO₄ d'acétals ou de cétaux chiraux α,β -insaturés a donné des sélectivités décevantes [AM02], tout comme celle d'esters α,β -insaturés de la plupart des alcools utilisés comme auxiliaires chiraux [H07, O01]. Par contre, l'oxydation de sultames α,β -insaturés **1.137** par le système OsO₄, N-oxyle de morpholine conduit très sélectivement à des diols-1,2 qui, transformés en acétals puis hydrolysés, donnent accès aux acides correspondants avec de bons excès énantiomériques [O01, OB02] (Figure 7.28) : l'approche du réactif s'effectue, comme lors de l'hydrogénation, sur la face la moins encombrée de **1.137**, sous la conformation *s-cis*, les groupes SO₂ et C=O étant coordonnés à l'osmium. L'osmylation de complexes de butadiènefercarbonyle chiraux, précurseurs de HETES s'effectue également avec une excellente sélectivité sur la face de la molécule opposée au métal [GB02, LG03].

7.7. EPOXYDATION ASYMÉTRIQUE

7.7.1. Oléfines non fonctionnalisées

L'époxydation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées avec une énantiosélectivité supérieure à 80 % est un défi qui n'a été relevé que dans les années 90

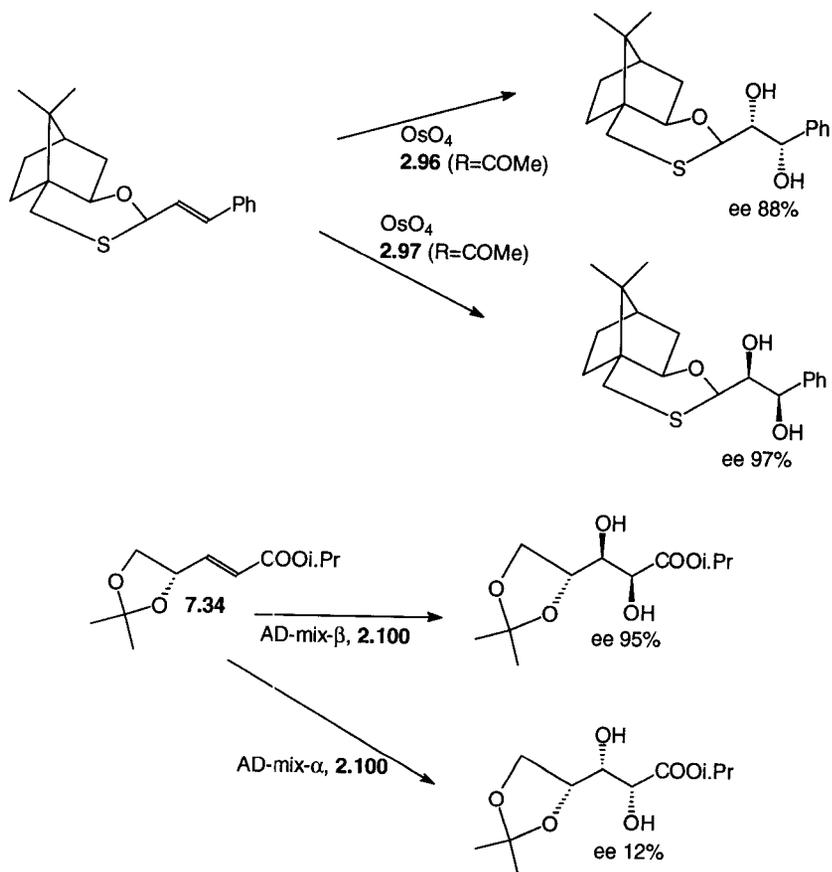
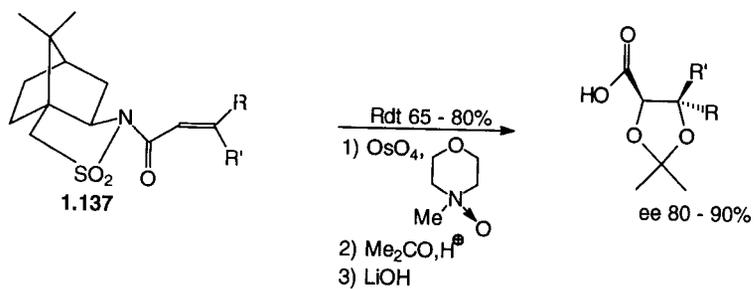


Figure 7.27.



R=Me, H, n.C₃H₇ R'=H, Me, Et

Figure 7.28.

par Jacobsen et coll. [B10, JZ01, ZJ01] et Katsuki et coll. [B10, II01, IN01, HH03]. Ces auteurs ont effectué ces oxydations respectivement par NaOCl aqueux ou PhIO en présence de complexes du manganèse (III) **7.35** porteurs de ligands chiraux dérivés du salen **3.59** dont les deux énantiomères sont disponibles. Ces catalyseurs se sont montrés très efficaces en époxydation asymétrique de *Z*-arylpropènes **3.60**, du dihydronaphtalène **3.61** ($X=CH_2$) et de chromènes **3.61** ($X=O$) (Figure 7.29). Tout récemment, un couple de nouveaux complexes **7.36** a été mis au point par Jacobsen et coll. [JZ04, LM04] : ceux-ci montrent une efficacité encore supérieure puisque le *Z*-cinnamate de méthyle est époxydé avec un ee de 89 %. L'induction asymétrique s'effectue lors de l'approche perpendiculaire de l'oléfine du côté le moins encombré de l'intermédiaire *oxo* du manganèse (V), la présence de groupes volumineux sur les noyaux aromatiques amenant des contraintes stériques supplémentaires [B10]. L'époxydation asymétrique d'oléfines par les oxaziridines chirales [DS03] employées en quantités stœchiométriques n'a pas donné d'excès énantiomérique supérieur à 65 %.

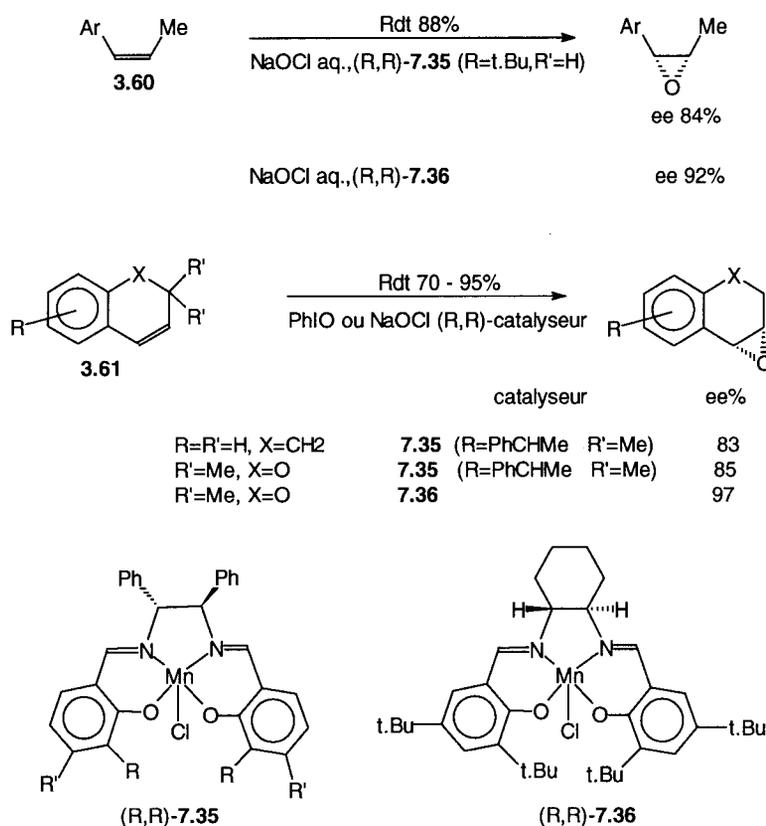


Figure 7.29.

7.7.2. Alcools allyliques [FS03, KM04, JS01, OC01, B04, T01, AC01]

L'époxydation des alcools allyliques **3.17** par l'hydroperoxyde de t.butyle catalysée par des complexes chiraux du titane selon Sharpless et coll. est une des méthodes de synthèse asymétrique qui a reçu le plus grand nombre d'applications, notamment dans l'industrie [K02, C01]. La réaction, initialement réalisée en conditions stœchiométriques, s'effectue en présence de quantités catalytiques de tartrate de diéthyle ou de diisopropyle (2R, 3R)- ou (2S, 3S)-**2.75** (R=Et ou i.Pr) et de Ti(Oi.Pr)₄ qui engendrent des complexes chiraux du titane, en équilibre dans le milieu [FS02]. Des études structurales [PB03] et cinétiques récentes [FS02, WF02] ont permis à Sharpless d'en proposer le mécanisme. Le complexe majoritaire en solution, qui serait l'espèce catalytique, possède la structure dimère **3.19**, contenant une mole d'ester tartrique par atome de titane. Deux des groupements OR et l'un des groupements ester, coordonnés à un même atome de titane, subiraient un échange de ligand d'une part avec l'alcool allylique, d'autre part avec l'hydroperoxyde de t.butyle, en accord avec les données cinétiques : le réactif serait activé par coordination bidentée avec le titane pour conduire à l'intermédiaire réactionnel **7.37** : l'oléfine réagirait avec le peroxyde coordonné selon l'axe O-O de **7.37** et les deux liaisons carbone-oxygène seraient formées simultanément. L'encombrement stérique autour du site métallique favoriserait alors une

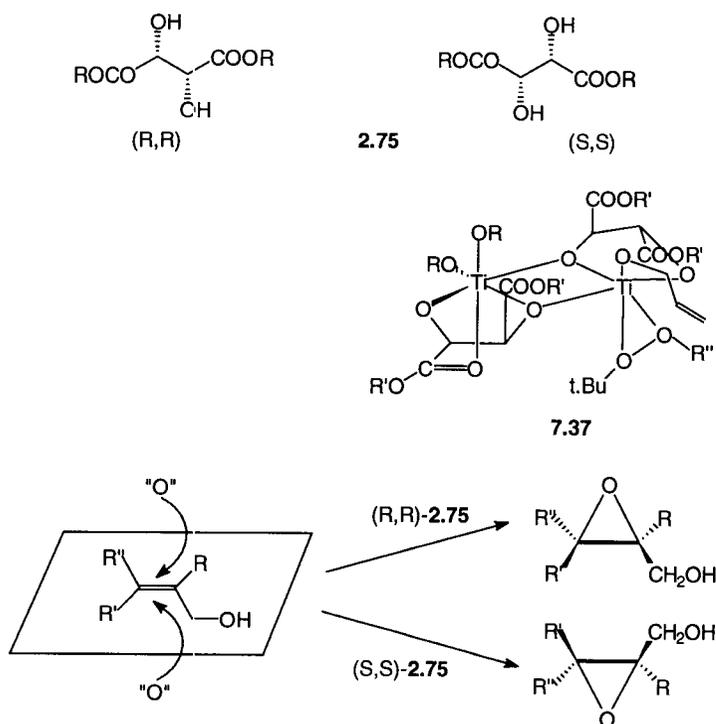


Figure 7.30.

seule des configurations possibles. En effet, lorsque la réaction est effectuée en présence d'esters (2R, 3R)-tartriques, l'attaque de la double liaison a lieu par la face supérieure de la molécule, alors que c'est l'inverse en présence d'esters (2S, 3S) (Figure 7.30). Il faut rappeler que, pour observer des énantiométries élevées, la réaction doit être effectuée en milieu anhydre, en présence de tamis moléculaire ; la préparation du catalyseur nécessite l'emploi d'un léger excès

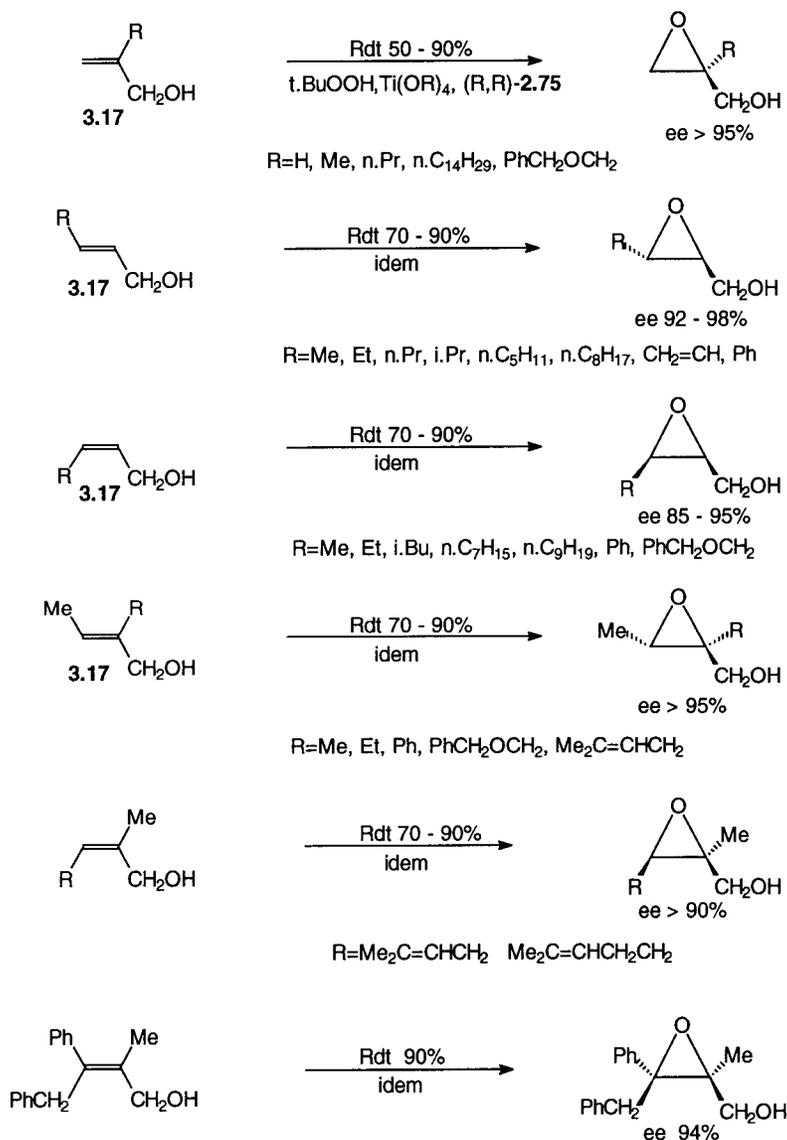


Figure 7.31.

d'ester tartrique par rapport à $Ti(OR)_4$. L'époxydation asymétrique des alcools allyliques primaires diversement substitués s'effectue généralement, dans les conditions catalytiques, avec d'excellents excès énantiomériques [JS01] (Figure 7.31). Les alcools allyliques substitués en position-2 **3.17** ($R'=R''=H$), où R est H ou Me, ne donnent pas de très bons rendements chimiques, étant donné leur volatilité : si on estérifie les époxyalcools *in situ*, les rendements en sont notablement améliorés. Les alcools allyliques $Z-RCH=CHCH_2OH$ donnent les époxydes correspondants avec de médiocres énantiosélectivités si $R=i.Pr$ ou $t.Bu$. Lors de l'époxydation asymétrique d'alcools allyliques primaires **3.17** où la chaîne alkyle est ramifiée, on observe également une double diastéréodifférenciation (§ G.6) ; le problème de l'appariement des systèmes se pose, si bien que la sélectivité de la réaction peut en être affectée : un exemple en est donné Figure 7.32.

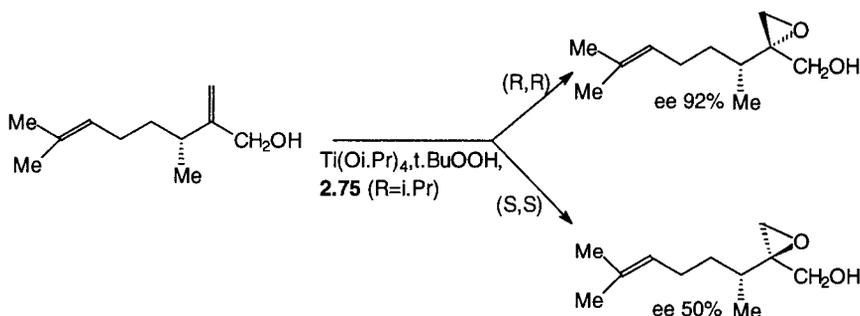


Figure 7.32.

L'époxydation asymétrique d'alcools allyliques secondaires **3.18** racémiques donne lieu au dédoublement cinétique [KF02] : en effet, lors de l'attaque de l'alcool allylique par l'une de ses faces (Figures 7.30 et 7.33), la présence d'un substituant sur cette même face induit, par effet stérique, un ralentissement de la réaction. Par conséquent, selon la configuration absolue de l'alcool, la vitesse de l'époxydation asymétrique par un même catalyseur sera différente (Figure 7.33). Le rapport des constantes de vitesse k_{rel} varie en fonction du substituant de l'alcool allylique, de la température ($0^\circ C$ ou $-20^\circ C$) et de la nature de l'ester tartrique **2.75** ($R=Me, Et, i.Pr$). Plus l'ester tartrique est volumineux, plus k_{rel} sera élevé, d'où l'emploi éventuel d'esters de cyclohexyle **2.75** ($R=c.C_6H_{11}$) [JS01]. Selon les cas, le dédoublement cinétique pourra être plus efficace si on opère en présence de quantités soit stœchiométriques soit catalytiques de réactifs [JS01]. Quelques exemples sont portés Figure 7.34. Les alcools allyliques **3.18**, où $R''=Me_3Si$ ou I et $R'=H$, donnent notamment d'excellents résultats. Par contre, les alcools secondaires, où la double liaison est intracyclique, donnent des résultats moins satisfaisants. Quant aux alcools allyliques tertiaires, ils ne se montrent

pas assez réactifs. Les époxydations asymétriques d'alcools homoallyliques ne conduisent pas à des énantiométries aussi élevées que celles observées avec les alcools allyliques. De plus, l'orientation de l'attaque est inversée : l'oxygène est fixé sur la face opposée, en utilisant un tartrate de configuration donnée, par rapport à ce qui est observé avec l'alcool allylique correspondant.

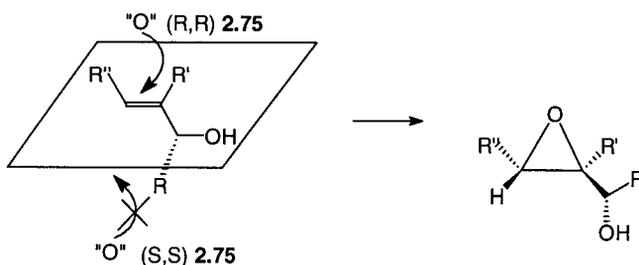


Figure 7.33.

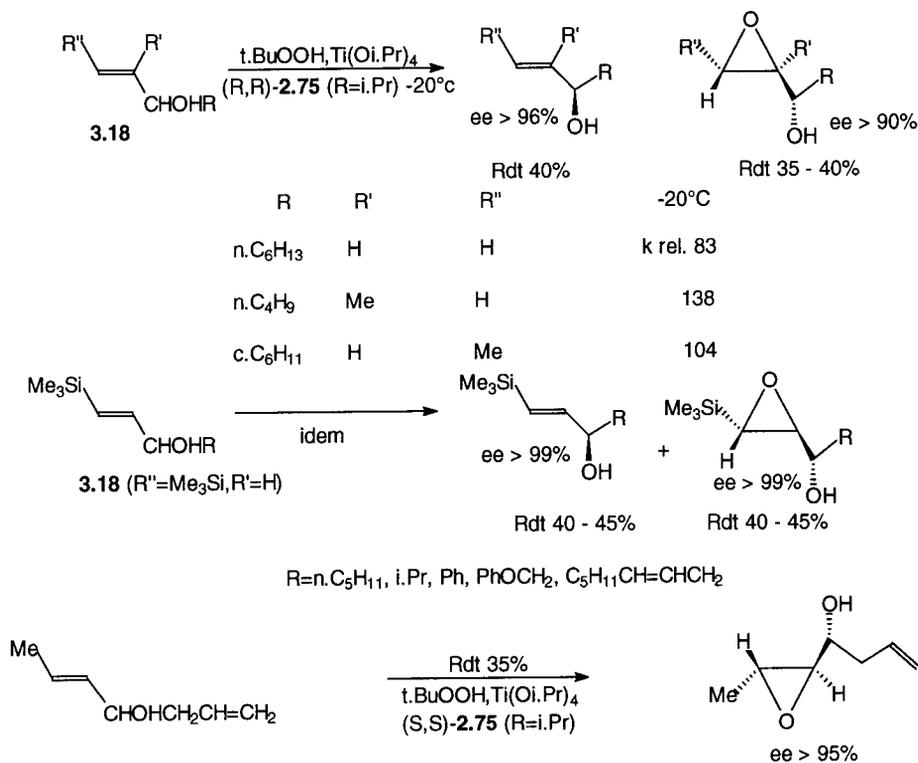


Figure 7.34.

La méthode de Sharpless est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels [JS01] (acétals, acétyléniques, aldéhydes, alcools, amides, esters carboxyliques, cétones, nitriles, doubles liaisons isolées, sulfones, sulfoxydes, urées et uréthanes) et a été appliquée en synthèse de nombreux produits naturels [KM04]. En général les règles d'attaque définies Figures 7.30 et 7.33 sont respectées, bien que des exceptions aient été signalées lors de l'époxidation asymétrique de dialcénylglycols [TI03, TI04].

7.7.3. Composés carbonylés α,β -éthyléniques

Les doubles liaisons substituées par des groupes électroattracteurs sont facilement époxydées par action de H_2O_2 ou des hypochlorites en milieu alcalin. Ces réactions peuvent être aisément réalisées en transfert de phase et des catalyseurs chiraux ont été préconisés pour induire l'asymétrie [W04] : parmi ceux-ci, les sels quaternaires des alcaloïdes du quinquina n'ont pas conduit à des sélectivités supérieures à 55 % [W06, MW06]. Par contre les polyalanines et des analogues [BS05, BC09] catalysent l'époxydation asymétrique de $\text{PhCH}=\text{CHCOPh}$ par H_2O_2 en milieu alcalin en système triphasique toluène-eau-polymère (ee \geq 90 %). Les autres α -énones ne donnent pas d'aussi bonnes sélectivités. L'introduction de copules chirales sur un aldéhyde α,β -insaturé a permis d'effectuer une époxydation asymétrique : la N-tosyloxazoline **1.88** dérivée de l'éphédrine, traitée par l'hypochlorite de potassium, conduit à l'époxyacide correspondant avec une excellente sélectivité [CG05] : après ouverture de l'époxyde par un nucléophile, la copule chirale est récupérée après traitement par $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ (Figure 7.35).

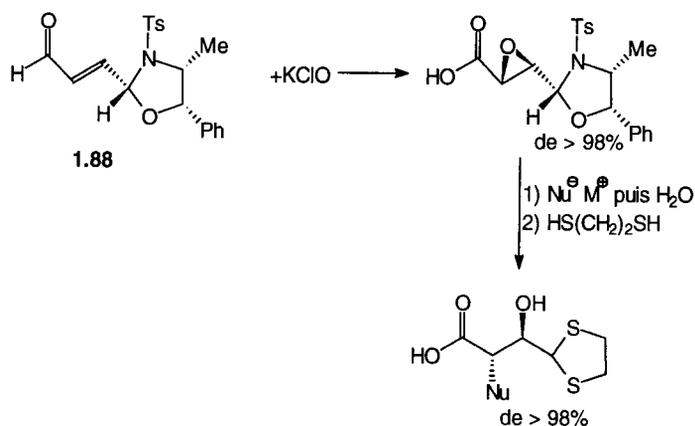


Figure 7.35.

7.8. ADDITION DE NUCLÉOPHILES AZOTÉS, OXYGÉNÉS ET SOUFRÉS AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES

Les doubles liaisons des composés carbonylés α,β -insaturés et des composés analogues porteurs d'un groupe électroattracteur (nitriles, sulfones et sulfoxydes, dérivés nitrés etc.) ont une orbitale basse vacante de niveau énergétique suffisamment bas pour subir aisément l'attaque de nucléophiles : ceux-ci peuvent être des nucléophiles où la charge est portée par un hétéroatome ou encore des nucléophiles carbonés (organométalliques, carbanions, énolates : voir § 7.9 et suivants). En ce qui concerne les nucléophiles hétéroatomiques, ce sont les réactions des amines et des thiols qui ont été le plus souvent envisagées [S13]. Elles ont été effectuées soit en présence de catalyseurs chiraux dans le cas des additions de thiols ou d'acide thiolacétique, soit sur des substrats porteurs de copules chirales.

Les additions conjuguées de thiols ou de MeCOSH aux α -énones, aux esters α,β -insaturés ou au nitrostyrène catalysées par des alcaloïdes du quinquina [S13, W06], même sous pression [ST03], conduisent aux adduits attendus avec une énantiosélectivité qui ne dépasse pas 75 %. L'emploi de la 4-hydroxy-2-anilino-méthyl-N-éthylpyrrolidine **7.38** comme catalyseur permet toutefois d'observer de meilleures énantiosélectivités [S13] (Figure 7.36).

L'addition conjuguée des thiols a été effectuée avec une bonne sélectivité à des substrats porteurs de copules chirales, notamment les acyloxazolidinones **7.39** dérivées de **1.121** (R=i.Pr) [MS01] et les lactones-acétals **1.36** (G*=menthyle) de Feringa [W05] (Figure 7.36). Les additions conjuguées d'amines sur ces derniers réactifs s'effectuent aisément [W05, LF01] ; la réduction des adduits par LAH conduit à des aminodiols et le traitement par MeOH en présence d'acide p.toluènesulfonique à des β -aminoesters porteurs d'une fonction acétal diméthylrique, précurseurs de β -lactames [LF01] (Figure 7.36). L'addition conjuguée d'amines primaires aux crotonates d'alcools chiraux **1.26** (R=Me) nécessite l'application de haute pression [S13, AM01] : les esters de (1R,2S,5R)-menthols substitués en position-8 **1.4** (R=Ph ou mieux p.C₆H₅OC₆H₄ ou 2-Np) se sont montrés très efficaces : l'attaque du nucléophile s'effectue du côté de la double liaison qui n'est pas masqué par le substituant aromatique (Figure 7.37). La réaction d'amidures cuprolithiens avec des esters insaturés d'alcools chiraux, ou mieux des sultames chiraux, conduit aux adduits 1,4 avec une excellente sélectivité : l'énantiomère (R) est ainsi formé alors que sous pression, l'action des amines conduit à l'énantiomère (S) [YA02] (Figure 7.37). L'extension de la réaction au 2,7-diène-1,9-dioate de (1R, 2S, 5R)-menthyle permet d'effectuer une cyclisation asymétrique par additions conjuguées séquentielles [SU03]. Les amidures lithiés s'additionnent également aux complexes de cyclopentadiènefer-carbonyle α,β -insaturés **E-7.40** : après coupure oxydante de la copule chirale par le brome, on a accès à des β -lactames avec un excellent excès diastéréo- et énantiomérique [D01, S13] (Figure 7.37). Les résultats obtenus s'interprètent par l'attaque de la face la moins encombrée de la double liaison de géométrie cisoïde

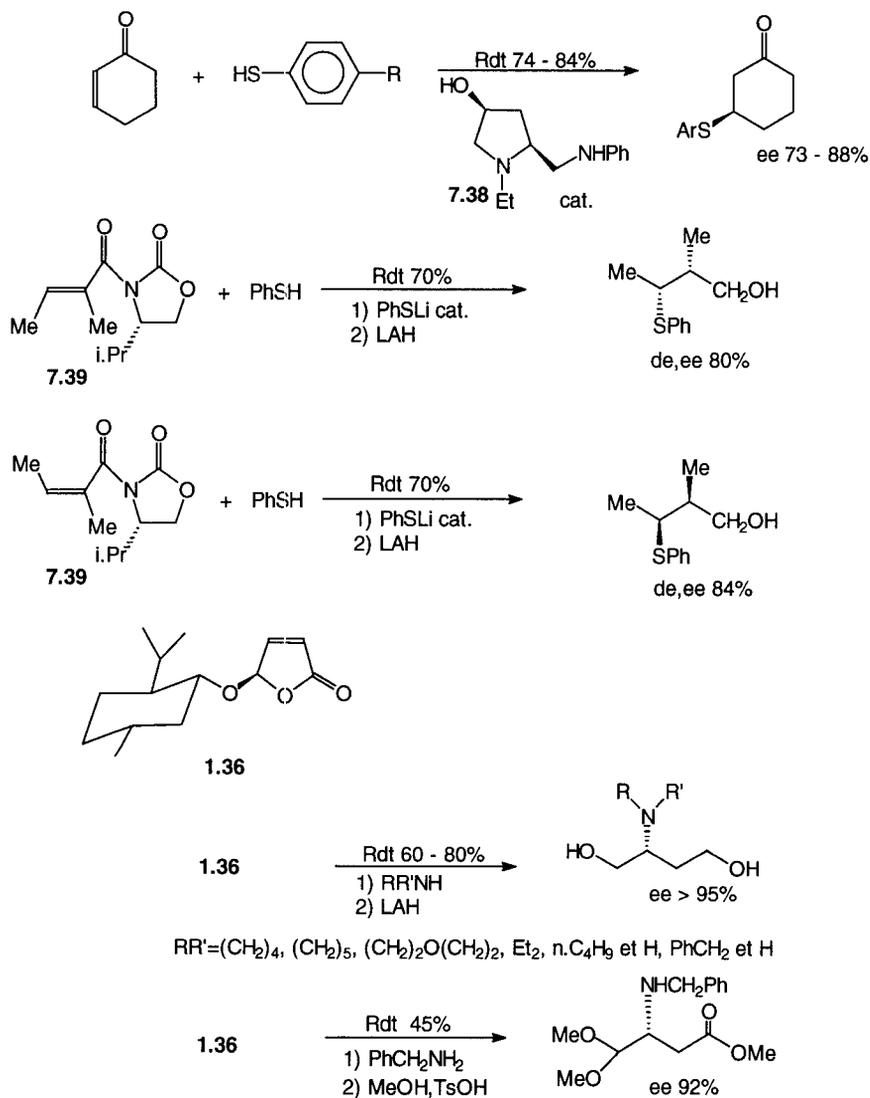


Figure 7.36.

(§ 7.9.2). Les additions d'amines ou d'amidures aux sulfoxydes ou aux sulfoxi-mines α,β -insaturés chiraux sont cependant peu sélectives, sauf dans le cas du sulfoxyde **7.41** à squelette bornanique [S13, SB07] (Figure 7.37). Des additions d'alcool benzylque aux oxazolidines **1.88** ont donné de bons résultats [BC02].

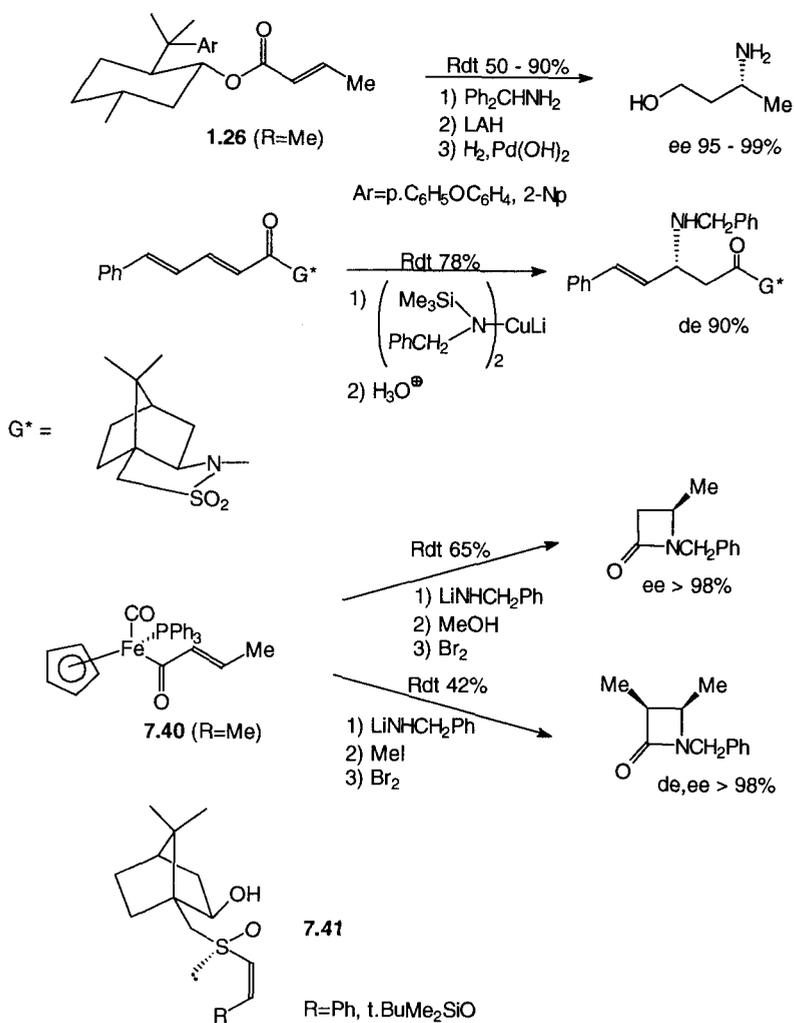


Figure 7.37.

7.9. ADDITION D'ORGANOMÉTALLIQUES AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES

Cette méthodologie recouvre des réactions extrêmement utilisées en synthèse organique [CS05c], si bien que de très nombreux travaux ont été effectués dans ce domaine, la chiralité étant introduite soit sur le nucléophile (organométalliques porteurs de ligands chiraux), soit sur l'électrophile. Comme dans le chapitre 6, les réactions des énolates, énamines, etc. seront abordées plus loin.

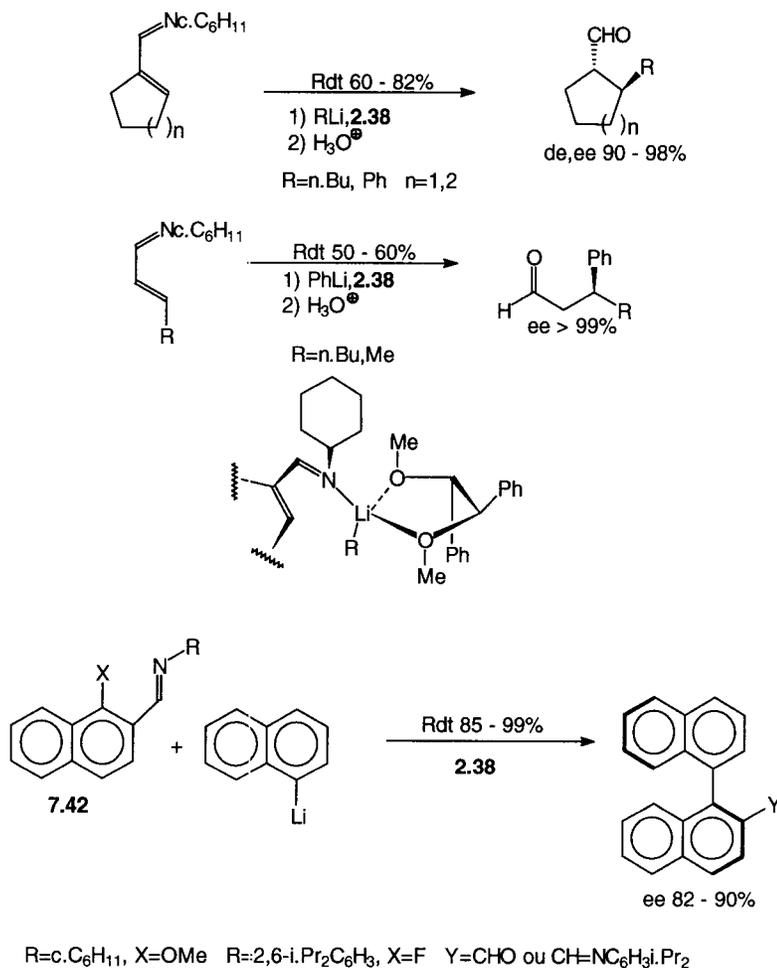


Figure 7.38.

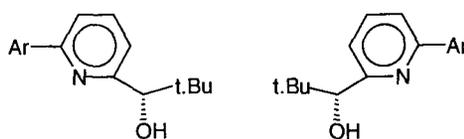
L'approche théorique de l'addition conjuguée de MeCu aux aldéhydes α, β -insaturés a été effectuée par Dorigo et Morokuma [DM07].

7.9.1. Réactions d'organométalliques porteurs de ligands chiraux

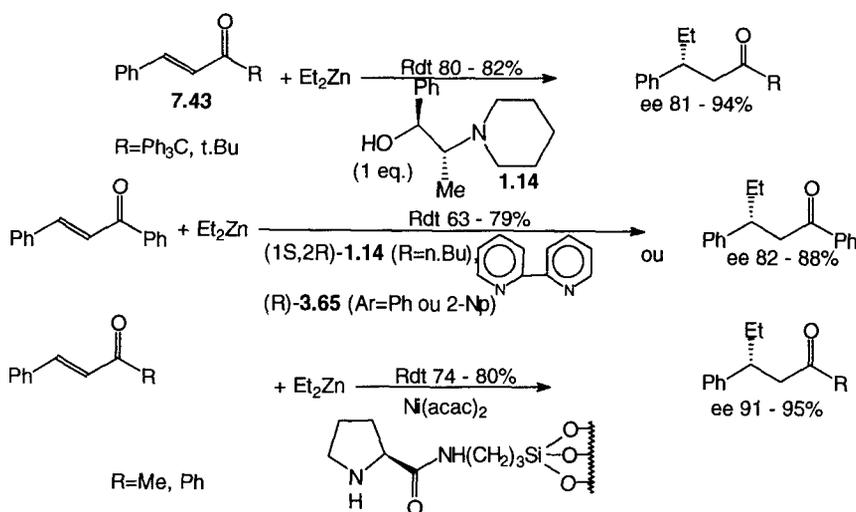
Koga et coll. [T01, TS02, TK02, RS04] ont mis au point l'addition conjuguée d'organolithiens à des imines α, β -insaturées en présence de diéthers chiraux : parmi ceux-ci **2.38** s'est montré le plus efficace lors de la réaction de *N*-cyclohexylimines avec le butyl- ou le phényllithium. Après hydrolyse, on obtient des aldéhydes α -substitués chiraux avec une excellente sélectivité (Figure 7.38). Celle-ci a été interprétée par la formation d'un complexe à partir duquel le groupe

n.Bu ou Ph est transféré du côté le plus accessible. Les mêmes auteurs ont utilisé ce ligand du lithium pour préparer des binaphtyles avec une bonne énantiosélectivité par addition-élimination de 1-NpLi à des 1-méthoxy- ou 1-fluoronaphtalènes-2-substitués par une imine encombrée **7.42** [SK09] (Figure 7.38).

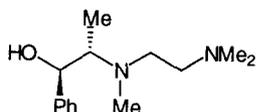
Les additions conjuguées d'organozinciques aux α -énones, effectuées en présence d'aminoalcools chiraux, donnent en général des résultats moyens [S13, JF02, JF03, BF04], même en présence de co-catalyseur au nickel. Toutefois, Soai et coll. [RS04] ont pu effectuer l'addition conjuguée de Et_2Zn à des α -énones **7.43** en présence de quantités stœchiométriques d'aminoalcool (1S, 2R)-**1.14** ($\text{NR}_2=\text{N}(\text{CH}_2)_5$). En présence d'un co-catalyseur au nickel et des aminoalcools (R)-**3.65**, ou encore de N,N-dibutylnoréphédrine (1S, 2R)-**1.14**

**3.65**

(R=n.Bu) et de 2,2-bipyridine, on peut effectuer cette même réaction sur la chalcone **7.43** (R=Ph) avec une sélectivité intéressante [RS04, T01, BE02]. Récemment, il a été montré que l'emploi de l'acétylacétonate de nickel ligandé à un amide de la proline **1.66** (R=CONH(CH₂)₃SiO) greffé sur silice comme catalyseur permet d'effectuer cette addition conjuguée avec un excellent excès énantiomérique [CI03] (Figure 7.39).

**Figure 7.39.**

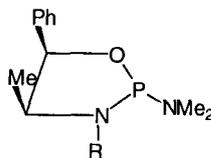
Ce sont les réactions des organocuprates qui ont fait l'objet du plus grand nombre de travaux [RS04, S13, T01]. Des hétéroorganocuprates formés *in situ* soit par action d'un alcoolate lithien ou magnésien d'aminoolcool chiral sur CuI puis addition de RLi ou RMgX, soit par action d'un amidure lithien chiral sur un organocuvreux RCu, réagissent avec les α -énones pour conduire aux adduits 1,4 résultant du seul transfert du groupe carboné R (Figure 7.40). Dans la plupart des cas, de médiocres énantiosélectivités ont été observées. Cependant Leyendecker et coll. et Corey et coll. [RS04, T01], qui ont respectivement préconisé comme aminoalcools le (S)-N-méthylprolinol **2.45** (R=H) et le composé **2.58**, ont effec-

**2.58**

tué des additions conjuguées d'alcoycuprates à la chalcone **7.43** (R=Ph) et à la cyclohex-2-énone avec d'excellentes énantiosélectivités (Figure 7.40). En présence d'aminoolcools à squelette bornanique, **2.59** (X=S ou NMe), Tanaka et coll. [TS03, TU01, TM05] ont obtenu les deux énantiomères de la muscone, selon la configuration de l'aminoolcool utilisé, par addition du méthylhétérocuprate correspondant à la E-cyclopentadéc-2-énone (Figure 7.40). Corey a proposé l'approche **7.44** pour interpréter les stéréosélectivités observées.

Ce sont également des dérivés de la (S)-proline **1.66** (R=CH₂OMe ou CH₂OEt) qui, en tant que ligands azotés d'hétérocuprates, ont permis à Dieter et coll. [RS04, S13] et à Quinkert et coll. [QM01] d'effectuer l'addition conjuguée de méthyl- ou d'isopropénylcuprate à des 2-cyclénones avec de bons excès énantiomériques : le sel de cuivre utilisé pour former l'organocuvreux intermédiaire doit être CuSCN et les conditions expérimentales sont très précises (Figure 7.41). Rossiter et coll. [RS04, RE01] ont préconisé l'emploi d'une diamine linéaire **2.60** pour le même type de réaction ; la formation de l'hétérocuprate s'effectue alors en présence de CuI (Figure 7.41).

Des ligands chiraux ont été également introduits sur les homocuprates lithiens : parmi ceux-ci, les dérivés de la proline **7.45**, une aminophosphine obtenue par acylation de **1.66** (R=CH₂PPh₂), et le phosphonamide **2.61** (R=i.Pr) ont conduit à d'intéressants résultats [RS04, AM03, KK06].

**2.61**

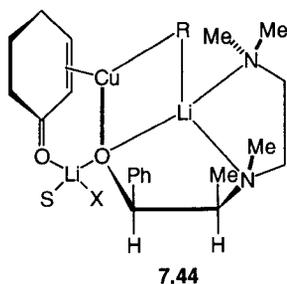
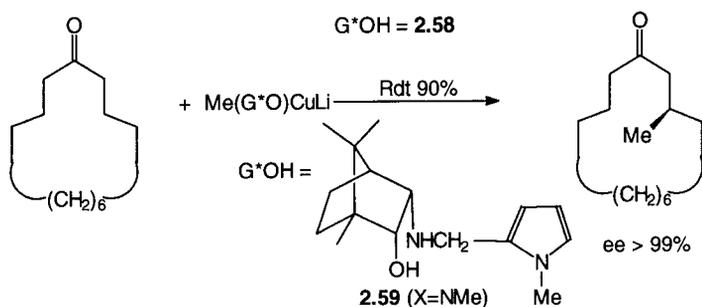
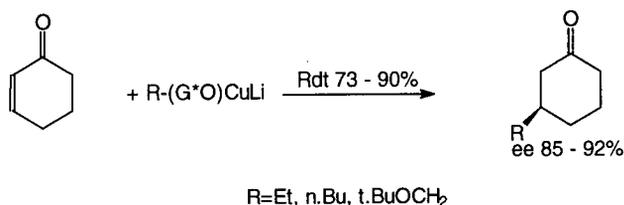
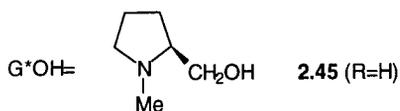
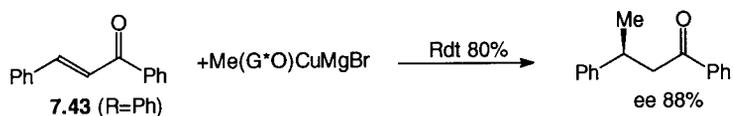


Figure 7.40.

7.9.2. Réactions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales

De nombreux exemples d'additions conjuguées d'organométalliques à des substrats chiraux ont été décrits, la copule chirale étant introduite sur le groupe électroattracteur ou sur un carbone voisin.

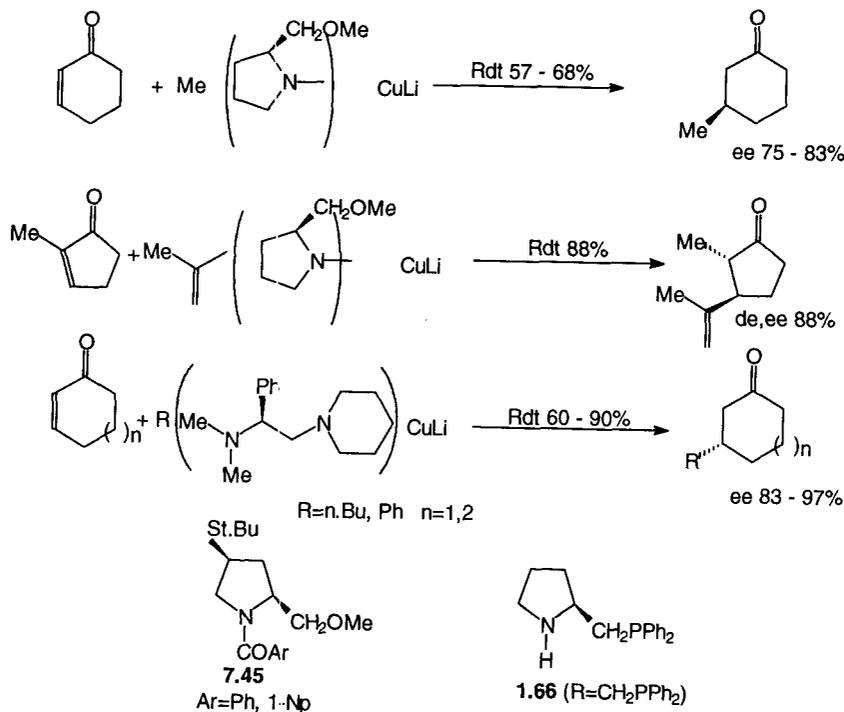


Figure 7.41.

7.9.2.1. Réactions avec des aldéhydes ou des cétones α,β -insaturés et leurs dérivés

Koga et coll. [TK02, CS02, S13, RS04] ont effectué des additions conjuguées d'organomagnésiens à des aldimines α,β -insaturées dérivées d' α -aminoesters chiraux : les meilleurs résultats ont été obtenus à partir d'imines de l'ester t.butylique de la t.leucine **7.46** et **7.47** (Figure 7.42). Le processus met en jeu un intermédiaire chélaté **7.48** qui transfère le groupe R de l'organomagnésien du côté le moins encombré. L'énolate intermédiaire peut être piégé par un agent alkylant, conduisant ainsi sélectivement aux aldéhydes α,β -disubstitués [RS04]. L'addition de lithiens à des aldimines chirales à squelette 1-naphtyle **7.49** conduit également à des aldéhydes α -chiraux avec une très bonne sélectivité [RS04] (Figure 7.42).

Les organolithiens s'additionnent à la double liaison des acyl complexes de cyclopentadiènefercarbonyle α,β -insaturés **7.40** de géométrie E [D01, RS04]. Les isomères Z sont déprotonés par les organolithiens, sauf si le groupe R ne s'y prête pas. L'énolate formé par addition conjuguée peut être soit protoné, soit alkylé par un halogénure d'alkyle : les deux groupes sont introduits sur la même face du complexe, opposée au groupe phényle du ligand PPh₃. Après coupure oxydante de la copule chirale, on a ainsi accès à des dérivés d'acides α,β -dialkylés avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité (Figure 7.43).

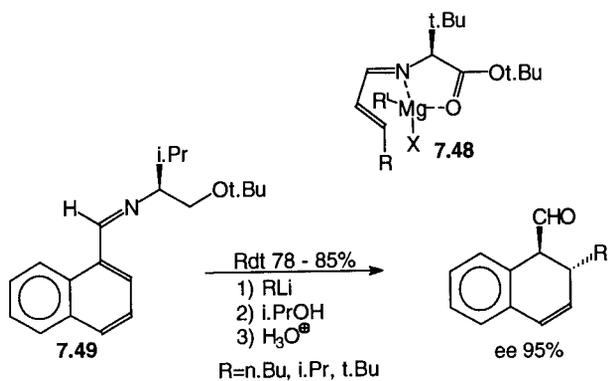
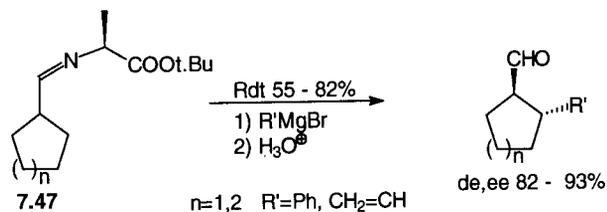
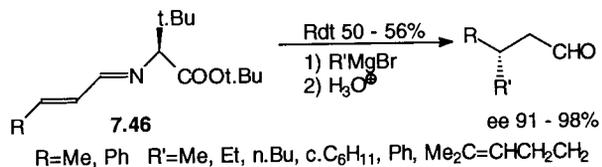


Figure 7.42.

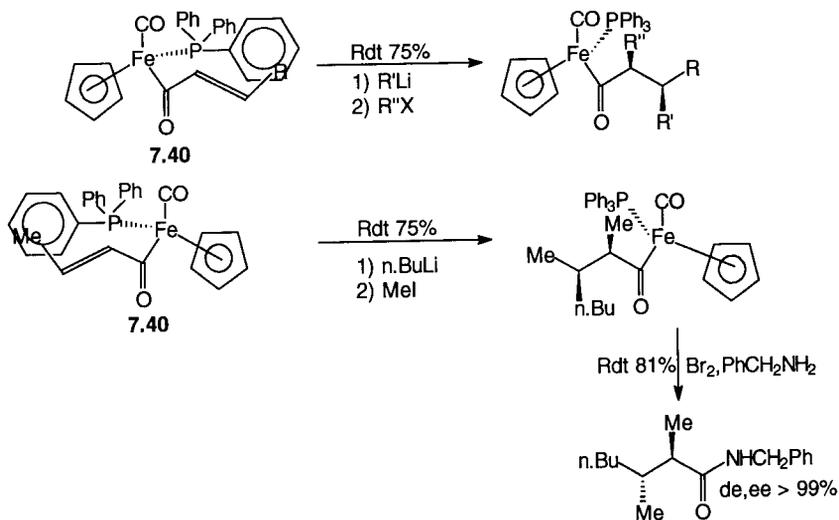


Figure 7.43.

Les acétals et les cétales α,β -insaturés réagissent avec les organoaluminiques ou avec les organocuivreux en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Les réactions des acétals avec Me_3Al ou les alkylcuivreux ne sont pas très régiosélectives ; par contre celles des cétales le sont, tout comme les réactions des acétals avec les aryl- et les alcénylcuivreux. Si on effectue la réaction en ajoutant un bon ligand du cuivre, tel que PBu_3 , on obtient alors, après hydrolyse de l'éther d'énol formé, des composés carbonylés β -substitués avec une excellente régio- et énantiosélectivité. Les acétals les plus efficaces sont ceux des butane-2,3-diols ou du N,N'-tétraméthyltartramide [A04, AM02, S13, RS04] (Figure 7.44). Il faut souligner que les réactions des acétals dérivés du tartramide avec Me_3Al , bien que peu régiosélectives (85-15 à 70-30), conduisent aux β -méthylaldéhydes avec une très bonne énantiosélectivité ($\geq 93\%$). La coupure des acétals s'effectue comme dans les autres cas (§ 6.1.3 et 6.6.3) : l'oxygène voisin du carbone porteur du substituant axial se coordine à l'acide de Lewis : dans le cas des organocuivreux **7.50**, l'organométallique attaque l'autre face de la double liaison, tandis que le groupe méthyl de Me_3Al **7.51** est transféré sur la face où s'effectue la coordination (Figure 7.44). La réaction de cuprates avec des oxazolidines α,β -insaturées dérivées de l'éphédrine a également été effectuée : à côté de résultats décevants et difficiles à contrôler, la réaction du diméthylcuprate de lithium sur une oxazolidine dérivée du cinnamaldéhyde $\text{PhCH}=\text{CHCHO}$ a conduit à un 3-phénylbutanal avec un ee de 80 % [BB01, RS04].

La présence d'un groupe acétal chiral au voisinage de la double liaison d'une α -énone prochirale influence peu la sélectivité de l'addition conjuguée. Par contre, la présence d'une oxazolidine en position-4 permet d'effectuer l'addition conjuguée de cuprolithiens sur **1.88**, en présence de Me_3SiCl avec une bonne stéréosélectivité [CP01] : la copule chirale est coupée par transcétalisation (Figure 7.44). Dans le cas des aldéhydes ($\text{R}=\text{H}$), il faut au préalable effectuer une réduction par LAH et protéger l'alcool sous forme d'éther benzylique. L'introduction d'un groupe amine chiral sur des 2-cyclénones **7.52** a permis à Tamura et coll. [TW02, TW03] d'effectuer à -90°C des additions conjuguées de dialkylcuprates extrêmement sélectives : le produit final, formé par addition-élimination, est une 2-méthylèneécétone-3-alkylée. En série acyclique, les résultats sont moins intéressants (Figure 7.44). La présence de LiBr augmente la sélectivité de la réaction qui est interprétée par l'attaque de l'organométallique sur la face la plus dégagée d'un chélate préformé **7.53**.

7.9.2.2. Réactions avec des dérivés d'acides carboxyliques α,β -insaturés

L'addition conjuguée d'organométalliques aux esters E- α,β -éthyléniques **1.26** d'alcools chiraux est effectuée le plus souvent par action de $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ ou de $\text{RCNLiCu} \cdot \text{BF}_3$, éventuellement en présence de $n\text{-Bu}_3\text{P}$ destiné à stabiliser le réactif. D'excellents excès énantiomériques ont ainsi été observés lors de la synthèse d'acides β,β -disubstitués obtenus après hydrolyse de la copule chirale. L'attaque de l'organométallique s'effectue du côté le moins encombré du complexe ester- BF_3 , dont la conformation privilégiée est alors *s-trans* [S13, SS07, LS02, O01,

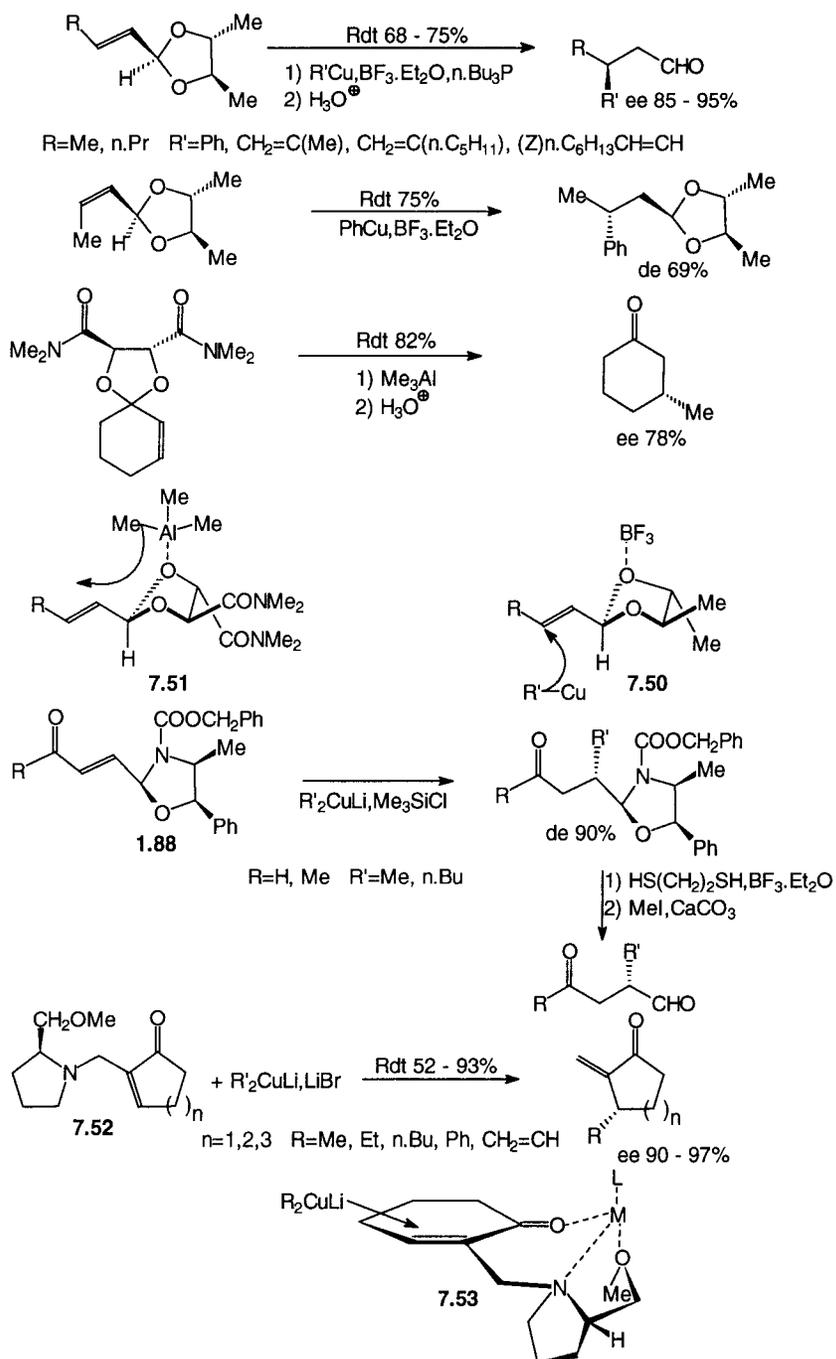


Figure 7.44.

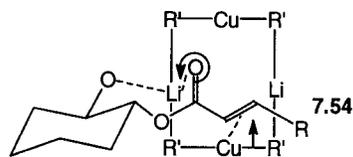
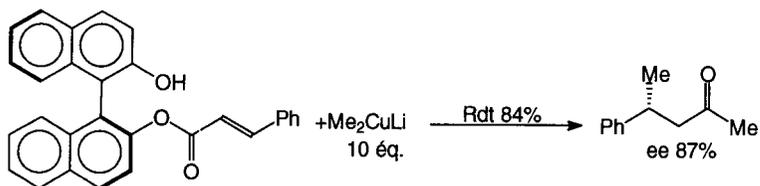
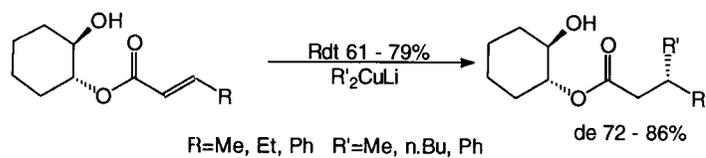
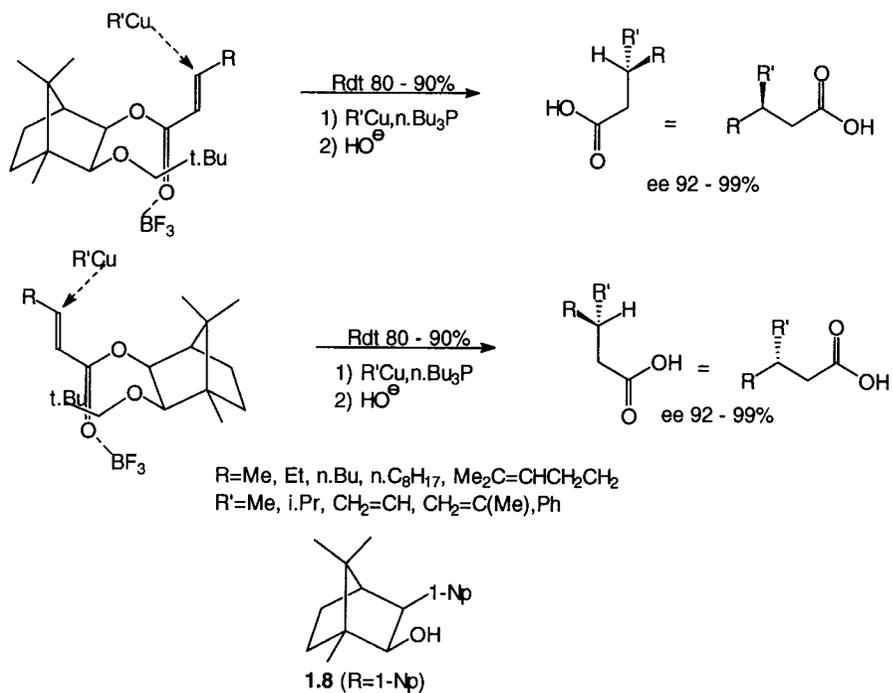


Figure 7.45.

W05] : de ce fait, selon la configuration de la copule chirale, on peut avoir accès aux énantiomères (R) ou (S). Deux séries d'exemples sont portés Figure 7.45, la copule chirale dérivant de chaque énantiomère de **1.13** (R=CH₂t.Bu). Des résultats tout aussi intéressants ont été obtenus avec les esters **1.26** (R=Me, Et, i.Pr, Ph) dérivés des alcools **1.4** (R=Ph), **1.5**, **1.8** (R=1-Np) **1.10**, **1.15** et **1.16** ; les esters d'acides α,β -éthyléniques de géométrie Z donnent cependant de moins bonnes sélectivités.

Des monoesters de diols chiraux ont été également utilisés : les réactifs cuprolithiens ou cupromagnésiens conduisent aux adduits 1,4 avec une très bonne sélectivité, que le diol chiral, soit le (1R, 2R)-1,2-cyclohexanediol **1.38** [RS04, FS01] ou le (R)- ou le (S)-binaphtol **1.47** [RS04, FT01] ; dans ce dernier cas, seul Me₂CuLi en large excès dans l'éther-toluène conduit à la méthylcétone β -disubstituée chirale avec une sélectivité intéressante (Figure 7.45). Ces résultats ont été interprétés par la coordination préalable du carbonyle de l'ester sur un alcoolate formé à partir du cluster du cuprate **7.54** et transfert du reste alkyle le plus proche de la double liaison sur la face opposée (Figure 7.45). Récemment, des auteurs chinois ont proposé d'utiliser des esters α,β -éthyléniques de désoxy-sucres, sur lesquels les réactions d'addition conjuguée de cupromagnésiens présentent des sélectivités prometteuses [HC01].

La chiralité peut être introduite au voisinage de la fonction ester : ainsi Alexakis et coll. [AM02, AS01, AS02, RS04, S13] ont effectué des additions conjuguées de cuprolithiens sur des oxazolidines, ou mieux des imidazolidines chirales de l'o.formylcinnamate d'éthyle **7.55** ; Mukaiyama et Asami [N01, RS04, S13] ont additionné des cupromagnésiens à un aminal chiral d'un γ -aldéhydoester α,β -insaturé **7.56**, tandis que Scolastico et coll. [BC02, S13, RS04] ont effectué la même réaction après avoir transformé l'aldéhyde en oxazolidine dérivée de l'éphédrine **7.57** : toutes ces réactions s'effectuent dans la plupart des cas avec une excellente sélectivité (Figure 7.46) : la copule chirale peut être clivée par hydrolyse ou transcétalisation par HS(CH₂)₂SH. Lors des réactions effectuées avec les dérivés **7.55** et des analogues, la configuration de l'auxiliaire chiral détermine l'induction asymétrique *via* un état de transition chélaté ou non chélaté selon l'accessibilité des hétéroatomes de la copule chirale [AS01].

A partir de 1,3-dioxann-4-ones **1.114** (R=t.Bu) aisément préparées à partir de l'acide (R)-3-hydroxybutyrique, Seebach et coll. ont préparé des composés α,β -insaturés **7.58** où la chiralité n'existe plus que sur l'atome de carbone en position-2 : ils peuvent donc être considérés comme des auxiliaires chiraux. L'addition conjuguée de cuprolithiens sur ces composés est particulièrement stéréosélective ; après traitement acide, les acides β -hydroxylés β,β -dialkylés ou α,β,β -trialkylés chiraux sont ainsi obtenus avec un excellent excès énantiomérique [S01, S13, AS05] (Figure 7.46).

Des amides ou des imides α,β -insaturés porteurs de copules chirales peuvent également subir des additions conjuguées d'organométalliques : ce sont des dérivés d'aminoalcools qui ont conduit aux résultats les plus intéressants. Mukaiyama et coll. [RS04, S13, N01] ont effectué des additions conjuguées

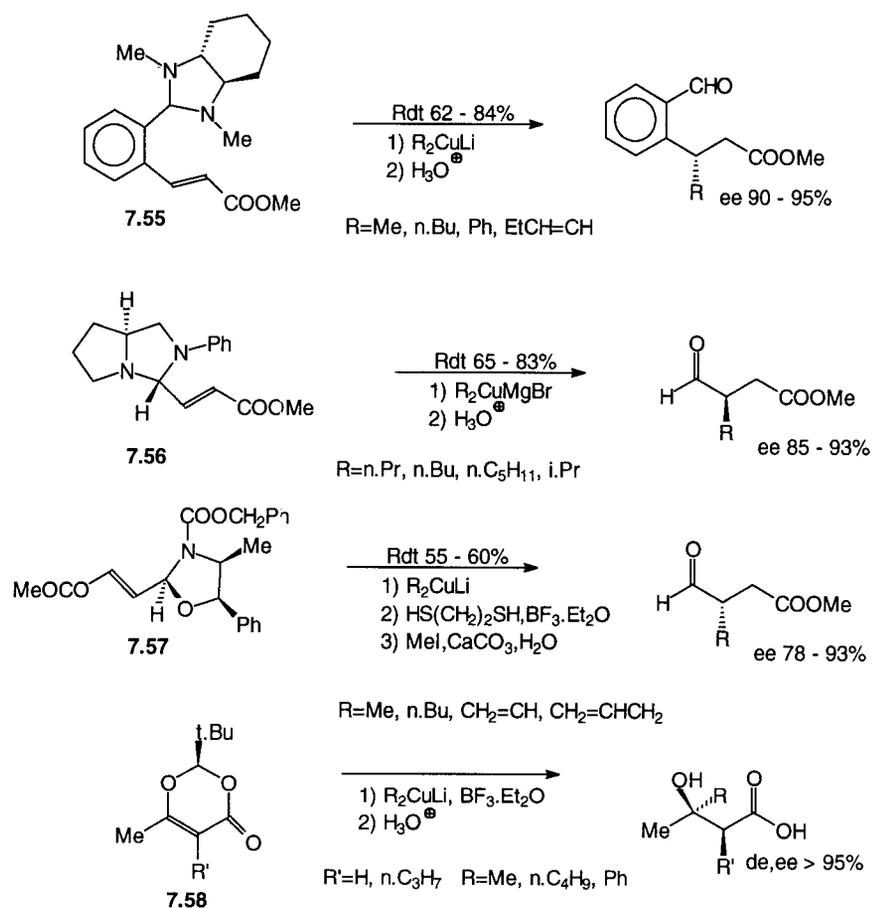


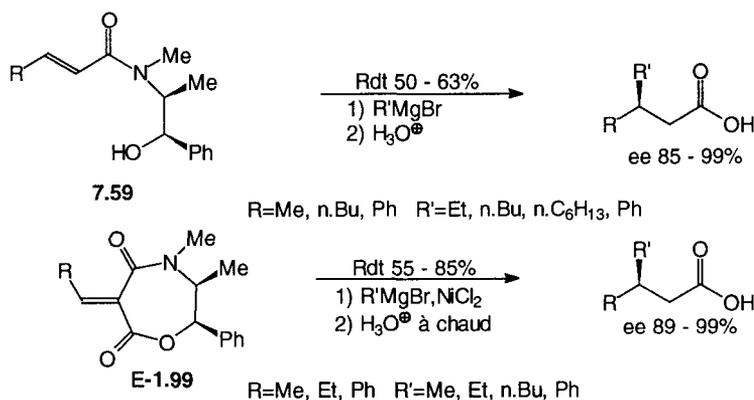
Figure 7.46.

d'organomagnésiens en excès soit sur des amides α,β -insaturés de l'éphédrine **7.59**, soit sur les oxazépines **1.99** formées par action de malonates sur l'éphédrine **1.64** ($R=Me$) puis condensation avec les aldéhydes ; avec ces derniers composés, la réaction nécessite la catalyse par $NiCl_2$. Après hydrolyse acide, des acides β,β -disubstitués sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques (Figure 7.47). Une limitation de la méthode aux oxazépines est la formation de deux diastéréoisomères lors de leur préparation et la nécessité de les séparer. Les cinnamamides du (R)- et (S)-2-aminobutanol ont conduit à des résultats tout aussi intéressants [TB02], tout comme l'analogue **7.60** dérivé du (S)-prolinol **1.66**, à condition que la fonction alcool soit tertiaire ($R=CMe_2OH$) et que la réaction soit effectuée en présence d'amine tertiaire [RS04, CS02, S13] (Figure 7.47). Ces résultats sont interprétés par la formation d'un complexe rigidifié **7.61** qui transfère le groupe R' de l'organomagnésien du côté le moins encombré (Figure 7.47). L'addition conjuguée de magnésiens saturés ou viny-

liques à l'amide **7.62** s'effectue avec une bonne régio- et énantiosélectivité en présence de ZnBr_2 [RS04, SH04] : par action d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium, on coupe la copule chirale et on forme ainsi l'oxime de 3-alkylcyclohexanones avec un bon excès énantiomérique. La réaction n'est toutefois pas régiosélective avec PhMgBr ou $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ (Figure 7.47).

Hruby et coll. [BW04] ont effectué à 0°C l'addition conjuguée d'un cupromagnésien à une acyloxazolidinone α,β -insaturée **7.85** ($\text{R}=\text{3-indolyl}$) dérivée de **1.121** ($\text{R}=\text{Ph}$) et de son énantiomère ; le piégeage de l'énolate formé par le NBS à -78°C conduit au bromure *syn* précurseur d'acides, avec une bonne sélectivité (Figure 7.47).

Les acylsultames α,β -insaturés chiraux **7.63** subissent également l'addition conjuguée d'organométalliques avec une très bonne sélectivité [O01, S13, RS04]. Selon les substituants de la double liaison et la nature de l'organométallique, le groupe R' est introduit sur l'une ou l'autre face de la double liaison prochirale. Les organomagnésiens sont introduits sur la face la moins encombrée opposée au squelette carboné de l'auxiliaire d'un complexe chélaté **7.64** : le diastéréoisomère prédominant, purifié par cristallisation fractionnée, conduit par hydrolyse ménagée à l'acide correspondant énantiomériquement pur. L'énolate intermédiaire, chélaté, peut être piégé par MeI sur la face la plus dégagée et conduire ainsi, après cristallisation puis hydrolyse, à l'acide α,β -dialkylé **7.65**. Les organocuvireux, en présence de $n\text{-Bu}_3\text{P}$ et de EtAlCl_2 , conduisent aux mêmes diastéréoisomères avec la même sélectivité, également *via* un état de transition chélaté [O01]. Quand les groupes R ou R' sont des groupes SiPhMe_2 , on peut par un traitement approprié, les transformer avec rétention de configuration en alcools correspondants [O01, S13]. La réaction des organométalliques avec des sultames α,β -insaturés α -substitués **7.66** suit un cours différent selon qu'on utilise un organomagnésien ou un cuprolithien : les organomagnésiens conduisent préférentiellement, après hydrolyse, aux acides de même configuration que **7.65**, *via* un complexe chélaté analogue à **7.64**. Par contre, les cuprolithiens ou les cupromagnésiens donnent, *via* les adduits **7.67** résultant de l'attaque



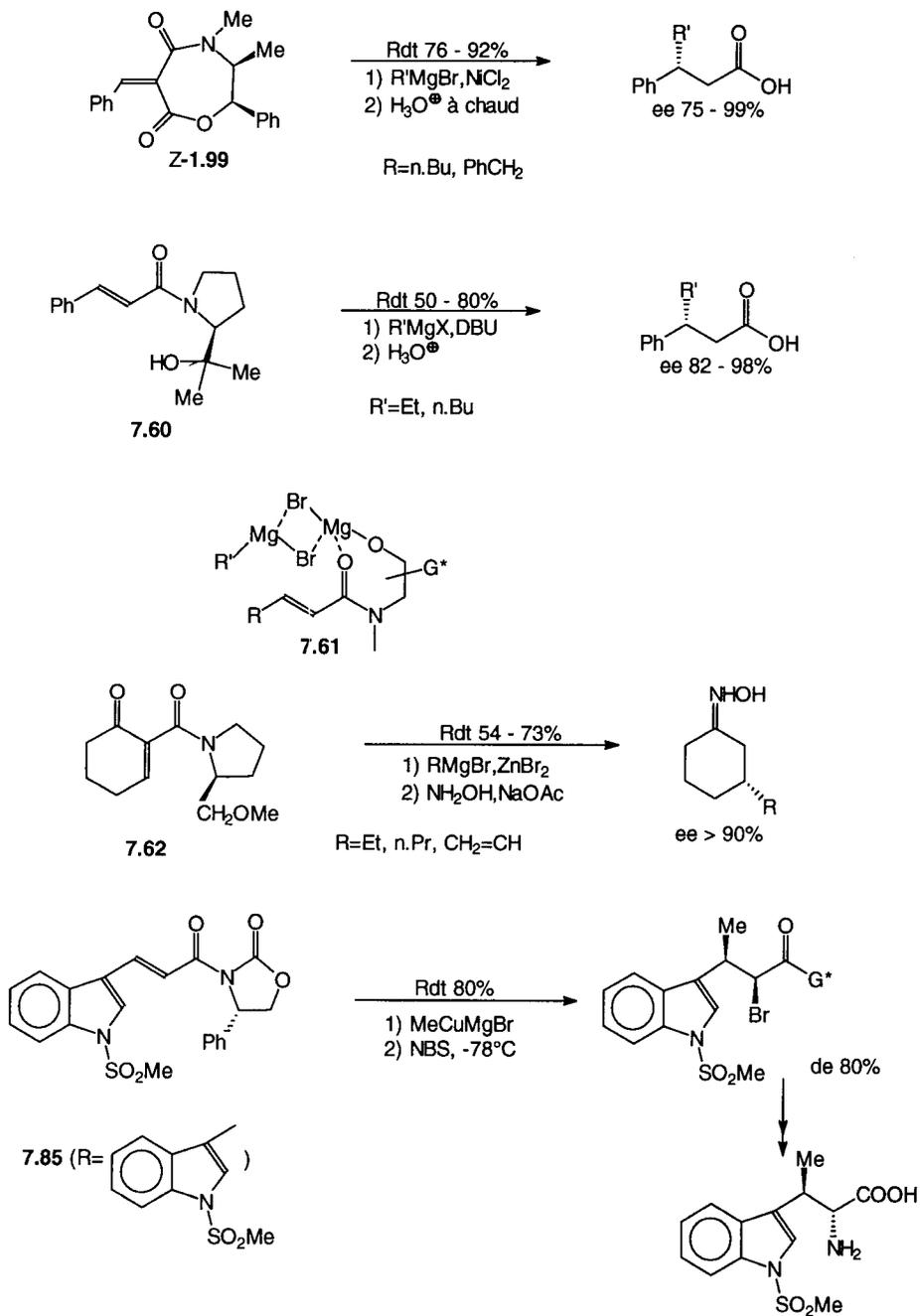


Figure 7.47.

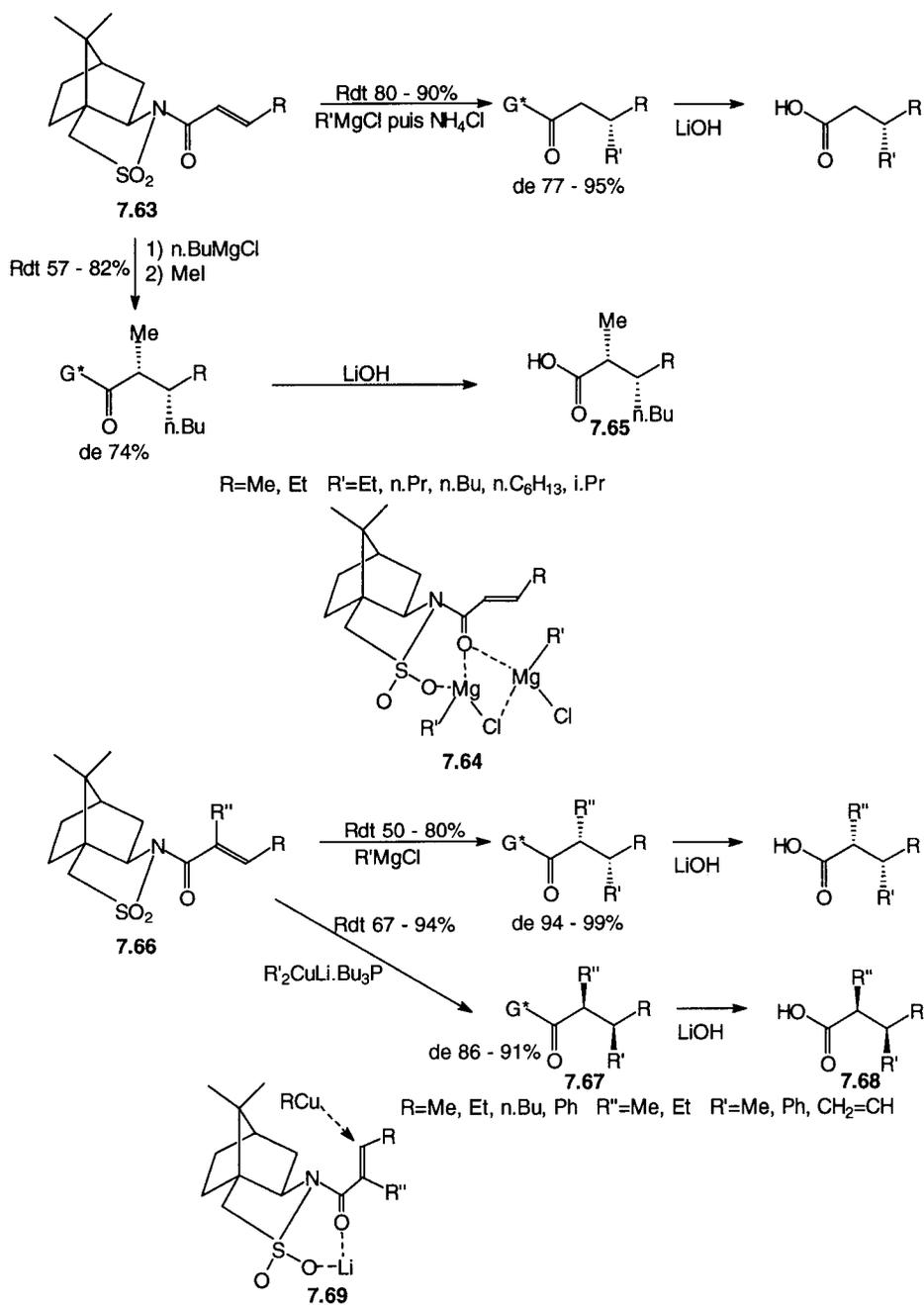


Figure 7.48.

de l'autre face de la double liaison, les acides énantiomères **7.68** [O01, OK03]. Ces résultats ont été interprétés par l'intervention de la tension allylique A(1,3) : celle-ci est insuffisante pour rompre le chélate magnésien, mais, dans le cas du cuprolithien, elle provoque la formation du conformère **7.69** qui est attaqué par sa face la moins encombrée [S13] (Figure 7.48).

Les vinyloxazolines **1.92** (Y=RCH=CH) ou **1.93** (R=RCH=CH, R'=H ou Me) mises au point par Meyers et coll. [LM01, S13, RS04] subissent l'addition conjuguée de la plupart des organolithiens avec une excellente sélectivité : après hydrolyse, ces adduits conduisent à des acides β -ramifiés avec une excellente énantiosélectivité (Figure 7.49). L'adduit lithié peut, comme précédemment, être alkylé par MeI, ce qui donne accès aux acides α,β -dialkylés chiraux **7.70** avec une très bonne sélectivité [RS04] (Figure 7.49). Ces résultats sont interprétés par la formation d'un complexe chélaté **7.71**, qui est attaqué du côté le plus dégagé (Figure 7.49). Une méthode plus douce de coupure de la copule chirale a été mise au point : la quaternisation de l'azote de l'adduit par MeOTf, suivie de réduction par NaBH₄ puis traitement acide, conduit aux aldéhydes β -alkylés avec une excellente énantiosélectivité à partir du précurseur **1.93** (R=RCH=CH, R'=Me) [MS02]. L'organolithien, chélaté à l'oxazoline, attaque la double liaison du côté opposé au substituant volumineux.

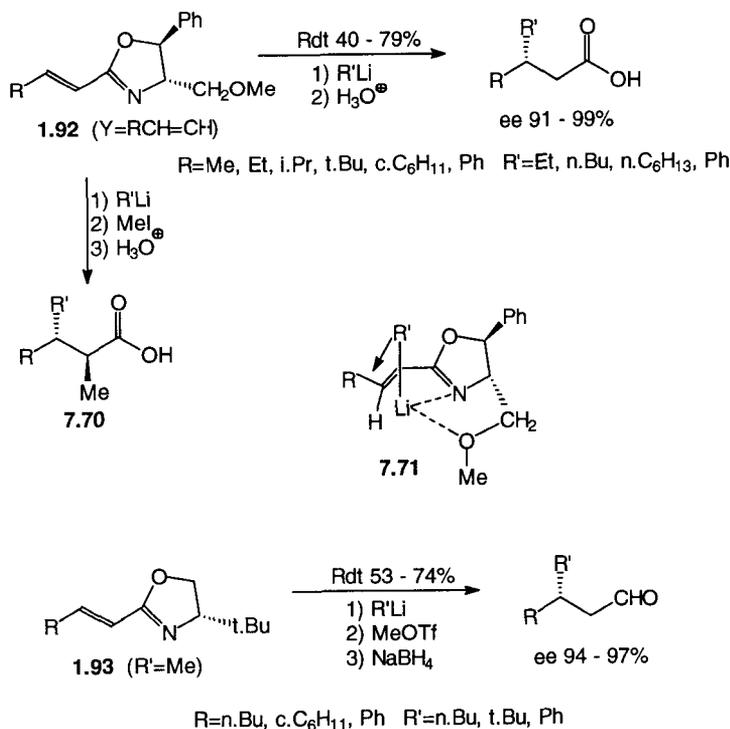


Figure 7.49.

Les α - et β -naphtyloxazolines chirales **1.92** (Y=1-et 2-Np) subissent l'addition conjuguée des organolithiens : l'azaénolate ainsi formé peut être protoné ou piégé par un électrophile pour donner, après coupure réductrice de la copule chirale, des aldéhydes substitués [RS04, S13] (Figure 7.50). La méthode a été appliquée à la synthèse de nombreux alcaloïdes [RS04, RM02]. L'attaque de l'organolithien s'effectue, comme précédemment, sur la face opposée au substituant CH_2OMe de la copule chirale. La protonation par CF_3COOH s'effectue sur la même face ; par contre l'alkylation a lieu sur la face opposée, si bien que la stéréochimie relative des groupes R et CHO est soit *trans*, soit *cis* selon le cas [RS04] (Figure 7.50). Les α -naphtyloxazolines **1.93** (R=1-Np) réagissent de façon identique [RS04].

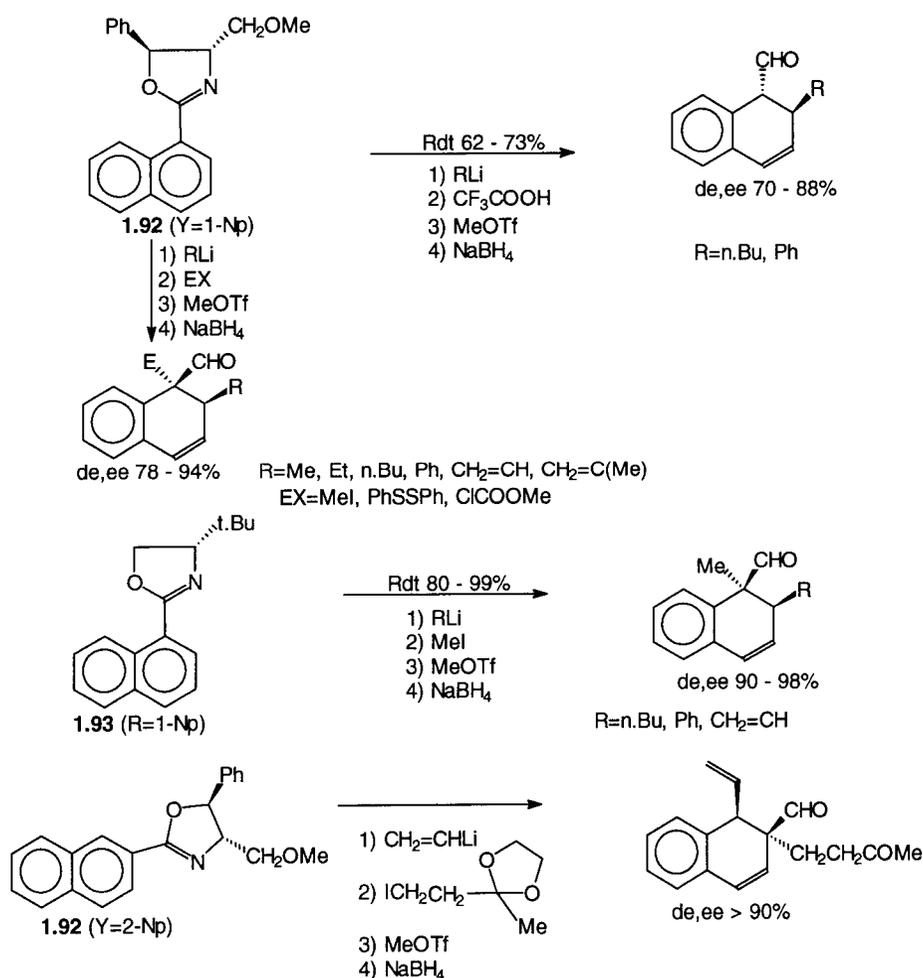


Figure 7.50.

L'addition d'organomagnésiens aromatiques à des 1-méthoxy-2-naphtyloxazolines chirales **7.72** ou à des analogues monocycliques **7.73** est une voie d'accès aux binaphtyles ou aux biphényles substitués chiraux avec une très bonne sélectivité : celle-ci dépend du substituant R présent sur le magnésien, selon qu'il est ou non apte à chélater le métal à l'état de transition [RS04, LM01] (Figure 7.51) : le mécanisme de la réaction est une addition-élimination. Lors de la synthèse de biphényles, il est nécessaire d'introduire sur le réactif **7.73** ou sur l'organomagnésien un ou plusieurs substituants OMe pour observer une sélectivité intéressante en faveur de l'isomère (S). Cependant, si le substituant en *o'*. de l'organomagnésien est apte à chélater le métal (R=CH₂OH), l'autre stéréoisomère est formé et le rendement de la réaction est médiocre [RS04]. Des observations analogues ont été faites lors des réactions d'oxazolines dérivées de **1.93** (R=H ou Me) [MM07] : Meyers et coll. ont montré que la meilleure sélectivité est alors observée avec le magnésien **7.74** (R=CH₂OSiMe₂t.Bu) (Figure 7.51). Dans tous les cas, la coupure de la copule chirale doit s'effectuer dans des conditions suffisamment douces pour ne pas racémiser le biaryle ainsi formé [RS04]. Cette réaction a également été effectuée par Cram et Wilson [RS04] qui ont introduit la chiralité non plus sur l'oxazoline mais sur le groupe alcoxy : les composés **1.49** dérivés de la quinine ou de la quinidine **3.1** et **3.2** ont conduit à de bonnes énantiosélectivités mais les rendements chimiques sont faibles.

Meyers et Snyder [MS06] ont examiné l'addition conjuguée des cuprates aux lactames chiraux insaturés **1.98** (R''=COOCH₂Ph) et ont observé que seuls les cyanocuprates donnent des réactions sélectives : après hydrogénéolyse, réduction par AlH₃ suivie d'une nouvelle hydrogénéolyse pour couper le substituant chiral de l'azote, on a accès à des pyrrolidines 2,3-dialkylées chirales **7.75** avec une sélectivité intéressante (Figure 7.52).

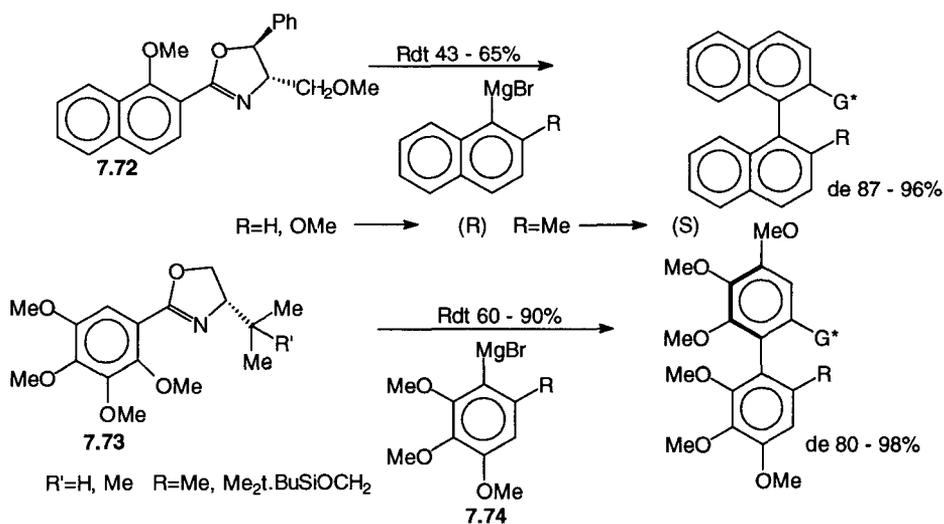


Figure 7.51.

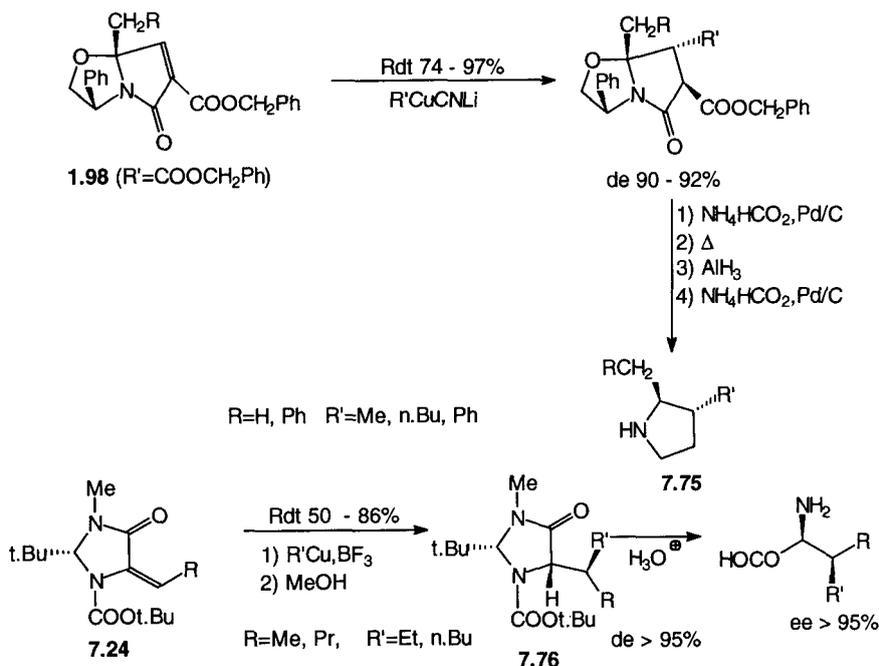
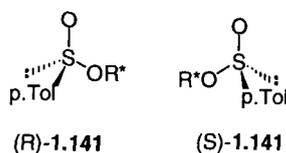


Figure 7.52.

Les imidazolidinones **7.24** subissent l'addition stéréosélective de RCu.BF_3 : cette addition et la protonation s'effectuent sur la face de la molécule opposée au groupe t.Bu ; les adduits **7.76** sont formés avec une excellente sélectivité ; après hydrolyse de la copule chirale on obtient les aminoacides correspondants [SB09] (Figure 7.52).

7.9.2.3. Réactions avec des sulfoxydes et des sulfones α,β -insaturés

La réaction des organométalliques avec les sulfoxydes α,β -insaturés pose problème, en raison de la possibilité de déprotonation parasite en position α . Posner et coll. ont donc envisagé d'effectuer ces réactions sur des sulfoxydes α,β -insaturés chiraux porteurs d'un groupe carbonyle en α , aisément accessibles à partir du *p*.toluènesulfinate de menthyle **1.141** [P03, P04, RS04, S13]. En série linéaire, les réactions effectuées à partir de **1.142** donnent des résultats médiocres [P03].



Par contre, en série cyclique, des résultats remarquables ont été obtenus par le groupe de Posner, tant à partir de cyclénones **1.143** ($X=CH_2$) que des lactones α,β -insaturées **1.143** ($X=O$). La réaction des cyclénones **1.143** ($X=CH_2$) avec les organomagnésiens en présence de $ZnBr_2$ ou les triisopropoxyalkyltitanes, suivie de désulfuration par l'amalgame d'aluminium ou le nickel de Raney, conduit à des 3-alkylcyclanones avec un excès énantiomérique élevé [P03, P04] (Figure 7.53). Si la réaction est effectuée avec un dialkylmagnésien, l'autre énantiomère est obtenu [P03, P04, RS04, S13] (Figure 7.53). Ces résultats sont interprétés en tenant compte de la conformation privilégiée du sulfoxyde en fonction des conditions réactionnelles : si le métal a une acidité de Lewis suffisante, le carbonyle et le groupe S-O forment un chélate **7.77** ($ZnBr_2$ ou $RTi(Oi.Pr)_3$) tandis que, en l'absence de chélation (R_2Mg), c'est la conformation **7.78** qui est privilégiée : dans les deux cas, le groupe R de l'organométallique est introduit du côté opposé au substituant volumineux porté par le soufre. Afin d'améliorer la sélectivité lorsqu'un chélate est impliqué, Posner et coll. ont suggéré d'effectuer la réaction dans le 2,5-diméthyltétrahydrofurane, moins basique que le THF [RS04, P04]. Des résultats analogues sont obtenus avec les lactones **1.143** ($X=O$, $n=1$ ou 2) (Figure 7.53). En utilisant les cuprolithiens, la méthode permet d'obtenir des cyclanones 3,3-disubstituées **7.79** avec un excellent excès énantiomérique [N01, P04] (Figure 7.53). L'introduction de l'équivalent d'un groupe CH_2OH peut être menée à bien par addition conjuguée de $PhCH_2OCH_2OCH_2Li$; la réaction s'effectue alors sans chélation. Les énolates intermédiaires peuvent être alkylés sélectivement. Ces méthodes ont été appliquées à la synthèse de produits naturels, notamment de l'cestrone [P04, RS04]. Des additions conjuguées d'organométalliques sur une sulfoximine α,β -insaturée chirale dérivée de l'éphédrine **1.147** ont été effectuées avec une bonne sélectivité [P05].

La chiralité peut également être introduite sur une autre partie de la molécule : des additions d'organométalliques à une α -triéthylsilylsulfone α,β -éthylénique porteuse en β d'un groupement acétal chiral **7.80** ont été effectuées par Isobe et coll. [S13] : après traitement par $n.Bu_4NF, Na(Hg)$ puis $HgCl_2$, des aldéhydes α -alkylés sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (Figure 7.54). Des réactions similaires ont été effectuées avec des analogues dérivées du (S)-valinol [IH01], mais la préparation du substrat conduit à des mélanges de stéréoisomères Z et E qu'il faut purifier.

7.9.2.4. Réactions avec d'autres doubles liaisons électrophiles

La réaction des organométalliques avec la pyridine peut conduire, après piégeage de l'adduit formé par $CICOOMe$, à des 4-alkyl-1,4-dihydropyridines. Meyers et coll. [LM01, RS04] et Mangeney et coll. [RS04, GM02] ont introduit en position-3 soit une oxazoline chirale **7.81** soit un amina chiral **7.82** : l'addition des organolithiens ou organomagnésiens sur **7.81** conduit, après traitement par FSO_3Me puis par $NaBH_4$ à des 3-aldéhydo-1,4-dihydropyridines-4-substituées avec un très bon excès énantiomérique. Avec les amina **7.82**, ce sont les cupromagnésiens dans le THF qui conduisent à la meilleure régiosélectivité ;

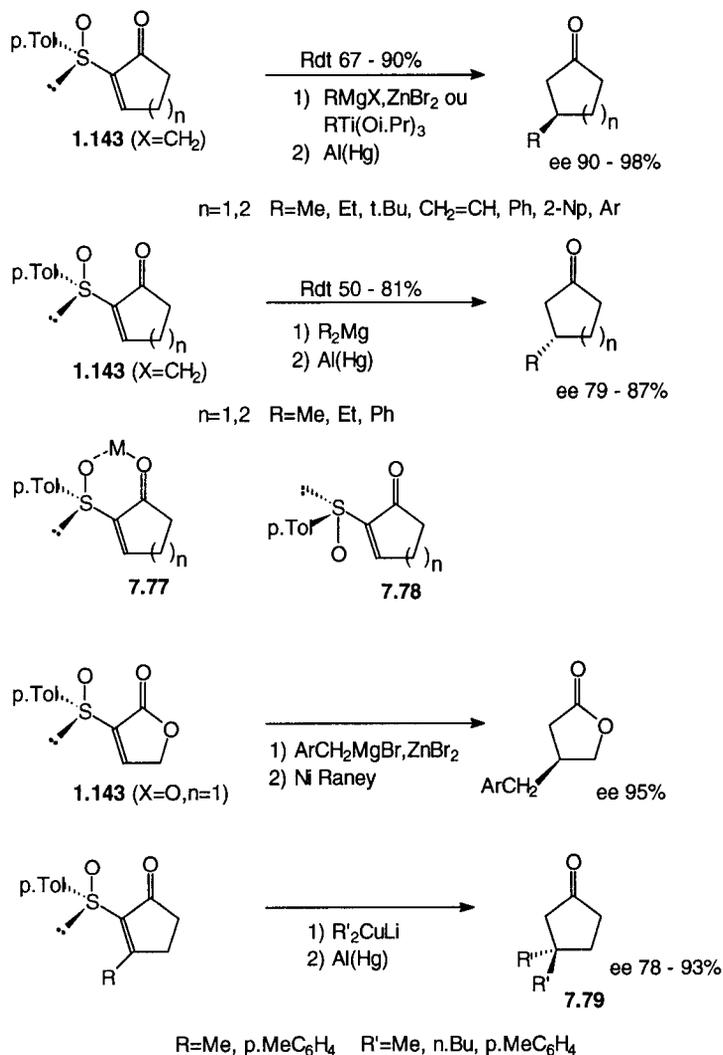


Figure 7.53.

après hydrolyse acide de la copule chirale, les aldéhydes correspondants sont obtenus avec un très bon excès énantiomérique [RS04, GM02] (Figure 7.55). Et₂CuLi donne également de bonnes sélectivités et d'autres chlorures d'acides que ClCOOMe peuvent être utilisés [GM02].

Récemment, Kündig et coll. [KR02] ont suggéré d'activer un noyau aromatique substitué par un groupe oxazoline chirale au moyen d'un reste chrométricarbonylé : l'addition des organolithiens sur ces composés 7.83 s'effectue avec

une très bonne stéréosélectivité en α du substituant chiral ; l'intermédiaire peut être piégé par $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ ou MeI . Néanmoins, la coupure de la copule chirale n'a pas été réalisée jusqu'ici (Figure 7.55).

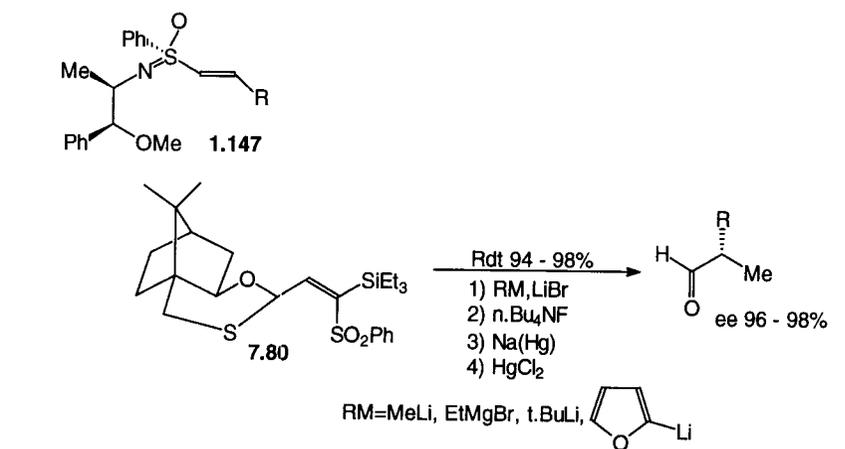


Figure 7.54.

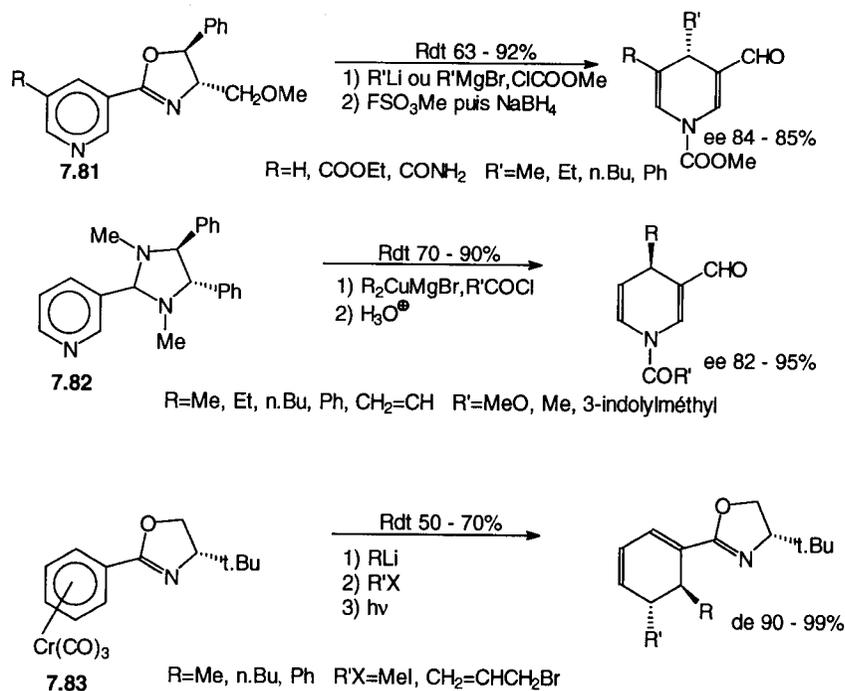


Figure 7.55.

7.10. ADDITION D'ALLYLSILANES AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES

La réaction des allylsilanes avec les α -énones catalysée par les acides de Lewis s'effectue aisément [OH03] ; elle n'a toutefois pas lieu avec les esters α,β -éthyléniques. Les résultats souvent décevants observés lors des essais d'addition d'organométalliques allyliques aux composés carbonylés α,β -éthyléniques ont récemment suscité l'application de la réaction de Sakurai à des électrophiles porteurs de copules chirales.

Schultz et Lee [SL01] ont effectué l'addition conjuguée du triméthylallylsilane en présence de TiCl_4 en léger défaut au composé **7.62** : après traitement par MeNHOH en milieu acide, on obtient le composé **7.84**, précurseur de la cétone correspondante, avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.56).

Les N-acyloxazolidinones α,β -insaturées **7.85** [SZ01, WW03] ou les sultames correspondants **7.63** [WW03] réagissent également avec $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ dans les mêmes conditions mais la stéréosélectivité de la réaction ne dépasse pas 80 %. La réaction du E-crotylsilane $\text{MeCH}=\text{CHCH}_2\text{SiMePh}_2$ avec des cyclopent-2-énones substituées par un groupe sulfoxyde **1.143** ($n=1$, $\text{X}=\text{CH}_2$) ou ester **7.86** chiral a donné des résultats plus encourageants [PT01] (Figure 7.56) : l'ester de phenmenthyle conduit très sélectivement à un diastéréoisomère dont la copule chirale est coupée par LAH, après protection de la cétone sous forme de dioxolanne.

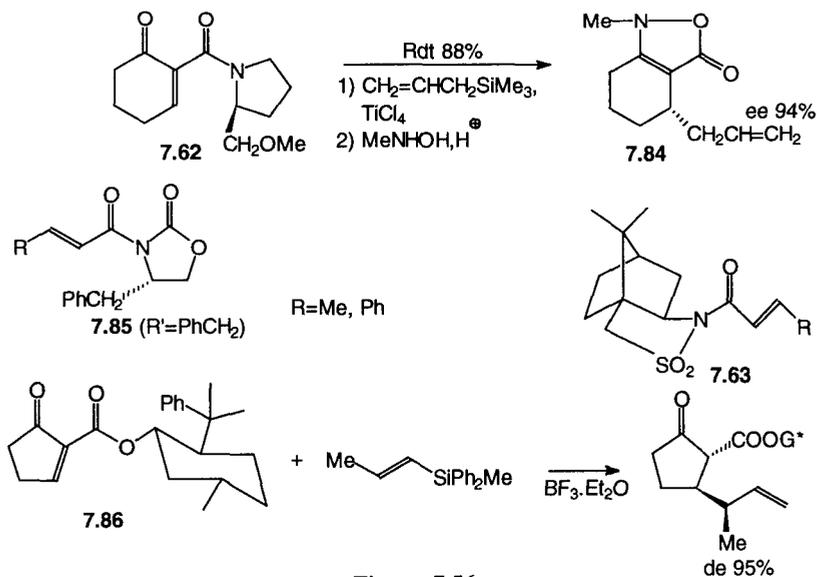


Figure 7.56.

7.11. ÈNE-RÉACTIONS [MT02, MS05]

Seule la ène-réaction catalysée par EtAlCl_2 d'alcènes et d'acrylates non substitués en β s'effectue aisément ; pour induire l'asymétrie lors de la formation de la liaison carbone-carbone, il faut donc employer des oléfines dont la double liaison sera activée par des groupements plus efficaces. Narasaka et coll. [MT02] et Snider et Zhang [SZ01] ont préconisé l'emploi des N-ényloxazolidinones à cet effet. Les premiers auteurs ont effectué la ène-cyclisation du composé achiral **7.87** en présence d'un catalyseur au titane dérivé de **2.52** : la ène-réaction s'effectue avec une bonne sélectivité dans $\text{CFCl}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ mais elle est concurrencée par une lactonisation qui en abaisse le rendement (Figure 7.57). La ène-réac-

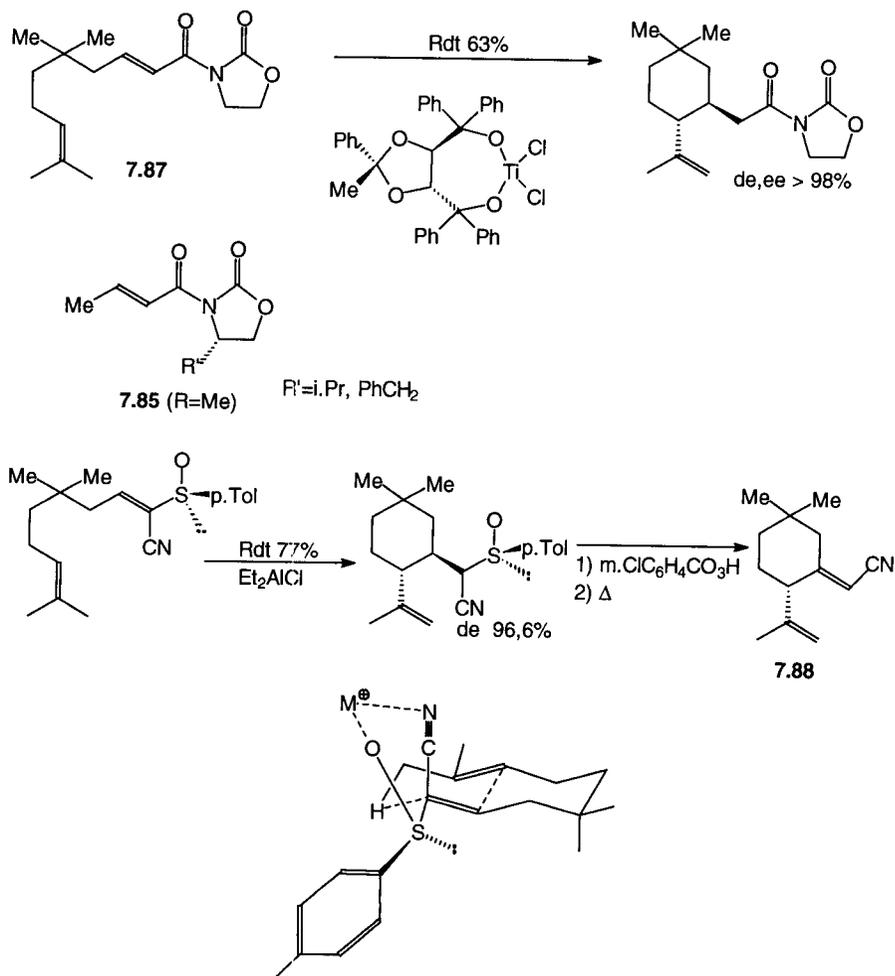


Figure 7.57.

tion intermoléculaire catalysée par Me_2AlCl de la N-crotonoyloxazolidinone **7.85** ($\text{R}=\text{Me}$) avec différentes oléfines donne, dans le cas le plus favorable, un excès diastéréoisomérique de 80 % [SZ01]. Récemment, Hiroi et Umemura [HU02] ont effectué une ène-réaction intramoléculaire catalysée par Et_2AlCl , la double liaison électrophile étant activée par les groupements tolylsulfoxyde et CN. Après oxydation du sulfoxyde en sulfone et pyrolyse, on obtient le nitrile α,β -insaturé **7.88** avec une excellente sélectivité (Figure 7.57). L'état de transition implique la chélation de l'acide de Lewis par les groupes CN et S-O de façon à minimiser les interactions stériques (Figure 7.57).

7.12. ADDITION D'ÉNOLATES MÉTALLIQUES ET D'ANALOGUES AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES [OH01]

La réaction de Michaël est une des méthodes de formation de liaison carbone-carbone les plus utilisées en synthèse. Lorsque celle-ci est effectuée avec des α -énones, il faut tenir compte, dans le choix des réactifs, de la compétition attaque du carbonyle/addition conjuguée. Là encore, il faut prendre en considération son éventuelle réversibilité, tout comme dans le cas de l'aldolisation (§ 6.8). Comme précédemment, la chiralité peut être introduite sur les ligands du métal, sur l'énolate lui-même ou sur l'accepteur de Michaël. La réaction de Michaël asymétrique a fait cependant l'objet d'un moins grand nombre de travaux que l'aldolisation, si bien que les modèles d'état de transition n'ont été proposés que pour en interpréter la diastéréosélection. En effet, tout comme pour l'aldolisation, lorsque deux nouveaux centres d'asymétrie sont créés au cours de la réaction, on forme les deux diastéréoisomères *syn* et *anti* (Figure 7.58). La géométrie Z ou E de l'énolate entre en ligne de compte. S'y ajoutent la possibilité de conformation *s-cis* ou *s-trans* du composé carbonyle α,β -éthylénique acyclique et la formation éventuelle d'un chélate à huit centres. Seebach et Golinski [SG01] et Heathcock et coll. [OH01] ont proposé des modèles d'état de transition dans lesquels les liaisons sont décalées afin de minimiser les interactions non liantes. Heathcock n'a pris en considération que les réactions d'énolates lithiés avec les composés carbonylés α,β -éthyléniques et ne tient donc compte que des états de transition chélatés C_1 et C_2 dans le cas d'énolate E ou C_3 et C_4 pour l'énolate Z : le composé α,β -éthylénique doit alors adopter la conformation *s-cis*. Cette approche a été étayée par les calculs de Bernardi et coll. [BC14]. Seebach et Golinski [SG01] ne tiennent pas compte de cette contrainte et proposent des modèles topologiques où les doubles liaisons doivent être en position gauche, si bien qu'aux modèles précédents, il faut ajouter les approches $\text{G}_1, \text{G}'_1, \text{G}_2, \text{G}'_2, \text{G}_3, \text{G}'_3, \text{G}_4, \text{G}'_4$ où le composé carbonyle α,β -éthylénique peut adopter l'une ou l'autre conformation. L'estimation des différentes interactions stériques permet d'interpréter la stéréosélectivité des réactions (Figure 7.58).

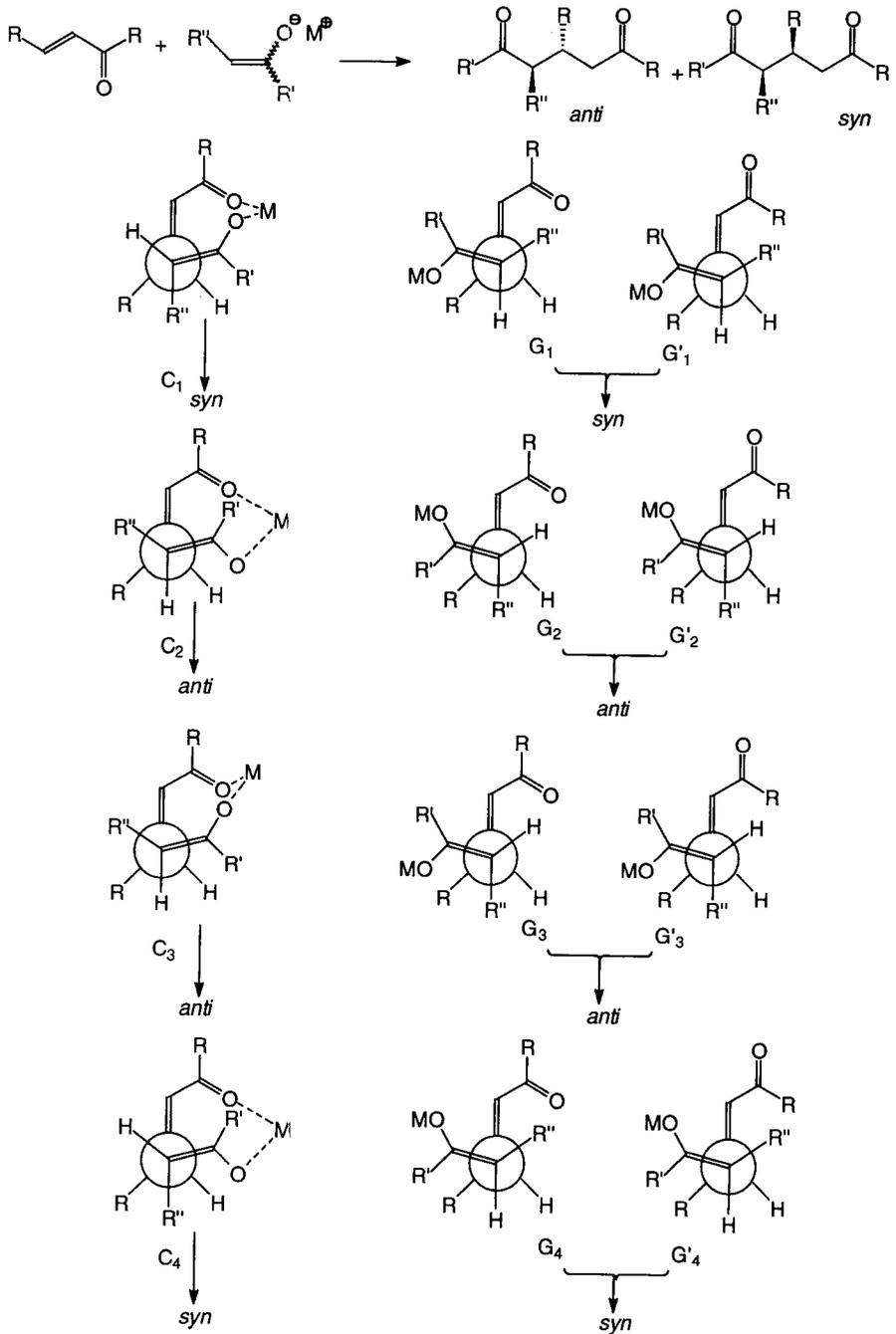
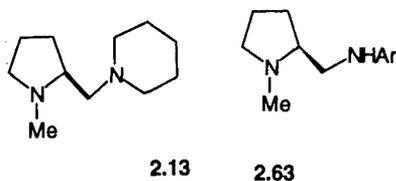


Figure 7.58.

7.12.1. Réactions d'énolates porteurs de ligands chiraux

La réaction de l'énolate d'étain de la N-propionyloxazolidinone **6.76**, coordonné à des amines chirales **2.13** et **2.63** (Ar=1-Np), a permis à Mukaiyama et coll. [YI01] d'effectuer des additions de Michaël diastéréo- et énantiosélectives (Figure 7.59). Les autres réactions examinées ont conduit à des résultats décevants, les excès énantiomériques ne dépassant pas 60-70 % dans les meilleurs cas [OH01, OH03].



7.12.2. Réactions d'énolates et de carbanions porteurs de copules chirales

Les énolates métalliques utilisés en réaction de Michaël sont formés en général à partir de composés carbonylés mono- ou bifonctionnels : dans un but simplificateur, les réactifs bifonctionnels seront classés sous la rubrique correspondant à la fonction porteuse de la copule chirale. Les réactions des carbanions à charge délocalisée figureront également dans ce paragraphe. Comme dans le cas de l'aldolisation, selon les substituants de l'énolate et de l'accepteur de Michaël, on créera un ou plusieurs nouveaux centres asymétriques lors de la réaction [OH01] : ces deux aspects sont ici traités simultanément.

7.12.2.1. Enolates d'aldéhydes et de cétones [OH01, S13]

La réaction de Michaël asymétrique, tout comme l'alkylation (§ 5.2.1), est effectuée avec des anions formés à partir de dérivés des aldéhydes et des cétones, en l'occurrence d'imines, d'énamines ou d'hydrazones chirales.

Des azaénolates d'imines de l'acétone formées à partir d'amines chirales substituées par des groupes éthers, donc aptes à former des chélates, s'additionnent sélectivement aux α -énones. Parmi les imines examinées par Tsuji et coll. [YK01], c'est **7.89** formée à partir de l'aminoéther **1.60** qui a donné les meilleurs résultats : l'addition conjuguée des zincates ou des cuprates correspondants aux 2-cyclénones s'effectue avec une bonne sélectivité à partir des deux énantiomères ; les rendements sont moins bons quand $n=2$ (48-55 %) que quand $n=1$ (73-78 %) et la cétone est aisément régénérée par hydrolyse (Figure 7.59). Koga et coll. ont, pour leur part, additionné les chélates lithiens **7.90** formés à partir d'énamines de l'ester t.butylique de la valine **1.61** (Y=COOt.Bu) et de β -cétoesters à divers accepteurs de Michaël à basse température : avec la méthylvinylcétone, dans le THF, de bons résultats sont obtenus, tandis que l'acrylate d'éthyle conduit à des sélectivités médiocres ; toutefois, les gemdiesters donnent d'inté-

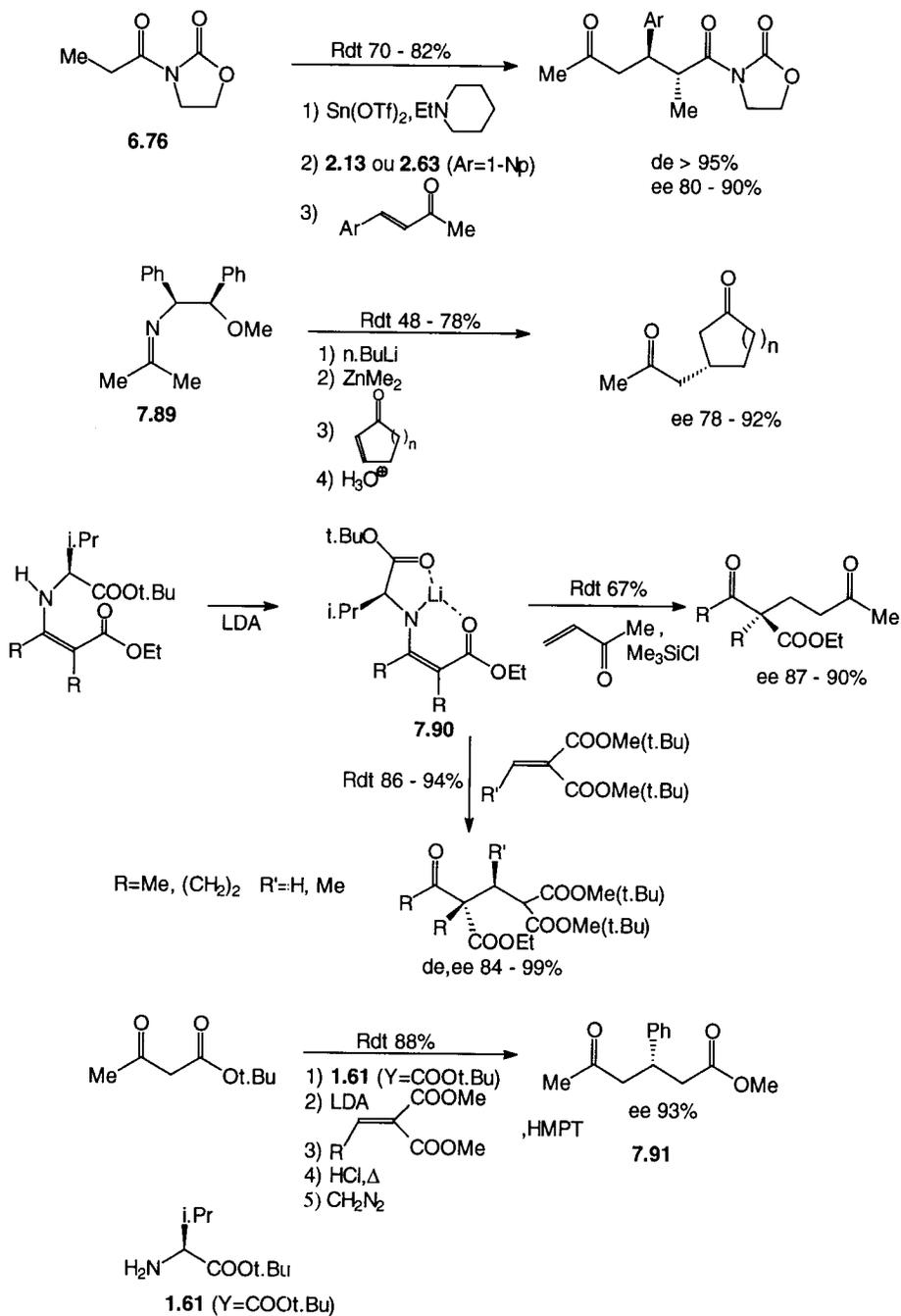


Figure 7.59.

ressants résultats, même quand ils sont β -substitués (Figure 7.59). En présence de HMPT, la sélectivité est inversée [OH01]. La méthode, appliquée à l'acétylacétate de t.butyle, permet après hydrolyse de l'adduit et décarboxylation puis traitement au diazométhane, d'obtenir des 1,5-cétoesters-3-alkylés **7.91** avec un bon excès énantiomérique quand le substituant du diester est un groupe Ph ; avec les groupes alkyle, les ee sont nettement moins élevés [OH01] (Figure 7.59). Récemment, Enders et Karl ont préconisé l'emploi de β -lithioénamines à cet effet [EK02].

Les réactions des anions des hydrazones chirales **1.80** (Samp, Ramp) avec les esters α,β -insaturés sont très sélectives : Enders et coll. [OH01, ES03] ont obtenu, après coupure de l'hydrazone par ozonolyse, des 1,5-cétoesters-3,4-dialkylés avec d'excellents excès diastéro- et énantiomériques (Figure 7.60). La

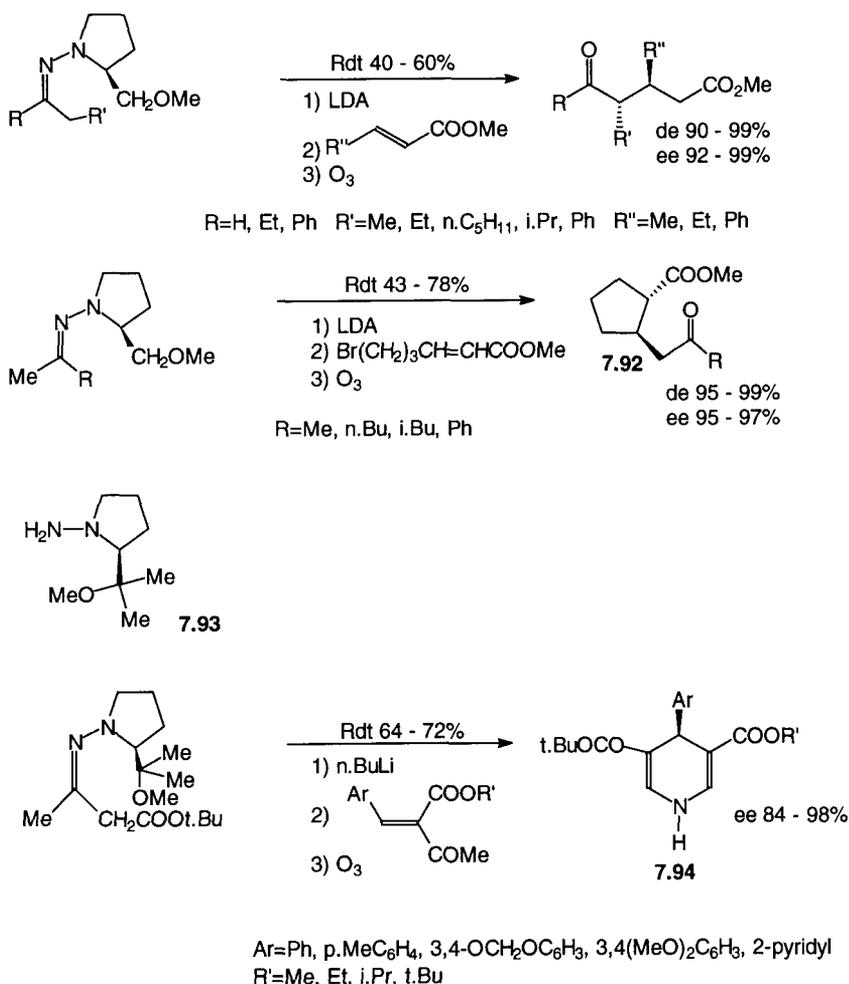


Figure 7.60.

réaction, effectuée sur un ester α,β -éthylénique ε -bromé, donne accès à des cyclopentanecarboxylates 2-substitués **7.92** avec une bonne sélectivité (Figure 7.60). D'aussi bonnes sélectivités sont observées lors des réactions avec du gemdiesters ou cétoesters β -arylés, à condition d'utiliser comme auxiliaire chiral une hydrazine dont le substituant est plus encombré, la Sadp **7.93** [EM03]. Un exemple est donné Figure 7.60 : après coupure de la copule chirale par ozonolyse, on obtient, par cyclisation, des 1,4-dihydropyridines **7.94** avec un très bon excès énantiomérique. Les deux énantiomères de l'auxiliaire chiral étant disponibles, on a donc accès, au choix, aux molécules-cibles désirées.

La sélectivité observée lors de ces réactions s'interprète par l'approche la moins gênée stériquement sur la face la plus dégagée des chélates métalliques préformés.

7.12.2.2. Enolates d'acides carboxyliques et de leurs dérivés [OH01, S13]

Les énolates d'esters d'alcools chiraux peuvent également conduire à des réactions de Michaël stéréosélectives : à partir du propionate du (1R,2R,5R)-8-phenmenthol **1.4** (R=Ph) et du E-crotonate de méthyle, Corey et Peterson ont obtenu, à -100°C , l'adduit *syn* avec une bonne diastéréo- et énantiosélectivité. La réaction effectuée sur le Z-crotonate est cependant peu sélective. La réaction d'un énolate d'ester de phenmenthyle avec la méthacroléine est une étape de synthèse d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase [YK03]. Des additions conjuguées d'énolates d'esters d'alcools chiraux à squelette bornanique n'ont pas toujours donné des sélectivités remarquables [OH01, O01]. Cependant Stork et Saccomano [S13] ont effectué une réaction de Michaël intramoléculaire avec une très bonne sélectivité à partir de l'ester **7.95** (Figure 7.61), tandis que Taber et coll. [TM01] ont condensé l'aldéhydoester **7.96** avec la méthylvinylcétone en présence de K_2CO_3 : la sélectivité de la réaction est très bonne ; après cétilisation des deux fonctions C=O par $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ et réduction par LAH, on obtient le composé **7.97** et on régénère l'auxiliaire chiral (Figure 7.61). Dans les deux cas, le chélate intermédiaire attaque la double liaison activée par sa face la plus dégagée.

Les énolates lithiés de propionamides chiraux s'additionnent également aux esters α,β -éthyléniques : les meilleures sélectivités sont obtenues avec les amides de symétrie C_2 dérivées de **1.67** (R= $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$) aptes à former des chélates ; après hydrolyse, le diacide **7.98** est obtenu avec une bonne diastéréo- et énantiosélectivité [OH01] (Figure 7.61). En utilisant les amides chiraux et $\text{EtOCOCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, des produits naturels sont préparés avec une bonne énantiosélectivité [OH01, S13]. Les énolates de titane de N-acyloxazolidinones **5.24** réagissent très sélectivement à 0°C avec les oléfines activées terminales $\text{CH}_2=\text{CH-X}$ pour conduire aux adduits de Michaël résultant de l'attaque de la face la moins encombrée du chélate correspondant **6.81** [EU01, EB01]. Après coupure de la copule chirale par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$, puis traitement par CH_2N_2 , on obtient des esters méthyliques avec une excellente énantiosélectivité (Figure 7.62). Les limitations de la méthode sont la faible sélectivité obtenue avec

la cyclohex-2-énone et le fait que ces énolates ne réagissent pas avec les esters α,β -insaturés β -substitués [EB01]. La réaction de l'énolate de titane de la N-propionylsultame **5.26** ($R=Me$) avec $CH_2=CHCOEt$ s'effectue avec de faibles rendements chimiques [EB01]. L'addition conjuguée de l'énolate de sodium de **5.24** ($R=H$) à un nitrostyrène substitué a permis à Mulzer et coll. [MZ01] de synthétiser un antidépresseur : la coupure de la copule chirale s'effectue de façon intramoléculaire après hydrogénation du groupe NO_2 en amine et conduit à la pyrrolidone **7.99** (Figure 7.62). Les énolates lithiés des systèmes hétérocycliques développés par Seebach et coll. [S13, FS05] **1.129**, **1.130** et **1.131** s'additionnent à $-100^\circ C$ aux dérivés nitrés α,β -éthyléniques : à partir des adduits, on peut avoir accès après hydrogénation catalytique à des γ -aminoacides α -hydroxylés ou par réaction de Nef à des γ -diacides α -hydroxylés avec une très bonne sélectivité (Figure 7.63). Les réactions des énolates de **1.131** avec les esters α,β -éthyléniques sont tout aussi intéressantes, à condition d'utiliser un ester d'aryle encombré **7.100** et d'opérer à $-78^\circ C$ [SS10]. La stéréosélectivité des réactions des énolates de **1.130** et **1.131** avec les 1-nitroalcènes est semblable à celle observée avec les aldéhydes (Figure 6.84) : elle a été interprétée de façon analogue, en mettant en jeu la minimisation des interactions entre le substituant $COOt.Bu$ de l'azote, le groupe $t.Bu$ de l'hétérocycle et le réactif électrophile [SS10]. En ce qui concerne l'addition aux esters α,β -insaturés, l'influence de l'encombrement du

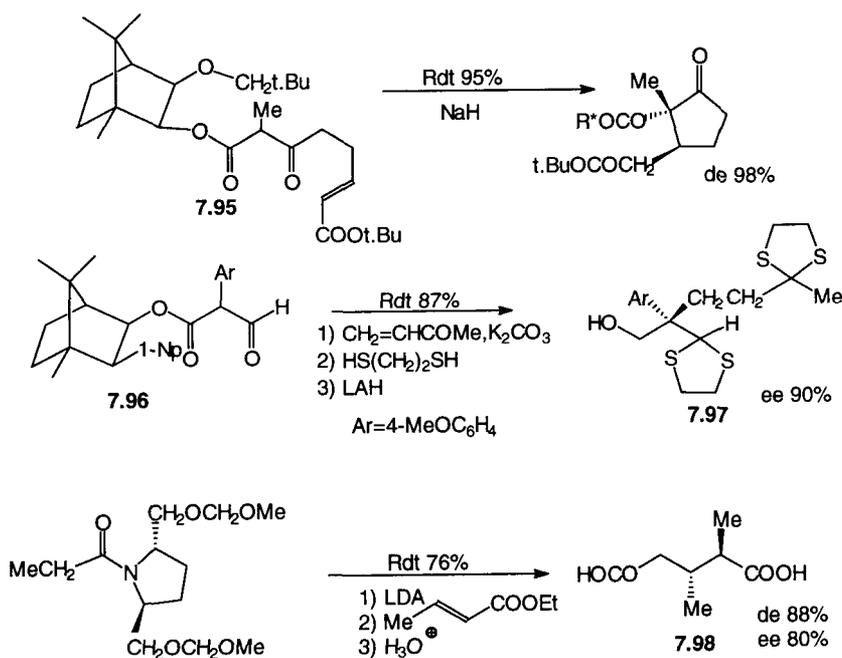


Figure 7.61.

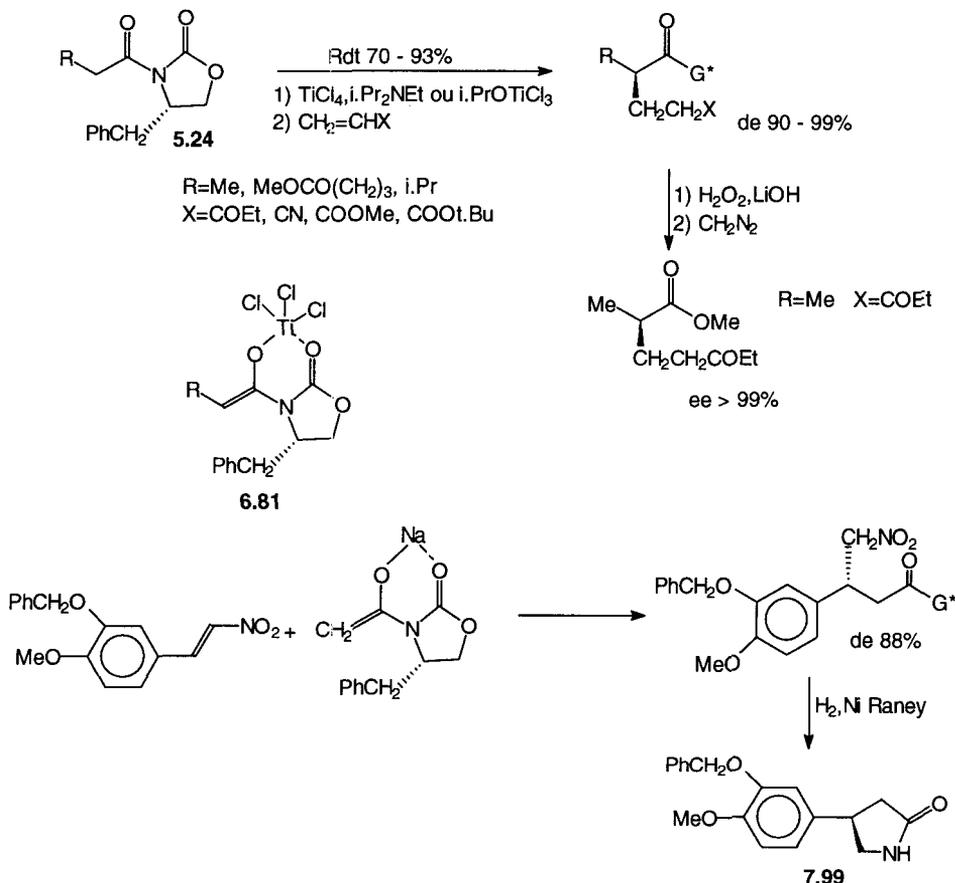


Figure 7.62.

groupe ester indique que la conformation privilégiée de ce dernier, à l'état de transition, a un rôle prédominant. L'addition s'effectue avec une topicalité relative opposée à celle qui est observée avec les aldéhydes et les nitroalcènes, mais ce résultat n'a pas été interprété pour le moment [SS10].

Les énolates d'esters d'imines chirales de la glycine **1.111** s'additionnent sélectivement aux esters α,β -éthyléniques : les esters de t.butyle conduisent aux meilleurs résultats ; la copule chirale est coupée par action de l'hydroxylamine : on obtient ainsi des 5-oxopyrrolidine-2-carboxylates **7.101** avec une très bonne énantiosélectivité [KT01] (Figure 7.64). Les réactions des méthacrylates $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{COOR}$ sont peu diastéréosélectives, tandis que celles des gemdiesters conduisent à un seul 5-oxo-2,4-pyrrolidine-dicarboxylate **7.102** (Figure 7.64).

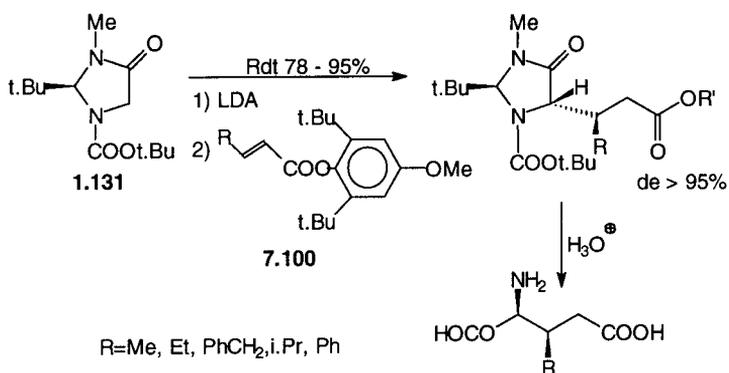
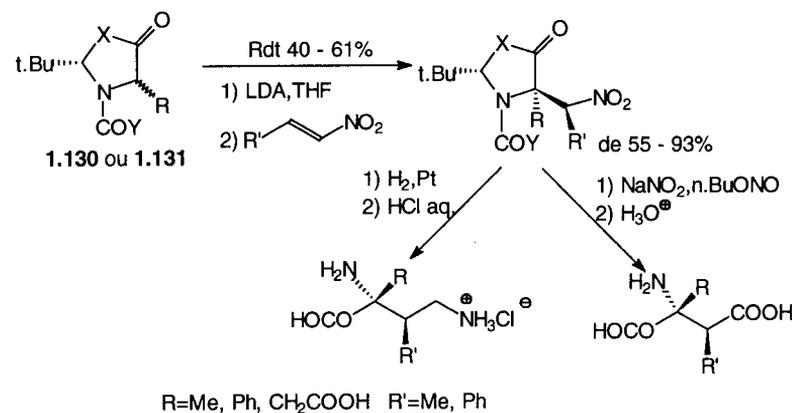


Figure 7.63.

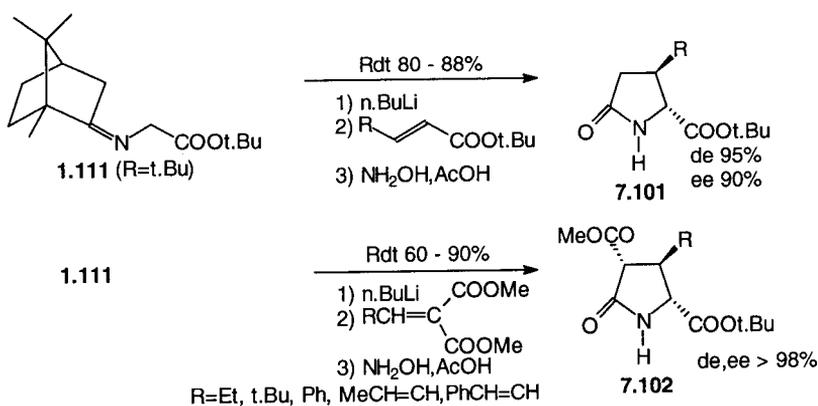


Figure 7.64.

Les énolates des éthers de lactimes chiraux **1.118** s'additionnent aux cétones, aux esters et aux composés nitrés α,β -insaturés [W01, BG03, S13, OH01]. Les additions aux esters α,β -insaturés donnent des résultats intéressants avec les organolithiens. Il faut avoir recours aux cuprolithiens pour effectuer les additions conjuguées aux cyclénones, les α -énones linéaires donnant des mélanges de diastéréoisomères. Enfin, les additions aux nitrooléfines nécessitent de former un organotitanate, les aminotitanates conduisant à de meilleures sélectivités que leurs analogues alcoylés [BG03] (Figure 7.65). L'ensemble de ces résultats s'interprète, comme dans le cas de l'alkylation, par l'attaque de l'électrophile par la face la moins encombrée de l'organométallique [W01, BG03] (Figure 7.65).

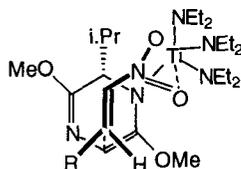
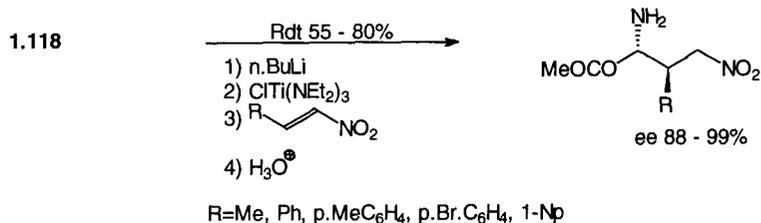
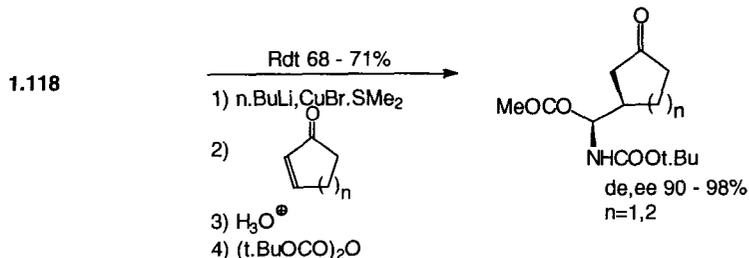
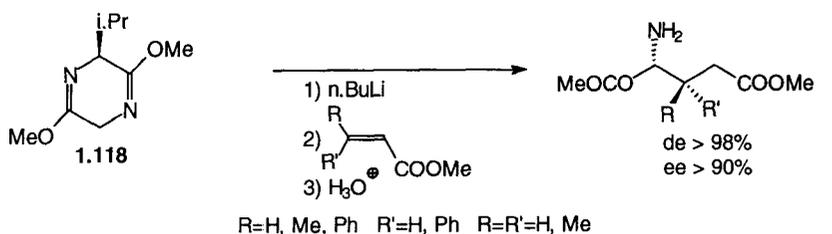


Figure 7.65.

Enders et coll. [EG01] ont additionné l'anion lithié de l'aminonitrile chiral **1.76** aux esters α,β -insaturés à -100°C : après traitement de la copule chirale par CuSO_4 aqueux, des γ -cétoesters β -alkylés sont obtenus avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.66). La réaction peut également être effectuée avec la cyclohexèn-2-one [EM04]. Les diénolates lithiés chiraux **7.103** formés par action de base sur un dérivé α,β -insaturé de la dioxanone **1.114** s'additionnent aux aldéhydes α,β -éthyléniques avec une bonne diastéréosélectivité, mais un piètre rendement chimique [SM05].

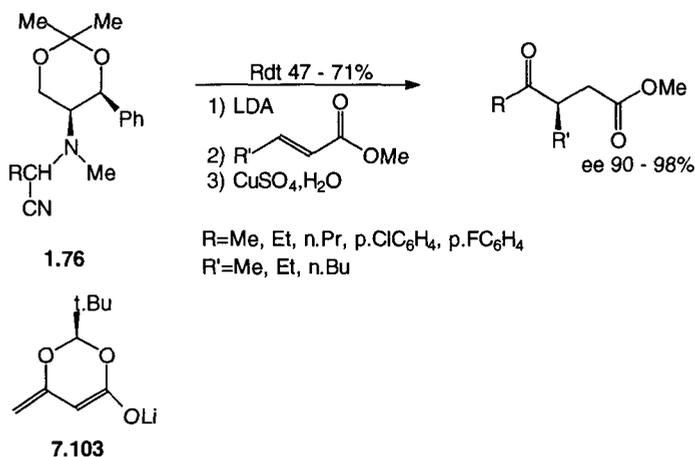


Figure 7.66.

7.12.2.3. Carbanions en α -de sulfoxydes et de phosphonamides [S13, OH01, W09]

Les anions d'allylsulfoxydes chiraux ont été utilisés pour effectuer des additions conjuguées à des cyclénones et à des lactones α,β -insaturées à basse température, afin d'éviter la racémisation aisée du réactif par réarrangement sigmatropique [2,3] : de bonnes sélectivités ne sont observées qu'avec des composés carbonylés à cinq chaînons, même s'ils sont substitués sur le cycle (Figure 7.67). Dans le cas des E-crotylsulfoxydes, on forme deux centres chiraux ; les réactions de cyclopentèn-2-ones substituées en position-4 donnent lieu à une double diastéréodifférenciation qui se traduit, si elles sont racémiques, par un dédoublement cinétique (§ G.6) : un exemple en est donné Figure 7.67 [OH01]. Cette méthode a été appliquée par Hua et coll. à la synthèse de produits naturels [OH01, S13].

Hua et coll. ont également effectué l'addition conjuguée de l'anion de la sulfoximine **7.104** à des esters α,β -éthyléniques : la sélectivité de la réaction n'est

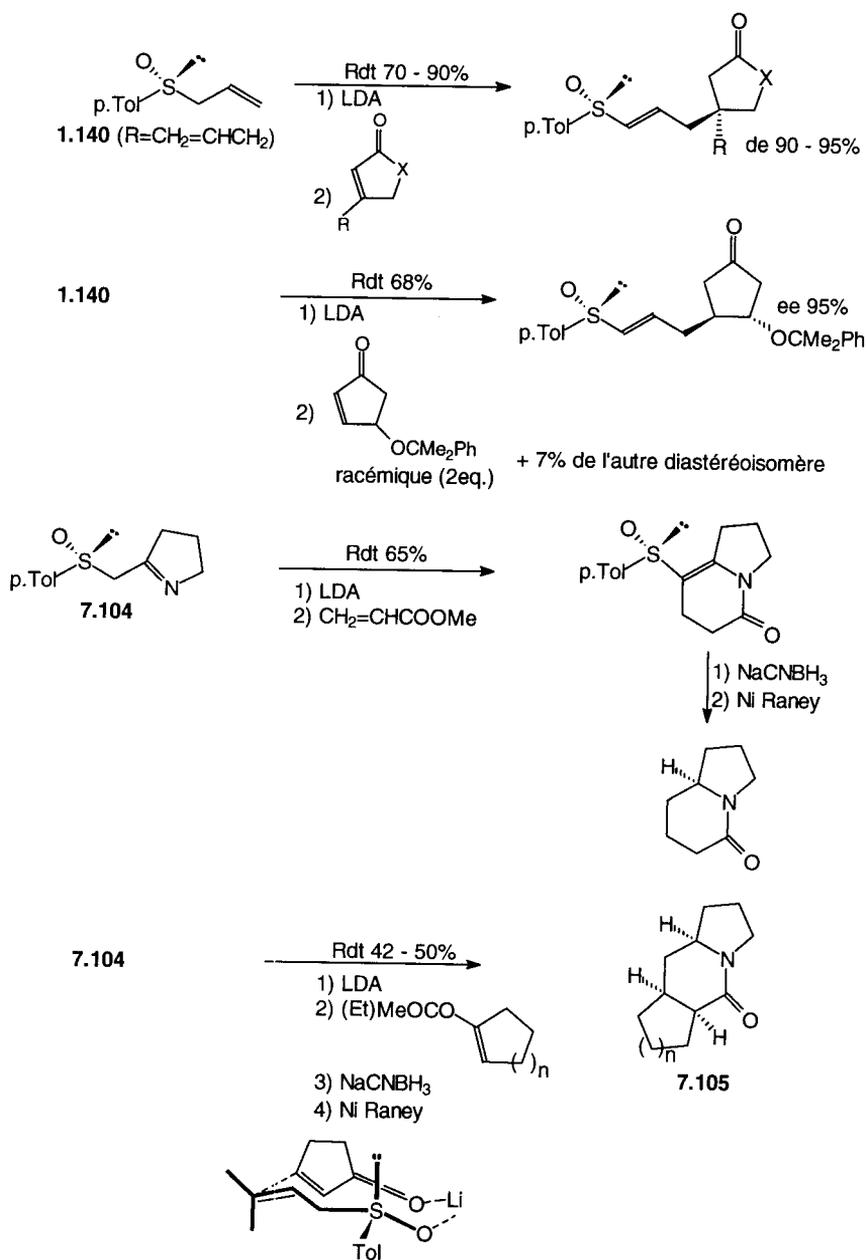


Figure 7.67.

intéressante que si on utilise $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$ ou des cycloalcèncarboxylates : une amidification intramoléculaire s'effectue après l'addition conjuguée ; après réduction de la double liaison et désulfuration par le nickel de Raney, on obtient des lactames tricycliques **7.105** avec une bonne sélectivité [HB02] (Figure 7.67). Un état de transition chélaté rend compte des sélectivités observées (Figure 7.67). Les réactions des anions des sulfinylacétates, préparés par Solladié et coll., ne donnent pas de sélectivités intéressantes en addition conjuguée ou sont trop lentes [OH01].

Des anions allyliques stabilisés par le phosphore, porteurs de groupes chiraux, donnent également des additions conjuguées aux cyclénones avec une bonne stéréosélectivité (Figure 7.68) : un état de transition analogue au précédent permet d'interpréter ces résultats ; le réactif est cependant relativement délicat à préparer [S13].

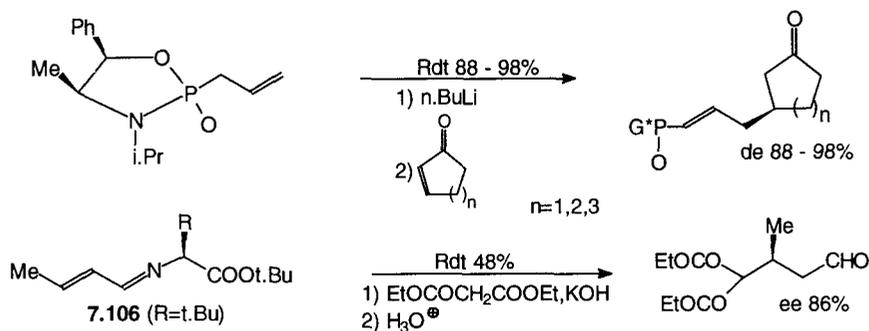


Figure 7.68.

7.12.2.4. Carbanions benzéliques porteurs de fonction chrometricarbone [OH01.]

En 1980, Meyer et Hofer ont additionné les carbanions de complexes d'indanone et de tétralonechrometricarbone **6.18** ($\text{R}=\text{H}$) optiquement actifs à la méthylvinylcétone : la réaction a lieu sur la face de la molécule opposée au groupe organométallique avec une bonne sélectivité (de = 80 %).

7.12.3. Réactions d'énolates et de carbanions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales

Il existe peu de données dans la littérature sur l'addition 1,4 d'énolates ou d'analogues sur les aldéhydes, les cétones α,β -éthyléniques ou leurs dérivés porteurs de copules chirales : on peut citer les résultats de Yamada et coll. [OH01]

qui ont additionné le malonate de méthyle à des imines α,β -insaturées dérivées d'esters t.butylique d'acides 7.106 : quand $R=t.Bu$, on obtient après hydrolyse l'aldéhyde attendu avec un bon excès énantiomérique (Figure 7.68). De même, il existe peu d'exemples d'addition d'énolates métalliques sur les esters ou les amides α,β -éthyléniques porteurs de groupes chiraux. Deux séries de substrats ont toutefois fait l'objet de développements : les sulfoxydes α,β -insaturés chiraux et, plus récemment, les nitrooléfines porteuses de groupements chiraux.

7.12.3.1. Réactions avec des sulfoxydes α,β -insaturés [OH01, S13, P04]

La réaction des malonates avec les sulfoxydes α,β -insaturés 1.144 ne nécessite pas la présence d'un second groupement électroattracteur en α : la sélectivité observée, médiocre quand $R=Ph$, devient intéressante si $R=CF_3$. Les énolates lithiés de cétones ou de l'acétate d'éthyle réagissent sélectivement avec ce même sulfoxyde α,β -insaturé (Figure 7.69).

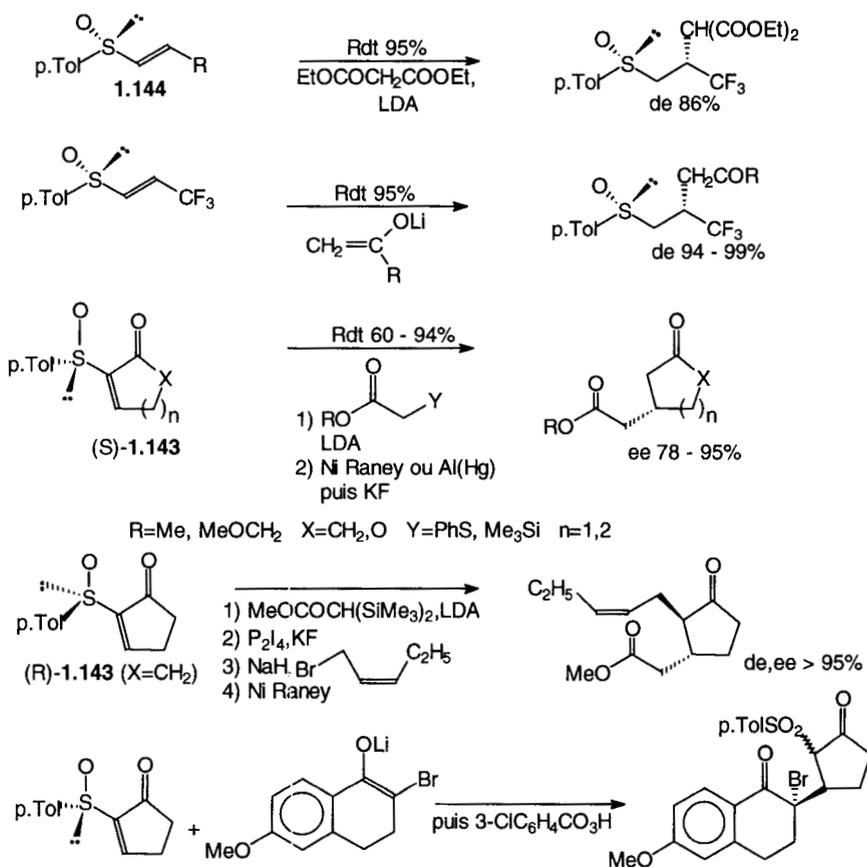


Figure 7.69.

Néanmoins, ce sont les additions conjuguées d'énolates aux composés cycliques difonctionnels **1.143** qui ont reçu le plus d'attention. Les énolates de cétones ou d'esters porteurs de substituants adéquats (PhS ou Me₃Si) conduisent aux adduits 1,4 avec d'excellentes stéréosélectivités : après traitement au nickel de Raney ou, lorsqu'on utilise des dérivés silylés, à l'amalgame d'aluminium puis à KF, on obtient les cyclanones ou les lactones substituées en position-3 par un groupe fonctionnel avec un excellent excès énantiomérique [P04] (Figure 7.69). La réaction des énolates disubstitués s'effectue sur l'autre face de la double liaison ; Posner et coll. ont mis à profit ce résultat lors de la synthèse du jasmonate de méthyle et de l'œstrone optiquement actifs : les étapes où se détermine l'énantiosélectivité sont portées Figure 7.69. Posner a interprété ces résultats de façon analogue à ceux de l'addition conjuguée des cuprates (Figure 7.53) : les énolates monosubstitués réagiraient sur le conformère où les groupes C=O et S-O sont opposés, alors que la réaction des énolates disubstitués, moins réactifs, nécessiterait une assistance électrophile et mettrait en jeu un conformère chélaté. Dans les deux cas, l'énolate est introduit sur la face opposée au groupe p.tolyl du soufre.

7.12.3.2. Réactions avec des nitrooléfines [FN02]

Fuji et coll. ont envisagé l'emploi de nitrooléfines substituées en β par des groupements chiraux qui peuvent se comporter comme des groupes partants : parmi ceux-ci, les énamines **7.107** dérivées de la (S)-2-méthoxyméthylpyrrolidine et le sulfoxyde **7.108** ont reçu des applications en synthèse asymétrique. On a montré que seules les réactions des énolates de zinc des valérolactones **7.109** (X=O) avec **7.107** présentent une sélectivité intéressante : on forme ainsi des nitrooléfines fonctionnalisées porteuses d'un groupe quaternaire par addition-élimination avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.70). Cette méthode a reçu des applications en synthèse d'alcaloïdes. Le sulfoxyde **7.108** réagit avec de nombreux énolates mais seuls les énolates zinciques de lactames **7.109** (X=NR') ont conduit à de bons excès énantiomériques ; la configuration des produits formés n'a pas été précisée (Figure 7.70).

7.13. ADDITIONS D'ÉNOXYSILANES AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES [OH03]

Il existe peu d'exemples, dans la littérature, d'additions conjuguées d'énoxysilanes ou d'acétals de cétènes porteurs de copules chirales sur les doubles liaisons activées conduisant à de bons excès énantiomériques : les acétals de cétènes de l'éphédrine (Figure 6.96) s'additionnent à la méthyl- ou à l'éthylvinylcétone pour conduire aux cétoesters attendus avec des excès énantiomériques de 72 à 75 % [OH03]. L'oxazoline chirale **1.95** (R=Me) activée par (CF₃CO)₂O réagit avec les triméthylsilyléthers d'énols de la 2-méthylcyclohexanone ou de l'acétophénone pour conduire, après hydrolyse, à des δ -cétoacides chiraux avec un excellent

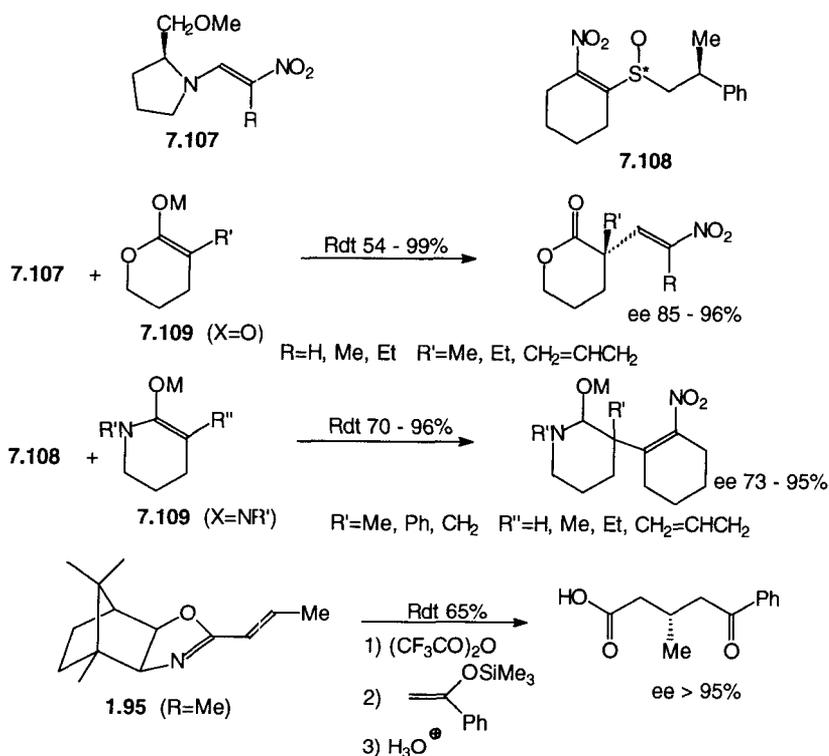


Figure 7.70.

excès énantiomérique et un bon rendement chimique dans le second cas [MP02] : si R=H la sélectivité est médiocre (Figure 7.70).

7.14. ADDITIONS D'ÉNAMINES AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES [OH03]

Les propriétés nucléophiles des énamines, mises en évidence par Stork, en ont fait des réactifs de choix pour effectuer des réactions de Michaël. Les énamines secondaires sont en équilibre avec les imines correspondantes, en général prépondérantes, sauf si l'énamine est stabilisée, le plus souvent par conjugaison (Figure 7.71). Le produit primaire de la réaction d'une énamine avec un composé carbonylé α,β -éthylénique est un intermédiaire dipolaire **7.109** qui, après protonation, conduit à l'adduit de Michaël attendu ; toutefois des transferts de protons peuvent survenir avant la cétonisation, si bien que la stéréosélectivité de la réaction peut être déterminée à ce stade ; qui plus est, la réaction est souvent réversible, si bien qu'elle peut ne pas être sous contrôle cinétique. Malgré tous ces problèmes, l'emploi d'amines chirales pour engendrer des imines ou des énamines en tant que donneurs de Michaël a reçu de nombreuses applications.

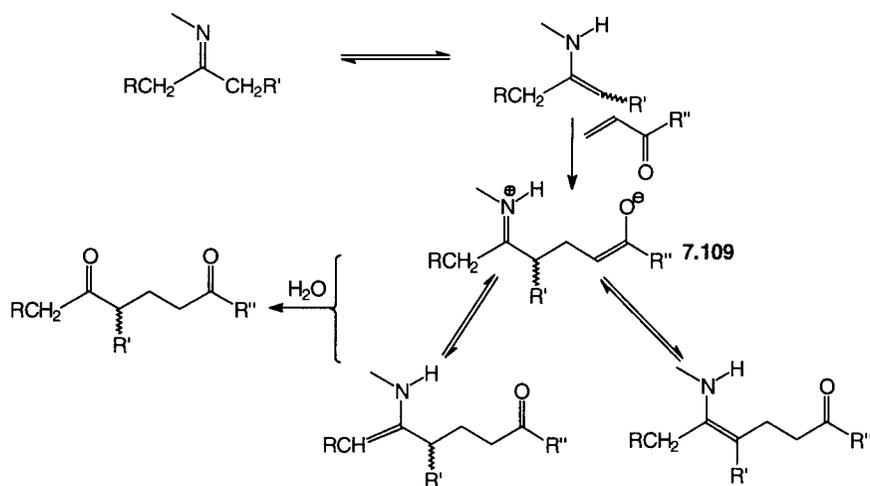


Figure 7.71.

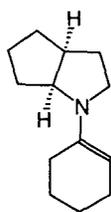
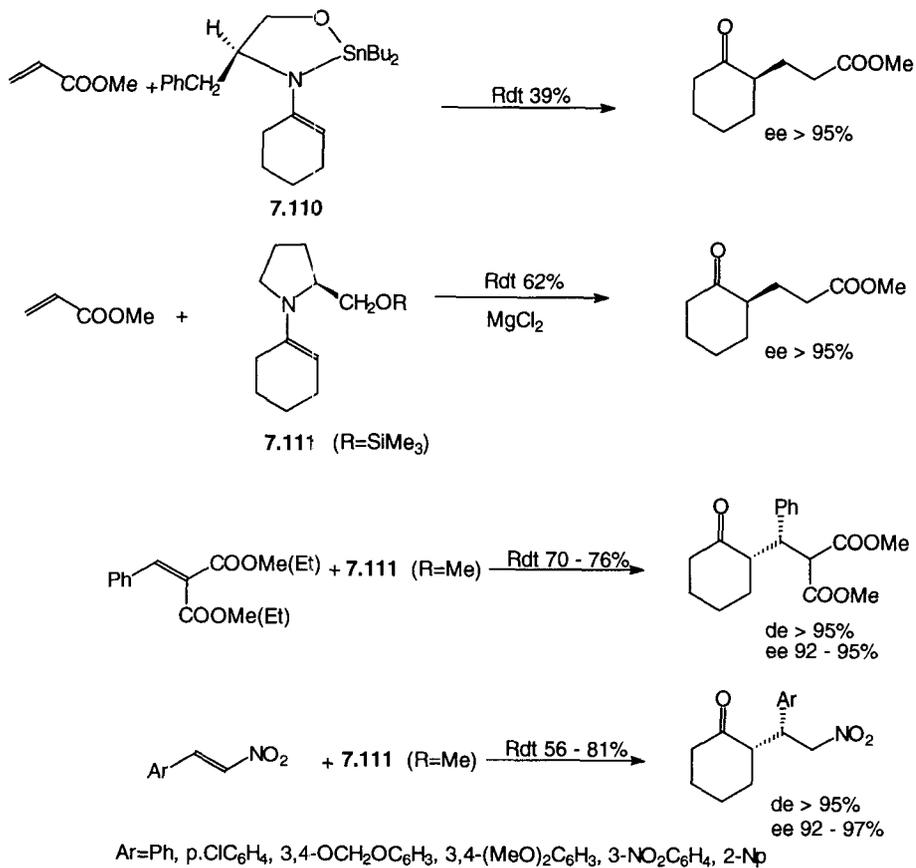
L'imine ou l'énamine chirale peut être préformée ou encore, notamment lors de réactions intramoléculaires, l'amine chirale est simplement ajoutée en quantité stœchiométrique au milieu réactionnel.

7.14.1. Enamines tertiaires

Ce sont en général des énamines formées à partir de dérivés de la (*S*)-proline qui ont été utilisées. Les premières tentatives d'addition à des aldéhydes ou à des cétones α,β -éthyléniques ont donné des sélectivités médiocres ($ee < 60\%$) [S13]. Toutefois l'addition conjuguée de deux énamines de cyclohexanone **7.110** et **7.111** ($\text{R}=\text{SiMe}_3$) à l'acrylate de méthyle a permis à de Jeso et Pommier et à Ito et coll. [S13] d'obtenir l'adduit correspondant avec un excellent excès énantiomérique, mais un rendement chimique moyen (Figure 7.72). L'addition de l'énamine analogue de **7.111** dérivée de l'isobutyraldéhyde à une α -énone α -tri-méthysilylée s'effectue également avec une bonne sélectivité [OH03]. Seebach et coll. ont fait réagir les énamines **7.111** ($\text{R}=\text{Me}$) avec des gemdiesters α,β -insaturés et avec des 2-aryl-1-nitroéthylènes et ont obtenu d'excellents résultats [OH03] (Figure 7.72). Dans le cas des gemdiesters, si le groupe phényle est substitué, la diastéréosélectivité est moins bonne. Martens et Lubben [ML01] ont récemment préconisé l'emploi de l'énamine **7.112** pour effectuer ces réactions, mais les sélectivités observées sont moindres qu'avec **7.111** ($\text{R}=\text{Me}$).

7.14.2. Enamines secondaires [AD01]

Ce sont les énamines de la 1-phénéthylamine qui ont reçu les applications les plus remarquables. Hirai et coll. ont effectué la cyclisation intramoléculaire énan-



7.112

Figure 7.72.

tiosélective des cétoesters **7.113** ($n=1$ et 2) en présence de (R)- ou (S)-1-phénylamine et ont obtenu des pyrrolidines ou pipéridines fonctionnalisées correspondantes avec un bon excès énantiomérique, alors qu'avec la (S)-proline celui-ci est de l'ordre de 34 % [HT04] (Figure 7.73). Les travaux les plus nombreux sont ceux de Pfau, d'Angelo et coll. [OH03, S11, AD01] : ces auteurs ont montré que les

imines de la (R)- ou de la (S)-1-phénéthylamine et de cyclanones 2-substituées réagissent avec les cétones et les esters α,β -éthyléniques non substitués en β pour conduire, après hydrolyse, aux cyclanones 2,2-disubstituées avec un excellent

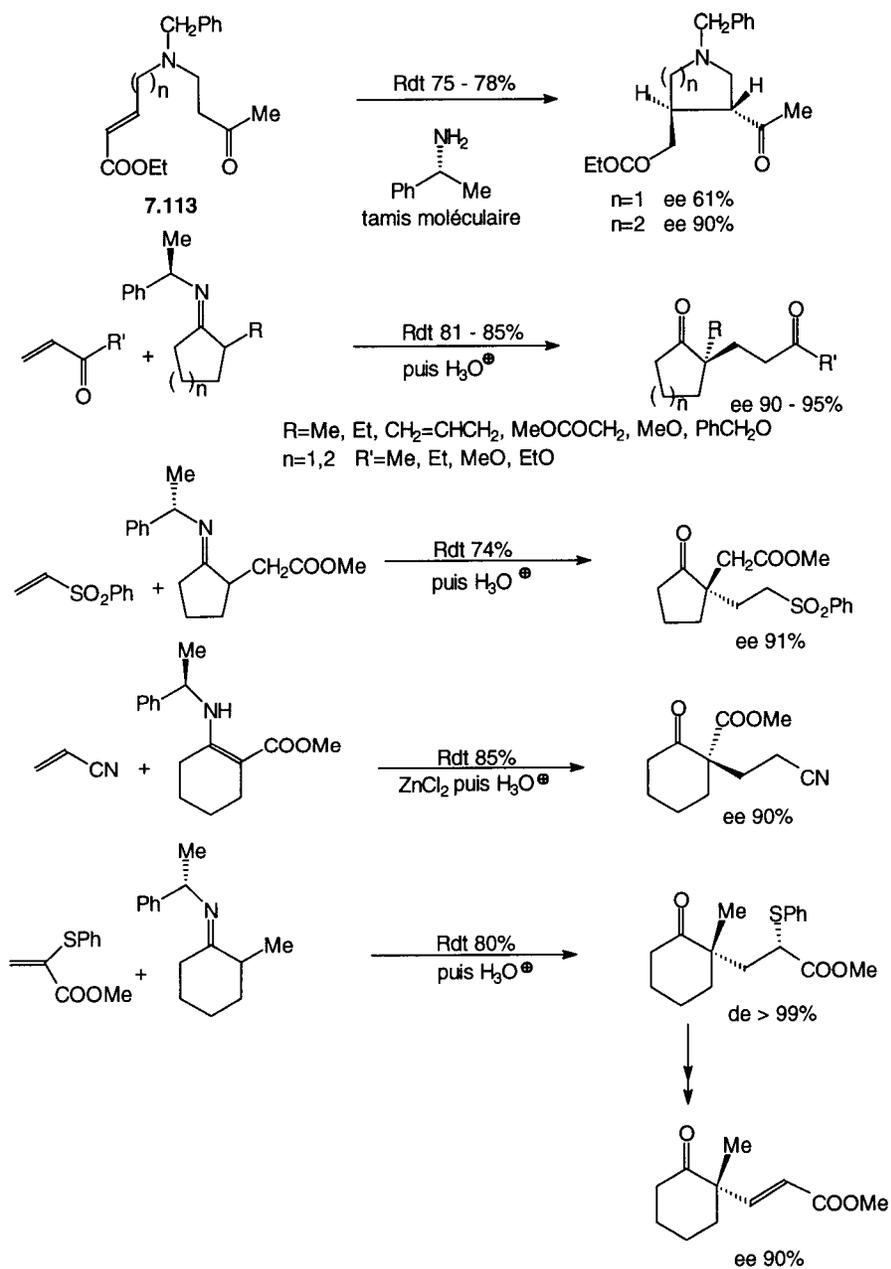


Figure 7.73.

excès énantiomérique (Figure 7.73). Si le substituant de la cyclanone est apte à se conjuguer ($R=\text{COOMe}$ ou Et), la réaction nécessite l'activation par haute pression ou mieux par un acide de Lewis : dans ce dernier cas, elle peut aussi avoir lieu avec l'acrylonitrile. La réaction peut être effectuée avec $\text{CH}_2=\text{C}(\text{SPh})\text{COOMe}$ et $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOEt})_2$, ou encore de façon intramoléculaire, quoique les résultats en série carbonée soient moins intéressants que ceux de Hirai (*vide supra*). La phénylvinylsulfone est également un bon accepteur de Michaël, mais le méthacrylate de méthyle et le nitroéthylène conduisent à des polymères (Figure 7.73). Les vinylcétones à chaîne longue donnent de moins bons excès énantiomériques ; les rendements chimiques des réactions de l'acrylate de t.butyle sont médiocres. Des hétéroatomes (O ou S) ou des substituants peuvent être introduits sur la cyclanone ; néanmoins des problèmes de régiosélectivité peuvent se poser lorsque la réaction est effectuée avec les tétralones. Celle-ci doit être menée en solvant aprotique peu polaire : en effet la réaction peut mettre en jeu deux énamines régioisomères dont la conformation privilégiée est E_1 et E_2 , de manière à éviter des répulsions, notamment la tension allylique A(1,3). Après addition de l'accepteur de Michaël, on déplace l'équilibre par un transfert intramoléculaire de proton, facilité par effet de proximité dans le cas de l'adduit de E_1 (Figure 7.74). A l'appui de cette interprétation, on peut citer la perte de régiosélectivité observée si on opère dans le méthanol. L'approche de l'une ou l'autre face de l'énamine par l'électrophile est consi-

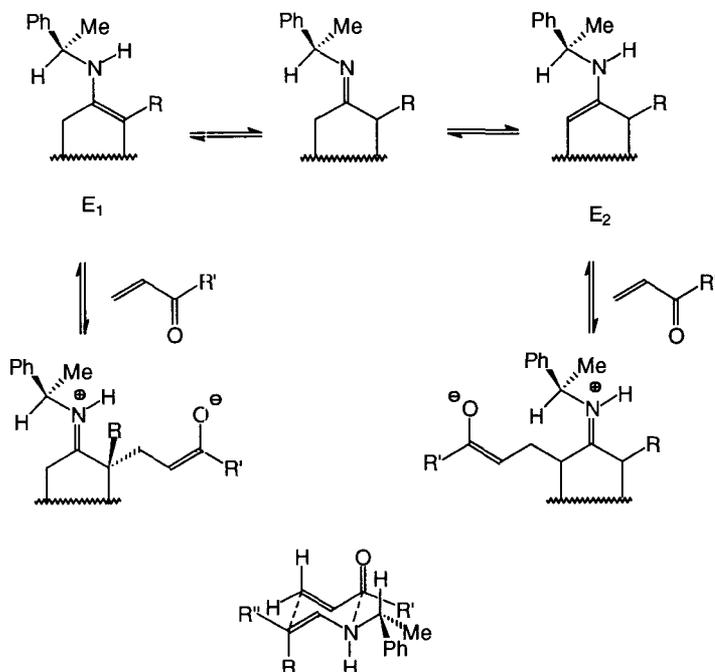


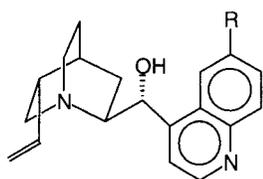
Figure 7.74.

dérée comme l'étape qui détermine la stéréosélectivité de l'addition : en accord avec les calculs, un modèle d'état de transition de type chaise peut être proposé ; une des faces de l'énamine est moins accessible, de par la présence du groupe phényle encombrant (Figure 7.74).

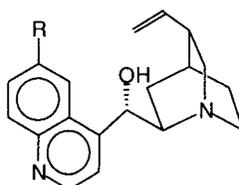
Récemment, Gaidarova et Grishina [GG01] ont montré que la réaction peut être effectuée avec $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$ et $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ sur support d'alumine neutre, l'hydrolyse s'effectuant lors de l'élution par un solvant contenant de l'eau.

7.15. ADDITIONS AUX DOUBLES LIAISONS ÉLECTROPHILES CATALYSÉES [W06, OH01, T01]

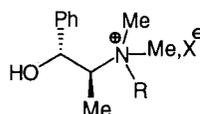
Lorsque le pKa des acides conjugués des donneurs de Michaël est suffisamment bas (malonates, β -cétocesters, phénylacétates notamment), la réaction peut être effectuée en présence de quantités catalytiques de bases. Les additions de ces composés à la méthylvinylcétone ont été effectuées en présence d'amines chirales ou de complexes de métaux de transition de la (R,R)- ou (S,S)-2,3-diphényléthylènediamine **1.77** (R=Ph, R'=H) : les résultats les plus intéressants ont été obtenus par Wynberg et coll. en présence de quinine **3.1** (R=OMe) ou de quinidine **3.2** (R=OMe) à partir de l'indanone **7.114**, conduisant respectivement à l'énantiomère (S) ou (R) (Figure 7.75). Les réactions d'autres cétoesters ou du nitrométhane ont donné de médiocres excès énantiomériques ; la fixation du catalyseur sur polymère diminue considérablement la sélectivité. La réaction peut également être effectuée en présence d'une base achirale dans les conditions de transfert de phase en présence de catalyseur chiral. C'est ainsi que Weinstock et coll. [OH01, CL06] ont réalisé l'addition de l'indanone **7.115** à la méthylvinylcétone en transfert de phase liquide-liquide en présence de sel de N-4-trifluorobenzylcinchoninium (Figure 7.75). Loupy et coll. [LB01, T01] ont additionné l'acétylamino malonate d'éthyle à la chalcone **7.43** (R=Ph) à 60°C en présence de KOH solide et de sels d'éphédrinium (1R, 2S)-**3.3** en transfert de phase solide-liquide (Figure 7.75) et ont obtenu l'adduit de Michaël avec un bon excès énantiomérique si le catalyseur est un sel de N-p-méthoxybenzyl- ou de 1-naphtylbenzyl-N-méthyléphédrinium, **3.3** (R=p.MeOC₆H₄ ou 1-Np). Lors de toutes ces réactions, la présence d'un hydroxyle libre sur l'amine ou le sel d'ammonium est indispensable pour observer l'induction asymétrique. Les différents auteurs ont donc interprété leurs résultats par la formation d'un complexe ternaire éno-



3.1



3.2



(1R,2S)- 3.3

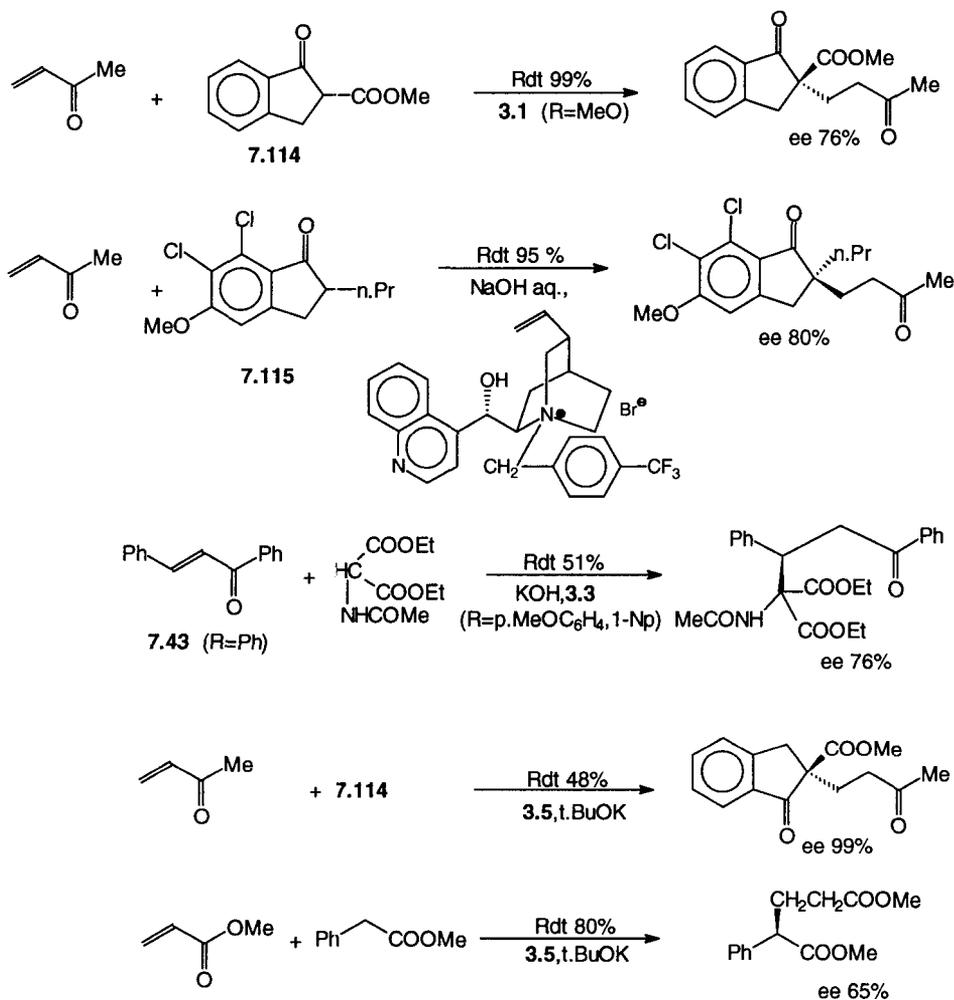
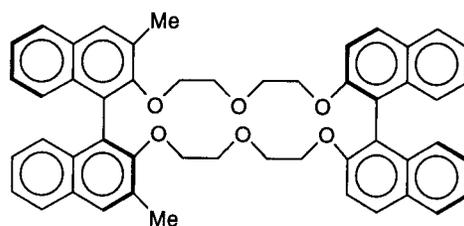


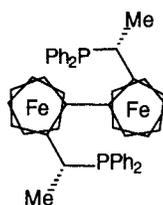
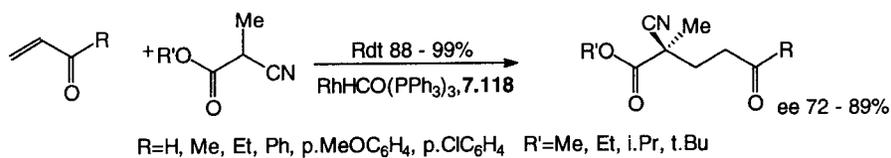
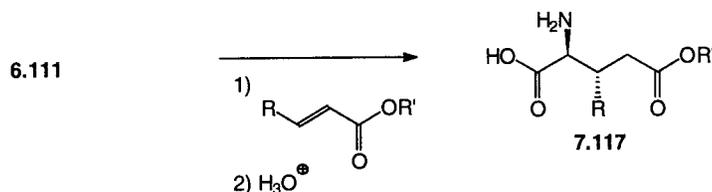
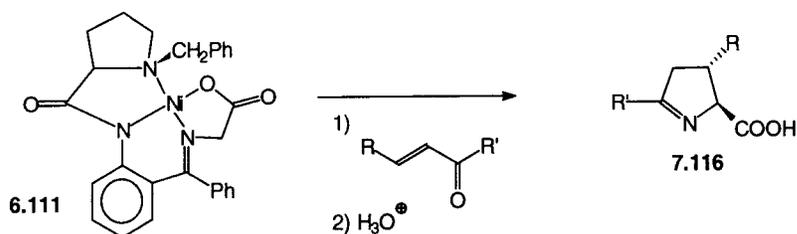
Figure 7.75.

late- α -énone-catalyseur, tout comme dans le cas de l'alkylation (§ 5.3.1), mettant en jeu l'activation de l' α -énone par liaison hydrogène avec son carbonyle : des complexes envisageables, c'est le moins encombré qui est favorisé.

Cram et Sogah [OH01, T01] ont effectué l'addition conjuguée de **7.114** à la méthylvinylcétone ou des phénylacétates et α -phénylpropionates de méthyle à l'acrylate de méthyle en présence de quantités catalytiques de t.BuOK ou de H₂NK et d'éther-couronne **3.5** : les adduits de Michaël ont ainsi été obtenus à -78°C avec de bonnes ou d'excellentes sélectivités [OH01]. D'autres éthers-couronne, préconisés à cet effet, n'ont pas conduit à d'aussi bons résultats [OH01, T01]. Les résultats sporadiques rapportés ici montrent bien la difficulté de ces approches. Les com-



3.5



7.118

Figure 7.76.

plexes de nickel **6.111** mis au point par Belokon et coll. sont de bons donneurs de Michaël [BB10] : en présence de base et sous contrôle thermodynamique, on forme des adduits 1,4 avec des cétones, des esters α,β -éthyléniques et l'acrylonitrile avec

une bonne sélectivité (Figure 7.76) : on obtient ainsi des précurseurs de la (S)-proline **7.116** ou des acides (S)-glutamiques **7.117**. Ito et coll. [SH07] ont décrit l'addition conjuguée asymétrique de 2-cyanopropionates d'alkyle à des vinylcétones ou à l'acroléine catalysée par un complexe du rhodium ligandé à une bisferrocénylphosphine chirale **7.118** avec d'excellents excès énantiomériques (Figure 7.76). L'emploi d'autres complexes n'avait pas conduit à des résultats aussi satisfaisants.

7.16. ADDITIONS RADICALAIRES [PG01]

Les progrès faits ces dernières années dans le domaine des réactions radicalaires [C05] ont montré qu'il était possible d'en contrôler la stéréosélectivité. Curran, Giese, Porter et coll. en ont initié l'extension aux réactions d'additions radicalaires à des alcènes prochiraux en introduisant des copules chirales soit sur le précurseur du radical soit sur l'alcène.

Les réactions radicalaires impliquent des états de transition qui se situent tôt sur les coordonnées réactionnelles et qui sont essentiellement sous contrôle d'interactions stériques. Le choix des copules chirales devra donc être tel que les deux faces du réactif ou du substrat seront d'encombrement suffisamment différent sous des conformations privilégiées proches de celles du radical et de l'alcène à l'état initial.

7.16.1. Précurseurs de radicaux porteurs de copules chirales

Les réactions d'addition aux doubles liaisons éthyléniques des radicaux formés en α d'esters d'alcools chiraux ne présentent pas d'asymétrie intéressante, sauf lors de la cyclisation intramoléculaire de **7.119** induite par les sels de Mn(III) [SZ02] (Figure 7.77). Les copules chirales les plus efficaces sont des amides ou des imides dérivées de pyrrolidines 2,5-disubstituées de symétrie C_2 **1.67**, des sultames d'Oppolzer **1.136** et de l'imide **1.133** mis au point par Curran et Rebek [SC03], ainsi que des oxazolidines **1.90** : les dérivés acylés α -bromés, α -iodés ou les α -thiohydroxamates cycliques **7.120** sont les précurseurs des radicaux ainsi substitués. Curran, Porter et coll. ont examiné la réaction des radicaux formés par action de l'AIBN ou de Et_3B sur les dérivés iodés **7.121**, **7.122**, **7.123** et **7.124** avec des allylstannanes [PG01, SC03] : le mécanisme de la réaction [CS05f] est une addition radicalaire sur la double liaison, suivie de la formation du radical R'_3Sn . Celle-ci s'effectue avec une sélectivité intéressante entre 80°C et -20°C, sauf à partir de **7.124**, la copule chirale étant facilement coupée (Figure 7.77). Des réactions de cyclisation asymétrique du sultame iodé **7.122** ($R=TMS$ ou $HC\equiv C(CH_2)_3$), initiées par $Bu_3SnSnBu_3$ en présence de Bu_3SnH , sont tout aussi sélectives [PG01]. Les radicaux formés à partir des composés **7.121** ($R=Me$) ou mieux ces analogues **7.120** s'additionnent à l'acrylate d'éthyle de façon stéréosélective mais on forme un mélange de mono- et de diadduit. Lors de ces réactions, l'attaque privilégiée s'effectue du côté le moins encombré des radicaux plans ainsi engendrés sous la conformation où les interactions A(1,3) et dipolaires sont minimisées (Figure 7.77). Dans le cas du sultame d'Oppolzer,

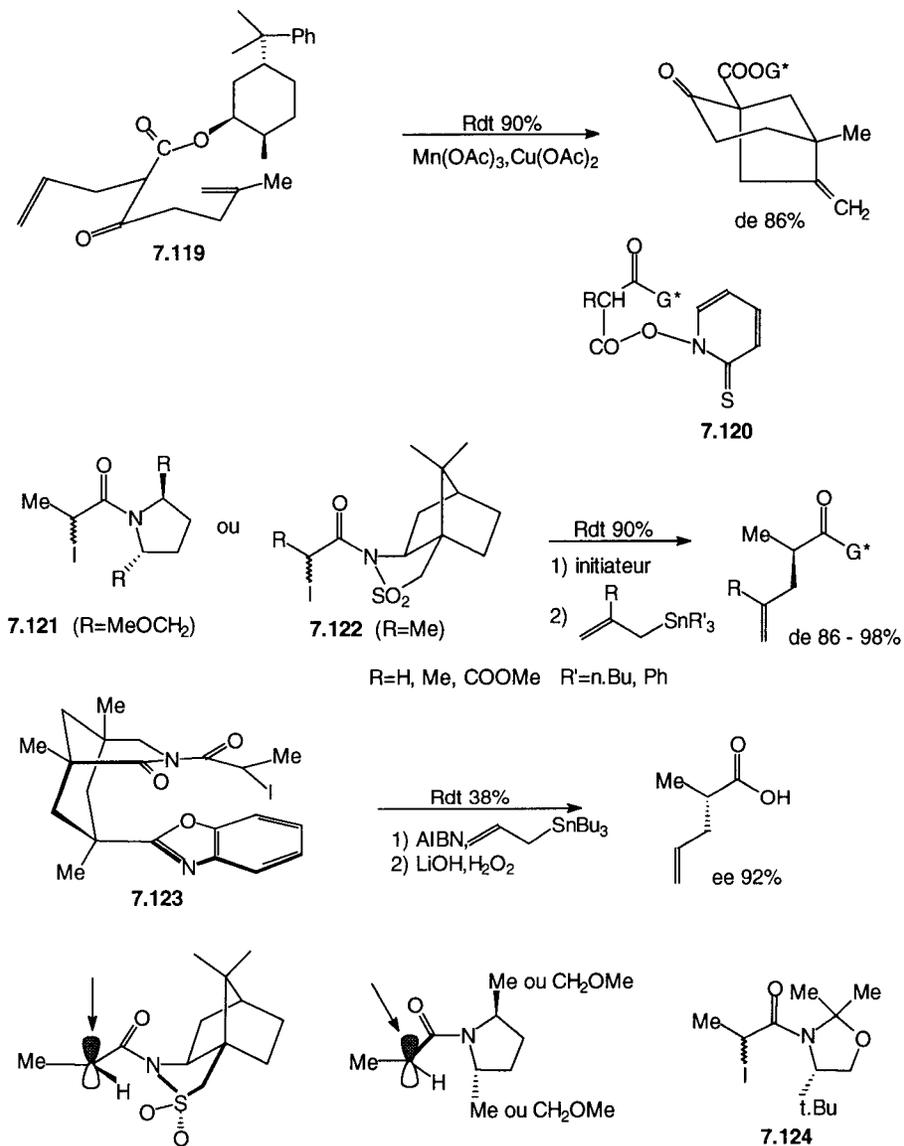


Figure 7.77.

c'est l'interaction avec la liaison S-O située au-dessous du plan qui défavorise l'attaque par la face inférieure ; dans le cas de la pyrrolidine, c'est l'interaction répulsive avec la liaison C-R la plus proche [KC01].

7.16.2. Réactions avec des alcènes porteurs de copules chirales

Les mêmes copules chirales que précédemment ont été introduites sur des alcènes ou des imides α,β -insaturés existant sous une conformation privilégiée due essentiellement aux interactions A(1,3) et/ou dipolaires qui a été confirmée par cristallographie de rayons X. Si les copules chirales sont portées par le carbone où s'effectue l'addition radicalaire, les réactions présentent de très bonnes sélectivités : ainsi l'addition de radicaux alkyles formés à partir d'organomercuriques ou par photolyse de thiohydroxamates sur des diamides symétriques **7.125** à 0°C ou sur des diesters fonctionnalisés en α par des groupements porteurs de copules chirales **7.126** et **7.127** (R=MeOCO) sont régio- et stéréosélectives ; l'avantage de **7.127** réside dans la facilité de coupure de la copule chirale [PG01, PR01, PS02] (Figure 7.78). Si l'oléfine est 1,2-disubstituée par des groupements électroattracteurs et ne porte qu'un seul groupe chiral, la réaction n'est plus régiosélective et seule la formation du produit résultant de l'attaque en α du groupe chiral s'effectue de façon stéréosélective [PG01, PS02]. Pour pallier cette insuffisance, Curran a utilisé les esters α,β -insaturés **7.128** dérivés de **1.133**, beaucoup plus encombrés [SC01, SC03] : les radicaux secondaire $c.C_6H_{11}$ ou tertiaire t.Bu formés par la méthode de Giese à partir des organomercuriques s'additionnent à 0°C régio- et stéréosélectivement aux fumarates mixtes **7.128** : la copule chirale est alors aisément coupée (Figure 7.78). L'emploi du sultame correspondant ou encore de pré-curseurs de radicaux primaires provoque une diminution de la sélectivité observée, diminution dont l'interprétation est encore spéculative.

Une autre application des réactions d'additions radicalaires, proposée par Giese, Porter et coll. [PG01, PR01, PB02] est l'addition de radicaux cyclohexyle ou t.butyle aux acrylamides chiraux **7.126** (R=H) et **7.127** (R=H) suivie de piégeage par un accepteur tel qu'une thiopyridone ou l'allyltributylstannanes : ces

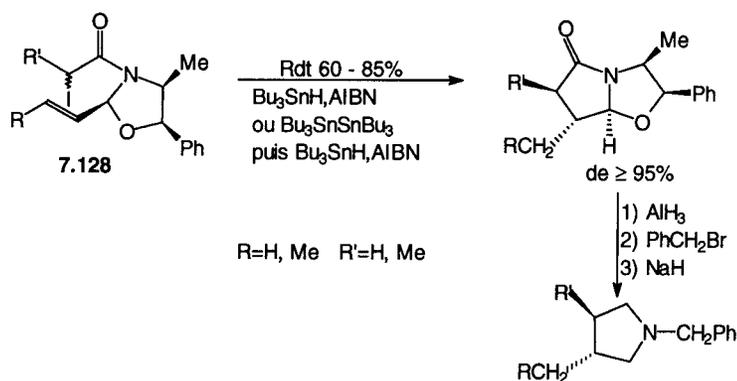


Figure 7.79.

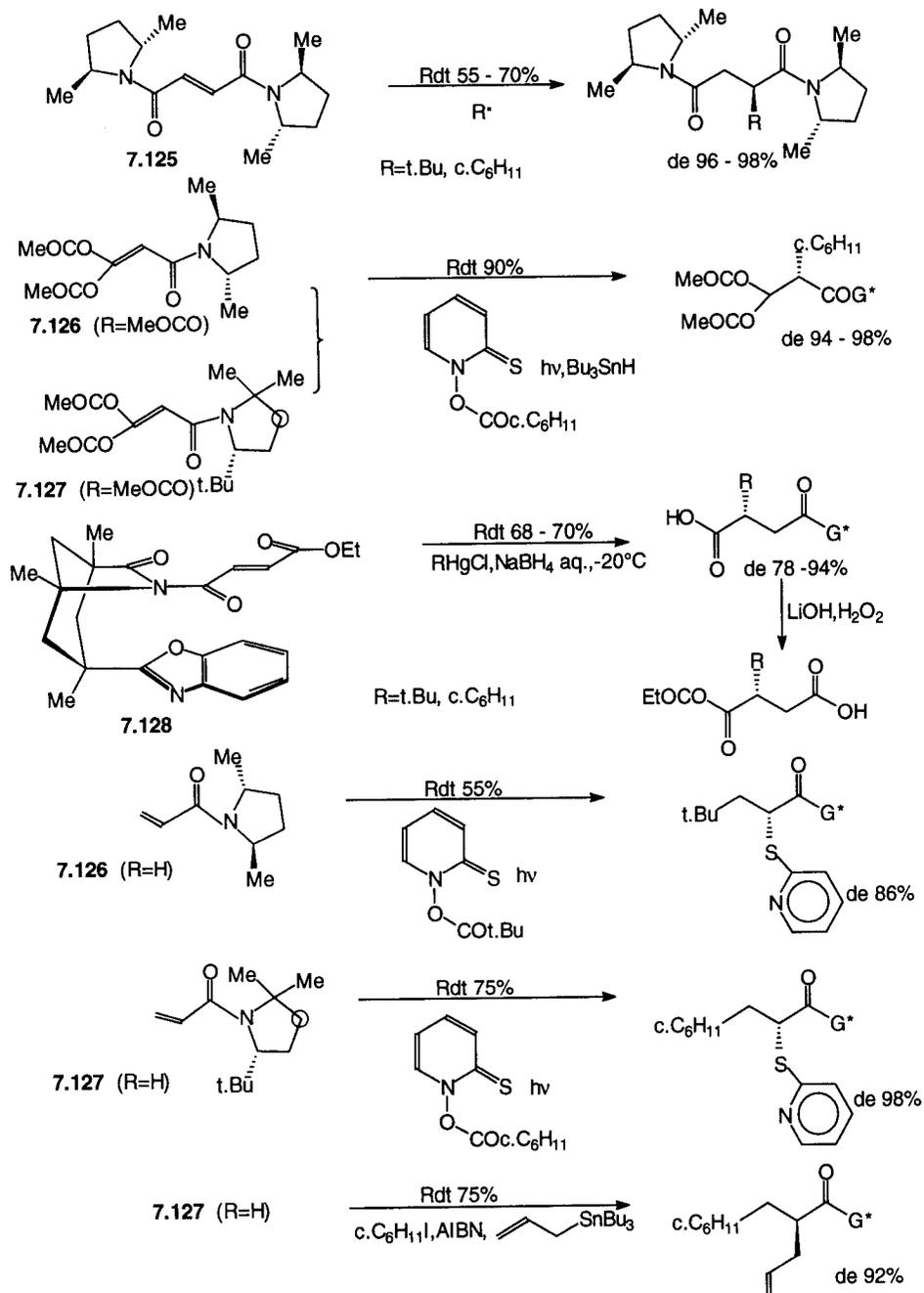


Figure 7.78.

réactions ont lieu selon les cas entre -35°C et 80°C et se montrent extrêmement sélectives (Figure 7.78) ; les radicaux formés lors du premier transfert sont piégés sur leur face la moins encombrée, leur conformation privilégiée étant, comme précédemment, celle où les interactions A(1,3) et dipolaires sont minimales [KC01].

La cyclisation radicalaire intramoléculaire d' α -iodoamides dérivées de la noréphédrine 7.128 a été décrite par Gennari et coll. [BG04] : la réaction a lieu au reflux du benzène ; après traitement adéquat, on obtient des pyrrolidines 3,4-disubstituées avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.79). L'état de transition, proche du radical, proposé à l'aide de modélisation moléculaire, rend compte des résultats obtenus.

7.17. HALOLACTONISATION ET SUBSTITUTION ALLYLIQUE

7.17.1. Halolactonisation [HT03]

Les premières réactions d'halolactonisation asymétrique ont été effectuées sur des amides α,β -éthyléniques de la proline 1.66 ($\text{R}=\text{COOH}$) [CS02] : l'action de la NBS conduit à la lactone bromée fonctionnalisée 7.129 qui, traitée par Bu_3SnH puis hydrolysée, mène aux α -hydroxyacides chiraux 7.130 ; l'excès énantiomérique n'est intéressant que si la double liaison porte un méthyle en position α (Figure 7.80). D'autres amides chiraux ont été préconisés pour améliorer la sélectivité de la réaction : ainsi, Fuji et coll. [FN03] ont effectué cette réaction avec des amides α,β -éthyléniques de symétrie C_2 7.131 dérivées de la pyrrolidine 1.67 ($\text{R}=\text{CH}_2\text{OMe}$), tandis que Shibuya et coll. [YI02] ont montré que l'iodolactonisation du sultame 7.132 ($\text{R}=\text{H}$) s'effectue avec un bon rendement chimique et une excellente sélectivité à -40°C (Figure 7.80). Si $\text{R}\neq\text{H}$, les résultats sont moins bons.

7.17.2. Substitution allylique

La réaction des cuprates avec les halogénures ou les esters allyliques a fait l'objet de nombreux travaux [CS05a] : l'introduction sur l'électrophile de groupes partants chiraux a permis de l'effectuer avec une induction asymétrique intéressante. Gais et coll. [BG01] ont utilisé des sulfoximines chirales 1.118 dont la réaction avec des cuprates, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -78°C , conduit régiosélectivement à des 2-alkylméthylène-cyclopentanes avec une bonne énantiosélectivité (Figure 7.81). La méthode a été appliquée à la synthèse de carbacyclines. Denmark et Marble [DM06] ont utilisé comme groupes partants des carbamates chiraux : la réaction des organocuvreux avec les composés 7.133 à 0°C conduit régiosélectivement aux alcènes substitués attendus avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.81).

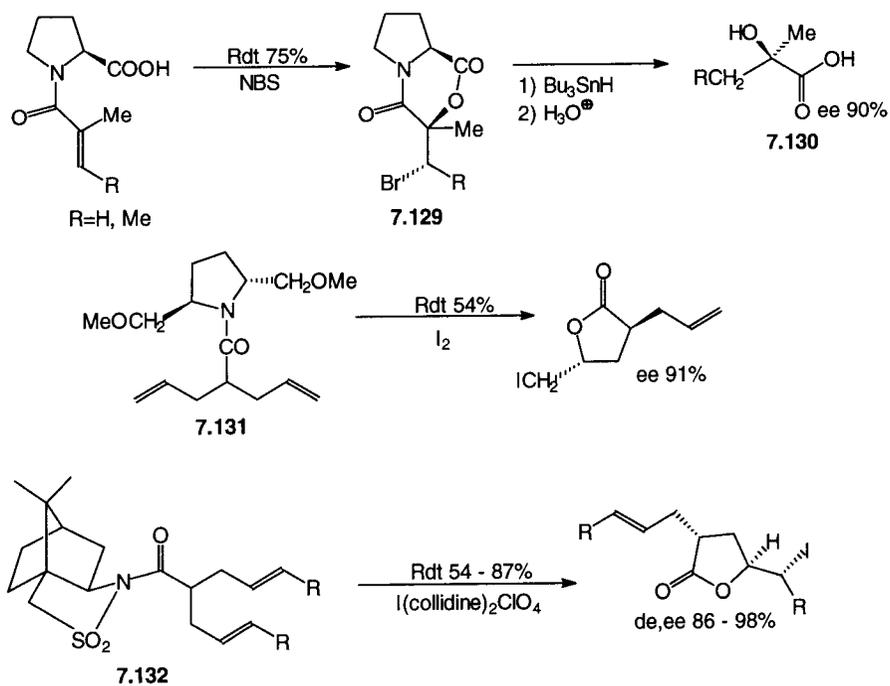


Figure 7.80.

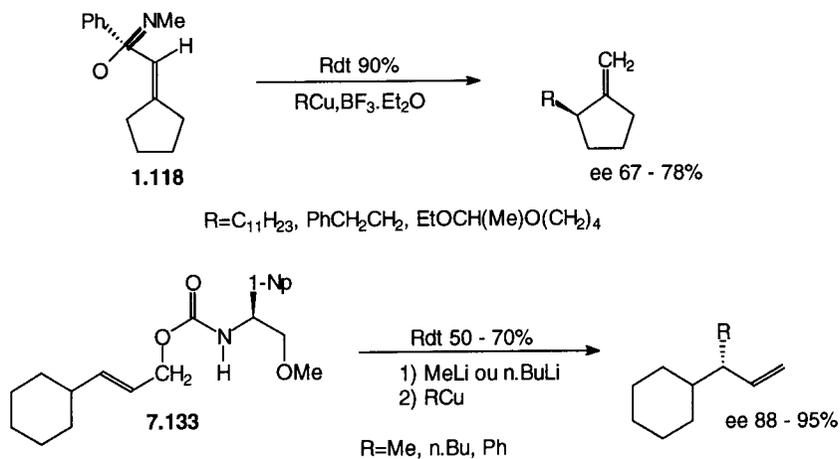


Figure 7.81.

7.18. CYCLOPROPANATION

Etant donné l'importance industrielle des pesticides cyclopropaniques [C01, K02], la mise au point de synthèses asymétriques efficaces de ces composés a été particulièrement étudiée. Parmi les méthodes de préparation de cyclopropanes, ce sont essentiellement les réactions de Simmons-Smith (CH_2I_2 , couple Zn-Cu ou Zn-Ag) ou analogues (CH_2I_2 , Et_2Zn) et les réactions de diazoesters catalysées par les complexes du cuivre ou du rhodium [CS05f] qui ont reçu le plus grand nombre d'applications. La formation de cyclopropanes par pyrolyse des pyrazolines résultant de cycloaddition-1,3 dipolaire sera examinée plus loin (§ 9.2).

7.18.1. Réactions de Simmons-Smith et apparentées

La réaction de Simmons-Smith met en jeu un intermédiaire organozincique qui peut être formé en présence de ligands chiraux ou encore réagir avec un alcène substitué par des groupements porteurs de copules chirales. Les réactions des alcools allyliques sont rapides et stéréodirigées [CS05f] par formation vraisemblable d'un alcoolate zincique intermédiaire. Ces réactions sont également facilitées par la présence de groupements éthers ou acétals qui se coordinent au zinc et peuvent ainsi rigidifier les états de transition et induire l'asymétrie.

7.18.1.1. Réactions en présence de ligands chiraux

La cyclopropanation d'alcools allyliques par $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ en présence de tartrate de diéthyle **7.75** ($\text{R}=\text{Et}$) [UN01] ou de (1R,2S)-N-méthyléphédrine **1.14** ($\text{R}=\text{Me}$) [DE02] n'a pas conduit à des résultats satisfaisants. Par contre, en présence du bissulfonamide **7.134**, Takahashi et coll. [TY04] ont obtenu des cyclopropaneméthanol avec un bon excès énantiomérique à partir des alcools allyliques correspondants. Si la fonction alcool est étherifiée, on forme le composé racémique (Figure 7.82).

7.18.1.2. Réactions avec des alcènes porteurs de copules chirales

Charette et coll. [CC01, R02] ont effectué la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques transitoirement transformés en acétals de glucopyranoses **7.135** : pour que la réaction soit intéressante, il est indispensable que la copule chirale possède une fonction alcool libre à laquelle le réactif organométallique, qui doit être utilisé en excès, vient se fixer (Figure 7.82). L'acétal **7.136** conduit, de façon analogue, à l'autre énantiomère avec une aussi bonne sélectivité [CC01] (Figure 7.82). La coupure de la copule chirale s'effectue aisément par conversion de l'alcool en triflate puis chauffage.

Des éthers d'énols chiraux **7.137**, formés par réaction de $i.\text{Bu}_3\text{Al}$ sur des acétals de diols chiraux de cyclanones, réagissent très sélectivement avec le réactif de Simmons-Smith ou $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$: après coupure de la copule chirale par oxydation puis action d'une base, les cyclopropanols correspondants sont obtenus avec un excellent excès énantiomérique [AM02, SY04, SK08, UP01]

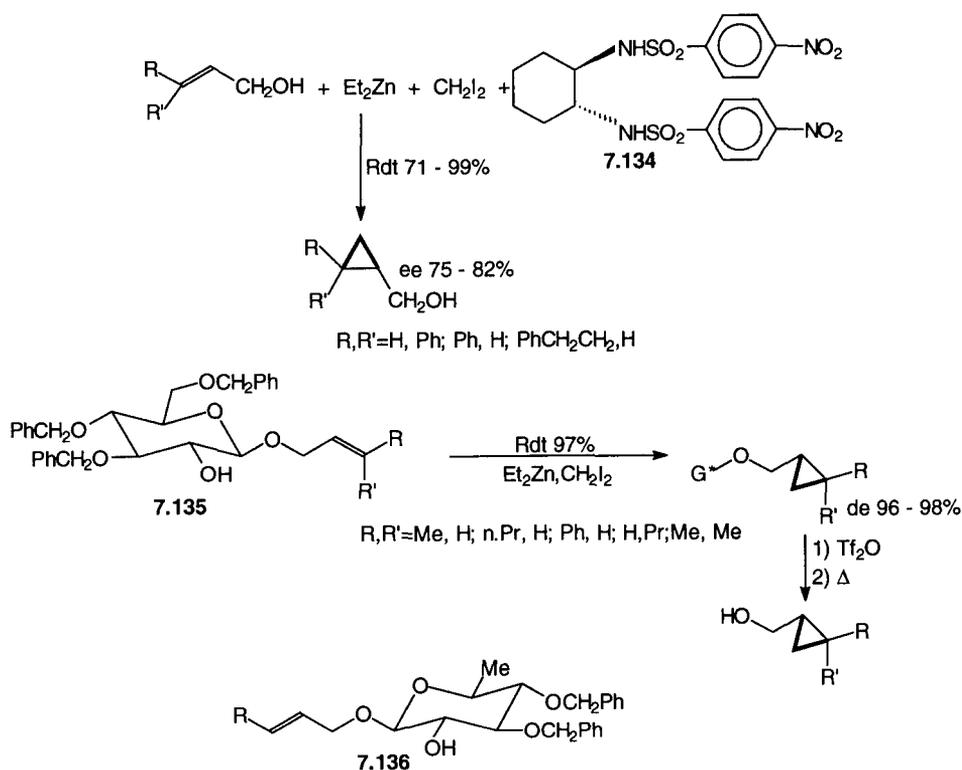


Figure 7.82.

(Figure 7.83). Le groupe méthylène est introduit sur la face opposée au groupe *i*.Pr en α de la fonction alcool libre qui participe à la réaction.

Les acétals chiraux **1.42** dérivés des tartrates d'éthyle ou d'isopropyle **2.75** (R=Et ou *i*.Pr) ou du (2*S*,4*S*)-2,4-pentanediol **1.40** (R=R'=Me) ont été utilisés par Yamamoto et coll. [AM02] pour préparer des cyclopropanecarboxaldéhydes chiraux : bien que chacun des réactifs conduise à l'un ou l'autre énantiomère, seules les réactions utilisant les tartrates comme auxiliaires chiraux donnent de très bons excès énantiomériques (Figure 7.83). La substitution de ClCH₂ZnI préformé au réactif préconisé par Yamamoto provoque une légère diminution de la sélectivité [DE01]. Mash et coll. [AM02] ont utilisé des acétals de 2,3-butane-diols chiraux **1.39** et ont montré que les plus efficaces sont ceux où R=Ph ou CH₂OCH₂Ph ; néanmoins la réaction n'est intéressante qu'avec des acétals de cyclèn-2-ones. L'emploi de ClCH₂ZnI préformé en améliore les résultats [DE01]. Mash et coll. [AM02] considèrent que le réactif zincique se coordine sur l'oxygène pseudo équatorial du dioxolanne **7.138** et que le méthylène est transféré sur la face opposée au substituant R porté par le carbone voisin (Figure 7.83).

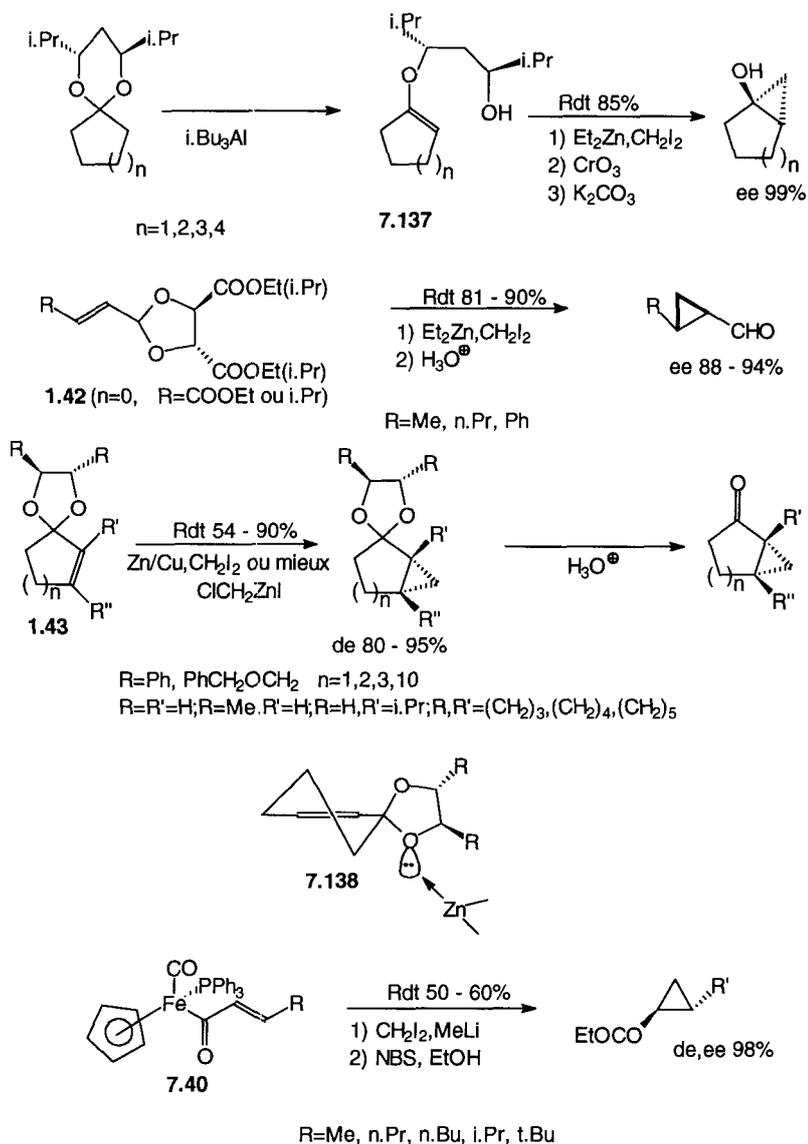


Figure 7.83.

Johnson et coll. [JB03] ont également obtenu des bicyclo-[4.1.0]-2-heptanones optiquement pures par réaction de Simmons-Smith sur des hydroxysulfonimines chirales obtenues par action de lithiens fonctionnalisés sur les α -énones : la limitation de la méthode est la nécessité de séparer les diastéréoisomères formés lors de cette dernière réaction. Davies et coll. [D01] ont préparé des cyclopropanecarboxylates chiraux par action de $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{MeLi}$ sur les acyl-

complexes de cyclopentadiènefercarbonyle α,β -insaturés **7.40**, suivie de traitement adéquat (Figure 7.83). L'addition du réactif s'effectue, comme d'habitude, sur la face du complexe la plus dégagée.

7.18.2. Réactions d'ylures du soufre

Meyers et coll. [RM01, RM05] ont appliqué la réaction de Corey-Chaykovsky aux lactames bicycliques insaturés chiraux **1.98** : la stéréosélectivité de la réaction dépend de la nature du substituant angulaire R' . Si $R'=H$, le réactif est sélectivement introduit sur la face *exo*, alors que c'est l'inverse si $R'=Me$ (Figure 7.84). Cette méthodologie a été appliquée par ces auteurs à la synthèse de pesticides et de produits naturels [RM01]. Il faut rappeler que la réaction des ylures du soufre avec les complexes de butadiènefercarbonyle n'est pas stéréosélective [G01].

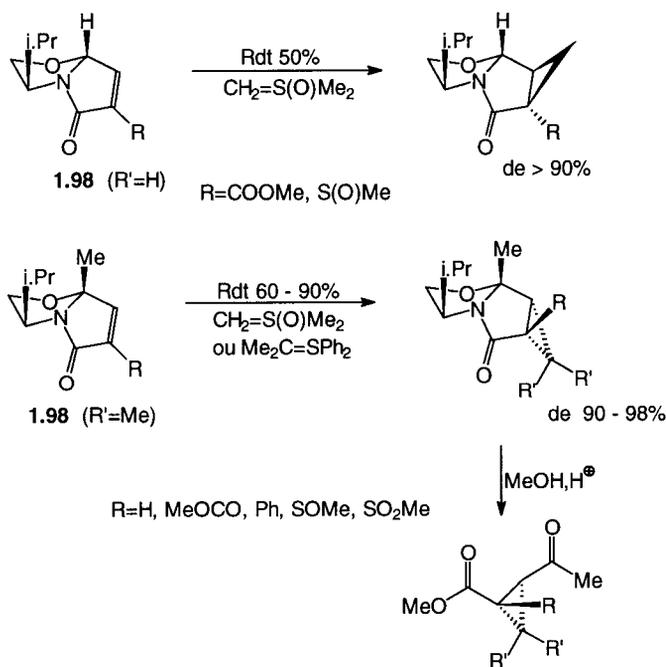


Figure 7.84.

7.18.3. Réactions catalysées par les complexes de métaux de transition [OC01, D03, D05]

Les complexes du cobalt, du cuivre et du rhodium catalysent la réaction des diazoesters avec les oléfines pour conduire à des cyclopropanecarboxylates d'alkyle. Le mécanisme de la réaction implique la formation intermédiaire d'un

métalloborane à partir du diazoester par extrusion d'azote (Figure 7.85) ; l'énantiosélection se produit lors de l'interaction de cet intermédiaire avec l'oléfine, qui n'est pas l'étape déterminante sur le plan cinétique [D03].

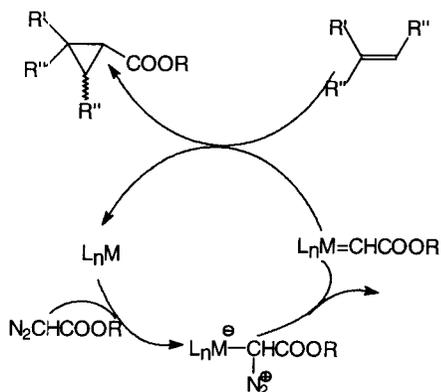
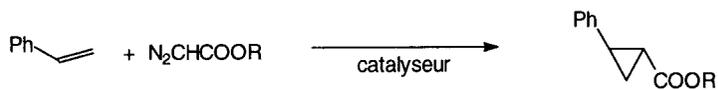
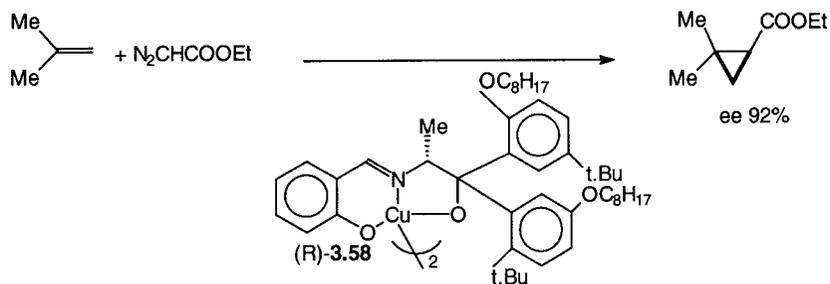


Figure 7.85.

Les premiers ligands chiraux du cuivre (II) utilisés lors de la réaction du styrène avec le diazoacétate d'éthyle furent les salicyldimines **3.57**, mais les résultats obtenus étaient très mauvais. Aratani et coll. [OC01, P01, D05] ont amélioré l'efficacité de ces ligands en y introduisant des substituants volumineux : la réaction de l'isobutène avec le diazoacétate d'éthyle en présence du complexe du cuivre (II) formé à partir du ligand **3.58** ($R=Me, R'=t.Bu, R''=n.C_8H_{17}$) s'effectue avec un excellent excès énantiomérique [D03] et fait l'objet d'une application industrielle [C01] (Figure 7.86). Cependant, lorsque la réaction peut conduire à des diastéréoisomères Z et E on obtient des mélanges, sauf si on utilise un diazoacétate d'ester encombré. Le même problème se pose lors des réactions effectuées avec des complexes du cuivre (I) ou (II) ligandés par les semicorrines **3.62** et **3.55** proposées par Pfaltz et coll. [D03, B09, LU01], les bis-4,5-oxazolines **3.29** ($R'=Me$) et **3.29** ($R'=H$) ou **3.63** préconisées respectivement par Evans et coll. [B09, EW02] et Masamune et coll. [B09, LM03]. Selon les cas, ce sont les diazoacétates de t.butyle, de menthyle, de 2,6-di-t.butyl-4-méthylphényle (BHT) ou de dicyclohexylméthyle qui se montrent les plus stéréosélectifs en faveur des E-cyclopropanecarboxylates qui sont obtenus avec un excellent excès énantiomérique (Figure 7.86). Contrairement aux esters de dicyclohexylméthyle [LM03], les esters de BHT ne peuvent pas être hydrolysés mais sont réduits en alcools par action de LAH. Par ailleurs, la réaction du styrène avec les diazoacétates encombrés, catalysée par le complexe Cu (I)-**3.63**, conduit à un ee très médiocre [LM03]. La synthèse diastéréo- et énantiosélective des isomères Z est un problème qui n'est pas résolu pour le moment [D03]. Ces complexes se sont cependant montrés peu efficaces en cyclopropanation intramoléculaire [D03].



R=	catalyseur	Rdt%	de%	ee%
(1S,2S,5R)men thyle	(S)-3.58 -Cu(II)		64	81 (1R,2R) (configuration)
(1S,2R,5S)men thyle	3.62 -Cu(II)	70	64	97 (1S,2S)
t.Bu	3.55 -Cu(I) (R=CMe ₂ , OSi Me ₃)	87	72	96 (1S,2S)
BHT	3.29 -Cu(I) (R=t.Bu, R'=H)	80	88	99 (1R,2R)
BHT	3.29 -Cu(I) (R=t.Bu, R'=Me)	85	88	99 (1R,2R)

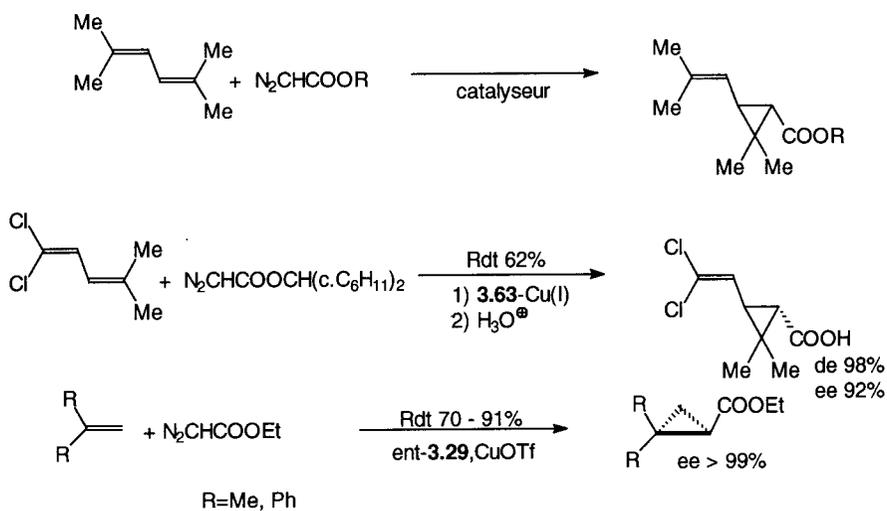
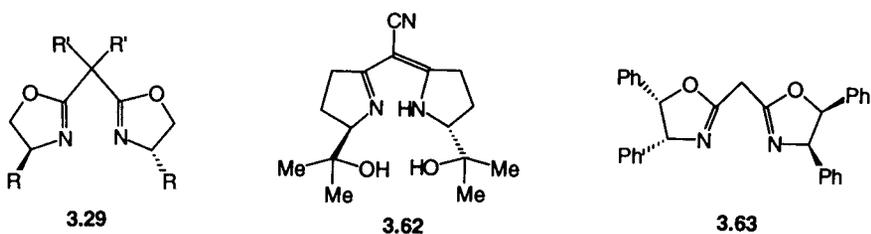
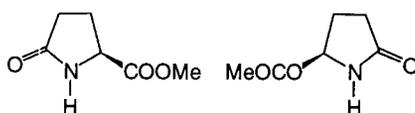


Figure 7.86.



L'interprétation des sélectivités ainsi observées met en jeu l'interaction entre les orbitales p du métallocarbène et π de l'oléfine de façon à minimiser les interactions stériques [D03].

Les complexes dimères du rhodium (II) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ sont des catalyseurs efficaces des réactions de cyclopropanation : c'est pourquoi l'emploi de carboxylates d'acides chiraux a été proposé pour induire l'asymétrie [D03, B12], mais les résultats obtenus ont été décevants. Doyle et coll. [D03] ont alors envisagé d'utiliser des dirhodium tetrakis-carboxamides qui sont obtenus par échange de ligands avec $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Parmi les différents composés examinés, ce sont les (R)- et (S)-2-pyrrolidinone-5-carboxylates de méthyle **3.54** qui se sont montrés les plus efficaces. Les réactions intermoléculaires d'oléfines telles que le styrène avec les diazoacétates d'alkyle, même d'esters encombrés, catalysées par ces complexes, présentent une diastéréo- et une énantiosélectivité moins élevées que les cyclopropanations catalysées par les complexes du cuivre (*vide supra*). Par contre, les réactions intramoléculaires ont conduit à d'excellents résultats : les diazoesters d'alcools allyliques **7.139** ($n=1$) et homoallyliques **7.139** ($n=2$) conduisent aux lactones bicycliques correspondantes avec une très bonne sélectivité [D03, DE03, B12, MO04] (Figure 7.87). La disponibilité des ligands (R) et (S) permet l'accès à l'un ou l'autre énantiomère. Un autre intérêt de ces complexes est le fait qu'ils catalysent la cyclopropanation intermoléculaire des alcynes monosubstitués par les diazoesters d'alcools encombrés avec une bonne énantiosélectivité [B12, PD05] (Figure 7.87). Lorsqu'on utilise des esters de menthyle, on observe une double diastéréodifférenciation plus importante que lors des réactions effectuées avec les oléfines ; cependant la configuration des esters formés n'a pas été précisée [PD05]. Ces résultats ont été interprétés comme précédemment par interaction entre l'orbitale p du métallocarbène et l'orbitale π de l'oléfine de façon à minimiser les interactions stériques dues à la présence de l'ester méthylique sur le ligand (Figure 7.87).



3.54

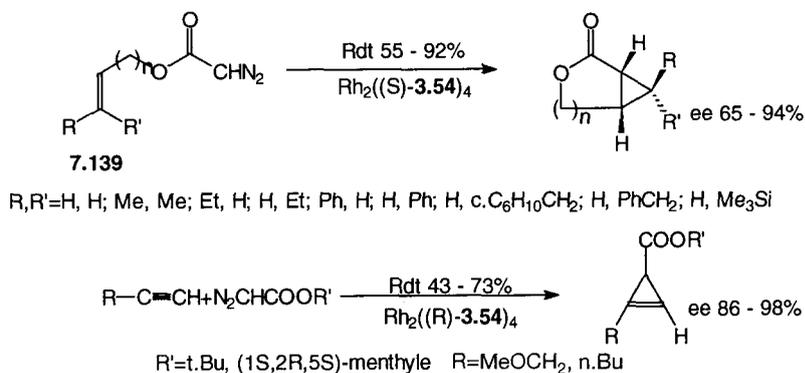


Figure 7.87.

Il existe peu d'exemples de réactions de diazoesters chiraux avec des oléfines catalysées par les complexes du rhodium qui conduisent à de bonnes sélectivités : Davis et coll. [DC01, DS05] ont toutefois obtenu le cyclopropanecarboxylate **7.140** par réaction d'un diazoacétate d'ester chiral avec le styrène catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ou mieux $\text{Rh}_2(\text{OCOC}_7\text{H}_{15})_4$: l'ester de la (*R*)-pantolactone **1.18** se montre le plus intéressant : à partir de **7.140**, ces auteurs ont obtenu l'acide 1-aminocyclopropanique **7.141** chiral qui est une hormone végétale (Figure 7.88). La cyclopropanation asymétrique des énoylsultames **7.63** par le diazométhane, catalysée par $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ à 0°C , a également été décrite [VH01] (Figure 7.88).

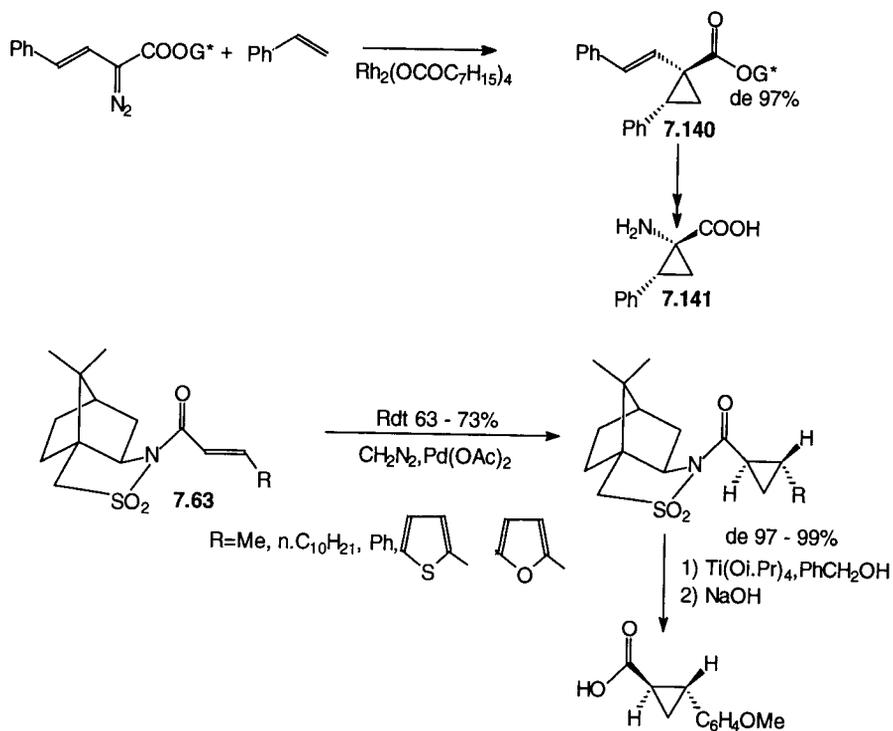


Figure 7.88.

Additions aux doubles liaisons hétéroatomiques ; oxydation des sulfures et des séléniures

8.1. ÈNE-RÉACTIONS

Les ène-réactions peuvent s'effectuer sur des doubles liaisons hétéroatomiques telles que les liaisons —N=O ou —N=S . Si le squelette carboné de l'énophile porte un groupe chiral, on peut alors observer une induction asymétrique ; si ce groupe est facilement coupé, on a alors affaire à une synthèse asymétrique *stricto sensu*.

C'est ainsi que Schmidtchen et coll. [BF05] ont appliqué cette méthode au chloronitrososucrose **1.109** : la réaction, effectuée dans l'hexane à température ambiante,

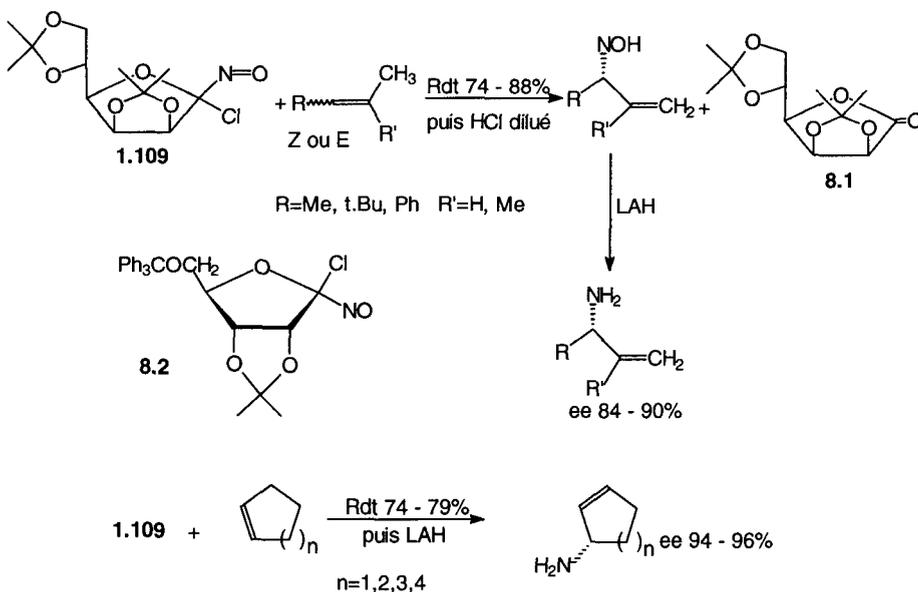


Figure 8.1.

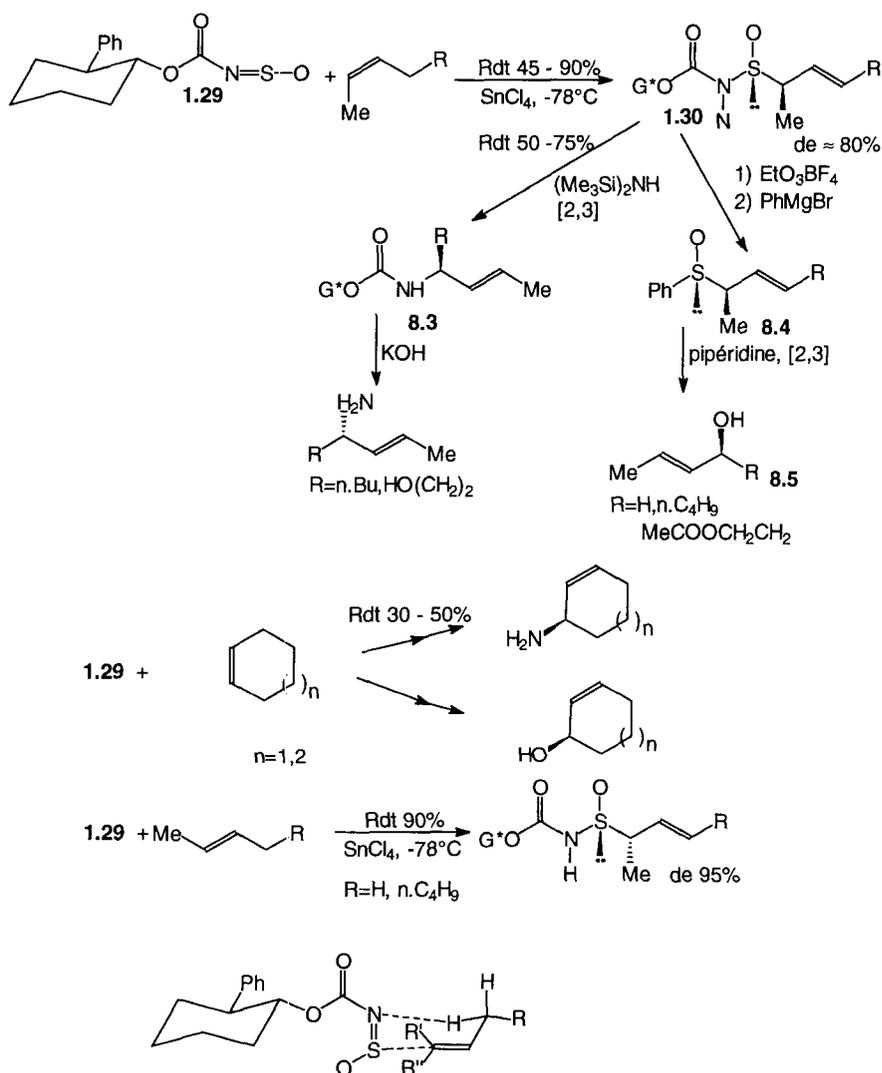


Figure 8.2.

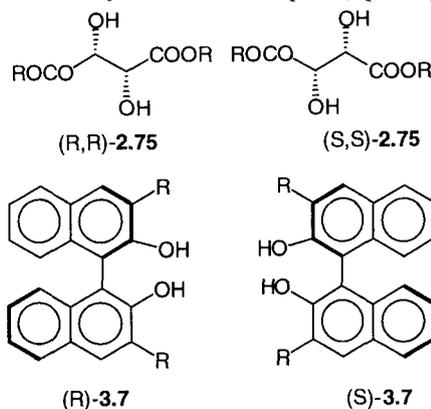
conduit après traitement par un acide dilué à des hydroxylamines, aisément réduites par LAH en amines allyliques chirales (S) avec un très bon excès énantiomérique. A partir du sous-produit d'hydrolyse — la lactone **8.1** — on régénère facilement le réactif **1.109**. La même réaction, effectuée à partir d'un autre chloronitrososucrose **8.2**, conduit aux énantiomères (R) mais avec une un peu moins bonne sélectivité (ee 82-92 %) (Figure **8.1**). De leur côté, Whitesell et coll. [W05, WC01] ont effectué des ène-réactions catalysées par SnCl₄ d'oléfines-Z avec des N-sulfinylcarbamates **1.29**

d'alcools chiraux à -78°C : lorsqu'on utilise les esters du 2-phénylcyclohexanol **1.5**, la réaction est sélective et l'on forme les sulfinoxycarbamates chiraux **1.30** avec une bonne diastéréo- et énantiosélectivité. Par cristallisation fractionnée, on les obtient avec un excellent excès diastéréoisomérique ; chaque énantiomère est accessible à partir de l'énantiomère correspondant de l'auxiliaire chiral. A partir des oléfines-E, la réaction conduit à l'autre diastéréoisomère (Figure 8.2). Ces composés sont aisément transformés soit par traitement par $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ en carbamates allyliques **8.3** précurseurs d'amines allyliques, soit par quaternisation de l'azote puis action de PhMgBr à -78°C en sulfoxydes **8.4** dont la transposition sigmatropique [2,3] conduit aux alcools allyliques **8.5** avec d'excellents excès énantiomériques (Figure 8.2). Lors de la éne-réaction, l'approche des réactifs s'effectue sur la face opposée au substituant Ph, de façon à minimiser les interactions A(1,3) des substituants de la double liaison et du carbone allylique (Figure 8.2).

8.2. OXYDATION ASYMÉTRIQUE DE SULFURES EN SULFOXYDES ET RÉACTIONS APPARENTÉES [W09, KR01]

L'intérêt des sulfoxydes chiraux en synthèse asymétrique est indéniable. Leur préparation nécessitant souvent des séparations fastidieuses (§ 1.7), des méthodes d'oxydation asymétrique ont été élaborées en utilisant soit des réactifs chiraux, soit des sulfures porteurs de copules chirales.

L'oxydation des sulfures ArSMe par H_2O_2 en présence de complexes de Mn (III) porteurs de ligands chiraux tels que **3.59** a donné des résultats décevants ($ee < 68\%$) [PH03]. Par contre, l'oxydation de ces mêmes sulfures par $t\text{-BuOOH}$ ou mieux PhCMe_2OOH en présence de complexes du titane porteurs de ligands chiraux est intéressante : Kagan et coll. [PD04] et Modena et coll. [DM05] ont utilisé comme ligands les tartrates d'éthyle **2.75** et, plus récemment, Uemura et coll. [KN01] le binaphthol **3.7** ($\text{R}=\text{H}$). Les réactifs de Kagan et de Modena, voisins du réactif d'époxydation asymétrique de Sharpless (§ 7.7.2), diffèrent par leurs stœchiométries relatives et l'éventuelle addition d'eau. Le catalyseur de Kagan est un mélange $\text{Ti}(\text{Oi.Pr})_4/\mathbf{2.75}/\text{H}_2\text{O}$ dans un rapport 1/2/1 et peut être utilisé en quantités catalytiques (0.2 à 0.5 équivalent de complexe) par rapport au substrat et à



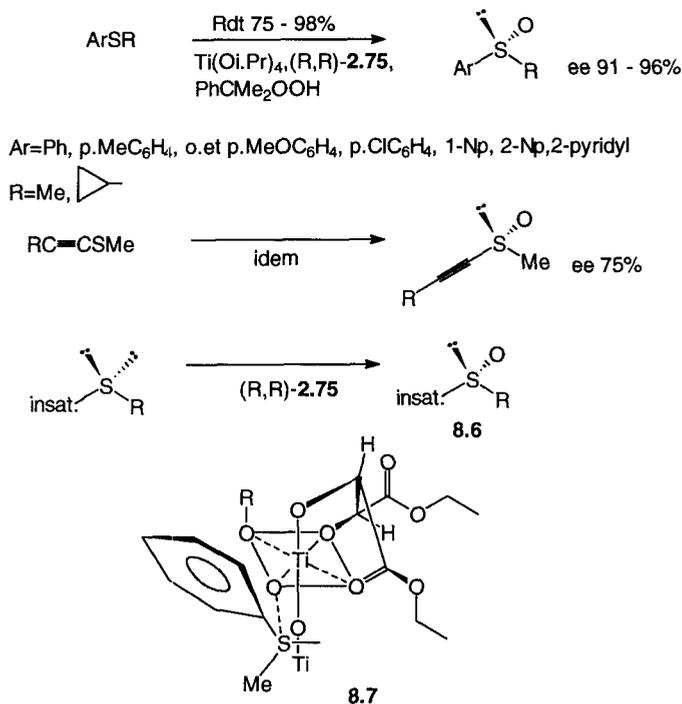


Figure 8.3.

l'oxydant, l'hydroperoxyde de cumène dans CH₂Cl₂ à -20°C donnant les meilleurs résultats [ZS01] : les excès énantiomériques les plus élevés sont obtenus avec les aryl- ou les alcynylméthylsulfures [KR01] (Figure 8.3). Le réactif de Modena consiste en t.BuOOH/Ti(Oi.Pr)₄/2.75 dans un rapport de 2/1/4 et est toujours utilisé en présence de quatre équivalents de substrat à oxyder : l'oxydation des sulfures donne des résultats comparables à ceux de Kagan et coll. La sélectivité de l'oxydation, en fonction de la configuration (R,R) ou (S,S) du tartrate de diéthyle, suit la règle empirique indiquée sur le schéma 8.6 (Figure 8.3) : l'énantiomère (R,R)-2.75 conduit au (R)-sulfoxyde et *vice versa*. Kagan a proposé la formation intermédiaire d'un complexe bimétallique 8.7 où l'un des atomes de titane est tridenté par un tartrate et coordiné au sulfure, l'attaque du peroxyde s'effectuant alors le long de la liaison O-O du réactif coordiné au même atome de titane (Figure 8.3).

Les oxydations des dialkylsulfures RSR ou des arylalkylsulfures ArSR (R=Et, Pr, n.Bu, CH₂Cl) donnent des sélectivités moins intéressantes. Modena et coll. [BD12] ont effectué des oxydations diastéréo- et énantiosélectives de dithiolanes tandis que Page et coll. [PN01] ont obtenu sélectivement, par la méthode de Kagan, des oxydes d'acyldithianes *anti* 8.8 aisément transformés en 2-alkyldi-

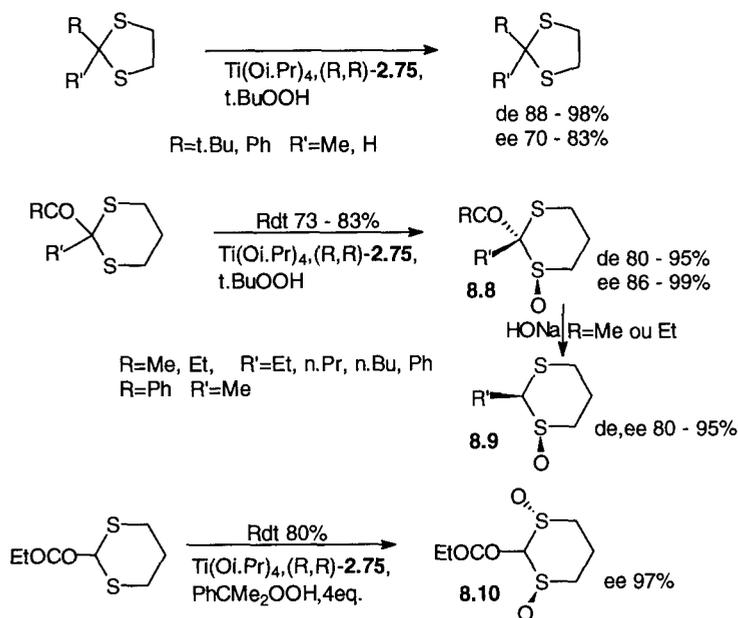
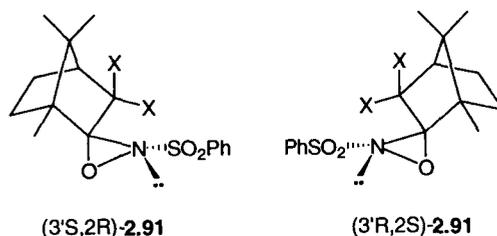


Figure 8.4.

thianes *syn* **8.9**. De même, Aggarwal et coll. [AE02] ont pu, en utilisant les conditions de Modena, synthétiser le dioxyde **8.10** à -20°C avec une bonne sélectivité (Figure 8.4). La méthode n'est toutefois pas générale. Les dithianes ou les oxathiolanes non fonctionnalisés ou encore des sulfures porteurs d'une fonction éther silylé en position β conduisent à des mélanges de diastéréoisomères [PN01, CD03].

Si le (*R*)-binaphtol **3.7** ($\text{R}=\text{H}$) est utilisé comme ligand du titane, l'oxydation des arylméthylsulfures par t.BuOOH en présence d'eau dans le toluène conduit au (*R*)-sulfoxyde, mais les excès énantiomériques obtenus sont moins bons que lorsque le ligand est le tartrate de diéthyle ($\leq 73\%$) [KN01].

Davis et coll. [DT01, DW03] ont effectué l'oxydation asymétrique des sulfures prochiraux en utilisant les oxaziridines chirales à squelette bornanique **2.90** et **2.91** : parmi celles-ci, **2.91**, $\text{X}=\text{Cl}$ se montre la plus efficace. Son domaine



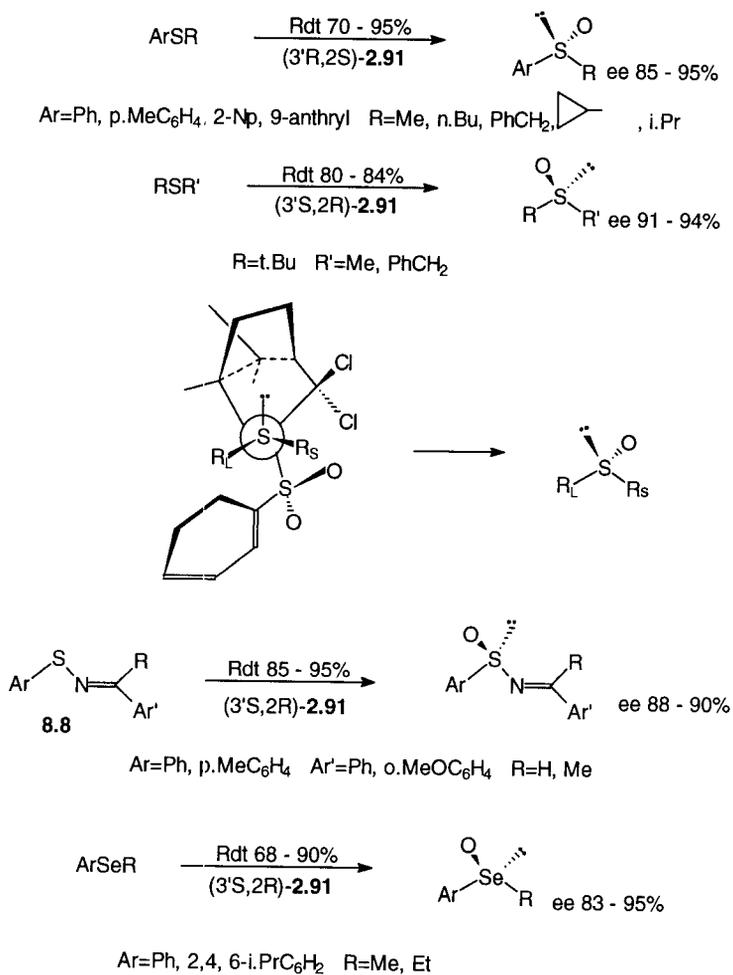


Figure 8.5.

d'application est plus large que celui des réactifs de Kagan-Modena puisque, outre les arylméthyl- et cyclopropylsulfures, ou encore n.BuC \equiv CSMe, des p.tolyl n.butyl- et benzylsulfures et des phénylméthylsulfures fonctionnalisés sont oxydés avec une excellente énantiosélectivité à 20°C dans CCl₄. Les rendements chimiques sont moyens lors de l'oxydation des phénylsulfures fonctionnalisés (R=CH₂=CH, MeOCOCH₂, CNCH₂, rendements 45-60 %, ee 85-95 %). La configuration de l'oxaziridine contrôle la stéréochimie du produit, l'isomère (3'S,2R)-**2.91** (X=Cl) conduisant au (S)-sulfoxyde et *vice versa* (Figure 8.5). Ces résultats ont été interprétés en termes d'interactions stériques quoique des éventuelles interactions d'empilement π ne puissent pas être négligées, puisque le groupe alcynyl se comporte comme un « gros » groupement R_L (Figure 8.5).

La réaction est applicable aux arylsulfinimines **8.8** qui sont oxydées avec une excellente sélectivité [DR02] (Figure 8.5) et qui sont précurseurs d'amines et de β -aminoesters chiraux (§ 6.1.4 et 6.8.3). L'oxydation asymétrique des arylséléniures **8.9** en sélénoxydes par **2.91** (X=Cl) dans CCl₄ est très sélective ; néanmoins leur facile racémisation, notamment en présence de traces d'humidité, complique leur purification [DT02, RY02]. L'oxydation par l'acide m.chloroperbenzoïque de N-aryl- et alkylthiooxazolidinones en N-sulfinyl-oxazolidinones **1.140A** et **1.140B** a été examinée par Evans et coll. [EF01] : ces réactions sont assez peu sélectives mais les produits sont aisément purifiés par cristallisation fractionnée et sont d'intéressants précurseurs de sulfoxydes chiraux (§ 1.7) (Figure 8.6).

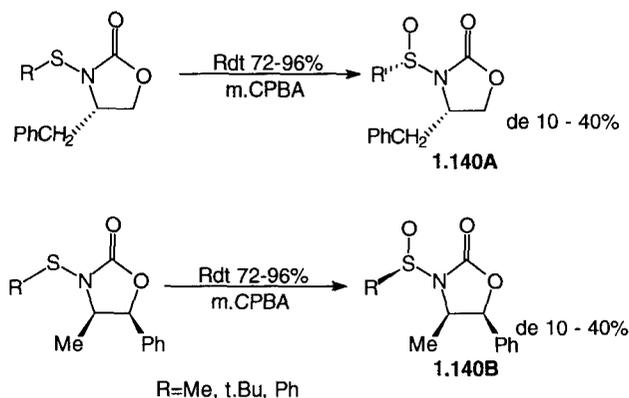


Figure 8.6.

CYCLOADDITIONS

Les cycloadditions sont des méthodes extrêmement utilisées en synthèse pour élaborer les squelettes de produits naturels. Elles ont fait l'objet de nombreuses interprétations théoriques, notamment lorsqu'elles sont concertées. L'interaction entre orbitales frontière des deux réactifs est presque toujours primordiale [CS05g]. Les cycloadditions seront considérées selon le nombre d'atomes qui sont impliqués, indépendamment de leur nature.

9.1. CYCLOADDITIONS [2+2]

Interdites thermiquement par les règles de symétrie [CS05g], elles ne sont, en général, pas concertées ou si elles le sont, l'approche se fait de façon supra-antafaciale. Elles mettent en jeu l'intervention d'espèces particulièrement réactives telles que les cétènes ou les cétènimminiums ou encore l'activation soit photochimique (réaction de Paterno-Büchi) soit par des acides de Lewis.

9.1.1. Réactions de cétènes [GM07]

Le cétène $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ réagit avec les composés carbonylés substitués par des groupes électroattracteurs : dès 1982, Wynberg et Staring [WS03, W06] ont ainsi effectué, à -50°C dans le toluène, la cycloaddition du cétène avec le chloral CCl_3CHO en présence de quantités catalytiques de quinine **3.1** ($\text{R}=\text{OMe}$) ou de quinidine **3.2** ($\text{R}=\text{OMe}$) : on obtient ainsi, avec un excellent excès énantiomérique, l'une ou l'autre lactone **9.1** énantiomère qui sont aisément transformées en acides (R)- ou (S)-malique (Figure 9.1). Ces auteurs font l'hypothèse que l'alcaloïde, transformé en acétate correspondant par le cétène, interagit avec le carbonyle de ce dernier pour former une espèce dipolaire qui attaque le chloral de façon à minimiser les interactions stériques (Figure 9.1).

La réaction des cétènes avec les imines (réaction de Staudinger) est une voie d'accès aux β -lactames, d'où l'intérêt qu'elle a suscité [SK01]. Les copules chirales ont été introduites soit sur le cétène, soit sur l'imine. En ce qui concerne les cétènes, ce sont les dérivés des oxazolidinones **1.121** ($\text{R}=\text{Ph}$) et **1.122** qui ont été utilisés [SK01] : par action de NEt_3 sur le chlorure d'acide correspondant à -78°C , on engendre *in situ* le réactif qui se condense aux imines ($\text{R}'=\text{Ph}$ ou $\text{PhCH}=\text{CH}$) pour conduire aux β -lactames *cis* **9.2** avec une excellente sélectivité

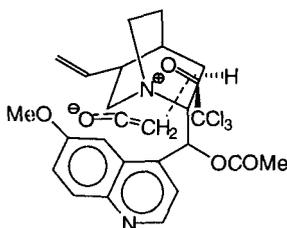
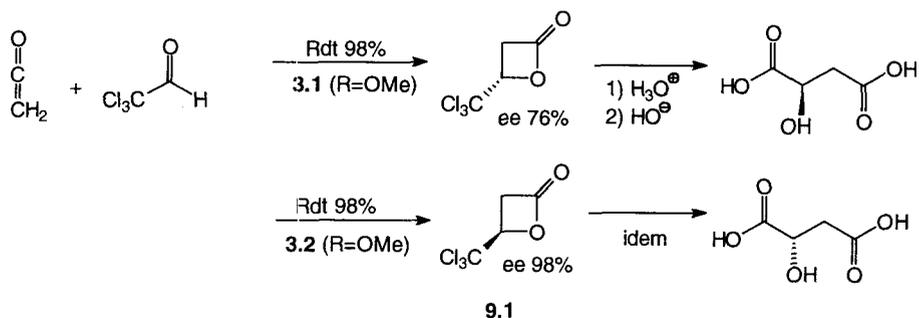


Figure 9.1.

(Figure 9.2). La copule chirale est régénérée par action du lithium dans l'ammoniac liquide, après saturation éventuelle de la double liaison du substituant du groupe R' par hydrogénation catalytique [ES03, OC03] : si $\text{R}=\text{PhCH}_2$, on provoque également la débenzylation lors de ce dernier traitement. Si on effectue l'hydrolyse du β -lactame **9.2** avant la coupure de la copule chirale, on a accès à des α -aminoacides chiraux ou à leurs dérivés [OC03, W01]. Quel que soit le substituant de l'azote de l'imine, même s'il est chiral, on obtient toujours le même diastéréoisomère sans que la double différenciation ne se manifeste. D'autres imides ont été utilisés, mais ils conduisent à des mélanges de composés *cis* et *trans* [SK01]. Un cétène dérivé d'un sucre a également été préconisé [BB11] : la réaction conduit à un excès énantiomérique moyen (70 %).

Les imines *N*-substituées par des groupements 1-phénéthyle chiraux réagissent avec le phtalimido-cu l'azidocétène : on obtient des β -lactames *cis* ($\text{R}=\text{H}$) après coupure de la copule chirale et traitement approprié (hydrazine ou hydrogénation) [SK01] : les énantiosélectivités observées lors de ces réactions ne sont pas toujours bonnes [KT05]. L'emploi d'imines de sucres a également été préconisé : Barton et coll. ont ainsi préparé le β -lactame **9.3** ($\text{R}=\text{COOt.Bu}$, $\text{R}'=\text{PhCH}=\text{CH}$) avec une excellente sélectivité en utilisant l'imine d'une D-glucosamine protégée et le phtalimidocétène [SK01]. L'imine **9.4** dérivée du galactose réagit avec le cétène de l'acide p.méthoxyphénylacétique pour conduire sélectivement au 3-aryloxy-4-phényl- β -lactame **9.5**, précurseur d'une sérine substituée, avec un excellent excès énantiomérique [GM03] (Figure 9.2).

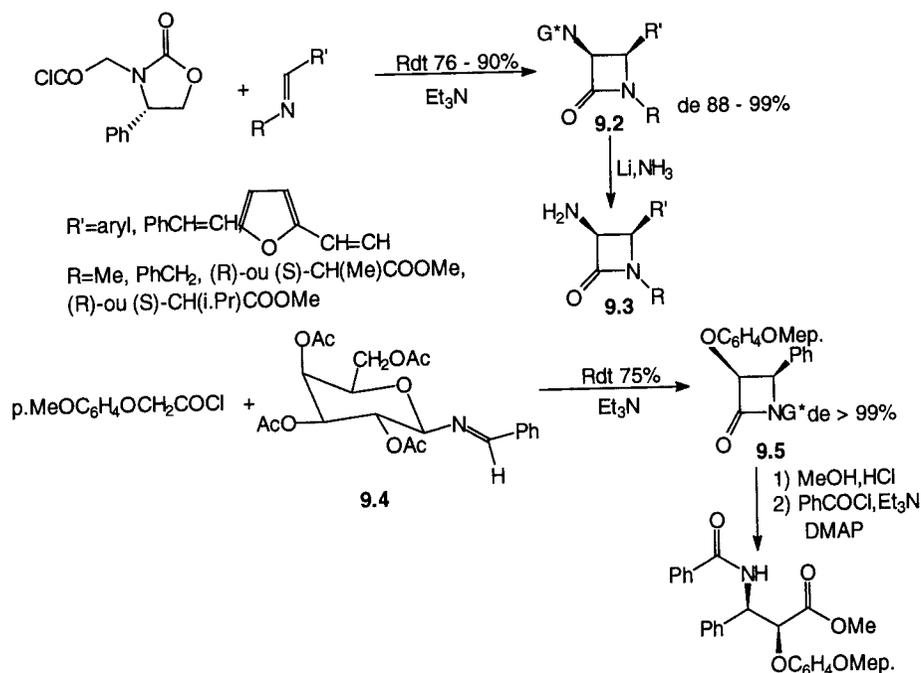


Figure 9.2.

L'étude du mécanisme de la réaction de Staudinger a montré que celle-ci n'est pas concertée [SG02] : on forme d'abord la liaison C-N en minimisant les interactions stériques en fonction des substituants de la copule chirale ; le zwitterion intermédiaire subit alors une cyclisation conrotatoire qui est l'étape où se détermine la stéréosélectivité *cis* ou *trans* (*vide infra*).

Hegedus et coll. [SK01, HI02, HM07] ont proposé d'effectuer la réaction à partir de complexes carbéniques du chrome porteurs de copules chirales **9.6** et **9.7** qui, par irradiation, engendrent des cétènes complexés qui réagissent avec les imines pour conduire à des *trans*- β -lactames : selon qu'on utilise l'un ou l'autre complexe, on obtient chaque énantiomère. La copule chirale est coupée par hydrolyse suivie d'une hydrogénolyse quand le précurseur est **9.6** ou de traitement par NaIO₄ si celui-ci est **9.7**. Lorsque la réaction est effectuée à partir de N-benzylimines (R=PhCH₂) d'aldéhydes aromatiques ou insaturés (R'=Ph, PhCH=CH), elle n'est pas sélective. Par contre, lorsque les cétènes sont engendrés à partir des oxazolidinones **1.121** (R=Ph), soit par action de Et₃N sur le chlorure d'acide (*vide supra*), soit *via* le complexe du chromecarbonyle également en présence de Et₃N [HM07], les β -lactames *cis* sont obtenus très sélectivement quel que soit le réactif (Figure 9.2). La réaction des imines cycliques avec le complexe du chromecarbonyle dérivé de **1.121** (R=Ph) n'est pas non plus

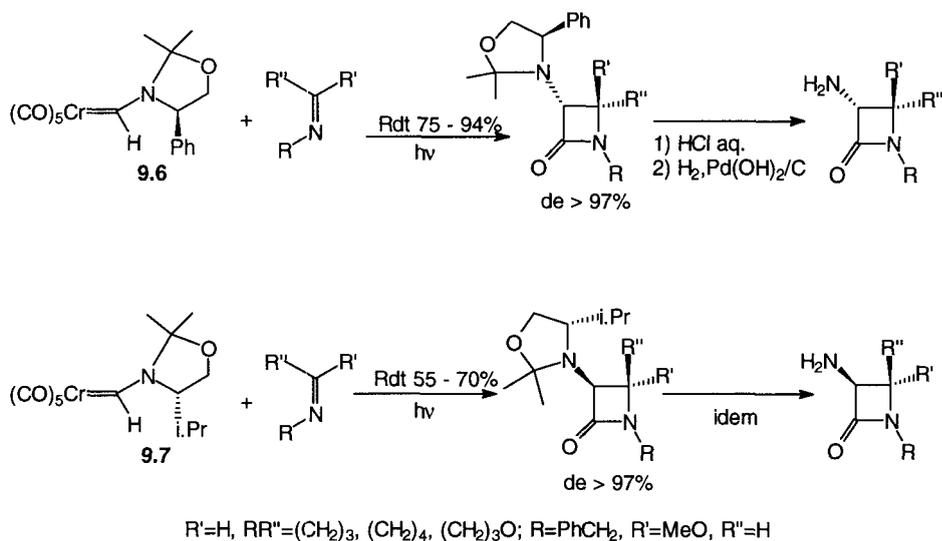


Figure 9.3.

sélective, si bien que l'emploi des deux types d'auxiliaires est complémentaire. L'interprétation de ces différents résultats met en jeu la cyclisation plus ou moins rapide du zwitterion intermédiaire par rapport à une rotation possible autour de la liaison C-N [HM07].

Les dihalocétènes réagissent avec les oléfines riches en électrons : Greene et coll. [GC01, GC03, AM04, AC01, W05] ont mis à profit cette possibilité en condensant le dichlorocétène avec des éthers d'énols **9.8** du *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** : les cyclobutanones correspondantes **9.9** sont obtenues avec une très bonne sélectivité (Figure 9.4). L'intérêt de cette méthode est notamment dû à l'oxydation de **9.9** en γ -butyrolactones **9.10** ou à leur transformation en cyclopentanones **9.11**, ces deux réactions étant régiosélectives et permettant d'accéder aisément à des produits naturels avec un excellent excès énantiomérique, puisque les deux énantiomères de **1.5** sont disponibles (Figure 9.4). La conformation privilégiée de l'éther d'énol étant vraisemblablement *s-trans*, le groupe Ph masque l'une des faces de la double liaison, si bien que le dichlorocétène est introduit sur la face opposée.

9.1.2. Réactions de cétènimminiums [GM07]

Les sels de cétènimminium sont beaucoup plus électrophiles que les cétènes et s'additionnent aux alcènes sans qu'il soit nécessaire de les substituer par des groupes électrodonneurs. L'introduction sur l'azote de copules chirales a permis à Ghosez et coll. [AC01, CG01, CG02, GB05] d'effectuer des cycloadditions de sels de cétènimminium **1.72** formés *in situ* avec des oléfines ou des imines. Les

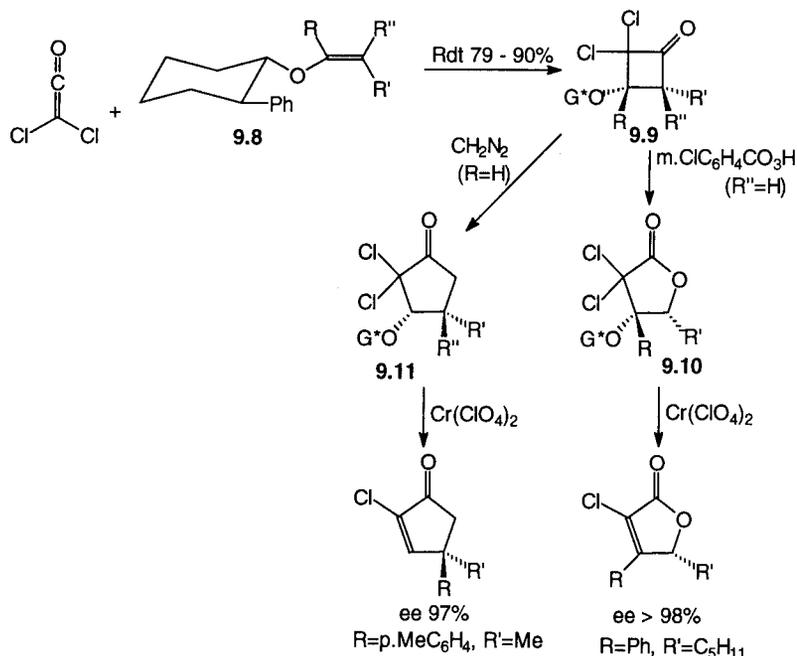
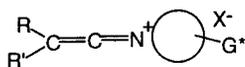


Figure 9.4.



1.72

dérivés de la proline **1.66** (R=CH₂OMe) ou des pyrrolidines de symétrie C₂ **1.67** (R=Me ou CH₂OMe) ont été utilisés : ainsi la réaction du cyclopentène avec des sels de diméthylcétènimminium formés à partir de **9.12** (R=R'=Me) conduit, après hydrolyse, à la cyclobutanone correspondante avec une très bonne sélectivité ; si R=R'=H, la sélectivité est médiocre (Figure 9.5). Lorsqu'on utilise des oléfines dissymétriques, il est préférable d'effectuer la réaction avec des sels de cétènimminium dérivés de **1.67** (R=Me). Les résultats les plus intéressants ont été obtenus lors de cyclisations intramoléculaires [CG01] ou de réactions de dérivés N-tosylés avec des oléfines *cis*-1,2-disubstituées [GG03] (Figure 9.5) : l'hydrolyse de la copule chirale ne pose alors aucun problème bien que, dans certains cas, on puisse observer des épimérisations. La réaction des sels de cétènimminium formés à partir de **9.12** avec les imines n'est stéréo- et énantiosélective que si R et R' sont différents de H [GB05] (Figure 9.5) : les substituants de l'imine influencent peu la sélectivité. La méthode est également applicable aux précur-

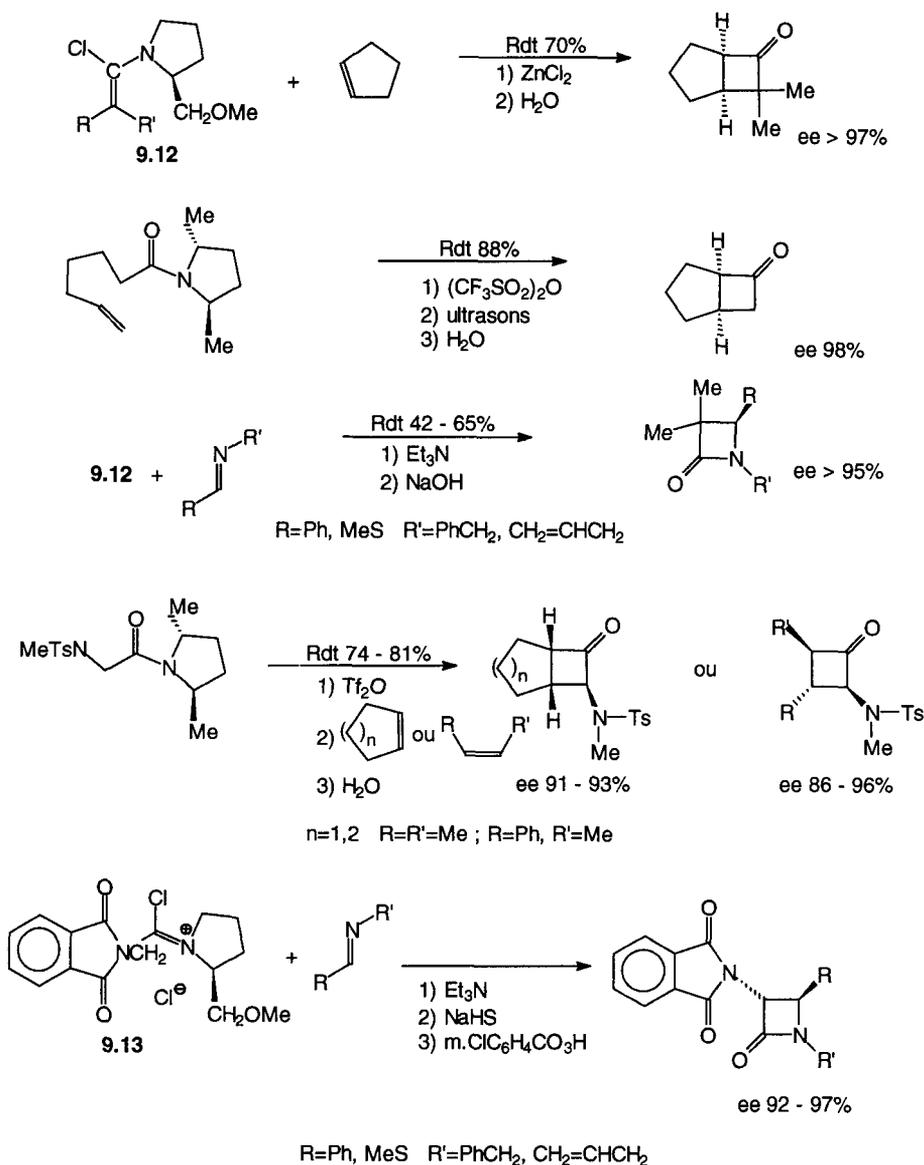
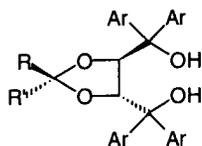


Figure 9.5.

seurs de 3-amino- β -lactames **9.13** : la coupure de la copule chirale nécessite un milieu moins basique que précédemment, d'où l'action de NaHS qui conduit au thiolactame aisément transformé en lactame correspondant [GB05] (Figure 9.5) : cette réaction conduit, contrairement à ce qui est observé lors de la réaction des cétènes (*vide supra*), aux isomères *trans*.

9.1.3. Réactions des acétals de cétones, des thioacétals de cétones catalysées par les acides de Lewis [N04]

Le seul cas de cycloaddition [2+2] asymétrique d'un acétal de cétène avec une oléfine a été décrit par Ahmad [A01] qui a effectué la réaction du fumarate de diméthyle avec $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OMe})_2$, catalysée par le chlorure de diéthylaluminium à -70°C : le cyclobutanedicarboxylate de diméthyle **9.14** est obtenu avec un bon excès énantiomérique et purifié par recristallisation : après traitement par LAH, on obtient le diol correspondant précurseur d'un agent antiviral (Figure 9.6). Narasaka et coll. [N04, HN01, NH03] ont examiné la cycloaddition asymétrique d'acyloxazolidinones α,β -éthyléniques **3.21** avec des thioacétals de cétones et des alcényl-, alcyanyl- et allénylsulfures, catalysée par des complexes chiraux du titane dérivés de **2.52** ($\text{R}'=\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}=\text{Me}$) à 0°C , conditions dans lesquelles les réactions effectuées avec les acétals de cétones n'ont pas lieu. Parmi les thioacétals de cétones, les plus réactifs de la série, seul $\text{CH}_2=\text{C}(\text{SMe})_2$ conduit sélectivement à des cycloadduits (Figure 9.6) : si les substituants du soufre sont des groupes phényle ou cycloalkyle, on obtient concurremment les produits d'addition 1,4, alors que si le thioacétal de cétène porte un substituant en position β , il se forme deux stéréoisomères. En ce qui concerne les alcénylsulfures, les résultats en série acyclique sont décevants, des mélanges étant obtenus. Par contre, les cycloalcénylbutylsulfures **9.15** conduisent aux cycloadduits avec une très bonne sélectivité avec **3.21** ($\text{R}=\text{MeOCO}$) ; si $\text{R}=\text{H}$, la sélectivité est moindre. La réaction est tout aussi sélective avec les alcynylsulfures $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CSMe}$, mais là encore il faut que **3.21** soit suffisamment réactif ($\text{R}=\text{MeOCO}$ ou H) [NH03] (Figure 9.6). Dans le cas des allénylsulfures, seules les réactions de **3.21** ($\text{R}=\text{MeOCO}$) avec **9.16** ($\text{R}'=\text{SiMe}_3$ et SnMe_3) sont régio- et stéréosélectives (Figure 9.6). Lors de toutes ces cycloadditions, non concertées et qui ont vraisemblablement lieu *via* un zwitterion, la face *Re* du carbone α du dérivé acrylique **3.21** est attaquée par le réactif, tout comme lors des ène-réactions (§ 7.11) ou des réactions Diels-Alder (§ 9.3) effectuées en présence du même catalyseur [N04].



2.52

La réaction d'acétals de cétones avec des bases de Schiff dérivées d'esters de la valine **1.119** ($\text{R}=\text{i.Pr}$) en présence de TiCl_4 s'effectue avec de bonnes sélectivités, mais la coupure de l'auxiliaire chiral n'a pas été effectuée [WB03]. Engler et coll. [EL03] ont réalisé à -78°C la cycloaddition de la 2-méthoxy-1,4-benzoquinone avec des 1-arylpropènes substitués par des groupes électrodonneurs sur le

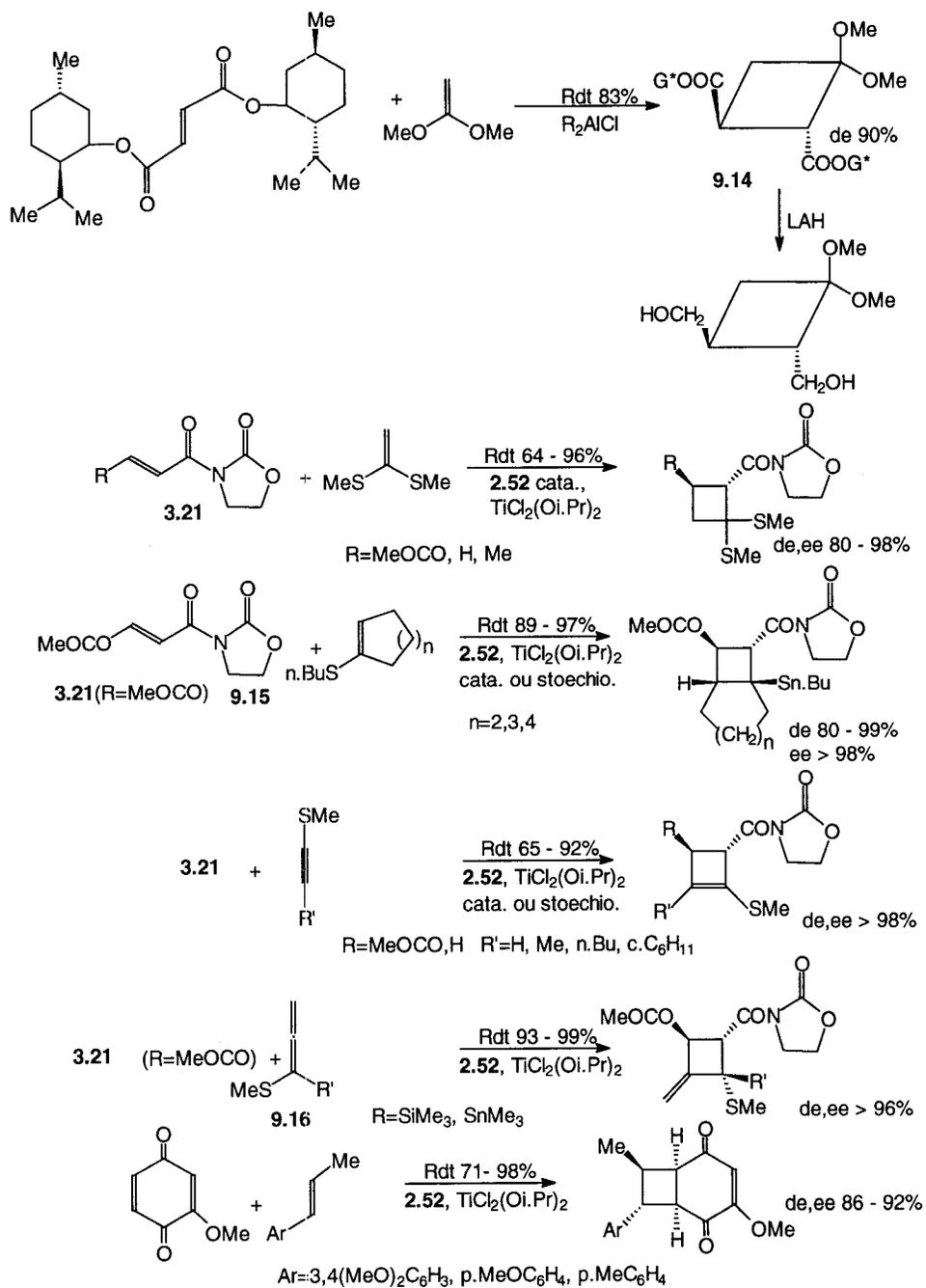


Figure 9.6.

noyau aromatique : elle est catalysée par des complexes chiraux du titane dérivés de **2.52** ($R'=Ar=Ph$, $R=Me$) ; les cycloadduits sont obtenus avec une bonne sélectivité (Figure 9.6).

9.1.4. Cycloadditions photoinduites [C06, BS01]

9.1.4.1. Cycloadditions de composés carbonylés

La cycloaddition [2+2] de composés carbonylés avec les alcènes, photoinduite, conduit aux oxétannes (réaction de Paterno-Büchi) [PS04]. Son mécanisme implique la photoexcitation de la cétone à son premier état excité singulet, suivie du passage à l'état triplet ; l'attaque de l'oléfine conduit alors à un (1,4)-biradical triplet qui doit être transformé, par croisement intersystème, en biradical à l'état singulet avant cyclisation. Scharf et coll. [BS01] ont étudié des réactions de Paterno-Büchi en utilisant comme composés carbonylés des glyoxylates d'esters chiraux **1.27** : les esters du phenmenthol **1.4** ($R=Ph$) et du *trans*-2-t.Bu

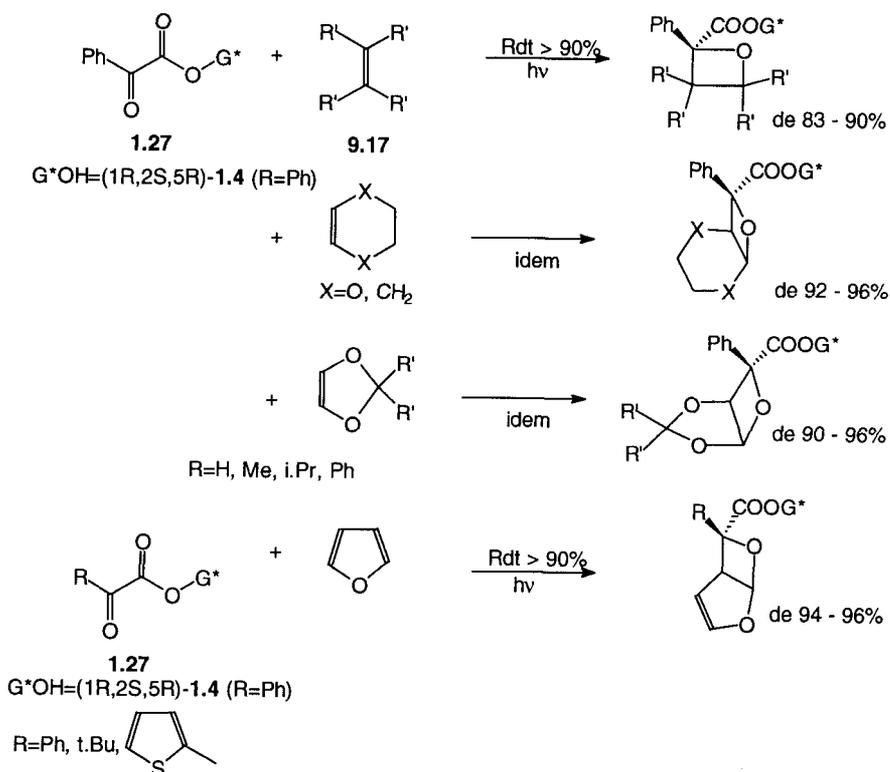


Figure 9.7.

cyclohexanol [W05, EB04] se sont montrés les plus efficaces, des réactions extrêmement sélectives étant observées à partir d'aryl- ou de *t*.butylglyoxylates **1.27** ($R=\text{aryl}$ ou *t*.Bu) et de divers composés éthyléniques entre -20°C et 20°C . Les composés dissymétriques, sauf le 1-méthyl-cyclopentadiène, conduisent à des mélanges de régioisomères. La cycloaddition du phénylglyoxylate de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-**1.4** ($R=\text{Ph}$) aux composés éthyléniques acycliques **9.17** ($R'=\text{Me}$ ou OEt) s'effectue avec une très bonne sélectivité (Figure 9.7). Il en va de même avec les composés cycliques, l'isomère *endo* étant très largement prépondérant (Figure 9.7). A ce propos, on a montré l'influence de la température sur la stéréosélectivité de la réaction, qui selon les cas est sous contrôle enthalpique ou entropique (isoinversion) [BS01].

9.1.4.2. Cycloadditions d'oléfines

La photocycloaddition d'éthylène au lactame chiral **1.98** ($R=i.\text{Pr}$, $R'=\text{R}''=\text{Me}$) s'effectue sélectivement sur la face convexe, *exo*, du système α,β -insaturé : par traitement acide, Meyers et coll. [RM01] ont obtenu, après épimérisation, la seule cétone **9.18** avec un excellent excès diastéro- et énantiomérique, précurseur du grandisol optiquement actif (Figure 9.8).

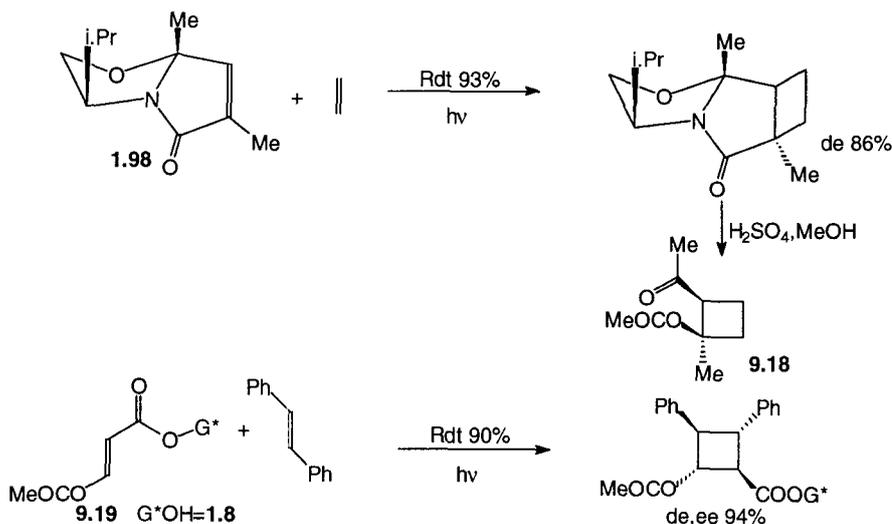


Figure 9.8.

La photocycloaddition du *trans*-stilbène avec le diester fumarique **9.19** est tout aussi sélective [C06] : on obtient le composé attendu avec un excellent excès énantiomérique.

9.2. CYCLOADDITIONS [3+2] [L01]

Les cycloadditions [3+2] sont des cycloadditions dipolaires [CS05c], les dipôles-1,3 mettant en jeu quatre électrons π lors du processus réactionnel qui est donc permis thermiquement par les règles de symétrie : les interactions entre orbitales frontière des deux partenaires sont donc primordiales et le dipôle s'additionne de façon suprafaciale à l'oléfine [CS05g]. Lorsque les dipôles-1,3 ne sont pas symétriques, leur réaction avec les dipolarophiles dissymétriques peut conduire à des régioisomères, d'où certaines limitations. La chiralité a été introduite soit sur le dipôle, soit sur le dipolarophile.

9.2.1. Réactions de diazoalcane et de diazoesters

La réaction de ces dipôles-1,3 **9.20** avec les oléfines conduit à des pyrazolines **9.21** aisément transformées en cyclopropanes (Figure 9.9). L'emploi de diazoesters d'alcools chiraux n'a pas conduit à de bons résultats, si bien que les efforts se sont portés sur l'introduction de copules chirales sur l'oléfine. Ainsi, Meyers et coll. [RM01] ont examiné la réaction du diazométhane **9.20** ($R=R'=H$) et du diazopropane **9.20** ($R=R'=Me$) avec les lactames **1.98** ($R=i.Pr$ ou $t.Bu$, $R'=Me$). Les réactions sont régiosélectives mais seul le diazométhane conduit à des stéréosélectivités intéressantes (Figure 9.9). De même, si le substituant R' du lactame **1.98** est un hydrogène, la réaction n'est plus stéréosélective.

Les dérivés du butadiènefercarbonyle chiraux **1.150** ($R=Me$ ou $MeOCO$, $Y=CH=C(COOMe)_2$ ou $CH=CHCOOMe$) ou encore **1.151** ($Y=CH=CHCOOMe$) réagissent aisément avec le diazométhane ou le diazopropane [G01] : la stéréosélectivité de la réaction dépend de la conformation *s-cis* ou *s-trans* de la liaison C-C entre le butadiènefercarbonyle et le fragment insaturé non complexé : ainsi les cycloadditions effectuées sur **1.150** ($R=MeOCO$, $Y=CH=C(COOMe)_2$) ou **1.150** ($R=Me$, $Y=Z-CH=COOMe$) sont stéréosélectives, le diazoalcane étant introduit sur la face opposée au groupement $Fe(CO)_3$, le dipolarophile étant sous la conformation *s-trans* (Figure 9.9). Dans le second cas, la réaction n'est cependant pas régiosélective. Par contre la réaction de l'isomère E-**1.150** ($R=Me$, $Y=E-CH=CHCOOMe$) conduit à un mélange de pyrazolines dû à la participation de deux conformères *s-cis* et *s-trans* en équilibre [G01]. Des résultats analogues sont obtenus à partir de **1.151** ($Y=CH=CHCOOMe$).

De Lange et Feringa [LF02] ont effectué la cycloaddition du diazométhane et du diazoacétate d'éthyle à la lactone **1.36** dérivée du menthol ; seule la réaction du diazoacétate d'éthyle est stéréosélective ; elle conduit à la 2-pyrazoline **9.22** résultant de l'attaque de la face la moins encombrée de la lactone (Figure 9.9).

9.2.2. Réactions d'oxydes de nitriles

La cycloaddition d'oxydes de nitriles aux oléfines conduit aux Δ^2 -isoxazolines **9.23** qui sont aisément transformées en composés carbonylés β -hydroxylés, ce qui constitue une approche complémentaire de l'aldolisation, ou encore en ami-

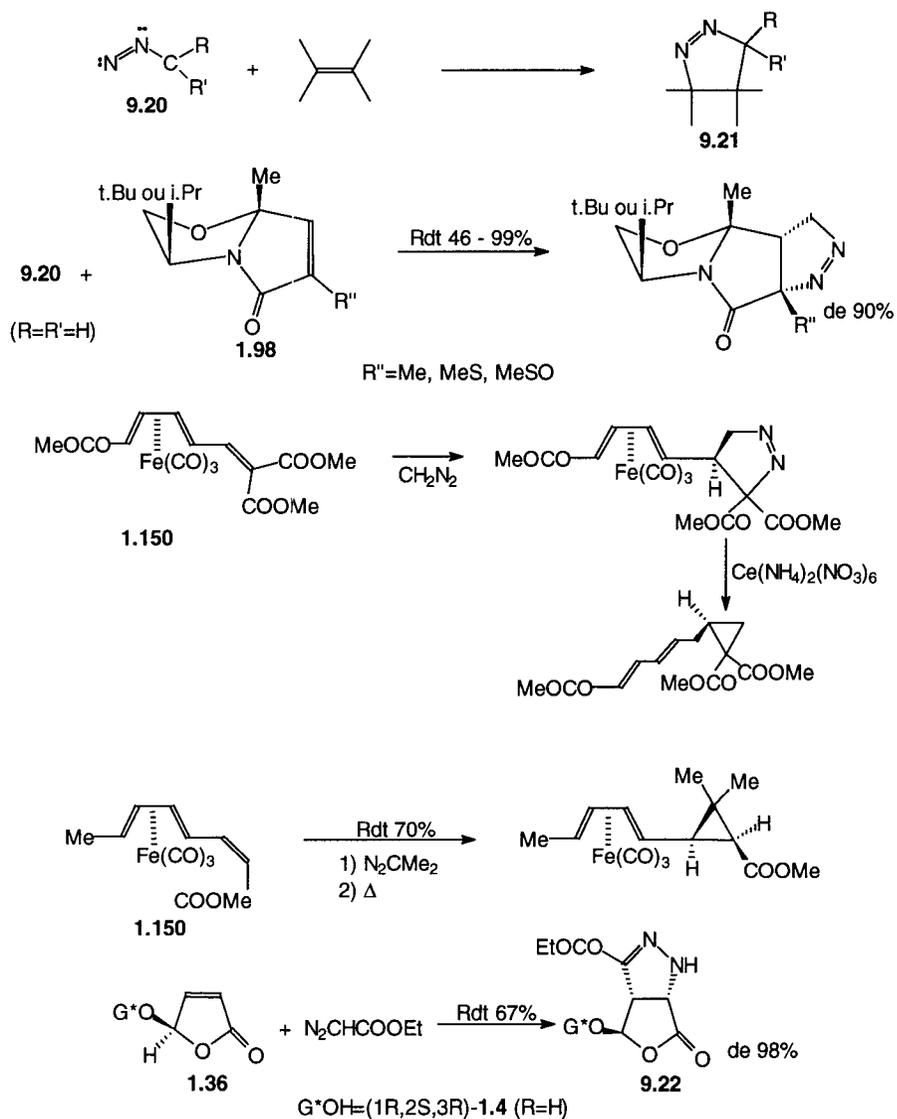


Figure 9.9.

noalcools de configuration donnée [CH04] (Figure 9.10). A nouveau, se pose le problème de la régiosélectivité si le dipolarophile est dissymétrique : en effet, la cycloaddition de $\text{PhC}\equiv\text{N}^+\text{-O}^-$ avec le crotonoylsultame **7.63** ($\text{R}=\text{Me}$) conduit à un mélange de régioisomères [CH04]. Ces réactions impliquent des états de transition très précoces, proches des réactifs (§ G. 2.1).

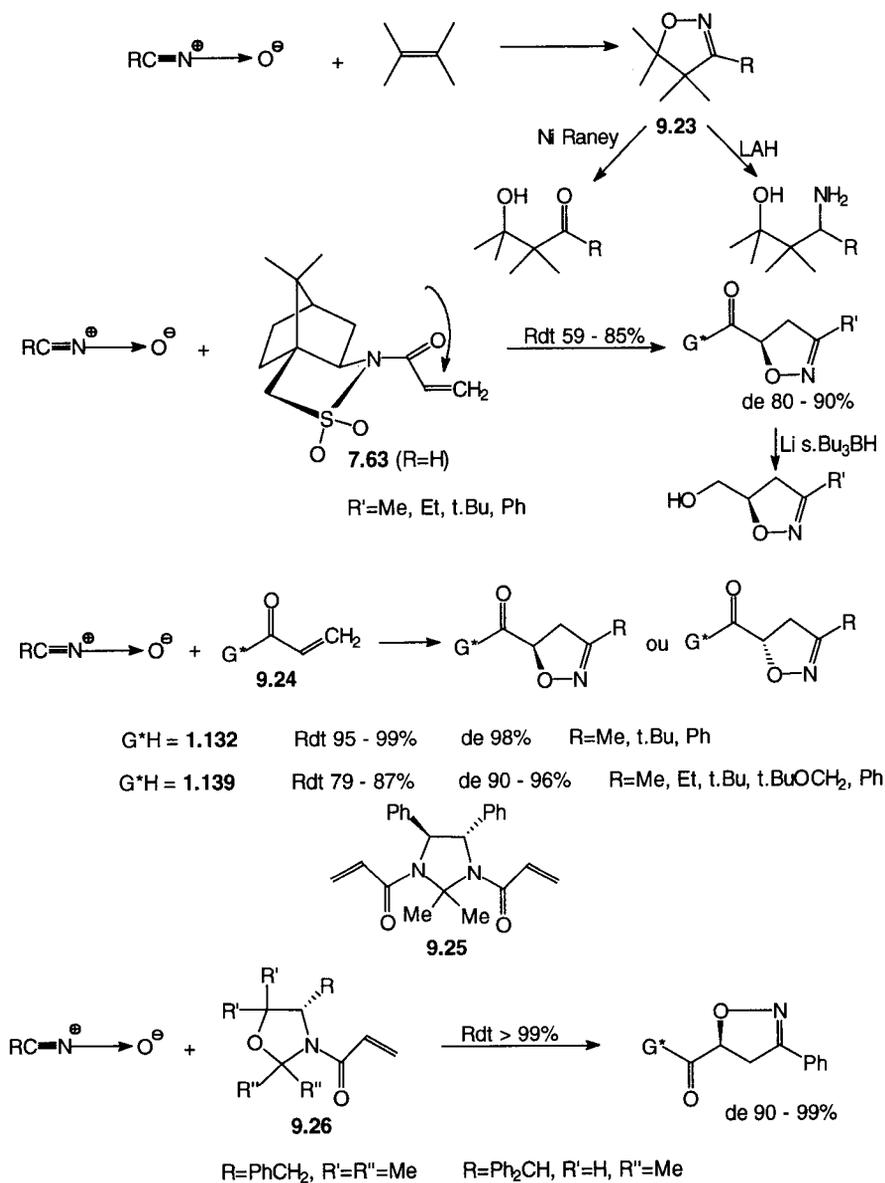
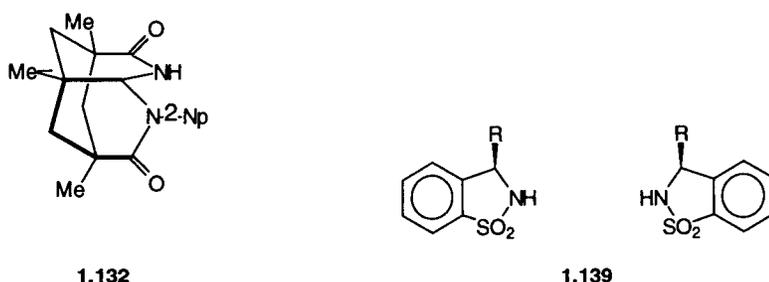


Figure 9.10.

Parmi les copules chirales généralement utilisées, beaucoup ont conduit à des réactions de cycloadditions dont la stéréosélectivité est médiocre : tel est le cas des réactions d'oxydes de nitriles avec l'acrylate du sulfonamidoalcool **1.10** [L01] ou

les acrylamides d'esters de la proline **1.66** ($R=\text{COOCH}_2\text{Ph}$) [W03, WB03], de la pyrrolidine de symétrie C_2 **1.67** ($R=\text{MeOCH}_2$) [KO01, KO02], des oxazolidinones d'Evans **1.121** ($R=i\text{-Pr}$) [KO02] ou **1.122** [CJ03]. Curran et coll. [CH04] ont préconisé l'emploi des acryloylsultames **7.63** ($R=\text{H}$) dérivées de **1.136** et ont obtenu régio- et stéréosélectivement, à partir de différents oxydes de nitriles engendrés *in situ*, dans l'hexane à température ambiante, les cycloadduits résultant de l'attaque de la face supérieure du conformère le plus peuplé de **7.63** ($R=\text{H}$), en accord avec les données de rayons X [CH04, CK04, KC01] (Figure 9.10). La disponibilité des deux énantiomères de **1.136** et la coupure facile de la copule chirale par $\text{Li s.Bu}_3\text{BH}$ montrent l'intérêt de la méthode. Un autre auxiliaire chiral, plus encombré **1.132**, a été préconisé par Curran et Rebek [CJ04] : la sélectivité de la cycloaddition des acrylamides correspondants **9.24** aux oxydes de nitriles est améliorée (Figure 9.10), tout comme lors des réactions effectuées avec les dérivés des sultames **1.139** ($R=t\text{-Bu}$) récemment mis au point par Oppolzer et coll. [OK01]



(Figure 9.10). Dans ces derniers cas aussi, les deux auxiliaires chiraux énantiomères sont disponibles et leur régénération s'effectue, comme précédemment, par action de $\text{Li s.Bu}_3\text{BH}$. La sélectivité observée est essentiellement due à l'encombrement d'une des faces de la double liaison de l'acrylamide sous la conformation *s-cis* par un des oxygènes du sultame [KC01]. Kanemasa et coll. [KO01, KO02, KO03] ont mis au point des auxiliaires chiraux dérivés de 1,2-diamines **1.77** ou d'aminoalcools chiraux, en l'occurrence les imidazolidines **1.79** ($R=\text{Ph}$, $R'=\text{Me}$) et les oxazolidines **1.90** ; la présence de deux substituants en position-2 de ces molécules implique que les acrylamides correspondants **9.25** et **9.26** adopteront la conformation *s-cis* privilégiée : tel est le cas de **9.25** alors que, pour les oxazolidines **9.26**, on observe un faible pourcentage de conformère *s-trans*. Afin de bloquer l'approche d'une des faces de la double liaison, il est indispensable quand $R=\text{PhCH}_2$ d'introduire également sur **9.26** deux substituants en position-5 afin que le substituant en 4 s'oriente convenablement, comme le montre l'étude en RMN du proton [KO02]. Alors que la cycloaddition de $\text{PhC}\equiv\text{N}^+\text{-O}^-$ à l'imidazolidine **9.25** n'est pas très sélective (60 à 80 %), Kanemasa et Onimura ont obtenu d'excellents résultats à partir de **9.26** ($R=\text{PhCH}_2$, $R'=\text{R}''=\text{Me}$ ou $R=\text{Ph}_2\text{CH}$, $R'=\text{H}$, $R''=(\text{CH}_2)_3$). La copule chirale est coupée par action de LiEt_3BH (Figure 9.10).

L'addition de $\text{PhC}\equiv\text{N}^+\text{-O}^-$ à la lactone **1.36** s'effectue avec une excellente régio- et stéréosélectivité [LF02] (Figure 9.11). L'addition d'oxydes de nitriles à des

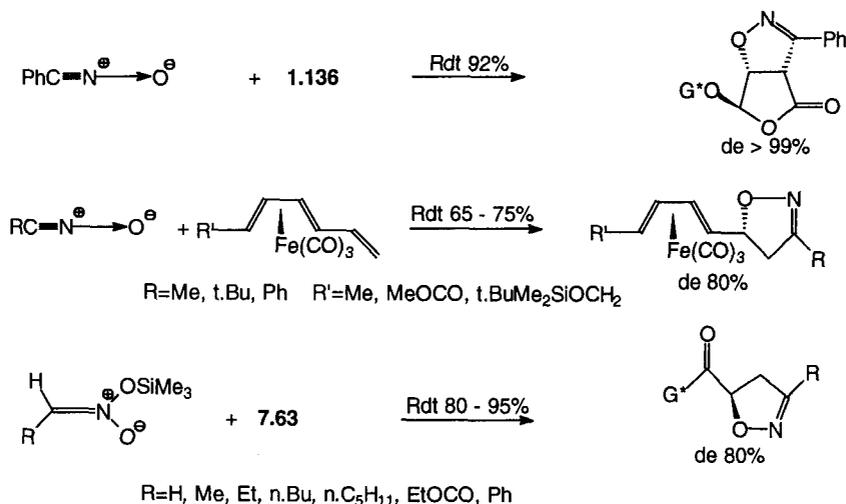


Figure 9.11.

complexes chiraux du butadiènefertricarbonyle **1.150** ($\text{Y}=\text{CH}=\text{CH}_2$) conduit aux isoxazolines **9.27** avec une bonne sélectivité : la conformation privilégié du complexe organométallique est vraisemblablement *s-trans* et le réactif est introduit préférentiellement sur la face opposée au groupe $\text{Fe}(\text{CO})_3$ [LL01] (Figure 9.11).

9.2.3. Réactions de silylnitronates et de nitrones

La réaction des silylnitronates formés *in situ* à partir de dérivés nitrés avec les oléfines conduit également aux Δ^2 -isoxazolines **9.23** : Kim et Lee ont obtenu des cycloadduits avec une bonne sélectivité en utilisant les sultames **7.63** [KL01] (Figure 9.11). Des cycloadditions de nitrones porteuses de substituants chiraux à l'azote avec diverses oléfines ont été réalisées [L01] : même lors de réactions intramoléculaires, la sélectivité ne dépasse pas 70 %.

9.2.4. Réactions d'ylures d'azométhine

Les réactifs **9.27** peuvent être formés par déprotonation d'arylimines d' α -aminoesters : leur cycloaddition avec les oléfines électrophiles est alors sous contrôle de l'interaction HO-(dipôle)-BV-(dipolarophile) et est souvent régiosélective (Figure 9.12). Ces réactions ont également lieu à partir des imines, en présence d'une amine tertiaire et de sels de lithium, d'argent, de titane, de manganèse ou de cobalt [BD01]. Alway et Grigg [AG01] ont ainsi effectué la réaction d'arylimines de la glycine avec l'acrylate de méthyle catalysée par CoCl_2 et des amines tertiaires à squelette de l'éphédrine **1.14** : ils ont obtenu les cycloadduits à température ambiante sans solvant ; les meilleurs résultats sont observés quand le

substituant de l'amine **1.14** est $\text{NR}_2=\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (Figure 9.12). Si Ar est $\text{p.BrC}_6\text{H}_4$, l'excès énantiomérique est aussi élevé mais le rendement chimique est inférieur. L'état de transition met en jeu un métallo-dipôle chélaté (Figure 9.12).

La même réaction a été menée à bien par Grigg et coll. [BD01] en utilisant l'acrylate de (1R, 2S, 5R)-menthyle et diverses imines d' α -aminoesters : selon qu'on effectue celle-ci en présence de AgOAc ou mieux de LiBr et de Et_3N ou encore de $\text{Ti}(\text{Oi.Pr})_3\text{Cl}$ et d'amine, on obtient l'un ou l'autre régioisomère **9.28** ou **9.29** avec une excellente sélectivité après coupure de la copule chirale par LiAlH_4 (Figure 9.12). Selon la configuration (1R) ou (1S) de cette dernière, on a accès à l'un ou l'autre énantiomère du cycloadduit : le dipôle-1,3 est introduit sur la face la moins encombrée de l'acrylate. La réaction appliquée à des imines de l'isatine est toutefois moins sélective [CG07].

Kanemasa et coll. [KY02, KH02] ont introduit un amina chiral sur le dipolarophile qui est donc formé à partir d'un γ -aldéhydoester α,β -insaturé. L'aminal **7.56**, déjà utilisé par Mukaiyama (§ 7.9.2.2), ou encore des imidazolidines **9.30** de symétrie C_2 formées à partir des diamines **1.77** ($\text{R}=\text{Ph}$, $\text{R}'=\text{Ph}$ ou Me), ont été condensées avec l'énolate lithié **9.27** ($\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Me}$ ou t.Bu). A partir de **7.56**, on obtient, lorsque la réaction est effectuée à température ambiante avec le phényliminoglycinate de méthyle ou de t.butyle en présence de LiBr et de DBU, un seul cycloadduit qui, traité successivement par le chlorure de p.toluènesulfonyle puis MeOH en milieu acide, conduit à une pyrrolidine **9.31** unique avec une excellente sélectivité (Figure 9.13). Ce même énantiomère est obtenu lors de la réaction de l'imidazolidine **9.30** ($\text{R}'=\text{Ph}$) avec l'énolate du phényliminoglycinate de méthyle **9.27** formé par action de la LDA en présence d'un équivalent de méthanol à -78°C . L'énolate de l'ester de t.butyle ne conduit pas à de bons résultats. L'autre énantiomère **9.32** est le seul produit de la réaction de cet énolate ($\text{R}=\text{Me}$ ou t.Bu) avec **9.30** ($\text{R}'=\text{Me}$) (Figure 9.13). Dans le premier cas, c'est la face *Si* de l'ester qui est attaquée alors que dans le second c'est la face *Re*. Si l'on admet que la cycloaddition s'effectue *via* un système chélaté **9.33** (Figure 9.13), il faut prendre en considération toutes les conformations de la liaison C-G* pour estimer celles où les interactions répulsives seront minimisées [KH02].

9.3. CYCLOADDITIONS [4+2] [P01, O02, O04, W07, B13, R05]

Parmi les cycloadditions [4+2], la réaction de Diels-Alder est certainement la mieux connue et celle qui a fait l'objet du plus grand nombre d'investigations, dues notamment à ses applications à l'élaboration du squelette carboné de produits naturels [CS05c] : elle met en jeu la réaction d'un diène et d'un diénophile carbonés, ce dernier étant le plus souvent pauvre en électrons, et elle est fréquemment catalysée par les acides de Lewis. Lorsque le diénophile est riche en électrons et le diène appauvri, la réaction est dite « à demande inverse ». La réaction d'« hétéro-Diels », lors de laquelle les hétérocycles sont élaborés soit à partir de réactifs diéniques comportant au moins un hétéroatome, soit à partir de diéno-

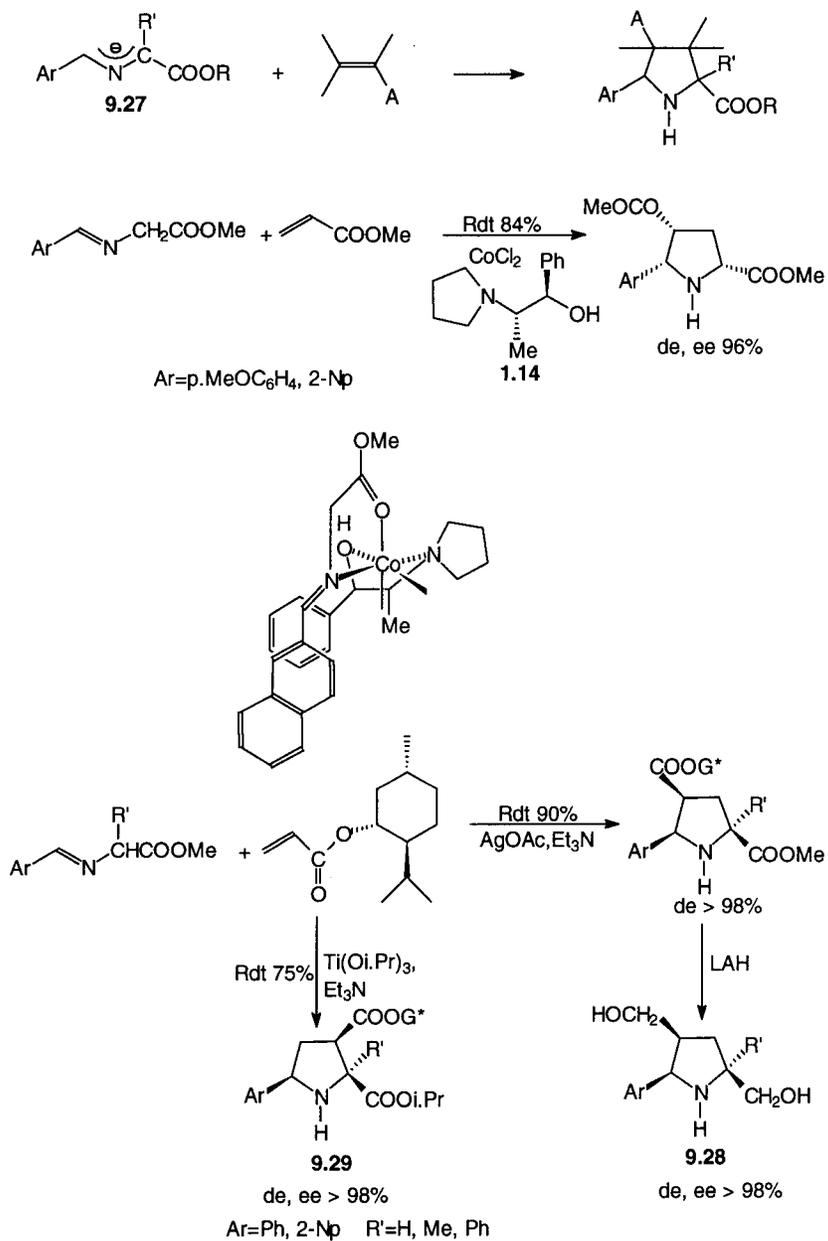


Figure 9.12.

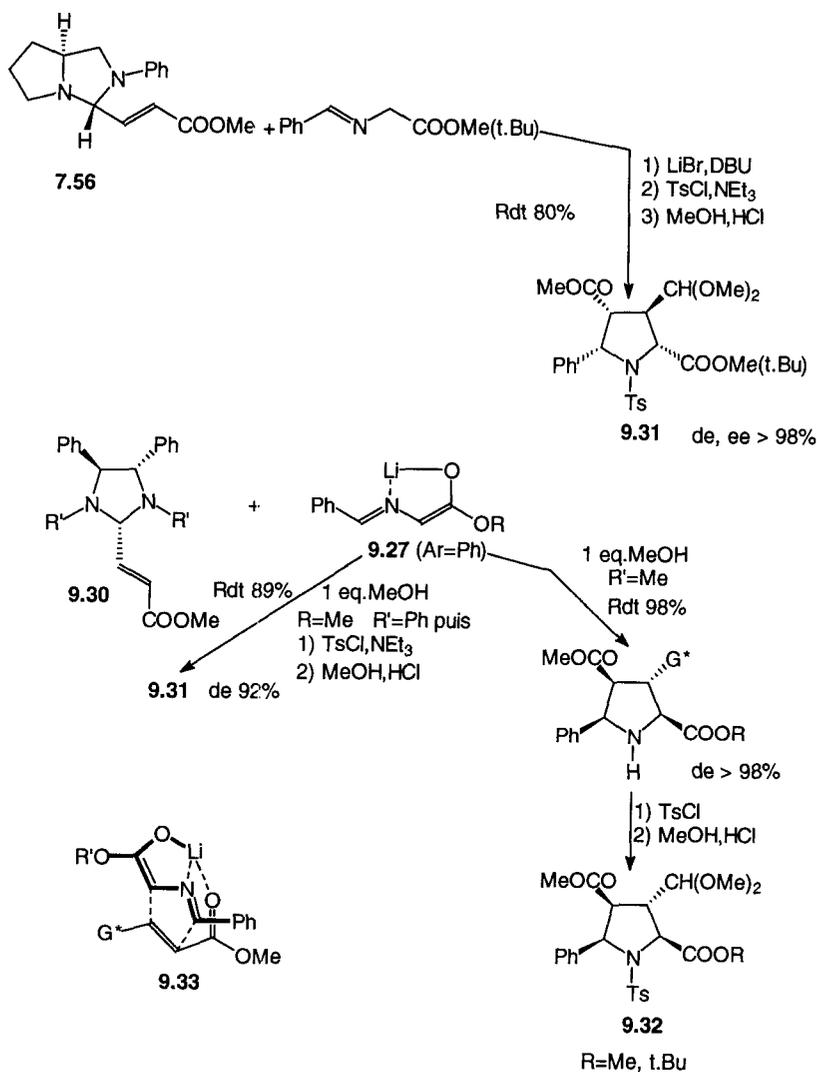


Figure 9.13.

philes hétéroatomiques (aldéhydes, imines, groupes N=O, N=S, etc.), a également fait l'objet de récents développements [BW02, B13, R05].

Ces réactions sont, dans la plupart des cas, concertées et sous contrôle d'interactions orbitales frontalières qui régissent la régiosélectivité. Des interactions orbitales secondaires ont été prises en considération pour interpréter l'orientation des deux réactifs : c'est ainsi que l'approche *endo* observée lors de la réaction de diènes et d'oléfinnes appauvries en électrons avait été interprétée notam-

ment par Woodward et Hoffmann, qui avaient également souligné l'asynchronicité de la formation des deux liaisons carbone-carbone. Des résultats récents des calculs de Houk et de Sustmann [BH02, KS05], il ressort que ces interactions secondaires sont négligeables devant les interactions coulombiennes et dipolaires qui interviennent concurremment aux interactions frontalières, l'état de transition étant toutefois très dissymétrique. Les interactions π .donneur- π .accepteur entre les substituants du diène [4 π] et du diénophile [2 π] ne semblent pas non plus suffisamment importantes pour être retenues [EC04, TH03, LB02]. Par contre, Thorton et coll. ont souligné la possibilité de contrôle facial de la réaction par liaison hydrogène intramoléculaire [TC01].

Lors de ces cycloadditions, l'asymétrie a été introduite soit sur le catalyseur, soit sur le diénophile, soit sur le diène. L'approche de l'une ou l'autre face du réactif prochiral dépendra donc des différentes interactions mises en jeu, au nombre desquelles l'aspect conformationnel, déjà abordé dans d'autres cas, sera à considérer en tout premier lieu [HL05, KC01, LS02]. Comme cela a déjà été souligné (§ 7.9.2.2), la conformation privilégiée des esters α,β -éthyléniques est *s-cis* ; en présence d'acides de Lewis, elle devient *s-trans* [N04, SS07]. Cependant, si le groupe ester est fonctionnalisé, l'acide de Lewis peut, par chélation, se coordiner aux deux groupes fonctionnels et favoriser alors la conformation *s-cis* : tel est le cas de l'acrylate du (S)-lactate d'éthyle **9.34** coordonné par TiCl_4 [TR02, PH01, PS01] (Figure 9.14). Les amides α,β -insaturés tertiaires non fonctionnalisés sont toujours sous conformation *s-cis*, en raison de l'interaction A(1,3) : néanmoins, les acrylamides secondaires d'ainoesters **9.35** peuvent être stabilisés sous conformation *s-trans* par liaison hydrogène intramoléculaire [TR02] (Figure 9.14). Qui plus est, Corey et coll. [CL05, CM04] ont montré la possibilité d'interactions π .donneur- π .accepteur entre des diénophiles et les substituants aromatiques d'acides de Lewis chiraux, d'où la rigidification de ces complexes

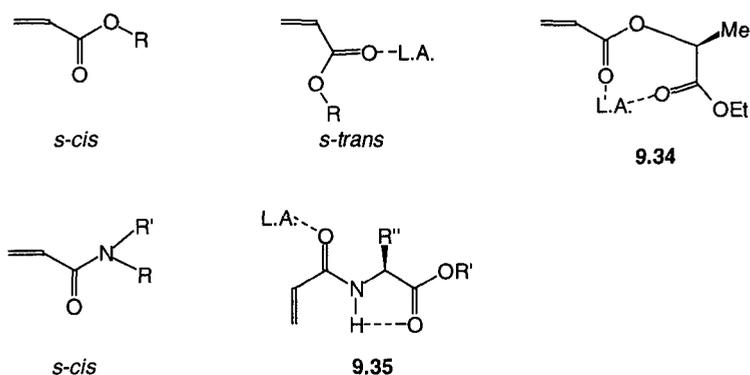


Figure 9.14.

(*vide infra*). Il faut souligner que ces études conformationnelles ont été menées sur des états fondamentaux et non sur des états de transition, où la conformation réactive n'est pas forcément celle de l'état initial [CM05, LS02, SP02, SB11] (§ G.2 et G.3). Des structures de transition ont été calculées pour la cycloaddition du butadiène et de l'acroléine [BH03] et du cyclopentadiène et de l'acrylate de méthyle [CG09] : dans le premier cas, le diénophile réagit sous conformation *s-cis*, que la réaction soit ou non catalysée par un acide de Lewis. Dans le second, la présence d'un acide de Lewis ou l'activation par liaison hydrogène favorise la conformation *s-trans*.

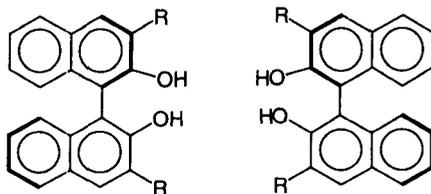
9.3.1. Cycloadditions catalysées par des acides de Lewis chiraux [N04, T01, KR03, SI04]

9.3.1.1. Dérivés du bore

Etant donné l'efficacité des haloboranes comme acides de Lewis et la sensibilité de l'environnement du bore à l'encombrement stérique déjà mise à profit dans les réactions d'addition aux composés carbonylés (§ 6), l'emploi de plusieurs acides de Lewis chiraux a été proposé. Hawkins et Loren [HL02] ont préparé le chloroborane chiral **3.6** pur : ils ont montré que le complexe **3.6**-crotonate de méthyle présente à l'état solide et en solution la conformation **9.36**, qui est également la conformation réactive : en effet, la cycloaddition des acrylates $RCH=CHCOOMe$ ($R=H, Me, COOMe$) avec le cyclopentadiène ou le cyclohexadiène, catalysée par (1R,2R)-**3.6**, conduit très sélectivement à l'adduit résultant de l'attaque de la face la moins encombrée du complexe **9.36** (Figure 9.15).

Des catalyseurs formés *in situ* par action des binaphtols **3.7** sur BH_3 , H_2BBr ou $B(OPh)_3$ induisent la cycloaddition asymétrique de quinones **9.37** avec des diènes [N04], du cyclopentadiène avec la méthacroléine [KB02, T01] ou d'arylimines avec des 2-triméthylsilyloxydiènes **3.28** [HY01] (Figure 9.15) ; ces réactions ont lieu à $-78^\circ C$.

Mukaiyama et coll. [KM03] ont proposé l'emploi d'un catalyseur formé *in situ* par action de BBr_3 sur le prolinol **2.45** ($R=Ph$) lors de la cycloaddition du cyclo-



(R)-3.7

(S)-3.7

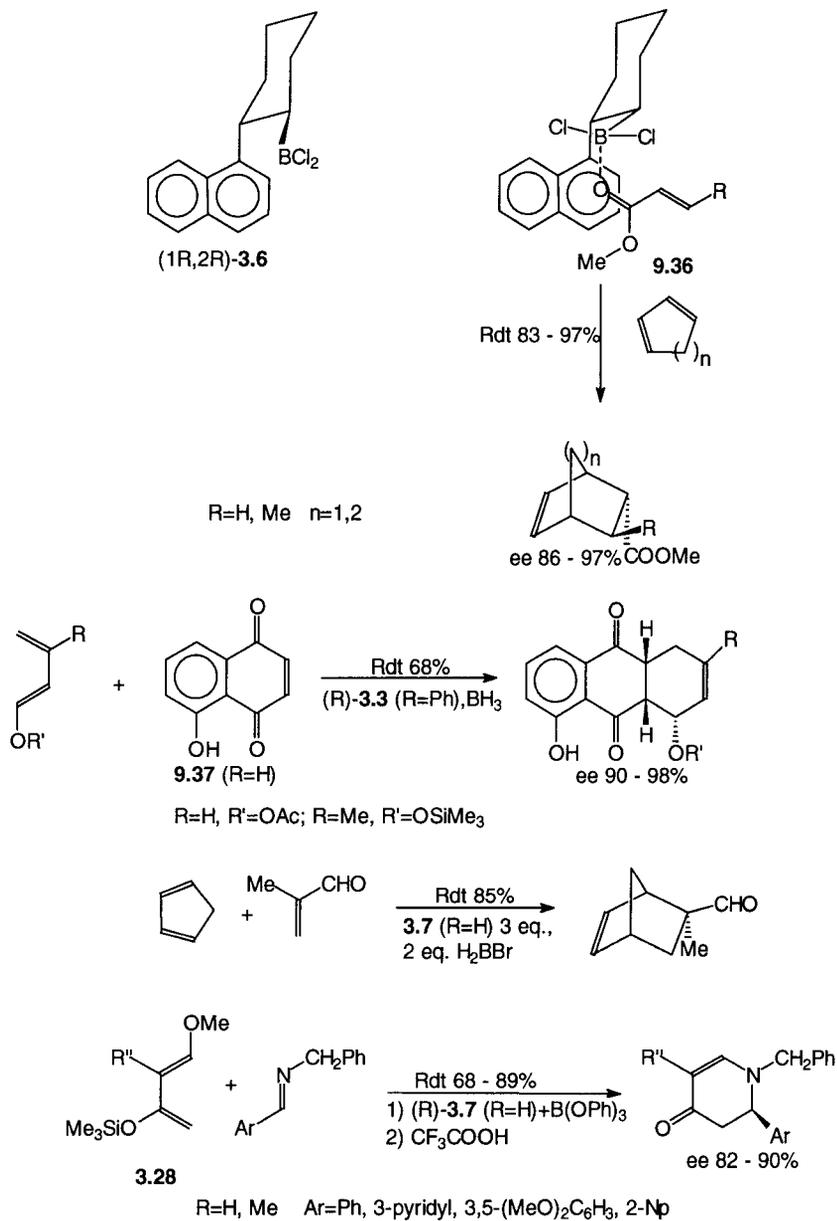


Figure 9.15.

pentadiène et d'aldéhydes α,β -insaturés : seule la réaction de la méthacroléine présente une très bonne sélectivité (ee 97 %). Les dérivés à squelette de l'acide tartrique ont reçu de plus nombreuses applications. Ainsi le borate **3.8** catalyse la

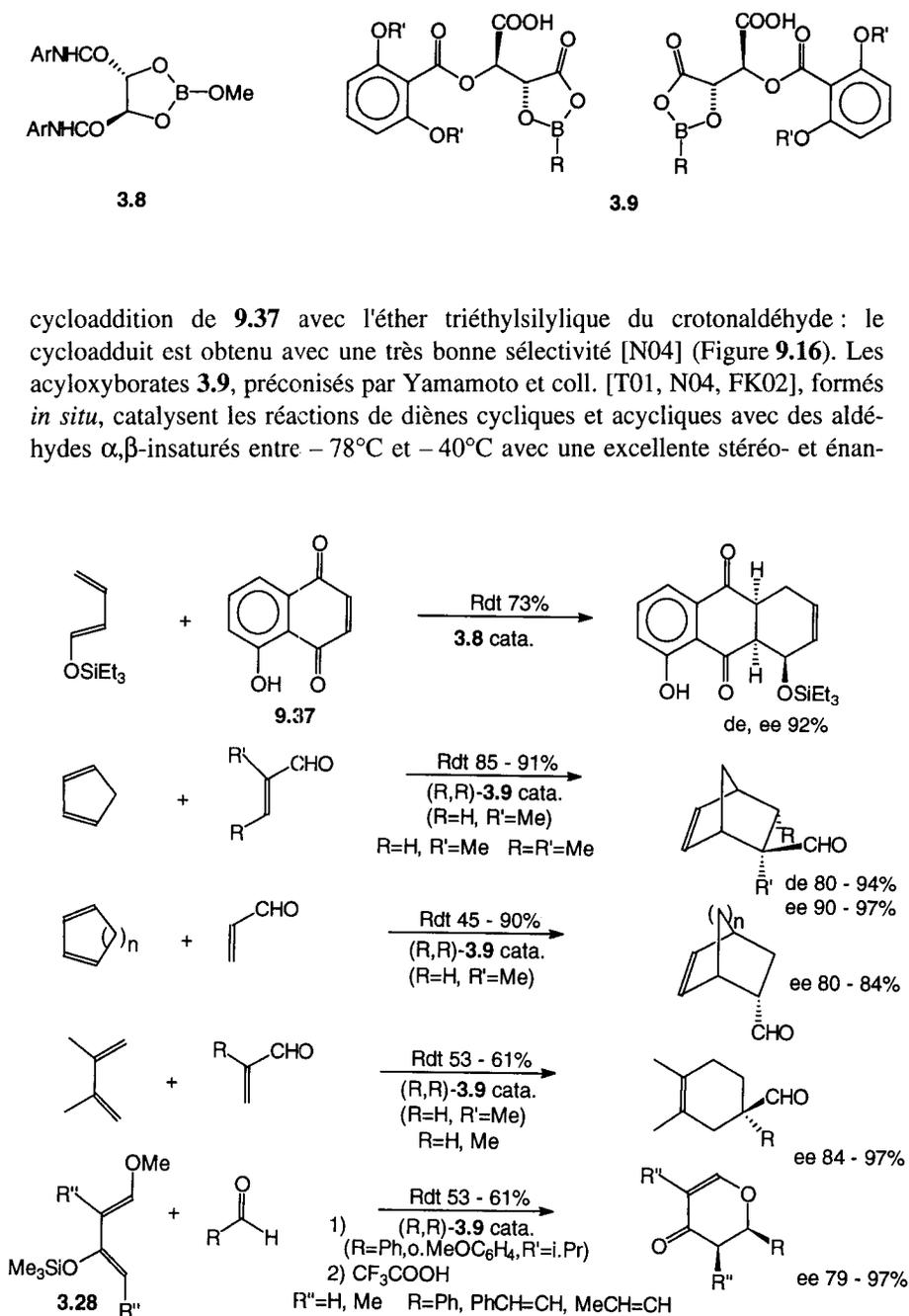


Figure 9.15.

tiosélectivité ; le crotonaldéhyde conduit toutefois à de mauvais résultats. La réaction peut s'effectuer de façon intramoléculaire [FK02]. La réaction d'hétéro-Diels, effectuée avec des aldéhydes et des diènes riches en électrons **3.28** et réalisée à -78°C , conduit aussi à des résultats intéressants [GM06] (Figure 9.15).

L'emploi d'oxazaborolidines **3.10** comme catalyseurs [LB03] a été envisagé par Yamamoto [TY01], Helmchen [SS04], Corey [CL05, CL09] et leurs collaborateurs : le catalyseur dérivé du tryptophane **3.11** proposé par Corey s'est avéré le plus efficace en réaction de Diels-Alder à -78°C entre le cyclopentadiène et les acroléines α -substituées (Figure 9.16). L'acroléine donne toutefois des résultats décevants. L'interprétation de cette remarquable sélectivité met en jeu la formation d'un complexe rigidifié **9.38** par interaction π .donneur- π .accepteur entre le carbonyle du diénophile et le catalyseur. L'approche du cyclopentadiène s'effectuerait donc sur la face la moins encombrée de l'aldéhyde α,β -insaturé complexé sous conformation *s-cis*, en accord avec l'approche théorique [BH02, HL05] : tel serait le cas des seuls aldéhydes α -substitués, bien que les données cristallographiques et RMN du complexe méthacroléine- BF_3 indiquent que, à l'état fondamental, l'aldéhyde se trouve sous forme *s-trans* à l'état solide et en solution [CL10]. L'acroléine conduit à une médiocre sélectivité, sans doute à cause de la participation des deux conformères à la cycloaddition [CL09].

9.3.1.2. Dérivés de l'aluminium

Les premiers essais de catalyse asymétrique de la réaction de Diels-Alder ont été effectués en présence d'alcoolates d'aluminium d'alcools ou de diols chiraux

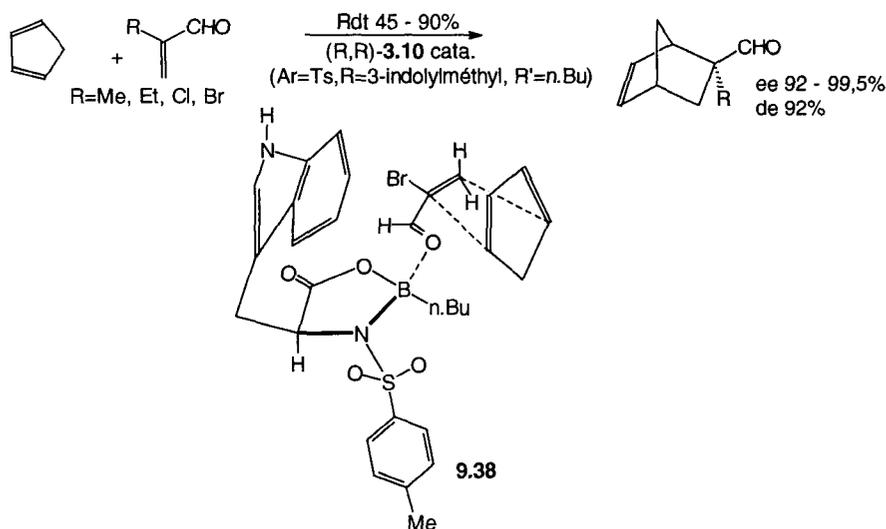
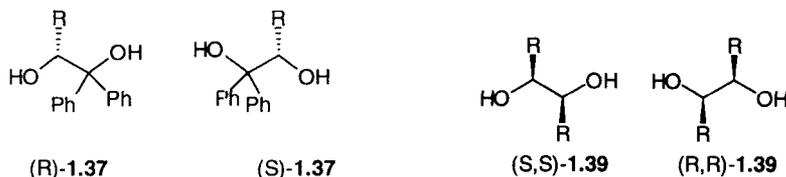


Figure 9.16.

[T01, N04, NV01, KG01, RR02]. Des sélectivités intéressantes n'ont été observées que dans des cas ponctuels de cycloaddition du cyclopentadiène à -78°C en présence de complexes formés *in situ* à partir Et_2AlCl et de diols : ainsi Chapuis et Jurczak [N04] ont utilisé comme diénophile l'amide **3.21** ($\text{R}=\text{H}$ ou Me) en présence du complexe du diol **1.39** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{OTs}$) (Figure 9.17), tandis que Kagan et coll. ont réalisé la cycloaddition de la méthacroléine à -100°C , le catalyseur



ayant incorporé **1.37** ($\text{R}=\text{Me}$) (Figure 9.17). Des alcoolates aluminiques de binaphtols substitués **3.7** ($\text{R}=\text{SiPh}_3$ ou $\text{Si}(3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_3$) ont été préconisés par Yamamoto et coll. pour catalyser la réaction d'aldéhydes et de silyloxydiènes **3.28** : les résultats sont comparables à ceux obtenus lors de la catalyse par les acyloxyboranes **3.9** [N04, BL03] (*vide supra*) (Figure 9.15).

Les catalyseurs **9.39** ($\text{R}=\text{i.Bu}$, Me) proposés par Corey et coll. [CI01, CS06], obtenus par action du DIBAH ou de Me_3Al sur **3.15**, semblent présenter un plus large domaine d'application : la cycloaddition du cyclopentadiène effectuée à -78°C avec l'amide **3.21** ($\text{R}=\text{H}$ ou Me) est extrêmement sélective, tout comme celle du cyclopentadiène avec l'acrylate de (1R, 2S, 5R)-menthyle, à condition toutefois que le catalyseur ait la configuration (R,R) (Figure 9.17). L'étude RMN du complexe de l'acrylamide **3.21** ($\text{R}=\text{H}$) et de l'organoaluminique (S,S)-**9.39** ($\text{R}=\text{Me}$) permet d'en proposer la structure et partant, en admettant qu'il représente l'espèce réactive lors de la cycloaddition, l'approche des réactifs lors de cette dernière s'effectuant selon le modèle **9.40** [CS06] (Figure 9.17).

9.3.1.3. Dérivés du fer et du magnésium

Corey et coll. [CI02, CI04] ont préparé des complexes du fer et du magnésium de bisoxazolines **3.29** ($\text{R}=\text{Ph}$) et de dérivés méthylés en position 5,5' **9.41**, plus rigides que leurs analogues non substitués. Ces complexes catalysent la cycloaddition du cyclopentadiène et de **3.21** ($\text{R}=\text{H}$) avec une sélectivité comparable à celle précédemment observée avec les complexes **9.39** (Figure 9.18).

9.3.1.4. Dérivés du titane [DH05]

Un complexe chiral du titane, formé *in situ* par échange entre TiCl_4 , i.PrOH et le diacétone glucose **1.56** de stœchiométrie $(\text{DAGO})_2\text{TiClO}(\text{i.Pr})$, mis au point par Tietze et Saling [TS05], catalyse une réaction d'hétéro-Diels intramoléculaire : l'énantiosélectivité varie avec la nature des substituants du noyau aromatique [TS05] (Figure 9.19). Ce sont les alcoolates de titane dérivés de diols chiraux qui

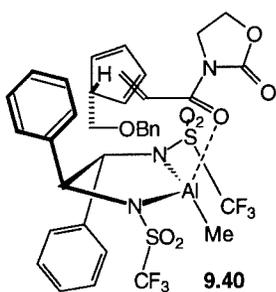
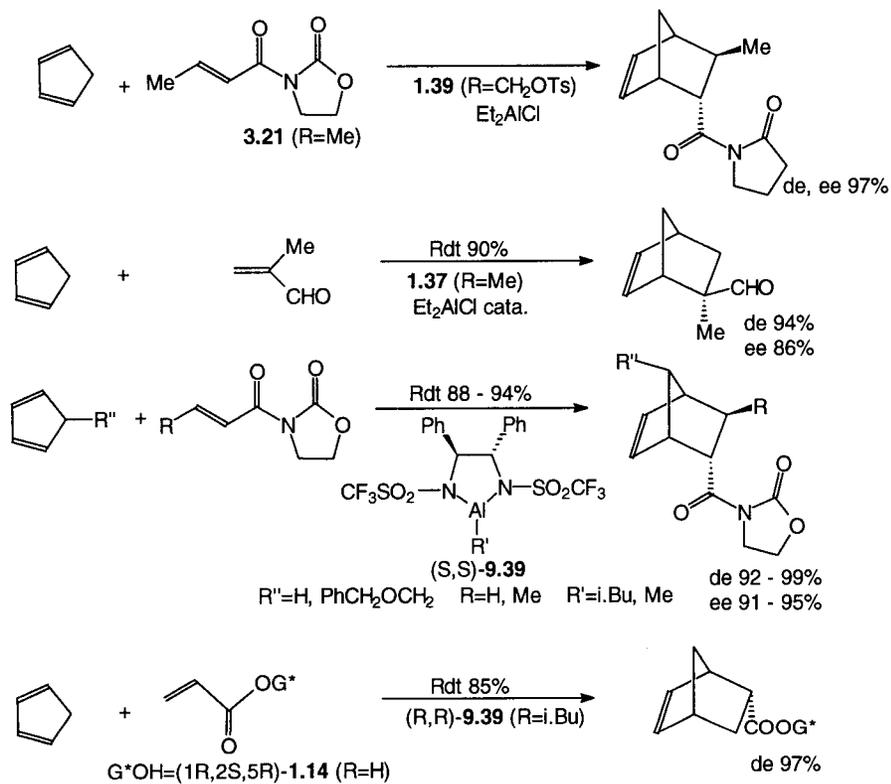


Figure 9.17.

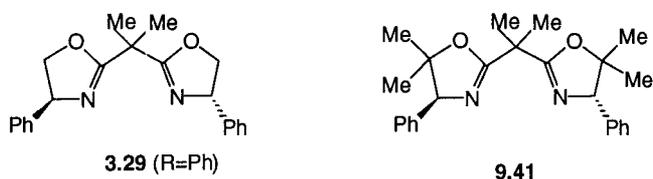
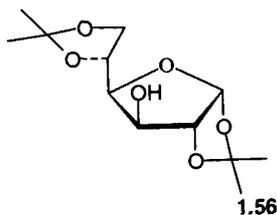


Figure 9.18.



ont retenu l'intérêt en tant que catalyseurs des réactions de Diels-Alder ; parmi ceux-ci, le binaphtol ou les binaphtols substitués **3.7** (R=H, Ph) ont conduit à de bons résultats. Le catalyseur formé par action de l'éther silylé de **3.7** (R=Ph) avec TiCl_4 induit la cycloaddition du cyclopentadiène avec des dérivés de **3.21** avec un excellent excès énantiomérique à -78°C (96-98 %) [N04]. Des réactions effectuées avec la méthacroléine ou l'acrylate de méthyle en présence d'alcoolate de titane de **3.7** (R=H) ont toutefois conduit à de médiocres résultats [N04]. Récemment, Mikami, Nakai et coll. [MT04] ont mis au point la préparation d'un catalyseur à partir de (R)-binaphtol **3.7** (R=H) et de $(i.\text{PrO})_2\text{TiX}_2$ en présence de tamis moléculaire : le complexe ainsi formé catalyse la cycloaddition des diènes **9.42** avec la méthacroléine ou de **9.43** avec la naphtoquinone à 0°C pour conduire aux cycloadduits avec une très bonne régio-, stéréo- et énantiosélectivité (Figure 9.19). Il faut souligner que la sélectivité des réactions de **9.42** avec la naphtoquinone ou de **9.43** avec la méthacroléine est nettement moins intéressante.

Les alcoolates de titane des diols **2.52** formés par échange entre ces diols et $(i.\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ se sont montrés de bons catalyseurs, le plus efficace étant celui où $\text{R}'=\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}=\text{Me}$. A 0°C , dans le toluène en présence de tamis moléculaire, ils permettent la cycloaddition du cyclopentadiène ou de diènes acycliques avec les acrylamides **3.21** (R=Me ou MeOCO) [N04, CM04], ou à -78°C avec des 2-méthoxybenzoquinones [EL02] avec des sélectivités intéressantes (Figure 9.20). Des cycloadditions intramoléculaires donnent également de bons résultats [IS04]. Il faut noter que la réaction du cyclopentadiène avec **3.21** (R=H

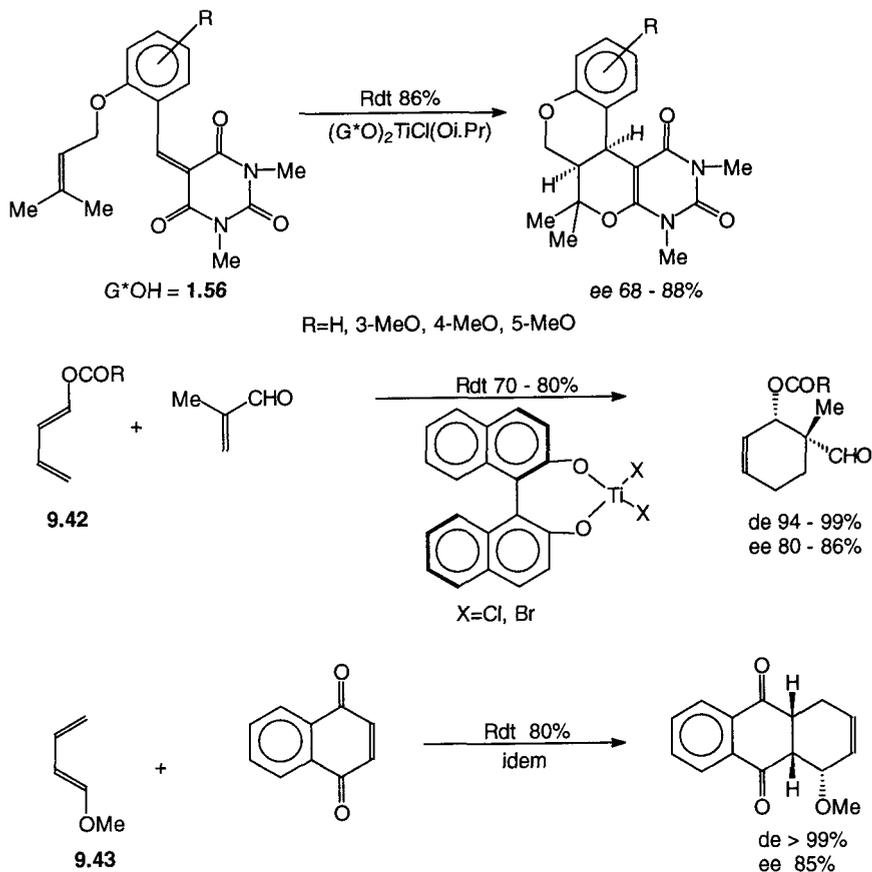


Figure 9.19.

ou Ph) est nettement moins sélective [CM04]. De plus, le catalyseur utilisé par Enger et coll. [EL02] n'est pas le même que celui de Nasaraka, d'où la difficulté d'interprétation de ces résultats.

Corey et Matsumura ont proposé une modification du diol **2.52** afin de rigidifier le complexe alcoolate de titane-diénophile par interaction π .donneur- π .accepteur. A cet effet, ils ont substitué les groupes phényle par des groupes électrodonneurs et ont proposé les diols **2.52** ($\text{Ar} = 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R} = \text{R}' = \text{Et}$) pour engendrer les catalyseurs : les cycloadditions de cyclopentadiènes avec les amides insaturés **3.21** donnent d'intéressants résultats [CM04] (Figure 9.20). Quinkert et coll. [QG01] ont utilisé ces catalyseurs pour effectuer la cycloaddition énantiosélective d'un précurseur de l'œstrone optiquement active (Figure 9.20).

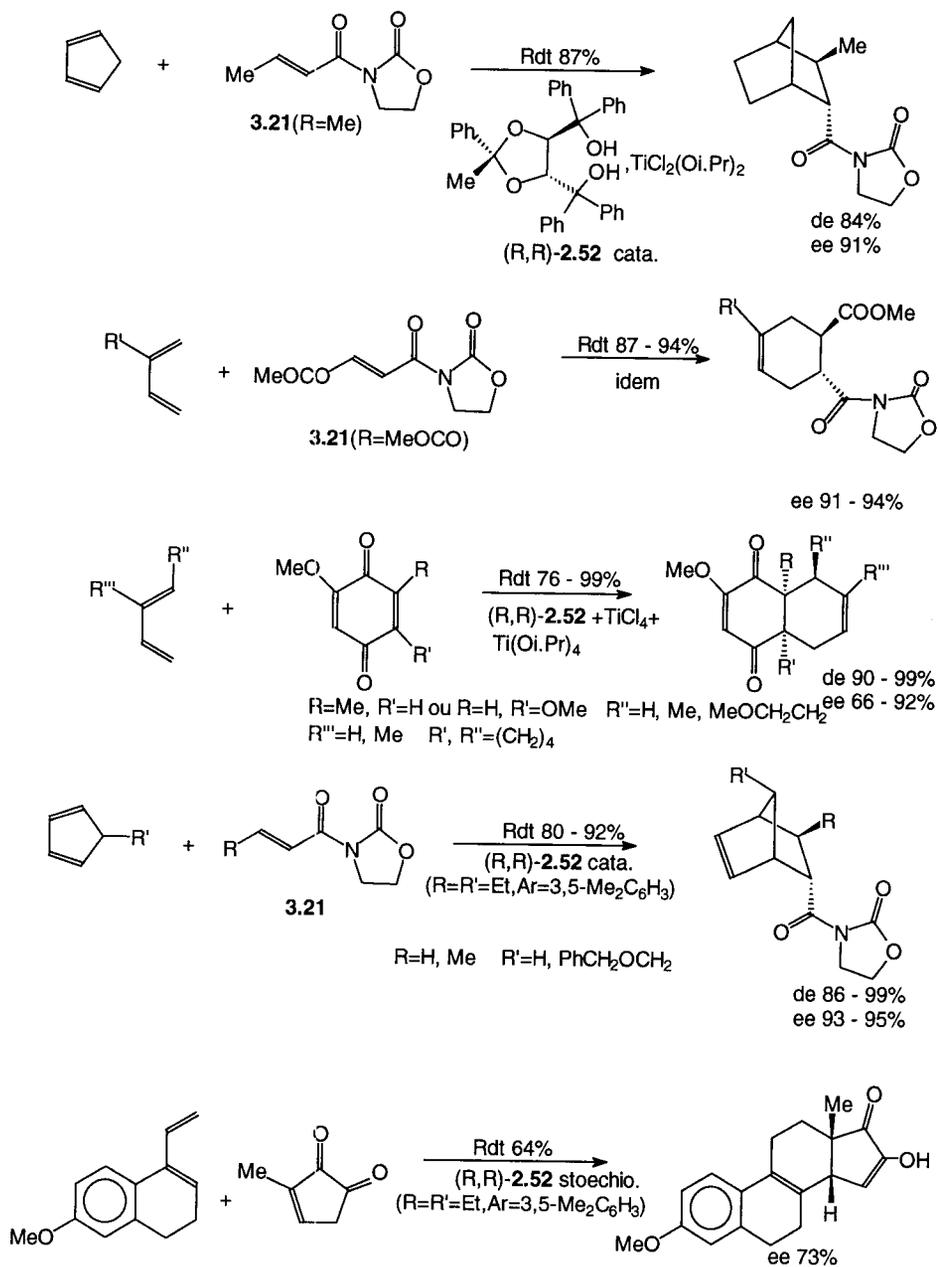


Figure 9.20.

L'attaque de la face *Re* de la double liaison de l'oxazolidinone **3.21**, lorsque le catalyseur est dérivé d'un diol de configuration (R,R), a été interprétée par l'approche du cyclopentadiène sur la face la moins encombrée d'un complexe octaédrique du titane. Selon Corey et coll., le ligand occupe une position apicale et une position équatoriale dans le complexe **9.44**, tandis que le réactif **3.21**, sous la conformation *s-trans*, est coordonné au titane par les deux oxygènes des groupes carbonyle en position équatoriale. Seebach et coll. [SP02] proposent un complexe de géométrie différente **9.44A** où le ligand serait situé dans le plan équatorial et où le réactif **3.21**, sous conformation *s-cis*, occuperait un site équatorial et un site apical (Figure 9.21).

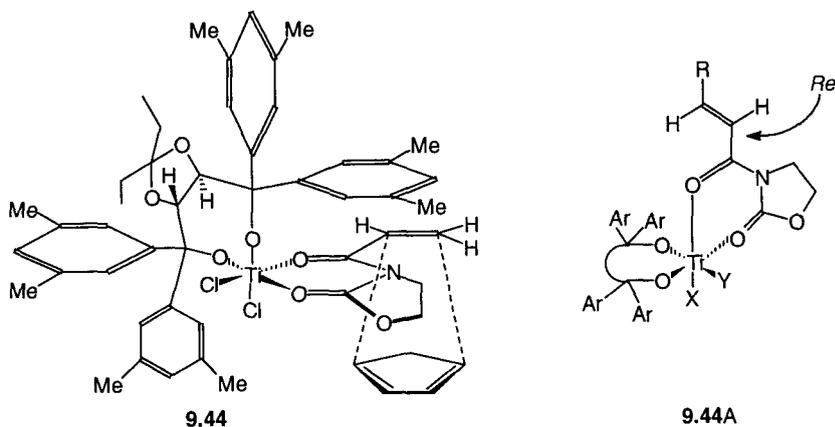
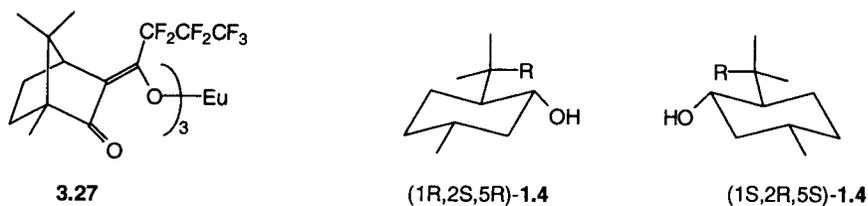


Figure 9.21.

9.3.1.5. Dérivés de l'euporium [BL03]

L'emploi de complexes de l'euporium porteurs de ligands chiraux comme catalyseurs de réactions d'hétéro-Diels est dû à Danishefsky et coll. [BD07] qui, les premiers, les ont utilisés pour synthétiser des hétérocycles oxygénés à partir de triméthylsilyloxydiènes **3.28** et d'aldéhydes. On a constaté que, à partir de diènes porteurs de substituants achiraux, les énantiosélectivités étaient médiocres. Des résultats remarquables ont été obtenus lors des réactions effectuées à partir de diènes **3.28** porteurs d'une fonction éther d'alcool chiral et catalysées par le complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ **3.27**, en l'occurrence les éthers du menthol **1.4** ($\text{R}=\text{H}$) et du phenmenthol **1.4** ($\text{R}=\text{Ph}$), à condition d'utiliser les alcools de configuration (1R, 2S, 5R), leurs énantiomères conduisant à de bien moins bons résultats (Figure 9.22) ; cette double diastéréodifférenciation permet d'obtenir des pyranosides non naturels **9.46**, les sélectivités étant toutefois meilleures à partir du phenmenthol. L'emploi d'aldéhydes α -chiraux permet d'obtenir ainsi des molécules où sont créés trois à cinq centres d'asymétrie : cette stratégie a été



appliquée à la synthèse de nombreux produits naturels à squelette de sucres. Alors que la réaction du diène de Brassard **9.45** avec les aldéhydes et les cétones achiraux est peu sélective, l'emploi d' α -alcoxy- ou d' α -aminoaldéhydes chiraux conduit à des résultats intéressants [KR03] (Figure 9.22). Posner a étendu l'emploi de sels de lanthanides chiraux à la cycloaddition à demande inverse de pyrone substituée par un groupe ester chiral à un éther vinylique [AV01, PC03] : là encore, de bons résultats ne sont obtenus que s'il y a double induction asymétrique (Figure 9.22).

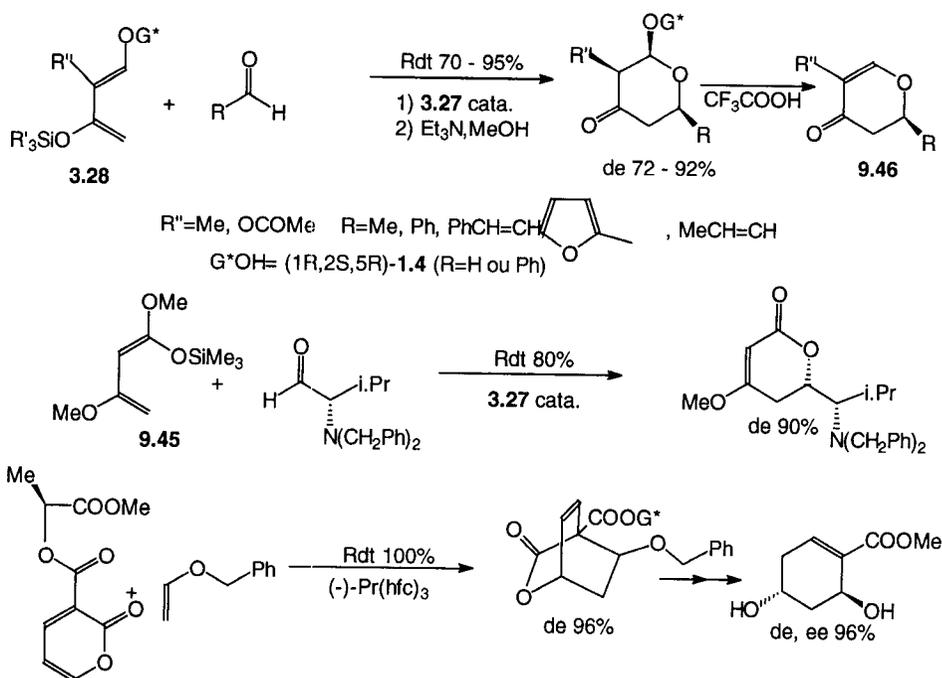


Figure 9.22.

9.3.2. Cycloadditions de diénophiles porteurs de copules chirales [O04]

9.3.2.1. Esters [O01, W05]

Les cycloadditions effectuées avec les acrylates, substitués ou non, du menthol **1.4** (R=H) sont peu sélectives sauf lorsqu'il s'agit de diesters où l'effet coopératif (§ G.6) peut se manifester : c'est ainsi que dès 1963, Walborsky et coll. avaient observé une sélectivité intéressante lors de la réaction du 1,3-butadiène avec le fumarate de dimenthyle **9.47** catalysée par TiCl_4 ; cette réaction a été reprise et généralisée par Yamamoto et coll. qui l'ont effectuée en présence de Et_2AlCl à basse température (-40 à -78°C) (Figure **9.23**). Ce résultat a été interprété par le fait que les deux groupes acyle stabilisent la conformation *s-trans* des esters coordonnés à l'acide de Lewis : le diène s'approche de la face opposée au groupe le plus volumineux de la copule chirale. Récemment, Yamamoto et coll. [MS07] ont observé une sélectivité comparable lors de la cycloaddition du fumarate de méthyle et de menthyle avec le cyclopentadiène catalysée par un acide de Lewis volumineux, le bis (2,6-di-*t*.Bu-4-méthylphénate) de méthylaluminium (MAD) : celui-ci se coordine à l'ester méthylique, ce qui implique la rigidification du système. La cycloaddition de méthylènemalonate de di-(R)-menthyle **9.48** (R=H) au cyclopentadiène catalysée par TiCl_4 à -78°C conduit sélectivement, après hydrogénation puis traitement par LiAlH_4 , à un diol avec une très bonne sélectivité : la réaction implique la formation d'un chélate **9.49** qui est attaqué par sa face la moins encombrée [KA01] (Figure **9.23**). Néanmoins, quand R est différent de H, on obtient des mélanges d'isomères *endo* et *exo*.

La lactone **1.36** dérivée du (1R, 2S, 5R)-menthol **1.4**, elle aussi de conformation rigidifiée [JB01], conduit à des cycloadditions stéréosélectives à condition d'opérer avec des diènes symétriques (Figure **9.23**) : les diènes dissymétriques conduisent à des mélanges de régioisomères, sauf des silyloxydiènes et les 3-méthylènenecyclohexène et -pentène [JJ01] (Figure **9.23**). La copule chirale étant facilement coupée par méthanolyse, on a ainsi accès à des molécules où trois ou quatre centres asymétriques ont été engendrés.

Depuis que Corey et Emsley [CE01] ont élaboré le 8-phenmenthol **1.4** (R=Ph) pour effectuer la synthèse de prostaglandines optiquement actives, dont la première étape est la cycloaddition catalysée par AlCl_3 d'un ester acrylique avec le 5-benzyloxyméthylcyclopentadiène, cet auxiliaire chiral ainsi que le *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** ont servi à former des esters α,β -insaturés, utilisés comme diénophiles. Parmi les autres alcools chiraux, on peut citer les composés à squelette du camphre : **1.7** et **1.8** (R=PhCH₂O, PhNHCOO), **1.7** (R=*t*.BuCH₂O), **1.9** (R=Ph₂CH) et **1.10** [P01, W05, O01]. La limitation de l'emploi de tels esters α,β -insaturés est que seuls les acrylates **1.26** (R=H), les fumarates **1.25**, les esters alléniques $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHCOOG}^*$ et les sulfinylcarbammates **1.29** [BP01] conduisent à des résultats intéressants entre -20 et 0°C . Lors des réactions des esters α,β -éthyléniques β -alkylés en présence d'acides de Lewis, on observe des polymérisations parasites. Les diènes utilisés sont le plus souvent le cyclopentadiène

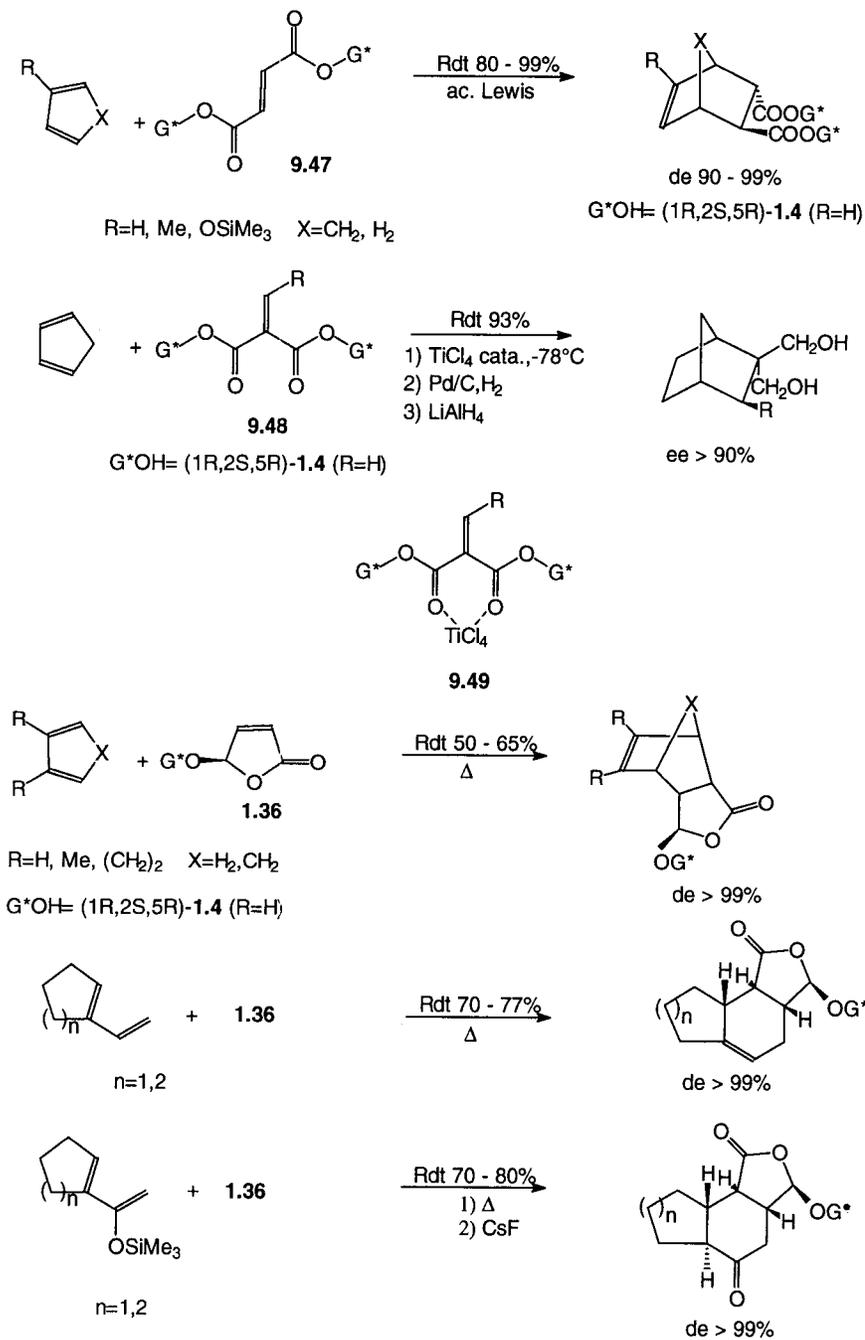
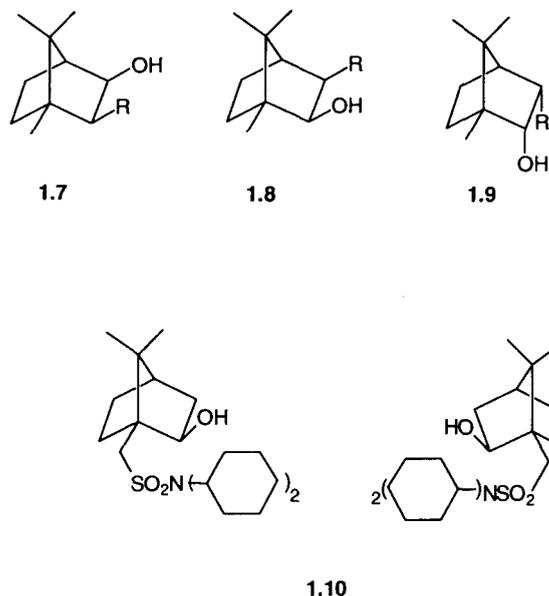


Figure 9.23.



ou le cyclohexadiène ; l'antracène donne des cycloadduits **9.50** avec une très bonne sélectivité lors de réactions catalysées par AlCl_3 avec des fumarates mixtes de méthyle et des alcools **1.7** ou **1.8** ($\text{R}=\text{PhCH}_2\text{O}$ ou PhNHCOO) [O01, P01] (Figure 9.24). Le 2,3-diméthylbutadiène ou le E,E-2,4-hexadiène se sont avérés des diènes intéressants lors de la cycloaddition de sulfinylcarbmates de 8-phenmenthyle **1.29** catalysée par SnCl_4 à 0°C [W05] (Figure 9.24). Oppolzer et coll. et Helmchen et coll. [O04] ont observé que la stéréosélectivité de la cycloaddition du cyclopentadiène aux acrylates ou de l'antracène aux fumarates d'alcools chiraux est inversée selon que la réaction est ou non catalysée par des acides de Lewis utilisés en quantités stœchiométriques (Figure 9.24). Ces auteurs ont donc considéré la conformation *s-cis* ou *s-trans* des esters lors de l'approche du diène : selon celle-ci, l'une ou l'autre face de la double liaison du diénophile est plus encombrée. Les résultats obtenus montrent que, sans catalyseur, l'ester α,β -insaturé réagit sous conformation *s-cis* privilégiée alors que c'est l'inverse en présence d'acide de Lewis. La conformation de ces composés serait donc identique à l'état fondamental et à l'état de transition, en accord avec les approches théoriques [LS02, SS07] (Figure 9.25). Il faut souligner que les réactions thermiques sont toujours moins sélectives que les cycloadditions catalysées par les acides de Lewis [LS02]. Des résultats comparables ont été obtenus lors de cycloadditions d' α -cétoesters α,β -insaturés et du cyclopentadiène [W05]. Dans la plupart des cas, la coupure de la copule chirale s'effectue par réduction par LiAlH_4 . La méthode a été appliquée à la synthèse de produits naturels [O01].

Des esters d'alcools fonctionnalisés chiraux ont également été utilisés comme diénophiles : Helmchen et coll. [O04, PH01, HI01, LW01] ont préconisé l'emploi

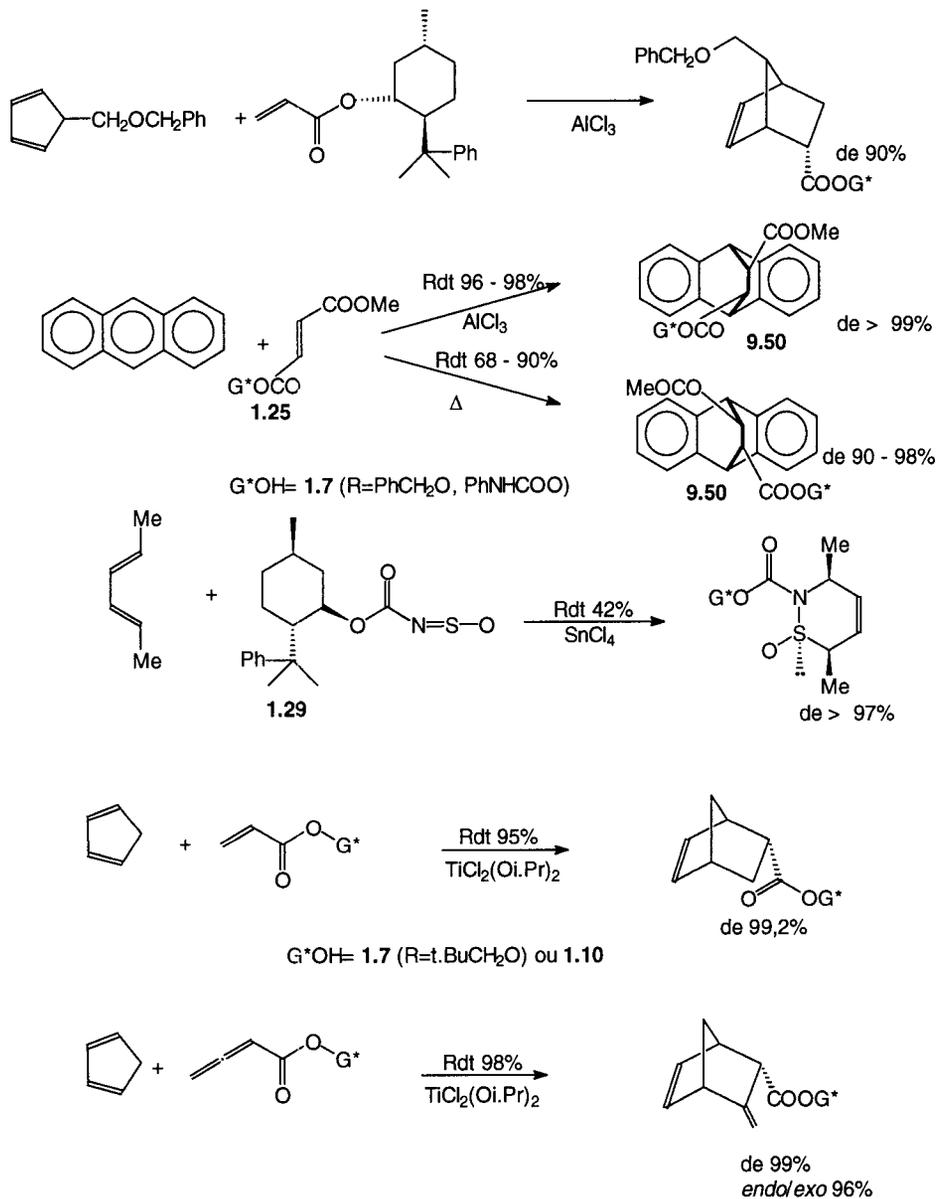


Figure 9.24.

du (S)-lactate d'éthyle **1.17**, de la (R)-pantolactone **1.18** et du (S)-2-hydroxysuccinimide **1.19**. L'effet coopératif se manifeste lors de la cycloaddition thermique du cyclopentadiène et du bisfumarate du (S)-lactate d'éthyle **1.25** : la face *Re* du

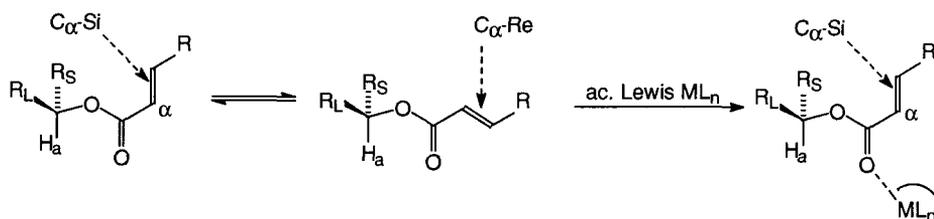
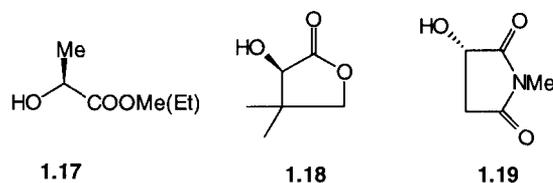
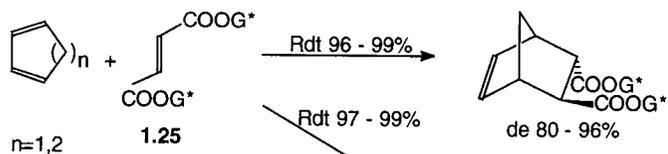


Figure 9.25.

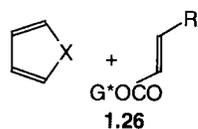
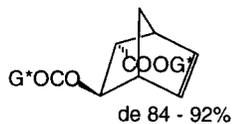
diénophile est attaquée, ce qui implique que l'ester se trouve sous conformation *s-trans*. En présence d'acides de Lewis, plus particulièrement de TiCl_4 entre 0 et -78°C selon les cas, le diène s'approche du diénophile par sa face *Si*, tout comme lorsque l'auxiliaire chiral est le (*S*)-succinimide **1.19**. Dans les mêmes conditions, les réactions effectuées avec les esters de la (*R*)-pantolactone conduisent aux précurseurs des cycloadduits énantiomères. Avec ces auxiliaires chiraux, les réactions peuvent également être effectuées à partir de crotonates **1.26** ($\text{R}=\text{Me}$ ou Br) et elles conduisent à de remarquables sélectivités (Figure 9.26). Les adduits étant solides, ils peuvent être purifiés par recristallisation et facilement hydrolysés par LiOH dans le THF aqueux sans épimérisation. Les diènes utilisés lors de ces cycloadditions sont le butadiène, l'isoprène, l'anthracène, le cyclopenta- et le cyclohexadiène [PH01, CC07]. Les sélectivités observées lors des réactions effectuées en présence de TiCl_4 sont interprétées par l'approche du diène sur la face la moins encombrée d'un chélate **9.34** caractérisé par cristallographie de rayons X, **9.51** ou **9.52** où l'ester est rigidifié sous conformation *s-cis* (Figure 9.27). Arai et coll. [MO01] ont obtenu le précurseur de prostaglandine de Corey en utilisant l'acrylate de la (*R*)-pantolactone en présence de TiCl_4 à -20°C avec un excès diastéréoisomérique de 94 % : par cristallisation, le produit est obtenu pur avec un rendement de 81 %. Lorsque ces cycloadditions sont effectuées en présence de EtAlCl_2 elles sont moins sélectives : selon les cas, elles conduisent ou non au même isomère prépondérant que les réactions effectuées en présence de TiCl_4 [O04, AC05].

Suzuki et coll. [SM06] ont utilisé les alcaloïdes du quinquina **3.1** et **3.2** comme auxiliaires chiraux lors de cycloadditions du cyclopentadiène avec des esters acryliques **1.26** ($\text{R}=\text{H}$), crotoniques **1.26** ($\text{R}=\text{Me}$) ou fumariques **1.25**.

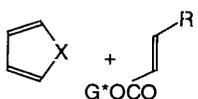
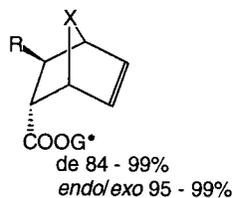


$G^*OH = (S)\text{-1.17}$ ou 1.19

TiCl_4 (1.5 eq.)



$X = \text{H}_2, \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2$ $G^*OH = 1.17$ ou 1.19
 $R = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}$



$X = \text{H}_2, \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2$ $G^*OH = 1.18$
 $R = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}$

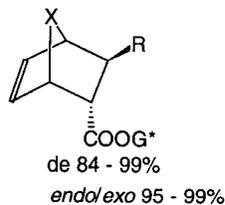


Figure 9.26.

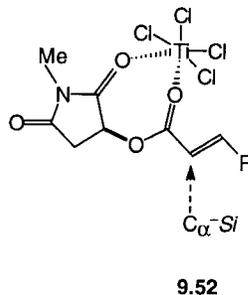
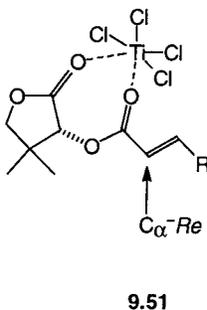
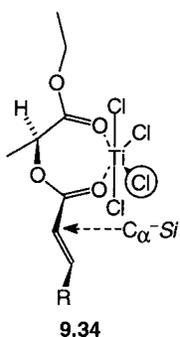
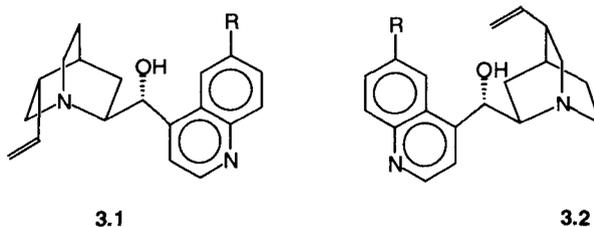


Figure 9.27.



L'acide de Lewis qui a conduit aux meilleurs résultats est SnCl_4 , entre -20 et -40°C , à condition de l'utiliser en excès. L'emploi de TiCl_4 conduit à des rendements et des sélectivités médiocres ; qui plus est, l'énantiomère prédominant est l'inverse de celui qui a été obtenu avec SnCl_4 . Comme on s'y attendait, les esters de la cinchonidine **3.1** ($\text{R}=\text{H}$) et de la cinchonine **3.2** ($\text{R}=\text{H}$) conduisent aux alcools énantiomères après réduction par LiAlH_4 (Figure 9.28). L'interprétation de ces résultats, en l'occurrence l'attaque de la face *Re* de l'acrylate ou du crotonate de la cinchonine **3.2**, implique que l'ester se trouve, à l'état de transition, sous conformation *s-trans*. Les données infrarouge du complexe de l'acrylate correspondant avec SnCl_4 indiquent que, contrairement au cas de l'acrylate de méthyle, l'acide de Lewis se coordine non pas à l'oxygène du carbonyle mais à celui du groupe O-G*. Les auteurs envisagent donc la chélation du métal par cet oxygène et par l'azote de l'alcaloïde, d'où la conformation *s-trans* envisagée **9.53** (Figure 9.28).

L'emploi de diénophiles porteurs d'un auxiliaire chiral dérivé d'un sucre a également été préconisé [R02] : Kunz a utilisé, en réaction de Diels-Alder, des acrylates liés à l'oxygène en position-3 de glucofuranoses **1.53** [KM02], du dihydro-

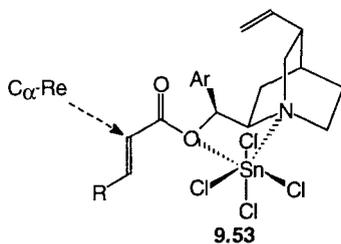
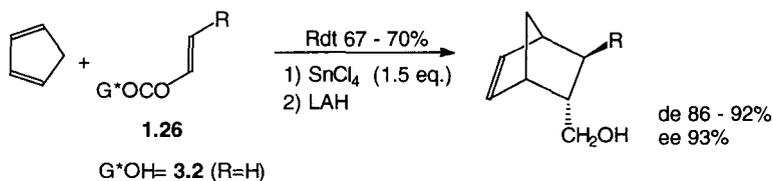


Figure 9.28.

glucal **1.51** ou du dihydrorhamnall **1.52** [SK02] dont les autres fonctions alcools sont protégées : les cycloadditions de ces composés avec différents diènes, entre -30 et 0°C , sont très sélectives, les catalyseurs étant TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{Oi.Pr})_2$ ou $\text{TiCl}_3\text{Oi.Pr}$ employés en large excès. Les esters de **1.51** et **1.52** conduisent aux précurseurs de cycloadduits énantiomères, la face *Si* du premier et la face *Re* du second étant les plus accessibles, le catalyseur étant coordonné à la fois au carbonyle de l'ester acrylique, dont la conformation est *s-trans*, et à celui de l'ester pivalique situé en position-4 qui encombre ainsi l'une des faces de la double liaison (Figure 9.29).

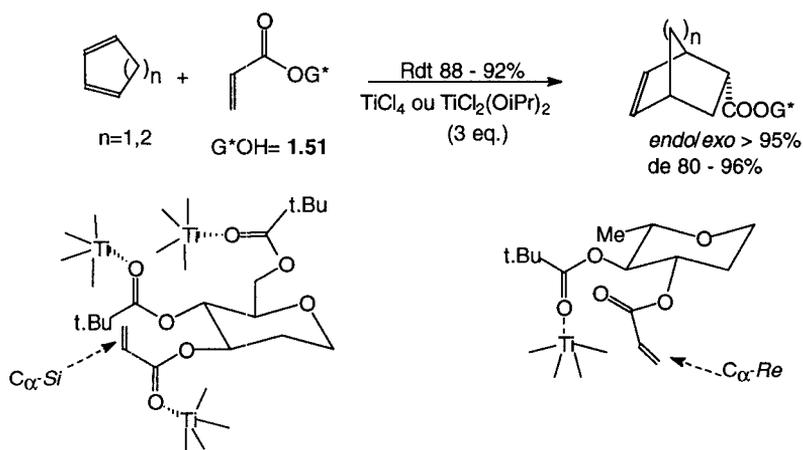


Figure 9.29.

Nougier, Gras et coll. ont proposé l'emploi d'acrylate du méthylènegécétal de l'arabinoside **1.54** en cycloaddition catalysée par TiCl_4 ou SnCl_4 : le diène s'approche par la face *Re* de la double liaison de l'ester chélaté à l'acide de Lewis sous conformation *s-trans* conduisant, après hydrolyse, à un acide avec un excellent excès énantiomérique [NG01] (Figure 9.30). Ces auteurs ont envisagé l'emploi d'autres méthylènegécétals de polyols cycliques comme auxiliaires chiraux en réaction de Diels-Alder catalysée par les acides de Lewis afin de rigidifier les diénophiles par chélation [GP04].

9.3.2.2. Amides, imides, sulfamides et analogues

Les cycloadditions d'acrylamides dérivés d'amines chirales acycliques n'ont pas conduit à de très bonnes sélectivités, pas plus que les cycloadditions d'amides de pyrrolidines monoalkylées [KY03, LG01]. Le seul résultat intéressant est la

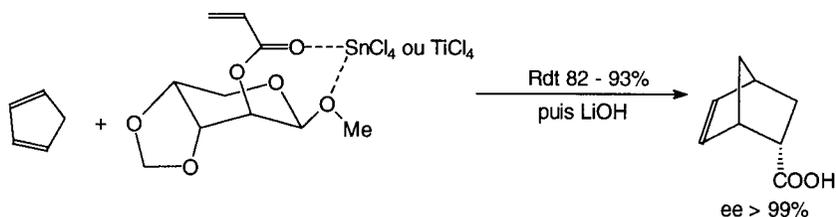


Figure 9.30.

cycloaddition de sels d'alcoxyiminiums **1.73**, formés *in situ*, avec le cyclopentadiène qui, à -40°C , conduit avec une bonne sélectivité à l'un ou l'autre acide norbornène carboxylique après traitement adéquat (iodo- ou bromolactonisation) [JV01] (Figure 9.31). Les acrylamides de la pyrrolidine 2,5-disubstituée **1.67** ($\text{R}=\text{MeOCH}_2$ ou $\text{MeOCH}_2\text{OCH}_2$) donnent des cycloadditions catalysées par les acides de Lewis avec le cyclopentadiène [KK02] ou le silyloxydiène **9.54** à 0°C ou à -60°C dont la sélectivité est très bonne [LG01] : dans ce dernier cas, celle-ci dépend de la nature de l'acide de Lewis utilisé (Figure 9.31). Ghosez et Gouverneur [GG02] ont employé la même copule chirale pour effectuer des cycloadditions non catalysées du nitrosoamide **9.55**, engendré *in situ*, avec des diènes cycliques entre -25 et 20°C ou des 2-azadiènes à -78°C (Figure 9.32). Dans le second cas, un traitement approprié donne accès à des α -aminoacides de configuration (S). Ces sélectivités sont interprétées par une approche *endo* du diène sur la face la moins encombrée du diénophile sous conformation *s-cis* (Figure 9.32).

L'emploi d'amides α,β -insaturés d'esters d'aminoacides a été proposé par Waldmann et coll. [W02, WD02, WB03] et repris par Cativiela et coll. [BC05] : les acrylamides des esters de la phénylalanine, de la valine et de l'isoleucine conduisent à de médiocres sélectivités. Par contre, les cycloadditions de différents diènes avec les amides α,β -insaturés d'esters benzylique ou allylique de la (S)-proline **9.56**, catalysées par EtAlCl_2 ou TiCl_4 à 0°C , présentent une très bonne sélectivité, le premier catalyseur conduisant à un énantiomère et le second à l'autre [W02, WB03, BC05] (Figure 9.33). Ces résultats ont été interprétés par l'approche du diène sur la face *Si* la moins encombrée d'un complexe monodenté de l'aluminium **9.57** où l'amide est sous conformation *s-cis* alors que, en présence de TiCl_4 , le complexe bidenté **9.58**, où l'amide est également *s-cis*, est attaqué par sa face *Re*, plus dégagée (Figure 9.33). Les réactions du fumaramide correspondant ont lieu sans catalyse, soit en milieu organique, soit dans l'eau [WD02], et sont particulièrement sélectives en raison de l'effet coopératif ; comme on pouvait s'y attendre, en présence de TiCl_4 , la cycloaddition conduit, comme dans le

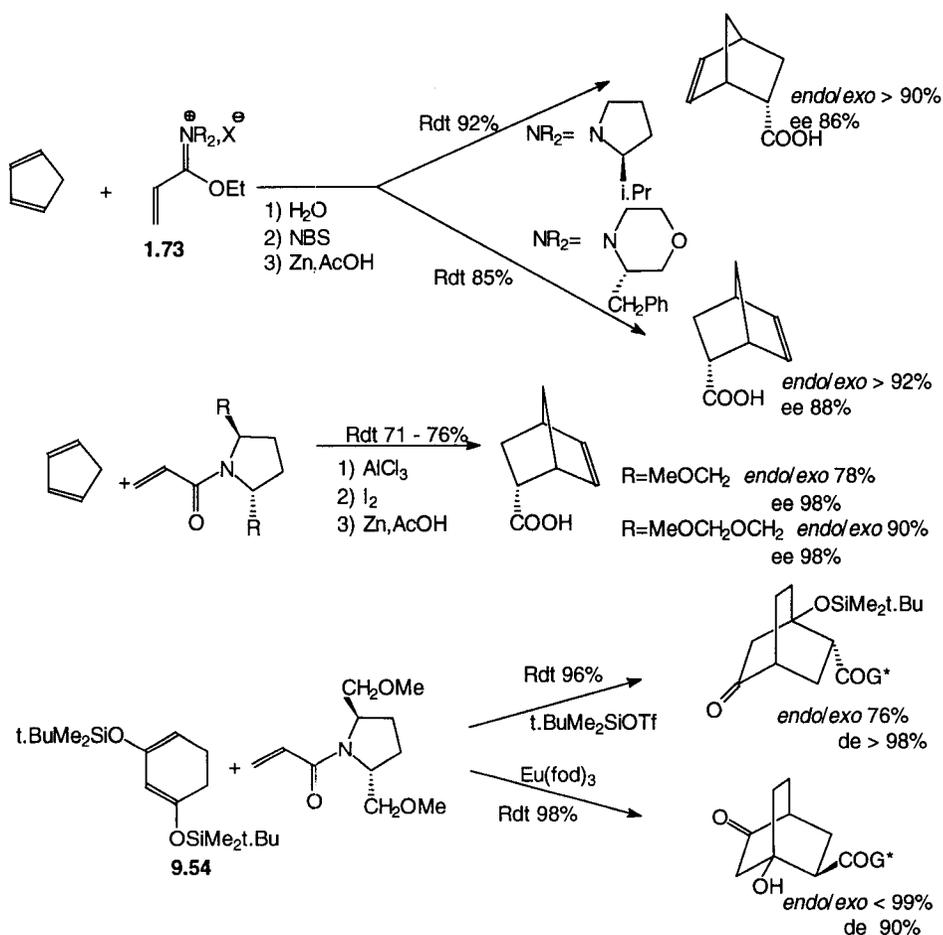


Figure 9.31.

cas des esters fonctionnalisés, au précurseur de l'autre énantiomère que celui formé lors des réactions non catalysées ; l'interprétation de ces résultats est analogue à celle qui a été proposée ci-dessus : approche du conformère *s-cis* non chélaté, mono ou bis-chélaté selon les conditions opératoires (Figure 9.33). La coupure de la copule chirale s'effectue comme dans le cas des autres amides (*vide supra*).

Des réactions de Diels-Alder asymétriques ont été menées à bien à partir d'acyloxazolidinones α,β -insaturées **7.85** ou **9.59** catalysées par Et₂AlCl en excès (1.4 équiv.) et de nombreux diènes entre -78 et 0°C [EC01] : après coupure de la copule chirale soit par PhCH₂OLi soit par LiOH, on obtient des cycloadduits avec une excellente stéréo- et énantiosélectivité. La réaction peut également s'effectuer de façon intramoléculaire [R05] (Figure 9.34). Les adduits étant solides,

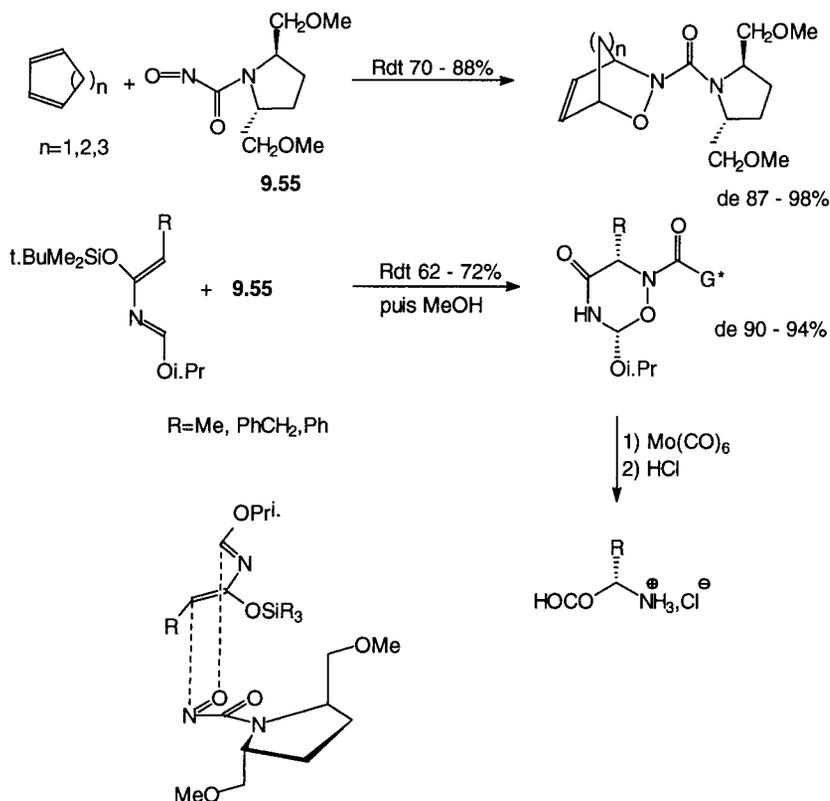


Figure 9.32.

ils peuvent être purifiés par cristallisation. Les réactions des imides des acides Z-crotonique, méthacrylique ou β,β -diméthylacrylique sont moins sélectives. L'interprétation des sélectivités met en jeu un complexe cationique chélaté de l'aluminium **9.60** de conformation *s-cis* dont l'une ou l'autre face est plus accessible selon le substituant de l'oxazolidinone. La méthode a été appliquée par Martinelli [M01] à la synthèse d'antagonistes du récepteur du thromboxane et par Hauser et Tomasi à la synthèse d'une daunomycinone [HT01].

Les énoylsultames **7.63** ont été employées avec succès par Oppolzer et coll. [O01, O04] comme diénophiles lors de cycloadditions effectuées à -78°C en présence d'acides de Lewis, TiCl_4 ou Et_2AlCl , en quantité stœchiométrique. Selon la configuration de l'auxiliaire chiral, on a ainsi accès à l'un ou l'autre cycloadduit énantiomère avec une excellente sélectivité (Figure 9.35). L'interprétation de ces résultats met en jeu l'approche du diène sur la face la moins encombrée du chélate métallique impliquant l'oxygène du carbonyle et celui du groupe SO_2 situé au-dessus du squelette carboné de l'auxiliaire ; ceci est en accord avec la structure du complexe **7.63** ($\text{R}=\text{Me}$)- TiCl_4 déterminée par spec-

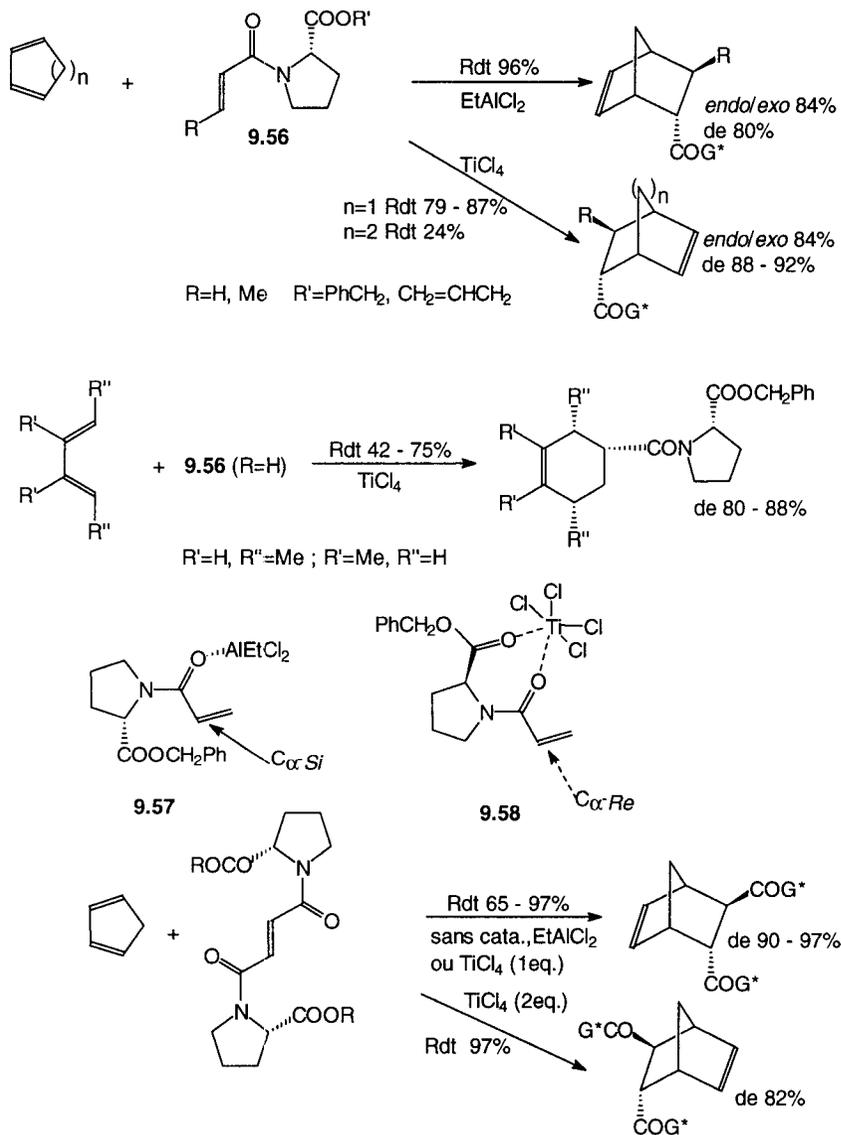


Figure 9.33.

troscopie de rayons X **9.61** qui montre que la conformation de l'amide est *s-cis* alors que l'enchaînement NSO₂/C=O est sous conformation *s-trans* (Figure **9.35**). Oppolzer et coll. ont appliqué cette méthodologie à des cycloadditions intramoléculaires [R05] et à la synthèse de produits naturels [O01]. Les acylsultames de l'acide glyoxylique **9.62** et du dérivé nitrosé **9.63**, analogue de l'amide **9.55**, sont d'intéressants diénophiles : la cycloaddition de **9.62** avec l'éther d'énol **9.43**, cata-

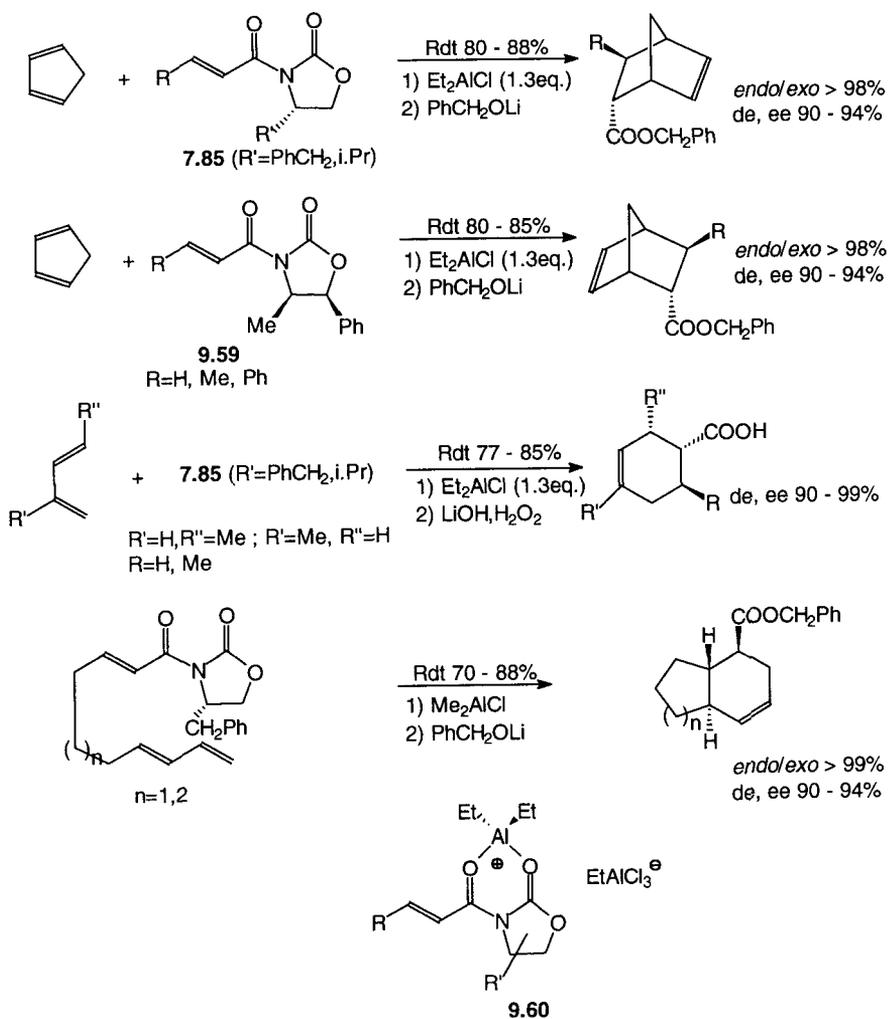


Figure 9.34.

lysée par un complexe d'euprium, est très sélective [BC04] (Figure 9.36) et met en jeu un chélate faisant intervenir les deux groupes carbonyle. La réaction de **9.63** avec le cyclopentadiène ou le cyclohexadiène conduit à d'excellents résultats mais à partir d'hétérodiènes précédemment utilisés (Figure 9.32), les rendements sont faibles [GD01]. L'interprétation des résultats est analogue à ce qui a été précédemment proposé.

Oppolzer et coll. [OW02] ont également effectué des cycloadditions d'énonyl-sultames dérivées de **1.139** (R=Me) : les cycloadditions effectuées en présence de EtAlCl₂ ou de Me₂AlCl à -98°C ou -78°C donnent des sélectivités compa-

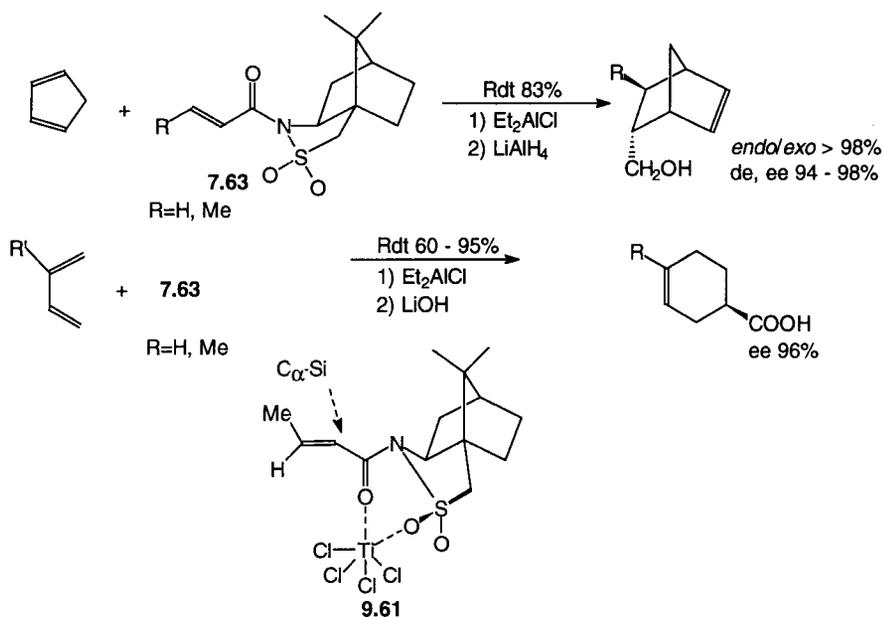


Figure 9.35.

rables à celles obtenues à partir de **7.63** quand R=H. Par contre, l'emploi de TiCl₄ comme acide de Lewis ou encore les réactions de dérivés crotoniques conduisent à de moins bons résultats (Figure 9.36). De même, si le substituant de **1.139** est plus encombrant, les réactions sont moins stéréosélectives. Parmi d'autres dérivés d'acides carboxyliques, il faut citer les lactames α,β-insaturés de Meyers **1.98** dont la cycloaddition avec différents diènes est stéréosélective à condition d'être effectuée, sauf à partir d'énoxysilanes, en présence d'acide de Lewis (ZnCl₂ à 0°C ou SnCl₄ à -60°C) [RM01] (Figure 9.37).

Récemment, Langlois et coll. [KP01] ont proposé l'emploi d'acyloxazolines α,β-insaturées à squelette du camphre **9.64** dérivées de l'aminoalcool **1.86** comme diénophiles en cycloaddition [2+4] avec différents diènes. L'activation du diénophile est réalisée par action de (CF₃CO)₂O qui engendre un sel de N-acyliminium : sauf à partir de 2,3-diméthylbutadiène, les cycloadduits sont obtenus avec une excellente sélectivité entre -78 et -15°C (Figure 9.37). La coupure de la copule chirale s'effectue par traitement successif de l'adduit par ClCOOCH₂Ph puis par la soude diluée.

Boeckman et coll. [BN03] ont élaboré des énoylimides rigides à squelette azabornanique **9.65** dérivés de **1.123** : la modélisation moléculaire indique que la conformation privilégiée du système sera *s-trans* autour de la liaison C-CO quand R'=Me : la cycloaddition du cyclopentadiène avec ces diénophiles, en pré-

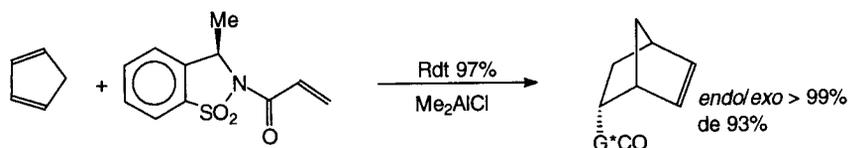
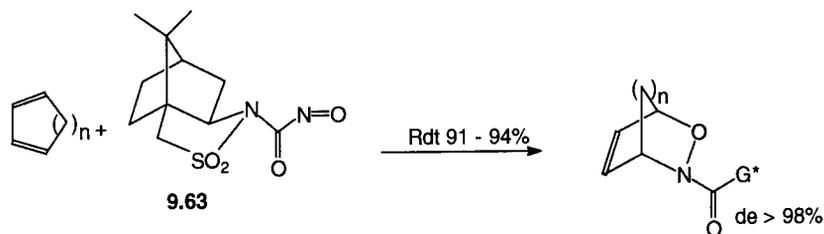
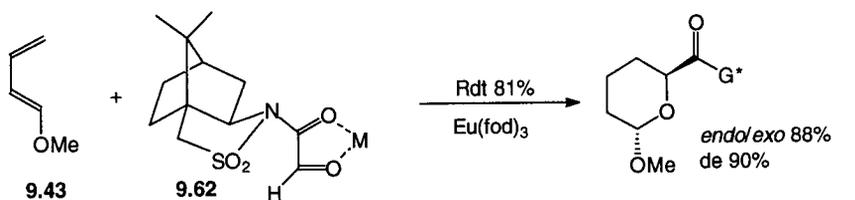


Figure 9.36.

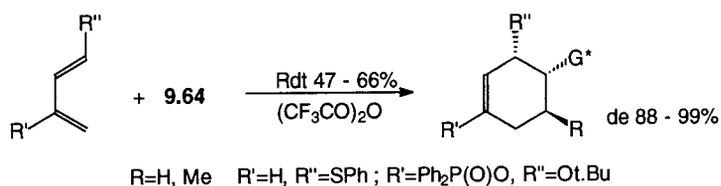
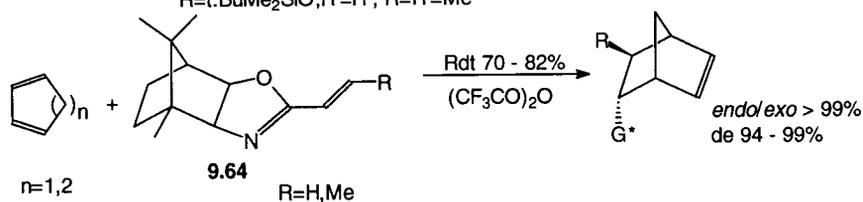
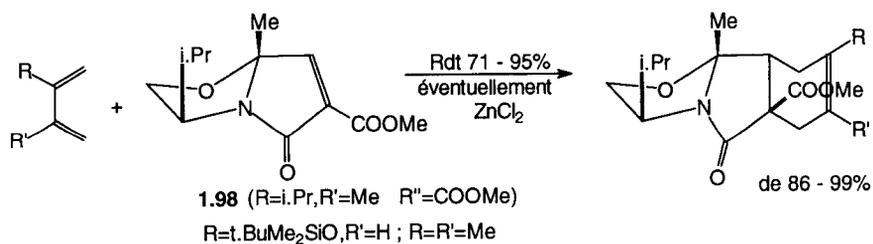


Figure 9.37.

sence de MeAlCl_2 , conduit à -90°C , aux adduits correspondants avec une bonne sélectivité, l'attaque ayant lieu sur la face la moins encombrée du chélate **9.66** (Figure 9.38). Des résultats comparables ont été obtenus avec l'isoprène ou le 2,3-diméthylbutadiène, mais les réactions des silyloxydiènes sont peu sélectives, ce qui est interprété par un état de transition très précoce dans ce dernier cas. Les adduits des diènes non oxygénés peuvent être, comme dans les autres cas, purifiés par recristallisation et la copule chirale coupée par hydrolyse (LiOH , H_2O_2) ou réduction (LiAlH_4). L'emploi d'un régioisomère de **1.123** donne, comme prévu, de bien moins bons résultats.

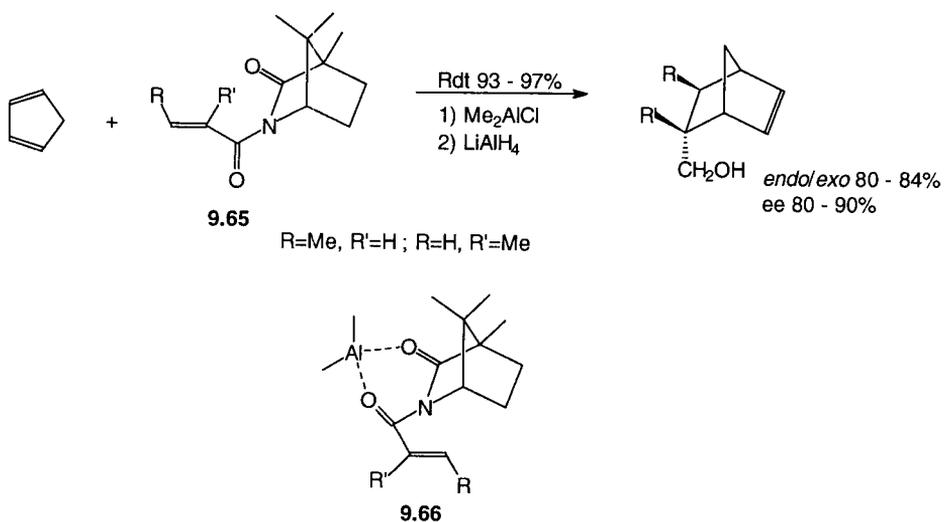


Figure 9.38.

9.3.2.3. Acylcomplexes du fer [D01]

La cycloaddition à température ambiante du cyclopentadiène sur le complexe **7.40** ($\text{R}=\text{H}$) est catalysée par ZnCl_2 : la face *Re* de la double liaison est attaquée préférentiellement, ce qui s'interprète par l'intervention de la conformation indiquée Figure 9.39 ; la sélectivité est toutefois moyenne.

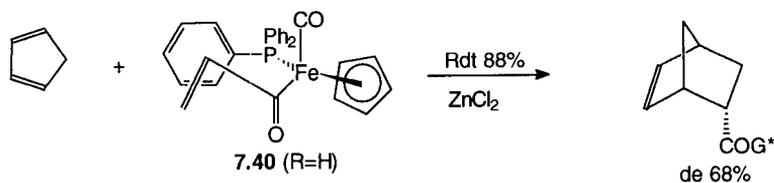


Figure 9.39.

9.3.2.4. Vinylsulfoxydes

La réaction de Diels-Alder dont le diénophile est un sulfoxyde α,β -insaturé est limitée par sa faible réactivité, sauf si on introduit sur celui-ci un second substituant électroattracteur en position α ou β . Kagan et Ronan [RK01, RK04] ont cependant tourné cette difficulté en activant le p.tolylvinylsulfoxyde **1.142** ($R=Y=H$) par quaternisation au moyen de Et_3OBF_4 : la cycloaddition du sel d'alcoxysulfonium ainsi formé au cyclopentadiène à -30°C est très sélective (Figure 9.40). Par action de la soude, on régénère un sulfoxyde chiral avec inversion de configuration au soufre, à partir duquel on peut obtenir divers composés fonctionnalisés chiraux, notamment un précurseur de prostaglandine [RK04].

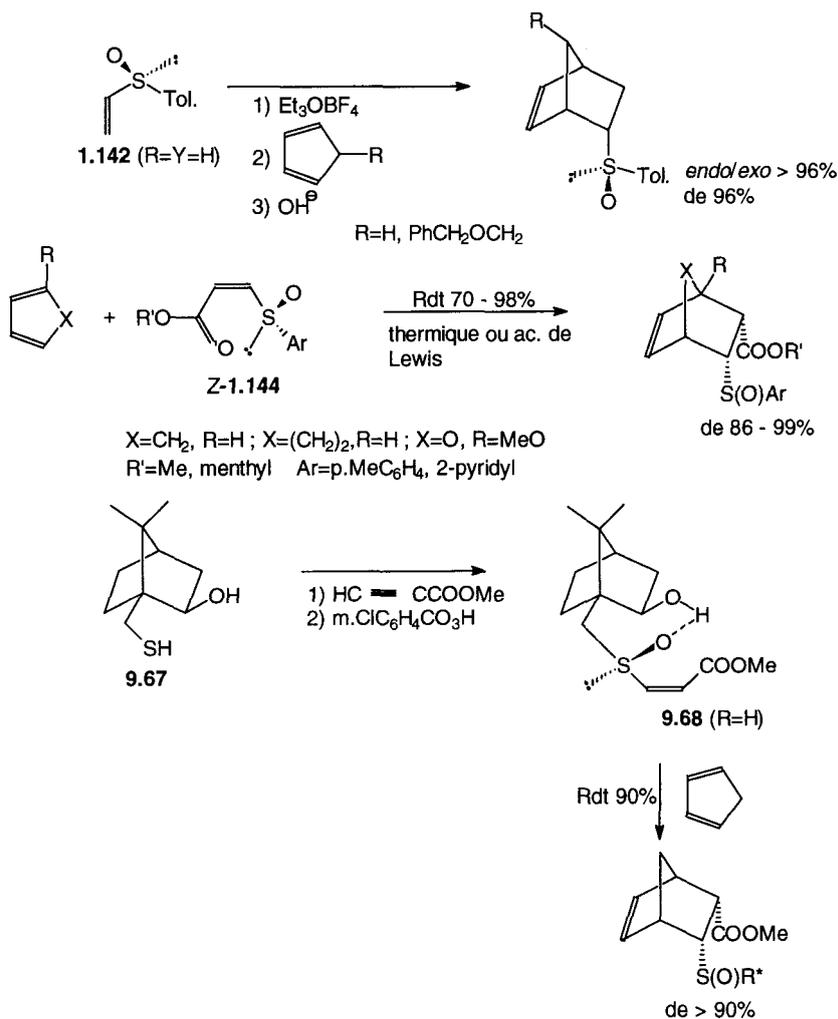


Figure 9.40.

L'introduction d'un groupe ester en position β ne conduit à des résultats intéressants que si la géométrie de la double liaison est Z [MG03, TK03, O04, AH02] : c'est ainsi que la cycloaddition thermique du cyclopentadiène à Z-**1.144** (R=H, Ar=p.MeC₆H₄, Y=COOMe), du 2-méthoxyfuranne à Z-**1.144** (R=H, Ar=6-CF₃-2-pyridyl, Y=COOmenthyle) ou les réactions catalysées par Et₂AlCl ou ZnBr₂ du cyclopentadiène et du cyclohexadiène avec Z-**1.144** (R=H, Ar=2-pyridyl, Y=COOmenthyle) s'effectuent avec une très bonne sélectivité (Figure 9.40). A l'état de transition, la paire libre du soufre et le carbonyle de l'ester sont *syn*-périplanaires, que la réaction soit ou non catalysée (Figure 9.40). La limitation de ces méthodes est la synthèse et la purification des esters Z.

Afin d'éviter ces problèmes, une alternative consiste à effectuer une oxydation stéréosélective d'un sulfure ; c'est ainsi que Modena et coll. [O04] ont obtenu plus facilement un ester Z porteur d'un groupe sulfoxyde chiral par oxydation stéréosélective de l'adduit d'un thiol dérivé de l'acide 10-camphosulfonique **9.67** sur le propiolate de méthyle : la fonction alcool non seulement dirige l'oxydation mais elle fige la conformation du sulfoxyde **9.68** par liaison hydrogène, si bien que sa cycloaddition avec le cyclopentadiène, non catalysée, à 5°C, s'effectue sur la face la moins encombrée (Figure 9.40). Néanmoins l'isomère E conduit à un mélange.

Les 2-p.tolylsulfinylacrylates **1.142** (R=H, Y=COOMe), les cétones correspondantes **1.142** (R=H, Y=COalkyle), les phosphonates **1.142** (R=H, Y=P(O)(OEt)₂), ou encore les cyclénones **1.143** (X=CH₂, Ar=p.MeC₆H₄) ne donnent pas de résultats satisfaisants lors des cycloadditions avec le cyclopentadiène [MG04, MM08, AK01, AC06]. La réaction de la sulfone **1.142** (R=H, Y=SO₂t.Bu, Ar=p.MeC₆H₄), catalysée par Eu(fod)₃, est néanmoins plus sélective (de 84 %) [LC01]. Koizumi et coll. [AK01] ont, toutefois, obtenu un cycloadduit unique lors de la réaction de **1.142** (R=H, Y=COOMe) avec l'anthracène en présence de ZnCl₂. Par contre, les diénophiles trisubstitués **1.142** (Y=COOt.Bu, R=COOMe, Ar=p.MeC₆H₄) ou encore les sulfoxydes **9.68** dont la copule chirale dérive de **9.67**, préconisés par Modena, donnent des cycloadditions avec le cyclopentadiène ou le furanne, catalysées par ZnCl₂ à 0°C ou à -20°C, dont la sélectivité est très intéressante [AC04, AH03, AM05] (Figure 9.41). La copule chirale peut être coupée par SmI₂ en présence de HMPT ou subir une β -élimination par action de la DBU. Des résultats comparables sont obtenus avec des naphtoquinones **9.69** : la cycloaddition du cyclopentadiène a lieu sur l'une ou l'autre face de la quinone, selon qu'elle s'effectue ou non en présence de ZnBr₂ [CG08].

9.3.2.5. Imines et sels d'iminium, dérivés nitrosés [W07]

Les cycloadditions de diènes à des imines chirales sont une voie d'accès aux hétérocycles azotés [BW02, W07]. Lorsque les diènes ne sont pas riches en électrons, la réaction nécessite d'être effectuée sur les sels d'imminium et a donc lieu en présence d'acides. Dans ces conditions, Bailey et coll. [BB02, BW03] et Stella

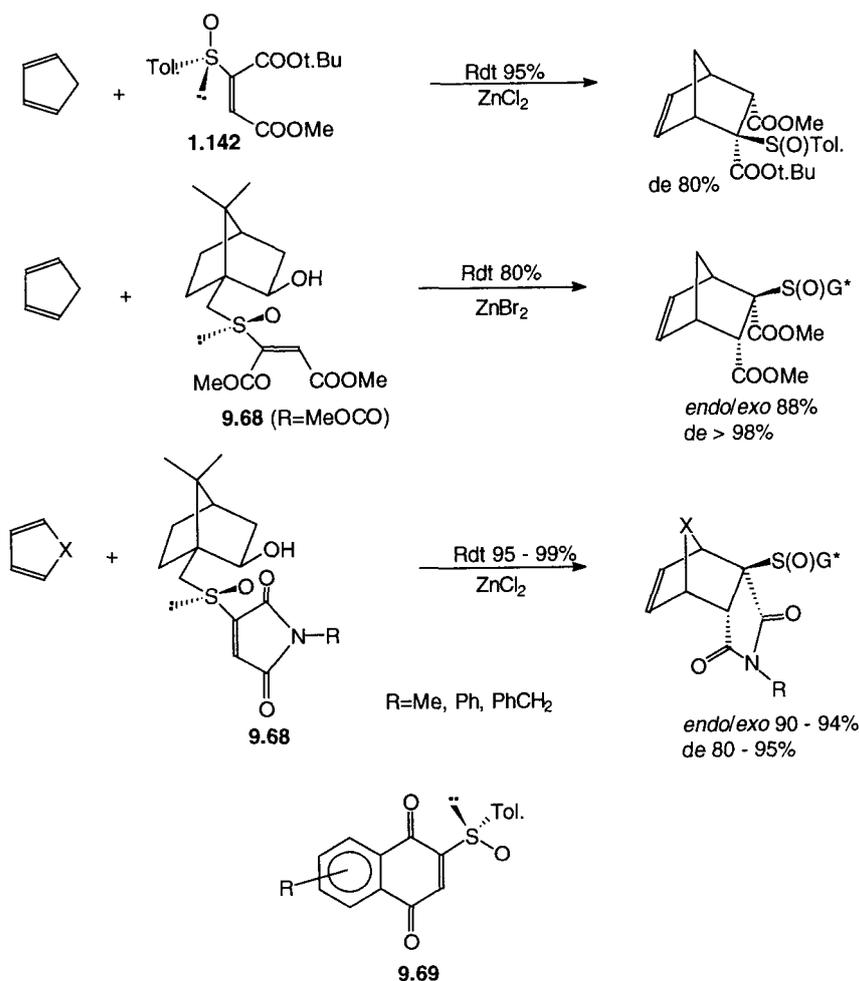


Figure 9.41.

et coll. [SA01] ont réalisé, à température proche de l'ambiante, la cycloaddition de diènes cycliques et acycliques à l'imine chirale **9.70** formée par action de la (R)- ou de la (S)-1-phénéthylamine avec le glyoxylate d'éthyle ou de méthyle (Figure **9.42**). Après hydrogénolyse de la copule chirale, on obtient des aminoesters avec un très bon excès énantiomérique, sauf à partir du E,E-2,4-hexadiène, cas où la sélectivité est faible. Selon la configuration de l'amine de départ, on peut avoir accès à l'un ou l'autre énantiomère.

Waldmann et coll. [WB02, WB03, WB04] ont employé des imines dérivées d'esters d'acides aminés ; deux méthodes ont été envisagées. La première, également préconisée par Grieco et coll. [WB03], consiste à former *in situ* en milieu

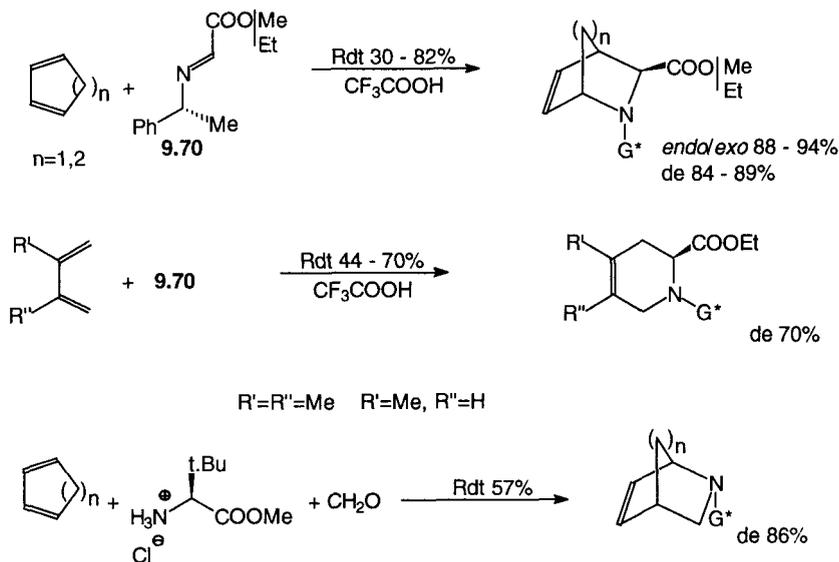


Figure 9.42.

aqueux les imines par action de CH_2O sur le chlorure de l'aminoester : la sélectivité des réactions effectuées avec les diènes cycliques et l'imine de l'ester méthylique de l'isoleucine **1.119** ($\text{R}=\text{t.Bu}$) est élevée (Figure 9.42), mais la coupe de la copule chirale n'a pas pu être réalisée en raison d'une réaction de rétro Diels-Alder compétitive. Les réactions effectuées avec le phénylalaninate de méthyle ou en utilisant d'autres diènes présentent une bien moins bonne sélectivité [WB03]. La cycloaddition des imines préformées dérivées d'esters de la valine **1.119** ($\text{R}=\text{i.Pr}$) ou de l'isoleucine **1.119** ($\text{R}=\text{t.Bu}$) avec le diène de Danishefsky **3.28** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}''=\text{H}$) [WB04] ou le diène de Brassard **9.45** [WB02], catalysées par EtAlCl_2 ou ZnCl_2 à -78 ou à 0°C , conduisent à d'intéressants résultats, d'autant que Waldmann et coll. ont mis au point une méthode permettant la coupe de l'auxiliaire chirale, donnant ainsi accès à des déhydropipéridinones chirales **9.71** et **9.72** (Figure 9.43).

L'interprétation des résultats ainsi obtenus met en jeu la coordination de l'acide de Lewis à l'azote de l'imine, suivie, dans le cas du diène de Danishefsky, de l'attaque de la face *Re* de l'imine sous la conformation privilégiée où la fonction ester est perpendiculaire à la double liaison, analogue au modèle de Felkin-Anh ; le processus ne serait pas concerté [WB04] (Figure 9.43). La réaction avec le diène de Brassard, concertée, s'effectuerait de façon à minimiser les interactions stériques entre les substituants volumineux des réactifs (Figure 9.43).

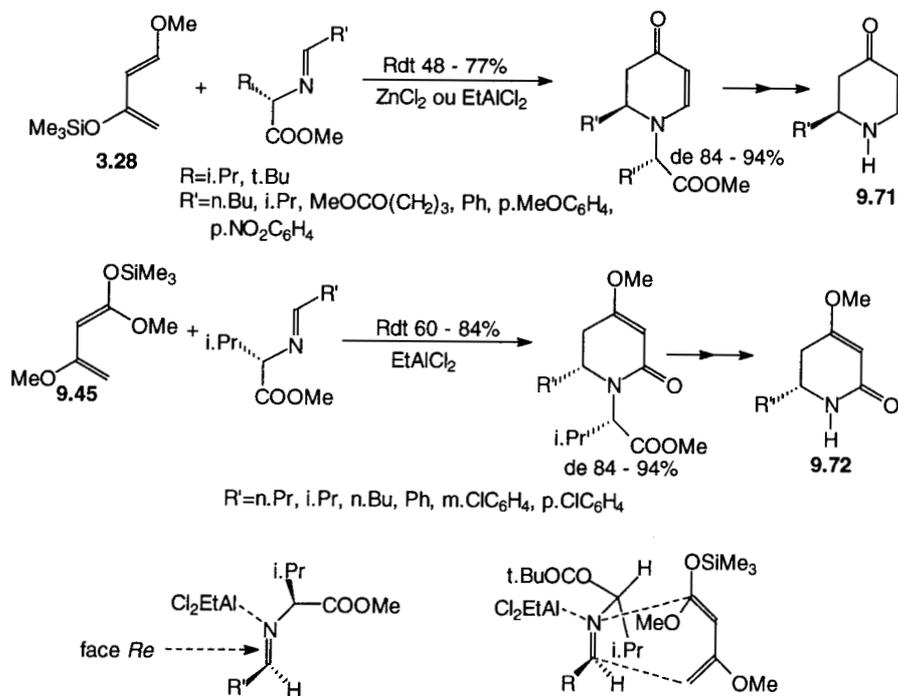


Figure 9.43.

Kunz et coll. [R02, PK01] ont proposé l'emploi d'imines dérivées de sucres **1.107** comme hétérodiénophiles : si les cycloadditions catalysées par ZnCl_2 avec les diènes ne donnent pas des résultats particulièrement intéressants, leur cycloaddition au diène de Danishefsky **3.28** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}''=\text{H}$) est particulièrement sélective en présence du même acide de Lewis. Selon la nature du substituant de l'imine, on obtient à -20°C soit le cycloadduit **9.73** soit le produit de réaction de Mannich **9.74** qui, en milieu acide, est transformé en **9.73** (Figure 9.44). Si la réaction est effectuée avec une imine où $\text{R}'=3\text{-pyridyl}$, elle nécessite la présence de deux équivalents de ZnCl_2 et conduit à l'autre diastéréoisomère **9.75** [PK01] (Figure 9.44) : Kunz propose les deux approches indiquées pour interpréter ces sélectivités divergentes. La copule chirale est coupée en milieu acide.

La cycloaddition du cyclohexadiène au dérivé nitrosé **1.109**, porteur d'un résidu de sucre, conduit, après méthanolyse, à un unique cycloadduit **9.76** correspondant à l'approche du diène par la face la moins encombrée [FK02, R02] ; d'autres diènes conduisent également à d'intéressantes sélectivités mais la configuration des adduits n'a pas été déterminée (Figure 9.44).

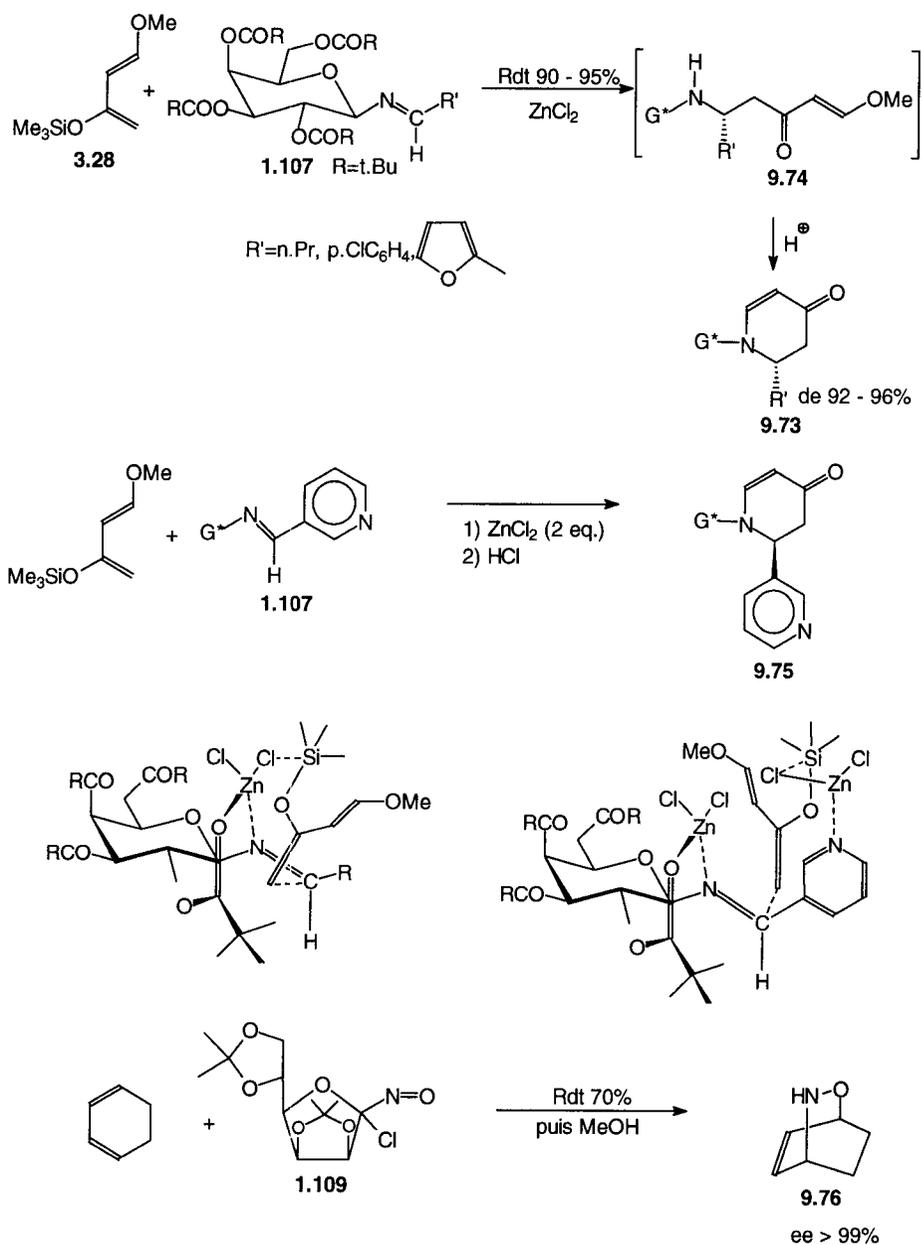


Figure 9.44.

9.3.2.6. Ethers d'énols et acétals

Les cycloadditions [2+4] d'éthers ou d'esters d'énols avec les diènes pauvres en électrons sont dites « à demande inverse » : l'interaction frontalière prédominante met en jeu la HO du diénophile et la BV du diène, d'où la régiosélectivité observée. Au nombre des éthers d'alcools chiraux qui ont conduit à des cycloadditions dont la sélectivité est intéressante, on peut retenir les éthers vinyliques du

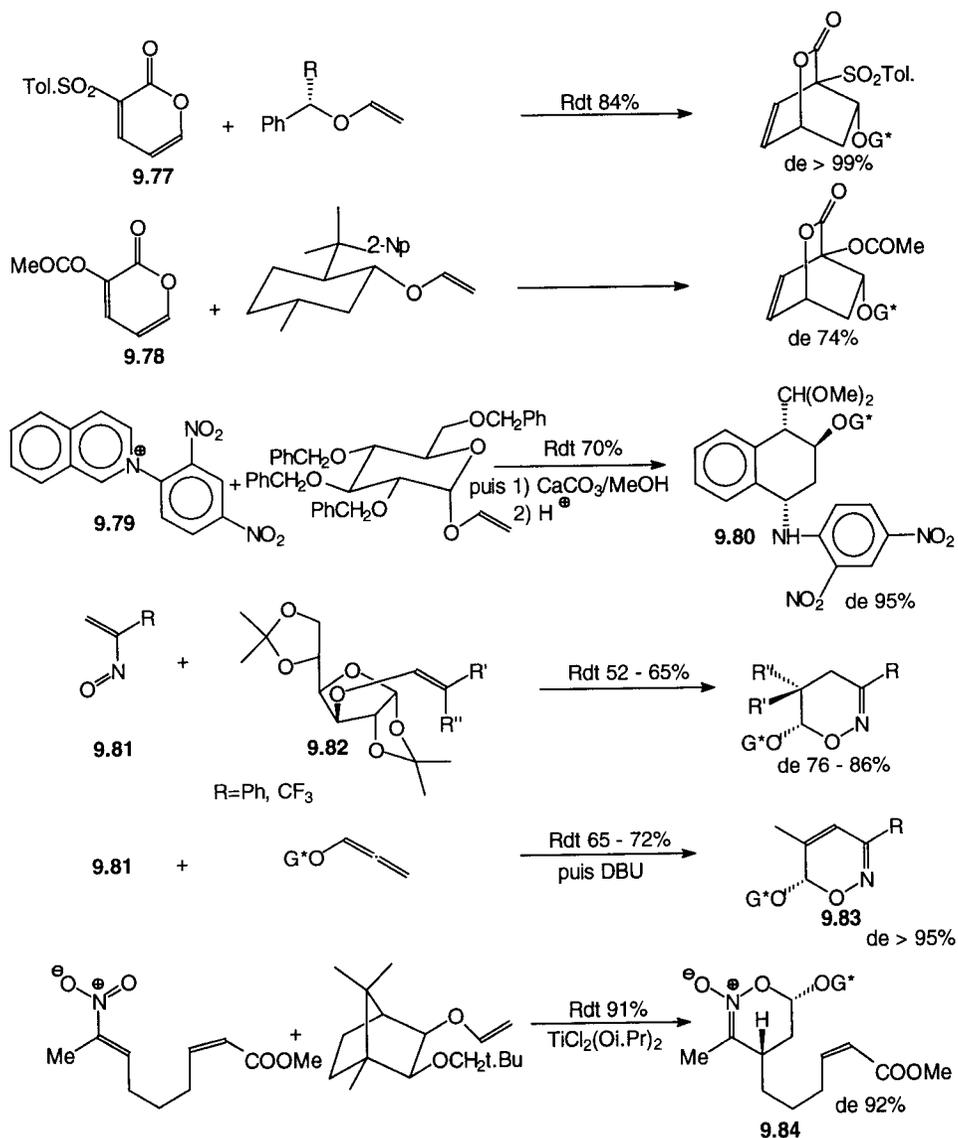


Figure 9.45.

1-phényl-2-méthylpropanol **1.1** (R=i.Pr ou t.Bu) dont la cycloaddition à la sulfone **9.77** à température ambiante est stéréosélective et a permis à Posner et coll. d'effectuer la synthèse de dérivés shikimiques [PW01, AV01] ; les éthers du bornéol **1.8** ou du phenmenthol **1.4** (R=Ph) donnent de moins bons résultats. L'éther vinylique de **1.4** (R=2-Np) réagit sélectivement avec le diène lactonique **9.78** [PT03], alors que les éthers de **1.5** ou d'épimères α d'éthers de glycosides **1.105** (Y=OCH=CH₂, R=PhCH₂) donnent des cycloadditions sélectives à des sels d'isoquinoléinium **9.79** aisément transformés en précurseurs de téralines chirales **9.80** [CF01] (Figure 9.45). Les anomères β ou les analogues α où R=Ac conduisent à de moins bons résultats. Reissig et coll. [AO01] ont effectué la cycloaddition d'éthers vinyliques du diacétoneglucose **1.56** avec les nitrosoalcènes **9.81** : la réaction de l'éther vinylique E-**9.82** (R''=H, R'=Me) est très sélective mais ce réactif est obtenu en mélange avec l'isomère Z, d'où la nécessité de purification des cycloadduits. Si R'=R''=Me, la sélectivité est moins bonne. Par contre, l'éther allénique conduit à d'intéressants résultats : après traitement par le DBU, on obtient le composé **9.83** avec une très bonne sélectivité (Figure 9.45). La copule chirale est coupée par méthanolyse lors de réactions ultérieures. Denmark et coll. [DS02] ont étudié la cycloaddition d'éthers vinyliques avec des nitroalcènes catalysée par TiCl₂(Oi.Pr)₂ à -78°C : les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec l'éther vinylique de **1.7** (R=OCH₂t.Bu) qui conduit à un cycloadduit [2+4] **9.84** avec une très bonne sélectivité (Figure 9.45). Une cycloaddition [3+2] ultérieure conduit à un composé tricyclique sur lequel s'effectue la coupure de la copule chirale. L'attaque préférentielle de la face *Re* du dérivé nitré et de la face *Si* de l'éther vinylique impliquerait que, à l'état de transition, ce dernier soit sous conformation *s-trans*, bien que cette conformation ne soit pas la plus stable à l'état fondamental [DS02].

Stoodley et coll. [BC15] ont introduit sur la fonction phénolique de la quinone **9.37** un groupe acétal de configuration β dérivé du pentaacétylglucose **1.106** (R=R'=COMe) : la cycloaddition de ce diénophile avec le cyclopentadiène, le diène de Danishefsky **3.28** (R=Me, R''=H) et le 1-silyloxydiène **9.85** (R=SiMe₃), est extrêmement sélective (Figure 9.46) ; par contre, la réaction de l'acétate correspondant **9.85** (R=COMe) ne l'est pas. La coupure de la copule chirale a pu être effectuée après oxydation du cycloadduit en quinone. La cristallographie de rayons X de la quinone **9.37** montre qu'elle est sous forme bateau, conformation qui serait maintenue en solution : l'approche du diène s'effectuerait ainsi sur sa face la plus accessible (Figure 9.46).

9.3.3. Cycloadditions de diènes porteurs de copules chirales [O04, B13]

Des esters de diénols dérivés d'acides chiraux ont été utilisés : ainsi Trost et coll. [O04, P01] ont montré que la cycloaddition de la juglone **9.37** (R=H) et du 1-(O-méthylmandéloxy)-butadiène **1.117** (R=H), catalysée par B(OAc)₃, est particulièrement intéressante (Figure 9.47). La cycloaddition de ce même diène avec l'acroléine à -78°C catalysée par BF₃.Et₂O est tout aussi sélective, comme l'ont constaté Siegel et Thornton [ST01] ; la substitution d'un groupe cyclohexyle au

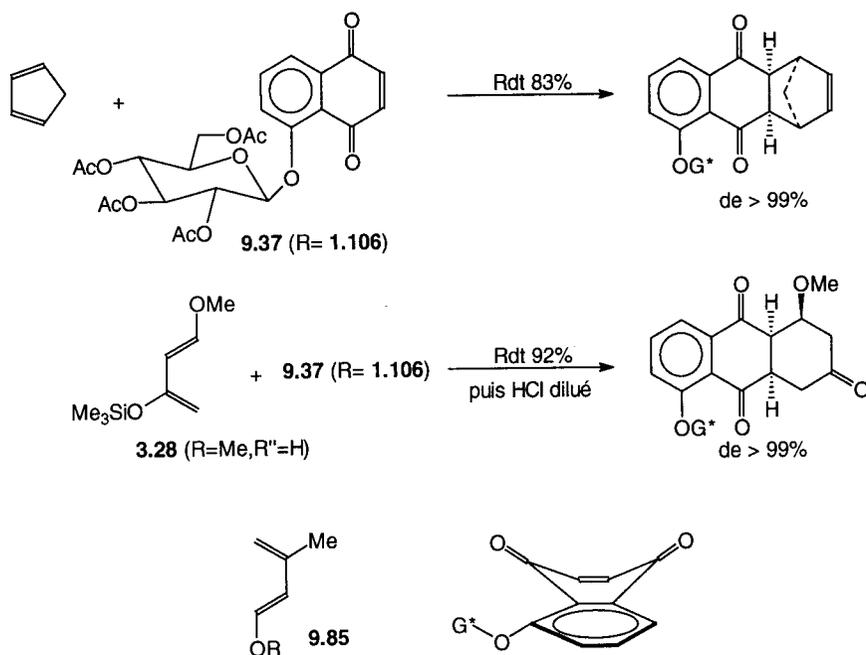


Figure 9.46.

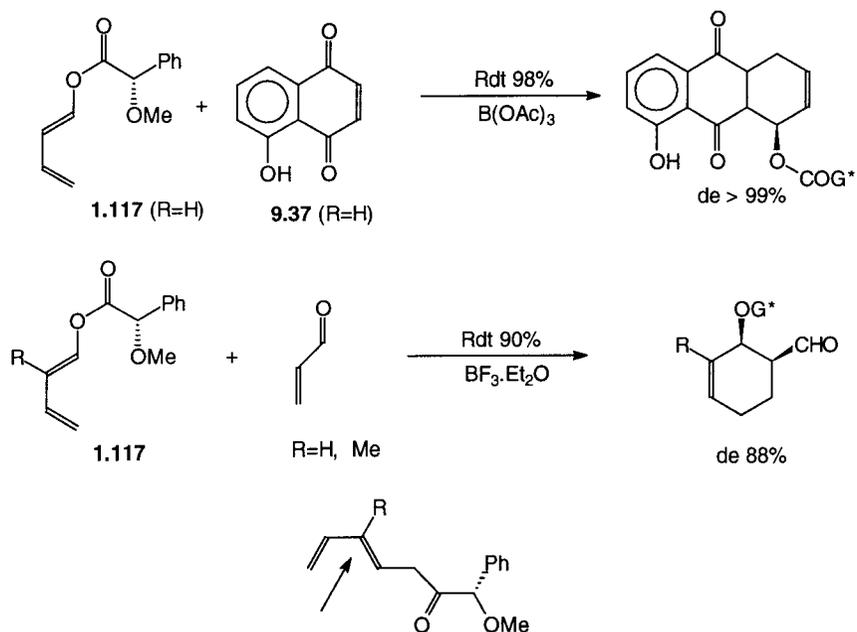


Figure 9.47.

groupe phényle de **1.117** n'influence pratiquement pas la sélectivité, ce qui indique que l'éventuelle interaction d'empilement π n'intervient pas à l'état de transition [ST01], l'attaque du diène ayant lieu sur la conformation non repliée (Figure 9.47). Breitmaier et coll. [TR01] ont employé des éthers de diénols dérivés d'alcools chiraux **1.35** dont la cycloaddition avec l'anhydride maléique ne donne de bonne sélectivité qu'avec les éthers du *trans*-2-phénylcyclohexanol (Figure 9.48). L'introduction de groupes méthyle en position 2,4,5 sur le noyau aromatique augmente encore la sélectivité. Ce résultat est interprété par l'approche *endo* du diénophile sur la face la moins encombrée du diène sous conformation *s-cis*, *s-cis*, stabilisée par interaction π - π (§ G.2.2).

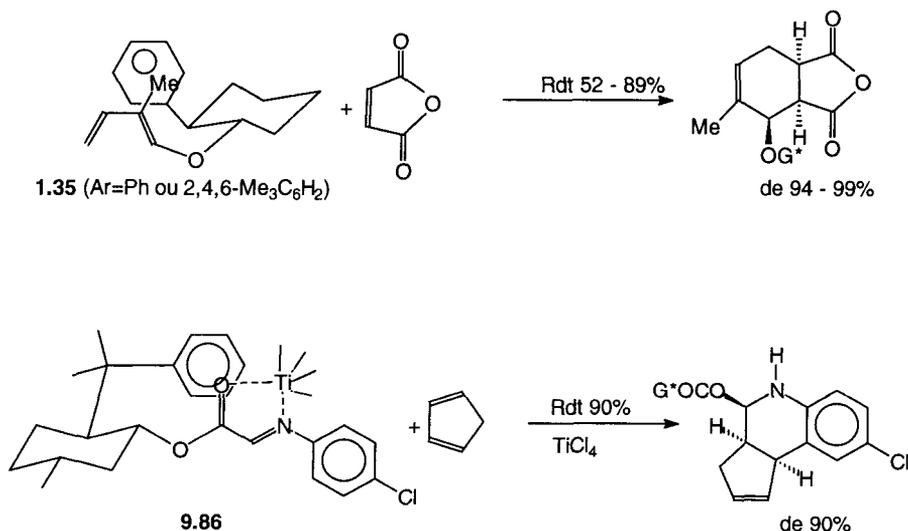


Figure 9.48.

Scorrano et coll. [BP01] ont effectué la cycloaddition d'un arylaminoester d'alcool chiral **9.86** avec le cyclopentadiène ou l'indène à -78°C en présence de TiCl_4 : seul l'ester du (1R, 2S, 5R)-phenmenthol **1.4** (R=Ph) conduit à une sélectivité intéressante, la cycloaddition ayant lieu sur la face la plus dégagée du chélate préformé (Figure 9.48). Lors de cette cycloaddition le cyclopentadiène joue le rôle de diénophile.

Ce sont toutefois des dérivés des sucres qui ont reçu le plus d'applications [P01, R02, BL03]. David et coll. [BL03, P01] ont été les premiers à synthétiser des éthers de diénols dérivés de sucres tels que le diacétoneglucose **56** ou des éthers benzyliques de glucopyranoses. Les cycloadditions [4+2] de ces diènes avec le carbonyle d' α -aldéhydoesters ou de EtOCOCOCOOEt sont néanmoins peu sélectives et nécessitent des séparations par chromatographie ; la copule chirale est alors coupée en milieu acide après hydrogénation de la double liaison du cycloadduit [DL02]. Lubineau et Queneau ont examiné la cycloaddition de glu-

copyranosides fonctionnalisés en position anomère avec des dérivés acryliques en milieu aqueux : seuls les α -glucopyranosides **1.105** ($R=H$) conduisent à des sélectivités souvent médiocres, le meilleur résultat (de 80 %) étant obtenu avec la méthacroléine [LQ01] : la copule chirale est coupée après action de NaBH_4 puis hydrogénation de la double liaison, soit par hydrolyse acide, soit par action d'une glucosidase (Figure 9.49). Stoodley et coll. [LS01, LS03, GL02, GR02] ont préparé des diènes porteurs du motif β -glucopyranoside **1.106** et ont examiné leur réaction avec différents diénophiles : les cycloadditions effectuées avec le tétracyanoéthylène sont peu sélectives ; par contre, l'emploi de diénophiles cycliques

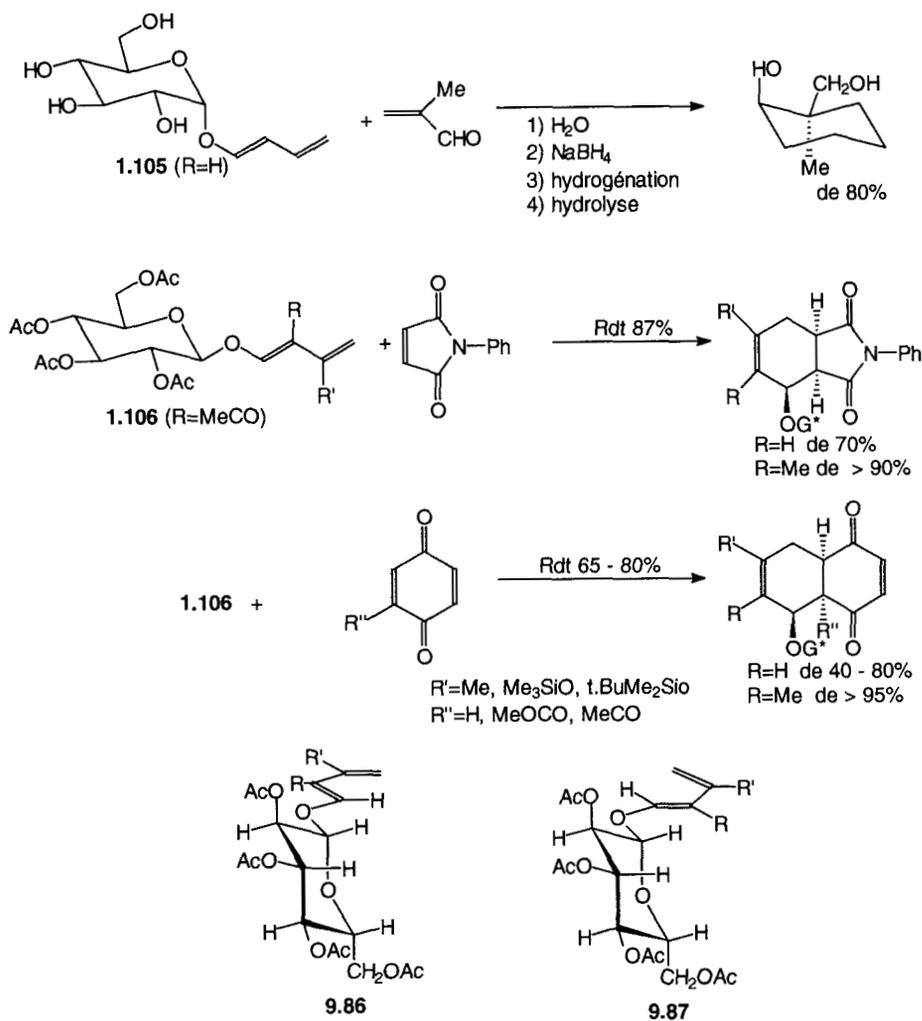


Figure 9.49.

tels que le N-phénylmaléimide et des 1,4-benzo- et naphthoquinones induit des cycloadditions stéréosélectives, tout particulièrement quand R=Me (Figure 9.49). Ces résultats ont été interprétés par l'attaque du diénophile sur les conformations *s-cis* **9.86** et **9.87** du diène qui correspond aux conformations privilégiées à l'état fondamental. Lorsque R=Me, le conformère **9.87** est défavorisé par interaction avec la liaison C-H en position anomère, ce qui permet d'interpréter la sélectivité plus élevée observée lors de l'approche du diénophile par la face supérieure, la moins encombrée, du diène. La copule chirale peut être coupée en milieu acide [LS04]. Des cycloadditions de diènes cycliques **9.88** et **9.89** respectivement avec l'acrylate de méthyle ou la naphthoquinone ont également conduit à des résultats intéressants [MY01, BL05]. Des acétals de cétènes dérivés de 1,2-diols chiraux

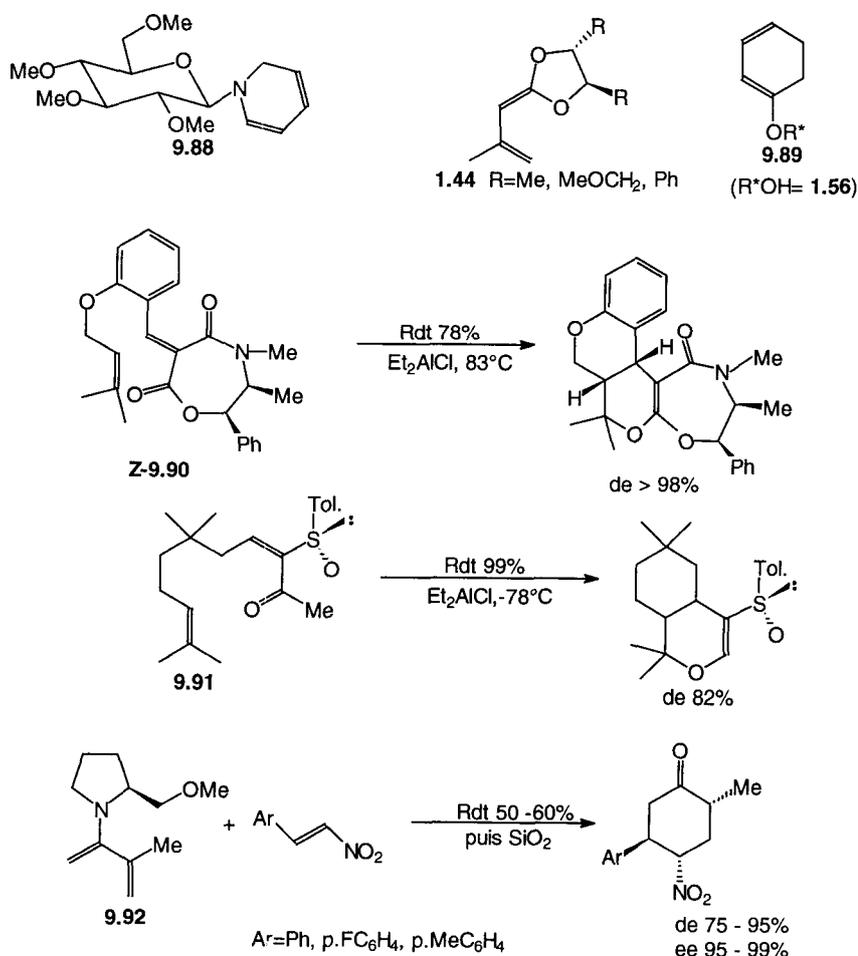


Figure 9.50.

1.44 ont également été utilisés comme diènes : seule la cycloaddition avec les maléimides conduit à une bonne sélectivité [AM02]. Tietze et coll. [R05, TB01] ont effectué une réaction d'hétéro Diels-Alder intramoléculaire catalysée par Et_2AlCl , le fragment 4π de la molécule étant porteur d'un reste d'éphédrine : un stéréoisomère très prépondérant est obtenu à partir de **Z-9.90** (Figure 9.50). Une cycloaddition comparable a été effectuée par Hiroi et coll. [HU03], la copule chirale étant un sulfoxyde **9.91**. Les cycloadditions intramoléculaires de pyrones porteuses de groupes sulfoxydes avec les vinyl thioéthers sont particulièrement stéréosélectives ; néanmoins la synthèse du précurseur chiral n'a pu être réalisée [AV01].

Enders et coll. [EM05] ont synthétisé l'énamine **9.92** dérivée de **1.66** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{OMe}$) : la cycloaddition avec les 2-aryl-1-nitroéthylènes, suivie d'une hydrolyse, conduit à des 4-nitrocyclohexanones 1,5-disubstituées avec une très bonne sélectivité (Figure 9.50).

RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES

Des réarrangements sigmatropiques [2,3] et [3,3], mettant en jeu six électrons, donc autorisés par les règles de symétrie, ont reçu de nombreuses applications en synthèse [CS05c, H03]. Les réarrangements [2,3] ont lieu sur des molécules comportant un hétéroatome porteur d'un doublet non apparié qui participe au processus réactionnel (Figure 10.1), alors que les réarrangements [3,3] peuvent s'effectuer sur des squelettes carbonés ($X=Y=C$) ou sur des squelettes comportant un hétéroatome dont les électrons non appariés ne participent pas au réarrangement (Figure 10.1). Dans de nombreux cas, un fragment allylique prend part à ce dernier [H04].

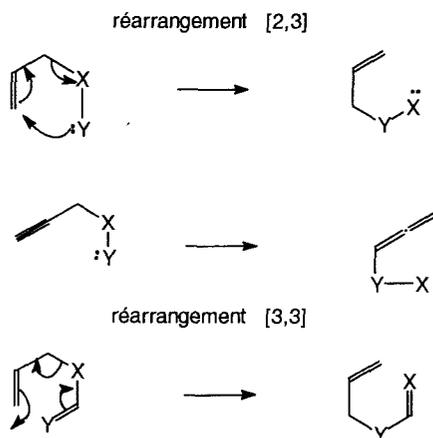


Figure 10.1.

10.1. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [2,3] [A04, B14, H03]

Les principaux réarrangements ayant reçu des applications en synthèse asymétrique sont :

- le réarrangement de Wittig : le fragment X-Y est un carbanion en α - de l'oxygène O-CR₂ ; une variante en est le réarrangement de Büchi où le motif OCR₂ est un orthoamide OC(OMe)NMe₂ (Figure 10.2) ;

- le réarrangement d'ylures d'ammonium (réarrangement de Stevens-Sommelet) ou de sulfonium ; le fragment X-Y est alors un anion en α - d'un azote ou d'un soufre chargés positivement $R'_3{}^+N^-CR_2$ ou $R'_2{}^+S^-CR_2$;
- le réarrangement sulfoxyde-sulfénate (réarrangement de Mislow) où le fragment X-Y est un sulfoxyde.

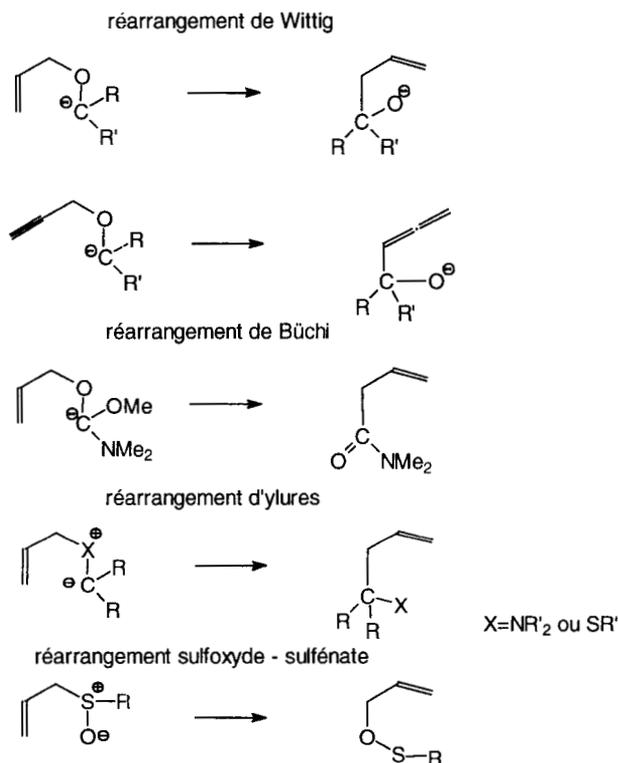


Figure 10.2.

10.1.1. Réarrangements de carbanions en α - de l'oxygène

[A04, B08, M04, MN01, NM02]

Le réarrangement de Wittig a fait l'objet de nombreux travaux étant donné sa facilité de mise en œuvre et sa souplesse. La formation des carbanions était initialement effectuée à l'aide de bases lithiées, ce qui limitait son application à des éthers possédant un hydrogène suffisamment mobile : bis-allyléthers, allylbenzyl- ou propargyléthers ou composés α -allyloxy- ou propargyloxy-carbonylés, et pouvait éventuellement poser le problème de régiosélectivité de la déprotonation [MN01]. Le domaine d'application de la réaction a été élargi par la possibilité de transmétallation $SnBu_3 \rightarrow Li$ proposée par Still [A04, MN01] ou la coupure

réductrice des thiocétals par les naphthalène-métaux [MN01, KB03], les rendements les plus élevés étant toutefois obtenus en utilisant le naphthalène-lithium [KB03].

La réaction étant concertée et suprafaciale pour chaque fragment, sauf dans le cas des éthers benzyliques où l'intervention d'un processus radicalaire peut provoquer une racémisation partielle [M04], on peut s'attendre à un transfert de chiralité efficace. Tel est le cas des réarrangements des éthers allyliques stannylés **10.1** ($R''=H$) en présence de *n*.BuLi à -70°C : on obtient l'alcool homoallylique **Z-10.1** ($R''=H$) en présence de *n*.BuLi à -70°C : on obtient l'alcool homoallylique **E-10.2** avec une excellente sélectivité (Figure 10.3). L'isomère **E-10.1** ($R'=H$) conduit à un mélange d'alcools **Z-** et **E-homoallyliques** énantiomériquement purs, ce qui s'interprète par des états de transition cycliques demi-enveloppe à cinq chaînons : dans le premier cas, **10.4** est seul peuplé étant donné les interactions d'éclipse (tension allylique A(1,3) [H06]) entre les liaisons C-R et C-R' dans **10.3**, alors que dans le second, **10.3** et **10.4** sont d'énergie voisine (Figure 10.3). Ces réactions ont reçu des applications en série stéroïde [M04, MN01].

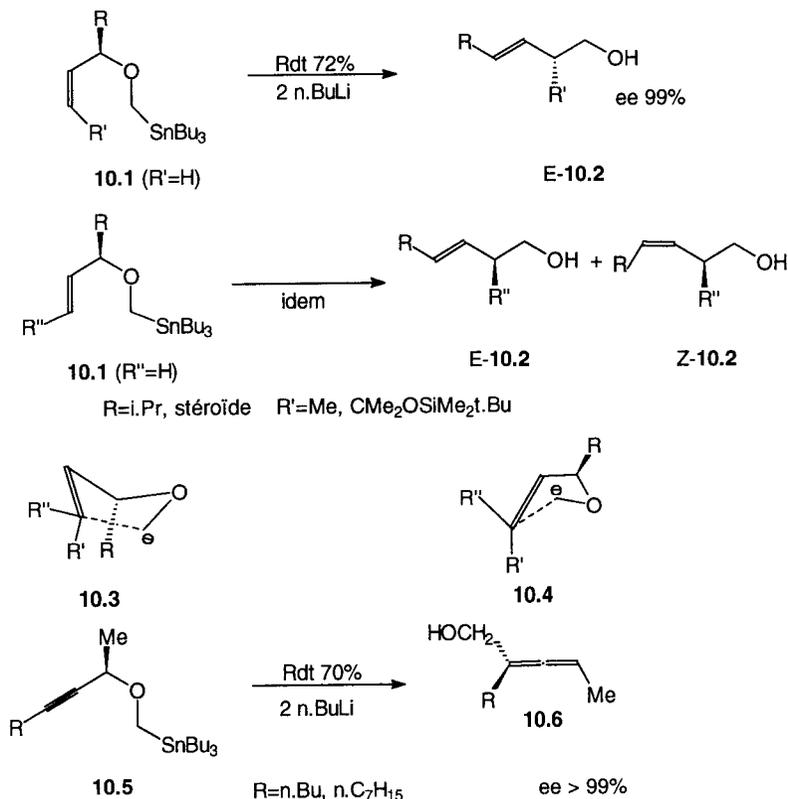


Figure 10.3.

Un transfert de chiralité comparable conduit, à -70°C , à partir d'éthers (R)-propargyliques **10.5**, à des allènes chiraux **10.6** [M04]. Les allylpropargyléthers **10.7** ou les diallyléthers **10.8** chiraux sont également transformés en alcools homoallyliques correspondants : les isomères Z-**10.7** ($\text{R}''=\text{H}$) donnent à -85°C , très sélectivement, les alcools *syn* **10.9** et **10.10** via un état de transition **10.11** analogue à **10.4**, où les interactions d'éclipse sont minimisées (Figure 10.4). Comme dans le cas précédent, les réactions des isomères E ($\text{R}'=\text{H}$) sont moins diastéréosélectives [M04, MN01]. La transposition de Büchi donne alors de meilleurs résultats à partir de ces dérivés (Figure 10.4).

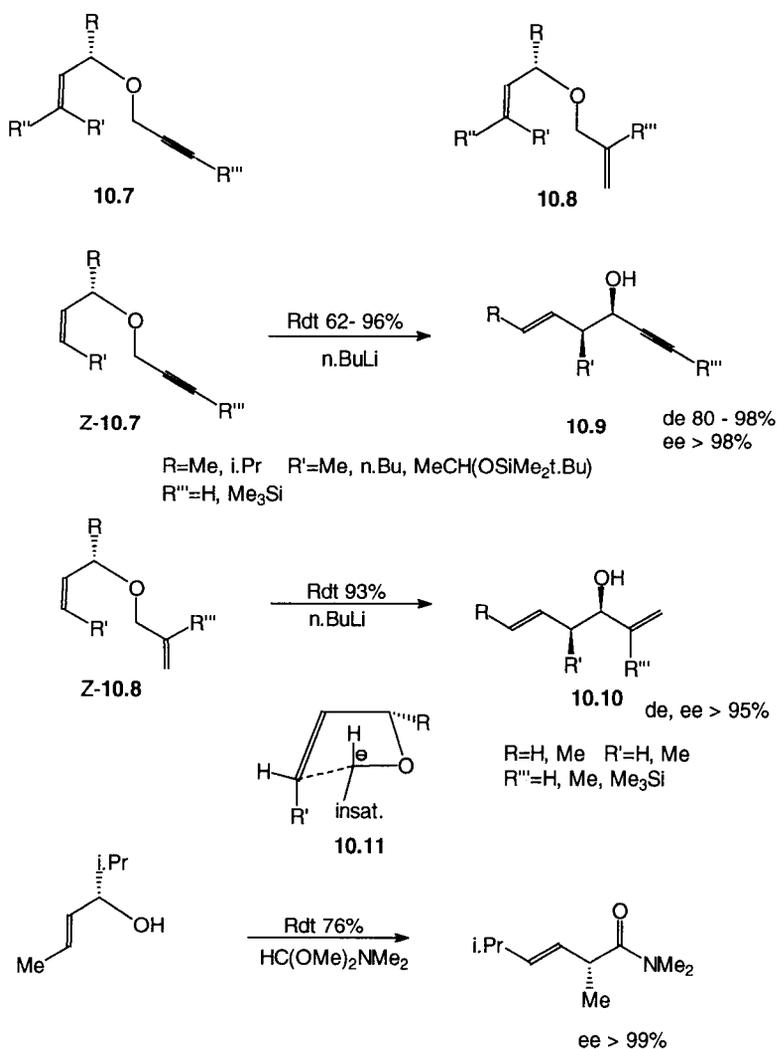


Figure 10.4.

Le transfert de chiralité des allyloxyénolates effectué à -70°C suit un cours différent : c'est à partir des esters allyloxyacétiques de géométrie E, E-**10.11** qu'on observe le réarrangement le plus sélectif, surtout lorsqu'il est effectué avec les énolates de zirconium aptes à chélater l'oxygène de l'éther. On obtient ainsi des alcools homoallyliques Z-*syn*-**10.12** avec une excellente sélectivité : un modèle d'état de transition chélaté **10.13** rend compte de ces résultats (Figure **10.5**). Si le groupement R est aussi porteur d'un groupe apte à chélater le métal de l'énolate, on obtient alors un autre alcool E-**10.14**, *via* un chélate tridenté, l'énolate de titane étant le plus efficace (Figure **10.5**). Des résultats comparables sont obtenus avec les dianions lithiés des acides E-**10.11** (R=H) et les dérivés propargyliques correspondants **10.15** [M04] (Figure **10.5**).

L'emploi d'amidures chiraux (S,S)- ou (R,R)-**4.1** pour effectuer ces réarrangements a été proposé par Marshall et coll. [M04, MW07]. Le réarrangement d'allylpropargyléthers prochiraux linéaires a donné des résultats décevants. Par contre, en série cyclique, une énantiosélectivité notable a été observée

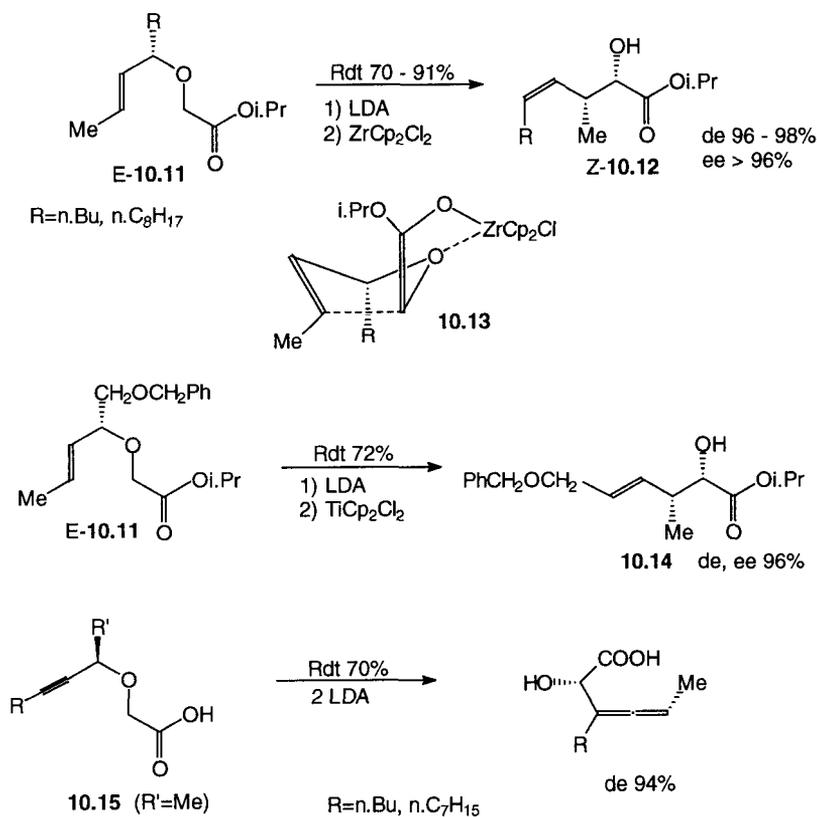


Figure 10.5.

(Figure 10.6), tout comme lors de la réaction d'acides propargyloxyacétiques **10.15** ($R'=H$). C'est cependant à partir d'acide propargylacétique chiral **10.15** ($R'=Me$) que, la double induction asymétrique se manifestant, on observe d'intéressantes sélectivités à condition que base et substrat soient bien appariés [MW06] (Figure 10.6).

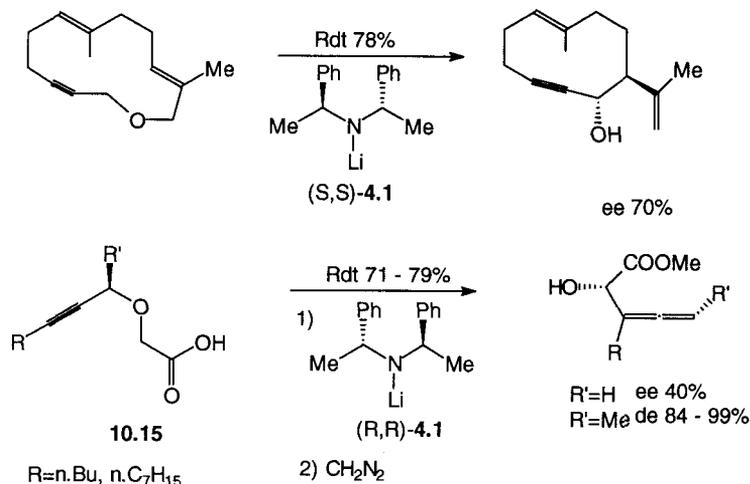


Figure 10.6.

Des copules chirales ont été introduites sur les dérivés allyloxyacétiques : les esters du (1R,2S,5R)-phenmenthol **1.4** ($R=Ph$) conduisent, à -70°C , en présence de LDA ou mieux de LICA [NM02] dans le THF-HMPT, à des α -hydroxyéthers *syn* **10.16** avec une excellente sélectivité (Figure 10.7). La conformation privilégiée de l'ester, où le phényle de l'auxiliaire se situe sur une des faces de la molécule, permet d'interpréter la sélectivité observée.

Parmi les amides chiraux utilisés, ce sont les dérivés de symétrie C_2 **10.17** préconisés par Katsuki et Yamaguchi [MN01, B14, M04] qui ont conduit aux résultats les plus intéressants, *via* les énoates de zirconium (Figure 10.7). Nakai et coll. ont envisagé l'emploi d'oxazolines chirales **1.91** aptes à rigidifier les états de transition par chélation avec le lithium : la transposition de **10.18** en présence de *n*.BuLi ne conduit à des résultats intéressants que si $R=Me$ (Figure 10.8). De façon surprenante, en utilisant la copule chirale où l'éther méthylique est remplacé par un alcool primaire, les réarrangements effectués en présence de bases lithiées conduisent préférentiellement, si $R \neq H$, aux isomères *syn*, mais la diastéréosélectivité est faible, alors qu'en présence de KH, si $R \neq H$ on obtient un mélange d'isomères *syn* et *anti*, chacun d'eux formé avec une sélectivité élevée. Appliquée au composé allylique **10.19** ($R=H$), cette méthode conduit sélectivement à l'alcool (2S)-**10.20** [MN01] (Figure 10.8). Qui plus est, si le réarrangement est effectué par KH en présence d'éther-couronne, c'est l'isomère (2R)- de

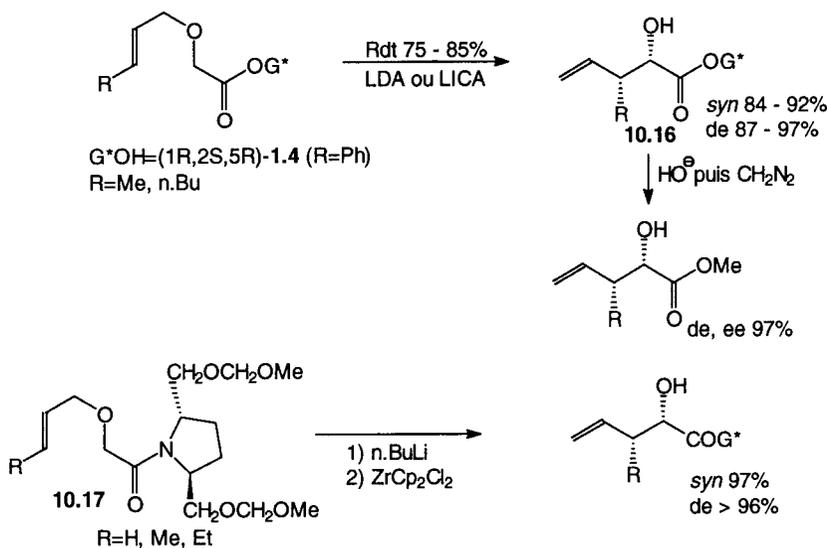


Figure 10.7.

10.20 qui est formé [MN01]. Ces réactions ont reçu de nombreuses applications en synthèse de produits naturels, d'autant que les alcools homoallyliques ainsi formés, tels que **10.10**, peuvent à leur tour donner des transpositions qui s'effectuent ainsi séquentiellement [MN01, NM02].

10.1.2. Réarrangements de carbanions en α - de l'azote et du soufre [A04, B14]

Les ylures d'ammonium ou de sulfonium peuvent subir des réarrangements sigmatropiques [2,3] dans des conditions douces avec un transfert de chiralité efficace, comme l'ont montré Trost et Hammen en 1973 [TH04]. La plupart des

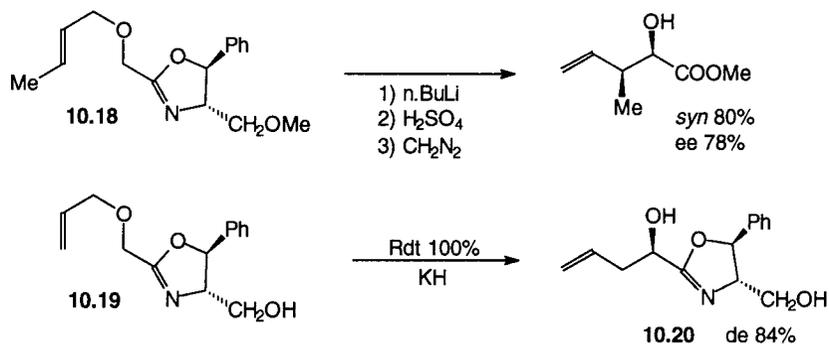


Figure 10.8.

applications de ces réarrangements ont été effectuées sur des synthons chiraux [B14]. Kurth et coll. [KT07, TO02] ont appliqué cette réaction à la synthèse d'acides α -insaturés β -chiraux *via* le réarrangement d'ylures de sulfonium cycliques **10.21** obtenus à partir du thiol **10.22** (Figure 10.9) : le sel de sulfonium, préparé facilement par allylation au moyen de bromure d'allyle substitué en présence de AgOTf, conduit au produit transposé avec une très bonne sélectivité à partir de dérivés allyliques non substitués sur le carbone terminal. Les dérivés E-crotyliques, précurseurs d'acides chiraux, donnent de moins bons résultats [TO02, KT07] (Figure 10.9). L'accès aux ylures de sulfonium **10.21** peut être réalisé *via* une diazocétone [KT07], mais la séquence est plus laborieuse ; elle évite néanmoins des isomérisations Z \rightarrow E des dérivés crotyliques et conduit à des sélectivités plus élevées.

Un dérivé du S-prolinol **10.23**, quaternisé par ClCH₂CN puis transformé en ylure d'ammonium par t.BuOK dans le DMSO, subit à -90°C une transposition sigmatropique [2,3] : après hydrolyse acide de l'aminonitrile ainsi formé, on obtient un aldéhyde β -insaturé α -chiral avec une excellente sélectivité [AC02, A04, CS02] (Figure 10.9).

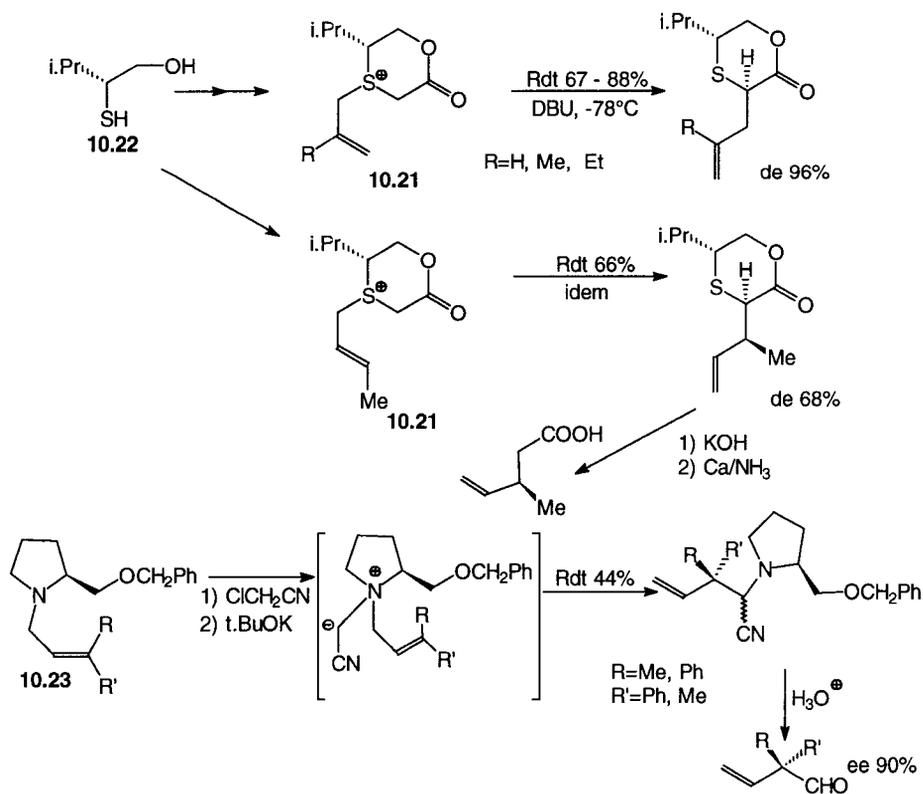
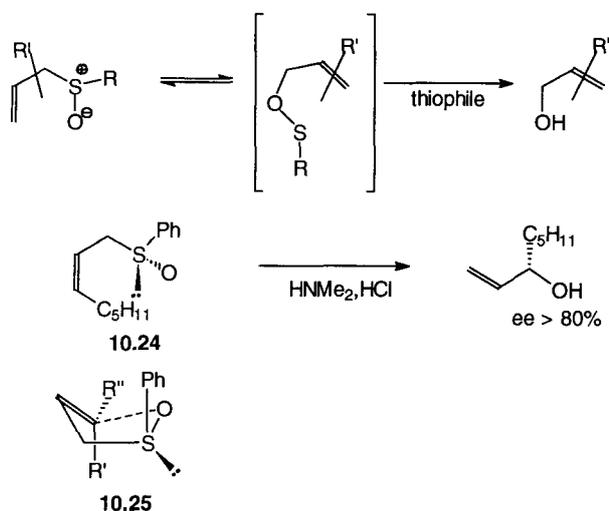


Figure 10.9.

10.1.3. Réarrangements sulfoxyde-sulfénate [A04, B14]

La migration sigmatropique [2,3] sulfoxyde-sulfénate est aisément réversible : c'est la raison pour laquelle les sulfoxydes allyliques se racémisent à température ambiante, l'équilibre étant déplacé vers les sulfoxydes. Si on introduit dans le milieu réactionnel un réactif thiophile qui coupe la liaison O-S du sulfénate, l'équilibre est déplacé et il se forme ainsi un alcool allylique avec possibilité de transfert de chiralité (Figure 10.10). Ce transfert à partir de sulfoxydes chiraux a été examiné par Hoffmann et coll. [A04, H03] qui ont montré son efficacité lors du réarrangement de Z-sulfoxydes **10.24** ($R'=n.C_5H_{11}, R''=H$) en présence d'amines, les isomères E conduisant à de médiocres résultats. Un état de transition cyclique demi-enveloppe **10.25** permet d'interpréter ce résultat. Quand $R'=H$, il se développe une interaction gauche entre le substituant Ph du soufre et R'' ; cette interaction défavorable ne s'établit si pas $R'=alkyle$ et $R''=H$. Si le sulfoxyde porte un substituant en α , celui-ci a tendance à se placer en position pseudo-équatoriale sur la demi-enveloppe, l'effet de la chiralité au soufre étant moins important. Cet effet a été mis à profit par Whitesell et coll. [WC01] lors de la transposition sigmatropique de sulfoxydes chiraux obtenus par ène-réaction sur des sulfanylcarbammates **1.29** (§ 8.1) : la transposition des sulfoxydes **10.26** dans le méthanol au reflux en présence de pipéridine conduit aux alcools allyliques E-**10.27** avec un excellent excès énantiomérique. Si les N-sulfanylcarbammates **1.30** sont traités par $(Me_3Si)_2NH$ avant d'effectuer le réarrangement, on obtient, vraisemblablement *via* un intermédiaire S-O silylé, un précurseur d'amine allylique ; les sélectivités observées sont cependant moins élevées (de 60 %) [WY01].

Le précurseur du sulfoxyde allylique peut être formé par réaction de Knoevenagel suivie de prototropie : c'est ainsi que Burgess et coll. [BH04,



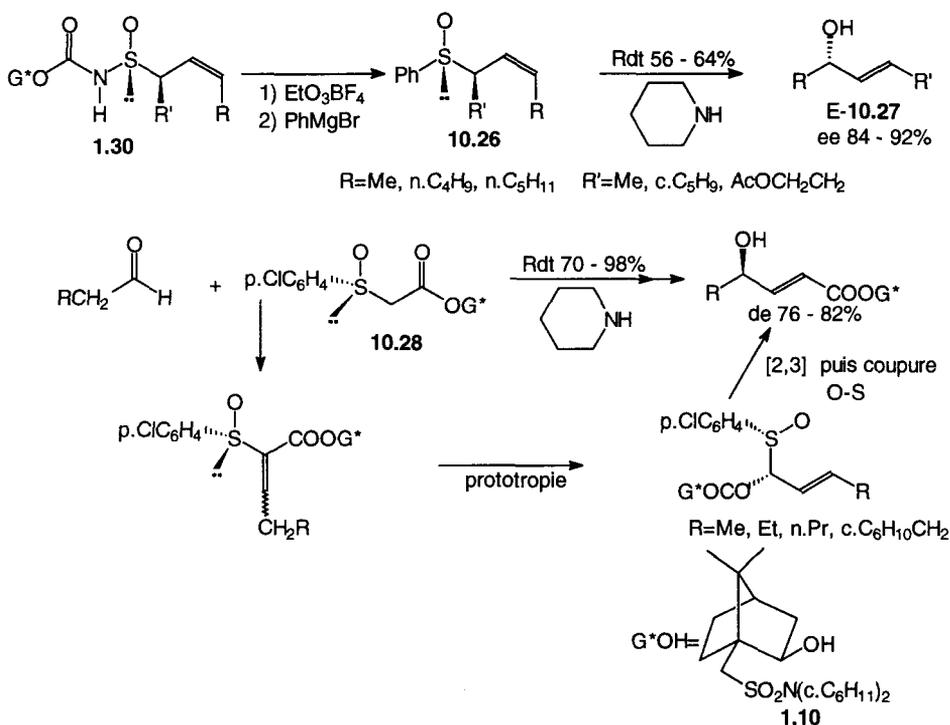


Figure 10.10.

BC16] ont utilisé des sulfinylacétates d'alcools chiraux **10.28** dont la réaction avec les aldéhydes conduit, après prototropie *in situ*, à un sulfoxyde allylique qui subit un réarrangement sigmatropique [2,3] et donne un alcool allylique avec une sélectivité intéressante, à condition que la chiralité au soufre et celle de l'auxiliaire chiral soient bien appariées : l'ester **10.28**, dérivé de l'alcool **1.10**, où le soufre a la configuration (R), est celui qui a conduit aux meilleurs résultats (Figure 10.10).

La réaction de Pummerer, dont l'étape clé est un réarrangement sigmatropique [2,3], n'a pas, sauf exception, donné lieu à des transferts de chiralité très efficaces à partir de sulfoxydes chiraux [GH01] [IK01]. L'application de cette méthode aux réarrangements sigmatropiques [2,3] de sélénoxydes allyliques chiraux a donné des résultats décevants [DT02].

10.2. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [3,3] THERMIQUES [A04, H03, H08, W08, Z02]

Les réarrangements sigmatropiques [3,3] ont, dans la plupart des cas, lieu thermiquement. Parmi eux, citons les réarrangements de Cope et d'oxy-Cope (Figure 10.11), de Claisen et ses variantes : les réarrangements de Johnson *via* les

orthoesters, d'Eschenmoser *via* les N,O-acétals de cétènes, d'Ireland-Claisen *via* les acétals de cétènes ou de Corey *via* les énoles de bore d'esters [CL04] et le réarrangement d'aza-Claisen qui ont fait l'objet d'applications en synthèse asymétrique (Figure 10.11). Les réarrangements sont concertés et suprafaciaux par rapport à chacun des fragments, si bien que des états de transition chaise ou bateau sont à prendre en considération dans chaque cas. L'état de transition chaise est le plus souvent privilégié : les interactions gauche ou d'éclipse des différents substituants favoriseront l'une ou l'autre géométrie 10.29 ou 10.30, si bien que l'un ou

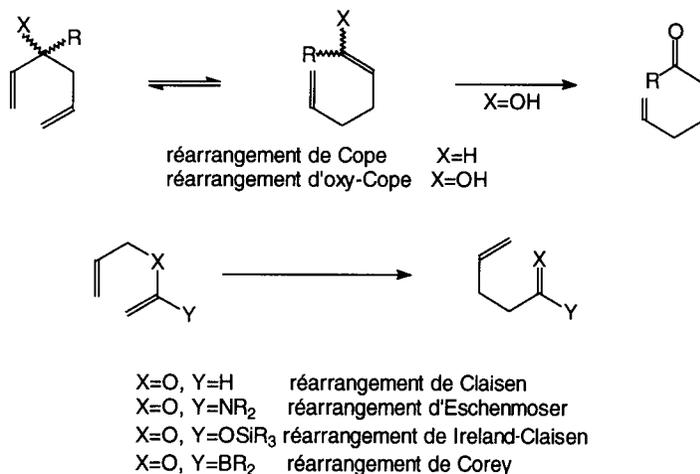


Figure 10.11.

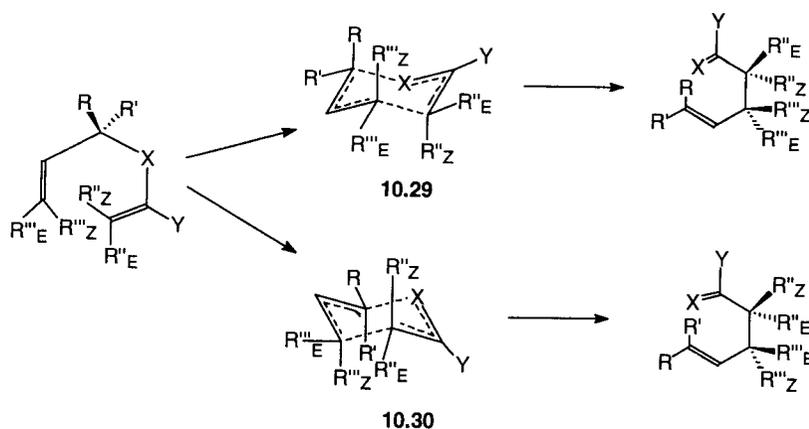


Figure 10.12.

l'autre isomère est obtenu, le plus souvent avec un excellent transfert de chiralité (Figure 10.12). Cependant, des contraintes conformationnelles, notamment quand des interactions A(1,3) sont mises en jeu ou avec des systèmes cycliques, peuvent défavoriser la géométrie chaise au profit d'une géométrie bateau : la différence d'enthalpie libre entre les deux possibilités est estimée à 5-6 kcal/mole pour le réarrangement de Cope et à 3 kcal/mole pour les autres [W08] (*vide infra*).

10.2.1. Réarrangement de Cope et d'oxy-Cope

Le réarrangement de Cope est réversible, si bien que c'est la stabilité relative des deux composés qui régit la position de l'équilibre. Par contre, le réarrange-

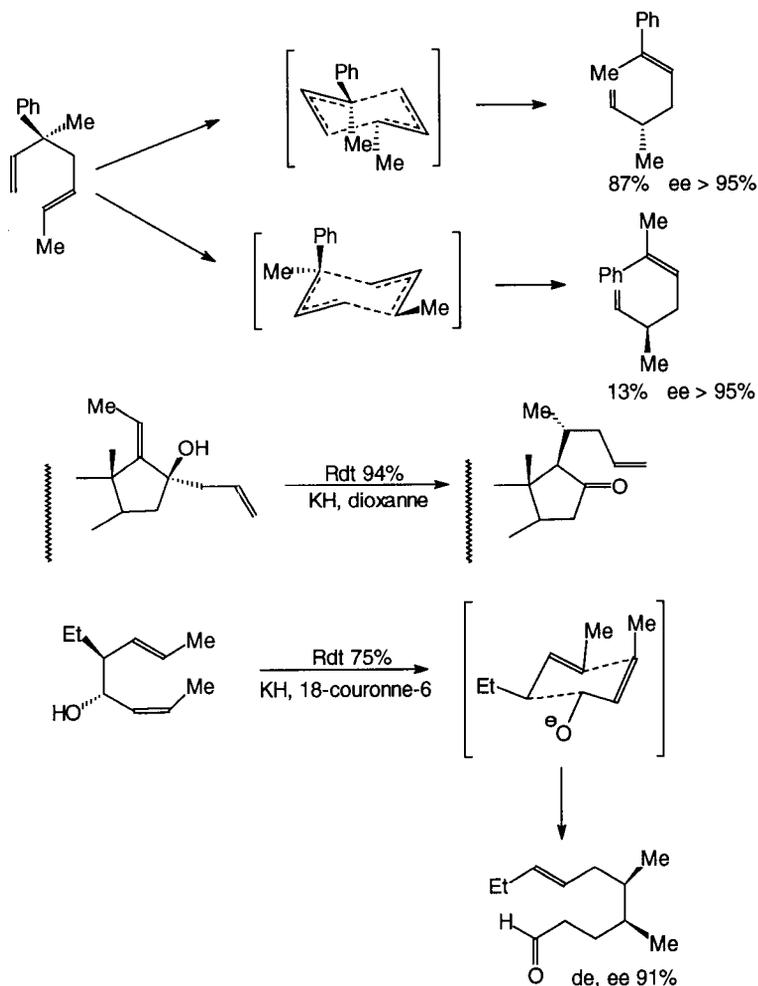


Figure 10.13.

ment d'oxy-Cope conduit à un énol qui est facilement cétonisé, d'où son évolution univoque (Figure 10.11). Ces réarrangements ont été essentiellement appliqués à des systèmes chiraux. Le transfert de chiralité s'effectue de façon efficace *via* des états de transition chaise les moins encombrés, comme le montrent les exemples portés Figure 10.13 [H08]. Le réarrangement d'oxy-Cope en série acyclique ne s'effectue avec un très bon transfert de chiralité que si on impose, par l'introduction judicieuse de substituants, l'établissement d'une seule conformation chaise, comme le montre l'exemple porté Figure 10.13 où les substituants Et et O sont en position pseudo-équatoriale [WT03].

10.2.2. Réarrangements de Claisen et apparentés

La plupart des exemples de la littérature sont des cas où, à partir d'un alcool allylique chiral, on obtient un composé carbonylé avec un excellent transfert de chiralité. Un exemple développé par Saucy et coll., porté Figure 10.14 [Z02], illustre parfaitement cette méthodologie : l'alcool 10.31 est transformé en éther vinylique qui, chauffé, subit un réarrangement de Claisen pour conduire à l'aldéhyde 10.32. Par action de MeC(OMe)₃ et chauffage, on obtient l'ester 10.33 (Y=OMe) par réarrangement de Johnson alors qu'en présence de MeC(OMe)₂NMe₂, le réarrangement d'Eschenmoser conduit à l'amide 10.33 (Y=NMe₂). A partir de l'acétate de 10.31, on engendre l'acétal de cétène 10.34 qui, par réarrangement d'Ireland-Claisen à température ambiante, donne l'acide 10.33 (Y=OH). Dans tous les cas, le transfert de chiralité est supérieur à 95 % : ces transpositions ont lieu *via* un état de transition chaise 10.30 où le groupe i.Pr, le plus volumineux, se situe en position pseudo-équatoriale. Un exemple de transfert de chiralité lors du réarrangement d'Ireland-Claisen qui s'effectue *via* un état de transition bateau est porté Figure 10.15 : le réarrangement de l'acétal de cétène Z-10.34 conduit à l'acide 10.35 : l'état de transition chaise 10.36 est destabilisé par interaction avec le cycle préexistant et la réaction s'effectue *via* la conformation bateau 10.37 [W08]. Il faut souligner l'importance de la géométrie Z ou E des acétals de cétènes des esters d'acides autres que l'acide acétique (R≠H) ; en effet, si le réarrangement s'effectue *via* un état de transition chaise 10.30 ou 10.31, chacun d'eux conduira à un acide de configuration différente selon que R_Z ou R_E sera différent de H, toutes autres choses étant égales par ailleurs (Figure 10.12).

Corey et Lee [CL04] ont récemment proposé une variante du réarrangement d'Ireland-Claisen en utilisant des énolates de bore d'esters allyliques dérivés de 2.68 : les esters de E-crotyle (R'=Me) ou de cinnamyle (R'=Ph) peuvent être transformés sélectivement en Z- ou E-énolates de bore Z-10.38 et E-10.38 à basse température (Figure 10.16). Le réarrangement a lieu autour de 0°C : les Z-énolates conduisent très sélectivement aux acides 10.39 de configuration *anti* avec un excellent excès énantiomérique, alors qu'à partir des E-énolates, on obtient les acides 10.40 de configuration *syn* avec une sélectivité intéressante si R=Me ou Et (Figure 10.16). Les excès énantiomériques sont excellents ; néan-

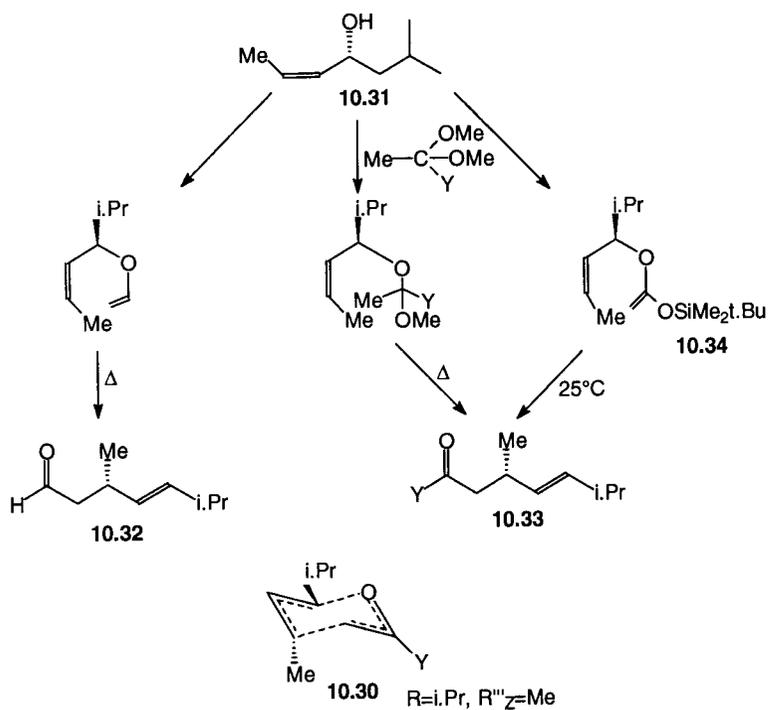


Figure 10.14.

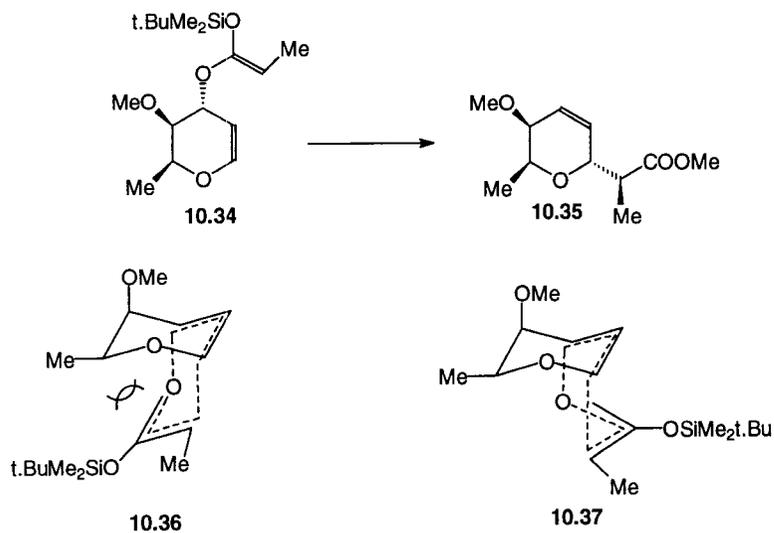


Figure 10.15.

moins, lorsque la réaction est effectuée avec les esters d'allyle ($R'=H$), ceux-ci sont un peu moins bons (77-84 %). Ces résultats s'interprètent *via* un état de transition chaise, de façon à minimiser les interactions stériques [CL04].

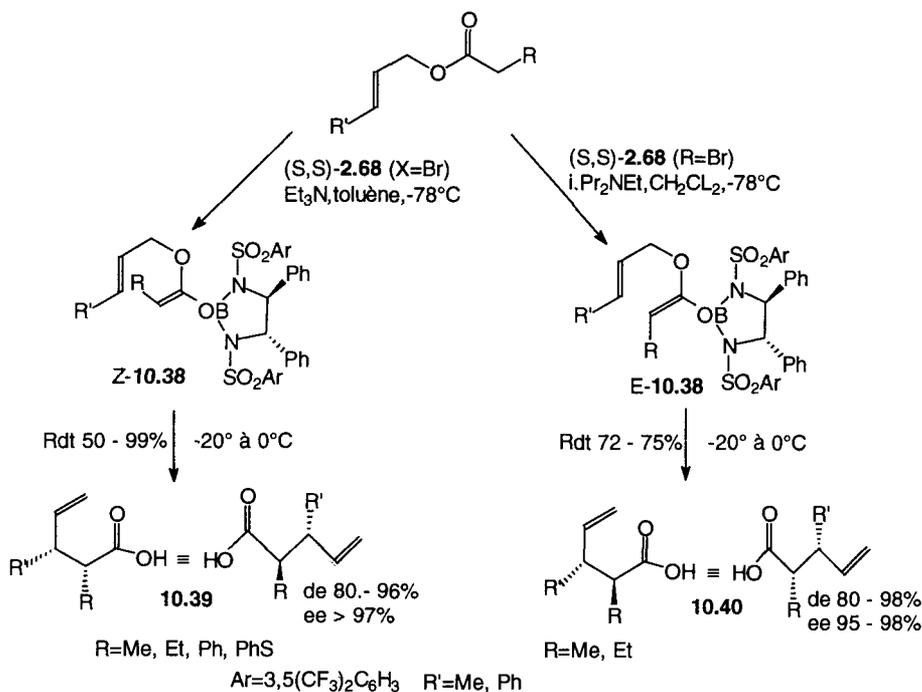


Figure 10.16.

La transposition de Claisen est accélérée, tout comme l'a montré Evans pour la réaction d'oxy-Cope, par la présence d'une charge négative en position α du système vinylique ($X=O, Y = -CH-EWG$) (Figure 10.12). Denmark et Marlin ont mis à profit cette méthode en introduisant un groupe électroattracteur chiral, en l'occurrence le groupe phosphoramidate 1.102. Le réarrangement de Claisen de l'éther allylique 10.41 a lieu à $20^\circ C$ en présence de dimsylate de lithium et conduit sélectivement à la cétone 10.42 : un état de transition chaise où le cation est chélaté par les oxygènes de l'éther et du phosphore et où le groupe méthyle se situe en position pseudo-équatoriale 10.43 rend compte des résultats obtenus (Figure 10.17).

10.2.3. Réarrangements d'Aza-Claisen et analogues

Les essais de transposition thermiques d'allylénamines N-substituées par un groupe chiral n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants [A04]. Par contre, le

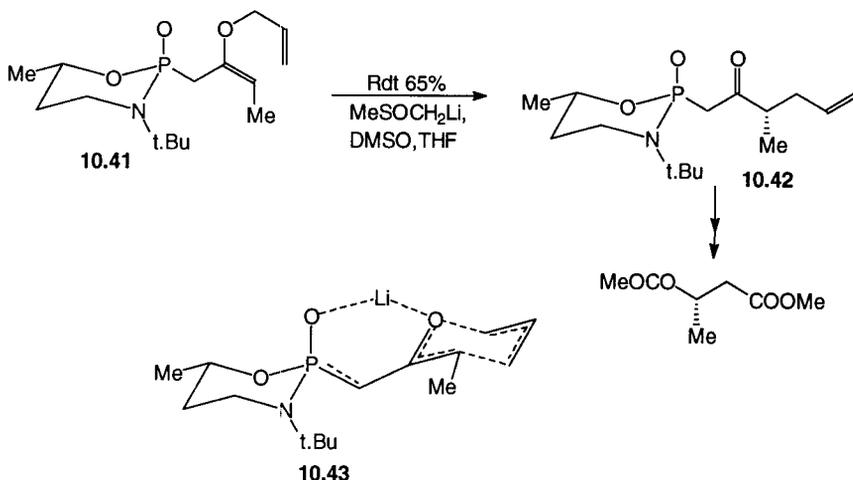


Figure 10.17.

réarrangement de N-allylénoates de lithium d'amides substitués par le groupe (S)-1-phénéthyl **10.44** à 120°C dans le toluène est plus intéressant [TS08] (Figure **10.18**). Les meilleures sélectivités ont été obtenues par Kurth et coll. [CS02, Z02] lors du réarrangement thermique d'oxazolidines chirales **10.45** engendrées *in situ*, à partir desquelles on obtient par hydrolyse des acides chiraux. Quand le substituant allylique de l'azote n'est pas substitué ou est Z-substitué ($\text{R}'_{\text{E}}=\text{H}$), la réaction est très sélective : un état de transition chaise rend compte de ces résultats. Par contre, lorsque R'_{E} est différent de H, la diastéréosélectivité est moins élevée (60-80 %), la possibilité d'intervention d'états de transition bateau étant concevable (Figure **10.18**). Des transferts de chiralité efficaces ont également été observés lors de réarrangements sigmatropiques [3,3] d'allylimidates **10.46** par voie thermique ; là encore, un état de transition chaise permet d'interpréter ces résultats [YS02, SB12] (Figure **10.18**).

10.3. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [3,3] CATALYSÉS

Les réarrangements sigmatropiques peuvent être catalysés par des acides de Lewis, au nombre desquels les sels d'aluminium et de titane, ou encore $\text{PdCl}_2(\text{RCN})_2$, sont les plus fréquemment utilisés [A04, H08, W08]. Des transferts de chiralité efficaces ont été observés en transposition de Cope catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ *via* des états de transition chaise : l'exemple porté Figure **10.19** montre que les deux chaises envisageables **10.29** et **10.30** participent au processus réactionnel, chaque oléfine étant obtenue avec un excellent excès énantiomérique [H08]. Des transferts de chiralité comparables sont observés lors de l'iso-

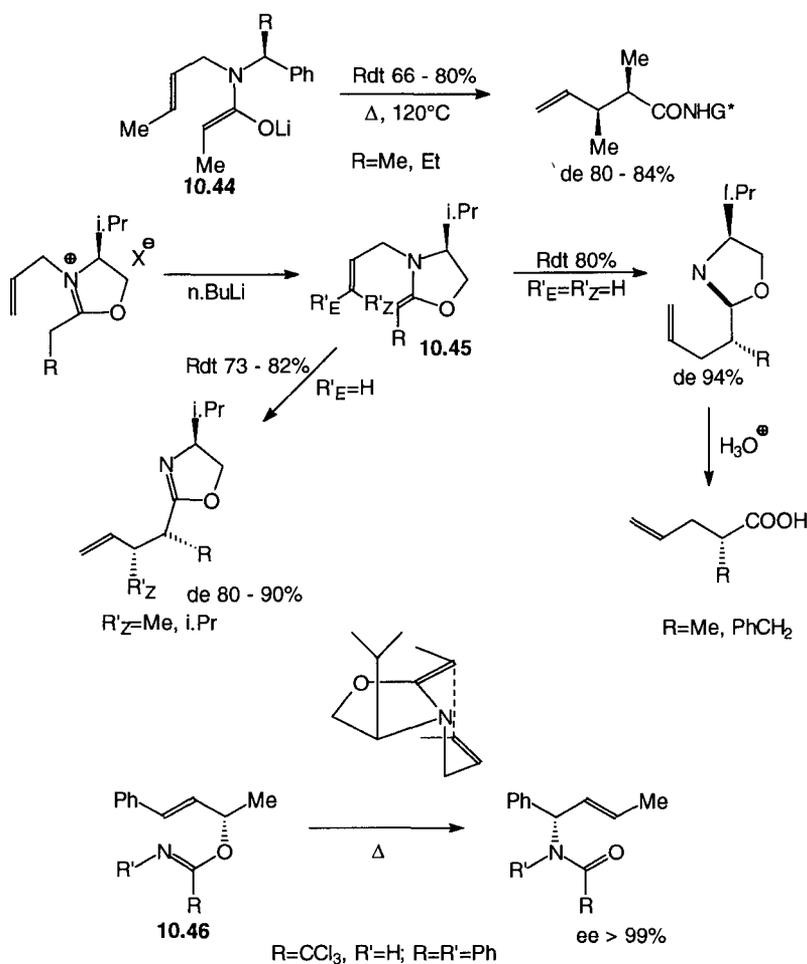


Figure 10.18.

mérisation d'acétates allyliques catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ [A04] : la migration de l'acétate s'effectue de façon suprafaciale et a lieu à température ambiante. Cette méthode a été mise à profit, notamment par Bloch et Gasparini [BG06], lors de la synthèse d'intermédiaires de dérivés arachidoniques (Figure 10.19). Par contre, le réarrangement d'allylimidates chiraux ($\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$) par le même catalyseur conduit à des mélanges [SB12].

Les réarrangements de Claisen sont catalysés par des phénates de méthylaluminium $(\text{ArO})_2\text{AlMe}$; Yamamoto et coll. [A04, W08] ont pu effectuer ces réactions avec un excellent transfert de chiralité en utilisant des phénates suffisamment encombrés : la transposition de **10.47**, catalysée par ces organoaluminiques,

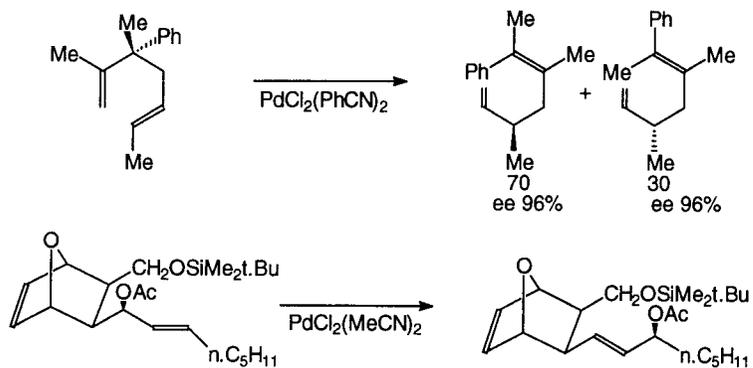


Figure 10.19.

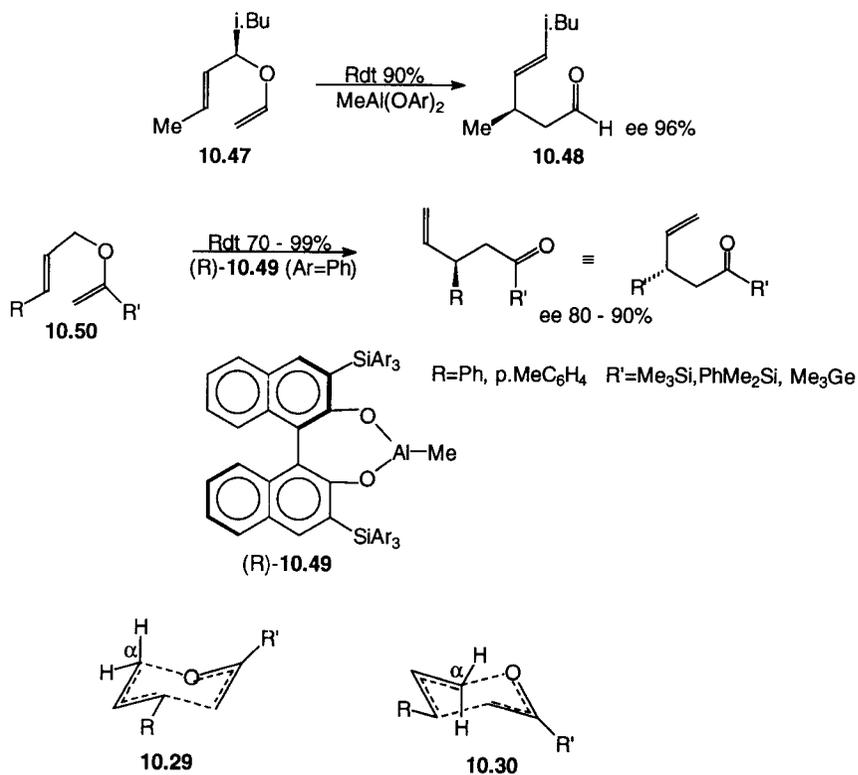


Figure 10.20.

conduit à **10.48** avec une excellente sélectivité si $\text{Ar} = 2,6\text{-Ph}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (Figure 10.20). D'autres catalyseurs, où les substituants en 2,6 du noyau aromatique sont des groupes t.Bu, se sont montrés moins efficaces. Yamamoto et coll. [A04, W08, MB04] ont également utilisé des catalyseurs **10.49** formés par action de Me_3Al sur des (R)- ou (S)-binaphtols **3.7** ($\text{R} = \text{SiAr}_3$) pour effectuer des réarrangements de Claisen asymétriques d'allylvinyléthers prochiraux **E-10.50**, les isomères *Z* donnant des résultats moins satisfaisants. Les meilleures sélectivités sont observées à -40°C dans CH_2Cl_2 quand $\text{R}' = \text{Me}_3\text{Si}$, PhMe_2Si ou Me_3Ge et $\text{R} = \text{Ph}$, les acylsilanes ou germanes correspondants étant obtenus avec une très bonne énantiosélectivité, le catalyseur (R)-**10.48** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) dérivé de (R)-**3.7** conduisant à l'énantiomère (S) et *vice versa*. Deux états de transition chaise **10.29** et **10.30** sont envisageables lors de ce réarrangement (Figure 10.20) : l'interaction entre l'acide de Lewis chiral et chacune des chaises dépendra, comme le montrent les modèles moléculaires, de la position relative de l'oxygène et du CH_2 allylique noté $\text{CH}_2\alpha$. L'interaction entre le catalyseur (R)-**10.49** et la conformation **10.30** est la plus favorable alors que (S)-**10.49** est bien apparié avec **10.29**.

La catalyse par TiCl_4 du réarrangement d'aza-Claisen en améliore la sélectivité ; Bailey et Harrison [A04] ont effectué cette réaction à 55°C avec l'énamine **10.51** N-substituée par un groupe chiral : après hydrolyse, l'aldéhyde **10.52** est obtenu avec une diastéréosélectivité moyenne et un très bon excès énantiomérique [BH05] (Figure 10.21).

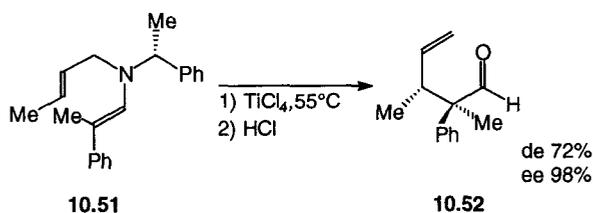


Figure 10.21

Autres réactions catalysées par les complexes des métaux de transition

Outre les réactions d'hydrogénation (§ 6.2 et 7.1), d'hydroboration (§ 7.3), d'hydrosilylation et d'hydrocyanation (§ 6.3, 6.4, 7.4 et 7.5), de cyclopropanation (§ 7.18), d'aldolisation (§ 6.11) ou d'allylation (§ 5.3.2), les réarrangements sigmatropiques (§ 10.3) déjà examinés, les complexes de métaux de transition catalysent d'autres réactions qui ont été utilisées en synthèse asymétrique. Au nombre de celles-ci, le couplage d'organométalliques avec des dérivés vinyliques, aryliques ou allyliques, les isomérisations des allylamines et les réactions d'amines sur les dérivés allyliques, ainsi que les insertions de carbènes dans les liaisons C-H et la réaction de Pauson-Khand, ont reçu d'intéressantes applications.

11.1. COUPLAGE D'ORGANOMÉTALLIQUES AVEC LES DÉRIVÉS VINYLIQUES, ARYLIQUES ET ALLYLIQUES [OC01, N01]

Les halogénures aryliques et vinyliques peuvent être couplés avec des organomagnésiens en présence de catalyseurs au palladium ou au nickel ligandés par des phosphines [N01]. De même, les dérivés allyliques, précurseurs de complexes π -allyliques du palladium, peuvent être couplés à des organomagnésiens. Si la structure du réactif organométallique le permet, on peut envisager une induction asymétrique en introduisant sur le catalyseur des ligands chiraux.

11.1.1. Couplage avec des halogénures vinyliques

Le couplage asymétrique d'halogénures vinyliques avec des organomagnésiens secondaires racémiques est catalysé par des complexes du nickel ou du palladium porteurs de ligands chiraux, des ferrocénylphosphines **3.49** ($Y=NMe_2$) ou, en ce qui concerne les seuls complexes de nickel, les aminophosphines **3.56** [SI04]. Un dédoublement cinétique de l'organométallique est effectué par le complexe du nickel **11.1** formé par insertion du bromure vinylique (Figure **11.1**), conduisant à un nouveau complexe **11.2** qui induit le couplage. La racémisation de l'organomagnésien étant rapide, on obtient ainsi des dérivés allyliques chiraux avec une très bonne énantiosélectivité (Figure **11.1**).

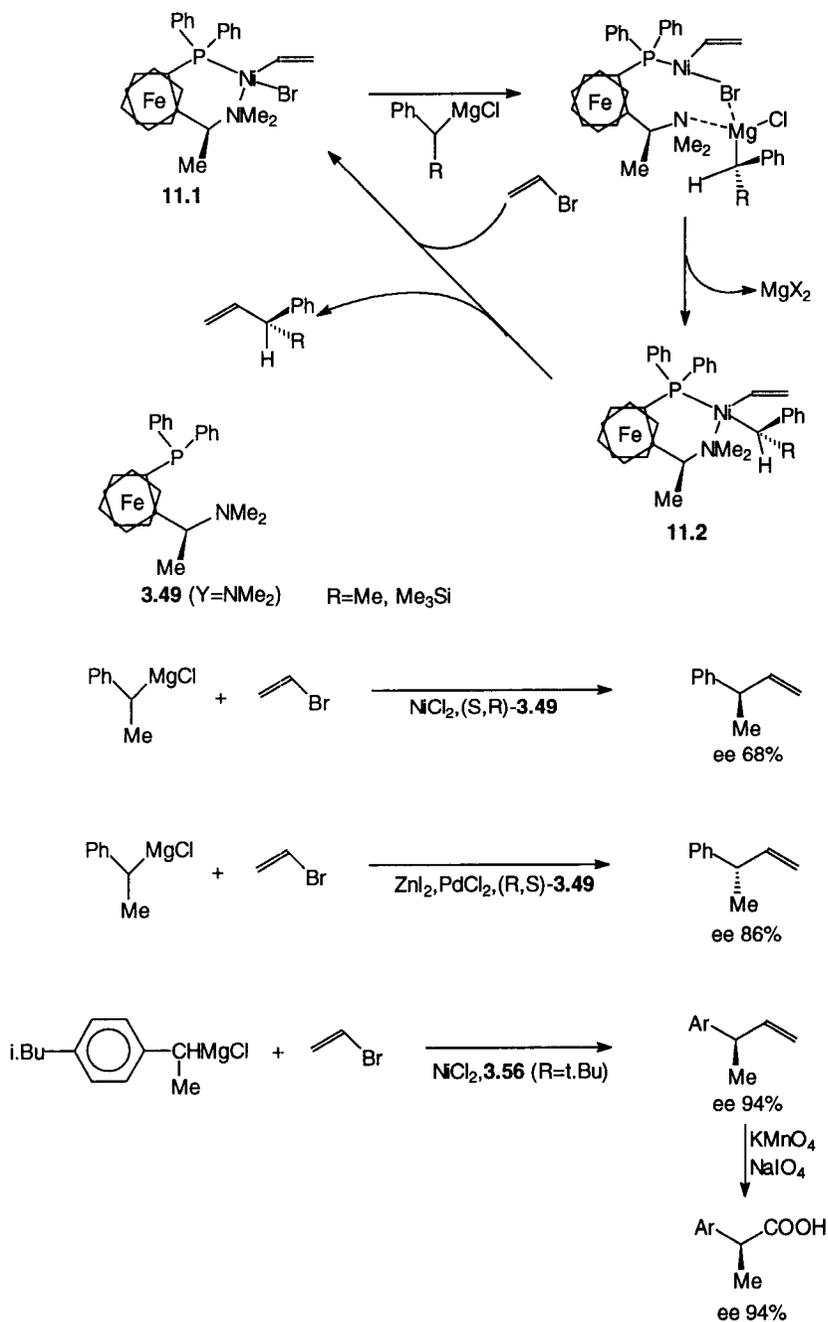
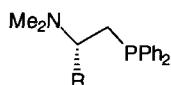


Figure 11.1.



3.56

Les résultats les plus intéressants sont obtenus, quand $R=Me$, à $0^{\circ}C$, avec les complexes du nickel (II) ligandés par les aminophosphines **3.56** ($R=i.Pr, MeS(CH_2)_3$ ou $t.Bu$) ou encore le complexe du palladium (II) formé à partir de $PdCl_2$ et de **3.49** ($Y=NMe_2$), la réaction de couplage étant effectuée en présence de ZnI_2 [SI04]. La méthode a été appliquée à la synthèse d'un anti-inflammatoire dérivé de l'acide α -phénylpropionique [SB06] (Figure 11.1). L'emploi de diphosphines chirales, telles que la diop **3.30** ou la norphos **3.39**, a conduit à de bien moins bons résultats. De même, l'emploi de bromures de vinyle substitués a donné, en présence de $PdCl_2$ ou de $NiCl_2$ ligandés par **3.49** ($Y=NMe_2$), de médiocres sélectivités même en présence de sels de zinc [CF02]. Des allylsilanes chiraux **2.86** sont également obtenus par couplage d'un organo-

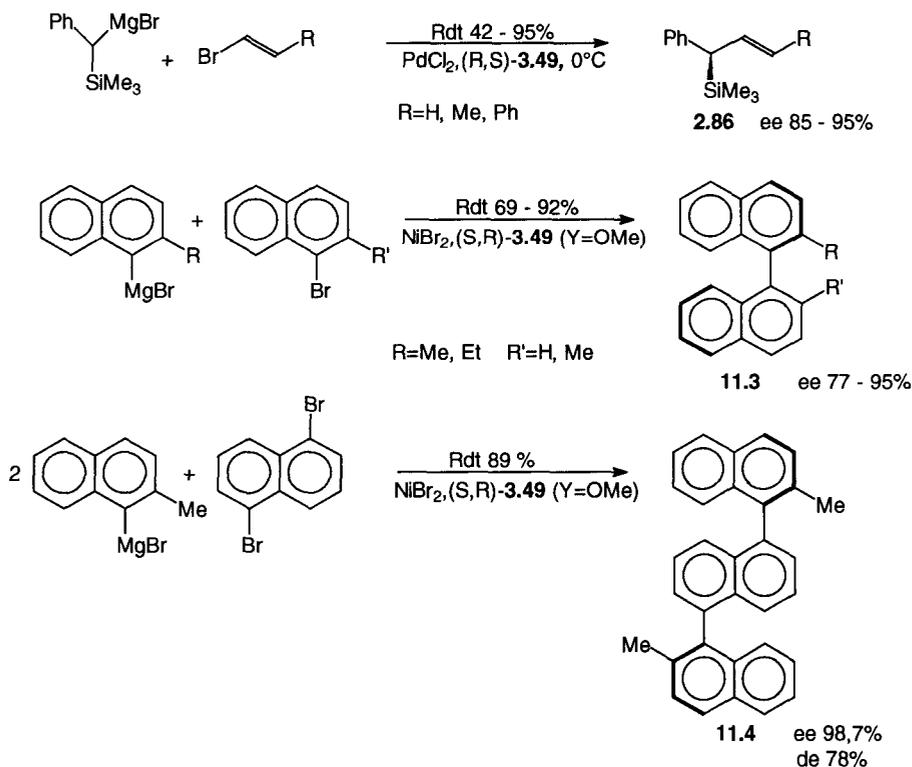


Figure 11.2.

magnésien α -silylé avec des E-bromoalcènes [SI04] ; les Z-alcènes donnent toutefois des résultats médiocres (Figure 11.2).

11.1.2. Couplage avec des halogénures aryliques

Le couplage de 1-naphtylmagnésiens avec des 1-halonaftalènes ou des 1,4- ou 1,5-dihalo-naphtalènes est une méthode de synthèse des binaphtyles **11.3** ou de ternaphtyles **11.4** énantiomériquement enrichis. Le catalyseur le plus efficace est formé par complexation de NiBr_2 par la ferrocénylphosphine **3.49** ($\text{Y}=\text{OMe}$), l'aminophosphine correspondante **3.49** ($\text{Y}=\text{NMe}_2$) ne conduisant pas à des résultats satisfaisants [SI04]. Néanmoins, si le substituant R de l'organomagnésien est H, l'énantiosélectivité du couplage est médiocre (Figure 11.2).

11.1.3. Couplage avec des dérivés allyliques

Consiglio et coll. et Hiyama et Wasaka ont effectué le couplage de dérivés allyliques (esters, carbamates, éthers, alcools, thioéthers, phosphates) avec des organomagnésiens catalysé par des complexes NiCl_2 -chiraphos **3.37** ($n=0$) [SB06, OC01]. La réaction n'est intéressante, comme lors de l'allylation des car-

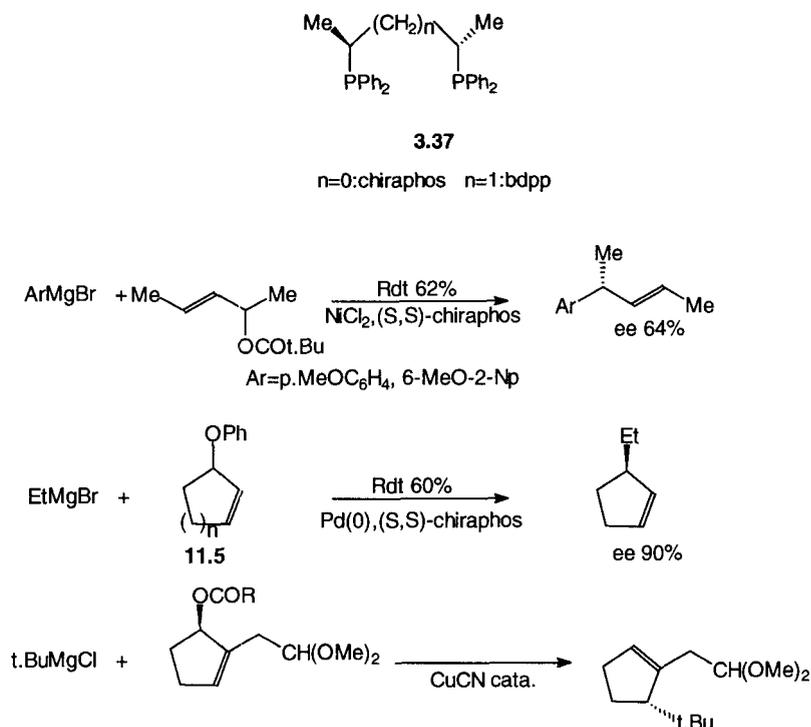


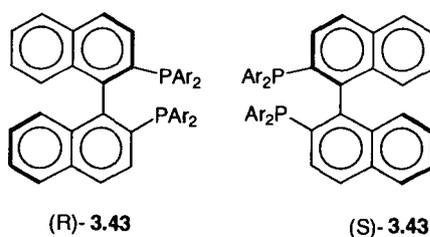
Figure 11.3.

banions (§ 5.3.2), que si le dérivé allylique est symétrique afin d'éviter la formation de régioisomères. Néanmoins, les excès énantiomériques sont souvent médiocres (Figure 11.3). Consiglio a toutefois obtenu un résultat intéressant lors de la réaction de EtMgBr avec le 1-phénoxy-cyclopentène **11.5** ($n=1$) catalysée par un complexe du palladium (0) ligandé par le (S,S)-chiraphos. Les réactions de MeMgBr ou PhMgBr sont moins énantiosélectives, tout comme celles du 1-phénoxy-cyclohexène **11.5** ($n=2$) ou encore les réactions d'éthers allyliques linéaires. Ces résultats sont d'autant plus décevants que l'attaque des nucléophiles de ce type sur les complexes de π -allylpalladium s'effectue sur la face qui porte le métal et non sur la face opposée comme dans le cas des anions de type malonique [CP04]. Des transferts de chiralité efficaces ont néanmoins été observés, comme le montre l'exemple porté Figure 11.3 [A04].

11.2. ISOMÉRISEMENT DES AMINES ALLYLIQUES

[NT02, OT02, OC01, TY02]

Les complexes cationiques du rhodium (I) catalysent l'isomérisation des allyl-amines tertiaires **11.6** et **11.7** dans le THF à 80°C en énamines **11.8** : lorsque le catalyseur porte comme ligand une diphosphine chirale, en l'occurrence la (R)- et la (S)-binap **3.43** (Ar=Ph) ou la (R)- ou (S)-p.tolbinap **3.43** (Ar=p.MeC₆H₄), on obtient les énamines (R)- ou (S)-**11.8** avec un excellent excès énantiomérique, selon la géométrie Z ou E de la double liaison de l'allylamine et la configuration du catalyseur. La réaction peut être effectuée si R est un substituant aromatique,



mais elle est plus lente. Les amines secondaires telles que **11.9** conduisent, dans ces conditions, aux imines **11.10** avec un excellent excès énantiomérique (Figure 11.4). Les amides correspondants sont isomérisés à plus haute température mais les rendements chimiques sont médiocres ; l'isomérisation des alcools allyliques donne des résultats moins satisfaisants. Le mécanisme de la réaction est une migration intramoléculaire suprafaciale 1,3 d'hydrogène, *via* un complexe iminium **11.11** (Figure 11.5). L'énantiosélectio n se détermine, comme le montrent des expériences effectuées sur les allyl-amines α -deuté riées, lors de l'arrachement d'un des deux hydrogènes énantiotopiques sur l'allylamine en conformation *s-trans*, sans qu'un complexe π -allylique ne soit mis en jeu (Figure 11.5). Le complexe favorisé est celui où les interactions entre le ligand et les substituants

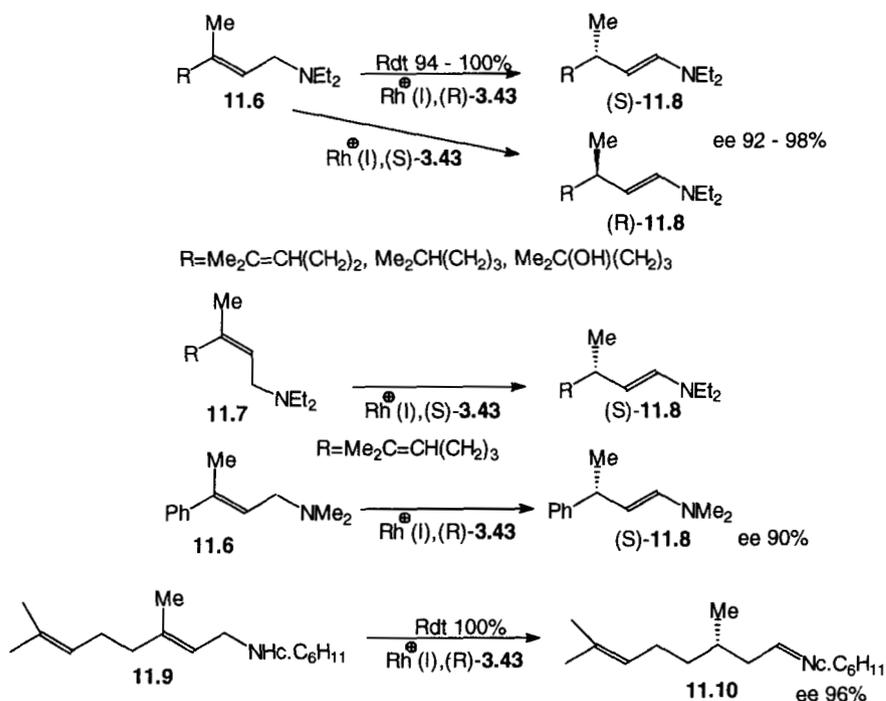


Figure 11.4.

de l'allylamine sont minimisés lors du transfert, comme le montre l'état de transition postulé **11.12**, lorsque la phosphine chirale est la (S)-binap : l'énamine ainsi formée est deutériée sur la double liaison [OT02]. Cette méthode est utilisée industriellement pour synthétiser le menthol et le citronellal après hydrolyse de l'énamine chirale **11.8** en aldéhyde correspondant [C01, K02].

11.3. SUBSTITUTIONS ALLYLIQUES PAR DES NUCLÉOPHILES AZOTÉS [A04, OC01]

Les complexes de π -allylpalladium, formés à partir de dérivés allyliques porteurs d'un groupe partant, peuvent être substitués par des amines ; dans ce domaine, ce sont les biscarbamates qui ont donné les meilleurs résultats lors de substitutions allyliques intramoléculaires soit en série linéaire, soit en série cyclique (§ 5.3.2). Dans le premier cas, le ligand chirale introduit sur le catalyseur est la ferrocénylphosphine **3.42** ($\text{R}=(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}$) : à partir du biscarbamate **11.13**, Hayashi et coll. ont obtenu l'oxazolidinone **11.14** avec un très bon excès énantiomérique [A04, HY02]. Le second exemple est la réaction effectuée par

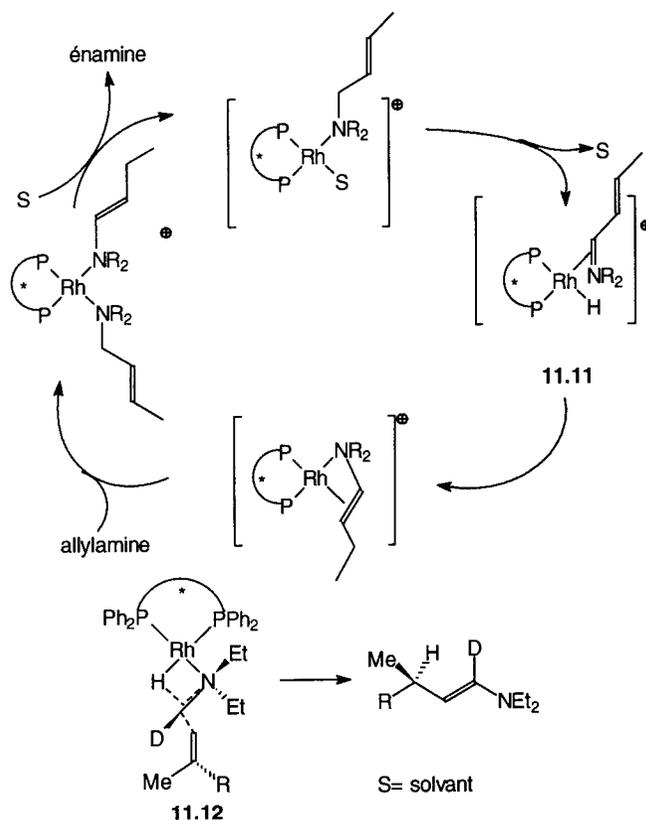
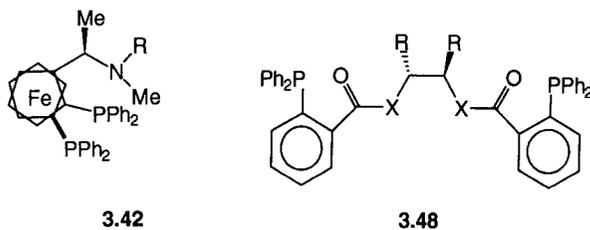


Figure 11.5.

Trost sur les biscarbamates **5.50** ($R=NHT$) en présence de bisphosphine (S,S)-**3.48** ($X=NH, R=Ph$), où le produit de substitution allylique intramoléculaire est formé avec une bonne énantiosélectivité [TV02, TL01] (Figure 11.6). La même ferrocénylphosphine **3.42** ($R=(HOCH_2)_2CH$) est le ligand de choix du pal-



ladium pour catalyser la réaction de la benzylamine et de benzylamines substituées avec des dérivés allyliques symétriques **11.15** : les amines se comportent comme les dérivés maloniques et analogues (§ 5.3.2) et les amines allyliques sont obtenues avec d'excellents excès énantiomériques [HY03] (Figure 11.6).

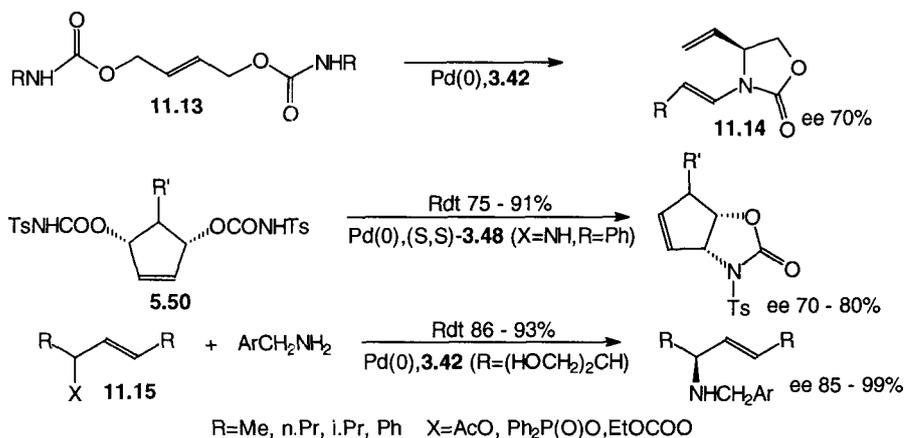
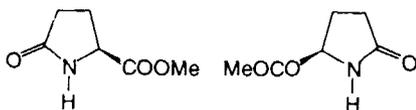


Figure 11.6.

11.4. INSERTIONS DE CARBÈNES DANS DES LIAISONS C-H [B12]

Les métallocarbènes formés à partir de diazocétones ou de diazoesters en présence de complexes du rhodium peuvent s'insérer dans des liaisons carbone-hydrogène : ces réactions sont efficaces si elles sont intramoléculaires. Elles conduisent à des composés cycliques à six ou mieux cinq chaînons (Figure 11.7). La chiralité a été introduite soit sur le catalyseur, les ligands chiraux étant ceux qui sont utilisés en cyclopropanation (§ 7.18.3), soit sur le substrat.

La synthèse asymétrique de γ -lactones-3-substituées **11.17** à partir des diazocétates **11.16**, dans CH_2Cl_2 au reflux, catalysée par les complexes du rhodium (II), est particulièrement énantiosélective si le catalyseur est formé par échange entre $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le (R)- ou (S)-2-pyrrolidinone-5-carboxylate de méthyle **3.54** [DO01] (Figure 11.7). Des résultats moins intéressants sont obtenus à partir de



3.54

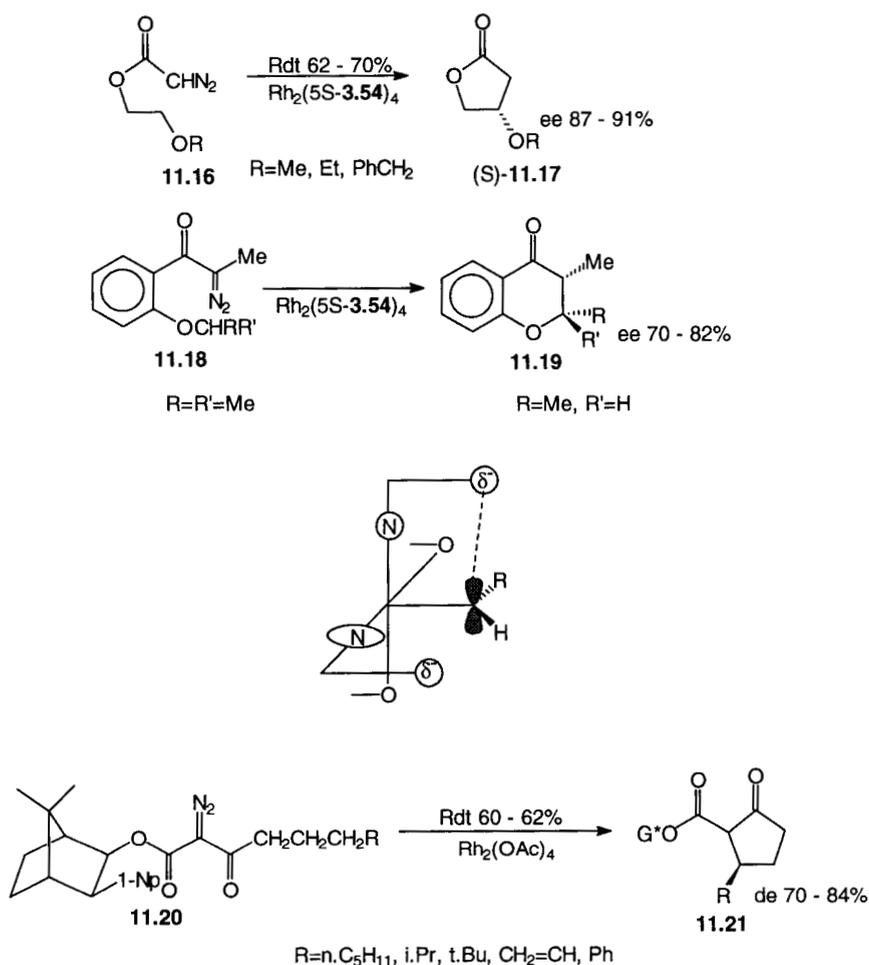


Figure 11.7.

N-alkyl-N-t.butyl diazoacetamides [DP02] ou encore si le groupe OR de **11.16** est remplacé par Ph [DO01]. La méthode a été étendue à la cyclisation de diazo cétones **11.18** en chromanones **11.19** [MY05], mais les sélectivités observées sont moins bonnes et la configuration des produits formés n'a pas été précisée (Figure 11.7). L'interprétation de l'induction asymétrique met en jeu la formation d'un complexe carbénique du rhodium dont l'orbitale *p* vide est stabilisée par interaction avec les substituants polaires du ligand, de façon que le substituant volumineux du carbène occupe la position la moins encombrée. L'attaque de la liaison C-H s'effectue alors par la face la plus dégagée (Figure 11.7). Taber et

Raman [O01] ont effectué la cyclisation de diazocétoesters d'alcools chiraux **11.20** catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$: des cyclopentanones **11.21** sont obtenues avec de bonnes sélectivités quand l'ester est dérivé de l'alcool **1.7** ($\text{R}=\text{1-Np}$) (Figure 11.7).

11.5. RÉACTION DE PAUSON-KHAND [S18]

La réaction de Pauson-Khand est la formation de cyclopenténones par condensation d'oléfines avec des acétyléniques en présence de $\text{Co}(\text{CO})_8$. Elle peut être effectuée de façon intramoléculaire et conduit ainsi à des systèmes bicycliques (Figure 11.8). Greene, Moyano et coll. [CS01, W05] ont appliqué cette réaction en utilisant comme fragment oléfinique des éthers d'énols d'alcools chiraux ($\text{R}=\text{OG}^*$) : ce sont les éthers du *trans*-2-phénylcyclohexanol **1.5** de configuration *E*-**1.21** qui ont donné les sélectivités les plus élevées (Figure 11.8). La copule chirale est coupée, après hydrogénation de la double liaison ou réaction avec un cuprate, par action de SmI_2 .

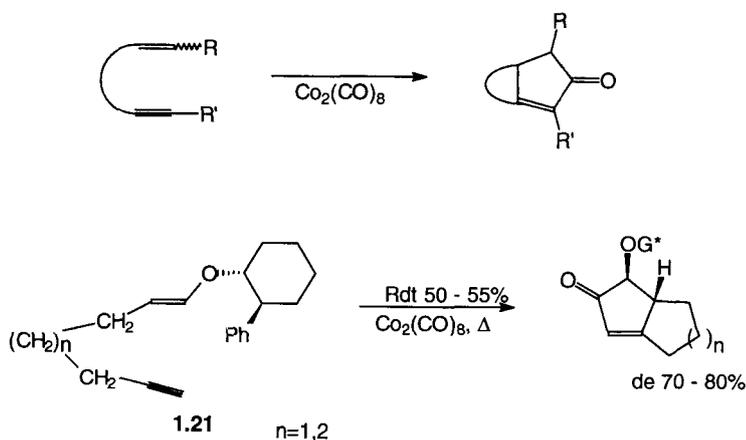


Figure 11.8.

Bibliographie

- A01 S. AHMAD, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6997.
- A02 C. AGAMI, *Bull. Soc. Chim. France*, 1988, 499.
- A03 N. T. ANH, *Topics in Current Chemistry*, 1980, **88**, 145.
- A04 H. J. ALTENBACH, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 6, chap. 4.5.
- AC01 J. APSIMON, T. L. COLLIER, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 5157 et réf. citées.
- AC02 C. AGAMI, F. COUTY, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5659.
- AC03 R. ANNUNZIATA, M. CINQUINI, F. COZZI, A. GILARDI, A. RESTELLI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1985, 2289.
- AC04 I. ALONSO, J. C. CARRETERO, J. L. GARCIA RUANO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 947.
- AC05 A. AVENOZA, C. CATIVIELA, J. A. MAYORAL, J. M. PEREGRINA, D. SINOUE, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 765.
- AD01 J. D'ANGELO, D. DESMAËLE, F. DUMAS, A. GUINGANT, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 459.
- AE01 H. AHLBRECHT, D. ENDERS, L. SANTOWSKI, G. ZIMMERMANN, *Chem. Ber.*, 1989, **122**, 1995.
- AE02 V. K. AGGARWAL, G. EVANS, E. MOYA, J. DOWDEN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6390.
- AG01 P. ALLWAY, R. GRIGG, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5817.
- AH01 M. T. ASHBY, J. HALPERN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 589.
- AH02 Y. ARAI, Y. HAYASHI, M. YAMAMOTO, H. TAKAYEMA, T. KOIZUMI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1988, 3133.
- AH03 Y. ARAI, K. HAYASHI, T. KOIZUMI, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6143.
- AK01 Y. ARAI, S. I. KUWAYAMA, Y. TAKEUCHI, T. KOIZUMI, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 6205.
- AL01 A. ALEXAKIS, N. LENSEN, P. MANGENEY, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1171.
- AL02 A. ALEXAKIS, N. LENSEN, J. P. TRANCHIER, P. MANGENEY, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4563.
- AL03 K. H. AHN, S. LEE, A. LIM, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5065.

- AM01 J. D'ANGELO, J. MADDALUNO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8112.
- AM02 A. ALEXAKIS, P. MANGENEY, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 477.
- AM03 A. ALEXAKIS, S. MUTTI, J. F. NORMANT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6332.
- AM04 M. B. M. de AZEVEDO, M. M. MURTA, A. E. GREENE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4567.
- AM05 Y. ARAI, M. MATSUI, T. KOIZUMI, M. SHIRO, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1983.
- AN01 T. AKIYAMA, H. NISHIMOTO, K. ISHIKAWA, S. OZAKI, *Chem. Lett.*, 1992, 447.
- AN02 T. AKIYAMA, H. NISHIMOTO, S. OZAKI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1335.
- AO01 T. ARNOLD, B. ORSCHEL, H. U. REISSIG, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 1033.
- AP01 A. ABDEL-MAGID, L. N. PRINDGEN, D. S. EGGLESTON, I. LANTOS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 4595.
- AP02 R. P. ALEXANDER, I. PATERSON, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5339.
- AP03 H. AHRENS, M. PAETOW, D. HOPPE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5327.
- AS01 A. ALEXAKIS, R. SEDRANI, P. MANGENEY, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 345.
- AS02 A. ALEXAKIS, R. SEDRANI, P. MANGENEY, J. F. NORMANT, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4411.
- AS03 D. A. EVANS, E. B. SJOGREN, J. BARTROLI, R. L. DOW, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4957.
- AS04 T. AKIYAMA, M. SHIMIZU, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1984, 611.
- AS05 W. AMBERG, D. SEEBACH, *Chem. Ber.*, 1990, **123**, 2429.
- AT01 N. T. ANH, B. T. THANH, *Nouv. J. Chim.*, 1986, **10**, 681 ; N. T. ANH, L. ELKAÏM, B. T. THANH, F. MAUREL, J. P. FLAMENT, *Bull. Soc. Chim. France*, 1992, **129**, 468.
- AT02 R. ASKANI, D. F. TABER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 6, chap. 1.4.
- AV01 K. AFARINKIA, V. VINADER, T. D. NELSON, G. H. POSNER, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 9111.
- AY01 K. H. ANH, D. J. YOO, J. S. KIM, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6661.
- B01 A. BROSSI, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2311.
- B02 M. BRAUN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **26**, 24.
- B03 H. U. BLASER, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 843.
- B04 H. BRUNNER, *Synthesis*, 1988, 645.

- B05 H. BRUNNER, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1988, **18**, 129.
- B06 B. BOSNICH, *Asymmetric Catalysis*, Martinus Nijhoff Ed., Dordrecht, 1986.
- B07 M. J. BURK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8518.
- B08 R. BRUCKNER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 6, chap. 4.6.
- B09 C. BOLM, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 542.
- B10 C. BOLM, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 403.
- B11 M. BRAUN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **26**, 24.
- B12 H. BRUNNER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 1183.
- B13 D. L. BOGER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 4.3.
- B14 R. BRÜCKNER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 6, chap. 4.6.
- BB01 J. BERLAN, Y. BESACE, D. PRAT, G. POURCELOT, *J. Organomet. Chem.*, 1984, **264**, 399.
- BB02 P. D. BAILEY, G. R. BROWN, F. KORBER, A. REED, R. D. WILSON, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1263.
- BB03 G. P. BOLDRINI, M. BORLOTTI, F. MANCINI, E. TAGLIAVINI, C. TROMBINI, A. UMANI-RONCHI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5820.
- BB04 H. C. BROWN, K. S. BHAT, P. K. JADHAV, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 2633.
- BB05 H. C. BROWN, K. S. BHAT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 5919.
- BB06 H. C. BROWN, K. S. BHAT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 293.
- BB07 H. C. BROWN, K. S. BHAT, R. S. RANDAD, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1570.
- BB08 J. M. BROWN, H. BRUNNER, W. LEITNER, M. ROSE, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 331.
- BB09 D. BASAVAIHAH, T. K. BHARATHI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3417.
- BB10 Y. N. BELOKON, A. G. BULYCHEV, V. A. PAVLOV, E. B. FEDOROVA, V. A. TSYRYAPKIN, V. A. BAKHMUTOV, V. M. BELIKOV, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1988, 2075.
- BB11 B. C. BORER, D. W. BALOGH, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1039.
- BB12 Y. N. BELOKON, V. A. BAKHMUTOV, N. I. CHERNOGLAZOVA, K. A. KOTCHEKOV, S. V. VITT, N. S. GABALINSKAYA, V. M. BELIKOV, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1988, 305.
- BC01 F. BIGI, G. CASNATI, S. SARTORI, C. DALPRATO, R. BORTOLINI, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 861.

- BC02 A. BERNARDI, S. CARDANI, C. SCOLASTICO, R. VILLA, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 1987 ; *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1600.
- BC03 A. BERNARDI, M. CAVICCHIOLI, G. POLI, C. SCOLASTICO, A. SIDJIMOV, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 7925.
- BC04 T. BAUER, C. CHAPUIS, J. KOZAK, J. JURCZAK, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 482.
- BC05 M. P. BUENO, C. A. CATIVIELA, J. A. MAYORAL, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6551.
- BC06 H. C. BROWN, B. T. CHO, W. S. PARK, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1231.
- BC07 A. BERNARDI, A. M. CAPELLI, A. COMOTTI, C. GENNARI, M. GARDNER, J. M. GOODMAN, I. PATERSON, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 3471.
- BC08 F. BIGI, G. CASIRAGHI, G. CASNATI, G. SARTORI, P. SONCINI, G. G. FAVA, M. F. BELICCHI, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1779.
- BC09 S. BANFI, S. COLONNA, H. MOLINARI, S. JULIA, J. GUIXER, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 5207.
- BC10 A. BERNARDI, O. CARUGO, A. PASQUARELLO, A. SIDJIMOV, G. POLI, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 7357.
- BC11 A. BERNARDI, A. CASSINARI, A. COMOTTI, M. GARDNER, C. GENNARI, J. M. GOODMAN, I. PATERSON, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 4183.
- BC12 R. BAKER, J. L. CASTRO, C. J. SWAIN, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2247.
- BC13 A. BERNARDI, S. CARDANI, G. POLI, D. POTENZA, C. SCOLASTICO, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1343.
- BC14 A. BERNARDI, A. M. CAPELLI, A. COMOTTI, C. GENNARI, C. SCOLASTICO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 823 ; A. BERNARDI, A. M. CAPELLI, A. CASSINARI, A. COMOTTI, C. GENNARI, C. SCOLASTICO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7029.
- BC15 B. BEAGLEY, A. D. M. CURTIS, R. G. PRITCHARD, R. J. STOODLEY, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1992, 1981.
- BC16 K. BURGESS, J. CASSIDY, I. HENDERSON, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2050.
- BD01 B. A. BARR, M. J. DORRITY, R. GRIGG, J. F. MALONE, J. MONTGOMERY, S. RAJVIROONGIT, P. STEVENSON, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6569.
- BD02 V. A. BURGESS, S. G. DAVIES, R. T. SKERLI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 299.
- BD03 C. BALDOLI, P. DEL BUTTERO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 982.
- BD04 C. BALDOLI, P. DEL BUTTERO, S. MAIORANA, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7823.
- BD05 H. C. BROWN, R. K. DHAR, K. GANESAN, B. SINGARAM, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 499.

- BD06 H. C. BROWN, R. K. DHAR, K. GANESAN, B. SINGARAM, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2716.
- BD07 M. BEDNARSKI, S. DANISHEFSKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 7060.
- BD08 K. BURGESS, W. A. VAN DER DONK, M. J. OHLMEYER, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 613.
- BD09 K. BURGESS, W. A. VAN DER DONK, M. B. JARSTFER, M. J. OHLMEYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6139.
- BD10 V. A. BURGESS, S. G. DAVIES, R. T. SKERLI, M. WHITTAKER, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 871.
- BD11 H. B. BURGI, J. D. DUNITZ, J. M. LEHN, G. WIPFF, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 1563.
- BD12 O. BORTOLINI, F. DI FURIA, G. LICINI, G. MODENA, M. ROSSI, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 6257.
- BE01 C. BOLM, M. EWALD, M. FELDER, G. SCHLINGLOFF, *Chem. Ber.*, 1992, **125**, 1169.
- BE02 C. BOLM, M. EWALD, M. FELDER, *Chem. Ber.*, 1992, **125**, 1205.
- BF01 M. J. BURK, J. E. FEASTER, R. L. HARLOW, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 569.
- BF02 M. J. BURK, J. E. FEASTER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2099.
- BF03 M. J. BURK, J. E. FEASTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6266.
- BF04 C. BOLM, M. FELDER, J. MULLER, *Synlett*, 1992, 439.
- BF05 H. BRAUN, H. FELDER, G. KRESSE, A. RITTER, F. P. SCHMIDTCHEN, A. SCHNEIDER, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 3313.
- BG01 J. BUND, H. J. GAIS, I. ERDELMEIER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **112**, 1142.
- BG02 H. C. BROWN, K. GANESAN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3421.
- BG03 K. BUSCH, U. M. GROTH, W. KÜHNLE, U. SCHÖLLKOPF, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5607.
- BG04 L. BELVISI, C. GENNARI, G. POLI, C. SCOLASTICO, B. SALOM, M. VASSALLO, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 3945.
- BG05 T. BEULSHAUSEN, U. GROTH, U. SCHÖLLKOPF, *Liebigs Ann.*, 1991, 1207.
- BG06 R. BLOCH, G. GASPARINI, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3370.
- BH01 K. BURGESS, I. HENDERSON, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6949.
- BH02 D. M. BIRNEY, K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4127 et réf. citées.
- BH03 J. L. BROEKER, R. W. HOFFMANN, K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5006.
- BH04 K. BURGESS, I. HENDERSON, *Tetrahedron*, 1991, **33**, 6601.

- BH05 P. D. BAILEY, M. J. HARRISON, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5341.
- BI01 H. C. BROWN, R. R. IYER, V. K. MAHINDROO, N. G. BHAT, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 277.
- BJ01 M. R. BARBACHYN, C. R. JOHNSON, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **4**, 227.
- BJ02 H. C. BROWN, P. K. JADHAV, A. K. MANDAL, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3547.
- BJ03 H. C. BROWN, N. N. JOSHI, C. PYUN, B. SINGARAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 1754.
- BJ04 H. C. BROWN, P. K. JADHAV, K. S. BHAT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1535.
- BK01 D. BLASER, S. Y. KO, D. SEEBACH, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6230.
- BL01 M. BROOKHART, Y. LIU, E. W. GOLDMAN, D. A. TIMMERS, G. D. WILLIAMS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 927.
- BL02 A. G. M. BARRETT, S. A. LEBOLD, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4875.
- BL03 M. D. BEDNARSKI, J. P. LYSSIKATOS, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 2.5.
- BL04 J. M. BROWN, G. C. LLOYD-JONES, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 869.
- BL05 C. W. BIRD, A. LEWIS, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6227.
- BM01 R. L. BEARD, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2091.
- BM02 L. E. BURGESS, A. I. MEYERS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9858.
- BM03 G. P. BOLDRINI, F. MANCINI, E. TAGLIAVINI, C. TROMBINI, A. UMANI-RONCHI, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1990, 1680.
- BM04 A. G. M. BARRETT, J. W. MALECHA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5243.
- BM05 D. E. BERGBREITER, M. MOMONGAN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.17.
- BM06 R. L. BEARD, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2091.
- BM07 B. BLAIVE, J. METZGER, *J. de Chimie Physique*, 1980, **77**, 999 et 1007.
- BN01 D. E. BERGBREITER, N. NEWCOMB, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 243 et réf. citées.
- BN02 S. H. BERGENS, P. NOHEDA, J. WHELAN, B. BOSNICH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2121.
- BN03 R. K. BOECKMAN, S. G. NELSON, M. D. GAUL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2258.
- BO02 V. BRANCHADELL, A. OLIVA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4132.

- BP01 E. BORRIONE, M. PRATO, G. SCORRANO, M. STIVANELLO, V. LUCCHINI, G. VALLE, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1989, 2245.
- BP02 A. BERNARDI, U. PIARULLI, G. POLI, C. SCOLASTICO, R. VILLA, *Bull. Soc. Chim. France*, 1990, 751 ; *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2779.
- BP03 J. M. BRUNEL, O. PARDIGON, B. FAURE, G. BUONO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 287.
- BR01 H. C. BROWN, P. V. RAMACHANDRAN, A. V. THEODOROVIC, S. SWAMINATHAN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6691.
- BR02 H. C. BROWN, P. V. RAMACHANDRAN, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4504.
- BR03 H. C. BROWN, P. V. RAMACHANDRAN, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 16.
- BR04 H. C. BROWN, R. S. RANDAD, K. S. BHAT, M. ZAIDLEWICZ, U. S. RACHERLA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2389.
- BR05 H. C. BROWN, R. S. RANDAD, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4457.
- BR06 H. C. BROWN, R. S. RANDAD, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4463.
- BR07 P. BEAK, D. B. REITZ, *Chem. Rev.*, 1978, **78**, 275 ; P. BEAK, W. J. ZAJDEL, D. B. REITZ, *Chem. Rev.*, 1984, **84**, 471.
- BR08 H. C. BROWN, U. S. RACHERLA, Y. LIAO, V. V. KHANNA, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6608.
- BS01 H. BUSCHMANN, H. D. SHARF, N. HOFFMANN, P. ESSER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 477 et réf. citées.
- BS02 M. BRAUN, H. SACHA, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1318.
- BS03 H. C. BROWN, B. SINGARAM, *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 287.
- BS04 H. C. BROWN, A. N. SALUNKHE, B. SINGARAM, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1170.
- BS05 B. C. B. BEZUIDENHOUT, A. SWANPOEL, J. A. N. AUGUSTYN, D. FERREIRA, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4857.
- BS06 J. L. von dem BUSSCHE-HÜNNEFELD, D. SEEBACH, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5719.
- BS07 D. BLASER, D. SEEBACH, *Liebigs Ann.*, 1991, 1067.
- BS08 Y. N. BELOKON, A. S. SAGYAN, S. A. DJAMGARYAN, V. A. BAKHMUTOV, S. V. VITT, A. S. BATSANOV, Y. T. STRUCHKOV, V. M. BELIKOV, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 2301.
- BT01 M. P. BONNER, E. R. THORNTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 1299.
- BW01 M. BRAUN, D. WALDMULLER, *Synthesis*, 1989, 856.
- BW02 D. L. BOGER, S. M. WEINREB, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1987.
- BW03 P. D. BAILEY, R. D. WILSON, G. R. BROWN, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 1337.

- BW04 L. W. BOTEJU, K. WEGNER, V. J. HRUBY, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7491.
- C01 J. CROSBY, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 4789.
- C02 P. CINTAS, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 6079.
- C03 E. J. COREY, *Pure and Applied Chem.*, 1990, **62**, 1209.
- C04 D. CAINE, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 3, chap. 1.1.
- C05 D. P. CURRAN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 4.1.
- C06 M. T. CRIMMINS, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 2.3.
- CA01 E. J. COREY, M. AZIMIORA, S. SARSHAR, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3429.
- CB01 D. L. COMINS, M. B. BADAWI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2995.
- CB02 N. K. CHADHA, A. D. BATCHO, P. C. TANG, L. F. COURTNEY, C. M. COOK, P. M. WOVKULICH, M. R. USKOKOVIC, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4714.
- CC01 A. B. CHARETTE, B. CÔTE, J. F. MARCOUX, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8166.
- CC02 E. J. COREY, X. M. CHENG, K. A. CIMPRINCH, S. SARSHAR, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6835.
- CC03 B. T. CHO, Y. S. CHUN, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 3200.
- CC04 G. CHELUCCI, S. CONTI, M. FALORNI, G. GIACOMELLI, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 8251.
- CC05 E. J. COREY, S. CHOI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2857.
- CC06 Z. CHANG, R. M. COATES, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3475.
- CC07 M. CHINI, P. CROTTI, F. MACCHIA, M. PINESCHI, L. A. FLIPPIN, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 539.
- CC08 E. J. COREY, C. L. CYWIN, T. D. ROPER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6907.
- CC09 B. T. CHO, Y. S. CHUN, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1539.
- CC10 B. T. CHO, Y. S. CHUN, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1583.
- CD01 G. CARDILLO, A. D'AMICO, M. ORENA, S. SANDRI, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2354.
- CD02 E. J. COREY, C. P. DECICCO, R. C. NEWBOLD, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5287.
- CD03 V. CONTE, F. DI FURIA, G. LICINI, G. MODENA, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4859.
- CE01 E. J. COREY, M. E. ENSLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 6908.

- CF01 A. CHOUDHURY, R. W. FRANCK, R. B. GUPTA, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4921.
- CF02 C. CARDELLICCHIO, V. FIANDANESE, F. NASO, *Gazz.*, 1991, **121**, 11.
- CF03 M. Y. CHEN, J. M. FANG, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2937.
- CF04 M. CHEREST, H. FELKIN, N. PRUDENT, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2199.
- CF05 S. CONTI, M. FALORNI, G. GIACOMELLI, F. SOCCOLINI, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8993.
- CG01 L. CHEN, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4467.
- CG02 L. CHEN, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1181.
- CG03 M. C. CARRENO, J. L. GARCIA-RUANO, A. M. MARTIN, C. PEDREGAL, J. H. RODRIGUEZ, A. RUBIO, J. SANCHEZ, G. SOLLADIE, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2120.
- CG04 D. L. COMINS, R. R. GOEHRING, S. P. JOSEPH, S. O'CONNOR, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2574.
- CG05 S. CARDANI, C. GENNARI, C. SCOLASTICO, R. VILLA, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 7397.
- CG06 L. A. CASTONGUAY, J. W. GUILLES, A. K. RAPPE, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3819.
- CG07 T. COULTER, R. GRIGG, J. F. MALONE, V. SRIDHARAN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5417.
- CG08 M. C. CARRENO, L. J. GARCIA-RUANO, A. URBANO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6870.
- CG09 C. CATIVIELA, J. I. GARCIA, J. A. MAYORAL, A. J. ROYO, L. SALVATELLA, X. ASSFELD, M. F. RUIZ-LOPEZ, *J. Physical Org. Chem.*, 1992, **5**, 230.
- CG10 J. CAPILLON, J. P. GUETTE, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 1801, 1807, 1817.
- CH01 E. J. COREY, F. J. HANNON, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5233.
- CH02 D. L. COMINS, H. HONG, J. M. SALVADOR, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7197.
- CH03 D. L. COMINS, H. HONG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6672.
- CH04 D. P. CURRAN, T. A. HEFFNER, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4585.
- CI01 E. J. COREY, R. IMWINKELRIED, S. PIKUL, Y. B. XIANG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 5493.
- CI02 E. J. COREY, N. IMAI, H. Y. ZHANG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 728.
- CI03 A. CORMA, M. IGLESIAS, M. V. MARTIN, J. RUBIO, F. SANCHEZ, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 845.
- CI04 E. J. COREY, K. ISHIHARA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **45**, 6807.
- CJ01 M. CHAARI, A. JENHI, J. P. LAVERGNE, P. VIALLEFONT, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 4619.

- CJ02 E. J. COREY, G. B. JONES, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5713.
- CJ03 E. J. COREY, P. D. JARDINE, S. VIRGIL, P. W. YUEN, R. D. CONNELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 9243.
- CJ04 D. P. CURRAN, K. S. JEONG, T. A. HEFFNER, J. REBEK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 9238.
- CK01 E. J. COREY, M. KIGOSHI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5025.
- CK02 E. J. COREY, S. S. KIM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4976.
- CK03 E. J. COREY, S. S. KIM, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3715.
- CK04 D. P. CURRAN, B. H. KIM, J. DAUGHERTY, T. A. HEFFNER, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 3555.
- CK05 D. L. COMINS, M. O. KILLPACK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10972.
- CK06 D. P. CURRAN, B. H. KIM, H. P. PIYASENA, R. J. LONCHARICH, K. N. HOUK, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2137.
- CL01 E. J. COREY, J. O. LINK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1906.
- CL02 E. J. COREY, J. O. LINK, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6275.
- CL03 E. J. COREY, J. O. LINK, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 442.
- CL04 E. J. COREY, D. H. LEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4026.
- CL05 E. J. COREY, T. P. LOH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8966.
- CL06 R. S. E. CONN, A. V. LOVELL, S. KARADY, C. M. WEINSTOCK, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4710.
- CL07 E. J. COREY, J. O. LINK, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3431.
- CL08 E. J. COREY, J. O. LINK, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4141.
- CL09 E. J. COREY, T. P. LOH, T. D. ROPER, M. D. AZIMIOARA, M. C. NOE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8290.
- CL10 E. J. COREY, T. P. LOH, S. SARSHAR, M. AZIMIOARA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6945.
- CL11 E. J. COREY, J. O. LINK, R. K. BAKSHI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7107.
- CL12 E. J. COREY, D. H. LEE, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 1737.
- CM01 F. CHARBONNIER, A. MOYANO, A. E. GREENE, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2303.
- CM02 M. CINQUINI, A. MANFREDI, M. MOLINARI, A. RESTELLI, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4929.
- CM03 J. M. CHONG, E. K. MAR, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 893.
- CM04 E. J. COREY, Y. MATSUMURA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6289.
- CM05 R. C. CORCORAN, J. MA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8973.
- CM06 T. CHIBA, A. MIYASHITA, H. NOHIRA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4745.

- CN01 T. H. CHAN, K. T. NWE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6107.
- CP01 S. CARDANI, G. POLI, C. SCOLASTICO, R. VILLA, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5929.
- CP02 T. H. CHAN, P. PELLON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8737.
- CP03 J. L. CHARLTON, V. C. PHAM, J. P. PETE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6073.
- CP04 G. CONSIGLIO, O. PICCOLO, L. RONCETTI, F. MORANDINI, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 2043.
- CR01 T. K. CHAKRABORTY, G. V. REDDY, K. A. HUSSAIN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7597.
- CR02 E. J. COREY, K. S. RAO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4623.
- CS01 J. CASTRO, H. SORENSEN, A. RIERA, A. MOYANO, M. A. PERICAS, A. E. GREENE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 9388.
- CS02 G. M. COPPOLA, H. F. SCHUSTER, *Asymmetric Synthesis : Construction of Chiral Molecules Using Aminoacids*, Wiley, New York, 1987.
- CS03 C. S. CHEN, C. J. SIH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **28**, 711 ; *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1989, **19**, 63.
- CS04 P. J. COX, N. S. SIMPKINS, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1.
- CS05 F. A. CAREY, R. J. SUNDBERG, *Advanced Organic Chemistry 3^e édition*, Plenum Press, New York, 1991, part. B, a) chap. 8 ; b) chap. 5 ; c) chap. 6 ; d) chap. 9 ; e) chap. 1 ; f) chap. 10 ; g) Part. A chap. 11 ; h) Part. A chap. 2.
- CS06 E. J. COREY, S. SARSHAR, J. BORDNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7938.
- CS07 F. A. CAREY, R. J. SUNDBERG, *Advanced Organic Chemistry 3^e édition*, Plenum Press, New York, 1991, part A, chap. 3 et 4.
- CW01 T. H. CHAN, D. WANG, *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 3041.
- CW02 T. H. CHAN, D. WANG, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 995.
- CY01 E. J. COREY, C. M. YU, S. S. KIM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 5495.
- CY02 E. J. COREY, C. M. YU, D. H. LEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 878.
- D01 S. G. DAVIES, *Aldrichimica Acta*, 1990, **23**, 31.
- D02 S. G. DAVIES, *J. Organomet. Chem.*, 1990, **400**, 223.
- D03 M. P. DOYLE, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 1991, **110**, 305.
- D04 H. DANDA, *Synlett*, 1991, 263.
- D05 H. M. L. DAVIES, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 4.8.
- DA01 S. E. DENMARK, J. J. ARES, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 4432.

- DA02 S. E. DENMARK, N. G. ALMSTEAD, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6485 et 6458.
- DA03 S. E. DENMARK, N. G. ALMSTEAD, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5565.
- DA04 R. DHARANIPRAGADA, A. ARLACON, V. J. HRUBY, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1991, **23**, 396.
- DB01 R. DEVANT, M. BRAUN, *Chem. Ber.*, 1986, **119**, 2191.
- DB02 D. A. DICKMAN, M. BOES, A. I. MEYERS, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 52.
- DB03 Y. A. DEMBELE, C. BELAUD, J. VILLIERAS, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 511.
- DC01 H. M. L. DAVIES, W. R. CANTRELL, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6509.
- DC02 S. E. DENMARK, N. CHATANI, S. V. PANSARE, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 2191.
- DC03 F. A. DAVIS, B. C. CHEN, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 919.
- DC04 S. E. DENMARK, C. T. CHEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10674.
- DD01 S. E. DENMARK, R. L. DOROW, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5926.
- DD02 L. DUHAMEL, P. DUHAMEL, J. C. LAUNAY, J. C. PLAQUEVENT, *Bull. Soc. Chim. France*, 1984, 421.
- DD03 W. DAMM, J. DICKHAUT, F. WETTERICH, B. GIESE, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 431.
- DE01 S. E. DENMARK, J. P. EDWARDS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6974.
- DE02 S. E. DENMARK, J. P. EDWARDS, *Synlett*, 1992, 229.
- DE03 M. P. DOYLE, M. Y. EISMONT, D. E. BERGBREITER, H. N. GRAY, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6103.
- DG01 S. G. DAVIES, C. L. GOODFELLOW, K. H. SUTTON, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1303.
- DH01 H. DANDA, M. M. HANSEN, C. H. HEATHCOCK, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 173.
- DH02 F. A. DAVIS, W. HAN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1153.
- DH03 R. O. DUTHALER, A. HAFNER, M. RIEDIKER, *Pure and Appl. Chem.*, 1990, **62**, 631.
- DH04 R. O. DUTHALER, P. HEROLD, S. WYLER-HELPER, M. RIEDIKER, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 659.
- DH05 R. O. DUTHALER, A. HAFNER, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 807.
- DK01 F. A. DAVIS, A. KUMAR, B. C. CHEN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1143.
- DK02 T. DURST, K. KOH, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6799.
- DL01 E. DIDIER, B. LOUBINOX, G. M. RAMOS-TOMBO, G. RIHS, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 4941.
- DL02 S. DAVID, A. LUBINEAU, A. THIEFFRY, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 299.

- DM01 R. DEVANT, U. MAHLER, M. BRAUN, *Chem. Ber.*, 1988, **121**, 397.
- DM02 S. E. DENMARK, J. E. MARLIN, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 5742.
- DM03 S. G. DAVIES, A. A. MORTLOCK, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4787, 4791 ; *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1001.
- DM04 S. E. DREWES, D. G. S. MALISSAR, G. H. P. ROSS, *Chem. Ber.*, 1991, **124**, 2913.
- DM05 F. DI FURIA, G. MODENA, *Synthesis*, 1984, 325.
- DM06 S. E. DENMARK, L. K. MARBLE, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1984.
- DM07 A. E. DORIGO, K. MOROKUMA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 4635, 6524.
- DO01 M. P. DOYLE, A. VAN OEVEREN, L. J. WESTRUM, M. N. PROTOPOPOVA, T. W. CLAYTON, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8982.
- DP01 S. DAVIES, R. POLYWKA, P. WARNER, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4847.
- DP02 M. P. DOYLE, M. N. PROTOPOPOVA, W. R. WINCHESTER, K. L. DANIEL, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7819.
- DR01 R. M. DEVANT, H. E. RADUNZ, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2307.
- DR02 F. A. DAVIS, R. T. REDDY, R. E. REDDY, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6387.
- DS01 S. E. DENMARK, M. E. SCHNUTE, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6738.
- DS02 S. E. DENMARK, C. B. W. SENANAYAKE, G. D. HO, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4857.
- DS03 F. A. DAVIS, A. C. SHEPPARD, *Tetrahedron*, 1989, **55**, 5703.
- DS04 F. A. DAVIS, A. C. SHEPPARD, B. C. CHEN, M. S. HAQUE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6679.
- DS05 H. M. L. DAVIES, N. J. SHUBY, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6935.
- DT01 F. A. DAVIS, R. THIMMA REDDY, W. HAN, P. J. CARROLL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1428.
- DT02 F. A. DAVIS, R. THIMMA REDDY, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2599.
- DW01 S. E. DENMARK, T. WEBER, D. W. PIOTROWSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 2224.
- DW02 F. A. DAVIS, M. C. WEISMILLER, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3715.
- DW03 F. A. DAVIS, M. C. WEISMILLER, C. K. MURPHY, R. T. REDDY, B. C. CHEN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7274.
- E01 E. L. ELIEL, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 125 et réf. citées.
- E02 D. A. EVANS, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 1 et réf. citées.
- E03 D. ENDERS, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 275 et réf. citées.

- E04 E. L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, New York, 1962.
- EB01 D. A. EVANS, M. T. BILODEAU, T. C. SOMMERS, J. CLARDY, D. CHERRY, Y. KATO, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5750.
- EB02 D. A. EVANS, T. C. BRITTON, R. L. DOROW, J. F. DELLARIA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6395.
- EB03 D. A. EVANS, T. C. BRITTON, J. A. ELLMAN, R. L. DOROW, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4011.
- EC01 D. A. EVANS, K. T. CHAPMAN, J. BISAHA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1238.
- EC02 E. T. EVERHART, J. C. CRAIG, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 1701.
- EC03 D. A. EVANS, J. S. CLARK, R. METTERNICH, V. J. NOVACK, G. S. SHEPPARD, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 866.
- EC04 D. A. EVANS, K. T. CHAPMAN, D. T. HUNG, A. T. KAWAGUCHI, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **11**, 1184.
- ED01 D. ENDERS, H. DYKER, G. RAABE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 618.
- ED02 D. ENDERS, H. DYKER, G. RAABE, J. RUNSINK, *Synlett*, 1992, 901.
- EE01 D. A. EVANS, D. A. EVARD, S. D. RYCHNOVSKY, T. FRUH, W. G. WHITTINGHAM, K. M. DE VRIES, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1189.
- EF01 D. A. EVANS, M. M. FAUL, L. COLOMBO, J. J. BISAHA, J. CLARDY, D. CHERRY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5977.
- EF02 E. L. ELIEL, S. V. FRYE, E. R. HORTELANO, X. CHEN, X. BAI, *Pure and Appl. Chem.*, 1991, **63**, 1591.
- EG01 D. ENDERS, P. GERDES, M. KIPPARDT, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 179.
- EG02 I. ERDELMEIER, H. J. GAIS, H. J. LINDNER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, **25**, 935.
- EG03 I. ERDELMEIER, H. J. GAIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 1125.
- EG04 D. A. EVANS, J. R. GAGE, J. L. LEIGHTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9434.
- EH01 E. L. ELIEL, X. C. HE, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2114; *Tetrahedron*, 1987, **43**, 4979.
- EH02 J. E. EKSTEROWICZ, K. N. HOUK, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 427.
- EI01 M. ENOMOTO, Y. ITO, T. KATSUKI, M. YAMAGUCHI, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 1343.
- EK01 D. A. EVANS, S. W. KALDOR, T. K. JONES, J. CLARDY, T. J. STOUT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7001.
- EK02 D. ENDERS, W. KARL, *Synlett*, 1992, 895.

- EL01 M. EL HADRAMI, J. P. LAVERGNE, P. VIALLEFONT, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3985.
- EL02 T. A. ENGLER, M. A. LETAVIC, F. TAKUSAGAWA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6731.
- EL03 T. A. ENGLER, M. A. LETAVIC, J. P. REDDY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5068.
- EM01 D. A. EVANS, L. R. MC GEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2876.
- EM02 P. EMERT, I. MEYER, C. STUCKI, J. SCHNEEBELI, J. P. OBRECHT, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1265.
- EM03 D. ENDERS, S. MULLER, A. S. DEMIR, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6437.
- EM04 D. ENDERS, D. MANNES, G. RAABE, *Synlett*, 1992, 837.
- EM05 D. ENDERS, O. MEYER, G. RAABE, *Synthesis*, 1992, 1242.
- EN01 D. A. EVANS, J. V. NELSON, T. R. TABER, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1982, **13**, 1.
- EP01 D. A. EVANS, R. P. POLNIASZEK, K. M. DE VRIES, D. E. GUINN, D. J. MATHRE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7613.
- ER01 D. A. EVANS, D. L. RIEGER, M. T. BILODEAU, F. URPI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 1047.
- ES01 D. ENDERS, H. SCHUBERT, C. NUBLING, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, **25**, 1109.
- ES02 D. A. EVANS, E. B. SJOGREN, A. E. WEBER, R. E. CONN, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 39.
- ES03 D. ENDERS, H. J. SCHERER, G. RAABE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1664.
- ES04 D. A. EVANS, E. B. SJOGREN, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 3783.
- EU01 D. A. EVANS, F. URPI, T. C. SOMERS, J. S. CLARK, M. T. BILODEAU, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8215.
- EW01 D. A. EVANS, A. E. WEBER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7151.
- EW02 D. A. EVANS, K. A. WOERPEL, M. J. SCOTT, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 430.
- EZ01 D. ENDERS, A. ZAMPONI, G. RAABE, *Synlett*, 1992, 897.
- F01 M. FRANCK-NEUMANN, *Organometallics in Organic Synthesis*, A. de Meijere, H. Tom Dieck, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1987, 247.
- F02 A. FURSTNER, *Synthesis*, 1989, 571.
- F03 A. FADEL, *Synlett*, 1922, 48.
- F04 I. FLEMING, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, 1976.

- FA01 M. FRANCK-NEUMANN, A. ABDALI, P. J. COLSON, M. SEDRATI, *Synlett*, 1991, 331.
- FB01 J. M. J. FRECHET, E. BALD, P. LECAVALIER, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3462.
- FB02 M. FRANCK-NEUMANN, C. BRISWALTER, P. CHEMLA, D. MARTINA, *Synlett*, 1990, 637.
- FC01 M. FRANCK-NEUMANN, P. CHEMLA, D. MARTINA, *Synlett*, 1990, 641.
- FC02 M. FRANCK-NEUMANN, P. J. COLSON, *Synlett*, 1991, 891.
- FC03 M. FRANCK-NEUMANN, P. J. COLSON, P. GEOFFROY, K. M. TABA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1903.
- FD01 I. FLEMING, J. DUNOGUES, R. SMITHERS, *Org. Reactions*, 1989, **37**, 57.
- FE01 S. V. FRYE, E. L. ELIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **108**, 484.
- FG01 C. FEHR, J. GALINDO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 6909.
- FH01 T. FUJISAWA, R. HAYAKAWA, M. SHIMIZU, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7903.
- FI01 K. FURUTA, K. IWANAGA, H. YAMAMOTO, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 76.
- FI02 M. FUJITA, M. ISHIDA, K. MANAKO, K. SATO, K. OGURA, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 645.
- FI03 M. FUJITA, H. ISHIZUKA, K. OGURA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **44**, 6355.
- FK01 H. FELBER, G. KRESZE, H. BRAUN, A. VASELLA, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5381 ; *Helv. Chim. Acta*, 1986, **69**, 1137.
- FK02 K. FURUTA, A. KANEMATSU, H. YAMAMOTO, S. TAKAOKA, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7231.
- FK03 I. FERNANDEZ, N. KHIAR, J. M. LLERA, F. ALCUDIA, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6789.
- FK04 G. FRENKING, K. F. KÖHLER, M. T. REETZ, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 8991, 9005.
- FM01 M. FRANCK-NEUMANN, D. MARTINA, M. P. HEITZ, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6679.
- FM02 K. FURUTA, M. MOURI, H. YAMAMOTO, *Synlett*, 1991, 561.
- FM03 K. FURUTA, T. MARUYAMA, H. YAMAMOTO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 1041.
- FM04 K. FURUTA, T. MARUYAMA, H. YAMAMOTO, *Synlett*, 1991, 439.
- FN01 K. FUJI, M. NODE, F. TANAKA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6553.
- FN02 K. FUJI, M. NODE, *Synlett*, 1991, 603.
- FN03 K. FUJI, M. NODE, Y. NANIWA, T. KAWABATA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3175.
- FS01 C. FANG, H. SUEMUNE, K. SAKAI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4751.

- FS02 M. G. FINN, K. B. SHARPLESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 113.
- FS03 M. G. FINN, K. B. SHARPLESS, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1985, **5**, 247.
- FS04 A. FADEL, J. SALAÜN, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6257.
- FS05 R. FITZI, D. SEEBACH, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5277.
- FT01 K. FUJI, K. TANAKA, M. MIZUCHI, S. HOSOI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7277.
- FT02 K. FUJI, F. TANAKA, M. NODE, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7281.
- FT03 K. FUJI, K. TANAKA, H. MIYAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4021.
- FU01 T. FUJISAWA, Y. UKAJI, T. NORO, K. DATE, M. SHIMIZU, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7563.
- FU02 T. FUJISAWA, Y. UKAJI, T. NORO, K. DATE, M. SHIMIZU, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5629.
- FY01 H. FUJIOKA, T. YAMANAKA, N. MATSUNAGA, M. FUJI, Y. KITA, *Synlett*, 1992, 35.
- G01 R. GREE, *Synthesis*, 1989, 341.
- G03 C. GENNARI, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 2.4.
- G04 S. A. GODLESKI, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 3.3.
- G05 A. GONZALEZ, *Synth. Comm.*, 1991, **21**, 1353.
- G06 J. M. GOODMAN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7219.
- GB01 C. GENNARI, A. BERNARDI, L. COLOMBO, C. SCOLASTICO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 5812.
- GB02 A. GIGOU, J. P. BEAUCOURT, J. P. LELLOUCHE, R. GREE, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 635.
- GB03 H. J. GAIS, G. BÜLOW, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 461.
- GB04 H. J. GAIS, G. BÜLOW, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 465.
- GB05 L. GHOSEZ, S. BOGDAN, M. CERESIAT, C. FRYDRYCH, J. MARCHAND-BRYNAERT, M. M. PORTUGUEZ, I. HUBER, *Pure and Appl. Chem.*, 1987, **59**, 393.
- GC01 A. E. GREENE, F. CHARBONNIER, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5525.
- GC02 C. GENNARI, L. COLOMBO, G. BERTOLINI, G. SCHIMPERNA, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2754.
- GC03 A. E. GREENE, F. CHARBONNIER, M. J. LUCHE, A. MOYANO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 4752.
- GD01 V. GOUVERNEUR, G. DIVE, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1173.

- GD02 B. GIESE, W. DAMM, J. DICKHAUT, F. WETTERICH, S. SUN, D. P. CURRAN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6097.
- GE01 J. R. GAGE, D. A. EVANS, *Org. Synth.*, 1989, **68**, 77.
- GE02 J. R. GAGE, D. A. EVANS, *Org. Synth.*, 1989, **68**, 83.
- GG01 E. L. GAIDAROVA, G. V. GRISHINA, *Synlett*, 1992, 89.
- GG02 V. GOUVERNEUR, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 363 ; *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5349.
- GG03 C. GENICOT, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7357.
- GH01 D. S. GRIERSON, H. P. HUSSON, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 6, chap. 4.7.
- GK01 J. GARCIA, B. M. KIM, S. MASAMUNE, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4831.
- GK02 J. P. GENET, N. KOPOLA, S. JUGE, J. RUIZ-MONTES, O. A. C. ANTUNES, S. TANIER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3133.
- GK03 J. M. GOODMAN, S. D. KAHN, I. PATERSON, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3295.
- GL01 J. L. GARCIA RUANO, A. LORENTE, J. H. RODRIGUEZ, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5637.
- GL02 R. C. GUPTA, D. S. LARSEN, R. J. STOODLEY, A. M. Z. SLAWIN, D. J. WILLIAMS, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1989, 739.
- GM01 C. GENNARI, F. MOLINARI, P. G. COZZI, A. OLIVA, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5163.
- GM02 R. GOSMINI, P. MANGENEY, A. ALEXAKIS, M. COMMERCON, J. F. NORMANT, *Synlett*, 1991, 111.
- GM03 G. I. GEORG, P. M. MASHAVA, E. AKGUN, M. W. MILSTEAD, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3151.
- GM04 L. GOTTLIEB, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5659.
- GM05 C. M. GASPARSKI, M. J. MILLER, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5367.
- GM06 Q. GAO, T. MARUYAMA, M. MOURI, H. YAMAMOTO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1951.
- GM07 L. GHOSEZ, J. MARCHAND-BRYNAERT, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 2.2.
- GP01 J. P. GENET, C. PINEL, S. MALLART, S. JUGE, S. THORIMBERT, J. A. LAFFITTE, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 555.
- GP02 B. W. GUNG, A. J. PEAT, B. M. SNOOK, D. T. SMITH, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 453.
- GP03 S. GLADIALI, L. PINNA, G. DELOGU, E. GRAF, H. BRUNNER, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 937.
- GP04 J. L. GRAS, A. PONCET, R. NOUGUIER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3323.

- GP05 J. M. GOODMAN, I. PATERSON, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7223.
- GR01 R. E. GAWLEY, K. REIN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 3, chap. 1.2.
- GR02 R. C. GUPTA, C. M. RAYNOR, A. M. Z. SLAWIN, D. J. WILLIAMS, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1988, 1773.
- GS01 B. W. GUNG, D. T. SMITH, M. A. WOLF, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 13.
- GS02 U. GROTH, U. SCHÖLLKOPF, T. TILLER, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 2835.
- GT01 C. GLUCHOWSKI, T. TINER-HARDING, J. K. SMITH, D. E. BERGBREITER, M. NEWCOMB, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 2650.
- GV01 C. GENNARI, S. VIETH, A. COMOTTI, A. VULPETTI, J. M. GOODMAN, I. PATERSON, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 4439.
- H01 C. H. HEATHCOCK, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 111 et réf. citées.
- H02 S. HANESSIAN, *Total Synthesis of Natural Products : The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York, 1983.
- H03 R. K. HILL, in *Asymmetric Synthesis* J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 502.
- H04 C. H. HEATHCOCK, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.6.
- H05 R. W. HOFFMANN, *Pure and Appl. Chem.*, 1988, **60**, 123.
- H06 R. W. HOFFMANN, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1841.
- H07 A. H. HAINES, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 7, chap. 3.3.
- H08 R. K. HILL, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 7.1.
- HA01 R. O. HUTCHINS, A. ABDEL-MAGID, Y. P. STERCHO, A. WAMBSGANS, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 704.
- HB01 B. HEISER, E. A. BROGER, Y. CRAMERI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 51.
- HB02 D. H. HUA, S. N. BHARATHI, J. A. K. PANANGADAN, A. TSUJIMOTO, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6998.
- HB03 S. HANESSIAN, S. BEAUDOIN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7655.
- HB04 S. HANESSIAN, Y. BENNANI, D. DELORME, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6461.
- HB05 S. HANESSIAN, Y. BENNANI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6465.
- HC01 Y. S. HON, F. L. CHEN, Y. P. HUANG, T. J. LU, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 879.
- HC02 G. HAVIARI, J. P. CELERIER, H. PETIT, G. LHOMMET, D. GARDETTE, J. C. GRAMAIN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4311.

- HD01 A. HAFNER, R. O. DUTHALER, R. MARTI, G. RIHS, P. ROTHE-STREIT, F. SCHWARZENBACH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2321.
- HD02 R. W. HOFFMANN, K. DITRICH, G. KOSTER, R. STURMER, *Chem. Ber.*, 1989, **122**, 1783.
- HD03 R. W. HOFFMANN, S. DRESELY, *Chem. Ber.*, 1989, **122**, 903.
- HD04 R. W. HOFFMANN, S. DRESELY, J. W. LANZ, *Chem. Ber.*, 1988, **121**, 1501.
- HD05 R. W. HOFFMANN, S. DRESELY, *Synthesis*, 1988, 103.
- HG01 T. W. HART, D. GUILLOCHON, G. PERRIER, B. W. SHARP, M. P. TOFT, B. VACHER, R. J. A. WALSH, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7211.
- HH01 H. HARTMANN, A. F. A. HADY, K. SARTOR, J. WEETMAN, G. HELMCHEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, **24**, 112 et 1987, **26**, 1143.
- HH02 K. HAYASHI, Y. HAMADA, T. SHIOIRI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7287.
- HH03 A. HATAYAMA, N. HOSOYA, R. IRIE, Y. ITO, T. KATSUKI, *Synlett*, 1992, 407.
- HH04 D. J. HART, D. C. HA, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1447.
- HH05 D. HOPPE, F. HINTZE, P. TEBBEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 1422.
- HI01 G. HELMCHEN, K. IHRIG, H. SCHINDLER, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 183.
- HI02 L. S. HEGEDUS, R. IMWINKELRIED, M. ALARID-SARGENT, D. DVORAK, Y. SATOH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1109.
- HK01 T. HANAMOTO, T. KATSUKI, M. YAMAGUCHI, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 2463.
- HK02 N. Z. HUANG, V. J. KALISH, M. J. MILLER, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 8067.
- HK03 M. HAYASHI, T. KANEKO, N. OGUNI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 25.
- HK04 G. HELMCHEN, A. KROTZ, K. T. GANZ, D. HANSEN, *Synlett*, 1991, 257.
- HK05 T. HIYAMA, T. KUSUMOTO, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 8, chap. 3.12.
- HK06 A. HOREAU, H. B. KAGAN, J. P. VIGNERON, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968, 3795.
- HL01 C. L. HSIAO, L. LIU, M. J. MILLER, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2201.
- HL02 J. M. HAWKINS, S. LOREN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7794.
- HL03 R. W. HOFFMANN, B. LANDMANN, *Chem. Ber.*, 1986, **119**, 2013.
- HL04 L. S. HEGEDUS, E. LASTRA, Y. NARUKAWA, D. C. SNUSTAD, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2991.
- HL05 K. N. HOUK, Y. LI, J. D. EVANSECK, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 682 et réf. citées.

- HM01 D. P. G. HAMON, R. A. MASSY-WESTROPP, P. RAZZINO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 722.
- HM02 T. HAYASHI, Y. MATSUMOTO, Y. ITO, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 601.
- HM03 K. HARADA, T. MUNEGUMI, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 8, chap. 1.6.
- HM04 D. P. G. HAMON, R. A. MASSY-WESTROPP, P. RAZZINO, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5163.
- HM05 M. HAYASHI, T. MATSUDA, N. OGUNI, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1990, 1364 ; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1992, 3135.
- HM06 T. HASHIYAMA, K. MORIKAWA, K. B. SHARPLESS, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5067.
- HM07 L. S. HEGEDUS, J. MONTGOMERY, Y. NARUKAWA, D. C. SNUSTAD, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5784.
- HN01 Y. HAYASHI, S. NIIHATA, K. NARASAKA, *Chem. Lett.*, 1990, 2091.
- HN02 T. HARADA, H. NAKAJIMA, T. OHNISHI, M. TAKEUCHI, A. OKU, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 720.
- HN03 R. W. HOFFMANN, G. NIEL, A. SCHLAPBACH, *Pure and Appl. Chem.*, 1990, **62**, 1993.
- HP01 K. N. HOUK, M. N. PADDON-ROW, N. G. RONDAN, Y. D. WU, F. K. BROWN, D. C. SPELLMEYER, J. T. MATZ, Y. LI, R. J. LONCHARICH, *Science*, 1986, **231**, 1108.
- HR01 D. P. G. HAMON, P. RAZZINO, R. MASSY-WESTROPP, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 332.
- HS01 R. W. HOFFMANN, A. SCHLAPBACH, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1959.
- HS02 R. W. HOFFMANN, A. SCHLAPBACH, *Liebigs Ann.*, 1991, 1203.
- HS03 S. HATAKEYAMA, K. SUGAWARA, M. KAWAMURA, S. TAKANO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4509.
- HS04 S. HATAKEYAMA, K. SUGAWARA, S. TAKANO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 1533.
- HT01 F. M. HAUSER, R. A. TOMMASI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5758.
- HT02 A. B. HOLMES, A. B. TABOR, R. BAKER, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 3301.
- HT03 K. E. HARDING, T. H. TINER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 1.9.
- HT04 Y. HIRAI, T. TERADA, T. YAMAZAKI, T. MOMOSE, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1992, 509.
- HU01 T. HAYASHI, Y. UOZIMI, A. YAMAZAKI, M. SAWAMURA, H. HAMASHINA, Y. ITO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2799.

- HU02 K. HIROI, M. UMEMURA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3343.
- HU03 K. HIROI, M. UMEMURA, A. FUJISAWA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7161.
- HY01 K. HATTORI, H. YAMAMOTO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3264.
- HY02 T. HAYASHI, A. YAMAMOTO, Y. ITO, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 99.
- HY03 T. HAYASHI, A. YAMAMOTO, Y. ITO, E. NISHIOKA, H. MIURA, K. YANAGI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 6301.
- HZ01 D. HOPPE, O. ZSCHAGE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 69.
- I01 Y. INOUE, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 741.
- IH01 M. ISOBE, Y. HIROSE, K. SHIMOKAWA, T. NISHIKAWA, T. GOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5499.
- IH02 K. ISHIHARA, N. HANAKI, H. YAMAMOTO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7074.
- IH03 N. IRAKO, Y. HAMADA, T. SHIOIRI, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 7251.
- II01 R. IRIE, Y. ITO, T. KATSUKI, *Synlett*, 1991, 265.
- IK01 T. IMANASHI, T. KURUMADA, N. MAEZAKI, K. SUGIYAMA, C. IWATA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 1409.
- IK02 K. ITO, Y. KIMURA, H. OKAMURA, T. KATSUKI, *Synlett*, 1992, 573.
- IK03 Y. ISEKI, M. KUDO, A. MORI, S. INOUE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6329.
- IM01 K. ISHIHARA, A. MORI, I. ARAI, H. YAMAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 983.
- IN01 S. ITSUNO, M. NAKANO, K. MIYAZAKI, M. MASUDA, K. ITO, A. HIRAO, S. NAKAHAMA, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1985, 2039.
- IN02 R. IRIE, K. NODA, Y. ITO, N. MATSUMOTO, K. KATSUKI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 481.
- IO01 Y. INOUE, J. ODA, N. BABA, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 92.
- IS01 Y. ITO, A. SASAKI, K. TAMOTO, M. SUNAGAWA, S. TERASHIMA, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 2801.
- IS02 S. ITSUNO, Y. SAKURAI, K. SHIMIZU, K. ITO, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 1859.
- IS03 K. INOBUCHI, S. SAKURABA, K. ACHIWA, *Synlett*, 1992, 169.
- IS04 N. IWASAWA, J. SUGIMORI, Y. KAWASE, K. NARASAKA, *Chem. Lett.*, 1989, 1947.
- IT01 M. IHARA, T. TAKAHASHI, N. TANIGUCHI, K. YASUI, K. FUKUMOTO, T. KAMETANI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1989, 897.
- IT02 T. IMAI, T. TAMURA, A. YAMAMURO, T. SATO, T. A. WOLLMANN, R. M. KENNEDY, S. MASAMUNE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 7402.

- IT03 M. IHARA, M. TAKAHASHI, N. TANIGUCHI, K. YASUI, H. NIITSUMA, K. FUKUMOTO, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 525.
- IU01 S. IKEGAMI, H. UCHIYAMA, T. HAYAMA, T. KATSUKI, M. YAMAGUCHI, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5333.
- J01 J. B. JONES, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 3351.
- J02 C. R. JOHNSON, *Aldrichimica Acta*, 1985, **18**, 3.
- J03 H. JENDRALLA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3671.
- JB01 J. DE JONG, F. VAN BOLHUIS, B. FERINGA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1247.
- JB02 P. K. JADHAV, K. S. BHAT, P. T. PERUMAL, H. C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 432.
- JB03 C. R. JOHNSON, M. R. BARBACHYN, N. A. MEANWELL, C. J. STARK, J. R. ZELLER, *Phosphorus and Sulfur*, 1985, **24**, 151.
- JF01 J. JACQUES, C. FOUQUEY, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 1.
- JF02 J. F. G. A. JANSEN, B. L. FERINGA, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4168.
- JF03 J. F. G. A. JANSEN, B. L. FERINGA, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 581.
- JF04 W. S. JOHNSON, B. FREI, A. S. GOPALAN, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 1513.
- JJ01 J. C. DE JONG, J. F. G. A. JANSEN, B. L. FERINGA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3047.
- JM01 H. JOSIEN, A. MARTIN, G. CHASSAING, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6547.
- JM02 T. K. JONES, J. J. MOHAN, L. C. XAVIER, T. J. BLACKLOCK, D. J. MATHRE, P. SOHAR, E. T. TURNER-JONES, R. A. REAMER, F. E. ROBERTS, E. J. J. GRABOWSKI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 763.
- JQ01 E. JUARISTI, D. QUINTANA, B. LAMATSCH, D. SEEBACH, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2553.
- JS01 R. A. JOHNSON, K. B. SHARPLESS, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 7, chap. 3.2.
- JS02 R. A. JOHNSON, K. B. SHARPLESS, à paraître.
- JS03 K. S. JEONG, P. SJO, K. B. SHARPLESS, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3833.
- JS04 N. N. JOSHI, M. SREBNIK, H. C. BROWN, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5551.
- JV01 M. E. JUNG, W. D. VACCARO, K. R. BUSZEK, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1893.
- JZ01 E. N. JACOBSEN, W. ZHANG, A. R. MUCI, J. R. ECKER, L. DENG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7063.
- K01 A. M. KLIBANOV, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 114.
- K02 H. B. KAGAN, *Bull. Soc. Chim. France*, 1988, 846.

- K03 R. M. KELLOG, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 8, chap. 1.3.
- KA01 N. KATAGIRI, H. AKATSUKA, C. KANEKO, A. SERA, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5397.
- KA02 T. R. KELLY, A. ARVANITIS, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 39.
- KB01 S. T. KERRICK, P. BEAK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9708.
- KB02 D. KAUFMANN, R. BOESE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 545.
- KB03 B. KRUSE, R. BRÜCKNER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4425.
- KC01 B. H. KIM, D. P. CURRAN, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 293.
- KF01 Y. KAWANAMI, I. FUJITA, S. OGAWA, T. KATSUKI, *Chem. Lett.*, 1989, 2063.
- KF02 H. B. KAGAN, J. C. FIAUD, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1988, **18**, 249.
- KF03 H. B. KAGAN, J. C. FIAUD, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1978, **10**, 175.
- KF04 S. KOBAYASHI, M. FURUYA, A. OHTSUBO, T. MUKAIYAMA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 635.
- KF05 S. KOBAYASHI, Y. FUJISHITA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1990, 1455.
- KF06 G. J. KARABATSOS, D. J. FENOGLIO, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1970, **5**, 167.
- KG01 A. KETTER, G. GLAHS, R. HERRMANN, *J. Chem. Research (S)*, 1990, 278.
- KH01 N. KOMATSU, Y. NISHIBAYASHI, T. SUGITA, S. UEMURA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5391.
- KH02 S. KANEMASA, T. HAYASHI, J. TANAKA, H. YAMAMOTO, T. SAKURAI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4473.
- KI01 Y. KAWANAMI, Y. ITO, T. KITAGAWA, Y. TANIGUCHI, T. KATSUKA, M. YAMAGUCHI, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 857.
- KK01 Y. KAWANAMI, K. KATAYAMA, *Chem. Lett.*, 1990, 1749.
- KK02 Y. KAWANAMI, T. KATSUKI, M. YAMAGUCHI, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1987, **60**, 4190.
- KK03 S. KYIOOKA, Y. KANEKO, M. KOMURA, H. MATSUO, M. NAKANO, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2276.
- KK04 M. KABAT, J. KIEGEL, N. COHEN, K. TOTH, P. M. WOVKULICH, M. R. USKOKOVIC, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2343.
- KK05 S. I. KIYOOKA, Y. KANEKO, K. I. KUME, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4927.
- KK06 M. KANAI, K. KOGA, K. TOMIOKA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7193.

- KL01 B. H. KIM, J. Y. LEE, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1359.
- KM01 H. KUNZ, J. MOHR, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1988, 1315.
- KM02 H. KUNZ, B. MULLER, D. SCHANZENBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **26**, 267.
- KM03 S. KOBAYASHI, M. MURAKAMI, T. HARADA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1991, 1341.
- KM04 T. KATSUKI, V. S. MARTIN, *Organic Reactions*.
- KO01 S. KANEMASA, K. ONIMURA, E. WADA, J. TANAKA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1185.
- KO02 S. KANEMASA, K. ONIMURA, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8631.
- KO03 S. KANEMASA, K. ONIMURA, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8645.
- KP01 C. KOUKLOVSKY, A. POUILHES, Y. LANGLOIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6672.
- KP02 H. KUNZ, W. PFRENGLE, K. RUCK, W. SAGER, *Synthesis*, 1991, 1039.
- KP03 R. KOBER, K. PAPADOPOULOS, W. MILTZ, D. ENDERS, W. STEGLICH, H. REUTER, H. PUFF, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1693.
- KR01 H. B. KAGAN, F. REBIERE, *Synlett*, 1990, 643.
- KR02 E. P. KÜNDIG, A. RIPA, G. BERNARDINELLI, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 1071.
- KR03 H. B. KAGAN, O. RIAnt, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1007.
- KS01 K. KATO, H. SUEMUNE, K. SAKAI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 247.
- KS02 B. M. KIM, K. B. SHARPLESS, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3003.
- KS03 K. KIMURA, E. SUGIYAMA, T. ISHIZUKA, T. KUNIEDA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3147.
- KS04 S. KOBAYASHI, Y. FUJISHITA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1989, 2069.
- KS05 T. KARCHER, W. SICKING, J. SAUER, R. SUSTMANN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 8027.
- KT01 S. KANEMASA, A. TATSUKAWA, E. WADA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2875.
- KT02 S. KOBAYASHI, Y. TSUCHIYA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1991, 541.
- KT03 M. KITAMURA, M. TOKUNAGA, T. OHKUMA, R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4163.
- KT04 M. KITAMURA, M. TOKUNAGA, R. NOYORI, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4053.
- KT05 Y. KOBAYASHI, Y. TAKEMOTO, T. KAMISO, H. HARADA, Y. ITO, S. TERASHIMA, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1853.
- KT06 S. A. KING, A. S. THOMPSON, A. O. KING, T. R. VERHOEVEN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6689.

- KT07 M. J. KURTH, S. H. TAHIR, M. M. OLMSTEAD, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2286.
- KU01 S. KOBAYASHI, H. UCHIRO, Y. FUJISHITA, I. SHINA, T. MUKAIYAMA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4247.
- KV01 E. F. KLEINMAN, R. A. VOLKMAN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 4.3.
- KW01 B. M. KIM, S. F. WILLIAMS, S. MASAMUNE, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.7.
- KY01 T. KATSUKI, M. YAMAGUCHI, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5807.
- KY02 S. KANEMASA, Y. YAMAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3633.
- KY03 K. KISHIKAWA, M. YAMAMOTO, S. KOHMOTO, K. YAMADA, *Chem. Lett.*, 1988, 1623.
- L01 R. D. LITTLE, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 3.1.
- L02 B. B. LOHRAY, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1317.
- LB01 A. LOUPY, G. BRAM, J. SANSOULET, *New J. Chem.*, 1992, **16**, 233.
- LB02 J. P. LYSSIKATOS, M. D. BEDNARSKI, *Synlett*, 1990, 230.
- LB03 B. B. LOHRAY, V. BHUSHAN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 729.
- LC01 R. LOPEZ, J. C. CARRETERO, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 93.
- LC02 R. D. LARSEN, E. G. CORLEY, P. DAVIS, P. J. REIDER, E. J. J. GRABOWSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 7650.
- LC03 K. B. LIPKOWITZ, M. W. CAVANAUGH, B. BAKER, M. J. O'DONNELL, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5181.
- LC04 S. LAMOTHE, T. H. CHAN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1847.
- LE01 J. E. LYNCH, E. L. ELIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 2943.
- LF01 H. LUBBEN, B. L. FERINGA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 775 et réf. citées.
- LF02 B. DE LANGE, B. L. FERINGA, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **29**, 5317.
- LG01 H. LAMY-SCHELKENS, L. GHOSEZ, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5891.
- LG02 M. LAABASSI, R. GREE, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6683.
- LG03 J. P. LELLOUCHE, A. GIGOU-BARBEDETTE, R. GREE, *Bull. Soc. Chim. France*, 1992, 605.
- LK01 S. LASCHAT, H. KUNZ, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5883.
- LK02 W. D. LUBELL, M. KITAMURA, R. NOYORI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 543.

- LL01 T. LE GALL, J. P. LELLOUCHE, L. TOUPET, J. P. BEAUCOURT, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6517.
- LM01 K. A. LUTOMSKI, A. I. MEYERS, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 213 et réf. citées.
- LM02 U. LEUTENEGGER, A. MADIN, A. PFALZ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 60.
- LM03 R. E. LOWENTHAL, S. MASAMUNE, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7373.
- LM04 N. H. LEE, A. R. MUCI, E. N. JACOBSEN, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5055.
- LP01 Y. LI, M. N. PADDON-ROW, K. N. HOUK, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 481.
- LQ01 A. LUBINEAU, Y. QUENEAU, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 1001 ; *Tetrahedron*, 1989, **45**, 6697.
- LS01 D. S. LARSEN, R. J. STOODLEY, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 1339.
- LS02 R. J. LONCHARICH, T. R. SCHWARTZ, K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 14.
- LS03 D. S. LARSEN, R. J. STOODLEY, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1989, 1841.
- LS04 D. S. LARSEN, R. J. STOODLEY, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4711.
- LT01 M. LAABASSI, L. TOUPET, R. GREE, *Bull. Soc. Chim. France*, 1992, 47.
- LU01 U. LEUTENEGGER, G. UMBRICH, C. FAHRNI, P. VON MATT, A. PFALZ, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 2143.
- LW01 G. LINZ, J. WEETMAN, A. F. A. HADY, G. HELMCHEN, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5599.
- LW02 L. S. LIEBESKIND, M. E. WELKER, R. W. FENGL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6328.
- LW03 T. B. K. LEE, G. S. K. WONG, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 872.
- LW04 T. J. LEPAGE, K. B. WIEBERG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 6642.
- M01 M. J. MARTINELLI, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5065.
- M02 M. M. MIDLAND, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1553.
- M03 D. S. MATTESON, *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 294.
- M04 J. A. MARSHALL, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 3, chap. 3.11.
- M05 T. MUKAIYAMA, *Org. Reactions*, 1982, **28**, 203.
- M06 J. D. Morrison Ed., in *Asymmetric Synthesis*, vol. 5, Academic Press, New York, 1985.
- MA01 S. MASAMUNE, S. A. ALI, D. L. SNITMAN, D. S. GARVEY, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 557.
- MA02 T. MUKAIYAMA, H. ASANUMA, I. HACHIYA, T. HARADA, S. KOBAYASHI, *Chem. Lett.*, 1991, 1209.

- MB01 A. I. MEYERS, M. BOES, D. A. DICKMAN, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 60.
- MB02 A. I. MEYERS, D. BERNEY, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 55.
- MB03 A. I. MEYERS, L. E. BURGESS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2294.
- MB04 K. MARUOKA, H. BANNO, H. YAMAMOTO, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 647.
- MC01 A. MOYANO, F. CHARBONNIER, A. E. GREENE, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2919.
- MC02 C. MUKAI, W. J. CHO, I. J. KIM, M. KIDO, M. HANAOKA, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 3007.
- MC03 S. MASAMUNE, W. CHOY, J. S. PETERSEN, L. R. SITA, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, **24**, 1.
- MF01 T. MUKAIYAMA, M. FURUYA, A. OHTSUBO, S. KOBAYASHI, *Chem. Lett.* 1991, 989.
- MF02 F. T. VAN DER MEER, B. L. FERINGA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6695.
- MG01 A. I. MEYERS, J. GUILLES, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2813.
- MG02 A. I. MEYERS, M. A. GONZALEZ, V. STRUZKA, A. AKAHANE, J. GUILLES, J. S. WARMUS, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5501.
- MG03 C. MAIGNAN, A. GUESSOUS, F. ROUESSAC, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 1727.
- MG04 C. MAIGNAN, A. GUESSOUS, F. ROUESSAC, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 2603 ; *Bull. Soc. Chim. France*, 1986, 837.
- MG05 I. MERGELSBERG, D. GALA, D. SHERER, D. DI BENEDETTO, M. TANNER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 161.
- MG06 M. MIDLAND, R. S. GRAHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4294.
- MG07 J. A. MARSHALL, W. Y. GUNG, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 1043.
- MG08 J. A. MARSHALL, W. Y. GUNG, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2183.
- MG09 M. MAJEWSKI, D. M. GLEAVE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3599.
- MH01 T. MUKAIYAMA, H. HAYASHI, T. MIWA, K. NARASAKA, *Chem. Lett.*, 1982, 1637.
- MH02 D. MEAT-JACHET, A. HOREAU, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968, 4571.
- MH03 Y. MATSUMOTO, T. HAYASHI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3387.
- MH04 A. I. MEYERS, T. K. HIGHSMITH, P. T. BUONORA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2960.
- MH05 K. MARUOKA, Y. HOSHINO, T. SHIRASAKA, H. YAMAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 3967.
- MH06 H. MINAMIKAWA, S. HAYAKAWA, T. YAMADA, N. IWASAWA, K. NARASAKA, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1988, **61**, 4379.

- MI01 T. MUKAIYAMA, A. INUBUSHI, S. SUDA, R. HARA, S. KOBAYASHI, *Chem. Lett.*, 1990, 1015.
- MJ01 C. R. McARTHUR, J. L. JIANG, C. C. LEZNOFF, *Canad. J. Chem.*, 1982, **60**, 2894.
- MJ02 D. J. MATHRE, T. K. JONES, L. C. XAVIER, T. J. BLACKLOCK, R. A. REAMER, J. J. MOHAN, E. T. TURNER-JONES, K. HOOGSTEEN, M. W. BAUM, E. J. J. GRABOWSKI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 751.
- MK01 S. H. MASHRAQUI, R. M. KELLOGG, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 2513.
- MK02 M. M. MIDLAND, A. KAZUBSKI, R. E. WOODLING, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1068.
- MK03 S. MASAMUNE, R. M. KENNEDY, J. S. PETERSEN, K. N. HOUK, Y. WU, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 7404.
- MK04 T. MUKAIYAMA, S. KOBAYASHI, H. UCHIRO, I. SHIINA, *Chem. Lett.*, 1990, 129.
- MK05 T. MUKAIYAMA, S. KOBAYASHI, T. SANO, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4653.
- ML01 J. MARTENS, S. LUBBEN, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 1205.
- ML02 J. A. MARSHALL, G. P. LUKE, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 483.
- MM01 A. MILLAR, L. W. MULDER, K. E. MENNEN, C. W. PALMER, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1991, **23**, 173.
- MM02 C. MA, M. J. MILLER, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2577.
- MM03 C. MUKAI, M. MIYAKAWA, A. MIHIRA, M. HANAOKA, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2034.
- MM04 N. MINOWA, T. MUKAIYAMA, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1987, **60**, 3697.
- MM05 K. MASHIMA, Y. MATSUMURA, K. KUSANO, H. KUMOBAYASHI, N. SAYO, Y. HORI, T. ISHIZAKI, S. AKUTAGAWA, H. TAKAYA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 609.
- MM06 J. A. MARSHALL, J. A. MARKWALDER, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4811.
- MM07 A. I. MEYERS, A. MEIER, D. J. RAWSON, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 853.
- MM08 M. MIKOLAJCZYK, W. H. MIDURA, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1515.
- MN01 K. MIKANI, T. NAKAI, *Synthesis*, 1991, 594.
- MN02 M. MURAKATA, M. NAKAJIMA, K. KOGA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1990, 1657.
- MN03 A. MORI, H. NITTA, M. KUDO, S. INOUE, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4333.
- MO01 K. MIYAJI, Y. OHARA, Y. TAKAHASHI, T. TSURADA, K. ARAI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4557.
- MO02 K. MATSUMOTO, H. OHTA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4729.

- MO03 A. MORI, H. OHNO, H. NITTA, K. TANAKA, S. INOUE, *Synlett*, 1991, 563.
- MO04 S. F. MARTIN, C. J. OALMANN, S. LIRAS, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6727.
- MP01 P. VON MATT, A. PFALTZ, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 691.
- MP02 F. MICHELON, A. POUILHES, N. VAN BAC, N. LANGLOIS, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1743.
- MS01 O. MIYATA, T. SHINADA, I. NINOMIYA, T. NAITO, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3519.
- MS02 A. I. MEYERS, M. SHIPMAN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7098.
- MS03 S. MASAMUNE, T. SATO, B. M. KIM, T. A. WOLLMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8279.
- MS04 K. MIKAMI, E. SAWA, M. TERADA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1403.
- MS05 K. MIKAMI, M. SHIMIZU, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1021.
- MS06 A. I. MEYERS, L. SNYDER, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3814.
- MS07 K. MARUOKA, S. SAITO, H. YAMAMOTO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1089.
- MT01 T. MUKAIYAMA, T. TAKASHIMA, M. KUSAKA, T. SHIMPUKU, *Chem. Lett.*, 1990, 1777.
- MT02 K. MIKAMI, M. TERADA, S. NARISAWA, T. NAKAI, *Synlett*, 1992, 255.
- MT03 K. MIKAMI, M. TERADA, E. SAWA, T. NAKAI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6571.
- MT04 K. MIKAMI, M. TERADA, Y. MOTOYAMA, T. NAKAI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 643.
- MT05 K. MIKAMI, M. TERADA, T. NAKAI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3949.
- MT06 J. A. MARSHALL, Y. TANG, *Synlett*, 1992, 653.
- MU01 T. MUKAIYAMA, H. UCHIRO, I. SHIINA, S. KOBAYASHI, *Chem. Lett.*, 1990, 1019.
- MU02 T. MUKAIYAMA, H. UCHIRO, S. KOBAYASHI, *Chem. Lett.*, 1990, 1757.
- MU03 D. MÜLLER, G. UMBRICH, B. WEBER, A. PFALTZ, *Helv. Chim. Acta*, 1991, **74**, 232.
- MW01 K. MINAMI, H. WAKABAYASHI, T. NAKAI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4337.
- MW02 A. G. MYERS, K. L. WIDDOWSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 9672.
- MW03 A. I. MEYERS, J. S. WARMUS, M. A. GONZALEZ, J. GUILLES, A. AKAHANE, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5509.
- MW04 J. A. MARSHALL, X. J. WANG, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3211, 4913.
- MW05 J. A. MARSHALL, G. S. WELMAKER, B. W. GUNG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 647.
- MW06 B. MARSMAN, H. WYNBERG, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 2312.

- MW07 J. A. MARSHALL, X. J. WANG, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2747.
- MW08 H. B. MEKELBURGER, C. WILCOX, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.4.
- MW09 J. A. MARSHALL, G. S. WELMAKER, *Synlett*, 1992, 537.
- MW10 J. A. MARSHALL, X. J. WANG, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3212 ; 1992, **57**, 1242.
- MW11 K. MIKAMI, H. WAKABAYASHI, T. NAKAI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4337.
- MY01 C. MARAZANO, S. YANNIC, Y. GENISSON, M. MEHMANDOUST, B. C. DAS, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1995.
- MY02 A. I. MEYERS, Y. YAMAMOTO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 4278.
- MY03 A. MORI, D. YU, S. INOUE, *Synlett*, 1992, 427.
- MY04 J. A. MARSHALL, D. V. YASHUNSKY, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5493.
- MY05 A. MCKERVEY, T. YE, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 823.
- N01 M. NOGRADI, *Stereoselective Synthesis*, Verlag Chemie, New York, 1986.
- N02 R. NOYORI, *Chem. Soc. Rev.*, 1989, **18**, 187.
- N03 R. NOYORI, *Science*, 1990, **248**, 1194.
- N04 K. NARASAKA, *Synthesis*, 1991, 1.
- N05 W. A. NUGENT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2768.
- NB01 U. NAGEL, A. BUBLEWITZ, *Chem. Ber.*, 1992, **125**, 1061.
- ND01 Y. NAGAO, W. M. DAI, M. OCHIAI, S. TSUKAGOSHI, E. FUJITA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 289.
- ND02 Y. NAGAO, W. M. DAI, M. OCHIAI, M. SHIRO, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 6361.
- ND03 Y. NAGAO, W. M. DAI, M. OCHIAI, S. TSUKAGOSHI, E. FUJITA, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1148.
- NG01 R. NOUGIER, J. L. GRAS, B. GIRAUD, A. VIRGILI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5529 ; *Tetrahedron*, 1992, **48**, 6245.
- NH01 Y. NAGAO, Y. HAGIWARA, T. TOHJO, Y. HASEGAWA, M. OCHIAI, M. SHIRO, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5983.
- NH02 Y. NAGAO, Y. HAGIWARA, T. KUMAGAI, M. OCHIAI, T. INOUE, K. HASHIMOTO, E. FUJITA, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 2393.
- NH03 K. NARASAKA, Y. HAYASHI, H. SHIMADZU, S. NIIHATA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8869.
- NI01 R. NOYORI, T. IKEDA, T. OHKUMA, M. WIDHALM, M. KITAMURA, H. TAKAYA, S. AKUTAGAWA, N. SAYO, T. SAITO, T. TAKETOMI, H. KUMOBAYASHI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 9134.
- NK01 R. NOYORI, M. KITAMURA, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 49.

- NK02 Y. NAGAO, T. KUMAGAI, Y. NAGASE, S. TAMAI, Y. INOUE, M. SHIRO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4232.
- NL01 M. H. NANTZ, D. A. LEE, D. M. BENDER, A. H. ROOHI, *J. Org., Chem.*, 1992, **57**, 6653.
- NM01 K. NARASAKA, T. MIWA, *Chem. Lett.*, 1985, 1217.
- NM02 T. NAKAI, K. MIKANI, *Chem. Rev.*, 1986, **86**, 885.
- NM03 K. NUNN, P. MOSSET, R. GREE, R. W. SAALFRANK, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 1188.
- NN01 M. NISHIZAWA, R. NOYORI, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 8, chap. 1.7.
- NR01 S. NADJI, D. REICHLIN, M. J. KURTH, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6241.
- NR02 U. NAGEL, B. RIEGER, *Organometallics*, 1989, **8**, 1534.
- NS01 R. NOYORI, S. SUGA, K. KAWAI, S. OKADA, M. KITAMURA, N. OGUNI, M. HAYASHI, T. KANEKO, Y. MATSUDA, *J. Organomet. Chem.*, 1990, **382**, 19.
- NS02 S. NIWA, K. SOAI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 2717.
- NT01 M. NERZ-STORMES, E. R. THORNTON, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2489 ; *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 897.
- NT02 R. NOYORI, H. TAKAYA, *Acc. Chem. Research*, 1990, **23**, 345.
- NT03 Y. NARUTA, F. TANI, N. ISHIHARA K. MARUYAMA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6865.
- NV01 C. J. NORTHCOTT, Z. VALENTA, *Canad. J. Chem.*, 1987, **65**, 1917.
- NY01 K. NISHITANI, K. YAMAKAWA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 387.
- NY02 M. NISHIYAMA, S. YAMAGUCHI, M. KONDO, K. ITOH, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4306.
- NY03 H. NITTA, D. YU, M. KUDO, A. MORI, S. INOUE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7969.
- O01 W. OPPOLZER, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1969 et réf. citées.
- O02 W. OPPOLZER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, **23**, 876 et réf. citées.
- O03 O. ORT, *Org. Synth.*, 1987, **65**, 203.
- O04 W. OPPOLZER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 4.1.
- O05 B. T. O'NEILL, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 1, chap. 1.13.
- OB01 W. OPPOLZER, J. BLAGG, I. RODRIGUEZ, E. WALTHER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2767.
- OB02 W. OPPOLZER, J. P. BARRAS, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 1666.

- OB03 W. OPPOLZER, H. BIENAYME, A. GENEVOIS-BORELLA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9660.
- OC01 I. OJIMA, N. CLOS, C. BASTOS, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 6901.
- OC02 Y. OGINO, H. CHEN, E. MANOURY, T. SHIBATA, M. BELLER, D. LÜBBEN, K. B. SHARPLESS, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5761.
- OC03 I. OJIMA, H. J. C. CHEN, X. QIU, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5307.
- OH01 D. OARE, C. H. HEATHCOCK, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1989, **19**, 227 et réf. citées.
- OH02 I. OJIMA, I. HABUS, M. ZHAO, G. I. GEORG, L. R. JAYASINGHE, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1681.
- OH03 D. A. OARE, C. H. HEATHCOCK, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1991, **20**, 87 et réf. citées.
- OH04 I. OJIMA, K. HIRAI, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1985, **5**, 103.
- OH05 T. OISHI, M. HIRAMA, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5834.
- OK01 W. OPPOLZER, A. J. KINGMA, S. K. PILLAI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4893.
- OK02 T. OHKUMA, M. KITAMURA, R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5509.
- OK03 W. OPPOLZER, A. J. KINGMA, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 1337.
- OL01 J. OLLIVIER, J. Y. LEGROS, J. C. FIAUD, A. DE MEIJERE, J. SALAUN, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3135.
- OM01 W. OPPOLZER, R. J. MILLS, M. REGLIER, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 183.
- OM02 W. OPPOLZER, R. MORETTI, S. THOMI, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5603.
- OM03 W. OPPOLZER, R. MORETTI, S. THOMI, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6009.
- OM04 T. OHTA, T. MIYAKE, N. SEIDO, H. KUMOBAYASHI, S. AKUTAGAWA, H. TAKAYA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 635.
- ON01 H. OHNO, H. NITTA, K. TANAKA, A. MORI, S. INOUE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6778.
- OO01 M. OHNO, M. OTSUKA, *Org. Reactions*, 1989, **37**, 1.
- OP01 W. OPPOLZER, G. POLI, C. STARKEMANN, G. BERNARDINELLI, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 3559.
- OP02 M. ORENA, G. PORZI, S. SANDRI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3797.
- OP03 I. OJIMA, Y. H. PARK, C. M. SUN, T. BRIGAUD, M. ZHAO, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5737.
- OR01 F. OUZZANI, M. L. ROUMESTANT, P. VIALLEFONT, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 913.

- OR02 W. OPPOLZER, I. RODRIGUEZ, C. STARKEMANN, E. WALTHER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5019.
- OR03 W. OPPOLZER, R. N. RADINOV, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5777.
- OR04 W. OPPOLZER, R. N. RADINOV, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 170.
- OS01 W. OPPOLZER, C. STARKEMANN, I. RODRIGUEZ, G. BERNARDINELLI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 61.
- OS02 W. OPPOLZER, C. STARKEMANN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2439.
- OT01 W. OPPOLZER, O. TAMURA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 991.
- OT02 S. OTSUKA, K. TANI, *Synthesis*, 1991, 665.
- OT03 K. OGURA, H. TOMORI, M. FUJITA, *Chem. Lett.*, 1991, 1407.
- OT04 T. OHTA, H. TAKAYA, R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7189.
- OT05 W. OPPOLZER, O. TAMURA, J. DEERBERG, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 1965.
- OT06 W. OPPOLZER, O. TAMURA, G. SUNDARABABU, M. SIGNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5900.
- OW01 W. OPPOLZER, M. WILLS, C. STARKEMANN, G. BERNARDINELLI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4117.
- OW02 W. OPPOLZER, M. WILLS, M. J. KELLY, M. SIGNER, J. BLAGG, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5015.
- OW03 M. J. O'DONNELL, S. WU, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 591.
- P01 L. A. PAQUETTE, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1984, **3**, 455 et réf. citées.
- P02 D. PARKER, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 1441.
- P03 G. H. POSNER, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 225 ; *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, S. Patai, Z. Rappoport Ed., Wiley and Sons, Chichester, Royaume-Uni, 1988, 823.
- P04 G. H. POSNER, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 72.
- P05 S. G. PYNE, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 81.
- P06 I. PATERSON, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.8.
- PA01 L. N. PRIDGEN, A. ABDEL-MAGID, I. LANTOS, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5539.
- PA02 M. PAETOW, H. AHRENS, D. HOPPE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5323.
- PB01 R. P. POLNIASZEK, S. E. BELMONT, R. ALVAREZ, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 215.
- PB02 N. A. PORTER, J. D. BRUHNKE, W. X. WU, I. J. ROSENSTEIN, R. A. BREYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7788.

- PB03 P. G. POTVIN, S. BIANCHET, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6629.
- PC01 K. PRASAD, K. M. CHEN, O. REPIC, G. E. HARDTMANN, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 703.
- PC02 W. H. PEARSON, M. C. CHENG, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3746 ; 1987, **52**, 3176.
- PC03 G. H. POSNER, J. C. CARRY, T. E. N. ANJEH, A. N. FRENCH, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7012.
- PD01 D. POTIN, F. DUMAS, J. MADDALUNO, *Synth. Comm.*, 1990, **20**, 2805.
- PD02 R. P. POLNIASZEK, L. W. DILLARD, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 797.
- PD03 S. G. PYNE, B. DIKIC, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1989, 826.
- PD04 P. PITCHEN, E. DUNACH, M. N. DESHMUKH, H. B. KAGAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 8188.
- PD05 M. N. PROTOPOPOVA, M. P. DOYLE, P. MULLER, D. ENE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2755.
- PG01 N. A. PORTER, B. GIESE, D. P. CURRAN, *Acc. Chem. Res.*, 1991, **24**, 296.
- PG02 I. PATERSON, J. M. GOODMAN, M. A. LISTER, R. C. SCHUMANN, C. K. MCCLURE, R. D. NORCROSS, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4663.
- PH01 T. POLL, A. F. A. HADY, R. KARGE, G. LINZ, J. WEETMAN, G. HELMCHEN, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5595.
- PH02 E. R. PARMEE, Y. HONG, O. TEMPKIN, S. MASAMUNE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1729.
- PH03 M. PALUCKI, P. HANSON, E. N. JACOBSEN, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **47**, 7111.
- PK01 W. PFRENGLE, H. KUNZ, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4261.
- PL01 P. PINSARD, J. P. LELLOUCHE, J. P. BEAUCOURT, R. GREE, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1137.
- PL02 P. PINSARD, J. P. LELLOUCHE, J. P. BEAUCOURT, R. GREE, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1141.
- PL03 B. PESCHKE, J. LUSSMANN, M. DYRBUSCH, D. HOPPE, *Chem. Ber.*, 1992, **125**, 1421.
- PN01 P. C. BULMAN PAGE, E. S. NAMWINDWA, S. S. KLAIR, D. WESTWOOD, *Synlett*, 1990, 457 ; 1991, 80.
- PP01 A. PASQUARELLO, G. POLI, C. SCOLASTICO, *Synlett*, 1992, 93.
- PP02 D. PINI, A. PETRI, A. NARDI, C. ROSINI, P. SALVADORI, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5175.
- PP03 C. PALAZZI, G. POLI, C. SCOLASTICO, R. VILLA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **41**, 4223.
- PP04 O. PIVA, J. P. PETE, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5157.

- PP05 O. PIVA, J. P. PETE, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 759.
- PR01 N. A. PORTER, I. J. ROSENSTEIN, R. A. BREYER, J. D. BRUHNKE, W. X. WU, A. T. MCPHAIL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7664.
- PS01 T. POLL, A. SOBCZAK, H. HARTMANN, G. HELMCHEN, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 3095.
- PS02 N. A. PORTER, D. M. SCOTT, I. J. ROSENSTEIN, B. GIESE, A. VEIT, H. G. ZEITZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 1791.
- PS03 A. PELTER, K. SMITH, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 7, chap. 4.1.
- PS04 J. A. PORCO, S. L. SCHREIBER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 4.
- PT01 L. R. PAN, T. TOKOROYAMA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1469 et 1473.
- PT02 E. R. PARMEE, O. TEMPKIN, S. MASAMUNE, A. ABIKO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9365.
- PT03 V. PRAPANSIRI, E. THORNTON, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3147.
- PV01 M. POCH, E. VALENTI, A. MOYANO, M. A. PERICAS, J. CASTRO, A. DENICOLA, A. E. GREENE, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7505.
- PW01 G. H. POSNER, D. G. WETTLAUFER, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 667 ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 7373.
- PW02 M. N. PADDON-ROW, Y. D. WU, K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10638.
- QG01 G. QUINKERT, M. DEL GROSSO, A. BUCHER, M. BAUCH, W. DÖRING, J. W. BATS, G. DÜRNER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3617.
- QM01 G. QUINKERT, T. MÜLLER, A. KÖNIGER, O. SCHULTHEIS, B. SICKENBERGER, G. DÜRNER, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3469.
- R01 M. REETZ, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer Verlag, Berlin, 1985.
- R02 H. U. REISSIG, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 288.
- R03 W. R. ROUSH, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.1.
- R04 T. ROSEN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 1.13.
- R05 W. R. ROUSH, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 4.4.
- R06 M. T. REETZ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1531.
- R07 W. R. ROUSH, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4151.
- RA01 W. R. ROUSH, K. ANDO, D. B. POWERS, A. D. PALKOWITZ, R. L. HALTERMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6339.

- RB01 P. V. RAMACHANDRAN, H. C. BROWN, S. SWAMINATHAN, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 433.
- RB02 W. R. ROUSH, L. BANFI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 3979.
- RB03 U. S. RACHERLA, H. C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 401.
- RC01 T. V. RAJANBABU, A. L. CASALNUOVO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6265.
- RD01 G. M. RAMOS-TOMBO, E. DIDIER, B. LOUBINOX, *Synlett*, 1990, 547.
- RE01 B. E. ROSSITER, M. EGUCHI, A. E. HERNANDEZ, D. VICKERS, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3973.
- RG01 K. REIN, M. GOICOECHEA-PAPPAS, T. V. ANKLEKAR, G. C. HART, G. A. SMITH, R. E. GAWLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 2211.
- RG02 W. R. ROUSH, P. T. GROVER, X. LIN, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7563.
- RG03 W. R. ROUSH, P. T. GROVER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7567.
- RG04 S. D. RYCHNOVSKY, G. GRIESGRABER, S. ZELLER, D. J. SKALITZKY, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5161.
- RH01 T. ROSEN, C. H. HEATHCOCK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3731.
- RH02 W. R. ROUSH, L. K. HOONG, M. A. J. PALMER, J. C. PARK, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4109.
- RH03 W. R. ROUSH, L. K. HOONG, M. A. J. PALMER, J. A. STRAUB, A. D. PALKOWITZ, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4117.
- RJ01 M. T. REETZ, A. JUNG, C. BOLM, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 3889.
- RK01 B. RONAN, H. B. KAGAN, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 75.
- RK02 M. T. REETZ, T. KÜKENHÖHNER, P. WEINIG, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 5711.
- RK03 M. T. REETZ, F. KUNISCH, P. HEITMAN, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4721.
- RK04 B. RONAN, H. B. KAGAN, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 115.
- RL01 U. S. RACHERLA, Y. LIAO, H. C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6614.
- RL02 V. RAUTENSTRAUCH, M. LINDSTRÖM, B. BOURDIN, J. CURRIE, E. OLIVEROS, *Helv. Chim. Acta*, 1993, **76**, 607.
- RM01 D. ROMO, A. I. MEYERS, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 9503.
- RM02 A. J. ROBICHAUD, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2607.
- RM03 R. RAWSON, A. MEYERS, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 494.
- RM04 G. B. REDDY, T. MINAMI, T. HANAMOTO, T. HIYAMA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5752.
- RM05 D. ROMO, A. I. MEYERS, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6265.
- RP01 G. REVIAL, M. P. FAU, *Org. Synth.*, 1991, **70**, 35.
- RP02 W. R. ROUSH, J. C. PARK, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1143.

- RP03 W. R. ROUSH, A. D. PALKOWITZ, K. ANDO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6348.
- RP04 W. R. ROUSH, J. C. PARK, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6285.
- RR01 M. T. REETZ, E. RIVADENEIRA, C. NIEMEYER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3863.
- RR02 F. REBIERE, O. RIAN, H. B. KAGAN, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 199.
- RR03 W. R. ROUSH, A. M. RATZ, J. A. JABLONOWSKI, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2047.
- RR04 M. T. REETZ, B. RAGUSE, C. F. MARTH, H. M. HÜGEL, T. BACH, D. N. A. FOX, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5731.
- RS01 F. REBIERE, O. SAMUEL, L. RICARD, H. B. KAGAN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5991.
- RS02 M. V. RANGAISHENVI, B. SINGARAM, H. C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3286.
- RS03 M. J. ROZEMA, A. R. SIDDURI, P. KNOCHEL, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1956.
- RS04 B. E. ROSSITER, N. E. SWINGLE, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 771.
- RS05 M. T. REETZ, S. STANCHEV, H. HANING, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 6813.
- RT01 P. V. RAMACHANDRAN, A. V. TEODOROVIC, M. V. RANGAISHENVI, H. C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2379.
- RY01 S. W. REMISZENSKI, J. YANG, S. M. WEINREB, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 1853.
- RY02 H. J. REICH, K. E. YELN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5672.
- RZ01 M. R. REETZ, T. ZIERKE, *Chem. Ind.*, 1988, 663.
- S01 D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 1320 et réf. citées.
- S02 P. G. SCHULTZ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 1283 ; *Acc. Chem. Res.*, 1989, **22**, 287.
- S03 G. SOLLADIE, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 157.
- S04 G. SOLLADIE, HOUBEN-WEIL, à paraître.
- S05 G. SOLLADIE, HOUBEN-WEIL, à paraître.
- S06 D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 1624.
- S07 J. SEYDEN-PENNE, *Réduction par les alumino- et borohydrures en synthèse organique*, Lavoisier Ed., Paris, 1988 ; *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, Verlag-Chemie, New York, 1991.
- S08 A. SOLLADIE-CAVALLO, *Adv. Metal Org. Chem.*, 1989, **1**, 99.
- S09 A. SOLLADIE-CAVALLO, *Trends in Organic Chemistry*, 1991, **1**, 237.

- S10 J. W. SCOTT, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1989, **19**, 209.
- S11 R. STURMER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 62.
- S12 J. K. STILLE, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 4.5.
- S13 H. G. SCHMALZ, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 4, chap. 1.5.
- S14 B. B. SNIDER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 2, chap. 2.1.
- S15 V. K. SINGH, *Synthesis*, 1992, 605.
- S16 P. V. R. SCHLEYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 699, 701.
- S17 J. I. SEEMAN, *Chem. Rev.*, 1983, **83**, 73.
- S18 N. E. SCHORE, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 9.1.
- SA01 L. STELLA, H. ABRAHAM, J. FENEAU-DUPONT, B. TINANT, J. P. DECLERCQ, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2603.
- SA02 K. B. SHARPLESS, W. AMBERG, M. BELLER, H. CHEN, J. HARTUNG, Y. KAWANAMI, D. LÜBBEN, E. MANOURY, Y. OGINO, T. SHIBATA, T. UKITA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4585.
- SA03 G. SOLLADIE, A. ALMARIO, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2477.
- SA04 S. SAKUBARA, K. ACHIWA, *Synlett*, 1991, 689.
- SA05 K. B. SHARPLESS, W. AMBERG, Y. L. BENNANI, G. A. CRISPINO, J. HARTUNG, K. S. JEONG, H. L. KWONG, K. MORIKAWA, Z. M. WANG, D. XU, X. L. ZHANG, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2768.
- SB01 A. SOLLADIE-CAVALLO, M. BENCHEQROUN, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1165.
- SB02 D. SEEBACH, A. K. BECK, M. SCHIESS, L. WIDLER, A. WONNACOTT, *Pure and Appl. Chem.*, 1983, **55**, 1807.
- SB03 D. SEEBACH, A. K. BECK, S. ROGGO, A. WONNACOTT, *Chem. Ber.*, 1985, **118**, 3673.
- SB04 D. SEEBACH, L. BEHRENDT, D. FELIX, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1008.
- SB05 D. SEEBACH, A. K. BECK, R. IMWINKELRIED, S. ROGGO, A. WONNACOTT, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 954.
- SB06 H. R. SONAWANE, N. S. BELLUR, J. R. AHUJA, D. G. KULKARNI, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 163.
- SB07 S. G. PYNE, P. BLOEM, R. GRIFFITH, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 7013.
- SB08 U. SCHÖLLKOPF, T. BEULSHAUSEN, *Liebigs Ann.*, 1989, 223.
- SB09 D. SEEBACH, H. M. BURGER, C. P. SCHICKLI, *Liebigs Ann.*, 1991, 669.

- SB10 V. A. SOLOSHONOK, Y. N. BELOKON, N. A. KUZMINA, V. I. MALEEV, N. Y. SVISTUNOVA, V. A. SOLENDENKO, V. P. KUKHAR, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1992, 1525.
- SB11 B. STAMMEN, U. BERLAGE, R. KINDERMANN, M. KAISER, B. GÜNTHER, W. S. SHELDRIK, P. WELZEL, W. R. ROTH, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6566.
- SB12 T. G. SCHENK, B. BOSNICH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **107**, 2058.
- SC01 J. G. STACK, D. P. CURRAN, J. REBEK, P. BALLESTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5918.
- SC02 G. SHAPIRO, C. CHENGZHI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2447.
- SC03 J. G. STACK, D. P. CURRAN, S. V. GEIB, J. REBEK, P. BALLESTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7007.
- SD01 D. SEEBACH, E. DZIADULEWICZ, L. BEHRENDT, S. CANTOREGGI, R. FITZI, *Liebigs Ann.*, 1989, 1215.
- SG01 D. SEEBACH, J. GOLINSKI, *Helv. Chim. Acta*, 1981, **64**, 1413.
- SG02 J. A. SORDO, J. GONZALEZ, T. L. SORDO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6249.
- SH01 U. SCHÖLLKOPF, H. H. HAUSBERG, M. SEGAL, U. REITER, I. HOPPE, W. SAENGER, K. LINDNER, *Liebigs Ann.*, 1981, 439.
- SH02 R. STURMER, R. W. HOFFMAN, *Synlett*, 1990, 759.
- SH03 M. SAWAMURA, H. HAMASHIMA, Y. ITO, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5935.
- SH04 A. G. SCHULTZ, R. E. HARRINGTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4926.
- SH05 K. SOAI, T. HATANAKA, T. YAMASHITA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 927.
- SH06 K. SOAI, T. HATANAKA, T. MIYAZAWA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 1097.
- SH07 M. SAWAMURA, H. HAMASHIMA, Y. ITO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8295.
- SH08 P. SOMMERFELD, D. HOPPE, *Synlett*, 1992, 764.
- SH09 K. SOAI, Y. HIROSE, S. SAKATA, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 677.
- SI01 R. H. SCHLESSINGER, E. J. IWANOWICZ, J. P. SPRINGER, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1489.
- SI02 D. SEEBACH, R. IMWINKELRIED, G. STUCKY, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 448.
- SI03 H. SAKURABA, N. INOMATA, Y. TANAKA, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3482.
- SI04 M. SAWAMURA, Y. ITO, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 857.
- SK01 F. H. VAN DER STENN, G. VAN KOTEN, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 7503.
- SK02 W. STAHL, H. KUNZ, *Synlett*, 1991, 260.

- SK03 D. SATO, H. KAWASAKI, I. SHIMADA, Y. ARATA, K. OKAMURA, T. DATE, K. KOGA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 761.
- SK04 K. SOAI, Y. KAWASE, A. OSHIO, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 1613.
- SK05 K. SOAI, Y. KAWASE, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 3214.
- SK06 H. SASAI, Y. KIRIO, M. SHIBASAKI, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5306.
- SK07 F. H. VAN DER STEEN, H. KLEIJN, G. J. P. BRITOVSEK, J. T. B. H. JASTRZEBSKI, G. VAN KOTEN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3906.
- SK08 T. SUGIMURA, T. KATAGIRI, A. TAI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 367.
- SK09 M. SHINDO, K. KOGA, K. TOMIOKA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8732.
- SL01 A. G. SCHULTZ, H. LEE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4397.
- SL02 D. SEEBACH, B. LAMATSCH, R. AMSTUTZ, A. K. BECK, M. DOBLER, M. EGLI, R. FITZI, M. GAUTSCHI, B. HERRADÓN, P. C. HIDBER, J. J. IRWIN, R. LOCHER, M. MAESTRO, T. MAETZKE, A. MOURIÑO, E. PFAMMATTER, D. A. PLATTNER, C. SCHICKLI, W. B. SCHWEIZER, P. SEILER, G. STUCKY, W. PETTER, J. ESCALANTE, E. JUARISTI, D. QUINTANA, C. MIRAVITLLES, E. MOLINS, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 913.
- SM01 A. SCHWARTZ, P. MADAN, J. K. WHITESELL, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 1.
- SM02 A. SEVIN, D. MASURE, C. GIESSNER-PRETTRE, M. PFAU, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 552 ; D. DESMAELE, J. D'ANGELO, C. BOIS, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 759 et réf. citées.
- SM03 D. SEEBACH, S. G. MULLER, U. GYSEL, J. ZIMMERMAN, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 1303.
- SM04 R. P. SHORT, S. MASAMUNE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 1892.
- SM05 D. SEEBACH, U. MISSLITZ, P. UHLMANN, *Chem. Ber.*, 1991, **124**, 1845.
- SM06 H. SUZUKI, K. MOCHIZUKI, T. HATTORI, N. TAKAHASHI, O. TAJIMA, T. TAKIGUCHI, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1988, **61**, 1999.
- SN01 S. SHIRODKAR, M. NERZ-STORMES, E. R. THORNTON, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4699.
- SN02 K. SOAI, S. NIWA, M. WATANABE, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1989, 109.
- SN03 M. SAWAMURA, H. NAGATA, H. SAKAMOTO, Y. ITO, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 2586.
- SN04 N. SAKAI, K. NOZAKI, K. MASHIMA, H. TAYAKA, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 583.
- SN05 S. SAKURABA, N. NAKAJIMA, K. ACHIWA, *Synlett*, 1992, 829.
- SO01 M. SABURI, M. OHNUKI, M. OGASAWARA, T. TAKAHASHI, Y. UCHIDA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5783.
- SP01 K. SMITH, A. PELTIER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 8, chap. 3.10.

- SP02 D. SEEBACH, D. A. PLATTNER, A. K. BECK, Y. M. WANG, D. HUNZIKER, W. PETTER, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 2171.
- SS01 A. SOLLADIE-CAVALLO, M. C. SIMON-WERMEISTER, D. FARKHANI, *Helv. Chim. Acta*, 1991, **74**, 390.
- SS02 B. SCHMIDT, D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 99.
- SS03 B. SCHMIDT, D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1321.
- SS04 D. SARTOR, J. SAFFRICH, G. HELMCHEN, *Synlett*, 1990, 197.
- SS05 M. C. SENECHAL-TOCQUER, D. SENECHAL, J. Y. LE BIHAN, D. GENTRIC, B. CARO, *Bull. Soc. Chim. France*, 1992, 121.
- SS06 A. SOLLADIE-CAVALLO, J. SUFFERT, A. ADIB, G. SOLLADIE, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **46**, 6649.
- SS07 S. SHAMBAYATI, S. L. SCHREIBER, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 1, chap. 1.10.
- SS08 G. STORK, A. R. SCHOofs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 5081.
- SS09 A. F. SEVIN, J. SEYDEN-PENNE, K. BOUBEKEUR, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1107 et *Tetrahedron*, 1992, **48**, 6253.
- SS10 K. SUZUKI, D. SEEBACH, *Liebigs Ann.*, 1992, 51.
- SS11 M. SABURI, L. SHAO, T. SAKURAI, Y. UCHIDA, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7877.
- ST01 C. SIEGEL, E. R. THORNTON, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5225.
- ST02 P. SIMPSON, D. TSCHAEN, T. R. VERHOEVEN, *Synth. Comm.*, 1991, **21**, 1705.
- ST03 A. SERA, K. TAKAGI, H. KATAYAMA, H. YAMADA, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1157.
- SU01 H. SAKURABA, S. USHIKI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5349.
- SU02 M. SHIMIZU, Y. UKAJI, J. TANIZAKI, T. FUJISAWA, *Chem. Lett.*, 1992, 1349.
- SU03 N. SHIDA, T. UYEHARA, Y. YAMAMOTO, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5049.
- SW01 K. SOAI, M. WATANABE, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 97.
- SY01 K. SOAI, S. YOKOYAMA, T. HAYASAKA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4264.
- SY02 K. SOAI, S. YOKOYAMA, T. HAYASAKA, K. EBHARA, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4148.
- SY03 Y. SAKITO, Y. YONEYOSHI, G. SUZUKAMO, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 223.
- SY04 T. SUGIMURA, M. YOSHIKAWA, T. FUTAGAWA, A. TAI, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 5955.
- SZ01 B. B. SNIDER, Q. ZHANG, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4908.
- SZ02 B. B. SNIDER, Q. ZHANG, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5921.

- SZ03 D. SEEBACH, J. ZIMMERMANN, U. GYSEL, R. ZIEGLER, T. K. HA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 4763.
- T01 K. TOMIOKA, *Synthesis*, 1990, 541.
- T02 L. K. TRUESDALE, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 13.
- T03 A. TOGNI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 683.
- T04 A. TERFORT, *Synthesis*, 1992, 951.
- TA01 H. TAKAYA, S. AKUTAGAWA, R. NOYORI, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 20.
- TA02 K. TOMIOKA, K. ANDO, Y. TAKEMASA, K. KOGA, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5677 ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 2718.
- TA03 Y. TAMAI, M. AKIYAMA, A. OKAMURA, S. MIYANO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 687.
- TB01 L. F. TIETZE, S. BRAND, T. PFEIFFER, J. ANTEL, K. HARMS, G. M. SHELDRICK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 921.
- TB02 J. TOUET, S. BAUDOIN, E. BROWN, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 587.
- TC01 R. TRIPATHY, P. J. CARROLL, E. R. THORNTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6743 ; 1991, **113**, 7631.
- TD01 D. F. TABER, P. B. DEKER, M. D. GAUL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7488.
- TE01 M. TABCHEH, A. EL ACHQAR, L. PAPPALARDO, M. L. ROUMESTANT, P. VIALLEFONT, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 4611.
- TH01 I. THOT, B. E. HANSON, M. E. DAVIS, *Tetrahedron Asymm.*, 1990, **1**, 913.
- TH02 H. TAKEDA, S. HOSOKAWA, M. ABURATANI, K. ACHIWA, *Synlett*, 1991, 193.
- TH03 J. A. TUCKER, K. N. HOUK, B. M. TROST, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5465.
- TH04 B. M. TROST, R. F. HAMMEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 962.
- TI01 K. TOMIOKA, I. INOUE, M. SHINDO, K. KOGA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3095.
- TI02 K. TOMIOKA, I. INOUE, M. SHINDO, K. KOGA, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **46**, 6681.
- TI03 S. TAKANO, Y. IWABUCHI, K. OGASAWARA, *Synlett*, 1991, 548.
- TI04 S. TAKANO, Y. IWABUCHI, K. OGASAWARA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 2786.
- TK01 Y. TAMAI, S. KOIKE, A. OGURA, S. MIYANO, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 799.
- TK02 K. TOMIOKA, K. KOGA in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison Ed., Academic Press, New York, 1983, **2**, 201 et réf. citées.

- TK03 T. TAKAHASHI, H. KOTSUBO, T. KOIZUMI, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1035.
- TK04 A. TAI, T. KIKUKAWA, T. SUGIMURA, Y. INOUE, T. OSAWA, S. FUJII, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 795.
- TK05 C. THOM, P. KOCIENSKI, *Synthesis*, 1992, 582.
- TK06 H. TAKAHASHI, T. KAWAKITA, M. OHNO, M. YOSHIOKA, S. KOBAYASHI, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5691.
- TL01 B. M. TROST, L. LI, S. D. GUILLE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8745.
- TM01 D. F. TABER, J. F. MACK, A. L. RHEINGOLD, S. J. GEIB, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3831.
- TM02 K. TANAKA, A. MORI, S. INOUE, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 181.
- TM03 B. M. TROST, R. T. MATSUOKA, *Synlett*, 1992, 27.
- TM04 S. TAKEUCHI, N. MIYOSHI, Y. OHGO, *Chem. Lett.*, 1992, 551.
- TM05 K. TANAKA, J. MATSUI, H. SUZUKI, A. WATANABE, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1992, 1193.
- TO01 H. TAKAYA, T. OHTA, K. MASHIMA, R. NOYORI, *Pure and Appl. Chem.*, 1990, **62**, 1135.
- TO02 S. H. TAHIR, M. M. OLMSTEAD, M. J. KURTH, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 335.
- TR01 R. THIEM, K. ROTSCHEIDT, E. BREITMAIER, *Synthesis*, 1989, 836.
- TR02 F. TORRENS, M. RUIZ-LÓPEZ, C. CATIVIELA, J. I. GARCIA, J. A. MAYORAL, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5209.
- TS01 E. J. TOONE, E. S. SIMON, M. D. BEDNARSKI, G. M. WHITESIDES, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5365.
- TS02 K. TOMIOKA, M. SHINDO, K. KOGA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8266.
- TS03 K. TANAKA, H. SUZUKI, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 101.
- TS04 L. K. TRUESDALE, D. SWANSON, R. C. SUN, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5009.
- TS05 L. F. TIETZE, P. SALING, *Synlett*, 1992, 281.
- TS06 D. F. TABER, L. J. SILVERBERG, E. D. ROBINSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6639.
- TS07 D. F. TABER, L. J. SILVERBERG, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4227.
- TS08 T. TSUNODA, M. SAKAI, O. SASAKI, Y. SAKO, Y. HONDO, S. ITO, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1651.
- TT01 A. TENIOU, L. TOUPET, R. GREE, *Synlett*, 1991, 195.
- TU01 K. TANAKA, H. USHIO, Y. KAWABATA, H. SUZUKI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 1445.
- TU02 B. M. TROST, H. URABE, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3982.

- TV01 L. A. TRIMBLE, J. C. VEDERAS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6397.
- TV02 B. M. TROST, D. L. VAN VRANKEN, C. BINGEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9327.
- TW01 J. C. TOWSON, M. C. WEISMILLER, G. S. LAL, A. C. SHEPPARD, F. A. DAVIS, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 158.
- TY01 M. TAKASU, H. YAMAMOTO, *Synlett*, 1990, 194.
- TY02 K. TANI, T. YAMAGATA, S. OTSUKA, H. KUMOBAYASHI, S. AKUTAGAWA, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 33.
- TY03 M. TAKAGI, K. YAMAMOTO, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 8869.
- TY04 H. TAKAHASHI, M. YOSHIOKA, M. OHNO, S. KOBAYASHI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2575.
- UH01 Y. UOZUMI, T. HAYASHI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9887.
- UK01 Y. UKAJI, K. KUME, T. WATAL, T. FUJISAWA, *Chem. Lett.*, 1991, 173.
- UL01 Y. UOZUMI, S. Y. LEE, T. HAYASHI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7185.
- UM01 M. UEMURA, T. MINAMI, M. SHIRO, Y. HAYASHI, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5590.
- UN01 Y. UKAJI, M. NISHIMURA, T. FUJISAWA, *Chem. Lett.*, 1992, 61.
- UP01 T. L. UNDERINER, L. A. PAQUETTE, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5438.
- UY01 Y. UKAJI, K. YAMAMOTO, M. FUKUI, T. FUJISAWA, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2919.
- V01 R. A. VOLKMANN, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 1, chap. 1.12.
- VA01 N. A. VAN DRAANEN, S. ARSENIYADIS, M. T. CRIMMINS, C. H. HEATHCOCK, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2499 et réf. citées.
- VB01 R. VINCE, J. BROWNELL, *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 1990, **168**, 912.
- VH01 J. VALLGARDA, U. HACKSELL, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5625.
- VL01 E. VEDEJS, N. LEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5483.
- VV01 J. A. J. M. VEKEMANS, J. P. J. VERSLEIJEN, H. M. BUCK, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 949.
- W01 R. M. WILLIAMS, *Synthesis of Optically Active Aminoacids*, Pergamon Press, Oxford, 1989.
- W02 H. WALDMANN, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 6133 ; *Liebigs Ann.*, 1990, 671.
- W03 J. K. WHITESELL, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1581.
- W04 H. WYNBERG, *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, 1981, **100**, 393.
- W05 J. K. WHITESELL, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 953.
- W06 H. WYNBERG, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et S. Wilen Ed., 1986, **16**, 87.

- W07 S. M. WEINREB, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 4.2.
- W08 P. WIPF, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, vol. 5, chap. 7.2.
- W09 A. J. WALKER, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 961.
- WA01 M. WATANABE, S. ARAKI, Y. BUTSUGAN, M. UEMURA, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2218.
- WB01 J. K. WHITESELL, A. BHATTACHARYA, K. HENKE, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1982, 988 et 989.
- WB02 H. WALDMAN, M. BRAUN, M. DRAGER, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 1231.
- WB03 H. WALDMANN, M. BRAUN, *Gazz. Chim. Ital.*, 1991, **121**, 277.
- WB04 H. WALDMANN, M. BRAUN, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4444.
- WB05 C. A. WILLOUGHBY, L. S. BUCHWALD, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7562.
- WC01 J. K. WHITESELL, J. F. CARPENTER, H. K. YASER, T. MACHAJEWSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7653.
- WC02 J. M. WILSON, D. J. CRAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 881.
- WD01 J. K. WHITESELL, D. DEY, A. BHATTACHARYA, *J. Chem. Soc. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1983, 802.
- WD02 H. WALDMANN, M. DRAGER, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4227 ; *Liebigs Ann.* 1990, 681.
- WE01 T. WEBER, J. P. EDWARDS, S. E. DENMARK, *Synlett*, 1989, 20.
- WF01 J. K. WHITESELL, D. JAMES, J. F. CARPENTER, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1985, 1449.
- WF02 S. S. WOODARD, M. G. FINN, K. B. SHARPLESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 106.
- WF03 X. M. WU, K. FUNAKOSHI, K. SAKAI, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6331.
- WH01 M. A. WALKER, C. H. HEATHCOCK, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5747.
- WH02 R. M. WILLIAMS, J. A. HENDRIX, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 889.
- WH03 Y. D. WU, K. N. HOUK, J. FLOREZ, B. M. TROST, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3656.
- WH04 Y. D. WU, K. N. HOUK, M. N. PADDON-ROW, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 1019.
- WH05 Y. D. WU, K. N. HOUK, B. M. TROST, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5560.
- WJ01 J. K. WHITESELL, D. JAMES, J. F. CARPENTER, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1985, 1449.

- WL01 J. K. WHITESELL, R. M. LAWRENCE, *Chimia*, 1986, **40**, 318.
- WM01 A. M. WARSHAWSKY, A. I. MEYERS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8090.
- WM02 S. WALLBAUM, J. MARTENS, *Tetrahedron Asymm.*, 1992, **3**, 1475.
- WP01 S. S. WONG, M. N. PADDON-ROW, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 327.
- WP02 S. S. WONG, M. N. PADDON-ROW, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1990, 456.
- WS01 *Comprehensive Organometallic Chemistry*, G. WILKINSON, F. G. A. STONE, E. W. ABEL Ed., Pergamon, Oxford, 1982.
- WS02 B. WEIDMANN, D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, **22**, 31.
- WS03 H. WYNBERG, E. G. J. STARING, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 166.
- WS04 L. WANG, K. B. SHARPLESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7568.
- WT01 M. C. WEISMILLER, J. C. TOWSON, F. A. DAVIS, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 154.
- WT02 Y. D. WU, J. A. TUCKER, K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5018.
- WT03 S. Y. WEI, K. TOMOOKA, T. NAKAI, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 1025.
- WW01 G. M. WHITESIDES, C. H. WONG, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, **24**, 617.
- WW02 Y. D. WU, Y. WANG, K. N. HOUK, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1362.
- WW03 M. J. WU, C. C. WU, P. C. LEE, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2547.
- WY01 J. K. WHITESELL, K. YASER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 3526.
- XC01 D. XU, G. A. CRISPINO, K. B. SHARPLESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7570.
- XO01 Y. XIANG, E. OLIVIER, N. OUIMET, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 457.
- Y01 Y. YAMAMOTO, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 243.
- YA01 Y. YAMAMOTO, H. ABE, S. NISHII, J. I. YAMADA, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 3253.
- YA02 Y. YAMAMOTO, N. ASAO, T. UYEHARA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5427.
- YA03 K. YAMAMOTO, H. ANDO, H. CHIKAMATSU, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1987, 334.
- YC01 T. H. YAN, V. V. CHU, T. C. LIN, C. H. WU, L. H. LIU, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4959.
- YC02 T. H. YAN, V. V. CHU, T. C. LIN, W. H. TSENG, T. W. CHENG, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5563.

- YG01 J. YAOZHONG, L. GUILAN, L. JINCHU, Z. CHANGYOU, *Synth. Comm.*, 1987, **17**, 1545.
- YI01 T. YURA, N. IWASAWA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 1988, 1021, 1025.
- YI02 T. YOKOMATSU, H. IWASAWA, S. SHIBUYA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 728.
- YK01 K. YAMAMOTO, M. KANO, N. YAMAMOTO, J. TSUJI, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 6347.
- YK02 M. YOSHIOKA, T. KAWAKITA, M. OHNO, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1657.
- YK03 F. YAMADA, A. P. KOZIKOWSKI, E. R. REDDY, Y. P. PANG, J. H. MILLER, M. MCKINNEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4695.
- YK04 Y. YAMAMOTO, K. KOBAYASHI, H. OKANO, I. KADOTA, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7003.
- YO01 Y. YAMAMOTO, H. OHMORI, S. SAWADA, *Synlett*, 1991, 319.
- YO02 M. YATAGAI, T. OHNUKI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1990, 1826.
- YS01 M. YAMAGUCHI, T. SHIMA, T. YAMAGISHI, M. HIDA, *Tetrahedron Asymm.*, 1991, **2**, 663.
- YS02 Y. YAMAMOTO, H. SHIMODA, J. ODA, Y. INOUE, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1976, **49**, 3247.
- YU01 K. YAMAMOTO, K. UENO, K. NAEMURA, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1991, 2607.
- Z01 H. J. ZEISS, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1783.
- Z02 F. E. ZIEGLER, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 1423.
- ZG01 S. ZEHANI, G. GELBARD, *Reactive Polymers*, 1987, **6**, 81.
- ZG02 S. ZEHANI, G. GELBARD, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1985, 1162.
- ZG03 P. ZANG, R. E. GAWLEY, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2945.
- ZG04 J. Y. ZHONG, L. GUILAN, Z. CHANGYOU, P. HURI, W. LANJUN, M. AIQIAO, *Synth. Comm.*, 1991, **21**, 1087.
- ZH01 O. ZSCHAGE, D. HOPPE, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5657.
- ZJ01 W. ZHANG, E. N. JACOBSEN, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2296.
- ZL01 S. ZEHANI, J. LIN, G. GELBARD, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 733.
- ZL02 J. ZANG, B. LOU, G. GUO, L. DAI, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1670.
- ZM01 G. ZASSINOVICH, G. MESTRONI, S. GLADIALI, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1051.
- ZS01 S. H. ZHAO, O. SAMUEL, H. B. KAGAN, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 513 ; *Organic Synth.* 1989, **68**, 49.

Index

- Acétals chiraux 44-46, 153
 auxiliaires en réactions d'énolates avec les imines 271
 auxiliaires en réactions d'organométalliques 212-213, 332-335, 344
 auxiliaires en réaction de Simmons-Smith 378-380
 auxiliaires en réduction 187
 hydrosilylation 202
 réactions avec les allényl- et propargylsilanes 239
 réactions avec les allylsilanes et -stannanes 235
 réactions avec les énoxysilanes 280
 réactions avec les organométalliques 215-216
 réduction 190-191
- Acide tartrique et dérivés 75, 77, 95-98, 105, 107, 112, 230, 275, 416
 en protonation 125
 co-catalyseur du Ni en hydrogénation de composés carbonylés 196
- Acides de Lewis chiraux 105-112
 en cycloadditions 401, 414-424
 en ène-réactions 242-244, 338
 en réactions d'allylsilanes 229-231
 en réactions d'allylstannanes 229-231
 en réactions d'énoxysilanes 274-275
 en transpositions sigmatropiques 473
- Additions conjuguées aux doubles liaisons C=C électrophiles catalysées 369
 d'énolates 349-363
 de nucléophiles hétéroatomiques 323-325
 d'organométalliques 325-347
- Alanes 78
 en réduction de composés carbonylés 187-190
 en réduction de cétales 190-191
 en réduction d'imines 194
- (S)-Alaninol et phénylalaninol 54, 62
- Alcaloïdes du quinquina et dérivés 41, 100, 101, 103, 111-112, 201, 322-323, 342, 395, 429
 co-catalyseur du Pt en hydrogénation de composés carbonylés 196
 ligands de l'Os en dihydroxylation 311-315
 sels d'ammonium, catalyseurs d'alkylation 160
 sels d'ammonium, catalyseurs de réaction de Michaël 369-370
- Aldolisation 245-268, 284-285
- Alkylation
 catalysée par les sels d'ammonium chiraux 159-161
 d'anions allyliques et benzyliques 133
 d'anions en α-de sulfoxydes 165
 d'énolates d'imines et d'hydrazones 140-145
 d'énolates métalliques 140-159
 d'énolates de dérivés d'acides carboxyliques 145-158
- Allénylboranes et -boronates
 réactions avec les composés carbonylés et les acétals 239

- Allénylsilanes et -stannanes
réactions avec les composés carbonylés 239-240
- Allylation d'énolates, d'amines et d'organométalliques
catalysées par les complexes du Pd 161-164, 480-482
- Allylboranes et -boronates 93-98
réactions avec les composés carbonylés 219-229
réactions avec les imines et dérivés 236
- Allylsilanes 98-99
additions aux doubles liaisons C=C 347
réactions avec les composés carbonylés 229-235
réactions avec les imines 236
- Allylstannanes 98-99
réactions avec les composés carbonylés 229-235
réactions avec les imines 236
réactions radicalaires 372
- Aluminohydrures 76-77, 301
en réduction de composés carbonylés 98, 176-178, 187-190
- Amidures chiraux 76, 123-125, 140, 247, 459
- Amines allyliques, isomérisation 116, 479-480
- Aminals chiraux 51, 187, 212, 219, 268, 335, 344, 410
- Aminoalcools et diamines dérivés de la (S)-proline 50-51, 54, 56, 85, 91, 105, 110-111, 124, 176, 212, 283, 336, 347, 399, 414, 462
énamines : en réaction de Michaël 363-365
en protonation 126
ligands du Cu 328-329
ligands du Li 205, 248
ligands du Ni 327
ligands du Sn 248, 274, 279, 351
- Aminoesters 49
- Aminophosphines 117, 119, 330, 475
- Binaphtols 46, 77, 85, 88, 105, 107, 110, 176, 242-244, 308, 414
ligands de Al 242, 418, 473
ligands du Ti 201, 242, 391, 420
- Binaphtols esters
alkylation 146
auxiliaires en réactions d'organométalliques 214, 335
auxiliaires en réduction de cétones 188
- Binaphtylphosphines 116
ligands du Pd en allylation 163
ligands du Rh en hydroacylation 308
ligands du Rh en hydroboration 303
ligands du Rh en hydrosilylation 305
ligands du Rh en isomérisation d'amines allyliques 479-480
ligands du Ru en hydrogénation de composés carbonylés 194-195
ligands du Ru en hydrogénation de doubles liaisons C=C 295-298
- Boranes 78-82, 105-107, 251-254, 274
en hydroboration de doubles liaisons C=C 302-304
en réduction de composés carbonylés 179-184
en réduction d'imines 191
- Bornanols et aminobornanols 39, 40, 43, 82, 85-87, 90, 107, 447, 483
en protonation 128
ligands du Cu 328
ligands du Zn 207
- Bornanols et aminobornanols, acétals de cétones
condensation avec les composés carbonylés 275
- Bornanols et aminobornanols, énolates d'esters
condensation avec les imines 268-269

- en réaction de Michaël 354
- Bornanols et aminobornanols, esters
 - acétylation 171
 - alkylation 145
 - amination 172
 - auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 335
 - auxiliaires en cycloadditions 425
 - auxiliaires en réarrangements sigmatropiques 464
 - auxiliaires en réduction de cétones 188
 - oxydation 168
- Borohydrures 76-78
 - en réduction de composés carbonylés 179, 186-189
 - en réduction de doubles liaisons C=C 299-302
 - en réduction d'imines 194
- Carbanions en a du phosphore
 - alkylation 137-138
 - condensation avec les composés carbonylés 211-212
 - réaction de Michaël 361
 - réarrangements sigmatropiques 469-470
- Carbanions en a de sulfoxydes
 - condensation avec les composés carbonylés 210-211
 - réaction de Michaël 359
- Catalyse hétérogène 112, 119, 196, 300-301
- Catalyse homogène 112-121, 194-200, 287-300, 303, 308
- Chélation 23-29, 33-34, 67, 123, 133, 135-136, 140-145, 150, 167, 175, 185-189, 212-214, 219, 235, 238, 245, 258, 268, 280, 335, 337, 340, 349, 354, 361, 410, 413, 425, 429, 434-437, 440, 450, 459, 469
- Cétènes et céténimminiums
 - cycloadditions 395-400
- Complexes d'arènechrometricarbonyle 71, 173, 268
 - auxiliaires en alkylation 138-140
 - auxiliaires en hydrosilylation 202
 - auxiliaires en réactions d'énoxysilanes 280
 - auxiliaires en réduction de composés carbonylés 189-190
 - auxiliaires en réactions d'organométalliques 215
- Complexes de cyclopentadiénylfercarbonyle 70
 - auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 323, 330
 - auxiliaires en aldolisation 256, 267
 - auxiliaires en alkylation 158-159
 - auxiliaires en protonation 132
 - auxiliaires en réaction de Simmons-Smith 380-381
- Complexes de diènesfercarbonyle 70
 - auxiliaires en cycloadditions 405, 409
 - auxiliaires en dihydroxylation 315
 - auxiliaires en réactions d'allénysilanes 239
 - auxiliaires en réactions d'organométalliques 215
 - auxiliaires en réductions de composés carbonylés 189
- Complexes de l'iridium 119, 198
- Complexes de l'or 120, 284
- Complexes de l'osmium 100-102, 309-315
- Complexes du cuivre 119-121, 381-383
- Complexes du manganèse 121, 317
- Complexes du nickel 119, 309, 475-478
 - en aldolisation 265
 - en alkylation 153
 - en réaction de Michaël 371
- Complexes du palladium 113, 115-117, 119, 161-164, 306, 475-479

- Complexes du platine 112
- Complexes du rhodium 113-117, 194-200, 287-295, 303, 308, 372, 383-385, 479-480, 482
- Complexes du ruthénium 113, 116-117, 194-197, 295-299
- Complexes du titane 108, 201-202, 209, 242, 318-322, 348, 389-391, 401-403, 418
 en allyltitane de composés carbonylés 206
- Conformationnels (effets) 8, 12-17, 20, 22, 28-32, 133, 135, 158, 189, 215, 218, 239, 277, 283, 300, 315, 323, 332, 344, 349, 363, 398, 405, 408-410, 413-417, 423, 425-440, 444, 448, 450-452, 460, 467, 479
- Coopératif (effet) 30, 42-43, 425, 428, 433
- Copules chirales 37, 73, 133, 140, 194, 372
- Corrines et hémi-corrines 77, 119-121
 ligands du Pd en allylation 164
 ligands du Co en réduction 299
 ligands du Cu en cyclopropanation 382
- Couplages d'organométalliques avec les dérivés insaturés 475-479
- Curtin-Hammett (principe) 12, 22
- Cycloadditions [2+2] 395-404
- Cycloadditions [3+2] 405-410
- Cycloadditions [4+2] 410-453
- Cyclohexanols : menthols, 2-phénylcyclohexanols 39-44, 107, 111, 232, 239, 372, 389, 398, 409, 418, 450, 484
- Cyclohexanols, énolates d'esters
 condensation avec les imines 269
 en réaction de Michaël 354
 réarrangements sigmatropiques 460
- Cyclohexanols, esters et acétals
 alkylation 146, 153, 157
 auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 323, 347
 auxiliaires en réactions d'imines avec les organométalliques 218-219
 auxiliaires en cycloadditions 403-405, 410, 418, 425
- Cyclohexanols, glyoxylates
 cycloadditions [2+2] 403-404
 ène-réactions 244-245
 réaction de Friedel et Crafts 172
 réactions avec les allylsilanes et -stannanes 234-235
 réactions avec les organométalliques 212
 réductions 187
- Cyclopropanation 118-119, 121, 378-385
- Déprotonation asymétrique 123-125
- Diacétone glucose 48, 67, 88, 92, 110, 130, 179, 206, 249, 418, 448
 auxiliaire en protonation 130
- Diamines-1,2 51, 92, 100, 107, 117, 138, 236, 309, 378, 408
- 2,5-Diazaborolidines 92, 97, 222, 239, 251-253, 269, 467-469
- Dihydroxylation
 de doubles liaisons C=C 309-315
- Diols dérivés de l'acide tartrique 45
 ligands du Ti 88-89, 109-110, 201, 206, 249, 348, 401-403
- 1,2-Diols, et dérivés 44-46, 88, 107, 117, 153, 255, 257, 332, 335
- 1,3-Diols, 46, 202, 216, 280
- Diphosphines 112-117, 119-120, 307, 478
 ligands du Pd en allylation 161-164, 479, 481-482
 ligands du Rh en hydroboration 303
 ligands du Rh en hydrogénation de composés carbonylés 195-196

- ligands du Rh en hydrogénation de doubles liaisons C=C 287-295
- ligands du Rh en hydrogénation d'hydrazones 197-198
- ligands du Rh en hydrosilylation 199-200, 305
- Double induction asymétrique 30-34, 153, 177, 224-228, 233, 242, 252, 260-277, 280, 289, 315, 320, 359, 384, 418, 423-424, 460, 473
- Énamines
 - condensation avec les composés carbonylés 283-284
 - en réaction de Michaël 364-369
- Ène réactions 242-245, 348, 387
- Énolates alcalins, de magnésium et de zinc 91, 246
 - acylation 168, 171
 - additions aux doubles liaisons C=C (réaction de Michaël) 349-358
 - alkylation 140-159
 - amination 164-168
 - halogénéation 165-166
 - oxydation 168, 170-171
 - réactions avec les aldéhydes 245-268
 - réactions avec les imines 268-273
- Énolates d'étain 91, 246
 - additions aux doubles liaisons C=C 351
 - réactions avec les aldéhydes 248, 256-259, 262
 - réactions avec les α -cétoesters 267
 - réactions avec les imines 269
- Énolates de bore 92, 165, 246, 247
 - réactions avec les aldéhydes 245-263
 - réactions avec les imines 268-269
 - réarrangements sigmatropiques 465-469
- Énolates de titane 91, 246
 - additions aux doubles liaisons C=C (réaction de Michaël) 354-358
 - alkylation 150
 - réactions avec les aldéhydes 245-264
 - réactions avec les α -cétoesters 263
 - réactions avec les imines 271-273
 - réarrangements sigmatropiques 459
- Énoxysilanes et acétals de cétones 171-172, 363, 401
 - réactions avec les acétals 280-281
 - réactions avec les composés carbonylés 273-280
 - réactions avec les imines 281-283
- Ephédrine et dérivés 39, 50, 53, 56, 58, 62, 65, 75, 76, 81, 85-88, 103, 128, 138, 172, 176, 189, 207-209, 217, 258, 266, 275-277, 280-281, 283, 300, 327, 332, 336, 344, 369, 374, 378, 409
 - ligands du Ti 206
 - ligands du Zn 207-209, 217
 - en protonation 128
- Époxydation 108-110
 - de doubles liaisons C=C 315-322
- Époxydes, réarrangements 124
- États de transition (voir Modèles cycliques)
 - modèles 9, 10, 221, 233-234, 241-242, 258, 277, 279
 - précoces, tardifs 8, 19, 22, 133, 310, 372, 406
 - schémas énergétiques 1, 3, 4, 5, 13
 - théorie 1
- Ferrocénylphosphines 115, 117, 119-120
 - ligands de Au et Ag en aldolisation 284-285
 - ligands du Ni ou du Pd en couplages d'organométalliques 475-478

- ligands du Pd en allylation 161, 480-481
- ligands du Rh en hydrogénation 285
- ligands du Rh en réaction de Michaël 371-372
- Formamidines 61
 - auxiliaires en alkylation 133-135
 - auxiliaires en protonation 131
- Frontière (orbitales) 6, 19, 133, 175, 194, 302, 323, 395, 405, 409, 412, 447
- Halolactonisation 376
- Hydrazines : Samp et Ramp et analogues 51
 - acylation d'hydrazones 168
 - alkylation d'hydrazones 143-145
 - anions d'hydrazones en réaction de Michaël 353-354
 - réactions d'hydrazones avec les organolithiens 219
- Hydroacylation
 - de doubles liaisons C=C 298
- Hydroboration
 - de doubles liaisons C=C 302-304
- Hydrocarbonylation
 - de doubles liaisons C=C 307
- Hydrocarboxylation
 - de doubles liaisons C=C 307-308
- Hydrocyanation
 - de composés carbonylés 201-202
 - de doubles liaisons C=C 309
- Hydrogénation catalytique
 - de composés carbonylés 194-197
 - de doubles liaisons C=C 287-301
- Hydrosilylation
 - de composés carbonylés 199-200
 - de doubles liaisons C=C 305-306
- Insertion de carbènes dans les liaisons C—H 482-484
- 1,3-Imidazolidines
 - auxiliaires en cycloadditions 408-410
 - auxiliaires en réactions d'organométalliques 212, 335, 344
- 1,3-Imidazolidin-2-ones 63-64, 131
 - aldolisation 257, 259
 - alkylation 154-156
 - auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 343
 - auxiliaires en protonation 131
 - réaction de Michaël 355-357
- Isoinversion 5, 404
- Lactames bicycliques 56, 156-157, 404-405, 438
 - addition conjuguée d'organométalliques 342-343
 - réactions avec les allylsilanes 235
 - réactions d'ylures du soufre 381
- Lactates d'alkyle 40-44, 75, 413
 - auxiliaires en protonation 131
 - en protonation 129
 - esters : auxiliaires en cycloadditions 428
- Lactimes-éthers 61
 - aldolisation 257, 263
 - alkylation 153-154
 - réaction de Michaël 358
- (S)-t. Leucine et esters 153
 - imines : alkylation 142
 - imines : cycloadditions 444
 - imines : additions conjuguées 330, 362
- (S)-t. Leucinol 54
- Modèle de Felkin-Anh 14-15, 20, 24, 33, 282
- Modèle de Houk 20, 184
- Modèles cycliques 17, 21-28, 33, 167, 186, 190, 221-229, 239, 251-254, 258-266, 269, 279, 358, 360, 457-459, 465-469, 473
- Organocuprates 89-90
 - additions aux doubles liaisons C=C 328-329, 332-335, 337, 342-345
 - en substitution SN' 376-377

- réactions avec les acétals 216
- Organolithiens 84
 - additions aux doubles liaisons C=C 326, 330-331, 340-341, 344-346
 - réactions avec les composés carbonylés 204-212
 - réactions avec les imines 217
 - réactions avec les hydrazones 218-219
- Organomagnésiens 84, 209, 212-215, 219
 - additions aux doubles liaisons C=C 336-340, 342-344
 - couplage avec des dérivés insaturés 475-478
 - réactions avec les acétals 216
 - réactions avec les hydrazones 218
 - réactions avec les imines 217
- Organotitanates 88-89
 - additions aux doubles liaisons C=C 344
 - réactions avec les acétals 216
 - réactions avec les composés carbonylés 212-215
- Organozinciques 84-88, 378
 - additions aux doubles liaisons C=C 327
 - réactions avec les acétals 216
 - réactions avec les composés carbonylés 206-209, 212
 - réactions avec les imines 217
- Osmylation 100-102, 309-315
- 1,3-Oxathiannes 46
 - auxiliaires en réduction 187
 - auxiliaires en réactions d'organométalliques 212
- 2,5-Oxazaborolidines 80, 81, 107, 270
 - catalyseurs en cycloadditions 417
 - en réduction de composés carbonylés 180
- 1,3-Oxazines 54
- Oxaziridines 99, 317
 - en oxydation d'énolates 168
 - en oxydation de sulfures et de séléniures 391-393
- 1,3-Oxazolidines 54, 153, 372, 374-375, 397, 408
 - auxiliaires en hydrogénation catalytique de doubles liaisons C=C 300
 - auxiliaires en réactions d'organométalliques 212, 332, 335
 - auxiliaires en réarrangements sigmatropiques 470
 - réactions avec les énamines 281
 - réactions avec les énoxyxilanes 280
- 1,3-Oxazolidin-2-ones 62-64, 131-132, 154-156, 393-397
- 1,3-Oxazolidin-2-ones, N-acyl- 91, 246
 - auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 323, 337, 347, 354-355
 - auxiliaires en aldolisation 257-262
 - auxiliaires en alkylation 150-151
 - auxiliaires en amination 165-167
 - auxiliaires en condensation d'énolates aux imines 269
 - auxiliaires en cycloadditions 434-435
 - auxiliaires en ène-réactions 348
 - auxiliaires en halogénéation 165
 - auxiliaires en oxydation 168
 - auxiliaires en réduction de cétones 189
- 1,3-Oxazolines 55, 210, 322, 418-419
 - auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 340-342, 344
 - auxiliaires en alkylation 133-135, 149-150
 - auxiliaires en protonation 131
 - auxiliaires en réarrangements sigmatropiques 460-461
- 1,3-Oxazolines, bis 111, 117-118, 121
 - ligands du Cu en cyclopropanation 382

- ligands du Fe et du Mg en cycloadditions 418
- ligands de Ir en réduction de cétones 198
- ligands du Pd en allylation 164
- ligands du Rh en hydrosilylation 199
- Oxydation de sulfures et de séléniures 108, 389-393
- Pantolactone 40, 43, 75
 - en protonation 129
 - esters : auxiliaires en cycloaddition 428
- Phénéthylamines 49, 83, 202, 281, 443, 470
 - énamines en réaction de Michaël 365-369
- (S)-Phénylglycinol 49, 56, 62, 202
- Polaires (effets) 5, 10, 133, 186, 372-374, 413
- (S)-Proline et dérivés 61, 77, 80, 103, 376, 433
 - catalyseur en annélation de Robinson 283
- (S)-Prolinol voir Aminoalcools dérivés de la (S)-Proline
- Propargylboranes
 - réactions avec les composés carbonylés 239
- Propargylsilanes et -stannanes
 - réactions avec les composés carbonylés 239-242
- Protonation asymétrique 125-132
 - de cétènes 128
 - d'énolates et de diénols 125-129
- Pyrrolidines 2,5 disubstituées 50-52, 140, 399
- Pyrrolidines 2,5 disubstituées, amides
 - aldolisation 258
 - alkylation 148
 - auxiliaires en addition de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 354
 - auxiliaires en cycloaddition 433
 - auxiliaires en halolactonisation 376
 - auxiliaires en réactions avec les allylsilanes 234
 - auxiliaires en réactions avec les organométalliques 214
 - auxiliaires en réactions radicalaires 372-376
 - auxiliaires en réduction de cétones 188-189
 - réarrangements sigmatropiques 460
- Pyrrolidin-2-ones 117
 - ligands du Rh en cyclopropanation 383-384
 - ligands du Rh en insertion de carbènes 482-484
- Réactions radicalaires 372-376
- Réaction de Strecker 202-204
- Réactions de Michaël et apparentées 349-372
- Réarrangements sigmatropiques [2,3] 455-464
- Réarrangements sigmatropiques [3,3] 464-473
- Réduction
 - de composés carbonylés 98, 175-190
 - de cétals 190-191
 - de doubles liaisons C=C 301-302
 - d'imines 191-194
- Spartéine 29, 76, 91, 119, 123, 206, 248
- Stéréoélectroniques (effets) 5, 17, 30
- Stériques (effets) 8-9, 124, 127, 133, 138, 146, 148-152, 154, 157-158, 160, 167, 171-172, 175, 181, 189, 203, 218, 226-228, 238, 257, 260, 263-266, 277, 280, 310, 312, 315, 317-318, 320, 323, 326, 330, 332, 336, 340, 349, 354-358, 363, 369-370, 372, 379, 383, 395, 398, 425, 429, 444, 448-452, 467-469
- Substitution allylique 376-377

- Sucres 47-48, 58, 77, 157, 187, 378, 387, 432, 448, 450-452
en réaction de Strecker 203-204
- Sucres, imines 396
cycloadditions 445
réactions avec les allylsilanes 238
réactions avec les énoxysilanes 281
- Sulfoximines 69, 376
- Sulfoxydes 27, 66-68
auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 325, 343-344
auxiliaires en aldolisation 266
auxiliaires en cycloadditions 441-442, 452
auxiliaires en ène-réactions 349
auxiliaires en réaction de Michaël 362
auxiliaires en réduction de cétones 189
réarrangements sigmatropiques 463
- Sultames 65-66
- Sultames, N-acyl-
auxiliaires en additions de nucléophiles aux doubles liaisons C=C 337-340
auxiliaires en aldolisation 262
auxiliaires en alkylation 151-152
auxiliaires en amination 168
auxiliaires en cycloadditions 406-409, 435
auxiliaires en cyclopropanation 385
auxiliaires en dihydroxylation 315
auxiliaires en halolactonisation 376
auxiliaires en hydrogénation de doubles liaisons C=C 300
auxiliaires en réactions d'énoxysilanes 277
auxiliaires en réactions radicalaires 372-373
auxiliaires en réduction de doubles liaisons C=C 301-302
- Tartrates d'alkyle 95-96, 108-110, 202, 222-228, 239, 318-322, 378-379, 389-391
- Tension A (1,3) 13, 133, 148, 229, 340, 368, 372-375, 389, 457
- 1,3-Thiazolidin-2-thiones 63
1,3-Thiazolidin-2-thiones, N-acyl- 91
auxiliaires en aldolisation 256, 262
auxiliaires en condensation d'énolates aux imines 269
- (S)-Valine et esters 49, 134, 153, 401
alkylation d'imines 142
cycloadditions d'imines 444
énamines en réactions de Michaël 351
- (S)-Valinol 49, 54, 62

