

SYNTHESE D'AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES CHIRAUX. UTILISATION EN REDUCTION ASYMETRIQUE CATALYTIQUE

A. KARIM, A. MORTREUX, F. PETIT *

*Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, UA C.N.R.S. 402, ENSC Lille, B.P. 108,
 59652 Villeneuve d'Ascq (France)*

G. BUONO, G. PEIFFER * et C. SIV

*Laboratoire des Organoposphorés et de l'Ecole de Chimie de Marseille, Faculté des Sciences et Techniques,
 Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille Cédex 13 (France)*

(Reçu le 25 avril 1986)

Summary

The chiral aminophosphinephosphinites ligands (AMPP) are directly synthesized from natural amino alcohols or by reduction of formyl esters of α -amino acids and PPh_2Cl . Their cationic rhodium complexes have been found to be excellent catalysts for enantioselective hydrogenation of dehydroamino acids (ee ~ 86%, yield ~ 100%) for example. Asymmetric reduction of ketones can also be performed with the new alkyl AMPP* modified rhodium catalyst (ee 50%).

Résumé

Un nouveau type de coordinats mixtes aminophosphinephosphinites, AMPP*, a été synthétisé à partir de *N*-alkylaminoalcools naturels ou préparés par réduction des dérivés formylés des esters d' α -aminoacides. Les complexes cationiques rhodiés formés avec ces chélates se sont révélés être de bons agents inducteurs d'asymétrie lors de la réduction catalytique des acides insaturés précurseurs d'acides aminés (ee ~ 86%, Rdt. ~ 100%) prise comme réaction modèle. La combinaison " $\text{Rh}_2(\text{C}_2\text{H}_4)_4\text{Cl}_2$ + alkyle AMPP*" catalyse la réduction de dérivés α dicarboxylés (ee 50%, Rdt. 100%).

La synthèse asymétrique de précurseurs d'aminoacides par réduction catalytique en phase homogène à l'aide de complexes à base de rhodium chélatés par des phosphines chirales a atteint un degré de développement tel qu'il serait vain de chercher à obtenir des excès énantiomériques supérieurs à ceux déjà obtenus [1].

Une nouvelle recherche dans ce domaine devait donc essentiellement conduire à

* A qui toute correspondance doit être adressée.

la synthèse de nouveaux ligands chiraux peu onéreux, facilement accessibles permettant néanmoins d'obtenir de bons excès énantiomériques avec un rapport substrat/rhodium élevé.

Dans cette optique de nombreux coordinats ont déjà été synthétisés à partir de produits naturels évitant ainsi le recours à des dédoublements de racémiques (DIOP à partir de l'acide tartrique [2], α et β POOP issus du D-glucose [3], phosphines aminées chirales [4,5], diphosphines à partir de dérivés de la proline [6] ou de l'acide lactique [7]).

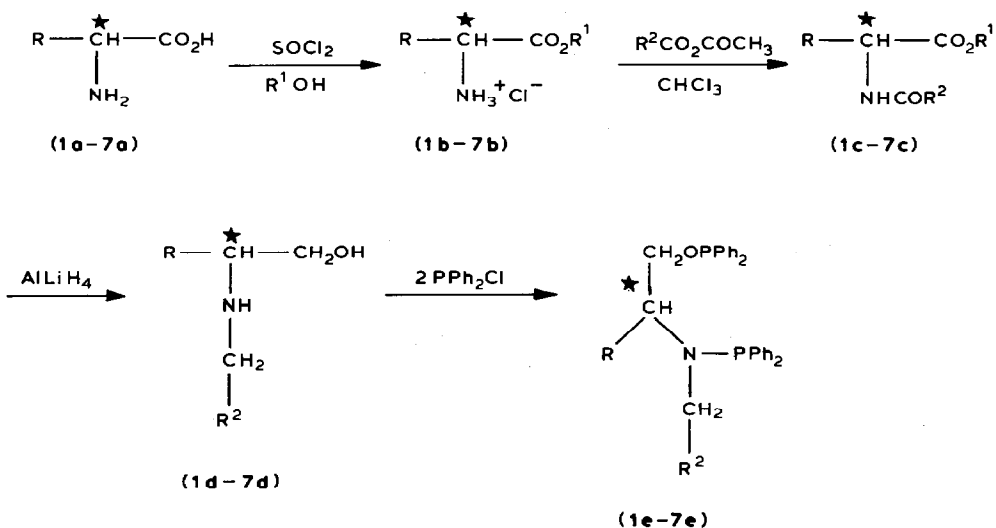
Nos propres recherches [8,9] ont porté sur la préparation d'une nouvelle série de ligands mixtes aminophosphinephosphinites AMPP* à partir de produits de base optiquement actifs tels que les aminoacides ou alcools naturels: éphédrine, proline, alanine, valine, leucine, etc.).

Ce mémoire présente donc la méthode générale de synthèse de ligands bidentés AMPP et des complexes rhodiés attenants $[\text{Rh}(\text{COD})\text{AMPP}^*]^+\text{ClO}_4^-$ ainsi que leurs utilisations dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'acides acétamido-carboxyliques et d' α -cétoester dans le cadre de résultats préliminaires.

Résultats Expérimentaux

I. Synthèse des ligands AMPP*

Ils ont été préparés par phosphinylation des aminoalcools obtenus par réduction des dérivés *N*-formylés ou *N*-acétylés des esters d' α aminoacides (Schéma 1).



(1e) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{S AlaNOP}$

(2e) $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{S NEtAlaNOP}$

(3e) $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CH}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{S ValNOP}$

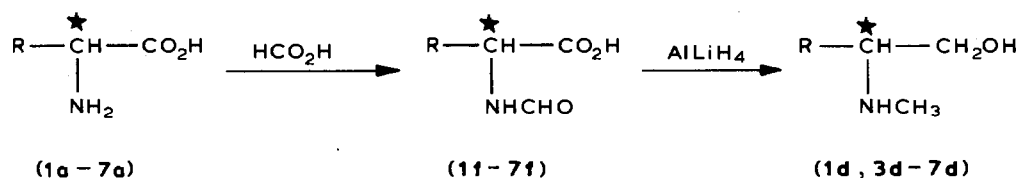
(4e) $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2, \text{R}^2 = \text{H}, \text{S LeuNOP}$

(5e) $\text{R} = \text{S}-(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)\text{CH}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{S IleNOP}$

(6e) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R GlyNOP}$

(7e) $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{S PheNOP}$

SCHEMA 1



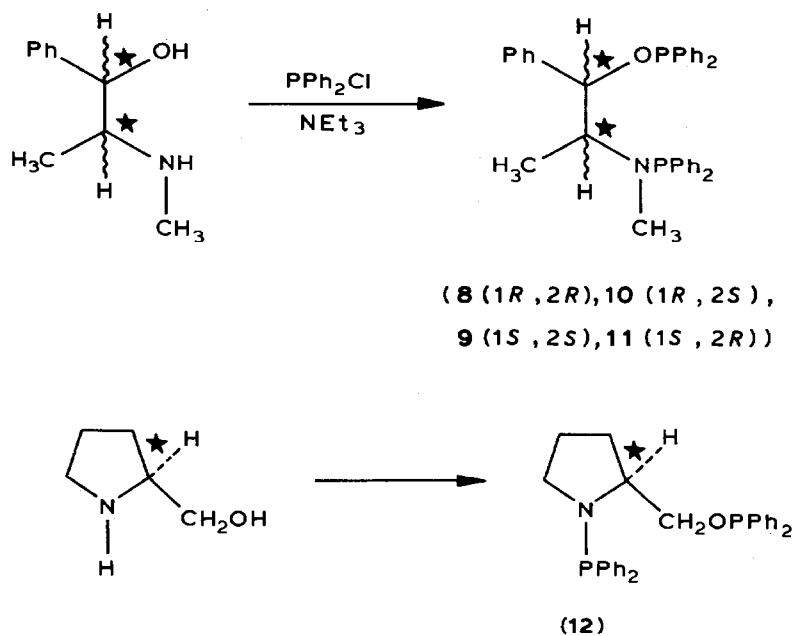
SCHEMA 2

Les aminoalcools **1d**, **3d-7d** peuvent également être obtenus directement à partir des acides aminés naturels par formylation avec l'acide formique suivie d'une réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium (Schéma 2). Les rendements obtenus sont généralement moins bons que ceux résultant de la méthode précédente, suite à une faible solubilité des dérivés formylés **1f-7f** dans le THF, des racémisations étant par ailleurs souvent observées.

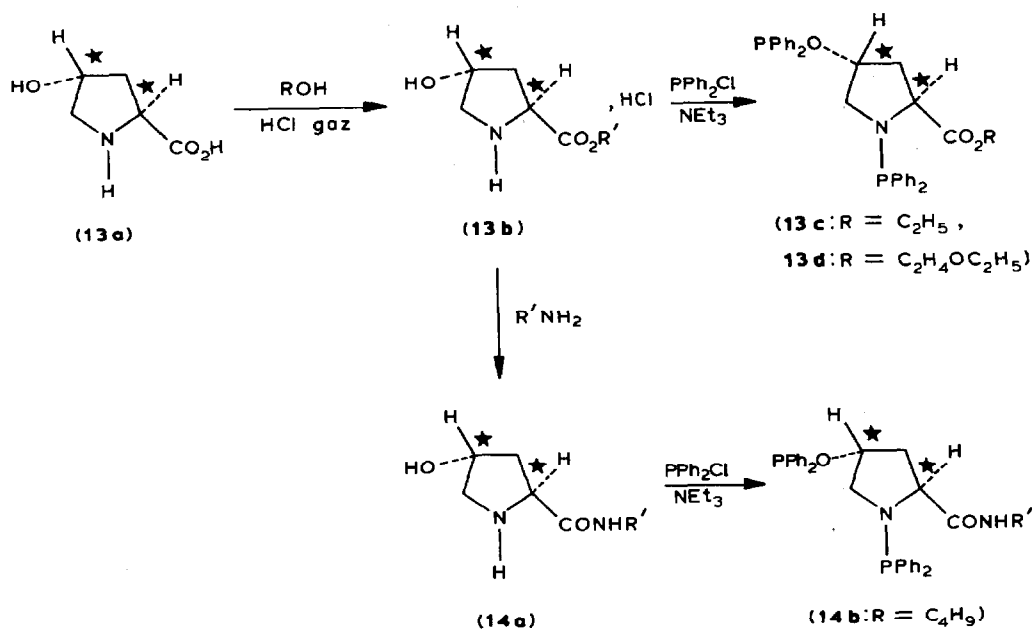
De même deux couples d'EPHOS (**8-11**) et la ProNOP (**12**) ont été respectivement synthétisés à partir des deux couples diastéréoisomères de l'éphédrine et du prolinol [8] (Schéma 3).

Outre ces ligands, les coordinats *E*-ProNOP (**13c**), *E,E*-ProNOP (**13d**), et bu-ProNOP, **14b** ont été préparés par phosphinylation de l'ester ou de l'amide de l'hydroxyproline naturelle (Schéma 4).

Ces ligands présentent l'avantage d'être accessibles en deux ou trois étapes et permettent l'obtention de coordinats hétérophosphorés fonctionnalisés possédant deux centres d'asymétrie tout en ayant une structure plus rigide que celle des EPHOS.

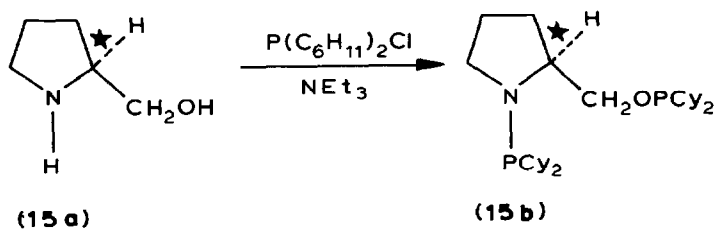


SCHEMA 3



SCHEMA 4

Un coordinat analogue à la ProNOP, dérivé du L-Prolinol a aussi été obtenu par action de la chlorodicyclohexylphosphine:



II. Synthèse des complexes cationiques

Les complexes ioniques à base de rhodium chélatés par les différents aminophosphinephosphinites ont été synthétisés à partir de $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$ ou de $\text{Rh}(\text{diène})\text{Acac}$ selon un protocole analogue à celui préconisé par Osborn [10] et d'une quantité stoechiométrique de ligand. Ils ont été isolés, caractérisés par RMN ^{31}P (Tableau 1) et font actuellement l'objet de tests en catalyse d'hydrogénation asymétrique, choisie comme réaction modèle.

III. Catalyse asymétrique

Forts des résultats obtenus en hydrosilylation asymétrique de l'acétophénone (ee \approx 43%) avec le ligand 13c lors de catalyses au rhodium [14]

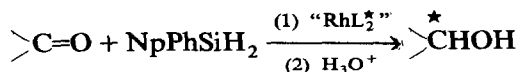


TABLEAU 1

COMPLEXES IONIQUES $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$; RMN ^{31}P (H_3PO_4 à 85%, pris comme référence externe)

Ligand	$\delta(\text{P}(1))$ (ppm)	$\delta(\text{P}(2))$ (ppm)	$J(\text{P}(1)-\text{P}(2))$ (Hz)	$J(\text{P}(1)-\text{Rh})$ (Hz)	$J(\text{P}(2)-\text{Rh})$ (Hz)
AlaNOP (1e)	119.5	87.3	27.5	171.3	159.5
NEtAlaNOP (2e)	119	86.4	25.7	171.9	159.8
ValNOP (3e)	119.5	88.8	25.6	171.3	161.4
LeuNOP (4e)	118.8	87.8	25.6	171.3	159.5
IleuNOP (5e)	116.8	86.5	27.6	171.3	161.5
GlyNOP (6e)	122	83.5	27.6	169.3	157.5
PheNOP (7e)	116.7	88.5	23.6	171.3	159.5
L-EPHOS (8)	122.4	95.3	21.6	169.3	161.4
ProNOP (12)	122.8	71.5	31.5	171.3	159
E-ProNOP (13c)	110.4	96.4	17.7	171.3	167.3
E, E-ProNOP (13d)	110.5	96.8	19.7	169.3	167.3

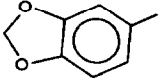
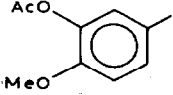
des essais ont ensuite été tentés en hydrogénation de déhydroaminoacides et de dérivés carbonylés.

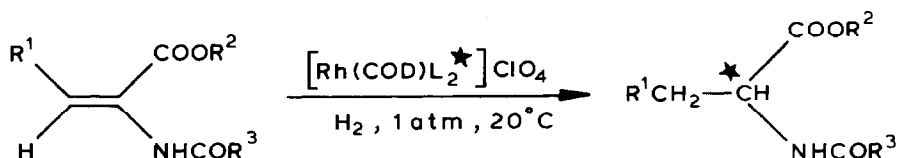
1. *Hydrogénation de déhydroaminoacides.* La réduction catalytique de précurseurs d' α aminoacides par les complexes rhodiés précités effectuée dans un mélange éthanol/benzène conduit de manière quantitative à des produits saturés dotés d'une bonne activité optique comme en témoignent les tout premiers résultats obtenus avec les chélates **2** et **12** (Tableau 2).

TABLEAU 2

HYDROGÉNATION ASYMÉTRIQUE DE DÉHYDROAMINOACIDES CATALYSÉE PAR DES ENTITÉS $[\text{Rh}-\text{AMPP}]$.

(Conditions expérimentales $[\text{Rh}] 5 \times 10^{-5}$ mole; substrat 10^{-2} mole; solvant $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{C}_6\text{H}_6$ (2/1) 60 ml; $T 20^\circ\text{C}$; $P -1$ bar, durée 10 à 30 min. Les ee sont calculés à partir des $[\alpha]_D^{25}$ des produits purs [11-13].)

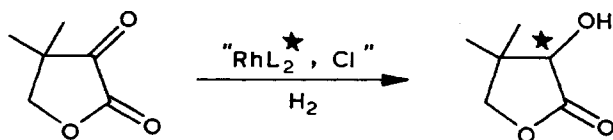
R^1	R^2	R^3	Ligand	ee (%)	Configuration
Ph	H	CH_3	{ NEtAlaNOP 2 ProNOP 12	70 86	R S
Ph	H	Ph	{ NEtAlaNOP 2 ProNOP 12	53 61	R S
	H	CH_3	{ NEtAlaNOP 2 ProNOP 12	78 81	R S
Ph	CH_3	CH_3	NEtAlaNOP 2	48	R
H	CH_3	CH_3	{ NEtAlaNOP 2 ProNOP 12	66 67	R S
	H	CH_3	{ NEtAlaNOP 2 ProNOP 12	83 82	R S



Ces deux chélates conduisent, avec une très bonne activité et des énantiosélectivités similaires, à l'un ou l'autre des énantiomères. Par ailleurs, on observe que les substrats qui possèdent un groupement acide libre et les dérivés *N*-acétylés conduisent à de meilleures performances que leurs analogues de type ester méthylique ou benzoylamide.

2. *Hydrogénation de dérivés carbonylés.* La réduction asymétrique de cétones prochirales envisagée avec les coordinats classiques de type diarylphosphine (DIOP, BPPM, etc.) [15–17] nécessite des conditions relativement sévères pour conduire à une activité satisfaisante.

Les complexes à base de rhodium coordonnés par des alkylphosphines par contre s'avèrent dotés d'une bonne activité catalytique [10]. L'hydrogénation de cétones fonctionnalisées en α a été décrite avec comme agent inducteur d'asymétrie les chélates CyDIOP [19, 20], CyCHIRAPHOS et Cy-BPPM [18]. Dans ce contexte, le complexe [Rh-CyProNOP] a conduit aux résultats consignés dans le Tableau 3 pour la réduction de l'oxo-2-diméthyl-3,3-butanolide-1,4 [21].



D'ores et déjà, il est remarquable de constater que les excès énantiomériques et la réactivité obtenus avec le ligand CyProNOP sont similaires à ceux notés avec les chélates alkylphosphine dont la synthèse est beaucoup plus laborieuse; eu égard à la grande disponibilité de précurseurs aminoalcools, il va de soi que nos études futures viseront à la mise en oeuvre de ces nouveaux ligands dans ce type de réaction.

TABLEAU 3

HYDROGÉNATION ASYMÉTRIQUE DE L'OXO-2-DIMÉTHYL-3,3-BUTANOLIDE-1,4 PAR DES ENTITÉS " $\text{RhL}_2^*, \text{Cl}$ "

(Conditions expérimentales: $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$: 3×10^{-5} mole; substrat/Rh 400; Solvant 30 ml; les ee sont calculés par rapport au pouvoir rotatoire spécifique de l'énantiomère R, $[\alpha]_D^{25} - 50.7$ (*c* 2.05, H_2O) [18].)

Ligand	Solvant	<i>t</i> (h)	Conversion	ee (%)	Configuration
ProNOP	Benzène	20 ^a	100	45	R
Bu-ProNOP	Benzène	20 ^a	100	53	R
Cy-ProNOP	Benzène	6 ^b	100	49.2	R
Cy-ProNOP	Ethanol	12 ^b	49	20	R
Cy-ProNOP	THF	6 ^b	100	46	R

^a *T* 30°C, *P* = 40 bars. ^b *T* 20°C, *P* 1 atm.

Conclusion

De nouveaux coordinats chiraux, L_2^* , peuvent être aisément synthétisés à partir d'amino-acides ou -alcools naturels par une séquence d'étapes simples exempte de dédoublements. Les complexes cationiques rhodiés attenants $[RhL_2^*diène]^+ ClO_4^-$ se révèlent être de bons catalyseurs d'hydrogénation des déhydroaminoacides puisqu'ils conduisent à des réductions quantitatives et fortement énantiosélectives; l'énantiosélectivité dépendant essentiellement de la nature des substituants portés par le substrat [22].

Selon le chélate envisagé, l'un ou l'autre des énantiomères peut être obtenu; ainsi l'AlaNOP issu de l'alanine *S* naturelle donne des produits de configuration *R* alors que la SProNOP de structure cyclique permet d'accéder à ceux de configuration *S*.

Ces nouveaux coordinats très aisément accessibles à partir de précurseurs naturels optiquement actifs s'avèrent performants et conduisent en catalyse de coordination asymétrique à des résultats comparables à ceux réalisés avec des ligands phosphorés chiraux plus difficiles d'accès.

Partie expérimentale

Les α aminoacides et alcools et l'acide acétamido cinnamique sont d'origine commerciale (Fluka, Aldrich). Les autres déhydroaminoacides sont préparés selon des méthodes opératoires déjà décrites [12].

Les spectres RMN 1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60 ou WP 80, les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS pour le 1H et le ^{13}C et par rapport à H_3PO_4 à 85% pour la RMN du ^{31}P , les spectres IR sur un appareil Perkin-Elmer 298, les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Synthèse des ligands

Synthèse de l'AlaNOP (1e)

Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'alanine (1b). On additionne 6.5 ml de $SOCl_2$ à une solution de l'aminoacide (0.5 mole) dissout dans 350 ml de CH_3OH anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 2 h puis porté à reflux pendant 90 min. Une fois le solvant évaporé le produit de la réaction est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt. 93%; $[\alpha]_D^{25}$ 5.8° (*c* 1, H_2O); F 88°C; RMN 1H (D_2O): δ 1.3(d, *J* 7 Hz, 3H), 3.7(s, 3H), 4.6(q, *J* 7 Hz, 1H), 4.5(s, 3H) ppm.

N-Formyl alanine méthyl ester (1c). A 0.1 mole de chlorhydrate **1b** en suspension dans 200 ml de chloroforme on additionne 0.1 mole de NEt_3 dans un égal volume du même solvant. En maintenant la température entre 0 et 10°C on ajoute simultanément 0.1 mole d'anhydride mixte formique-acétique et 0.1 mole de NEt_3 . Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 h. On lave la phase organique obtenue avec 2 fois 100 ml d'eau et on sèche sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant on obtient le produit pur. Rdt. 73%, $[\alpha]_D^{25}$ +31.6° (*c* 2, $CHCl_3$), RMN 1H ($CDCl_3$): δ 1.4(d, *J* 7 Hz, 3H), 3.8(s, 3H), 4.7(q, *J* 7 Hz, 1H), 7.7(s, 1H), 8.3(s, 1H) ppm.

N-Méthyl alaninol (**1d**). A une suspension de 0.215 moles de AlLiH_4 dans 100 ml de THF anhydre on ajoute 0.1 mole du dérivé formylé **1c**. La solution est portée à reflux pendant 3 h puis agitée pendant 12 h à 20°C. On hydrolyse ensuite avec une solution de KOH à 30%. Après filtration le précipité est lavé avec un mélange éther éthylique/THF (1/1). La phase organique récupérée est séchée sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, l'aminoalcool est distillé sous pression réduite. Rdt. 50%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 54^\circ\text{C}$ (*c* 1, CHCl_3); Eb 80°C/15 mmHg; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1(d, *J* 7 Hz, 3H), 2.4(s, 3H), 2.4–2.9(m, 1H), 3.3–3.7(m, 2H) ppm.

*Ala*NOP (**1e**)

L'aminoalcool **1c** (0.025 mole) dissous dans 50 ml de benzène anhydre est ajouté à 50 mmoles de triéthylamine. Le mélange agité énergiquement à 5°C est maintenu sous azote. On additionne le chlorure de diphenylphosphine (0.05 mole) goutte à goutte dilué dans un égal volume de benzène. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 12 h à 20°C. On filtre ensuite le chlorhydrate formé. Après élimination du solvant on purifie le coordinat obtenu par CPL (colonne d'alumine, éluant acétate d'éthyle/diéthylamine 98/2) le produit **1e** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore. Rdt. 47%; $[\alpha]_{589}^{25} + 23.7^\circ$ (*c* 1, C_6H_6), RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.15(d, *J* 6 Hz, 3H), 2.4(d, *J* 3 Hz, 3H), 4.2–3.5(m, 3H), 7–7.6(m, 20H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 16.8 ($^3\text{J}(\text{CP})$ 7.7), 32.5(d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 8.5 Hz), 61(d d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 36.05 Hz, $^3\text{J}(\text{CP})$ 8.7 Hz), 72.6(d d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 17.7 Hz, $^3\text{J}(\text{CP})$ 8.28 Hz, 125–136(m) ppm. RMN ^{31}P (C_6D_6): $\delta(\text{P}(\text{N}))$ 58.1; $\delta(\text{P}(\text{O}))$ 113.2 ppm.

N-Acetylalanineéthylester (**2c**). Le produit **2c** est obtenu à partir de l'ester éthylique de l'alanine et de l'anhydride acétique selon un protocole expérimental identique à celui adopté pour la synthèse du dérivé **1c**; Rdt. 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10.4^\circ$ (*c* 1, CHCl_3), RMN ^1H (C_6D_6): δ 1.29(t, *J* 7 Hz, 3H), 1.4(d, *J* 7 Hz, 3H), 2.02(s, 3H), 4.2(q, *J* 7 Hz, 2H), 4.6(q, *J* 7 Hz, 1H), 6.2(m, 1H) ppm.

N-Ethylalaninol (**2d**). Rdt. 70%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 60.6^\circ$ (*c* 1, CHCl_3), Eb 60°C/4 mmHg. RMN ^1H (C_6D_6): 0.8(d, *J* 7 Hz, 3H), 0.95(t, *J* 7 Hz, 3H), 2.2–2.5(m, 3H), 2.7(s, 2H), 3.4(q, *J* 7 Hz, 3H) ppm.

*Ala*NOP (**2e**). Rdt. 80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 27.3^\circ$ (*c* 1, C_6D_6), RMN ^1H (CDCl_3): δ 0.7(t, *J* 7 Hz, 3H), 1.3(d, *J* 6 Hz, 3H), 2.5(m, 1H), 3(m, 2H), 3.8(m, 2H) 7.3(m, 20H) ppm. RMN ^{13}C (C_6D_6): δ 15.6(d, $^3\text{J}(\text{CP})$ 5 Hz), 41.5(s), 45(d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 5 Hz), 56(d d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 31.7 Hz, $^3\text{J}(\text{CP})$ 8.5 Hz), 74.2(d d, $^2\text{J}(\text{CP})$ 18.3 Hz, $^3\text{J}(\text{CP})$ 9.7 Hz), 127–143(m), RMN ^{31}P (C_6D_6): $\delta(\text{P}(\text{N}))$ 60, $\delta(\text{P}(\text{O}))$ 113.6 ppm.

*Val*NOP (**3e**)

Le coordinat *Val*NOP **3e** est synthétisé comme précédemment: chlorhydrate de la valine méthyl ester **3b**; Rdt. 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 14.1^\circ$ (*c* 1, H_2O), F 180°C, RMN ^1H (CDCl_3): δ 0.9(d, *J* 7 Hz, 6H), 2.2(m, 1H), 3.7(s, 3H), 3.9(d, *J* 5 Hz, 1H), 4.65(s, 3H) ppm.

N-Formylvalineméthylester (**3c**). Rdt. 98%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.2^\circ$ (*c* 1, CHCl_3), F 72°C, RMN ^1H (CDCl_3): δ 0.95(d, *J* 7 Hz, 6H), 2.2(m, 1H), 3.8(s, 3H), 4.7(m, 1H), 6.8(s, 1H), 8.3(s, 1H) ppm.

N-Méthylvalinol (**3d**). Rdt. 72%; $[\alpha]_{589}^{25} + 53.1^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); Eb 90°C/15 mmHg. RMN ^1H (CDCl_3): δ 0.95(d, *J* 7, 6H), 1.9(m, 1H), 2.45(s, 3H); 3.35(s, 2H), 3.4–3.8(m, 3H) ppm.

ValNOP (3e). Rdt. 69%, $[\alpha]_{589}^{25} + 2.9^\circ$ (*c* 2, C₆H₆), RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.9(d, *J* 6 Hz, 6H), 1.5–2.1(m, 1H), 2.4(d, 3H), 3.6–4(m, 3H), 7.3(s, 20 H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 20.3(s), 21.3(s), 29(s), 33.5(d, ¹*J*(CP) 10.3 Hz), 71.2(d d, ²*J*(CP) 18.4 Hz, ³*J*(CP) 6.7 Hz), 73.13(d d, ²*J*(CP) 36.4 Hz, ³*J*(CP) 9.3 Hz), 126–134(m) ppm. RMN ³¹P (C₆D₆) δ(P(N)) 62, δ(P(O)) 114.3 ppm.

LeuNOP (4e)

Le coordinat *LeuNOP (4e)* est synthétisé selon le protocole expérimental décrit précédemment.

Chlorhydrate de l'ester méthylique de la leucine (4b). Rdt. 85%, $[\alpha]_{D}^{25} + 11.7^\circ$ (*c* 1, HCl 2%), F 155°C, RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.8–1.1 (m, 6H), 1.6–1.9(m, 3H), 3.8(s, 3H), 3.9–4.3(m, 1H), 4.75(s, 3H) ppm.

N-Formylleucine méthylester (4c). Rdt. 97%, $[\alpha]_{D}^{25} + 4.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.95(d, *J* 7 Hz, 6H), 1.6(m, 3H), 3.7(s, 3H), 4.6(q, *J* 7 Hz, 1H), 7.5(d, *J* 7 Hz, 1H), 8.2(s, 1H) ppm.

N-Methylleucinol (4d). Rdt. 69%; $[\alpha]_{D}^{25} + 40.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); Eb 90°C/15 mmHg, RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.9(d, *J* 7 Hz, 6H), 1.25(t, *J* 7 Hz, 2H), 1.5–1.9(m, 1H), 2.4(s, 3H), 3.3–3.7(m, 3H), 3.8(s, 2H) ppm.

LeuNOP (4e). Rdt. 80%, $[\alpha]_{589}^{20} + 15.4^\circ$ (*c* 2, C₆H₆), RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.9(d, 6H), 1.1–1.6(m, 3H), 2.35(d, *J* 3Hz, 3H), 3.5–4.0(m, 3H), 7.3(s, 20 H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 21.9–23.5(s), 24.6(s), 39.8(d, ²*J*(CP) 8.33 Hz), 32.2(d, ²*J*(CP) 10.2 Hz), 64.0(d d, ²*J*(CP) Hz 37.1, ³*J*(CP) 8.4 Hz), 72.2(d d, ²*J*(CP) 17.3 Hz, ³*J*(CP) 6 Hz), 126–142(m) ppm; RMN ³¹P (C₆D₆): δ(P(N)) 59.5, δ(P(O)) 113.8 ppm.

IleNOP (5e)

Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'isoleucine (5b). Rdt. 87%, $[\alpha]_{D}^{20} + 18^\circ$ (*c* 1, H₂O); T_F 80°C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.08(t, *J* 7 Hz, 3H), 1.33(t, *J* 7 Hz, 3H), 1.5(m, 5H), 2.2(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.5(q, *J* 7 Hz, 2H), 9(m, 3H) ppm.

N-Formylisoleucineméthylester (5c). Rdt. 60%; $[\alpha]_{D}^{20} + 32.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃): δ 0.9(d, *J* 7 Hz, 1(m, 2H), 1.3(t, *J* 7 Hz, 6H), 1.9(m, 1H), 4.3(q, *J* 7 Hz, 2H), 4.7(m, 1H), 6.9(m, 1H), 8.6(s, 1H) ppm.

N-Methylisoleucinol (5d). Rdt. 84%, Eb 90°C/5 mmHg ; chlorhydrate de *N*-methylisoleucinol $[\alpha]_{D}^{25} + 19.3^\circ$ (*c* 1, EtOH), RMN ¹H (CDCl₃): 1.06(m, 6H), 1.48(m, 2H), 1.93(m, 1H), 2.83(m, 3H), 3.16(m, 1H), 3.95(d, *J* 6, 2H), 4.8(s, 1H), 8.9(m, 2H) ppm.

IleuNOP (5e). Rdt. 63%; $[\alpha]_{D}^{20} + 13^\circ$ (*c* 1, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆): δ 0.84(m, 9H), 4.8(d, *J* 2.7 Hz, 3H), 3.34(m, 1H), 4.09(m, 2H), 7.1–7.6(m, 20H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 10.78(s), 16.1(s), 26.3(s), 33.6(d, *J* 10.9 Hz), 35.01(d, *J* 7.3 Hz), 70.1(d d, ²*J*(CP) 19.5 Hz, ³*J*(CP) 9.8 Hz), 71.3(d, *J* 8.5 Hz), 127.7–133.3(m). RMN ³¹P (C₆D₆) δ (P(N)) 58.7; δ(P(O)) 112 ppm.

GlyNOP (6e)

Le coordinat *GlyNOP 6e* est synthétisé selon le protocole déjà décrit pour *1e*:

Chlorhydrate de l'ester méthylique de la D(-)-Phénylglycine (6b). Rdt. 72%, $[\alpha]_{D}^{25} - 112^\circ$ (*c* 1, H₂O); F 260°C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 3.55(s, 3H), 4.5(s, 3H), 5.10(s, 1H), 7.3(s, 5H) ppm.

N-Formyl phénylglycine méthyl ester (6c). Rdt. 80%; $[\alpha]_{D}^{25} - 200.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃), F 68°C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 3.6(s, 3H), 5.55(d, 1H), 7.2(s, 5H), 7.6(d, 1H), 8(s, 1H) ppm.

N-Méthylphenylglycinol (**6d**). Rdt. 59%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 88.9^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); E 150°C/0.5 mmHg; F 62°C; RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.27(s, 3H), 3.7(s, 3H), 4.1(s, 2H), 7.33(s, 5H) ppm.

GlyNOP (**6e**). Rdt. 84%; $[\alpha]_{589}^{20} + 1.4^\circ$ (*c* 2, C_6H_6); RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.35(d, *J* 3 Hz, 3H), 4.0–4.5(m, 3H), 7.3(s, 25H); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 33.4(d, $^2J(\text{CP})$ Hz, 8.3), 68.7(d d), 69.5(d d), 127–133(m) ppm; RMN ^{31}P (C_6D_6): $\delta(\text{P(N)})$ 59.3, $\delta(\text{P(O)})$ 114.9 ppm.

PheNOP (**7e**)

Le coordinat *PheNOP* (**7e**) est synthétisé selon le protocole déjà décrit pour **1e**.

Chlorhydrate de l'ester méthylique de la phenylalanine (**7b**). Rdt. 85%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 5^\circ$ (*c* 1, H_2O); F 163°C; RMN ^1H (CDCl_3): δ 3.06(d, *J* 7 Hz, 2H), 3.6(s, 3H), 4.23(t, *J* 7, 1H), 4.5(s, 3H), 7.17(s, 5H) ppm.

N-Formylphenylalanine methyl ester (**7c**). Rdt. 78%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 96.4^\circ$ (*c* 2, CHCl_3). RMN ^1H (CDCl_3): δ 3.0(d, *J* 7 Hz, 2H), 3.6(s, 3H), 4.8(q, *J* 7 Hz, 1H), 7.1(s, 5H), 7.4(d, *J* 7 Hz, 1H), 7.9(s, 1H) ppm.

N-Méthylphenylalaninol (**7d**). Rdt. 72%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 17.1^\circ$ (*c* 2, CHCl_3); F 68°C. RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.35(s, 3H), 2.7(s, 2H), 3.3(s, 2H), 3.2–3.6(m, 3H), 7.15(s, 5H) ppm.

PheNOP (**7e**). Rdt. 95%; $[\alpha]_{589}^{25} + 1.1^\circ$ (*c* 1, C_6H_6); RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.3(d, 3H), 2.6(s, 2H), 3.6–4(m, 3H), 7–7.3(m, 25H). RMN ^{13}C (CDCl_3). δ 32.7(d, $^2J(\text{CP})$ 9.6 Hz), 37.54(s), 66.7(d d, $^2J(\text{CP})$ 34.5 Hz, $^3J(\text{CP})$ 8.3 Hz), 71.7(d d, $^2J(\text{CP})$ 17.8 Hz, $^3J(\text{CP})$ 5.8 Hz), 126.2–139.5(m); RMN ^{31}P (C_6D_6): $\delta(\text{P(N)})$ 60, $\delta(\text{P(O)})$ 114.2 ppm.

E-ProNOP (**13c**)

Hydroxyproline éthyl ester (**13b**). Dans un réacteur on introduit 30 g (0.23 mole) de l'hydroxyproline, on fait buller jusqu'à saturation l'acide chlorhydrique anhydre en suspension dans 180 ml d'éthanol; le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement à 0°C le chlorhydrate **11b** précipite sous forme de fines aiguilles qui sont filtrées, lavées à l'éther et séchées sous vide. Rdt. 94%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 22.7^\circ$ (*c* 1, EtOH), F 141°C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25(t, *J* 7 Hz, 3H), 2.13(m, 3H), 3.35(m, 2H), 4.2(q, *J* 7 Hz, 2H), 4.5(m, 2H), 5.6(m, 1H), 9.9(m, 1H) ppm.

E-ProNOP (**13c**). Ce coordinat a été préparé à partir du chlorhydrate de la carbéthoxyhydroxyproline (**11b**) selon un protocole identique à celui adopté pour les ligands (**1d–6d**); Rdt. 80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 96^\circ$ (*c* 1, C_6H_6); RMN ^1H (C_6D_6): δ 0.9(t, 3H), 3.92(q, 2H), 4.48(m, 2H), 2.14(m, 2H), 2.5(m, 2H), 7.1–7.5(m, 20H). RMN ^{13}C (C_6D_6): 64.4(d, $^2J(\text{CP})$ 30.5 Hz), 79.7(m), 54(m), 39.3(m), 14.3(s), 60.1(s), 174.8(s), 127.8–132.9(m), RMN ^{31}P (C_6D_6): $\delta(\text{P(N)})$ 46.6, $\delta(\text{P(O)})$ 108.8 ppm.

E,E-ProNOP (**13d**)

Chlorhydrate de la carbéthoxy-2-éthoxyhydroxyproline (**13b**). On additionne 5.6 ml de SOCl_2 à une suspension de 10 g (0.076 mole) de L-hydroxyproline dans 150 ml d'éthoxy-2-éthoxyéthanol maintenu à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h puis porté à reflux pendant 90 min. Le solvant est chassé sous vide et le chlorhydrate de l'ester est recristallisé dans l'acétone, filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. Rdt. 93%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 24.1^\circ$ (*c* 1, EtOH); F 145.5°C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), 1.1(t, *J* 4Hz, 3H), 2.1(s, 1H), 2.3(m, 2H), 3.4(m, 3H), 3.5(q, *J* 7 Hz, 2H), 4.4(m, 4H), 5.6(m, 1H), 9.8(m, 2H) ppm.

E,E-ProNOP (**13d**). Rdt. 78%, $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ (*c* 1, C₆H₆), RMN ¹H: 0.86(t, *J* 7 Hz, 3H), 2.06(q, *J* 7 Hz, 2H), 3.1(m, 6H), 3.9(m, 2H), 4.4(m, 2H), 6.9–7.6(m, 20H) ppm. RMN ¹³C (CD₂Cl₂): δ 17.1(s), 41.4(m), 56.7(m), 65(s), 66.3(d ²*J*(CP) 11 Hz), 68.4(s), 70.2(s), 81.4(d, ²*J*(CP) 20.7 Hz), 130–143(m) ppm; RMN ³¹P (C₆D₆): δ (P(N)) 46.7, δ (P(O)) 108.7 ppm.

Bu-ProNOP (**14b**)

Hydroxyproline butylamide (**14a**). Le chlorhydrate de l'hydroxyproline éthyl ester (5×10^{-2} moles) est mis en suspension dans 50 ml d'éthanol avec 7.5 ml (5.5×10^{-2} moles) de triéthylamine. 5.5 ml (5.5×10^{-2} moles) de butylamine sont ensuite introduit dans le vase réactionnel et le mélange est porté à reflux pendant 6 h. Le solvant est ensuite chassé et le produit est repris dans 250 ml de CHCl₃ et la phase organique est lavée par 2 \times 50 ml d'H₂O et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et l'amide recristallisé dans un mélange CHCl₃ hexane, est obtenu sous forme de cristaux incolores. Rdt. 66%, $[\alpha]_D^{25} -51.2^\circ$ (*c* 1, CHCl₃), RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.3(t, *J* 6 Hz, 3H), 1.8(m, 4H), 2.2(m, 2H), 3.2(s, 1H), 3.3(s, 1H), 3.5(q, *J* 6 Hz, 2H), 4.2(m, 3H), 4.6(m, 1H), 8.3(m, 1H) ppm.

Bu-ProNOP (**14b**). Rdt. 80%, $[\alpha]_D^{25} -170^\circ$ (*c* 1, C₆H₆), RMN ¹H (C₆D₆): δ 0.77(t, 3H), 1.1(m, 4H), 2.3(m, 2H), 3.2(m, 4H), 4.3(q, *J* 6 Hz), 5.8(m, 1H), 7.1–7.6(m, 20H); RMN ¹³C (C₆D₆): 20.2(s), 32(s), 39.2(s), 39.9(m), 55.3(m), 66.6(d, ²*J* 31.7 Hz, 79.8(d, ²*J*(CP) 19.5 Hz), 128.5–138.4(m), 173(s) ppm; RMN ³¹P (C₆D₆): δ (P(N)) 49.6, δ (P(O)) 109.1 ppm.

Cy-ProNOP (**15b**)

Le coordinat est synthétisé selon un protocole expérimental décrit pour les ligands **1e–7e** à partir du prolinol et de la chlorodicyclohexylphosphine. Rdt. 95%, $[\alpha]_D^{25} -37.5^\circ$ (*c* 2, C₆H₆); RMN ¹H (C₆D₆): δ 0.8(m, 10H), 1.2(14H), 1.7(d, 9H), 2.4(q, *J* 7.5 Hz, 2H), 2.8(q, 4H), 3.6(m, 2H), 3.9(m, 6H), 4.5(m, 6H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 22.4–30.4(m), 74.9(m), 64.4(d d, ²*J*(CP) 29.3 Hz, ³*J*(CP) 8.54 Hz), 47.2(d, ²*J*(CP) 8.54 Hz), 29.4(d, ²*J*(CP) 6.1 Hz), 24.4(s), 22.4–30.4(m); RMN ³¹P (C₆D₆): δ (P(N)) 53.9, δ (P(O)) 146.5 ppm.

Bibliographie

- 1 H.B. Kagan, dans G. Wilkinson (Ed.), *Asymmetric synthesis using organometallic catalysts*, Comprehensive organometallic chemistry, Vol. 8, p. 463, Pergamon Press, London, 1982.
- 2 T.P. Dang et H.B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1971) 481; T.P. Dang, J.C. Poulin et H.B. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, 91 (1975) 105; H.B. Kagan, *Pure Appl. Chem.*, (1975) 401.
- 3 W.R. Cullen et Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 1635.
- 4 C. Valentini, E. Cernia, M. Fiorini et G.M. Giongo, *J. Mol. Catal.*, 23 (1984) 81; K. Hanaki, K. Kashiwabara et J. Fujita, *Chem. Lett.*, (1978) 489.
- 5 T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki et M. Kumada, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 2195.
- 6 T. Ojima, T. Kogure et K. Achiwa, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1977) 428; K. Achiwa, dans M. Tsutsui (Ed.), *Fundamental research in Homogeneous Catalysis*; Plenum, New York, Vol. III, p. 549, 1979.
- 7 M.D. Fryzuk et B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 5491.
- 8 M. Petit, A. Mortreux, F. Petit, G. Buono et G. Peiffer, *Nouv. J. Chim.*, 7 (1983) 593.
- 9 G. Buono, C. Triantaphylides, G. Peiffer et F. Petit; *Synthesis*, 12 (1982) 1030.
- 10 R.R. Schrock et J.A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1970) 567.

- 11 M. Fiorini, F. Marcati et G.M. Giongo, *J. Mol. Catal.*, 4 (1978) 125.
- 12 H.B. Kagan et T.P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6429.
- 13 A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron*, 40 (1984) 1245.
- 14 A. Karim, A. Mortreux et F. Petit, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 345.
- 15 T. Hayashi, T. Mise et M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 4351.
- 16 S. Toros, L. Kollar, B. Heil et L. Markò, *J. Organomet. Chem.*, 232 (1982) C17.
- 17 I. Ojima, T. Kogure et K. Achiwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1977) 428.
- 18 K. Tani, T. Ise, Y. Tatsuno et T. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 1641.
- 19 K. Tani, K. Suwa et S. Otsuka, in El Eliel and S. Otsuka (Eds.), *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symposium Series, No. 185, p. 283, 1982.
- 20 K. Yamamoto et S.U. Rehman, *Chem. Lett.*, (1984) 1603.
- 21 A. Karim, A. Mortreux et F. Petit, *Fr. demande 85 012 76* (30.01.1985).
- 22 A. Karim, A. Mortreux et F. Petit, résultats non publiés.