

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042 - Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE présentée par :

Gaspard HEDOUIN

soutenue le : 26 mars 2021

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Ligands BiaxPhos à double chiralité axiale et leurs applications en catalyse asymétrique

THÈSE dirigée par :

Pr COLOBERT Françoise

Professeur, Université de Strasbourg

THÈSE encadrée par :

Dr WENCEL-DELORD Joanna

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr VIDAL Virginie

Dr VOITURIEZ Arnaud

Directrice de recherche CNRS, Chimie ParisTech

Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Saclay

MEMBRES DU JURY :

Dr BLANC Aurélien

Pr SORTAIS Jean-Baptiste

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université Paul Sabatier, Toulouse

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Application (LIMA, UMR 7042), dans l'équipe SynCat, sous la direction du Pr Françoise Colobert et la supervision du Dr Joanna Wencel-Delord de 2017 à 2020. Je tiens à remercier le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ainsi que l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'université de Strasbourg (ED 222) pour m'avoir accordé la bourse dont j'ai bénéficié durant ces trois ans, ainsi que la prolongation de trois mois à la suite de la crise sanitaire de la COVID-19.

Avant toute chose, je tiens à remercier les membres du jury, constitué du Dr Virginie Vidal, du Dr Aurélien Blanc, du Pr Jean-Baptiste Sortais ainsi que du Dr Arnaud Voituriez, d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse et j'en suis très honoré.

Je souhaite également remercier le Pr Véronique Michelet pour avoir accepté d'assister à cette thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez pris pour tester nos composés ainsi que pour votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec vous.

Françoise, je vous remercie vivement de m'avoir accueilli pour réaliser ma thèse au sein de votre laboratoire. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordée ainsi que l'autonomie que vous m'avez laissée durant le projet. Je souhaite aussi vous remercier pour m'avoir impliqué dans l'écriture de publications et je vous en suis très reconnaissant. Je souhaite également vous remercier pour tout le temps que vous m'avez accordé pendant le déroulement du projet. Cela a été un réel plaisir de vous côtoyer pendant ces trois années et je vous remercie pour votre gentillesse et votre bienveillance. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Joanna, je te remercie considérablement pour ces trois années passées avec toi. Je te remercie pour ton investissement incroyable dans ce projet et pour toute la flexibilité et l'autonomie que tu as pu me laisser. Tu as été un exemple de travail et cela a été un bonheur de venir travailler sous ta tutelle et d'apprendre à tes côtés. Tu as transformé le poney que j'étais en arrivant, en cheval de course. Merci pour ton aide, ton dévouement et surtout ton extrême gentillesse dans ce projet. Je te souhaite encore plein de réussites dans le futur que ce soit sur le plan personnel ou professionnel.

Je tiens également à remercier les autres encadrants de l'équipe SynCat. Merci Gilles Hanquet pour votre aide et votre gentillesse. Sabine Choppin, merci beaucoup pour ta constante bonne humeur, tes précieux conseils et ton aide au quotidien.

Je remercie également les permanents de l'équipe voisine COHA. Merci à Frédéric Leroux, Armen Panossian (pour ton extrême gentillesse et ta disponibilité) et Morgan Donnard. Cela a été un plaisir de vous côtoyer pendant ces trois années.

Je souhaite également remercier le Dr Jean-Pierre Djukic pour son aide avec les calculs DFT. Je le remercie aussi pour le temps qu'il m'a accordé ainsi que les précieux conseils qu'il m'a donnés pour ce projet. Je remercie également le Dr Yann Cornaton et le Dr Christophe Deraedt pour leur aide.

Merci également au pôle administratif composé de Sandrine, Virginie, Bouchra et Maxime pour leur aide et leur sympathie tout au long de cette thèse. Je remercie Didier, l'homme essentiel du labo, sans

qui le fonctionnement du laboratoire ne serait pas tel qu'il est. Merci pour toute ton aide et ton dévouement. Je remercie également Arlette pour ta sympathie et ta perpétuelle bonne humeur et j'espère que tu profites pleinement de ta retraite. Je tiens aussi à remercier Emeric et Matthieu pour leur temps et la gestion des différents supports analytiques.

Ensuite, je souhaite remercier tous les doctorants, post-doctorants et stagiaires de l'équipe Syncat qui ont contribué à rendre ces trois années particulièrement agréables pour moi et qui m'ont supporté au cours de cette thèse.

Ma première pensée va tout d'abord pour le Dr Quentin Dherbassy. Tu as été l'initiateur de ce projet et tu m'as ainsi formé au laboratoire. Tes connaissances en chimie étaient vraiment incroyables et cela a été un plaisir d'apprendre à côté de toi. Grâce à toi, j'ai appris énormément au laboratoire et il est évident que sans tout cela je n'aurais probablement pas été le même donc mille mercis. Je te souhaite plein de succès pour la suite aussi bien personnellement que professionnellement.

Lucas, par où commencer... Si je me suis autant épanoui dans ma thèse, c'est en grande partie grâce à toi. Si tu n'avais pas été là les premiers jours, je me serais probablement posé plein de questions sur la suite de ma thèse. Merci de m'avoir intégré. Tu as également été un exemple pour moi de rigueur scientifique. Cela a été un plaisir incroyable de te redécouvrir après l'école. Je ne peux pas compter tous ces moments de rigolade que nous avons eus que ce soit au labo avec le gosse, tatie, ou même hors du labo pour des soirées endiablées. Je crois que la période avant ta rédaction a probablement été un des meilleurs moments au laboratoire où nos timbres de voix résonnaient du matin au soir. Je suis fier que tu sois devenu désormais un ami très proche et je ne doute pas que nous nous reverrons fréquemment à l'avenir, en Suède, en France ou ailleurs. Ces années ont été tremendous !!!

Barnab, aussi appelé Nicolas pour les non-intimes. Sans toi, cette thèse n'aurait pas eu la même saveur. Je te remercie surtout pour nous avoir supporté pendant ces années. Nous t'avons élu mascotte du labo 3, mais pour nous tu resteras surtout une légende (même un fils). Je te remercie pour ta patience et surtout ton aide. Bien que je sois très très pénible, tu n'as jamais refusé de m'aider pour quoi que ce soit. Tu es bienveillant, travailleur et tu mérites plein de réussites. Je suis fier de t'avoir vu évoluer et je suis sûr que ta thèse sera excellente. Encore merci pour tous ces moments de rires familiaux quotidiens. Je ne doute pas que tu auras plus de réussites dans ton futur qu'à la courte-paille et je te souhaite plein de succès mon petit Barnab !

Racha, je te remercie infiniment pour ton aide sur mon projet. Sans toi, le projet ne serait pas là où il est actuellement. Merci pour ta patience, ta détermination et ton incroyable gentillesse. J'espère ne pas avoir été trop embêtant pendant ce projet. Je te souhaite plein de succès pour ta future carrière académique, tu es une grande bosseuse et j'espère que tu seras rapidement récompensée.

I beg Françoise for two years to have a master student and finally you came Zhihao. I feel sad that you left so early. We just spent one month together but I could not imagine having a better trainee. You were so open-minded and interested, it was really refreshing for us. You brought a lot of happiness in the lab and it was a real pleasure to work with you for this short period. I wish you the best for your thesis.

Paul, je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur collègue avec qui débiter ma thèse. Ces trois années ont été fort agréables (même t'écouter chanter). Tu étais toujours le premier pour rigoler et apporter de

la bonne humeur et c'était un plaisir de passer du temps avec toi au labo et hors labo. Thibaud, quel dommage que tu ne sois resté que 6 mois. Cela ne nous a pas empêché de passer de très bons moments (au JCO, à la coupe du monde...). Plein de succès pour ta thèse ! Merci également à toi Johanna pour ta gentillesse. Tu étais toujours là pour écouter et aider et je t'en remercie. Merci aussi à toi Soufyan pour tout ce que tu as fait pour le labo et aussi en dehors du labo. Sincères félicitations pour ta réussite, tu as été un exemple. Thank you also Matteo, it was a pleasure to talk with you (chemistry or not). Congratulations for your excellent work and I wish you all the best for the future. Aabid, PAT, thank you very much for the fun we had and the help for my integration. Hope everything is fine for you in Canada. Alaleh, juste merci, ton passage a été incroyable. Cela a permis de distraire tout le labo et de souder les liens de l'équipe. Tu as été une muse pour tout le monde, tes techniques resteront dans les annales et pour ça merci.

Merci également à tous les autres membres de l'équipe que j'ai pu croiser pendant ces années : Ayyoub, Daniel, Francesco (le plus beau discours d'adieu que j'ai pu voir), Isabel, Lucas M., Matus, Maxime, Percia, Peter, Rajesh, Su Kay et Teresa.

Je tiens également remercier les membres de l'équipe COHA avec qui nous partageons à peu près tout.

Jérémy, tu auras marqué ma thèse et je pourrais dire que je me souviendrais de toi. J'ai pu m'apercevoir que les gens du Calvados (en plus d'avoir le meilleur cidre) sont vraiment les plus drôles et les plus sympas. Plus sérieusement, j'ai énormément apprécié passer cette thèse avec toi et tu es devenu un ami au fil des années (je n'ai pas encore le niveau pour être un frerot). Ta bonne humeur et ton enthousiasme me manqueront. Bon courage pour la suite, tu mérites amplement cette thèse au regard de toutes les difficultés que tu as rencontrées. Bravo pour ta persévérance et ton abnégation. Je remercie aussi chaleureusement Jordan, dit la terreur. Merci pour ces années, ton incroyable gentillesse et ton écoute. Cela a été un plaisir de faire ces trois années avec toi. En plus d'être une personne incroyablement sympathique et cool, tu es de plus un excellent chimiste. Félicitations pour ta thèse et je te souhaite plein de réussites pour ta future carrière académique de chimiste ainsi que pour ta carrière de surfeur à Bristol. Je remercie également ce bon vieux Thomas Guérin. J'ai adoré nos discussions de chimie mais j'ai encore plus apprécié nos échanges sur le cinéma et les séries. J'espère que tout se passe pour le mieux au Canada. Je remercie également Augustin, dit le Manel. Malgré un petit quiproquo à tes débuts, ce fut une joie de partager trois années de ma thèse avec toi. Nous avons rapidement accroché et quel plaisir cela a été de te mettre des raclées au tennis. Merci également pour toutes les nombreuses discussions et amusements que nous avons eu au laboratoire et hors laboratoire évidemment. Merci de m'avoir supporté trois années avec mes blagues quelques peu redondantes. Je te souhaite plein de succès pour la suite et j'espère qu'on se reverra par la suite, en France (pas en Lorraine évidemment) où à Brisbaaane. Je remercie également Pierre Hansjacob, pour sa folie et sa bonne humeur permanente. Tu es parfois effrayant mais c'est aussi pour cela que l'on t'adore. Tu resteras dans la légende du laboratoire avec le plus grand tire mon doigt que nous ayons vu. Merci encore pour ta gentillesse et les nombreux délires et fous rires que nous avons eus (je pense notamment au premier restaurant que nous avons fait place Gutenberg avec Lucas et Barnab). Je souhaite aussi remercier David pour sa sympathie incroyable, ce fut un plaisir de passer quelques temps ensemble au laboratoire mais surtout en dehors. J'espère que tout se passe pour le mieux au Royaume-Uni. Merci également à Chloé pour sa profonde gentillesse et sa générosité. Je remercie aussi Maria pour sa bonne humeur, sa sympathie et ses zouaveries en tout genre. J'espère que tout se passe pour le mieux pour vous. Je souhaite aussi remercier Laura qui m'a supporté pendant un peu plus de

deux ans. Malgré nos accrochages, cela a été plaisir de passer du temps avec toi. Je te souhaite plein de réussites aussi bien professionnellement que personnellement pour la suite. Je remercie également Julien pour son humour dont j'étais un fidèle client. Merci aussi à Amélia pour sa bonne humeur et sa joie de vivre. C'était un plaisir de t'entendre rire au quotidien. Merci également à mes collègues du R4N0, Guillaume et Stéphane. Avec la situation sanitaire, nous n'avons pas eu beaucoup de temps pour plus se connaître mais malgré tout ce fut une joie de vous découvrir.

Enfin je remercie les autres membres COHA avec qui j'ai partagé un peu de temps pendant ma thèse. Merci donc à Alberto D., Alberto G. H., Anaïs, Anthony, Baptise, Clotilde, Florian, Ivana, Jean patate (malgré le peu de temps que tu es resté au labo, tu nous auras incroyablement amusé), Nadiia et Ryutaro.

Je remercie aussi les permanents de l'équipe SYBIO avec qui j'ai partagé ces années. Je tiens à remercier plus particulièrement Nicolas Kern pour son aide et ses idées sur mon projet. Merci pour tous ces conseils ainsi que pour les moments de convivialité passés ensemble.

J'ai aussi une pensée pour les étudiants de l'école que j'ai « exploités » pendant les projets de travaux pratiques. Merci à Mathilde, Hugo, Lukas et José. J'ai adoré vous encadrer.

Enfin je remercie chaleureusement tous mes amis hors laboratoire qui ont m'ont soutenu et qui ont contribué à ce que mon bonheur déteigne sur mon travail.

Mes dernières pensées vont évidemment à ma famille et plus particulièrement ma sœur et mes parents. Merci infiniment à vous pour votre soutien de tous les jours. Merci à vous d'avoir fait ce que je suis devenu et j'espère continuer à vous rendre fiers.

Merci à tous.

Direction de la **recherche**
et de la **valorisation**
Collège **doctoral**
Université de Strasbourg

Table des matières

| | |
|--|------------|
| REMERCIEMENTS | 1 |
| TABLE DES MATIERES | 7 |
| ABREVIATIONS | 11 |
| AVANT-PROPOS | 15 |
| CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE SUR LE DEVELOPPEMENT DE LIGANDS | 21 |
| 1. LIGANDS EN CATALYSE ASYMETRIQUE | 23 |
| 1.1. <i>Historique et développement de la chiralité</i> | 23 |
| 1.2. <i>Ligand en catalyse asymétrique</i> | 26 |
| a. Nomenclature des ligands et caractéristiques | 26 |
| b. Denticité des ligands | 27 |
| 1.3. <i>Les différents types de chiralité des ligands phosphorés</i> | 33 |
| a. Chiralité centrale | 34 |
| b. Chiralité planaire | 37 |
| c. Chiralité axiale | 38 |
| 2. ACTIVATION DE LIAISONS C-H POUR LA SYNTHÈSE ATROPOSELECTIVE | 40 |
| 2.1. <i>Concept et généralités sur l'activation de liaisons C-H dirigée</i> | 40 |
| a. Historique et mécanismes | 40 |
| b. Activation C(sp ²)-H asymétrique catalysée au palladium | 45 |
| 2.2. <i>Chiralité axiale et synthèse atroposélective</i> | 47 |
| a. Définition et généralités | 47 |
| b. Synthèse atroposélective de biaryles | 50 |
| 2.3. <i>Sulfoxyde en catalyse asymétrique</i> | 67 |
| a. Caractéristiques et préparations | 67 |
| b. Utilisation en synthèse asymétrique | 70 |
| CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE LIGANDS BIAXPHOS | 77 |
| 1. INTRODUCTION SUR LA SYNTHÈSE DE LIAISONS ARYLES C(sp ²)-P | 79 |
| 1.1. <i>Préparation de phosphines à partir de précurseurs P(0)</i> | 79 |
| 1.2. <i>Emploi de phosphore(V) pour la préparation de phosphine</i> | 80 |
| 1.3. <i>Utilisation de précurseurs P(III) pour la synthèse de phosphines</i> | 81 |
| a. Préparation de phosphines catalysée par des métaux de transitions | 82 |
| b. Préparation de phosphines sans métaux de transition | 87 |
| 1.4. <i>Echange sulfoxyde-lithium</i> | 90 |
| 2. SYNTHÈSE DES LIGANDS BIAXPHOS | 93 |
| 2.1. <i>Synthèse du squelette ortho-terphényle</i> | 93 |
| a. Synthèse de l'acide boronique 2 | 94 |
| b. Préparation du précurseur 2-bromophénylesulfoxyde 4 | 94 |
| c. Vers la synthèse d'ortho-terphényles | 95 |
| 2.2. <i>Formation de monophosphine par échange sulfoxyde avec les bases lithiées</i> | 97 |
| 2.3. <i>Synthèse de diphosphines</i> | 99 |
| a. Formation de diphosphines portant les mêmes substituants aromatiques | 99 |
| b. Formation de diphosphines portant des substituants aromatiques ou aliphatiques différents | 100 |
| c. Synthèse des précurseurs électrophiles | 104 |
| CHAPITRE 3 : UTILISATION DE LIGANDS BIAXPHOS EN HYDROGENATION ASYMETRIQUE | 107 |
| 1. VERS LES PREMIERS TRAVAUX D'HYDROGENATION | 109 |
| 2. HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYSEE AU RHODIUM DE DERIVES D'ACIDES AMINES | 111 |
| 2.1. <i>Introduction sur l'hydrogénation de déshydro acides aminés tri-substitués</i> | 111 |
| 2.2. <i>Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées tétra-substituées</i> | 114 |

| | |
|--|------------|
| 2.3. Résultats et discussion | 118 |
| a. Hydrogénation d'oléfines tri-substituées | 118 |
| b. Hydrogénation d'oléfines tétra-substituées | 121 |
| 3. HYDROGENATION ASYMETRIQUE D'IMINES CATALYSEE A L'IRIDIUM | 124 |
| 3.1. Introduction | 124 |
| 3.2. Hydrogénation d'imines acycliques catalysée à l'iridium avec des ligands diphosphine | 125 |
| a. Le métolachlore, origine des premiers engouements pour l'hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium | 125 |
| b. Développement de complexes iridium-diphosphine et rôle des additifs | 128 |
| 3.3. Hydrogénation de liaisons C=N hétérocycliques | 134 |
| a. Indoléine | 134 |
| b. Quinolines | 136 |
| c. Isoquinolines | 139 |
| d. Quinoxalines | 141 |
| 3.4. Hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium avec des ligands PHOX | 142 |
| 3.5. Résultats et discussion | 146 |
| a. Prémices sur l'hydrogénation asymétrique d'imines avec les ligands BiaxPhos | 146 |
| b. Résolution des divers problèmes de reproductibilités et optimisation | 147 |
| c. Etude mécanistique des complexes iridium-BiaxPhos pour l'hydrogénation et la racémisation | 156 |
| d. Etudes des complexes iridium-BiaxPhos | 161 |
| 4. CONCLUSION | 166 |
| CHAPITRE 4 : CYCLOISOMERISATION D'ENYNES-1,6 PAR CATALYSE A L'OR AVEC DES LIGANDS BIAXPPOS | 169 |
| 1. INTRODUCTION | 171 |
| 1.1. Catalyse à l'or et caractéristiques | 171 |
| 1.2. L'or en catalyse énantiosélective | 174 |
| a. Introduction sur la catalyse stéréosélective à l'or(I) et à l'or(III) | 174 |
| b. Principales stratégies pour la catalyse énantiosélective à l'or(I) | 176 |
| 1.3. Cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,6 | 181 |
| a. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie 5-exo-dig | 182 |
| b. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie 6-endo-dig | 184 |
| 2. RESULTATS ET DISCUSSIONS SUR LA CYCLOISOMERISATION D'ENYNES-1,6 | 188 |
| 2.1. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 oxygénées | 188 |
| 2.2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotées | 189 |
| a. Tests préliminaires en l'absence de nucléophile | 189 |
| b. Tests préliminaires en présence de nucléophile | 190 |
| 2.3. Conclusion | 197 |
| CHAPITRE 5 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES | 201 |
| 1. SYNTHÈSE DE LIGANDS BIAXPPOS | 203 |
| 1.1. Conclusion | 203 |
| 1.2. Perspectives | 204 |
| 2. HYDROGENATION ASYMETRIQUE | 206 |
| 2.1. Hydrogénation de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium | 206 |
| a. Conclusion | 206 |
| b. Perspectives | 206 |
| 2.2. Hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium | 207 |
| a. Conclusion | 207 |
| b. Perspectives | 207 |
| 3. CYCLOISOMERISATION CATALYSEE A L'OR | 209 |
| a. Conclusion | 209 |
| b. Perspectives | 209 |
| 4. CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES | 211 |
| CHAPITRE 6 : PARTIE EXPERIMENTALE | 213 |
| 1. GENERAL CONSIDERATION | 215 |

| | |
|--|------------|
| 2. BIAXPHOS LIGANDS AND COMPLEXES SYNTHESIS | 217 |
| 2.1. <i>Ortho-terphenyl precursors</i> | 217 |
| a. Miscellaneous | 217 |
| b. Enantiopure bromo-sulfoxides (4)..... | 219 |
| c. <i>Ortho-biphenylsulfoxide</i> (5a-d)..... | 221 |
| d. Others sulfoxides (5e-f)..... | 224 |
| e. Atroposelective arylation products (6)..... | 225 |
| f. Miscellaneous..... | 230 |
| 2.2. <i>Monophosphine</i> (7) | 233 |
| 2.3. <i>BiaxPhos ligands</i> (8)..... | 236 |
| a. BiaxPhos with phosphines bearing the same substituent (8a-h) | 236 |
| b. BiaxPhos with two different phosphine groups (8i-t)..... | 241 |
| c. Phosphorus precursor | 250 |
| 2.4. <i>BiaxPhos complexes</i> | 256 |
| a. Rhodium complexes | 256 |
| b. Iridium complexes | 257 |
| c. Gold BiaxPhos complexes..... | 269 |
| 3. RHODIUM HYDROGENATION OF DEHYDROAMINO-ACID DERIVATIVES | 272 |
| 3.1. <i>Synthesis of dehydroamino-acid derivatives</i> (9) | 272 |
| 3.2. <i>Hydrogenation of dehydroamino acid derivatives</i> (10)..... | 274 |
| 4. IRIDIUM-CATALYZED ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION OF IMINES | 276 |
| 4.1. <i>Imines synthesis</i> (11) | 276 |
| 4.2. <i>Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of imines</i> (12) | 286 |
| 4.3. <i>Deuteration experiments</i> | 298 |
| 5. GOLD ASYMMETRIC CYCLOISOMERIZATION OF 1,6-ENYNES | 305 |
| 5.1. <i>Preparation of 1,6-enynes</i> (20) | 305 |
| 5.2. <i>Asymmetric cyclization of 1,6-enynes</i> (21 & 22)..... | 305 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 309 |
| LISTE DE LIGANDS BIAXPHOS PREPARES | 327 |
| 1. MONOPHOSPHINES..... | 327 |
| 2. LIGANDS BIAXPHOS..... | 327 |
| 2.1. <i>Diphosphines portant les mêmes substituants aromatiques</i> | 327 |
| 2.2. <i>Phosphines portant des substituants aromatiques différents</i> | 328 |
| 3. LIGANDS BIPHEP POUR LA CYCLOISOMERISATION D'ENYNES-1,6..... | 328 |

Abréviations

* = chiralité
 Δ = chauffage
(\pm) = racémique
Ac = acétyle
BArF = tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
bdpp = bis(diphénylphosphino)pentane
BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn = benzyle
Boc = *tert*-butoxycarbone
COD = cycloocta-1,5-diène
conv. = conversion
Cp = cyclopentadiényle
Cy = cyclohexane
dba = dibenzylidèneacétone
DCE = 1,2-dichloroéthane
DCM = dichlorométhane
DFT = density functional theory
DMA = diméthylacétamide
DMEDA = 1,2-diméthylethylènediamine
dppb = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp = 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
dtb = di-3,5-di-*t*butyl
dtbbpy = 4,4'-bis(*tert*-butyle)-2,2'-bipyridine
dtbm = di-3,5-di-*t*butyl-4-méthoxy
ee = excès énantiomérique
ent = énantiomère
équiv. = équivalent
EWG = electron withdrawing group
FDA = Food and Drug Administration
HFIP = hexafluoropropan-2-ol
IPr = 1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazolium
*i*Pr = isopropyle
L = ligand
M = métal
Me = méthyle
MOP = 2-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl

MS = molecular sieve
Nf = nonaflate
NBD = norbornadiène
NME = New molecular entity
Ph = phényle
ppy = 2-phénylpyridine
*p*Tol = *para*-tolyle
S_N = substitution nucléophile
SPhos = 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
r.d. = ratio diastéréomérique
rdt = rendement
t.a. = température ambiante
TBAB = bromure de tétrabutylammonium
TBAI = iodure de tétrabutylammonium
*t*Bu = *tert*-butyle
Tf = triflate
THF = tétrahydrofurane
tht = tétrahydrothiophène
TMG = 1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TOF = turnover frequency
TON = turnover number
Ts = tosyle
XPhos = 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Conversion unité de pression

1 atm = 1,01 bar = 14,70 psi

Avant-propos

Au cours des dernières décennies, le nombre de composés utilisés dans l'industrie chimique présentant de la chiralité n'a cessé d'augmenter. Même si à l'échelle industrielle, le dédoublement de mélanges racémiques est souvent employé pour accéder à des composés énantiomériquement purs, cet usage est de plus en plus balancé par le développement de la catalyse organométallique, devenu capital pour le monde industriel. Afin d'obtenir des molécules chirales, optiquement pures, il est donc nécessaire d'utiliser des auxiliaires ou ligands chiraux suffisamment actifs, sélectifs et faciles d'accès. Le développement de ces ligands, pour la synthèse asymétrique, est un domaine particulièrement étudié depuis les années 1970 et pourtant son intérêt est toujours intact.

Dans ce contexte, la recherche de nouveaux ligands présentant une structure originale est un défi majeur pour l'amélioration des systèmes catalytiques existants et le développement de transformations inédites. Ce manuscrit présente les résultats et le développement d'une nouvelle famille de ligands découverte au sein du laboratoire. Ce nouveau squelette *ortho*-terphényle, BIAx, a la particularité de posséder deux axes atropisomériques parfaitement contrôlés.

L'objectif de cette thèse est de montrer le potentiel de cette structure pour des réactions asymétriques. L'avantage unique de ce squelette, BIAx, est la possibilité de le transformer aisément en un large panel de ligands très variés, en installant différents groupements coordinants. Aux vues des nombreuses possibilités de diversification de ce ligand, cette thèse se concentrera essentiellement sur sa version diphosphine, BiaxPhos (Figure 1).

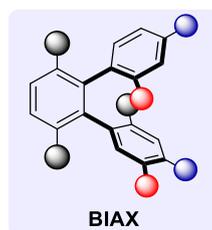


Figure 1 : Structure générale des ligands BIAx

Le premier chapitre présente une étude bibliographique et un rappel sur les ligands en catalyse asymétrique, notamment les ligands diphosphorés. Ce chapitre proposera aussi quelques généralités sur l'atropisométrie et les différentes méthodes d'obtention de composés biaryliques atropoenrichis. Enfin, une partie de cette étude abordera aussi l'activation de liaison C-H, méthode permettant d'obtenir ce nouveau squelette BIAx.

La synthèse de ces ligands diphosphorés sera présentée dans le chapitre 2. L'approche élaborée pour la préparation de cette structure repose sur une méthodologie impliquant l'activation de liaisons C-H stéréosélective, en utilisant un sulfoxyde énantiopur en tant que groupement directeur et inducteur de chiralité. Ce groupement, aisément transformable, va permettre l'insertion de groupements phosphorés par échange du sulfoxyde avec des bases lithiées. La grande modularité de ce squelette sera notamment mise en avant pour la synthèse chimiosélective de diphosphines très variées.

Le chapitre 3 exposera le potentiel de ces ligands BiaxPhos en hydrogénation asymétrique. Dans un premier temps, l'étude sera consacrée à l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium. Cette première application mettra en avant l'efficacité de ces ligands sur une des

réactions les plus célèbres et les plus développées en synthèse asymétrique. Dans une deuxième partie, l'hydrogénation asymétrique d'imines, enjeu industriel important, permettra de faire ressortir le potentiel de ce squelette BiaxPhos.

Enfin, le chapitre 4 dévoilera une autre application de ces ligands pour des réactions asymétriques de cycloisomérisations d'énynes catalysées à l'or. Si toutefois cette réaction a bien été développée en version non-asymétrique, les exemples de cycloisomérisations énantiosélectives catalysés à l'or sont beaucoup plus rares. Cette partie présentera donc une réaction domino inédite d'alcoxycyclisation des énynes-1,6. Ce travail est réalisé en collaboration avec la professeure Véronique Michelet du laboratoire ASPM (Arômes, Parfums, Synthèse et Modélisation) à l'Institut de Chimie de Nice.

Enfin, ce manuscrit sera complété par une partie expérimentale générale incluant la description des procédures pour l'obtention des différents ligands et des complexes organométalliques formés, ainsi que la synthèse des substrats utilisés tout au long de cette thèse.

Chapitre 1 : Introduction générale sur le développement de ligands

1. Ligands en catalyse asymétrique

1.1. Historique et développement de la chiralité

La notion de chiralité (du grec χείρ : la main) est apparue au milieu du 19^{ème} siècle. Dès 1848, Louis Pasteur parvient à cristalliser le sel double de sodium et d'ammonium de l'acide tartrique sous deux formes énantiomorphes à partir de l'acide tartrique racémique, obtenu lors de la production du vin.^[1,2] La mesure de l'activité optique de ces deux solides distincts donna deux valeurs opposées et permit de valider le concept d'énantiomérisation. Dans un premier temps, Pasteur utilisa le terme de « dissymétrie moléculaire » qui sera ensuite modifié sous le nom de « chiralité ». Il en définit le terme tel deux objets images dans un miroir, comme les deux énantiomères de l'acide tartrique qu'il isola (Figure 2). Aujourd'hui, ce terme de chiralité, formulé pour la première fois par Lord Kelvin en 1904^[3], a été redéfini par Cahn, Ingold et Prelog,^[4,5] puis par Mislow tel que : « un objet est chiral, si et seulement si, il n'est pas superposable à son image dans un miroir, autrement il est achiral ».^[6]

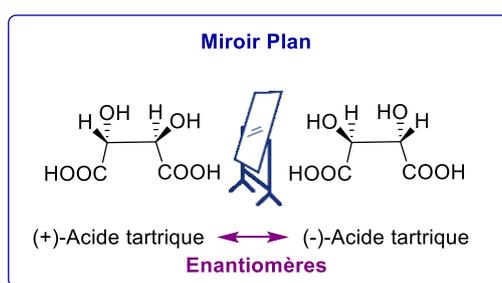


Figure 2 : Deux énantiomères de l'acide tartrique(±)

Ce terme d'énantiomère est très important. Malgré leur formule brute identique, ces deux isomères peuvent posséder des propriétés, telle que l'activité biologique, totalement différentes. L'exemple le plus connu à ce jour reste la thalidomide (Figure 3). Ce médicament, commercialisé sous sa forme racémique, était utilisé comme sédatif et anti-nauséeux par les femmes enceintes dans les années 1950. Or, de graves malformations congénitales ont été découvertes chez les femmes ayant utilisé la thalidomide. En effet, l'énantiomère (*R*) de la thalidomide permettait bien de soulager la douleur alors que l'énantiomère (*S*) possédait des propriétés tératogènes, responsables de ces effets secondaires tragiques.^[7]

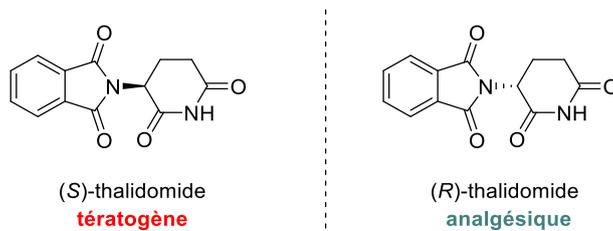


Figure 3 : Représentation et propriété des deux énantiomères de la thalidomide

Cet évènement a été un moteur pour l'essor de synthèses stéréosélectives à l'échelle industrielle et a conduit à un véritable tournant dans la chimie médicinale, mais aussi, plus récemment, en agrochimie, dans l'industrie cosmétique ainsi que dans le domaine des matériaux. Le développement de procédés stéréosélectifs est donc devenu de plus en plus important et

l'évolution du nombre de principe actif énantiopur va dans ce sens. Un exemple remarquable, qui illustre ce phénomène, est l'augmentation du nombre de NME (New molecular entity) énantiopur au cours des dernières années, et surtout la diminution importante de NME racémique aux Etats-Unis (Figure 4).^[8,9] Les NME correspondent aux nouveaux principes actifs qui n'ont pas encore été approuvés par la FDA ou mis sur le marché américain. Cela montre l'accroissement des produits chiraux et la disparition progressive des produits racémates de nos jours, et cela renforce la nécessité d'améliorer les synthèses stéréosélectives.

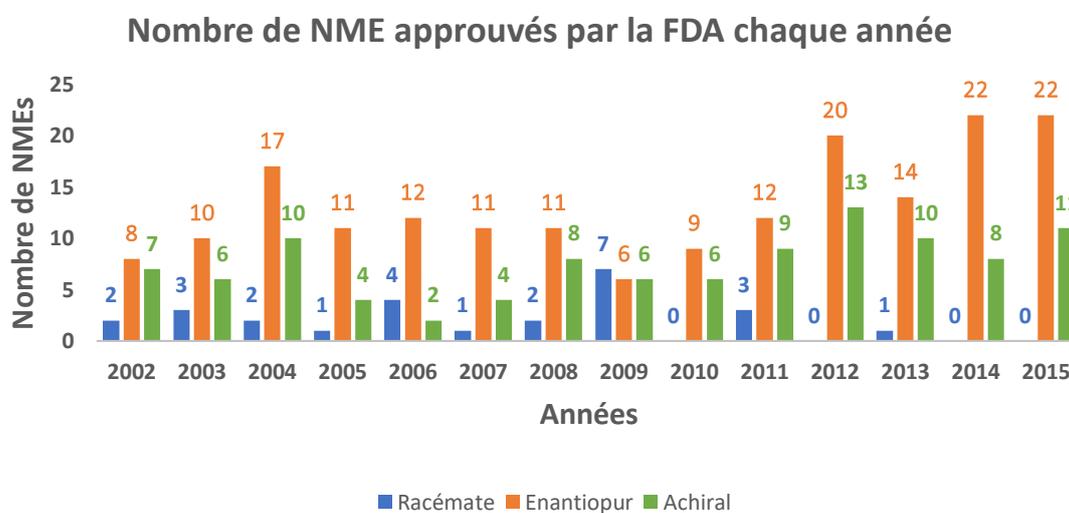
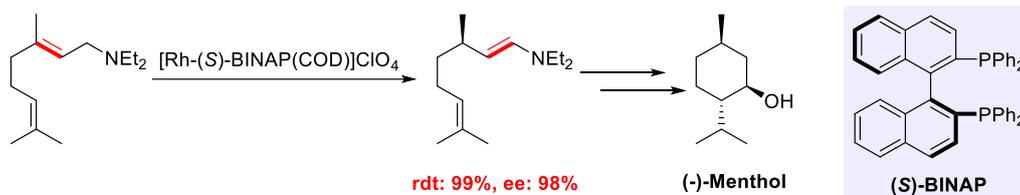


Figure 4: Evolution et tendance des NMEs au cours des dernières années

Cette évolution a donc contribué au développement de nouvelles réactions énantiosélectives et, de ce fait, la recherche de nouveaux ligands chiraux est devenue une des thématiques clés en chimie organique. Un des premiers exemples a été la synthèse du (-)-Menthol, abondamment employé pendant cette thèse, par la compagnie Takasago au début des années 1980.^[10,11] Plus de 28000 tonnes ont été produites avec ce procédé entre 1983 et 1996. L'étape clé de cette synthèse consiste en une isomérisation énantiosélective, catalysée au rhodium, d'une amine allylique en une énamine (Figure 5.1). Il est aussi intéressant de noter la corrélation entre la géométrie (*E*) ou (*Z*) de l'amine allylique et la configuration du ligand. Il est possible d'obtenir le même produit avec un très bon excès énantiomérique de 96% en partant de l'amine allylique ayant la configuration (*Z*) et en utilisant cette fois le (*R*)-BINAP.^[12]

D'autres exemples importants de synthèses asymétriques ont été mis en place à l'échelle industrielle ces dernières décennies. On peut également relever le procédé de l'entreprise japonaise Sumitomo pour la synthèse de la cilastatine qui met en jeu une cyclopropanation asymétrique catalysée au cuivre (Figure 5.2).^[13]

1. Takasago



2. Sumitomo

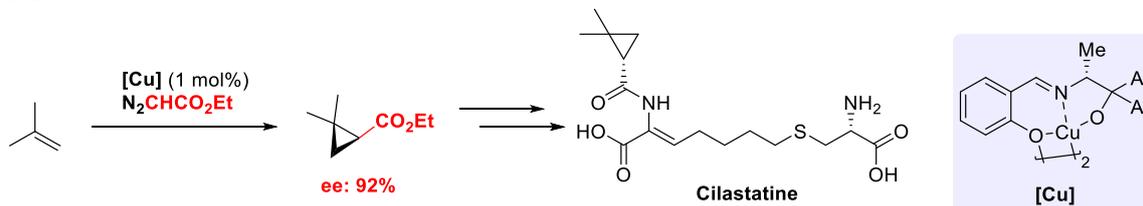


Figure 5 : 1. Isomérisation d'amine allylique pour la synthèse du (-)-menthol, 2. Cyclopropanation asymétrique pour le procédé de synthèse de la cilastatine

Pour accéder à ces produits chiraux, trois grandes stratégies de synthèse, applicables à l'échelle industrielle, peuvent être mentionnées (Figure 6) :^[14]

- La première méthode est le dédoublement de produits racémiques. Différents types de dédoublement existent. Ce dédoublement peut être physique,^[15–18] enzymatique^[19–22] ou chimique.^[23–27] Un désavantage majeur de cette méthode est le rendement qui est très souvent limité à 50%, excepté pour les cas de dédoublements cinétiques dynamiques, plus rares.
- Une seconde méthode directe consiste en la synthèse d'une molécule énantiomériquement pure à partir du pool chiral. L'intérêt est de partir d'un composé énantiopur facilement accessible, qui va conserver l'information chirale tout au long de la synthèse. Cela permet de s'affranchir de réactions asymétriques ou de dédoublements.^[28,29]
- Enfin la dernière méthode, la plus ambitieuse, est la synthèse asymétrique à partir de molécules achirales. Cette méthode peut se faire soit de façon enzymatique,^[30–34] soit à l'aide d'un auxiliaire de chiralité^[35–38] ou soit par l'utilisation d'un catalyseur chiral.^[39,40]

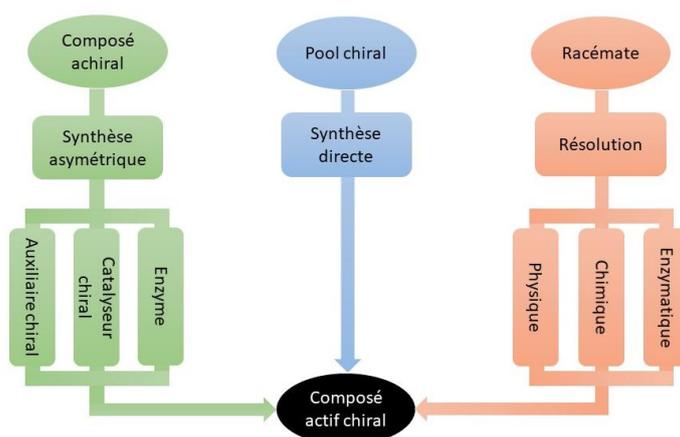


Figure 6 : Principales méthodologies pour l'obtention d'un principe actif chiral

Cette thèse s'inscrit dans la stratégie de la synthèse asymétrique et en particulier la catalyse organométallique. Ainsi, seule la catalyse en utilisant des métaux de transition sera abordée. Nous nous intéresserons particulièrement au système métal-ligand chiral.

1.2. Ligand en catalyse asymétrique

a. Nomenclature des ligands et caractéristiques

Avant d'introduire les ligands chiraux, il est nécessaire de différencier le terme « ligand » utilisé en biochimie de celui en catalyse. En biochimie, le terme ligand décrit des molécules qui se coordinent à des protéines alors qu'en catalyse, il décrit des molécules qui se coordinent à un centre métallique. Généralement, les ligands utilisés en chimie sont décrits comme des bases de Lewis qui peuvent se lier à un métal pour former un complexe organométallique. Il existe néanmoins de très rares exemples de ligands de type acide de Lewis comme les boranes.^[41] Il est possible de classer ces différents ligands par rapport à leur façon de se coordiner au métal. Afin de distinguer ces ligands, une classification, C.B.C (Covalent Bond Classification), a été créée par Green en fonction du mode de coordination du ligand.^[42] Cette notation prend en compte le nombre d'électrons de la couche de valence du métal M ainsi que le nombre d'électrons engagés par le ligand dans la liaison métal-ligand. La liaison au métal par le ligand est désignée selon trois fonctions : Z, X et L (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des ligands selon Green

| Nombre d'e ⁻ engagé par le ligand | Classe de ligand | Exemples |
|--|------------------|--|
| 0 | Z | BH ₃ , AlMe ₃ , SiF ₄ ... |
| 1 | X | H, halogène, -CR ₃ ... |
| 2 | L | NR ₃ , OR ₂ , PR ₃ ... |

R : alkyle ou aryle groupe

Chaque fonction correspond au nombre d'électrons engagés par le ligand dans la liaison métal-ligand.

Les ligands X vont engager un électron pour se lier au métal. Ils possèdent généralement une orbitale occupée par un seul électron et requièrent donc un électron du métal pour former une liaison covalente. C'est le cas notamment des alcanes ou des halogènes. Les ligands L possèdent eux une orbitale pleine avec deux électrons qui vont être donnés à une orbitale vacante du métal pour créer la liaison. C'est notamment le cas des phosphines que nous aborderons plus tard. Enfin la dernière fonction, beaucoup moins représentée, concerne les ligands Z qui possèdent une orbitale vacante et qui vont accepter deux électrons provenant d'une orbitale pleine du métal.

Cette classification prend aussi en compte la denticité du ligand vis-à-vis du métal. Par exemple, un ligand bidenté, de type diphosphine, sera numéroté de la façon suivante : L₂ avec 2 le nombre de fonctions coordonnées au métal.

Cette classification intègre aussi un autre paramètre : l'hapticité η , qui correspond à la coordination d'un ligand à un atome. Cette notation décrit la liaison entre le métal et un groupe d'atomes liés. L'exemple du ligand cyclopentadiène illustre les différents modes de coordinations d'un métal (Figure 7) :

- L'interaction du métal peut être sous la forme d'une liaison σ et donc être considéré comme un ligand X. Dans ce cas, le ligand sera η^1 .
- Le métal peut être aussi coordiné au ligand par des interactions π . Dans ce cas, si seulement une double liaison interagit avec le métal, trois carbones vont être liés au métal pour permettre de stabiliser le complexe. Dans ce cas, le ligand sera η^3 et considéré comme un ligand LX.
- Enfin si deux doubles liaisons conjuguées interagissent avec le métal, le ligand sera η^5 et L_2X .

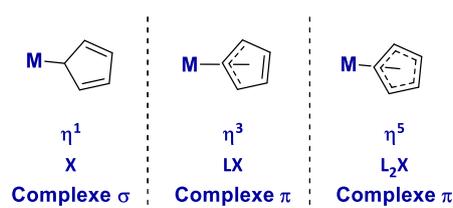


Figure 7 : Représentation des différents degrés d'hapticité pour un cyclopentadiène

Il est aussi intéressant de noter que l'hapticité d'un ligand peut varier au cours d'une transformation afin de répondre aux besoins des espèces catalytiques formées. C'est le cas notamment des ligands carboxylates utilisés pour l'activation de liaison C-H. Il existe bien sûr d'autres cas, non représentés ici, détaillés par Green.

b. Denticité des ligands

Au cours des dernières décennies, l'émergence de nouvelles familles de ligands chiraux s'est accrue. Leur application en synthèse asymétrique n'est pas restrictive à un seul type de réaction, démontrant leur potentiel et plus globalement celui de la synthèse asymétrique. Leurs richesses s'exhibent par leur structure originale, leur denticité par rapport au métal, leur fonctionnalité, leur modularité et bien sûr leurs propriétés électroniques et stériques. Parmi toutes les différentes familles de ligands existantes, seulement certains exemples parmi les plus populaires seront présentés ici. Un des premiers critères de différenciation des ligands est leur denticité, c'est-à-dire le nombre d'atomes qui vont se coordiner au métal (Figure 8). Il existe des ligands chiraux de denticité différente.

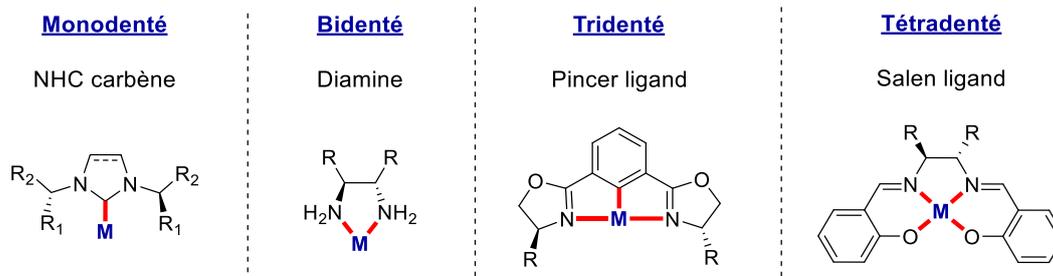


Figure 8 : Exemples de différents modes de denticité

i. Monodenté

Les ligands monodentés peuvent être de type X ou de type L. Deux grandes familles émergent de cette catégorie, les composés monophosphorés et, plus récemment, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).

Pour les composés monophosphorés, il est aussi possible de diviser cette catégorie en considérant les différentes fonctionnalités autour du phosphore (Figure 9). Cette nomenclature inclut seulement les composés trivalents. Mais, il existe aussi des ligands phosphorés chiraux pentavalents utilisés en synthèse asymétrique.^[43,44]

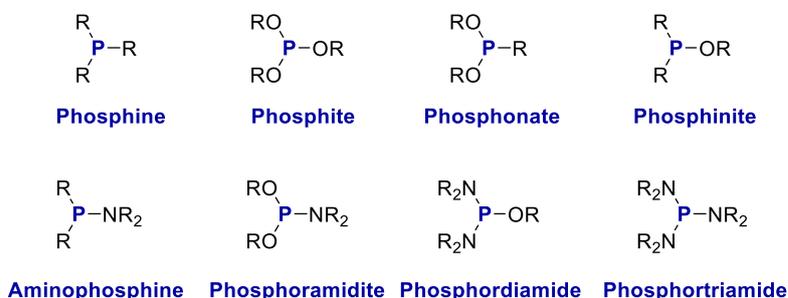


Figure 9 : Nomenclature des différents composés phosphorés trivalents utilisés comme ligand

A travers ces différentes fonctions, on peut surtout relever les monophosphines qui ont eu un vaste champ d'application en catalyse et organocatalyse asymétrique.^[45,46] Parmi ces autres ligands phosphorés, les phosphites et les phosphoramidites ont également été grandement étudiés depuis le début des années 2000.^[47-50] Par exemple, ces trois types de ligands ont montré de très bonnes inductions en hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium. C'est le cas des ligands élaborés par les groupes de Feringa, Reetz et Beller pour l'hydrogénation de l'ester méthyl itaconique (Figure 10).^[51-53]

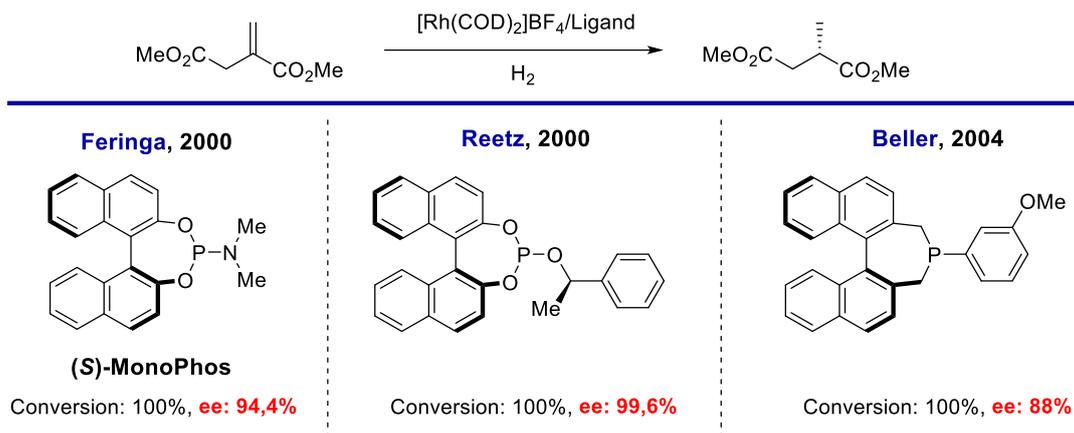
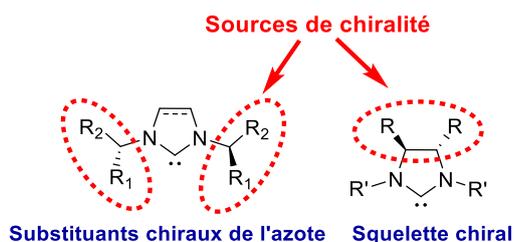


Figure 10 : Hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium du méthyl itaconique ester

Depuis quelques années, une autre famille importante de ligands monodentés a émergé : les carbènes N-hétérocycliques NHC. Leur application est très large et leurs propriétés diffèrent des ligands phosphorés.^[54] Ces ligands sont fortement σ -donneurs et faiblement π -accepteurs. Leur source de chiralité varie aussi. Elle peut provenir soit du substituant de l'azote ou soit du squelette imidazolidine, ce qui rend cette famille de ligand très modulable (Figure 11.1). Parmi tous les carbènes chiraux synthétisés, on peut noter les premiers exemples créés par Enders^[55] et Herrmann.^[56] Ce dernier a d'ailleurs reporté le premier usage de carbènes chiraux pour une réaction d'hydrosilylation énantiosélective de cétones, avec des excès modérés (Figure 11.2).

1. Chiralité des carbènes NHC



2. 1996, Herrmann

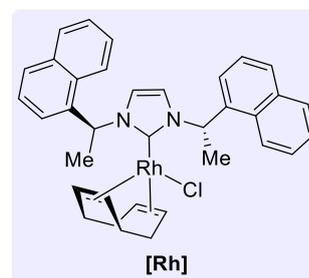
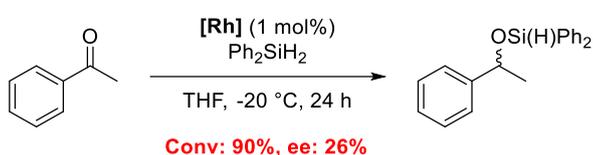


Figure 11 : Différentes sources de chiralités des ligands NHC

ii. Bidenté

Historiquement, les ligands bidentés ont été les ligands les plus utilisés en synthèse asymétrique. Avant d'introduire ces ligands, il est important aussi de mettre en avant leurs caractéristiques principales, l'une d'elle, l'angle de morsure naturel β_n , correspond à l'angle ligand-métal-ligand d'un complexe possédant un ligand bidenté. La valeur de cet angle va pouvoir impacter la réactivité ou la sélectivité d'une espèce catalytique (Figure 12).^[57]

β_n : Angle naturel de morsure

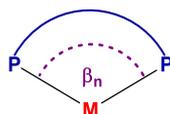
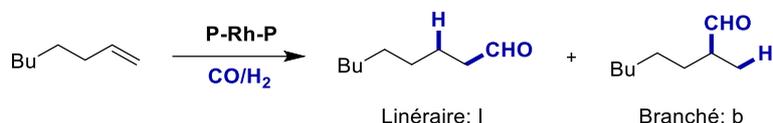


Figure 12 : Représentation de l'angle de morsure β_n

Cette caractéristique peut avoir un impact important sur la réactivité et la sélectivité des complexes formés. Un exemple majeur, d'hydroformylation d'alcènes catalysée au rhodium, illustre parfaitement l'importance de cet angle (Figure 13).



| Ligand | β_n (°) | I : b | Produit linéaire (%) |
|-------------|---------------|----------|----------------------|
| DPEphos | 102,2 | 10,5 : 1 | 91,3 |
| Sixantphos | 108,7 | 35,0 : 1 | 96,3 |
| Thixantphos | 109,4 | 47,6 : 1 | 97,0 |
| Xantphos | 111,7 | 57,1 : 1 | 98,3 |
| DBFphos | 131,1 | 3,4 : 1 | 76,1 |

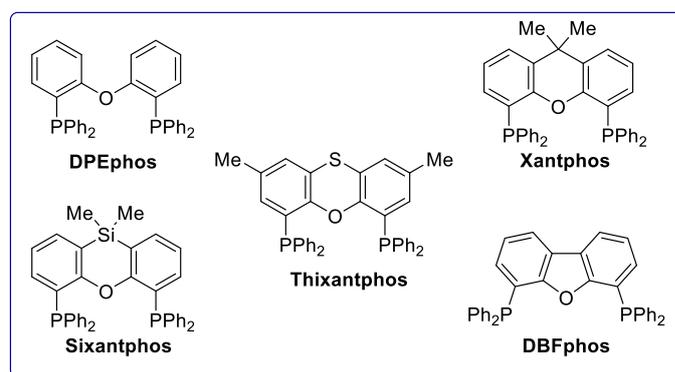


Figure 13 : Hydroformylation du 1-octène et étude de l'angle de morsure

Le groupe de van Leeuwen a montré que plus l'angle de morsure était large et plus la formation du produit linéaire était favorisée par rapport au produit branché.^[58-60] Plus l'angle est élevé et plus la sélectivité sera importante. Néanmoins, il est aussi primordial de noter que la corrélation entre le ratio linéaire/branché et l'augmentation de l'angle a une limite. Lorsque l'angle de morsure est trop large, le complexe perd en rigidité et donc en sélectivité (DBFphos). Cette caractéristique peut donc avoir un rôle important afin de moduler les propriétés d'un ligand ou d'optimiser une réaction. Ce paramètre peut aussi avoir un impact sur des réactions énantiosélectives. Le groupe de Davies a par exemple démontré que l'augmentation de l'angle de morsure de ligands BOX (bis-oxazoline) permettait d'augmenter l'excès énantiomérique, pour une réaction de Diels-Alder catalysée au cuivre(II).^[61]

Les ligands bidentés chiraux peuvent être classés dans deux sous-divisions : ceux qui se lient au métal par la même fonction et qui sont très généralement C_2 -symétrique comme les BOX, et ceux qui sont dissymétriques comme les PHOX (phosphine-oxazoline) qui se lient par exemple par deux fonctions différentes (Figure 14).

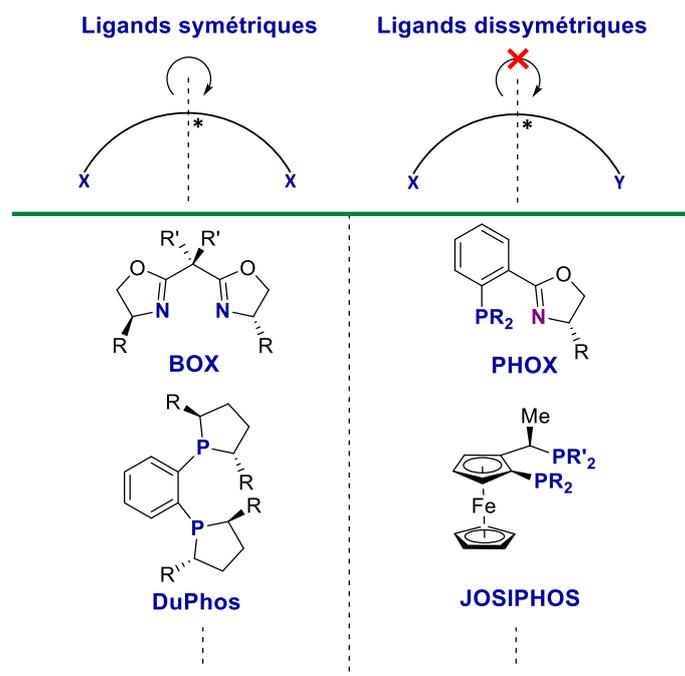


Figure 14 : Exemples de ligands symétriques et dissymétriques

Les composés symétriques bidentés ont été les premiers ligands développés pour la synthèse asymétrique. Parmi ceux-là, on peut exposer différentes grandes familles. Les diamines chirales ont été très développées, notamment par Noyori, pour la réduction de cétones par transfert d'hydrogène catalysé au ruthénium.^[62,63] Une autre grande famille, développée par Masamune au début des années 1990, concerne les bis-oxazolines (BOX).^[64] Ils ont été utilisés la première fois pour une cyclopropanation d'oléfines catalysée au cuivre, et ont montré une excellente induction, allant jusqu'à 99% d'excès énantiomérique pour une charge catalytique de seulement 1 mol%.^[65] Néanmoins, à travers tous ces ligands bidentés symétriques, les diphosphines restent des ligands de choix et les plus réputés. Malgré leur exploitation très précoce dans les années 1970 par Kagan avec la DIOP, leur intérêt continue de croître.^[66-68]

Dans cette même catégorie de ligands diphosphorés, il existe aussi des dissymétriques comme les ligands de type ferrocéniques^[69] tel que la Josiphos préparée par Togni,^[70] et dont un dérivé, la Xyliphos est utilisée pour la synthèse du (*S*)-métolachlore, un des herbicides les plus vendus dans le monde.^[71-73]

Une autre classe de ligands dissymétriques, mais portant des fonctions différentes, les PHOX (phosphine-oxazoline), a été très étudiée par le groupe de Pfaltz^[74] pour l'hydrogénation. Initialement, les PHOX ont été découverts et testés sur des substitutions allyliques catalysées au palladium. Ces ligands ont été utilisés, simultanément, sur la même réaction par les groupes de Helmchen, Pfaltz et Williams (Figure 15).^[75-77]

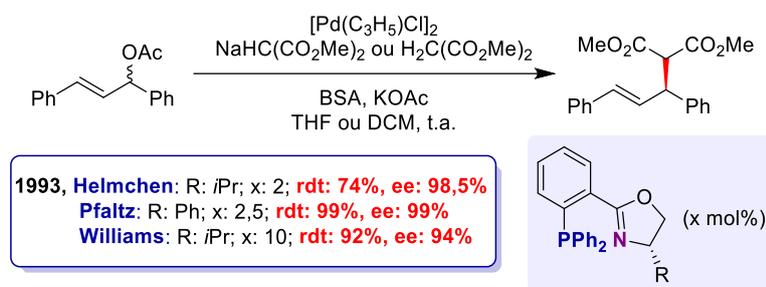


Figure 15 : Substitution allylique catalysée au palladium avec des ligands PHOX

iii. Ligands tridentés et plus

Avec une unité de denticité supplémentaire, les ligands tridentés ont aussi été utilisés en catalyse asymétrique. Leur utilisation comme ligands chiraux a surtout commencé au début des années 2000. Leur découverte a été faite en 1989 par Nishiyama pour l'hydrosilylation asymétrique de cétones catalysée au rhodium.^[78] A la différence des ligands bidentés, le métal est coordonné en plus à un autre atome qui sert d'ancre (Figure 16). Généralement, ces ligands pincer sont composés d'un atome donneur X (généralement C ou N) relié au métal par une liaison covalente σ , et deux autres atomes L (N, O, P, S) possédant une paire d'électrons libre permettant la coordination au métal. Même si leur utilisation a surtout été développée pour des réactions achirales,^[79] leur emploi pour des réactions asymétriques est en pleine croissance.^[80,81] Entre autres, le groupe de Gade, un des pionniers pour l'emploi de ce type de ligand, a conduit l'hydrosilylation asymétrique de cétones et la cyclopropanation de styrènes, catalysées au cobalt avec des ligands pincer, bis(pyridylimino)isoindoles.^[82]

Ancre pour le métal (X: C,N...)

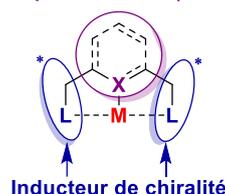


Figure 16 : Modèle de ligand pincer

Dans la classe des ligands tétradentés, les ligands de type salen (N,N'-bis(salicylidine)-ethylenediamine) sont particulièrement intéressants. Ces ligands ont été étudiés depuis des décennies mais c'est en 1990 que ces ligands ont montré un potentiel pour des réactions asymétriques.

En 1990, les groupes de Katsuki et Jacobsen reportent indépendamment une réaction d'époxydation énantiosélective d'oléfines non-fonctionnalisées, catalysée par des complexes manganese-salen (Figure 17).^[83,84] A cette époque, ce fut une réelle avancée et une alternative par rapport à l'époxydation classique de Sharpless sur des alcools allyliques.

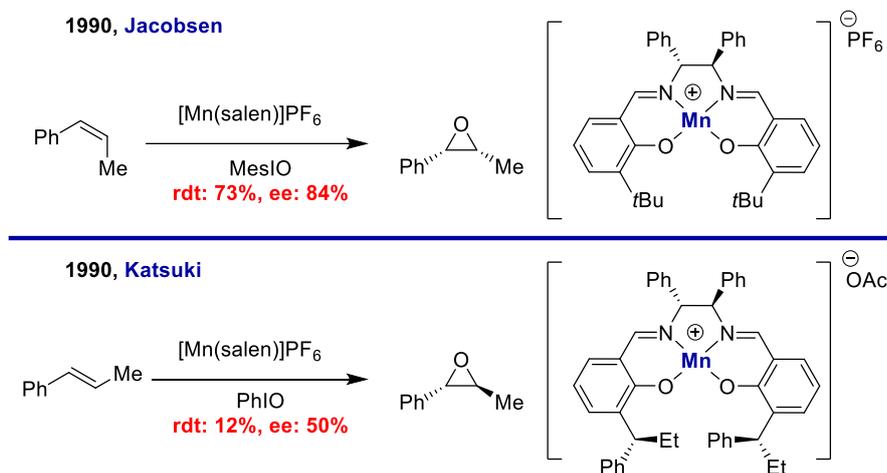


Figure 17 : Epoxydation asymétrique par des complexes manganèse-salen

Par la suite ces ligands ont également montré un fort intérêt pour des réactions d'addition nucléophiles, de Diels-Alder et bien sûr d'époxydation.^[85,86]

Evidemment, il existe aussi des ligands chiraux donc la denticité est supérieure à 4 mais leur utilisation est plus rare pour la synthèse asymétrique.^[87,88] Tous ces ligands ont donc des interactions différentes avec les métaux, mais ce qui en font également des ligands « privilégiés^[89] », c'est leur squelette qui permet d'induire de très bonnes sélectivités.

1.3. Les différents types de chiralité des ligands phosphorés

Au cours d'une réaction de catalyse organométallique, l'information chirale est transférée du ligand vers le produit de la réaction, et permet ainsi une induction asymétrique. Ainsi, l'architecture tridimensionnelle des ligands chiraux est une caractéristique essentielle. De ce fait, différents types de squelettes chiraux ont été développés au cours des dernières décennies. Cette chiralité se trouve sous différentes formes (Figure 18).

L'élément de chiralité, premièrement observé et le plus connu, fut la chiralité centrale, induit par la présence d'un centre stéréogène (C, S, P...). Mais depuis plusieurs années, de nouvelles formes de chiralités ont été mises en lumière. C'est notamment le cas de la chiralité axiale présente dans la structure de nombreux ligands. Majoritairement, les composés biphényles et binaphtyles ont été les plus explorés, que ce soit pour leur méthodologie de synthèse ou pour leur utilisation en tant que ligand chiral. Néanmoins, d'autres types de composés présentant de la chiralité axiale tels que des styrènes, allènes ou bien des molécules spirocycliques ont aussi été étudiés. Parmi les composés à chiralité axiale, on peut également relever les composés ayant une conformation hélicoïdale. Enfin la chiralité planaire est une autre forme de chiralité que l'on retrouve très régulièrement dans de nombreux ligands avec par exemple le ligand Phanephos. Cette diversité structurelle a permis le développement de grandes familles de ligands. Dans cette partie, nous présenterons subjectivement quelques familles importantes de ligands phosphorés présentant des chiralités diverses.

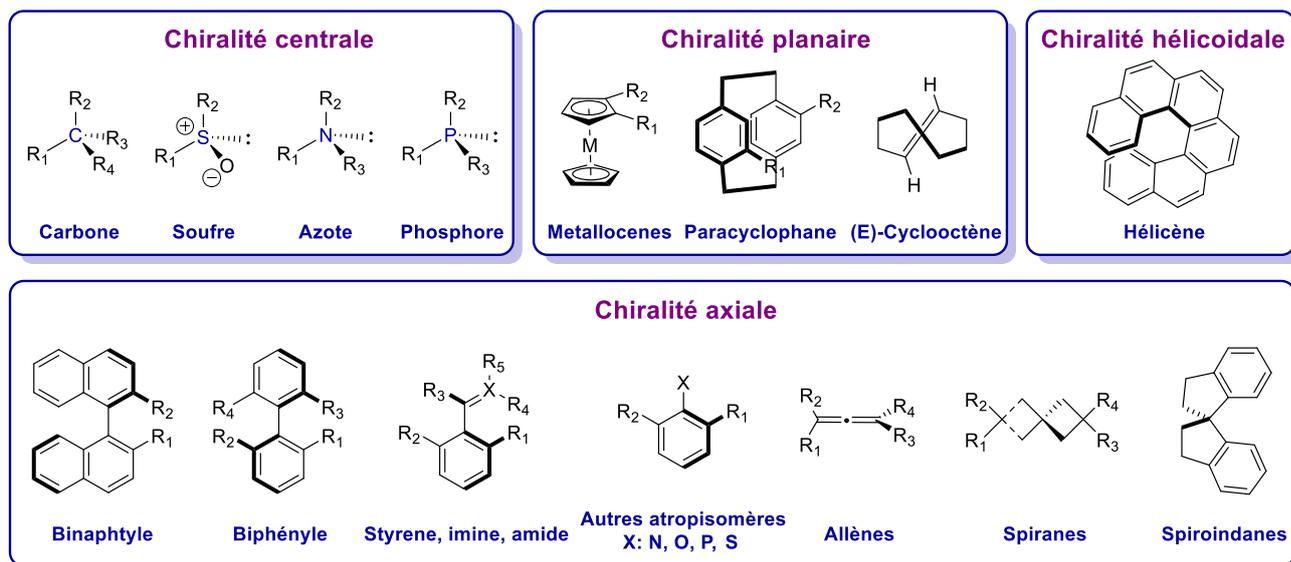


Figure 18 : Représentations des principaux types de chiralité

a. Chiralité centrale

i. Ligands C-stéréogéniques

Le développement des ligands chiraux a démarré avec les premiers composés phosphorés utilisés pour l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium. Cette réaction d'hydrogénation asymétrique a été un moteur pour l'élaboration de nouveaux ligands. A partir de 1971, Kagan réalise l'hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides aminés en employant un ligand DIOP, dérivé du TADDOL, avec des excès énantiomériques modérés (ee jusqu'à 72%) mais excellents pour cette époque (avant cela, le meilleur excès était de 15%^[90]).^[91] Ce ligand fut aussi le premier exemple de ligand C₂-symétrique. Cette découverte amena par la suite de nombreuses familles de ligands basées sur ce modèle, avec la chiralité portée sur le squelette carboné.

Quelques années après, Achiwa synthétisa un nouveau ligand diphosphoré dissymétrique portant un squelette pyrrolidine, appelé BPPM.^[92] On peut aussi souligner les ligands, DuPhos et BPE conçues par Burk en 1991, pour la compagnie DuPont de Nemours, sous la forme de phospholanes.^[93] A cette époque, d'autres ligands étaient déjà connus, mais le ligand DuPhos fut l'un des premiers permettant d'induire d'excellentes énantiosélectivités en hydrogénation asymétrique (ee > 99%). D'autres ligands basés sur un squelette carboné chiral ont été conçus au cours du 20^{ème} siècle permettant d'agrandir la librairie de ligands existants.^[94,95] Juste avant les années 2000, le groupe de Zhang développa une nouvelle diphosphine chirale, BICP ((2*R*,2'*R*)-bis(diphénylphosphino)-(1*R*,1'*R*)-dicyclopentane). Ce squelette, plus rigide et facile d'accès, a conduit à d'excellentes énantiosélectivités en hydrogénation (Figure 19).^[96]

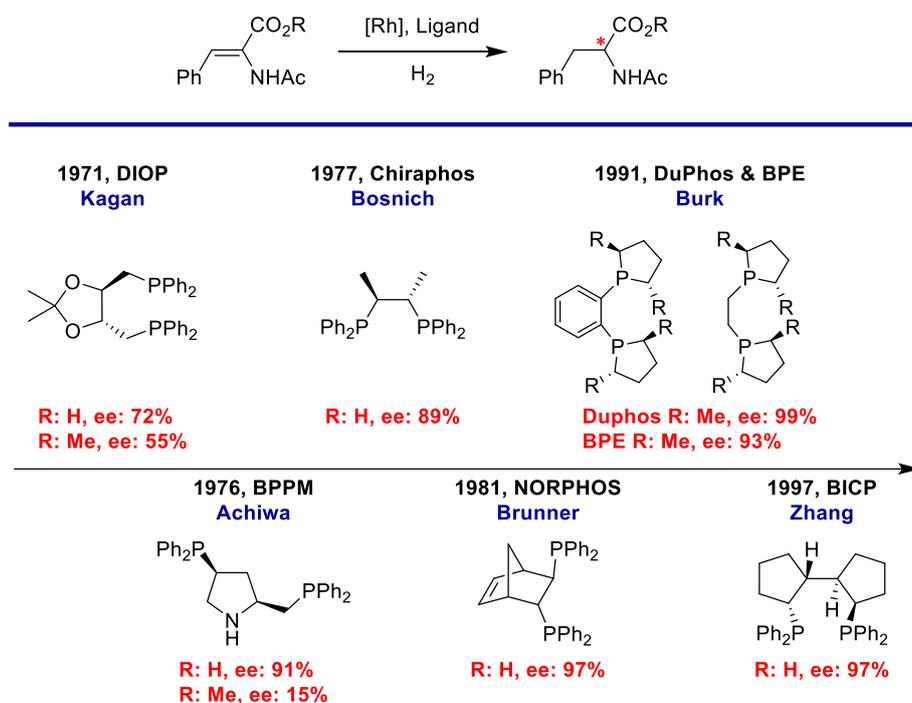


Figure 19 : Premiers exemples de diphosphines chirales portant des squelettes stéréogènes

ii. Ligands *P*-stéréogéniques

Contrairement aux amines tertiaires, les composés phosphorés trivalents sont configurationnellement stables. Ils possèdent une barrière énergétique d'inversion beaucoup plus élevée que les amines tertiaires, ce qui rend possible l'isolation de composés *P*-stéréogènes énantiomériquement purs. Des calculs théoriques ont été fait pour mesurer la barrière d'inversion de ces différents composés tertiaires.^[97]

Il a été montré que la barrière d'inversion de la triméthylphosphine était 6 fois plus élevée que celle de la triméthylamine (48 kcal/mol vs 8 kcal/mol). Pour les amines tertiaires, cette valeur est si faible qu'il n'est pas possible de les isoler optiquement pures, à température ambiante. Au contraire, les trialkyl- ou triarylposphines possèdent une barrière énergétique d'inversion très élevée qui les rend configurationnellement très stables. Cela montre bien la stabilité configurationnelle des composés phosphorés trivalents comparés aux amines tertiaires. Une autre étude, moins récente, a montré que des phosphines portant des groupements aryles étaient aussi énantiomériquement stables avec des barrières d'inversion supérieures à 30 kcal/mol (Figure 20).^[98]

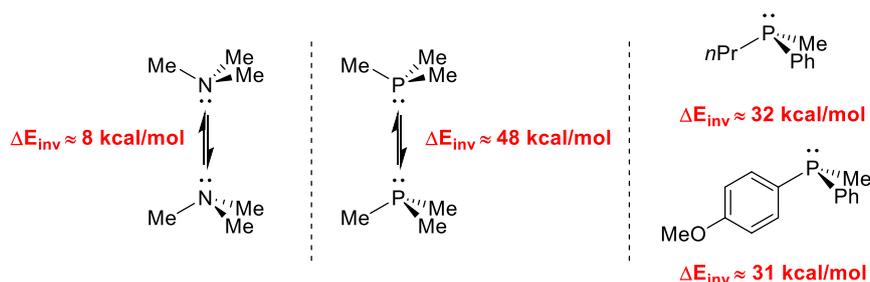


Figure 20 : Barrière énergétique d'inversion de la triméthylamine et de la triméthylphosphine

C'est donc cette barrière d'inversion élevée qui permet la synthèse de ligands *P*-stéréogéniques configurationnellement stables. Ces derniers sont d'ailleurs les premiers ligands chiraux reportés pour l'hydrogénation asymétrique. En 1968, les groupes de Horner et Knowles développent indépendamment les premiers exemples d'hydrogénation asymétrique.^[90,99] Pour cela, ils utilisent la même monophosphine chirale pour l'hydrogénation du styrène (Horner), de l'acide itaconique et du 2-phénylacrylique acide (Knowles). Dans les deux cas, les produits sont obtenus avec des puretés optiques très modestes (ee: 3-15%). Au cours des années 1970, Knowles continua le développement de ces ligands *P*-stéréogéniques pour la synthèse industrielle de la L-DOPA, un composé utilisé et développé par Monsanto pour le traitement de la maladie de Parkinson. En 1972, il modifie la structure initiale de sa monophosphine *P*-stéréogénique, pour élaborer le ligand CAMP, permettant l'hydrogénation du précurseur de la L-DOPA avec de très bon excès.^[100] Cinq années plus tard, inspiré par la diphosphine DIOP de Kagan, Knowles crée le ligand diphosphine DIPAMP, basé sur la même structure que le ligand CAMP. Cela permettra d'augmenter l'excès énantiomérique de l'hydrogénation de ce précurseur jusqu'à 95% (Figure 21).^[101] Ces travaux ont notamment valu à Knowles le prix Nobel de Chimie en 2001.

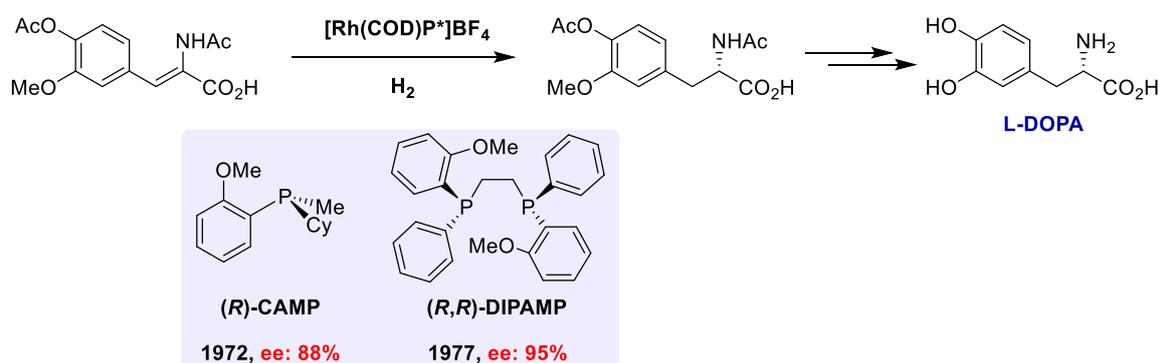


Figure 21 : Hydrogénation asymétrique d'un précurseur de la L-DOPA par Knowles

Depuis les travaux de Knowles, d'autres groupes se sont intéressés aux ligands *P*-stéréogéniques. On peut citer particulièrement le groupe de Imamoto à l'origine de la BisP*,^[102] de la MiniPHOS^[103] et de la QuinoxP*.^[104] Enfin, le groupe de Hoge^[105,106] a développé aussi des ligands *P*-stéréogènes avec notamment le Trichickenfootphos, et le groupe de Zhang a lui synthétisé la Tangphos (Figure 22).^[107]

Exemples de phosphines *P*-stéréogéniques

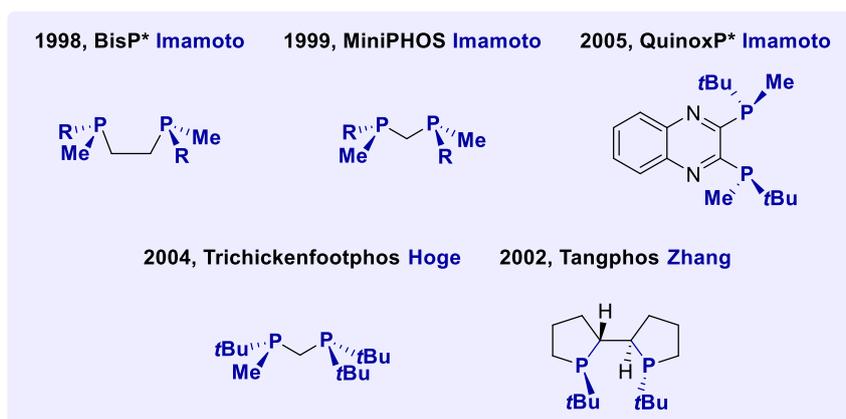


Figure 22 : Phosphines *P*-stéréogéniques

b. Chiralité planaire

Outre les ligands à chiralité centrale, certains ligands manifestent d'autres types de chiralité. C'est le cas de la chiralité planaire, représentée par les ligands ferrocéniques et par ceux présentant le motif paracyclophane.

En 1986, le groupe de Ito reporta une réaction d'aldolisation asymétrique catalysée à l'or où il employa un ligand diphosphine, présentant un squelette ferrocénique.^[108] Ce fut le premier exemple de réactions catalysées avec un ligand à chiralité planaire. Ultérieurement, le groupe de Togni développa une diphosphine chirale, Josiphos, basée sur ce même motif, qui montra de très bonnes inductions asymétriques pour des réactions d'hydrogénation et d'hydroboration au rhodium, ainsi que pour des alkylations allyliques catalysées au palladium.^[70] Par la suite, plusieurs dérivés de cette famille ont eu des succès retentissants à l'échelle industrielle. C'est le cas de la Xyliphos pour l'hydrogénation asymétrique d'un précurseur du métolachlor. Aussi, la production du (+)-*cis*-methyl-dihydrojasmonate, composé utilisé par Firmenich pour les parfums, nécessite l'emploi d'un ligand de type Josiphos, pour une étape clé d'hydrogénation catalysée au ruthénium.^[72] Ces recherches ont également inspiré d'autres groupes comme celui de Zhang qui a synthétisé le ligand Wudaphos, combinant chiralité centrale sur le phosphore et chiralité planaire (Figure 23).^[109]

Exemples de phosphines présentant un squelette ferrocène

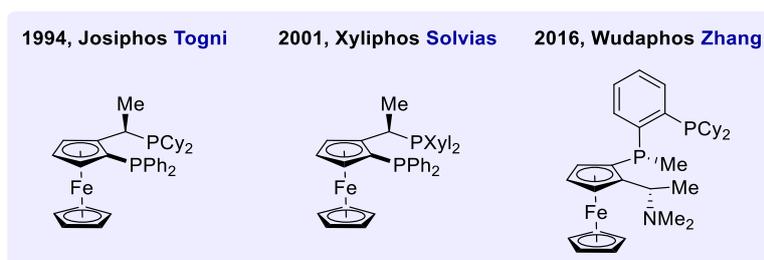


Figure 23 : Diphosphines ferrocéniques développées en catalyse asymétrique

Les paracyclophanes apparaissent comme la deuxième grande famille de ligands à chiralité planaire avec le ligand Phanephos développé par Merck.^[110] Ils ont été utilisés en hydrogénation

asymétrique catalysée au rhodium où ils ont montré une très bonne induction. Néanmoins, l'utilisation de ce ligand reste modérée à cause de sa faible modularité.

c. Chiralité axiale

Une des formes de chiralité prédominante et émergente ces dernières décennies est la chiralité axiale, présente dans de nombreux produits naturels et de nombreux ligands. En 1980, Noyori, aussi honoré du prix Nobel en 2001 pour ces travaux en catalyse asymétrique, développe un des premiers ligands à chiralité axiale : le BINAP.^[111] A cette époque, la chiralité axiale avait été très peu exploitée en catalyse asymétrique. Ce ligand permet d'induire d'excellentes énantiosélectivités en hydrogénation asymétrique au rhodium et a marqué une nouvelle ère dans la recherche de ligands en catalyse asymétrique. Les premiers travaux, avec le BINAP, ont porté sur l'hydrogénation au rhodium de dérivés d'acides aminés, mais l'apport majoritaire de ce ligand a été pour l'hydrogénation de cétones, catalysée au ruthénium. En 1987, il réalise l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters, puis développe le système des quadrants permettant de rationaliser et prédire la configuration absolue du produit, en fonction de la stéréochimie du ligand.^[112,113] Pour des complexes de ruthénium et diphosphines, les groupements aromatiques liés aux phosphores vont avoir soit une position axiale, soit équatoriale. Les groupements en position équatoriale engendrent une gêne stérique avec le substrat, ce qui va favoriser un des deux états de transition et donc conduire à la formation majoritaire d'un des énantiomères. Pour les β -cétoesters, l'état de transition le plus favorable sera celui, où le groupement le moins encombrant du substrat (ici l'ester) se trouve sur le même quadrant que la phosphine en équatoriale (Figure 24).

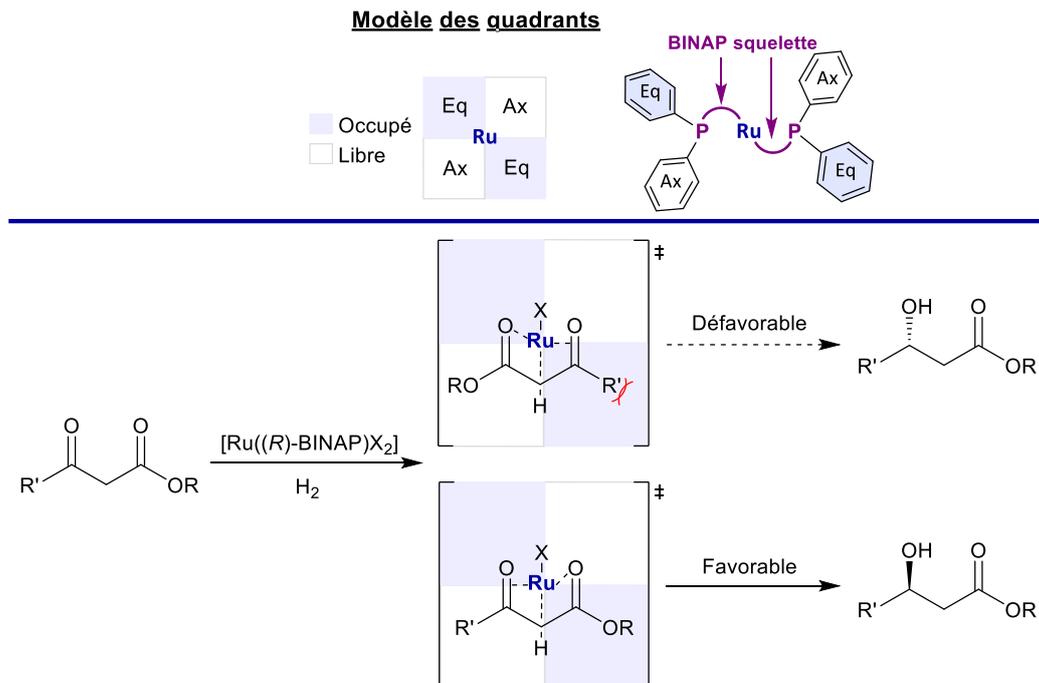


Figure 24 : Modèle des quadrants et exemple d'hydrogénation de β -cétoesters avec le (R)-BINAP

Encore à ce jour, ce ligand chiral fait partie des plus triviaux et des plus connus en catalyse asymétrique homogène, avec différents métaux et pour différentes réactions. L'avantage de son squelette binaphtyle est qu'il rend le BINAP atropostable.

Pour les ligands biphényles, il est nécessaire d'avoir un axe de chiralité hautement encombré (tri- ou tétra-substitué) pour garantir l'atropostabilité. A partir de 1988, Hoffmann-La Roche réussit à synthétiser de nouveaux ligands diphosphines atropostables portant un squelette biphenyle : BIPHEMP et BIPHEP, pour l'hydrogénation asymétrique.^[114,115] Plus tard, la compagnie japonaise Takasago reportera un nouveau ligand à chiralité axiale plus rigide, SEGPHOS, pour l'hydrogénation asymétrique de cétones par catalyse au ruthénium. Ce ligand a la particularité d'avoir un angle dièdre beaucoup plus faible que les ligands cités précédemment, ce qui influe positivement sur l'induction dans certains cas. Des calculs théoriques ont d'ailleurs montré que l'angle dièdre était linéairement relié à la sélectivité. On peut observer que plus cet angle est faible et plus l'excès est élevé (Figure 25).^[116] Parmi les autres ligands ayant des caractéristiques originales, on peut aussi mettre en avant le ligand DIFLUORPHOS, développé par Ratovelomanana-Vidal, Genêt et Dellis, qui possède aussi un angle dièdre faible et diffère par sa caractéristique électronique beaucoup plus π -acidique.^[117]

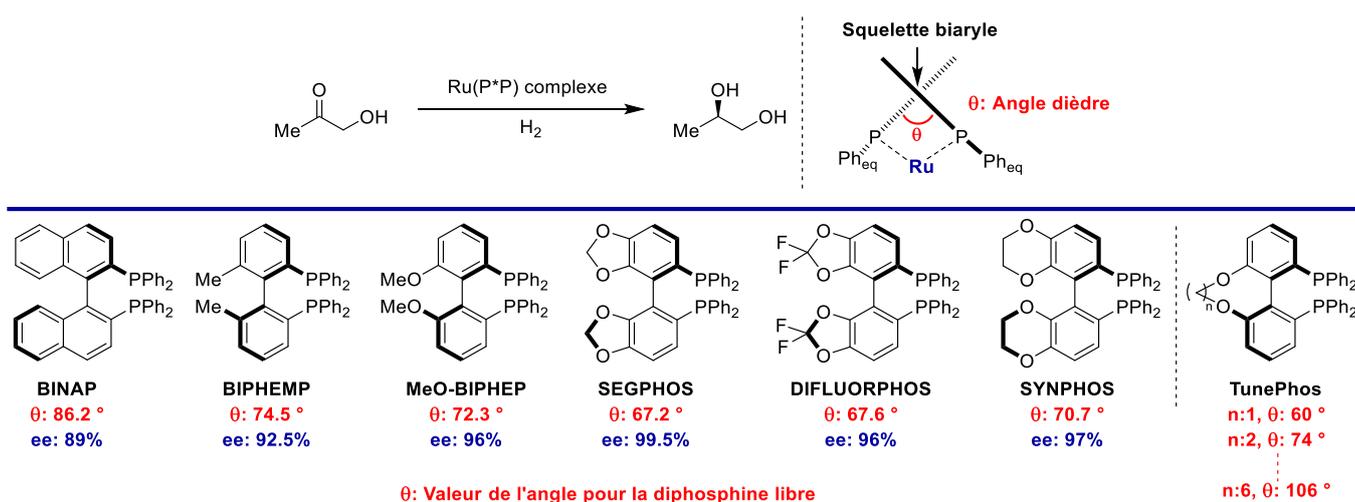


Figure 25 : Hydrogénation asymétrique de cétone et comparaison des excès énantiomériques en fonction des angles dièdres

Parmi les autres diphosphines biaryliques développées, on peut également relever la SYNPHOS, du groupe de Ratovelomanana-Vidal et Genêt, où le groupement benzodioxole de la SEGPHOS est remplacé par un groupement benzodioxane.^[118] Enfin, nous pouvons aussi citer le travail de Zhang avec la TunePhos cyclique et dont la longueur du pont est modulable (Figure 25).^[119]

Au début des années 2000, Zhou introduit une autre forme de chiralité axiale à partir d'un squelette spirocyclique qu'il déclina en différents types de ligands, dont une diphosphine spirodiphosphine (SDP).^[120] Ce squelette très rigide permet d'induire d'excellentes énantiosélectivités en catalyse et la diphosphophine correspondante a d'ailleurs montré de très bons résultats pour l'hydrogénation de cétones aromatiques en présence d'un catalyseur à base de ruthénium (Figure 26).

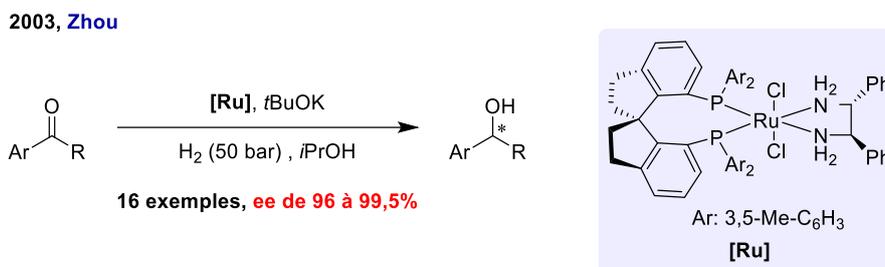


Figure 26 : Hydrogénation de cétones catalysée par un complexe de ruthénium portant une diamine chirale et un ligand SDP

Enfin, la chiralité hélicoïdale est un autre élément de chiralité axiale porté par des ligands. Un exemple principal de diphosphine, avec un squelette hélicénique, PHelix, a été reporté par Reetz, et testé en hydrogénation catalysée au rhodium ainsi que sur des réactions d'alkylation allylique. Cependant, les excès restent modérés et le champ d'application de ce ligand n'a pas été approfondi.^[121,122] Pourtant, les monophosphines phosphahélicènes ont été particulièrement étudiées par le groupe de Marinetti et Voiturier en tant qu'organocatalyseur pour des réactions de cycloadditions [3+2]^[123] ou pour des réactions catalysées à l'or, permettant d'atteindre de très bons excès énantiomériques.^[124] D'autres applications ont été aussi reportées pour l'utilisation de ce type de ligands dont l'intérêt ne cesse de croître.^[125,126]

La chiralité axiale se manifeste donc à travers différentes structures : hélicènes, spiranes, binaphtyles et d'autres formes, non mentionnées pour leur utilisation en tant que ligands, telles que les allènes^[127] ou les styrènes. Par leur utilisation et leur intérêt important, les ligands à chiralité axiale sont donc des ligands privilégiés en catalyse asymétrique. C'est pour cela qu'il est nécessaire de développer des synthèses efficaces pour l'obtention de ces ligands. De nombreuses méthodes pour la synthèse de composés à chiralité axiale ont été mises en place au cours de ce siècle, et l'intérêt pour la synthèse atroposélective est en pleine croissance.

Avant d'introduire ces différentes méthodes, cette prochaine partie énoncera dans un premier temps, les grands principes d'activation C-H, méthode utilisée pendant cette thèse, pour accéder à la formation de ligands terphényles. Puis, dans une seconde partie, le concept de chiralité axiale sera introduit et les différentes méthodes d'obtentions d'atropisomères seront présentées dont celles faisant intervenir une étape d'activation de liaisons C-H.

2. Activation de liaisons C-H pour la synthèse atroposélective

2.1. Concept et généralités sur l'activation de liaisons C-H dirigée

a. Historique et mécanismes

A travers toutes les liaisons d'une molécule organique, il est manifeste que la liaison C-H, quel que soit son degré d'hybridation, est la plus représentée. Cette omniprésence témoigne néanmoins de sa faible réactivité. La présence de nombreuses liaisons C-H permet de faire apparaître un des autres défis importants de l'activation C-H : la sélectivité du métal par rapport aux différentes liaisons C-H d'une molécule. Pendant de nombreuses années, la fonctionnalisation de la liaison C-H a été un défi important. Cette demande répond notamment à un des 12 principes de la chimie verte : l'économie d'atome ; ce qui entraîne par conséquent moins d'étapes de synthèse et donc

moins de déchets. Un des autres avantages de ces liaisons C-H, considérées pendant longtemps comme inactives, est qu'il est désormais possible de concevoir la synthèse organique différemment, à travers de nouvelles disconnexions rétrosynthétiques. De plus en plus de groupes s'intéressent à ce concept et son intérêt a explosé au cours des dernières années (Figure 27).

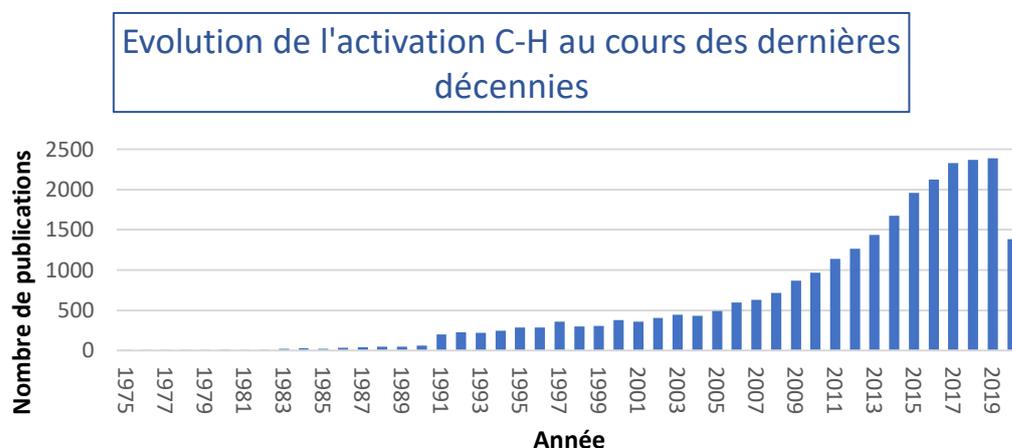


Figure 27 : Représentation du nombre de publications incluant le terme « C-H activation » sur WebOfScience par année (Avril 2020)

Avant de continuer, il est important de définir le terme de C-H activation. Ce terme peut être très vague lorsque l'on constate seulement le remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-X (X : un atome quelconque). C'est pourquoi les réactions de types substitution électrophile aromatique ou bien le clivage d'une liaison C-H par une base (formation d'un énolate par exemple) sont à discriminer du terme de « C-H activation ». De plus, le principe d'activation C-H repose sur l'usage d'un catalyseur métallique. Cependant, le type de métal est très important pour cette définition, puisqu'une réaction impliquant un organomagnésien ou une réaction d'*ortho*-lithiation ne pourra pas être considérée comme une réaction de C-H activation. Par exemple, l'emploi de métaux alcalins implique généralement une utilisation stœchiométrique de ce métal, ce qui dévie de la définition de C-H activation. C'est pour cela que nous utiliserons la définition énoncée par Bercaw, c'est-à-dire la formation d'une liaison carbone-métal de transition par rupture d'une liaison C-H.^[128]

L'objectif final pour le chimiste, bien sûr, est le remplacement de la liaison C-H par une nouvelle liaison C-X. Après la formation de la liaison carbone-métal, celle-ci est transformée en présence d'un groupement fonctionnel pour former une nouvelle liaison C-X et libérer ainsi le catalyseur métallique, qui peut ensuite être engagé dans un nouveau cycle catalytique. Ce processus global, d'activation C-H puis fonctionnalisation est appelé « C-H fonctionnalisation ». Il faut aussi noter que la libération du métal va permettre ensuite à ce dernier de s'insérer à nouveau dans une liaison C-H, pour pouvoir être ensuite fonctionnalisé, et donc régénérer un nouveau cycle catalytique. Cela permet l'emploi du métal en quantité sub-stœchiométrique.

Cette définition, donnée par Bercaw, permet de diviser en deux mécanismes distincts les réactions de C-H activation : les réactions d'activation par sphère interne et par sphère externe (Figure 28).

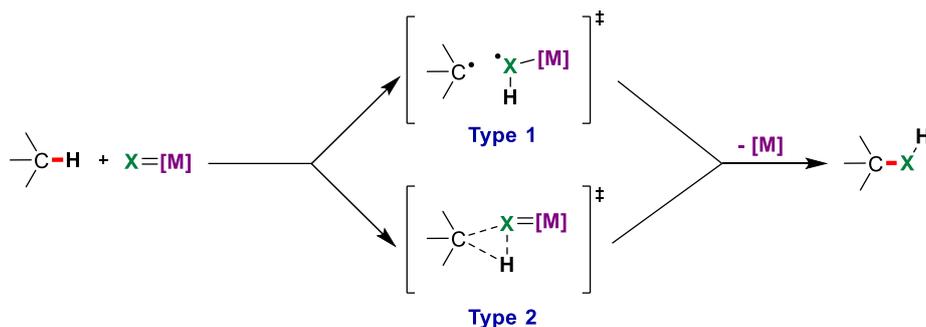
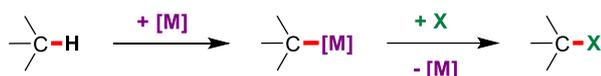
Sphère externe**Sphère interne**

Figure 28 : Mécanismes de sphère externe et sphère interne

Pour les mécanismes par sphère externe, il existe deux mécanismes distincts. Le type 1 correspond généralement aux réactions d'oxydoréductions que l'on trouve notamment dans les cytochromes P450 (hydroxylation par exemple).^[129] Le deuxième type recense principalement l'insertion des carbènes au sein de la liaison C-H.^[130] Ces mécanismes, n'étant pas en rapport avec cette thèse, ne seront pas abordés par la suite.

L'autre mécanisme, qui fera l'objet de notre étude, met en jeu directement la sphère de coordination du métal pour la rupture de la liaison C-H. Pour ce mode d'activation, un des premiers exemples, reportés par Chatt et Davidson en 1965, fut l'insertion d'un complexe de ruthénium dans une liaison C-H du naphthalène (Figure 29).^[131]

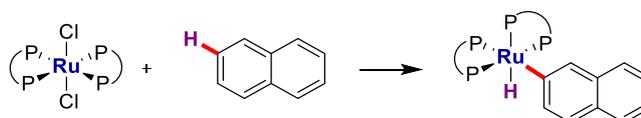
1965, **Chatt & Davidson**

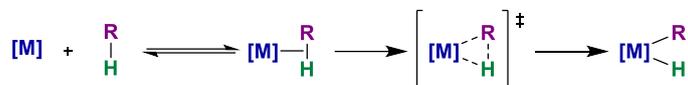
Figure 29 : Activation C-H par addition oxydante

Par la suite, trois grands mécanismes ont été décrits pour l'activation par sphère interne (Figure 30) :

- A. Par addition oxydante (AO). Cela correspond à des métaux de transitions nucléophiles et de basse valence. Le premier cas, développé par Chatt et Davidson, se déroule d'ailleurs selon ce mécanisme d'addition oxydante. Ils observent l'insertion du complexe de ruthénium dans une des liaisons C-H du naphthalène pour former un complexe Ru(II).
- B. Par métathèse de liaison σ . Cela inclut des métaux de transition avec une configuration électronique d^0 et un haut degré d'oxydation. Le premier exemple démontrant ce mécanisme a été relevé par Watson, en 1983, où elle réalise l'activation du méthane à l'aide d'un complexe de lutécium.^[132]

- C. Par activation électrophile. Cela fait intervenir généralement des métaux de transitions pauvres en électrons et possédant un haut degré d'oxydation. Le premier cas reporté par Shilov, en 1972, fut pour la fonctionnalisation d'alcane par un complexe de platine(II).^[133] Malgré une utilisation du platine en quantité stœchiométrique, cette méthode reste toujours utilisée pour la fonctionnalisation d'alcane.

A. Addition Oxydante



B. Métathèse de liaison σ



C. Addition électrophile



Figure 30 : Différents types de mécanismes à sphère interne

Désormais, cette classification a évolué et a été complétée le long d'un continuum commun.^[134] Cette nouvelle vision a permis d'établir une nouvelle conception, autre que nucléophile ou électrophile, avec l'utilisation d'un ligand basique difonctionnel participant à l'insertion du métal dans la liaison C-H. Ce mécanisme a notamment été désigné sous différentes appellations : Internal electrophilic substitution (IES),^[135] ambiphilic metal-ligand activation (AMLA)^[136] et concerted metallation-deprotonation (CMD).^[137] Ce mécanisme fait très souvent intervenir des ligands carboxylates permettant de faciliter l'activation C-H. Ils vont stabiliser l'état de transition, en participant à la déprotonation, lors de l'insertion du métal dans la liaison C-H. On peut aussi observer l'interaction agostique, présente à l'état de transition, permettant d'augmenter l'acidité de la liaison C-H (Figure 31).^[138]

CMD/AMLA mécanisme

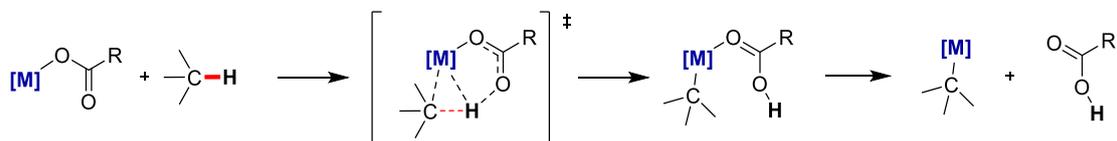


Figure 31 : Mécanisme CMD/AMLA

Ce mécanisme a été représenté pour la première fois dès 1975, par Gaunt et Shaw. Ils réalisent la palladation d'un ferrocène et montrent que, seul l'ajout d'acétate de sodium permet d'exécuter l'activation de la liaison C-H. L'utilisation d'autres bases, comme la triéthylamine, ne permettra pas d'obtenir le produit désiré, ce qui met en évidence le caractère difonctionnel des groupements acétates (Figure 32).^[139]

1975, Gaunt & Shaw

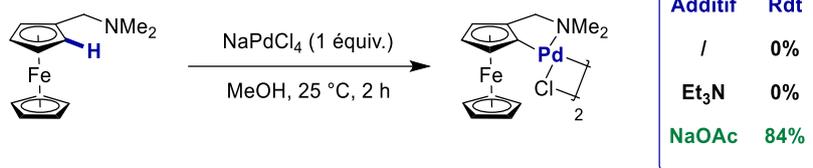


Figure 32 : Mise en évidence de l'effet des ligands carboxylates pour l'activation de liaisons C-H

Ces ligands basiques ont donc un rôle très important puisqu'ils permettent de faciliter l'activation C-H. L'exemple de Gaunt et Shaw montre également la formation d'un métallacycle avec le groupement basique présent sur ce squelette, qui se coordine au métal. La présence d'un tel groupement permet d'effectuer l'activation C-H régiosélectivement par formation d'un métallacycle plus stable. De plus, on peut relever les travaux antécédents de métallation dirigée décrit par Cope et Siekman.^[140] Dès 1965, ils réalisent la métallation dirigée d'aryle en utilisant un azo-arène pour former des métallacycles stables et isolables (Figure 33).

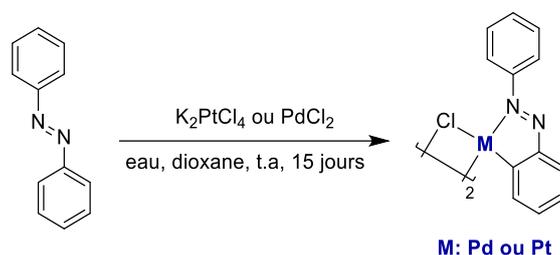


Figure 33 : Exemple précoce de métallation dirigée

Par la suite, une grande avancée a été faite par le groupe de Murai pour la fonctionnalisation de liaisons C-H dirigée et catalytique. Son groupe décrit l'*ortho*-alkylation d'aryles dirigée à l'aide d'un catalyseur au ruthénium(0), permettant la formation d'un métallacycle. Ce complexe de ruthénium(0) est généré *in situ* par hydrogénation de l'alcène silylé (Figure 34).^[141]

1993, Murai

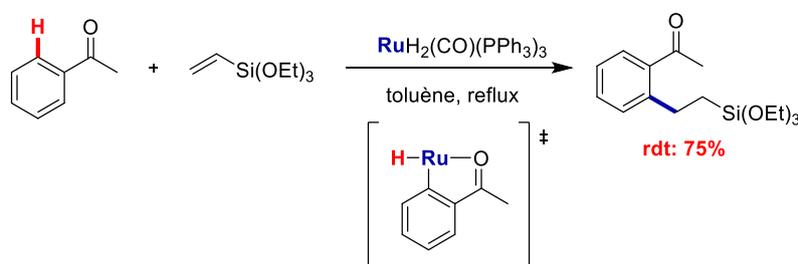


Figure 34 : Premier exemple de C-H fonctionnalisation dirigée

Depuis ces résultats initiaux, l'intérêt pour les réactions de C-H activation n'a cessé de croître. Ces réactions permettent dorénavant d'envisager de nouvelles fonctionnalisations à des positions inexplorées auparavant. Depuis ces dernières décennies, de nombreuses réactions de C-H activation/fonctionnalisation ont donc été réalisées que ce soit sur des carbones sp² (avec des régiosélectivités différentes en position *ortho*, *mé*ta ou *para*) ou sp³ (en position α, β ou γ)^[142] et avec des groupements directeurs (chiraux ou achiraux) différents. Pour la suite de cette partie,

nous nous intéresserons seulement à l'activation C(sp²)-H conduisant à la formation de produits chiraux.

b. Activation C(sp²)-H asymétrique catalysée au palladium

A la suite des travaux de Murai, d'autres groupes se sont intéressés aux développements de réactions de C-H fonctionnalisation, mais de manière asymétrique. Ces réactions de C-H fonctionnalisation ont commencé à être fortement explorées depuis les années 2010. A la vue de la pléiade de réactions stéréosélectives par C(sp²)-H fonctionnalisation développées cette dernière décennie, nous nous concentrerons seulement sur les réactions catalysées au palladium. Parmi toutes les réactions asymétriques mises au point, celles utilisant le palladium sont les plus répandues.

Contrairement aux couplages croisés classiques de type Suzuki, Negishi ou encore Kumada, les réactions d'activation C-H peuvent également se faire par un mécanisme Pd(II)/Pd(IV) en plus du mécanisme classique Pd(0)/Pd(II) (Figure 35). Toutefois, il est à noter qu'il existe aussi des mécanismes Pd(II)/Pd(0), différents des mécanismes Pd(0)/Pd(II). Ces derniers sont d'ailleurs principalement décrits pour des réactions intramoléculaires et peu d'exemples énantiosélectifs sont recensés. Les fonctionnalisations de liaisons C-H asymétriques passent généralement par un mécanisme Pd(II)/Pd(0) ou Pd(II)/Pd(IV).

Pour le mécanisme Pd(II)/Pd(0) (Figure 35.1), la première étape est la formation d'une liaison σ entre le palladium et le substrat, par activation de la liaison C-H. Ensuite, le Pd(II) est fonctionnalisé, permettant l'insertion du partenaire de couplage sur le complexe. Cette étape peut être une transmétallation ou une insertion migratoire, comme c'est le cas pour les réactions de Fujiwara-Moritani. Puis, le palladium subit une élimination réductrice pour libérer le produit désiré. Le Pd(0) est ensuite réoxydé pour reformer un nouveau cycle catalytique.

Pour le mécanisme Pd(II)/Pd(IV) (Figure 35.2), le début est similaire au mécanisme de Pd(II)/Pd(0), c'est-à-dire, activation de la liaison C-H et formation d'une nouvelle liaison σ . Ensuite, l'addition oxydante du partenaire de couplage permet la formation d'un complexe Pd(IV). L'élimination réductrice du produit désiré libère une espèce Pd(II), encline à redémarrer un nouveau cycle catalytique. Toutefois, il existe quelques exceptions à ce mécanisme. L'étape de C-H activation peut se faire aussi avec un Pd(IV) mais cela nécessite généralement la présence d'un oxydant pour générer le Pd(IV) à partir du Pd(II). Ces exemples sont beaucoup plus rares.^[143]

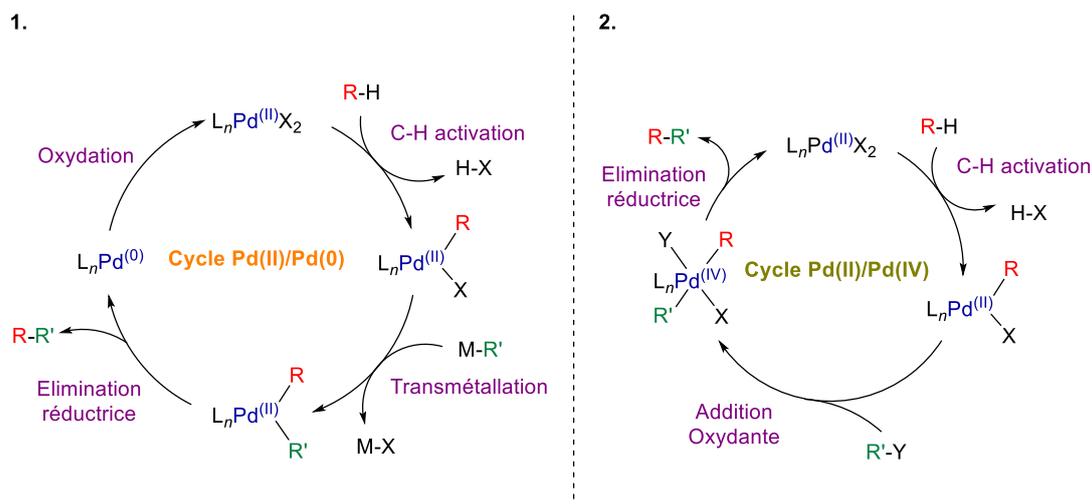


Figure 35 : Représentation des deux principaux mécanismes pour l'activation de liaison C-H

Un des premiers travaux de fonctionnalisation de liaisons C-H énantiosélectives a été décrit par le groupe de Yu pour l'alkylation de liaisons C(sp²)-H, avec un dérivé d'acide aminé employé comme ligand chiral. Il développe une réaction de désymétrisation de substrats prochiraux mettant en jeu un mécanisme Pd(II)/Pd(0) (Figure 36).^[144] Par la suite, le groupe de Yu a amplement contribué au développement de réactions de C-H fonctionnalisation énantiosélectives. On peut citer ces travaux similaires d'oléfinatone dirigée par un groupement carboxylate^[145] ou encore d'arylation dirigée par une sulfonamide.^[146]

2008, Yu

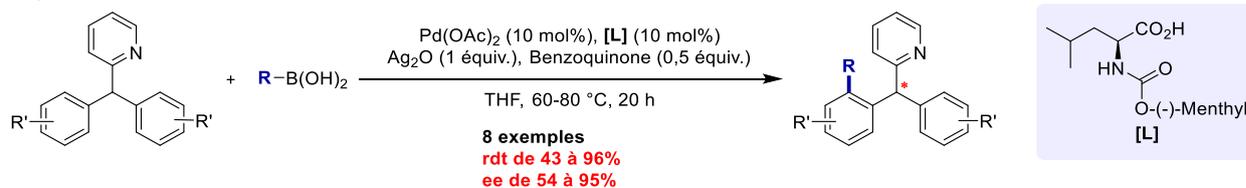


Figure 36 : Premier exemple d'activation C-H énantiosélective au palladium

Par ailleurs, son groupe a également développé la première activation C-H énantiosélective passant par un mécanisme Pd(II)/Pd(IV). Pour cela, il réalise la cyclisation intramoléculaire par activation de liaison C(sp²)-H pour former des benzofuranes chiraux (Figure 37).^[147] Son groupe a ensuite étendue cette méthodologie à des réactions de iodation énantiosélective.^[148]

Ces méthodes de C(sp²)-H fonctionnalisation font également partie des principales stratégies pour l'obtention d'atropoisomères, à partir de substrats biaryliques de configuration non contrôlée.

2013, Yu

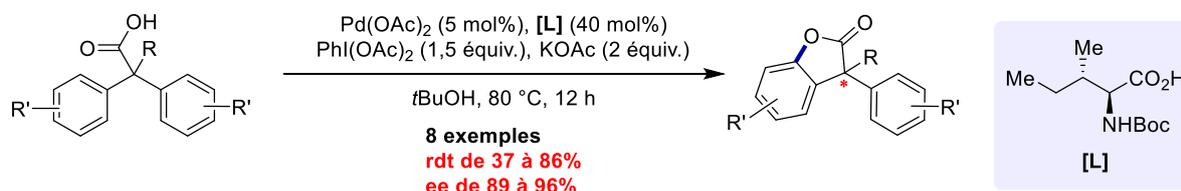


Figure 37 : Formation de benzofuranes chiraux par C-H activation

2.2. Chiralité axiale et synthèse atroposélective

a. Définition et généralités

Le phénomène de chiralité axiale fut découvert en 1922, par Christie et Kenner, après le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique par la brucine.^[149] Il fut défini comme une forme de stéréoisomérisie résultant de l'arrangement non-planaire de quatre groupes autour d'un axe de chiralité. En 1933, Kuhn définit une sous classe de la chiralité axiale : l'atropisomérisie (du grec atropos, « qui ne tourne pas »). L'atropisomérisie se définit comme un type de stéréoisomérisie due à une barrière de rotation élevée autour d'une liaison simple, permettant d'isoler des atropoénantiomères ou atropodiastéréoisomères à une température donnée.^[150] Les allènes, qui peuvent posséder un axe de chiralité, ne rentrent pas dans cette catégorie, par exemple, puisque la rotation se fait autour d'une double liaison.

Afin de déterminer la configuration absolue d'atropisomères, deux nomenclatures coexistent. La première se base sur les règles CIP (Cahn, Ingold et Prelog) avec les dénominations *aR* (axially rectus) et *aS* (axially sinister). La deuxième nomenclature, elle, est basée sur celle des hélicènes avec *P* (plus) et *M* (minus). Pour la suite de ce manuscrit, nous adopterons la nomenclature CIP (*aR* et *aS*) (Figure 38).

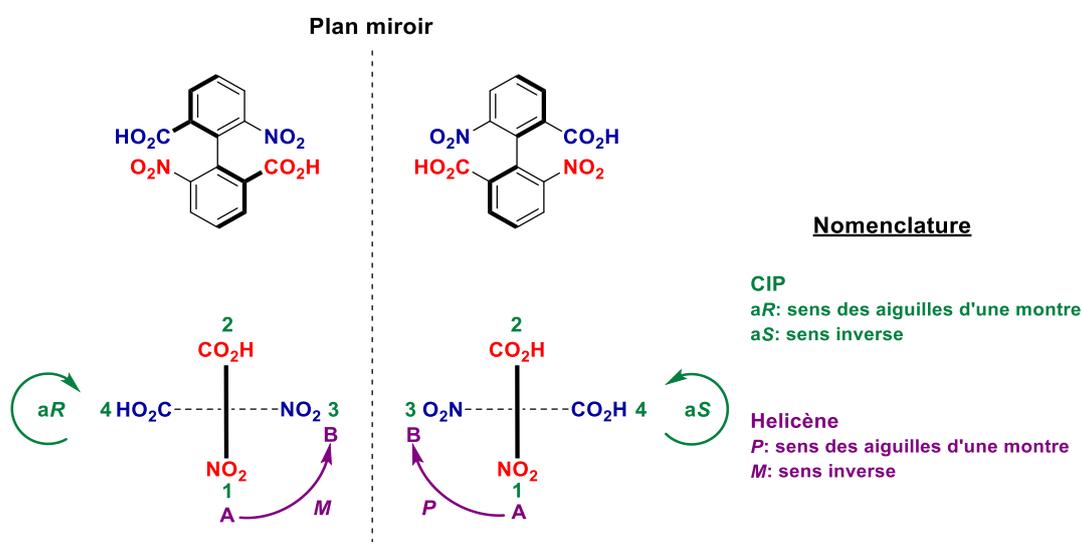


Figure 38 : Nomenclature de la chiralité axiale

Selon la définition de Kuhn, des atropisomères sont isolables à une certaine température. En 1983, Oki complète cette définition en établissant que, le temps de demi-vie d'atropisomères doit être d'au moins 1000 secondes à 27 °C pour qu'ils soient isolables, ce qui donne une barrière de rotation de 22 kcal/mol à 27 °C.^[151] Cependant, une atropostabilité de 1000 secondes est très faible et cela rend le composé difficilement isolable pour le chimiste. C'est pour cela que par la suite, nous adopterons le fait que des atropisomères sont atropostables à partir d'une barrière de rotation d'au moins 30 kcal/mol à 25 °C, ce qui équivaut à un temps de demi-vie de racémisation de 35 ans à cette température.

Pour pouvoir obtenir des atropisomères isolables, il est donc nécessaire que la barrière de rotation soit élevée. Pour cela, il est important que les atropisomères soient substitués aux positions *ortho*

et *ortho*'. Afin de bloquer la libre rotation autour de l'axe, l'encombrement stérique des substituants va donc jouer un rôle primordial. De nombreuses études mécanistiques ont été réalisées pour déterminer l'influence des substituants sur la barrière de rotation des biphényles.^[152,153] Par analogie avec les *A values* (qui correspondent à la barrière d'inversion d'un cyclohexane substitué et qui permettent de déterminer l'encombrement stérique), Ruzziconi et Schlosser établissent aussi une mesure physique permettant de quantifier l'encombrement d'un substituant aromatique en position *ortho*, les *B values*.^[154] Cette variable permet avant tout de classer les substituants en fonction de leur encombrement stérique. Toutefois, il faut retenir que l'addition des différentes *B values*, pour un biphényle avec plusieurs substituants en *ortho*, ne permet pas d'obtenir la barrière de rotation d'un composé. D'autres paramètres rentrent en jeu tels que des effets électroniques ainsi que l'encombrement stérique sur d'autres positions. Globalement, la présence de trois substituants autour de l'axe Ar-Ar est nécessaire pour garantir que le produit soit atropostable (Figure 39). Plus l'encombrement sera important et plus la barrière de rotation sera élevée, ce qui accentuera donc l'atropostabilité.

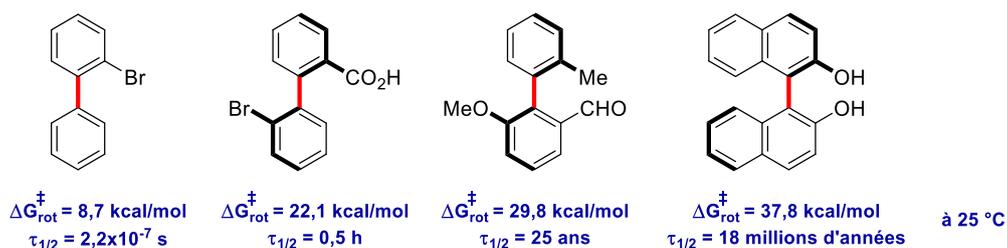


Figure 39 : Exemples de biaryles mono-, di-, tri- et tétra-substitués

Comme nous avons pu le voir, les composés à chiralité axiale sont très utilisés en tant que ligands en catalyse asymétrique. Leur occurrence dans des produits naturels ou des médicaments est d'ailleurs très importante (Figure 40). Parmi les nombreux cas existants, on peut citer notamment le glycopeptide, la vancomycine, qui est utilisé depuis plus de 40 ans comme antibiotique de dernier ressort. Il a la particularité de posséder plusieurs axes de chiralité, dont 1 axe biphényle ainsi que deux axes biphényle éther. La synthèse atroposélective de cet antibiotique reste encore un enjeu majeur malgré de nombreux essais.^[155–157] D'autres composés naturels tel que le gossypol, issu des plants de coton, présente un axe de chiralité entre deux binaphtyles; le murrastifoline-F, un alcaloïde, possède lui un axe de chiralité C-N entre deux carbazoles. Enfin, notre laboratoire s'intéresse également depuis plusieurs années à la synthèse de produits naturels présentant un axe de chiralité, comme le myricanol,^[158–160] la stéganone^[161] et l'isoplagiochin D,^[162] dont les synthèses atroposélectives ont été réalisées. L'activité biologique et les différentes propriétés des atropisomères pouvant être différentes, la synthèse atroposélective de produits naturels ou de composés pharmaceutiques est donc devenue essentielle et les recherches dans ce domaine sont en pleine croissance.^[163,164]

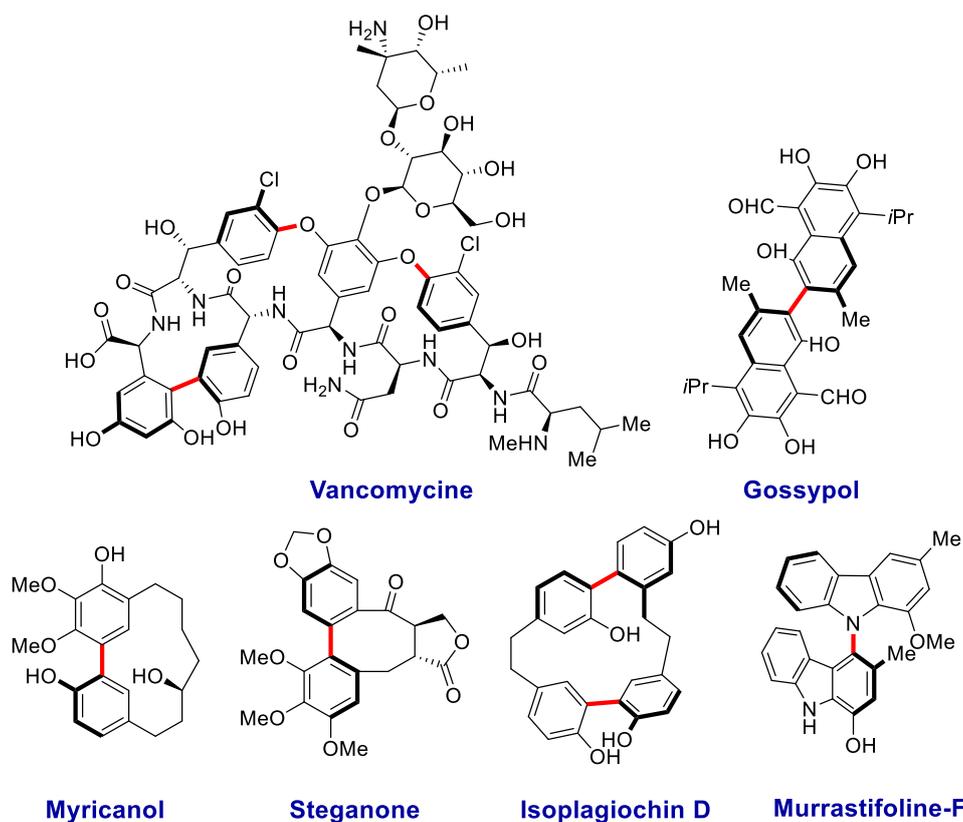


Figure 40 : Exemples de produits naturels présentant un ou plusieurs axes de chiralité axiale

Afin d'évaluer le potentiel des molécules présentant un axe de chiralité, à l'échelle industrielle, Laplante crée, en 2011, une classification basée sur la barrière de rotation de ces composés. Ils divisent cette indexation en trois classes (Figure 41) :

- Classe 1 : Le composé possède une barrière de rotation inférieure à 20 kcal/mol. Il est donc isolable selon sa forme racémique car il y a une libre rotation autour de l'axe, ou alors il racémise trop rapidement. Les composés de la classe 1 vont pouvoir donc être utilisés seulement sous leur forme racémique et leur synthèse en est simplifiée.
- Classe 2 : Le composé possède une barrière de rotation entre 20 et 30 kcal/mol. Il est donc possible d'isoler l'atropisomère voulu, mais sa stabilité peut poser un problème. En effet, si la racémisation est trop rapide, cela ne pourra pas être viable industriellement. Deux options sont possibles. La première est l'emploi du composé en version racémique si l'autre énantiomère, non désiré, n'a pas d'effets négatifs. Toutefois, pour ce type de composé, il est plus généralement envisagé de modifier sa structure pour qu'il rentre soit dans la classe 1 (diminuer sa barrière), soit dans la classe 3 (augmenter sa barrière). Cette classe intermédiaire présente donc certains désavantages si le composé doit être utilisé sous sa forme énantiopure, puisqu'il peut nécessiter des étapes de synthèses supplémentaires.
- Classe 3 : Le composé possède une barrière de rotation supérieure à 30 kcal/mol. Il est donc configurationnellement stable, sur une échelle de temps importante, et peut être utilisé et produit à l'échelle industrielle sous forme atropopur. Il sera alors préparé par synthèse ou dédoublement atroposélectif.

Pour les cas de classe 3, les propriétés d'un atropisomère, par rapport à un autre, peuvent être très différentes, c'est pour cela que des synthèses hautement atroposélectives sont nécessaires. Nous allons donc nous pencher désormais sur un enjeu important pour l'industrie pharmaceutique : la préparation d'atropisomères.

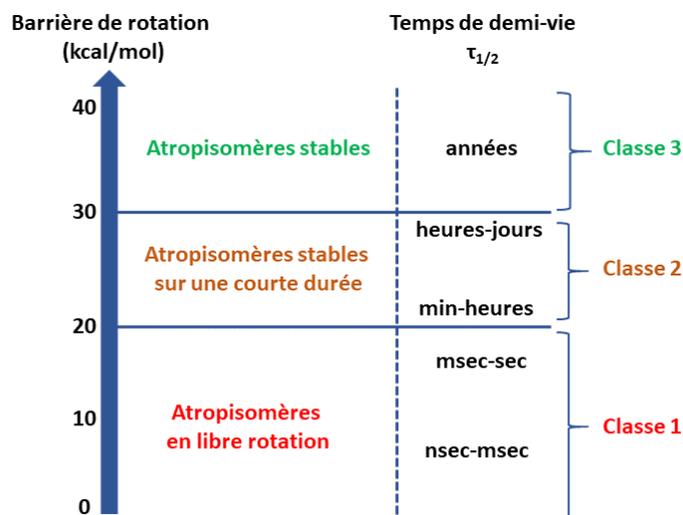


Figure 41 : Représentation des différentes classes définies par Laplante pour l'utilisation de molécules à chiralité axiale à l'échelle industrielle

b. Synthèse atroposélective de biaryles

Au cours des dernières décennies, les molécules à chiralité axiale ont pris beaucoup d'importance et de plus en plus de nouvelles méthodes atroposélectives sont mises au point afin d'obtenir des composés atropoenrichis. L'objet d'étude, ici, se limitera seulement aux biaryles, néanmoins les méthodes présentées ci-dessous sont aussi applicables pour préparer d'autres composés à chiralité axiale. Pour envisager la construction de biphényles atropoenrichis, il est possible de décliner les différentes méthodes selon 3 axes (Figure 42) :

A) Couplage stéréosélectif entre deux motifs aromatiques. Cette voie inclut principalement les couplages oxydatifs, organocatalysés, ou catalysés par des métaux de transition. C'est une des méthodes utilisées notamment dans cette thèse pour l'obtention de terphényles.

B) Formation stéréosélective d'un ou plusieurs cycles aromatiques, avec des substrats très spécifiques, dans lesquels la liaison entre les deux futurs cycles existe déjà. Cela inclut principalement les réactions de cycloadditions ainsi que celles de transfert de chiralité centrale en chiralité axiale.

C) Fonctionnalisation atroposélective d'un composé biarylique prochiral ou racémique. Dans ce cas, deux grands types de réactions sont possibles : le dédoublement et la désymétrisation.

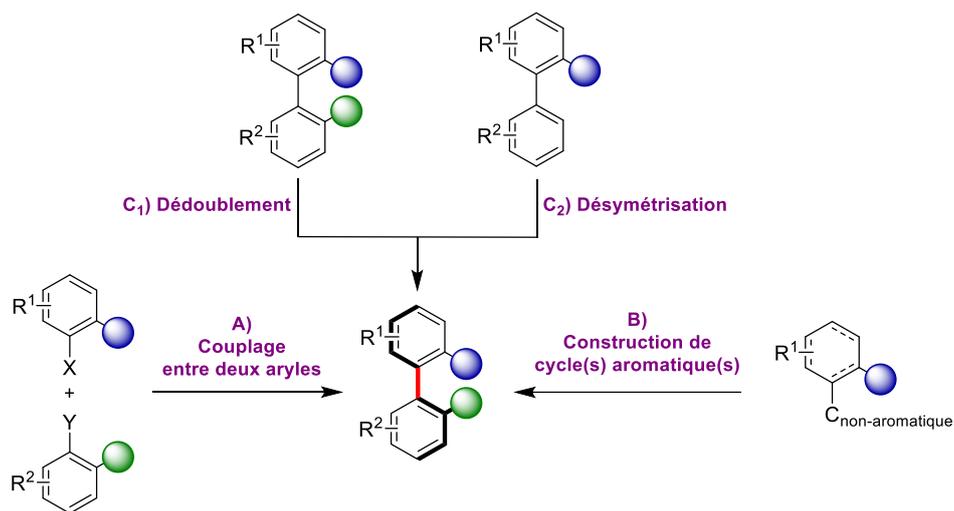


Figure 42 : Trois principaux cas de figures pour l'obtention de biaryles atroposélectifs

i. Couplage atroposelectif entre deux aryles

Afin d'obtenir des biphényles atropoenrichis, la méthode la plus générale consiste en un couplage entre deux aryles. Cette méthodologie est une des plus universelles et offre plusieurs stratégies de synthèse. La construction de ces biaryles peut être selon une approche énantiosélective ou diastéréosélective.

Pour un couplage diastéréosélectif, trois méthodes principales sont recensées (Figure 43) :

- Présence d'un pont chiral reliant les deux aryles.
- Emploi d'un élément à chiralité planaire sur un groupement aryle.
- Utilisation d'un groupement directeur chiral en *ortho* d'un des groupements aromatiques.

Pour les couplages énantiosélectifs, la chiralité peut être induite par l'utilisation d'un groupe partant chiral sur un des deux aryles. Cependant, l'élément induisant la chiralité est généralement externe aux deux groupements aryles, sous la forme d'organocatalyseur ou de ligand chiral. Dans le cas de la catalyse organométallique, les types de couplage peuvent être différenciés en fonction du degré de fonctionnalisation de chaque unité aryle. Pour des substrats non fonctionnalisés (Ar-H et Ar-H), un couplage oxydant permettra la formation de biaryles atroposélectifs. Lorsqu'une seule unité aryle est fonctionnalisée (Ar-H et Ar-X), le couplage sera de type C-H fonctionnalisation. Enfin, lorsque les deux partenaires sont fonctionnalisés (Ar-X et Ar-Y), le couplage atroposélectif se fera par des méthodes classiques de couplages croisés à l'aide de métaux de transition (Kumada, Suzuki...) (Figure 43).

Au vu des très nombreux travaux reportés dans la littérature, seulement quelques exemples de chaque type de couplage seront présentés pour illustrer les différentes voies possibles. Toutefois, il existe plusieurs revues détaillées, sur la synthèse atroposélective, pour plus de compléments.^[165-168]

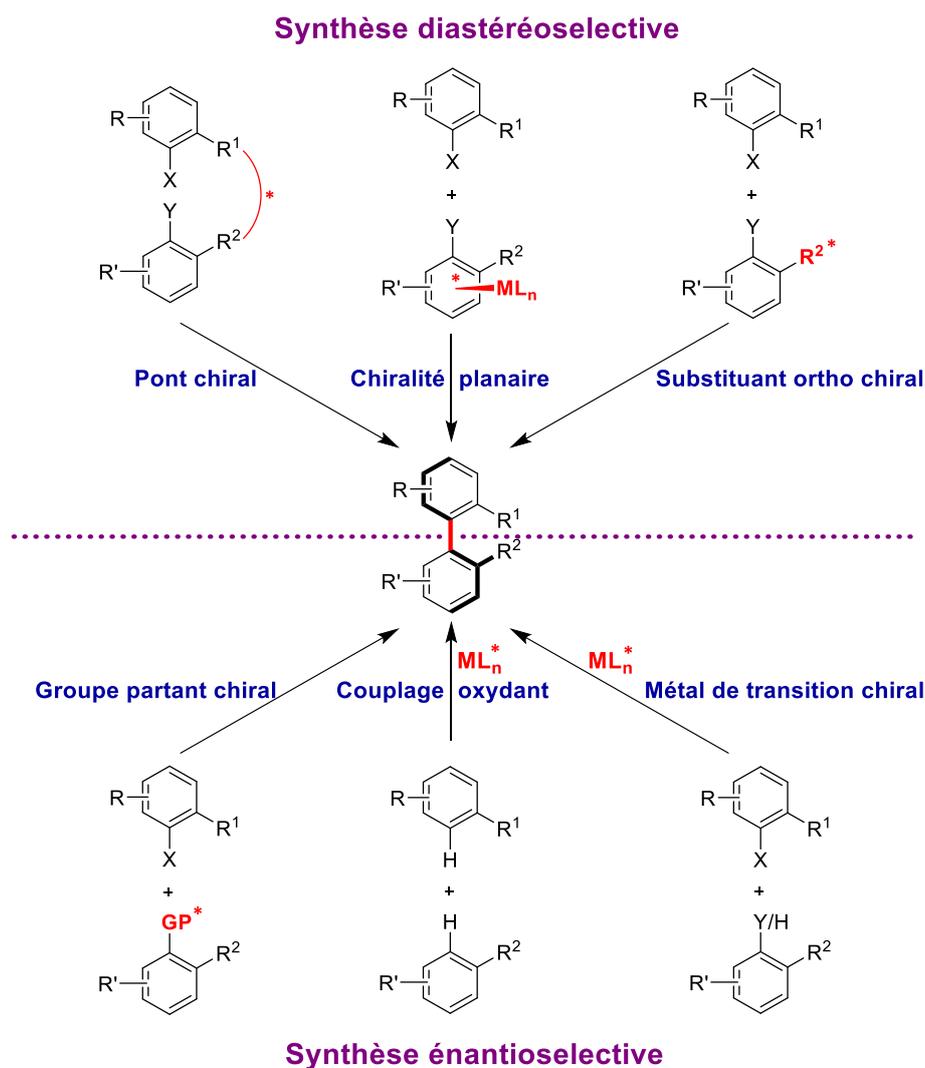


Figure 43 : Principales stratégies pour l'obtention d'atropisomères

1. Couplage diastéréosélectif

L'utilisation d'un pont chiral pour la synthèse atroposélective a été élaborée, dès le début des années 1980, par le groupe de Miyano. Ils utilisent astucieusement le BINOL comme pont chiral et réalisent ensuite un couplage de Ullmann intramoléculaire pour obtenir une structure inédite avec deux motifs atropisomériques. Avec cette stratégie, il est également possible de couper le pont chiral très facilement, par saponification, pour obtenir deux produits atropoenrichis, le BINOL et le nouveau biaryle énantiomériquement pur (Figure 44).^[169–171] D'autres groupes ont par la suite utilisé cette stratégie en utilisant principalement des ponts di-éthers chiraux.^[172]

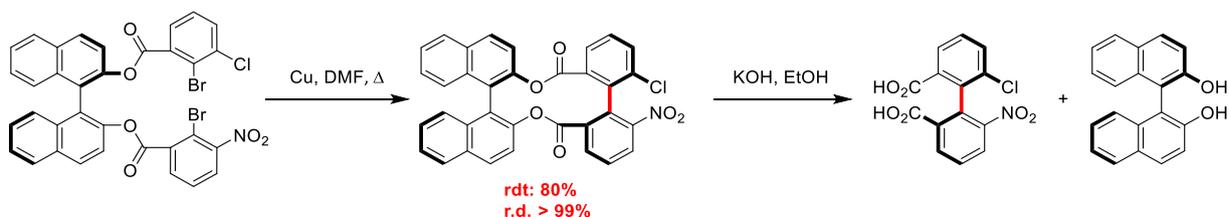


Figure 44 : Couplage de Ullmann diastéréosélectif par l'utilisation d'un pont chiral

Une autre méthode diastéréosélective repose sur l'usage de la chiralité planaire. Généralement, des complexes de chrome sont utilisés *in situ* sur un des aryles pour former un complexe η^6 . Ce complexe formé, présentant une chiralité planaire, va permettre d'induire de la chiralité lors du couplage aryle-aryle. Cette méthodologie a été mise en œuvre pour la première fois par le groupe de Uemura pour des couplages de Suzuki atroposélectifs (Figure 45).^[173] L'auxiliaire de chrome peut être ensuite facilement décoordiné par exposition à la lumière, avec de très bons rendements.

2000, Uemura

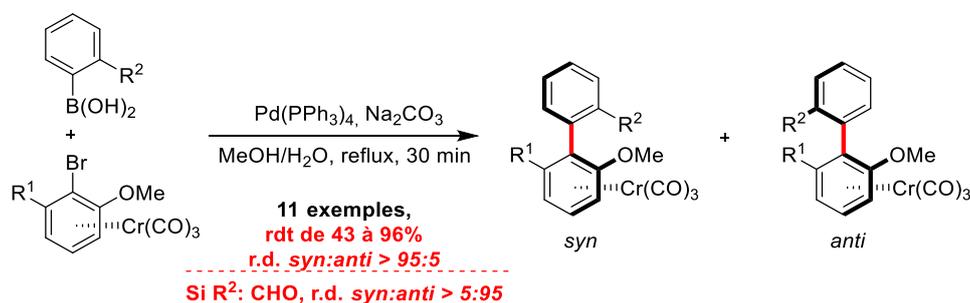


Figure 45 : Couplage de Suzuki atropodiastéréosélectif

Enfin, une dernière stratégie employée est l'emploi d'un auxiliaire chiral en position *ortho* d'un des aryles. Notre équipe a utilisé cette approche pour la synthèse de biaryles atropoenrichis via le couplage de Suzuki-Miyaura, à l'aide d'un auxiliaire sulfoxyde énantiopur (Figure 46).^[174,175] D'autres approches atropodiastéréosélectives ont aussi été recensées. Le groupe de Meyers a réalisé la synthèse diastéréosélective de biphényles par S_N2Ar avec des réactifs de Grignards, en utilisant une oxazoline chirale.^[176,177]

2009, Colobert

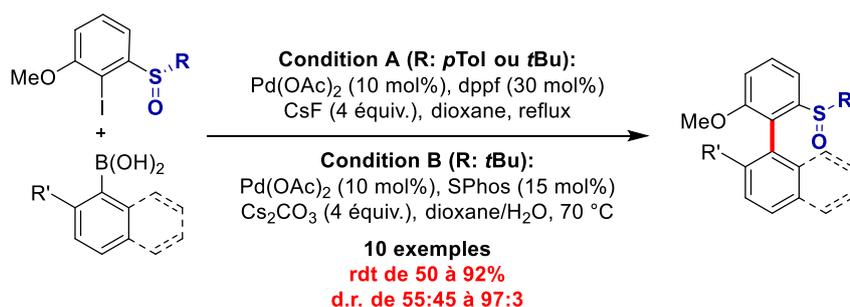


Figure 46 : Couplage de Suzuki-Miyaura diastéréosélectif dirigé par un sulfoxyde énantiopur

Pour pouvoir obtenir des composés atropoenrichis, tous ces couplages nécessitent donc l'usage d'un inducteur de chiralité déjà présent sur une des unités aryliques. Usuellement, ces auxiliaires peuvent être facilement enlevés ou transformés pour obtenir un panel plus large de biaryles énantiopurs. Néanmoins, cette stratégie entraîne des étapes de synthèse supplémentaires (préparation puis transformation de l'auxiliaire chiral). Une des options, plus directe et plus prometteuse, est donc le couplage énantiosélectif.

2. Couplage énantiosélectif

Afin de réaliser la synthèse énantiosélective de biphényles, il est généralement plus courant d'utiliser un catalyseur métallique ou un organocatalyseur chiral qui va permettre l'induction asymétrique. Pourtant, il est aussi possible de réaliser des couplage énantiosélectifs, de type S_N2Ar , en utilisant des groupements directeurs chiraux substituables. Auparavant, nous venons de voir que l'usage d'un sulfoxyde chiral permettait de diriger des réactions de Suzuki-Miyaura diastéréosélectives. Le groupe de Baker a également démontré que ce groupement pouvait servir en tant qu'auxiliaire chiral substituable pour des réactions de S_N2Ar énantiosélectives (Figure 47). Cette substitution peut être effectuée en présence de *tert*-butyl-sulfoxyde ou de *para*-tolyl-sulfoxyde comme auxiliaire de chiralité, même si ce dernier donne des excès plus modestes (82%).^[178] En plus des sulfoxydes, d'autres groupements chiraux tels que le menthol ont également servi pour des réactions de S_N2Ar atropoénantiosélectives.^[179,180]

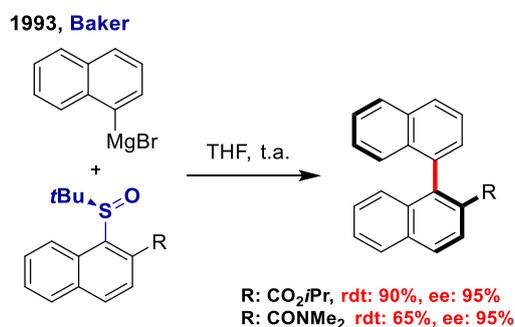


Figure 47 : Synthèse énantiosélective de binaphtyles par S_N2Ar

La stratégie la plus courante pour la synthèse énantiosélective de biphényle reste néanmoins le couplage entre deux unités aryliques, où l'information chirale est apportée par un catalyseur ou un organocatalyseur. Le type de couplage va dépendre du degré de fonctionnalisation de chaque unité arylique.

Lorsque les deux partenaires de couplages sont non-préfonctionnalisés, on parle de couplage oxydant. Cette stratégie est principalement utilisée pour des homocouplages entre deux mêmes unités. Un exemple important et très approfondi, est la synthèse atroposélective du BINOL, un squelette clé en catalyse asymétrique, à partir de naphthol. De nombreux groupes se sont intéressés à cette synthèse, et notamment le groupe de Gong, qui a élaboré un catalyseur de vanadium chiral pour former le BINOL avec de très bons excès énantiomériques (Figure 48).^[181]

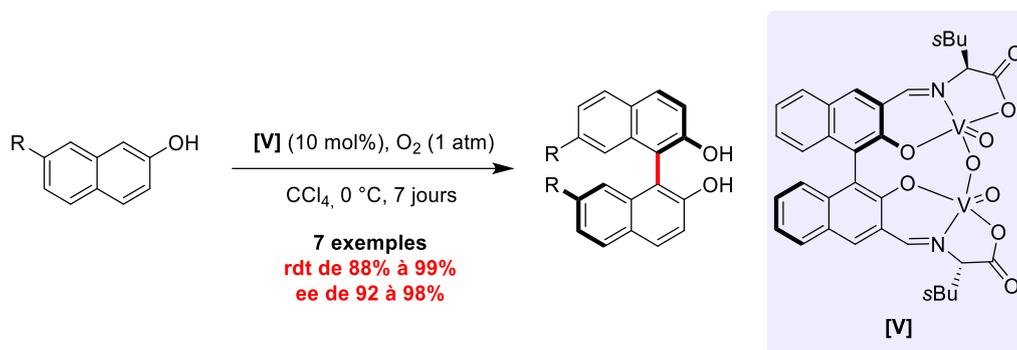


Figure 48 : Oxydation de naphthol catalysée au vanadium pour la synthèse énantiosélective de BINOL

De plus, il existe des couplages oxydants entre deux unités aryliques dissymétriques mais les exemples sont plus rares.^[182]

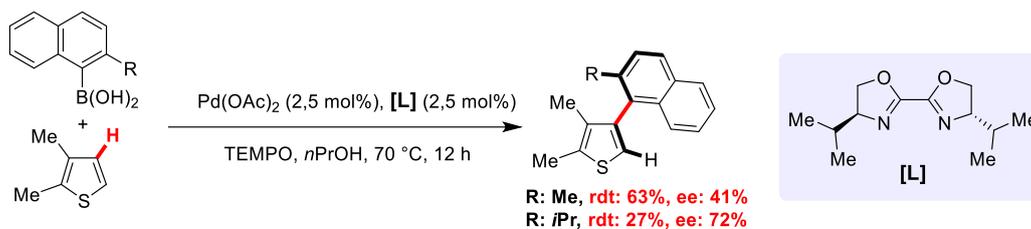
Lorsqu'un seul des substrats est fonctionnalisé, il existe peu de méthodes d'arylation C-H atroposélective, décrite dans la littérature. Malgré le succès des réactions d'arylation dirigées ces dernières années, seule trois exemples d'arylation C-H atroposélective ont été reportés, dont deux permettant la formation d'hétérobiaryles. La première réaction de ce genre a été élaborée par le groupe d'Itami, qui réalise le couplage catalysé au palladium entre un naphthyle et un thiophène, avec des excès énantiomériques modestes (Figure 49.1).^[183]

En 2018, Cramer reporte un exemple d'arylation atroposélective intramoléculaire. Avec un système catalytique Pd(0) et un ligand phosphoramidite, dérivé du TADDOL, il parvient à réaliser la synthèse atropoénantiosélective de dibenzazepinones avec de très bons excès énantiomériques (Figure 49.2).^[184]

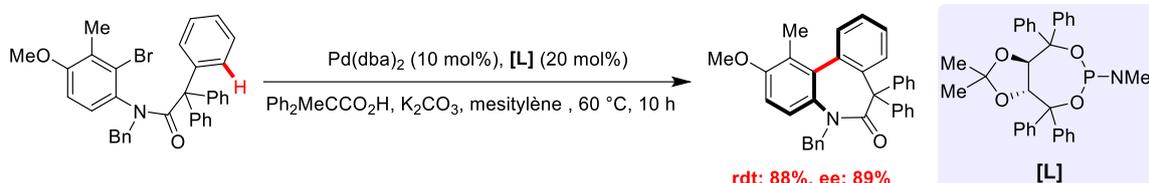
Enfin très récemment, une collaboration entre les groupes de Baudoin et Cramer a permis le couplage pallado-catalysé entre une unité arylique et des hétéroarènes diverses (pyrazole et triazole), avec de très bons excès énantiomériques (Figure 49.3).^[185]

Pour finir, un autre exemple de fonctionnalisation C-H a été décrit par Antonchick et Waldmann, afin de produire des biaryles atroposélectifs. Ce couplage catalysé par un système Rh-Cp et mettant en jeu un aryle et un diazonaphthalèn-2(1H)-one, n'est pas à proprement parler une réaction de C-H arylation puisqu'une étape supplémentaire de réaromatisation est nécessaire afin de former des biaryles chiraux, avec de bonnes énantiosélectivités (ee de 79 à 91%) (Figure 49.4).^[186] Le groupe de Cramer a également employé cette stratégie pour la formation d'oxydes de phosphines biaryliques chirales, catalysée à l'iridium. Le transfert de chiralité centrale vers de la chiralité axiale permet la formation de biaryles atropoisomériques substitués par une oxyde de phosphine *P*-stéréogénique.^[187]

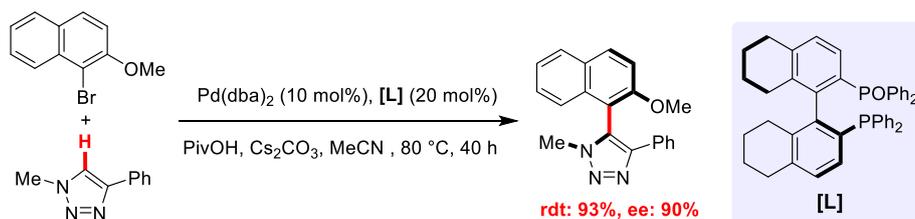
1. 2012, **Itami**



2. 2018, **Cramer**



3. 2020, **Baudoin & Cramer**



4. 2017, **Antonchick & Waldmann**

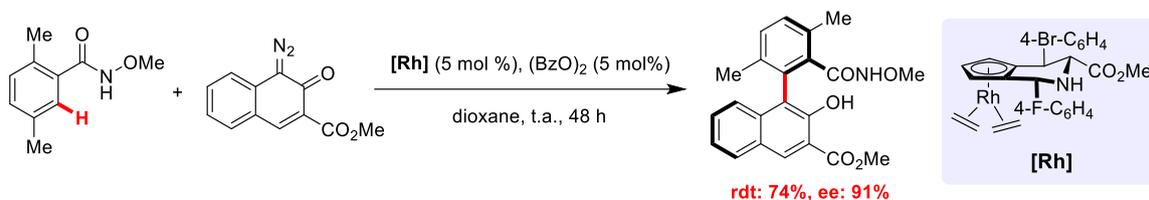
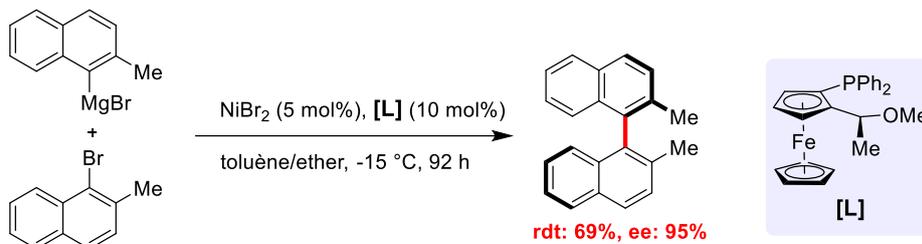


Figure 49 : Seuls exemples d'arylation C-H énantiosélective

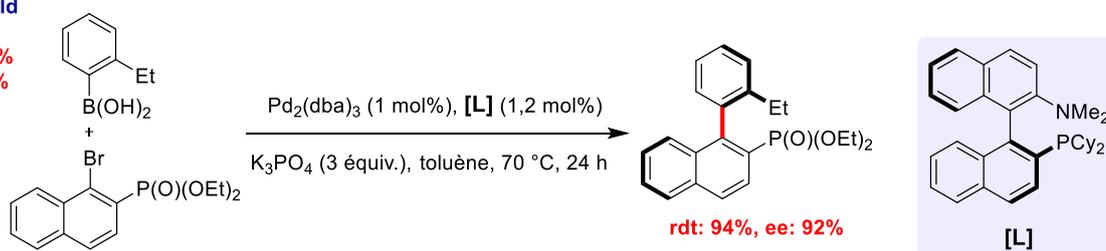
Pour finir, le dernier cas envisagé concerne le couplage entre deux partenaires déjà fonctionnalisés. Cette stratégie a été beaucoup plus employée puisqu'elle implique les méthodes classiques de couplages croisés. Le premier exemple de couplage atroposélectif a été reporté en 1988 par le groupe de Ito. Son équipe réalise un couplage de type Kumada, catalysé au Nickel, avec une monophosphine ferrocénique comme ligand (Figure 50.1).^[188]

Toutefois, le couplage atroposélectif le plus exploré reste celui de Suzuki-Miyaura. Cependant, il a fallu attendre le début du 21^{ème} siècle pour voir la première réaction de Suzuki-Miyaura atropoénantiosélective, réalisée par les groupes de Buchwald^[189] (Figure 50.2) et Cammidge^[190] (Figure 50.3). D'autres groupes ont par la suite exploré cette réaction.^[191,192]

1. 1988, Ito
3 exemples
rdt de 69 à 92%
ee de 77 à 95%



2. 2000, Buchwald
9 exemples
rdt de 74 à 98%
ee de 57 à 92%



3. 2000, Cammidge
2 exemples
rdt de 44 et 50%
ee de 63 et 85%

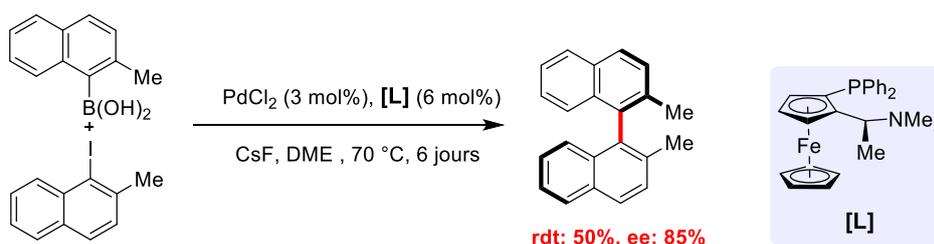


Figure 50 : Exemples de couplage énantiosélectifs par l'utilisation de métaux de transition

ii. Construction de cycle(s) aromatique(s)

Afin d'accéder à des biaryles atropoenrichis, il existe des méthodes de construction de cycles aromatiques atroposélectives. Globalement, la liaison C-C entre les deux futurs cycles aromatiques existe déjà mais elle ne relie pas deux unités aryliques. On peut généralement distinguer deux grands types de réactions : les cycloadditions [2+2+2] d'alcynes ainsi que les réactions de transfert de chiralité centrale vers de la chiralité axiale.

Concernant les cycloadditions, ces réactions permettent d'accéder facilement à des atropisomères tri- ou tétra-*ortho*-substitués, avec des excès énantiomériques souvent très élevés, et pouvant posséder plusieurs axes de chiralité.^[193,194] Les groupes de Tanaka^[195] et Shibata^[196-198] ont particulièrement travaillé sur ces réactions de cycloadditions catalysées au rhodium ou à l'iridium avec des ligands diphosphines. En 2007, le groupe de Tanaka a préparé des biaryles atropoenrichis avec d'excellentes énantiosélectivités via une cycloaddition de 1,6-di-ynes, catalysée au rhodium avec un ligand H₈-BINAP (Figure 51). Cependant, les substrats utilisés, 1,6-di-ynes, sont très souvent symétriques pour éviter les problèmes de régiosélectivité, ce qui limite la diversification des structures obtenues.

2007, Tanaka

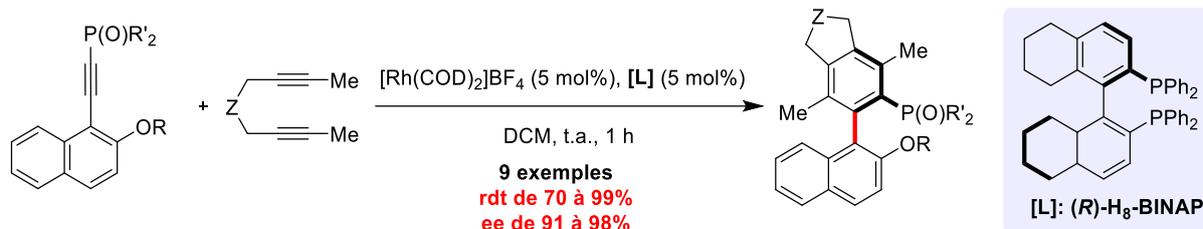


Figure 51 : Cycloaddition [2+2+2] de 1,6-di-yne pour la synthèse de biaryles

Une stratégie différente a été employée par le groupe de Sparr qui réalise la condensation atroposélective d'aldols pour la formation de binaphtyles, à l'aide d'une pyrrolidine chirale comme organocatalyseur (Figure 52).^[199] Cette stratégie lui permettra plus tard de développer des *ortho*-ternaphtyles avec deux axes de chiralité axiale.

2014, Sparr

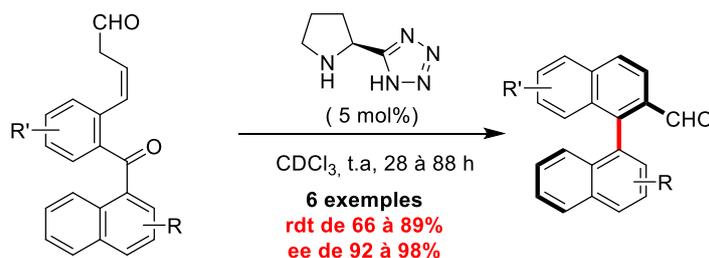


Figure 52 : Condensation aldolique atroposélective

Enfin la dernière stratégie décrite, pour la construction d'atropisomères, concerne le transfert de chiralité centrale vers de la chiralité axiale. En 2010, le groupe de Thomson réalise la synthèse atroposélective de biphénoles. A partir d'un bicyclic énantio pure possédant plusieurs centres stéréogènes, son équipe réalise une réaromatization en milieu acide, pour obtenir des biphénoles atroposélectifs, tout en conservant la même pureté optique (Figure 53).^[200]

2010, Thomson

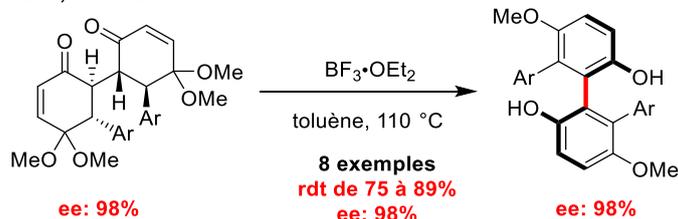


Figure 53 : Transfert de chiralité en milieu acide pour la formation de biphénoles

iii. Dédoublément et désymétrisation

Pour finir sur les méthodes d'obtention de composés atropoenrichis, les réactions de dédoublément ont été fortement étudiées, notamment au sein de notre laboratoire. Ces réactions consistent en la séparation de biaryles racémiques (dédoublément) ou alors prochiraux (désymétrisation).

Avant de continuer, il est important de rappeler les différents dédoublements existants. Parmi ces différents types, il existe ceux où le rendement maximal est de 50% (Figure 54) :

- **Dédoublement** : À l'aide d'un auxiliaire chiral, deux énantiomères sont transformés en diastéréoisomères et peuvent ensuite être isolés indépendamment. Le rendement maximal est de 50%
- **Dédoublement cinétique** : Au cours d'une transformation chimique, un des deux énantiomères va réagir plus rapidement, et le produit formé va pouvoir être séparé de l'énantiomère qui n'a pas réagi. Le rendement est également limité à 50%.

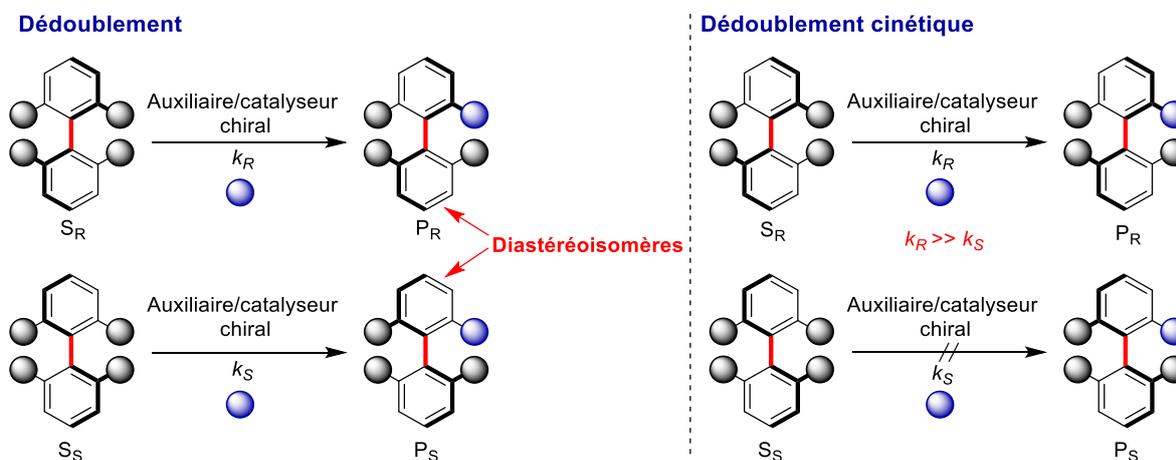
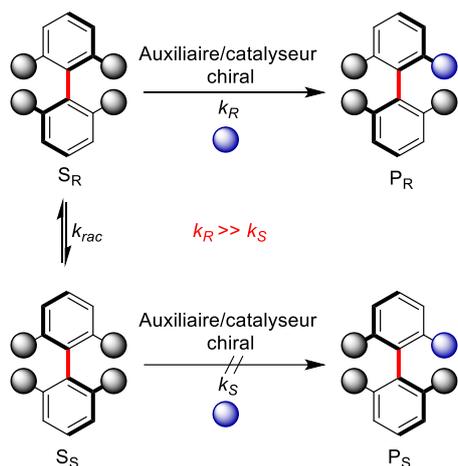


Figure 54 : Dédoublement et dédoublement cinétique

Enfin, les dédoublements cinétiques dynamiques permettent eux d'obtenir des rendements allant jusqu'à 100%. Contrairement au dédoublement simple, ces dédoublements permettent l'utilisation d'auxiliaires chiraux en quantités catalytiques. Ils se déclinent en deux types (Figure 55) :

- **Dédoublement cinétique dynamique** : Les deux énantiomères sont en équilibre et s'interconvertissent. Un des deux énantiomères va réagir plus rapidement pour former le produit atropoenrichi. Cela permet d'accéder à des rendements théoriques de 100%.
- **Dédoublement cinétique dynamique par transformation asymétrique** : Les deux énantiomères réagissent avec un catalyseur chiral pour former deux diastéréoisomères en équilibre. Un des deux diastéréoisomères va réagir plus rapidement et former le produit atropoenrichi, pendant que les deux intermédiaires s'interconvertissent. Le rendement maximal peut être de 100%.

Dédoubléme nt cinétique dynamique



Dédoubléme nt cinétique dynamique par transformation asymétrique

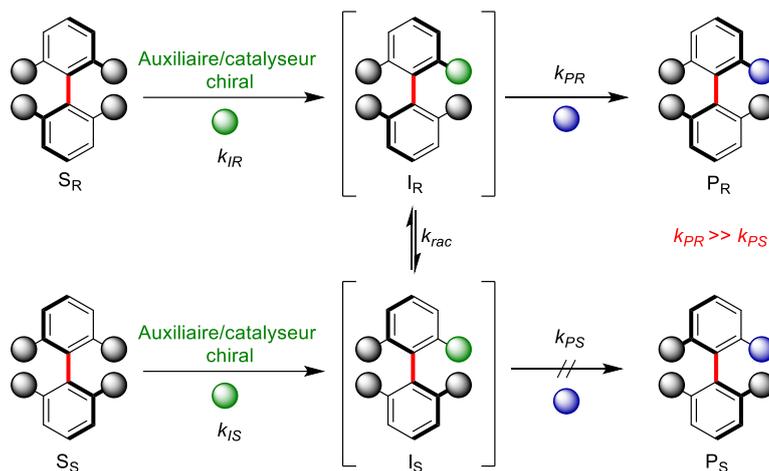


Figure 55 : Dédoubléme nt cinétique dynamique et dédoubléme nt cinétique dynamique par transformation asymétrique

D'un point de vue quantitatif, il semble clair que les dédoubléme nts dynamiques sont donc plus intéressants pour le chimiste, puisqu'ils permettent la séparation d'un mélange racémique, avec des rendements supérieurs à 50%, et l'utilisation d'un auxiliaire chiral en quantité catalytique. Cette méthodologie s'adapte donc très bien aux réactions de C-H activation et est particulièrement intéressante pour la formation de composés à chiralité axiale.

Plusieurs méthodes existantes de dédoubléme nt cinétique dynamique sont recensées dans la littérature. On peut brièvement citer les réactions de substitutions par des métaux de transitions,^[201,202] ou alors la modification d'un substituant déjà existant. Ce dernier type de réaction inclut principalement les réactions enzymatiques et les coupures ou formations de pont chiraux.

L'autre grand type de réaction, impliquant des mécanismes de dédoubléme nt, est la C-H fonctionnalisation en position *ortho* d'une des unités aryliques. En 2000, le groupe de Murai utilise pour la première fois cette approche de dédoubléme nt par fonctionnalisation d'une liaison C-H à partir d'hétérobiaryles racémiques. En utilisant un complexe de rhodium et une monophosphine ferrocénique, il réalise l'alkylation de naphyles dirigée par un groupement pyridine, avec des rendements et des énantiosélectivités modestes (Figure 56).^[203]

2000, Murai

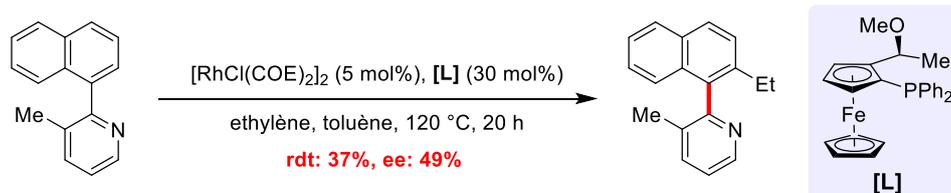


Figure 56 : Dédoubléme nt d'hétérobiaryle par C-H fonctionnalisation catalysé au rhodium

Depuis ce travail initial, il a fallu attendre une dizaine d'années pour revoir un engouement pour ces réactions de dédoublement par activation de liaisons C-H. A partir de 2013, notre groupe a fortement étudié cette stratégie en utilisant un sulfoxyde énantiopur comme auxiliaire de chiralité. A partir de biphényles sulfoxyde, il est possible, par des réactions pallado-catalysées, de réaliser plusieurs fonctionnalisations avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Figure 57). Le principe de ces réactions repose sur la formation d'un palladacycle par activation d'une liaison C-H en position *ortho* de l'axe biarylique. Le groupement directeur sulfoxyde, énantiopur, va permettre la formation atropodiasélective d'un palladacycle en position *ortho'*, qui pourra ensuite être fonctionnalisé. L'insertion d'un groupement à cette position va permettre de bloquer la rotation autour de l'axe biarylique et ainsi former sélectivement un atropisomère. Par cette stratégie, notre groupe a donc développé une réaction de Fujiwara-Moritani atroposélective^[204] ainsi que l'acétoxylation et la iodation par dédoublement cinétique dynamique.^[205] Cette méthode permet d'obtenir des biaryles tri- ou tétra-substitués avec de bons rendements et généralement de très bonnes diastéréosélectivités, qui peuvent être améliorées par recristallisation. Ces travaux préliminaires ont permis de montrer le potentiel de l'auxiliaire sulfoxyde pour des réactions atroposélectives avec de bonnes sélectivités. Cependant, ces réactions ont souvent nécessité des températures de réactions élevées, ce qui n'est pas forcément adéquate avec la synthèse atroposélective. L'utilisation d'HFIP comme solvant a eu un impact très important puisqu'il a permis de réaliser ces réactions à température ambiante et d'augmenter la diastéréosélectivité.

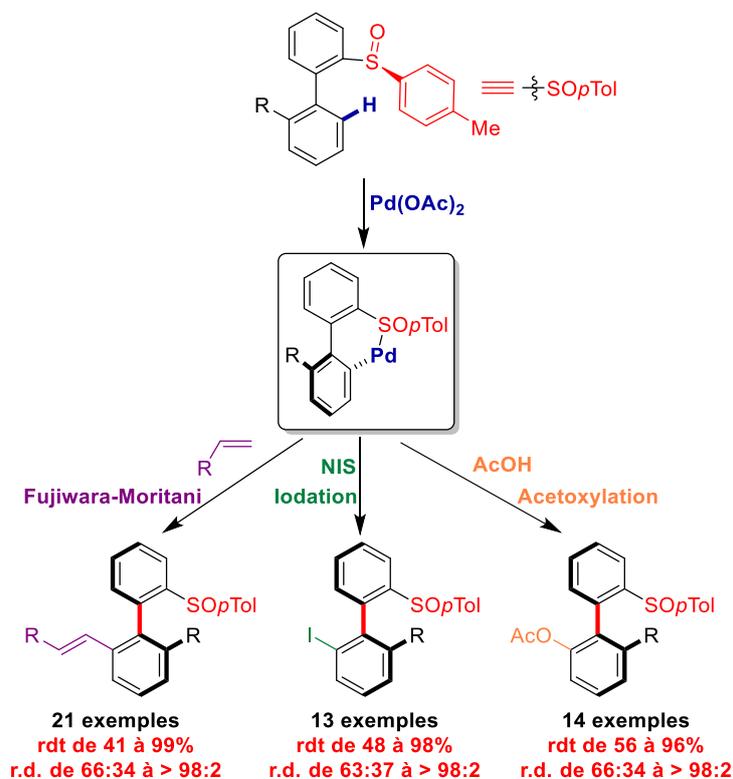


Figure 57 : Fonctionnalisation atroposélective de biphényles sulfoxydes

Le groupe de Yang a également utilisé une approche similaire en employant un groupement phosphinate chiral sur des biaryles pour la réaction de Fujiwara-Moritani, et a obtenu d'excellentes diastéréosélectivités.^[206] Cette réaction de Fujiwara-Moritani sur des biphényles a

aussi été explorée récemment en version énantiomérique. Par l'emploi d'un ligand chiral dérivé de la valine, le groupe de Yang a réalisé l'oléfination de biphényles dirigée par un oxyde de phosphine avec de très bons excès énantiomériques (ee jusqu'à 96%).^[207] Enfin, on peut relever le travail de Shi, qui utilise astucieusement la *tert*-leucine comme groupement directeur chiral transitoire. Il réalise l'oléfination de biaryles avec d'excellentes énantiosélectivités (ee jusqu'à 99%).^[208] Pour finir, le groupe de You a été un des pionniers pour la fonctionnalisation atroposélective de liaisons C-H catalysée au rhodium. Son groupe reporta la première synthèse atroposélective de biaryles par C-H activation/alkenylation avec des complexes RhCp*.^[209,210] Plus récemment, son groupe a également décrit un exemple d'arylation C-H atroposélective. A l'aide d'un catalyseur de rhodium et d'un ligand dérivé du TADDOL, son équipe accomplit l'arylation d'hétérobiaryles racémiques avec des bromoarènes, en obtenant de très bons rendements et excès énantiomériques. Cela permet la synthèse d'*ortho*-teraryles avec un axe de chiralité (Figure 58).^[211]

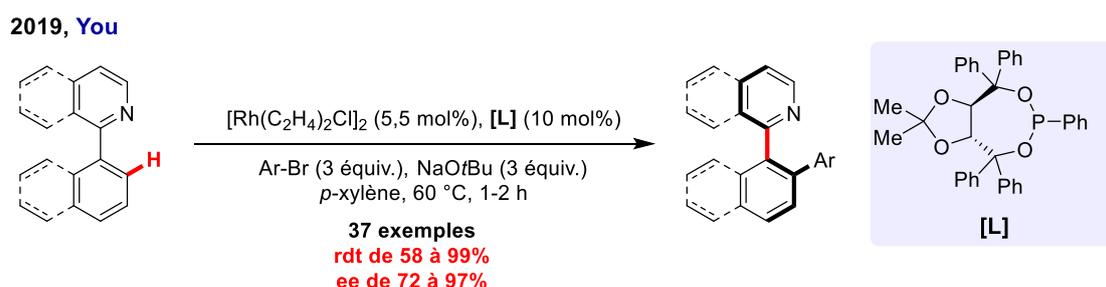


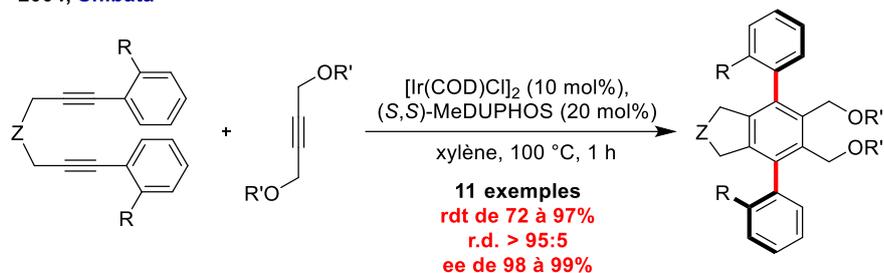
Figure 58 : Arylation C-H atroposélective catalysée au rhodium

iv. Vers la synthèse de structures à plusieurs axes de chiralité

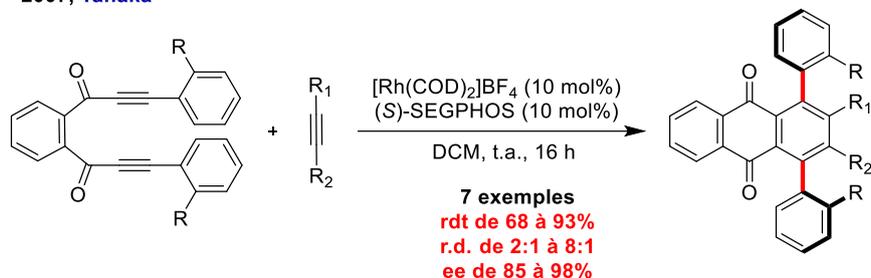
De nombreux challenges ont donc été relevés au cours des dernières années pour la synthèse d'aryles ou d'hétérobiaryles à chiralité axiale. Afin d'arriver à ces structures, des méthodologies diverses ont été mises au point et permettent d'obtenir des structures variées, hautement atropoenrichies présentant une barrière de rotation suffisamment élevée.

Lorsqu'il s'agit de synthétiser des structures avec plusieurs axes de chiralités, les exemples dans la littérature sont beaucoup plus rares, dû à la difficulté importante de contrôler plusieurs éléments de chiralité. Parmi les méthodes énumérées auparavant, les réactions de cycloadditions pour la construction d'axes de chiralité ont eu beaucoup de succès, notamment grâce aux travaux précoces de Shibata. En 2004, il reporte une cycloaddition [2+2+2] catalysée à l'iridium lui permettant d'obtenir, avec d'excellentes énantiosélectivités, des *para*-terphényles avec deux axes de chiralités (Figure 59.1).^[196] Un an plus tard, il poussera son concept encore plus loin avec la synthèse de polyaryles pouvant contenir jusqu'à 8 axes de chiralité, et toujours avec une excellente énantiosélectivité.^[198]

1. 2004, Shibata



2. 2007, Tanaka


 Figure 59 : Premiers exemples de *para*-terphényles avec deux axes de chiralité

En 2007, Tanaka propose une voie alternative pour la synthèse de *para*-terphényles en utilisant un catalyseur de rhodium. La réactivité accrue de ce complexe, en présence d'un ligand SEGPHOS, permet de réaliser cette réaction de cycloaddition dans des conditions plus douces. Cependant, malgré de très bons excès énantiomériques, les ratios diastéréoisomériques sont plus modérés (Figure 59.2).^[212]

La même approche a été employé par son groupe pour la formation de *mé*ta-terphényles par des cycloadditions [2+2+2] avec le même système catalytique. C'est, à notre connaissance, un des deux seuls exemples reporté de *mé*ta-terphényles avec deux axes de chiralité axiale.^[213] Le deuxième exemple de ce genre a été décrit par Corti sur des hétérocycles azotés, pour une réaction de cycloaddition Polarov organocatalytique. La création des deux axes de chiralité se fait par un transfert de chiralité à partir de deux centres stéréogènes.^[214] Enfin, le groupe de Smith a également réalisé la synthèse énantiosélective de composé 1,3-diaxiales avec un axe aryle-naphtyle et un axe naphtyle-amide par organocatalyse.^[215]

Concernant les *ortho*-terphényles, un exemple précoce a été recensé en 2006 par Shibata. Par une cycloaddition intramoléculeaire de tri-yne catalysée à l'iridium, son équipe a synthétisé des *ortho*-teraryles avec de très bonnes énantiosélectivités et une bonne diastéréosélectivité (Figure 60).^[197] Les conditions sont quasiment identiques à sa synthèse de *para*-terphényles. Ces approches de cycloadditions ne permettent cependant pas une grande diversification des produits obtenus à cause de l'utilisation de substrats de départ, majoritairement symétriques.

2006, Shibata

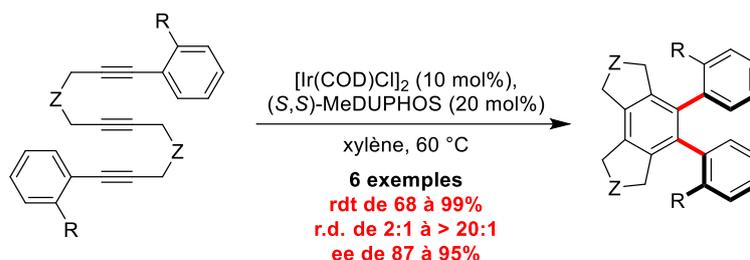
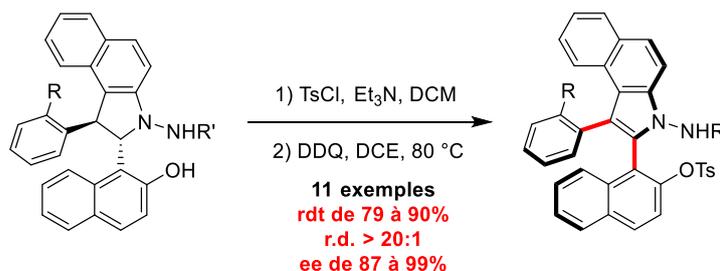


Figure 60 : Premier exemple d'*ortho*-terphényle à chiralité axiale

D'autres stratégies ont été envisagées par la suite, c'est le cas du groupe de Zhou, qui par un transfert de chiralité à partir de benzoindolines, a réalisé la synthèse d'*ortho*-teraryles. L'oxydation atroposélective de benzoindolines en benzoindoles s'effectue avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Figure 61.1).^[216]

En développant une de ces méthodologies précédemment citées, le groupe de Sparr réalise la synthèse d'*ortho*-ternaphtyles par condensation aldolique organocatalysée, avec de très bonnes sélectivités (Figure 61.2).^[217] Par plusieurs condensations successives, il fut possible de synthétiser jusqu'à 4 axes de chiralité en formant un pentanaphtyle, avec cependant un rendement et un ratio diastéréomérique modéré (rdt: 41%, r.d.: 3,3:1). Pour ce dernier cas, on peut notamment relever que pour chaque création d'un axe de chiralité supplémentaire, l'organocatalyseur a dû être optimisé.^[218]

1. 2019, Zhou



2. 2016, Sparr

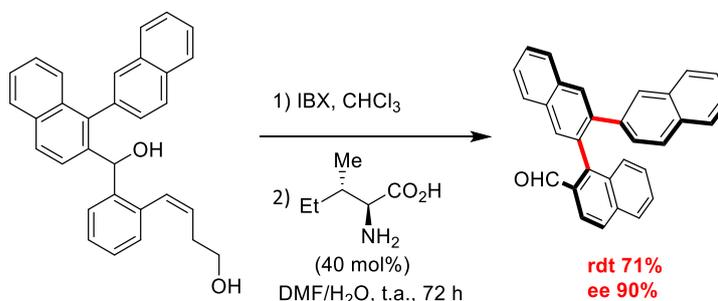


Figure 61 : Formation d'atropisomères avec 2 axes de chiralité par 1. transfert de chiralité et 2. par organocatalyse

Il existe encore différentes formes d'atropisomères présentant deux axes de chiralité. Une revue très récente détaille la synthèse d'autres structures présentant plusieurs axes de chiralité, qui ne seront pas abordées dans ce manuscrit.^[219]

Faisant suite aux travaux mettant en jeu un sulfoxyde énantio pur pour la fonctionnalisation de liaisons C-H, notre laboratoire a mis au point une synthèse inédite d'*ortho*-terphényles avec deux axes de chiralité (Figure 62).

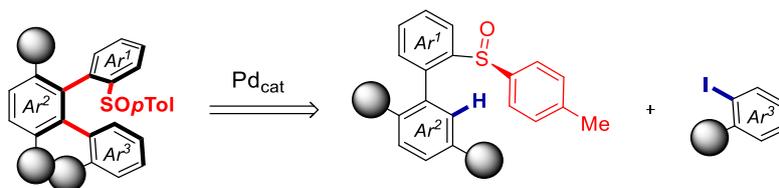


Figure 62 : Rétrosynthèse pour l'obtention d'*ortho*-terphényles par C-H arylation dirigée

Le développement de cette méthode nous a conduit à relever plusieurs défis synthétiques :

- La synthèse d'*ortho*-terphényles avec deux axes de chiralité axiale, qui avant cette période, ne comprenait que peu d'exemples.
- Le contrôle des deux axes de chiralité en une seule étape.
- L'arylation dirigée de liaison C-H atroposélective, qui est un réel challenge comme le démontre les rares exemples déjà répertoriés (Figure 49).

Dans un premier temps, afin de développer cette réaction, notre laboratoire a mis au point la réaction d'arylation C-H, catalysée au palladium, en contrôlant seulement l'axe de chiralité Ar¹-Ar² avec de bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités, l'axe Ar²-Ar³ étant en libre rotation.^[220] Après optimisation et usage de iodoarènes *ortho*-substitués, la réaction a ensuite été développée et permet le contrôle stéréosélectif de deux axes biaryliques en une seule étape. Pour certains composés, il est nécessaire d'augmenter la quantité de catalyseur mais cela permet d'accéder à un panel de nouvelles structures, configurationnellement stables, avec des barrières de rotations supérieures à 30 kcal/mol (Figure 63).^[221]

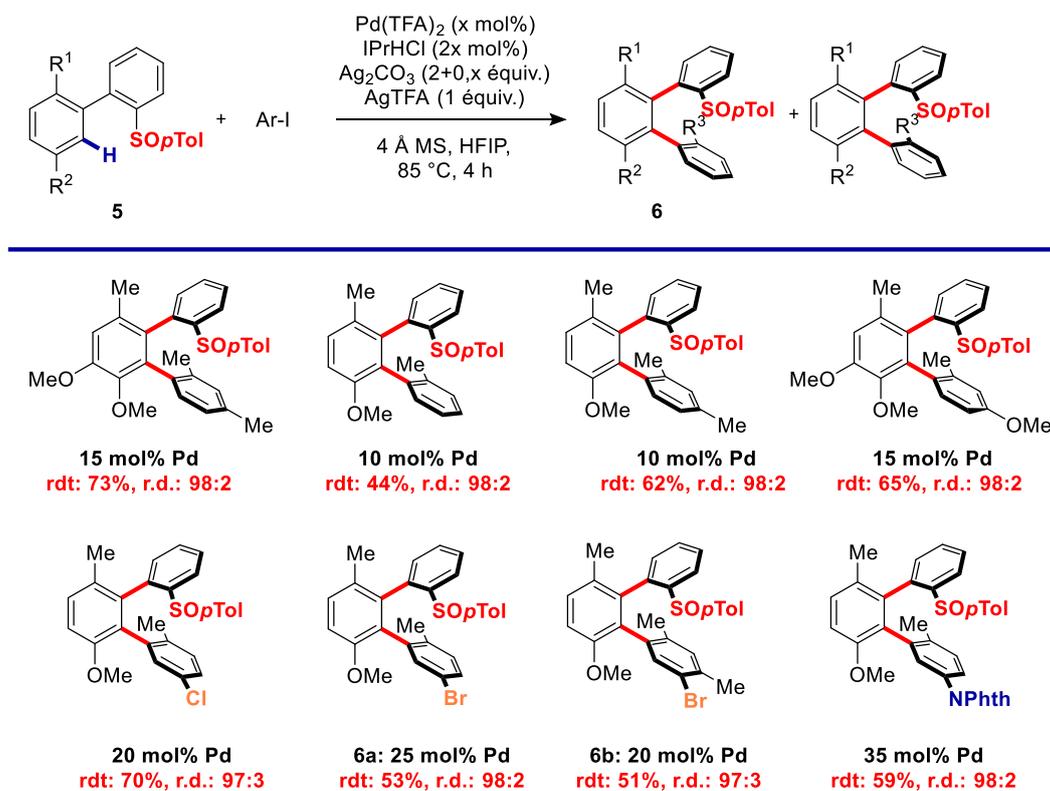
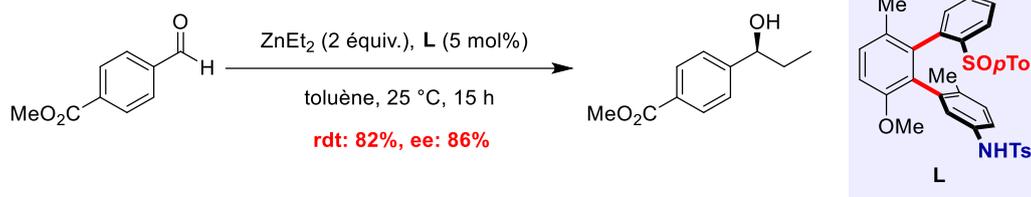


Figure 63 : Arylation atropodiasélective de liaison C-H dirigée par un auxiliaire sulfoxyde

Cette nouvelle méthodologie a l'avantage de pouvoir diversifier facilement les produits obtenus par rapport aux synthèses citées auparavant. Cette réaction est aussi tolérante à certains groupements fonctionnels, notamment les halogènes (Cl, Br). L'usage d'un sulfoxyde chiral comme groupement directeur est aussi un avantage indéniable, puisqu'il peut être facilement transformé par échange avec des bases lithiées. Il est donc possible d'insérer différents électrophiles.

En tant que structure inédite, notre laboratoire a donc voulu tester ce squelette, BIAx, comme ligand de réactions asymétriques modèles. Après déprotection et tosylation de l'*ortho*-terphényle possédant un groupement aminophthalimide, le ligand obtenu a été testé sur une réaction d'addition de diéthylzinc sur un aldéhyde. Sans optimisation de la réaction, l'alcool secondaire est obtenu avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (Figure 64.1). Par la suite, la diphosphine BiaxPhos **8a** a été synthétisée à partir du produit **6a** et testée sur une des réactions modèles d'hydrogénation asymétrique. Après une courte optimisation, l'hydrogénation du méthyl 2-acétamidoacrylate s'est produite avec une excellente énantiosélectivité et en utilisant une faible pression de dihydrogène (1 atm) (Figure 64.2).

1. Addition asymétrique de diéthylzinc



2. Hydrogénation asymétrique au rhodium

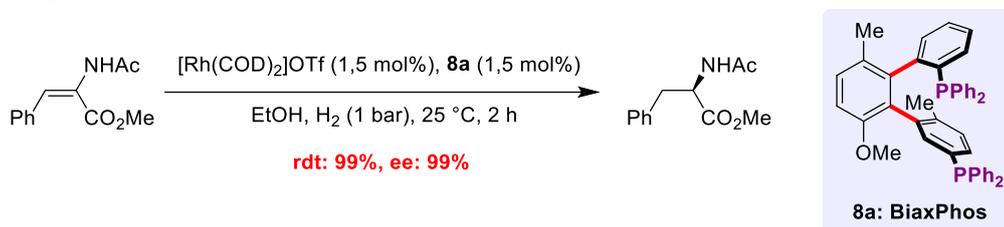


Figure 64 : Evaluation du squelette BIAx pour 1. l'addition asymétrique de Et_2Zn sur un aldéhyde et 2. l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés au rhodium

Ce dernier résultat, très encourageant, semble démontrer un fort potentiel d'induction pour ce squelette. Cette nouvelle structure permet aussi d'envisager la création de ligands très divers, grâce à la possibilité de transformer facilement le sulfoxyde. Elle présente aussi l'avantage unique de pouvoir être aisément modulée à différentes positions, pour faciliter l'optimisation du ligand (Figure 65).

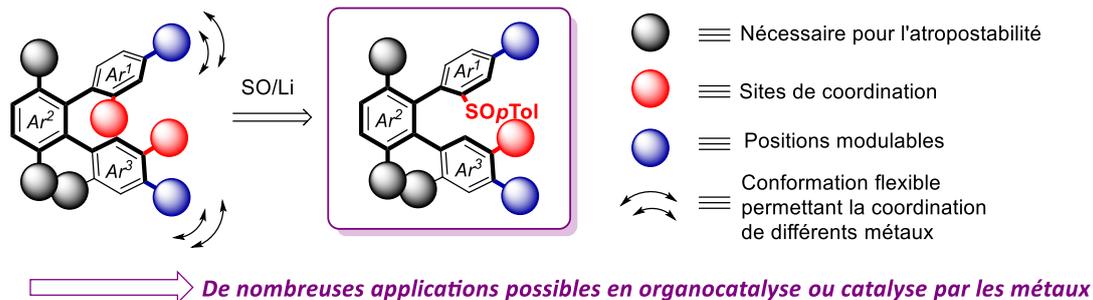


Figure 65 : Structures générales des ligands BIAx

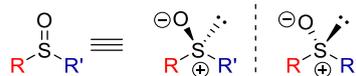
2.3. Sulfoxyde en catalyse asymétrique

a. Caractéristiques et préparations

La chimie autour de la fonction sulfoxyde s'est fortement développée au cours du siècle dernier et ce groupement est devenu un outil puissant en synthèse asymétrique. Les propriétés stéréochimiques des sulfoxydes, ainsi que leur stabilité importante, font de ce groupement un auxiliaire de choix pour de nombreuses réactions organiques. Leur structure, presque pyramidale, permet d'obtenir des énantiomères sur l'atome de soufre.^[222] De plus, les sulfoxydes (sauf exception) possèdent une barrière de racémisation très élevée, ce qui facilite leur usage

(racémisation à partir de 200 °C). Ils sont notamment très stables en milieu basique mais racémise, par inversion pyramidale, en milieu acide (Figure 66).^[223]

Forme des deux énantiomères du sulfoxyde



Barrière de racémisation de certains sulfoxydes

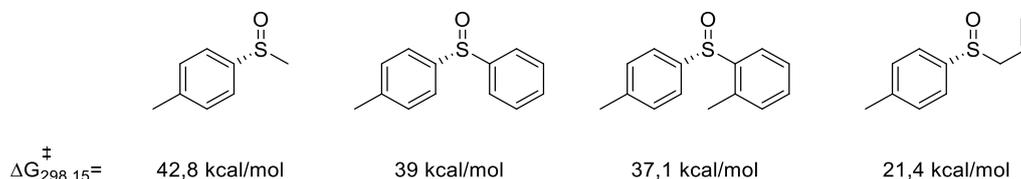


Figure 66 : Représentation des énantiomères du sulfoxyde ainsi que la barrière de racémisation de sulfoxydes

Afin de synthétiser des sulfoxydes énantiopures, il existe deux méthodes très connues. La première méthode, reportée par Andersen, consiste en une substitution d'un sulfinate énantiopur. Cependant, cette méthode est assez limitée au niveau de la diversification des sulfoxydes, à cause des étapes de cristallisation.^[224,225] La première étape est la préparation diastéréosélective du sulfinate de menthyle sous forme d'un mélange diastéréoisomérique. Après cristallisation dans l'acétone, les deux diastéréoisomères sont séparés. Par la suite, la synthèse du sulfinate de menthyle a été améliorée par le groupe de Solladié. Son équipe épimérise l'autre diastéréoisomère, en milieu acide, pour obtenir un nouveau mélange racémique, qui peut être de nouveau être séparé par cristallisation.^[226] Après plusieurs épimérisations et cristallisations, il est donc possible d'accéder au sulfinate de menthyle énantiopure avec de très bons rendements. Ce dédoublement permet de s'abstenir d'une des contraintes principales de la méthode originale d'Andersen. Néanmoins, le choix du groupement R reste très limité et le *para*-tolyle reste le groupement le plus utilisé (Figure 67). Ensuite, l'ajout d'un nucléophile, généralement des réactifs de Grignard, en réaction avec le sulfinate de menthyle permet de former des sulfoxydes énantiopurs. Il est à noter que cette dernière étape se déroule selon un mécanisme proche d'une S_N2 et non pas d'une addition-élimination, ce qui explique pourquoi la racémisation sur l'atome de soufre n'est pas observée.

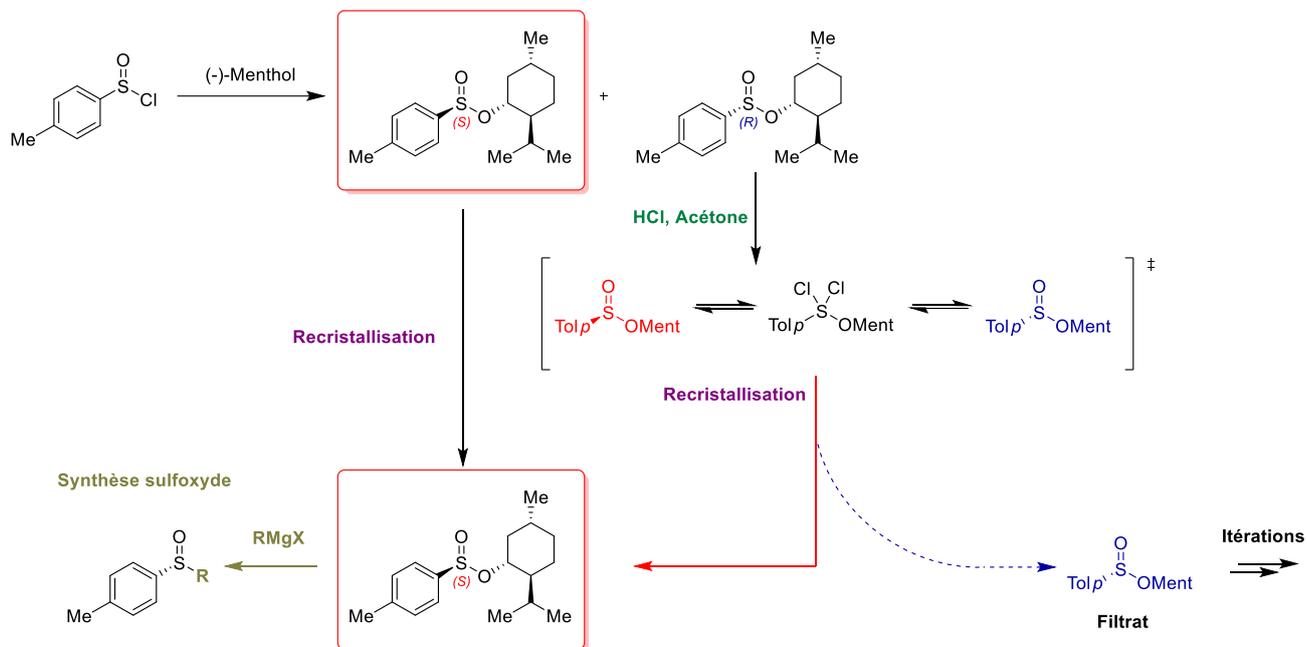
Méthode de Solladié


Figure 67 : Méthode de Solladié pour la synthèse du sulfinate de menthyle et son utilisation pour la préparation de sulfoxyde énantiopur

La deuxième méthode, décrite par Ellman, repose sur l'oxydation énantiosélective de *tert*-butyldisulfide. En présence d'un catalyseur de vanadium et d'une base de Schiff chirale, il procède à la synthèse, optimisée à l'échelle du kilo, de *tert*-butylthiosulfinate. Toutefois, plusieurs recrystallisations dans l'hexane sont nécessaires pour obtenir un bon excès énantiomérique. Ce précurseur est notamment utilisé pour la synthèse du *tert*-butylsulfinamide (sulfinamide d'Ellman), auxiliaire chiral employé pour la synthèse d'amines chirales (Figure 68).^[227,228]

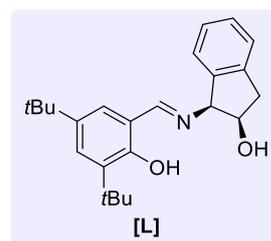
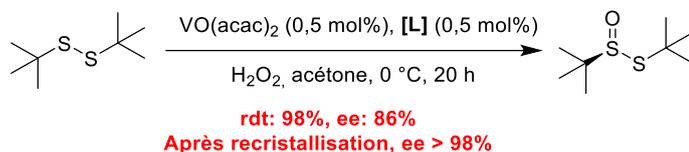
Méthode d'Ellman


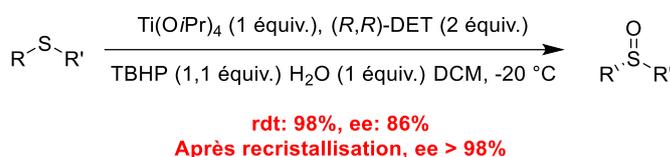
Figure 68 : Synthèse du *tert*-butylthiosulfinate par la méthode d'Ellman

D'autres auxiliaires ont été développés, mais avec moins de succès que ceux d'Ellman et Andersen. On peut citer dans un premier temps les travaux de Kagan pour la synthèse d'un sulfite chiral à partir d'un diol énantiopur et de chlorure de thionyle.^[229] Le groupe de Snyder s'est lui servi d'éphédrine comme auxiliaire chiral pour produire des sulfoxydes optiquement purs.^[230] Enfin, le groupe d'Oppolzer a aussi préparé un précurseur de sulfoxyde chiral à partir d'une sultame,^[231] et le groupe d'Evans a synthétisé un sulfoxyde présentant un squelette oxazolidinone.^[232]

Pour finir, une dernière méthode directe de préparation de sulfoxydes énantiopurs a été élaborée par le groupe de Kagan à partir de thioéthers. En utilisant des conditions très similaires à l'époxydation asymétrique de Sharpless, il développe une oxydation énantiosélective de

thioéthers en sulfoxydes. Malgré une gamme de substrats très importants, certains excès restent modérés (Figure 69).^[233]

1984, Kagan
28 exemples



| Entrée | R | R' | rdt | ee |
|--------|-------------|------------------|-----|-----|
| 1 | Me | <i>p</i> Tol | 90% | 91% |
| 2 | Me | Ph | 80% | 89% |
| 3 | Me | <i>p</i> -MeO-Ph | 72% | 86% |
| 4 | Et | <i>p</i> Tol | 71% | 74% |
| 5 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> Tol | 56% | 63% |
| 6 | Me | Cy | 67% | 54% |
| 7 | Me | <i>t</i> Bu | 72% | 53% |

Figure 69 : Oxydation énantiosélective de thioéthers en sulfoxydes

b. Utilisation en synthèse asymétrique

i. Sulfoxyde comme auxiliaire pour des réactions diastéréosélectives

Par leurs propriétés, les sulfoxydes ont été, comme nous l'avons vu, très utilisés en synthèse asymétrique. Ils possèdent notamment de par leur structure, des interactions diverses vis-à-vis du métal qu'ils coordinent. En effet, les sulfoxydes ont la possibilité de se coordiner au métal soit par l'atome de soufre ou soit par l'oxygène. Sauf exception, ce mode de coordination est dicté par le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases). Généralement, les métaux mous de type Pt, Ir ou Pd se coordinent à l'atome de soufre, et les métaux durs de type Co, Ni ou Cu se coordinent par l'atome d'oxygène. Toutefois, ils existent certains métaux dont la coordination peut être soit sur l'oxygène ou soit sur le soufre, ou même sur les deux comme c'est le cas pour certains complexes de ruthénium (Figure 70).^[234]

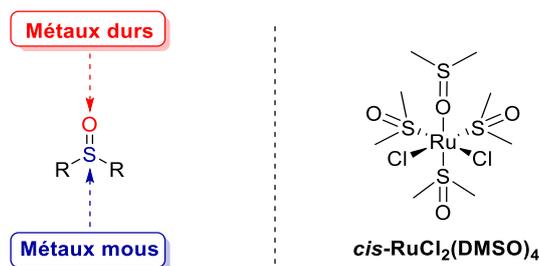


Figure 70 : Modes de coordination des métaux de transition aux sulfoxydes

Bien qu'ils soient aussi utilisés pour des réactions non asymétriques, l'usage de sulfoxydes s'est révélé particulièrement intéressant pour des réactions diastéréosélectives, car il permet de s'affranchir de l'utilisation d'un ligand chiral. Un exemple a été reporté par le groupe de Dong pour l'hydroacylation d'oléfin intramoléculaire. A l'origine, elle décrit cette hydroacylation en version énantiomérique avec une diphosphine chirale, mais elle montre aussi qu'il est possible de se passer d'un ligand chiral en utilisant un sulfoxyde, avec un excellent ratio diastéréoisomérique (Figure 71).^[235]

2009, Dong

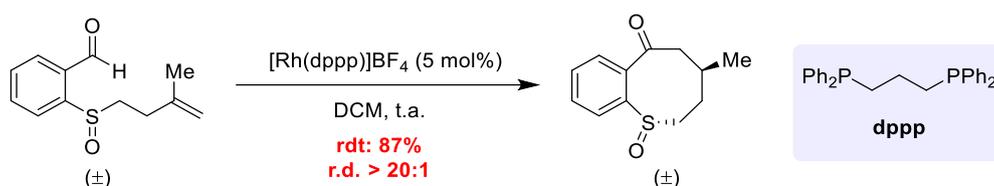


Figure 71 : Hydroacylation intramoléculaire catalysée au rhodium

Un autre apport dans ce domaine a été fait par notre groupe pour le couplage atroposélectif C-N. Par un couplage de type Ullmann catalysé au cuivre, il est possible d'obtenir des hétérobiaryles, en utilisant des iodanes comme partenaires de couplage. La réaction procède à température ambiante avec de très bons ratios diastéréoisomériques, alors que les réactions de couplage C-N (Ullmann ou Buchwald-Hartwig) nécessitent généralement de hautes températures (Figure 72).^[236]

2018, Colobert

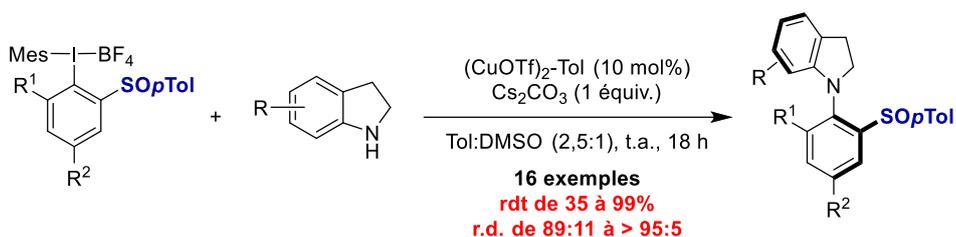
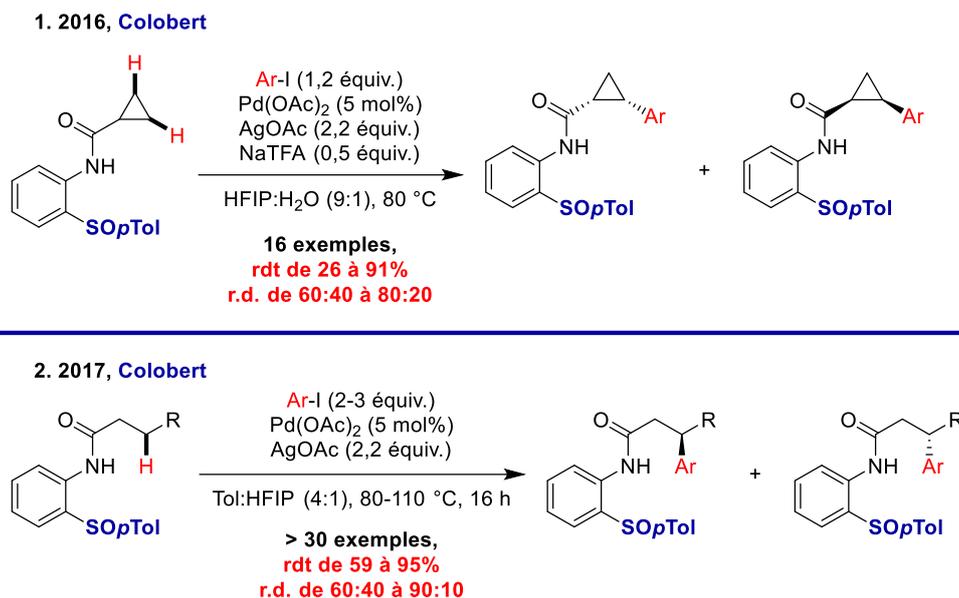


Figure 72 : Couplage C-N atropodistéréosélectif

Enfin, notre groupe s'est aussi intéressé à l'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$. En 2016, notre laboratoire reporte le premier exemple d'arylation dirigée de cyclopropanes, avec cependant des ratios diastéréoisomériques modestes. Néanmoins, pour contrebalancer cet inconvénient, les produits obtenus sont facilement séparables et l'auxiliaire chiral peut être recyclé (Figure 73.1).^[237] Cette méthodologie a ensuite été étendue à l'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ sur des chaînes aliphatiques avec de meilleurs excès diastéréoisomériques et de très bons rendements (Figure 73.2). Les rendements diastéréoisomériques sont surtout très bons lorsque le groupement en position β est un aryle.^[238]


 Figure 73 : Arylation diastéréosélective dirigée de liaisons C(sp³)-H

ii. Emploi de sulfoxyde(s) énantio-pur(s) en tant que ligand

Initialement, les sulfoxydes énantio-purs ont eu principalement un rôle de ligand dans des réactions asymétriques. La première réaction employant un sulfoxyde chiral comme ligand a été introduite par le groupe de Khier. En présence d'un catalyseur de fer coordonné à un ligand C₂-symétrique disulfoxyde, il réalise une réaction de Diels-Alder régio- et énantiosélective (Figure 74).^[239]

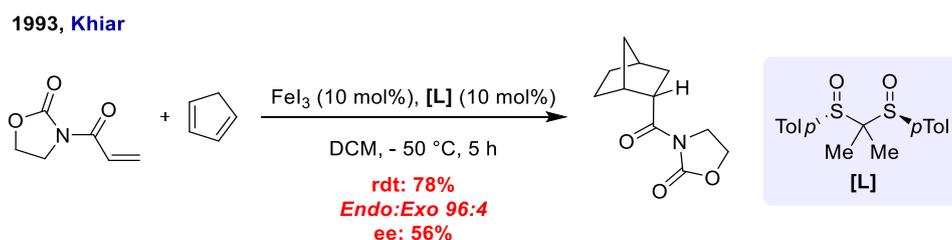


Figure 74 : Premier exemple d'utilisation d'un sulfoxyde chiral pour une réaction de Diels-Alder asymétrique

Par la suite, les ligands portant des groupements sulfoxydes ont eu un fort succès pour des réactions de substitutions allyliques et d'additions. Un des exemples les plus importants a été la substitution allylique pour la réaction de Tsuji-Trost (Figure 75). Le groupe de Williams a dans un premier temps démontré le potentiel de ligands S-N, sulfoxyde-oxazoline pour cette réaction.^[240] D'autres groupes ont ensuite élaboré de nouveaux squelettes comprenant un motif sulfoxyde, et évalué ce ligand sur cette réaction de Tsuji-Trost. On peut relever le travail de Shibasaki, qui avec un ligand disulfoxyde, obtient des excès modérés.^[241] Le groupe de Hiroi a particulièrement étudié cette réaction, en élaborant de nombreux ligands avec un sulfoxyde chiral, pour obtenir d'excellents excès énantiomériques.^[242,243] Enfin, si le groupe de Toru a obtenu des résultats modérés avec un ligand original de type ferrocène,^[244] le groupe de Xiao a lui parfaitement optimisé cette réaction pour obtenir d'excellents excès énantiomériques avec son ligand phosphine-sulfoxyde.^[245]

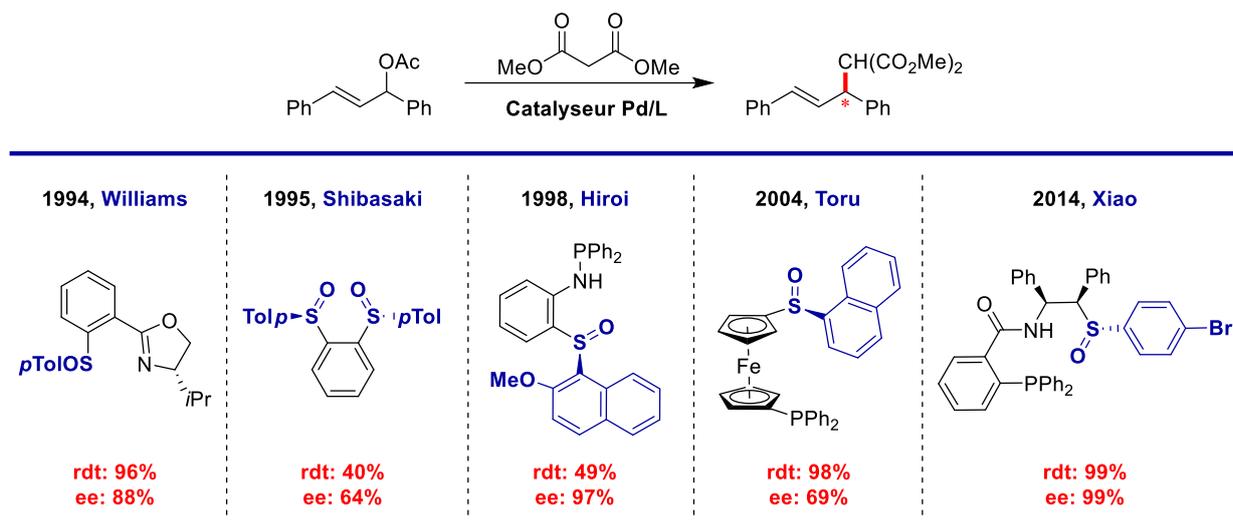


Figure 75 : Exemples de ligands sulfoxydes pour l'alkylation allylique asymétrique

De plus, les ligands sulfoxydes ont également eu un impact significatif pour des réactions d'additions 1,4 d'acides boroniques sur des énones (Figure 76). Le groupe de Dorta a développé des disulfoxydes chiraux, à partir de binaphtyles et biphényles, et a montré leur efficacité sur une réaction modèle, d'addition 1,4 sur la cyclohexénone.^[246,247] Le groupe de Liao a aussi élaboré des ligands sulfoxydes capables d'induire d'excellentes sélectivités sur cette même réaction.^[248,249] Enfin, le groupe de Knochel a utilisé son ligand oléfine-sulfoxyde pour cette addition avec une bonne induction.^[250]

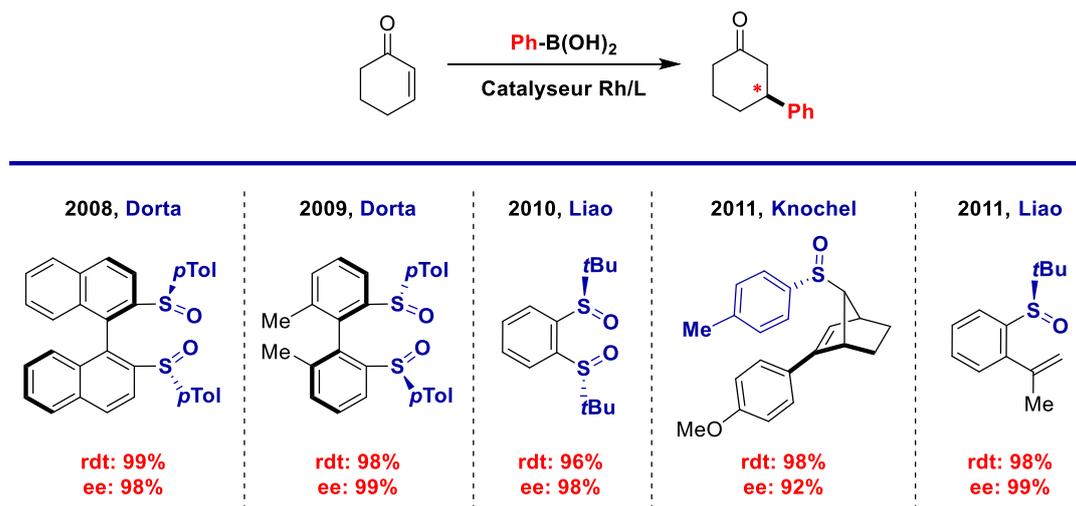
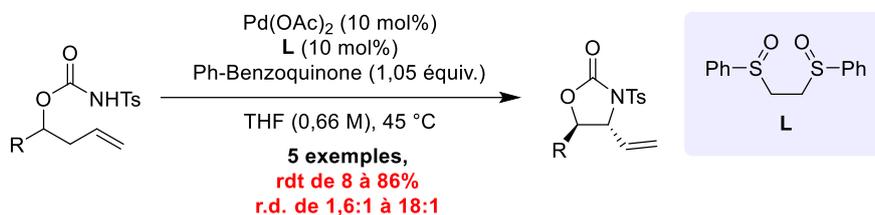


Figure 76 : Addition asymétrique 1,4 d'acide boronique sur une cyclohexénone

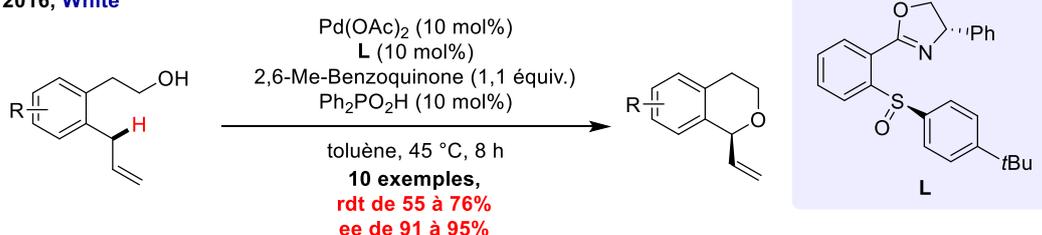
Pour finir, les sulfoxydes ont également eu un rôle important en tant que ligand pour des réactions de C-H activation dirigée. En 2007, le groupe de White reporte pour la première fois l'usage d'un ligand disulfoxyde achiral pour la formation de 2-oxazolidinones, par activation C-H dirigée et catalysée au palladium. Par cette méthode, elle démontre l'intérêt des sulfoxydes pour l'activation de liaisons C-H de substrats allyliques (Figure 77.1).^[251] Quelques années plus tard, elle met au point l'activation C-H stéréosélective de substrats allyliques par catalyse au palladium pour la formation d'isochromanes. Pour cela, elle emploie un ligand oxazoline-sulfoxyde, permettant de réaliser le couplage C-O intramoléculaire avec de bons rendements et de très bons excès

énantiomériques (Figure 77.2).^[252] Enfin, notre groupe a également participé au rayonnement des ligands sulfoxydes, avec une réaction de C(sp³)-H arylation catalysée au palladium. A partir d'un ligand bidenté amine-sulfoxyde, notre équipe est parvenue à réaliser l'arylation asymétrique de cyclopropanes avec de bons rendements et de très bonnes puretés optiques (Figure 77.3).^[253]

1. 2007, White



2. 2016, White



3. 2016, Wencel-Delord & Colobert

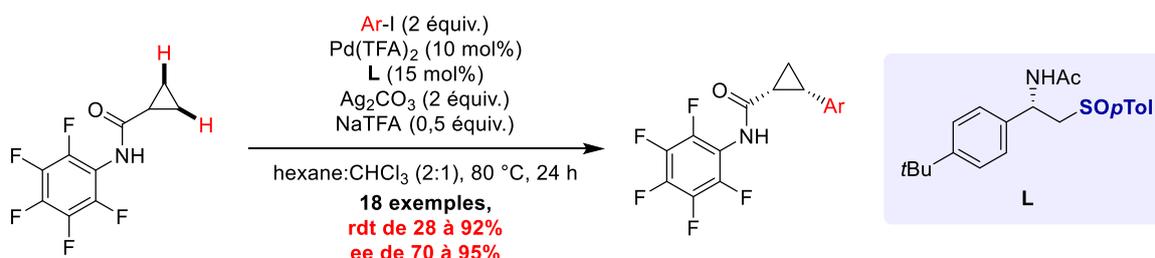


Figure 77 : Exemples de C-H fonctionnalisation avec des ligands sulfoxydes

Les sulfoxydes ont donc démontré un excellent potentiel d'induction chirale en tant que ligand ou auxiliaire de chiralité. Dans ce dernier cas, ce groupement possède un avantage très intéressant puisqu'il peut être remplacé avec des bases lithiées. L'usage de ces bases permet d'installer différents groupements fonctionnels à la place du sulfoxyde. C'est cette stratégie qui est d'ailleurs employée pour fonctionnaliser les ligands BIAx.

A partir des résultats préliminaires d'hydrogénation asymétrique, précédemment cités, l'objectif de cette thèse a été d'étudier plus en détail, les applications de ces ligands BIAx en catalyse asymétrique.

Dans un premier temps, au vu des très nombreuses possibilités de fonctionnalisation de ce ligand, notre laboratoire a voulu approfondir l'utilisation de diphosphines. Pour cela, nous nous sommes concentrés sur le développement d'une nouvelle famille de ligand, BiaxPhos, en mettant à profit l'utilisation du sulfoxyde (Figure 78.1).

Afin de valoriser et déterminer le potentiel de nos ligands, nous les avons ensuite testés sur diverses réactions asymétriques. Tout d'abord, nous avons continué d'explorer l'hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides aminés par catalyse au rhodium. Puis, parallèlement, nous nous sommes aussi intéressés à l'hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium (Figure 78.2).

Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Véronique Michelet, nous avons également appliqué nos ligands BiaxPhos sur une réaction d'alcoxycyclisation catalysée à l'or (Figure 78.3).

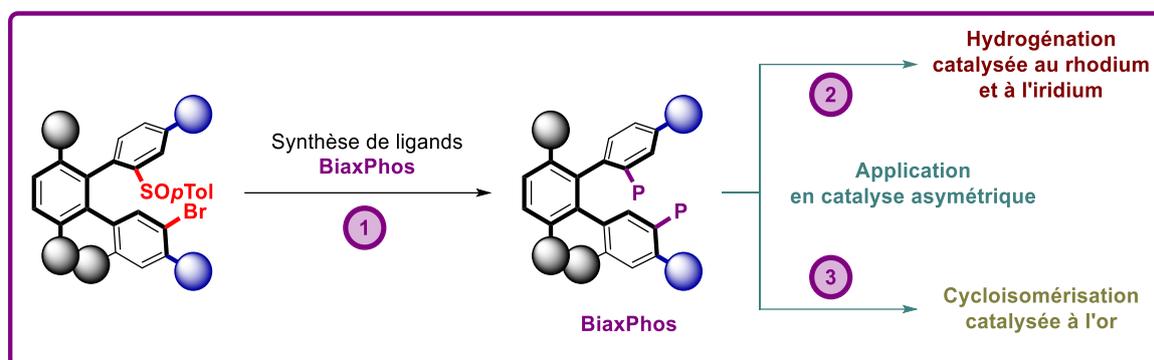


Figure 78 : Développement de ligands BiaxPhos et application en catalyse asymétrique

Chapitre 2 : Synthèse de ligands BiaxPhos

Afin de préparer des ligands diphosphines BiaxPhos, plusieurs voies de synthèse ont été envisagées pour la formation de liaisons C(sp²)-P. Cette première partie expose les différentes stratégies existantes permettant de synthétiser ces liaisons C(sp²)-P. Dans un second temps, la stratégie mise en place pour la préparation de ligands BiaxPhos sera présentée.

1. Introduction sur la synthèse de liaisons aryles C(sp²)-P

Les composés phosphorés font partie intégrante du paysage de la chimie que ce soit dans le domaine du vivant, de l'agrochimie ainsi qu'en synthèse organique. Dans ce dernier domaine, les groupements phosphorés ont notamment forgé leur succès en tant que ligands pour la catalyse par les métaux de transitions. Le développement de méthodologies permettant la formation de nouvelles liaisons C-P est donc fondamental pour accéder à ce type de molécules. Afin de créer ces liaisons, l'éventail de choix, relatif au précurseur carboné et au partenaire de couplage phosphoré, est conséquent, et c'est pour cela que cette partie se focalisera seulement sur la synthèse de nouvelles liaisons aryles C(sp²)-P. Concernant le précurseur phosphoré, différents partenaires de couplages aux états d'oxydations 0, +III ou +V ont été employés afin de former de nouvelles liaisons C-P. Dans ce chapitre, seules les méthodes permettant la formation de phosphore (III) seront abordées. En effet, bien qu'il existe des composés P(V), la grande majorité des composés phosphorés utilisés et développés en catalyse organométallique ou organocatalyse sont les composés P(III). Parmi les composés phosphorés trivalents, de nombreuses familles (phosphine, phosphoramidite, phosphinite...) ont été utilisées en tant que ligands en catalyse. Parmi celles-ci, les phosphines, présentes dans nos ligands BiaxPhos, sont clairement les ligands les plus explorés, et c'est pour cela que seule la synthèse des phosphines sera présentée dans ce chapitre.

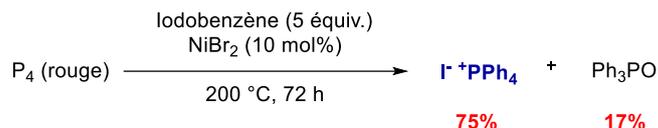
1.1. Préparation de phosphines à partir de précurseurs P(0)

Pour parvenir à former de nouvelles liaisons C-P, très peu de méthodologies reportent l'utilisation de phosphore élémentaire P(0), notamment à cause de son instabilité et donc de sa dangerosité. Le phosphore blanc, très pyrophorique et inflammable à l'air, était autrefois utilisé dans les fumées ainsi que dans l'armement militaire pour de nombreuses guerres. Cependant, le phosphore élémentaire a aussi été employé comme précurseur synthétique en catalyse. Le phosphore rouge, forme allotrope plus stable, et obtenu par chauffage du phosphore blanc, a servi comme substrat pour la synthèse de la triphénylphosphine. En 1990, le groupe de Cristau décrit l'arylation du phosphore rouge, catalysée au nickel, pour la formation à haute température d'iodure de tétraphénylphosphonium. Son équipe remarque aussi la formation d'oxyde de triphénylphosphine lorsque la température est augmentée (Figure 79.1).^[254]

Malgré les complications liées à son utilisation, le phosphore blanc a aussi pu être employé pour la synthèse de phosphines(III). Un travail très récent, élaboré par le groupe de Wolf, démontre l'utilité du phosphore blanc, comme précurseur pour la préparation de sel de tétraarylphosphonium ou de triarylphosphines par photocatalyse à la lumière bleue. La sélectivité en faveur du sel de phosphonium ou de la triarylphosphine est principalement dépendante de la substitution de l'iodure d'aryle. Par exemple, lorsque des iodoarènes *ortho*-substitués sont utilisés, la formation de triarylphosphine est favorisée (Figure 79.2).^[255] D'autres exemples dans la littérature reportent également l'usage de phosphore élémentaire, néanmoins son usage reste

rare et c'est pour cela que des précurseurs phosphorés, plus triviaux, de plus haut degré d'oxydation lui sont préférés.

1. 1990, **Cristau**



2. 2017, **Wolf**

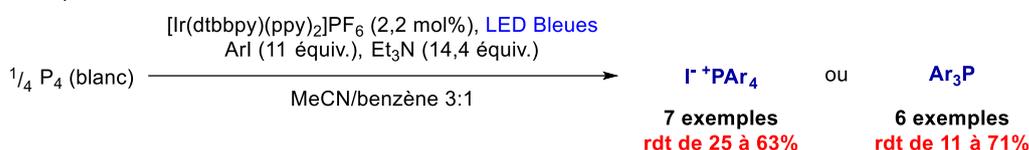


Figure 79 : Exemples d'utilisation de phosphore élémentaire pour la préparation de composés phosphorés(III)

1.2. Emploi de phosphore(V) pour la préparation de phosphine

Afin d'accéder à des phosphines(III), une autre voie de synthèse indirecte est possible via l'usage de précurseurs P(V). Cependant, une étape supplémentaire de réduction est nécessaire pour obtenir ces composés. Toutefois, cette voie de synthèse a été particulièrement employée pour la synthèse de ligands chiraux. Un des grands exemples est la synthèse de ligands monophosphine MOP, développée par Hayashi, et appliqués notamment pour des réactions asymétriques d'hydrosilylation.^[46,256] Durant l'année 1990, le groupe de Morgans Jr. réalise la phosphinylation de binaphthyl ditriflates chiraux afin de former des oxydes de mono- ou de diphosphines, sans érosion de la pureté énantiomérique.^[257] Dans le cas des monophosphines, cette réaction, catalysée au palladium, est accompagnée par une réaction secondaire d'hydrolyse du second groupement triflate. Dans le but de développer les ligands MOP, le groupe de Hayashi améliore cette réaction en optimisant le ligand utilisé (dppb à la place de dppp) pour obtenir des oxydes de monophosphine avec d'excellents rendements. A partir de ces intermédiaires, trois étapes, dont la réduction de la phosphine, sont encore nécessaires pour arriver au squelette MOP (Figure 80).^[258]

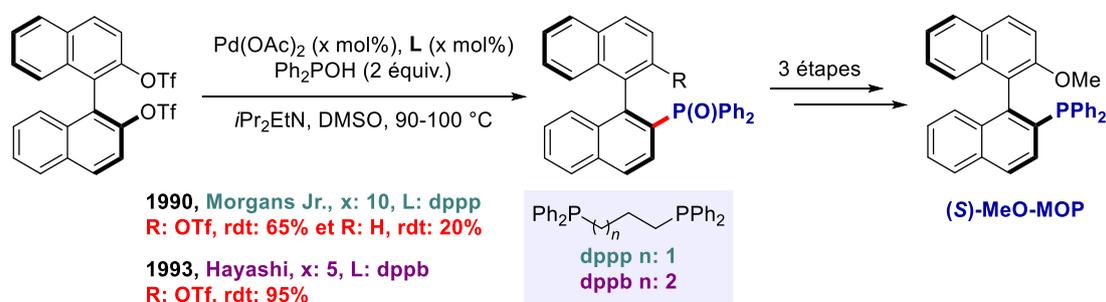


Figure 80 : Monophosphination catalysée au palladium pour la synthèse de ligands MOP

L'usage de métaux de transitions est une des méthodes privilégiées pour la création de nouvelles liaisons C-P à partir de précurseurs phosphorés avec divers états d'oxydation.^[259,260] Ces méthodes ont principalement recours au palladium mais il existe aussi des exemples mettant en avant le

cuivre^[261] ou le nickel.^[262] Cependant, il est également possible de former des liaisons C-P sans employer de métaux de transitions.

Un autre exemple clé de l'utilisation de précurseurs P(V) pour accéder à des phosphines d'intérêt concerne la préparation du ligand BINAP. Dans le but de synthétiser les deux énantiomères du BINAP, le groupe de Noyori a préparé le ligand BINAPO à partir du 2,2'-dibromo-1,1'-binaphthyl. Par condensation entre le réactif de Grignard, préparé à partir du 2,2'-dibromo-1,1'-binaphthyl, et l'oxyde de chlorodiphénylphosphine, le ligand BINAPO est obtenu sous la forme d'un mélange racémique. L'équipe de Noyori a ensuite développé le double dédoublement du BINAPO. En employant l'acide (-)-dibenzoyl-tartrique, il a été possible de séparer le (S)-BINAPO. Ce dernier peut ensuite être réduit pour obtenir le (S)-BINAP. Parallèlement, l'utilisation d'un équivalent de (S)-(+)-acide camphorsulfonique sur le BINAPO racémique permet d'obtenir le (R)-BINAPO énantiopur, qui peut ensuite amener à la formation du (R)-BINAP (Figure 81).^[263]

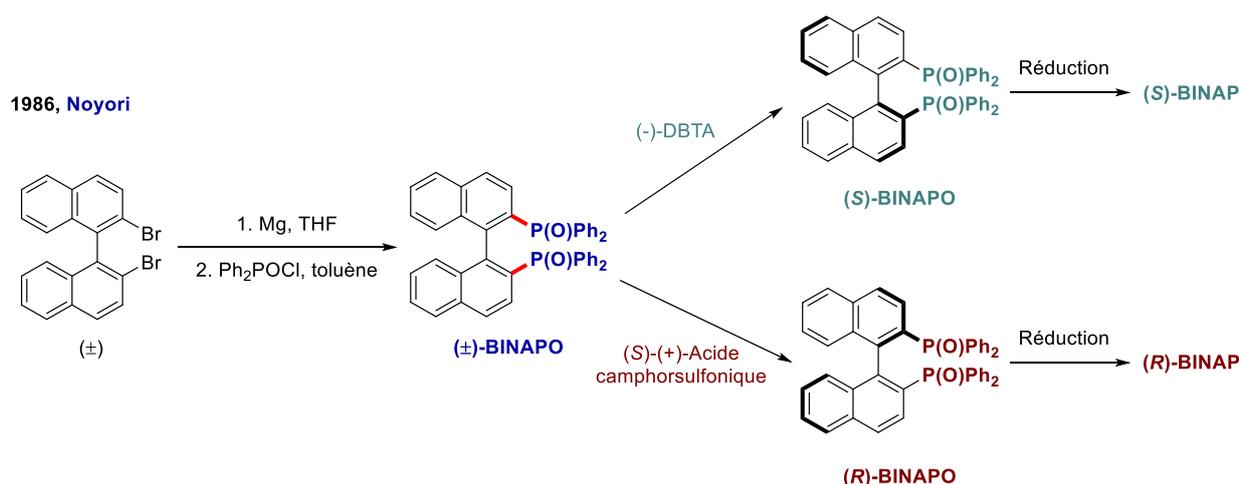


Figure 81 : Voie de synthèse des deux énantiomères de la BINAP passant par la préparation du BINAPO racémique ainsi que de ces deux énantiomères

Pour conclure, l'usage de source de phosphore(V) électrophile possède l'avantage de former des oxydes de phosphines particulièrement stables à l'air, ce qui permet de moduler plus facilement les ligands. Néanmoins, ces approches nécessitent une étape supplémentaire de réduction afin d'arriver à des phosphines(III). Il existe d'ailleurs de nombreuses méthodes afin de réduire les oxydes de phosphines en phosphines(III) mais elles ne seront pas détaillées ici.^[264]

1.3. Utilisation de précurseurs P(III) pour la synthèse de phosphines

Une des méthodes plus directe et économique en atome est donc l'utilisation de sources de phosphore(III). Afin de préparer ces phosphines, trois grandes méthodologies ont été employées : la catalyse par les métaux de transitions, la réaction d'organométalliques nucléophiles (lithiens ou magnésiens) avec des précurseurs P(III) électrophiles et enfin les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques avec des précurseurs de phosphores nucléophiles.

Pour former de nouvelles liaisons C-P, divers partenaires de couplage P(III), nucléophiles ou électrophiles, ont été employés. Parmi ceux-là, les phosphines secondaires et tertiaires ont notamment servi à la création de liaison C-P par les métaux de transitions. Les phosphines boranes secondaires ont aussi servi et sont particulièrement intéressants pour la formation de phosphines

P-stéréogéniques. Dans le même but, l'usage de phosphinites comme électrophile a aussi été exploré pour la synthèse de phosphines *P*-stéréogéniques. Cependant, les précurseurs les plus exploités restent nettement les halogénophosphines avec principalement les chlorophosphines, qui sont facilement disponibles. Quelques exemples relatent également l'usage de bromophosphines, plus réactives, mais leur emploi est singulièrement plus faible. Enfin, d'autres précurseurs, plus exotiques, comme les stannyl- ou les silylphosphines ont aussi servi à la création de liaisons C-P (Figure 82).

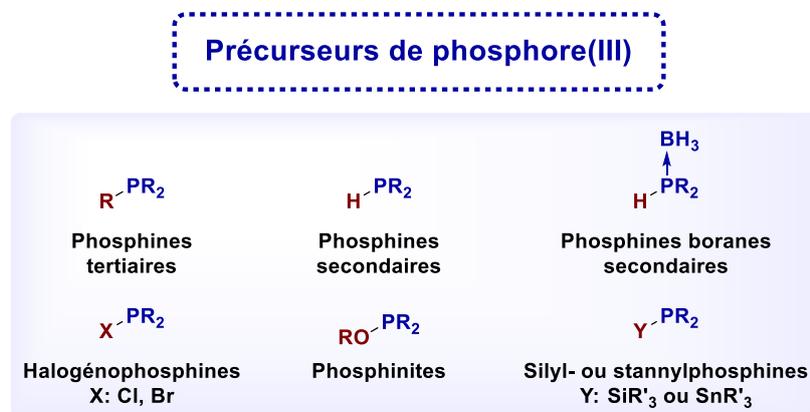


Figure 82 : Différentes sources de phosphore(III) pour la création de liaisons C-P

a. Préparation de phosphines catalysée par des métaux de transitions

i. Catalyse au palladium

Afin de préparer des phosphines, une des méthodes privilégiées concerne l'utilisation de métaux de transitions, avec principalement le palladium. Même si les phosphines secondaires H-PR₂ sont principalement employées, d'autres précurseurs de phosphore(III) ont été engagés en catalyse au palladium.

En premier lieu, les phosphines tertiaires ont eu une utilisation très modérée pour la synthèse de phosphines P(III) et nécessitent l'apport d'un catalyseur métallique. Les produits, issus de ces réactions, peuvent être isolés soit sous la forme de sels de phosphonium ou soit sous la forme de phosphines, par échange d'aryle.

Pour la quaternarisation, le groupe de Yamamoto a décrit la synthèse de sels de tétraphénylphosphonium avec des iodo-, bromo- et chloroaryles, par catalyse au nickel.^[265] Toutefois, la formation de phosphines quaternaires a aussi été décrite par catalyse au palladium(0) par le groupe de Migita, en 1980, où il reporte l'arylation de triphénylphosphines avec des iodoarènes et avec des rendements presque quantitatifs (Figure 83.1).^[266]

En s'inspirant de ce travail, le groupe de Chan modifiera plus tard les conditions réactionnelles afin d'obtenir des triphénylphosphines. Selon leur travail, la réaction peut se faire en présence d'une source de palladium(II) mais également à partir de palladium(0) (Pd(PPh₃)₄). Par ailleurs, cette réaction a dans un premier temps été développée en présence de bromoarènes^[267] mais il est possible d'utiliser des aryles triflates pour obtenir des phosphines avec des rendements modérés. Comme précédemment, ce couplage tolère de nombreux groupements fonctionnels et peut être réalisé en présence d'hétérocycles, avec cependant des rendements moins bons pour des arènes

ortho-substitués (Figure 83.2).^[268] En utilisant un solvant polaire et plus de deux équivalents de triphénylphosphine, la réaction ne s'arrête pas au sel de phosphonium mais à la phosphine. Les auteurs ont proposé un mécanisme impliquant une étape supplémentaire d'addition oxydante du palladium(0) sur le sel de phosphonium formé. L'élimination réductrice permet ensuite la formation du produit final ainsi que du sel de tétraphénylphosphonium (Figure 83.3). Par la suite, le même groupe a également développé cette réaction sans solvant.^[269] D'autres publications exposent l'utilisation de triarylphosphines comme précurseurs pour la synthèse de phosphines, toutefois cela reste limité à cause du peu de diversification qu'offre cette méthode au niveau des groupements aromatiques.

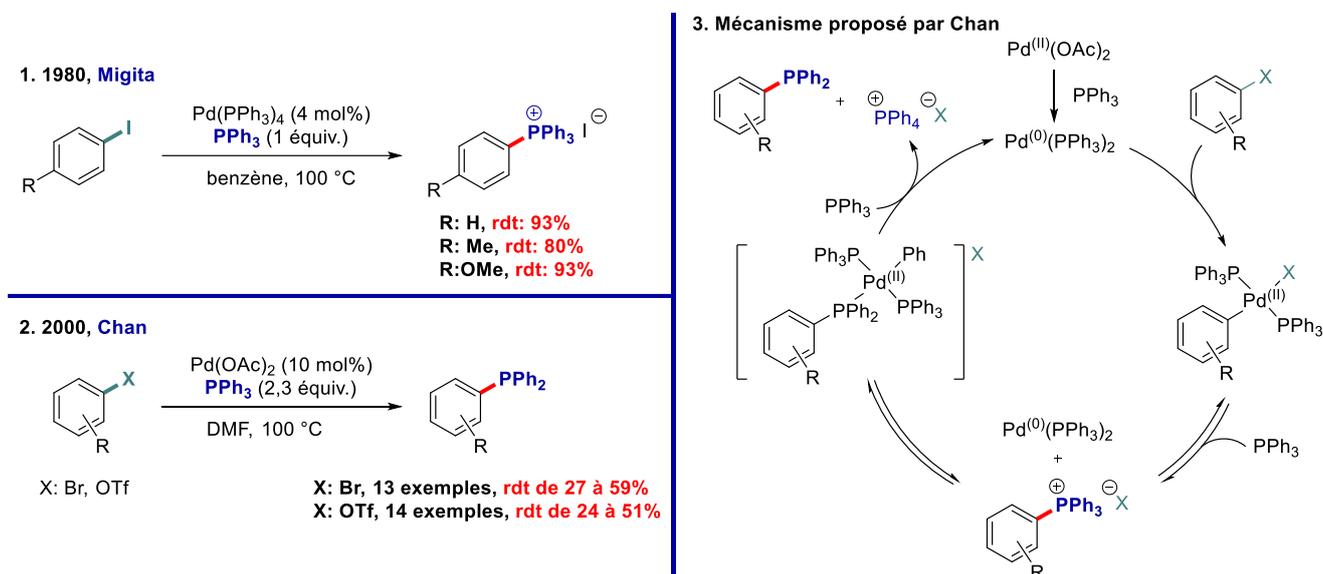


Figure 83 : Synthèse de phosphines(III) par catalyse au palladium à partir de triphénylphosphine

De nombreux travaux ont également été conduits sur la synthèse de phosphines à partir de diphénylphosphine via la catalyse au palladium. Le groupe de Stelzer a développé une méthode générale en présence de palladium pour la synthèse de triarylphosphines à partir d'iodoarènes. Cette méthode tolère un bon nombre de groupements fonctionnels très polaires et peut être réalisée avec une charge catalytique de palladium extrêmement faible (0,05 mol%) (Figure 84.1). Parallèlement, leur groupe a également élaboré la synthèse de triarylphosphines à l'aide de phénylphosphine, formant ainsi deux nouvelles liaisons C-P en une étape (Figure 84.2).^[270-272] Par la suite, cette méthodologie a été reprise par de nombreux groupes. Par exemple, notre groupe a également adapté cette procédure afin de synthétiser des biphenyles diphosphines et des biphenyles triphosphines.^[273]

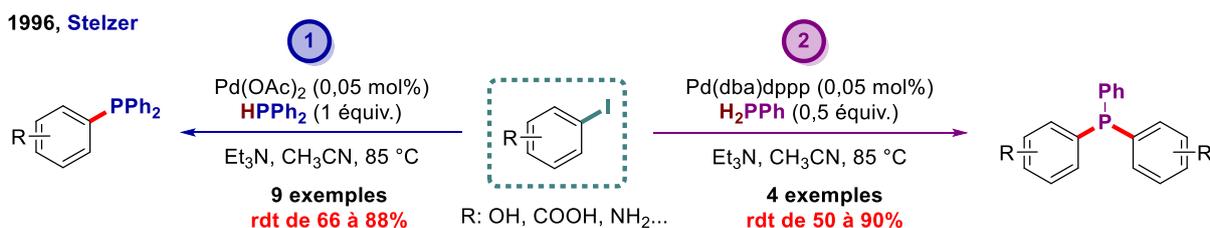


Figure 84 : Synthèse de triarylphosphines catalysée au palladium à partir de phosphines primaires et secondaires

Les phosphinations catalysées au palladium sont une des méthodes les plus générales. Par cette voie, plusieurs travaux ont ainsi décrit la synthèse asymétrique de phosphines *P*-stéréogénique avec de bons excès.^[274–276]

D'autres méthodes impliquant des couplages au palladium ont été utilisées pour la synthèse de phosphines(III) à partir de phosphines boranes. A l'origine de cette découverte, l'équipe d'Imamoto a notamment synthétisé des phosphinites chirales à partir d'iodoarènes.^[277,278] Pour la préparation de phosphines, on peut notamment exposer le travail de Lipshutz qui effectue la synthèse de triarylphosphines boranes à partir d'aryles triflates et nonaflates dans des conditions très douces, et avec de très bons rendements (Figure 85).^[279]



Figure 85 : Préparation de phosphines boranes par couplage au palladium avec des aryles triflates et des aryles nonaflates

D'autres précurseurs phosphines(III), un peu moins exposés, ont aussi servi à la synthèse de phosphines. Dès 1987, le groupe de Stille développe les triméthylsilylphosphines comme agent de transmétallation dans des réactions au palladium. En utilisant un précurseur de palladium(II), la réaction de phosphination a lieu exclusivement à partir d'iodoarènes et tolère de nombreux groupements fonctionnels pour former ainsi les produits désirés, avec généralement de bons rendements (Figure 86.1).^[280] Dans ce même travail, le groupe de Stille souligne également que les stannylphosphines permettent aussi la synthèse de phosphines et qu'ils réagissent deux fois plus rapidement que les silylphosphines. Cependant, ces derniers étant plus abordables et moins toxiques, leur usage a été privilégié.

Toutefois, les stannylphosphines ont été employées plus tard par le groupe de Rossi. En utilisant des conditions similaires à celle décrites par le groupe de Stille, son équipe réalise la synthèse de phosphines à partir d'iodoarènes. Afin de simplifier la lecture des rendements, son équipe décide d'oxyder directement les phosphines formées pour obtenir des oxydes de phosphines(V) avec de très bons rendements (Figure 86.2).^[281] Son groupe développera également la même réaction à partir d'aryles triflates quelques années plus tard.^[282]

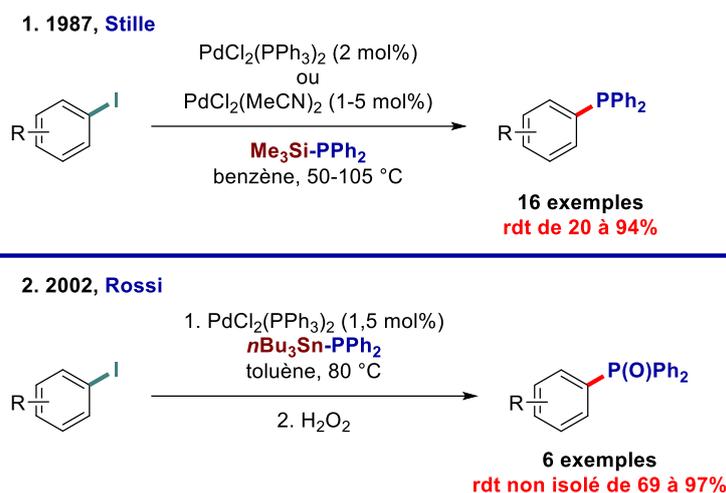


Figure 86 : Couplage au palladium en utilisant des silylphosphines et des stannylphosphines comme réactifs

ii. Catalyse au nickel

Même si le palladium a été amplement utilisé, la catalyse au nickel a connu un fort succès pour la synthèse d'un célèbre ligand diphosphine, le BINAP. L'avantage du nickel par rapport au palladium est, en plus de son abondance et de son prix, sa plus faible coordination au BINAP ce qui évite l'empoisonnement du catalyseur. Pour la préparation de phosphines, les précurseurs secondaires de types H- PAR_2 ont été particulièrement exploitées comme partenaire de couplage. Ces précurseurs ont été mis en avant pour la catalyse au nickel dès 1980, par l'équipe de Cristau, qui a décrit le premier exemple d'arylation de diphénylphosphine.^[283] Cependant, cette première méthode décrit principalement la formation de sel de phosphonium avec une quantité minoritaire de triphénylphosphine.

Malgré cela, ce travail aura été très inspirant pour de nombreux autres groupes et cette méthode, optimisée, a d'ailleurs été brevetée par Merck pour la synthèse du BINAP, optiquement pur. A partir du précurseur énantiopur binaphthyl ditriflate, l'usage d'un catalyseur de nickel en présence d'une base et de diphénylphosphine permet d'obtenir le (*R*)-BINAP, sans perte d'énantiosélectivité. De plus, il est démontré que seul le nickel est efficace pour cette réaction, au contraire du palladium (Figure 87).^[284] Au vue de l'importance des ligands BINAP en catalyse asymétrique et de leur nécessité de production à grande échelle, ce procédé présente donc les deux principaux avantages d'être direct (puisque'il n'est pas nécessaire de passer par la synthèse du BINAPO) et qu'aucune racémisation n'est observée pendant cette réaction, malgré une température de réaction élevée.



Figure 87 : Procédé développé par Merck pour la synthèse du (R)-BINAP

Malgré le succès important des chlorophosphines, leur rayonnement a été moindre en catalyse par les métaux de transition. Malgré tout, une méthodologie importante a été élaborée par Monsanto pour la synthèse du BINAP énantio pur à partir du binaphthyl ditriflate énantioenrichi. En combinant une source de nickel(II) avec un ligand diphosphine dppe (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) et une quantité stœchiométrique de zinc, il est possible d'obtenir le BINAP énantio pur, sans observer d'érosion de la pureté optique.^[285,286] L'utilisation de zinc permet notamment d'outrepasser les problèmes d'oxydation de la phosphine et de formation de sels de phosphonium, préalablement observée par le groupe de Cristau.^[283] Quelques années plus tard, Merck exploite également ce procédé en remplaçant le substrat de départ ditriflate par le dérivé binaphthyl dinonaflate. Les conditions réactionnelles restent très similaires et permettent la formation du produit sans perte d'énantiosélectivité (Figure 88).^[287]

Exceptée cette réaction catalysée au nickel, les chlorophosphines, et globalement les halogénophosphines, ont principalement été employées comme électrophile pour des réactions non catalytiques avec des espèces organométalliques très nucléophiles.

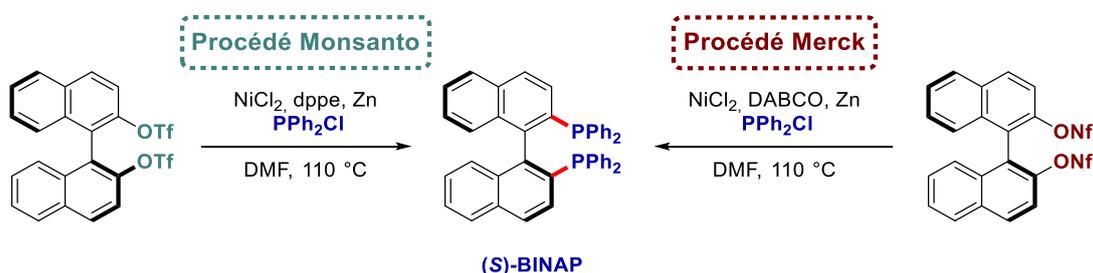


Figure 88 : Procédés catalytiques au nickel développés par Merck et Monsanto pour la synthèse du BINAP énantio pur à partir de dérivés du BINOL

iii. Catalyse au cuivre

Hormis le palladium et le nickel, le cuivre a aussi servi à la création de nouvelles liaisons C-P. En 2003, les groupes de Venkataraman et Buchwald reportent indépendamment la synthèse de triarylphosphines non-symétriques à partir de cuivre (I), beaucoup moins onéreux que les métaux du groupe 10. Les deux groupes utilisent des conditions quasiment identiques, leur permettant de réaliser la phosphination d'une large gamme d'iodoarènes avec la diphénylphosphine. L'équipe de Buchwald utilise en supplément un ligand 1,2-diméthyléthylènediamine (DMEDA), qui permet

également la synthèse de phosphonates (Figure 89).^[288,289] Cette méthode, robuste et efficace, a été employée par le groupe de Stoltz pour la synthèse de ligands PHOX, en employant des bromoarènes comme substrats.^[290]

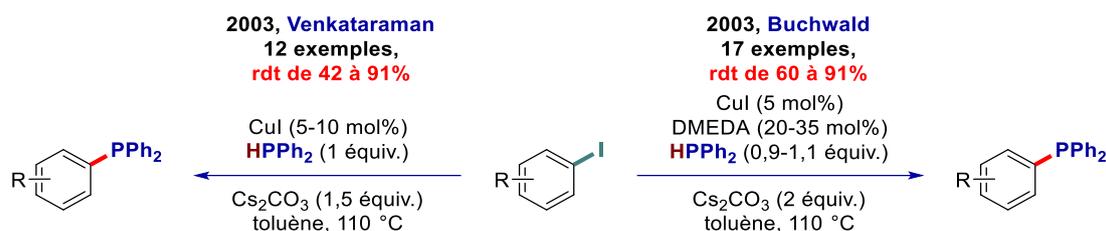


Figure 89 : Formation de triarylphosphines par catalyse au cuivre en présence de diphénylphosphine

b. Préparation de phosphines sans métaux de transition

i. Sources de phosphore(III) électrophiles

L'autre grande méthodologie pour former des phosphines est la préparation d'espèces organométalliques qui seront mises en réaction avec des sources de phosphores électrophiles. Parmi ces précurseurs, les halogénophosphines, et particulièrement les chlorophosphines, restent les précurseurs de premier choix. L'addition d'une chlorophosphine sur un réactif organométallique (magnésien ou lithien) est une des méthodes classiques pour la formation de phosphines et plusieurs milliers d'exemples relatent ce procédé. Le cas le plus général est la formation d'un organolithien à très basse température (généralement $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou d'un magnésien (formation à reflux) à partir d'un bromoarène, suivie de l'addition de l'électrophile ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour le lithien et généralement $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour le magnésien). Les iodoarènes et surtout les bromoarènes sont les plus fréquemment employés car il est régulièrement plus aisé de former le réactif organométallique correspondant. Ces espèces formées sont souvent hautement réactives et la présence d'autres groupements fonctionnels peut parfois être problématique. Afin de résoudre cette contrainte, d'autres approches ont été mises en place impliquant des réactions de transmétallation de lithiens avec des métaux plus mous comme le zinc ou le cuivre par exemple. Ces espèces organométalliques nucléophiles peuvent ensuite réagir avec des sources de phosphores électrophiles afin de créer de nouvelles liaisons C-P (Figure 90).^[291-293]

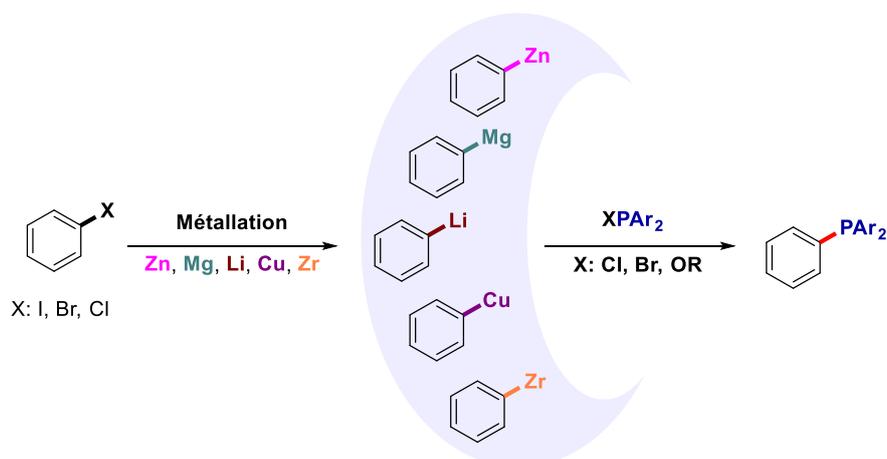


Figure 90 : Synthèse de phosphines par couplage organométallique avec des halogénophosphines

Les chlorophosphines sont assurément la principale source de phosphines électrophiles, cependant plusieurs exemples reportent l'usage de bromophosphines, beaucoup plus électrophiles et ainsi réactives. Par exemple, le groupe de Pfaltz a utilisé un groupement oxazoline pour réaliser une *ortho*-lithiation et ensuite introduire un groupement phosphoré avec des bromophosphines, pour aboutir à la synthèse de ligands PHOX.^[294] De plus, leur réactivité est particulièrement intéressante pour des couplages avec des organomagnésiens, moins réactifs que les espèces lithiées. En 2011, le groupe de Yu explore la réactivité de ces électrophiles et rapporte le couplage de réactifs de Grignard avec des halogénophosphines(III). Pour la synthèse de la BINAP et de ces dérivés, il démontre clairement que l'utilisation de bromophosphines est essentielle pour obtenir le produit désiré avec de très bons rendements. Par comparaison, il montre aussi que la formation du produit escompté n'a pas lieu avec des chlorophosphines (Figure 91).^[295]

2011, Yu

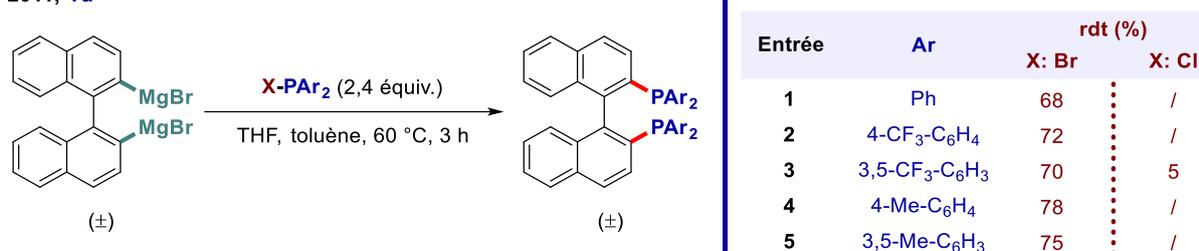
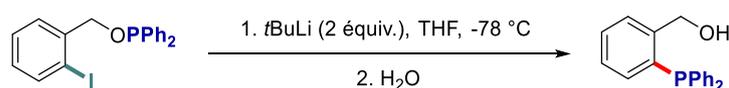


Figure 91 : Comparaison de la réactivité des bromo- et des chlorophosphines sur des réactifs de Grignard

Parmi les autres précurseurs électrophiles, les phosphinites ont aussi servi à la synthèse de phosphines(III). Un des premiers exemples, rapporté par le groupe de Beak, décrit la synthèse intramoléculaire de triarylphosphines par transfert de diphénylphosphine (Figure 92.1).^[296,297] Un autre exemple remarquable, mettant en avant l'utilité des phosphinites, a été accompli par le groupe de Jugé. Dans le but d'obtenir des diphosphines *P*-stéréogéniques, son équipe a dans un premier temps mis en place la synthèse de phosphinites chirales. Il les a ensuite engagées dans une réaction de couplage, avec un lithien préparé *in situ* à partir d'un bromoarène, pour former des diphosphines *P*-stéréogéniques. Aucune dégradation de l'énantiopureté des phosphinites n'est observée et toutes les diphosphines sont obtenues avec un excès énantiomérique de 99%, ce qui témoigne de la robustesse de cette méthodologie (Figure 92.2).^[298]

1. 1992, Beak



2. 2016, Jugé

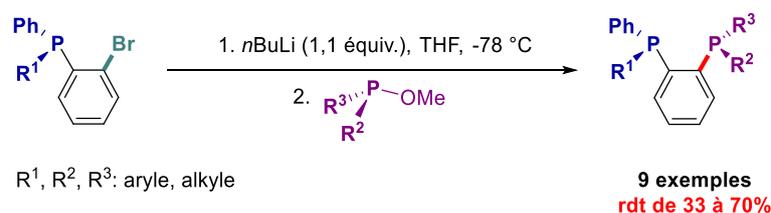


Figure 92 : Synthèse de phosphines en employant des phosphinites en tant qu'électrophile

ii. Substitution nucléophile aromatique à partir de sources de phosphore(III) nucléophiles

Pour tous les cas précédemment cités, une espèce nucléophile réagit avec un précurseur de phosphore électrophile. Cependant, la stratégie inverse, impliquant la formation d'un précurseur de phosphore(III) nucléophile, a également été mis en place pour des réactions de substitution nucléophile aromatique.

Plusieurs travaux reportent la formation de phosphines par substitution nucléophile avec LiPAr_2 sur des fluoroarènes. C'est une des voies décrites par Helmchen afin de synthétiser des ligands PHOX.^[299] D'autres équipes ont également employé cette méthode bien qu'elle soit peu tolérante de nombreux groupes fonctionnels à cause de l'emploi d'un nucléophile très réactif.^[300,301]

Dans le cas de phosphines *P*-stéréogéniques, il est aussi possible de les synthétiser par substitution nucléophile aromatique. Toutefois, lorsque le précurseur phosphoré est énantiopur, il est nécessaire de le protéger pour éviter toute racémisation. L'usage de borane permet d'éviter cela et également de protéger les phosphines contre l'auto-oxydation. Une fois le couplage C-P réalisé, ces phosphines boranes peuvent être déprotégées facilement par des bases aminées cycliques.^[302] Dans un premier temps, cette stratégie a été mise en place par le groupe d'Imamoto pour la synthèse de phosphines *P*-stéréogéniques, à partir de phosphines boranes énantiopures et de fluoroarènes activés par des complexes de chromes.^[303] Mais son groupe a surtout mis en lumière cette stratégie pour la synthèse du ligand *P*-stéréogénique QuinoxP*. A partir d'une phosphine borane secondaire énantiopure, la double $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sur la 2,3-dichloroquinoxaline permet la formation de ce ligand avec conservation de la pureté optique tout au long de la réaction. En plus d'être facilement synthétisable, ce ligand a également démontré d'excellentes inductions asymétriques pour des réactions classiques d'hydrogénation au rhodium ainsi que pour des additions-1,4 (Figure 93).^[304]

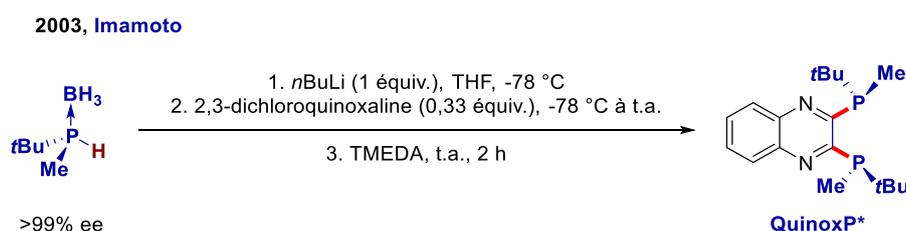


Figure 93 : Synthèse du ligand QuinoxP* par substitution nucléophile aromatique

En conclusion de cette brève description des différentes voies de synthèse de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-P}$, on peut observer qu'il existe de multiples alternatives très hétéroclites permettant la formation de phosphines(III). Afin de créer de nouveaux ligands phosphorés, le choix de rétrosynthèse du chimiste est donc très large. Ce choix s'explique dans un premier temps par les diverses possibilités du précurseur phosphoré, en fonction de son degré d'oxydation et de son caractère nucléophile ou électrophile. De plus, si de nombreuses méthodes ont eu recours aux métaux de transition, l'usage principalement de bases lithiées, et parfois de magnésiens, en réaction avec des halogénophosphines reste la méthode la plus courante pour synthétiser des phosphines(III). Concernant cette dernière méthodologie, le choix du partenaire de couplage présenté dans la partie précédente s'est limité principalement aux iodoarènes ainsi qu'au bromoarènes. Néanmoins, la formation d'espèces nucléophiles Ar-Li peut être réalisée à partir de substrats autres que des halogénures d'aryles. Il existe notamment des méthodes d'*ortho*-métallation,

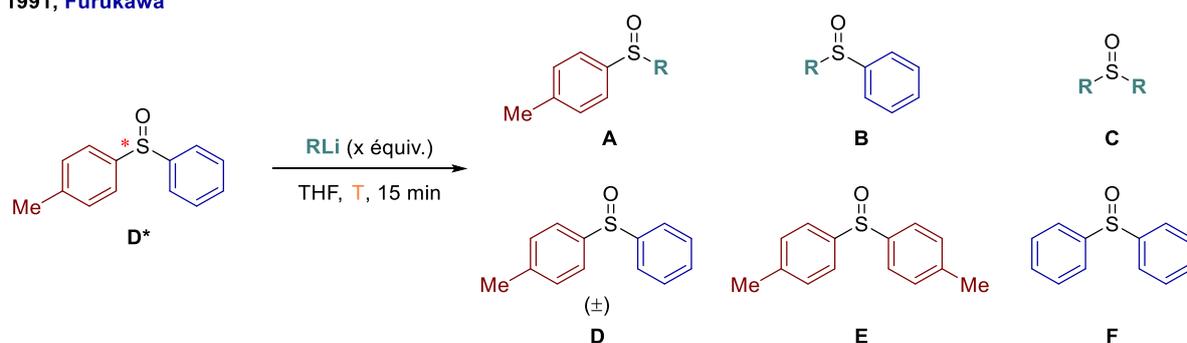
permettant de former des liaisons Ar-Li à partir de liaisons Ar-H, ou encore des réactions de transmétaillations. Les sulfoxydes, utilisés dans ce travail de thèse, peuvent également réaliser des échanges avec les bases lithiées. Cette fonction, très utilisée comme auxiliaire de chiralité, présente donc en plus l'avantage de pouvoir être facilement transformée par d'autres groupements fonctionnels, comme des phosphines.

1.4. Echange sulfoxyde-lithium

En tant que groupement directeur et inducteur de chiralité, le groupement sulfoxyde possède l'avantage de pouvoir être facilement modifié. Il est possible de le couper simplement par des méthodes utilisant le nickel de Raney.^[305] Cependant, les méthodes utilisant les bases lithiées permettent, par un échange sulfoxyde-lithium, de générer des intermédiaires qui peuvent réagir avec un grand nombre d'électrophiles afin d'introduire des groupements fonctionnels. Parmi les différents sulfoxydes, ceux substitués par des groupements aryles sont les plus enclins à réaliser des échanges. Il est beaucoup plus difficile de faire des échanges sur des alkyles sulfoxydes, et notamment ceux très encombrés portant le groupement *t*Bu. Cette réaction de transformation des sulfoxydes a été découverte très tôt par l'équipe de Mislow.^[306] En général, l'épimérisation au niveau de l'atome de soufre est observée.

Cette réaction est néanmoins bien différente des échanges classiques halogène-lithium. Le groupe de Furukawa l'a décrit comme une réaction d'échange de ligand/dismutation, avec plusieurs espèces possibles en équilibre.

1991, Furukawa



| Entrée | T (°C) | RLi (x) | rdt (%) | | | | | |
|--------|--------|-------------------|---------|----|----|----|----|---|
| | | | A | B | C | D | E | F |
| 1 | -78 | <i>n</i> BuLi (1) | 20 | 13 | / | 18 | 22 | 7 |
| 2 | -85 | <i>n</i> BuLi (2) | 20 | 13 | 55 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | -78 | <i>t</i> BuLi (1) | 30 | 6 | / | 17 | 19 | 8 |
| 4 | -85 | <i>t</i> BuLi (2) | 30* | | 21 | 0 | 0 | 0 |

*Isolé comme un mélange de A et B

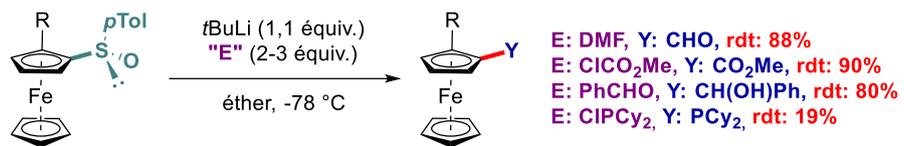
Figure 94 : Réaction de dismutation à partir d'un diarylsulfoxyde et de bases lithiées

Afin d'étudier ces réactions, il réalise plusieurs expériences d'échanges d'un sulfoxyde énantiopur avec des bases lithiées. Tout d'abord, on peut noter que lorsque le substrat de départ **D** énantiopur n'est pas entièrement converti, il est obtenu en tant que racémate. Cela montre bien que l'épimérisation du sulfoxyde est très rapide, même à des températures très basses. Ensuite, son travail expose la complexité des échanges sulfoxyde/lithium et des divers produits

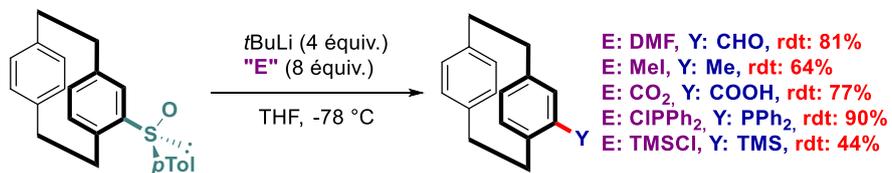
potentiellement générés. Lorsqu'un seul équivalent de base est ajouté, un mélange complexe est obtenu avec la présence de plusieurs espèces (**A**, **B**, **D**, **E** et **F**) en équilibre (Figure 94, entrées 1 et 3). Afin de convertir les produits secondaires possiblement formés (**D**, **E** et **F**), il est nécessaire d'ajouter un excès de bases lithiées (Figure 94, entrées 2 et 4). Il est important aussi de préciser que l'emploi d'alkyllithiums permet de faire des échanges plus propres qu'avec des aryllithiums et ainsi éviter la formation d'autres sous-produits. De plus, lors de ces échanges, le sous-produit obtenu (**A** ou **B**) dépend principalement de la stabilité du lithien formé.^[307] Le ratio de ces produits (**A** ou **B**) est principalement dépendant de la substitution présente sur les groupements phényles et est lié à la valeur des pK_a . Plus l'espèce lithiée sera stable et plus la formation de celle-ci sera favorisée. Un travail théorique et expérimental a été réalisé par le groupe de Schlosser pour expliquer les effets de différents substituants et de leurs basicités (aux positions *ortho*, *mé*ta et *para*) sur la stabilité des aryles lithiens. La présence de groupement en *ortho* permet généralement une plus grande stabilisation du lithien par rapport à la position *mé*ta et encore plus par rapport à la position *para*.^[308]

La possibilité de réaliser des échanges sulfoxyde-lithium a ainsi permis la post-fonctionnalisation de molécules. Cette méthodologie a pu être adaptée à la synthèse de différents ligands, en particulier les ligands chiraux. Ainsi, le groupe de Kagan a démontré l'intérêt du sulfoxyde, après l'avoir utilisé comme auxiliaire chiral pour la synthèse diastéréosélective de ferrocènes, en le transformant en différents groupements fonctionnels par échange avec le *t*BuLi. Excepté la synthèse de cyclohexylphosphines, les autres dérivés ferrocényles sont obtenus avec de très bons rendements (Figure 95.1).^[309] Un second exemple reporté par Rowlands relève aussi le potentiel des sulfoxydes. Après avoir été employé pour la séparation diastéréoisomérique des [2.2]paracyclophanes, le sulfoxyde a été transformé par addition de *t*BuLi puis par ajout d'électrophiles variés, pour permettre la synthèse de plusieurs dérivés du [2.2]paracyclophane avec de très bons rendements (Figure 95.2).^[310] Enfin, le groupe de Leroux et Colobert a également réalisé la post-fonctionnalisation de biphényles sulfoxydes énantiopurs par divers groupements fonctionnels. Remarquablement, en présence de PhLi, l'échange chimiosélectif, du groupement sulfoxyde par rapport aux différents substituants halogénés présents (brome ou chlore), est réalisé. De plus, aucune racémisation de l'axe biarylique n'est observée (Figure 95.3).^[311]

1. 1998, Kagan



2. 2005, Rowlands



3. 2012, Colobert & Leroux

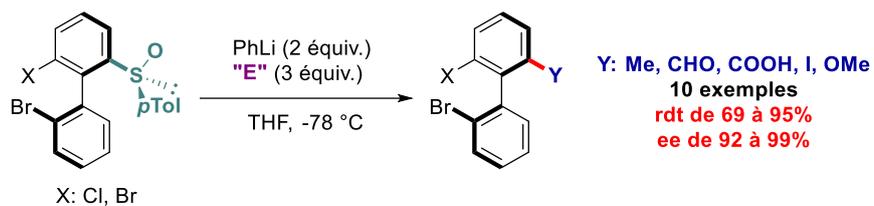


Figure 95 : Post-fonctionnalisation de sulfoxydes par échange sulfoxyde-lithium

2. Synthèse des ligands BiaxPhos

Une grande partie de ce travail a été réalisée par le Dr Quentin Dherbassy, qui a développé la synthèse des *ortho*-terphényles.

L'auxiliaire de chiralité sulfoxyde est fortement utilisé dans notre équipes pour diverses réactions diastéréoisomériques, dont la synthèse atroposélective d'*ortho*-terphényles.^[221] Nous avons essayé de tirer profit de la particularité des sulfoxydes à être aisément modifiables pour synthétiser de nouveaux ligands portant deux axes atropisomériques. Notre intérêt s'est porté sur les ligands diphosphorés, qui sont ceux ayant connu le plus de succès en catalyse. Ce choix a été également dicté par le besoin de connaître le potentiel d'induction du squelette BIAx. Ces diphosphines BiaxPhos sont obtenues via des échanges avec des bases lithiées sur un précurseur **6**, portant à la fois un sulfoxyde et un groupement halogéné. Afin de garantir l'atropostabilité de ces ligands BiaxPhos, les groupements aux positions 2', 5' et 4'' sont essentiels. Le groupement sulfoxyde en position 1 de la partie « haute » du ligand est également essentiel pour l'atropostabilité mais aussi pour l'insertion de groupements fonctionnels comme des phosphines. Sur la partie « basse », l'autre groupement phosphine se trouve en position 1''. Afin d'affiner les propriétés stériques et électroniques de ce ligand, les positions 3 de la partie « haute » et 2'' de la partie « basse » peuvent être modifiées (Figure 96).

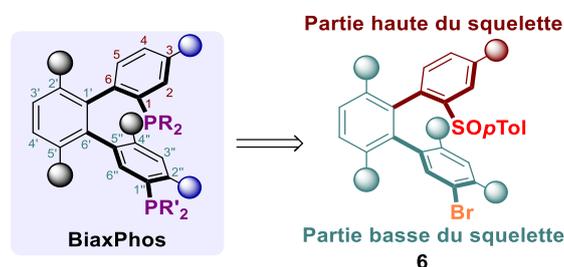
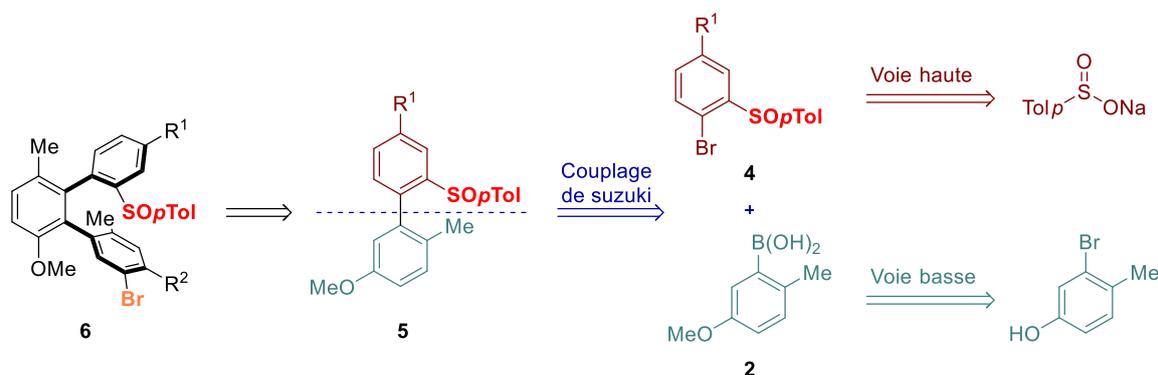


Figure 96 : Squelette générale des ligands BiaxPhos ainsi que du précurseur principal

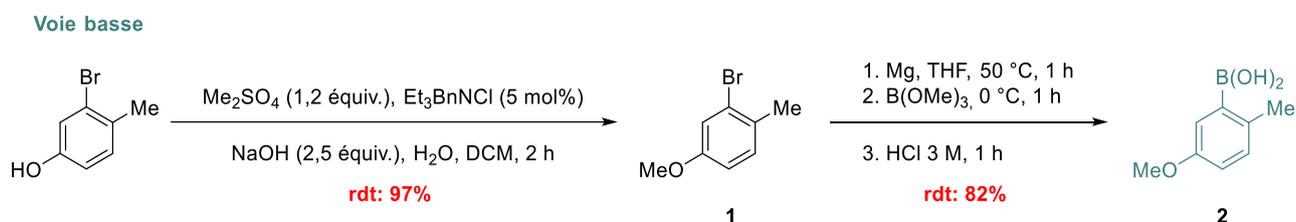
2.1. Synthèse du squelette *ortho*-terphényle

Afin d'arriver à la formation d'un *ortho*-terphényle avec deux axes biaryliques contrôlés, notre équipe a élaboré une réaction d'arylation C-H atroposélective à partir d'un biaryle sulfoxyde **5**. A partir de ce biphenyle, l'arylation, dirigée par le groupement sulfoxyde et catalysée au palladium, permet de former des *ortho*-terphényles **6**, tout en contrôlant les deux axes atropisomériques. Le précurseur **5** est énantiopur sur l'atome de soufre mais se présente sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique puisque la barrière de rotation de l'axe aryle-aryle n'est pas suffisamment élevée pour que la chiralité soit contrôlée. Ce biphenyle est obtenu par couplage de Suzuki entre un 2-bromophénylesulfoxyde **4** et un acide boronique **2** (Figure 97).

Figure 97 : Rétrosynthèse de l'*ortho*-terphényle **6**

a. Synthèse de l'acide boronique **2**

L'acide boronique **2** peut être obtenu en deux étapes sur une quinzaine de grammes à partir du 3-bromo-4-méthylphénol. Une première réaction de méthylation du phénol, en milieu biphasique et en présence de diméthylsulfate, permet l'obtention du 2-bromo-4-méthoxy-1-méthylbenzène **1** avec des rendements quantitatifs. Le précurseur **1** obtenu est ensuite mis en présence de copeaux de magnésium pour former un réactif de Grignard. Ce dernier est ensuite piégé par le triméthylborate pour former un ester boronique. Après hydrolyse en milieu acide, l'acide boronique **2** est obtenu, après plusieurs recristallisations, avec de bons rendements (Figure 98).

Figure 98 : Synthèse de l'acide boronique **2**

b. Préparation du précurseur 2-bromophénylsulfoxyde **4**

Le précurseur **4**, portant l'auxiliaire de chiralité, est préparé en deux étapes à partir du sulfinate de menthyle **3** en suivant la procédure développée par Andersen et modifiée par la suite par Solladié.^[224,226] Le sulfinate de sodium est dans un premier temps activé sous la forme d'un chlorure de sulfinyle, puis l'addition du (-)-menthol permet la formation du produit sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique. Ces deux diastéréoisomères peuvent ensuite être séparés par cristallisation. L'autre diastéréoisomère est épimérisé en milieu acide, puis le nouveau mélange diastéréoisomérique est de nouveau recristallisé. Cette procédure est répétée plusieurs fois pour obtenir le produit **3** diastéroisomériquement pur, sur une grande échelle. Afin d'installer ensuite l'auxiliaire, la deuxième étape consiste en l'addition d'un réactif de Grignard, préparé *in situ* à partir d'iodoarènes commerciaux, sur le sulfinate de menthyle **3**. Cette réaction permet la formation de sulfoxydes **4** avec de très bons rendements et sans racémisation du sulfoxyde (Figure 99).

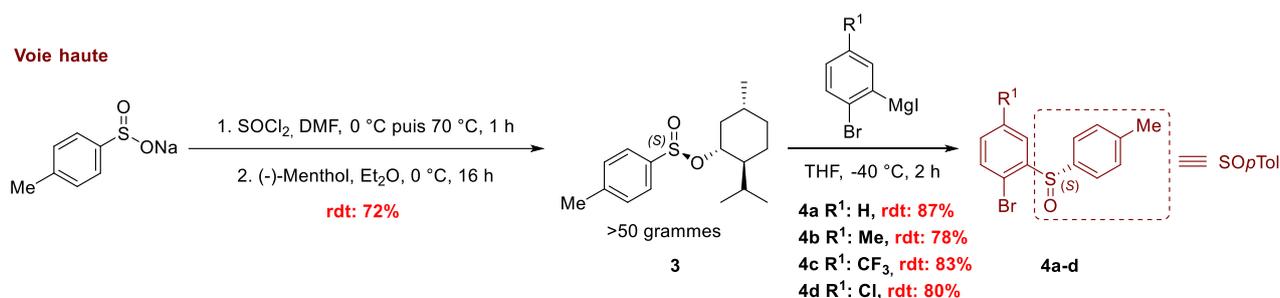


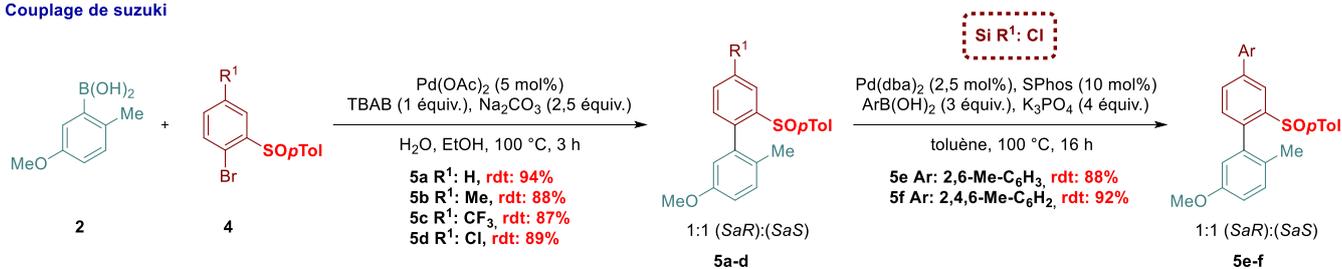
Figure 99 : Synthèse de sulfoxydes 4

c. Vers la synthèse d'*ortho*-terphényles

Les deux précurseurs **4** et **2**, obtenus précédemment, sont ensuite engagés dans un couplage de Suzuki. Ce couplage, très robuste, dans l'eau, permet d'accéder à des biphényles sulfoxydes **5** avec de très bons rendements et à l'échelle du décagramme. Afin de permettre la modification de ce squelette, un substituant chlore peut être introduit en position *mé*ta du sulfoxyde. Ainsi via une seconde réaction de Suzuki, il est possible d'insérer des groupements aryles plus encombrés. La réaction procède avec d'excellents rendements par couplage avec des acides boroniques aromatiques (Figure 100.1). Nous avons également essayé d'introduire un groupement *iPr* à cette position, mais la conversion est faible et la purification s'est avérée peu efficace. Auparavant, nous avons également testé des méthodes catalysées au fer en présence d'*iPrMgCl* mais nous n'avons jamais observé de traces du produit de couplage.^[312]

Ensuite, à partir des biphényles sulfoxydes **5**, il est donc possible de réaliser la réaction d'arylation C-H dirigée afin de former des *ortho*-terphényles **6** atropopurs. L'utilisation d'un iodoarène, substitué en position *ortho*, permet de bloquer la rotation autour de la nouvelle liaison C-C formée et donc d'obtenir une structure présentant deux axes de chiralité axiale, le premier axe étant également contrôlé lors de l'activation de la liaison C-H. Afin de préparer des ligands bidentés, il était nécessaire d'insérer un groupement bromé sur le partenaire de couplage, idéalement en position *mé*ta de l'iode. Les produits sont obtenus avec des rendements allant de modérés à bons, mais surtout avec un excellent ratio diastéréoisomérique (Figure 100.2).

1. Couplage de Suzuki



2. C-H arylation atroposélective

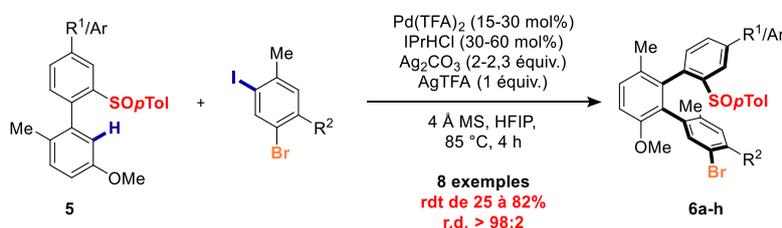


Figure 100 : Couplage de Suzuki pour la formation de biphenyles sulfoxydes et C-H arylation atroposélective

Néanmoins, cette réaction d'arylation C-H est assez sensible et de nombreux problèmes de reproductibilités ont été rencontrés durant cette thèse. Ainsi, plusieurs directives sont à suivre afin d'obtenir une conversion totale :

- Dans un premier temps, il est important d'avoir une forte agitation et une température constante pour obtenir un bon ratio diastéréoisomérique.
- Le $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, commercialisé par Strem Chemicals, est stocké dans un dessiccateur, sous argon après chaque utilisation (poudre brune, marron).
- AgTFA, aussi acheté chez Strem Chemicals, est utilisé et stocké de la même manière que le palladium mais est aussi recouvert d'aluminium pour le protéger de la lumière (solide blanc cristallin).
- Ag_2CO_3 , acheté chez Alfa Aesar, est protégé de la lumière (solide vert clair). Son utilisation ne pose pas de problème généralement.
- Le ligand IPrHCl est obtenu sous la forme de poudre blanche, parfois grisâtre. En cas de problème, le ligand peut être repurifié par précipitation, d'une solution de IPrHCl dans le chloroforme, avec de l'éther.
- Le tamis moléculaire 4 Å est activé à 300 °C sous vide pendant une nuit puis est stocké sous argon. Il peut rester stocké plusieurs mois et être utilisé sans altérer la réaction.
- Le solvant hexafluoropropan-2-ol, acheté chez Fluorochem, est généralement purifié par séchage sur du tamis moléculaire 3 Å activé. L'opération est répétée une seconde fois. Toutefois, il s'est avéré que malgré ces précautions, la purification du solvant n'était toujours pas suffisante (possiblement dû à des traces d'acides). Pour éviter tout problème, le solvant est distillé sur CaH_2 juste avant utilisation.

Ainsi afin d'éviter les problèmes de reproductibilité, il est important de surveiller la qualité du trifluoroacétate d'argent ainsi que de l'HFIP. Ces détails sont essentiels afin d'obtenir ces squelettes **6**, précurseurs de ligands originaux, avec de bons rendements.

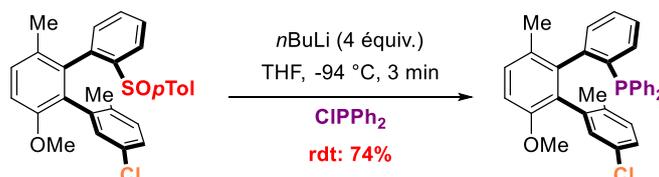
2.2. Formation de monophosphine par échange sulfoxyde avec les bases lithiées.

A partir des structures **6**, il est donc possible de former des ligands phosphorés à l'aide de bases lithiées. Afin de réaliser la synthèse de diphosphines par échange sulfoxyde-lithium et halogène-lithium, les deux groupements phosphines peuvent être introduit soit en une seule étape ou soit en deux étapes successives, pour permettre de diversifier la structure du ligand. Dans un premier temps, notre groupe s'est intéressé aux échanges avec le sulfoxyde afin de former des monophosphines. Précédemment, nous avons déjà montré qu'il était aisément possible de former une monophosphine, même en présence d'un chlore sur le squelette puisque l'échange sulfoxyde-lithium est favorisé. Lorsque l'halogène est un brome comme sur les structures **6**, d'autres précautions supplémentaires sont à prendre en considération. Avant toute chose, ces échanges doivent se faire préférentiellement à très basse température pour éviter la racémisation de l'axe lors de l'échange sulfoxyde-lithium (Figure 101.2A).

De plus, il peut y avoir une compétition entre l'échange avec le brome et l'échange avec le sulfoxyde. Néanmoins, un travail du groupe de Shi, en collaboration avec ceux de Mayr et Knochel, décrit la vitesse d'échange des *para*-tolylsulfoxydes du même ordre de vitesse que ceux avec l'iode.^[313] On peut donc penser que l'échange se fera chimiosélectivement sur le sulfoxyde par rapport au brome (Figure 101.2B).

De plus, un autre paramètre important est la migration du lithien formé. Auparavant, nous avons évoqué le travail de Schlosser concernant la formation du lithien le plus stable. Au regard de notre squelette, le groupement biphenyl en *ortho* du sulfoxyde devrait aider à la stabilisation du lithien, par rapport au groupement *para*-tolyle du sulfoxyde, ainsi que pour une possible migration de ce dernier à la place du brome (Figure 101.2C).

1. Synthèse de monophosphine par échange sulfoxyde-lithium



2. Obstacles pour la réaction chimiosélective d'échange sulfoxyde-lithium

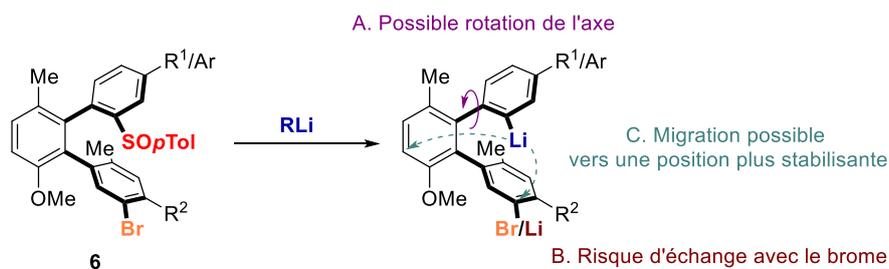
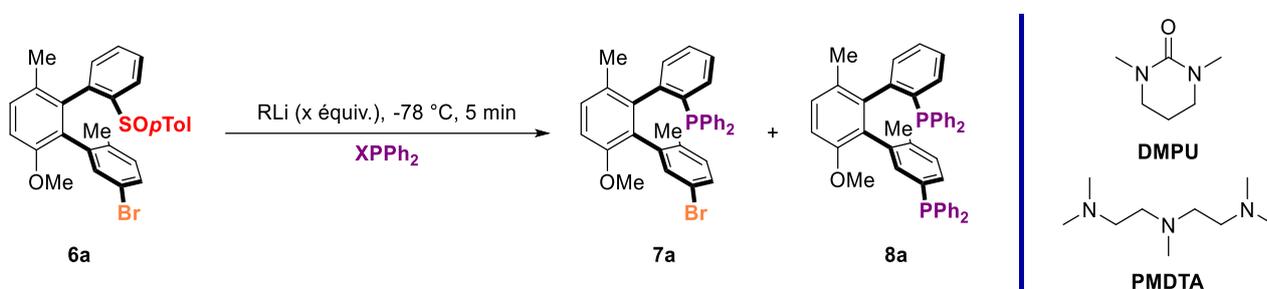


Figure 101 : Principaux obstacles pour l'échange sulfoxyde-lithium de notre squelette **6**

Afin d'optimiser la synthèse chimiosélective de monophosphines, il était important de veiller aux différents risques précédemment cités. Tout d'abord, aucune racémisation de l'axe n'a été observée lors de la formation du lithien à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour des temps de réactions inférieurs à 5

minutes. Les échanges donnent aussi de meilleurs résultats dans l'éther que dans le THF. Néanmoins, les précurseurs **6** *ortho*-terphényles ont une mauvaise solubilité dans l'éther. A partir de ces données, notre équipe a essayé d'améliorer la synthèse de monophosphine **7a**. Lorsque l'échange a lieu dans le toluène en présence de *t*BuLi, le produit **7a** est obtenu avec un rendement de 33%, mais on observe aussi l'échange avec le brome pour la formation de la diphosphine **8a** (Tableau 2, entrée 1). En utilisant le *n*BuLi, l'échange avec le sulfoxyde ne se produit pas dans le toluène (Tableau 2, entrée 2). Cependant, lorsque le solvant est un mélange toluène/éther, le produit **7a** est obtenu avec un rendement correct de 49% (Tableau 2, entrée 3). Afin d'améliorer encore le rendement, d'autres tests ont été réalisés. Par exemple, l'utilisation de PhLi dans l'éther ne permet pas de faire l'échange sulfoxyde-lithium (Tableau 2, entrée 4). Lorsque la source électrophile est remplacée par une phosphinite, le produit **7a** peut être obtenu mais avec un moins bon rendement de 34% (Tableau 2, entrées 5 et 6). Enfin, l'ajout d'additifs comme le DMPU ou le PMDTA ne permet pas d'améliorer le rendement (Tableau 2, entrées 7 et 8). Les conditions optimales sont donc l'emploi de *n*BuLi, où aucun échange n'est observé avec le brome, dans un mélange éther/toluène, afin d'obtenir une meilleure solubilité. Cet échange chimiosélectif présente aussi un fort intérêt pour la synthèse de ligands bidentés. Cela peut permettre l'insertion de groupements coordinants (ici des phosphines) différents et ainsi avoir une plus grande capacité d'optimisation du ligand.

Tableau 2 : Optimisation pour la synthèse de la monophosphine **7**

| Entrée | RLi (x) | XPPH ₂ | Solvant | Additif | 7a:8a | Rdt ^a (%) |
|----------|-------------------------|--------------------------|----------------------|---------|------------|----------------------|
| 1 | <i>t</i> BuLi (3) | CIPPh ₂ | toluène | / | 3:1 | 33 |
| 2 | <i>n</i> BuLi (3) | CIPPh ₂ | toluène | / | / | 0 |
| 3 | <i>n</i>BuLi (3) | CIPPh₂ | éther/toluène | / | 1:0 | 49 |
| 4 | PhLi (3) | CIPPh ₂ | éther | / | / | 0 |
| 5 | <i>n</i> BuLi (3) | MeOPPh ₂ | éther/toluène | / | 1:0 | 34 |
| 6 | <i>n</i> BuLi (3) | MOMOPPh ₂ | éther/toluène | / | 1:0 | traces |
| 7 | <i>n</i> BuLi (3) | CIPPh ₂ | éther/toluène | DMPU | 1:0 | 27 |
| 8 | <i>n</i> BuLi (3) | CIPPh ₂ | éther/toluène | PMDTA | / | 0 |

^a Rendement **7a** isolé

2.3. Synthèse de diphosphines

L'objectif de cette thèse a également été le développement de nouveaux ligands diphosphines portant un squelette chiral *ortho*-terphényles et l'application de ces ligands BiaXPhos en catalyse asymétrique. Pour la synthèse de ces diphosphines, deux options ont été envisagées : a) préparer des diphosphines présentant les mêmes substituants et b) synthétiser des diphosphines avec deux groupements phosphorés différents.

a. Formation de diphosphines portant les mêmes substituants aromatiques

Dans un premier temps, le travail a été centré sur la synthèse de ligands BiaXPhos portant les mêmes groupements phosphines, mais en variant les substituants du squelette de base afin d'évaluer la performance d'induction du ligand *ortho*-terphényle.

Par rapport à la synthèse de monophosphines, la réaction a été légèrement adaptée. En effet, en utilisant 5 équivalents de *t*BuLi dans l'éther, il est possible de réaliser les deux échanges sulfoxyde-lithium et brome-lithium en une seule étape. Le temps de réaction étant plus long (entre 15 et 20 min), il est cependant nécessaire de travailler à plus basse température (-94 °C) pour éviter la racémisation de l'axe. Les ligands BiaXPhos **8** sont obtenus, par ajout de 5 équivalents de chlorodiphénylphosphine, avec des rendements allant de modestes à bons et sur des échelles allant jusqu'au demi-gramme. Lorsque les rendements sont modestes, cela peut s'expliquer par la faible solubilité du substrat de départ dans l'éther. L'autre produit majoritairement formé est la monophosphine **7-H**, issu de l'insertion de la phosphine à la position du sulfoxyde. La conjoncture qui ressort pour la synthèse de ces ligands est la difficulté d'insertion des phosphines à la place du brome, ce qui explique les rendements modérés (Figure 102). Ces ligands ont été préparés à partir du même précurseur électrophile, la chlorodiphénylphosphine. Afin de varier les groupements phosphines, d'autres chlorodiarylphosphines ont été utilisées et, étonnement, les diphosphines ont été obtenues avec de très faibles rendements. Là encore, le produit majoritairement formé a été la monophosphine (à la place du sulfoxyde), avec la liaison C-Br réduite.

Synthèse de ligands BiaXPhos

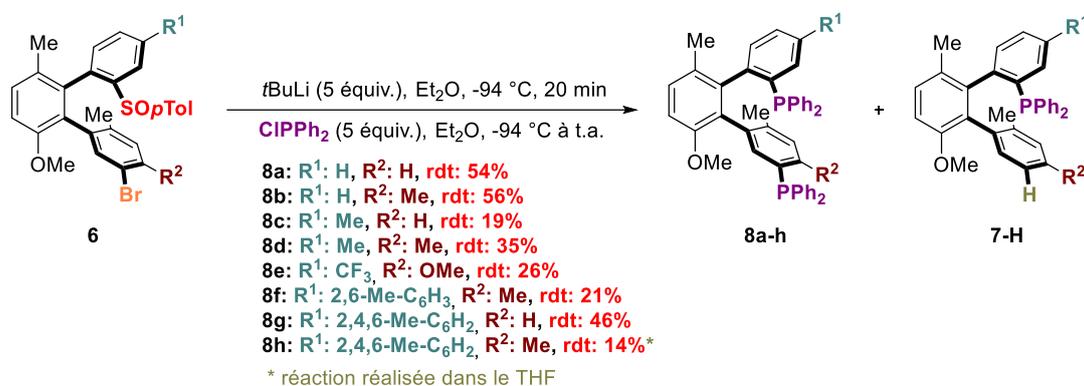


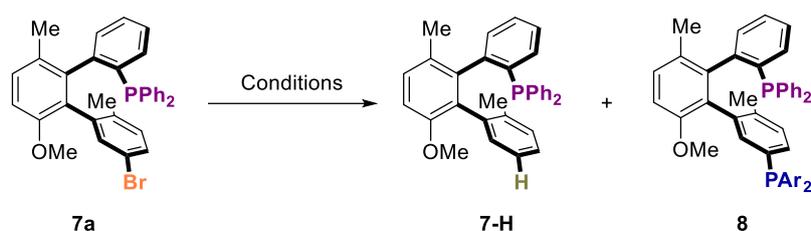
Figure 102 : Synthèse de ligands BiaXPhos par double échange sulfoxyde-lithium et brome-lithium

b. Formation de diphosphines portant des substituants aromatiques ou aliphatiques différents

Pour résoudre ce problème de réactivité, différents additifs ($MgBr_2$, KI, LiI, LiBr, TBAI...) ont été testés sur le double échange mais aucune amélioration n'a été observée. Afin de remédier à ce problème, de nombreux tests ont donc été réalisés à partir de la monophosphine **7a**. Afin d'insérer le groupement phosphine, une des réactions de phosphination catalysée au cuivre, décrite par Buchwald et citée auparavant (Figure 89), a été essayée sans succès.

En utilisant des bases lithiées plusieurs essais ont été exécutés. A partir de la monophosphine **7a**, l'addition de chlorodiphénylphosphine à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ne permet pas la formation de la diphosphine **8a** (Tableau 3, entrée 1). De plus, l'ajout d'additifs comme CuCl ne solutionne pas ce problème (Tableau 3, entrée 2). En utilisant des électrophiles plus réactifs comme les bromophosphines, le produit est formé, avec de très faibles rendements, et est difficile à purifier (Tableau 3, entrées 3 et 4). Une avancée a été accomplie lorsque les chlorophosphines ont été remplacées par des phosphinites, puisque le produit peut être obtenu avec un meilleur rendement de 26% (Tableau 3, entrée 5). Toutefois, la présence du produit **7-H**, souvent inséparable du produit **8** par chromatographie, reste majoritaire. Lorsque la température est augmentée à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, il est intéressant d'observer qu'aucun échange ne se produit en utilisant le *n*BuLi, mais qu'en présence de *t*BuLi, l'échange est complet et seule la phosphine **7-H** est formée (Tableau 3, entrées 6 et 7). En diminuant la température à $-94\text{ }^\circ\text{C}$, le produit **8i** est cependant obtenu avec un excellent rendement de 86% (Tableau 3, entrée 8). Cela met en avant l'importance de la stabilité du lithien pour permettre l'insertion de la phosphine à cette position. En outre, l'emploi de phosphanamine, comme autre électrophile, n'a pas permis l'insertion de phosphine (Tableau 3, entrée 9). Pour finir, l'ajout de DMPU comme additif n'a pas d'effet positif pour la synthèse de la diphosphine **8j** (Tableau 3, entrée 10).

Tableau 3 : Optimisation pour la synthèse des ligands BiaxPhos



| Entrée | RLi (x) | Electrophile | Solvant | T (°C) | Additif | 7:7-H:8 | Rdt ^a (%) |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|---------------|--------|---------|---------|----------------------|
| 1 | <i>t</i> BuLi (2) | ClPPh ₂ | éther/toluène | -78 | / | 0:1:0 | / |
| 2 ^b | <i>t</i> BuLi (2) | ClPAr ₂ | THF | -78 | CuCl | 0:1:0 | / |
| 3 ^c | <i>t</i> BuLi (2) | BrPAr ₂ | éther/toluène | -78 | / | 0:4:1 | 13 |
| 4 ^b | <i>t</i> BuLi (2) | BrPAr ₂ | éther/hexane | -78 | / | 0:5:1 | 11 |
| 5 ^b | <i>t</i> BuLi (2) | MeOPAr ₂ | éther | -78 | / | 0:3:1 | 26 |
| 6 ^d | <i>n</i> BuLi (2) | MeOPAr ₂ | éther | -40 | / | 1:0:0 | / |
| 7 ^d | <i>t</i> BuLi (2) | MeOPAr ₂ | éther | -40 | / | 0:1:0 | / |
| 8 ^b | <i>t</i> BuLi (2) | MeOPAr ₂ | éther | -94 | / | 0:0:1 | 86 |
| 9 ^d | <i>t</i> BuLi (2) | Et ₂ NPAr ₂ | éther | -94 | / | 0:1:0 | / |
| 10 ^d | <i>t</i> BuLi (2) | MeOPAr ₂ | éther | -78 | DMPU | 0:10:1 | 9 |

^a Rendement **8** isolé ; ^b **8i**, Ar: 4-Me-C₆H₄ ; ^c Ar: 3,5-CF₃-C₆H₃ ; ^d **8j**, Ar: 3,5-Me-4-MeO-C₆H₂

A partir des conditions optimisées (Tableau 3, entrée 8), il a donc été possible de synthétiser plusieurs ligands BiaxPhos portant des groupements phosphorés différents. Dans un premier temps, cette procédure a permis la synthèse du ligand BiaxPhos **8a** avec un rendement correct de 42% (la réaction ayant été faite à -78 °C). Par cette méthode, d'autres phosphines **8i-k**, présentant des substitutions en *mé*ta ou en *para* des unités aryliques de la phosphine, ont pu être formées avec de très bons rendements. Il est également possible d'accéder à des phosphines **8m** et **8o**, plus encombrées stériquement, avec des rendements corrects. Lorsque la réaction est réalisée à -78 °C, on peut remarquer que les rendements sont nettement inférieurs (**8l**, **8n**, **8p**, **8q** et **8r**). De plus, pour certaines phosphines comme **8l**, **8n**, **8q** et **8r**, elles n'ont pas pu être isolées pures et ont été obtenues en tant que mélange avec le produit réduit. Leur séparation par chromatographie sur gel de silice n'a pas été possible. Pour la suite, il a cependant été facile de les séparer en préparant les complexes d'iridium de ces deux espèces. Les complexes iridium-diphosphine sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

L'intérêt majeur de cette méthode est de pouvoir modifier à sa convenance les différents groupements phosphorés du ligand. Comme le montre le ligand **8s**, il est également possible d'installer différentes phosphines à la place du sulfoxyde. Enfin, il a été possible d'introduire un

nouvel élément de chiralité en insérant une phosphine *P*-stéréogénique. La phosphine **8t** présente donc, en plus des deux axes de chiralité, un centre *P*-stéréogénique (Figure 103).

Synthèse de ligands BiaxPhos en deux étapes

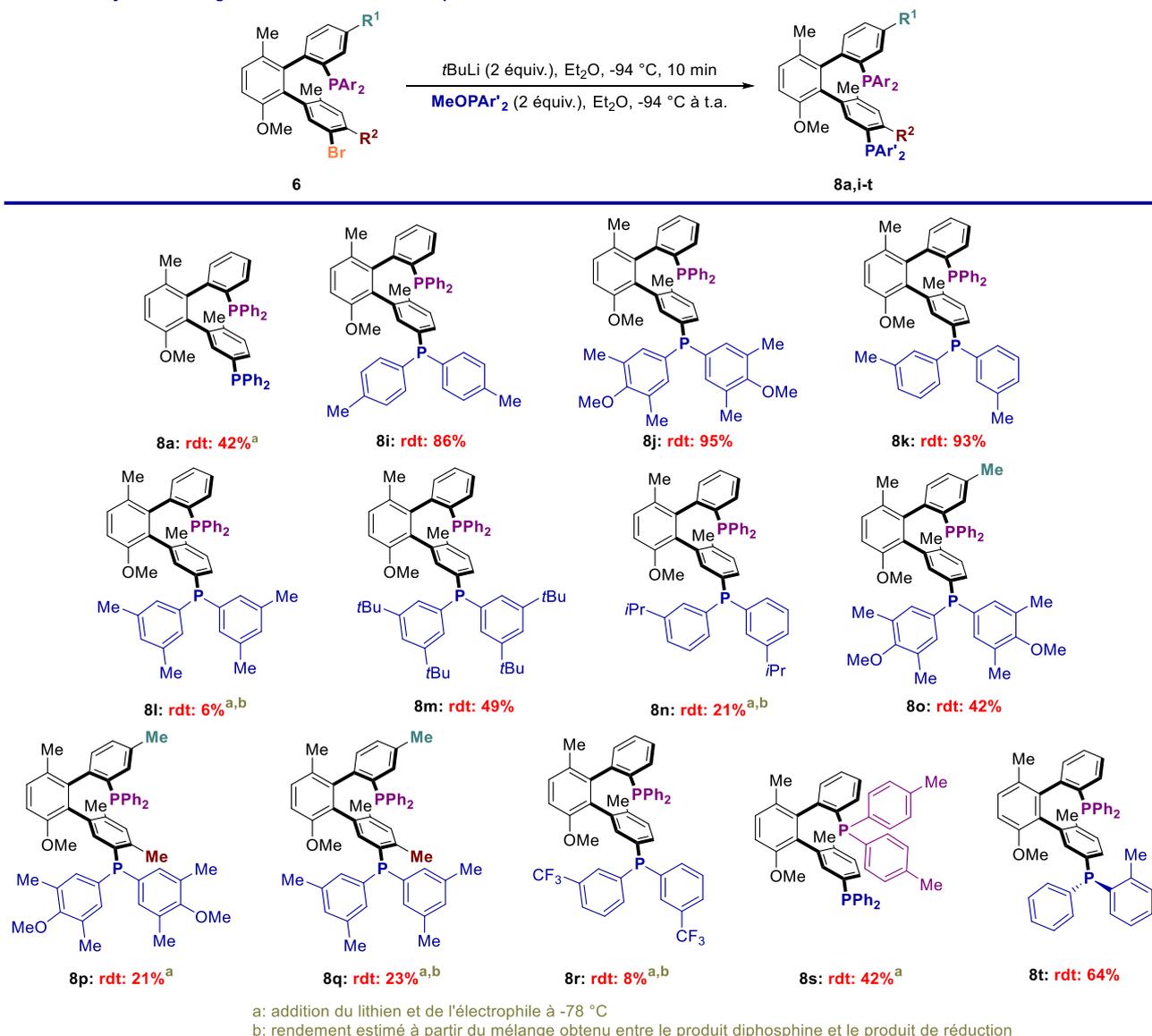


Figure 103 : Synth\u00e8se de ligands BiaxPhos en deux \u00e9tapes

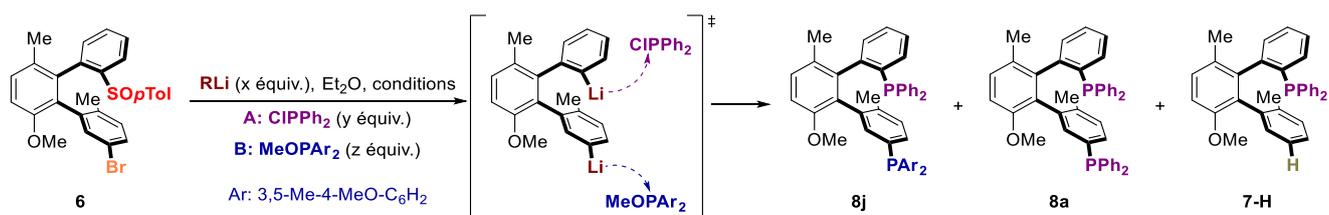
Grace \u00e0 cette proc\u00e9dure, il est donc possible de former s\u00e9quentiellement des ligands diphosphine ayant des groupements phosphor\u00e9s diff\u00e9rents, ce qui contraste avec les ligands diphosphine g\u00e9n\u00e9ralement employ\u00e9s, C_2 -sym\u00e9triques.

Cette m\u00e9thodologie pr\u00e9sente donc un fort avantage pour la synth\u00e8se asym\u00e9trique puisqu'elle permet d'affiner la structure du ligand. De cette strat\u00e9gie globale, on peut retenir que les chlorophosphines s'ins\u00e8rent facilement sur la position du sulfoxyde tandis que la fonctionnalisation du brome reste plus difficile. Pour les phosphinites, la r\u00e9activit\u00e9 est invers\u00e9e. Elles s'ins\u00e8rent facilement sur la position du brome et l\u00e9g\u00e8rement moins bien \u00e0 la place du sulfoxyde. Cette divergence de r\u00e9activit\u00e9 nous a incit\u00e9 \u00e0 exp\u00e9rimenter le double \u00e9change,

sulfoxyde-lithium et brome-lithium, avec deux sources électrophiles différentes, afin d'observer s'il était possible d'installer deux groupements phosphorés différents en une seule étape.

Quelques essais ont été exécutés mais sans jamais observer de traces du produit **8j**. Dans un premier temps, le double échange a été réalisé en présence de 5 équivalents de *t*BuLi à -94 °C. Lorsque la chlorophosphine (3 équivalents) est ajoutée en premier, puis ensuite la phosphinite (2 équivalents), seul le produit **8a** est obtenu, représentant l'insertion de la chlorophosphine aux deux positions (Tableau 4, entrée 1). Lorsque l'ordre d'addition des électrophiles est inversé, un mélange complexe est obtenu avec principalement le produit **7-H**, correspondant à l'insertion de la chlorophosphine à la place du sulfoxyde (Tableau 4, entrée 2). Lorsque la quantité de chlorophosphine est réduite à un seul équivalent, aucune trace d'insertion de la phosphinite n'est constatée (Tableau 4, entrée 3). Enfin, lorsque la synthèse optimisée du ligand est réalisée en un seul pot, c'est-à-dire : ajout de 3 équivalents de *n*BuLi puis de la chlorophosphine, suivi de l'échange brome-lithium avec deux équivalents de *t*BuLi, puis ajout de phosphinites, le produit **8j** n'est malheureusement pas obtenu. On remarque seulement un mélange de diphosphine **8a** et de monophosphine **7-H** (Tableau 4, entrée 4). Les mélanges obtenus pour ces différents essais sont généralement très complexes puisque l'utilisation de différentes sources lithiées et différents électrophiles entraînent la formation de nombreuses espèces P(III) dans des zones très proches des produits désirés en RMN du phosphore. Cela rend difficile la compréhension de ces échanges ainsi que des espèces formées. Actuellement, seulement quelques tests ont été accomplis et cette méthode nécessite d'être approfondie. Cela pourrait permettre un gain de temps important pour la synthèse de ligand BiaxPhos, ayant deux groupements phosphorés différents.

Tableau 4 : Optimisation de la synthèse de ligands BiaxPhos en une seule étape avec deux électrophiles différents



| Entrée | Conditions : RLi (x), A(y), B(z) | 8j:8a:7-H | rdt (%) |
|--------|---|-----------|-----------|
| 1 | <i>t</i> BuLi (5), 20 min, 94 °C puis addition A (3), 10 min et addition B (2) | 0:1:0 | 60 |
| 2 | <i>t</i> BuLi (5), 20 min, 94 °C puis addition B (2), 10 min et addition A (2) | 0:0:1 | / |
| 3 | <i>t</i> BuLi (5), 20 min, 94 °C puis addition A (1), 10 min et addition B (2) | 0:0:1 | traces |
| 4 | <i>n</i> BuLi (3), 5 min, 94 °C puis addition A (3), 1 h, <i>t</i> BuLi (2), 10 min, 94 °C puis addition B (2) | 0:1:2 | Non isolé |

c. Synthèse des précurseurs électrophiles

Finalement, très peu de méthodes reportent l'utilisation de phosphinites comme électrophiles lors d'échange avec des bases lithiées. Outre les méthodes intramoléculaires décrites par Beak^[297] et citées auparavant, le groupe de Storhoff a également accompli la synthèse de pyrenylphosphine à l'aide de phosphinite.^[314] Excepté cela, la majeure contribution pour ces électrophiles a été apportée par le groupe de Jugé avec les phosphinites chiraux. Afin d'accéder à ces précurseurs énantiopurs, son équipe a dû développer une stratégie impliquant l'éphédrine comme auxiliaire chiral.^[298] Cependant, peu de méthodes sont reportées pour la synthèse de phosphinites, plus simples. Une réaction de substitution nucléophile, très simple, a été décrite par Breit pour la préparation d'alcoxydiphénylphosphine. A partir de la chlorodiphénylphosphine, l'ajout d'alcool en présence de triéthylamine permet la formation des produits désirés avec de bons rendements. Toutefois, les produits de départ chlorodiarylphosphines sont onéreux et représentent une contrainte importante pour la construction d'autres méthoxyphosphines plus substituées. Afin de préparer ces précurseurs à grande échelle, nous avons essayé de développer une méthode robuste et générale. En s'inspirant des travaux d'Ogawa,^[315] nous avons développé une voie de synthèse à partir de bromoarènes commerciaux et de dichlorométhoxyphosphine. Nous avons pu relever que contrairement aux chlorophosphines, les méthoxyphosphines sont plus simples à manipuler et peuvent être purifiées par chromatographie sur alumine neutre ou basique. Depuis ce constat, il est possible d'obtenir ces précurseurs avec des rendements modestes à très bons (Figure 104).

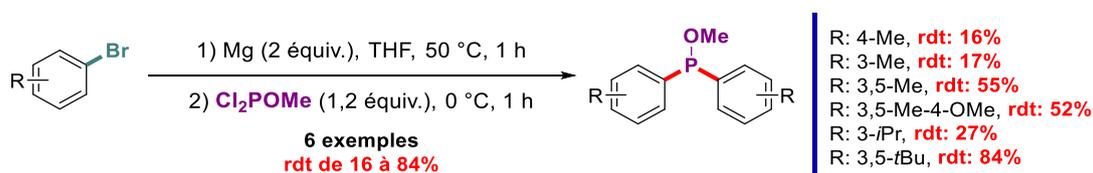


Figure 104 : Synthèse de phosphinites via la préparation d'un réactif de Grignard

En parallèle, nous avons également exploré une seconde stratégie impliquant la préparation d'un intermédiaire phosphanamine à partir de bromoarènes et du précurseur dichloro(diéthylamino)phosphine. L'usage de phosphanamines présente un intérêt majeur puisqu'elles peuvent servir d'intermédiaire commun pour préparer des chlorophosphines ou des phosphinites. Lorsque cet intermédiaire est traité par une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol, elle permet l'obtention d'une phosphinite avec un bon rendement. De plus, lorsque cette phosphanamine est traitée par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther, la chlorophosphine est obtenue (Figure 105). Ces deux types de précurseurs étant essentiels pour la préparation de ligands BiaxPhos, cette stratégie présente donc un intérêt tout particulier pour la confection de nos ligands.

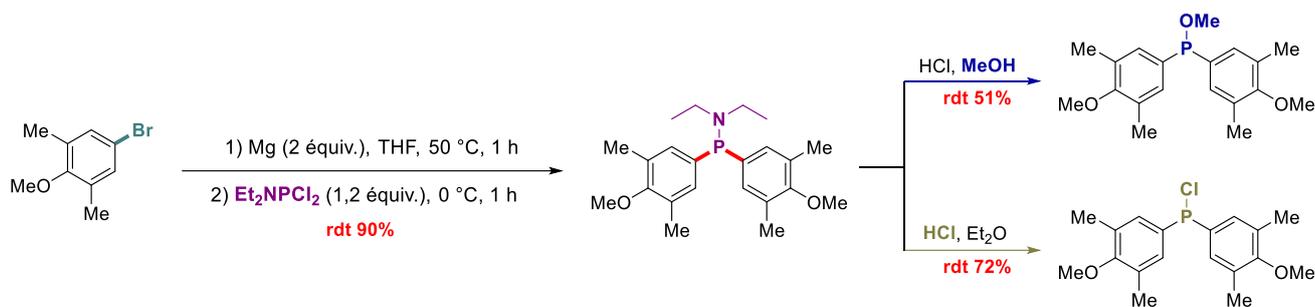


Figure 105 : Synthèse d'une phosphinite et d'une chlorophosphine à partir d'un précurseur phosphanamine

En conclusion, notre équipe a développé la synthèse de ligands diphosphines BiaxPhos avec deux axes de atropisomériques. Cette structure, extrêmement modulable, peut être obtenue à l'échelle du demi-gramme à partir d'échanges sulfoxyde-lithium et brome-lithium. Les groupements phosphorés installés sur ces ligands peuvent être différents en fonction de l'électrophile ajouté. Notre méthodologie permet d'insérer un groupement phosphoré, sur la position du sulfoxyde avec des chlorophosphines, et sur la position du brome avec des phosphinites, ce qui offre au ligand une grande flexibilité d'optimisation. Cela permet aussi d'affiner les propriétés électroniques et stériques de nos ligands en fonction des applications envisagées. Pour le moment, les diphosphines sont obtenues avec des rendements corrects mais il est encore nécessaire d'optimiser cette synthèse pour la rendre plus robuste et plus économique. De plus, nous avons également mis en place une méthodologie pour la synthèse de phosphinites, finalement très peu utilisées comme précurseurs pour la formation de liaisons C-P. Il reste désormais à évaluer le potentiel de ce nouveau squelette original BIAx en synthèse asymétrique.

Chapitre 3 : Utilisation de ligands BiaxPhos en hydrogénation asymétrique

1. Vers les premiers travaux d'hydrogénation

Afin d'accéder à des molécules chirales, une des méthodes de choix est la réduction stéréosélective de composés prochiraux. Parmi les différentes voies de réduction, l'hydrogénation de composés insaturés est une des réactions qui, depuis sa découverte à la fin du 19^{ème} siècle, a suscité le plus d'intérêt en chimie organique et dont l'engouement n'a cessé de croître (Figure 106).

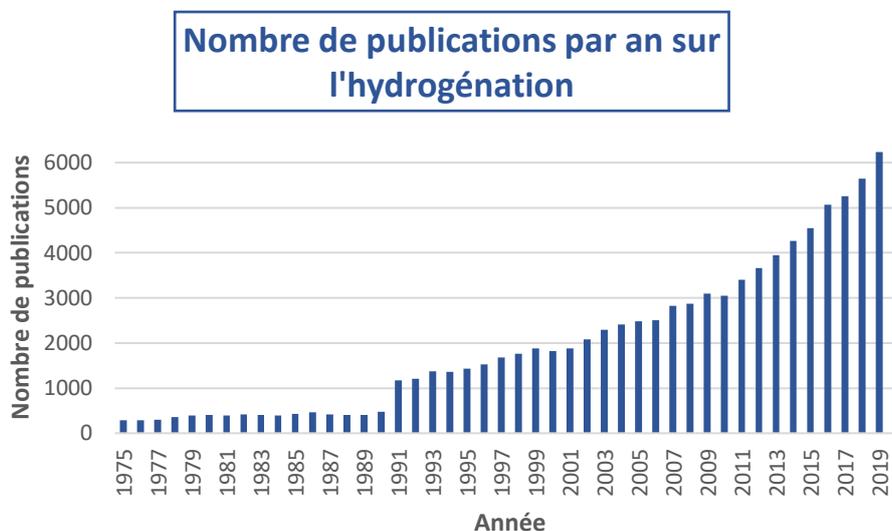


Figure 106 : Représentation du nombre de publications incluant le terme « hydrogénation » sur WebOfScience par année (Novembre 2020)

Cette méthode permet de préparer un grand nombre de composés organiques en utilisant le dihydrogène et sans générer de déchets organiques. Pour pouvoir réduire ces substrats insaturés, il est cependant nécessaire d'employer des métaux permettant l'activation du dihydrogène ou des substrats. Ce concept a été initié dès la fin du 19^{ème} siècle par Paul Sabatier, qui développa l'hydrogénation de nombreux composés insaturés par catalyse hétérogène avec des métaux, et particulièrement le nickel. De cette découverte découle également la réaction de Sabatier (aussi appelé procédé Sabatier) permettant la transformation du dioxyde de carbone en méthane et en eau par hydrogénation en présence d'un catalyseur de nickel.^[316] Ce procédé est d'ailleurs une des étapes importantes pour la production de gaz naturel de synthèse (contenant principalement du méthane) et est aussi utilisé par la NASA pour produire de l'eau potable en station spatiale.^[317] Bien que mis au point il y a plus d'un siècle, le travail de Paul Sabatier reste essentiel et cet apport a notamment été récompensé par le prix Nobel en 1912.

Par la suite, d'autres grandes découvertes en hydrogénation ont été reportées. Tout d'abord, Calvin, également lauréat du prix Nobel en 1961, reporta les premiers travaux d'hydrogénation homogène pour la réduction de quinones par catalyse au cuivre.^[318,319] Plusieurs années après, Halpern, Harrod et James décrivent pour la première fois l'hydrogénation d'oléfines en utilisant un catalyseur de ruthénium.^[320] S'en suivit ensuite le travail de Wilkinson, sur l'hydrogénation d'oléfines en présence d'un catalyseur de rhodium. Ce travail est devenu une des découvertes majeures pour l'hydrogénation asymétrique ainsi que pour la préparation de catalyseurs chiraux.^[321] L'apport de Wilkinson a également été récompensé du prix Nobel en 1973. Toutes ces

récompenses démontrent bien l'engouement et l'importance qu'a suscité l'hydrogénation et la chimie organométallique lors de ces dernières décennies.

Le catalyseur $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, communément appelé catalyseur de Wilkinson, a démontré son efficacité pour l'hydrogénation d'alcènes. Les groupes de Wilkinson et Halpern se sont intéressés en détail à ce catalyseur et ont ainsi décrit son mode d'action pour l'hydrogénation.^[322–324] Dans un premier temps, il a été observé que le catalyseur de Wilkinson **A** pouvait se dissocier aisément pour former le complexe à 14 électrons **B**. Cependant, ces deux complexes peuvent réagir avec le dihydrogène pour former le complexe **D**. Les deux voies sont possibles même s'il a été démontré que l'addition oxydante de dihydrogène était 100 000 fois plus rapide sur le complexe **B** que sur le complexe **A**. Après coordination de l'alcène pour former le complexe **E**, l'étape cinétiquement déterminante est l'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H pour former l'intermédiaire **F**. Enfin, l'élimination réductrice du complexe **F** permet la régénération de l'espèce active **B** et la libération de l'alcane (Figure 107). En plus de l'hydrogénation d'alcènes, le catalyseur de Wilkinson a également été employé pour d'autres réactions comme par exemple la décarbonylation d'aldéhydes.

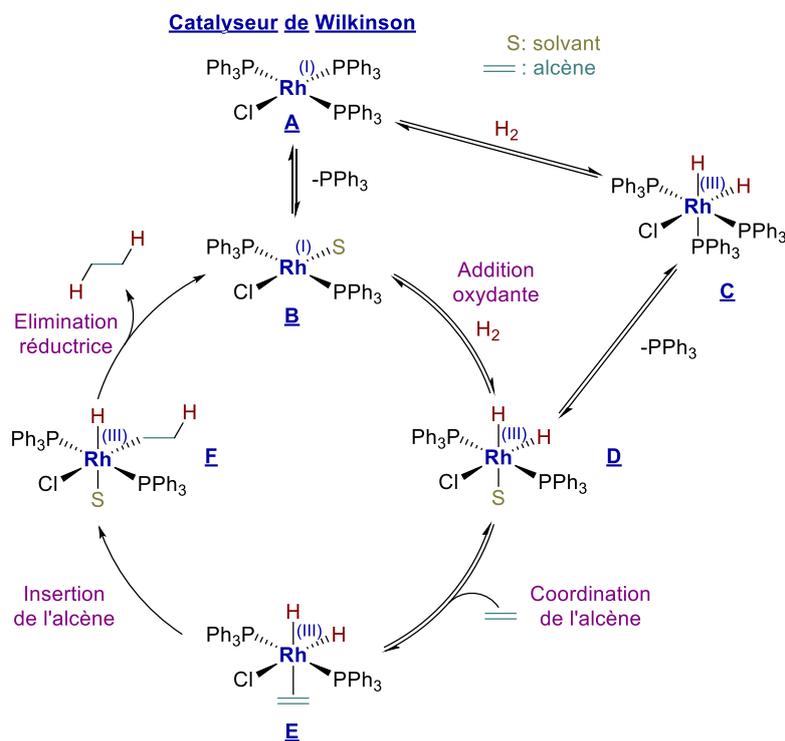


Figure 107 : Catalyseur de Wilkinson et mécanisme général pour l'hydrogénation d'alcènes

La découverte de ce catalyseur a inspiré de nombreux groupes pour le développement de catalyseurs chiraux pour l'hydrogénation, et plus généralement pour la synthèse asymétrique.

2. Hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium de dérivés d'acides aminés

2.1. Introduction sur l'hydrogénation de déshydro acides aminés tri-substitués

Inspirés par les travaux de Wilkinson, les groupes de Horner et Knowles ont développé la même année le premier exemple d'hydrogénation asymétrique en remplaçant une des phosphines du catalyseur de Wilkinson par une phosphine *P*-stéréogénique.^[99,325] Malgré des excès relativement faibles, ils ont démontré le potentiel d'hydrogénation asymétrique par catalyse au rhodium. Ce fut également une des premières pierres pour le développement de ligands chiraux. La réaction choisie par ces deux groupes fut la réduction de déshydro acides aminés, permettant donc l'accès à des acides aminés chiraux. Cette hydrogénation a été particulièrement étudiée en tant que réaction témoin afin d'évaluer le potentiel d'induction et de réactivité de différents systèmes catalytiques (Figure 108).

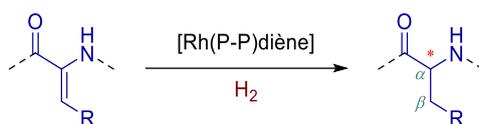


Figure 108 : Hydrogénation d' α -acides aminés tri-substitués catalysée par des complexes rhodium-diphosphine

Les motifs acides aminés sont omniprésents dans de nombreux produits pharmaceutiques et cela rehausse l'intérêt de développer des ligands efficaces en hydrogénation, puisque c'est une des méthodes les plus courantes pour obtenir ces acides aminés, naturels ou non naturels. L'exemple le plus célèbre reste évidemment la L-DOPA, produite par Monsanto et développée par Knowles, pour le traitement de la maladie de Parkinson.^[326] Toutefois, d'autres produits pharmaceutiques ont pu être synthétisés par hydrogénation asymétrique. C'est le cas du Levetiracetam, un médicament contre l'épilepsie, qui a pu être obtenu par hydrogénation asymétrique, par le groupe de Chirik en collaboration avec Merck. Le produit est obtenu à la fois par catalyse au rhodium, en présence d'un ligand diphosphine Et-DuPhos, mais surtout par catalyse au cobalt basse-valence avec une autre diphosphine, Ph-BPE.^[327] Pareillement, un des précurseurs du Ramipril, employé pour l'hypertension artérielle, a pu être synthétisé par Lv et Zhang par hydrogénation au rhodium avec une diphosphine, DuanPhos.^[328] Pour mettre en avant ces structures, on peut également citer le Remdesivir, produit par Gilead Sciences pour traiter le virus Ebola, qui a particulièrement attiré l'attention ces derniers temps pour sa potentielle activité contre le virus SARS-CoV-2. Ce dérivé, récemment préparé par le groupe de Zhang, présente un motif acide aminé et donc, sa synthèse par hydrogénation asymétrique pourrait être envisagée (Figure 109).^[329]

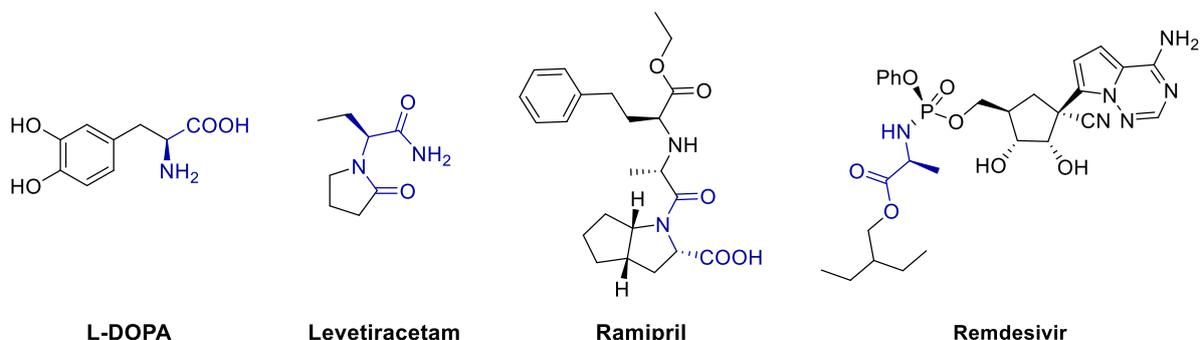


Figure 109 : Exemples de composés pharmaceutiques possédant un motif α -acide aminé et pouvant être obtenus par hydrogénation asymétrique au rhodium

Après la découverte de l'hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium, plusieurs équipes ont étudié cette réaction afin de comprendre et déterminer son mécanisme. Les groupes de Brown et Halpern ont été les principaux acteurs de l'élucidation de ce mécanisme, en présence de ligands diphosphines et avec des solvants polaires comme le méthanol.^[330–334] Le mécanisme a été décrit comme ceci : dans un premier temps, le complexe cationique **A**, qui existe également sous forme solvatée **B**, peut se coordonner de manière bidentée au substrat. Pour les phosphines C_2 -symétriques, le complexe métal-substrat peut exister sous la forme de deux diastéréoisomères **C** et **D** en équilibre. Généralement, un des deux diastéréoisomères (ici **D**) est majoritaire mais il réagit plus lentement avec l'hydrogène et n'est pas à l'origine du produit d'hydrogénation. En effet, l'addition oxydante de dihydrogène, étape limitante, va être plus rapide sur l'intermédiaire **C**, diastéréoisomère minoritaire, ce qui va entraîner la formation de l'espèce dihydro **E**. Par la suite, l'insertion migratoire va permettre de former l'intermédiaire **F**. L'élimination réductrice de ce dernier va entraîner la formation du produit désiré après dissociation de l'intermédiaire **G** et régénération de l'espèce catalytique **B** (Figure 110).

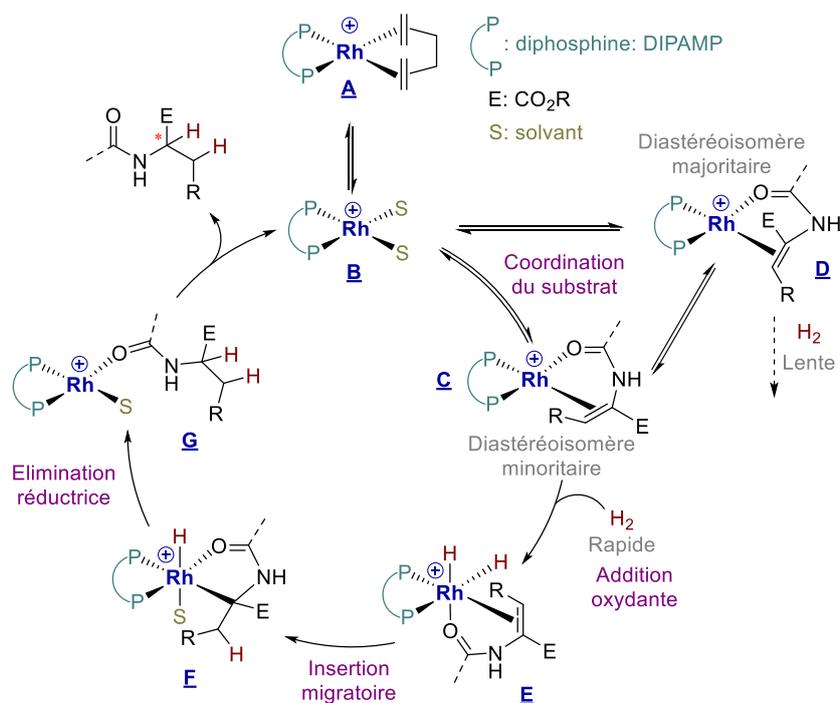


Figure 110 : Mécanisme décrit par Halpern pour l'hydrogénation de déshydro-acides aminés

Quelques années plus tard, avec l'éclosion de nouveaux ligands diphosphines, ce mécanisme a été revu par le groupe de Imamoto.^[335–337] Celui-ci est légèrement différent et a été décrit avec leur ligand BisP*, plus riche en électrons. Ici, l'intermédiaire **C** est bien formé par coordination du substrat avec le complexe solvaté **B** mais il ne réagit pas avec le dihydrogène. La différence de ce mécanisme repose sur l'addition oxydante du dihydrogène sur le complexe **B**, qui a lieu avant la coordination du substrat, pour former le complexe dihydro solvaté **D**. Celui-ci va ensuite se coordonner au substrat afin de former l'intermédiaire **E**. Enfin, comme précédemment, l'insertion migratoire suivie de l'élimination réductrice et de la décooordination va permettre la formation du dérivé d'acide aminé et la régénération de l'espèce catalytique **B** (Figure 111).

Au regard des différents travaux sur l'hydrogénation asymétrique de ces dérivés d'acides aminés, la littérature est très vaste (plus de 1500 publications sur Scifinder) et cette réaction est très souvent utilisée comme réaction test afin d'évaluer l'efficacité d'un ligand. Sur les premières décennies, les ligands diphosphine ont principalement dominé mais, plus récemment, de nouveaux ligands ont émergé tels que les phosphoramidites. Parmi toutes ces études, il est donc difficile de faire ressortir des exemples en particuliers. Pour de plus amples informations sur le sujet, de nombreuses revues traitent l'hydrogénation de déshydro-acides aminés.^[338–341]

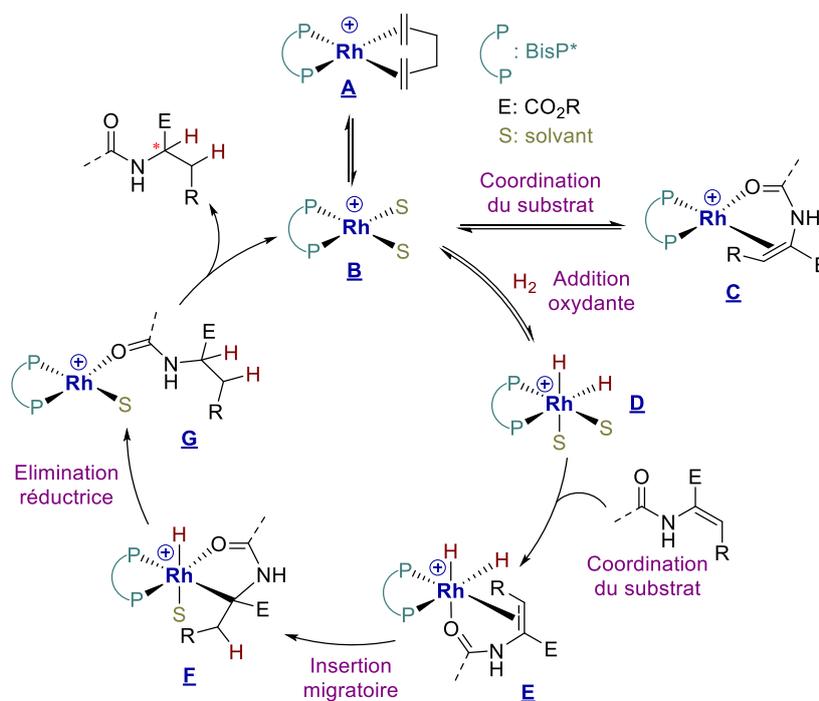


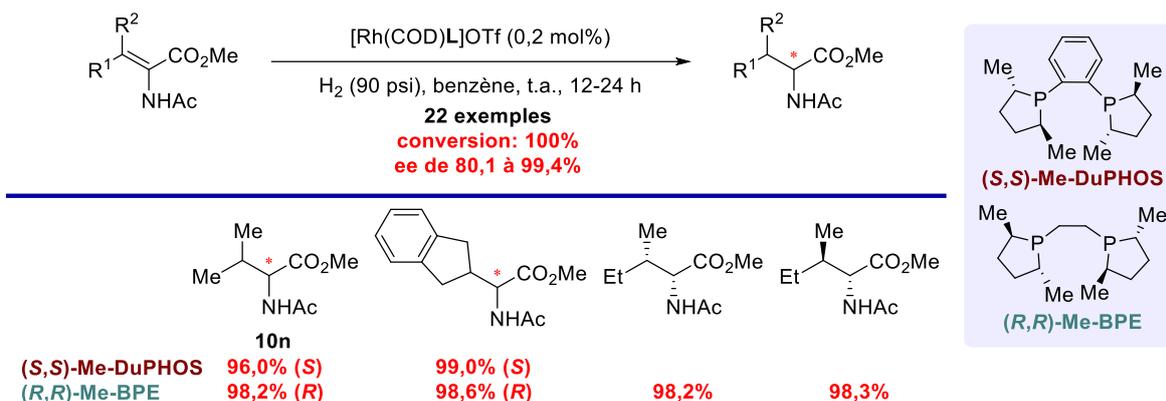
Figure 111 : Mécanisme d'hydrogénation avec des phosphines riches en électrons décrit par Imamoto

2.2. Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées tétra-substituées

Bien que l'hydrogénation d'oléfines tri-substituées ait été amplement étudiée, l'hydrogénation d'oléfines tétra-substituées, précurseurs d'acides aminés, reste très sous-développée. Pourtant, avec plusieurs acides aminés comme la valine ou l'isoleucine β -di-substitués, l'hydrogénation de dérivés tétra-substitués pourrait offrir de nombreuses opportunités pour la synthèse de composés peptidiques. Concernant la catalyse au rhodium, le champ d'application est principalement centré autour d'oléfines fonctionnalisées afin d'induire une meilleure sélectivité. La rareté de ces exemples s'explique par l'addition de nouvelles contraintes stériques, et potentiellement électroniques, rendant les complexes catalyseurs-substrats moins réactifs lors de l'hydrogénation. De plus, un autre challenge important pourrait être la création d'un nouveau centre asymétrique en position β .

Le premier succès pour l'hydrogénation d'oléfines tétra-substituées a été obtenu par le groupe de Burk en 1995. Son équipe réalise cette hydrogénation catalysée au rhodium avec d'excellentes puretés énantiomériques et en utilisant comme ligand, soit le Me-BPE pour obtenir le produit (*R*), ou soit le Me-DuPHOS pour générer le produit (*S*). Il est aussi remarquable de noter que cette réaction est compatible avec des dérivés tétra-substitués portant la même substitution en β , mais aussi avec des dérivés ayant une substitution différente, générant ainsi deux nouveaux centres de chiralités avec des puretés optiques excellentes. Cette méthodologie a également démontré que l'hydrogénation permettait d'obtenir deux énantiomères avec d'excellentes énantiosélectivités en fonction des configurations du ligand et de l'oléfine de départ (*E* ou *Z*). A partir de cette méthode, il serait possible d'accéder au produit souhaité avec la configuration voulue pour chacun des centres stéréogènes présents (Figure 112).^[342]

1995, Burk


 Figure 112 : Synthèse de α -acides aminés β -di-substitués par catalyse au rhodium

Comparé aux autres acides aminés tétra-substitués, le dérivé de la valine **10n** a été reporté par la suite dans de nombreuses publications d'hydrogénation asymétrique au rhodium. Néanmoins, le nombre de travaux généralisés sur la réduction de dérivés tétra-substitués est beaucoup moins conséquent.

Dans des conditions similaires, le groupe de Turner parvint aussi à réaliser la réduction de ces dérivés portant deux centres prochiraux, à partir du ligand Et-DuPHOS et avec des puretés optiques excellentes. Après déprotection du groupement acétyle et saponification en milieu acide, son équipe a pu réaliser la synthèse stéréodivergente des 4 produits potentiellement générés. En combinant une enzyme oxydante (L ou D) et le borazane, la stéréoinversion en position α a pu être réalisée (Figure 113).^[343]

2004, Turner

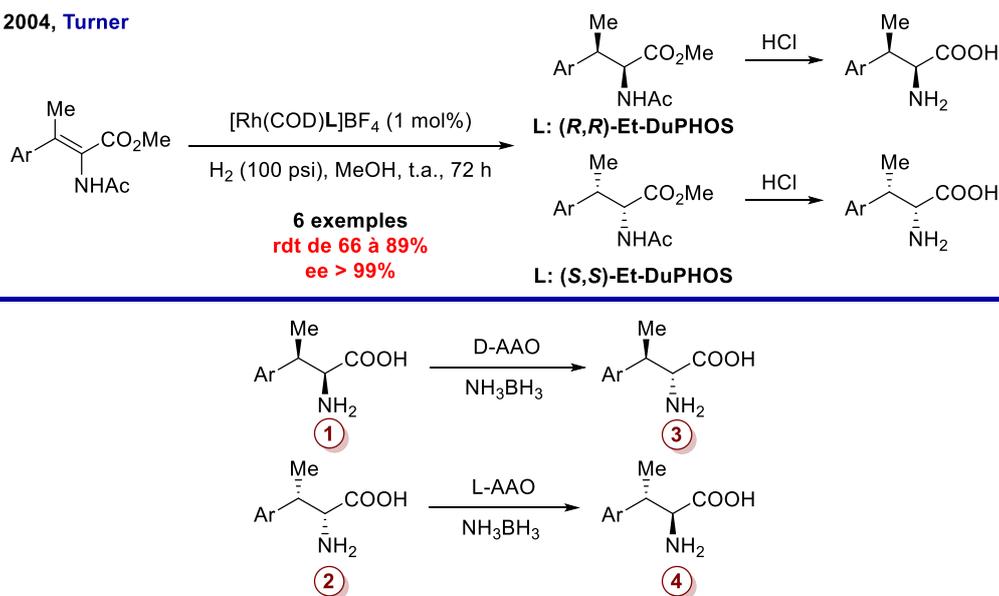


Figure 113 : Synthèse stéréodivergente d'acides aminés tétra-substitués

Un autre exemple d'hydrogénation d'oléfines tétra-substituées portant un motif trifluorométhyl en β a été décrit par le groupe de Benhaim. Afin d'obtenir de très bons excès énantiomériques, deux ligands diphosphine différents ont été nécessaires en fonction de la nature du substituant R en position β . L'usage du ligand trichickenfootphos permet l'obtention de ces acides aminés

trifluorométhylés avec d'excellentes puretés optiques. Néanmoins, ce ligand est beaucoup moins efficace lorsque le groupement en β est aromatique. L'emploi de la diphosphine Ph-BPE permet de résoudre cette limitation et d'obtenir les produits désirés avec de très bons excès énantiomériques (Figure 114).^[344] Cela met également en avant le fait que l'hydrogénation de ces déshydro acides aminés est fortement dépendante du substrat et qu'il est nécessaire parfois de réoptimiser le système catalytique.

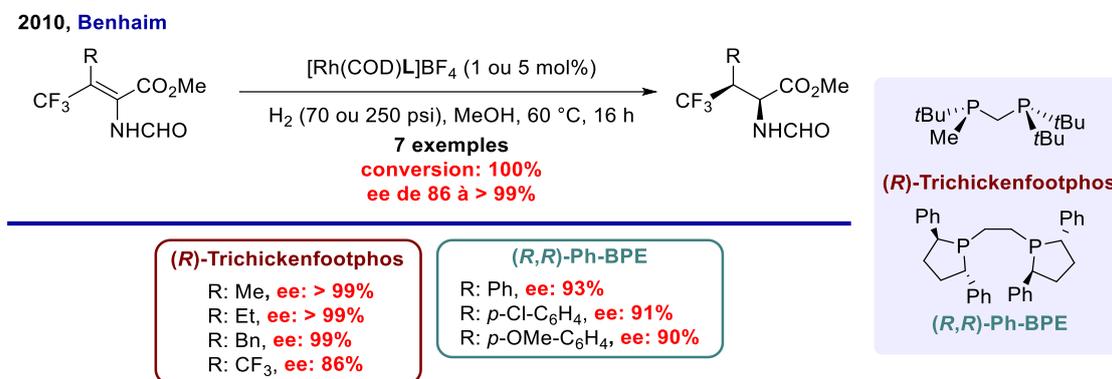
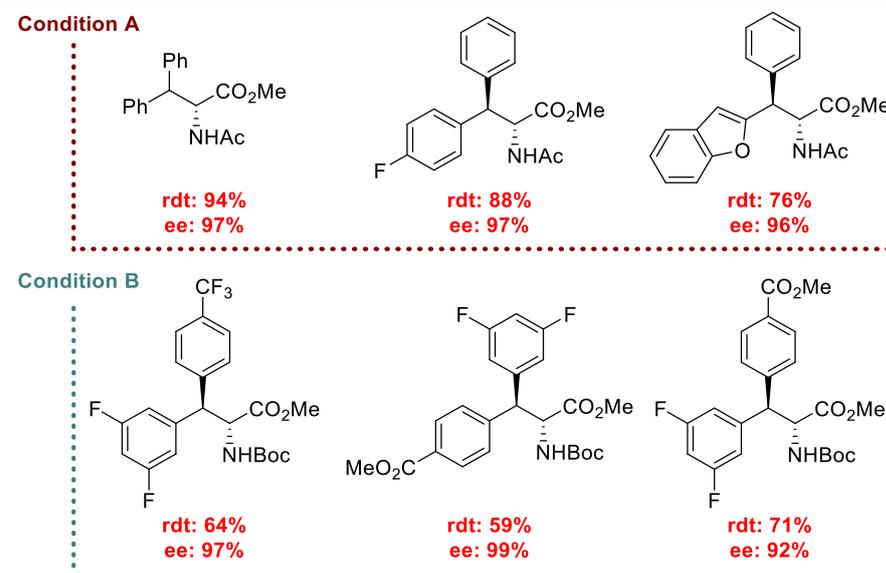
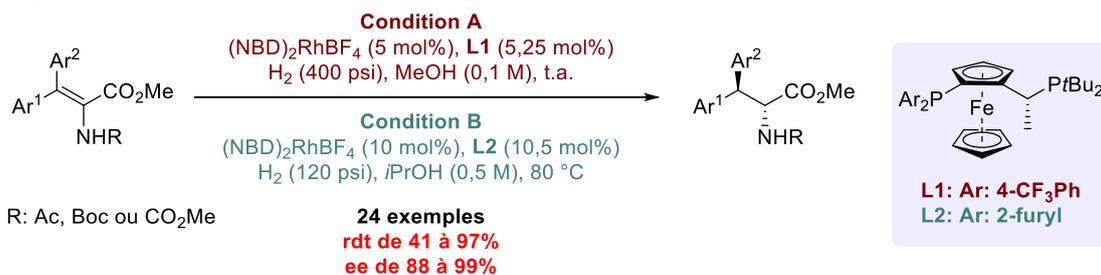


Figure 114 : Hydrogénation d'oléfines tétra-substituées portant un motif CF₃

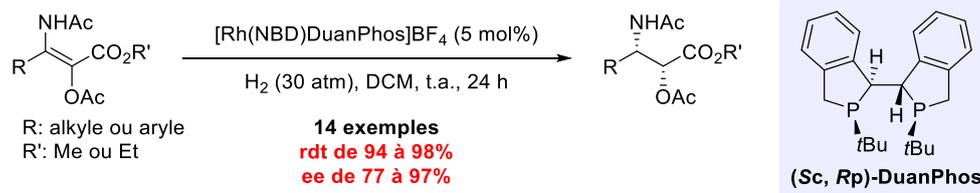
Enfin, un travail remarquable a été accompli par Merck pour l'hydrogénation d'acides aminés tétra-substitués portant des groupements aryliques. C'est à ce jour le seul exemple d'hydrogénation asymétrique permettant la synthèse hautement énantiosélective de β -diarylalanines, avec des groupements aromatiques non symétriques. En fonction de la configuration de l'oléfine (E ou Z), la stéréochimie en position β sera différente. Afin de procéder à cette réaction, des conditions réactionnelles différentes, en fonction du groupement protecteur de l'amine (Ac ou Boc), ont été mises au point avec deux ligands dérivés de la Josiphos. Cette méthodologie tolère aussi certains groupements hétéroaromatiques tels que les indoles ou les pyridines (Figure 115).^[345]

2015, Molinaro, Scott & Shevlin


 Figure 115 : Synthèse de β -diarylalanines par hydrogénation au rhodium

Outre les α -acides aminés, le groupe de Zhang et Lv a également reporté un exemple d'hydrogénation asymétrique au rhodium pour la synthèse de dérivés β -acides aminés. En employant un ligand diphosphine riche en électrons, son équipe parvint à réaliser l'hydrogénation de α -acetoxy β -enamido esters avec d'excellentes puretés optiques. Une diminution de cette pureté fut seulement observée lors de la substitution des groupements acétyles par des groupements benzoyles (Figure 116).^[346] C'est à ce jour le seul exemple reporté pour la préparation par hydrogénation de β -acides aminés tétra-substitués. De plus, ce groupe a également réalisé l'hydrogénation d'alcoxy énamides tétra-substitués.^[347]

2014, Lv & Zhang


 Figure 116 : Synthèse de β -acides aminés par hydrogénation avec un complexe rhodium-DuanPhos

Afin d'évaluer le potentiel de nos ligands diphosphine BiaxPhos, notre équipe s'est donc tournée dans un premier temps vers l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés. En fonction des premiers résultats, l'objectif à plus long terme de notre groupe était de cibler des substrats plus difficiles à hydrogéner, c'est-à-dire les oléfines tétra-substituées.

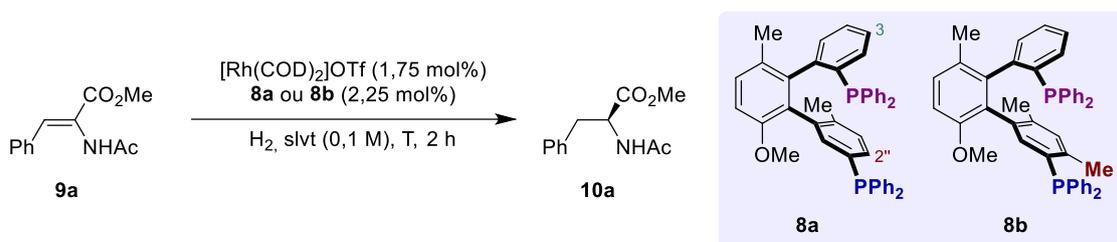
2.3. Résultats et discussion

Ce travail a été initié durant la thèse du Dr Quentin Dherbassy pour l'hydrogénation de dérivés tri-substitués. Une partie de ce travail a également été réalisée en collaboration avec le Dr Racha Abed Ali Abdine, post-doctorante au laboratoire.

a. Hydrogénation d'oléfines tri-substituées

Afin de déterminer le potentiel de nos ligands BiaxPhos, notre groupe a commencé par réaliser l'hydrogénation catalysée au rhodium de dérivés d'acides aminés tri-substitués, en utilisant **9a** en tant que substrat test pour l'optimisation.

Les premiers tests pour l'hydrogénation ont été rapidement concluants pour la formation du produit **10a**. Sous pression atmosphérique d'hydrogène, dans le DCM, il a été possible de réduire totalement le substrat en deux heures avec une charge catalytique inférieure à 2 mol% et une pureté optique de 90% (Tableau 5, entrée 1). D'autres solvants ont ensuite été étudiés, et tandis que le DMSO ne donne aucune conversion (Tableau 5, entrée 3), l'emploi d'éthanol permet d'améliorer l'énantiosélectivité jusqu'à 96% (Tableau 5, entrée 2). Cette énantiosélectivité a pu également être augmentée jusqu'à 99% en changeant le ligand **8b** pour le ligand **8a** (Tableau 5, entrée 4). Nous avons également observé que l'augmentation de la température (ici à 50 °C) n'affecte que très peu l'énantiosélectivité (Tableau 5, entrée 5). Enfin, la pression d'hydrogène est importante pour obtenir une bonne pureté énantiomérique puisque l'augmentation de la pression jusqu'à 16 bars a conduit à une diminution de l'énantiosélectivité (Tableau 5, entrée 6). Enfin, de nombreux tests d'optimisation sur la manière de préparer et d'ajouter le catalyseur ont été réalisés. Lorsque le catalyseur est préparé et isolé sous la forme d'un complexe [Rh(COD)**8a**]OTf, l'hydrogénation a lieu mais, curieusement, avec un excès énantiomérique plus faible (Tableau 5, entrée 7). Par ailleurs la pureté du substrat s'est avérée critique pour la reproductibilité de cette réaction. Généralement, une recristallisation du substrat dans l'acétone permet de pallier ce problème.

Tableau 5 : Optimisation des conditions d'hydrogénation de **9a** par catalyse au rhodium

| Entrée | Ligand | H_2 (bar) | solvant | T (°C) | Conv (%) | ee (%) |
|----------------|-----------|--------------------|---------|--------|----------|--------|
| 1 | 8b | 1 | DCM | t.a. | > 99 | 90 |
| 2 | 8b | 1 | EtOH | t.a. | > 99 | 96 |
| 3 | 8b | 1 | DMSO | t.a. | 0 | / |
| 4 | 8a | 1 | EtOH | t.a. | > 99 | 99 |
| 5 | 8a | 1 | EtOH | 50 | > 99 | 98,5 |
| 6 | 8a | 16 | EtOH | t.a. | > 99 | 89 |
| 7 ^a | 8a | 1 | EtOH | t.a. | > 99 | 95 |

^a Complexe préparé *in situ*, $[\text{Rh}(\text{COD})\mathbf{8a}]\text{OTf}$ (1,75 mol%)

Après ces premiers résultats très encourageants nous avons étudié l'hydrogénation d'autres dérivés d'acides aminés tri-substitués. En réalisant l'hydrogénation d'un autre dérivé, le produit **10b** est obtenu avec une excellente conversion mais un excès énantiomérique plus faible de 93%. Après ce résultat, nous avons réalisé une réoptimisation de notre système catalytique en se focalisant sur la structure du ligand. En commençant par modifier le squelette BiaxPhos, aucun progrès n'a été atteint lorsque des groupements méthyles ou aryles sont ajoutés en position 3 et 2'' (**8b**, **8c** et **8g**). Ensuite, nous nous sommes intéressés aux groupements phosphines de notre ligand. Nous avons été satisfaits de constater que l'usage d'un groupement phosphine très encombré sur la partie basse de notre ligand (**8m**) permettait d'augmenter l'excès énantiomérique à 98%. Pour la partie haute, l'usage d'une phosphine **8s** plus riche en électron entraîne une diminution de la pureté optique. Enfin, nous avons voulu tester notre ligand **8t**, portant un centre *P*-stéréogénique supplémentaire et il s'est avéré que l'induction asymétrique était identique au ligand BiaxPhos simple **8a**. Dans le cas d'un éventuel effet match/mismatch, il serait intéressant de préparer le ligand ayant la configuration opposée sur l'atome de phosphore. Actuellement, notre meilleur ligand est donc le ligand **8m** (Figure 117). D'autres ligands sont encore en cours d'évaluation, notamment en faisant varier les substituants de la phosphine sur la partie haute, pour savoir si l'amélioration de ces résultats est encore possible.

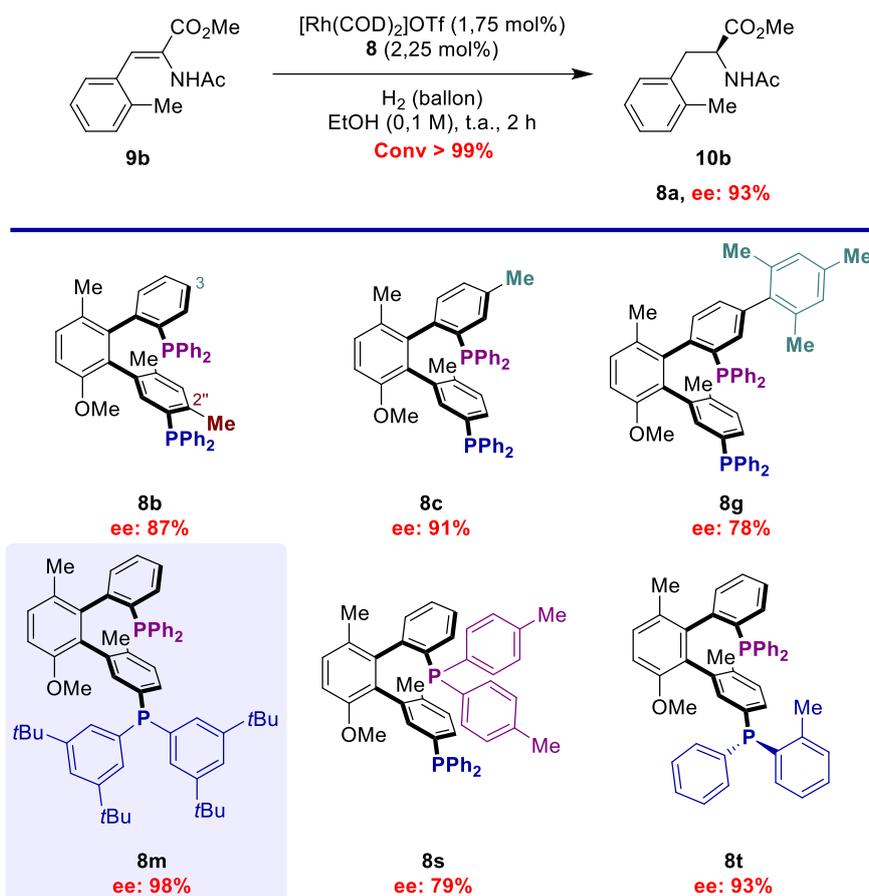


Figure 117 : Optimisation du ligand pour la formation de l'acide aminé **10b** par hydrogénation

Durant l'optimisation de notre ligand, nous avons également exploré d'autres dérivés d'acides aminés avec notre ligand de base BiaxPhos **8a** ainsi qu'avec notre meilleur ligand **8m**, dans les conditions standards. Pour les dérivés classiques d'acides aminés avec des substitutions diverses sur la position aryle, les acides aminés sont obtenus généralement avec de très bons excès énantiomériques. On peut notamment observer que le ligand **8m** surpasse le ligand **8a** pour certains substrats comme le 1-naphthyle (91 contre 71%) **10e** ou le *para*- CF_3 -phényle (99 contre 95%) **10h**. D'autres acides aminés classiques sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques comme le 2-naphthyle **10d**, l'acide carboxylique libre **10f** ou le *para*-MeO-phényle **10g**. L'hydrogénation du dérivé disubstitué **10c** a lieu également avec une bonne induction chirale de 95% dans le DCM. Lorsque le groupement phényle est remplacé par un groupement hétéroaromatique comme un thiophène, le produit **10i** est obtenu avec un bon excès énantiomérique de 91% alors que l'usage d'un indole, protégé par un groupement Boc, entraîne une diminution de l'excès énantiomérique du produit **10j** à 79%. D'autres substrats ont eu également moins de succès comme l'hydrogénation du diène conduisant au produit **10k** avec une chimiosélectivité totale, mais avec un excès énantiomérique modeste de 61%. L'énamide cyclique, permettant de former une tétraline chirale **10l**, a aussi été formée avec un excès énantiomérique décevant de seulement 51%. Enfin, les substrats substitués par des pyrroles et pyridines n'ont pas pu être convertis à cause d'un probable empoisonnement du catalyseur par coordination avec l'hétéroatome. Pour terminer, d'autres types de substrats ont été testés comme une hydrazone ainsi que l'acide ou l'ester phénylcinnamique mais aucune conversion n'a été observée que ce soit à température ambiante ou à 50 °C (Figure 118).

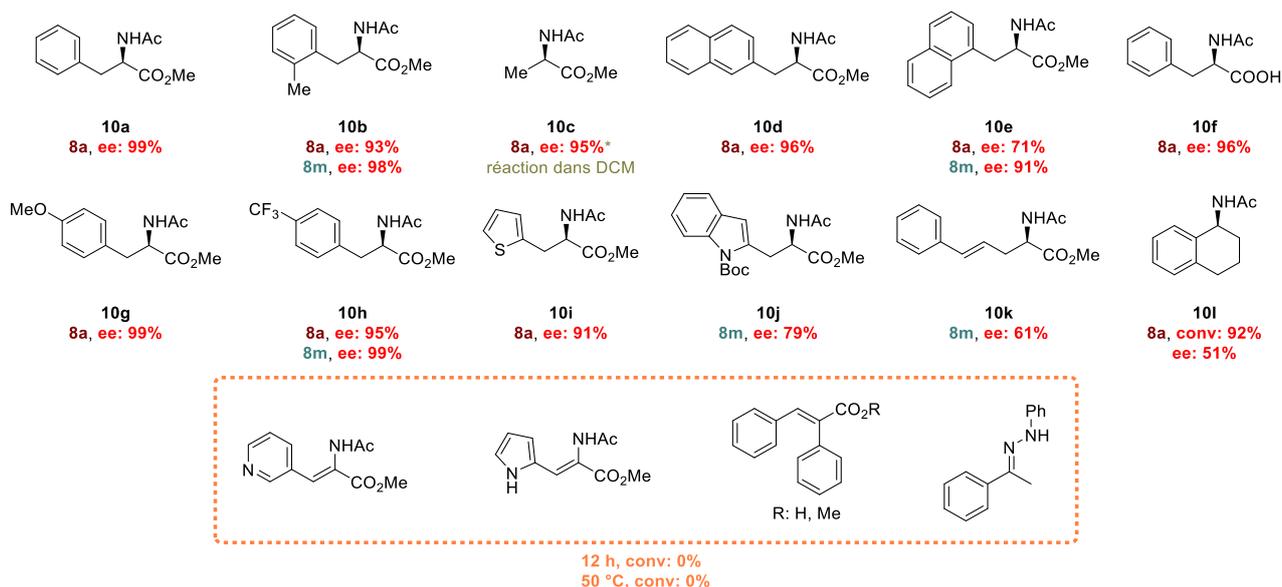


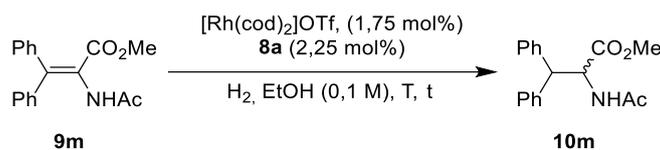
Figure 118 : Acides aminés obtenus par hydrogénation asymétrique au rhodium avec le ligand **8a** ou **8m**

Pour le moment, l'objectif est encore d'étendre la gamme d'acides aminés et d'explorer d'autres substrats classiques avec notre meilleur ligand **8m**. Ce travail est en cours au sein du laboratoire.

b. Hydrogénation d'oléfines tétra-substituées

Après avoir obtenu des résultats très prometteurs pour l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés tri-substitués, nous avons souhaité nous pencher sur les dérivés tétra-substitués, beaucoup moins explorés.

Inspirés par les récents travaux de Merck, nous avons dans un premier temps essayé de réduire le dérivé **9m** β -diarylalanine. En utilisant les conditions optimisées précédemment, il n'a pas été possible d'obtenir le produit désiré **10m** (Tableau 6, entrée 1). En augmentant à la fois la température ainsi que la charge catalytique, il a été possible d'obtenir le produit désiré mais sous la forme racémique (Tableau 6, entrées 2 et 3). Malheureusement, l'augmentation de la pression d'hydrogène n'a également pas permis d'induire de l'énantioselectivité pour cette hydrogénation (Tableau 6, entrée 4). Au travers de ces différents essais, la formation du produit **10m** nécessite des conditions plus drastiques afin d'obtenir une bonne conversion. De même, avec notre ligand BiaxPhos **8a**, il n'a pas été possible d'induire de la chiralité.

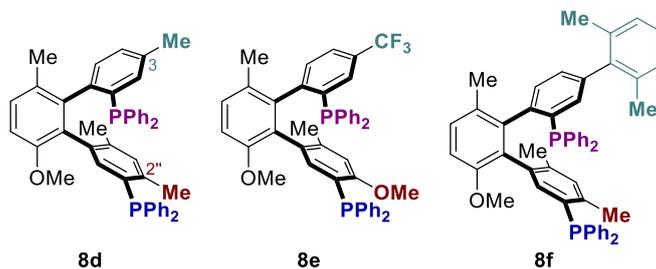
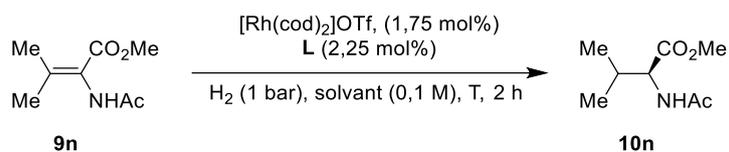
Tableau 6 : Optimisation pour la formation de la β -diarylalanine **10m**

| Entrée | H ₂ (bar) | T (°C) | t (h) | Conv (%) | ee (%) |
|----------------|----------------------|--------|-------|----------|--------|
| 1 | 1 | t.a. | 24 | 0 | / |
| 2 | 1 | 50 | 20 | 30 | 0 |
| 3 ^a | 1 | 50 | 20 | 50 | 0 |
| 4 | 16 | t.a. | 20 | 50 | 0 |

^a 5,5 mol% de catalyseur [Rh(COD)**8a**]OTf

Dans le même temps, nous avons également essayé d'hydrogéner un autre substrat **9n**, présentant deux substituants méthyle en position β , en utilisant nos ligands. Contrairement aux résultats précédents, l'hydrogénation procède avec conversion complète en utilisant les conditions standards. Néanmoins, l'induction chirale reste décevante avec seulement 36% (Tableau 7, entrée 1). Lorsque le solvant est remplacé par le dichlorométhane, la conversion observée est seulement de 15% après vingt heures (Tableau 7, entrée 2). Nous avons ensuite essayé d'optimiser cette hydrogénation en faisant varier la température. Lorsque la réaction a lieu à 50 °C, les résultats sont similaires, avec un excès énantiomérique légèrement inférieur (Tableau 7, entrée 3). Toutefois, lorsque la réaction se déroule à 0 °C, le substrat est converti entièrement en deux heures et la pureté optique est augmentée à 54% (Tableau 7, entrée 4). Malgré cela, l'excès énantiomérique reste décevant et nous avons voulu voir s'il était possible de l'augmenter en faisant varier le squelette de notre ligand BiaxPhos, respectivement aux positions 3 et aux positions 2''. L'addition de deux méthyles à ces positions ne permet pas d'obtenir un meilleur excès et, étonnamment, l'énantiomère inverse est obtenu (Tableau 7, entrée 5). L'ajout d'un groupement MeO en position 2'' et CF₃ en position 3 au niveau du ligand **8e** n'a pas d'effets positifs pour cette hydrogénation et la réaction est légèrement plus lente (Tableau 7, entrée 6). Enfin, l'ajout d'un groupement aryle en position 3 permet d'obtenir un excès de 44% (Tableau 7, entrée 7). On peut observer que pour des conditions similaires ce ligand **8f** donne de meilleurs excès que le ligand **8a**. Il serait donc intéressant de réaliser cette réaction à 0 °C, pour voir s'il est possible d'augmenter l'excès énantiomérique. De plus, l'optimisation précédente a démontré qu'un groupement méthyle en position 2'' avait un effet négatif sur l'induction chirale. En combinant ces deux paramètres, il pourrait être possible de réaliser l'hydrogénation de ce dérivé tétra-substitué avec une meilleure pureté optique.

Tableau 7 : Optimisation pour la synthèse d'un dérivé de la valine



| Entrée | Ligand | solvant | T (°C) | Conv (%) | ee (%) |
|----------------|-----------|---------|--------|----------|--------|
| 1 | 8a | EtOH | t.a. | > 99 | 36 |
| 2 ^a | 8a | DCM | t.a. | 15 | / |
| 3 | 8a | EtOH | 50 | > 99 | 32 |
| 4 | 8a | EtOH | 0 | > 99 | 54 |
| 5 | 8d | EtOH | t.a. | > 99 | -26 |
| 6 | 8e | EtOH | t.a. | 64 | 10 |
| 7 | 8f | EtOH | t.a. | > 99 | 44 |

^a Réaction pendant 20 h

A l'époque où nous avons travaillé sur l'hydrogénation de dérivés tétra-substitués, nous n'avions pas encore développé la méthode chimiosélective permettant d'insérer deux groupements phosphines différents. Désormais, il serait intéressant de tester ces nouveaux ligands afin d'augmenter l'induction asymétrique. Il serait également intéressant d'évaluer l'importance du contre-anion, avec notamment l'ion BF_4 , qui a été très employé pour l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés.

En conclusion de cette partie, sur l'hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium de dérivés d'acides aminés, notre ligand BiaxPhos a démontré un excellent potentiel d'inducteur de chiralité pour des dérivés tri-substitués avec de nombreux exemples ayant plus de 90% d'excès énantiomérique. Actuellement, ce travail est toujours en cours de développement au sein du laboratoire pour compléter la gamme de produits chiraux obtenus.

Concernant l'hydrogénation des dérivés tétra-substitués, qui représente un réel défi, les résultats sont légèrement décevants au vu du défi présenté. En effet, aucune induction chirale n'est observée pour la formation de la β -diarylalanine **10m**. Concernant l'hydrogénation conduisant au dérivé de la valine **10n**, notre système catalytique a montré une très bonne activité mais une

énantiosélectivité relativement modeste de 54% à 0 °C, avec notre ligand de base BiaxPhos **8a**. Comme explicité auparavant, il serait utile de tester d'autres ligands afin d'optimiser encore l'hydrogénation de ce substrat. Concernant ces acides aminés tétra-substitués, il serait aussi intéressant de réaliser l'hydrogénation de substrats non symétriques ayant deux substitutions différentes en position β .

Dans une optique de valorisation de nos ligands, nous avons également essayé de trouver une nouvelle alternative pour mettre en avant le potentiel de ces ligands BiaxPhos. Après plusieurs recherches et essais sur différentes familles de substrats, nous nous sommes orientés sur l'hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium.

3. Hydrogénation asymétrique d'imines catalysée à l'iridium

3.1. Introduction

Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, l'hydrogénation asymétrique est devenue une des méthodologies les plus exploitées pour la préparation de composés énantiopurs et permet d'accéder à des composés chiraux en employant généralement comme seul réactif le dihydrogène. D'autres méthodes de réduction par transfert d'hydrogène ont également été mises au point mais ne seront pas abordées par la suite.

A travers les nombreux produits naturels, pharmaceutiques ou agrochimiques, les amines chirales, cycliques et acycliques sont des motifs que l'on retrouve très fréquemment. C'est par exemple le cas de la nicotine, issue de la plante de tabac, de la tamsulosine, un médicament pour lutter contre l'hypertrophie bénigne de la prostate, ou bien encore de la sertraline, un antidépresseur (Figure 119).

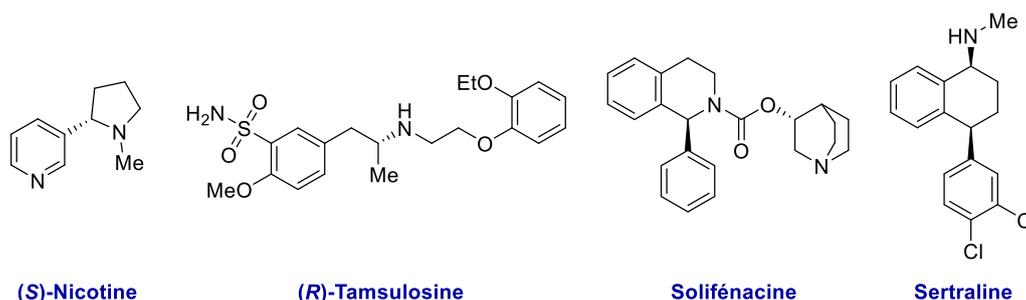


Figure 119 : Exemples de composés naturels ou industriels possédant un motif aminé chiral

L'hydrogénation asymétrique d'imines prochirales est une des voies privilégiées et plus attrayantes pour former des amines énantiopures. La richesse de cette réaction s'exprime notamment par la diversité des catalyseurs employés que ce soit au niveau du métal ou du type de ligands. Certains métaux sont évidemment plus adaptés à certains types d'imines. On peut diviser ces imines en deux catégories bien distinctes : les imines non-activées, portant généralement des groupements alkyles et aryles sur l'azote, et les imines activées, où l'azote de l'imine est lié à un hétéroatome. En fonction du type d'imines, certains métaux de transitions vont être favorisés. Par exemple, l'emploi de rhodium, palladium ou ruthénium a été grandement plébiscité pour l'hydrogénation d'imines activées alors que l'iridium s'est imposé comme le métal de choix pour l'hydrogénation asymétrique d'imines non-activées. Dans le cas de l'iridium, la

présence généralement d'un autre site de coordination basique inhibe l'activité du catalyseur. Certains exemples reportent également l'utilisation d'autres métaux tels que le cobalt, le fer, le nickel ou encore le titane.

Afin de réduire ces imines stéréosélectivement, un large éventail de ligands a été développé, allant dans un premier temps des ligands diphosphine, à désormais, les ligands PHOX (phosphinooxazoline), qui ont été majoritairement priorisés ces dernières années. Bien évidemment d'autres familles de ligands, comme les diamines ou les phosphoramidites, ont démontré leur potentiel pour cette réaction (Figure 120).

L'hydrogénation asymétrique d'imines a généré de nombreuses recherches et le développement de ligands pour cette réaction est conséquent. Notre choix pour la réduction d'imines s'étant porté sur l'usage de l'iridium, seuls les exemples employant ce métal seront présentés dans cette partie, en combinaison avec les ligands diphosphine majoritairement. Une dernière partie sera consacrée à certains exemples importants reportés en hydrogénation asymétrique d'imines avec des ligands PHOX. Pour de plus amples informations, de nombreuses revues exhaustives détaillent l'hydrogénation d'imines et de dérivés azotés avec des ligands autres que des diphosphines et des métaux différents de l'iridium.^[340,348,349]

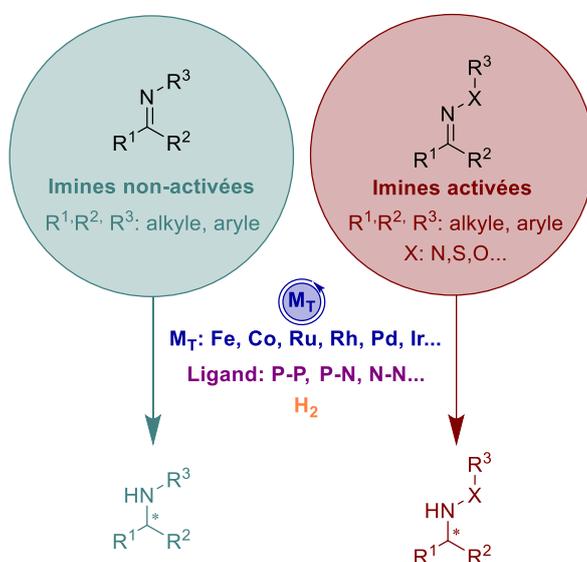


Figure 120 : Représentation générale pour l'hydrogénation d'imines activées ou non-activées par catalyse avec des métaux de transitions

3.2. Hydrogénation d'imines acycliques catalysée à l'iridium avec des ligands diphosphine

a. Le métolachlore, origine des premiers engouements pour l'hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium

Au début des années 1990, les exemples d'hydrogénation asymétrique d'imines sont très rares et sont principalement réalisés en présence de rhodium.^[350] Néanmoins, un cas important va permettre de promouvoir et d'étendre l'usage d'iridium comme alternative : la synthèse asymétrique du (*S*)-métolachlore. Ce principe actif, commercialisé depuis 1976 sous le nom Dual[®], est un des herbicides les plus vendus, sous sa forme racémique dans un premier temps, puis

désormais, on le trouve sous sa forme diastéréopure, (*S*)-métolachlore. En effet, le métolachlore possède un axe atropisomérique C-N en plus d'un centre stéréogène. Ici, seul l'énantiomère (*S*) est actif par rapport à l'énantiomère (*R*) alors que les deux atropoisomères de l'énantiomère (*S*) possède la même activité biologique. C'est pour cela qu'à l'époque, la synthèse asymétrique du (*S*)-métolachlore s'est imposée comme essentiel pour son développeur, Ciba-Geigy, aujourd'hui connu sous le nom de Novartis (Figure 121).

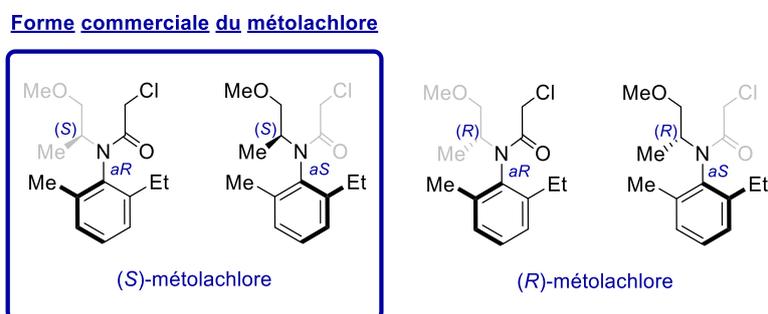


Figure 121 : Représentation des différents stéréoisomères du métolachlore

Au démarrage de ce projet, plusieurs voies de synthèse ont été envisagées telles que l'hydrogénation asymétrique d'énamide par catalyse au rhodium ou bien encore par substitution nucléophile.

L'autre voie potentiellement imaginée par Ciba-Geigy à cette époque fût l'hydrogénation asymétrique du précurseur imine par catalyse à l'iridium. Inspiré par les travaux de Crabtree,^[351] ils développèrent donc le premier exemple d'hydrogénation asymétrique d'imines catalysée à l'iridium, en présence de ligands chiraux diphosphine. Pour augmenter le TON et éviter la désactivation du catalyseur, il a été nécessaire d'ajouter un iodure (TBAI) comme additif. Le précurseur a notamment pu être réduit, en utilisant une faible charge catalytique de 0,01 mol%, avec un excès énantiomérique correct de 62% (Figure 122).^[352]

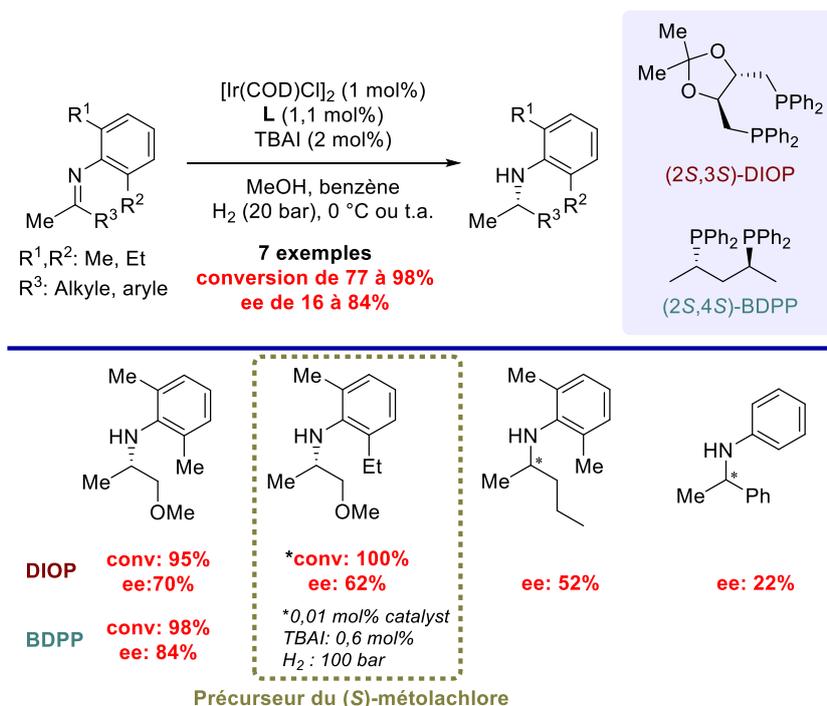


Figure 122 : Premier exemple d'hydrogénation asymétrique d'imines par catalyse à l'iridium

Cependant, une optimisation fut nécessaire pour accomplir cette hydrogénation avec une meilleure activité catalytique ainsi que de meilleurs excès énantiomériques. Une des grandes avancées fut l'usage des ligands Josiphos, découverts par Togni^[70] pour cette réaction. En employant un ligand Xyliphos, le précurseur du métolachlore a pu être obtenu avec un meilleur excès énantiomérique de 79%, sous pression de 25 bars d'hydrogène et à température ambiante. De plus, la combinaison d'acide acétique et d'iodure a permis une forte augmentation de l'activité catalytique comparée à l'usage séparé de ces deux additifs. Toutefois, il a été également possible d'augmenter considérablement l'activité catalytique en appliquant une plus haute pression d'hydrogène (80 bar) et en chauffant la réaction à 50 °C, pour obtenir le produit avec un léger déclin au niveau de la pureté optique (76%) mais avec un excellent TOF (167 000 h⁻¹) (Figure 123).^[73,353]

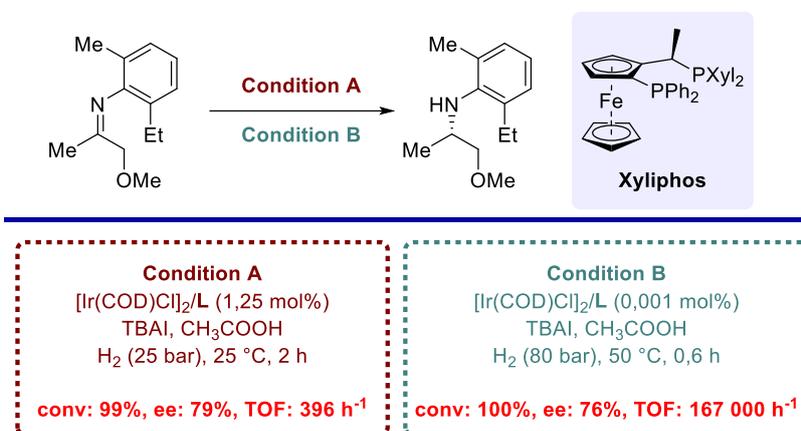


Figure 123 : Optimisation pour l'hydrogénation du précurseur du (S)-métolachlore en présence d'un ligand Xyliphos

A la suite de cette optimisation, le procédé a été mis en échelle, et plus de 10 000 tonnes de (S)-métolachlore ont été produites chaque année au début du 21^{ème} siècle. A cette époque, cela représentait le plus large procédé catalytique et énantiosélectif industrialisé.

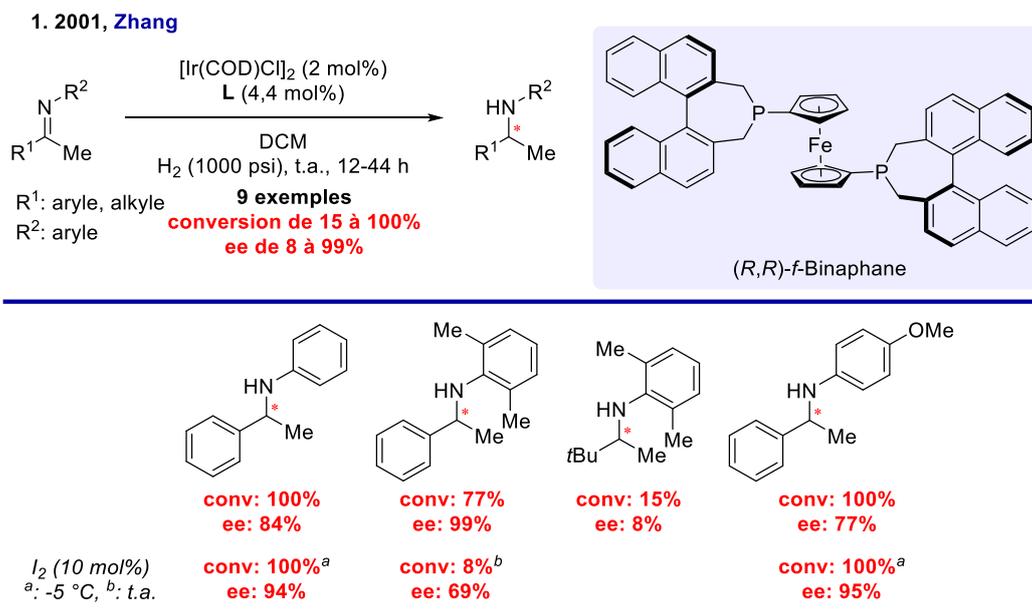
b. Développement de complexes iridium-diphosphine et rôle des additifs

i. Ajout d'additifs pour la formation de complexes d'iridium

A la suite de ces premières découvertes, d'autres groupes se sont donc intéressés à l'hydrogénation asymétrique d'imines. En 2001, le groupe de Zhang reporte l'hydrogénation d'imines en élaborant un ligand diphosphine *f*-Binaphane. Ce ligand, fortement électrodonneur et caractérisé par un large angle de morsure qui lui permet de se coordonner facilement au substrat, combine un squelette ferrocène et deux groupements binaphthyles. Avec une pression d'hydrogène élevée, il est possible d'obtenir les amines désirées avec de bons excès énantiomériques. Certaines de ces amines peuvent être formées avec d'excellentes puretés optiques (jusqu'à 99%) tandis que les imines portant deux groupements alkyles sont réduites difficilement, avec un excès énantiomérique très faible. Excepté pour le cas d'une imine encombrée, les puretés optiques ont pu être augmentées en ajoutant du diiode et en diminuant la température de réaction à -5 °C (Figure 124.1).

Les auteurs ont émis l'hypothèse que le mécanisme en présence de diiode devait différer de celui sans additif et ont décrit un possible mécanisme par sphère interne en présence de I₂. Dans un premier temps, le complexe iridium-diphosphine (**I**) est oxydé en présence de diiode pour former l'intermédiaire diiodoiridium **B**. Ce dernier se coordine à une molécule de dihydrogène pour obtenir l'intermédiaire **C**. Après élimination d'acide iodhydrique, l'espèce catalytiquement active monohydro **D** est formée, puis se coordine avec l'imine pour obtenir l'espèce **E**, en équilibre avec l'intermédiaire **F**. Après insertion migratoire, l'intermédiaire **G** est formé, puis après décooordination, l'amine chirale est libérée et l'espèce active **D** est régénérée (Figure 124.2).^[354]

Juste après cette découverte, le groupe de Zhang a réalisé l'amination réductrice énantiosélective à partir de la cétone et de l'amine correspondante. En utilisant le même système catalytique et en ajoutant l'isopropoxyde de titane, afin de réaliser la condensation, les amines chirales sont obtenues avec de très bons excès énantiomériques, et cela permet de s'affranchir de l'étape d'isolation de l'imine.^[355]



2. Mécanisme proposé

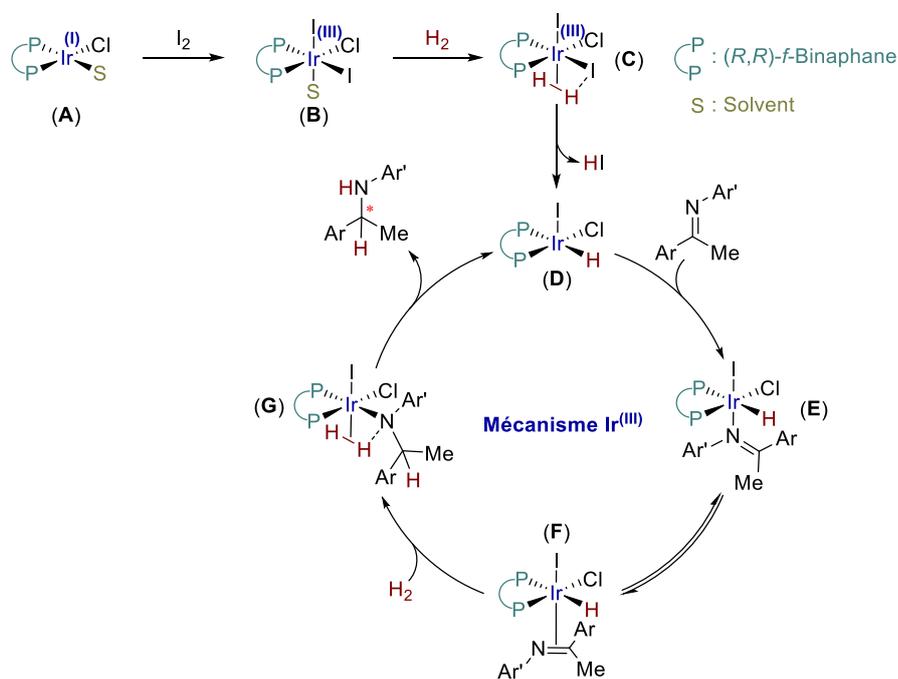


Figure 124 : Hydrogénation d'imines avec le ligand *f*-Binaphane et mécanisme proposé

Contrairement aux résultats précédemment reportés, ici l'addition de diiode permet également d'augmenter l'énantiosélectivité. En effet plusieurs travaux, dont notamment ceux de Ciba-Geigy, préconise l'usage de diiode afin d'augmenter l'activité du catalyseur. Pour mieux comprendre le rôle des ions iodure, plusieurs études ont montré qu'il permettait d'éviter la formation d'une espèce bimétallique inactive, décrit précédemment par Crabtree (Figure 125.1).^[356] Dès 1990, le groupe d'Osborn isole plusieurs espèces bimétalliques doublement pontées par des atomes d'iode. Ces espèces en présence de différents ligands diphosphine, tel que DIOP, BINAP ou BDPP, ont démontré une excellente activité pour l'hydrogénation énantiosélective d'imines malgré des excès énantiomériques modestes (Figure 125.2).^[357,358] Afin d'approfondir l'étude portant sur l'hydrogénation du précurseur du (*S*)-métolachlore et déterminer l'espèce catalytiquement active,

Dorta et ses collaborateurs ont synthétisé différents complexes iridium-Xyliphos. La synthèse d'un complexe diiridium triiodo ponté, possiblement formé lors du procédé du (*S*)-métolachlore, a démontré une activité catalytique vraiment très proche des conditions standards (TOF : 2083 h⁻¹ contre 2778 h⁻¹), impliquant l'usage de TBAI et AcOH. De plus, l'excès énantiomérique est quasiment identique (79 contre 80%) (Figure 125.3).^[359]

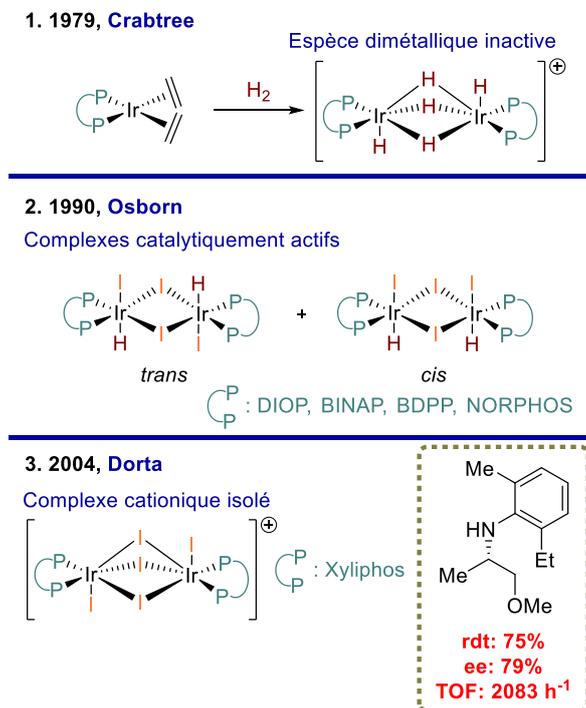


Figure 125 : Représentation de 1. Complexe dimétallique décrit par Crabtree, 2. Complexes actifs diiodopontés isolés par Osborn et 3. Complexe bimétallique iridium-Xyliphos triplement ponté pour la réduction du précurseur du (*S*)-métolachlore

L'isolation de complexes d'iridium pontés par des atomes d'iode a permis de mettre en lumière l'apport évident d'iodure comme additif. Afin de montrer l'importance et comparer la réactivité des halogénures en tant qu'additifs, les groupes de Mashima et Genêt ont conjointement étudié l'hydrogénation d'imines cycliques et de quinolines à partir de complexes d'iridium. Comme pour l'hydrogénation du dérivé du (*S*)-métolachlore, ils ont synthétisé des complexes monohalogénés iridium-BINAP en présence d'acide acétique. Après isolation de complexes monochloro- monobromo- ou monoiodo carboxylate iridium, ces derniers ont été testés pour l'hydrogénation d'imines cycliques. De plus, d'autres complexes bimétalliques triplement halopontés ont été obtenus afin d'étudier l'influence de la nature de l'atome l'halogène. Les auteurs ont pu donc observer que, pour ces complexes, la pureté optique était similaire et dépendante du substrat, mais que l'activité catalytique était beaucoup plus élevée lorsque l'halogène employé est un iode, puis décroît avec les autres halogènes (I > Br > Cl). Aussi, à titre de comparaison, le complexe bimétallique iodoponté s'est montré nettement plus réactif que l'espèce iodocarboxylate iridium. Pour ces différentes amines obtenues, l'excès énantiomérique est généralement très bon avec ces complexes et dépend principalement de la taille de cycle de l'imine (Figure 126).^[360]

2006, Genêt & Mashima

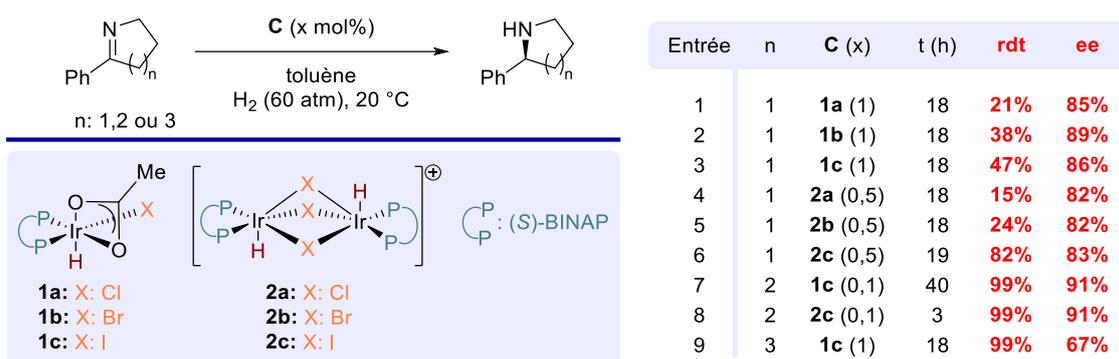


Figure 126 : Hydrogénation d'imines cycliques avec des complexes d'iridium-diphosphine halogénés

ii. Hydrogénation d'imines avec des complexes iridium-diphosphine sans ajout d'additifs

L'usage d'iodure a donc un rôle essentiel pour lutter contre la désactivation des catalyseurs et éviter la formation de complexes inactifs en hydrogénation, comme ceux décrit par Crabtree. Pour l'hydrogénation asymétrique d'imines, le groupe de Dervisi a réussi à caractériser et isoler ces complexes métalliques, responsable de la diminution de l'activité catalytique. De plus, en étudiant l'influence de la pression d'hydrogène pour la réduction d'imine, son équipe a également observé que plus la pression était importante et plus le système catalytique était inefficace. Cette observation peut être expliquée par le fait que la coordination de l'imine au catalyseur empêche la formation de ces espèces inactives et que, lorsque la pression d'hydrogène augmente ou que la concentration d'imine diminue, cela entraîne la formation de ces espèces bi- ou trimétallique et donc une diminution de l'activité catalytique. Outre ces observations, à l'aide d'un ligand diphosphine ddppm, son équipe a pu réaliser l'hydrogénation asymétrique d'imines catalysée à l'iridium à pression atmosphérique de dihydrogène et avec de bonnes sélectivités (Figure 127).^[361]

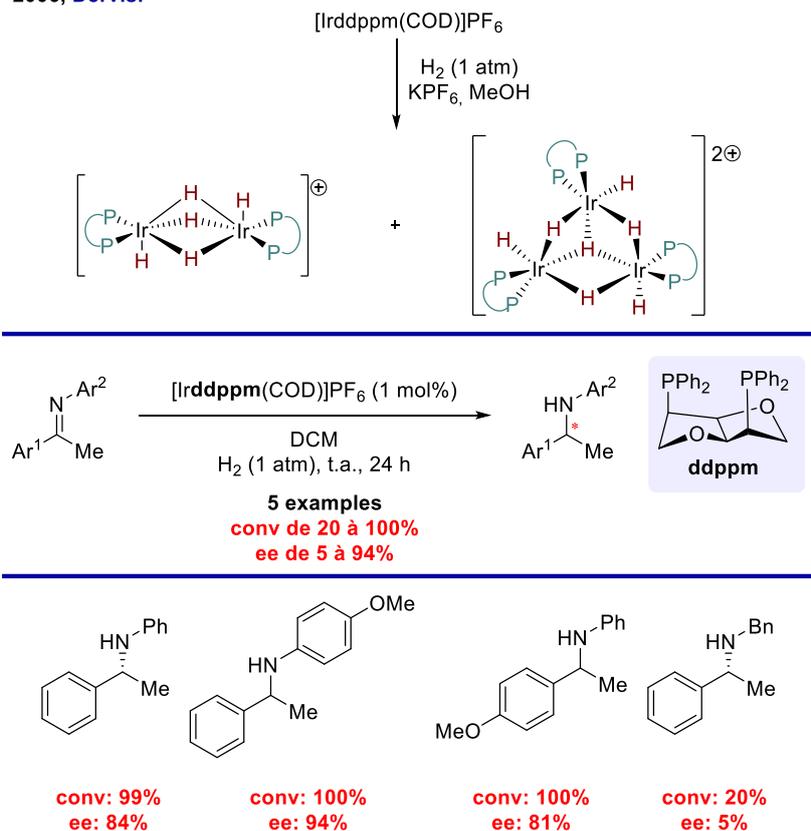
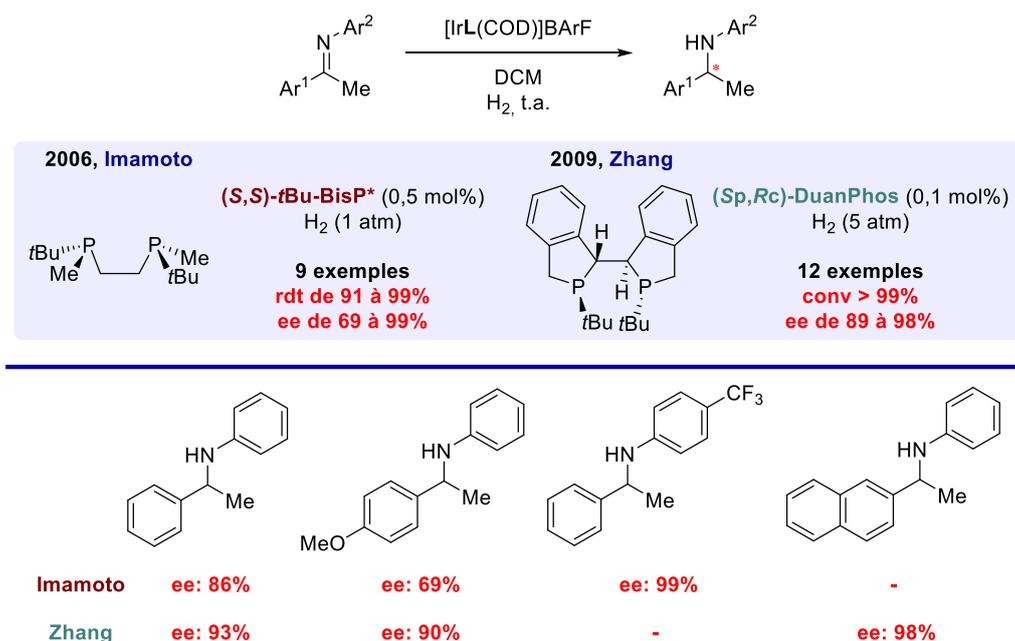
2006, **Dervisi**

Figure 127 : Isolation d'hydrure d'iridium et hydrogénation d'imines catalysée par un système iridium-ddppm

Bien que le rôle d'iodures comme additifs soit indéniable pour augmenter l'activité catalytique des complexes d'iridium, d'autres systèmes plus robustes ont pu être décrits pour réduire des imines avec de très bonnes énantiosélectivités et une charge catalytique assez faible, sans avoir recours à ces additifs. C'est le cas des complexes développés par les groupes d'Imamoto et Zhang portant des diphosphines *P*-stéréogéniques riches en électrons.

Contrairement aux exemples cités auparavant, les complexes employés possèdent le contre-anion BARF. Ces dernières années, l'usage de cet anion s'est fortement amplifié en hydrogénation où il est devenu un des premiers choix, mais aussi en catalyse asymétrique. Cet anion BARF, très peu coordinant, permet d'augmenter la réactivité des complexes d'iridium en étant plus éloigné du centre métallique.

Dans un premier temps, le groupe d'Imamoto est parvenu à réduire des imines avec de très bonnes énantiosélectivités par hydrogénation catalysée à l'iridium, avec son ligand *t*Bu-BisP* et à pression atmosphérique de dihydrogène. Toutefois, on peut noter qu'aucune conversion n'a pu être observée pour des alkyle, alkyle imines.^[362] Pareillement, le groupe de Zhang a décrit l'hydrogénation d'imines en présence d'un catalyseur iridium-DuanPhos avec une très faible charge catalytique de 0,1 mol% mais une pression de dihydrogène légèrement supérieure (5 atm). Toutefois les imines sont réduites avec d'excellentes puretés énantiomériques (Figure 128).^[363]


 Figure 128 : Hydrogénation asymétrique d'imines avec des diphosphines *P*-stéréogéniques

De surcroît, l'équipe de Zhang, en collaboration avec Merck, a réalisé un autre travail remarquable en hydrogénation avec la réduction d'imines N-H non protégées. A partir d'un complexe *f*-Binaphane-iridium, il a été possible de réduire un large panel de chlorures d'iminium avec de très bonnes énantiosélectivités. En général, les solvants coordinants sont à éviter en hydrogénation à l'iridium car ils se sont avérés souvent inefficaces (désactivation du catalyseur). Ici, le méthanol a été ajouté pour éviter les problèmes de solubilité du substrat, sans affecter l'activité catalytique. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir former directement une amine libre, évitant ainsi les étapes de protection et déprotection. Si cela est nécessaire, l'amine libre formée peut être aisément post-fonctionnalisée (Figure 129).^[364]

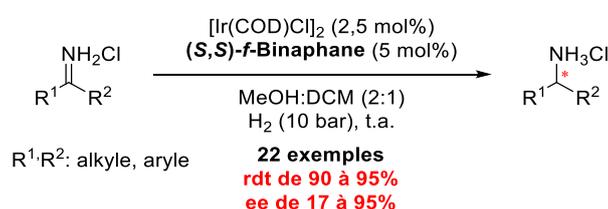
 2009, **Gosselin & Zhang**


Figure 129 : Hydrogénation énantiosélective d'imines N-H

Ce ligand *f*-Binaphane a donc connu beaucoup de succès et son usage a été également reporté par AstraZeneca pour l'hydrogénation asymétrique d'imines portant un motif furane. Ce motif possède l'avantage d'être facilement transformable en acide carboxylique, par oxydation, et cela permet donc de synthétiser astucieusement des dérivés d'acides aminés. Par cette méthode, les produits sont obtenus avec des bons excès énantiomériques (Figure 130).^[365]

2019, Johansson & Mazuela

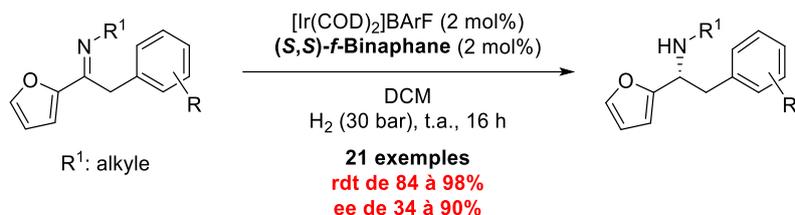


Figure 130 : Hydrogénation asymétrique d'imines portant un motif furane

Enfin, un exemple original a été reporté par l'équipe de He et Hou pour la synthèse de diarylméthylamines, intermédiaires intéressants pour la formation de composés pharmaceutiques comme le lévocétirizine. A l'aide d'un ligand *f*-SpiroPhos, ils parviennent à réduire sélectivement des diaryles imines. De plus, la réduction de *N*-alkylimines est également un challenge important et peu d'exemples sont décrits dans la littérature. Malgré ces différents obstacles, de nombreux diarylméthanimes ont pu être réduits, à une pression de 30 atm, avec des puretés optiques et des rendements excellents (Figure 131).^[366]

2016, He & Hou

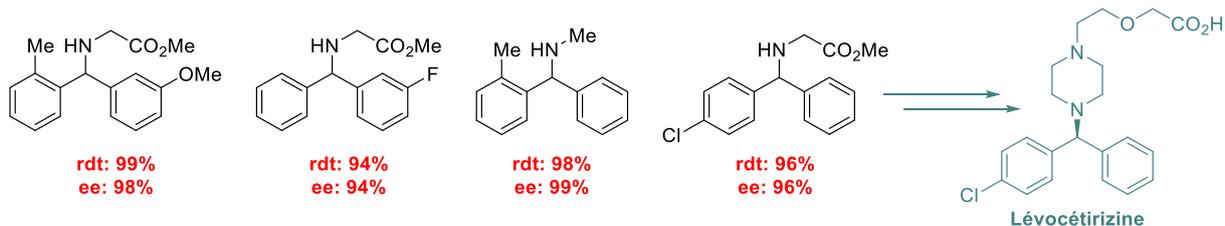
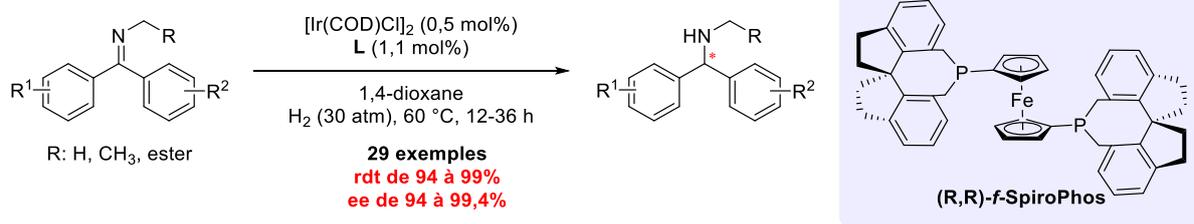


Figure 131 : Hydrogénation asymétrique de diarylméthanimes

3.3. Hydrogénation de liaisons C=N hétérocycliques

Outre les imines, de nombreux hétérocycles possèdent des liaisons C=N pouvant être réduites par hydrogénation. Avec de nombreux composés hétérocycliques chiraux présents dans des produits pharmaceutiques ou agrochimiques, il a été nécessaire de développer des systèmes catalytiques efficaces pour la réduction d'hétérocycles. Ici seront présentés quelques grands exemples d'hydrogénation asymétrique de liaisons C=N hétérocycliques catalysée par des complexes iridium-diphosphine.

a. Indoléine

Etant un produit commercial et facilement accessible, la 2,3,3-triméthylindoléine a été un des premiers hétérocycles à être hydrogéné par catalyse à l'iridium. De nombreux systèmes ont été reportés et pour la majorité, l'ajout d'additifs permet d'obtenir une meilleure conversion. Le

groupe d'Achiwa s'est particulièrement intéressé à l'hydrogénation de ce substrat avec deux systèmes catalytiques distincts.

Dans un premier temps, en présence d'un ligand dérivé du DIOP et de TBAI comme additif, son équipe est parvenu à obtenir l'indoline avec un bon excès énantiomérique de 81,4%. Une année plus tard, ce résultat a été amélioré jusqu'à 91% à l'aide d'un ligand BCPM et en remplaçant l'additif iodé par BiI_3 .^[367,368] Dans les deux cas, la pression de dihydrogène requise est importante (100 atm), mais cela a été aussi nécessaire pour d'autres systèmes catalytiques (Figure 132.1).

C'est le cas du groupe de Reetz qui a pu réduire ce substrat avec un excès énantiomérique satisfaisant de 79%, avec un ligand diphosphine férrocénique. Comparé aux autres travaux, aucun additif n'a été nécessaire afin d'obtenir le produit.^[369] Déjà cité auparavant pour le cas du métolachlore, Blaser et Spindler ont également hydrogéné la 2,3,3-triméthylindoléine avec un ligand dérivé de la Josiphos en obtenant une très bonne énantiosélectivité (Figure 132.2).^[73]

Enfin, le groupe de Zhang s'est également intéressé à l'hydrogénation de cet hétérocycle en mettant au point deux ligands diphosphines. Le premier, dérivé du ligand DIOP, permet la formation du produit désiré avec un excès énantiomérique correct, et en présence de 10 mol% de diiode.^[370] Dans un second temps, l'usage d'un ligand BICP, avec cette fois un additif phthalimide, permet l'hydrogénation du substrat avec une excellente pureté optique (Figure 132.3).^[371] Cette indoline a donc été amplement étudiée en hydrogénation asymétrique à l'iridium, même si cette réduction nécessite généralement des conditions dures. Malheureusement, la diversité des produits obtenus reste faible.

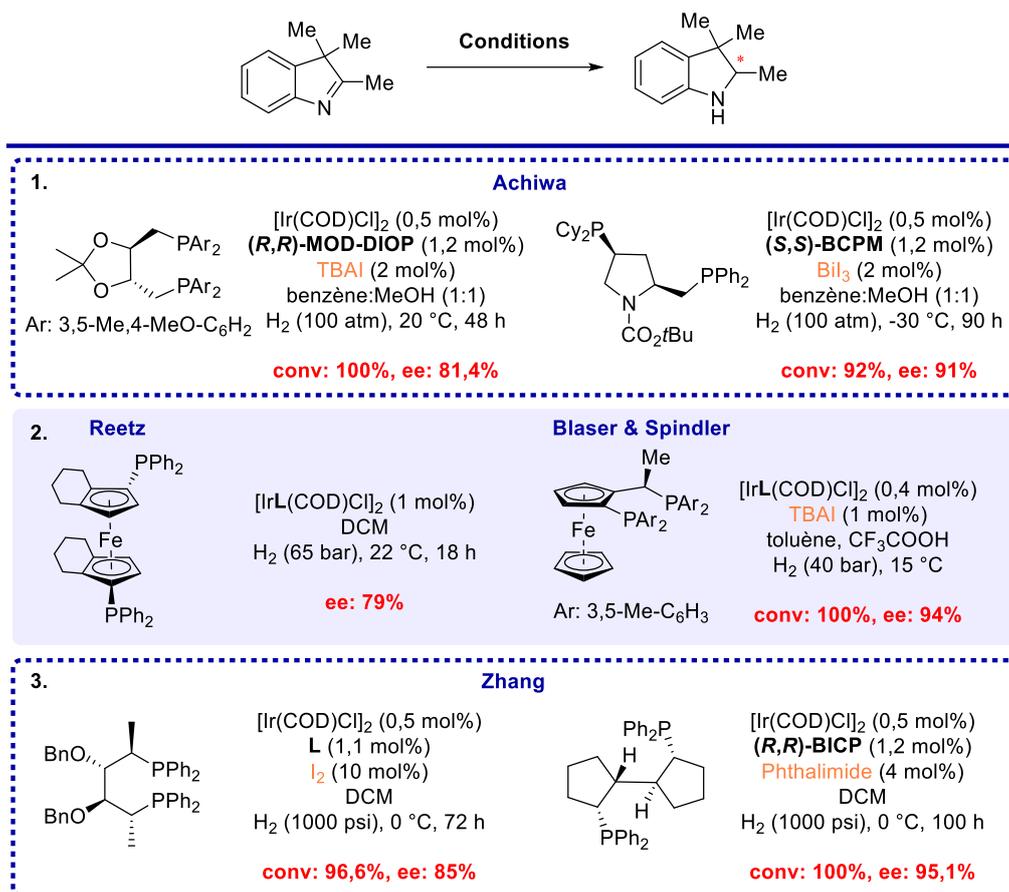


Figure 132 : Systèmes catalytiques développés pour l'hydrogénation de la 2,3,3-triméthylindoléine

b. Quinolines

Pour former des tétrahydroquinolines chirales, plusieurs groupes se sont penchés sur l'hydrogénation énantiosélective de quinolines. Pour tous ces groupes, la forte tendance a été d'employer des diphosphines atropisomériques, particulièrement efficaces pour cette réaction. Lors de cette hydrogénation, en plus de la liaison C=N, une autre liaison C=C est également réduite. Un des principaux acteurs fut l'équipe de Zhou qui a développé plusieurs systèmes catalytiques comportant des ligands BIPHEP pour réduire ces quinolines.

Initialement, il développe un premier système catalytique avec le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP et réalise l'hydrogénation de quinolines à une pression de 700 psi, avec du diiode comme additif, pour obtenir des tétrahydroquinolines avec de très bons rendements et puretés optiques. Il a ensuite pu valoriser sa méthodologie en effectuant la synthèse de trois alcaloïdes : (-)-angustruréine, (-)-galipinine et (-)-cusparéine.^[372] Au travers de tous les exemples reportés dans la littérature, la majorité des quinolines sont principalement substituées par des groupements alkyles en position 2. Plus tard, son équipe développera de nouveaux ligands diphosphines, induisant à chaque fois de bons excès énantiomériques pour cette réduction. Dans un premier temps, il reporta l'usage d'un ligand BIPHEP portant une chaîne polyéthylène glycol, pour réduire ces quinolines avec de très bonnes puretés optiques.^[373] Quelques années plus tard, son groupe mettra au point deux nouveaux ligands BIPHEP appauvri en électrons, avec des groupements triflates et trifluorométhoxy à la place des groupements méthoxy, pour achever la réduction de quinolines avec également de bons excès énantiomériques (Figure 133).^[374,375]

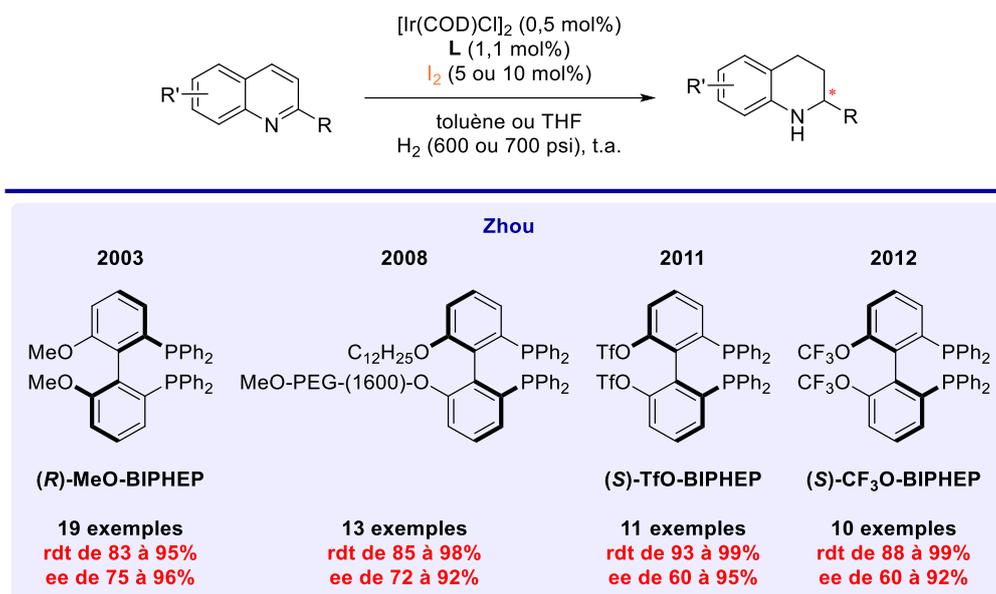


Figure 133 : Hydrogénation asymétrique de quinolines avec des ligands BIPHEP

Parmi les autres ligands atropisomériques, l'équipe de Chan a synthétisé des diphosphines pontés où la longueur du pont peut être facilement modifié. Son groupe a ensuite étudié l'influence de ce pont sur différentes réactions classiques d'hydrogénation asymétrique y compris pour la réduction de quinolines. Ces ligands ont donc été testés et permettent la formation des produits désirés avec de bons excès énantiomériques.^[376] Par la suite, l'optimisation de ce ligand et la gamme de substrats a été étendue par l'équipe de Liang et Zhang avec le ligand C₃*-TunePhos.^[377]

Outre cela, les groupes de Genêt, Mashima et Ratovelomanana-Vidal ont mis en avant les propriétés stériques et électroniques de leurs ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS lors de l'hydrogénation asymétrique de quinolines catalysée à l'iridium. De nombreux complexes monohydroiridium-diphosphine ont été préparés en présence de différents additifs bromé ou iodé et avec l'ajout d'acide acétique. Plusieurs de ces complexes ont ensuite permis la formation de tétrahydroquinolines par hydrogénation avec de très bons excès énantiomériques et une bonne activité catalytique (Figure 134).^[378]

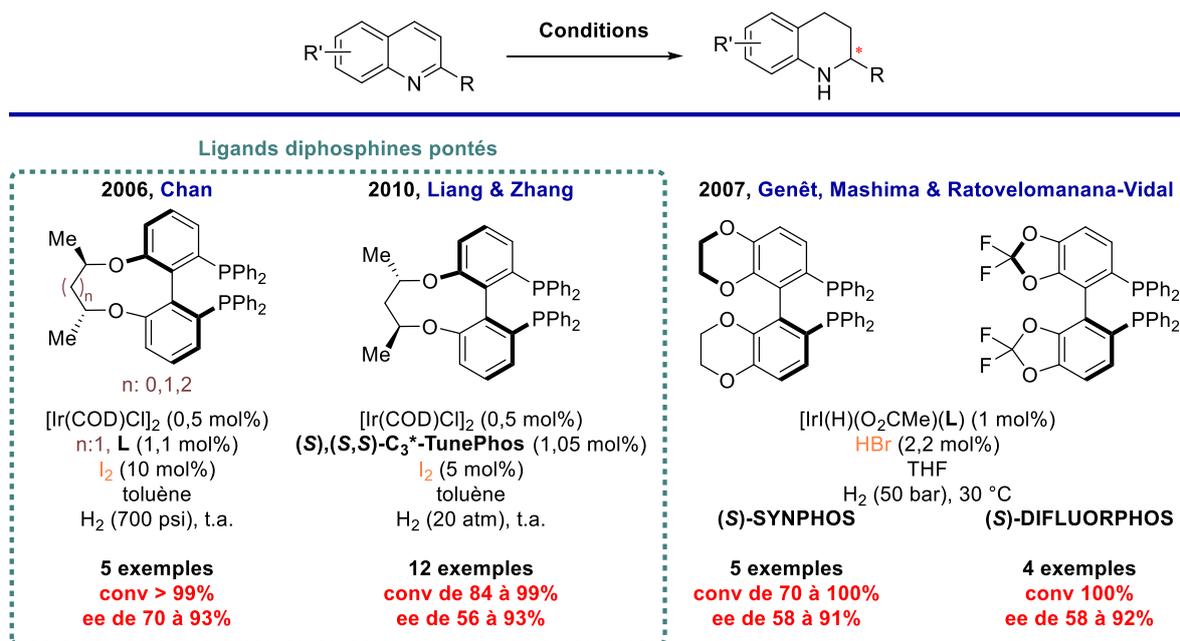


Figure 134 : Autres exemples de ligands diphosphines employés pour la réduction de quinolines

Pour finir sur l'hydrogénation de quinolines réalisée avec des ligands diphosphines, le groupe de Xu a élégamment réduit ces substrats avec un ligand P-Phos, dérivé du ligand BIPHEP, où les groupements phényles du squelette sont remplacés par des groupements pyridines. Les tétrahydroquinolines sont obtenues avec de très bons rendements et de bonnes puretés énantiomériques. En plus des quinolines, son équipe est parvenu à réduire des dérivés de pyridines avec de très bonnes sélectivités (Figure 135).^[379] Ce type de substrat avait été également hydrogéné par le groupe de Zhou en employant le ligand MeO-BIPHEP.^[380]

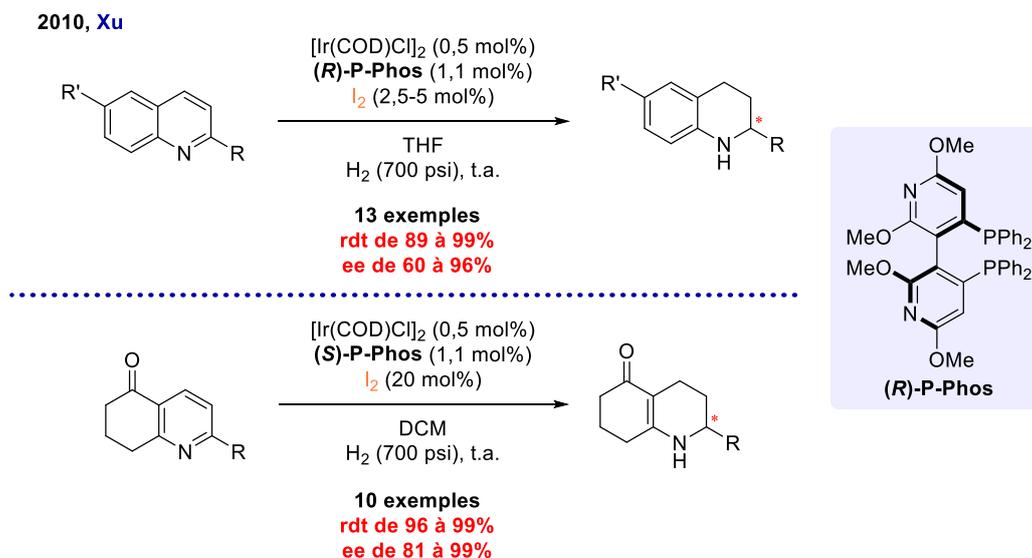


Figure 135 : Hydrogénation de quinolines et de dérivés de pyridines par catalyse avec un ligand P-Phos

C. Isoquinolines

Parmi les autres hétérocycles, les isoquinolines font parties des familles de substrats fréquemment employées en hydrogénation asymétrique. Un exemple précoce a été réalisé par Achiwa et Morimoto avec leur ligand BCPM pour la formation de tétrahydroisoquinolines avec de bons excès énantiomériques. Afin de réaliser cette hydrogénation, les auteurs ont utilisé pour la première fois des phthalimides comme additifs, afin d'augmenter l'activité catalytique.^[381] Par la suite, le champ réactionnel a pu être étendu, en modifiant le ligand (ici BINAP), pour accomplir la synthèse asymétrique d'un alcaloïde, le (*S*)-calycotomine. Toutefois, on peut observer que l'additif prérequis est souvent dépendant du substrat et qu'il est nécessaire de l'optimiser pour arriver à de bons résultats (Figure 136).^[382]

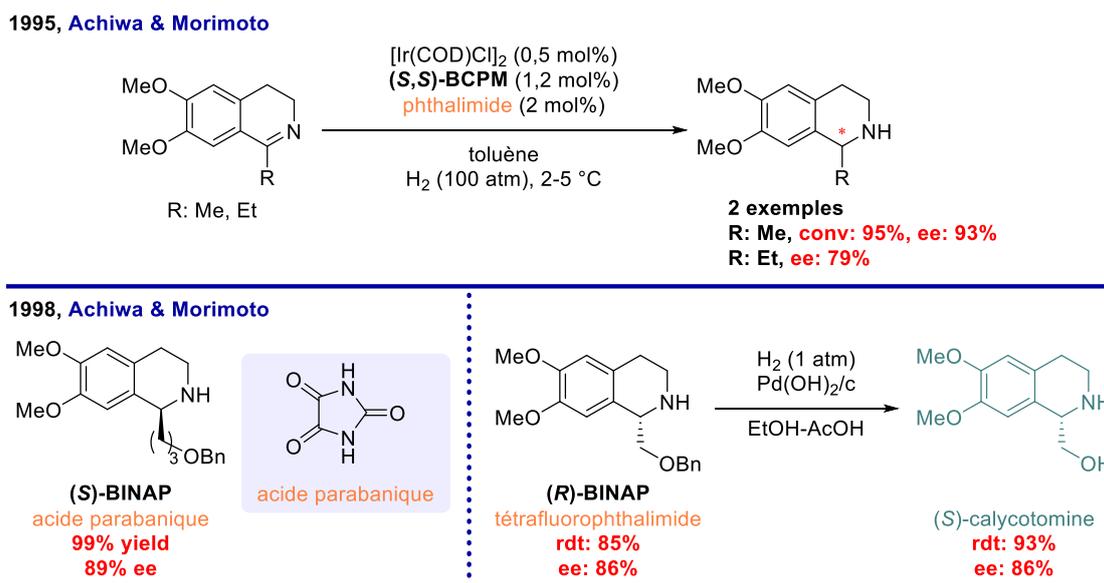
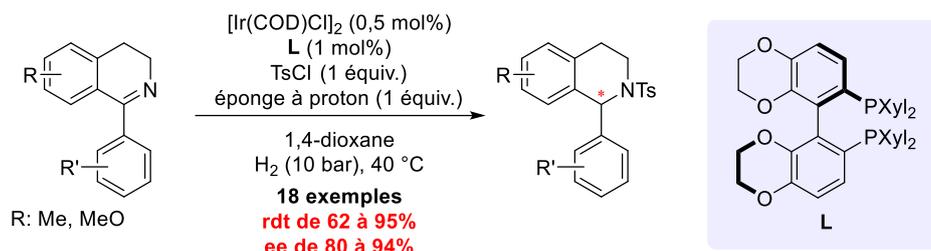


Figure 136 : Hydrogénation asymétrique de dihydroisoquinolines et application pour la synthèse de la (*S*)-calycotomine

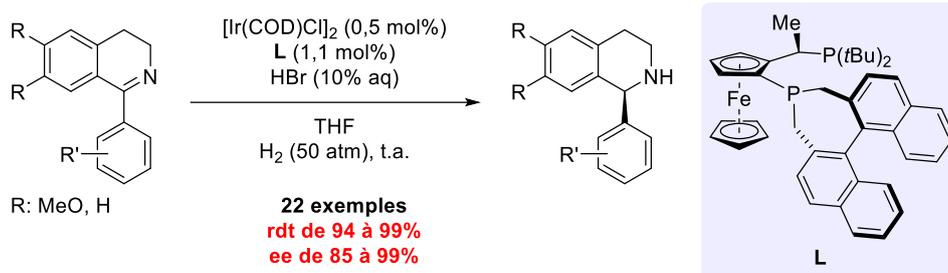
Outre les dihydroisoquinolines substituées en position 1 par des alkyles, d'autres groupes se sont intéressés à l'hydrogénation de dihydroisoquinolines substituées par des aryles en position 1. Cet intérêt est notamment multiplié par le nombre de molécules bioactives présentant ce motif. En 2012, le groupe de Ratovelomanana-Vidal réalise la réduction de 1-aryldihydroisoquinolines, avec un ligand dérivé du SYNPHOS, afin de former des tétrahydroisoquinolines avec de très bons excès énantiomériques. L'addition de chlorure de tosylé permet la formation *in situ* d'un iminium, plus réactif, qui permet l'obtention de tétrahydroisoquinolines tosylées avec de meilleurs excès énantiomériques (Figure 137.1).^[383] Plus récemment, les groupes de Wang, Jiang et Zhang ont réalisé l'hydrogénation de ces substrats à partir d'un nouveau ligand diphosphine présentant un squelette ferrocénique. Ce système catalytique s'est montré particulièrement efficace puisque les 1-aryltétrahydroisoquinolines sont obtenues avec d'excellents rendements et puretés optiques. Afin d'augmenter l'énantiosélectivité, les auteurs ont eu recours à l'utilisation d'acide bromhydrique. Selon les auteurs, son ajout permet d'activer l'imine afin d'améliorer l'activité catalytique mais également la sélectivité du catalyseur. Ces derniers ont décrit un des états de transition possibles où la liaison hydrogène-brome permet d'orienter la réduction de la dihydroisoquinoline (Figure 137.2).^[384] En plus de ce travail, afin de synthétiser la solifénacine, un médicament pour traiter l'hyperactivité vésicale, les équipes de Ruzic et Zanotti-Gerosa ont réalisé

la synthèse sur plus de 200 grammes du 1-phényltétrahydroisoquinoline par hydrogénation catalysée à l'iridium.^[385]

1. 2012, Ratovelomanana-Vidal



2. 2019, Jiang, Wang & Zhang



Etat de transition proposé

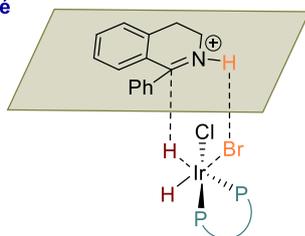


Figure 137 : Hydrogénation asymétrique de 1-aryldihydroisoquinolines

Très récemment, le groupe de Stoltz est parvenu à réaliser la synthèse énantiosélective du jorumycin et du jorunnamycin A, avec une étape clé d'hydrogénation asymétrique d'isoquinoline catalysée à l'iridium.^[386] En continuant sur ces travaux, son groupe a ensuite reporté l'hydrogénation diastéréosélective et énantiosélective d'isoquinolines 1,3-disubstituées afin de préparer des tétrahydroisoquinolines portant deux centres stéréogènes contrôlés. Ils parviennent à obtenir une large gamme d'hétérocycles, à l'aide d'un ligand dérivé de la Josiphos, avec de très bons rendements, ratios diastéromériques et excès énantiomériques. C'est à ce jour le seul report d'hydrogénation asymétrique pour la synthèse de tétrahydroisoquinolines 1,3-disubstituées (Figure 138).^[387]

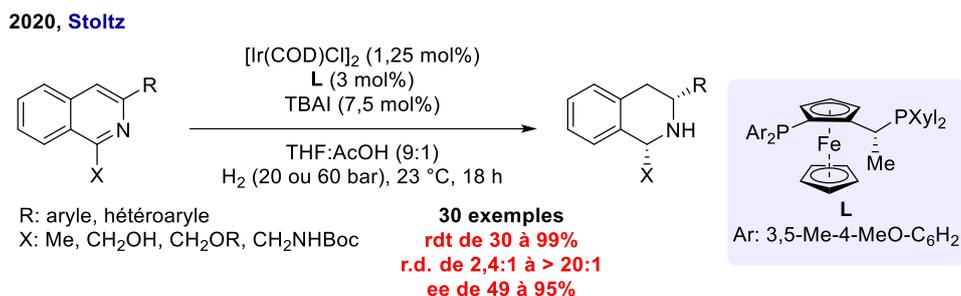


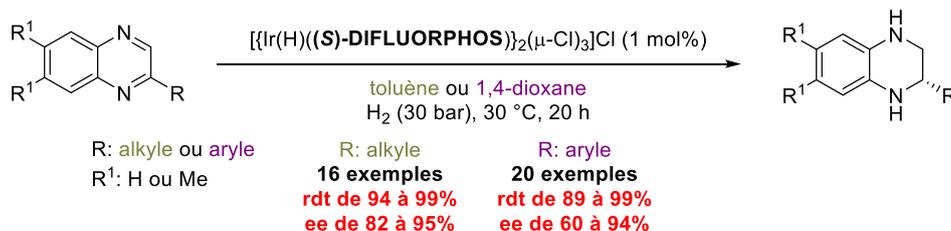
Figure 138 : Synthèse énantiosélective et diastéréosélective de tétrahydroisoquinolines 1,3-disubstituées

d. Quinoxalines

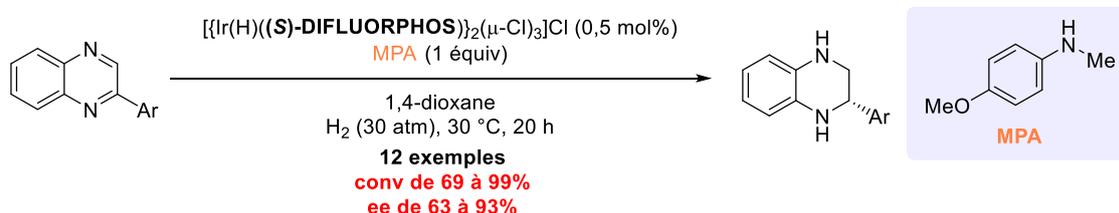
Parmi les autres hétérocycles explorés en hydrogénation, les quinoxalines, qui présentent deux liaisons C=N à réduire, ont été étudiées avec parcimonie. Pourtant, les groupes de Ohshima, Mashima et Ratovelomanana-Vidal ont fortement exploré la formation de tétrahydroquinoxalines par hydrogénation avec un complexe bimétallique d'iridium et un ligand DIFLUORPHOS. Après un premier report sur l'hydrogénation de quinoxalines,^[388] leurs groupes ont conjointement décrit la formation d'une large gamme de tétrahydroquinoxalines avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. En fonction du substituant en position 2, le solvant doit être adapté (toluène pour les groupements alkyles et dioxane pour les groupements aryles). De plus, cette méthodologie a été valorisée par la synthèse énantiosélective d'un inhibiteur de protéines CETP, pour le traitement contre l'obésité notamment (Figure 139.1).^[389]

Par la suite, Mashima et son équipe ont optimisé l'hydrogénation de quinoxalines avec ce même complexe. L'ajout d'une amine, *N*-méthyl-*p*-anisidine (MPA), comme additif s'est avéré crucial pour augmenter la réactivité mais aussi, plus étonnamment, l'énantiosélectivité. Cet effet a également été généralisé avec d'autres ligands diphosphines comme la BINAP. Afin de comprendre l'origine de cette augmentation, de nombreuses études mécanistiques ont été menées. Bien que la coordination de l'imine au complexe bimétallique d'iridium soit plus rapide que pour l'amine MPA, ces deux événements sont réversibles. Afin d'expliquer la différence d'énantiosélectivité, les auteurs émettent l'hypothèse que le complexe formé avec l'amine est engagé dans un cycle catalytique plus sélectif que celui ne présentant pas d'additif (Figure 139.2).^[390]

1. 2012, Ohshima, Mashima & Ratovelomanana-Vidal



2. 2012, Mashima



Mécanisme expliquant le rôle de MPA

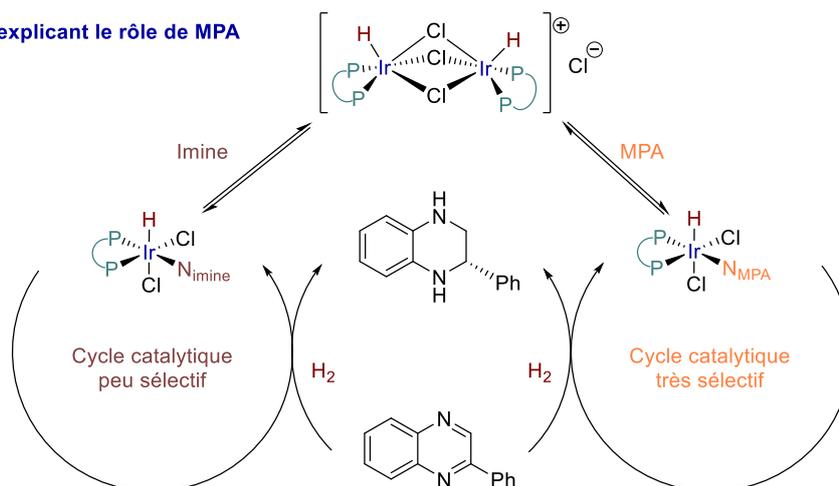


Figure 139 : Hydrogénation de quinoxalines par un complexe bimétallique iridium-diphosphine

3.4. Hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium avec des ligands PHOX

Bien que notre intérêt soit principalement focalisé sur l'usage de ligands diphosphines, il nous paraissait essentiel de présenter quelques exemples importants décrivant l'usage de ligands PHOX, au regard de leur prédominance en hydrogénation asymétrique d'imines.

Tout d'abord, le premier exemple d'hydrogénation asymétrique à l'aide de ligands phosphinooxazoline (PHOX) a été présenté par le groupe de Pfaltz en 1997. En s'appuyant sur les travaux antérieurs de Crabtree sur l'hydrogénation avec des ligands phosphine et pyridine monocoordinants, son équipe réussit l'hydrogénation d'imines avec des excès relativement corrects (Figure 140).^[391] Contrairement aux ligands diphosphine, très souvent C₂-symétriques, ces ligands PHOX possèdent deux atomes coordinant le métal ayant des caractéristiques électroniques et stériques différentes, mais également complémentaires. L'atome de phosphore, plutôt mou, est fortement σ-donneur et π-accepteur alors que l'atome d'azote, plus dur, est principalement σ-donneur.

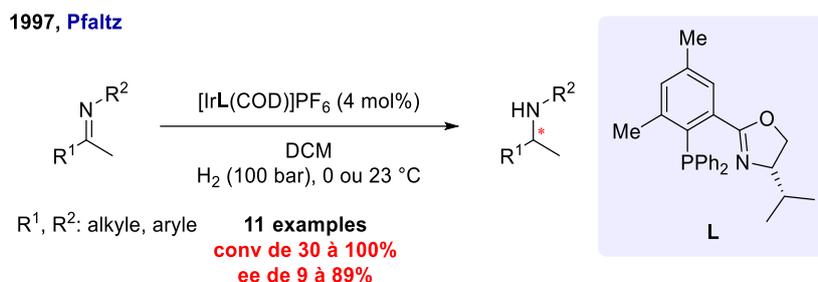


Figure 140 : Premier exemple d'hydrogénation d'imine avec un ligand PHOX

Cette dissymétrie du ligand va notamment démontrer son intérêt avec l'explosion de nouveaux ligands P-N pour l'hydrogénation asymétrique. A l'origine, le groupe de Pfaltz va également élaborer de nouvelles versions de ligands PHOX pour l'hydrogénation d'imines. Après des recherches méthodiques sur la structure des PHOX, trois ligands vont ressortir et être appliqués à l'hydrogénation d'imines. Avec ces trois ligands, les amines classiques comme **11b**, **11c** ou **11d** sont obtenues avec de très bons excès énantiomériques. Dans ce travail, l'équipe de Pfaltz met en avant également la formation d'une nouvelle amine, assez similaire à la sertraline, portant un squelette tétraline **11a** et obtenue avec des excès énantiomériques modérés (Figure 141).^[392] Cet exemple est encore le seul reporté à ce jour, et c'est d'ailleurs cette imine qui plus tard nous servira de substrat test pour l'hydrogénation d'imines avec nos ligands BiaxPhos.

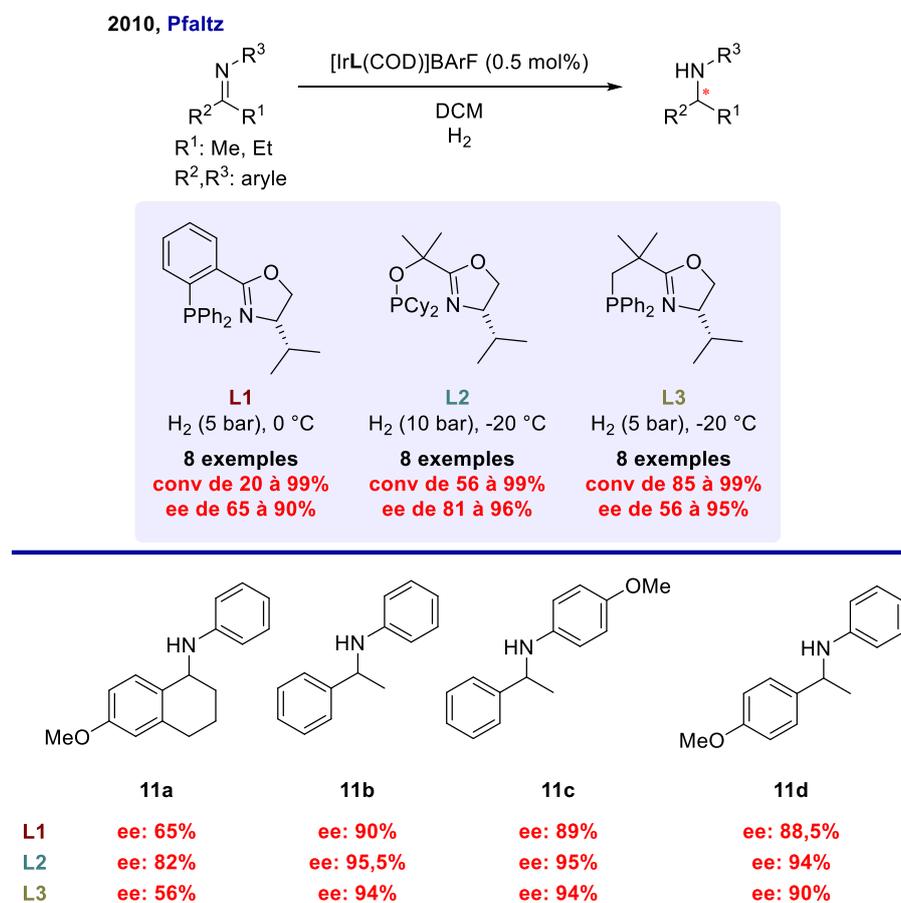


Figure 141 : Optimisation et développement de nouveaux ligands P-N par le groupe de Pfaltz

Parmi les nombreux défis existants en hydrogénation asymétrique, la réduction énantiosélective de dialkyles cétimines est un défi important. Alors que l'hydrogénation d'imines classiques se déroule avec de bonnes ou très bonnes réactivités et sélectivités, la réduction de ces substrats dialkyles cétimines est beaucoup plus délicate. De nombreux groupes se sont heurtés à des problèmes de réactivités et d'énantiosélectivités.

En se penchant sur ces substrats, l'équipe de Pfaltz a développé la synthèse de catalyseurs iridium-PHOX plus efficaces et sélectifs. En effet, son équipe a observé que l'ajout d'un dérivé acétophénone-imine, en quantité catalytique, permettait de former un iridacycle de façon irréversible. Cet iridacycle s'est notamment montré plus réactif mais aussi plus sélectif, indiquant donc que l'imine ajoutée est probablement impliquée dans l'étape énantiodiscriminante. Cette hypothèse a été mise en évidence en optimisant la structure de l'additif imine afin d'augmenter la stéréosélectivité. Cette découverte peut également expliquer la difficulté à réduire des dialkyles cétimines, qui sont moins enclines à se coordiner de manière bidentée, et donc à former des iridacycles. Le groupe de Pfaltz a ensuite appliqué ce métallacycle pour l'hydrogénation de dialkylcétimines. Même si certains substrats sont réduits avec des excès énantiomériques modérés, les conversions obtenues sont plutôt bonnes. Ce travail a surtout permis d'ouvrir de nouvelles opportunités pour l'hydrogénation de substrats difficiles ainsi que de mettre en avant de nouvelles hypothèses mécanistiques sur le déroulement de la réaction (Figure 142).^[393]

En s'inspirant de ce travail, les groupes de Lledós, Riera et Verdaguer ont récemment entrepris la réduction d'autres substrats représentant un réel défi, les *N*-alkyle cétimines. Avec un ligand phosphine-oxazoline et en ajoutant un additif imine, ils ont pu réaliser l'hydrogénation de *N*-alkyle imines avec d'excellentes puretés énantiomériques.^[394]

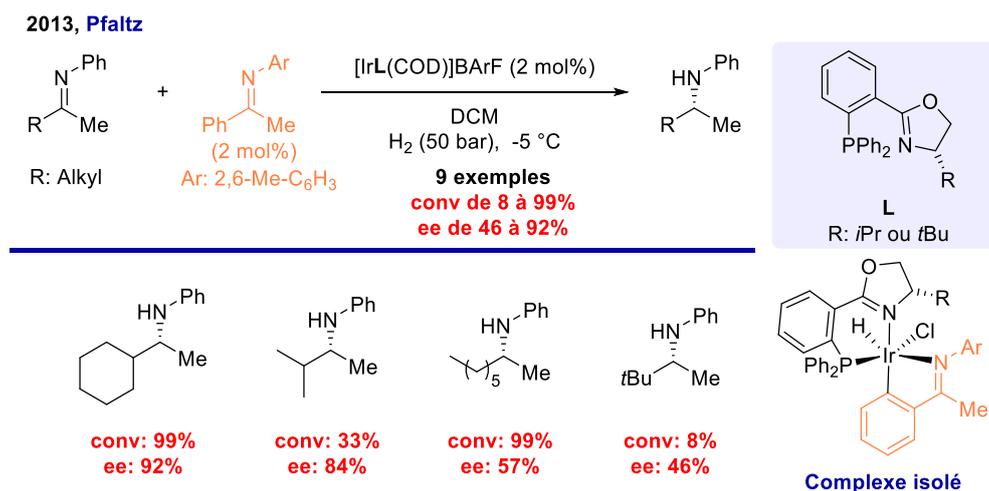


Figure 142 : Hydrogénation asymétrique de dialkyles cétimines

Afin d'éclaircir le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique d'imines, plusieurs études ont été menées. Après les premiers travaux réalisés par Hopmann^[395,396] sur l'hydrogénation d'imines et d'alcènes avec des ligands PHOX, les équipes d'Andersson, Wiest et Norrby ont réétudié ce mécanisme suite aux découvertes faites entre temps, notamment par Pfaltz.

Tout d'abord, quelques généralités ressortent comme l'usage de solvants peu coordinants comme le toluène ou le dichlorométhane. Les solvants ou additifs trop coordinants peuvent bloquer le

site de coordination entre le métal et le substrat et ainsi réduire l'énantiosélectivité de la réaction. L'isomérisation E/Z de l'imine peut être aussi un autre facteur à prendre en compte car les deux isomères peuvent réagir différemment avec le catalyseur selon le modèle des quadrants. Cependant, plusieurs études ont démontré que pour l'hydrogénation de mélanges E/Z, de hautes énantiosélectivités peuvent être obtenues. Il est assumé qu'un seul isomère est réduit et que l'isomérisation de l'imine est rapide et garde ainsi un ratio E/Z constant. Concernant l'espèce catalytique, les travaux de Pfaltz ont démontré qu'un iridacycle coordonné de façon bidentée à une imine, dérivée de l'acétophénone, est impliqué dans le cycle catalytique.

A partir de cela, les groupes d'Andersson, Wiest et Norrby ont étudié par DFT les plausibles mécanismes, avec un ligand PHOX qui a déjà démontré sa capacité à induire d'excellentes énantiosélectivités pour la réduction d'imines acycliques.^[397]

Deux grands mécanismes ont été proposés : mécanisme par sphère externe ou par sphère interne. Concernant le mécanisme par sphère interne, l'imine se coordine dans un premier temps à l'espèce catalytique **A**. Ensuite deux voies sont possibles : soit l'insertion migratoire de l'hydrure se fait sur le carbone de l'imine ou soit sur l'azote. Ensuite, le transfert de proton et la décooordination du produit permettent de former l'amine chirale.

Autrement, l'autre mécanisme, validé par les auteurs, est le mécanisme par sphère externe possédant des états de transition beaucoup plus bas en énergie. Ce mécanisme Ir(III) commence par la coordination de dihydrogène à un site vacant du complexe pour former l'intermédiaire **A**. Ensuite, le transfert de proton a lieu sur l'imine, non coordonnée, pour former l'intermédiaire **B**. Puis le transfert d'hydrure sur l'iminium et l'extrusion du produit entraîne la formation de l'amine chirale et la régénération de l'espèce active **A**. Pour ces deux types de mécanisme, l'étape stéréodéterminante est le transfert d'hydrure (Figure 143).^[398]

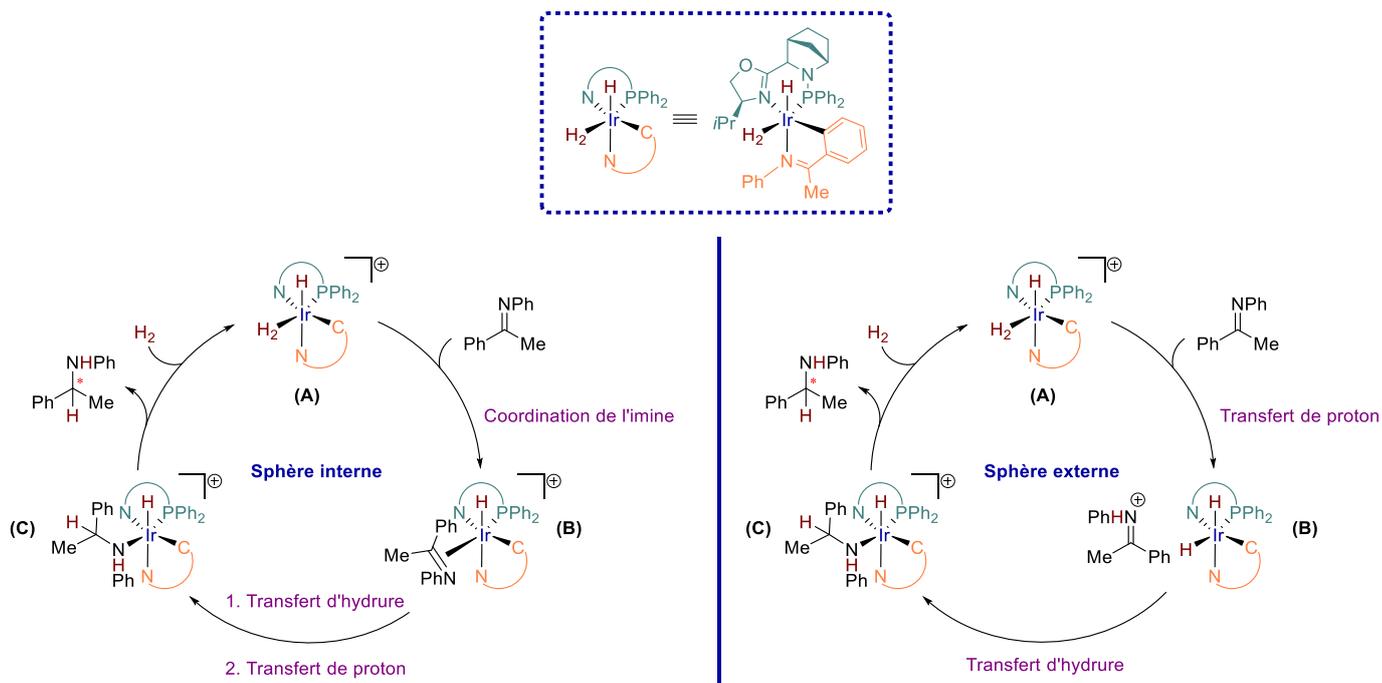


Figure 143 : Les deux grands mécanismes plausibles pour l'hydrogénation asymétrique d'imines

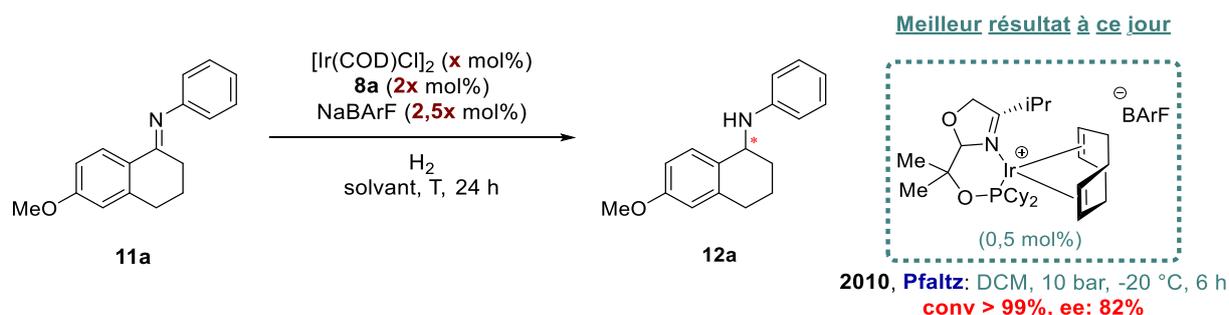
3.5. Résultats et discussion

a. Premices sur l'hydrogénation asymétrique d'imines avec les ligands BiaxPhos

Etant donné notre intérêt pour l'hydrogénation asymétrique, notre équipe s'est penchée sur la réduction d'imines. Malgré plusieurs études sur ce sujet, notre laboratoire a eu pour objectif de démontrer que ces ligands, BiaxPhos, pouvaient être une véritable plus-value, pour l'hydrogénation d'imines. Afin de mettre en avant le potentiel de nos ligands, nous avons réalisé les premiers tests sur l'imine **11a**, rapportée par Pfaltz et citée auparavant. Selon ses conditions, c'est-à-dire avec une charge catalytique de 0,5 mol%, dans le DCM, à 10 bar et à -20 °C, l'amine **12a** est obtenue avec un excès énantiomérique de 82% avec un complexe d'iridium portant un ligand N-P phosphinite-oxazoline.

Après plusieurs tests infructueux en catalyse au rhodium, nous nous sommes naturellement tournés vers l'utilisation d'iridium afin d'essayer de réduire ces imines. Nous avons été rapidement satisfaits de voir que notre complexe, préparé *in situ* à partir du dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, de NaBARF et de notre ligand **8a**, à une charge catalytique de 2 mol%, permettait la réduction de l'imine **11a** dans le DCM. En employant un ballon de dihydrogène, le produit **12a** est obtenu avec un bon excès énantiomérique de 79% mais une conversion faible de 15% (Tableau 8, entrée 1). A partir de ce premier test très encourageant, nous avons donc essayé d'optimiser ce système catalytique. De façon surprenante, lorsque la pression d'hydrogène est augmentée, la conversion de l'imine **11** est complète mais aucune induction chirale n'est observée (Tableau 8, entrées 2 et 3). En augmentant la température à 50 °C, la conversion monte à 54% mais l'excès énantiomérique diminue à 70% (Tableau 8, entrée 4). Nous avons finalement réussi à obtenir une conversion complète en augmentant la charge catalytique à 10 mol% mais, étonnamment, l'excès énantiomérique chute à 22% (Tableau 8, entrée 5).

Ensuite, nous avons essayé d'étudier l'influence du solvant. A 50 °C, l'usage de DCE et de toluène a permis d'obtenir le produit avec plus de 50% de conversion mais avec des excès énantiomériques faibles (Tableau 8, entrées 6 et 7). Lorsque l'emploi de chlorobenzène ou MTBE permet la formation du produit, l'excès énantiomérique reste également très faible (Tableau 8, entrées 8 et 10). De plus, le choix du 1,4-dioxane comme solvant ne permet pas d'obtenir le produit souhaité (Tableau 8, entrée 9). Comme cité auparavant, nous avons également ajouté différents additifs, tels que des iodures ou l'acide trifluoroacétique, mais sans observer d'influence sur la conversion (Tableau 8, entrées 11 et 12). Finalement, nous avons été heureux de voir que l'emploi de mésitylène comme solvant permettait d'obtenir le produit désiré avec conversion complète et surtout avec un excès énantiomérique de 87%, dans des conditions douces (température ambiante et pression atmosphérique de dihydrogène), ce qui permettait de nous classer en meilleure position comparativement au résultat obtenu par Pfaltz (Tableau 8, entrée 13).

Tableau 8 : Premiers tests et optimisation pour l'hydrogénation de **11a**

| Entrée | [Ir(COD)Cl] ₂ (x) | additif | solvant | P (bar) | T (°C) | Conv (%) | ee (%) |
|--------|---------------------------------|--------------------------|----------------------|------------|--------|----------|--------|
| 1 | 1 | / | DCM | 1 | t.a. | 15 | 79 |
| 2 | 2 | / | DCM | 20 | t.a. | > 99 | 0 |
| 3 | 2 | / | DCM | 5 | t.a. | > 99 | 0 |
| 4 | 1 | / | DCM | 1 | 50 | 54 | 70 |
| 5 | 5 | / | DCM | 1 | t.a. | > 99 | 22 |
| 6 | 1 | / | DCE | 1 | 50 | 51 | 10 |
| 7 | 1 | / | toluène | 1 | 50 | 71 | 40 |
| 8 | 2,5 | / | chlorobenzène | 1 | t.a. | > 99 | 5 |
| 9 | 1 | / | 1,4-dioxane | 1 | t.a. | traces | / |
| 10 | 1 | / | MTBE | 1 | 0 | 72 | 42 |
| 11 | 1 | I ₂ (10 mol%) | DCM | 1 | t.a. | traces | / |
| 12 | 1 | TBAI (3 mol%) | CF ₃ COOH | 1 | t.a. | traces | / |
| 13 | 2,5 | / | mésitylène | 1 | t.a. | > 99 | 87 |

b. Résolution des divers problèmes de reproductibilités et optimisation

A partir de ce résultat très intéressant, nous avons voulu encore affiner les conditions réactionnelles et notamment baisser la charge catalytique. Néanmoins, nous nous sommes alors heurtés à de nombreux problèmes de reproductibilité que ce soit au niveau de la conversion ou de l'induction asymétrique. Deux cas de figures ont été majoritairement observés. Soit le produit était obtenu avec une conversion complète mais avec un excès relativement bas, voire nul, ou alors le produit était isolé avec un excès énantiomérique entre 86 et 88% mais avec une conversion relativement basse de l'ordre de 15%.

Dans un premier temps, plusieurs tests ont été entrepris pour déterminer les causes de la désactivation du catalyseur.

- Une des premières embûches rencontrées a été la préparation de l'imine ainsi que sa stabilité. La pureté des imines est problématique, puisque nous avons observé que l'aniline, sous-produit obtenu lors de la dégradation, empoisonne le catalyseur. En conséquence, les imines ont dû être conservées en boîte à gants. De plus, la purification des imines a dû être optimisée. Après plusieurs tentatives de purification par distillation, cristallisation ou chromatographie sur alumine basique, la meilleure méthode a finalement été la purification par chromatographie sur gel de silice neutralisée avec de la triéthylamine.
- Nous nous sommes également intéressés à la perméabilité du système. Pour cela, nous avons étudié de nombreux paramètres externes au système, comme la largeur des aiguilles, le modèle de ballon de baudruche utilisé ainsi que l'épaisseur en nombre de ballons, sans observer d'impact sur les résultats. Afin d'avoir la meilleure étanchéité possible, l'usage de septum et de ballons de baudruches neufs a été prérequis pour chaque hydrogénation.
- L'autre point important afin de mieux comprendre cette réaction a été la préparation du catalyseur. Après optimisation, celui-ci est préparé de la manière suivante : l'iridium, le ligand et le NaBARF sont ajoutés ensemble puis mis sous atmosphère d'hydrogène. Le solvant est ensuite ajouté puis le catalyseur est laissé sous agitation pendant 15 minutes avant d'être transféré dans une solution d'imine sous argon. Après addition, le tube est mis sous atmosphère d'hydrogène et la réaction est laissée sous agitation pendant le temps requis. Par cette méthode de préparation du catalyseur, il n'a pas été possible pour nous d'utiliser un autoclave pour travailler à plus haute pression, sans dégrader notre complexe.
- Pour endiguer ces divers problèmes, nous nous sommes également concentrés sur la formation du catalyseur. La qualité du solvant n'a que peu d'effet sur l'hydrogénation puisque l'amine **12a** avait été formée, avec conversion complète et un excès énantiomérique de 87%, en employant du mésitylène, non distillé, et à 99% de pureté. Plusieurs tests ont été réalisés en dégazant le solvant avec du dihydrogène mais cela n'a pas eu d'effet sur l'activité catalytique. Enfin, la préparation du catalyseur sous dihydrogène dans un autre solvant comme le DCM ou le THF n'a également eu aucun effet sur la conversion de l'imine **11a**. Lorsque le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8a}]\text{BARF}$ est préparé et isolé, son usage en hydrogénation donne des résultats similaires par rapport à la préparation classique du catalyseur. Afin de déterminer l'origine du problème, la qualité du NaBARF ainsi que plusieurs lots du dimère d'iridium, provenant de différents fournisseurs, ont été investigués sans observer d'influence positive sur la formation du produit. Aucune trace du produit n'a pu être obtenue lorsque la source d'iridium est le dimère $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$. Enfin l'ajout d'additifs comme la triéthylamine, la lutidine ou même l'imine **11b** ne permet pas également d'obtenir le produit.

Finalement, l'usage d'un autoclave permettant de travailler en légère surpression de dihydrogène (2 bar) a été la clé pour obtenir une conversion complète en hydrogénation. Pour pouvoir se servir

d'un autoclave, il a aussi été nécessaire par la suite de travailler avec le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8a}]\text{BARF}$, préalablement préparé, et stocké en boîte à gants, pour éviter sa dégradation.

Cependant, en essayant de répéter de nouveau la réaction, nous nous sommes confrontés à des problèmes de reproductibilité de l'excès énantiomérique. Tout d'abord, nous avons remarqué que lorsque l'hydrogénation est réalisée avec le dimère d'iridium mais sans ligand, le produit racémique peut être isolé en seulement deux heures. Pour éviter cela, nous avons donc décidé soit de mettre un excès de ligand ou soit d'employer directement le catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8a}]\text{BARF}$.

En faisant des suivis par HPLC chirale, nous avons remarqué que l'excès énantiomérique restait constant lorsque la réaction n'était pas terminée, mais qu'il diminuait après que l'imine soit entièrement transformée. Lorsque la réaction est laissée plusieurs jours, le produit est obtenu sous forme racémique (Figure 144). Cette observation s'est avérée identique dans d'autres solvants comme le DCM. Cela a été la principale raison pour lequel nous avons eu de gros problèmes de reproductibilité, puisque à chaque fois que la réaction était complète, l'excès énantiomérique commençait à diminuer.

De ce fait, nous avons dû répéter les premières expériences, en arrêtant la réaction avant que la conversion soit complète, afin de tester à nouveau divers paramètres (solvant, additif...). Toutefois, aucune amélioration des conditions réactionnelles sur notre système catalytique n'a été observée.

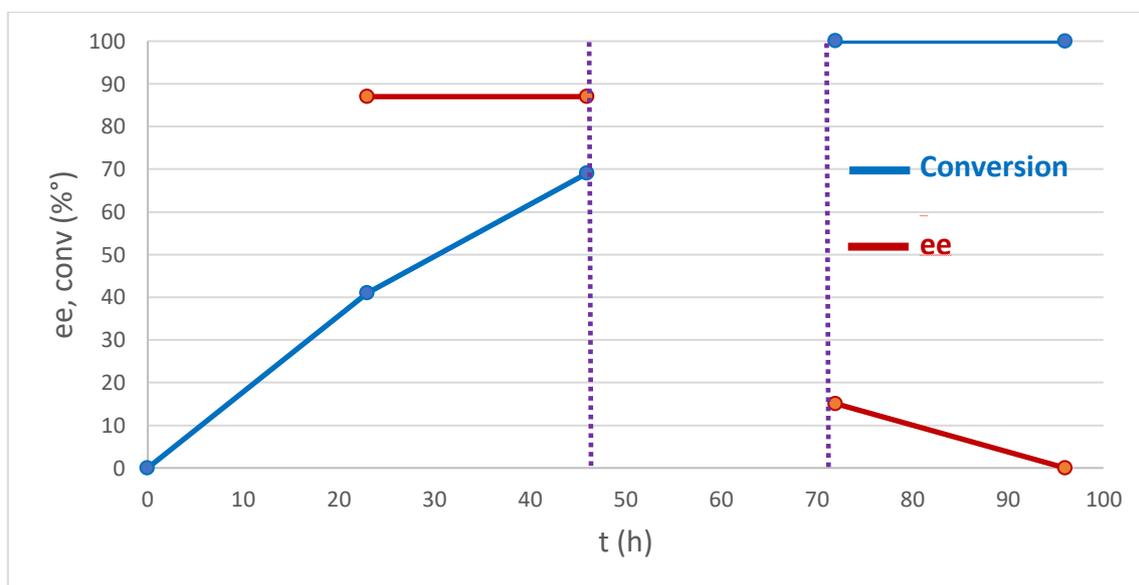
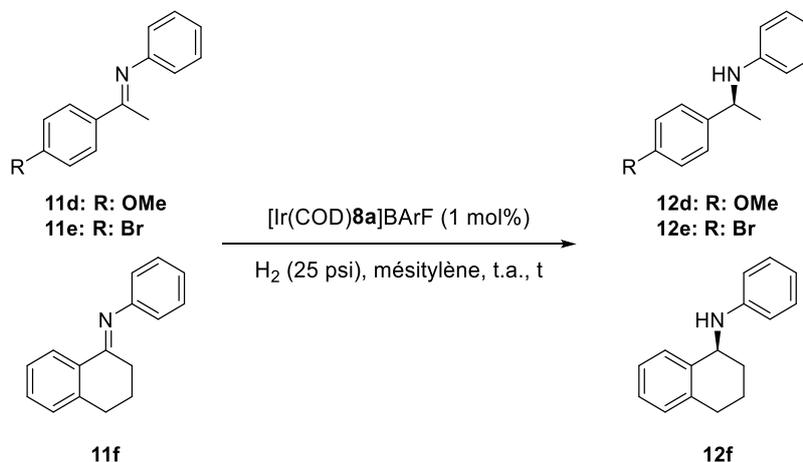


Figure 144: Evolution de l'excès énantiomérique en fonction du temps et de la conversion pour l'hydrogénation de **11a**

Compte tenu de ce phénomène de racémisation du produit une fois la conversion complète, nous nous sommes demandé si celui-ci était dépendant du substrat, et à cet effet, nous avons ainsi testé notre catalyseur sur d'autres imines. Pour des imines acycliques comme **11d** et **11e**, les produits sont obtenus avec des bons excès énantiomériques de 83 et 76% (Tableau 9, entrées 1 et 3). De plus, nous avons constaté que lorsque le temps de réaction est plus long, aucune érosion de la pureté énantiomérique n'est constatée (Tableau 9, entrées 2 et 4). Enfin, le substrat **11f** cyclique a également été réduit avec un très bon excès énantiomérique. Aucune trace de

racémisation n'est également observée lorsque la réaction dure plus longtemps (Tableau 9, entrées 5 et 6). Curieusement, seul le produit d'hydrogénation de **11a** se racémise et donc, à partir de ce moment-là, nous avons décidé de nous pencher sur l'hydrogénation d'autres substrats.

Tableau 9 : Test du catalyseur [Ir(COD)8a]BArF sur d'autres imines **11d**, **11e** et **11f**



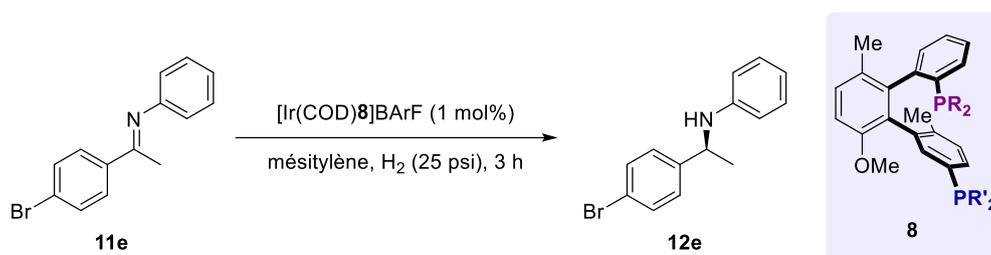
| Entrée | Imine | t (heure) | conversion (%) | ee (%) |
|--------|------------|-----------|----------------|--------|
| 1 | 11d | 5 | 55 | 83 |
| 2 | 11d | 17 | > 99 | 83 |
| 3 | 11e | 5 | 38 | 76 |
| 4 | 11e | 20 | > 99 | 77 |
| 5 | 11f | 1 | > 99 | 91 |
| 6 | 11f | 15 | > 99 | 91 |

Les résultats préliminaires obtenus avec les imines **11d**, **11e** et **11f** étaient très encourageants. Cependant, certaines imines comme **11e** sont isolées avec un excès énantiomérique moyen et nous avons donc voulu optimiser ces résultats. En tirant avantage de notre ligand facilement modifiable, nous avons donc décidé d'affiner sa structure afin d'améliorer les résultats actuels pour l'hydrogénation de **11e** (Tableau 10, entrée 1). En effet, plusieurs éléments du squelette peuvent être modifiés indépendamment selon notre savoir-faire. Comme cela a été montré auparavant, les deux groupements phosphines peuvent être introduits conjointement ou l'un après l'autre. Aussi, les positions 3 et 2'' de notre squelette peuvent être modifiées.

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur la modification des groupements phosphorés, plus facile à mettre en œuvre. Lorsque la phosphine de la partie haute porte des substituants *para*-tolyle, l'excès énantiomérique diminue à 76% (Tableau 10, entrée 2). La modification des propriétés électroniques et stériques de la phosphine haute du squelette a généralement donné de moins bons résultats. Par conséquent, nous avons concentré nos efforts

sur la phosphine basse du ligand. Avec un substituant 3-Me-phényle, l'excès énantiomérique augmente légèrement à 78% (Tableau 10, entrée 3). À la vue de cette première amélioration, nous avons donc essayé de mettre des groupements plus encombrés ou plus électroattracteurs comme *i*Pr ou CF₃ en *mé*ta, mais les excès énantiomériques ont finalement été plus faibles (Tableau 10, entrées 4 et 5). Toutefois, un nouveau progrès a pu être réalisé avec le groupement 3,5-Me-phényle comme substituant aromatique de la phosphine afin d'obtenir l'amine **12e** avec une pureté énantiomérique de 80% (Tableau 10, entrée 6). Ce fut finalement le substituant qui donna les meilleurs résultats pour la réduction de cette imine, puisque l'usage du groupement 3,5-Me-4-MeO-phényle ne permet pas d'améliorer l'induction asymétrique (Tableau 10, entrée 7).

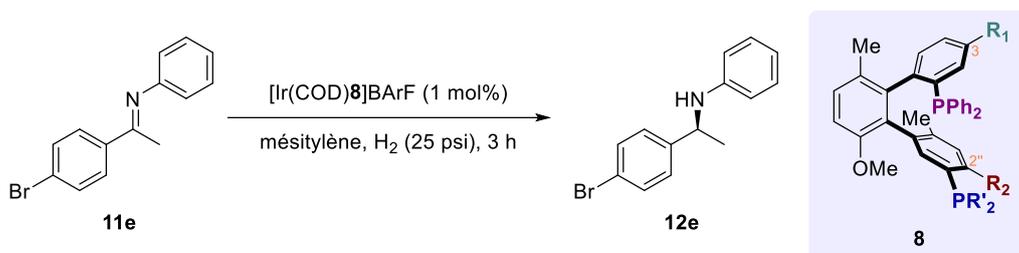
Tableau 10 : Optimisation des groupements phosphorés du ligand BiaxPhos pour l'hydrogénation de l'imine **11e**



| Entrée | 8 | R | R' | conv (%) | ee (%) |
|--------|----|------------------------------------|--|----------|--------|
| 1 | 8a | Ph | Ph | > 99 | 76 |
| 2 | 8s | 4-Me-C ₆ H ₄ | Ph | 68 | 71 |
| 3 | 8k | Ph | 3-Me-C ₆ H ₄ | > 99 | 78 |
| 4 | 8n | Ph | 3- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄ | > 99 | 72 |
| 5 | 8r | Ph | 3-CF ₃ -C ₆ H ₄ | > 99 | 74 |
| 6 | 8l | Ph | 3,5-Me-C ₆ H ₃ | > 99 | 80 |
| 7 | 8j | Ph | 3,5-Me-4-MeO-C ₆ H ₂ | > 99 | 76 |

Malgré ces résultats intéressants, l'amélioration de la pureté optique reste assez modérée. Nous avons donc également examiné l'influence du squelette BiaxPhos, en modifiant les positions 3 et 2''. Tout d'abord, l'ajout d'un méthyle en position 3 permet d'augmenter l'induction asymétrique à 82% (Tableau 11, entrée 2). Dans cette optique, nous avons donc envisagé d'augmenter encore l'encombrement stérique à cette position mais nous avons été limités par des problèmes de synthèse car l'insertion de motifs *i*Pr ou *t*Bu par un couplage de Suzuki s'est avérée délicate. Toutefois, un groupement méthyloxy a pu être introduit à cette position mais aucune induction asymétrique n'a été observée pour l'hydrogénation de **11e** (Tableau 11, entrée 3). Pour la position 2'', là aussi nous avons été limités à quelques groupements comme méthyle ou méthoxy. Toutefois, l'ajout d'un méthyle à cette position a été bénéfique puisqu'un excès énantiomérique

de 83% a été obtenu (Tableau 11, entrée 4). En combinant l'ajout d'un méthyle aux positions 3 et 2'', nous avons pu constater une très nette amélioration à 88% (Tableau 11, entrée 5). Nous avons également essayé l'usage d'un ligand portant un groupement CF₃ en position 3 et un groupement MeO en position 2'' mais cela n'a pas été bénéfique et le produit a pu être isolé avec une pureté énantiomérique de 69% (Tableau 11, entrée 6). Finalement, après toutes les observations que nous avons pu faire sur l'optimisation du squelette BiaxPhos ainsi que sur les groupements phosphines, nous avons donc préparé le ligand **8q**, combinant les meilleurs résultats pour chaque partie du squelette. Ce ligand s'est donc avéré être le meilleur jusqu'à maintenant, réduisant l'imine **11e** avec un excès énantiomérique de 90% (Tableau 11, entrée 7).

Tableau 11 : Optimisation du squelette BiaxPhos pour l'hydrogénation asymétrique de **11e**

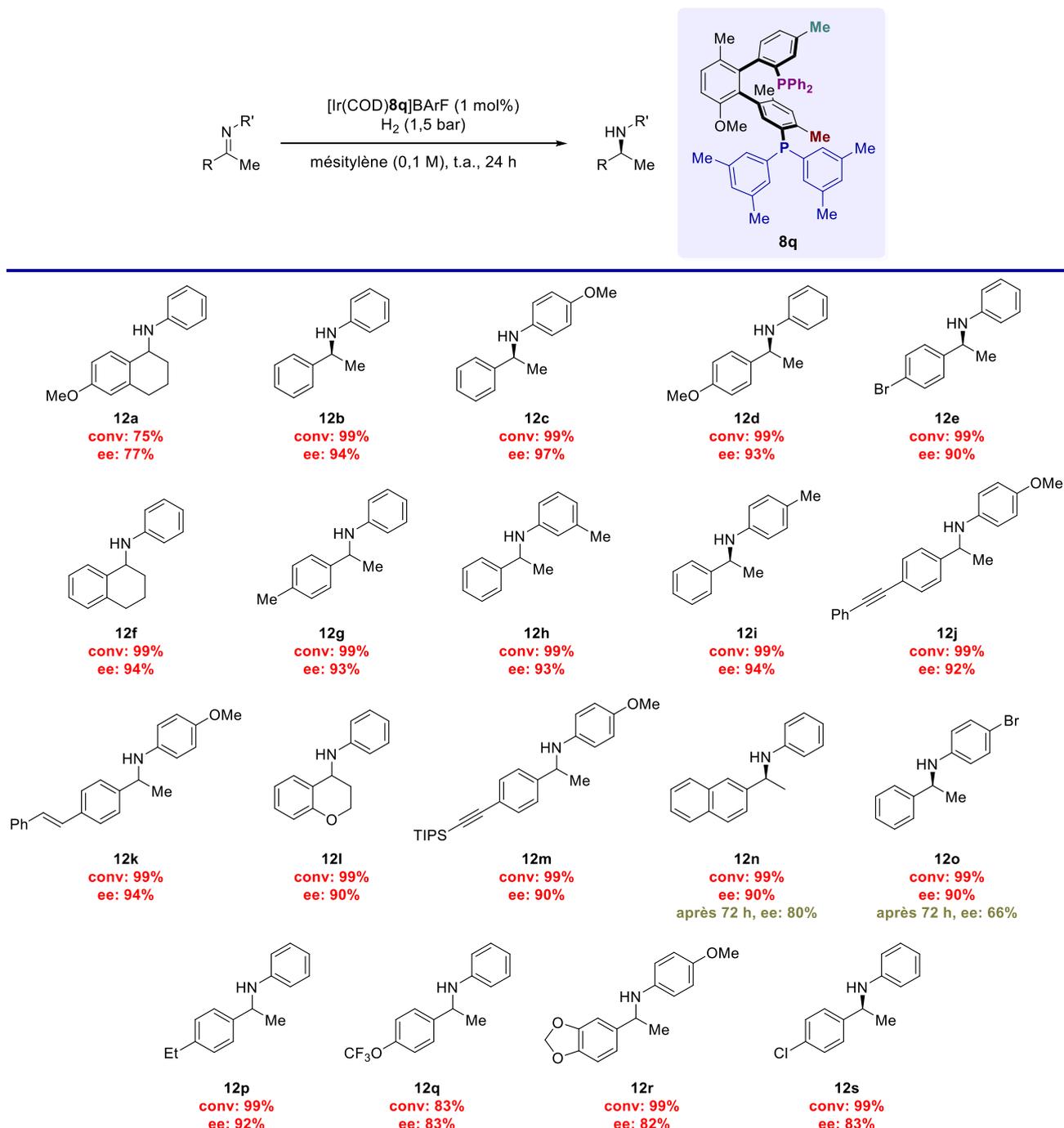
| Entrée | 8 | R ₁ | R ₂ | R' | Conv (%) | ee (%) |
|--------|-----------|--|----------------|--------------------------------------|----------|--------|
| 1 | 8a | H | H | Ph | > 99 | 76 |
| 2 | 8c | Me | H | Ph | > 99 | 82 |
| 3 | 8h | 2,4,6-Me-C ₆ H ₂ | Me | Ph | > 99 | 0 |
| 4 | 8b | H | Me | Ph | > 99 | 83 |
| 5 | 8d | Me | Me | Ph | > 99 | 88 |
| 6 | 8e | CF ₃ | OMe | Ph | 47 | 69 |
| 7 | 8q | Me | Me | 3,5-Me-C ₆ H ₃ | > 99 | 90 |

Une fois la structure du ligand optimisée, nous avons voulu évaluer son potentiel sur différentes imines. Les conditions employées pour cette hydrogénation sont relativement douces puisque la réaction est faite à température ambiante, avec une pression de dihydrogène de seulement 1,5 bar et sans employer d'additif. De plus la charge catalytique a pu être abaissée à seulement 1 mol%.

Comme précédemment, l'imine **11a** est réduite avec un excès modeste de 77%. Toutefois, un bon nombre d'imines ont pu être réduites avec une conversion totale et d'excellentes puretés énantiomériques. C'est notamment le cas de l'amine standard **12b**, qui est formée avec une pureté optique de 94%. Lorsque ce résultat est comparé avec tous les travaux déjà faits dans la littérature, concernant seulement les diphosphines, on peut remarquer que cet excès énantiomérique est le meilleur décrit, à égalité avec le *f*-Binaphane mais dans des conditions beaucoup plus douces. Cela démontre bien un très fort potentiel d'induction de chiralité pour ce

squelette BiaxPhos. D'autres amines ont pu être isolées avec de très bons excès énantiomériques comme les amines **12c**, **12d**, **12g-i** et **12p** avec des substitutions en *para* ou en *mé*ta des cycles aromatiques de l'imine. Le meilleur excès reporté lors de ces essais a été de 97% pour la formation de l'amine **12c** avec un groupement méthoxy en *para*. La formation d'amine cyclique comme **12f** et **12l** a également lieu avec de très bons excès énantiomériques. De plus, on peut observer pour les amines **12j**, **12k** et **12m**, obtenues avec de très bonnes énantiosélectivités, que cette hydrogénation est chimiosélective. En effet, seulement la fonction imine est réduite malgré la présence de groupements insaturés alcynes ou alcènes.

Il est à noter que tous ces tests ont été réalisés en double avec un temps de réaction de 72 heures pour s'assurer qu'il n'y a pas de racémisation du produit. Cependant, ce phénomène a été observé pour les amines **12n** et **12o**. Ces deux amines ont dû être également hydrogénées sur un temps plus court afin d'observer l'excès énantiomérique maximal. Pour ces deux imines, lorsqu'elles sont hydrogénées pendant un jour, les produits sont isolés avec un excès énantiomérique de 90%. Enfin d'autres amines ayant des groupements inductifs attracteurs en *para* du cycle aromatique R de l'imine comme **12q**, avec OCF₃, et **12s**, avec Cl, ou alors **12r**, portant une fonction benzodioxole, ont pu être formées avec des puretés optiques légèrement inférieures à 90% (Figure 145).


 Figure 145 : Hydrogénation asymétrique d'imines à l'iridium et avec un ligand BiaxPhos **8q**

Malgré ces excellents résultats, d'autres imines n'ont pu être réduites avec la même efficacité et la même sélectivité. Par exemple, l'imine cyclique **11t** est réduite avec une conversion de seulement 60% après 72 heures et avec une pureté énantiomérique de 53%. Les résultats sont aussi décevants lorsque le méthyle en position R₂ de l'imine est remplacé par un éthyle (**11u**). Malencontreusement, lorsque les imines possèdent un encombrement stérique plus important autour de l'azote, avec des substitutions en *ortho* ou en *méta* des cycles aromatiques de l'imine, l'activité catalytique est très faible voire nulle (**11v**, **11w**, **11y** ou **11aa**). De plus, lorsque la pression est augmentée à 10 bar, aucune amélioration n'est observée pour ces substrats. Pour l'imine **11aa** *ortho*-substituée par un groupement MeO sur le cycle aromatique de l'imine, la conversion est

seulement de 11% et l'excès énantiomérique de 80%. En chauffant la réaction à 45 °C pendant 72 heures, la conversion atteint 55% mais l'excès énantiomérique diminue à 70%. Lorsqu'un groupement diméthylamino est ajouté en *para* du cycle aromatique R¹ de l'imine **11x**, le produit est formé avec seulement 20% de conversion et aucune induction asymétrique, possiblement explicable par la désactivation du catalyseur.

Enfin d'autres substrats plus exotiques ont été testés mais sans obtenir de traces de produits. C'est le cas de l'imine **11z** substituée par un groupement *N*-méthylindole. L'hydrogénation d'une hydrazone **11ac** ainsi que d'une azirine **11ad** avec notre catalyseur n'a pas permis de former les produits escomptés. Pour l'imine **11ab**, à 1,5 ou 10 bar, la *N*-méthylamine n'a pas pu être formée. En s'inspirant du travail de Pfaltz, il serait probablement intéressant d'ajouter un additif tel que l'imine **11b** pour voir s'il est malgré tout possible d'obtenir le produit. Pour terminer, l'indoléine commerciale n'a également pas pu être réduite et aucune trace du produit n'a pu être observée. Il serait également intéressant de réessayer la réduction de ce substrat à plus haute pression ainsi qu'en ajoutant des additifs iodés, très fréquemment employés pour cette indoléine.

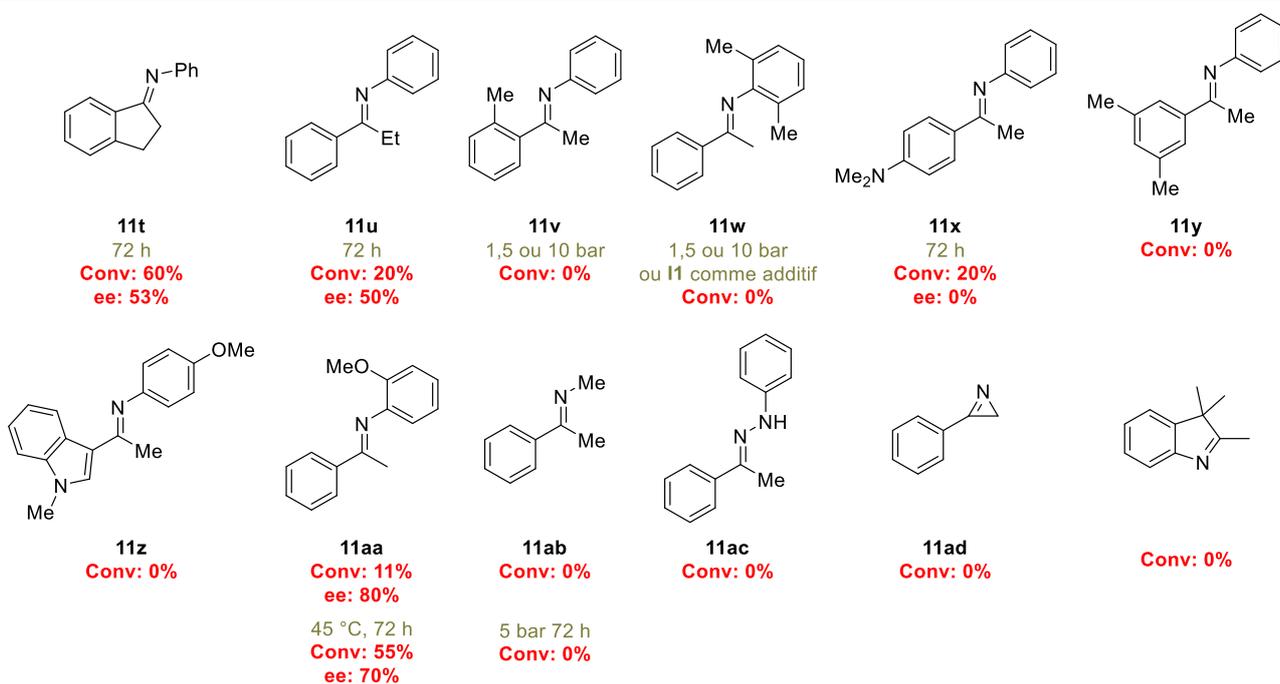
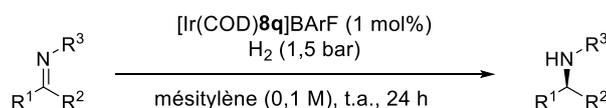


Figure 146 : Hydrogénation d'imines donnant des résultats plus modestes

Notre complexe [Ir(COD)**8q**]BARf a donc montré un excellent potentiel d'induction asymétrique, le plaçant parmi les meilleurs ligands diphosphines en hydrogénation d'imines. L'avantage de ce complexe est qu'il peut être employé dans des conditions douces avec une charge catalytique de seulement 1 mol%. Plus de 15 exemples d'amines chirales ont été produits avec un excès énantiomérique d'au moins 90%, avec l'amine **12c** allant jusqu'à 97%. Ce complexe est également chimiosélectif de l'imine vis-à-vis des alcènes ou des alcyne.

Toutefois, ce complexe devient plus limité lorsque l'encombrement stérique autour de l'azote augmente. Il pourrait être intéressant d'utiliser un autre ligand moins encombré, comme le BiaxPhos **8a**, pour dans un premier temps voir si le produit peut être formé avec un bon rendement. D'autres imines comme les *N*-alkylimines n'ont pas pu être réduites et d'autres tests incluant des additifs pourrait être mis en œuvre. Enfin, d'autres substrats cycliques comme les azirines demandent également une optimisation des conditions réactionnelles car ils ont été très peu étudiés. Concernant la réduction de l'indoléine, il serait intéressant de réessayer cette réaction avec des additifs iodés comme cela a été reporté.

C. Etude mécanistique des complexes iridium-BiaxPhos pour l'hydrogénation et la racémisation

A travers tous les travaux décrits en hydrogénation asymétrique, aucun report ne signale de phénomène de racémisation du produit lors de la réaction. Toutefois, le groupe de Feringa et De Vries a décrit la racémisation d'alcools et d'amines énantio-pures avec un iridacycle achiral. Selon eux, la racémisation d'amine chirale pourrait s'effectuer par 1) une étape de déshydrogénation en présence d'un catalyseur d'iridium afin de former une imine, suivi par 2) une nouvelle étape d'hydrogénation, décrite comme limitante, afin de reformer le produit sous forme racémique. Cette racémisation se fait en plusieurs heures et dans le toluène à 100 °C.^[399]

Dans le cadre de l'hydrogénation pour le procédé du (*S*)-métolachlore, le groupe de Dorta a étudié le comportement de complexes d'iridium, en présence de l'imine et l'amine utilisées pour cette réaction. Les auteurs ont observé que lorsque le complexe [Ir(COD)produit]BF₄ est dans le THF, celui-ci racémise. Toutefois, aucune racémisation n'est observée dans le dichlorométhane. Selon leur description, le THF se coordonnerait à l'iridium à la place de l'oxygène du produit. Les auteurs émettent également l'hypothèse d'une étape d'activation C-H en position β catalysée par le complexe Ir(COD) et cela entraînerait la racémisation du produit.

De plus, il constate que le produit, initialement κ²-coordonné, se retrouve η⁶-coordonné. Cette coordination, qui bloque un ou plusieurs sites de coordination du métal, pourrait aussi expliquer la désactivation du catalyseur (Figure 147).^[400] Pour ces deux exemples cités, la racémisation a lieu à partir d'un complexe d'iridium achiral. Or, un point d'ombre important est encore présent puisque notre système permet la racémisation du produit final en présence d'un ligand chiral.

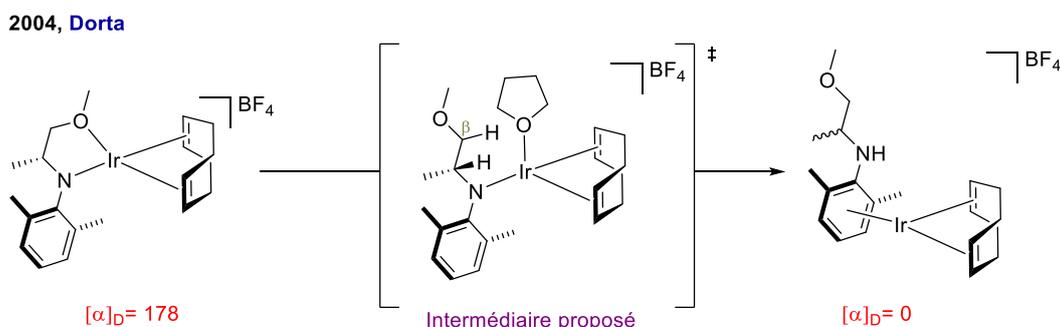
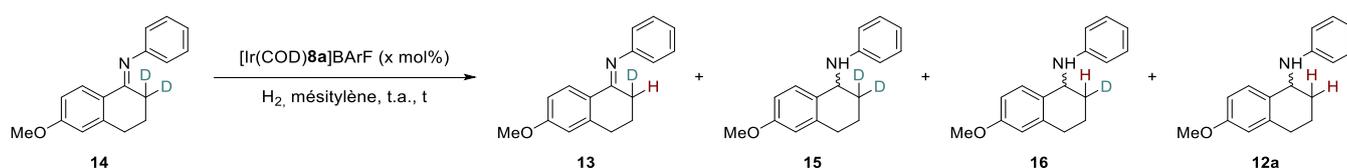


Figure 147 : Racémisation du complexe imine-amine découvert par Dorta

Par analogie avec ces travaux, nous avons voulu étudier le comportement de notre complexe avec l'imine **11a**, pour voir si un mécanisme de C-H activation pouvait être également plausible.

Afin de déterminer si notre complexe d'iridium était capable d'activer la position α de l'imine, nous avons réalisé la di-deutération de **11a** à cette position. Ensuite, nous avons réduit cette imine **14** pour déterminer si l'hydrogénation se fait bien sur la liaison C=N, mais aussi pour voir s'il est possible que l'iridium s'insère dans une des liaisons C-D. Avec une charge catalytique de 2 mol% et en une heure, l'imine est totalement convertie. Le seul produit obtenu est l'amine **16**, monodeutééré en position α , avec un excès énantiomérique de 70% (Tableau 12, entrée 1). Lorsque la réaction est laissée 4 heures, le produit **16** est encore obtenu mais seulement avec un excès énantiomérique de 24%, démontrant encore qu'il y a racémisation après la complète conversion de l'imine (Tableau 12, entrée 2). Lorsque l'hydrogénation n'est pas complète, le produit observé est également l'amine **16** (Tableau 12, entrées 3 et 4). Dans tous ces cas on remarque aussi que l'hydrogénation a lieu en moins d'une heure, démontrant ainsi une très bonne activité catalytique de notre complexe.

Tableau 12 : Hydrogénation de l'imine **14** α,α' -deutérée

| Entrée | [Ir(COD)8a]BARf (x) | P (psi) | t (min) | Conv (%) | 13 : 15 : 16 : 12a | ee (%) |
|--------|---------------------|---------|---------|----------|---------------------|--------|
| 1 | 2 | 25 | 60 | > 99 | 0 : 0 : 1 : 0 | 70 |
| 2 | 2 | 27 | 240 | > 99 | 0 : 0 : 1 : 0 | 24 |
| 3 | 2 | 25 | 20 | > 99 | 0,12 : 0 : 0,88 : 0 | 79 |
| 4 | 1 | 27 | 15 | > 99 | 0,7 : 0 : 0,3 : 0 | 79 |

De ces premiers résultats, plusieurs hypothèses et questions peuvent être émises. Est-ce que la formation de la liaison C-H en β de l'amine est due à une réaction de C-D activation sur l'amine ou l'imine, ou alors par hydrogénation de l'énamine ? L'activation de la liaison C-D sur l'amine semble peu probable puisque le produit **12a** n'est jamais observé. Cela est confirmé lorsque la conversion est de seulement 30% puisque l'imine di-deutérée n'est plus observée mais seulement l'imine monodeutérée **13** (Tableau 12, entrée 4 et Figure 148). Deux hypothèses peuvent alors être suggérées. Premièrement, une activation de la liaison C-D à l'iridium peut avoir lieu avant hydrogénation et former ainsi l'imine **13**. Deuxièmement, l'équilibre imine-énamine sous atmosphère d'hydrogène peut entraîner la formation de l'imine **13** mono-deutérée.

Dans le cas où l'activation C-H en α de l'imine a lieu, nous avons essayé de tirer profit de la formation de ce potentiel intermédiaire de type iridacycle afin de fonctionnaliser ces imines. Nous avons fait différents essais de borylation qui sont restés infructueux.

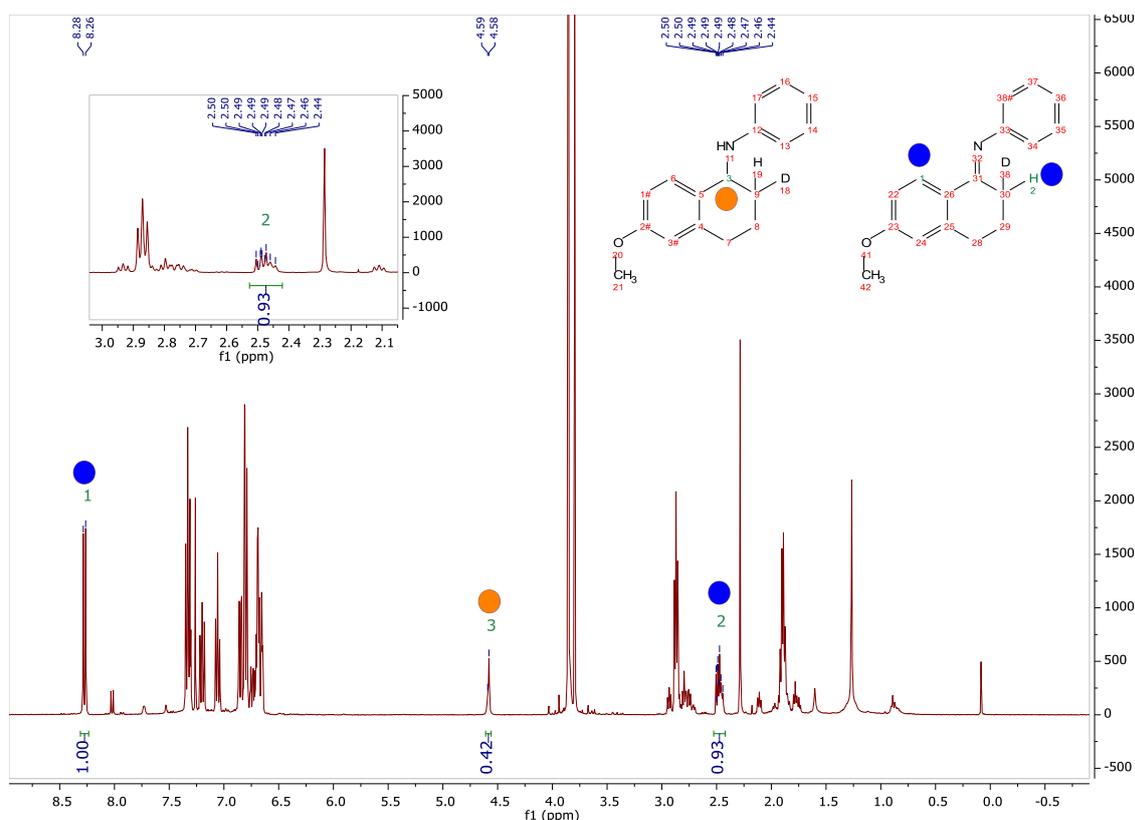


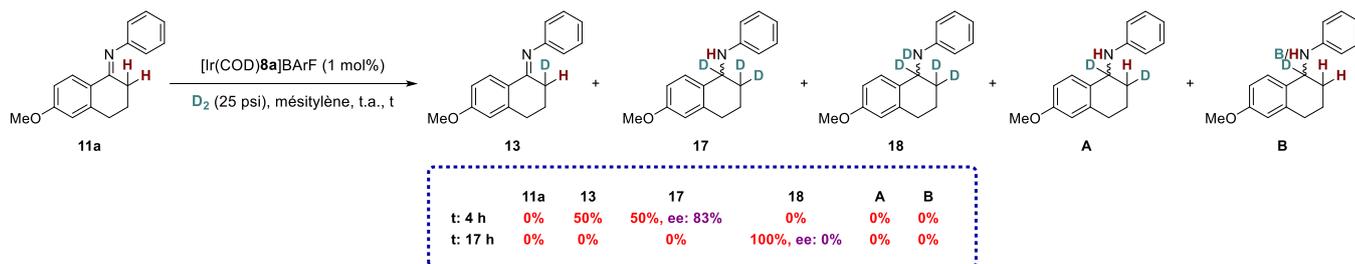
Figure 148 : ^1H -RMN représentant l'hydrogénation de l'imine di-deutérée **14** avec une conversion de 30% (Tableau 12, entrée 4)

Pour examiner en profondeur le mécanisme de racémisation mais également celui de l'hydrogénation avec nos complexes, nous avons également réalisé la réduction de l'imine **11a** avec D_2 . Tout d'abord, il est intéressant de noter qu'aucune insertion de deutérium n'est constatée sur les cycles aromatiques de l'imine **11a**, éliminant ainsi l'hypothèse d'une coordination du complexe d'iridium sur une de ces positions. Comme auparavant, on peut observer un échange rapide H/D en position α de l'imine pour former le produit **13**. Contrairement aux résultats précédents, l'insertion de deutérium a lieu sur les deux positions β de l'amine **17**. Cela laisse donc penser que le mécanisme passe par la deutération de la forme énamine.

Etant donné le caractère labile de la liaison N-H, l'échange H/D sur l'azote a lieu lors du traitement de la réaction (filtration sur silice) et donc il est difficile de déterminer si la réduction du produit **11a** se produit également par la forme imine. Pour éviter cet échange, le milieu réactionnel est prélevé et directement injecté en RMN. Après 4 heures de réaction, l'amine **17**, possédant la liaison N-H, est obtenue avec un excès énantiomérique de 83%. Lorsque l'imine **11a** est réduite pendant 17 heures, le seul produit obtenu est l'amine racémique **18** où aucune trace de la liaison N-H n'est visible (Figure 149.1). Ces deux expérimentations suggèrent donc que la réduction de l'énamine a lieu dans un premier temps, puis la liaison C=N est ensuite réduite. Nous avons essayé de proposer un scénario pour expliquer la formation des produits obtenus **17** et **18**. Tout d'abord, l'imine **11a** est en équilibre avec sa forme tautomère énamine (catalysée ou non par le complexe d'iridium). L'énamine est ensuite deutérée pour former ainsi le produit **17** énantiomériquement pur. En se basant sur les travaux de Dorta et celui de Feringa et De Vries, on peut postuler que le produit **17** puisse réagir avec le complexe d'iridium pour reformer une imine par « déshydrogénation ». Cette imine pourrait alors être réduite par un mécanisme différent de

façon non stéréosélective pour former le produit **18**, expliquant ainsi le phénomène de racémisation (Figure 149.2).

1. Deutération de **11a**



2. Mécanisme proposé pour la formation des produits **17** et **18**

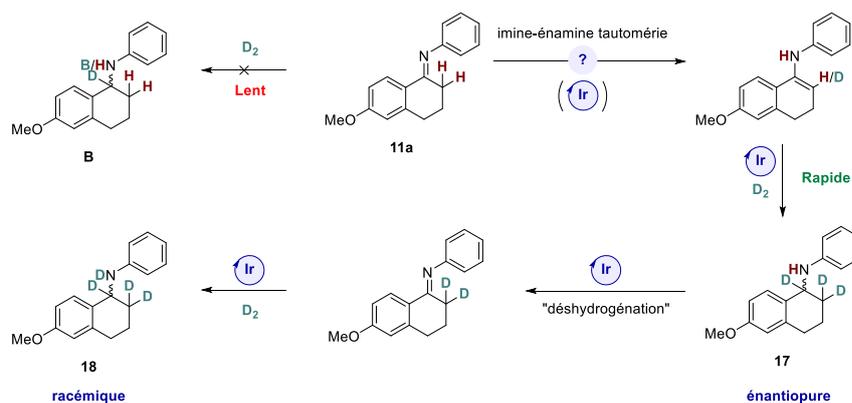
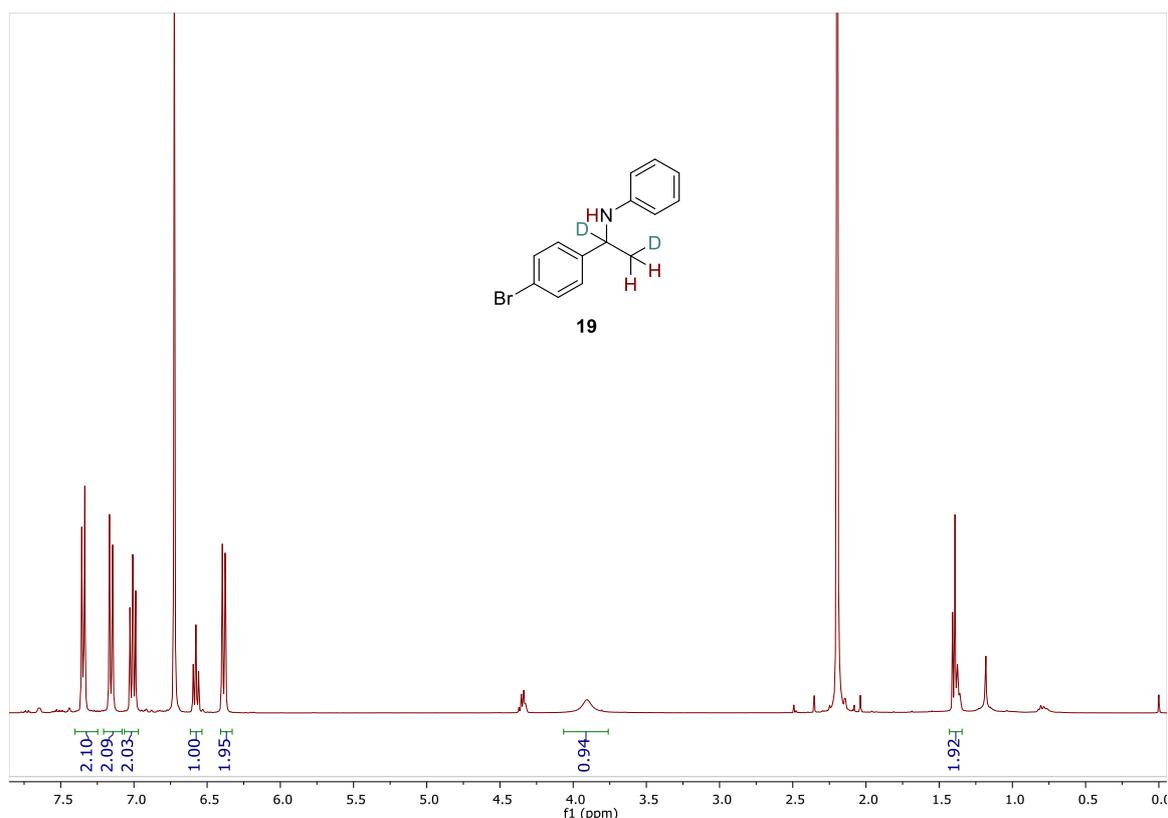


Figure 149 : Deutération de l'imine **11a**

Pour essayer de mieux comprendre ces phénomènes inattendus, la deutération a également été étudiée sur l'imine **11e**, sur laquelle aucune racémisation n'a été observée. En faisant la réduction de **11e** en présence de D_2 , le produit est obtenu avec conversion complète et, ici, que ce soit après 24 ou 48 heures de réaction, la deutération a lieu entièrement sur l'énamine. Cela corrobore ainsi le mécanisme de racémisation évoqué précédemment (Figure 150).

Figure 150 : Réaction de deutération de **11e**

Concernant l'hydrogénation de l'imine **11e**, il semble donc probable, en accord avec cette expérience, que le mécanisme passe par un équilibre imine-énamine et que l'énamine est réduite sélectivement. Cela validerait donc l'hypothèse précédente que l'hydrogénation de la forme énamine est stéréosélective.

Pour le substrat **11a** ainsi que ceux où de légères racémisations ont été remarquées, d'autres tests doivent encore être effectués afin de comprendre le mécanisme de racémisation. Nous avons notamment essayé de préparer des substrats ne possédant pas de protons en position α de l'imine mais sans succès.

De ces expériences, on peut ainsi émettre l'hypothèse que deux mécanismes sont impliqués pour l'hydrogénation des imines et qu'ils sont dépendants du substrat. Il semblerait que la forme énamine, en équilibre avec la forme imine, soit réduite stéréosélectivement et plus rapidement alors que l'hydrogénation de la forme imine semble être réduite de façon non-stéréosélective. Dans le cas de l'imine **11e**, le mécanisme passant par l'énamine semble favorisé alors que pour le substrat **11a**, les deux mécanismes sont impliqués (Figure 151).

Possible tautomérisation imine-énamine pour l'hydrogénation d'imines avec un complexe iridium-BiaxPhos

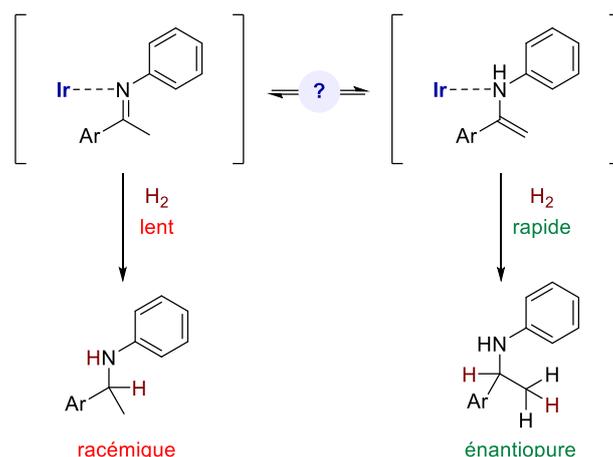
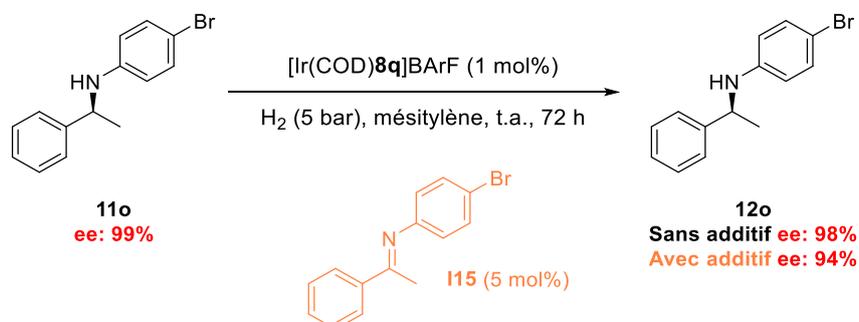


Figure 151 : Tautomérisation imine-énamine pour l'hydrogénation d'imines

Par la suite, nous avons voulu voir s'il était possible de racémiser des amines chirales. Pour cela, l'amine **11o**, dont la lente racémisation a été observée, a été préparée énantio pure à 99% par un couplage de Ullmann. Ensuite, cette amine a été mise en solution sous 5 bar de dihydrogène avec le complexe [Ir(COD)**8q**]BARF pendant 72 heures. Après analyse par HPLC chirale, une très légère diminution de la pureté optique à 98% a été constatée. Cependant, cette diminution est beaucoup trop faible pour pouvoir être attribuée au catalyseur. Nous avons également fait un test en ajoutant l'imine **11o**, en quantité catalytique, pour voir si cette dernière joue un rôle dans la racémisation du produit. Dans ce cas également, nous avons observé une légère chute de l'excès énantiomérique (94%) mais cela est encore trop faible pour pouvoir estimer si cela est catalysé par notre complexe (Figure 152).

Pour pouvoir s'assurer ou non que ces complexes puissent racémiser des amines énantio pures, il serait intéressant de tester l'hydrogénation d'une amine ayant une pureté optique inférieure à 80% afin d'observer une racémisation plus rapide, si elle a lieu.

Figure 152 : Hydrogénation de l'amine **11o** énantio pure en présence d'un complexe BiaxPhos

d. Etudes des complexes iridium-BiaxPhos

Dans le cadre de l'hydrogénation asymétrique d'imines, la préparation *in situ* des complexes iridium-BiaxPhos a été nécessaire d'un point de vue pratique mais aussi afin d'atteindre une meilleure activité catalytique. Dans le cas du complexe iridium-BiaxPhos**8a**, on observe aisément

la coordination de la phosphine à l'iridium en RMN ^{31}P avec la présence de deux doublets à 31 et 24 ppm, avec des constantes de couplages de 17 Hz. Cependant, lorsque le complexe iridium-BiaxPhos**8q** est préparé, on observe curieusement deux nouveaux multiplets mal définis aux alentours de 5 et -105 ppm, différents également du ligand libre **8q** (-12,1 et -12,8 ppm). On constate également que ces deux signaux sont aussi présents en faible quantité sur le spectre ^{31}P RMN du complexe iridium-BiaxPhos**8a**. On peut donc conclure que ces ligands BiaxPhos se coordinent de deux manières différentes à l'iridium et forment ainsi deux complexes différents.

Pour essayer de mieux comprendre l'origine de cette différence et de caractériser ces complexes, nous avons comparé plusieurs spectres RMN ^{31}P de divers complexes iridium-BiaxPhos. Ce même phénomène, avec le ligand **8q**, avait également été observé avec le ligand **8d**. A la différence du ligand BiaxPhos **8a**, ces deux ligands présentent des méthyles aux positions 3 et 2''.

Afin de déterminer quel méthyle est responsable de la formation de cet autre isomère ayant des pics fortement blindés, les complexes **8b** et **8c** ont été préparés. L'analyse ^{31}P RMN révèle clairement que le méthyle en position 2'', en *ortho* d'une phosphine, est à l'origine de ce blindage. Les complexes, coordonnés aux ligands BiaxPhos **8b** et **8d**, ayant un méthyle en position 2'', ont des déplacements chimiques beaucoup plus blindés par rapport aux ligands **8a** et **8c**, qui eux, se coordinent à l'iridium de façon classique et bidentée, avec leurs deux atomes de phosphore (Figure 153). Lorsqu'un groupement est présent à cette position 2'', on peut donc penser que la coordination de l'iridium avec les deux phosphines est beaucoup plus difficile et que cette coordination a lieu seulement avec une seule des deux phosphines. Cela est généralisable puisqu'avec le ligand **8e**, présentant un méthoxy en position 2'', on constate également la présence d'un pic blindé à -101 ppm. On peut ainsi émettre l'hypothèse que la formation du complexe coordonné aux deux phosphines semble difficile, due à des possibles problèmes d'encombrement stérique. Cet autre complexe est également observé en RMN minoritairement, pour la formation du complexe portant le ligand **8a** (Figure 153). Pour conclure, il semble donc que la coordination de l'iridium aux deux phosphines soit difficile et que la présence d'un substituant en position 2'' empêche cette coordination.

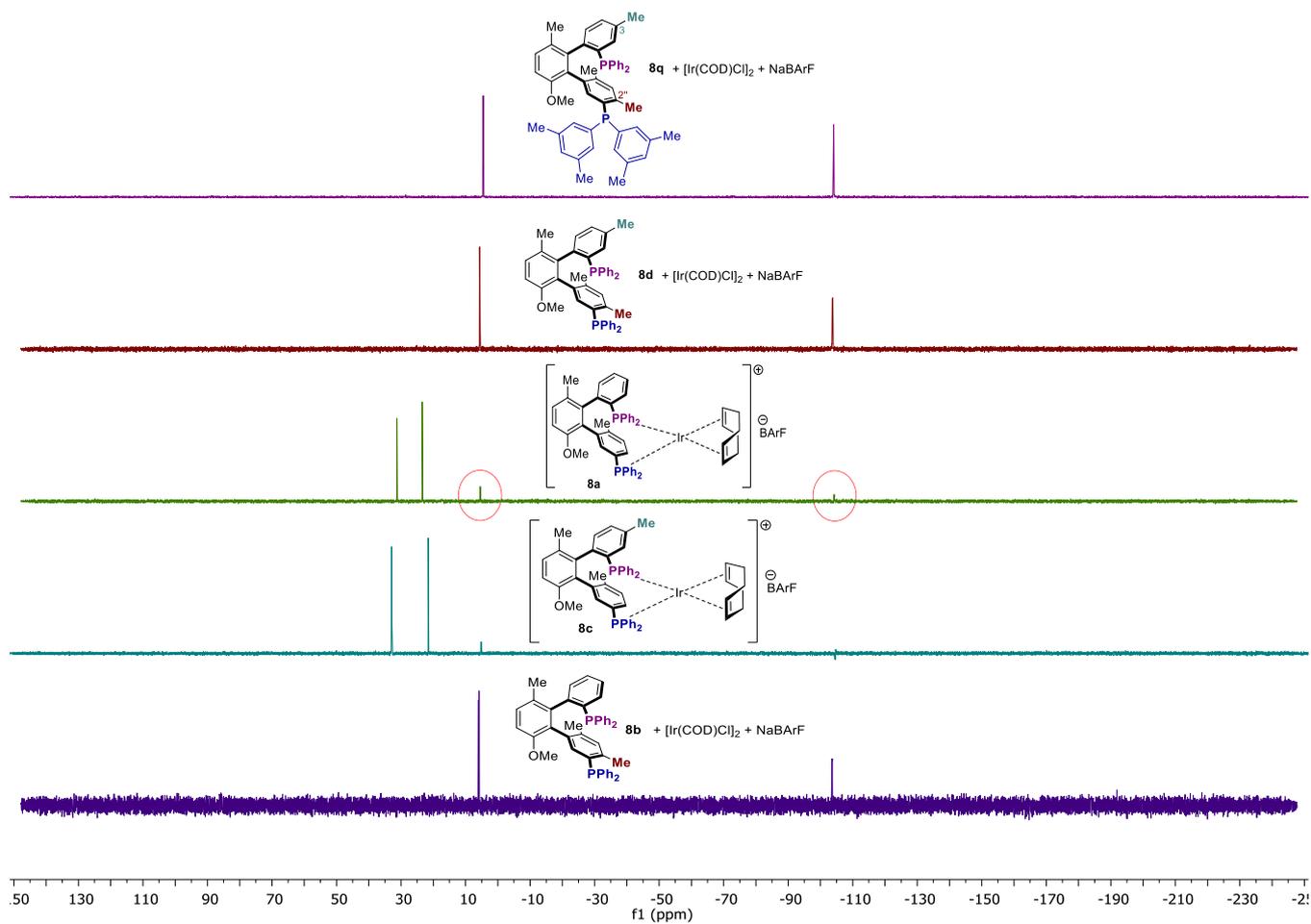


Figure 153 : ^{31}P RMN des complexes $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8q}]\text{BARf}$ et $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8a-d}]\text{BARf}$

Concernant les complexes substitués en position 2'', à la vue des nombreux protons aromatiques, il a été difficile de déterminer la structure exacte par ^1H RMN. Cependant, nous avons pu remarquer la présence d'un proton très blindé possédant un déplacement chimique de -11,3 ppm. Cela met en évidence la présence d'une liaison Ir-H. Avec un déplacement chimique de -11,3 ppm, on peut également supposer que le proton est lié à un seul atome d'iridium (Figure 154).

On peut donc émettre l'hypothèse que l'iridium, coordonné à une phosphine, s'insère dans une des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de notre ligand BiaxPhos, laissant une des phosphines libre. Cela pourrait être une explication du déplacement chimique particulier de ce complexe. Après analyse RMN, plusieurs structures du complexe peuvent être envisagées. Dans le cas où l'iridium est seulement coordonné à la phosphine de la partie haute, l'activation C-H du ligand peut avoir lieu soit en position 6'' du squelette ou soit aux positions *ortho* ou *para* du substituant aromatique du phosphore. L'insertion en *mé*ta ne semble pas envisageable puisque le ligand **8q** est substitué à ces positions. Dans l'autre cas où l'iridium est coordonné à la phosphine de la partie basse, l'insertion dans la liaison C-H peut se faire soit en position 2 sur le squelette ou alors sur les positions *ortho*, *mé*ta ou *para* du substituant aromatique du phosphore (Figure 155). Enfin, un dernier cas pourrait être la coordination de deux ligands pour un atome d'iridium (coordination à un atome de phosphore d'un ligand puis coordination par C-H activation sur une autre molécule de ligand), ce qui engendrerait un complexe polymérique.

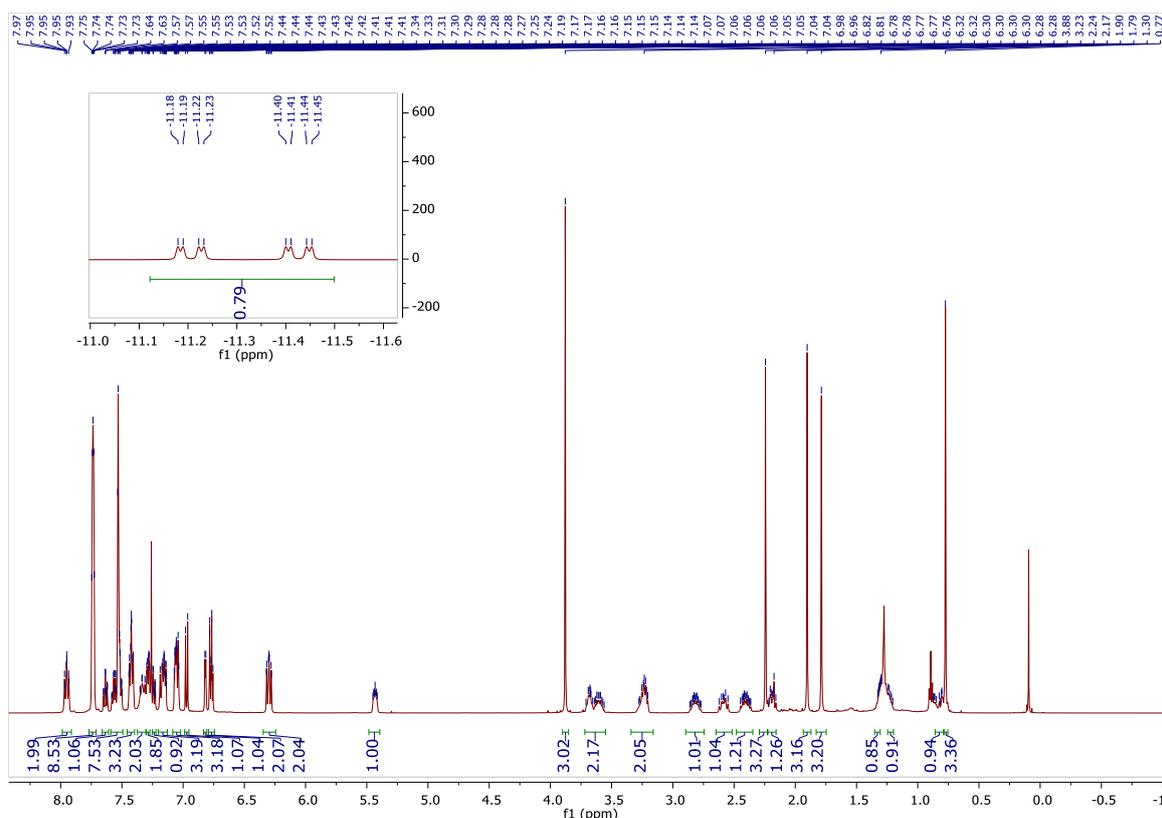
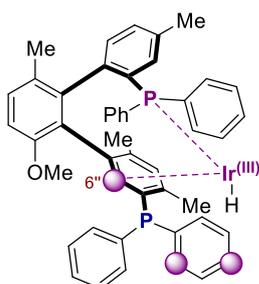


Figure 154 : ^1H RMN de $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8d}]\text{BARf}$

- Positions où l'insertion de l'iridium
- dans la liaison C-H est possible

Iridium coordonné à la phosphine haute



Iridium coordonné à la phosphine basse

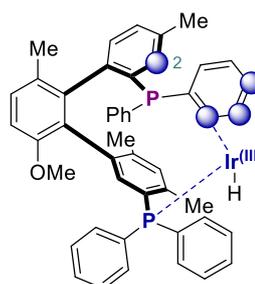


Figure 155 : Potentielles positions d'activation C-H intramoléculaire du complexe d'iridium $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8d}]\text{BARf}$

Pour les complexes sans substituant en position 2'', aucune liaison Ir-H n'est observée même si des traces sont visibles à cause de la présence minoritaire de l'autre complexe. Concernant l'aspect, ces deux formes de complexes sont notamment très différenciables. Les complexes classiques, comme celui portant le ligand BiaxPhos **8a**, sont des mousses rouges très vifs alors que les autres complexes sont des mousses orangées/roses. Afin d'essayer d'obtenir des structures RX de ces complexes, nous avons fait de nombreuses tentatives de recristallisation mais pour le moment ces essais sont restés vains.

Selon nos connaissances, aucun exemple de complexe organométallique possédant un ligand phosphoré n'a été décrit avec des déplacements chimiques de l'ordre de -100 ppm, et c'est pour

cela qu'il est assez difficile de déduire une structure de ce complexe. On peut aussi noter que lorsque l'ion BArF est remplacé par BF_4 , les mêmes déplacements chimiques sont observés.

D'un point de vue réactivité, ces complexes se sont montrés aussi réactifs et même plus sélectifs pour l'hydrogénation asymétrique d'imines avec en particulier le complexe portant le ligand **8q**. On peut donc penser que lorsque ces complexes sont mis en présence de dihydrogène, après décooordination du diène, ils peuvent possiblement former le même intermédiaire. Afin d'étudier le comportement de ces complexes durant la réaction, nous avons mis le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8k}]\text{BArF}$, coordonné de façon bidentée aux deux phosphines, en présence de dihydrogène pendant une heure. On observe la disparition des deux doublets du complexe de départ. Cependant, on peut aussi distinguer deux pics à 5 et -104 ppm. Deux possibilités sont donc envisageables, soit ces pics correspondent aux traces initiales de l'autre complexe ou soit le complexe de départ s'est transformé en cette espèce. Dans ce dernier cas, il y aurait donc décooordination d'une des phosphines de l'iridium puis insertion de ce dernier dans une des liaisons C-H du ligand (Figure 156).

Actuellement, beaucoup trop d'éléments restent à élucider et il est difficile de supposer la structure du complexe inconnu. D'autres investigations sont encore à mener afin de découvrir et mieux comprendre la structure. Il serait également utile de voir si la complexation est identique avec d'autres métaux comme le rhodium, utilisé précédemment.

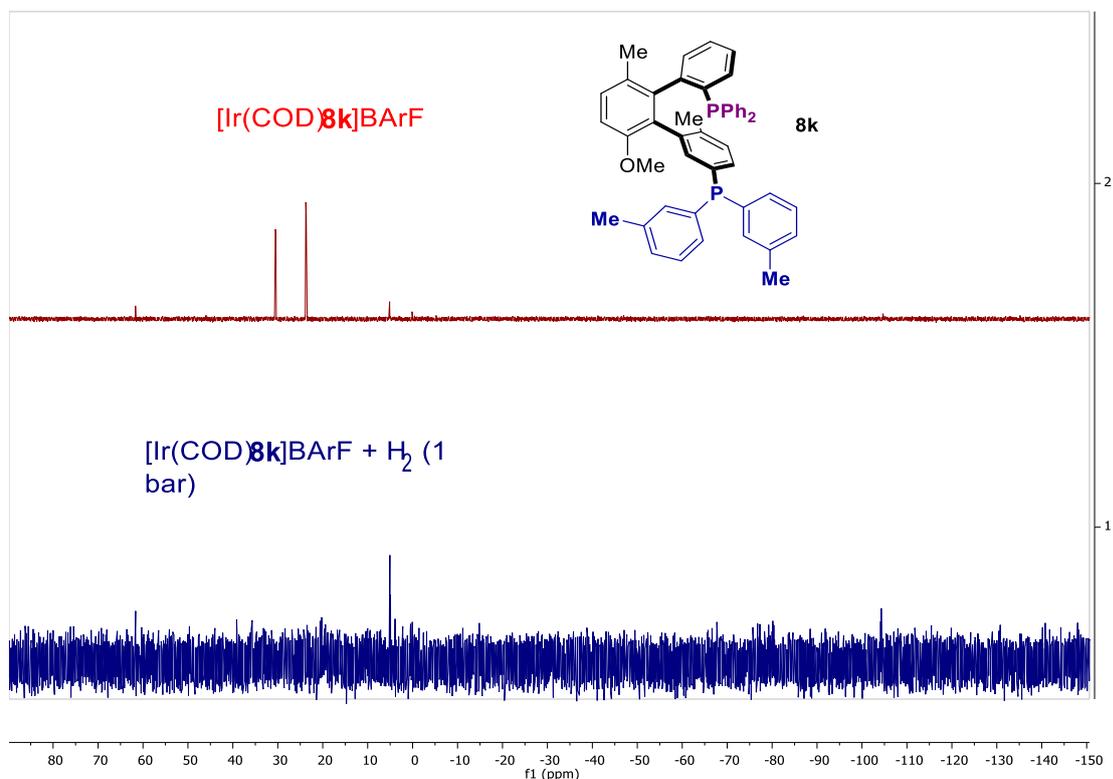


Figure 156 : Hydrogénation du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8k}]\text{BArF}$

4. Conclusion

Pour conclure, les ligands BiaxPhos ont démontré un excellent potentiel d'inducteur de chiralité pour des réactions d'hydrogénation. Par hydrogénation catalysée au rhodium, le ligand **8m** a permis de former des dérivés d'acides aminés tri-substitués avec une excellente pureté optique. Actuellement, il reste encore à étendre la gamme d'acides aminés synthétisables par cette méthode, afin de promouvoir le potentiel de ce ligand. Pour les dérivés tétra-substitués, les résultats sont encore très modestes et d'autres tests doivent encore être effectués pour voir s'il est possible d'améliorer les résultats actuels.

Pour l'hydrogénation d'imines, les ligands BiaxPhos ont permis la formation d'amine chirale avec d'excellentes énantiosélectivités. Par comparaison avec les différents ligands de types diphosphine utilisés pour la réduction asymétrique d'imines, ces résultats sont parmi les meilleurs. Cela met en avant la capacité de notre ligand à induire une excellente sélectivité. Toutefois, cela reste pour le moment limité par rapport à la structure de l'imine, puisqu'il n'a pas été possible de réduire des imines encombrées stériquement autour de l'azote. Enfin, d'autres tests complémentaires pourraient être essayés sur d'autres substrats comme les *N*-alkylimines ou d'autres imines cycliques afin d'évaluer le potentiel complet de nos ligands pour la réduction de liaisons C=N. Pour ce travail, beaucoup de questions restent en suspens. Des calculs DFT sont notamment en cours, en collaboration avec le Dr Djukic de l'université de Strasbourg, afin de mieux comprendre le mécanisme de l'hydrogénation et les interactions de nos ligands avec les imines. Enfin, le point majeur restant est la détermination de la structure du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{8q}]\text{BARF}$, donnant les meilleurs excès énantiomériques, qui est pour le moment inconnu.

Chapitre 4 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par catalyse à l'or avec des ligands BiAxPhos

1. Introduction

1.1. Catalyse à l'or et caractéristiques

Pendant de longues années, l'utilisation de l'or en catalyse a mis du temps à s'imposer aux yeux des chimistes, lui préférant des métaux comme le palladium ou le platine. Tout d'abord, les premiers attraites pour l'or ont été en catalyse hétérogène en tant qu'alliage avec d'autres métaux plus réactifs. C'est à partir de 1972 que Bond développa son potentiel pour l'hydrogénation d'oléfines avec un catalyseur d'or supporté. Par traitement d'une solution aqueuse d'acide chloraurique HAuCl_4 avec de la silice, de l'alumine ou de la boehmite, le catalyseur d'or formé permet l'hydrogénation d'alcènes (pent-1-ène ou buta-1,3-diène) ou d'alcyne (but-2-yne) avec des charges catalytiques très faibles (0,01-5 mol%).^[401,402] Cet exemple permit d'installer l'or comme une alternative prometteuse et tout aussi efficace que les autres métaux généralement utilisés en catalyse. Rapidement, il a aussi été montré que l'or, en plus d'être moins toxique, pouvait être plus actif que le mercure(II) pour l'activation de triple liaison carbone-carbone.^[403] Cela est illustré par un procédé important : l'hydrochloration d'acétylène pour la formation de chlorure de vinyle, principal composant du polychlorure de vinyle (PVC) (Figure 157).^[404,405]

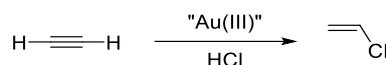


Figure 157 : Hydrochloration hétérogène de l'acétylène par un catalyseur supporté d'Au(III)

Pour la suite, dans ce manuscrit, nous nous focaliserons seulement sur la catalyse à l'or en milieu homogène.

Parmi les différents états d'oxydation de l'or, les complexes d'or(I) et d'or(III) sont ceux que l'on retrouve le plus généralement en catalyse. Ces complexes possèdent un fort caractère d'acide de Lewis. Ils sont qualifiés d'acides « mous » et ont une affinité particulière vis-à-vis des systèmes carbonés insaturés. Leur acidité importante, supérieure aux autres métaux du groupe 11, est expliquée notamment par les effets relativistes très prononcés de l'or (Figure 158).^[406-408]

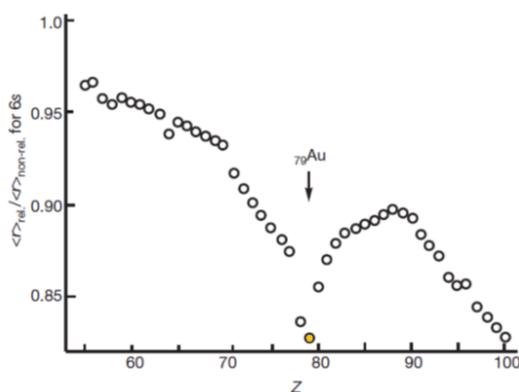


Figure 158: Effet de la contraction relativiste de l'orbitale 6s en fonction du numéro atomique Z avec $\langle r \rangle_{\text{rel}}$, le rayon corrigé avec les effets relativistes et $\langle r \rangle_{\text{non-rel}}$, le rayon sans ces effets

Ces effets proviennent de la vitesse des électrons des couches externes de l'or, qui sont non négligeables par rapport à celle de la lumière. Cela engendre la contraction des orbitales externes 6p et surtout 6s. Cette dernière étant également l'orbitale vacante la plus basse (LUMO), la contraction de cette orbitale entraîne sa stabilisation et donc la diminution de son énergie, résultant d'une plus grande acidité. Cette contraction impacte aussi les orbitales 5d et 5f dont la perception de la charge du noyau diminue, amenant une expansion de ces orbitales et donc une déstabilisation. L'énergie de l'orbitale 5d, la plus haute occupée (HOMO), est augmentée et cela permet notamment au métal de rétrodonner de la densité électronique.

La diminution en énergie de l'orbitale vacante la plus basse (LUMO), dû aux effets relativistes, permet aussi d'expliquer l'électronégativité très élevée de l'or (2,5 sur l'échelle de Pauling) comparée aux autres métaux du groupe 11 ($\chi_{Ag} = 1,9$ et $\chi_{Cu} = 1,9$). En effet, un caractère très acide de Lewis est souvent corrélé à l'électronégativité, à cause de la présence d'un site de coordination disponible pour accepter une paire d'électrons. L'or possède d'ailleurs l'électronégativité la plus haute des métaux de transition.

L'or est donc considéré comme un acide de Lewis « mou » qui va préférentiellement se coordonner à des systèmes π (alcynes, alcènes, diènes...). L'interaction π formée, va appauvrir la densité électronique du substrat, permettant l'addition d'un nucléophile en *anti* de l'or (Figure 159).

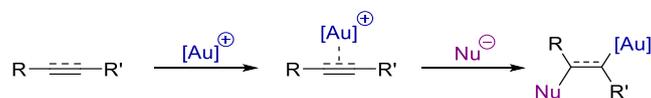
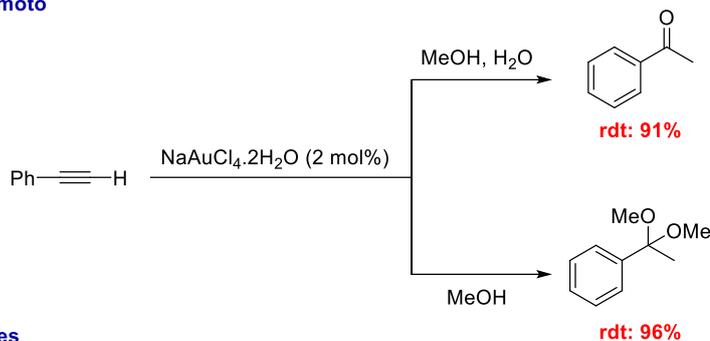


Figure 159 : Activation de systèmes π à l'or puis addition nucléophile

La catalyse à l'or a notamment eu un succès très important pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone sur des systèmes conjugués de types énynes.^[409] Cet intérêt particulier est dû à la réactivité singulière des complexes d'or vis-à-vis des systèmes Au-alcyne et Au-alcène. Des calculs théoriques ont démontré que l'énergie du complexe cationique Au-éthène (-79,1 kcal/mol) était supérieur au complexe Au-acétylène (-70,8 kcal/mol) malgré la réactivité supérieure des complexes or-alcynes expérimentalement.^[410,411] Cette différence est expliquée par le fait que les complexes Au-alcynes possèdent une LUMO plus basse en énergie que les complexes Au-alcène, ce qui les rend moins nucléophiles et plus électrophiles. Cette différence de réactivité est donc cinétique. Par ailleurs, les complexes d'or sont souvent qualifiés d'acide de Lewis « alcynophile ».

Cette électrophilie importante des complexes d'or a brillamment été exploitée dans un premier temps par Utimoto pour la synthèse de cétones ou d'acétals à partir de dérivés acétyléniques. En employant un complexe d'or(III) en quantité catalytique, l'utilisation d'alcool ou d'eau comme nucléophile permet la formation d'acétals ou de cétones avec de très bons rendements (Figure 160.1).^[412] Quelques années plus tard, le groupe de Teles emploie un complexe d'or(I) pour améliorer les résultats obtenus par Utimoto. L'utilisation d'un complexe d'or(I) permet de contourner les problèmes de réduction des complexes d'or(III) en or métallique inactif. Avec ce complexe d'or, l'alcoxylation d'alcynes est réalisée avec d'excellentes activités (TON : 100 K, TOF : 5400 h⁻¹) et une quantité de catalyseur infime pour obtenir des cétals à l'échelle du kilogramme (Figure 160).^[413]

1.1991, Utimoto



2.1998, Teles

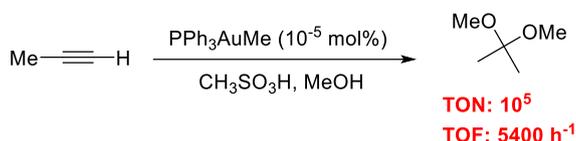


Figure 160 : Hydratation et alcoxylation d'alcyne catalysées à l'or

Les complexes d'or(I) et d'or(III) apparaissent tous les deux comme de très bons acides de Lewis capables d'activer les mêmes types de systèmes π . En 2005, le groupe de Gevorgyan a réalisé la synthèse d'halofuranes à partir d'allènes en utilisant des complexes d'or de deux états d'oxydations différents. Dans les deux cas, le produit est obtenu mais la régiosélectivité diffère en fonction de l'état d'oxydation du complexe. La différence de sélectivité est notamment expliquée par la coordination des complexes d'or. Il est suggéré que la synthèse des 2-halofuranes passe par la coordination du complexe d'or(I) à la double liaison distale de l'allène, puis s'en suit une cyclisation intramoléculaire par l'oxygène. Pour les 3-halofuranes, le complexe d'or(III), plus oxophile, va se coordonner préférentiellement à l'oxygène provoquant une réaction intramoléculaire de Michael afin de former un bromonium. L'oxycyclisation permet ensuite la formation du produit désiré (Figure 161).^[414] Cet exemple permet de mettre en avant la différence mais aussi la complémentarité des complexes d'or(I) et (III).

2005, Gevorgyan

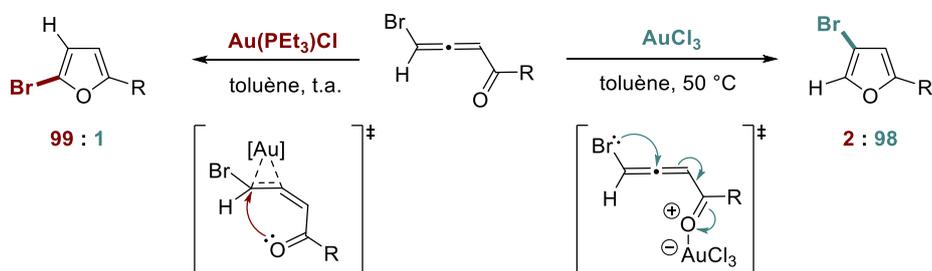


Figure 161 : Synthèse régiodivergente d'halofuranes catalysée à l'or(I) et à l'or(III)

Les complexes d'or, particulièrement ceux d'or(I), ont donc été employés pour la création de nouvelles liaisons C-O ou C-N.^[415] Mais leur potentiel a surtout été démontré et exploité pour la formation de nouvelles liaisons C-C. L'or s'est révélé être une alternative importante au platine, voire meilleure, notamment pour des réactions intramoléculaires de cycloisomérisations d'énynes, montrant dans certains cas une plus grande réactivité ainsi qu'une plus grande diversité.^[416] Le groupe d'Echavarren a été le premier à utiliser l'or(I) pour la cycloisomérisation

d'énynes-1,6 avec des résultats et une réactivité remarquables. Le complexe d'or, formé par métathèse anionique avec un sel d'argent (ici AgSbF_6), permet la formation rapide du diène-1,3 par cycloisomérisation par voie *5-exo-dig* avec d'excellents rendements.^[417] Un an plus tard, le groupe de Gagosz démocratise l'utilisation de l'anion triflimide en catalyse à l'or et démontre son potentiel sur différentes réactions catalysées à l'or. Parmi celles-ci, son groupe prouve que l'utilisation de l'anion triflimide permet d'améliorer les résultats obtenus par Echavarren pour la cycloisomérisation d'ényn-1,6 avec un excellent rendement et surtout une charge catalytique 200 fois plus faible (Figure 162). Il confirmera aussi le pouvoir de ce contre-anion sur des réarrangements de Conia-ene, Rautenstrauch et propargyl Claisen.^[418]

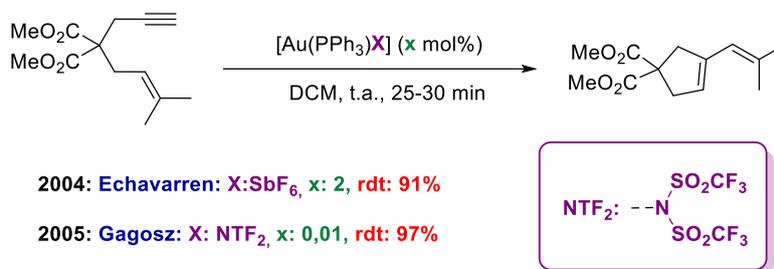


Figure 162 : Impact du contre-anion pour une réaction de cycloisomérisation d'ényn-1,6

Le contre-ion triflimide est désormais devenu très courant dans le paysage de la catalyse à l'or. En plus de former des complexes souvent très stables à l'air, il présente notamment l'avantage d'être très peu coordinant et donc confère une réactivité plus importante aux complexes d'or.

1.2. L'or en catalyse énantiosélective

a. Introduction sur la catalyse stéréosélective à l'or(I) et à l'or(III)

La catalyse à l'or stéréosélective a eu besoin de nombreuses années pour émerger et reste actuellement un grand challenge. Cette difficulté à induire de la chiralité s'explique par les caractéristiques des complexes d'or.

Les complexes d'or(I) possèdent une géométrie linéaire avec deux sites de coordination à 180° , ce qui rend l'induction asymétrique difficile car le site de coordination se retrouve à l'opposé du ligand chiral. De surcroît, l'addition d'un nucléophile sur une espèce Au(I) -alcyne se fait généralement par un mécanisme impliquant la sphère externe, ce qui augmente ainsi la difficulté d'induction asymétrique. Afin de lutter contre cette contrainte géométrique, différentes stratégies ont été envisagées comme l'emploi de contre-anions chiraux ou de ligands mono- ou bidentés très encombrés.

Dès 1986, Hayashi et Ito reporte le premier exemple de catalyse énantiosélective à l'or. A cette époque, ce travail prodigieux fut également le premier exemple de catalyse homogène à l'or(I). Ils réalisent l'aldolisation d'isocynoacétates pour former des oxazolines, majoritairement *trans*, avec d'excellents ratios diastéréoisomériques, et de très bons excès énantiomériques pour le produit *trans* (les excès énantiomériques pour le produit *cis* sont plus modestes allant jusqu'à 52%) (Figure 163).^[108] De plus, les études mécanistiques menées ont montré que cette réaction était aussi le premier exemple de coopérativité chirale. En effet, si la chiralité planaire du ligand est importante pour obtenir une bonne induction, la chiralité centrale l'est tout autant. L'amine

terminale du ligand interagit avec l'oxygène de l'ester afin d'orienter l'aldolisation et permettre l'obtention de très bons excès énantiomériques.^[419] Plus tard, cette méthodologie a été étendue avec la synthèse de β -hydroxy- α -amino cétones ou aldéhydes à partir d' α -isocyano amide de Weinreb.^[420]

1986, Ito et Hayashi

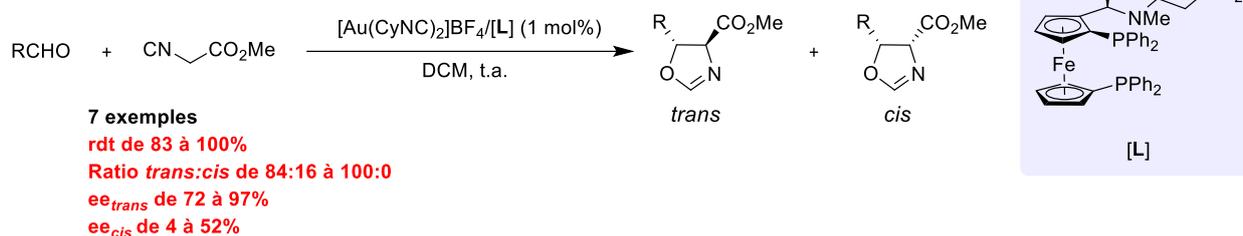
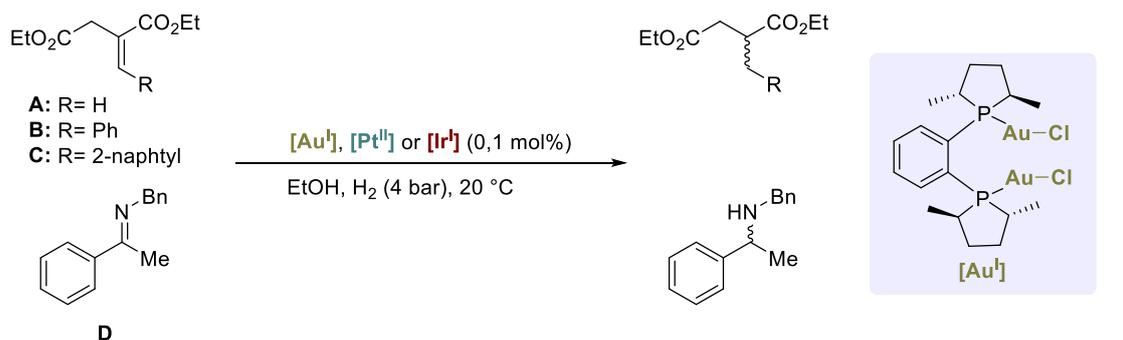


Figure 163 : Premier exemple de catalyse énantiosélective à l'or

Deux décennies plus tard, les groupes de Corma et Sánchez valident le potentiel de l'or(I) en catalyse asymétrique. Ils réalisent conjointement l'hydrogénation asymétrique d'oléfines ainsi que d'une imine benzylique en présence d'un complexe binucléaire d'or(I) portant un ligand DuPhos. Afin d'évaluer ce complexe, l'hydrogénation a aussi été réalisée parallèlement avec d'autres métaux 5d (Ir^I et Pt^{II}). Malgré une activité légèrement inférieure, leur complexe d'or(I) démontra une bien meilleure induction (ee jusqu'à 95%) que les complexes d'iridium et de platine (Figure 164).^[421]

2005, Corma et Sánchez



| Substrat | Au ^I | | Pt ^{II} | | Ir ^I | | Pt ^{II} : [PtCl ₂ (R,R)-(Me-DuPhos)] Ir ^I : [Ir(COD)((R,R)-(Me-DuPhos))]PF ₆ |
|----------|-----------------|--------|------------------|--------|-----------------|--------|---|
| | TOF | ee (%) | TOF | ee (%) | TOF | ee (%) | |
| A | 3942 | 20 | 10188 | 3 | 8088 | 1 | |
| B | 906 | 80 | 926 | 90 | 1110 | 26 | |
| C | 214* | 95 | 250 | 93 | 325 | 68 | |
| D | 1005 | 75 | 1365 | 15 | 1118 | 15 | |

*Hydrogénation à 45 °C

Figure 164 : Hydrogénation asymétrique d'imine et d'alcènes catalysée par un complexe Or(I)-(Me-DuPhos) et comparaison des performances par rapport à d'autres métaux 5d

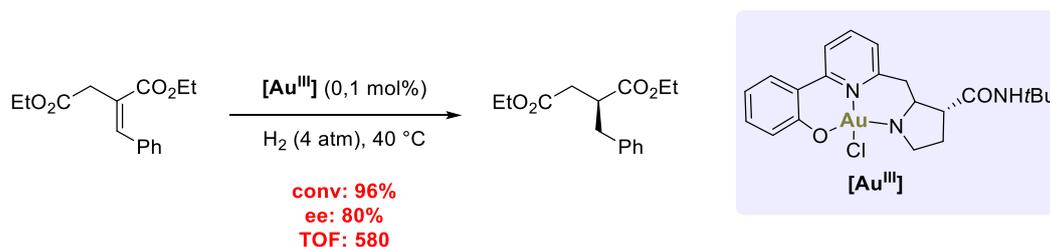
Concernant les complexes d'or(III), ils possèdent une géométrie de plan-carré tétra-coordinée qui, intuitivement, les rendraient plus enclins pour la catalyse asymétrique. Néanmoins, très peu

d'exemples de catalyse énantiosélective sont recensés à ce jour et leur rôle est principalement restreint en tant que très bons acides de Lewis.

Un des premiers travaux à l'or(III) énantiosélectif a été décrit par le groupe de Sánchez sur un complexe pincer d'or pour l'hydrogénation du diethyl 2-benzylidenesuccinate avec un bon excès énantiomérique (80%) (Figure 165.1). Ces complexes ont aussi démontré une bonne activité sur des réactions d'hydrosilylation mais aucun excès énantiomérique n'est reporté.^[422]

Plus récemment, le groupe de Toste a réalisé la cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,5 racémiques à partir d'un complexe d'or(III). Par dédoublement cinétique, le produit bicyclo[3.1.0]hexène est obtenu avec de bons excès énantiomériques (jusqu'à 90%) à partir d'un complexe d'or portant un ligand carbène *N*-heterocyclique (NHC) chiral, mais avec un rendement limité à 50% (Figure 165.2).^[423] L'utilisation de l'or(III), pour la catalyse stéréosélective, a donc été limitée jusqu'à maintenant et la recherche autour de complexes d'or(III) chiraux est toujours d'actualité.

1. 2007, Sánchez



2. 2017, Toste

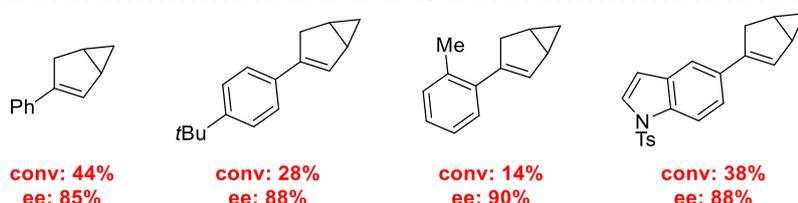
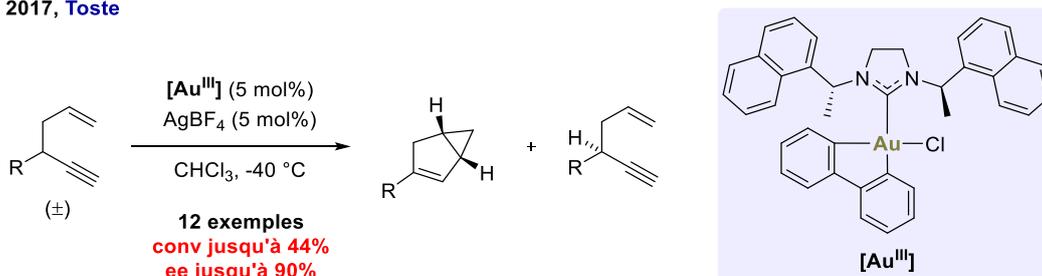


Figure 165 : Exemple de catalyse par des complexes d'or(III) : 1. Hydrogénation asymétrique par un complexe pincer et 2. Cycloisomérisation d'énynes-1,5 par un complexe NHC-Au(III)

b. Principales stratégies pour la catalyse énantiosélective à l'or(I)

Contre-intuitivement, ce sont donc finalement les complexes d'or(I) qui ont majoritairement contribué au rayonnement de l'or en catalyse stéréosélective. Différentes stratégies ont été établies afin de contourner les problèmes géométriques des complexes d'or(I). L'option la plus utilisée à ce jour reste l'emploi de ligands diphosphines (principalement atropisomériques) pour

la formation de complexes bimétalliques d'or(I). Néanmoins, plus récemment, de nombreux ligands monodentés, présentant des structures optimisées (phosphoramidite, NHC...), ont été très utilisés. Enfin, l'usage de contre-ions chiraux associés à des complexes d'or achiraux (ou parfois chiraux) est une des autres possibilités permettant d'induire de la chiralité en catalyse à l'or.

i. Catalyse à l'or(I) en présence de diphosphines atropisomériques

Après les travaux précurseurs de Ito et Hayashi, il aura fallu attendre 2005 pour voir le groupe d'Echavarren réaliser la seconde réaction asymétrique catalysée à l'or(I), l'alcoxycyclisation d'ényne-1,5 énantiosélective. En utilisant un complexe bimétallique d'or(I) avec un dérivé de la BINAP, où chaque atome d'or est complexé à une phosphine, son groupe réalise une alcoxycyclisation avec des excès énantiomériques allant de modérés à excellents. De plus, la comparaison avec le Pt(II) montre que la réactivité de ces espèces d'or bimétalliques est plus élevée et que la réaction peut se faire à température ambiante (avec néanmoins un temps de réaction plus long) (Figure 166).^[424] On peut aussi souligner l'emploi d'une diphosphine atropisomérique pour induire la chiralité. Ce type de ligand a connu un large succès pour la catalyse asymétrique à l'or.

2005, Echavarren

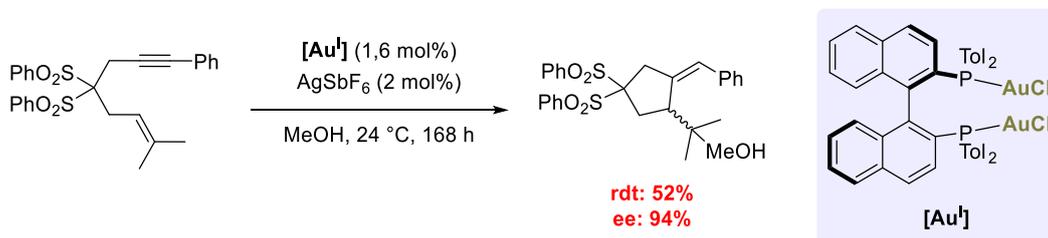


Figure 166 : Alcoxycyclisation énantiosélective catalysée par un complexe dimétallique d'or(I)

Pendant cette même année, le groupe de Toste a aussi développé une réaction de cyclopropanation dia- et énantiosélective à l'aide d'un complexe d'or(I) et d'un ligand diphosphine SEGPHOS.^[425] Son groupe a été un des principaux pionniers en catalyse à l'or. Un de ces premiers travaux en catalyse asymétrique a notamment mis en exergue l'importance du contre-anion sur la réactivité ainsi que la sélectivité de complexes or(I)-diphosphine.

En 2007, son équipe reporte la première hydroamination intramoléculaire d'allènes, énantiosélective et catalysée à l'or. En plus d'obtenir d'excellents résultats (ee jusqu'à 99%), ce travail exposera le rôle essentiel du contre-ion pour conduire cette réaction avec d'excellents rendements et puretés optiques. Tout d'abord, la métathèse anionique est réalisée à partir d'un sel d'argent. En ajoutant deux équivalents de ce sel par rapport au catalyseur d'or, le complexe **A** formé, présentant deux anions très peu coordinants (BF_4^-), possède une bonne activité mais n'induit aucune chiralité. Lorsqu'un seul équivalent de sel d'argent est ajouté, le complexe **B** formé présente toujours une bonne activité catalytique mais aussi une meilleure induction asymétrique, démontrant l'importance d'avoir aussi un contre-anion coordonnant (Cl^-). En remplaçant l'ion chlorure par un anion carboxylate (PNB : *p*-nitrobenzoate) plus large et plus coordonnant, le complexe formé **C**, en équilibre avec la forme active **D**, présente ainsi une meilleure activité et une excellente stéréosélectivité (Figure 167).^[426] Ce travail a donc mis en évidence l'importance du contre-ion ainsi que les différents équilibres présents pour des complexes bimétalliques. Plusieurs

années après, son groupe élaborera cette réaction en remplaçant l'étape finale de protodémétallation par une halodémétallation grâce à l'ajout d'un agent électrophile halogéné. Cela permet la formation de pyrrolidines substituées par un bromure de vinyle avec d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 99%).^[427]

2007, Toste

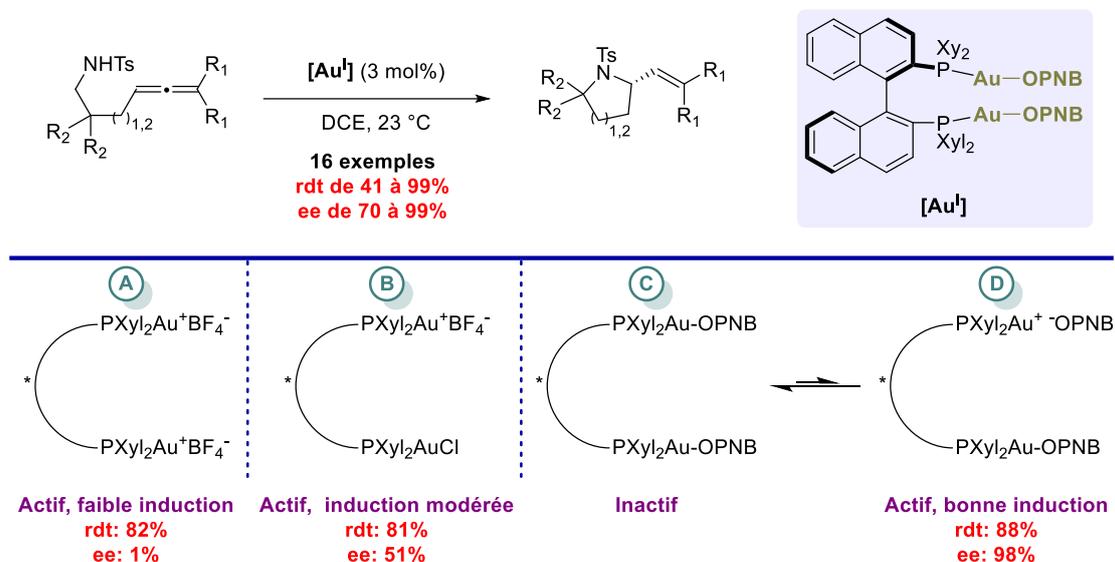


Figure 167 : Hydroamination asymétrique d'allènes et mise en évidence du rôle majeur du contre-anion

ii. Ligands monodentés pour la catalyse à l'or énantiosélective

Quelques années plus tard, de nouveaux complexes portant des ligands monodentés ont été mis au point. En 2009, le groupe de Mascareñas développe une cycloaddition [4+2] stéréosélective à partir d'un complexe d'or(I) et d'un ligand phosphoramidite. L'encombrement stérique important en *ortho* de la phosphoramidite est essentiel pour obtenir de très bonnes stéréosélectivités (Figure 168). Par la suite, son groupe développera la cycloaddition [4+3] énantiosélective en utilisant le même système catalytique.^[428] D'autres groupes ont également œuvré au développement de ligands monodentés pour la catalyse à l'or durant cette même période. Le groupe de Toste a réalisé la même cyclisation [4+2] d'allènes avec un ligand phosphoramidite très encombré et quasiment identique à celui employé par Mascareñas.^[429] Il a ensuite étendu cette méthodologie à la cycloaddition [2+2] en modifiant légèrement leur ligand.^[430] Par ailleurs, le groupe de Fürstner a aussi réalisé la cycloaddition [2+2] d'allènes en utilisant également un ligand phosphoramidite dérivé du TADDOL avec de très bons excès énantiomériques.^[431]

2009, Mascareñas

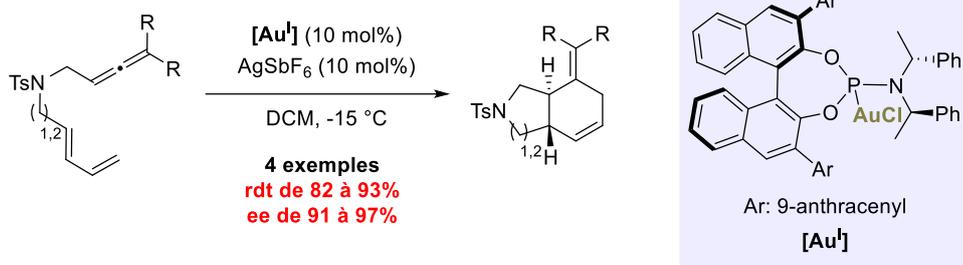


Figure 168 : Cycloaddition [4+2] stéréosélective catalysée par un complexe or-phosphoramidite

Plus tard, d'autres ligands se sont montrés particulièrement efficaces en catalyse à l'or de par leur architecture spécifique. Les groupes de Toste et Mascareñas ont notamment utilisé des carbènes NHC comme ligand pour l'or, avec des squelettes à chiralité axiale.^[432] Le groupe de Mascareñas a réalisé la première cycloaddition [4+2] stéréosélective intermoléculaire entre des diènes et des allénamides à partir d'un nouveau ligand NHC.^[433] Enfin, d'autres structures originales ont été conçues par le groupe de Marinetti et Voituriez à partir de squelettes hélicoïdaux. En concevant un phosphole à chiralité axiale, HelPhos-P, son groupe a accompli la cycloaddition [2+2] asymétrique d'allénènes ainsi que la réaction domino de cyclisation et d'addition nucléophile d'alcools ou d'hétérocycles avec de très bons excès énantiomériques (Figure 169).^[124] Plus récemment, cette structure a été optimisée et son potentiel a été démontré pour une cycloaddition [2+2] de *N*-Homoallenyl tryptamines.^[434]

2015, Marinetti et Voituriez

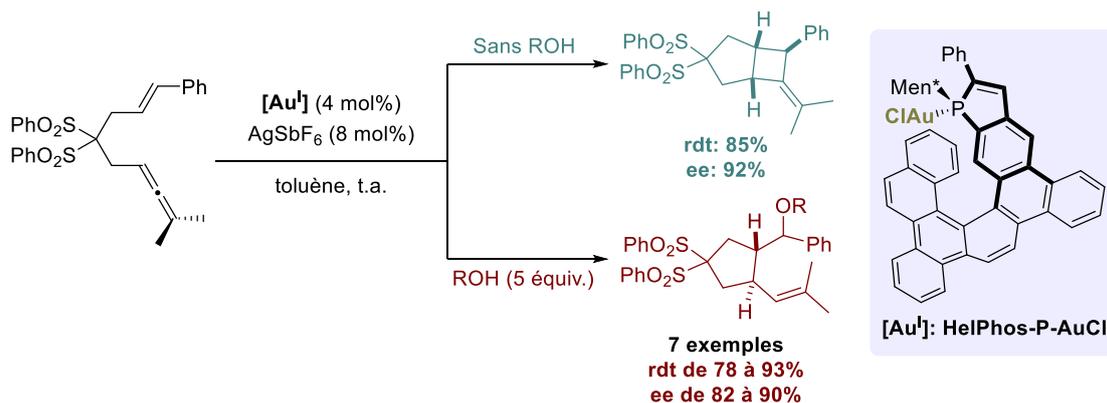


Figure 169 : Cycloaddition [2+2] et réaction tandem de cyclisation/addition nucléophile en utilisant un ligand hélicoïdal

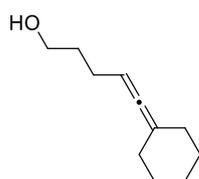
iii. Emploi d'un contre-ion chiral pour la catalyse à l'or

Enfin, une autre solution originale pour induire de la chiralité a été proposée par Toste. Afin de pallier aux difficultés inhérentes des systèmes or-ligand et de leur géométrie contraignante, le groupe de Toste a eu l'idée d'apporter la chiralité par le contre-anion. Son équipe a rapporté l'hydroalcoxylation et l'hydroamination asymétrique intramoléculaire d'allènes. L'emploi de ligands atropisomériques triviaux permet d'obtenir le produit désiré mais avec une très faible sélectivité alors que l'usage d'un sel d'argent chiral Ag-(*R*)-TRIP, combiné à un ligand diphosphine achiral, permet d'améliorer le transfert de la chiralité et d'obtenir le produit souhaité avec une

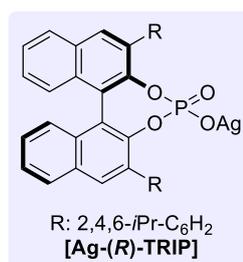
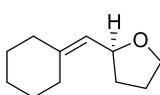
très bonne conversion et une excellente pureté optique. Il faut aussi noter que l'utilisation d'un solvant apolaire, ici le benzène, a été essentielle pour que le contre-anion soit le plus proche possible du centre cationique afin d'obtenir une très haute stéréosélectivité (Figure 170.1). De plus, son groupe a étudié la possibilité de combiner anion chiral et ligand chiral pour la lactonisation d'allènes intramoléculaire. En utilisant les conditions précédentes **B**, un faible excès de 12% est obtenu. L'utilisation seule d'un ligand chiral (condition **A**), ici la (*R*)-BINAP, permet d'obtenir un meilleur excès de 38%, mais la configuration du nouveau centre stéréogène formé est inversée. Cependant, lorsque le ligand de bonne configuration (*S*) est combiné au contre-anion chiral (*R*)-TRIP (condition **D**), l'effet match est obtenu et l'excès est drastiquement augmenté à 82%. Cette stratégie, de combinaison de deux sources de chiralité différentes, a permis de développer une nouvelle alternative en catalyse asymétrique à l'or (Figure 170.2).^[435]

2007, Toste

1.



Conditions



(AuCl)₂-(*R*)-BINAP (3 mol%), AgBF₄ (3 mol%), DCM **rdt: 52%, ee: 6%**

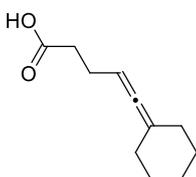
(AuCl)₂-(*R*)-DTBM-SEGPHOS (3 mol%), AgBF₄ (3 mol%), DCM **rdt: 79%, ee: 2%**

(AuCl)₂-dppm (2,5 mol%), Ag-(*R*)-TRIP (5 mol%), benzène **rdt: 90%, ee: 97%**

DTBM: 3,5-*t*Bu-4-MeO-C₆H₂

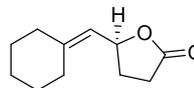
dppm: 1,1-bis(diphénylphosphino)méthane

2.



L(AuCl)₂ (2,5 mol%), AgX (5 mol%)

benzène, t.a.



| | L | X | rdt (%) | ee (%) |
|-------------------|--------------------|-------------------|---------|-----------------|
| A | (<i>R</i>)-BINAP | OPNB | 80 | 38 (<i>R</i>) |
| B | dppm | (<i>R</i>)-TRIP | 89 | 12 (<i>S</i>) |
| Mismatch C | (<i>R</i>)-BINAP | (<i>R</i>)-TRIP | 91 | 3 (<i>R</i>) |
| Match D | (<i>S</i>)-BINAP | (<i>R</i>)-TRIP | 88 | 82 (<i>S</i>) |

Figure 170 : Cyclisation intramoléculaire asymétrique avec l'utilisation d'un anion chiral

Ultérieurement, le groupe de Lipshutz a réétudié cette réaction en milieu micellaire, favorisant l'interaction ionique et permettant de conduire cette réaction avec une meilleure induction asymétrique que dans un milieu organique.^[436]

Pour finir, une nouvelle stratégie hybride a été récemment mise au point par l'équipe de Marinetti et Guinchard avec l'utilisation d'un contre-anion chiral ponté directement au ligand de l'or, afin d'obtenir un meilleur appariement des ions. Ce nouveau type de complexe a permis de réaliser

une nouvelle réaction domino de cyclisation et addition d'indoles avec d'excellents excès énantiomériques. Il est aussi intéressant de noter que cette réaction peut être faite sans l'activation par le sel d'argent, mais ce dernier permet d'obtenir de meilleurs résultats (Figure 171). Lorsque la position C3 de l'indole est substituée, l'addition nucléophile se fait soit par l'azote ou soit par la position C2, en fonction de l'encombrement stérique, et avec de très bonnes puretés optiques. Enfin, d'autres nucléophiles tels que des alcools ou des amines peuvent être utilisés pour cette réaction, avec là encore de bonnes puretés énantiomériques.^[437]

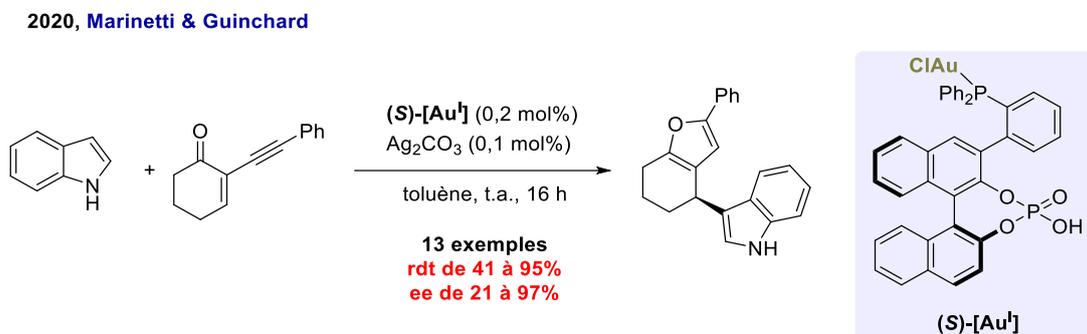


Figure 171 : Réaction de cyclisation et addition nucléophile asymétrique induite par un anion chiral ponté au ligand phosphoré de l'or

Ce nouveau concept en catalyse à l'or, développé par le groupe de Marinetti, expose les multiples possibilités d'induire de la chiralité par des complexes d'or(I) et ouvre de nouvelles opportunités pour l'essor de la catalyse asymétrique dans ce domaine.

1.3. Cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,6

Parmi les différentes réactions développées en chimie de l'or, les réactions de cycloisomérisations d'énynes ont une place importante. A partir de substrats simples, il est possible d'arriver à divers produits cycliques très hétéroclites. De nombreux métaux ont été utilisés pour ce type de réactions et particulièrement le platine.^[438] Mais, depuis plus d'une dizaine d'années, le nombre de travaux de cycloisomérisations d'énynes catalysées à l'or s'est accru, illustrant l'intérêt de ce métal pour ces réactions, ainsi que pour les produits obtenus. Si les premiers aboutissements ont été réalisés sans contrôle de la chiralité, la recherche sur la cycloisomérisation asymétrique d'énynes s'est amplifiée ces dernières années et de nombreuses méthodes permettent d'accéder à des structures cycliques complexes énantioenrichies. Au regard de la richesse que propose la littérature sur cette famille de substrats, cette partie présentera principalement les cycloisomérisations asymétriques d'énynes-1,6 avec quelques exemples clés présentant les différents produits accessibles par ces transformations. Même si d'autres ényynes (principalement 1,5, exemple Figure 165.2) ont également été étudiés, notre travail se portera uniquement sur les ényynes-1,6, qui ont suscité le plus fort intérêt.

Le succès de ces substrats réside notamment dans leurs complexités et leurs réactivités qui permettent l'obtention de produits divers. Concernant le mécanisme, l'or se coordine à l'alcyne et entraîne l'addition nucléophile de l'alcène pour former un carbène d'or selon deux voies possibles. Le mode le plus courant, *5-exo-dig*, permet la formation d'un carbène bicyclo[3.1.0]hexane **A** alors que la cyclisation *6-endo-dig* entraîne la création d'un intermédiaire bicyclo[4.1.0]heptane **B**. Ces deux intermédiaires peuvent ensuite subir différentes

fragmentations ou réarrangements suivi d'une protodémétallation afin d'obtenir des produits très variés. La nature du produit est très dépendante du catalyseur ainsi que de la structure de l'ényne utilisée.

Lorsque la cyclisation se fait de façon *5-exo-dig*, l'intermédiaire **A** peut subir une simple (produit **1**) ou une double (produit **2**) fragmentation pour permettre la formation de cyclopentènes. D'autres réarrangements de cet intermédiaire conduisent aux produits **3** et **4**. D'ailleurs, on peut noter que les produits **1** et **4** peuvent aussi être obtenus par des réarrangements à partir de l'intermédiaire **B** issu du mode *6-endo-dig*. Ce dernier intermédiaire peut se convertir via des fragmentations ou des réarrangements (produits **8-11**). De plus, l'addition supplémentaire d'un nucléophile permet de diversifier et d'élargir le panel de produits possibles (produits **5-7** et **12**) (Figure 172).^[439,440] Finalement, parmi tous ces produits très variés, seulement certains ont été synthétisés de façon stéréosélective et c'est donc sur ce dernier point que nous allons nous pencher : la synthèse asymétrique d'énynes-1,6 catalysée à l'or(I).

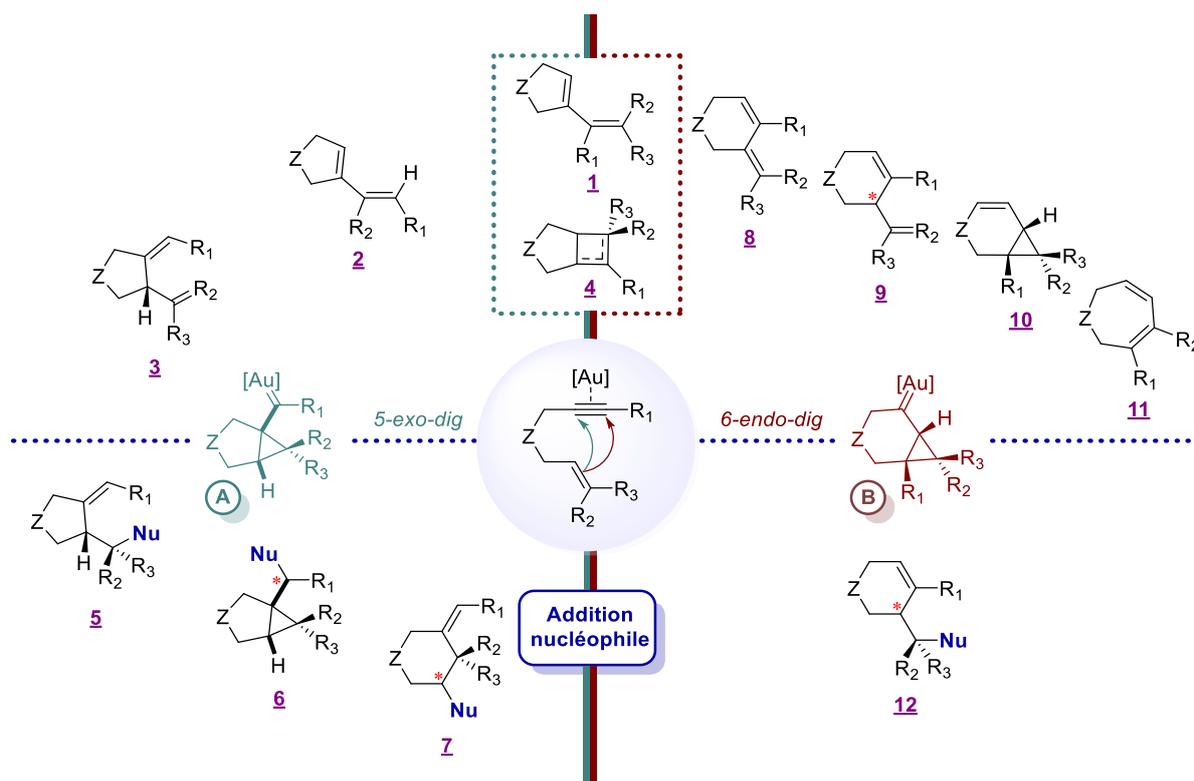


Figure 172 : Produits potentiellement obtenus par cycloisomérisation d'énynes-1,6

a. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie *5-exo-dig*

Outre quelques rares exemples, les cycloisomérisations d'énynes-1,6 asymétriques par voie *5-exo-dig* ont principalement été faites en présence d'un nucléophile, généralement externe au système, pour obtenir presque majoritairement des produits de type **5**. Déjà cité auparavant, le premier exemple de cycloisomérisation d'énynes asymétrique a été exécuté par Echavarren en 2005. Il réalise l'alcoycyclisation d'énynes-1,6 pour obtenir un dérivé de cyclopentane avec une excellente pureté optique (Figure 166).^[424] Par la suite d'autres groupes se sont intéressés à cette réaction. En 2009, le groupe de Michelet reporte deux travaux de cycloisomérisations d'énynes-1,6: un premier travail catalysé par l'or(III) en présence d'un ligand MeO-BIPHEP **L1** permet la

cycloisomérisation avec des puretés énantiomériques allant de modérées à bonnes (Figure 173.1).^[441] Puis, dans un second temps, l'utilisation de l'or(I) avec le même ligand MeO-BIPHEP permet la formation de produits similaires avec de meilleurs excès énantiomériques (jusqu'à 98%), notamment pour des réactions d'hydroarylations (Figure 173.2).^[442] Lorsque la position acétylénique est substituée par un groupement aromatique, il est possible d'arriver à des composés tricycliques par hydroarylation intramoléculaire (Figure 173.3). Le groupe d'Echavarren a également travaillé sur cette réaction, à partir de nouveaux complexes d'or(I) monodentés, afin de préparer ces composés tricycliques avec d'excellentes puretés optiques.^[443,444] D'autres travaux ont ensuite été conduits sur cette même réaction, notamment avec l'utilisation de ligands NHC, avec des excès énantiomériques de modérés à bons.^[445-447]

2009, Michelet

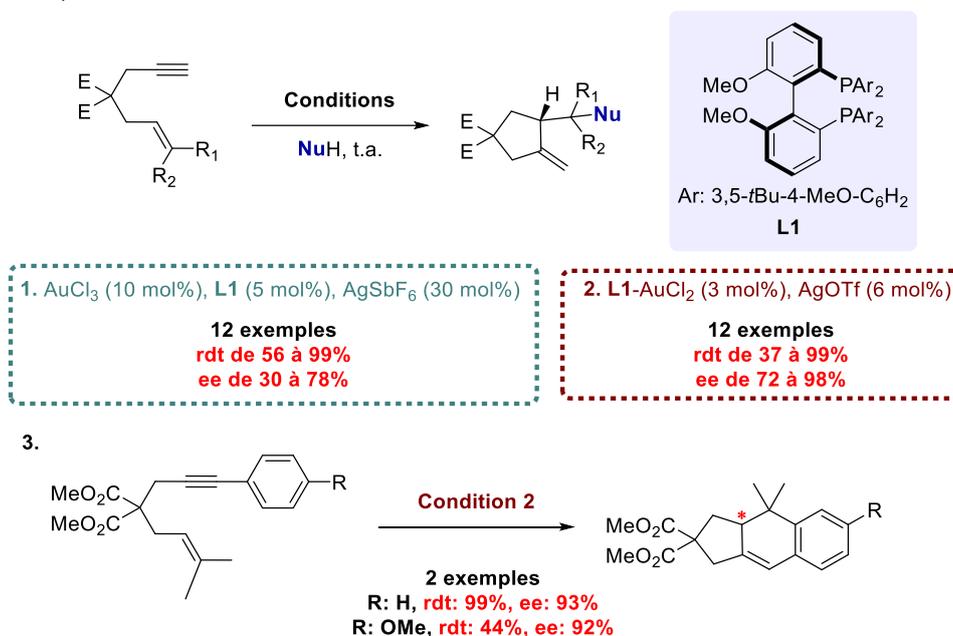


Figure 173 : Cycloisomérisations asymétriques d'énynes-1,6 catalysée par l'or(I) et l'or(III) développées par le groupe de Michelet

Pour finir sur cette partie, l'équipe de Toste a élaboré une réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6, avec l'emploi de biphénylesulfoxyde comme oxydant, pour former des produits bicyclo[3.1.0]hexane de type **6**, substitués par un groupement aldéhyde.^[448] Quelques années plus tard, le groupe de Shi accomplit sa version asymétrique en utilisant un carbène chiral comme ligand. Les excès restent modestes, mais selon nos connaissances, cela reste à ce jour le seul exemple de formation asymétrique de ce type de substrats en catalyse à l'or (Figure 174).^[449]

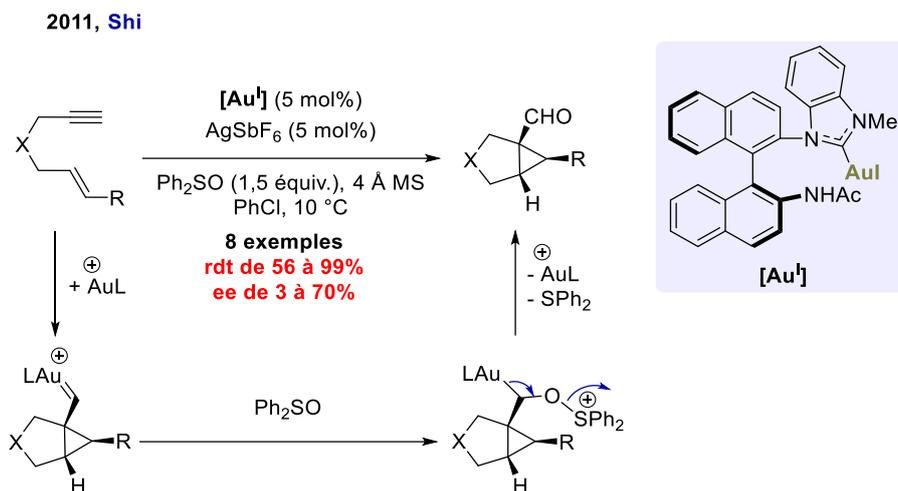


Figure 174 : Synthèse asymétrique de bicyclo[3.1.0]hexanes catalysée par un complexe or-NHC

b. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie 6-endo-dig

Les réactions de cycloisomérisations d'énynes-1,6 asymétriques par mode 6-endo-dig offrent également diverses options quant aux types de produits obtenus. En version asymétrique, la formation des composés de type bicyclo[4.1.0]heptène **10** est la plus répandue. La migration d'un proton entre le carbène d'or et l'hétéroatome permet la formation de ces espèces. Le premier système asymétrique permettant la synthèse de ces composés a été décrit en 2011 par le groupe de Michelet en utilisant un ligand **L1** ((*R*)-MeO-BIPHEP). Cette réaction a lieu à température ambiante avec d'excellentes puretés optiques, jusqu'à 98% en utilisant des ényne oxygénés comme substrats. Pour la formation d'azabicyclo[4.1.0]heptènes, il est nécessaire de chauffer la réaction à 60 °C pour obtenir un meilleur rendement mais l'excès énantiomérique reste excellent (Figure 175).^[450] Deux années plus tard, en utilisant le même système catalytique, le groupe de Michelet élargit la gamme de produits azabicyclo[4.1.0]heptènes mais avec des excès énantiomériques plus modestes.^[451]

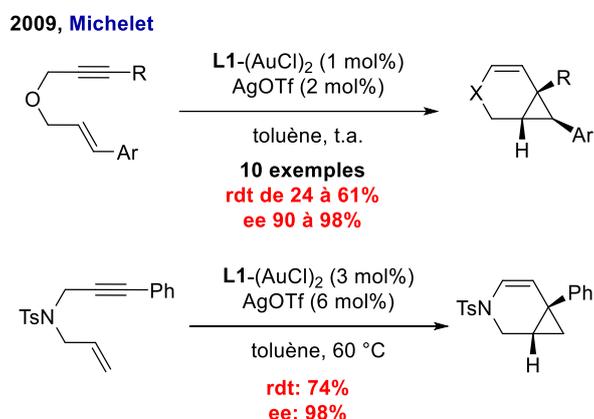


Figure 175 : Premier exemple de synthèse asymétrique de bicyclo[4.1.0]heptènes catalysée à l'or

D'autres groupes ont aussi contribué au développement de cette réaction. En visant la préparation d'un candidat antidépresseur, **GSK1360707**, le groupe de Fürstner réalise la synthèse de ce composé, avec une étape clé de cycloisomérisation d'ényne-1,6. En utilisant comme ligand une phosphoramidite dérivée du TADDOL, le précurseur du candidat **GSK1360707** a pu être préparé

avec un très bon rendement et un très bon excès énantiomérique de 95%.^[452] Une année après, le potentiel de ce système catalytique a été démontré sur une plus grande gamme de substrats, donnant ainsi accès à des structures très variées. Contrairement à de nombreux autres complexes, ce système catalytique tolère un nombre important de groupements protecteurs sur l'azote (Figure 176).^[453]

2011-2012 Fürstner

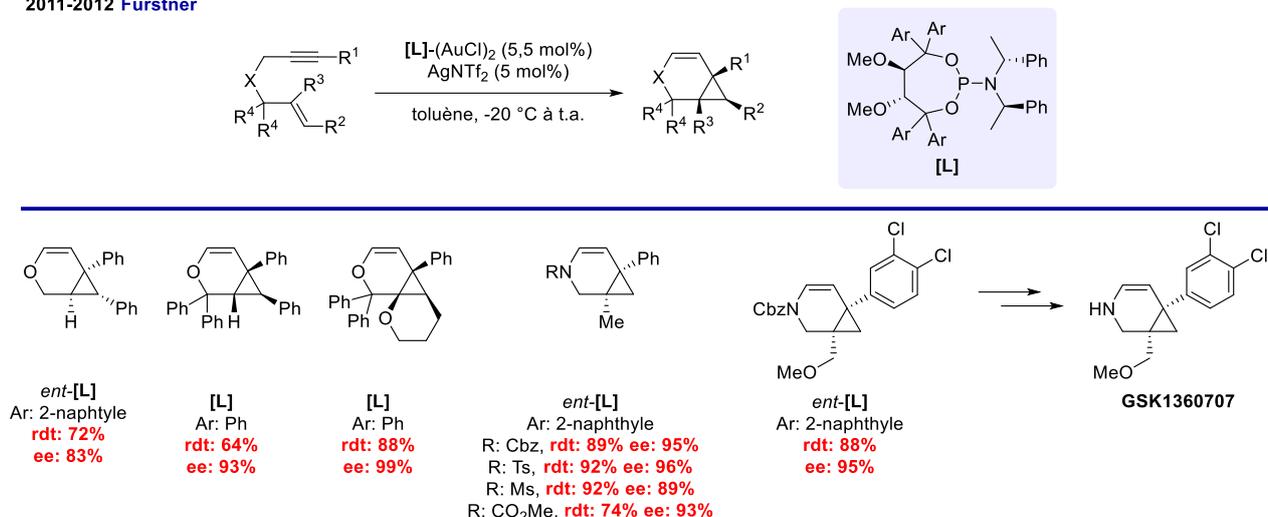
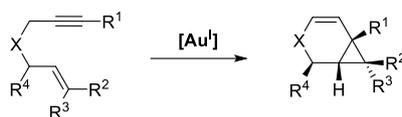


Figure 176 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 utilisant un ligand phosphoramidite dérivé du TADDOL

Le groupe de Marinetti et Voituriez a aussi amplement contribué au développement de ces réactions avec le design de nouvelles structures chirales originales. En 2014, ils conçoivent deux nouveaux ligands phospholes portant un squelette hélicoïdal, et leurs complexes d'or pour des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. Ils reportent notamment pour la première fois l'usage d'un phosphahélicène comme ligand chiral en catalyse par les métaux de transition. Ce ligand sera appliqué sur une réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 avec de bonnes stéréosélectivités (Figure 177.1).^[454] Plus tard, ils développeront un phosphathiahélicène chiral et l'appliqueront aussi à cette réaction de cyclisation avec de meilleures puretés que précédemment (Figure 177.2).^[455] Leur groupe a aussi élaboré un nouveau complexe portant un squelette paracyclophane. Ce ligand phosphoramidite a aussi été employé sur la cycloisomérisation de diénynes portant deux groupements vinyliques, permettant la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes avec 3 centres stéréogéniques (Figure 177.3, R^4 : allyl).^[456]

Déjà cité auparavant, le groupe de Echavarren a préparé un complexe phosphine-or avec l'élément de chiralité éloigné du centre métallique, afin d'encombrer l'environnement autour du nucléophile. L'efficacité de ce complexe a été démontré sur de nombreuses réactions dont la cycloisomérisation d'énynes-1,6. En fonction de la nature de l'énynne, la cyclisation peut se faire soit selon le mode *5-exo-dig* (pour des réactions d'hydroarylation intramoléculaire) ou *6-endo-dig*. Par cette dernière voie, ce complexe permet la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes avec des bons rendements et sélectivités (Figure 177.4).^[444] Enfin, le groupe de Zhang a originalement réalisé la cycloisomérisation d'énynes 1-6 portant un motif indène en utilisant un nouveau ligand bidenté phosphine-sulfonamide, Xiang-Phos. Ce nouveau système catalytique a permis la formation de nouveaux composés bi- ou tricycliques avec d'excellents rendements ainsi que d'excellents excès énantiomériques (Figure 177).^[457]



1. 2014, Marinetti et Voituriez 2. 2014, Marinetti et Voituriez 3. 2016, Marinetti et Voituriez 4. 2019, Echavarren 5. 2018, Zhang

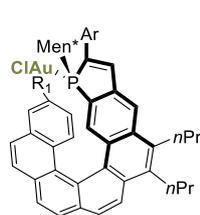
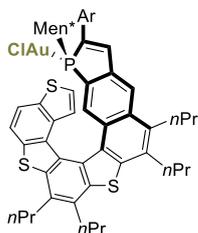
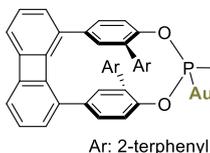
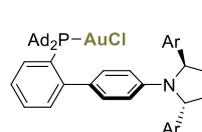
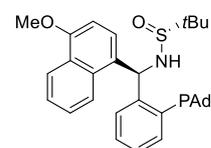

 2 exemples
 rdt de 60 et 70%
 ee de 84 et 86%

 6 exemples
 rdt de 53 à 91%
 ee de 68 à 96%

 10 exemples
 rdt de 33 à 96%
 ee de 67 à 95%

 7 exemples
 rdt de 35 à 97%
 ee de 48 à 94%

 Xiang-Phos
 34 exemples
 rdt de 98 à 99%
 ee de 24 à 98%

Figure 177 : Autres exemples de complexes et ligands utilisés pour la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes et dérivés

La synthèse asymétrique de ces produits a suscité de nombreuses recherches et a permis la création de nouveaux ligands originaux. Le groupe de Sollogoub a utilisé des complexes d'or-NHC greffés sur des cyclodextrines, malheureusement des excès énantiomériques modérés ont été obtenus.^[458] Pour finir, on peut aussi citer le travail de Barbazanges, qui procède à la cycloisomérisation d'énynes-1,6 avec un ligand diphosphinite hélicoïdal, dérivé du HELIXOL, néanmoins les excès restent très faibles (jusqu'à 11%).^[459]

D'autres systèmes conjugués d'énynes-1,6 cyclisant par voie *6-endo-dig* ont été décrits par Toste. Dans le cadre de la synthèse totale du Ventricosene, son équipe effectue la cycloisomérisation d'un intermédiaire alkylidenecyclopropane en présence d'un ligand dérivé du spirodiphosphine (SDP) pour la formation d'un composé tricyclique avec un bon excès (82%).^[460] D'autre part, son équipe a également réalisé des réactions de cycloisomérisations d'énynes-1,6 en présence d'un nucléophile interne afin d'arriver à des produits polycycliques énantiopurs. A partir de systèmes conjugués bien définis, cette cyclisation asymétrique a permis jusqu'à la création de trois nouveaux cycles en une seule étape et avec d'excellentes puretés énantiomériques (Figure 178).^[461]

2010, Toste

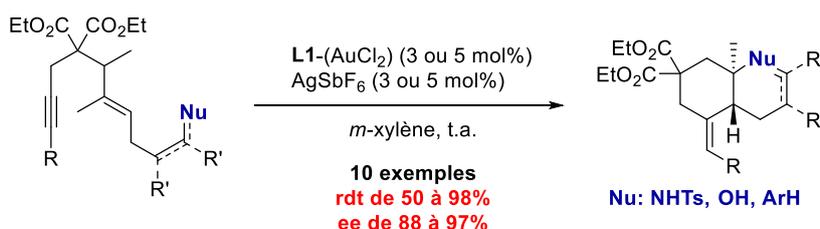


Figure 178 : Polycyclisation énantiosélective d'énynes-1,6

A ce jour, le seul exemple d'utilisation de nucléophile externe pour la cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6 par voie *6-endo-dig* a été décrit par le groupe d'Echavarren pour la synthèse d'1,2-dihydronaphtalènes. Dans le même papier cité auparavant, il réalise la synthèse de

ces produits en utilisant des nucléophiles très variés, avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques (Figure 179).^[444]

2019, Echavarren

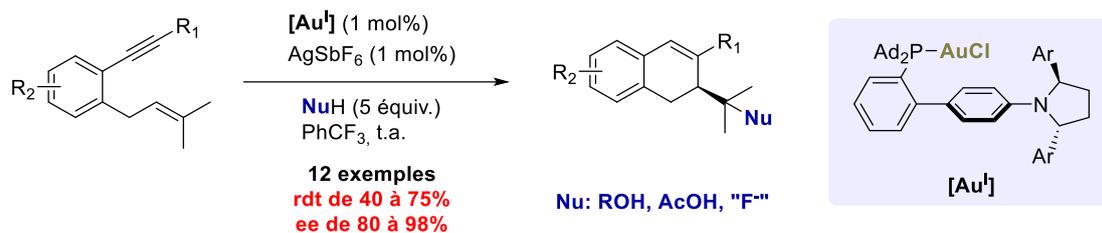


Figure 179 : Synthèse de 1,2-dihydronaphthalenes par réaction tandem de cycloisomérisation d'énynes-1,6 et addition nucléophile

Pour terminer, la première cycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie *6-endo-dig* a été reportée par le groupe de Chung en 2006. Contrairement aux produits bicyclo[4.1.0]heptènes généralement obtenus, les auteurs décrivent la formation exclusive d'un diène-1,4 de type **9**. Après avoir découvert cette sélectivité différente, les auteurs ont essayé d'effectuer cette réaction stéréosélectivement mais malheureusement, le meilleur excès énantiomérique obtenu n'est que de 22% avec le (*R*)-BINAP (Figure 180).^[462,463]

2006, Chung

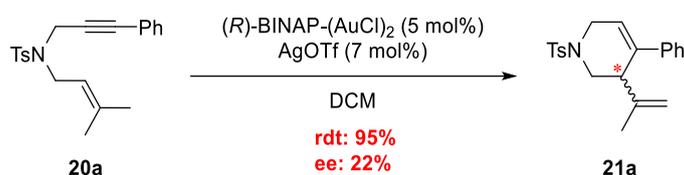


Figure 180 : Cycloisomérisation asymétrique d'ényne-1,6 pour la formation du diène-1,4 **21a**

Malgré cette découverte précoce, cela reste à ce jour le seul exemple de catalyse à l'or énantiosélective pour la formation de diène-1,4 à partir de ces substrats. Le groupe de Michelet a donc décidé d'améliorer ces résultats préliminaires, et c'est dans le cadre de cette collaboration, avec le Pr Michelet, que notre groupe a donc testé les ligands BiaxPhos pour diverses réactions catalysées à l'or, dont celle pour la formation du diène **21a**.

2. Résultats et discussions sur la cycloisomérisation d'énynes-1,6

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le groupe du Pr Véronique Michelet de l'Université de Nice et le Dr Yue Tang pour les expérimentations.

Au regard des différents ligands employés en tant qu'inducteur de chiralité, les diphosphines atropisomériques, ainsi que certains ligands présentant des squelettes spécifiques et adaptés, ont été les plus efficaces en catalyse asymétrique à l'or. En prenant compte de ces éléments, l'usage des ligands BiaxPhos, portant deux axes atropisomériques, pourrait ainsi être une approche intéressante et prometteuse.

Afin de valoriser nos ligands BiaxPhos, ces derniers ont donc été testés sur diverses réactions catalysées à l'or dans le cadre d'un travail collaboratif avec le groupe du Pr Michelet. Dans un premier temps, la synthèse des complexes a été réalisée à partir du chloro(tétrahydrothiophène)-or(I) par échange de ligands pour former un complexe bimétallique diphosphine-or(I), avec une distance aurophile importante de 4,5 Å (généralement de l'ordre de 3 Å) (Figure 181).^[464] La réaction étant quantitative, il est aussi possible de générer ces complexes *in situ* en présence du précurseur d'or, du ligand et du sel d'argent pour ensuite ajouter les réactifs.

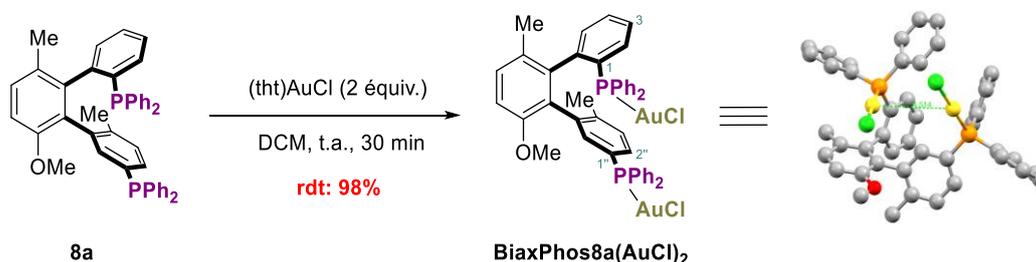


Figure 181 : Synthèse d'un complexe or-BiaxPhos

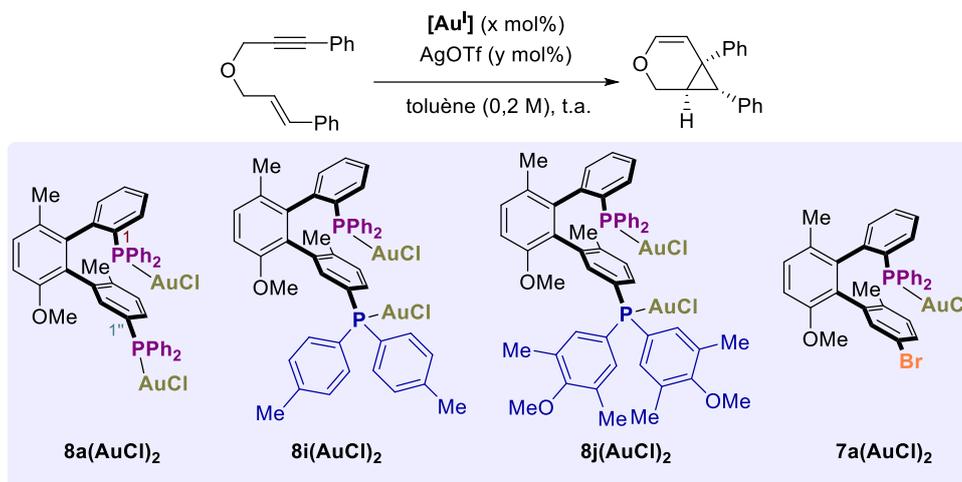
Plusieurs réactions catalytiques à l'or ont été testées en présence de nos complexes. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus sur les cycloisomérisations d'énynes-1,6.

2.1. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 oxygénées

Dans un premier temps, les ligands BiaxPhos ont été employés pour la cycloisomérisation asymétrique d'énynes oxygénées. Le résultat de référence obtenu par le groupe de Michelet a été avec le ligand (*R*)-dtbm-MeO-BIPHEP **L1**. Le produit attendu a été généré à température ambiante avec un bon rendement et une excellente pureté optique de 93% (Tableau 13, entrée 1). En utilisant le complexe **8a(AuCl)₂**, la cycloisomérisation a lieu avec des rendements similaires mais un excès énantiomérique de 53% (Tableau 13, entrée 2). Après ce résultat encourageant, d'autres ligands BiaxPhos ont ainsi été testés. En augmentant l'encombrement stérique des substituants de la phosphine en 1'', l'excès est encore plus faible : 33% pour l'ajout de méthyle en *para* des groupements phényles de la phosphine avec le complexe **8i(AuCl)₂** (Tableau 13, entrée 3) et 41% pour l'ajout de méthyle en *ortho* et *ortho'* et de méthoxy en *para* des phényles de la phosphine de **8j(AuCl)₂** (Tableau 13, entrée 4). Finalement, le meilleur excès obtenu a été de 79% en utilisant une monophosphine, avec le complexe **7a(AuCl)₂** (Tableau 13, entrée 5). Néanmoins, ces résultats restent assez éloignés de ceux obtenus avec le complexe **8a(AuCl)₂**. Par rapport aux autres résultats plus prometteurs, l'optimisation de cette réaction avec nos ligands BiaxPhos n'a pas été

approfondie, même s'il serait intéressant de voir si l'optimisation de la structure de notre monophosphine **7a(AuCl)₂** pourrait permettre une amélioration pour cette cycloisomérisation.

Tableau 13 : Cycloisomérisation d'ényne-1,6 oxygénée

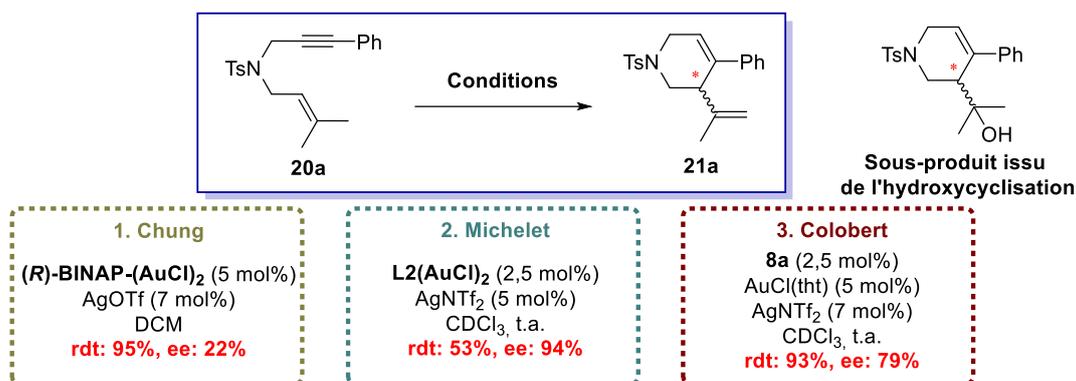


| Entrée | $[Au^I]$ | x/y | t (h) | rdt (%) | ee (%) |
|--------|-----------------------------|-----|-------|---------|--------|
| 1 | L1(AuCl)₂ | 3/6 | 16 | 53 | 93 |
| 2 | 8a(AuCl)₂ | 2/4 | 2 | 48 | 53 |
| 3 | 8i(AuCl)₂ | 2/4 | 94 | 42 | 33 |
| 4 | 8j(AuCl)₂ | 2/4 | 18 | 51 | 41 |
| 5 | 7a(AuCl)₂ | 4/4 | 1 | 62 | 79 |

2.2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotés

a. Tests préliminaires en l'absence de nucléophile

Ensuite, nos complexes ont été employés pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotés développée par Chung. En utilisant le (*R*)-BINAP, le meilleur excès énantiomérique obtenu était de 22% pour la formation du diène **21a**. Le groupe de Michelet a optimisé cette transformation et a réussi à former le produit **21a** avec un rendement de 53% et un excès énantiomérique de 94%, à l'aide du ligand (*R*)-dtb-MeO-BIPHEP **L2**. Avec les conditions optimisées par le groupe du Pr Michelet, nous avons également réalisé cette cycloisomérisation avec notre ligand BiaxPhos **8a**. Le produit **21a**, issu de la cyclisation *6-endo-dig*, a pu être isolé avec un excellent rendement de 93% et une pureté optique de 79% (Figure 182). Le produit **21a** est donc obtenu avec un bon excès énantiomérique bien que ces résultats soient inférieurs à ceux obtenus par le groupe du Pr Michelet.

Figure 182 : Cycloisomérisation d'ényne-1,6 azotée pour la formation d'un diène-1,4 **21a**

Pour cette réaction, il est important de travailler dans des conditions anhydres pour éviter la formation du produit issu de l'hydroxycycloisomérisation. Plus la quantité d'eau dans le milieu sera élevée et plus la formation de ce sous-produit sera importante. Cette réactivité est toutefois très intéressante puisque, selon nos connaissances, aucun produit chiral issu d'alcoxy- ou hydroxycycloisomérisation d'énynes-1,6 par voie *6-endo-dig* n'a été reporté à ce jour. Le seul exemple, retranscrit par le groupe de Shi, décrit la formation de ce sous-produit en présence d'eau pour la même réaction, avec un ligand achiral dérivé de XPhos.^[465] Le groupe du Pr Michelet a donc exploité la formation de ce sous-produit pour réaliser l'alcoxycyclisation asymétrique d'énynes-1,6, avec d'autres nucléophiles. Jusqu'à ce jour, l'utilisation de nucléophiles pour les réactions de cycloisomérisations d'énynes-1,6 a majoritairement conduit à la formation de dérivés de cyclopentanes par voie *5-exo-dig*.

b. Tests préliminaires en présence de nucléophile

En se basant sur les conditions précédentes, le groupe du Pr Michelet a réutilisé le complexe (*R*)-dtbm-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ pour achever l'éthoxycyclisation d'ényne-1,6 et former préférentiellement le produit **22a** avec une bonne pureté énantiomérique de 84%, mais une conversion et un rendement modéré (Figure 183).



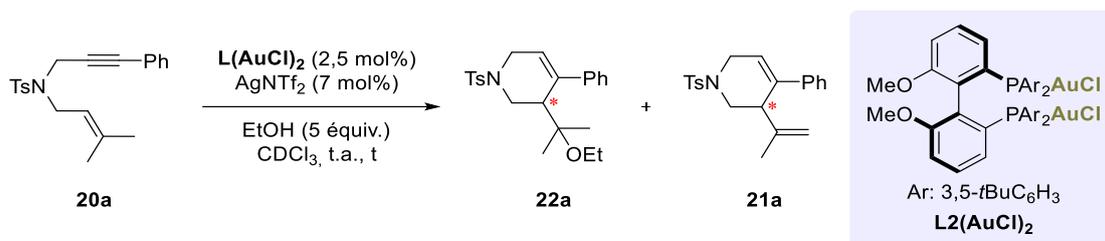
Figure 183 : Ethoxycyclisation asymétrique d'ényne-1,6 catalysée à l'or

Ces résultats étant à optimiser (Tableau 14, entrée 1), le groupe de Michelet a testé nos ligands BiaxPhos. En utilisant le complexe BiaxPhos **8a**(AuCl)₂, la réaction a bien lieu avec un bon ratio **22a/21a** et un meilleur rendement. Malheureusement, la pureté optique de 66% du produit obtenu est inférieure au premier résultat obtenu par le groupe du Pr Michelet (Tableau 14, entrée 2). En modifiant les groupements phényles de la phosphine en 1'', de meilleurs résultats sont obtenus. L'ajout de méthyle en *para* des phényles de la phosphine du complexe **8i**(AuCl)₂ permet d'augmenter la pureté optique à 79% (Tableau 14, entrée 3). Mieux encore, lorsque l'encombrement stérique est augmenté avec le complexe **8j**(AuCl)₂, l'excès énantiomérique grimpe à 86% et dépasse celui obtenu par le groupe du Pr Michelet (Tableau 14, entrée 4). En

utilisant le complexe monométallique **7a(AuCl)₂**, le produit est obtenu avec un très bon rendement et une très bonne sélectivité par rapport à la formation du diène-1,4 **21a** (Tableau 14, entrée 5). Toutefois, l'excès énantiomérique de 48% est largement inférieur aux complexes d'or-diphosphine. A ce stade, ces résultats étaient donc très prometteurs puisque seul quatre ligands ont été testés et le potentiel d'optimisation du squelette est encore très large.

Depuis, le groupe du Pr Michelet a réussi à améliorer ces résultats en employant un autre ligand (*R*)-dtb-MeO-BIPHEP. Le complexe **L2(AuCl)₂** permet la formation du produit désiré **22a** avec un bon rendement et une excellente pureté optique de 91% (Tableau 14, entrée 6). Le ratio **22a/21a** est légèrement moins bon mais les deux produits sont séparables.

Tableau 14 : Optimisation de la réaction d'éthoxycyclisation asymétrique d'ényne-1,6



| Entrée | [Au ^I] | 22a/21a ¹ | t (h) | rdt (%) | ee (%) |
|--------|-----------------------------|----------------------|-------|---------|--------|
| 1 | L1(AuCl)₂ | 90/10 | 69 | 46 | 84 |
| 2 | 8a(AuCl)₂ | 94/6 | 18 | 75 | 66 |
| 3 | 8i(AuCl)₂ | 93/7 | 19 | 83 | 79 |
| 4 | 8j(AuCl)₂ | 92/8 | 41 | 75 | 86 |
| 5 | 7a(AuCl)₂ | 97/3 | 24 | 86 | 48 |
| 6 | L2(AuCl)₂ | 87/13 | 48 | 71 | 91 |

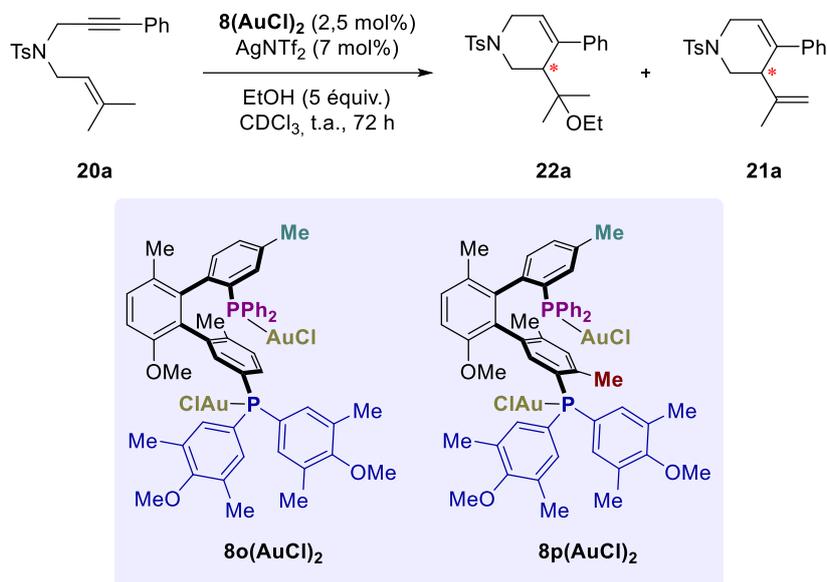
¹: ratio déterminé par ¹H NMR du milieu réactionnel

Après ces résultats initiaux, nous avons voulu mettre en avant notre savoir-faire et notre expérience avec ces ligands afin d'améliorer cette nouvelle réaction domino de cyclisation et addition nucléophile.

En se basant sur les résultats préliminaires obtenus par le groupe du Pr Michelet, nous avons donc synthétisé différents complexes d'or. Dans un premier temps, nous avons préparé le complexe **8a(AuCl)₂** ainsi que le complexe **8j(AuCl)₂**, donnant les meilleurs résultats pour reproduire les essais effectués à Nice. Afin d'optimiser la structure du squelette BiaxPhos, nous avons également préparé en parallèle les complexes **8o(AuCl)₂** et **8p(AuCl)₂** ayant des méthyles aux positions 2'' et 3. En reproduisant les tests faits à Nice avec les complexes **8a(AuCl)₂** et **8j(AuCl)₂**, les produits ont pu être isolés mais avec des excès énantiomériques inférieurs (Tableau 15, entrées 1 et 2). La différence est d'ailleurs très importante pour le complexe **8a(AuCl)₂** (41 contre 66 à Nice). Avec le complexe **8j(AuCl)₂**, le produit issu de l'éthoxycyclisation est obtenu avec une pureté optique de

70% contre 84% à Nice. Malgré ces problèmes de reproductibilité, quelques conclusions peuvent être tirées sur la structure du ligand. L'ajout d'un méthyle en position 3 permet d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction puisque le produit est obtenu avec une pureté de 74% en employant le complexe **8o(AuCl)₂** (Tableau 15, entrée 3), alors que sans ce méthyle l'excès énantiomérique est mesuré à 70%. Pour finir, l'ajout du méthyle en position 2'' semble avoir un impact négatif sur la sélectivité puisqu'en utilisant le complexe **8p(AuCl)₂**, le produit est énantiomériquement pur à 42% (Tableau 15, entrée 4).

Tableau 15 : Optimisation du complexe bimétallique BiaxPhos



| Entrée | [Au'] | Conversion (%) | 22a/21a | ee (%) |
|--------|-----------------------------|----------------|---------|--------|
| 1 | 8a(AuCl)₂ | > 99 | 98/2 | 41 |
| 2 | 8j(AuCl)₂ | > 99 | 94/6 | 70 |
| 3 | 8o(AuCl)₂ | > 99 | 94/6 | 74 |
| 4 | 8p(AuCl)₂ | 79% | 82/8 | 42 |

Pour essayer de mieux comprendre ces différences, nous avons décidé de réoptimiser les conditions réactionnelles, en utilisant le ligand BiaxPhos **8a** ou son complexe d'or bimétallique **8a(AuCl)₂**. Comme nous venons de le citer, en présence du complexe **8a(AuCl)₂**, nous avons obtenu le produit **22a** avec une conversion complète et avec un excellent ratio **22a/21a**. Cependant, la pureté optique de ce produit a seulement été de 41% (Tableau 16, entrée 1).

Afin d'obtenir des résultats reproductibles, nous avons observé que la qualité du solvant était importante. Avant usage, il est nécessaire de purifier le solvant CDCl₃ soit par filtration sur alumine basique ou soit par distillation sur P₂O₅. Selon ces deux modes de purification, les résultats sont similaires. Cela permet d'éliminer les possibles traces d'acides du solvant qui pourraient désactiver le catalyseur. De plus, nous avons observé l'importance de filtrer le catalyseur préparé *in situ*,

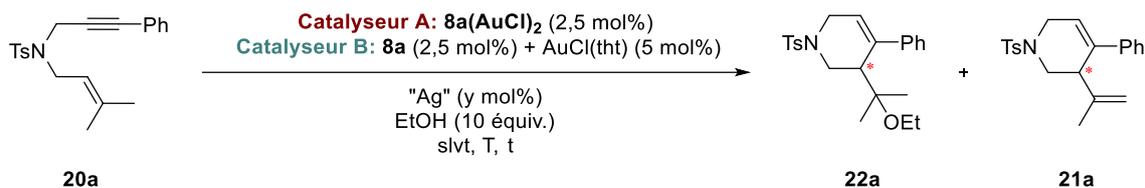
avant de l'ajouter au milieu réactionnel, afin d'éliminer les sels d'argent. En suivant ces deux directives, il a été possible de reproduire l'éthoxycyclisation de l'ényne **20a** pour obtenir le produit désiré avec un excès énantiomérique de 63% (Tableau 16, entrée 2). Ces résultats sont donc très proches de ceux obtenus par le groupe du Pr Michelet (66%, Tableau 14, entrée 2).

En continuant l'optimisation, nous avons été agréablement surpris de constater que la pureté optique du produit était supérieure lorsque le catalyseur or-diphosphine était préparé *in situ*. En préparant donc le catalyseur de cette manière, le produit **22a** a pu être généré avec un bon excès énantiomérique de 79% (Tableau 16, entrée 3). Cela s'est également avéré identique pour les autres ligands BiaxPhos. Par la suite, il a donc fallu préparer le catalyseur *in situ* plutôt que de l'isoler en amont.

Ensuite, d'autres paramètres ont été investigués et notamment le sel d'argent. Lorsque la quantité de sel d'argent est d'un équivalent pour un atome d'or, le produit est obtenu avec une très faible conversion de 14% et une pureté optique de 76% (Tableau 16, entrée 4). Lorsque la source d'argent est remplacée par AgBF_4 , la pureté optique est augmentée à 80%, cependant la réactivité est nettement inférieure et seulement 26% du produit de départ est converti (Tableau 16, entrée 5). L'effet inverse est observé avec AgSbF_6 puisque l'énantiosélectivité de l'éthoxycyclisation est légèrement inférieure (76%) mais la conversion de **20a** est de 71% en 40 heures (Tableau 16, entrée 6). Lorsque cette transformation est réalisée à 0 °C avec ce même sel d'argent, aucune réactivité n'est observée (Tableau 16, entrée 7). Enfin, lorsque le solvant est remplacé par CD_2Cl_2 , le produit est obtenu avec une bonne conversion mais un excès énantiomérique légèrement inférieur de 70% (Tableau 16, entrée 8).

Il semble donc que l'utilisation du sel d'argent AgNTf_2 donne un meilleur compromis entre réactivité et sélectivité. Dans les conditions optimisées, il est donc possible d'obtenir le produit **22a** avec une énantiosélectivité de 79% dans le CDCl_3 (Tableau 16, entrée 3).

De manière générale, la formation des produits issus de l'alcooxycyclisation nécessite un temps de réaction élevé, que ce soit avec les ligands BIPHEP ou BiaxPhos, pour pouvoir atteindre un rendement correct. Le ratio des produits **22a/21a** oscille généralement entre 98/2 et 90/10. Dans les mêmes conditions, il est très intéressant de noter que l'excès énantiomérique du produit obtenu est identique lorsque la réaction est réalisée avec ou sans nucléophile. Lorsque la réaction a lieu sans nucléophile, le produit est obtenu avec 79% d'excès énantiomérique (Figure 182). Lorsque l'éthanol est ajouté, le même excès énantiomérique est obtenu (Tableau 16, entrée 3). Cela suppose que la formation de ces deux produits passe probablement par un même intermédiaire.

Tableau 16 : Optimisation des conditions réactionnelles de l'alcocyclisation de **20a**

| Entr\u00e9e | Catalyseur | Ag (y) | solvant | T (\u00b0C) | t (h) | conv (%) | 22a/21a | ee (%) |
|----------------|------------|--------------------------|---------------------------------|-------------|-------|----------|---------|--------|
| 1 ^a | A | AgNTf ₂ (7) | CDCl ₃ | t.a. | 72 | > 99 | 98/2 | 41 |
| 2 | A | AgNTf ₂ (7) | CDCl ₃ | t.a. | 24 | 48 | 95/5 | 63 |
| 3 | B | AgNTf ₂ (7) | CDCl ₃ | t.a. | 72 | 83 | 90/10 | 79 |
| 4 | B | AgNTf ₂ (2,5) | CDCl ₃ | t.a. | 72 | 14 | 90/10 | 76 |
| 5 | B | AgBF ₄ (7) | CDCl ₃ | t.a. | 72 | 26 | 90/10 | 80 |
| 6 | B | AgSbF ₆ (7) | CDCl ₃ | t.a. | 40 | 71 | 92/8 | 76 |
| 7 | B | AgSbF ₆ (7) | CDCl ₃ | 0 | 40 | traces | / | / |
| 8 | B | AgNTf ₂ (7) | CD ₂ Cl ₂ | t.a. | 40 | 55 | 90/10 | 70 |

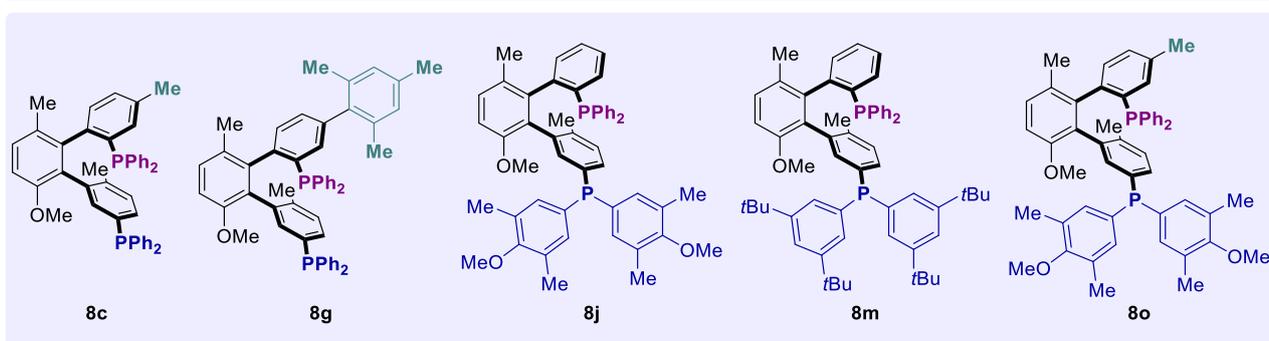
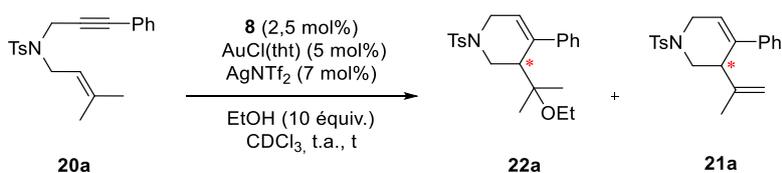
^a: solvant non purifi\u00e9, catalyseur non filtr\u00e9

Par la suite, la modification du squelette BiaxPhos pour cette transformation a \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9e afin d'am\u00e9liorer l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique. Par rapport \u00e0 notre exp\u00e9rience sur les r\u00e9sultats obtenus en hydrog\u00e9nation, nous avons d\u00e9cid\u00e9 d'\u00e9valuer l'importance des propri\u00e9t\u00e9s st\u00e9riques et \u00e9lectroniques du squelette BiaxPhos. Lorsqu'un m\u00e9thyle est ajout\u00e9 en position 3 du squelette BiaxPhos, le produit **22a** est obtenu avec un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 78%, quasiment identique au ligand standard **8a** (Tableau 17, entr\u00e9e 1). Lorsque l'encombrement st\u00e9rique est augment\u00e9 \u00e0 cette position, avec un groupement m\u00e9sityl\u00e8ne, le substrat de d\u00e9part est converti \u00e0 90% mais le produit isol\u00e9 poss\u00e8de une puret\u00e9 optique de seulement 7% (Tableau 17, entr\u00e9e 2).

Nous nous sommes ensuite int\u00e9ress\u00e9s \u00e0 la modification des groupements phosphines. Comme pr\u00e9c\u00e9demment, l'ajout d'un groupement 3,5-Me,4-MeO-Ph (DMM) sur la phosphine en position 1'' de notre ligand **8j** a une influence positive sur l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique et permet la formation du produit **22a** avec une puret\u00e9 de 82% (Tableau 17, entr\u00e9e 3). Lorsque le ligand **8m**, plus encombr\u00e9, est employ\u00e9, le produit est isol\u00e9 avec un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 77% (Tableau 17, entr\u00e9e 4). Enfin, l'ajout d'un m\u00e9thyle en position 3 du ligand **8j** permet de r\u00e9aliser l'\u00e9thoxycyclisation avec une \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 de 84% (Tableau 17, entr\u00e9e 5). Ce r\u00e9sultat est en plus tr\u00e8s int\u00e9ressant puisque pour cet essai, le complexe **8o**(AuCl)₂ avait \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 et isol\u00e9. Au regard des pr\u00e9c\u00e9dents r\u00e9sultats, il serait donc judicieux de r\u00e9p\u00e9ter cette r\u00e9action avec le ligand **8o**, en pr\u00e9parant le complexe d'or *in situ*. Pour le moment, il semblerait donc que ce ligand

BiaxPhos **8o** donne la meilleure induction chirale et que ces résultats puissent encore être améliorés.

Tableau 17 : Optimisation de la structure du ligand BiaxPhos

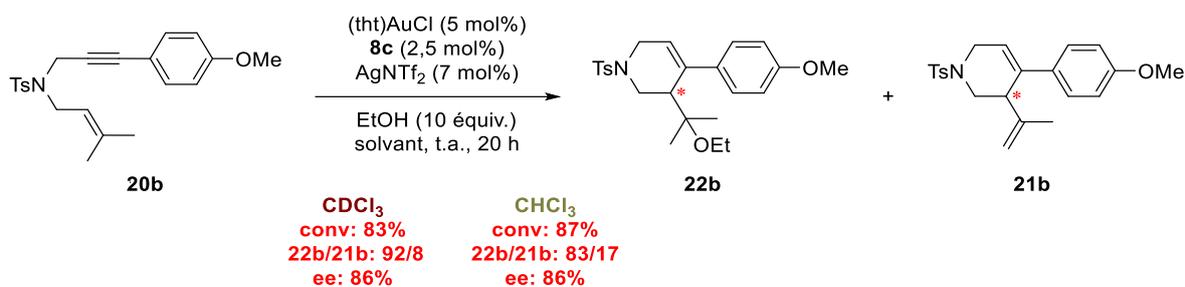


| Entrée | 8 | t (h) | conv (%) | 22a/21a | ee (%) |
|----------------|-----------|-------|----------|----------------|--------|
| 1 | 8c | 40 | 25 | 90/10 | 78 |
| 2 | 8g | 72 | 90 | 90/10 | 7 |
| 3 | 8j | 72 | 69 | 90/10 | 82 |
| 4 | 8m | 72 | 28 | 93/7 | 77 |
| 5 ^a | 8o | 72 | 64 | 93/7 | 84 |

^a: Complexe **8o**(AuCl)₂ utilisé

En attendant de tester ce ligand, nous avons également essayé l'éthoxycyclisation d'un autre substrat **20b**. Avec le ligand **8c**, il a été possible de générer le produit **22b** avec un bon excès énantiomérique de 86%. Lorsque l'éthoxycyclisation est réalisée dans le chloroforme, le produit est isolé avec la même pureté optique, cependant la formation du sous-produit diène **21b** est plus importante. Dans les deux cas, le substrat est converti à plus de 80% après 20 heures (Figure 184).

Ce résultat est très encourageant et il serait fort intéressant de réaliser la cyclisation de ce substrat avec notre meilleur ligand **8o**.

Figure 184 : Ethoxycyclisation asymétrique de l'ényne-1,6 **20b**

D'un point de vue mécanistique et afin de rationaliser la formation des différents produits, plusieurs mécanismes possibles ont été proposés par l'équipe du Pr Michelet. L'espèce catalytique d'or(I) est initialement formée par métathèse anionique avec un sel d'argent. Ce complexe va activer l'alcyne de l'ényne-1,6 azotée pour former l'intermédiaire **A**. La cyclisation *6-endo-dig* de ce dernier va permettre d'arriver à l'intermédiaire **B** bicyclo[4.1.0]heptane. A partir de cet intermédiaire **B**, plusieurs voies sont possibles et dépendent principalement du ligand utilisé ainsi que de la présence ou non d'un autre nucléophile.

Généralement, lorsqu'il n'y a pas de nucléophile (voie **A**), l'intermédiaire **B** en équilibre avec l'espèce cationique **C** subit une migration de proton-1,2 pour arriver au complexe **D**. La protodéauration finale amène la formation du produit bicyclo[4.1.0]heptène **E**.

Pour la formation du produit **H** (voie **B**) décrit par le groupe de Chung, ces derniers proposent la transformation directe de l'espèce **A** en une espèce cationique **F**, qui par élimination d'un proton d'un des méthyles formerait l'intermédiaire **G**. Néanmoins, l'espèce cationique **F** entraînerait la formation du diène-1,3 plus stable. En s'appuyant sur cette hypothèse ainsi que des observations expérimentales, le groupe du Pr Michelet a proposé que la formation de l'intermédiaire **G** passe par un réarrangement et une élimination d'un proton de l'espèce bicyclo[4.1.0]heptane **B**. La déauration finale permet la formation du diène-1,4 **H**. Enfin la formation du produit d'alcoxycyclisation passe aussi par l'intermédiaire **B** (Voie **C**). Le nucléophile réagit sur le carbone du cyclopropane et engendre un réarrangement pour arriver à l'intermédiaire **I**. Ce dernier subit une démétallation afin d'obtenir le produit **J** d'alcoxycyclisation, ce qui permet la régénération du complexe cationique d'or (Figure 185).^[466]

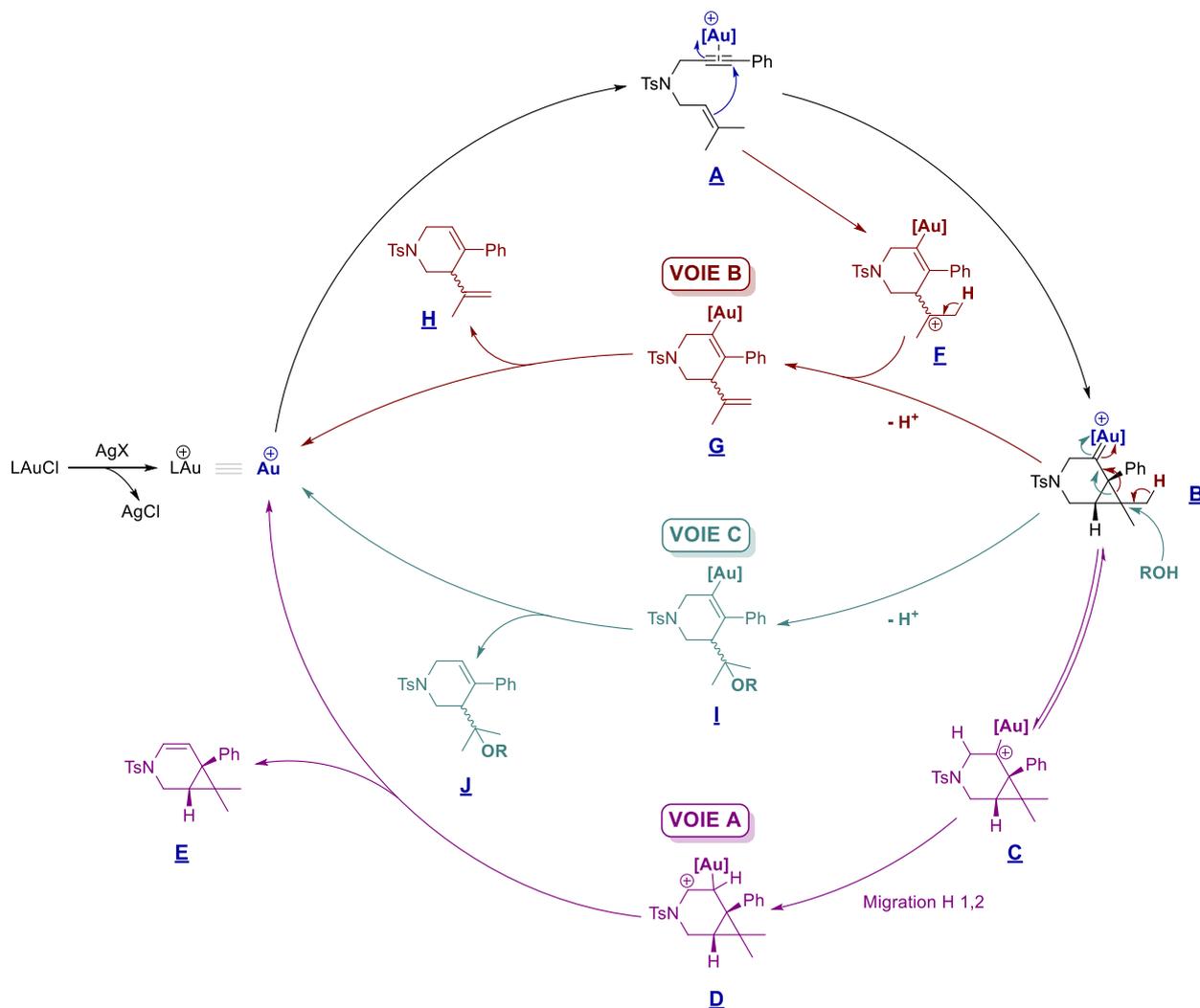


Figure 185 : Mécanismes possibles pour la formation des produits issus de cycloisomérisation d'énynes-1,6

2.3. Conclusion

Après ces premiers tests, les ligands BiaxPhos ont démontré une très bonne activité et une très bonne induction asymétrique pour des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6.

Par comparaison avec les ligands BIPHEP, les diphosphines BiaxPhos permettent la cycloisomérisation d'énynes-1,6 oxygénées avec des excès énantiomériques relativement modestes. Le meilleur résultat a finalement été obtenu en employant une monophosphine Biax, avec un excès énantiomérique de 79%.

Avec ces tests décevants, la priorité a été donnée aux réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotées, où les résultats ont été plus prometteurs. Lorsque la réaction se déroule sans nucléophile externe, la cyclisation peut avoir lieu avec un excès énantiomérique de 79% avec le ligand BiaxPhos **8a**. Très peu d'expériences ont été réalisées pour le moment, cependant il serait très intéressant de faire cette cyclisation en présence du ligand **8o**, qui a donné les meilleurs excès pour l'éthoxycyclisation. De plus, pour un même ligand, les excès énantiomériques des produits obtenus sont identiques lorsqu'un alcool est ajouté ou non. Cela peut laisser envisager une

possible amélioration des résultats actuels. Par rapport au seul exemple reporté par Chung, notre ligand BiaxPhos a démontré un très bon potentiel d'inducteur de chiralité, même si pour le moment, le groupe du Pr Michelet est parvenu à obtenir d'excellentes puretés optiques avec des ligands BIPHEP.

Dans le cadre de l'alcoxycyclisation, les produits ont pu être isolés avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 86% pour le substrat **22b**. Toutefois, ce test a été fait sans l'emploi de notre ligand optimisé, **8o**. On peut donc penser que ces résultats peuvent encore être largement améliorés. Quelques tests d'optimisation du ligand sont encore nécessaires afin de valider certaines conjonctures. Pour le moment, seul l'éthanol a été employé comme nucléophile, et il serait utile d'essayer de nouveaux nucléophiles (alcools, amines) afin d'explorer plus profondément cette réaction domino de cyclisation/addition nucléophile.

Pour finir, les ligands BiaxPhos ont donc démontré une grande efficacité pour une réaction de cycloisomérisation catalysée à l'or. Avec ou sans nucléophile, il a été possible d'isoler les produits désirés avec de bons excès énantiomériques. Pour le moment, plusieurs expériences doivent encore être réalisées et la gamme de produits synthétisés doit être également étendue.

Chapitre 5 : Conclusion générale et perspectives

1. Synthèse de ligands BiaxPhos

1.1. Conclusion

Au fur et à mesure que les années passent, la synthèse asymétrique prend de plus en plus d'importance. Toutefois, l'existence d'un ligand absolu, permettant d'induire une excellente sélectivité pour chaque réaction, reste illusoire, et c'est pour cela que la recherche autour de nouveaux ligands chiraux est essentielle. Ce besoin est notamment proportionnel aux nombres de nouvelles réactions asymétriques développées. Afin d'apporter notre contribution, nous avons mis au point une nouvelle famille de ligand atropisomérique. En amont de ce projet, notre équipe avait développé le premier exemple d'arylation atroposélective de biaryles prochiraux, donnant ainsi accès à des structures possédant deux axes atropisomériques. Grâce à cette réaction d'arylation de liaison C-H dirigée par un auxiliaire chiral sulfoxyde, la préparation de composés *ortho*-terphényles, totalement inédits, a pu être accomplie. L'objectif de ce projet a été de tirer profit de ce squelette original pour développer une nouvelle famille de ligands chiraux, BIAx.

Par rapport aux nombreux ligands, fréquemment employés et très souvent C₂-symétriques, cette structure présente l'avantage d'être totalement dissymétrique et facilement modulable. Concernant le squelette, il est possible de jouer sur ces propriétés stériques et électroniques en modifiant les positions R₁ et R₂ du ligand, respectivement en *méta* et *ortho* des groupements fonctionnels coordinants. Cette thèse s'est principalement axée sur les ligands bidentés et nous avons fait le choix de privilégier les diphosphines. Cela nous a amené à mettre au point une nouvelle famille de ligands, BiaxPhos, à partir d'*ortho*-terphényles, portant un groupement sulfoxyde et un substituant brome. A partir de ces précurseurs, il a été possible d'installer deux groupements phosphines par des réactions d'échanges avec des bases lithiées. La première stratégie mise en place consistait en l'introduction en une seule étape des deux groupements phosphines identiques, permettant d'isoler les ligands souhaités avec des rendements modérés (Figure 186.1).

Dans un second temps, nous avons élaboré la synthèse de ligands BiaxPhos portant des substituants phosphorés différents. Cela permet d'augmenter drastiquement le potentiel d'optimisation du ligand afin d'induire de meilleures sélectivités. Pour préparer ces ligands, deux étapes sont nécessaires. Premièrement, un échange chimiosélectif sulfoxyde-base lithiée permet l'introduction d'une première phosphine. Ensuite, un deuxième échange brome-base lithiée permet l'insertion du deuxième groupement phosphoré. Pour cette deuxième étape, la synthèse a été optimisée et l'usage de phosphinites s'est avéré essentiel pour générer les diphosphines avec de bons rendements. Afin de mettre en place cette stratégie, nous avons également dû concevoir la synthèse des précurseurs phosphinites (Figure 186.2). Grâce à cette méthodologie, il est donc possible d'accéder à des ligands BiaxPhos, doublement atropisomériques, et caractérisés par une modularité importante. De plus, il a également été possible d'ajouter un troisième élément de chiralité avec l'insertion d'une phosphine *P*-stéréogénique.

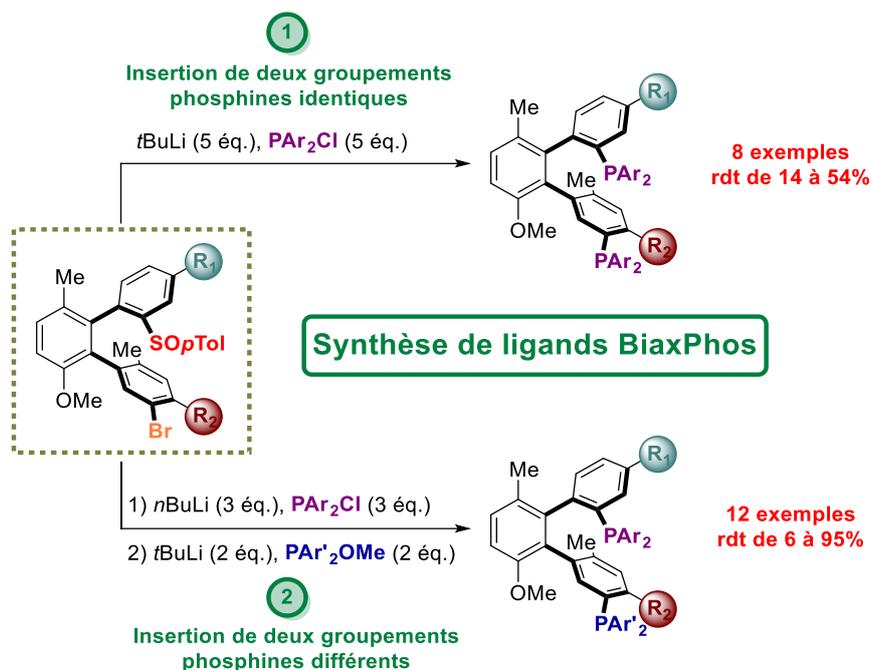


Figure 186 : Voie de synthèse pour la préparation de ligands BiaxPhos

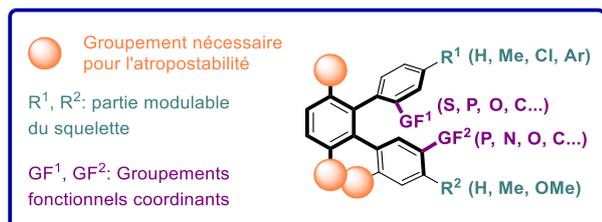
1.2. Perspectives

La découverte d'un squelette original en tant que ligand offre de nombreuses possibilités quant à son utilisation. Depuis la découverte de ce squelette présentant deux axes atropisomériques, notre groupe s'est penché sur les multiples possibilités de fonctionnalisation de ce ligand.

Au cours de ce travail, nous avons démontré l'intérêt de ligands diphosphine, BiaxPhos, en hydrogénation et en catalyse à l'or. Au regard de leur efficacité, de nouvelles applications en hydrogénation pourraient être envisagées mais aussi pour des réactions impliquant d'autres métaux de transitions. La synthèse de complexes d'iridium a mis en avant une probable activation C-H intramoléculaire de nos ligands et il serait donc très intéressant d'évaluer ces complexes sur des réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H, à l'iridium où avec d'autres métaux. Par ailleurs, des complexes palladium-BiaxPhos ont déjà été préparés et il serait utile d'évaluer leur potentiel en catalyse asymétrique.

En outre, les possibilités de fonctionnalisation de cette structure Biax sont quasiment infinies puisqu'il est possible d'installer une pluralité de groupements fonctionnels (phosphines, alcools, amines...) à la place des substituants sulfoxydes et brome. La création de nouvelles familles de ligands élargit ainsi le champ d'application de ces structures et cela permet d'imaginer des utilisations très variées pour ces ligands (Figure 187.1).

1. Etat de l'art sur le ligand BiaxPhos à ce jour



3. Optimisation du squelette BiaxPhos à l'étude



2. Exemples d'autres ligands préparés au cours de cette thèse

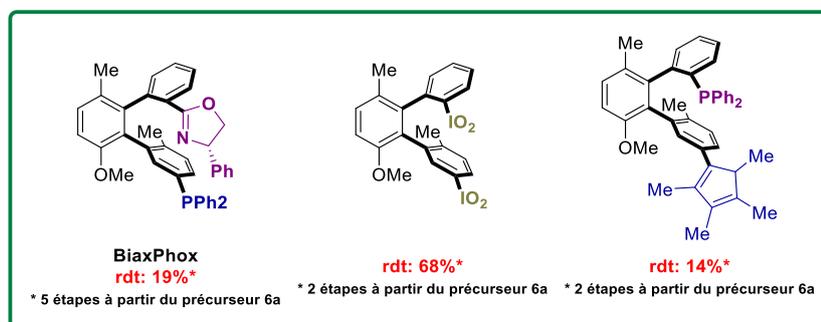


Figure 187 : Connaissances et perspectives sur les ligands BiaxPhos

Afin de montrer le potentiel important de cette famille de ligands, nous avons également réalisé la synthèse d'un ligand phosphinooxazoline (PHOX), BiaxPhox, qui pourrait être très intéressant pour l'hydrogénation asymétrique d'imines par exemple. De plus, dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Stéphane Quideau de l'université de Bordeaux, la synthèse d'un diiodane a également été réalisée pour des réactions asymétriques de déaromatisation de phénols.^[467] Récemment, nous avons aussi préparé un ligand phosphine-Cp* qui pourrait avoir des applications pour la fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par des métaux de transitions (Rh, Co, Ir...) (Figure 187.2).^[468]

Les possibilités de fonctionnalisation de ces ligands sont encore très nombreuses. En attendant, plusieurs études doivent encore être initiées sur le squelette du ligand afin de pouvoir améliorer les propriétés électroniques et stériques. Sans considérer les positions nécessaires à l'atropostabilité du ligand, les positions R¹ en *mé*ta du groupement fonctionnel GF¹ et R² en *ortho* du groupement fonctionnel GF² permettent d'ajuster finement l'environnement stérique et électronique autour de ces motifs coordinants GF¹ et GF². A court terme, deux options semblent très attrayantes en vue d'améliorer la sélectivité induite par nos ligands. En premier lieu, il serait intéressant d'introduire des groupements plus encombrés sur la position en *mé*ta de GF¹ par des réactions de couplages organométalliques. Aussi, il pourrait être envisagé d'installer des groupements alkyles en position *ortho* de GF¹ par *ortho*-lithiation dirigée par le groupement sulfoxyde. Cela permettrait de diversifier notre arsenal de ligands et ainsi faciliter les futures optimisations de cette structure (Figure 187.3).

2. Hydrogénation asymétrique

2.1. Hydrogénation de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium

a. Conclusion

L'hydrogénation de substrats prochiraux est une des voies les plus attractives afin de préparer des composés énantiopurs, en témoigne les nombreux procédés utilisant cette technologie. En plus d'être une des réactions les plus explorées, l'hydrogénation a aussi été une des premières réactions asymétriques reportées, avec la réduction de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium. Afin d'évaluer le potentiel de nos ligands BiaxPhos en hydrogénation asymétrique, nous avons décidé de tester nos diphosphines sur cette même réaction.

Dans notre premier report, nous avons montré que nos ligands BiaxPhos pouvait induire une excellente énantiosélectivité lors de l'hydrogénation d'une oléfine catalysée au rhodium. A partir de ce résultat très prometteur, nous avons étendu la gamme de produits obtenus par cette voie. Après une réoptimisation du ligand, il a été possible d'isoler des acides aminés di- et tri-substitués avec d'excellentes puretés optiques allant jusqu'à 99%. Cette réaction est réalisée dans des conditions douces, à pression atmosphérique d'hydrogène et est tolérante de nombreux hétérocycles comme substituant (Figure 188).

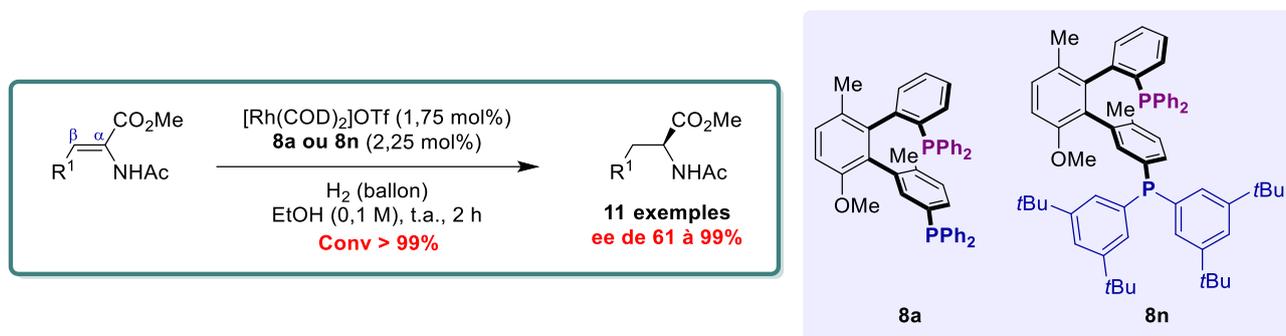


Figure 188 : Hydrogénation de dérivés d'acides aminés tri-substitués

Pour des substrats tétra-substitués, particulièrement difficiles, les résultats obtenus au cours de cette thèse sont plus décevants. Le meilleur excès énantiomérique obtenu est de 54% pour un substrat portant deux substituants méthyles en position β . Lorsque le substrat possède deux groupements phényles en position β , aucune induction asymétrique n'est observée.

b. Perspectives

Les perspectives de ce projet restent toutefois très intéressantes. Pour la préparation d'acides aminés tri-substitués, les résultats peuvent encore être améliorés puisque tous les tests n'ont pas été accomplis avec le ligand optimisé **8m**. De plus, il serait intéressant de diversifier davantage les produits obtenus. D'après les études mécanistiques, le groupement acétyle de l'amine est essentiel afin d'induire une très bonne énantiosélectivité, néanmoins il serait intéressant de voir si d'autres groupements directeurs tels que des benzoyles, phosphonates ou tosyloxy permettent d'obtenir des résultats similaires. Afin d'accéder à des amines secondaires énantiopures, il serait également utile de réaliser l'hydrogénation de l'énamide en remplaçant le groupement ester par un groupement alkyle ou aryle.

Pour les oléfines tétra-substituées, de nouveaux tests, avec le ligand **8m** optimisé, permettraient de voir s'il est possible de réduire ces substrats avec de bonnes sélectivités. Pour le moment, seuls des substrats ayant la même substitution en position β ont été testés et il serait fort intéressant de voir si l'hydrogénation d'un dérivé d'acide aminé ayant deux groupements différents à cette position permet une meilleure induction chirale. De plus, dans les tests que nous avons accomplis, il a été observé que la diminution de la température permettait d'augmenter les excès énantiomériques, ainsi cette piste pourrait être également examinée. Pour le moment, les exemples de réduction d'oléfin tétra-substituées sont plutôt rares et il pourrait donc être intéressant d'approfondir ces recherches pour ensuite les valoriser avec la préparation d'un composé biologique portant ce motif.^[469]

2.2. Hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium

a. Conclusion

Au cours de ces travaux, nous nous sommes également intéressés à l'hydrogénation d'une autre classe de composés : les imines. Les amines chirales sont des composés essentiels pour l'industrie agrochimique et pharmaceutique. Une des voies préférentielles afin de parvenir à ces motifs est l'hydrogénation asymétrique d'imines. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à l'hydrogénation d'imines catalysée à l'iridium.

Malgré plusieurs problèmes rencontrés, nous avons réussi à réaliser l'hydrogénation d'imines acycliques, avec nos ligands BiaxPhos, avec d'excellentes énantiosélectivités allant jusqu'à 97%. Après optimisation des conditions réactionnelles et du ligand, la réduction d'imines se déroule dans des conditions douces, c'est-à-dire à température ambiante, avec une faible pression d'hydrogène (1,5 bar) et avec une faible charge catalytique de 1 mol% (Figure 189). Pour certaines imines présentant d'autres insaturations comme des alcynes ou des alcènes, seule l'imine a été réduite sélectivement. De plus, lorsque les groupements aromatiques sont substitués en position *para*, l'hydrogénation procède avec une très bonne réactivité et sélectivité. Cependant, lorsque l'encombrement stérique augmente autour de l'azote, la réactivité du complexe chute drastiquement. De plus, aucune réactivité n'a été observée pour la réduction de *N*-alkyles imines.

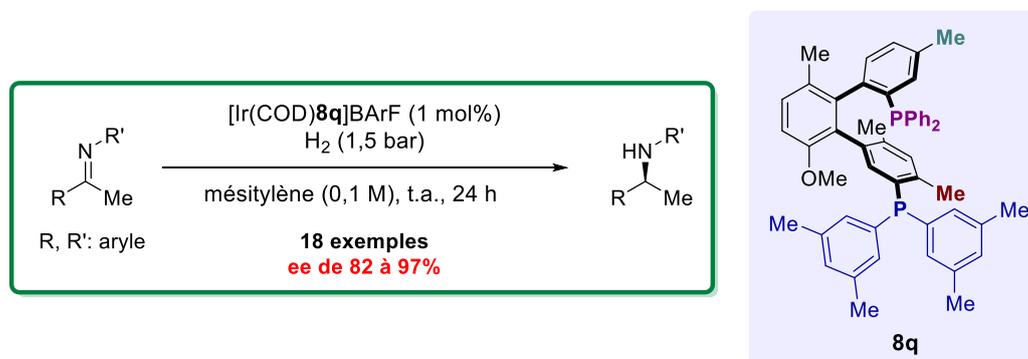


Figure 189 : Hydrogénation d'imines catalysée par un complexe iridium-BiaxPhos

b. Perspectives

Afin d'élargir la gamme de substrats potentiellement réductible par hydrogénation, il serait utile d'examiner en détail l'hydrogénation des *N*-alkyles imines. Ces substrats, réputés plus difficiles,

pourraient être une plus-value intéressante pour l'hydrogénation avec nos complexes BiaxPhos-iridium. Dans le cas d'imines cycliques, aucune réactivité n'a été observée pour la réduction d'indoléine. Au cours de ces travaux, nous avons remarqué que nos complexes étaient particulièrement sélectifs pour la réduction de substrats plans. Pour la suite de ce projet, il serait donc utile d'approfondir la réduction de substrats hétérocycliques. Parmi ces possibilités, l'hydrogénation d'indoléines, de quinolines, d'isoquinolines ou de quinoxalines a déjà été accomplie en catalyse à l'iridium et la réduction de ces substrats avec nos complexes permettrait d'avoir une vision plus large sur le potentiel de notre ligand. De plus, d'autres hétérocycles comme les pyridines ou les benzodiazépines, qui sont des anxiolytiques connus, pourraient présenter un réel intérêt puisque peu de méthodes d'hydrogénation catalysée à l'iridium ont été rapportées pour la réduction de ces composés (Figure 190).^[470]

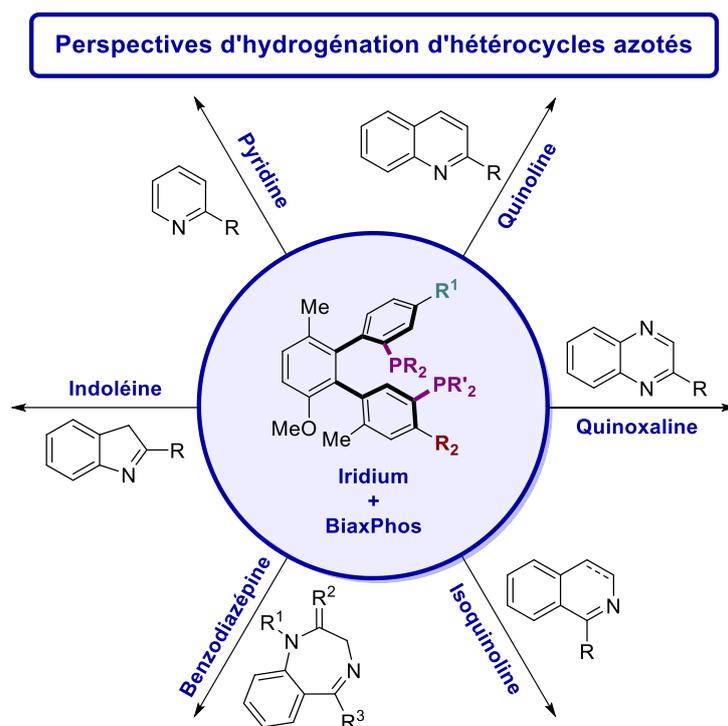


Figure 190 : Perspectives pour l'hydrogénation d'hétérocycles azotés par des complexes iridium-BiaxPhos

Pendant ce projet, de nombreux résultats inattendus, mais très attrayants, ont été obtenus. Afin de mieux comprendre le mécanisme de réduction d'imines avec nos complexes, plusieurs expérimentations ont été entreprises. Les expériences de deutération ont révélé que l'hydrogénation pourrait se produire sur l'énamine plutôt que sur l'imine. Cette découverte est totalement opposée aux différents mécanismes préalablement décrits dans la littérature, et c'est pour cela qu'une étude DFT permettrait de valider ou non cette hypothèse. Il pourrait s'agir du premier report d'hydrogénation asymétrique catalysée à l'iridium passant par la forme énamine.

La préparation de complexes iridium-BiaxPhos a également révélé la formation d'une espèce diphosphine-Ir-H inédite. Actuellement, la structure de ce complexe est toujours inconnue malgré de nombreux essais de recristallisation. Quelques hypothèses de bases ont pu être émises sur ce complexe, comme l'activation C-H intramoléculaire du ligand afin de former une liaison Ir-H. Cependant, il est difficile de déterminer où l'activation C-H a lieu sur le ligand au regard des

nombreuses liaisons C-H existantes. De plus, la différence de déplacement chimique en RMN du phosphore suggère également que l'iridium est coordonné à une seule phosphine. Ces suppositions doivent encore être validées par une structure aux rayons X et des essais de recristallisation sont encore en cours. A travers ces différents résultats, l'usage de ces complexes BiaxPhos-iridium(III) pour l'activation de liaisons C-H pourrait être très attractif puisque la formation de la liaison Ir-H se fait dans des conditions douces et sans apport de base.

3. Cycloisomérisation catalysée à l'or

a. Conclusion

Ces travaux de thèse présentent également le développement d'une nouvelle réaction asymétrique catalysée à l'or, en présence de ligands BiaxPhos. Dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Véronique Michelet de l'Université de Nice, leur groupe a élaboré le premier exemple d'alcoxycyclisation asymétrique d'énynes-1,6 par voie *6-endo-dig*. Par catalyse à l'or(I) et en présence de ligands MeO-BIPHEP, son équipe parvient à synthétiser des amines cycliques avec de très bons excès énantiomériques. Cette réaction a également pu être réalisée avec des complexes bimétalliques or-BiaxPhos avec de bonnes stéréosélectivités. Après optimisation du protocole pour nos ligands BiaxPhos, les produits d'éthoxycyclisation ont pu être isolés avec de bons excès énantiomériques (84 et 86%). L'optimisation du ligand est encore en cours et ainsi les résultats peuvent encore être augmentés. De plus, lorsqu'aucun nucléophile n'est ajouté dans le milieu, il est possible d'obtenir un diène-1,4 avec bon rendement et un bon excès énantiomérique de 79% (Figure 191). Là encore, la réaction n'a pas été réalisée dans les conditions optimales et donc ces résultats peuvent ainsi être améliorés.

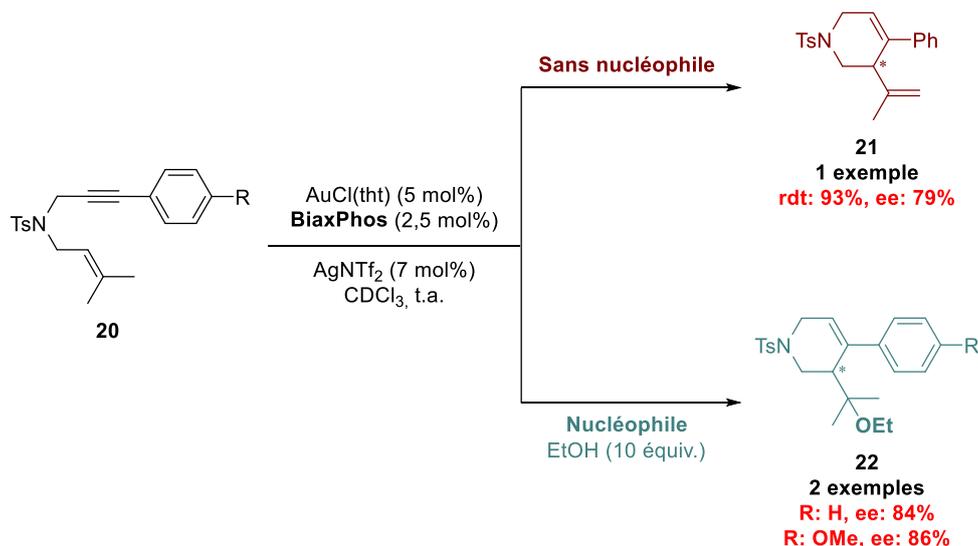


Figure 191 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 par catalyse à l'or avec ou sans ajout de nucléophiles

b. Perspectives

Pour le moment, peu de tests ont été réalisés et il est nécessaire d'élargir le champ d'application de cette réaction. Pour la cycloisomérisation, sans nucléophile, la modification de la structure finale peut être envisagée au niveau de l'alcène ou sur la partie aromatique. La modification de la partie alcène pourrait être très intéressante. Plusieurs questions se posent : Est-il possible

d'obtenir le diène-1,4 si l'alcène **20** est seulement di-substitué ? Est-ce que la réaction a lieu également lorsque celui-ci est tétra-substitué ?

Pour la réaction domino de cycloisomérisation et d'addition nucléophile, plusieurs matrices restent à étudier. Pour le moment, seulement l'éthanol comme nucléophile a pu être utilisé lors de cette réaction. Grâce à notre collaboration, nous savons également que la réaction fonctionne avec d'autres alcools. Il serait donc intéressant de tester ces autres nucléophiles, notamment plus encombrés, pour voir si la réaction procède aussi avec de bonnes énantiosélectivités. Pour les deux voies développées (avec ou sans nucléophile), les ligands BiaxPhos permettent la formation des produits désirés avec de bons excès énantiomériques, cependant il est nécessaire d'élargir la gamme de produits. Ces produits issus de cycloisomérisations d'énynes-1,6 peuvent notamment avoir des intérêts pour l'industrie des parfums.^[471]

Les réactions asymétriques en catalyse à l'or ont souffert de la difficulté à obtenir de très bonnes sélectivités et pour cela des ligands très spécifiques ont dû être conçus. Ce travail décrit la formation de complexes bimétalliques or(I)-BiaxPhos dissymétriques. Ainsi, les deux atomes d'or ne vont pas avoir les mêmes interactions avec les systèmes π et cela va permettre de créer une réactivité inédite. Il est probable qu'un seul des atomes d'or réagisse avec le substrat. Il serait donc intéressant d'évaluer l'efficacité de ces complexes d'or(I), qui pourraient contribuer au développement de nouvelles réactions asymétriques.

Le travail accompli pendant cette thèse a permis de mettre en lumière le potentiel apport de ces ligands BiaxPhos pour la catalyse asymétrique, mais plus généralement de ce squelette Biax doublement atropisomérique. La poursuite de ces travaux pourrait permettre de découvrir de nouvelles applications et ainsi installer ces ligands durablement dans le paysage de la synthèse asymétrique.

4. Contributions scientifiques

Communications

-Poster : Journées de Chimie Organique (Palaiseau, France, 29-31 octobre 2019). « *Design of new diphosphine ligands with two chiral axes and their application in asymmetric hydrogenation of imines* » G. Hédouin, J. Wencel-Delord, F. Colobert.

Liste de publications

- « *An extraordinary catalyst allowing time-dependent enantiodivergent synthesis* » G. Hédouin, F. Colobert, *Chem* **2020**, 6, 1858–1860.
- « *Metal-catalyzed asymmetric hydrogenation of C=N bonds* » R. A. A. Abdine, G. Hedouin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *ACS Catal.* **2021**, 11, 215–247.
- « *Enantiopure terphenyls with two ortho-atropisomeric axes* » Q. Dherbassy, G. Hédouin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, EP17306779, **2018**.

Chapitre 6 : Partie expérimentale

1. General consideration

All the reactions were performed in oven-dried glassware prior to use. Unless otherwise noted, all reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros, Alfa Aesar, Fluorochem, TCI, Strem Chemicals) and were used without further purification. Silver carbonate (from Alfa Aesar) and silver(I) trifluoroacetate (from Strem Chemicals) were wrapped with aluminum foil and kept in a desiccator before use. Palladium(II) trifluoroacetate (from Strem Chemicals) was also stored in a desiccator. Molecular sieves were activated by heating at 300 °C under vacuum overnight. (2*R*, 4*S*, 5*R*)-(-)-3,4-dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidine-2-borane **P1*** has been kindly provided by the Pr Jugé from the University of Bourgogne-Franche-Comté.

Anhydrous solvents term denotes solvents dried over molecular Sieves (to the fresh commercial solvent bottle were added 3 angstrom MS in beads form, followed by static drying for at least 48 hours before use), kept under Argon and handle using the standard Schlenk techniques:

- Tetrahydrofuran was either dried using 10% (m/v) of 3 Å MS or was distilled over sodium and benzophenone.
- Diethylether, dichloromethane and toluene were purchased from Aldrich (Sure/Seal packaging, kept over 3 Å molecular sieves).
- HFIP was purchased from Fluorochem and dried sequentially 2 times over 3 Å MS (each time 20% (m/v), static drying for 72 hours) or distilled over CaH₂.

Technical grade solvents for extraction and chromatography (Cyclohexane, Pentane, Toluene, DCM, CHCl₃, Et₂O, EtOAc, Acetone, MeOH...) were used without further purification or distillation.

Organolithium reagents were purchased from Sigma-Aldrich as solutions in pentane, hexanes or ether and were regularly titrated prior to use, according to the Gilman method.^[472]

Thin-layer chromatography (TLC) were done on precoated aluminium sheets using Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.2 mm thickness silica gel plates and the components were visualized by observation under UV light at 254 or 365 nm or after revelation with chemical stains. Products were purified by column chromatography on 40 – 63 µm silica gel or on 63 – 200 µm aluminium oxide 90 active (basic or neutral).

¹H, ¹³C, ³¹P, ¹¹B and ¹⁹F-NMR spectra were recorded in the indicated solvent on Bruker AVANCE™III HD 400 or 500 MHz. The FID was processed with the program MestReNova. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane and are referenced to the residual solvent resonance as the internal standard (CDCl₃ (δ(¹H)) = 7.26 and accordingly δ(¹³C)) = 77.16 ppm), CD₂Cl₂ (δ(¹H)) = 5.32 and accordingly δ(¹³C)) = 53.84 ppm), DMSO-d₆ (δ(¹H)) = 2.50 and accordingly δ(¹³C)) = 39.52 ppm, NCCD₃ (δ(¹H)) = 1.94 and accordingly δ(¹³C)) = 118.26 ppm, MeOD-d₄ (δ(¹H)) = 3.31 and accordingly δ(¹³C)) = 49.0 ppm) or relative to an external standard (CFCl₃ : δ(¹⁹F)) = 0 ppm; H₃PO₄ (85%): δ(³¹P)) = 0 ppm). The following abbreviations were used for NMR spectra to represent the signal multiplicity: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) and multiplet (m) and their combinations of them as well. The coupling constants were reported in Hertz (Hz).

HRMS measurements were carried out by Service de Spectrométrie de Masse de L'institut de Chimie at the University of Strasbourg.

Elemental Analysis measurements were performed by the Analytical, Physical Measurements and Optical Spectroscopy Service of the University of Strasbourg.

Optical rotations were measured on an Anton Paar Polarimeter MCP 200.

Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μL , the temperature of the oven set to 35 $^{\circ}\text{C}$ with a rate of 0.5 mL/min and the concentration of the sample around 1 g/L.

Hydrogenation proceeded by using either a hydrogen balloon, a QianCap™ Q-Tube-Purging-12-SS system or a HEL CAT 7 autoclave.



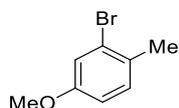
Figure 192 : QianCap™ Q-Tube-Purging-12-SS system (left) and HEL CAT 7 autoclave (right)

2. BiAxPhos ligands and complexes synthesis

2.1. *Ortho*-terphenyl precursors

a. Miscellaneous

2-bromo-4-methoxy-1-methylbenzene (**1**)

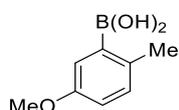


To a solution of 3-bromo-4-methylphenol (1 equiv., 25 g, 133.7 mmol) and triethylbenzylammonium chloride (5 mol%, 1.52 g, 1.73 mL, 6.7 mmol) in DCM (100 mL), is added dropwise dimethyl sulfate (1.25 equiv., 21.3 g, 16 mL, 168.7 mmol). Then, under vigorous stirring, NaOH (19 M, 2.5 equiv., 17.5 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture became orange and turbid and then after 2 hours, it regained its original greenish color. Water (100 mL) was then added, and the mixture was stirred for one more hour. Then an ammonium hydroxide solution (50 mL) was added to quench the excess of dimethyl sulfate, and the mixture was stirred for one more hour. The layers were then separated, and the organic layer was washed with a 1 M NaOH solution, a saturated solution of NaHCO₃, and twice with a 1 M HCl solution. Then the organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to afford the 2-bromo-4-methoxy-1-methylbenzene **1** as an orange oil and pure enough to be used in the next step (26.2 g, 130.2 mmol, **97%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Data are consistent with literature values.^[473]

(5-methoxy-2-methylphenyl)boronic acid (**2**)



Magnesium turnings (2.5 equiv., 7.92 g, 325 mmol) (previously stored in oven overnight) were loaded in a two-necked flask, followed by anhydrous THF (100 mL) at room temperature. The magnesium was activated by two drops of 1,2-dibromoethane, and then under low stirring a solution of 2-bromo-4-methoxy-1-methylbenzene (1 equiv., 26.2 g, 130 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise, at a sufficient rate to obtain a refluxing solution. After the addition, the light grey solution was stirred 1 h at 50 °C. Then, after cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with anhydrous THF (130 mL), and cooled down to 0 °C. Then, under vigorous stirring, neat B(OMe)₃ (2 equiv., 27.1 g, 29.6 mL, 260 mmol) was quickly added in one portion, which caused a white precipitate appearance. After 15 min of stirring at 0 °C, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature.

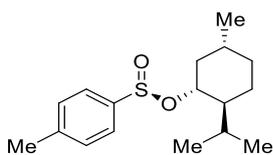
Afterwards, the mixture was quenched by addition of 3 M HCl to achieve clear monophasic mixture. The excess of magnesium was decanted, and further 3 M HCl was added to finish the

hydrolysis (25 mL). After 45 min, Et₂O was added (100 mL) along with a saturated solution of NaCl (100 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted once with a Et₂O:THF (1:1) solution. The organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. Then it was dissolved in hot MeCN (75 mL), decanted and filtered to remove left over-salts. Finally recrystallization with MeCN (reflux to -18°C) affords the (5-methoxy-2-methylphenyl)boronic acid **2** as an off-white solid (17.7 g, 106.9 mmol, **82%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, NCCD₃) δ (ppm): 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Data are consistent with literature values.^[473]

(-)-Menthyl-(*S*)-*p*-toluenesulfinate^[224] (**3**)



In a tricol of 500 mL Rin 4-RB, flushed with argon and equipped with a 3 cm long ovoid teflon-coated stir bar, is loaded neat thionyl chloride (1.5 equiv., 49.2 g, 30 mL, 0.41 mol) and cooled to 0 °C. A large opening solid funnel is fitted, the stir is set to 500 rpm, and solid sodium 4-methylbenzene-1-sulfinate (1 equiv., 50 g, 0.28 mol) is then added portionwise as quickly as not to blow back the powder by the evolving sulfur dioxide (addition took around 5-10 min : it should not be longer than 20 min) ; at the two thirds of the addition, depending on the quickness of the addition, a solid paste might be formed that will stuck the stir bar, if it happens the addition should be continued nonetheless ; the solution should recover its initial appearance after a few minutes. After the addition, the funnel and the vessel sidewalls were washed with toluene. The DMF (1 mol %, 0.21 g, 0.22 mL, 2.87 mmol) is then added, the cold bath is removed, and the solution is stirred for 1 h at 80 °C with a Na₂SO₄ drying tube fitted. At this point, toluene (200 mL) is added and the flask is fitted with a simple distillation apparatus under reduced pressure (the pressure is slowly reduced so that the thick solution will not be splashed all over the flask) to distill off the excess of thionyl chloride as a toluene azeotrope (receptor cooled at -78 °C). At the end of the distillation the reaction mixture should look a bright straw yellow and very little toluene will be left.

After being back at room temp, the side of the RB are washed with some Et₂O (some NaCl precipitate will be left on the glass) so that all the organic material will be in the bottom of the flask. The solution is then cooled to 0 °C, an addition funnel is fitted and a solution of (-)-Menthol (0.96 equiv., 42 g, 47.2 mL, 0.27 mol) in triethylamine (44 mL) is prepared in a beaker. (It is of the utmost importance that the temperature of the reaction mixture doesn't go over 0-5 °C during the addition, therefore the stirring must be efficient, the addition very slow, and free of SOCl₂)

The menthol solution is then added dropwise at 0 °C under efficient stirring, first very slowly, and after one fifth of the addition a little more rapidly.

After the addition, the resulting mixture is stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 2 h. It is then poured in a separatory funnel filled with a mixture of brine (50 mL) and 1 M HCl (50 mL) along with Et₂O (50 mL) to achieve pH 1. Then the minimum of Et₂O is added to achieve clear

solution. The layers are separated, and the organic layer is washed with 1 M HCl (2 x 50 mL) followed by saturated NaHCO₃ (2 x 50 mL). The organic layer is then dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The crude mixture is dissolved in acetone (100 mL) and put into the freezer. The crystals are filtered and washed once with -18 °C cold acetone. The mother liquor is then concentrated to half its volume, 2-3 drops of concentrated HCl are added and the process is repeated. Finally, all the batches of menthylsulfinate are mixed and recrystallized from hot acetone to -18 °C and washed twice with -18 °C acetone to afford the (-)-Menthyl-(S)-*p*-toluenesulfinate **3** as white long needles (56.54 g, 0.19 mol, **72%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12 (td, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 1H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.56–1.46 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 1H), 1.29–1.14 (m, 1H), 1.12–0.98 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91–0.89 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

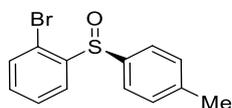
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.2, 142.3, 129.5 (2 C_{*p*}Tol), 124.9 (2 C_{*p*}Tol), 80.0, 47.8, 42.9, 34.0, 31.7, 25.2, 23.1, 22.0, 21.4, 20.8, 15.4.

[α]_D²⁰ = -201.0 (c = 1, acetone).

b. Enantiopure bromo-sulfoxides (4)

General procedure: A solution of *i*PrMgCl (1.2 equiv., 2 M in THF) was added dropwise to a solution of 1-bromo-2-iodobenzene (1.2 equiv.) in anhydrous THF (1 M) at 0 °C and the reaction was stirred for 1 h. Then the solution was cannulated on a solution of (-)-Menthyl-(S)-*p*-toluenesulfinate (1 equiv., 0.25 M in anhydrous THF) at -40 °C. The reaction was then allowed to come back to 0 °C over 2-3 hours and was diluted with Et₂O and quenched by a saturated solution of NH₄Cl. The phases were separated, the aqueous phase extracted once with Et₂O and the combined organic phases dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by crystallization as stated below.

(S)-1-bromo-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene (4a)



Recrystallization in Et₂O at 4–6 °C affords the (S)-1-bromo-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene **4a** as colorless crystals (18.06 g, 61.2 mmol, **86%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (ddd, *J* = 7.8, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.1, 142.1, 141.3, 133.1, 132.2, 130.0 (2 C_{*p*}Tol), 128.5, 126.4 (2 C_{*p*}Tol), 126.3, 120.0, 21.5.

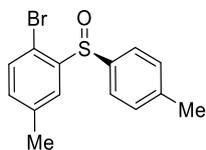
R_f(EtOAc/*c*-Hex 1:2) = 0.42.

[α]_D²⁰ = -159 (c = 1, CHCl₃).

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{13}H_{11}BrNaOS^+$ 316.9606; found 316.9608.

Chiral HPLC: e.r. > 99%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20, t_{r1} (*R*): 13.5 min, t_{r2} (*S*): 16.0 min).

(S)-1-bromo-4-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene (4b)



Recrystallization by layering a chloroform solution with *n*-pentane at 4-6 °C affords the (*S*)-1-bromo-4-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene **4b** as white solid (1.62 g, 5.23 mmol, **78%** yield).

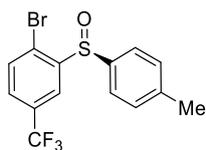
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.27, 141.93, 141.29, 138.92, 133.02, 132.76, 129.84 (2C), 126.41, 126.25 (2C), 116.37, 21.39, 21.05.

EA: *calcd* for $C_{14}H_{13}BrOS$ C = 54.38, H = 4.24; found C = 54.55, H = 4.34.

$[\alpha]_D^{20} = -50.4$ ($c = 0.36$, CHCl_3).

(S)-1-bromo-2-(*p*-tolylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (4c)



Recrystallization by layering a Et_2O solution with *n*-pentane at 4-6 °C affords the (*S*)-1-bromo-2-(*p*-tolylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **4c** as colorless crystals (3.09 g, 8.50 mmol, **83%** yield).

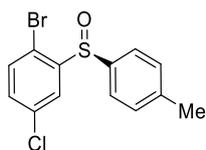
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.81, 142.73, 140.25, 133.75, 131.30 (q, $J = 33.8$ Hz), 130.10 (2C), 128.66 (q, $J = 3.5$ Hz), 126.54 (2C), 123.65 (q, $J = 1.4$ Hz), 123.32 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.29 (q, $J = 272.9$ Hz), 21.47.

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.71.

EA: *calcd* for $C_{14}H_{10}BrF_3OS$; C = 46.30, H = 2.78; found C = 46.36, H = 2.82.

$[\alpha]_D^{20} = -69.2$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

(S)-1-bromo-4-chloro-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene (4d)

Recrystallization by layering a DCM solution with *n*-pentane at 4–6 °C affords the (S)-1-bromo-4-chloro-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene **4d** as light orange needles (5.68 g, 17.24 mmol, **80%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.81, 142.44, 140.41, 135.20, 134.10, 132.15, 129.95 (2C), 126.29 (2C), 126.05, 117.37, 21.38.

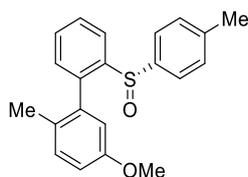
EA: *calcd for* C₁₃H₁₀BrClOS; *C* = 47.37, *H* = 3.06; *found* C = 47.39, *H* = 3.12.

[α]_D²⁰ = +33.3 (*c* = 0.87, CHCl₃).

Chiral HPLC: e.r. > 99%. Daicel Chiracel IC, *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20, *tr*₁ (S): 24.2 min, *tr*₂ (R): 25.6 min).

c. *Ortho*-biphenylsulfoxide (5a-d)

General procedure: The bromophenylsulfoxide (1 equiv.), the boronic acid **3** (1.25 equiv.), Na₂CO₃ (3.3 equiv.), TBAB (1 equiv.) and palladium diacetate (5 mol%) were all loaded in a round-bottom flask. In order to obtain a homogeneous reaction, the minimum of EtOH was added to obtain a liquid paste under heating at 100 °C for 15 min. Then, when a liquid paste was obtained, water (0.2 M) was added in one portion and the reaction was stirred at 100 °C for 2–4 h. After cooling down to room temperature, 1 M NaOH solution was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was first purified by quick chromatography on silica gel (generally *c*-Hex:EtOAc between 4:1 to 2:1) and then recrystallized by seeding the solution in Et₂O at 4–6 °C, to afford the product.

(S)-5-methoxy-2-methyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (5a)

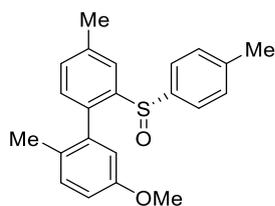
(S)-5-methoxy-2-methyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5a** as white crystals (537.4 mg, 1.60 mmol, **94%** yield).

Mixture of two atropisomers (1:1) on the NMR time scale.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 5H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 3H), 5.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.24, 157.22, 143.73, 143.68, 141.85, 141.55, 141.47, 140.96, 139.53, 139.32, 138.02, 137.41, 131.22, 130.96, 130.75, 130.49, 129.89, 129.78, 129.35 (2C), 129.32 (2C), 128.55, 128.42, 128.30, 127.74, 126.23 (2C), 126.20 (2C), 123.52, 123.46, 114.90, 114.79, 114.72, 114.60, 55.42, 54.81, 21.32, 21.29, 18.99, 18.25.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₁H₂₁O₂S⁺ 337.1257; found 337.1251.

(S)-5'-methoxy-2',4-dimethyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (5b)

(S)-5'-methoxy-2',4-dimethyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5b** as white solid (993.0 mg, 2.83 mmol, **88%** yield).

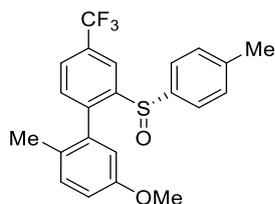
Mixture of two atropisomers (1:1.1) on the NMR time scale.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 6H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.08 (2C), 143.09, 143.01, 141.78, 141.34, 141.26, 140.90, 138.44, 138.34, 137.93, 137.31, 136.51, 136.23, 131.42, 131.04, 130.75, 130.57, 130.31, 129.60, 129.21 (2C), 129.18 (2C), 128.57, 127.73, 126.05 (2C), 126.02 (2C), 123.53, 115.04, 114.79, 114.40, 114.30, 55.24, 54.65, 21.23, 21.19 (2C), 21.16, 18.89, 18.17.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{22}H_{23}O_2S^+$ 351.1413; found 351.1413.

(S)-5'-methoxy-2'-methyl-2-(p-tolylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (5c)



(S)-5'-methoxy-2'-methyl-2-(p-tolylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl **5c** as a light yellow solid (1.24 g, 3.07 mmol, **87%** yield).

Mixture of two atropisomers (1:1) on the NMR time scale.

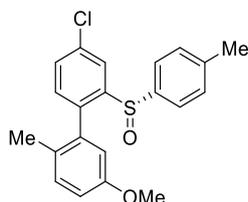
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 3H), 6.88 – 6.84 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.22, 157.13, 145.15, 145.08, 142.81 (q, *J* = 1.0 Hz), 142.61 (q, *J* = 1.1 Hz), 141.99, 141.92, 140.44, 139.57, 136.28, 135.73, 131.30, 130.98, 130.94, 130.55 (q, *J* = 33.3 Hz), 130.42 (d, *J* = 33.2 Hz), 130.31, 129.21 (2C), 129.20 (2C), 127.96, 127.30 (q, *J* = 3.6 Hz), 126.74, 126.35 (q, *J* = 3.5 Hz), 126.05 (2C), 125.99 (2C), 123.46 (q, *J* = 272.8 Hz), 123.45 (q, *J* = 272.8 Hz), 120.43 (q, *J* = 3.7 Hz), 120.24 (q, *J* = 3.9 Hz), 114.94, 114.69, 114.50, 113.92, 54.96, 54.34, 20.88, 20.86, 18.43, 17.67.

¹⁹F-NMR (125.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.49, -62.50.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{21}H_{19}F_3NaO_2S^+$ 472.0950; found 472.0956.

(S)-4-chloro-5'-methoxy-2'-methyl-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (5d)



(S)-4-chloro-5'-methoxy-2'-methyl-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5d** as white crystals (1.25 g, 3.37mmol, **89%** yield).

Mixture of two atropisomers (1:1) on the NMR time scale.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 –

6.82 (m, 3H), 5.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

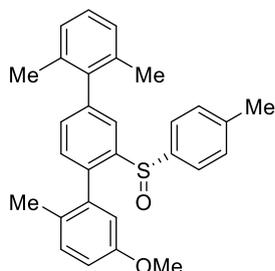
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.22, 157.19, 145.67, 145.61, 141.88, 141.81, 140.94, 140.04, 137.59, 137.36, 136.69, 136.13, 134.78, 134.66, 131.77, 131.27, 131.10, 130.98, 130.79, 129.93, 129.33 (2C), 129.31 (2C), 128.38, 127.40, 126.11 (2C), 126.07 (2C), 123.43, 123.34, 114.85, 114.76, 114.73, 114.50, 55.27, 54.67, 21.21, 21.19, 18.80, 18.02.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClO}_2\text{S}^+$ 371.0867; found 371.0876.

d. Others sulfoxides (5e-f)

General procedure: Under argon, the (*S*)-4-chloro-5'-methoxy-2'-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5d** (1 equiv.), the boronic acid (3 equiv.), K_3PO_4 (4 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) and SPhos (10 mol%) are dissolved in toluene (0.1 M) and the mixture is degassed with argon for 15 min. Then the reaction mixture is stirred and heated at reflux overnight. After consumption of the starting material, the reaction mixture is cooled down at room temperature and quenched with a solution of NaOH 1 M. The layers are separated, extracted with Et_2O and dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration, the crude mixture is purified by quick chromatography on silica gel and then recrystallized in Et_2O to afford the product.

(*S*)-5-methoxy-2,2'',6''-trimethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl (**5e**)



(*S*)-5-methoxy-2,2'',6''-trimethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl **5e** as a white solid (380 mg, 0.86 mmol, **88%** yield).

Mixture of two atropisomers (1:1.07) on the NMR time scale.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 6H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.3$, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.4$, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

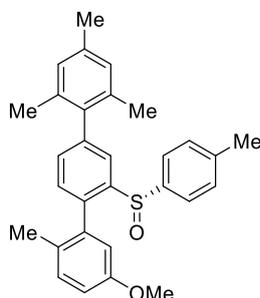
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.20, 143.74, 141.96, 141.46, 141.42, 141.40, 141.33, 141.03, 140.42, 140.34, 137.82, 137.69, 137.53, 137.23, 135.85, 135.81, 135.62, 135.57, 131.47, 131.15, 130.91, 130.58, 130.55, 129.85, 129.28 (2C), 129.27 (2C), 128.57, 127.76, 127.38 (2C),

127.36, 127.35, 127.23 (2C), 126.11 (2C), 126.00 (2C), 124.03, 123.99, 114.93, 114.77, 114.67, 114.64, 55.35, 54.78, 21.23, 21.21, 20.88, 20.87, 20.76, 20.74, 18.94, 18.22.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{29}H_{28}NaO_2S^+$ 463.1702; found 463.1685.

$[\alpha]_D^{20} = +101.9$ ($c = 1.4$, $CHCl_3$).

(S)-5-methoxy-2,2'',4'',6''-tetramethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl (5f)



(S)-5-methoxy-2,2'',4'',6''-tetramethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl **5f** as a white foam (1.13 g, 2.48 mmol, **92%** yield).

Mixture of two atropisomers (1:1.1) on the NMR time scale.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 10H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.87 (ddd, $J = 11.1$, 8.4, 2.8 Hz, 2H), 6.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 157.37, 143.86, 142.19, 141.64, 141.56, 141.51, 141.27, 138.04, 137.77, 137.75, 137.69, 137.61, 137.46, 137.02, 137.00, 135.86, 135.82, 135.66, 135.60, 131.91, 131.30, 131.05, 131.03, 130.63, 129.94, 129.43, 128.72, 128.31, 128.18, 127.91, 126.23, 126.12, 124.48, 124.42, 115.12, 114.89, 114.83, 114.80, 55.47, 54.92, 21.37, 21.35, 21.08, 20.92, 20.81, 20.79, 19.09, 18.39.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{30}H_{30}NaO_2S^+$ 477.1857; found 477.1859.

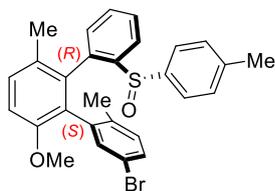
$[\alpha]_D^{20} = +7.3$ ($c = 1$, DCM).

e. Atroposelective arylation products (6)

General procedure: Under air, the substrate (1 equiv.) was added to an oven-dried Ace pressure tube containing Ag_2CO_3 (2+0.x equiv.), AgTFA (1 equiv.), $Pd(TFA)_2$ (x mol%), $IPrHCl$ (2x mol%), 4 Å MS (25 mg/mL of HFIP) and the iodoarene (2 equiv.). Then an additional portion of freshly distilled HFIP (0.1 M) was added to wash the walls of the reaction vessel. The resulting heterogeneous mixture was stirred vigorously at room temperature for 15 min., and was submerged in a glycerol bath at 85 °C. The color of the reaction changed from greenish to yellowish to dark brown in a time frame of half an hour. After 4 hours, the reaction was cooled down to room temperature (**CAUTION : inside build-up of pressure if not properly cooled down**), diluted with Et_2O and filtrated

over a small silica gel pad (washed with Et₂O and DCM). The crude mixture was then concentrated and purified by chromatography on silica gel with *c*-Hex:EtOAc as eluent.

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,3'-dimethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl (6a)



Starting from (*S*)-5-methoxy-2-methyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5a** (1.75 g, 5.20 mmol) with **x** = **30** to afford the (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6a** as a yellow powder (1.54 g, 3.05 mmol, **59%** yield, d.r. ≥ 98:2).

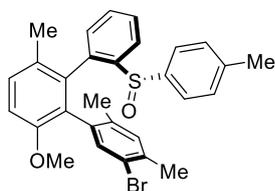
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.92, 143.28, 141.61, 141.14, 138.32, 136.95, 134.72, 132.78, 130.57, 130.11, 130.03, 129.79, 129.39 (2C), 129.37, 129.19, 128.34, 128.05, 126.45 (2C), 123.30, 118.54, 111.17, 55.78, 21.34, 19.44, 19.16.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₈H₂₆BrO₂S⁺ 505.0831; found 505.0822.

[α]_D²⁰ = -6.4 (c = 0.54, CHCl₃).

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4-trimethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl (6b)



Starting from (*S*)-5-methoxy-2-methyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5a** (250 mg, 0.74 mmol) with **x** = **20** to afford the (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4-trimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6b** as a yellow powder (249 mg, 0.48 mmol, **65%** yield, d.r. ≥ 98:2).

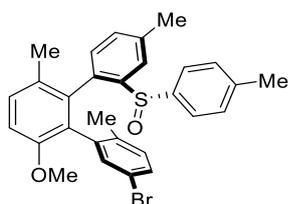
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 5H), 6.97 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.17, 143.28, 141.60, 141.23, 137.58, 137.21, 136.19, 135.46, 134.79, 133.55, 131.48, 129.99, 129.74, 129.49, 129.40 (2C), 129.22, 128.31, 128.05, 126.50 (2C), 123.29, 121.12, 111.16, 55.87, 25.30, 22.39, 19.38, 19.21.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₉H₂₈BrO₂S⁺ 519.0988; found 519.0999.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.7$ ($c = 0.21$, CHCl_3).

(1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-2-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl (6c)



Starting from (S)-5'-methoxy-2',4-dimethyl-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5b** (304 mg, 0.87 mmol) with $x = 30$ to afford the (1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-2-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6c** as a yellow powder (302 mg, 0.58 mmol, 67% yield, d.r. $\geq 98:2$).

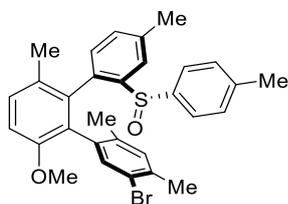
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 5H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.11, 142.85, 141.71, 141.42, 138.61, 138.59, 137.17, 134.88, 134.57, 133.06, 130.85, 130.80, 130.23, 130.20, 129.66, 129.55, 129.53, 129.41, 128.42, 126.58, 123.61, 118.72, 111.24, 21.52, 21.38, 19.65, 19.38.

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{S}^+$ 519.0988; found 519.0995.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.5$ ($c = 1.4$, DCM).

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4,4''-tetramethyl-2''-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl (6d)



Starting from (S)-5'-methoxy-2',4-dimethyl-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5b** (300 mg, 0.86 mmol) with $x = 20$ to afford the (1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4,4''-tetramethyl-2''-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6d** as a yellow powder (373 mg, 0.69 mmol, 82% yield, d.r. $\geq 98:2$).

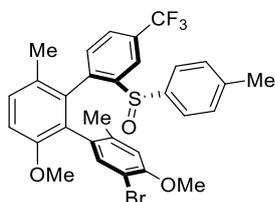
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.15, 142.63, 141.50, 141.29, 138.33, 137.21, 136.10, 135.58, 134.76, 134.50, 133.62, 131.52, 130.62, 129.92, 129.48 (2C), 129.43, 129.35, 128.19, 126.41 (2C), 123.40, 121.09, 111.03, 55.85, 22.41, 21.37, 21.25, 19.40, 19.25.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{30}H_{30}BrO_2S^+$ 533.1144; found 533.1149.

$[\alpha]_D^{20} = +89.95$ ($c = 0.22$, $CHCl_3$).

(1'S,2'R)-5-bromo-4,6'-dimethoxy-2,3'-dimethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-4''-(trifluoromethyl)-1,1':2',1''-terphenyl (6e)



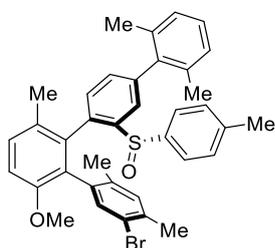
Starting from (*S*)-5'-methoxy-2'-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl **5c** (587 mg, 1.45 mmol) with $\mathbf{x=15}$ to afford the (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-4,6'-dimethoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-4''-(trifluoromethyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6e** as a yellow powder (233 mg, 0.39 mmol, **27%** yield, d.r. $\geq 98:2$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 155.47, 154.71, 144.79, 142.29, 140.70, 138.66, 136.86, 136.01, 132.16, 130.72, 129.68 (2C), 128.90, 126.59 (2C), 125.49, 124.96, 123.60, 119.90, 114.94, 112.68, 112.09, 56.17, 54.89, 23.38, 21.60, 19.20.

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -62.35.

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,6'''-pentamethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''':4'',1'''-quaterphenyl (6f)



Starting from (*S*)-5-methoxy-2,2'',6''-trimethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl **5e** (250 mg, 0.57 mmol) with $\mathbf{x=25}$ to afford the (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,6'''-pentamethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''':4'',1'''-quaterphenyl **6f** as a yellow powder (99 mg, 0.16 mmol, **28%** yield, d.r. $\geq 98:2$).

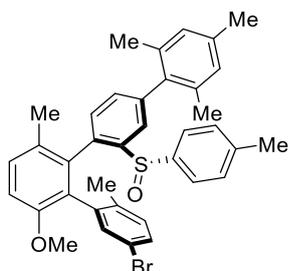
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.07, 143.88, 141.54, 141.51, 141.19, 140.43, 137.47, 136.36, 136.18, 136.01, 135.77, 135.17, 134.99, 133.41, 131.19, 130.53, 129.83, 129.46 (2C), 129.39, 128.90, 128.45, 127.30, 127.25, 127.03, 126.63 (2C), 124.19, 121.11, 111.12, 55.80, 22.21, 21.35, 20.72, 20.05, 19.38, 19.27.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{BrO}_2\text{S}^+$ 623.1614; found 623.1612.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158.5$ ($c = 0.11$, CHCl_3).

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4''',6'''-pentamethyl-2''-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl (6g)



Starting from (*S*)-5-methoxy-2,2'',4'',6'''-tetramethyl-2''-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl **5f** (870 mg, 1.91 mmol) with $x = 30$ to afford the (1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4''',6'''-pentamethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl **6g** as a yellow powder (443 mg, 0.71 mmol, **37%** yield, d.r. $\geq 98:2$).

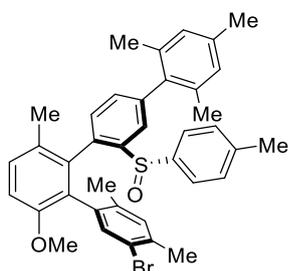
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.97, 143.68, 141.70, 141.53, 141.39, 138.66, 137.62, 137.30, 136.87, 136.26, 136.22, 135.15, 135.02, 132.95, 131.08, 130.52, 130.14, 129.92, 129.60, 129.51, 129.47, 129.06, 128.54, 128.32, 128.20, 127.92, 126.61, 124.61, 118.72, 111.24, 55.84, 21.46, 21.08, 20.75, 20.30, 19.63, 19.43.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{BrO}_2\text{S}^+$ 623.1614; found 623.1569.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

(1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,4''',6'''-hexamethyl-2''-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl (6h)



Starting from (*S*)-5-methoxy-2,2'',4'',6''-tetramethyl-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1':4',1''-terphenyl **5f** (445 mg, 0.98 mmol) with **x= 20** to afford the ((1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,4''',6'''-hexamethyl-2''-(*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl **6h** as a yellow powder (153 mg, 0.24 mmol, **25%** yield, d.r. \geq 98:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.27, 143.99, 141.74, 141.68, 141.46, 137.81, 137.74, 136.96, 136.52, 136.25, 136.19, 135.98, 135.25, 135.20, 133.65, 131.38, 131.06, 130.01, 129.65 (2C), 129.52, 129.10, 128.69, 128.27, 128.00, 126.79 (2C), 124.74, 121.32, 111.30, 55.99, 22.40, 21.54, 21.16, 20.80, 20.15, 19.58, 19.51.

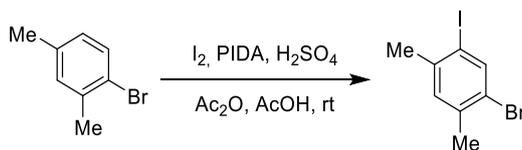
HRMS (ESI): *calc.* for C₃₈H₃₈BrO₂S⁺ 637.1770; found 637.1736.

$[\alpha]_D^{20} = +52.2$ (*c* = 0.41, DCM).

f. Miscellaneous

i. Iodination for the preparation of aryl iodide precursors

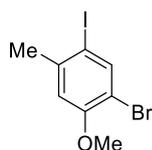
1-bromo-5-iodo-2,4-dimethylbenzene



Adapted from literature procedure.^[474]

In a round-bottom flask and under air were loaded finely crushed iodine (0.525 equiv., 5.92 g, 5.8 mL, 23.3 mmol) and (diacetoxy)iodobenzene (0.55 equiv., 7.87 g, 24.4 mmol). AcOH (75 mL) and Ac₂O (75 mL) were then added, followed by 2,4-dimethylbromobenzene (1 equiv., 8.22 g, 6 mL, 44.4 mmol). The heterogeneous mixture was stirred at room temperature and concentrated (96-97%) H₂SO₄ (0.882 equiv., 3.96 g, 2 mL, 39.2 mmol) was added dropwise (exothermic addition). The iodine coloration gradually faded as the temperature rose to 50-60 °C, and the reaction mixture became almost colorless (light greenish) in 15-20 min. After coming back to room temperature, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and the phases were separated. The organic phase was washed with water and then stirred vigorously with a 1 M NaOH solution in an Erlenmeyer flask in order to quench the remaining AcOH/Ac₂O. Only then a 0.1 M Na₂S₂O₃ solution was added to quench the remaining iodine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed under reduced pressure. Then the iodobenzene by-product was removed under vacuum and the resulting crude mixture was recrystallized from EtOH (reflux to 4-6 °C) to afford pure 1-bromo-5-iodo-2,4-dimethylbenzene (9.5 g, 30.6 mmol, **69%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

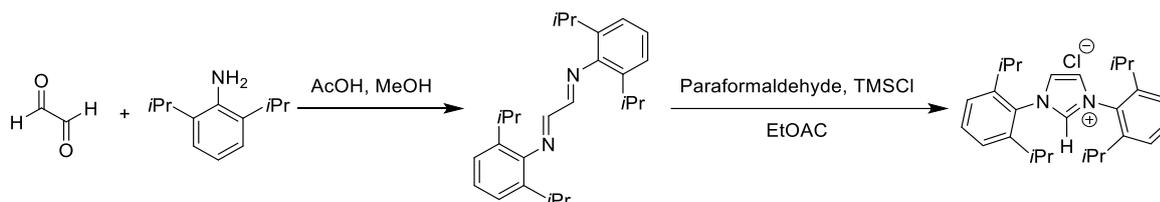
1-bromo-5-iodo-2-methoxy-4-methylbenzene

Under air, 1-bromo-2-methoxy-4-methylbenzene (1 equiv., 3 g, 14.9 mmol), (diacetoxy)iodobenzene (0.55 equiv., 2.64 g, 8.2 mmol) and finely crushed iodine (0.55 equiv., 2.08 g, 2.04 mL, 8.21 mmol) were dissolved/suspended in a mixture of acetic acid (30 mL) and acetic anhydride (15 mL). Then H_2SO_4 (1 equiv., 1.51 g, 0.762 mL, 14.9 mmol) was added dropwise to start the reaction (exothermic addition), and then more slowly to avoid going over 40 °C. After coming back to room temperature, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the phases were separated. The organic layer was washed with water and then stirred vigorously with a 1 M NaOH solution in an Erlenmeyer flask in order to quench the remaining AcOH/Ac₂O. Only then, a 0.1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to quench the remaining iodine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure. Then the iodobenzene by-product was removed under vacuum. The resulting product is an 80:20 mixture of regioisomers. Recrystallization from MeOH (reflux to -18 °C) afforded pure 1-bromo-5-iodo-2-methoxy-4-methylbenzene as white crystals (2.3 g, 7.03 mmol, **47%** yield). A quick chromatography can be performed on the crude to remove colored impurities on smaller scale reactions (50:50 Et₂O/Pen, can be followed visually: orange/red impurities just after the product).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Data are consistent with literature values.^[475]

ii. NHC ligand

1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazolium chloride IPrHCl

Adapted from literature procedure.^[476]

Glyoxal (1 equiv., 6.2 M, 10.5 mL, 26 mmol) in MeOH (50 mL) was added to a solution of 2,6-diisopropylaniline (2 equiv., 24.4 g, 26 mL, 53 mmol) in MeOH (50 mL) and AcOH (0.25 mL) previously warmed at 60 °C. The resulting solution was stirred at room temperature immediately after addition and soon started to crystallize (~15 min). It was then stirred for 12 more hours at room temperature. The resulting solution was put in the fridge for 1 hour and the bright yellow solid was filtered and washed with small portions of MeOH until the color of the filtrate did not change (bright yellow). Drying on vacuum afforded the (1*E*,2*E*)-*N*¹,*N*²-bis(2,6-diisopropylphenyl)ethane-1,2-diimine as a bright yellow powder (20.68 g, 54.9 mmol, **87%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (s, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 6H), 2.94 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 24H).

Data are consistent with literature values.^[476] To a solution of (1*E*,2*E*)-*N*¹,*N*²-bis(2,6-diisopropylphenyl)ethane-1,2-diimine (1 equiv., 20.68 g, 54.9 mmol) and paraformaldehyde (0.34 equiv., 1.7 g, 18.5 mmol) in ethyl acetate (430 mL) at 70 °C, was added dropwise a solution of TMSCl (1.03 equiv., 5.97 g, 7 mL, 54.92 mmol) in ethyl acetate (30 mL). After addition, the resulting solution was stirred for 2 hours at 70 °C. After having cooled down to room temperature, the yellow-orange solution was put in the fridge for 2 hours. Filtration yielded off-white microcrystals. The solid was then recrystallized in a 99:1 CHCl₃:MeOH mixture (reflux to 0 °C) under stirring. Filtration of the above mixture yielded a first crop of colorless small crystals, that were washed with EtOAc and Et₂O (twice). The EtOAc/Et₂O solvent mixture from the wash was then combined with the mother liquor (with stirring) to obtain almost instantly a second crop of equal purity and appearance. Finally, the two crops were combined and recrystallized in ethanol to afford the 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (**IPrHCl**) as long white needles (21.01 g, 49.42 mmol, **90%** yield).

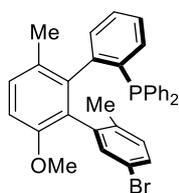
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.45 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H) ppm.

Data are consistent with literature values.^[476]

2.2. Monophosphine (7)

General procedure: To a solution ((1*S*,2*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6a** (1 equiv., 290 mg, 0.574 mmol) in toluene (5 mL) at -78 °C, was added *n*BuLi (3.35 equiv., 1.6 M, 1.2 mL, 1.92 mmol) dropwise. The mixture was stirred 2 min when Et₂O (1 mL) cooled down to -78°C was added and stirred 5 min at -78°C. A solution of ClPAr₂ (3.4 equiv., 430 mg, 0.35 mL, 1.95 mmol) in Et₂O (0.4 mL) was then added dropwise and stirred 15 min at -78 °C, then allowed to come back at 0°C when the cooling bath was removed. The mixture was diluted with Et₂O and filtered on silica plug with Et₂O. The solution was concentrated and purified by chromatography on silica gel pushed with argon (Et₂O /*n*-pentane 5:95, product loaded as 20:80 DCM/*n*-pentane solution) to afford the ((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** as a white powder (152 mg, 0.276 mmol, **48%** yield).

((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (**7a**)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.10 (m, 15H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

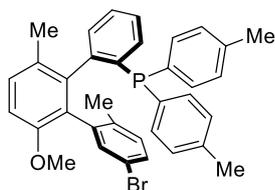
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.76, 146.40, 146.13, 141.10, 141.05, 140.00, 138.73, 138.64, 137.15, 137.06, 135.71, 135.37, 135.19, 134.11, 134.10, 132.96, 132.82, 132.24, 132.17, 130.67, 129.96, 129.63, 129.59, 129.57, 129.09, 128.82, 128.77, 128.53, 128.43, 128.36, 128.32, 127.65, 127.49, 127.20, 118.47, 110.40, 55.83, 19.73, 19.42.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -14.88.

HRMS (ESI): *calc.* for C₃₃H₂₉BrOP⁺ 551.1134; found 551.1120.

[α]_D²⁰ = +5.0 (c = 1, CHCl₃).

((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)di-*p*-tolylphosphane (**7b**)



Starting from ((1*S*,2*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6a** (600 mg, 1.19 mmol) to afford the ((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)di-*p*-tolylphosphane **7b** as a white solid (290 mg, 0.50 mmol, **42%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 7.14 – 7.04 (m, 9H), 6.93 (dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

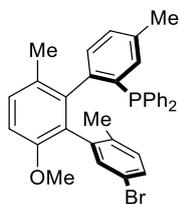
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.80, 146.34, 146.00, 141.32, 141.26, 140.10, 138.96, 137.76, 137.63, 137.54, 135.78, 135.33, 135.31, 135.22, 135.09, 134.09, 134.07, 133.14, 133.10, 132.99, 132.97, 132.30, 132.22, 130.68, 129.99, 129.72, 129.70, 129.65, 129.27, 129.22, 129.19, 129.16, 128.78, 128.72, 128.40, 127.57, 127.17, 118.54, 110.38, 55.89, 21.50, 21.38, 19.79, 19.63, 19.61.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -16.86.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{BrOP}^+$ 579.1447; found 579.1410.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.2$ ($c = 1$, CHCl_3).

((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (7c)



Starting from ((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-2-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6c** (514 mg, 0.99 mmol) to afford the ((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7c** as a white solid (210 mg, 0.37 mmol, **37%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 8H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 3H), 6.85 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

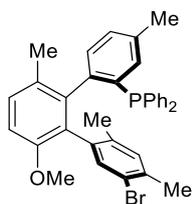
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.82, 143.67, 143.40, 141.24, 141.18, 140.24, 138.98, 138.88, 136.69, 136.64, 136.59, 136.53, 135.80, 135.41, 135.23, 134.63, 134.61, 132.97, 132.83, 132.39, 132.32, 130.72, 129.95, 129.89, 129.87, 129.65, 129.60, 129.09, 128.71, 128.65, 128.47, 128.40, 128.38, 128.34, 128.32, 127.77, 127.61, 118.56, 110.34, 55.90, 21.37, 19.81, 19.59.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -14.79.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{BrOP}^+$ 565.1290; found 565.1291.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.0$ ($c = 1.2$, DCM).

((1'*R*,2'*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (7d)



Starting from the (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4,4''-tetramethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6d** (1 g, 1.87 mmol) to afford the ((1'*R*,2'*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7d** as a white solid (350 mg, 0.60 mmol, **32%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 8H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.30 – 1.19 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.03, 143.89, 143.62, 141.48, 141.43, 139.10, 139.00, 137.39, 136.76, 136.66, 136.57, 136.50, 135.85, 135.73, 135.41, 135.23, 134.67, 134.65, 133.09, 133.02, 132.88, 131.64, 129.85, 129.83, 129.65, 129.47, 129.06, 128.78, 128.73, 128.45, 128.39, 128.32, 128.28, 127.70, 127.55, 121.17, 110.32, 55.94, 22.77, 21.41, 19.73, 19.64.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -15.03.

HRMS (ESI): calc. for C₃₅H₃₃BrOP⁺ 579.1447; found 579.1420.

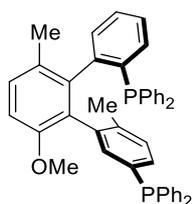
[α]_D²⁰ = +71.6 (c = 0.48, DCM).

2.3. BiaxPhos ligands (8)

a. BiaxPhos with phosphines bearing the same substituent (8a-h)

General procedure: A solution of **6** (1 equiv.) in Et₂O (0.1 M) was cooled to -94 °C. A solution of *t*BuLi (5 equiv., 1.7 M in pentane) was then added dropwise (color changed to dark brown). The resulting mixture was stirred at -94 °C for 20 min, when a solution of ClPPh₂ (5 equiv.) in Et₂O (1 M) was slowly cannulated. The resulting mixture was stirred until it warmed to room temperature and was quenched by filtration over a silica gel pad (washed with Et₂O, some DCM can be added to solubilize the reaction mixture before). Solvent was removed under reduced pressure, and flash chromatography (Et₂O/*n*-pentane 10:90, product loaded as 20:80 DCM/*n*-pentane solution) afforded the diphosphine **8**.

((1*R*,2*S*)-3'-methoxy-6'',6''-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (**8a**)



Starting from (1*S*,2*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6a** (1 equiv., 300 mg, 0.59 mmol) to afford the ((1*R*,2*S*)-3'-methoxy-6'',6''-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8a** as a white powder (210 mg, 0.32 mmol, **54%** yield). Recrystallization by layering a concentrated 80:20 CHCl₃/Et₂O solution with *n*-pentane afforded colorless crystals.

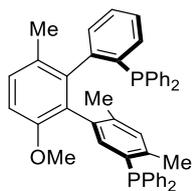
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.69 (dd, *J* = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 6.94 (m, 29H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.88, 146.42, 146.09, 140.97, 140.91, 138.42, 138.40, 138.37, 138.29, 138.25, 137.78, 137.71, 137.58, 137.28, 137.15, 137.12, 137.05, 136.75, 136.68, 136.52, 136.38, 135.22, 135.00, 133.85, 133.83, 133.80, 133.60, 133.21, 133.09, 133.06, 133.03, 132.91, 132.88, 131.92, 131.82, 131.56, 131.53, 129.65, 129.63, 129.54, 129.52, 129.20, 129.03, 128.97, 128.75, 128.47, 128.18, 128.16, 128.14, 128.11, 128.04, 128.00, 127.95, 127.79, 127.44, 126.79, 110.51, 55.83, 20.07, 19.41, 19.40.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.94, -14.90.

HRMS (ESI): calc. for C₄₆H₄₀OP₂⁺ 657.2471; found 657.2463.

[α]_D²⁰ = -31.1 (c = 1, CHCl₃).

((1'R,2'S)-3'-methoxy-4'',6',6''-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (8b)

Starting from (1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4-trimethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6b** (1 equiv., 240 mg, 0.46 mmol) to afford the ((1'R,2'S)-3'-methoxy-4'',6',6''-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8b** as a white powder (175 mg, 0.26 mmol, **56%** yield).

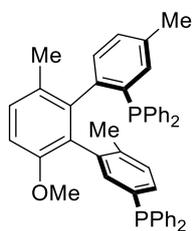
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 – 7.07 (m, 16H), 7.08 – 6.96 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.30, 146.37, 146.04, 140.97, 140.91, 139.89, 139.67, 138.20, 137.34, 136.87, 136.16, 136.00, 135.31, 135.08, 134.57, 134.37, 133.62, 133.61, 133.59, 133.40, 132.19, 132.04, 131.28, 130.56, 130.50, 129.50, 129.12, 128.81, 128.20, 128.13, 128.08, 128.00, 127.94, 127.90, 127.87, 127.78, 127.74, 126.97, 111.41, 56.40, 20.93, 20.74, 20.32, 19.60.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -12.61, -13.16.

HRMS (ESI): *calc.* for C₄₆H₄₀OP₂⁺ 671.2627; found 671.2628.

[α]_D²⁰ = +420.6 (c = 0.8, DCM).

((1'R,2'S)-3'-methoxy-4,6',6''-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (8c)

Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-2''-((S)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6c** (1 equiv., 149 mg, 0.29 mmol) to afford the ((1'R,2'S)-3'-methoxy-4,6',6''-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8c** as a white powder (36 mg, 0.05 mmol, **19%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34 – 6.92 (m, 25H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

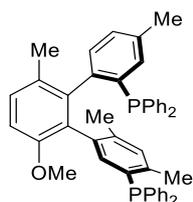
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.09, 143.80, 143.53, 141.20, 141.15, 138.86, 138.80, 138.76, 138.71, 138.67, 138.57, 138.03, 137.99, 137.93, 137.44, 137.38, 137.15, 137.09, 137.04, 136.94, 136.89, 136.78, 136.25, 135.44, 135.26, 134.62, 134.43, 133.96, 133.86, 133.80, 133.71, 133.43, 133.29, 133.17, 133.04, 132.06, 131.98, 131.74, 131.72, 129.97, 129.86, 129.55, 129.36, 129.33, 129.11, 129.05, 128.92, 128.88, 128.65, 128.52, 128.35, 128.33, 128.30, 128.26, 128.21, 128.14, 128.10, 128.01, 127.52, 110.63, 56.04, 21.46, 20.29, 19.67.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -7.01, -14.61.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{OP}_2^+$ 671.2627; found 671.2625.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,21$ ($c = 0.71$, CHCl_3).

((1'*R*,2'*S*)-3'-methoxy-4,4'',6',6''-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (8d)



Starting from (1'*S*,2'*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,3',4,4''-tetramethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6d** (1 equiv., 170 mg, 0.32 mmol) to afford the ((1'*R*,2'*S*)-3'-methoxy-4,4'',6',6''-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8d** as a white powder (77 mg, 0.11 mmol, **35%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34 – 7.09 (m, 11H), 7.12 – 6.96 (m, 7H), 6.96 – 6.87 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

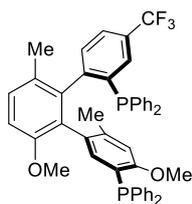
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.30, 143.55, 143.21, 141.00, 140.06, 139.92, 139.71, 138.21, 137.34, 136.81, 136.67, 136.42, 136.29, 135.34, 135.11, 134.87, 134.61, 134.42, 134.05, 133.76, 133.57, 132.13, 131.98, 131.50, 131.45, 130.40, 130.34, 129.83, 129.61, 129.14, 129.04, 128.79, 128.49, 128.39, 128.34, 128.27, 128.12, 128.07, 128.04, 127.99, 127.83, 127.79, 126.95, 111.33, 56.45, 31.86, 21.28, 20.44, 19.71.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -12.39, -13.08.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{47}\text{H}_{43}\text{OP}_2^+$ 685.2784; found 685.2785.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +211.6$ ($c = 0.18$, CHCl_3).

((1*R*,2*S*)-3',4''-dimethoxy-6',6''-dimethyl-4-(trifluoromethyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (8e)



Starting from (1*S*,2*R*)-5-bromo-4,6'-dimethoxy-2,3'-dimethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-4''-(trifluoromethyl)-1,1':2',1''-terphenyl **6e** (1 equiv., 221 mg, 0.36 mmol) to afford the ((1*R*,2*S*)-3',4''-dimethoxy-6',6''-dimethyl-4-(trifluoromethyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8e** as a white powder (71 mg, 0.09 mmol, **26%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 8H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 – 6.79 (m, 8H), 6.75 – 6.58 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.46 – 6.39 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.45, 155.23, 150.59, 150.26, 142.82, 142.57, 140.56, 140.51, 140.05, 139.99, 139.13, 138.95, 138.82, 138.67, 137.44, 137.35, 136.58, 136.50, 135.65, 135.48, 135.42, 135.18, 134.49, 134.38, 134.29, 134.19, 134.02, 133.83, 133.47, 133.28, 132.22, 132.17, 132.11, 131.95, 129.85, 129.64, 129.53, 129.50, 129.34, 129.19, 128.97, 128.95, 128.87, 128.64, 128.52, 128.47, 128.43, 128.39, 128.24, 128.20, 128.16, 128.11, 128.04, 127.65, 126.43, 126.42, 125.70, 125.66, 124.79, 124.71, 123.78, 123.74, 122.99, 122.81, 122.79, 122.77, 112.12, 112.07, 111.93, 56.29, 54.43, 21.77, 21.56.

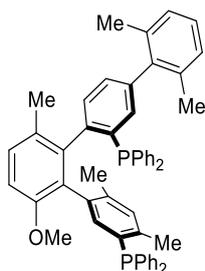
¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.21.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -12.40, -15.38.

HRMS (ESI): *calc.* for C₄₇H₄₀F₃O₂P₂⁺ 755.2450; found 755.2438.

[α]_D²⁰ = +69.0 (*c* = 1.2, CHCl₃).

((1*S*,2*R*)-6'-methoxy-2''',3',4,6,6'''-pentamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3''-diyl)bis(diphenylphosphane) (8f)



Starting from (1*S*,2*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,6,6'''-pentamethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl **6f** (1 equiv., 98 mg, 0.15 mmol) to afford the ((1*S*,2*R*)-6'-methoxy-

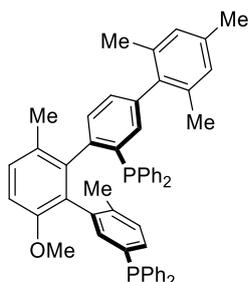
2''',3',4,6,6'''-pentamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3-diyl)bis(diphenylphosphane) **8f** as a white powder (25 mg, 0.03 mmol, **21%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 6.84 (m, 26H), 6.69 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 6.53 – 6.39 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -11.77, -13.48.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₄H₄₉OP₂⁺ 775.3253; found 775.3250.

((1'S,2'R)-6'-methoxy-2''',3',4''',6,6'''-pentamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3-diyl)bis(diphenylphosphane) (8g)



Starting from (1'S,2'R)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4''',6'''-pentamethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl **6g** (1 equiv., 150 mg, 0.24 mmol) to afford the ((1'S,2'R)-6'-methoxy-2''',3',4''',6,6'''-pentamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3-diyl)bis(diphenylphosphane) **8g** as a white solid (85 mg, 0.11 mmol, **46%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 6H), 7.25 – 7.13 (m, 7H), 7.12 – 6.75 (m, 16H), 3.71 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

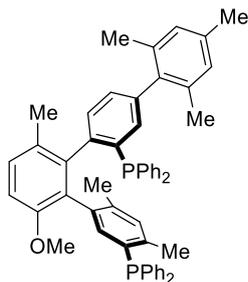
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.01, 143.74, 143.47, 140.13, 140.08, 138.30, 137.85, 137.75, 137.56, 137.41, 137.28, 136.80, 136.71, 136.55, 136.51, 136.40, 136.16, 136.10, 135.89, 135.83, 135.62, 135.51, 135.44, 135.23, 134.63, 134.31, 134.13, 133.67, 132.64, 132.48, 131.73, 131.70, 131.60, 131.57, 131.06, 130.97, 130.41, 130.37, 128.61, 128.49, 128.27, 128.22, 128.14, 127.95, 127.86, 127.22, 127.17, 127.10, 127.07, 127.03, 126.99, 126.86, 126.33, 109.83, 75.74, 55.02, 19.95, 19.77, 19.51, 19.29, 18.35.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -7.00, -14.01.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₄H₄₉OP₂⁺ 775.3253; found 775.3225.

[α]_D²⁰ = -5.8 (c = 0.8, CHCl₃).

((1*S*,2*R*)-6'-methoxy-2''',3',4,4''',6,6'''-hexamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3-diyl)bis(diphenylphosphane) (8h**)**



Starting from ((1*S*,2*R*)-5-bromo-6'-methoxy-2,2''',3',4,4''',6'''-hexamethyl-2''-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl **6h** (1 equiv., 65 mg, 0.10 mmol) to afford the ((1*S*,2*R*)-6'-methoxy-2''',3',4,4''',6,6'''-hexamethyl-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'',3-diyl)bis(diphenylphosphane) **8h** as a white solid (11 mg, 0.01 mmol, **14%*** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 – 6.77 (m, 25H), 6.66 (td, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 6.43 (ddd, *J* = 8.4, 5.8, 1.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

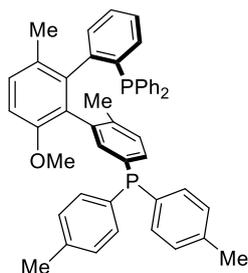
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -11.82, -13.47.

b. BiaxPhos with two different phosphine groups (8i-t)

General Procedure: To a solution of monophosphine **7** (1 equiv.) in Et₂O (0.1 M) cooled to -94 °C, was added dropwise a solution of *t*BuLi (2 equiv., 1.7 M in pentane). The resulting mixture was stirred 10 min and then a solution of methoxydiarylphosphane (2 equiv.) in Et₂O (1 M) was slowly cannulated. The resulting mixture was stirred until it warmed to room temperature and was quenched by filtration over a silica gel pad (washed with Et₂O, some DCM can be added to solubilize the reaction mixture before). Solvent was removed under reduced pressure, and flash chromatography (Et₂O/*n*-pentane) afforded the diphosphine **8**.

((1*R*,2*S*)-5''-(di-*p*-tolylphosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8i**)**



Starting from ((1*R*,2*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 110 mg, 0.20 mmol) to afford the ((1*R*,2*S*)-5''-(di-*p*-

tolylphosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8i** as a white solid (118 mg, 0.17 mmol, **86%** yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 5H), 7.12 – 6.87 (m, 17H), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 6.7 Hz, 3H), 6.73 (ddd, *J* = 7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

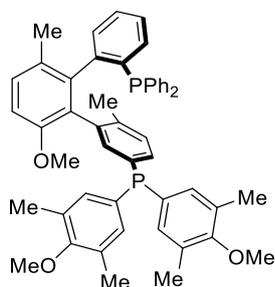
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.02, 146.50, 146.17, 141.08, 141.02, 138.48, 138.24, 137.86, 137.74, 137.59, 137.35, 137.22, 136.73, 136.62, 136.49, 136.49, 135.34, 135.11, 133.95, 133.91, 133.72, 133.40, 133.22, 133.17, 133.13, 132.99, 132.96, 131.58, 131.54, 129.29, 129.23, 129.17, 129.06, 128.99, 128.86, 128.28, 128.22, 128.11, 128.06, 127.52, 126.90, 110.65, 55.96, 21.35, 21.32, 20.20, 19.51.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -8.44, -14.84.

HRMS (ESI): *calc.* for C₄₇H₄₃OP₂⁺ 685.2784; found 685.2783.

[α]_D²⁰ = +15.6 (c = 1.2, CHCl₃).

((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8j**)**



Starting from ((1'*R*,2'*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 65 mg, 0.12 mmol) to afford the ((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8j** as a white solid (87 mg, 0.11 mmol, **95%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 4H), 7.13 – 6.86 (m, 12H), 6.81 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 3H), 6.75 (ddd, *J* = 7.4, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

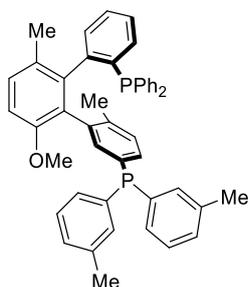
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.87, 157.92, 155.05, 155.02, 146.38, 146.11, 141.05, 141.00, 138.71, 138.61, 137.42, 137.31, 136.46, 136.39, 136.34, 136.22, 136.14, 135.82, 135.64, 135.58, 135.40, 134.58, 134.43, 134.28, 133.71, 133.28, 133.22, 133.14, 133.06, 132.98, 131.73, 130.91, 129.41, 129.07, 128.37, 128.31, 128.23, 128.20, 127.54, 127.03, 111.06, 110.87, 59.74, 59.69, 56.09, 20.34, 19.43, 16.25, 16.23.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -8.51, -15.18.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₁H₅₁O₃P₂⁺ 773.3308; found 773.3295.

$[\alpha]_D^{20} = +426.0$ ($c = 0.32$, CHCl_3).

((1'R,2'S)-5''-(di-m-tolylphosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8k)



Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 160 mg, 0.29 mmol) to afford the ((1'R,2'S)-5''-(di-m-tolylphosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8k** as a white solid (185 mg, 0.27 mmol, **93%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 (dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.20 – 6.95 (m, 19H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.12, 146.57, 146.31, 141.19, 141.14, 138.67, 138.57, 138.49, 138.40, 138.36, 138.27, 137.82, 137.73, 137.71, 137.64, 137.57, 137.51, 137.49, 137.38, 137.09, 137.03, 136.79, 136.73, 136.67, 136.56, 135.49, 135.31, 134.78, 134.60, 134.30, 134.13, 133.96, 133.34, 133.31, 133.20, 133.17, 132.45, 132.37, 131.77, 131.74, 130.87, 130.74, 130.59, 130.47, 129.78, 129.76, 129.73, 129.71, 129.35, 129.17, 129.13, 128.98, 128.92, 128.78, 128.38, 128.32, 128.27, 128.23, 128.19, 128.17, 128.12, 127.61, 126.99, 110.78, 56.08, 21.60, 21.55, 20.26, 19.56.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.86, -15.01.

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{47}\text{H}_{43}\text{OP}_2^+$ 685.2784; found 685.2769.

$[\alpha]_D^{20} = +257.9$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

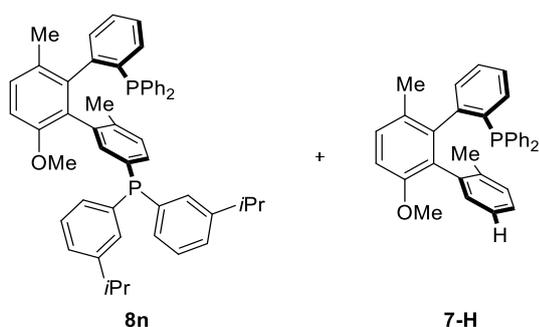
128.98, 128.82, 128.77, 128.40, 128.34, 128.30, 128.26, 128.22, 128.16, 128.00, 127.69, 127.54, 127.48, 127.00, 122.16, 121.74, 110.71, 56.03, 34.99, 34.96, 31.57, 31.53, 20.27, 19.43.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -4.06, -15.36.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{61}\text{H}_{71}\text{OP}_2^+$ 881.4975; found 881.4976.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.70$ ($c = 1.36$, DCM).

((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(3-isopropylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8n)

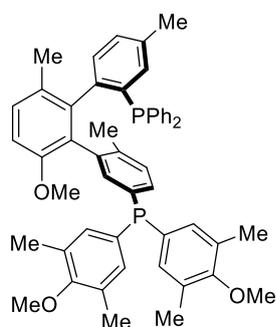


Starting from ((1'*R*,2'*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 100 mg, 0.18 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to afford the ((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(3-isopropylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8n** as a white solid (28 mg, 0.04 mmol, **21%*** yield).

*Yield estimated as the compound was isolated as an inseparable mixture with the product of hydrolysis and used as it is in the next step with a 1:2 ratio **8n**:**7-H**

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.07, -15.08.

((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8o)



Starting from ((1'*R*,2'*S*)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7c** (1 equiv., 110 mg, 0.19 mmol) to ((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8o** as a white solid (65 mg, 0.08 mmol, **42%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 3H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 9H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

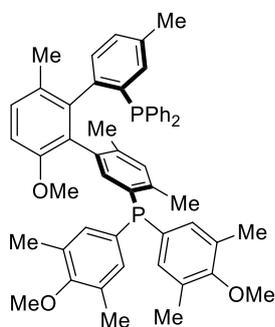
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.46, 157.42, 155.13, 143.70, 143.44, 141.12, 141.07, 139.07, 138.97, 137.89, 137.80, 137.25, 137.10, 136.99, 136.63, 136.52, 136.45, 136.24, 136.19, 135.61, 135.43, 134.60, 134.50, 134.43, 134.34, 134.31, 134.29, 133.21, 133.18, 133.10, 133.07, 133.04, 133.01, 131.40, 131.35, 130.70, 130.64, 130.61, 130.54, 130.04, 130.01, 129.55, 129.52, 129.29, 129.25, 129.21, 129.13, 128.99, 128.93, 128.34, 128.28, 128.17, 128.13, 127.41, 110.84, 59.75, 59.70, 56.16, 21.37, 20.32, 19.55, 16.25, 16.23.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -8.23, -14.95.

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{O}_3\text{P}_2^+$ 787.3464; found 787.3454.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.5$ ($c = 1$, CHCl_3).

((1'R,2'S)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8p)



Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7d** (1 equiv., 98 mg, 0.17 mmol) at -78 °C to ((1'R,2'S)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8p** as a white solid (28 mg, 0.03 mmol, **21%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 7.10 – 6.99 (m, 7H), 6.96 – 6.74 (m, 6H), 6.67 – 6.54 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

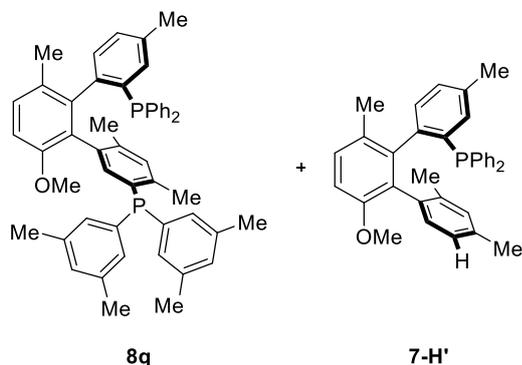
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.44, 157.40, 155.51, 143.35, 143.09, 140.87, 140.82, 139.77, 139.59, 139.48, 137.62, 137.50, 136.66, 136.64, 136.59, 136.57, 136.50, 136.34, 136.28, 136.21, 135.88, 135.69, 135.39, 135.23, 134.97, 134.45, 134.28, 133.53, 132.67, 132.54, 132.37, 132.30, 131.40, 131.32, 131.27, 131.24, 130.92, 130.85, 130.62, 130.55, 130.44, 130.38, 130.17, 130.16, 130.08, 129.87, 129.82, 129.12, 129.07, 128.91, 128.20, 128.13, 127.86, 127.82, 127.10, 111.86, 59.70, 59.63, 56.77, 31.07, 21.39, 20.44, 19.51, 16.21, 15.97.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -12.58, -14.28.

HRMS (ESI): calc. for $C_{53}H_{55}O_3P_2^+$ 801.3621; found 801.3584.

$[\alpha]_D^{20} = +75.85$ (c = 1.4, DCM).

((1'R,2'S)-5''-(bis(3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8q)

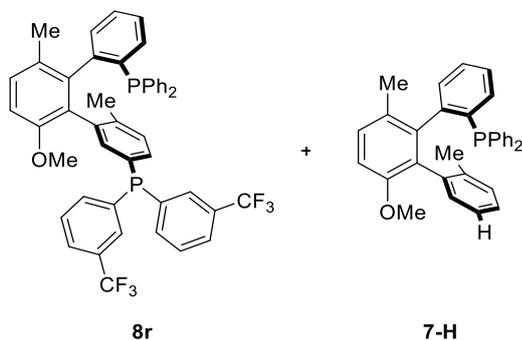


((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7d** (1 equiv., 142 mg, 0.24 mmol) at -78 °C to ((1'R,2'S)-5''-(bis(3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8q** as a white solid (42 mg, 0.06 mmol, **23%*** yield).

**Yield estimated as the compound was isolated as an inseparable mixture with the product of hydrolysis and used as it is in the next step with a 1:1 ratio 8q:7-H'*

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -12.11, -12.79.

((1'R,2'S)-5''-(bis(3-(trifluoromethyl)phenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane (8r)



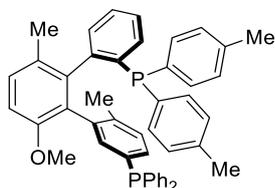
Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 100 mg, 0.18 mmol) at -78 °C to afford the ((1'R,2'S)-5''-(bis(3-isopropylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8r** as a white solid (12 mg, 0.02 mmol, **8%*** yield).

**Yield estimated as the compound was isolated as an inseparable mixture with the product of hydrolysis and used as it is in the next step with a 1:1 ratio 8r:7-H*

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.90, -15.25.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.62, -62.69.

((1'S,2'R)-2''-(di-p-tolylphosphaneyl)-6'-methoxy-3',6-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3-yl)diphenylphosphane (8s)



Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)di-p-tolylphosphane **7b** (1 equiv., 140 mg, 0.24 mmol) at -78 °C to afford the ((1'S,2'R)-2''-(di-p-tolylphosphaneyl)-6'-methoxy-3',6-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3-yl)diphenylphosphane **8s** as a white solid (70 mg, 0.10 mmol, **42%** yield).

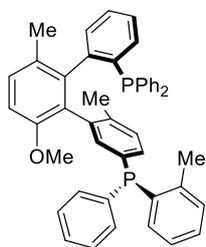
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (dd, $J = 10.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 – 6.86 (m, 25H), 6.75 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.96, 146.05, 138.60, 138.58, 138.54, 138.48, 138.46, 137.90, 137.35, 136.76, 135.04, 134.83, 133.94, 133.75, 133.36, 133.33, 133.22, 133.17, 133.14, 133.04, 132.03, 131.92, 131.60, 131.58, 129.67, 129.25, 129.04, 128.96, 128.93, 128.60, 128.24, 128.20, 128.14, 128.07, 127.76, 126.77, 110.48, 55.90, 21.37, 21.30, 20.14, 19.68.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.83, -17.05.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.6$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

(R_p)-((1'S,2'R)-2''-(diphenylphosphaneyl)-6'-methoxy-3',6-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3-yl)(phenyl)(o-tolyl)phosphane (8t)



Starting from ((1'R,2'S)-5''-bromo-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **7a** (1 equiv., 140 mg, 0.25 mmol) to afford the (R_p)-((1'S,2'R)-2''-(diphenylphosphaneyl)-6'-methoxy-3',6-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3-yl)(phenyl)(o-tolyl)phosphane **8t** as a white solid (109 mg, 0.16 mmol, **64%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (dt, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 7H), 7.24 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 4H), 7.12 – 7.08 (m, 6H), 7.05 – 7.01 (m, 2H),

6.99 – 6.91 (m, 3H), 6.68 (ddd, $J = 7.8, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.39 (ddd, $J = 7.6, 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

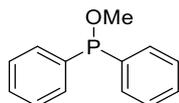
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.07, 146.61, 146.34, 141.77, 141.58, 141.12, 141.07, 138.46, 138.36, 138.10, 138.06, 138.00, 137.51, 137.43, 137.41, 137.31, 137.08, 137.03, 136.78, 136.72, 136.67, 135.41, 135.24, 134.17, 134.02, 133.98, 133.96, 133.48, 133.45, 133.34, 133.31, 132.63, 132.12, 132.10, 131.41, 131.34, 129.88, 129.85, 129.82, 129.80, 129.78, 129.36, 129.03, 128.98, 128.93, 128.67, 128.46, 128.40, 128.37, 128.35, 128.31, 128.17, 128.12, 127.68, 126.96, 126.05, 110.75, 56.05, 21.56, 21.41, 20.21, 19.59, 19.57.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -14.26, -14.72.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{OP}_2^+$ 671.2627; found 671.2624.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.85$ ($c = 0.53$, DCM).

c. Phosphorus precursor

Methoxydiphenylphosphane

Under argon, the anhydrous MeOH (1 equiv., 0.67 mL, 16.7 mmol) was stirred in anhydrous Et₂O (50 mL) and cooled at 0 °C. Then Et₃N (1 equiv., 2.3 mL, 16.7 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes. Under vigorous stirring, the ClPPh₂ (1 equiv., 3.69 g, 3 mL, 16.7 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 1 hour. The mixture was then filtered on celite plug, washed with *n*-hexane and concentrated to afford the methoxydiphenylphosphane as a colorless oil (3.5 g, 16.2 mmol, **97%** yield)

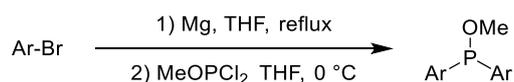
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 3.69 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.58 (d, *J* = 18.6 Hz), 130.49 (d, *J* = 21.8 Hz), 129.49, 128.45 (d, *J* = 6.8 Hz), 56.87 (d, *J* = 19.1 Hz).

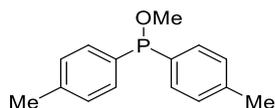
³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 116.89.

HRMS (ESI): *calc. for* C₁₃H₁₄OP⁺ 217.0777; found 217.0793.

Data are consistent with literature values.^[477]



General procedure: Magnesium turnings (2.9 equiv.), (previously stored in oven overnight) were loaded in a two-necked flask, followed by anhydrous THF (1 M) at room temperature. The magnesium was activated by two drops of 1,2-dibromoethane, and then under low stirring a solution of aryl bromide (2.8 equiv.) in THF was added dropwise, at a sufficient rate to obtain a refluxing solution. After the addition, the light grey solution was stirred 1 h at 50 °C. Then, after cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with anhydrous THF, and cooled down to 0 °C. Then, under vigorous stirring, neat MeOPCl₂ (1 equiv.) was quickly added in one portion. After 15 min of stirring at 0 °C, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After 1 hour, the mixture was quenched with MeOH and filtered on celite plug with Et₂O. After concentration under reduced pressure, the residual solid was dissolved with *n*-hexane and a small amount of Et₂O and was filtered on celite plug a second time. The solution was then concentrated to afford the product.

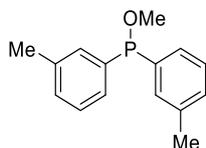
Methoxydi-*p*-tolylphosphane

Methoxydi-*p*-tolylphosphane obtained as a colorless oil (383,5 mg, 1,57 mmol, **16%*** yield).

Yield was estimated as the product was isolated as a mixture of the desired product and the triarylphosphine (87/13). The product can be further engaged in the next step.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm): δ 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.12 – 7.05 (m, 4H), 3.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H).

³¹P-NMR (162 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm): 117.80.

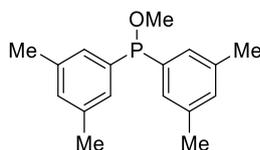
Methoxydi-*m*-tolylphosphane

Methoxydi-*m*-tolylphosphane obtained as a colorless oil (344 mg, 1.41 mmol, **17%*** yield).

Yield was estimated as the product was isolated as a mixture of the desired product and the triarylphosphine (85/15). The product can be further engaged in the next step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 6H).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 117.75.

Bis(3,5-dimethylphenyl)(methoxy)phosphane

Bis(3,5-dimethylphenyl)(methoxy)phosphane obtained as a colorless oil (1.21 g, 4.44 mmol, **55%** yield).

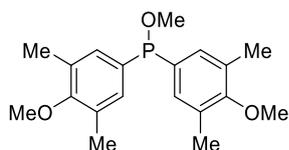
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13 – 7.08 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H), 2.30 (d, *J* = 0.6 Hz, 12H).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 118.50.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.49, 137.98, 137.90, 131.31, 128.23, 128.01, 57.04, 56.85, 21.47.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{17}H_{22}OP^+$ 273.1403; found 273.1422.

Methoxybis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphane



Methoxybis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphane obtained as a yellow oil (3.7 g, 11.13 mmol, **52%** yield).

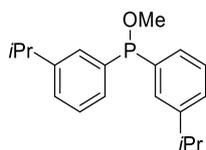
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.15 – 7.11 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.62 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 2.28 (s, 12H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.33, 136.28 (d, $J = 16.8$ Hz), 131.24 (d, $J = 22.7$ Hz), 131.08, 59.73, 56.84 (d, $J = 19.1$ Hz), 16.33.

^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 117.95.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{19}H_{26}O_3P^+$ 333.1614; found 333.1602.

Bis(3-isopropylphenyl)(methoxy)phosphane



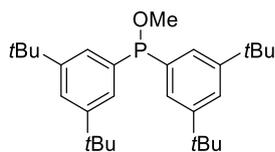
Bis(3-isopropylphenyl)(methoxy)phosphane as a white solid (706 mg, 2.35 mmol, **27%*** yield).

Yield was estimated as the product was isolated as a mixture of the desired product and the triarylphosphine (38/62). The product can be further engaged in the next step.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 3.00 – 2.73 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H).

^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 118.47.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{19}H_{26}OP^+$ 301.1716; found 301.1723.

bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)(methoxy)phosphane

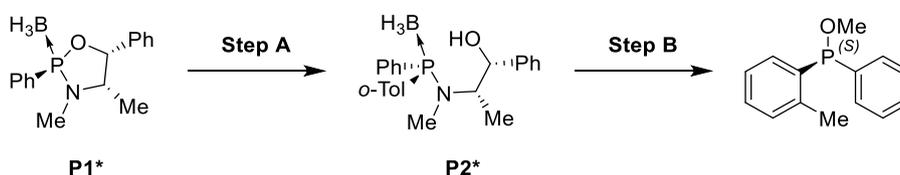
bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)(methoxy)phosphane obtained as light yellow flakes (3.12 g, 7.08 mmol, **84%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.41 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 4H), 3.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.29 (s, 36H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150.68, 150.62, 125.90, 125.17, 124.95, 123.76, 122.51, 122.35, 121.23, 56.94, 56.77, 35.10, 31.57.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 120.42.

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{OP}^+$ 441.3281; found 441.3262.

(S)-methoxy(phenyl)(*o*-tolyl)phosphane^[298]

Step A: Following the literature procedure^[298]. Under argon, *t*BuLi (4 equiv., 1.7 M, 8.25 mL, 14 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromotoluene (2 equiv., 0.84 mL, 7.01 mmol) in THF (3.5 mL) previously cooled down at -78 °C. The solution was stirred at this temperature for 1 hour and then cannulated into a solution of borane complex **P1*** (1 equiv., 1 g, 3.51 mmol) in anhydrous THF (4.3 mL) at -78 °C. The reaction was stirred overnight until it warmed to room temperature and then hydrolyzed with water. The THF was then removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with DCM three times. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc 9/1) to afford the aminophosphine borane **P2*** (1071 mg, 2.84 mmol, **81%** yield) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 4H), 4.95 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.48 – 4.24 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.72 (dd, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 69.81.

Data are consistent with literature values.^[478]

Step B: To a solution of **P2*** (1 equiv., 1071 mg, 2.84 mmol) in MeOH (28.4 mL) at 0 °C was added dropwise sulfuric acid (0.2 mL, 3.9 mmol) and the reaction was stirred overnight. Water was added

and the reaction was extracted three times with DCM, washed with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in anhydrous toluene (8.7 mL) and DABCO (4 equiv., 1.31 g, 11.7 mmol) was added. The reaction was stirred overnight, then concentrated and purified on alumina (*c*-Hex:EtOAc 20/1) to afford the (*S*)-methoxy(phenyl)(*o*-tolyl)phosphane was obtained as a colorless oil (502 mg, 2.18 mmol, **77%** yield).

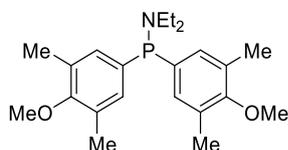
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 2.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 140.52, 140.35 (d, $J = 5.0$ Hz), 139.37 (d, $J = 19.1$ Hz), 131.44 (d, $J = 21.8$ Hz), 130.33 (d, $J = 4.1$ Hz), 129.76, 129.30, 128.99 (d, $J = 6.8$ Hz), 128.53 (d, $J = 6.8$ Hz), 125.98 (d, $J = 2.7$ Hz), 57.17 (d, $J = 20.9$ Hz), 20.43 (d, $J = 20.4$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 111.12.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OP}^+$ 231.0933; found 231.0943.

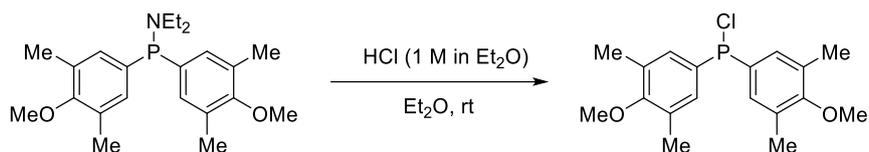
***N,N*-diethyl-1,1-bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphanamine**



Magnesium turnings (2.9 equiv., 11.8 g, 54 mmol), (previously stored in oven overnight) were loaded in a two-necked flask, followed by anhydrous THF (1 M) at room temperature. The magnesium was activated by two drops of 1,2-dibromoethane, and then under low stirring a solution of aryl bromide (2.9 equiv., 8.7 mL, 54.7 mmol) in THF was added dropwise, at a sufficient rate to obtain a refluxing solution. After the addition, the light grey solution was stirred 1 h at 50 °C. Then, after cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with anhydrous THF, and cooled down to 0 °C. Then, under vigorous stirring, neat Et_2NPCl_2 (1 equiv., 2.8 mL, 19.2 mmol) was quickly added in one portion. After 15 min of stirring at 0 °C, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was dissolved in a minimum amount of Et_2O , following by the addition of celite and hexane. The mixture was then filtrated under argon over a celite pad and washed with hexane twice. The solvent was removed under reduced pressure. Hexane was added to the paste and filtrated again to obtain the *N,N*-diethyl-1,1-bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphanamine as a light orange solid (6.5 g, 17.4 mmol, **90%** yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.05 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 4H), 2.26 (s, 12H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 61.00.

chlorobis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphane

Under argon, the *N,N*-diethyl-1,1-bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphanamine (1 equiv., 400 mg, 1.07 mmol) is dissolved in anhydrous Et₂O (2 mL). Then a solution of HCl (1.33 equiv., 1.4 mL, 1.4 mmol, 1 M in Et₂O) is added dropwise and the reaction is stirred overnight at room temperature. The mixture is concentrated and then hexane is added to the paste. The mixture is then filtered and concentrated to afford the chlorobis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphane as a yellow oil (260 mg, 0.77 mmol, **72%** yield).

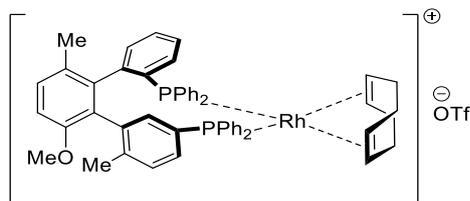
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.74 (s, 6H), 2.28 (s, 12H).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 83.71.

2.4. BiaxPhos complexes

a. Rhodium complexes

[Rh(COD)BiaxPhos8a]OTf



Under argon, the BiaxPhos **8a** (1.05 equiv., 50 mg, 0.08 mmol) and the [Rh(COD)₂]OTf (1 equiv., 34.0 mg, 0.07 mmol) are dissolved in anhydrous DCM (0.8 mL) and the reaction is stirred for 2 hours. The mixture is then concentrated under reduced pressure and then under high vacuum at 60 °C overnight to remove the 1,5-cyclooctadiene remaining to afford the [Rh(COD)BiaxPhos**8a**]OTf as an orange powder (53 mg, 0.06 mmol, **78%** yield).

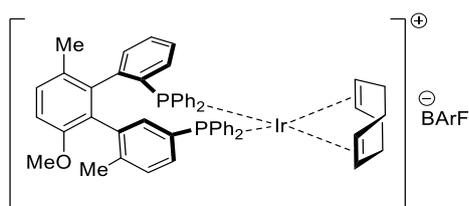
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.92 (dt, *J* = 16.1, 1.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 3H), 7.65 – 7.35 (m, 10H), 7.28 – 7.18 (m, 6H), 7.13 (tdd, *J* = 7.6, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 3H), 6.65 (td, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 7.6, 3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.82 – 2.56 (m, 2H), 2.31 – 2.14 (m, 4H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 154.61, 144.82, 143.04, 142.13, 142.04, 141.88, 141.79, 141.35, 141.32, 137.38, 137.23, 135.90, 135.66, 135.55, 135.10, 135.01, 133.76, 133.65, 133.28, 132.93, 132.63, 132.28, 132.21, 132.11, 132.09, 131.76, 131.74, 131.70, 131.67, 131.65, 131.34, 130.94, 130.91, 130.85, 130.83, 130.81, 130.77, 130.70, 130.54, 130.12, 129.74, 129.71, 129.64, 129.47, 129.37, 129.29, 129.20, 128.90, 126.74, 126.59, 124.57, 124.13, 111.39, 100.02 (t, *J* = 8.1 Hz, CH_{cod}), 98.86 – 98.30 (m, CH_{cod}), 96.02 (dd, *J* = 12.1, 8.1 Hz, CH_{cod}), 93.24 – 92.41 (m, CH_{cod}), 56.20, 33.77 (d, *J* = 4.0 Hz, CH_{2cod}), 33.52 (d, *J* = 3.0 Hz, CH_{2cod}), 29.02 (CH_{2cod}), 28.84 (CH_{2cod}), 20.57, 19.23.

³¹P-NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 40.54 (dd, *J* = 141.8, 19.6 Hz), 27.94 (dd, *J* = 145.7, 19.6 Hz).

b. Iridium complexes

General procedure: In a schlenk under argon, the bis(1,5-cyclooctadiene)diiridium(i) dichloride (1 equiv.) and the NaBARf (2.2 equiv.) are dissolved in anhydrous DCM (0.02 M) and then the 1,5-cyclooctadiene (140 equiv.) is added dropwise. The reaction is stirred for 30 min and a solution of BiaxPhos **8** (2.2 equiv.) in anhydrous DCM (0.02 M) is added dropwise. The color turned from dark purple to red. The reaction is stirred one hour at room temperature and then concentrated under high vacuum. The red oil is purified by column chromatography on silica gel with cyclohexane/DCM (1:0 to 1:1) as eluent and pushed with Argon. The red oil obtained is concentrated at 50 °C overnight under high vacuum to obtain the product as a deep red powder or an orange foam.

[Ir(COD)Biaxphos8a]BARf

[Ir(COD)Biaxphos**8a**]BARf obtained as a light red powder (90 mg, 0.05 mmol, **65%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.62 (m, 10H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 6H), 7.48 – 7.33 (m, 7H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 6H), 7.07 (tt, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.89 (tt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.78 – 6.58 (m, 2H), 4.79 – 4.67 (m, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 – 3.32 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 3H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 3H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.65 (s, 3H).

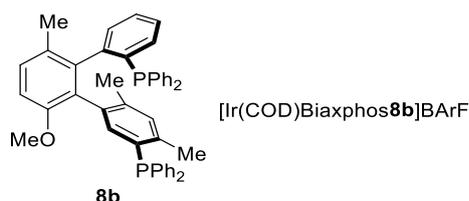
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.50, 162.10, 161.71, 161.31, 154.27, 144.91, 142.51, 141.31, 141.28, 135.44, 135.35, 134.83, 134.76, 133.56, 133.48, 132.88, 132.80, 132.75, 132.68, 132.64, 132.58, 132.27, 132.03, 131.92, 131.87, 131.75, 131.50, 131.47, 131.20, 131.12, 131.02, 130.99, 130.93, 130.75, 130.72, 130.69, 130.66, 130.47, 130.44, 130.25, 130.09, 129.69, 129.66, 129.58, 129.50, 129.45, 129.31, 129.23, 129.20, 129.18, 129.05, 128.99, 128.93, 128.91, 128.84, 128.77, 128.74, 128.71, 128.65, 127.98, 127.81, 127.74, 126.07, 125.95, 125.81, 123.64, 121.48, 117.66, 117.62, 117.59, 111.13, 87.81, 87.75, 86.28, 86.22, 82.38, 82.26, 79.37, 79.26, 55.93, 34.62, 31.75, 28.07, 27.90, 22.81, 20.36, 19.05.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.24 (d, *J* = 17.6 Hz), 23.38 (d, *J* = 16.6 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.40.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₃H₅₀IrOP₂⁺ 957.2961; found 957.2947.

[Ir(COD)Biaxphos8b]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8b]BARf obtained as a light brown solid (6 mg, 0.01 mmol, **24%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 8H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 6H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 7.5, 4.5, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (ddd, *J* = 10.8, 8.5, 1.2 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.36 – 3.17 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.36 – 1.32 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), -11.34 (ddd, *J* = 110.1, 21.6, 5.2 Hz, 1H).

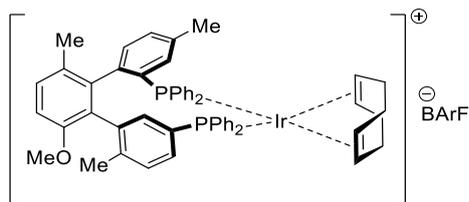
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.44, 162.05, 161.65, 161.25, 154.24, 142.04, 141.00, 139.86, 139.13, 135.23, 135.16, 134.96, 134.85, 133.25, 133.18, 132.85, 132.78, 132.40, 132.33, 131.27, 130.15, 130.02, 129.94, 129.15, 129.05, 128.98, 128.75, 128.70, 128.66, 128.62, 125.78, 123.61, 117.58, 110.34, 90.36, 90.21, 89.95, 89.88, 89.85, 85.97, 85.14, 76.91, 55.41, 39.87, 33.73, 29.86, 25.82, 24.90, 21.87, 20.14, 19.74.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.88 (d, *J* = 21.5 Hz), -103.62 (d, *J* = 23.5 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.40.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₄H₅₂IrOP₂⁺ 971.3117; found 971.3075.

[Ir(COD)Biaxphos8c]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8c]BARf obtained as a light red powder (6mg, 0.01 mmol, **28%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.23 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 8H), 7.65 – 7.54 (m, 4H), 7.51 (s, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 5H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 3H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 9.8, 8.5, 1.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 6.51 (td, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.57

(s, 3H), 3.32 – 3.05 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.33, 161.93, 161.53, 161.14, 160.20, 154.05, 150.98, 141.89, 141.70, 140.64, 140.13, 140.02, 136.42, 136.31, 135.79, 135.70, 135.53, 134.84, 133.82, 133.75, 133.04, 132.96, 132.66, 132.57, 132.50, 132.09, 131.76, 131.47, 131.07, 130.81, 130.50, 130.44, 130.26, 130.16, 129.99, 129.57, 129.38, 129.30, 129.02, 128.79, 128.65, 128.57, 127.83, 125.66, 124.58, 124.17, 123.49, 121.32, 117.46, 111.06, 89.72, 89.66, 83.19, 83.14, 80.84, 80.71, 79.06, 78.95, 35.55, 35.17, 27.44, 27.26, 21.18, 20.38, 18.87.

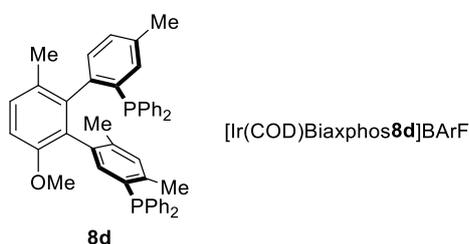
³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.89 (d, *J* = 17.4 Hz), 21.52 (d, *J* = 17.4 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.41.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₄H₅₂IrOP₂⁺ 971.3117; found 971.3113.

[Ir(COD)Biaxphos8d]BARf



[Ir(COD)Biaxphos8d]BARf obtained as a light brown powder (79 mg, 0.05 mmol, **79%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.74 (dt, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 8H), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 7H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 6.37 – 6.24 (m, 2H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 2H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.24 – 1.19 (m, 1H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), -11.32 (ddd, *J* = 110.6, 21.3, 5.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.34, 161.95, 161.55, 161.15, 154.08, 141.87, 141.83, 141.73, 140.91, 140.82, 140.74, 139.76, 138.99, 137.38, 136.90, 136.25, 136.18, 135.14, 134.85, 133.13, 133.06, 132.71, 132.63, 132.31, 132.24, 132.10, 132.02, 131.76, 131.40, 131.38, 131.28, 131.20, 131.06, 130.95, 130.88, 130.78, 130.71, 130.66, 129.93, 129.71, 129.64, 129.59, 129.52, 129.29, 129.08, 129.03, 128.90, 128.83, 128.78, 128.74, 128.55, 128.52, 128.47, 128.44, 127.84, 127.78, 127.55, 125.67, 125.13, 124.70, 123.50, 121.34, 117.51, 117.48, 117.45, 117.42, 110.10, 90.26, 90.12, 89.72, 89.65, 85.83, 85.09, 55.24, 39.76, 29.75, 25.69, 24.80, 21.73, 21.33, 20.08, 20.05, 19.56.

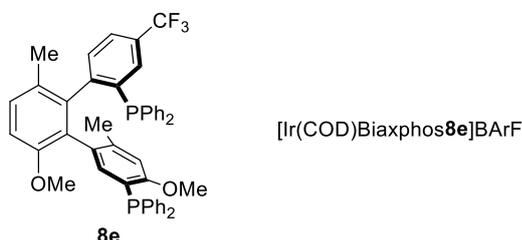
³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.58 (dd, *J* = 22.4, 5.0 Hz), -103.76 (dd, *J* = 29.9, 22.4 Hz).

^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.37.

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.56.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{55}\text{H}_{54}\text{IrOP}_2^+$ 985.3274; found 985.3228.

[Ir(COD)Biaxphos8e]BARf



[Ir(COD)Biaxphos8e]BARf obtained as a light yellow powder (33 mg, 0.02 mmol, **85%** yield).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (dt, $J = 5.3, 2.4$ Hz, 8H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.55 – 7.29 (m, 12H), 7.25 – 7.19 (m, 5H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (td, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.1, 3.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.23 – 6.08 (m, 2H), 5.56 – 5.34 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.29 – 3.04 (m, 1H), 2.84 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 0.85 – 0.75 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), -11.17 (ddd, $J = 108.7, 22.4, 5.8$ Hz, 1H).

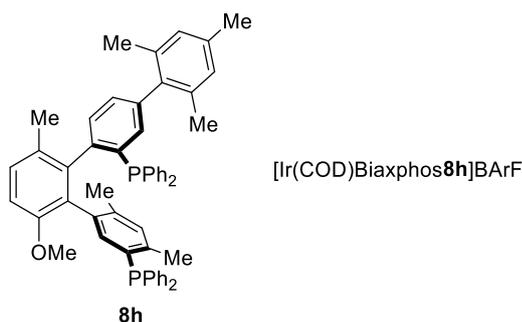
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.45, 162.05, 161.65, 161.26, 160.79, 160.75, 155.18, 152.30, 149.35, 149.26, 144.29, 143.45, 141.07, 141.01, 140.94, 138.64, 138.25, 135.38, 135.31, 134.95, 133.05, 132.99, 132.55, 132.48, 132.41, 131.98, 131.95, 131.89, 131.86, 131.82, 131.58, 131.37, 131.35, 131.26, 131.24, 131.20, 131.18, 131.02, 130.42, 130.32, 130.20, 130.12, 129.91, 129.75, 129.62, 129.58, 129.39, 129.18, 129.16, 129.12, 129.06, 128.98, 128.93, 128.91, 128.88, 128.84, 128.79, 128.63, 128.61, 128.54, 128.50, 127.97, 127.95, 127.72, 127.57, 127.14, 126.42, 126.39, 125.78, 124.80, 123.61, 122.63, 122.53, 121.45, 117.65, 117.61, 117.58, 117.55, 117.52, 111.27, 111.16, 111.08, 90.19, 90.07, 85.90, 85.23, 55.79, 55.46, 39.84, 34.26, 25.71, 24.76, 20.95, 20.92, 19.48.

^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.70 – 5.50 (m), -101.09 (dd, $J = 22.4, 14.9$ Hz).

^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.05, -62.40.

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{55}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{IrO}_2\text{P}_2^+$ 1055.2940; found 1055.2928.

[Ir(COD)Biaxphos8h]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8h]BARf obtained as a light yellow foam (44 mg, 0.02 mmol, **98%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 – 7.67 (m, 9H), 7.52 (s, 4H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 2.6 Hz, 2H), 7.04 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.63 – 6.52 (m, 5H), 6.36 (dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz, 1H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 – 3.69 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), -10.17 (ddd, *J* = 104.1, 22.3, 6.0 Hz, 1H).

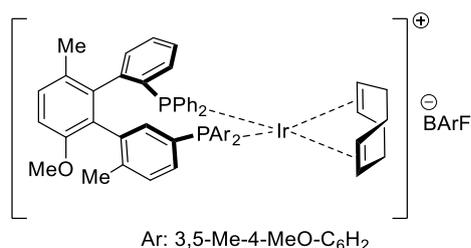
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.45, 162.06, 161.66, 161.26, 154.32, 143.51, 143.43, 142.19, 140.90, 140.83, 140.66, 139.61, 139.59, 138.80, 138.73, 137.60, 136.83, 136.59, 136.11, 135.10, 135.03, 134.95, 132.86, 132.81, 132.76, 132.74, 132.69, 132.49, 132.42, 132.34, 132.25, 132.23, 132.19, 131.98, 131.91, 131.19, 131.16, 131.06, 131.03, 130.93, 130.90, 130.87, 130.85, 130.79, 130.72, 130.31, 129.45, 129.38, 129.19, 129.16, 129.14, 129.12, 129.05, 128.98, 128.93, 128.91, 128.89, 128.86, 128.81, 128.76, 128.73, 128.68, 128.60, 128.59, 128.51, 128.31, 128.05, 127.95, 127.66, 127.36, 126.81, 126.35, 123.62, 121.45, 117.62, 117.59, 117.55, 117.52, 110.41, 89.38, 89.30, 89.12, 88.97, 84.05, 82.82, 39.19, 35.00, 26.04, 24.37, 21.80, 21.14, 20.97, 20.77, 20.73, 20.70, 19.71.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.16 (d, *J* = 21.1 Hz), -96.55 (dd, *J* = 21.1, 13.7 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.43.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.61.

HRMS (ESI): calc. for C₆₃H₆₂IrOP₂⁺ 1089.3900; found 1089.3966.

[Ir(COD)Biaxphos8j]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8j]BARf obtained as a bright red powder (38 mg, 0.02 mmol, **99%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (dd, *J* = 16.2, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 5.3, 2.5 Hz, 8H), 7.52 (s, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.02 (tt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.75 (tt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (ddd, *J* = 7.8, 3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

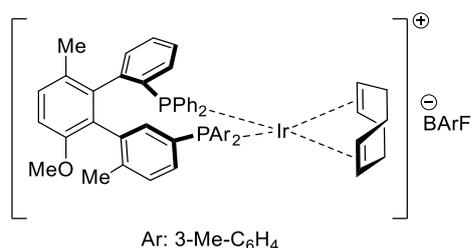
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.45, 162.05, 161.66, 161.26, 160.00, 159.98, 159.86, 159.84, 154.24, 145.16, 142.77, 142.14, 142.06, 141.96, 141.88, 141.09, 141.07, 138.64, 136.47, 136.36, 135.95, 135.85, 135.52, 135.34, 135.29, 135.21, 134.95, 134.21, 134.12, 133.33, 133.25, 133.04, 132.96, 132.59, 132.43, 132.34, 132.22, 132.15, 132.06, 131.94, 131.91, 131.85, 131.73, 131.71, 131.68, 131.34, 131.08, 130.86, 130.79, 130.75, 130.66, 130.40, 130.37, 130.19, 130.03, 129.67, 129.39, 129.17, 129.15, 129.13, 129.11, 128.93, 128.91, 128.88, 128.86, 128.74, 128.71, 128.66, 128.61, 128.50, 128.42, 127.95, 127.45, 125.78, 125.53, 125.41, 124.86, 124.44, 124.19, 123.96, 123.78, 123.62, 123.53, 121.45, 117.64, 117.61, 117.58, 117.55, 117.51, 110.98, 87.74, 87.68, 86.89, 86.83, 81.60, 81.49, 79.61, 79.50, 60.03, 59.93, 56.03, 34.94, 34.91, 34.64, 27.93, 27.61, 20.34, 19.12, 16.60, 16.49.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.20 (d, *J* = 17.4 Hz), 22.36 (d, *J* = 17.4 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.41.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.58.

HRMS (ESI): calc. for C₅₉H₆₂IrO₃P₂⁺ 1073.3798; found 1073.3777.

[Ir(COD)Biaxphos8k]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8k]BARf obtained as a light red powder (89 mg, 0.05 mmol, **87%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.97 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 8H), 7.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 4H), 7.45 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 5H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.11 (td, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 6H), 6.88 – 6.75 (m, 3H), 6.69 (td, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.58 (ddd, $J = 7.7, 3.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.46, 162.06, 161.66, 161.27, 154.26, 145.04, 142.68, 141.25, 141.23, 139.05, 138.96, 138.83, 138.75, 136.54, 135.83, 135.73, 135.44, 135.26, 135.17, 135.10, 134.96, 134.12, 134.03, 132.94, 132.86, 132.79, 132.74, 132.72, 132.51, 132.49, 132.45, 132.42, 132.37, 131.79, 131.77, 131.73, 131.43, 131.40, 130.94, 130.80, 130.73, 130.67, 130.59, 130.52, 130.42, 130.21, 130.09, 129.72, 129.57, 129.37, 129.19, 129.17, 129.14, 129.12, 129.07, 128.99, 128.94, 128.91, 128.89, 128.87, 128.81, 128.74, 128.71, 128.69, 128.66, 128.64, 128.56, 127.95, 125.84, 125.78, 125.73, 124.26, 123.84, 123.62, 121.45, 117.62, 117.58, 117.56, 117.52, 111.03, 110.33, 87.57, 87.51, 86.90, 86.84, 82.01, 81.89, 79.51, 79.40, 55.99, 34.77, 34.59, 28.07, 27.76, 21.68, 21.59, 20.35, 19.11.

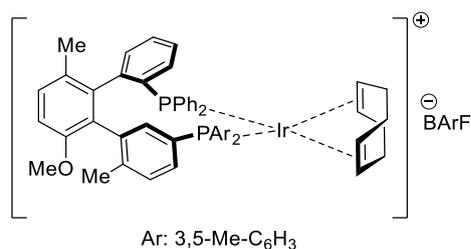
$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.49 (d, $J = 16.6$ Hz), 23.72 (d, $J = 16.6$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.40.

$^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{55}\text{H}_{54}\text{IrOP}_2^+$ 985.3274; found 985.3274.

[Ir(COD)Biaxphos8I]BArF



[Ir(COD)Biaxphos8I]BArF obtained as a light red powder (21.1 mg, 0.01 mmol, **73%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (dt, $J = 16.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 8H), 7.51 (s, 4H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (td, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.05 (m, 7H), 6.98 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 1.9$ Hz, 3H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 2H), 6.74 (td, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.55 – 6.51 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.44, 162.05, 161.65, 161.25, 154.27, 138.76, 138.68, 138.63, 138.54, 135.52, 135.44, 134.95, 133.64, 133.35, 132.86, 132.77, 131.76, 131.68, 131.62, 131.32, 131.24, 130.98, 130.86, 130.80, 130.40, 130.30, 129.75, 129.40, 129.25, 129.12, 128.90, 128.74, 128.67, 127.95, 125.78, 125.57, 125.45, 123.61, 121.45, 117.58, 110.95, 87.53, 87.26, 81.67, 81.55, 79.68, 79.56, 56.05, 34.91, 34.51, 28.05, 27.62, 21.75, 21.56, 21.49, 20.34, 19.18.

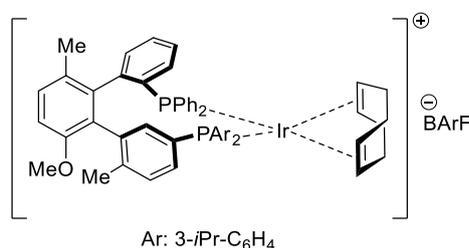
^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.66 (d, $J = 16.2$ Hz), 24.03 (d, $J = 17.4$ Hz).

^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.41.

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{IrOP}_2^+$ 1013.3587; found 1013.3533.

[Ir(COD)Biaxphos8n]BARf



[Ir(COD)Biaxphos8n]BARf obtained as a light brown solid (8 mg, 0.01 mmol, **24%** yield).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 15.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 8H), 7.51 (s, 4H), 7.49 – 7.27 (m, 8H), 7.12 – 6.73 (m, 14H), 6.65 (ddd, $J = 7.8, 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.58 (td, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.96 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.87 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.31 (dt, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 6H), 1.19 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 6H).

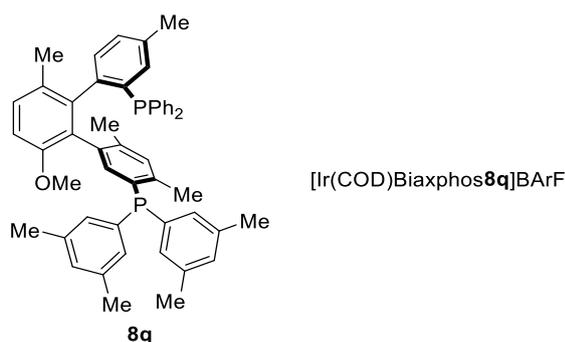
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.45, 162.05, 161.65, 161.26, 154.19, 150.05, 149.45, 149.37, 144.84, 142.30, 140.94, 136.59, 135.43, 135.23, 134.96, 134.49, 134.41, 134.07, 133.97, 133.37, 133.00, 132.93, 132.59, 132.02, 131.65, 131.51, 130.98, 130.89, 130.82, 130.73, 130.61, 130.54, 130.45, 130.37, 130.06, 129.94, 129.47, 129.40, 129.23, 129.12, 128.99, 128.92, 128.78, 128.68, 128.48, 128.42, 128.27, 127.95, 125.94, 125.78, 123.62, 121.45, 117.58, 111.22, 89.38, 84.92, 81.47, 81.35, 79.13, 79.01, 56.00, 35.40, 35.37, 35.11, 35.06, 34.52, 34.17, 27.56, 27.49, 24.23, 24.06, 23.99, 23.65.

^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.50 (d, $J = 17.4$ Hz), 23.08 (d, $J = 16.2$ Hz).

^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.42.

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{59}\text{H}_{62}\text{IrOP}_2^+$ 1041.3900; found 1041.3847.

[Ir(COD)Biaxphos8q]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8q]BARf obtained as an orange solid (75 mg, 0.04 mmol, **98%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (dt, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 8H), 7.52 (s, 4H), 7.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 6H), 7.11 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 3H), 7.04 (td, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 2H), 5.51 – 5.36 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 3.43 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), -11.04 (ddd, *J* = 107.6, 22.1, 5.6 Hz, 1H).

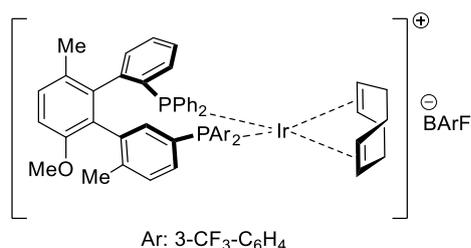
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.29, 161.89, 161.50, 161.10, 153.93, 141.90, 141.81, 141.36, 141.32, 140.83, 140.69, 139.73, 139.21, 139.14, 139.09, 138.51, 138.43, 137.09, 136.61, 136.32, 136.24, 135.22, 134.80, 132.79, 132.71, 132.68, 132.35, 132.30, 132.27, 132.10, 131.42, 131.39, 131.31, 131.22, 131.20, 130.57, 130.51, 130.08, 130.05, 129.99, 129.91, 129.84, 129.81, 129.76, 129.54, 129.51, 129.45, 129.38, 129.25, 129.03, 129.00, 128.98, 128.95, 128.77, 128.75, 128.73, 128.70, 128.52, 128.50, 128.45, 128.36, 128.27, 128.18, 128.10, 128.03, 127.94, 127.79, 125.62, 125.44, 125.01, 123.46, 121.29, 117.48, 117.45, 117.42, 117.39, 117.35, 110.04, 89.92, 89.78, 89.17, 89.07, 85.29, 84.45, 55.18, 39.74, 34.12, 33.90, 31.93, 25.95, 25.55, 24.77, 22.33, 21.61, 21.58, 20.52.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.52 (d, *J* = 22.4 Hz), -104.16 (t, *J* = 20.5 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.44.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.61.

HRMS (ESI): calc. for C₅₉H₆₂IrOP₂⁺ 1041.3900; found 1041.3906.

[Ir(COD)Biaxphos8r]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8r]BARf obtained as an orange solid (19 mg, 0.01 mmol, **92%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 9H), 7.62 (td, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (tdd, *J* = 7.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.6, 3.7, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (td, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 5.16 – 4.89 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 – 3.37 (m, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 0.86 – 0.76 (m, 1H).

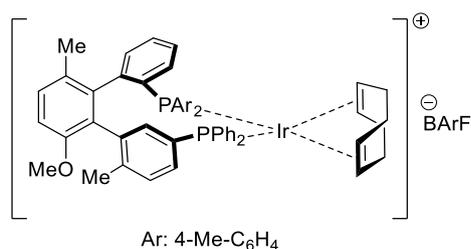
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.44, 162.04, 161.64, 161.25, 154.16, 144.89, 142.05, 138.30, 137.12, 137.00, 135.79, 135.73, 134.94, 134.17, 134.10, 132.97, 132.94, 132.40, 132.26, 132.26, 132.02, 131.98, 131.36, 131.28, 131.22, 130.75, 130.63, 130.56, 130.37, 129.90, 129.83, 129.58, 129.13, 129.03, 128.95, 128.74, 128.66, 128.34, 127.93, 126.26, 126.14, 125.77, 123.60, 122.96, 122.54, 121.43, 117.58, 111.22, 89.62, 87.28, 84.17, 84.05, 78.94, 78.83, 55.92, 35.25, 34.28, 32.08, 27.29, 22.85, 22.49, 20.43, 19.08.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.98 (d, *J* = 16.2 Hz), 22.63 (d, *J* = 17.4 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.47, -62.62, -63.01.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.57.

HRMS (ESI): calc. for C₅₅H₄₈F₆IrOP₂⁺ 1093.2708; found 1093.2664.

[Ir(COD)Biaxphos8s]BARf

[Ir(COD)Biaxphos8s]BARf obtained as a light red powder (38 mg, 0.02 mmol, **88%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 16.2, 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 8H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (td, *J* = 7.5, 7.0, 2.3 Hz, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 5H), 7.09 – 7.00 (m, 4H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 6.58 (ddt, *J* = 7.8, 3.7, 2.1 Hz, 1H), 4.70 (dq, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.45, 162.06, 161.66, 161.27, 154.20, 144.77, 142.60, 142.36, 142.28, 141.53, 141.47, 141.36, 141.30, 141.18, 136.68, 136.57, 135.48, 135.39, 135.29, 135.10, 134.97, 134.68, 134.61, 133.51, 133.43, 133.09, 132.85, 132.72, 132.65, 132.58, 131.99, 131.77, 131.68, 131.09, 130.91, 130.69, 130.57, 130.31, 130.13, 129.73, 129.61, 129.53, 129.44, 129.31, 129.26, 129.18, 128.98, 128.91, 128.89, 128.84, 128.62, 127.95, 126.97, 126.59, 126.50, 125.97, 125.86, 125.79, 123.78, 123.62, 121.45, 117.62, 117.58, 117.55, 110.85, 87.44, 87.38, 85.92, 82.39, 82.27, 79.00, 78.89, 55.92, 34.72, 34.70, 34.64, 34.61, 28.18, 28.03, 27.89, 21.85, 21.36, 21.32, 21.19, 21.17, 20.54, 19.72, 19.07.

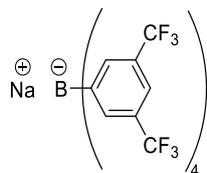
³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.71 (d, *J* = 17.4 Hz), 23.35 (d, *J* = 17.4 Hz).

¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.40.

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -6.56.

HRMS (ESI): calc. for C₅₅H₅₄IrOP₂⁺ 985.3274; found 985.3223.

NaBArF



The NaBArF₂₄ was prepared according to the literature procedure.^[479]

Under argon, *i*PrMgCl solution (6.6 equiv., 2 M, 30.1 mL, 60.1 mmol) was added by addition funnel to a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene (5.8 equiv., 15.5 g, 9.05 mmol) in anhydrous THF (45 mL) chilled to -20 °C. After the reaction mixture was warmed from -20 to 0 °C over one hour, NaBF₄ (1 equiv., 1 g, 9.11 mmol) was quickly added as a solid under a stream of argon and the reaction was stirred for 72 h. Then, the mixture was poured into a solution of Na₂CO₃ (20 g) and NaHCO₃ (10 g) in water (250 mL) and stirred for one hour. The solution was extracted with diethyl ether (four times), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The solid was dried at 100 °C under high vacuum overnight and then the solid was washed with DCM chilled to -30 °C to remove the yellow impurities. The solid obtained was then dried overnight at 115 °C over P₂O₅ and under high vacuum to obtain the NaBArF as a white powder (5.23 g, 5.90 mmol, **65%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

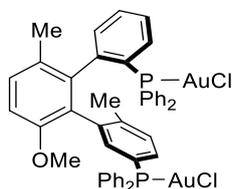
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -62.46.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -7.18.

Data are consistent with literature values.^[479]

C. Gold BiaxPhos complexes

General procedure: Under argon, the diphosphine (1 equiv.) and the chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) (2.05 equiv.) are dissolved in anhydrous DCM (0.05 M) and stirred for 1 hour. The mixture was then concentrated and purified by chromatography on silica gel (generally *c*-Hex:EtOAc 4:1) to afford the gold complex.

BiaxPhos8a(AuCl)₂

Starting from ((1*R*,2*S*)-3'-methoxy-6',6''-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2,3''-diyl)bis(diphenylphosphane) **8a** (30 mg, 0.046 mmol) to obtain BiaxPhos**8a**(AuCl)₂ as a light yellow solid (50 mg, 0.045 mmol, **98%** yield).

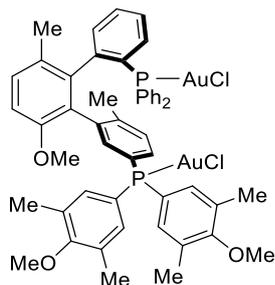
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 13.3, 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.13 (m, 17H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 6.73 (ddd, *J* = 13.1, 8.2, 1.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.95, 145.55, 145.42, 142.21, 142.19, 139.51, 139.46, 138.35, 138.25, 135.44, 135.33, 135.30, 135.26, 134.53, 134.42, 134.32, 134.27, 134.23, 134.16, 133.70, 133.60, 132.19, 132.08, 132.05, 132.03, 131.89, 131.87, 131.48, 131.46, 131.35, 131.32, 131.09, 131.03, 130.68, 130.50, 130.39, 130.28, 130.06, 129.88, 129.78, 129.74, 129.56, 129.45, 129.36, 129.26, 129.16, 129.06, 128.63, 128.56, 128.51, 128.49, 128.02, 127.82, 127.33, 124.18, 123.68, 112.23, 56.01, 20.54, 19.45.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.05, 22.82.

[α]_D²⁰ = +18.0 (c = 0.92, DCM).

HRMS (ESI): calc. for C₄₅H₃₈Au₂ClO₂⁺ 1085.1412; found 1085.1405.

BiaxPhos8j(AuCl)₂

Starting from ((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',6'-dimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8j** (17.6 mg, 0.023 mmol) to obtain BiaxPhos**8j**(AuCl)₂ as a white solid (26 mg, 0.021 mmol, **92%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 13.1, 8.2, 1.2 Hz, 2H), 6.90 (ddd, *J* = 7.8, 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 12.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

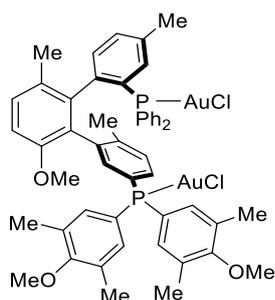
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.87, 160.49, 160.47, 160.39, 160.25, 160.23, 158.41, 155.94, 146.00, 145.18, 145.13, 145.05, 141.47, 141.45, 139.52, 139.47, 138.30, 138.24, 138.20, 135.75, 135.70, 135.53, 135.46, 135.41, 134.82, 134.70, 134.65, 134.16, 134.06, 133.68, 133.57, 132.71, 132.61, 132.34, 132.20, 132.10, 131.98, 131.66, 131.28, 131.21, 131.11, 130.76, 130.69, 130.51, 130.21, 129.97, 129.87, 129.72, 129.65, 129.53, 129.44, 129.15, 129.05, 128.80, 128.77, 128.73, 128.17, 127.48, 126.99, 125.85, 125.35, 125.21, 124.09, 123.82, 123.58, 123.54, 123.49, 123.40, 122.98, 112.52, 60.18, 59.87, 56.15, 20.39, 19.29, 16.67, 16.34.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.25, 23.09.

[α]_D²⁰ = -0.2 (c = 1.3, DCM).

HRMS (ESI): *calc.* for C₅₁H₅₀Au₂Cl₂NaO₃P₂⁺ 1259.1836; found 1259.1845.

BiaxPhos**8o**(AuCl)₂



Starting from ((1'*R*,2'*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,6'-trimethyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8o** (14.9 mg, 0.019 mmol) to obtain BiaxPhos**8o**(AuCl)₂ as a white solid (23 mg, 0.018 mmol, **97%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (dd, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (td, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 4H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 13.1, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.50, 160.48, 160.39, 160.22, 160.20, 155.92, 142.55, 142.42, 142.27, 141.34, 141.31, 140.88, 139.53, 139.47, 138.40, 138.30, 137.96, 137.90, 137.65, 135.44, 135.40, 135.32, 135.01, 134.89, 134.06, 133.95, 133.62, 133.53, 132.68, 132.58, 132.51,

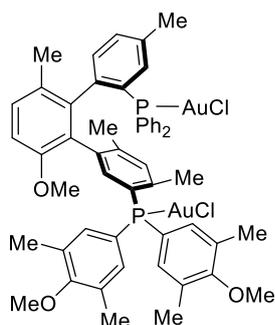
132.49, 132.21, 132.10, 131.88, 131.86, 131.63, 131.60, 131.43, 131.33, 130.82, 130.75, 130.48, 130.44, 130.04, 129.99, 129.88, 129.54, 129.45, 129.11, 129.05, 129.02, 128.49, 127.04, 126.55, 126.00, 125.50, 124.33, 123.81, 123.36, 122.86, 112.50, 60.18, 59.87, 56.19, 21.56, 20.46, 19.44, 16.66, 16.35.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.63, 22.65.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.3$ ($c = 1.35$, DCM).

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{Au}_2\text{ClO}_3\text{P}_2^+$ 1229.2563; found 1229.2573.

BiaxPhos8p(AuCl)₂



Starting from ((1*R*,2*S*)-5''-(bis(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphaneyl)-3'-methoxy-2'',4,4'',6'-tetramethyl-[1,1':2'',1''-terphenyl]-2-yl)diphenylphosphane **8p** (24 mg, 0.030 mmol) to obtain BiaxPhos**8p**(AuCl)₂ as a white solid (32 mg, 0.025 mmol, **84%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (td, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 4H), 6.81 – 6.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.31, 159.99, 155.88, 143.70, 143.56, 140.68, 140.06, 140.01, 139.76, 139.66, 137.53, 137.47, 135.80, 135.74, 135.66, 135.54, 135.18, 135.13, 135.06, 134.70, 134.44, 134.33, 133.62, 133.54, 132.63, 132.54, 132.46, 132.35, 132.26, 132.22, 132.11, 131.81, 131.76, 131.68, 131.58, 131.48, 131.10, 131.00, 130.66, 129.44, 129.35, 129.13, 129.03, 128.90, 128.88, 128.81, 127.56, 127.07, 124.94, 124.42, 124.26, 123.78, 121.30, 120.77, 113.13, 59.95, 59.88, 56.16, 29.84, 21.40, 21.00, 20.30, 16.71, 16.41.

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.37, 20.90.

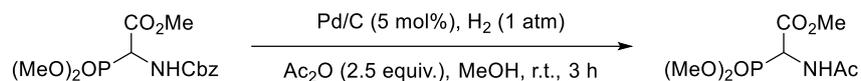
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +125.5$ ($c = 0.5$, DCM).

HRMS (ESI): *calc. for* $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{Au}_2\text{ClO}_3\text{P}_2^+$ 1229.2563; found 1229.2573.

3. Rhodium hydrogenation of dehydroamino-acid derivatives

*methyl 2-acetamidoacrylate was commercially available

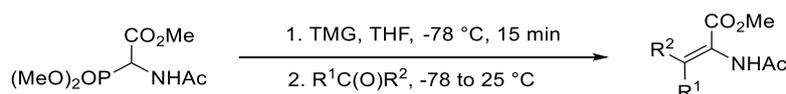
3.1. Synthesis of dehydroamino-acid derivatives (9)



Followed literature procedure.^[480] Under argon, in a two-necked flask, was loaded the *N*-cbz-2-phosphonoglycine trimethyl ester (1 equiv., 2.14 g, 6.46 mmol), Pd/C (5 mol%, 0.35 g, 0.33 mmol). Then, MeOH (25 mL) was added, followed by Ac₂O (2.5 equiv., 1.63 g, 1.5 mL, 16 mmol). Then, a hydrogen balloon was connected to the flask and the system was briefly put under vacuum to purge with hydrogen. It was then stirred for 3 hours at room temp until complete conversion (the reaction was followed by TLC (2:2:1 *c*-Hex:EtOAc:MeOH, UV/KMnO₄). Then it was filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The crude was diluted in tepid EtOAc, filtered and crystallized by adding *n*-Pen slowly with stirring. The microcrystals were washed with Et₂O and *n*-pentane to yield the methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-acetamidoacetate (1.29 g, 5.38 mmol, **83%** yield).

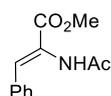
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.35 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 22.1, 8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 3.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.61.



General procedure: Followed literature procedure.^[481] Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-acetamidoacetate (1 equiv.) was dissolved in THF (9 mL) and cooled to -78 °C. Then, tetramethylguanidine (TMG) (1.05 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred for 15 min. Then, the ketone or aldehyde (1 equiv.) was added dropwise and stirred for 5 min. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to come back at room temperature. It was then quenched by 1 M HCl and diluted with EtOAc. Aqueous layer was extracted, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A quick chromatography on silica gel (1:2 petroleum ether/EtOAc) allowed to obtain the product.

methyl (Z)-2-acetamido-3-phenylacrylate (9a)



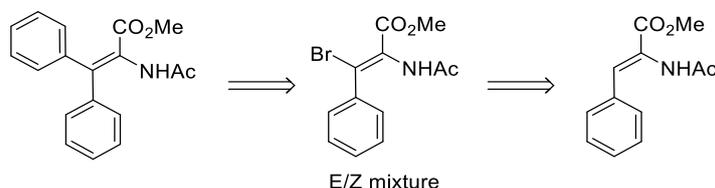
Starting from methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-acetamidoacetate (1 equiv., 1.09 g, 4.54 mmol). Careful recrystallization in acetone (reflux to rt to 4-6 °C) affords large colorless crystals of pure methyl (Z)-2-acetamido-3-phenylacrylate **9a** (880 mg, 4.01 mmol, **88%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 – 7.29 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.98, 165.89, 133.86, 132.46, 129.75, 129.59, 128.73, 124.39, 52.84, 23.53.

Data are consistent with literature values.^[482]

methyl 2-acetamido-3,3-diphenylacrylate (**9m**)



Step 1: Under air, a solution of methyl (*Z*)-2-acetamido-3-phenylacrylate (1 equiv., 919 mg, 4.19 mmol) in CHCl_3 (21 mL) was added dropwise a solution of *N*-Bromosuccinimide (1.5 equiv., 1.12 g, 6.29 mmol) in CHCl_3 (21 mL) and the reaction was stirred at room temperature two hours. Then Et_3N (1.5 equiv., 636 mg, 0.87 mL, 6.29 mmol) was added dropwise to the yellow solution and the reaction was stirred three more hours. The dark green solution was then concentrated and purified by quick chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc 1:1) to afford the methyl-2-acetamido-3-bromo-3-phenylacrylate as a yellow solid (783.6 mg, 2.63 mmol, **63%** yield).

The product was isolated as a mixture of 1.35:1 *E/Z* that can be separated by chromatography on silica gel.

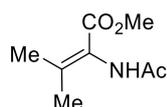
E isomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.41 – 7.30 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). *Z* isomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 – 7.33 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

To an open flask, the *E/Z* methyl-2-acetamido-3-bromo-3-phenylacrylate (1 equiv., 400 mg, 1.34 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%, 15.1 mg, 0.07 mmol), phenylboronic acid (1.25 equiv., 204 mg, 1.68 mmol), K_2CO_3 (2.2 equiv., 400 mg, 2.89 mmol), and TBAB (1 equiv., 432 mg, 1.34 mmol) are dissolved in EtOH (3.2 mL) and water (1.6 mL) and the solution was stirred at 75 °C for three hours. After cooling down, the mixture was diluted with EtOAc and NaOH 1 M. Then, the aqueous layer was extracted three times, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc 1:1) allow the isolation of the methyl 2-acetamido-3,3-diphenylacrylate **9m** as a white powder (166 mg, 0.56 mmol, **42%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.69, 166.47, 139.39, 138.49, 136.23, 129.92, 129.19, 129.13, 128.85, 128.69, 128.18, 125.48, 52.15, 22.74.

Data are consistent with literature values.^[345]

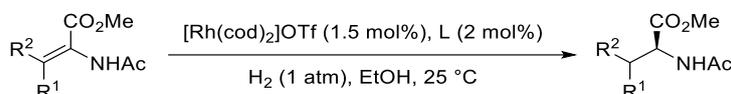
methyl 2-acetamido-3-methylbut-2-enoate (9n)

Starting from methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-acetamidoacetate (1 equiv., 500 mg, 2.09 mmol) to obtain the methyl 2-acetamido-3-methylbut-2-enoate **9b** as a white solid (114.5 mg, 0.67 mmol, **32%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

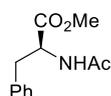
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.60, 165.13, 146.37, 120.80, 51.66, 22.97, 22.56, 21.19.

Data are consistent with literature values.^[342]

3.2. Hydrogenation of dehydroamino acid derivatives (10)

General procedure: In an oven-dried tube closed by a septum was loaded the substrate (1 equiv.). Similarly, an oven-dried schlenk closed by a septum was loaded with the bis(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I) trifluoromethanesulfonate (1.5 mol%) along with the ligand (2 mol%). Both vessels were evacuated under vacuum and back-filled with argon (4 times). Then the schlenk was put under vacuum, the stopcock closed, and the vacuum was carefully broken with an hydrogen balloon. The anhydrous EtOH (0.01 M) was then added and the catalyst stock solution was stirred for 15 min in order to properly activate the complex. Meanwhile, the EtOH (final concentration 0.1 M) was added to the substrate under argon and a hydrogen balloon was inserted in the septum under vigorous stirring. The catalyst solution was then added to the substrate. The reaction was followed by $^1\text{H-NMR}$ upon completion. Afterwards, the solvent was removed under reduced pressure and the solid residue was dissolved in DCM and filtrated over a silica gel plug to remove the catalyst (eluting with Et_2O or EtOAc) to afford the pure product.

Enantiomeric ratio determination was carried out by HPLC on a chiral stationary phase against a racemic reference prepared by hydrogenation of the same substrate over Pd/C ([Pd] 10 mol%) in MeOH. Absolute configuration was attributed by comparison of the specific rotation sign with literature value.

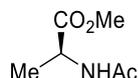
Methyl acetyl-L-phenylalaninate (10a)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 – 7.27 (m, 3H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (dt, $J = 7.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

Chiral HPLC: ee: 99%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 ($tr_1(S)$: 19.6 min; $tr_2(R)$: 25.9 min).

Data are consistent with literature values.^[483]

methyl acetyl-*L*-alaninate (10c)

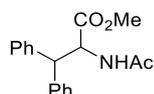


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.16 (s, 1H), 4.58 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Chiral HPLC: ee: 95%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 ($tr_1(R)$: 29.0 min; $tr_2(S)$: 33.9 min).

Data are consistent with literature values.^[484]

methyl 2-acetamido-3,3-diphenylpropanoate (10m)

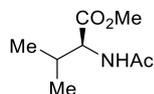


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 – 7.16 (m, 10H), 5.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Chiral HPLC: ee: 0%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 : 17.9 min; tr_2 : 22.6 min).

Data are consistent with literature values.^[345]

methyl acetyl-*L*-valinate (10n)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.95 (s, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Chiral HPLC: ee: 54%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 ($tr_1(S)$: 12.3 min; $tr_2(R)$: 15.1 min).

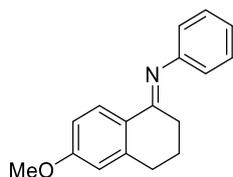
Data are consistent with literature values.^[484]

4. Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of imines

4.1. Imines synthesis (11)

General procedure:^[485] In an oven-dried round-bottom flask was added the ketone (1 equiv.), amine (1.5 equiv.) and activated 4 Å MS (0.5 g per mmol) followed by anhydrous toluene (0.9 M). The reaction was stirred under argon and heated at reflux for 24-48 hours. After cooling down, the mixture was filtered over celite plug, rinsed with DCM and then concentrated under reduced pressured. The crude was then purified by chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc:Et₃N as eluent).

(*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine^[486] (**11a**)



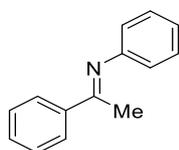
Orange solid (3100 mg, **54%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.05 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.13, 161.65, 152.00, 143.38, 129.05, 128.49, 127.21, 122.96, 119.90, 113.14, 112.83, 55.48, 30.49, 29.95, 23.19.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₇H₁₈N⁺ 252.1383; found 252.1376.

(*E*)-*N*,1-diphenylethan-1-imine^[487] (**11b**)

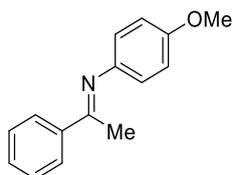


Orange solid (953 mg, **59%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 – 7.80 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.62, 151.86, 139.66, 130.62, 129.10, 128.52, 127.32, 123.36, 119.52, 17.53.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₄H₁₄N⁺ 191.1121; found 191.1123.

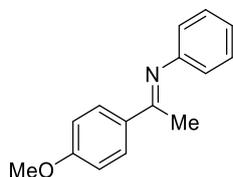
(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-phenylethan-1-imine^[487] (11c)

Obtained as a yellow solid (978 mg, **60%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.05 – 6.87 (m, 2H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.89, 156.09, 144.98, 139.92, 130.47, 128.49, 127.26, 120.90, 114.39, 55.64, 17.47.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₆N⁺ 226.1226; found 226.1227.

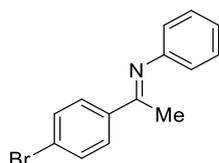
(E)-1-(4-methoxyphenyl)-N-phenylethan-1-imine^[485] (11d)

Yellow solid (869 mg, **56%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.65, 161.68, 152.06, 132.37, 129.06, 128.98, 123.15, 119.75, 113.75, 55.55, 17.32.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₆NO⁺ 226.1226; found 226.1231.

(E)-1-(4-bromophenyl)-N-phenylethan-1-imine^[487] (11e)

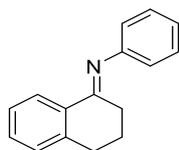
Light yellow solid (575 mg, **42%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.79 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.44, 151.46, 138.41, 131.63, 129.11, 128.90, 125.20, 123.54, 119.40, 17.31.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{14}H_{13}BrN^+$ 274.0226; found 274.0220.

(E)-N-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-imine^[488] (11f)



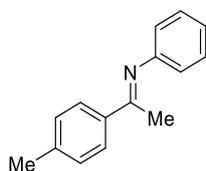
Orange solid (1440 mg, **87%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.31 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.42 (m, 2H), 1.92 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.76, 151.83, 141.49, 134.05, 130.81, 129.10, 128.88, 126.60, 126.53, 123.17, 119.64, 30.10, 30.04, 23.13.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{16}H_{16}N^+$ 222.1277; found 222.1279.

(E)-N-phenyl-1-(p-tolyl)ethan-1-imine (11g)



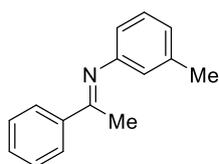
Light orange solid (890 mg, **57%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.39, 151.98, 140.84, 136.95, 129.20, 129.06, 127.30, 123.22, 119.62, 21.52, 17.45.

HRMS (ESI): *calc.* for $C_{15}H_{16}N^+$ 210.1277; found 210.1279.

(E)-1-phenyl-N-(m-tolyl)ethan-1-imine (11h)



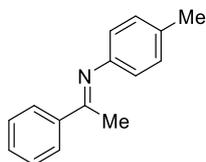
Yellow oil (1110 mg, **71%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 – 7.90 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.63 – 6.62 (m, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.40, 151.85, 139.71, 138.90, 130.54, 128.92, 128.49, 127.29, 124.10, 120.13, 116.49, 21.63, 17.52.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 210.1277; found 210.1279.

(E)-1-phenyl-N-(p-tolyl)ethan-1-imine (11i)



Yellow solid (1074 mg, **71%** yield).

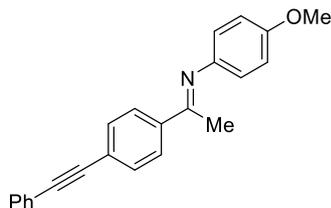
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.73 – 6.68 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.63, 149.21, 139.83, 132.72, 130.48, 129.64, 128.48, 127.27, 119.52, 21.01, 17.45.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 210.1277; found 210.1288.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(4-(phenylethynyl)phenyl)ethan-1-imine (11j)

The synthesis of 1-(4-(phenylethynyl)phenyl)ethan-1-one was provided using the following literature procedure.^[489]



Yellow solid (1200 mg, **81%** yield).

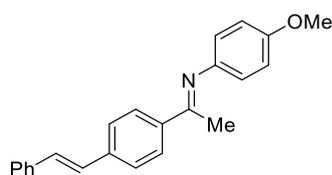
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.94, 156.09, 144.64, 139.31, 131.71, 131.56, 128.52, 128.43, 127.13, 125.25, 123.08, 120.82, 114.29, 91.25, 89.20, 55.53, 17.27.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}^+$ 326.1539; found 326.1539.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(4-((E)-styryl)phenyl)ethan-1-imine (11k)

The synthesis of (E)-1-(4-styrylphenyl)ethan-1-one was provided using the following literature procedure.^[490]



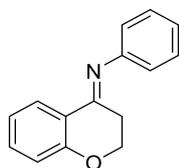
Yellow solid (378 mg, **68%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.28, 156.10, 144.99, 139.44, 138.93, 137.23, 130.02, 128.89, 128.14, 128.07, 127.69, 126.80, 126.54, 120.97, 114.38, 55.64, 17.37.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₃H₂₂NO⁺ 328.1696; found 328.1702.

(E)-N-phenylchroman-4-imine (11l)



Brown oil (802 mg, **49%** yield).

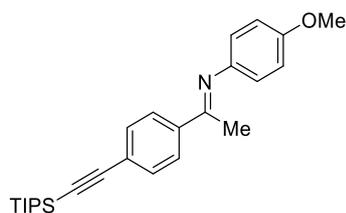
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.10 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.28 (dd, *J* = 6.6, 5.6 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 6.6, 5.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.83, 158.78, 150.64, 132.97, 129.12, 126.58, 123.73, 121.89, 121.44, 120.17, 117.63, 66.14, 28.93.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₄NO⁺ 224.1070; found 224.1074.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(4-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)ethan-1-imine (11m)

The synthesis of 1-(4-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)ethan-1-one was provided using the following literature procedure.^[489]



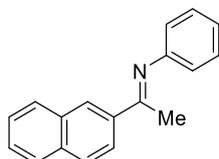
Yellow solid (654 mg, **97%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.17 – 1.12 (m, 21H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.00, 156.19, 144.74, 139.44, 132.09, 127.06, 125.58, 120.92, 114.39, 106.87, 92.90, 55.63, 18.83, 17.39, 11.47.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₆H₃₆NOSi⁺ 406.2561; found 406.2581.

(E)-1-(naphthalen-2-yl)-N-phenylethan-1-imine (11n)



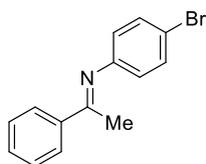
Yellow solid (1410 mg, **98%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 3H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.12 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.42, 151.91, 137.00, 134.58, 133.08, 129.12, 129.07, 128.17, 127.83, 127.80, 127.31, 126.51, 124.38, 123.41, 119.57, 17.51.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₈H₁₆N⁺ 246.1277; found 246.1287.

(E)-N-(4-bromophenyl)-1-phenylethan-1-imine (11o)

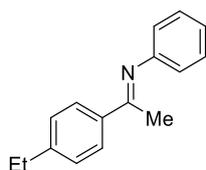


Yellow solid (2045 mg, **90%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 5H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.32, 150.82, 139.31, 132.12, 130.86, 128.57, 127.33, 121.38, 116.31, 17.59.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₄H₁₃BrN⁺ 274.0231; found 274.0226.

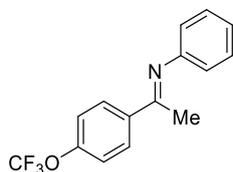
(E)-1-(4-ethylphenyl)-N-phenylethan-1-imine (11p)

Yellow solid (1255 mg, **84%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 – 7.81 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.08 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.40, 152.01, 147.19, 137.18, 129.06, 128.03, 127.39, 123.21, 119.60, 28.90, 17.45, 15.63.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₆H₁₈N⁺ 224.1434; found 224.1446.

(E)-N-phenyl-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-imine (11q)

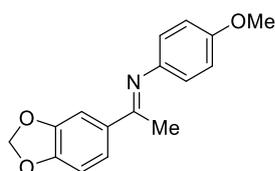
Yellow solid (1740 mg, **92%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.10 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.83 – 6.71 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.00, 151.29, 150.82, 137.95, 129.01, 128.84, 123.46, 121.43, 120.50, 119.38 (q, *J* = 257.8 Hz, OCF₃), 119.26, 117.34, 17.30.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -57.72.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₃F₃NO⁺ 280.0944; found 280.0940.

(E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-methoxyphenyl)ethan-1-imine (11r)

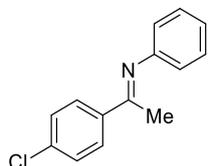
Yellow solid (1557 mg, **95%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.65, 156.00, 149.65, 148.14, 144.95, 134.54, 122.12, 120.97, 114.36, 107.81, 107.40, 101.56, 55.63, 17.39.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₆H₁₆NO₃⁺ 270.1125; found 270.1127.

(*E*)-1-(4-chlorophenyl)-*N*-phenylethan-1-imine (11s)



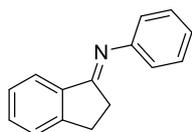
Light brown solid (1225 mg, **99%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.10 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.40, 151.52, 138.03, 136.76, 129.14, 128.70, 123.56, 119.46, 17.40.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₄H₁₃ClN⁺ 230.0731; found 230.0739

(*E*)-*N*-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-imine (11t)



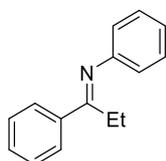
Anthracite solid (1204 mg, **79%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.10 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 2.79 – 2.61 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.33, 152.58, 150.64, 139.56, 132.11, 129.20, 127.33, 125.88, 123.66, 123.10, 119.85, 29.55, 28.28.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₄N⁺ 210.1277; found 210.1279.

(*E*)-*N*,1-diphenylpropan-1-imine^[491] (11u)



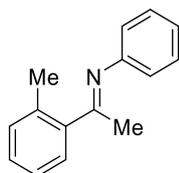
Light yellow solid (430 mg, **28%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.08 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.89, 151.76, 138.20, 130.47, 129.10, 128.63, 127.75, 123.12, 119.23, 23.62, 13.03.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 210.1277; found 210.1268.

***N*-phenyl-1-(*o*-tolyl)ethan-1-imine^[485] (11v)**



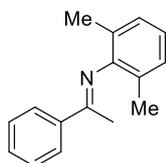
Yellow oil obtained as a 2/1 E/Z mixture (591 mg, **41%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H, minor), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.74 – 6.63 (m, 1H), 2.51 (s, 3H, major), 2.48 (s, 3H, minor), 2.15 (s, 3H, major), 2.11 (s, 3H, minor).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.11, 170.06, 151.37, 150.46, 141.66, 139.24, 135.09, 133.10, 131.18, 130.27, 129.42, 129.18, 128.78, 128.36, 128.16, 127.26, 127.12, 125.94, 125.45, 123.52, 123.51, 120.90, 119.36, 115.22, 29.41, 21.33, 20.31, 19.93.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 210.1277; found 210.1285.

(*E*)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-1-phenylethan-1-imine^[485] (11w)



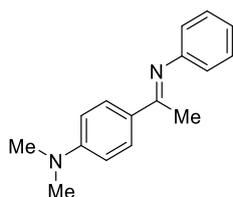
Yellow solid (1705 mg, **89%** yield).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 – 7.93 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.35, 149.15, 139.29, 130.59, 128.53, 127.96, 127.23, 125.87, 122.88, 18.10, 17.62.

HRMS (ESI): *calc.* for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}^+$ 224.1434; found 224.1434.

(E)-N,N-dimethyl-4-(1-(phenylimino)ethyl)aniline (11x)



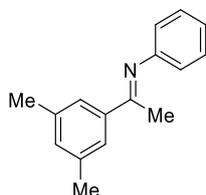
Yellow solid (847 mg, **48%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.04 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.80 – 6.77 (m, 2H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.66, 152.53, 152.08, 128.96, 128.70, 127.43, 122.78, 120.05, 111.46, 40.40, 17.06.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₆H₁₉N₂⁺ 239.1543; found 239.1555.

(E)-1-(3,5-dimethylphenyl)-N-phenylethan-1-imine (11y)



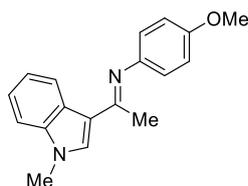
Yellow solid (1310 mg, **87%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 7.11 (m, 1H), 7.08 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 0.6 Hz, 6H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.11, 151.95, 139.67, 138.06, 132.26, 129.07, 125.14, 123.27, 119.54, 21.49, 17.70.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₆H₁₈N⁺ 224.1434; found 224.1419.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-imine (11z)



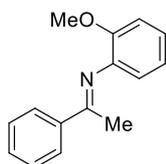
Light brown solid (325 mg, **20%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.62, 137.94, 131.98, 126.33, 123.55, 122.94, 121.55, 121.48, 114.27, 109.33, 55.70, 33.35, 18.12.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₄N⁺ 208.1121; found 208.1127.

(*E*)-*N*-(2-methoxyphenyl)-1-phenylethan-1-imine (11aa)



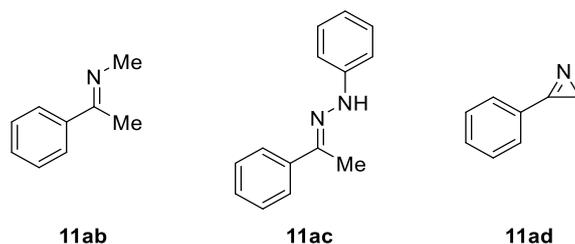
Obtained as a yellow solid (1300 mg, **78%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.54 – 7.36 (m, 3H), 7.08 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

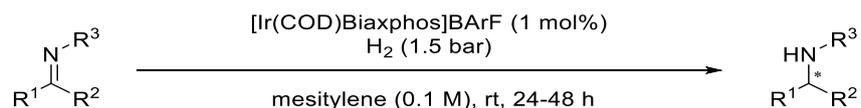
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.18, 149.07, 140.77, 139.55, 130.50, 128.41, 127.45, 124.27, 121.03, 120.71, 111.72, 55.75, 17.90.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₆NO⁺ 226.1226; found 226.1231.

The following substrates **11ab**^[394], **11ac**^[492] and **11ad**^[493] have been prepared according to the literature procedures and the data are consistent with literature values.



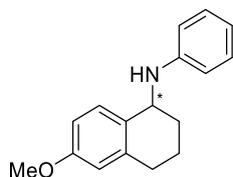
4.2. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of imines (12)



In the glove box, the imine (20 mg) and the complex (1 mol%) are placed in a vial. Then, the vial is removed from the glove box and then anhydrous mesitylene (0.1 M) is added. The reaction mixture is put into the autoclave and the system is purged with hydrogen at 1.5 bar 3 times. The hydrogen pressure is adjusted to 1.5 bar and the reaction is stirred at room temperature for 24-48 h. After careful hydrogen release, the solution is filtrated over a celite plug (eluting with DCM) and concentrated to afford the pure amine. Purification by chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc as eluent) can be performed when it is required.

Enantiomeric ratio determination was carried out by HPLC on a chiral stationary phase against a racemic reference prepared by reduction of the same substrate with NaBH₄ in EtOH.

6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine^[486] (**12a**)



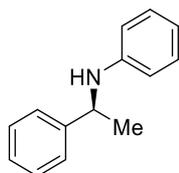
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 – 2.64 (m, 2H), 2.04 – 1.84 (m, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.59, 147.47, 139.01, 130.57, 130.45, 129.41, 117.01, 113.32, 112.84, 112.55, 55.29, 50.46, 29.74, 28.79, 19.28.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₇H₁₉NNaO⁺ 276.1359; found 276.1364.

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁: 27.8 min; tr₂: 40.1 min).

(*S*)-*N*-(1-phenylethyl)aniline^[494] (**12b**)



The (*S*)-*N*-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a colorless oil (17 mg, 0.09 mmol, **84%** yield, **94%** ee).

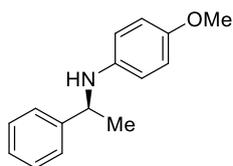
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.65 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 2H), 4.50 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.41, 145.36, 129.24, 128.77, 127.00, 125.98, 117.36, 113.42, 53.59, 25.17.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₄H₁₆N⁺ 198.1277; found 198.1293.

[α]_D²⁰ = +3.0 (c = 0.38, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (*S*): 29.7 min; tr₂ (*R*): 36.9 min).

(S)-4-methoxy-*N*-(1-phenylethyl)aniline^[495] (**12c**)

The (*S*)-4-methoxy-*N*-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a brown oil (14.4 mg, 0.06 mmol, **71%** yield, **97%** ee).

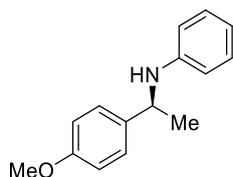
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 6.51 – 6.45 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.10, 145.53, 141.58, 128.75, 126.97, 126.05, 114.89, 114.78, 55.88, 54.49, 25.21.

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₈NO⁺ 228.1383; found 228.1403.

[α]_D²⁰ = -3.1 (c = 0.47, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (*R*): 45.1 min; tr₂ (*S*): 50.6 min).

(S)-*N*-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)aniline^[495] (**12d**)

The (*S*)-*N*-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)aniline is obtained as a brown oil (20.2 mg, 0.09 mmol, **100%** yield, **93%** ee).

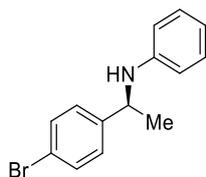
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.65 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.56 – 6.51 (m, 2H), 4.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.61, 147.47, 137.38, 129.22, 127.02, 117.31, 114.13, 113.44, 55.38, 52.96, 25.14.

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₈NO⁺ 228.1383; found 228.1391.

[α]_D²⁰ = -3.7 (c = 0.20, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (*S*): 28.7 min; tr₂ (*R*): 36.1 min).

(S)-N-(1-(4-bromophenyl)ethyl)aniline^[494] (12e)

The (S)-N-(1-(4-bromophenyl)ethyl)aniline is obtained as a white solid (14.6 mg, 0.05 mmol, **72%** yield, **90%** ee).

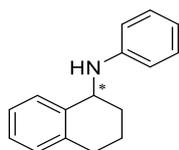
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.50 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.08, 144.50, 131.88, 129.28, 127.77, 120.62, 117.68, 113.45, 53.19, 25.21.

HRMS (ESI): calc. for C₁₄H₁₅BrN⁺ 276.0382; found 276.0386.

[α]_D²⁰ = -18.2 (c = 0.37, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (S): 36.2 min; tr₂ (R): 50.6 min).

(-)-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine^[496] (12f)

The (-)-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine is obtained as a brown oil (15.4 mg, 0.07 mmol, **76%** yield, **94%** ee).

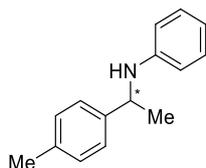
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 6.76 – 6.66 (m, 3H), 4.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.86 (dt, *J* = 16.6, 5.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.57, 138.31, 137.78, 129.53, 129.40, 129.18, 127.28, 126.24, 117.24, 112.98, 51.18, 29.48, 28.86, 19.53.

HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₁₈N⁺ 224.1434; found 224.1436.

[α]_D²⁰ = -24.4 (c = 0.14, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99.8:0.2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (-): 47.9 min; tr₂ (+): 58.7 min).

(+)-*N*-(1-(*p*-tolyl)ethyl)aniline^[494] (12g)

The (+)-*N*-(1-(*p*-tolyl)ethyl)aniline is obtained as a brown oil (20.2 mg, 0.10 mmol, **100%** yield, **93%** ee).

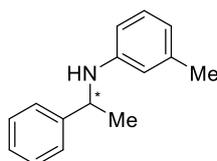
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.65 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 4.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.74, 142.60, 136.79, 129.71, 129.48, 126.15, 117.55, 113.67, 53.54, 25.41, 21.45.

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₈N⁺ 212.1434; found 212.1452.

[α]_D²⁰ = +13.0 (c = 0.34, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁(+): 14.7 min; tr₂(-): 18.6 min).

(+)-3-methyl-*N*-(1-phenylethyl)aniline^[494] (12h)

The (+)-3-methyl-*N*-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a yellow oil (13.4 mg, 0.06 mmol, **66%** yield, **93%** ee).

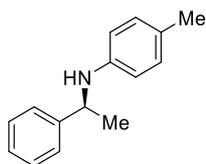
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (ddt, *J* = 7.5, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.46, 145.47, 138.96, 129.14, 128.75, 126.96, 125.98, 118.35, 114.29, 110.44, 53.54, 25.10, 21.73.

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₈N⁺ 212.1434; found 212.1451.

[α]_D²⁰ = +6.6 (c = 0.52, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁(+): 18.3 min; tr₂(-): 25.7 min).

(S)-4-methyl-*N*-(1-phenylethyl)aniline^[495] (12i)

The (*S*)-4-methyl-*N*-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a light yellow solid (18.0 mg, 0.06 mmol, **89% yield, 94% ee**).

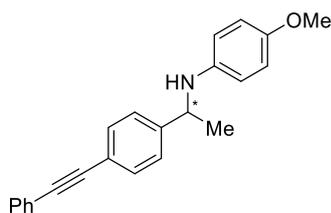
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.49 – 6.40 (m, 2H), 4.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.56, 145.15, 129.73, 128.74, 126.92, 126.49, 125.99, 113.55, 53.81, 25.19, 20.47.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₈N⁺ 212.1434; found 212.1427.

[α]_D²⁰ = +7.0 (c = 0.59, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (*R*): 22.3 min; tr₂ (*S*): 25.1 min).

(-)-4-methoxy-*N*-(1-(4-(phenylethynyl)phenyl)ethyl)aniline (12j)

The (-)-4-methoxy-*N*-(1-(4-(phenylethynyl)phenyl)ethyl)aniline is obtained as a yellow solid (17.0 mg, 0.05 mmol, **84% yield, 92% ee**).

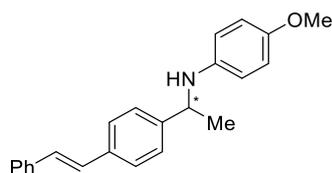
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 6.52 – 6.33 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.17, 146.08, 141.46, 132.08, 131.72, 128.47, 128.30, 126.11, 123.51, 121.82, 114.91, 114.74, 89.50, 89.18, 55.88, 54.34, 25.16.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₃H₂₁NO⁺ 327.1617; found 327.1623.

[α]_D²⁰ = -23.7 (c = 0.50, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (+): 46.3 min; tr₂ (-): 53.0 min).

(-)-(E)-4-methoxy-N-(1-(4-styrylphenyl)ethyl)aniline (12k)

The (-)-(E)-4-methoxy-N-(1-(4-styrylphenyl)ethyl)aniline is obtained as a yellow solid (12.0 mg, 0.04 mmol, **60% yield, 94% ee**).

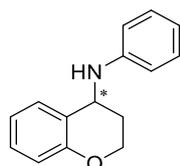
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 6.75 – 6.67 (m, 2H), 6.56 – 6.48 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.13, 145.20, 141.56, 137.57, 136.16, 128.80, 128.58, 128.44, 127.66, 126.96, 126.64, 126.59, 126.41, 114.91, 114.78, 55.88, 54.26, 25.15.

HRMS (ESI): *calc.* for C₂₃H₂₃NO⁺ 329.1774; found 329.1771.

[α]_D²⁰ = -59.0 (c = 0.30, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (-): 22.2 min; tr₂ (+): 27.4 min).

(-)-N-phenylchroman-4-amine (12l)

The (-)-N-phenylchroman-4-amine is obtained as a colorless oil (16.0 mg, 0.07 mmol, **79% yield, 90% ee**).

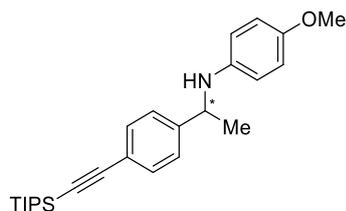
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.96 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 2.20 (dt, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.16, 146.64, 130.27, 129.64, 129.31, 123.34, 120.77, 117.81, 117.23, 112.95, 62.86, 46.92, 27.97.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₆NO⁺ 226.1227; found 226.1231.

[α]_D²⁰ = -16.4 (c = 0.80, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (-): 31.1 min; tr₂ (+): 35.5 min).

(-)-4-methoxy-*N*-(1-(4-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)ethyl)aniline (12m)

The (-)-4-methoxy-*N*-(1-(4-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)ethyl)aniline is obtained as a yellow solid (16.0 mg, 0.04 mmol, **60%** yield, **90%** ee).

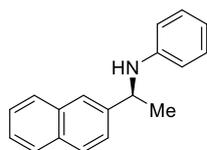
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.73 – 6.57 (m, 2H), 6.54 – 6.23 (m, 2H), 4.39 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (s, 21H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.19, 146.11, 141.37, 132.52, 125.92, 122.14, 114.89, 114.76, 107.22, 90.19, 55.87, 54.34, 25.21, 18.81, 11.46.

HRMS (ESI): calc. for C₂₆H₃₈NOSi⁺ 408.2717; found 408.2722.

[α]_D²⁰ = -41.9 (c = 0.80, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (+): 21.7 min; tr₂ (-): 25.2 min).

(*S*)-*N*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)aniline^[497] (12n)

The (*S*)-*N*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)aniline is obtained as a white solid (15.0 mg, 0.06 mmol, **74%** yield, **90%** ee).

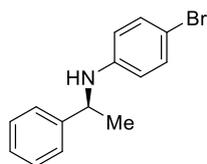
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 – 7.77 (m, 4H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (tt, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.65 (ddt, *J* = 8.4, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.61 – 6.52 (m, 2H), 4.66 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.44, 142.90, 133.72, 132.88, 129.25, 128.61, 127.96, 127.80, 126.13, 125.64, 124.54, 124.39, 117.46, 113.51, 53.87, 25.19.

HRMS (ESI): calc. for C₁₈H₁₈N⁺ 248.1434; found 248.1431.

[α]_D²⁰ = -11.8 (c = 0.75, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (*S*): 15.5 min; tr₂ (*R*): 18.3 min).

(S)-4-bromo-N-(1-phenylethyl)aniline^[494] (12o)

The (S)-4-bromo-N-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a light yellow oil (16.0 mg, 0.06 mmol, **79% yield, 90% ee**).

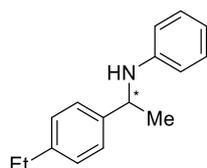
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.43 – 6.35 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.30, 144.74, 131.92, 128.87, 127.19, 125.89, 115.03, 109.01, 53.64, 25.11.

HRMS (ESI): calc. for C₁₄H₁₃BrN⁺ 276.0382; found 276.0364.

[α]_D²⁰ = -15.7 (c = 0.70, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (R): 19.2 min; tr₂ (S): 25.5 min).

(-)-N-(1-(4-ethylphenyl)ethyl)aniline^[498] (12p)

The (-)-4-bromo-N-(1-phenylethyl)aniline is obtained as a light yellow oil (20.0 mg, 0.09 mmol, **99% yield, 92% ee**).

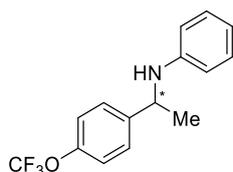
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.65 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 2H), 4.49 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.51, 142.88, 142.53, 129.23, 128.22, 125.94, 117.26, 113.40, 53.26, 28.58, 25.06, 15.61.

HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₂₀N⁺ 226.1590; found 226.1598.

[α]_D²⁰ = -15.7 (c = 1.0, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (-): 14.3 min; tr₂ (+): 18.7 min).

(+)-*N*-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)aniline^[496] (12q)

The (+)-*N*-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethyl)aniline is obtained as a yellow oil (16.0 mg, 0.06 mmol, **79%** yield, **83%** ee).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.67 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.55 – 6.42 (m, 2H), 4.50 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

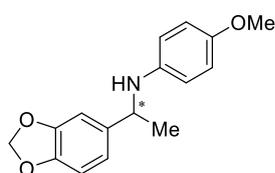
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.17 (d, *J* = 1.8 Hz), 147.10, 144.10, 129.31, 127.29, 121.31, 120.64 (q, *J* = 256.8 Hz), 117.70, 113.42, 53.08, 25.26.

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -57.87.

$[\alpha]_D^{20} = +7.2$ (c = 0.80, CHCl₃).

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₅F₃NO⁺ 282.1100; found 282.1117.

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁ (+): 16.9 min; tr₂ (-): 25.7 min).

(-)-*N*-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-4-methoxyaniline (12r)

The (-)-*N*-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-4-methoxyaniline aniline is obtained as a yellow oil (13.0 mg, 0.05 mmol, **65%** yield, **82%** ee).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 – 6.66 (m, 2H), 6.55 – 6.44 (m, 2H), 6.03 – 5.84 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

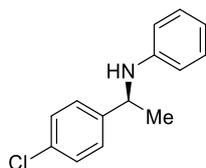
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.12, 148.04, 146.46, 139.84, 119.07, 114.88, 114.74, 108.42, 106.45, 101.03, 55.89, 54.28, 25.47.

$[\alpha]_D^{20} = -20.3$ (c = 0.65, CHCl₃).

HRMS (ESI): calc. for C₁₆H₁₆NO₃⁺ 271.1203; found 271.1202.

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 (+): 51.7 min; tr_2 (-): 57.4 min).

(S)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)aniline^[497] (12s)



The (S)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)aniline is obtained as a light yellow solid (21.0 mg, 0.09 mmol, 99% yield, 83% ee).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.66 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.54 – 6.42 (m, 2H), 4.46 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

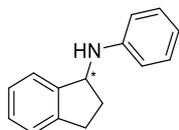
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.11, 143.96, 132.55, 129.28, 128.94, 127.37, 117.65, 113.44, 53.13, 25.25.

HRMS (ESI): calc. for C₁₄H₁₅ClN⁺ 232.0887; found 232.0895.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.3 (c = 1.05, CHCl₃).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 (S): 25.2 min; tr_2 (S): 36.2 min).

(-)-N-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-amine^[499] (12t)



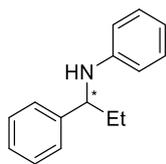
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 6.74 (tt, J = 7.6, 1.1 Hz, 3H), 5.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.91 (dt, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.92, 144.73, 143.76, 129.51, 128.05, 126.80, 125.02, 124.40, 117.52, 113.29, 58.73, 34.05, 30.40.

HRMS (ESI): calc. for C₁₅H₁₆N⁺ 210.1277; found 210.1285.

Chiral HPLC: ee: 53%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μ L of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 (+): 14.7 min; tr_2 (-): 17.3 min).

***N*-(1-phenylpropyl)aniline^[495] (12u)**



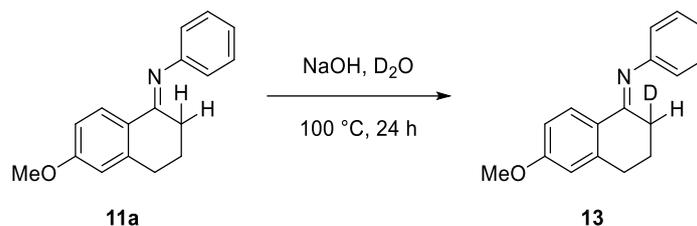
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 6.50 – 6.41 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.64 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.35, 142.85, 134.70, 130.72, 129.26, 126.80, 126.71, 124.78, 117.29, 113.15, 49.91, 23.08, 19.09.

HRMS (ESI): *calc.* for C₁₅H₁₈N⁺ 212.1434; found 212.1448.

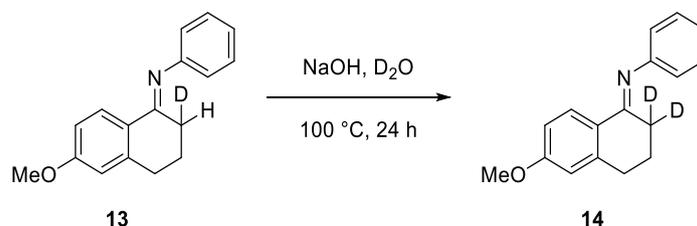
Chiral HPLC: ee: 50%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁(*S*): 16.1 min; tr₂(*R*): 20.4 min).

4.3. Deuteration experiments

(*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2-*d* (13)

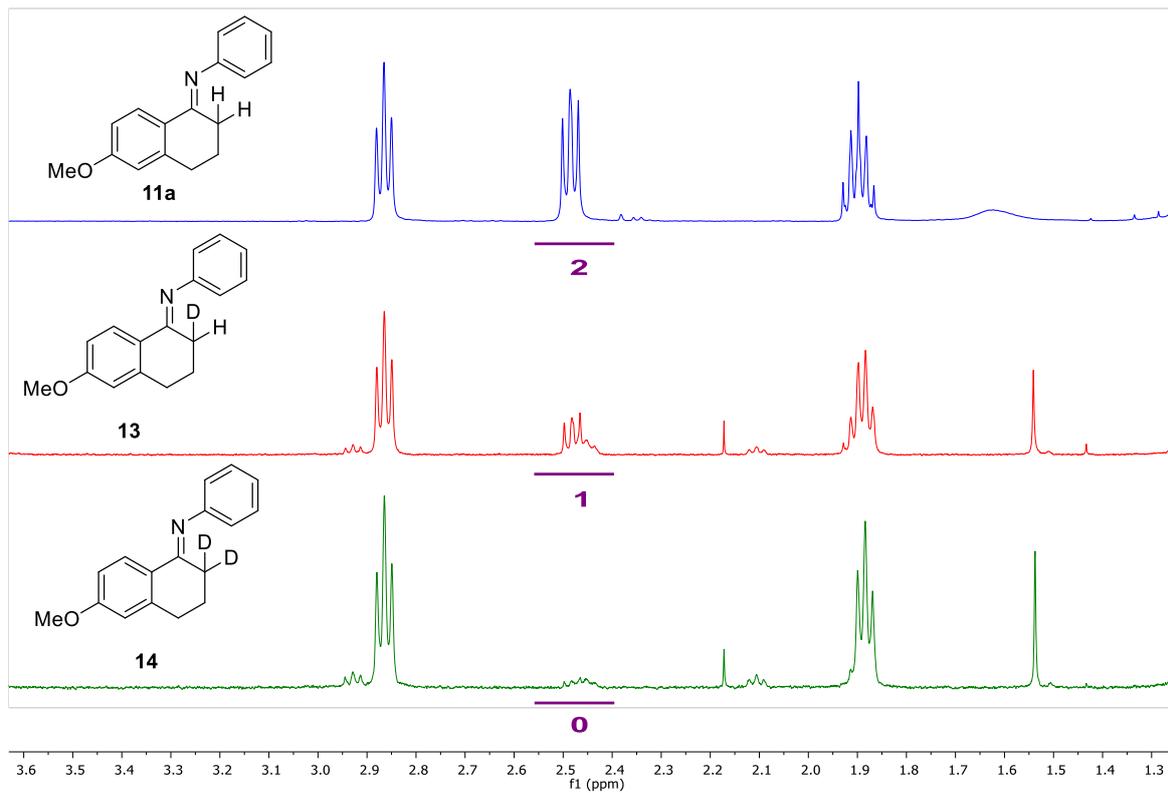
The (*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine **11a** (1 equiv., 200 mg, 0.80 mmol), NaOH (0.1 equiv., 3.18 mg, 0.08 mmol) and D₂O (2 mL) were placed in a microwave tube. The tube was sealed and the reaction was stirred at 100 °C for 24 h. After cooling down, the reaction mixture was diluted with Et₂O and extracted three times. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford the (*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2-*d* **13** as a light brown solid (180 mg, 0.71 mmol, **90%** yield).

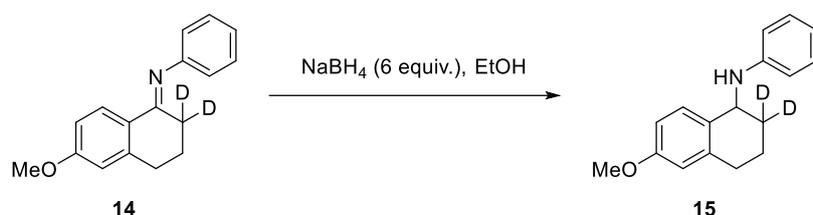
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.14 – 7.00 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H).

(*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2,2-*d*₂ (14)

The (*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2-*d* **13** (1 equiv., 180 mg, 0.71 mmol), NaOH (0.1 equiv., 3.10 mg, 0.07 mmol) and D₂O (2 mL) were placed in a microwave tube. The tube was sealed and the reaction was stirred at 100 °C for 24 h. Afterwards, the reaction was diluted and extracted with diethyl ether, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford the (*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2,2-*d*₂ **14** as a light brown solid (180 mg, 0.71 mmol, **100%** yield).

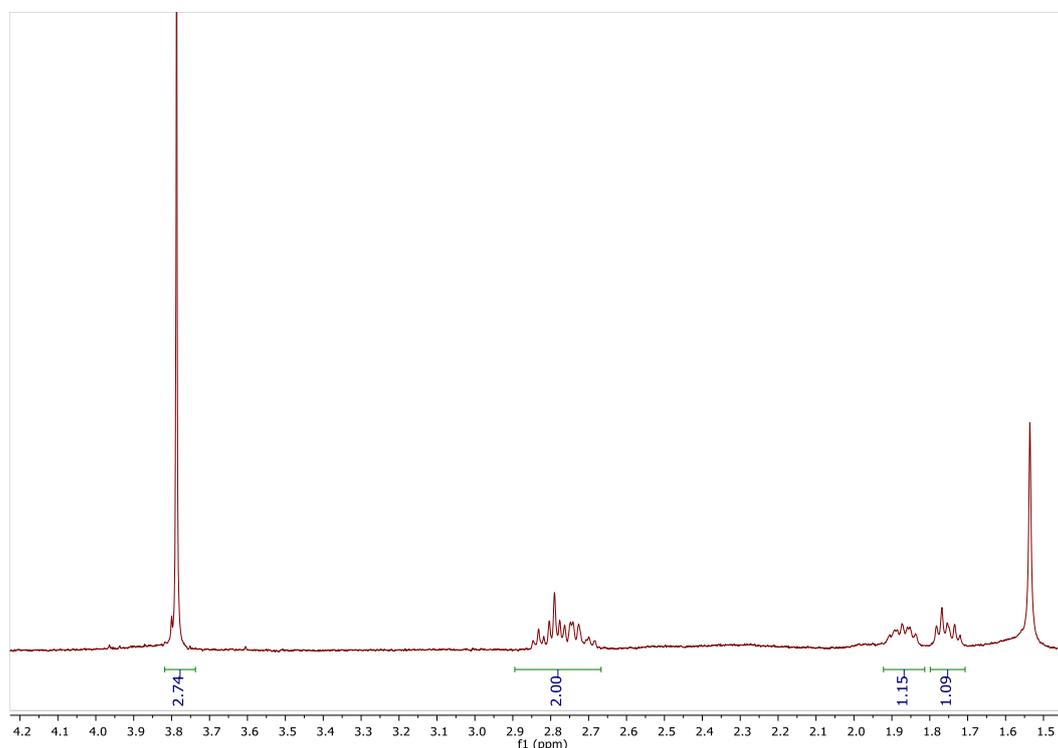
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.05 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

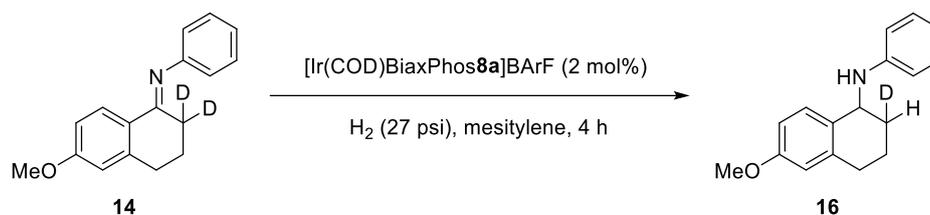


6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2,2-*d*₂-1-amine (15)

Under argon, a solution of (*E*)-6-methoxy-*N*-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine-2-*d*₂ **13** (1 equiv., 150 mg, 0.59 mmol) in anhydrous EtOH (6 mL) was cooled to 0 °C. Then, NaBH₄ (6 equiv., 134.4 mg, 3.55 mmol) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with NaOH (1 M) and extracted with DCM three times. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated to afford the 6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2,2-*d*₂-1-amine **15** (150 mg, 0.59 mmol, **99%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 6.77 – 6.62 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 – 2.64 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 1H).

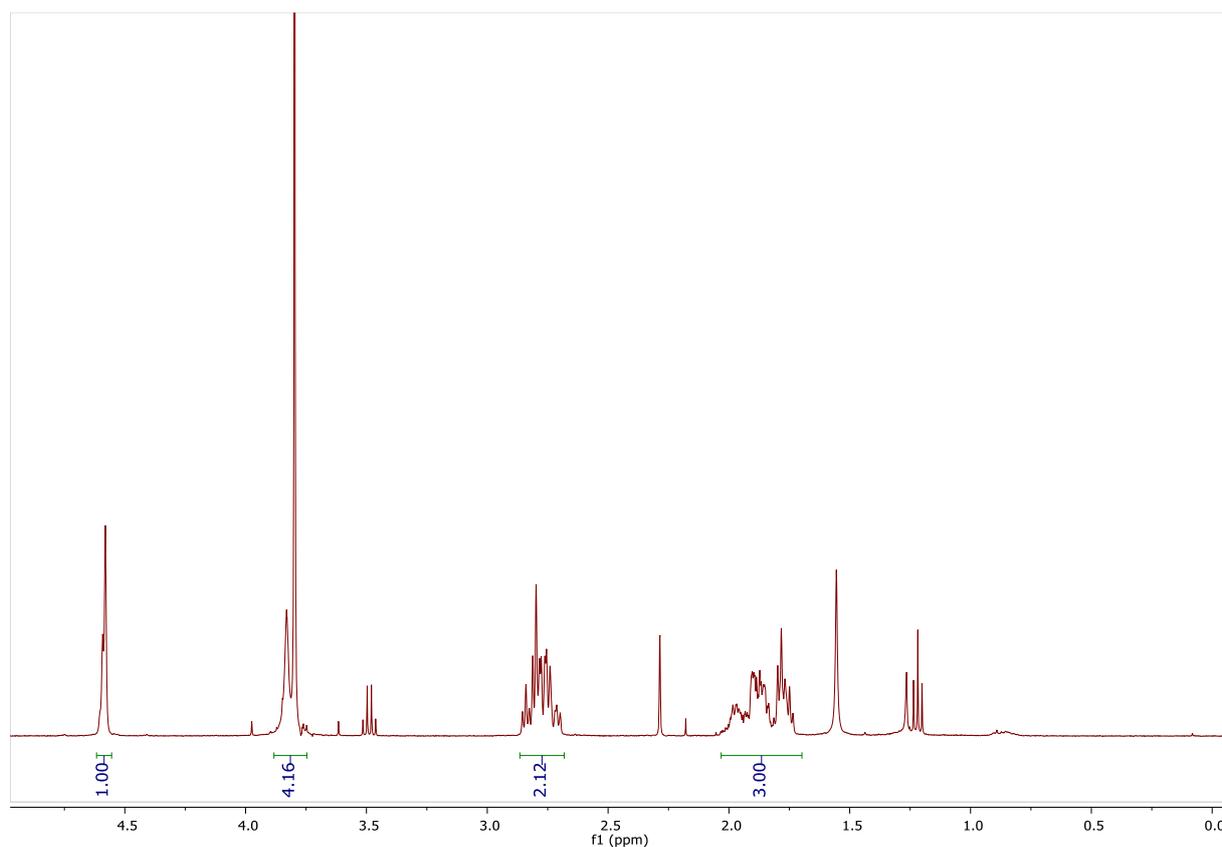


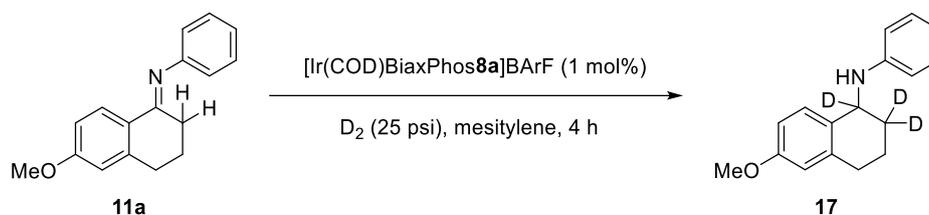
6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-*d*-1-amine (16)

In the glove box, **14** (1 equiv., 20 mg, 0.08 mmol) and [Ir(COD)BiaxPhos**8a**]BARf (2 mol%, 2.8 mg, 1.6 μmol) are placed in a vial. Then, the vial is removed from the glove box and then anhydrous mesitylene (0.65 mL) is added. The reaction mixture is put into the autoclave and the system is purged with deuterium at 25 psi 3 times. The deuterium pressure is adjusted to 27 psi and the reaction is stirred at room temperature for 4 h. After careful deuterium release, the solution is filtrated over a celite plug (eluting with DCM) and concentrated to afford the pure 6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2,2-*d*₃-1-amine **16** (20.0 mg, 0.08 mmol, **99%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 4H), 4.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.90 – 2.61 (m, 2H), 2.08 – 1.72 (m, 3H).

Chiral HPLC: ee: 24%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 : 27.8 min; tr_2 : 40.1 min).

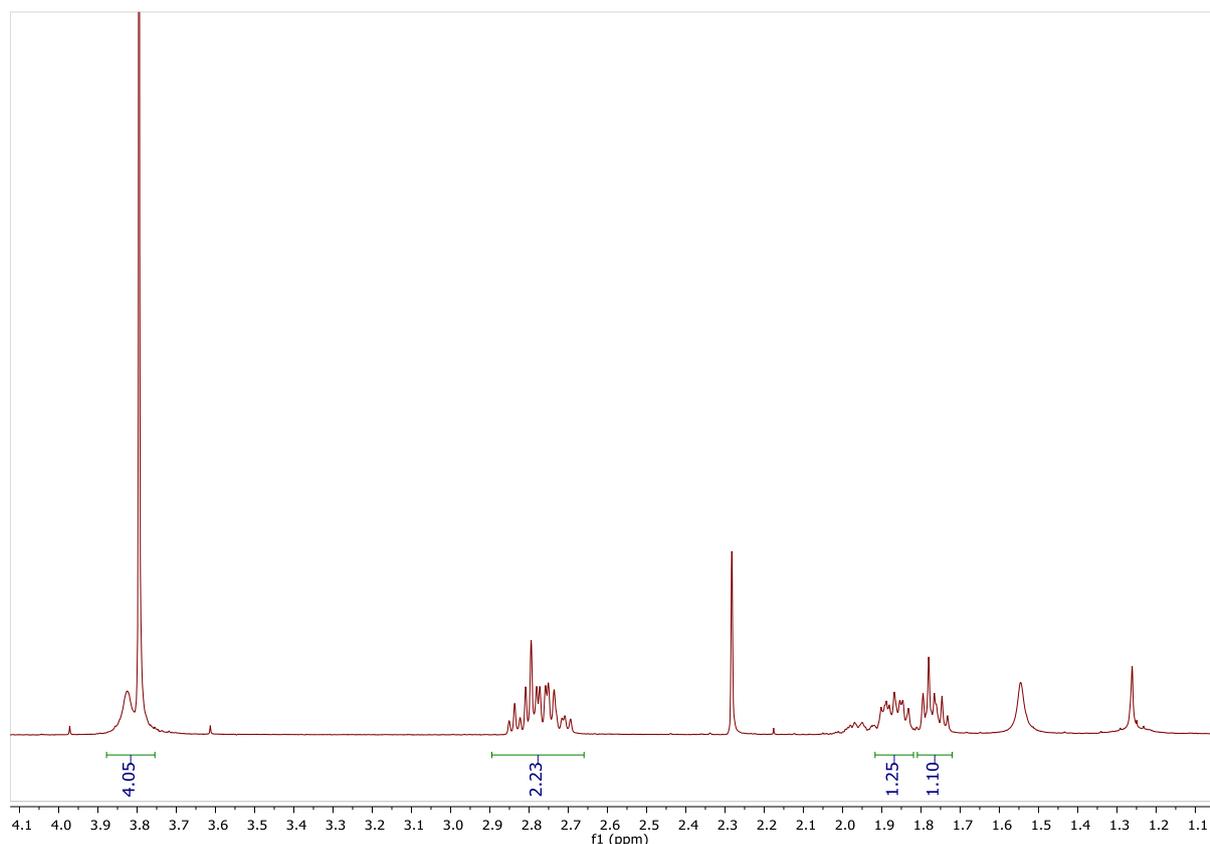


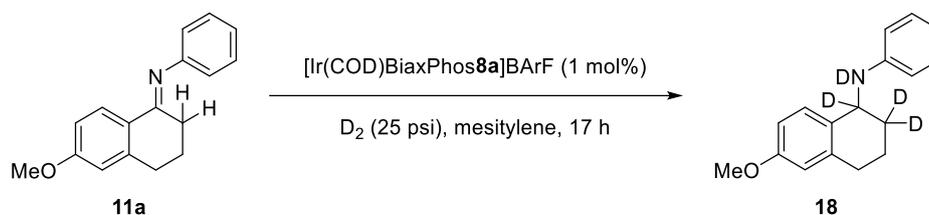
6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2,2-*d*₃-1-amine (17)

In the glove box, **11a** (1 equiv., 20 mg, 0.08 mmol) and [Ir(COD)BiaxPhos**8a**]BARF (1 mol%, 1.4 mg, 0.8 μmol) are placed in a vial. Then, the vial is removed from the glove box and then anhydrous mesitylene (0.65 mL) is added. The reaction mixture is put into the autoclave and the system is purged with deuterium at 25 psi 3 times. The deuterium pressure is adjusted to 25 psi and the reaction is stirred at room temperature for 4 h. After careful deuterium release, the solution is filtrated over a silica plug (eluting with DCM and Et₂O), concentrated and purified by chromatography on silica gel to afford the pure 6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2,2-*d*₃-1-amine **17** (10.0 mg, 0.04 mmol, **49%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (tt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.04 – 2.61 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H).

Chiral HPLC: ee: 83%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr_1 : 27.8 min; tr_2 : 40.1 min).

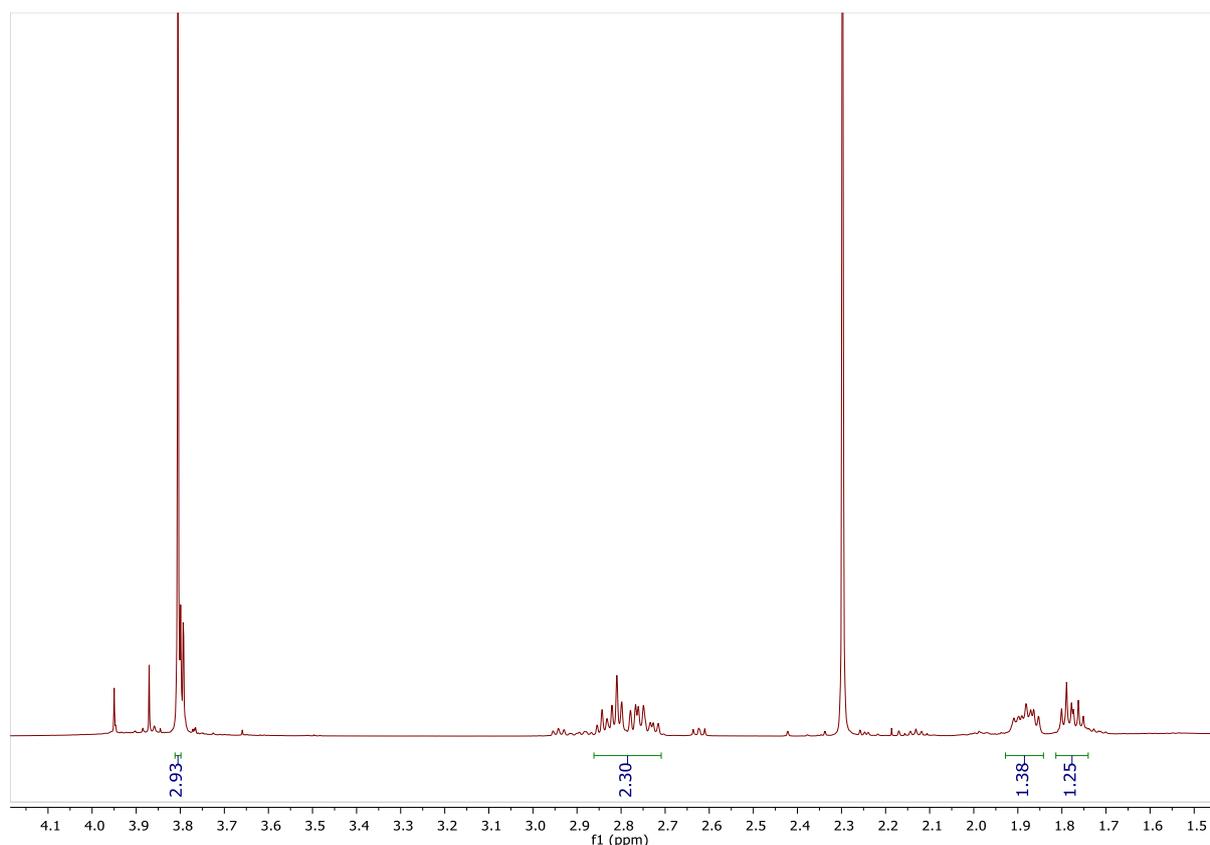


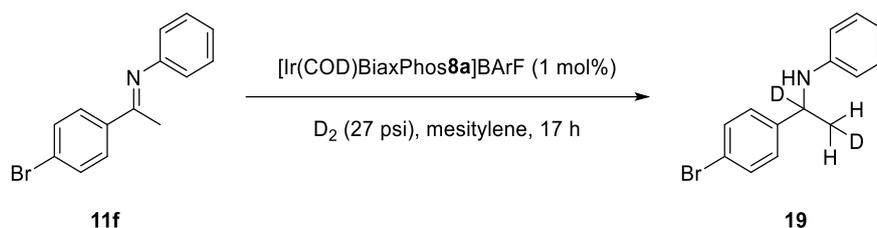
6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2,2-*d*₃-1-amine (18)

In the glove box, **11a** (1 equiv., 20 mg, 0.08 mmol) and [Ir(COD)BiaxPhos**8a**]BARf (1 mol%, 1.4 mg, 0.8 μmol) are placed in a vial. Then, the vial is removed from the glove box and then anhydrous mesitylene (0.65 mL) is added. The reaction mixture is put into the autoclave and the system is purged with deuterium at 25 psi 3 times. The deuterium pressure is adjusted to 25 psi and the reaction is stirred at room temperature for 17 h. After careful deuterium release, the solution is concentrated to afford the pure 6-methoxy-*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2,2-*d*₃-1-amine **18** (20.0 mg, 0.08 mmol, **100%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H), 6.77 – 6.63 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H).

Chiral HPLC: ee: 0%. Daicel Chiracel ODH, *n*-Hex:*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (tr₁: 27.8 min; tr₂: 40.1 min).

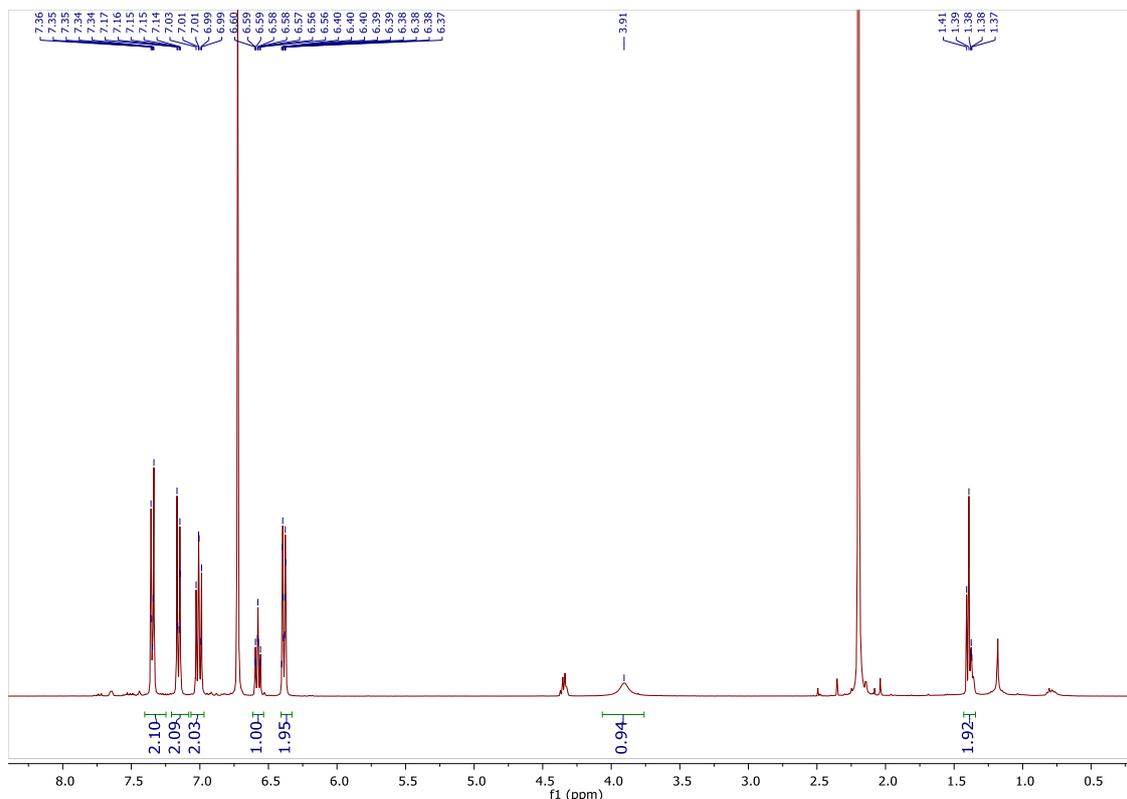


***N*-(1-(4-bromophenyl)ethyl-1,2-*d*₂)aniline (19)**

In the glove box, **11f** (1 equiv., 20 mg, 0.07 mmol) and [Ir(COD)BiaxPhos**8a**]BARF (1 mol%, 1.3 mg, 0.7 μmol) are placed in a vial. Then, the vial is removed from the glove box and then anhydrous mesitylene (0.5 mL) is added. The reaction mixture is put into the autoclave and the system is purged with deuterium at 27 psi 3 times. The deuterium pressure is adjusted to 27 psi and the reaction is stirred at room temperature for 17 h. After careful deuterium release, the solution is filtrated over a celite plug (eluting with DCM) and concentrated to afford the pure *N*-(1-(4-bromophenyl)ethyl-1,2-*d*₂)aniline **18** (20.2 mg, 0.07 mmol, **100%** yield).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.67 (tq, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.57 – 6.44 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.09, 131.87, 129.28, 127.76, 120.61, 117.66, 117.65, 53.18, 25.19, 25.05.

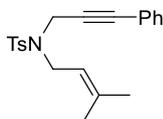


5. Gold asymmetric cycloisomerization of 1,6-enynes

5.1. Preparation of 1,6-enynes (20)

The 1,6-enynes were prepared according to the following literature procedure.^[500]

4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (20a)

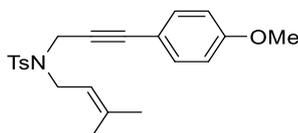


The 4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **20a** was obtained as a brown solid (855 mg, 2.56 mmol, **66%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 5H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Data are consistent with literature values.^[462]

N-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (20b)

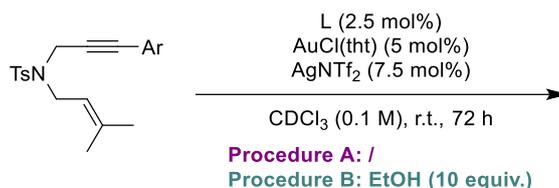


The *N*-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide **20b** was obtained as a brown solid (1007 mg, 2.77 mmol, **71%** yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 – 7.62 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 6.85 – 6.69 (m, 2H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).

Data are consistent with literature values.^[462]

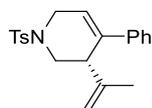
5.2. Asymmetric cyclization of 1,6-enynes (21 & 22)



The configuration of all products was assigned compared to the thesis of Yue Tang.^[466]

General procedure A, Cycloisomerization: In an oven-dried tube, the chloro(tetrahydrothiophene)gold (5 mol%), the BiaxPhos ligand (2.5 mol%) and the silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (7.5 mol%) are dissolved in freshly distilled CDCl₃ (0.1 M). The

solution was stirred for 10 minutes and then transferred with a PTFE filter to the 4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (1 equiv.). The tube was closed and the reaction was stirred at room temperature for 72 h. The mixture was then filtered on a silica pad and washed with DCM and diethyl ether. After concentration, the residue was purified by chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc 3:1) to afford the (*S*)-4-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine **21a** as a white solid.

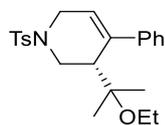


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 5H), 6.12 – 5.97 (m, 1H), 4.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.51 (dt, *J* = 17.0, 2.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), .75 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel IA, *n*-Hex:*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (*tr*₁(*R*): 17.8 min; *tr*₂(*S*): 23.0 min).

Data are consistent with literature values.^[466]

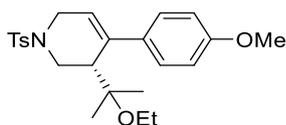
General procedure B, Alcoxycylation: In an oven-dried tube, the chloro(tetrahydrothiophene)gold (5 mol%), the BiaxPhos ligand (2.5 mol%) and the silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (7.5 mol%) are dissolved in freshly distilled CDCl₃ (0.1 M). The solution was stirred for 10 minutes and then transferred with a PTFE filter to a mixture of EtOH (10 equiv., 25 mg, 0.07 mmol) and 4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (1 equiv.). The tube was closed and the reaction was stirred at room temperature for 72 h. The mixture was then filtered on a silica pad and washed with DCM and diethyl ether. After concentration, the residue was purified by chromatography on silica gel (*c*-Hex:EtOAc 3:1) to afford the (*S*)-3-(2-ethoxypropan-2-yl)-4-phenyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine **22a** as a white solid.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 5.75 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.19 (m, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel IA, *n*-Hex:*i*-PrOH 85:15, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (*tr*₁(*R*): 11.3 min; *tr*₂(*S*): 12.8 min).

Data are consistent with literature values.^[466]

(S)-3-(2-ethoxypropan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (22b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 5.69 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 16.7, 3.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 – 3.18 (m, 3H), 2.92 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H).

Chiral HPLC: Daicel Chiracel IA, *n*-Hex:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min. Injection of 1 μL of 5 mg/mL solution in *n*-Hex:*i*-PrOH 80:20 (*tr*₁(*R*): 21.1 min; *tr*₂(*S*): 29.8 min).

Data are consistent with literature values.^[466]

Références bibliographiques

- [1] L. Pasteur, *Anal Chim Phys* **1848**, *24*, 442–459.
- [2] L. Pasteur, *C R Acad Sci Paris* **1848**, *26*, 535–538.
- [3] L. Kelvin, *Baltim. Lect. C J Clay Sons Lond.* **1904**, *4*, 619.
- [4] R. Cahn, *J. Chem. Educ.* **1964**, *41*, 116.
- [5] R. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447.
- [6] K. Mislow, in *Top. Stereochem.* (Ed.: S.E. Denmark), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**, pp. 1–82.
- [7] N. Vargesson, *Birth Defects Res. Part C Embryo Today Rev.* **2015**, *105*, 140–156.
- [8] D. Rossi, M. Tarantino, G. Rossino, M. Rui, M. Juza, S. Collina, *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1253–1269.
- [9] I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753–768.
- [10] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208–5217.
- [11] K. Tani, T. Taketomi, *J Chem Soc Chem Commun* **1982**, 600–601.
- [12] S. Akutagawa, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 271–274.
- [13] Aratani Tadatoshi, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- [14] G. Beck, *Synlett* **2002**, *2002*, 0837–0850.
- [15] K. Kinbara, K. Saigo, in *Top. Stereochem.* (Ed.: S.E. Denmark), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2003**, pp. 207–265.
- [16] E. R. Francotte, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 379–397.
- [17] B. Testa, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 727–727.
- [18] B. Thome, C. F. Ivory, *J. Chromatogr. A* **2002**, *953*, 263–277.
- [19] D. R. Yazbeck, C. A. Martinez, S. Hu, J. Tao, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2757–2763.
- [20] A. Zaks, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 130–136.
- [21] R. N. Patel, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 587–604.
- [22] M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11–15.
- [23] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
- [24] H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659–676.
- [25] K. Nakano, M. Kitamura, in *Sep. Enantiomers* (Ed.: M. Todd), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2014**, pp. 161–216.
- [26] V. Bhat, E. R. Welin, X. Guo, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4528–4561.
- [27] J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Synthesis* **2016**, *48*, 2981–2996.
- [28] H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [29] Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753–11795.
- [30] M. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3161–3174.
- [31] R. N. Patel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 527–546.
- [32] A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114–120.
- [33] E. Schoffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769–3826.
- [34] Y.-P. Xue, C.-H. Cao, Y.-G. Zheng, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1516–1561.
- [35] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1899–1930.
- [36] V. Zadsirjan, M. M. Heravi, *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 3–20.
- [37] G. Diaz-Muñoz, I. L. Miranda, S. K. Sartori, D. C. de Rezende, M. A. N. Diaz, *Chirality* **2019**, *31*, 776–812.
- [38] A. Cruz, I. I. Padilla-Martínez, M. E. Bautista-Ramirez, *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 38–83.
- [39] R. Noyori, in *Asymmetric Catal. Org. Synth.*, Wiley, New-York, **1994**.
- [40] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [41] A. Amgoune, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2010**, *47*, 859–871.
- [42] M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 127–148.
- [43] K. Dong, Y. Li, Z. Wang, K. Ding, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 155–160.

- [44] K. Dong, Y. Li, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14191–14195.
- [45] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744–3763.
- [46] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
- [47] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
- [48] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486–2528.
- [49] W. Fu, W. Tang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4814–4858.
- [50] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277.
- [51] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890.
- [52] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [53] K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, A. Spannenberg, M. Michalik, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, M. Beller, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2621–2631.
- [54] D. Janssen-Müller, C. Schlepfforst, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4845–4854.
- [55] D. Enders, H. Gielen, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1483–1488.
- [56] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2805–2807.
- [57] C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299–304.
- [58] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1519–1530.
- [59] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2770.
- [60] P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895–904.
- [61] I. W. Davies, L. Gerena, L. Castonguay, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Chem. Commun.* **1996**, 1753–1754.
- [62] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563.
- [63] D. Cartigny, K. Püntener, T. Ayad, M. Scalone, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3788–3791.
- [64] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.
- [65] R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005–6008.
- [66] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070.
- [67] I. C. Lennon, C. J. Pilkington, *Synthesis* **2003**, *11*, 1639–1642.
- [68] J.-P. Genet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824–2880.
- [69] R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313.
- [70] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [71] H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17–31.
- [72] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3–16.
- [73] H.-U. Blaser, H.-P. Buser, R. Häusel, H.-P. Jalett, F. Spindler, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34–38.
- [74] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [75] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568.
- [76] G. Dawson, C. Frost, J. M. J. Williams, S. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149–3150.
- [77] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772.
- [78] Hisao. Nishiyama, Hisao. Sakaguchi, Takashi. Nakamura, Mihoko. Horihata, Manabu. Kondo, Kenji. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
- [79] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [80] Q.-H. Deng, R. L. Melen, L. H. Gade, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3162–3173.
- [81] H. Nishiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1133–1141.

- [82] B. K. Langlotz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670–4674.
- [83] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [84] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348.
- [85] T. Katsuki, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437–444.
- [86] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [87] E. C. Constable, G. Zhang, C. E. Housecroft, M. Neuburger, J. A. Zampese, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2000–2011.
- [88] E. C. Constable, G. Zhang, C. E. Housecroft, M. Neuburger, S. Schaffner, *Dalton Trans.* **2009**, 8165–8167.
- [89] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [90] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. Lond.* **1968**, 1445–1446.
- [91] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, *10*, 481.
- [92] K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265–8266.
- [93] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519.
- [94] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262–6267.
- [95] H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, U. J. Korp, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1137–1149.
- [96] G. Zhu, P. Cao, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1799–1800.
- [97] C. Kölmel, C. Ochsenfeld, R. Ahlrichs, *Theor. Chim. Acta* **1992**, *82*, 271–284.
- [98] R. D. Baechler, Kurt. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3090–3093.
- [99] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942–942.
- [100] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [101] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [102] T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635–1636.
- [103] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988–2989.
- [104] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934–11935.
- [105] G. Hoge, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10219–10227.
- [106] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. A. Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966–5967.
- [107] W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612–1614.
- [108] Yoshihiko. Ito, Masaya. Sawamura, Tamio. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [109] C. Chen, H. Wang, Z. Zhang, S. Jin, S. Wen, J. Ji, L. W. Chung, X.-Q. Dong, X. Zhang, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6669–6673.
- [110] P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207–6208.
- [111] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [112] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [113] R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–56.
- [114] R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897–929.
- [115] R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370–389.
- [116] T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264–267.

- [117] S. Jeulin, S. D. de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320–325.
- [118] S. D. de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1931–1941.
- [119] Z. Zhang, H. Qian, J. Longmire, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6223–6226.
- [120] J.-H. Xie, L.-X. Wang, Y. Fu, S.-F. Zhu, B.-M. Fan, H.-F. Duan, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404–4405.
- [121] M. T. Reetz, E. W. Beuttenmüller, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211–3214.
- [122] M. T. Reetz, S. Sostmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105–109.
- [123] M. Gicquel, Y. Zhang, P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5470–5473.
- [124] P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 11989–11993.
- [125] C. S. Demmer, A. Voituriez, A. Marinetti, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 860–879.
- [126] K. Dhbaibi, L. Favereau, J. Crassous, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8846–8953.
- [127] A. Vanitcha, C. Damelin-court, G. Gontard, N. Vanthuynne, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6785–6788.
- [128] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
- [129] J. Rittle, M. T. Green, *Science* **2010**, *330*, 933–937.
- [130] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.
- [131] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855.
- [132] P. L. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6491–6493.
- [133] N. F. Goldshleger, V. V. Eskova, A. E. Shilov, *Russ J PhysChem* **1972**, *46*, 785–786.
- [134] D. H. Ess, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Organometallics* **2010**, *29*, 6459–6472.
- [135] J. Oxgaard, W. J. Tenn, R. J. Nielsen, R. A. Periana, W. A. Goddard, *Organometallics* **2007**, *26*, 1565–1567.
- [136] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820–5831.
- [137] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- [138] M. Brookhart, M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395–408.
- [139] J. C. Gaunt, B. L. Shaw, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 511–516.
- [140] A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.
- [141] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529–531.
- [142] J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
- [143] J. J. Topczewski, M. S. Sanford, *Chem. Sci.* **2014**, *6*, 70–76.
- [144] B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886.
- [145] B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460–461.
- [146] B. N. Laforteza, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11143–11146.
- [147] X.-F. Cheng, Y. Li, Y.-M. Su, F. Yin, J.-Y. Wang, J. Sheng, H. U. Vora, X.-S. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236–1239.
- [148] L. Chu, X.-C. Wang, C. E. Moore, A. L. Rheingold, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16344–16347.
- [149] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 614–620.
- [150] R. Kuhn, in *Stereochemie*, Freudenberg, K., Ed., Franz Deuticke: Leipzig, **1933**, pp. 803–824.
- [151] M. Ōki, in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **1983**, pp. 1–81.
- [152] A. Mazzanti, L. Lunazzi, M. Minzoni, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5474–5481.
- [153] R. Ruzziconi, S. Spizzichino, A. Mazzanti, L. Lunazzi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4463–4471.

- [154] R. Ruzziconi, S. Spizzichino, L. Lunazzi, A. Mazzanti, M. Schlosser, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 2645–2652.
- [155] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [156] T. Leermann, P.-E. Broutin, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4095–4102.
- [157] P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157.
- [158] P. Massé, S. Choppin, L. Chiummiento, G. Hanquet, F. Colobert, *Synlett* **2020**, *31*, 559–564.
- [159] J. R. Jones, M. D. Lebar, U. K. Jinwal, J. F. Abisambra, J. Koren, L. Blair, J. C. O’Leary, Z. Davey, J. Trotter, A. G. Johnson, E. Weeber, C. B. Eckman, B. J. Baker, C. A. Dickey, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 38–44.
- [160] A. Bochicchio, L. Schiavo, L. Chiummiento, P. Lupattelli, M. Funicello, G. Hanquet, S. Choppin, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8859–8869.
- [161] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5238–5245.
- [162] D. Meidlinger, L. Marx, C. Bordeianu, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9160–9164.
- [163] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401.
- [164] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207.
- [165] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [166] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.
- [167] Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534–547.
- [168] B. Zilate, A. Castrogiovanni, C. Sparr, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981–2988.
- [169] S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3522–3526.
- [170] S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943–1947.
- [171] S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249–3254.
- [172] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1964.
- [173] K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, *2000*, 938–949.
- [174] P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281–3284.
- [175] F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- [176] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459–4473.
- [177] A. M. Warshawsky, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090–8099.
- [178] R. W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2423–2426.
- [179] J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884.
- [180] T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 807–810.
- [181] Q.-X. Guo, Z.-J. Wu, Z.-B. Luo, Q.-Z. Liu, J.-L. Ye, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927–13938.
- [182] H.-H. Zhang, C.-S. Wang, C. Li, G.-J. Mei, Y. Li, F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 116–121.
- [183] K. Yamaguchi, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165–2169.
- [184] C. G. Newton, E. Braconi, J. Kuziola, M. D. Wodrich, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11040–11044.

- [185] Q.-H. Nguyen, S.-M. Guo, T. Royal, O. Baudoin, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2161–2167.
- [186] Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429–2434.
- [187] Y.-S. Jang, Ł. Woźniak, J. Pedroni, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12901–12905.
- [188] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153–8156.
- [189] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [190] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- [191] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665.
- [192] D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1–16.
- [193] K. Tanaka, *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 508–518.
- [194] M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 265–286.
- [195] G. Nishida, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3951–3954.
- [196] T. Shibata, T. Fujimoto, K. Yokota, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382–8383.
- [197] T. Shibata, K. Tsuchikama, M. Otsuka, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 614–619.
- [198] T. Shibata, K. Tsuchikama, *Chem. Commun.* **2005**, 6017–6019.
- [199] A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458–5461.
- [200] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18–20.
- [201] P. Ramírez-López, A. Ros, A. Romero-Arenas, J. Iglesias-Sigüenza, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12053–12056.
- [202] V. Bhat, S. Wang, B. M. Stoltz, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16829–16832.
- [203] F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2647–2651.
- [204] Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- [205] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- [206] Y.-N. Ma, H.-Y. Zhang, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2034–2037.
- [207] S.-X. Li, Y.-N. Ma, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1842–1845.
- [208] Q.-J. Yao, S. Zhang, B.-B. Zhan, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6617–6621.
- [209] J. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13244–13247.
- [210] J. Zheng, W.-J. Cui, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5242–5245.
- [211] Q. Wang, Z.-J. Cai, C.-X. Liu, Q. Gu, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9504–9510.
- [212] K. Tanaka, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2243–2246.
- [213] S. Ogaki, Y. Shibata, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926–1929.
- [214] G. D. Bisag, D. Pecorari, A. Mazzanti, L. Bernardi, M. Fochi, G. Bencivenni, G. Bertuzzi, V. Corti, *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 15694–15701.
- [215] A. J. Fugard, A. S. K. Lahdenperä, J. S. J. Tan, A. Mekareeya, R. S. Paton, M. D. Smith, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 2821–2824.
- [216] Y.-L. Hu, Z. Wang, H. Yang, J. Chen, Z.-B. Wu, Y. Lei, L. Zhou, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6777–6784.
- [217] D. Lotter, M. Neuburger, M. Rickhaus, D. Häussinger, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2920–2923.
- [218] D. Lotter, A. Castrogiovanni, M. Neuburger, C. Sparr, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 656–660.
- [219] X. Bao, J. Rodriguez, D. Bonne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12623–12634.
- [220] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6205–6212.
- [221] Q. Dherbassy, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [222] D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854–4860.

- [223] Kurt. Mislow, Todd. Simmons, J. T. Melillo, A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1452–1453.
- [224] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95.
- [225] K. K. Andersen, William. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.
- [226] C. Mioskowski, G. Solladie, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227–236.
- [227] G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914.
- [228] D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011–8019.
- [229] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991–5999.
- [230] S. C. Benson, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5885–5888.
- [231] W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825–2828.
- [232] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977–5985.
- [233] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [234] E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W. M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzet, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4099–4106.
- [235] M. M. Coulter, P. K. Dornan, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6932–6933.
- [236] J. Rae, J. Frey, S. Jerhaoui, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2805–2809.
- [237] S. Jerhaoui, F. Chahdoura, C. Rose, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 17397–17406.
- [238] S. Jerhaoui, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 15594–15600.
- [239] N. Khiar, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123–126.
- [240] J. V. Allen, J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1895–1898.
- [241] R. Tokunoh, M. Sodeoka, K. Aoe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8035–8038.
- [242] K. Hiroi, I. Izawa, T. Takizawa, K. Kawai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2155–2162.
- [243] K. Hiroi, Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499–6502.
- [244] S. Nakamura, T. Fukuzumi, T. Toru, *Chirality* **2004**, *16*, 10–12.
- [245] H.-G. Cheng, B. Feng, L.-Y. Chen, W. Guo, X.-Y. Yu, L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2873–2875.
- [246] R. Mariz, X. Luan, M. Gatti, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172–2173.
- [247] J. J. Bürgi, R. Mariz, M. Gatti, E. Drinkel, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, R. Dorta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768–2771.
- [248] J. Chen, J. Chen, F. Lang, X. Zhang, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552–4553.
- [249] G. Chen, J. Gui, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681–7685.
- [250] T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182–3185.
- [251] K. J. Fraunhoffer, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274–7276.
- [252] S. E. Ammann, W. Liu, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9571–9575.
- [253] S. Jerhaoui, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2532–2542.
- [254] H.-J. Cristau, J. Pascal, F. Plenat, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5463–5466.
- [255] U. Lennert, P. B. Arockiam, V. Streitferdt, D. J. Scott, C. Rödl, R. M. Gschwind, R. Wolf, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1101–1106.
- [256] Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887–9888.

- [257] L. Kurz, G. Lee, D. Morgans, M. J. Waldyke, T. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6321–6324.
- [258] Y. Uozumi, A. Tanahashi, S. Y. Lee, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945–1948.
- [259] F. M. J. Tappe, V. T. Trepohl, M. Oestreich, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3037–3062.
- [260] A. L. Schwan, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 218–224.
- [261] H. Rao, Y. Jin, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 3636–3646.
- [262] S. Gladiali, R. Taras, R. M. Ceder, M. Rocamora, G. Muller, X. Solans, M. Font-Bardia, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1477–1485.
- [263] H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629–635.
- [264] D. Héroult, D. H. Nguyen, D. Nuel, G. Buono, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2508–2528.
- [265] Y. Hirusawa, M. Oku, K. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1957**, *30*, 667–670.
- [266] T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385–1389.
- [267] F. Y. Kwong, K. S. Chan, *Chem. Commun.* **2000**, 1069–1070.
- [268] F. Y. Kwong, C. W. Lai, Y. Tian, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10285–10289.
- [269] F. Y. Kwong, C. W. Lai, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3537–3539.
- [270] O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 69–76.
- [271] O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, P. Machnitzki, M. Tepper, O. Stelzer, *Catal. Today* **1998**, *42*, 413–420.
- [272] D. J. Brauer, M. Hingst, K. W. Kottsieper, C. Liek, T. Nickel, M. Tepper, O. Stelzer, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 14–26.
- [273] L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert, F. R. Leroux, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 11008–11016.
- [274] J. R. Moncarz, N. F. Laritcheva, D. S. Glueck, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356–13357.
- [275] N. F. Blank, J. R. Moncarz, T. J. Bruncker, C. Scriban, B. J. Anderson, O. Amir, D. S. Glueck, L. N. Zakharov, J. A. Golen, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6847–6858.
- [276] Z. Xu, M. F. Cain, A. V. Rupert, D. S. Glueck, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1459–1468.
- [277] T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, M. Matsuo, T. Hikosaka, M. Yanagawa, *Heteroat. Chem.* **1992**, *3*, 563–575.
- [278] T. Oshiki, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3975–3977.
- [279] B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. S. Yun, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 201–204.
- [280] S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748–753.
- [281] S. E. Martín, M. Bonaterra, R. A. Rossi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 223–227.
- [282] M. Bonaterra, R. A. Rossi, S. E. Martín, *Organometallics* **2009**, *28*, 933–936.
- [283] H.-J. Cristau, A. Chêne, H. Christol, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *185*, 283–295.
- [284] D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180–7181.
- [285] D. J. Ager, S. A. Laneman, *Chem. Commun.* **1997**, 2359–2360.
- [286] D. J. Ager, A. Eisenstadt, S. A. Laneman, *Method for Preparation of Tertiary Phosphines via Nickel-Catalyzed Cross Coupling*, **1999**, US5902904A.
- [287] K.-H. Derwenskus, A. Meudt, A. Waechter, *Perfluoro-N-Alkylsulfonic Acid Derivatives*, **1999**, WO9936397A1.
- [288] D. V. Allen, D. Venkataraman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4590–4593.
- [289] D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315–2318.
- [290] K. Tani, D. C. Behenna, R. M. McFadden, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2529–2531.
- [291] F. Langer, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4591–4594.

- [292] F. Langer, K. Püntener, R. Stürmer, P. Knochel, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 715–738.
- [293] T. Miyaji, Z. Xi, M. Ogasawara, K. Nakajima, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8737–8740.
- [294] D. G. Blackmond, A. Lightfoot, A. Pfaltz, T. Rosner, P. Schnider, N. Zimmermann, *Chirality* **2000**, *12*, 442–449.
- [295] L. Liu, H.-C. Wu, J.-Q. Yu, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 10828–10831.
- [296] J. Li, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9206–9207.
- [297] M. B. Tollefson, J. J. Li, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9052–9061.
- [298] J. Bayardon, Y. Rousselin, S. Jugé, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2930–2933.
- [299] M. Peer, J. C. de Jong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7547–7583.
- [300] É. Bélanger, M.-F. Pouliot, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2201–2204.
- [301] K. R. Seipel, Z. H. Platt, M. Nguyen, A. W. Holland, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4291–4294.
- [302] G. C. Lloyd-Jones, N. P. Taylor, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 5423–5428.
- [303] K. Katagiri, H. Danjo, K. Yamaguchi, T. Imamoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4701–4707.
- [304] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934–11935.
- [305] G. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, M. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4605–4608.
- [306] J. Jacobus, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5228–5234.
- [307] N. Furukawa, S. Ogawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6341–6348.
- [308] J. Gorecka-Kobylnska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222–229.
- [309] O. Riant, G. Argouarch, D. Guillaneux, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511–3514.
- [310] P. B. Hitchcock, G. J. Rowlands, R. Parmar, *Chem. Commun.* **2005**, 4219.
- [311] F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- [312] E. Bisz, M. Szostak, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 85–95.
- [313] L. Shi, Y. Chu, P. Knochel, H. Mayr, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2602–2605.
- [314] D. T. Craft, S. M. Arcella, S. M. McDowell, B. N. Storhoff, A. E. Gay, M. A. Deibel, P. J. Ogren, P. E. Fanwick, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1365–1371.
- [315] Y. Sato, S. Kawaguchi, A. Ogawa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10385–10388.
- [316] P. Sabatier, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 1984–2001.
- [317] “The Sabatier System: Producing Water on the Space Station,” can be found under http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/news/sabatier.html, **2015**.
- [318] M. Calvin, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1181–1191.
- [319] M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230–2234.
- [320] J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753–754.
- [321] J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun. Lond.* **1965**, 131–132.
- [322] J. Halpern, C. S. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 629–630.
- [323] J. Halpern, *Inorganica Chim. Acta* **1981**, *50*, 11–19.
- [324] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1966**, 1711–1732.
- [325] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. Lond.* **1968**, 1445–1446.
- [326] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- [327] M. R. Friedfeld, H. Zhong, R. T. Ruck, M. Shevlin, P. J. Chirik, *Science* **2018**, *360*, 888–893.
- [328] M. Gao, J. Meng, H. Lv, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1885–1887.
- [329] M. Wang, L. Zhang, X. Huo, Z. Zhang, Q. Yuan, P. Li, J. Chen, Y. Zou, Z. Wu, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20814–20819.
- [330] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–407.
- [331] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754.

- [332] J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8055–8057.
- [333] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 321–322.
- [334] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 613–615.
- [335] I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183–7194.
- [336] I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118–136.
- [337] K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79–101.
- [338] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070.
- [339] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657.
- [340] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760.
- [341] S. Ponra, B. Boudet, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Synthesis* **2021**, *53*, 193–214.
- [342] M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375–9376.
- [343] G. J. Roff, R. C. Lloyd, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098–4099.
- [344] C. Benhaim, L. Bouchard, G. Pelletier, J. Sellstedt, L. Kristofova, S. Daigneault, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008–2011.
- [345] C. Molinaro, J. P. Scott, M. Shevlin, C. Wise, A. Ménard, A. Gibb, E. M. Junker, D. Lieberman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 999–1006.
- [346] Q. Wang, W. Huang, H. Yuan, Q. Cai, L. Chen, H. Lv, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16120–16123.
- [347] J. Meng, M. Gao, H. Lv, X. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1842–1845.
- [348] R. A. A. Abdine, G. Hedouin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 215–247.
- [349] N. Fleury-Brégeot, V. de la Fuente, S. Castillón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371.
- [350] A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 6–7.
- [351] R. H. Crabtree, H. Felkin, T. Fillebeen-Khan, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 183–195.
- [352] F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 558–559.
- [353] F. Spindler, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 68–70.
- [354] D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425–3428.
- [355] Y. Chi, Y.-G. Zhou, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120–4122.
- [356] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–337.
- [357] Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400–9401.
- [358] Y. N. C. Chan, D. Meyer, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 869–871.
- [359] R. Dorta, D. Broggini, R. Stoop, H. Rügger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 267–278.
- [360] T. Yamagata, H. Tadaoka, M. Nagata, T. Hirao, Y. Kataoka, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, K. Mashima, *Organometallics* **2006**, *25*, 2505–2513.
- [361] A. Dervisi, C. Carcedo, L. Ooi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175–183.
- [362] T. Imamoto, N. Iwadate, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289–2292.
- [363] W. Li, G. Hou, M. Chang, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3123–3127.
- [364] G. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P. D. O’Shea, C. Chen, I. W. Davies, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882–9883.
- [365] J. Mazuela, T. Antonsson, L. Knerr, S. P. Marsden, R. H. Munday, M. J. Johansson, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 578–584.
- [366] D. Kong, M. Li, G. Zi, G. Hou, Y. He, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6640–6648.
- [367] T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1994**, *42*, 1951–1953.
- [368] T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Synlett* **1995**, *1995*, 748–750.
- [369] M. T. Reetz, E. W. Beuttenmüller, R. Goddard, M. Pastó, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4977–4980.

- [370] D. Liu, W. Li, X. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2181–2184.
- [371] G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2415–2418.
- [372] W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536–10537.
- [373] X.-B. Wang, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5640–5642.
- [374] D.-Y. Zhang, D.-S. Wang, M.-C. Wang, C.-B. Yu, K. Gao, Y.-G. Zhou, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2796–2802.
- [375] D.-Y. Zhang, C.-B. Yu, M.-C. Wang, K. Gao, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2556–2559.
- [376] L. Qiu, F. Y. Kwong, J. Wu, W. H. Lam, S. Chan, W.-Y. Yu, Y.-M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955–5965.
- [377] F.-R. Gou, W. Li, X. Zhang, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2441–2444.
- [378] C. Deport, M. Buchotte, K. Abecassis, H. Tadaoka, T. Ayad, T. Ohshima, J.-P. Genet, K. Mashima, V. Ratovelomanana-Vidal, *Synlett* **2007**, *2007*, 2743–2747.
- [379] W.-J. Tang, J. Tan, L.-J. Xu, K.-H. Lam, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1055–1062.
- [380] X.-B. Wang, W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4922–4924.
- [381] T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2661–2664.
- [382] T. Morimoto, N. Suzuki, K. Achiwa, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 183–187.
- [383] F. Berhal, Z. Wu, Z. Zhang, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3308–3311.
- [384] H. Nie, Y. Zhu, X. Hu, Z. Wei, L. Yao, G. Zhou, P. Wang, R. Jiang, S. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8641–8645.
- [385] M. Ružič, A. Pečavar, D. Prudič, D. Kralj, C. Scriban, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1293–1300.
- [386] E. R. Welin, A. Ngamnithiporn, M. Klatte, G. Lapointe, G. M. Pototschnig, M. S. J. McDermott, D. Conklin, C. D. Gilmore, P. M. Tadross, C. K. Haley, K. Negoro, E. Glibstrup, C. U. Grünanger, K. M. Allan, S. C. Virgil, D. J. Slamon, B. M. Stoltz, *Science* **2019**, *363*, 270–275.
- [387] A. N. Kim, A. Ngamnithiporn, E. R. Welin, M. T. Daiger, C. U. Grünanger, M. D. Bartberger, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3241–3248.
- [388] D. Cartigny, T. Nagano, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Ohshima, K. Mashima, V. Ratovelomanana-Vidal, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886–1891.
- [389] D. Cartigny, F. Berhal, T. Nagano, P. Phansavath, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Ohshima, K. Mashima, V. Ratovelomanana-Vidal, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4544–4556.
- [390] T. Nagano, A. Iimuro, R. Schwenk, T. Ohshima, Y. Kita, A. Togni, K. Mashima, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 11578–11592.
- [391] P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. - Eur. J.* **1997**, *3*, 887–892.
- [392] A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 4003–4009.
- [393] Y. Schramm, F. Barrios-Landeros, A. Pfaltz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2760–2766.
- [394] E. Salomó, A. Gallen, G. Sciortino, G. Ujaque, A. Grabulosa, A. Lledós, A. Riera, X. Verdager, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16967–16970.
- [395] K. H. Hopmann, A. Bayer, *Organometallics* **2011**, *30*, 2483–2497.
- [396] K. H. Hopmann, A. Bayer, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *268*, 59–82.
- [397] A. Trifonova, J. S. Diesen, C. J. Chapman, P. G. Andersson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3825–3827.
- [398] B. Tutkowski, S. Kerdphon, E. Limé, P. Helquist, P. G. Andersson, O. Wiest, P.-O. Norrby, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 615–623.
- [399] T. Jerphagnon, A. J. A. Gayet, F. Berthiol, V. Ritleng, N. Mršić, A. Meetsma, M. Pfeffer, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 12780–12790.

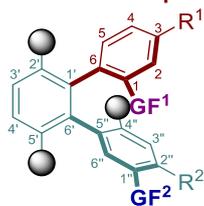
- [400] R. Dorta, D. Broggini, R. Kissner, A. Togni, *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 4546–4555.
- [401] G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444–445.
- [402] G. C. Bond, *Gold Bull.* **1972**, *5*, 11–13.
- [403] R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 1983–1987.
- [404] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295.
- [405] G. J. Hutchings, *Gold Bull.* **1996**, *29*, 123–130.
- [406] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
- [407] P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456.
- [408] P. Pyykko, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.
- [409] A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.
- [410] M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134–3142.
- [411] M. García-Mota, N. Cabello, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Pérez-Ramírez, N. Lopez, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624–1629.
- [412] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.
- [413] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.
- [414] A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500–10501.
- [415] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9.
- [416] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863–11869.
- [417] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- [418] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- [419] A. Togni, S. D. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649–1664.
- [420] M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1727–1732.
- [421] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451–3453.
- [422] N. Debono, M. Iglesias, F. Sánchez, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2470–2476.
- [423] P. T. Bohan, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11016–11019.
- [424] M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, *24*, 1293–1300.
- [425] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
- [426] R. L. LaLonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452–2453.
- [427] D. H. Miles, M. Veguillas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3427–3431.
- [428] I. Alonso, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496–11500.
- [429] A. Z. González, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200–203.
- [430] A. Z. González, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500–5507.
- [431] H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953.
- [432] Y.-M. Wang, C. N. Kuzniewski, V. Rauniyar, C. Hoong, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972–12975.
- [433] J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322–14325.
- [434] V. Magné, Y. Sanogo, C. S. Demmer, P. Retailleau, A. Marinetti, X. Guinchard, A. Voituriez, *ACS Catal.* **2020**, 8141–8148.
- [435] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499.

- [436] S. Handa, D. J. Lippincott, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658–10662.
- [437] Z. Zhang, V. Smal, P. Retailleau, A. Voituriez, G. Frison, A. Marinetti, X. Guinchard, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3797–3805.
- [438] V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315.
- [439] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
- [440] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902–912.
- [441] C.-M. Chao, E. Genin, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538–545.
- [442] C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 1319–1323.
- [443] N. Delpont, I. Escofet, P. Pérez-Galán, D. Spiegl, M. Raducan, C. Bour, R. Sinisi, A. M. Echavarren, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 3007–3012.
- [444] G. Zuccarello, J. G. Mayans, I. Escofet, D. Scharnagel, M. S. Kirillova, A. H. Pérez-Jimeno, P. Calleja, J. R. Boothe, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11858–11863.
- [445] A. Pradal, C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4371–4377.
- [446] V. Göker, S. R. Kohl, F. Rominger, G. Meyer-Eppler, L. Volbach, G. Schnakenburg, A. Lützen, A. S. K. Hashmi, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 45–52.
- [447] D. Banerjee, A. K. Buzas, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics* **2012**, *31*, 8348–8354.
- [448] C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838–5839.
- [449] W. Wang, J. Yang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics* **2011**, *30*, 3859–3869.
- [450] C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.* **2009**, 6988–6990.
- [451] A. Pradal, C.-M. Chao, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021–1029.
- [452] H. Teller, A. Fürstner, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 7764–7767.
- [453] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342.
- [454] K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861–865.
- [455] P. Aillard, A. Voituriez, D. Dova, S. Cauteruccio, E. Licandro, A. Marinetti, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 12373–12376.
- [456] Z. Wu, K. Isaac, P. Retailleau, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 3278–3281.
- [457] P.-C. Zhang, Y. Wang, Z.-M. Zhang, J. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7049–7052.
- [458] M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.
- [459] C. Medena, F. Calogero, Q. Lemoine, C. Aubert, E. Derat, L. Fensterbank, G. Gontard, O. Khaled, N. Vanthuyne, J. Moussa, C. Ollivier, M. Petit, M. Barbazanges, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2129–2137.
- [460] S. G. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315–4318.
- [461] S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.
- [462] S. I. Lee, S. M. Kim, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Synlett* **2006**, *2006*, 2256–2260.
- [463] S. I. Lee, S. M. Kim, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Synlett* **2009**, *2009*, 1355–1356.
- [464] H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3–10.
- [465] D.-H. Zhang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 7026–7029.
- [466] T. Yue, *Catalyse Asymétrique En Présence de Complexes d'or(I)- Un Nouvel Arsenal Pour La Construction d'architectures Moléculaires*, Thèse, PSL-Paris Sciences et Lettres, **2019**.

- [467] C. Bosset, R. Coffinier, P. A. Peixoto, M. El Assal, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9860–9864.
- [468] J. Mas-Roselló, A. G. Herraiz, B. Audic, A. Laverny, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2–29.
- [469] M. Nilsson, M. Hämäläinen, M. Ivarsson, J. Gottfries, Y. Xue, S. Hansson, R. Isaksson, T. Fex, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2708–2715.
- [470] A. Iimuro, K. Higashida, Y. Kita, K. Mashima, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1929–1933.
- [471] R. Laher, C. Marin, V. Michelet, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4058–4062.
- [472] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447–454.
- [473] B. Akgun, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3909–3913.
- [474] A. Kryska, L. Skulski, *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 590–591.
- [475] A. Desaintjean, T. Haupt, L. J. Bole, N. R. Judge, E. Hevia, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1513–1518.
- [476] L. Hintermann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 22.
- [477] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7346–7349.
- [478] C. Bauduin, D. Moulin, E. B. Kaloun, C. Darcel, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293–4301.
- [479] N. A. Yakelis, R. G. Bergman, *Organometallics* **2005**, *24*, 3579–3581.
- [480] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, *1984*, 53–60.
- [481] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1992**, *1992*, 487–490.
- [482] G. Storch, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3580–3586.
- [483] J.-O. Moritz, S. Chakraborty, B. H. Müller, A. Spannenberg, P. C. J. Kamer, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14537–14544.
- [484] Y. Sawatsugawa, K. Tamura, N. Sano, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8874–8878.
- [485] Y. Schramm, F. Barrios-Landeros, A. Pfaltz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2760–2766.
- [486] A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 4003–4009.
- [487] Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345–5349.
- [488] B. Qu, L. P. Samankumara, S. Ma, K. R. Fandrick, J.-N. Desrosiers, S. Rodriguez, Z. Li, N. Haddad, Z. S. Han, K. McKellop, S. Pennino, N. Grinberg, N. C. Gonnella, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14428–14432.
- [489] A. Ikeda, M. Omote, K. Kusumoto, A. Tarui, K. Sato, A. Ando, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8886–8892.
- [490] M. Amini, M. Bagherzadeh, Z. Moradi-Shoeili, D. M. Boghaei, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12091–12095.
- [491] J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Chem. – Eur. J.* **2002**, *8*, 2955–2961.
- [492] X.-L. Yang, X.-X. Peng, F. Chen, B. Han, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2070–2073.
- [493] H.-J. Zhang, Y.-C. Xie, L. Yin, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1699.
- [494] S.-F. Zhu, J.-B. Xie, Y.-Z. Zhang, S. Li, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886–12891.
- [495] X. Liu, T. Liu, W. Meng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8686–8689.
- [496] Y. Liu, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810–6813.
- [497] D. Zhang, X. Zhou, R. Liu, M. Li, X. Li, R. Jiang, H. Nie, S. Zhang, *Catal. Commun.* **2020**, *136*, 105906.
- [498] S. Li, G. Li, W. Meng, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12956–12962.
- [499] A. Trifonova, J. S. Diesen, P. G. Andersson, *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 2318–2328.
- [500] T. Morimoto, K. Fujii, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806–3807.

Liste de ligands BiaxPhos préparés

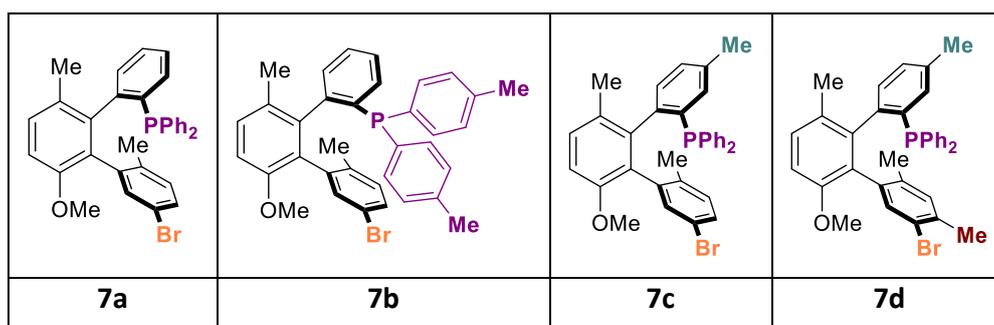
Partie haute du squelette



Partie basse du squelette

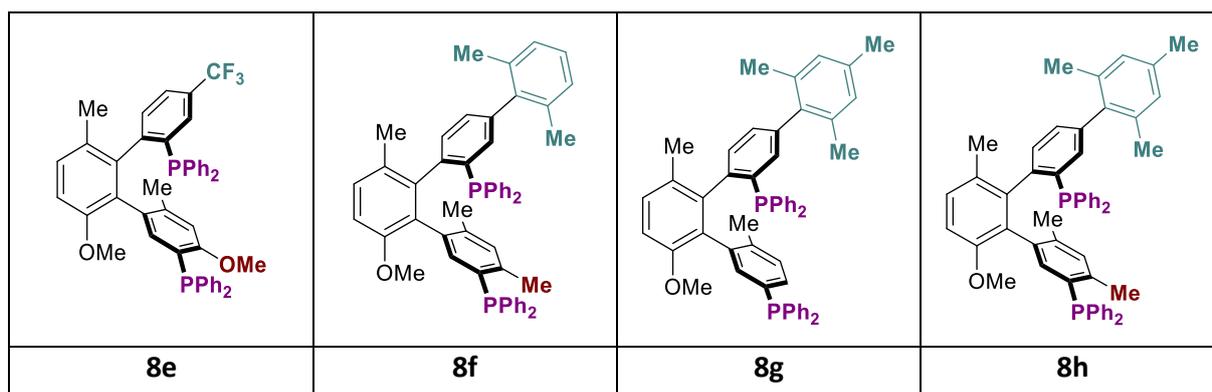
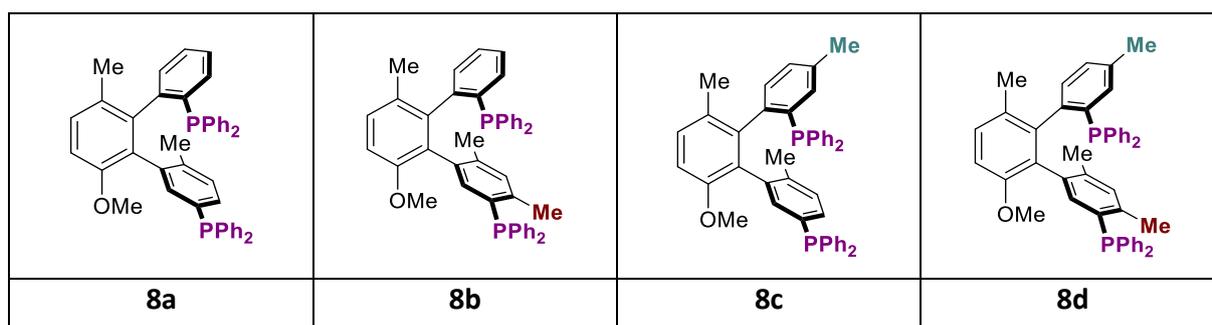
Ligands Biax

1. Monophosphines

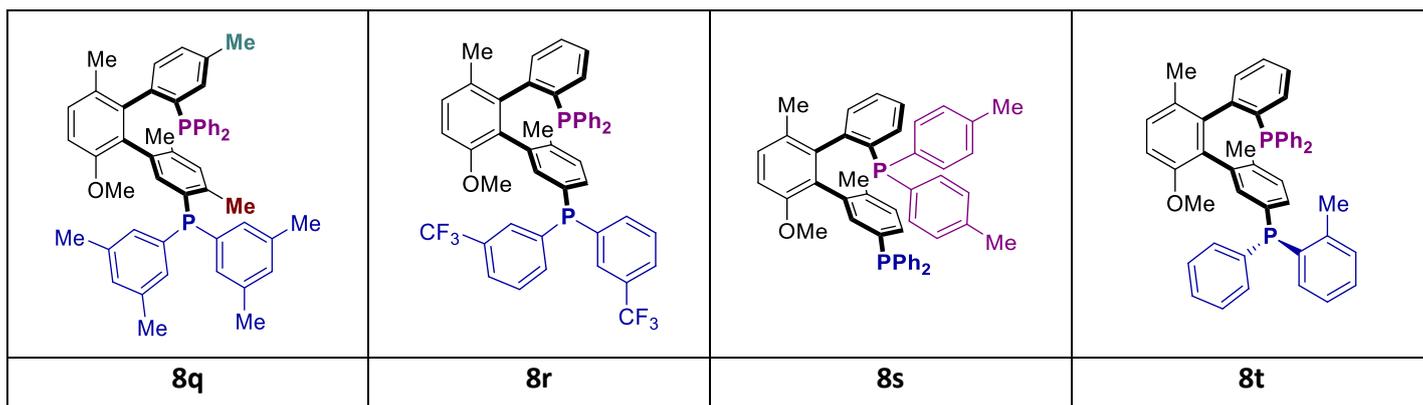
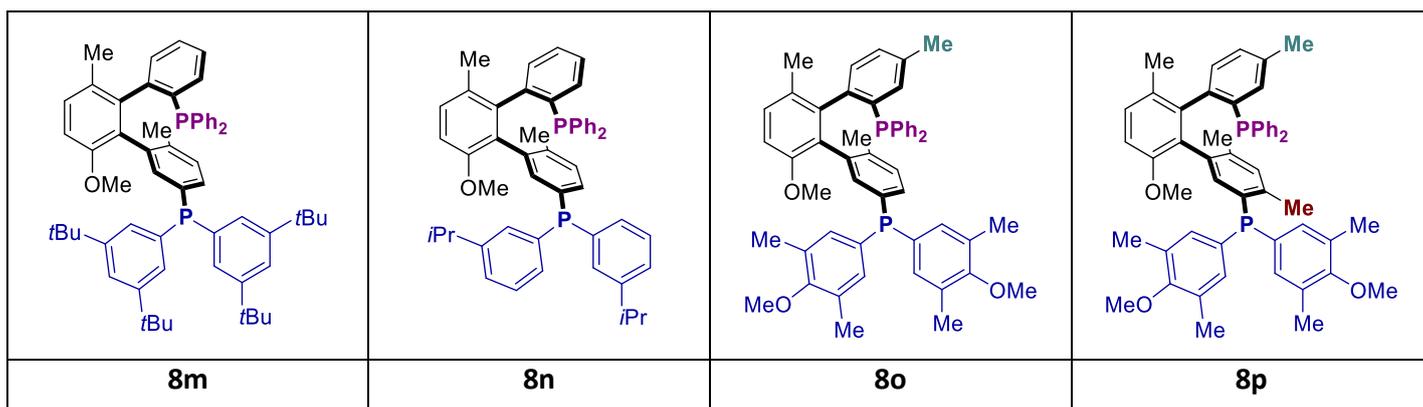
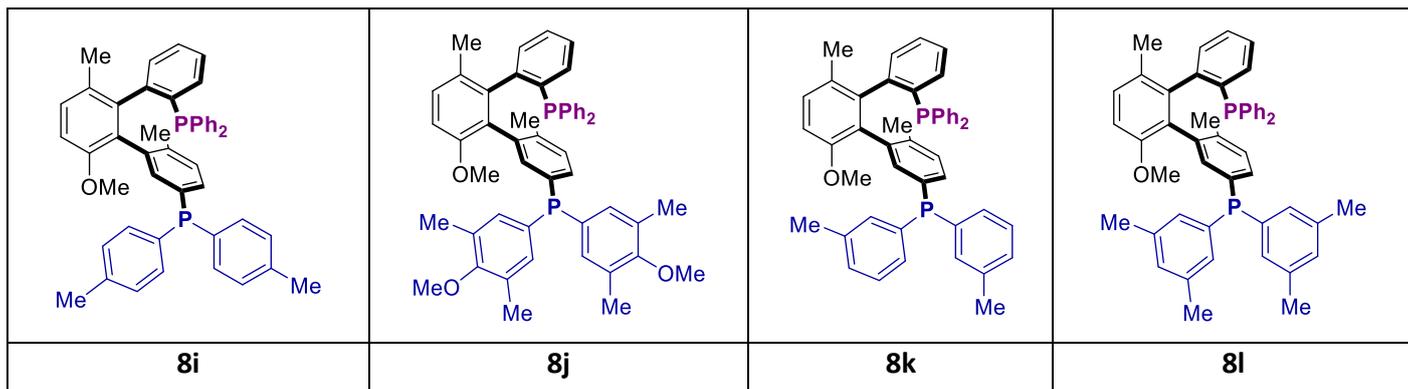


2. Ligands BiaxPhos

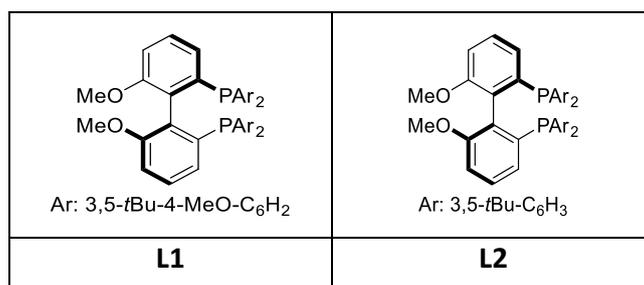
2.1. Diphosphines portant les mêmes substituents aromatiques



2.2. Phosphines portant des substituants aromatiques différents



3. Ligands BIPHEP pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6



Ligands BiaxPhos à double chiralité axiale et leurs applications en catalyse asymétrique

Résumé

Dans un contexte où la catalyse asymétrique prend de plus en plus d'importance, la recherche de nouveaux ligands chiraux reste essentielle. Notre équipe a initialement développé le premier exemple d'arylation C-H atroposélective, dirigée par un groupement sulfoxyde et permettant d'accéder à des structures *ortho*-terphényles inédites. A la suite de ces travaux, nous avons mis à profit ce squelette *ortho*-terphényle afin de développer une nouvelle famille de ligands diphosphine, BiaxPhos, possédant deux axes atropisomériques. Cette thèse présente la synthèse des ligands BiaxPhos ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique. Afin d'accéder à ces ligands, nous avons conçu une nouvelle voie de synthèse impliquant des échanges sélectifs avec des bases lithiées et permettant la formation de diphosphines hautement modulables. Par la suite, nous avons évalué le potentiel de ces ligands dans des réactions asymétriques. En premier lieu, notre ligand a montré un excellent pouvoir d'induction asymétrique pour l'hydrogénation de dérivés d'acides aminés catalysée au rhodium. De plus, afin de préparer des amines chirales, motifs très présents dans de nombreux composés pharmaceutiques ou agrochimiques, nous nous sommes intéressés à l'hydrogénation d'imines acycliques. Par catalyse avec des complexes iridium-BiaxPhos, il a été possible de générer des amines chirales dans des conditions douces et avec de très bonnes énantiosélectivités. Outre l'hydrogénation, notre ligand a également démontré son efficacité sur une réaction inédite d'alcoxycyclisation asymétrique d'ényne-1,6 catalysée à l'or, en collaboration avec le Pr Michelet. Les premières recherches sur ces ligands ont donc démontré un très fort potentiel en catalyse asymétrique et cela laisse entrevoir de nombreuses possibilités pour ce ligand dans le futur.

Mots clés: atropisométrie, ligand, *ortho*-terphényle, diphosphine, activation C-H, sulfoxyde, hydrogénation asymétrique, rhodium, acides aminés, iridium, imines, catalyse à l'or, énynes.

Abstract

While considering the growing importance of asymmetric catalysis, the design of original chiral ligands remains a vivid research field. Our team developed the first example of atroposelective C-H arylation directed by a sulfoxide moiety, allowing the formation of new *ortho*-terphenyl scaffold. Following this work, we took advantage of this original scaffold to develop a new diphosphine ligand family, BiaxPhos, containing two atropisomeric axes. This work exhibits the synthesis of these BiaxPhos ligands and their application in asymmetric catalysis. To access these ligands, a new pathway based on sulfoxide-lithium exchange has been designed to access highly modulable diphosphine molecules. Afterwards, the potential of these ligands in asymmetric reactions was evaluated. Our ligand demonstrated an excellent asymmetric induction for the hydrogenation of amino-acid derivatives catalyzed by rhodium. Moreover, to prepare chiral amines, which are abundant moieties in pharmaceutical and agrochemical industries, we were interested in the hydrogenation of acyclic imines. Iridium-BiaxPhos complexes are able to produce chiral amines under mild conditions and with good enantioselectivities. Going beyond hydrogenation, our ligand also demonstrated his efficiency for a novel asymmetric alcoxycyclization of 1,6-enynes catalyzed by gold. The first results for these ligands showed a high potential for chiral induction in asymmetric catalysis and numerous possibilities could be foreseen for this ligand in the future.

Keywords: Atropisomerism, ligand, *ortho*-terphenyl, diphosphine, C-H activation, sulfoxide, asymmetric hydrogenation, rhodium, amino acid, iridium, imines, gold catalysis, enynes.