

Université de Montréal

**Additions catalytiques énantiosélectives
de réactifs diorganozinciques utilisant
un ligand diphosphine monoxydé**

par

Alexandre Côté

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)
en chimie

septembre 2007

© Alexandre Côté, 2007



QD

3

U54

2008

v.001

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Additions catalytiques énantiosélectives de réactifs diorganozinciques
utilisant un ligand diphosphine monoxydé

présentée par :
Alexandre Côté

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, présidente-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Yvan Guindon, membre du jury
Joëlle Prunet, examinatrice externe
Hélène Lebel, représentante du doyen de la FES

Résumé

La présente thèse décrit principalement l'utilisation d'un ligand diphosphine monoxydé, le BozPHOS, en catalyse énantiosélective.

Nous avons d'abord prouvé que le Me-DuPHOS peut s'oxyder partiellement en BozPHOS lorsqu'il est mis en présence de sels de cuivre. Ces travaux ont éventuellement permis d'établir que la diphosphine monoxydée est responsable de la réactivité et des énantiosélectivités lors de l'addition de réactifs dialkylzinciques sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines.

Nous avons ensuite développé une toute nouvelle stratégie pour préparer efficacement les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables *in situ* à partir des adduits de l'acide sulfinique. Grâce à notre méthode, nous avons été les premiers à utiliser en catalyse énantiosélective cette classe d'imines, jusque-là considérée à tort comme instable. Ainsi, nous avons repoussé les limites de la réaction d'addition du diéthylzinc sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines catalysées par le complexe BozPHOS•CuEt de manière à synthétiser des α,α -dialkylamines chirales. Au moyen de conditions réactionnelles hétérogènes, nous avons finalement pu isoler les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables à partir de ces mêmes précurseurs.

Pour répondre à un besoin de l'industrie pharmaceutique, nous nous sommes aussi efforcés de mettre au point un protocole adapté à la synthèse parallèle automatisée des amines α -chirales. Utilisant toujours le BozPHOS comme ligand chiral, nous avons développé des conditions simples et sécuritaires pour préparer ces molécules en un seul pot à partir d'aldéhydes. Dans le cadre de ces travaux, nous avons découvert que le complexe (BozPHOS)₂•CuOTf, qui est stable à l'air et facile à manipuler, pouvait servir de précatalyseur pour la réaction d'addition sur les imines.

Nous avons également démontré que le BozPHOS est un ligand polyvalent. En effet, il peut être utilisé pour l'addition de dialkylzinciques sur des nitroalcènes. En bref, la procédure que nous avons élaborée donne d'excellents rendements et énantiosélectivités, mais, surtout, se distingue par sa belle complémentarité avec les méthodes concurrentes.

En terminant, nous nous sommes penchés sur le cas des réactifs diorganozinciques, qui sont généralement difficiles à synthétiser mais nécessaires aux réactions catalytiques énantiosélectives. Nous avons découvert qu'il était possible de les générer en utilisant des alcoolates ou des carboxylates de zinc en combinaison avec un organomagnésien tout en induisant la précipitation résiduelle des sels de magnésium. Ainsi, nous avons été en mesure de synthétiser une grande variété de diorganozinciques purs en solution dans l'éther diéthylique et de les utiliser dans différentes réactions catalytiques énantiosélectives.

Mots-clés : AMINE • CATALYSE • ÉNANTIOSÉLECTIVITÉ • DIORGANOZINCIQUE •
DIPHOSPHINE MONOXYDÉE • IMINE • NITROALCANE • ORGANOCUIVREUX •
RÉACTION TANDEM

Abstract

This thesis mainly describes the use of a diphosphine monoxide ligand (BozPHOS) in enantioselective catalysis.

We first demonstrated that Me-DuPHOS could become partially oxidized into BozPHOS in the presence of copper salts. It was eventually established that the diphosphine monoxide ligand is the key for achieving reactivity and enantioselectivities for the addition of dialkylzinc reagents to *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines.

We then developed a novel strategy to efficiently prepare aliphatic α -enolizable *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines *in situ* from sulfinic acid adducts. Our method is the first to use this class of imines, once incorrectly perceived to be unstable, in enantioselective catalysis. So we have stretched the boundaries of the diethylzinc addition on *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines catalyzed by the BozPHOS•CuEt complex in order to synthesize chiral α,α -dialkylamines. Under heterogeneous conditions, we were finally able to generate aliphatic α -enolizable *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines prepared from the same precursors.

In response to a need from the pharmaceutical industry, we also sought to develop a protocol suited to the automated parallel synthesis of α -chiral amines. Still using BozPHOS as a chiral ligand, we elaborated simple and safe conditions to prepare these compounds in one pot from aldehydes. In the course of our study, we discovered that the (BozPHOS)₂•CuOTf complex, which is air-stable and easy to manipulate, could be used as a precatalyst for the addition of imines.

We also showed that BozPHOS is a versatile ligand. For instance, it can be used for the addition of dialkylzinc reagents to β -nitroalkenes. Overall, our developed procedure gives

excellent yields and enantioselectivities, and, most notably, offers a nice complementary variation to other available methods.

Finally, we focused our attention on diorganozinc reagents, which are generally difficult to synthesize but essential in enantioselective catalytic reactions. We discovered that it was possible to generate them using zinc alcoholates or carboxylates with an organomagnesium reagent while inducing the residual precipitation of magnesium salts. In this manner, we were able to synthesize a wide scope of pure diorganozinc compounds dissolved in diethyl ether and to use them in diverse enantioselective catalytic reactions.

Keywords: AMINE • CATALYSIS • ENANTIOSELECTIVITY • IMINE • DIORGANOZINC REAGENTS • DIPHOSPHINE MONOXIDE • NITROALKANE • ORGANOCOPPER • TANDEM REACTION

Table des matières

Avant-propos.....	1
CHAPITRE 1 Synthèse des amines α -chirales : un objectif d'importance.....	2
1.1 Introduction.....	2
1.2 Intérêt biologique des amines α -chirales.....	3
1.2.1 Exemples de molécules naturelles.....	3
1.2.2 Exemples de molécules synthétiques.....	5
1.3 Intérêt des amines α -chirales sur le plan synthétique.....	6
1.4 Méthodes de synthèse des amines α -chirales : les précédents.....	7
1.4.1 Les approches générales.....	7
1.4.2 Addition catalytique d'alkylmétaux sur des imines.....	9
1.5 Développement d'un nouveau système catalytique par Charette <i>et al.</i>	15
1.5.1 Le choix de la stratégie.....	15
1.5.2 Présentation du système catalytique.....	18
1.5.3 Détails mécanistiques du système catalytique.....	22
1.5.4 Limitations du système catalytique.....	25
1.6 Conclusion.....	27
CHAPITRE 2 Preuve de l'oxydation du Me-DuPHOS en BozPHOS en présence des sels de cuivre.....	28
2.1 Introduction.....	28
2.2 Oxydation des phosphines par des métaux de transition.....	30
2.2.1 Oxydation des phosphines par les sels de cuivre.....	31
2.2.2 Oxydation des phosphines par les sels de palladium.....	32
2.2.3 Comparaison entre le potentiel d'oxydation du palladium et celui du cuivre.....	36
2.3 Oxydation de Me-DuPHOS par des sels de cuivre.....	38
2.3.1 Parachèvement au soufre.....	38
2.3.2 Mécanisme d'oxydation proposé.....	49
2.4 Réactivité et sélectivité du Me-DuPHOS par rapport au BozPHOS.....	51

2.5 Conclusion	54
CHAPITRE 3 Les <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques : synthèse et addition énantiosélective	56
3.1 Introduction	56
3.2 Stabilité des alkylimines	57
3.3 Synthèse des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines.....	58
3.4 Synthèse des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)alkylimines.....	60
3.5 Formation <i>in situ</i> des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)alkylimines.....	61
3.5.1 Utilisation du diéthylzinc comme agent déshydratant	62
3.5.2 Utilisation d'un dérivé <i>P,P</i> -diphénylphosphinoylamide silylé	63
3.5.3 Utilisation d'un précurseur stable	65
3.6 Isolement des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)alkylimines	75
3.7 Conclusion	81
CHAPITRE 4 Formation d'amines α -chirales libres en un seul pot : un premier pas vers la synthèse parallèle automatisée	82
4.1 Introduction	82
4.2 Choix de la stratégie.....	84
4.3 Complexation	85
4.4 Optimisation des conditions.....	91
4.4.1 Optimisation préliminaire	91
4.4.2 Déprotection.....	93
4.4.3 Optimisation finale.....	96
4.5 Étendue de la réaction	97
4.6 Limitations	99
4.7 Conclusion	100
CHAPITRE 5 Addition catalytique énantiosélective de réactifs dialkylzinciques sur des nitroalcènes	102
5.1 Introduction.....	102

5.2 Ligands hémilabiles et diphosphines monoxydées	102
5.3 Les nitroalcanes β -chiraux	106
5.3.1 Intérêt synthétique des nitroalcanes	106
5.4 Addition catalytique énantiosélective de nucléophiles sur des nitroalcènes.....	109
5.4.1 Ligands peptidiques	110
5.4.2 Ligands phosphoramidites et phosphonite	112
5.4.3 Ligand amido-phosphine.....	114
5.4.4 Autres ligands	115
5.5 Étude préliminaire.....	116
5.6 Optimisation.....	117
5.6.1 Catalyseur.....	118
5.6.2 Solvant	118
5.6.3 Température	119
5.6.4 Concentration	120
5.6.5 Stœchiométrie du BozPHOS et du cuivre.....	121
5.7 Étendue de la réaction	122
5.7.1 Synthèse des nitroalcènes.....	122
5.7.2 Addition du Me_2Zn	126
5.7.3 Limitations	128
5.8 Explication du ratio BozPHOS/cuivre	131
5.9 Diminution du ratio BozPHOS/cuivre	133
5.10 Conclusion	135
CHAPITRE 6 Nouvelle approche pour la synthèse des réactifs organozinciques.....	137
6.1 Introduction	137
6.1.1 Problématique	138
6.1.2 Objectif.....	140
6.2 Synthèse des réactifs diorganozinciques : précédents de la littérature	140
6.2.1 Insertion du zinc métallique et équilibre de Schlenk	141

6.2.2 Transmétallation d'un réactif organométallique avec un sel de zinc.....	142
6.2.3 Transmétallation d'un réactif organométallique avec un dialkylzincique	144
6.2.4 Échange halogène/zinc.....	146
6.3 Synthèse des réactifs diorganozinciques : choix de la stratégie.....	147
6.4 Synthèse de réactifs diorganozinciques : analyse de la pureté.....	149
6.5 Effet des contre-ions sur la précipitation des sels de magnésium.....	149
6.6 Influence de l'organomagnésien et du solvant.....	151
6.7 Caractéristiques de l'acétate de zinc	152
6.8 Synthèse et caractéristiques du méthanolate de zinc.....	153
6.9 Étendue du protocole.....	156
6.10 Synthèse des diorganozinciques mixtes.....	160
6.11 Nouveau protocole utilisant des organomagnésiens bromés	161
6.12 Influence et suppression des alcoolates d'organozinciques (RZnOMe).....	165
6.13 Centrifugation et filtration : le pour et le contre	167
6.13.1 Le dicyclopentylzinc : un cas particulier	168
6.14 Conclusion	169
CHAPITRE 7 Conclusions et perspectives.....	171
7.1 Introduction.....	171
7.2 Preuve d'oxydation du Me-DuPHOS.....	171
7.3 Améliorations de la réaction d'addition sur les imines.....	172
7.3.1 Synthèse des imines aliphatiques.....	172
7.3.2 Réaction en un seul pot.....	173
7.3.3 Autres résultats récents	174
7.4 Étude mécanistique	174
7.5 Nouvelle application du BozPHOS.....	175
7.6 Synthèse des diorganozinciques.....	176
Partie expérimentale.....	180
Annexes.....	I

Liste des tableaux

Tableau 1. Addition catalytique énantiosélective sur des <i>N</i> -tosylimines développée par Tomioka <i>et al.</i>	9
Tableau 2. Addition catalytique énantiosélective sur des imines développée par Snapper, Hoveyda <i>et al.</i>	11
Tableau 3. Addition catalytique énantiosélective utilisant le BozPHOS.....	20
Tableau 4. Oxydation des dérivés du Me-DuPHOS par le Cu(OTf) ₂	43
Tableau 5. Oxydation de Me-DuPHOS par différents sels de cuivre	46
Tableau 6. Effet du temps sur l'oxydation de Me-DuPHOS par le triflate cuivrique.....	48
Tableau 7. Effet d'additifs sur l'addition catalytique énantiosélective.....	66
Tableau 8. Synthèse des adduits de l'acide <i>p</i> -toluènesulfonique.....	70
Tableau 9. Optimisation de la température pour la réaction d'addition énantiosélective sur des adduits de l'acide sulfonique	73
Tableau 10. Addition catalytique énantiosélective sur des adduits de l'acide sulfonique...	74
Tableau 11. Synthèse de <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables	79
Tableau 12. Effet du solvant sur la réaction utilisant la formation <i>in situ</i> des imines	93
Tableau 13. Optimisation de la quantité de précatalyseur et autres paramètres	97
Tableau 14. Formation d'amines α -chirales libres en un seul pot	98
Tableau 15. Addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes développée par Hoveyda <i>et al.</i>	111
Tableau 16. Addition catalytique sur des nitroalcènes développée par Ojima <i>et al.</i>	113
Tableau 17. Addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes : étude préliminaire	117
Tableau 18. Addition du Et ₂ Zn sur le β -nitrostyrène : effet du solvant.....	119
Tableau 19. Addition du Et ₂ Zn sur le β -nitrostyrène : effet de la température.....	120
Tableau 20. Addition du Et ₂ Zn sur le β -nitrostyrène : effet de la concentration.....	121
Tableau 21. Addition du Et ₂ Zn sur le β -nitrostyrène : effet de la stœchiométrie	122

Tableau 22. Addition catalytique énantiosélective sur des β -arylnitroalcènes	124
Tableau 23. Addition catalytique énantiosélective sur le β -alkylnitroalcène 155	126
Tableau 24. Addition catalytique énantiosélective du Me_2Zn sur des nitroalcènes.....	128
Tableau 25. Effet d'additifs achiraux sur la réaction catalytique	134
Tableau 26. Influence du contre-ion sur la précipitation des sels de magnésium.....	150
Tableau 27. Addition énantiosélective sur la <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphino)imine 38 utilisant des dialkylzinciques générés à partir du $\text{Zn}(\text{OMe})_2$	156
Tableau 28. Addition énantiosélective sur le β -nitrostyrène utilisant des dialkylzinciques générés à partir de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$	157
Tableau 29. Addition énantiosélective sur un aldéhyde utilisant des dialkylzinciques générés à partir du $\text{Zn}(\text{OMe})_2$	158
Tableau 30. Addition conjuguée énantiosélective sur la cyclohexénone utilisant des dialkylzinciques générés à partir du $\text{Zn}(\text{OMe})_2$	159
Tableau 31. Optimisation de la stœchiométrie de NaOMe et comparaison avec différents carboxylates de sodium.....	163
Tableau 32. Addition énantiosélective sur un aldéhyde utilisant des dialkylzinciques générés à partir du $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ et du RMgBr	165

Liste des schémas

Schéma 1. Addition catalytique énantiosélective développée par Bräse <i>et al.</i>	12
Schéma 2. Synthèse de la Rivastigmine	21
Schéma 3. Synthèse du BozPHOS	21
Schéma 4. Mécanisme de formation des organocuvivreux à partir du CuOTf et du Et ₂ Zn ..	23
Schéma 5. Mécanisme de réduction du Cu ^{II} en Cu ^I en présence du Et ₂ Zn	23
Schéma 6. État de transition postulé pour l'addition du Et ₂ Zn sur une <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imine catalysée par un complexe de cuivre et de BozPHOS ⁷ ...	25
Schéma 7. Effet de la séquence de complexation sur les réactions utilisant le Me-DuPHOS le et BozPHOS comme ligands chiraux	29
Schéma 8. Mécanisme d'oxydation des phosphines par l'acétate de palladium	33
Schéma 9. Mécanisme d'oxydation des diphosphines par l'acétate de palladium	35
Schéma 10. Monoxydation sélective des diphosphines catalysées par le palladium	36
Schéma 11. Méthode de décomplexation de phosphines développée pas Lipshutz <i>et al.</i> ...	41
Schéma 12. Mécanisme proposé pour l'oxydation de Me-DuPHOS	51
Schéma 13. Synthèse des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines selon le protocole de Stec <i>et al.</i>	59
Schéma 14. Synthèse des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines selon le protocole de Charette-Lauzon-Desrosiers	60
Schéma 15. Formation d'un <i>P,P</i> -diphénylphosphinoylamide en un seul pot	62
Schéma 16. Synthèse des imines aliphatiques : formation d'un sous-produit volatil	64
Schéma 17. Utilisation d'un réactif silylé comme agent déshydratant	64
Schéma 18. Équilibre observé entre l'adduit de l'acide sulfinique et l'imine	77
Schéma 19. Nouvelle approche en deux étapes pour la synthèse des imines sur une grande échelle	80
Schéma 20. Réaction énantiosélective de type Leuckart-Wallach développée par Kadyrov <i>et al.</i>	82

Schéma 21. Réduction diastéréosélective en un seul pot développée par Ellman <i>et al.</i> et clivage du <i>N</i> -sulfinylamide	83
Schéma 22. Séquence réactionnelle menant aux amines libres.....	84
Schéma 23. Addition catalytique énantiosélective : formation <i>in situ</i> de l'imine.....	85
Schéma 24. Hypothèse de la formation du catalyseur à partir du précatalyseur	89
Schéma 25. Procédé Monsanto	105
Schéma 26. Exemples de transformations chimiques en position α d'une fonction nitro.	108
Schéma 27. Exemples de transformations chimiques sur la fonction nitro.....	109
Schéma 28. Addition catalytique sur des nitroalcènes développée par Tomioka <i>et al.</i>	115
Schéma 29. Synthèse des β -arylnitroalcènes.....	123
Schéma 30. Synthèse des β -alkylnitroalcènes.....	123
Schéma 31. Polymérisation d'un nitroalcène	125
Schéma 32. Équilibre des complexes organométalliques : hypothèse avancée pour expliquer l'effet de la stœchiométrie du sel de cuivre et du BozPHOS.....	132
Schéma 33. Addition catalytique sur les imines en présence de $MgCl_2$	139
Schéma 34. Addition catalytique sur les imines en présence de sous-produits de bore....	139
Schéma 35. Synthèse du diéthylzinc à partir de l'iodure d'éthylzinc par équilibre de Schlenk.....	141
Schéma 36. Synthèse et addition énantiosélective du $BuZnPh$ développée par Walsh <i>et al.</i>	143
Schéma 37. Synthèse de diorganozinciques développée par Seebach <i>et al.</i>	144
Schéma 38. Exemples de synthèse de diorganozinciques utilisant l'approche de la transmétallation avec un dialkylzincique.	145
Schéma 39. Synthèse de diorganozinciques par échange iodure/ Et_2Zn ^{326b}	146
Schéma 40. Stratégie retenue pour la synthèse des diorganozinciques.....	147
Schéma 41. Synthèse du Et_2Zn à partir de $EtMgBr$	151
Schéma 42. Effet d'un excès de réactif de Grignard sur la synthèse des diorganozinciques	152

Schéma 43. Synthèse de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ à partir du Et_2Zn	154
Schéma 44. Synthèse et addition d'un diorganozincique mixte.....	161
Schéma 45. Rôle du NaOMe en tant qu'additif pour les réactions utilisant les RMgBr ...	162
Schéma 46. Synthèse d'un diorganozincique exempt de EtZnOMe	167

Liste des figures

Figure 1. Exemple d'énantiomères induisant des réponses physiologiques différentes	1
Figure 2. Exemples de molécules naturelles possédant la fonctionnalité amine α -chirale ...	4
Figure 3. Exemples d'amines α -chirales dans des molécules synthétiques aux propriétés pharmacologiques intéressantes	5
Figure 4. Différentes approches connues pour l'obtention d'amines α -chirales.....	8
Figure 5. Dipeptides utilisés par Snapper, Hoveyda <i>et al</i>	10
Figure 6. État de transition calculé pour l'addition du Et_2Zn sur une N -(P,P -diphénylphosphinoyl)imine catalysée par un alcool aminé	13
Figure 7. Ligands chiraux utilisés pour l'addition catalytique du Et_2Zn sur des imines.....	14
Figure 8. Conditions de déprotection non racémisantes de différentes amines N -protégées	15
Figure 9. Calculs <i>ab initio</i> des énergies relatives des orbitales LUMO [B3LYP/631G(d)] 16	
Figure 10. Alcools aminés utilisés pour l'addition énantiosélective du Et_2Zn sur des N -(P,P -diphénylphosphinoyl)imines	17
Figure 11. Explication relative de la réactivité du Me_2Zn <i>versus</i> celle du Et_2Zn	19
Figure 12. Exemples de substrats problématiques et les difficultés rencontrées	26
Figure 13. Métaux de transition connus pour oxyder les phosphines	31
Figure 14. Comparaison du potentiel d'oxydation du palladium et du cuivre.....	38
Figure 15. Exemple de spectre RMN ^{31}P obtenu par la méthode du parachèvement au soufre.....	40
Figure 16. Structures hypothétiques de l'impureté présente entre 74 et 76 ppm en RMN ^{31}P	40
Figure 17. Exemple de spectre RMN ^{31}P obtenu selon la méthode du parachèvement au cyanure de potassium	42
Figure 18. Hypothèses proposées pour expliquer la sélectivité du processus d'oxydation	44
Figure 19. Dismutation de $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{benzène}$ dans le toluène en présence de Me-DuPHOS	50

Figure 20. Les différentes étapes hétérogènes de la réaction.....	52
Figure 21. Vitesse relative des réactions utilisant des catalyseurs dérivés du Me-DuPHOS, du BozPHOS et du Me-DuPHOS(O) ₂	53
Figure 22. Structure des <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables.	56
Figure 23. Discrimination des faces d'attaque : addition nucléophile <i>versus</i> réduction.....	57
Figure 24. Exemples de <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques stables	58
Figure 25. Utilisation des adduits comme précurseurs stables aux imines aliphatiques.....	65
Figure 26. Rendement des adduits de l'amide sulfonique et du sous-produit d'hydrolyse en fonction du temps.....	68
Figure 27. Exemples de substrats à la réactivité unique	71
Figure 28. Spectre RMN ¹ H de l'imine 79 non purifiée obtenue dans les conditions de l'équation 15	78
Figure 29. Représentation de la structure cristalline de (BozPHOS) ₂ •CuOTf obtenue par diffraction des rayons X.....	87
Figure 30. Diastéréoisomères du complexe (BozPHOS) ₂ •CuOTf.....	88
Figure 31. Effet de la stœchiométrie du BozPHOS sur les vitesses de réaction.....	90
Figure 32. Sous-produits réactionnels observés pour l'approche utilisant la formation <i>in situ</i> des imines	92
Figure 33. Impuretés observées pour le protocole en un seul pot.....	94
Figure 34. Extraction inverse : élimination des impuretés lipophiles	94
Figure 35. Extraction conventionnelle : élimination des impuretés hydrophiles.....	95
Figure 36. Substrats problématiques pour la réaction en un seul pot.....	99
Figure 37. Définition de l'hémilabilité d'un ligand	103
Figure 38. Exemples de ligands hémilabiles et leurs applications.....	104
Figure 39. Structure de MOD-DIOP(O)	106
Figure 40. Exemples de synthèses totales utilisant un intermédiaire nitroalcane	107
Figure 41. Addition catalytique sur des nitroalcènes cycliques développée par Hoveyda <i>et al.</i>	112

Figure 42. Exemples de phosphonite et de phosphoramidites utilisées pour l'addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes.....	114
Figure 43. Autres exemples de ligands utilisés pour l'addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes	115
Figure 44. Addition sur des β -hétéronitroalcènes	129
Figure 45. β -hétéronitroalcènes testés.....	130
Figure 46. Exemples de diorganozinciques fonctionnalisés	137
Figure 47. Réactif dialkylzincique fonctionnalisé additionné sur la <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imine 38 utilisant le BozPHOS	138
Figure 48. Exemples d'organomagnésiens fonctionnalisés	148
Figure 49. Identification des sites réactifs du $\text{Zn}(\text{OAc})_2$	153
Figure 50. Sous-produits potentiellement formés en présence d'un excès de NaOMe.....	164
Figure 51. Représentation de la forme tétramérique du RZnOMe	166
Figure 52. Illustration de la réaction à différentes étapes-clés.....	168
Figure 53. État de transition de la réduction avec le (<i>c</i> -Pent) $_2\text{Zn}$	169
Figure 54. Exemples de molécules biologiquement actives possédant l'unité 2-phényléthylamine dans leur structure.....	178

Liste des abréviations

[α] _D	rotation optique; raie D du sodium
°C	degré Celsius
AAS.....	spectroscopie d'absorption atomique (acronyme anglais d' <i>Atomic Absorption Spectroscopy</i>)
Ac	acétyle
acac.....	acétylacétonate
ACS.....	Société américaine de chimie (acronyme anglais d' <i>American Chemical Society</i>)
AIBN.....	2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)
APCI.....	ionisation chimique à pression atmosphérique (acronyme anglais d' <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
ATR.....	réflexion totale atténuée (acronyme anglais d' <i>Attenuated Total Reflexion</i>)
BINAP	1,1'-binaphtalène-2,2'-diylbis(diphénylphosphine)
BINAP(O)	BINAP monoxydé
BINPO.....	BINAP monoxydé
BINAP(O) ₂	BINAP dioxydé
BozPHOS	Me-DuPHOS monoxydé
BozPHOS(S)	BozPHOS thioxydé
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	<i>cyclo</i>
CAM.....	molybdate de cérium et d'ammonium

cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
cm	centimètre
conc.	concentré
conv.	conversions
D	raie D du sodium (589 nm)
DABCO™	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DAIB	3-exo-(diméthyl)- <i>iso</i> -bornéole
DavePHOS	2'-(diphénylphosphino)- <i>N,N</i> -diméthyl-2-biphénylamine
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DEAD	diéthyl-1,2-diazènedicarboxylate
(DHQ) ₂ PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquininyl)phthalazine
dm	décimètre
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-pyridinamine ou <i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMGH	2,3-butanedione dioxime ou diméthylglyoxime
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPE	1,2-éthanediylbis(diphénylphosphine) ou 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DPPP	1,3-propanediylbis(diphénylphosphine) ou 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
<i>e.d.</i>	excès diastéréoisomérique
Et-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diéthyl(phospholano)benzène
<i>e.e.</i>	excès énantiomérique

EI	impact électronique (acronyme anglais d' <i>Electronic Impact</i>)
équiv	équivalent
ES	électronébulisation (acronyme anglais d' <i>Electrospray</i>)
Et	éthyle
eV	électron-volt
FAB	bombardement d'atomes rapides (acronyme anglais de <i>Fast Atom Bombardment</i>)
FT-IR.....	infra-rouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie (ou chromatographe) en phase gazeuse
GEA	groupement électroattracteur
GP	groupement protecteur
h	heure
Hept	Heptyle
Hex	Hexyle
HMPA	<i>N,N,N',N',N'',N''</i> -hexaméthylphosphoric triamide ou hexaméthylphosphoramide
HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée (acronyme anglais de <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>). En français, on dit aussi haute occupée (HO)
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance (acronyme anglais de <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	spectroscopie (ou spectre) de masse à haute résolution (acronyme anglais de <i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>)
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>i</i> -Pr-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diisopropyl(phospholano)benzène

<i>i</i> -Pr-DuPHOS(O).....	<i>i</i> -Pr-DuPHOS monoxydé
ICP	spectroscopie de plasma à couplage inductif (acronyme anglais d' <i>Inductively Coupled Plasma</i>)
IR	infra-rouge
Intra.	intramoléculaire
<i>J</i>	constante de couplage
JosiPHOS	1-[2-(diphénylphosphino) ferrocényl]éthylidicyclohexylphosphine
L	litre
LG	groupement partant (acronyme anglais de <i>Leaving Group</i>)
LRMS	spectroscopie (ou spectre) de masse à basse résolution
LUMO	plus basse orbitale moléculaire inoccupée (acronyme anglais de <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>). En français, on dit aussi basse vacante (BV)
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire
MAB	bombardement d'atomes métastables (acronyme anglais de <i>Metastable Atom Bombardment</i>)
Me	méthyle
Me-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
Me-DuPHOS(O) ₂	Me-DuPHOS dioxydé
Me-DuPHOS(S) ₂	Me-DuPHOS dithioxydé
Mes.....	mésityle ou 2,4,6-triméthylphényle
MIB	3-exo-(morpholino)- <i>iso</i> -bornéole
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute

mm Hg	millimètre de mercure
mmol	millimole
MeO-MOP	(2'-méthoxy-1,1'-binaphthalèn-2-yl)(diphényl)phosphine
MOD-DIOP(O)	MOD-DIOP monoxydé
mol %	pourcentage molaire (abréviation anglaise de <i>molar percentage</i>)
MTBE.....	éther <i>t</i> -butylméthyle
μ L	microlitre
<i>n</i>	normale (préfixe pour identifier une chaîne linéaire)
n.d.	non déterminé
Nu.....	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
p.....	page
<i>p</i>	<i>para</i>
P _{éb}	point d'ébullition
Ph	phényle
Pent.....	pentyle
pH.....	puissance d'hydrogène
Ph-bod	2,5-diphénylbicyclo[2,2,2]octa-2,5-diène
Phox	phosphanyloxazolines
PMA	acide phosphomolybdique
ppm.....	partie par million
Pr	propyle
psi	livre par pouce carré (acronyme anglais de <i>Pound per Square Inch</i>)
PyBOX.....	bis(oxazoline)pyridine
<i>R</i>	<i>rectus</i>
Rdt	rendement

R_f	rappor frontal (abréviation anglaise de <i>Retarding Factor</i>)
RMN	résonance magnétique nucléaire
sec.....	seconde
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturé
SFC.....	chromatographie à fluide supercritique
S_N2	substitution nucléophile de second ordre
S_N2'	substitution nucléophile allylique de second ordre
T	température
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBDMS.....	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TES	triéthylsilyle
TEEDA.....	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyl-1,2-éthanediamine
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TOF	cycle d'échange (acronyme anglais de <i>Turnover Frequency</i>)
t.a.	température ambiante (de la pièce)
Tol.....	tolyle
Tol-BINAP.....	1,1'-binaphthalène-2,2'-diylbis[bis(4-tolyl)phosphine]
Tr.....	trityle ou triphénylméthyle
Ts.....	tosyle
U.V.	ultraviolet
V	volt
X	halogénure

À mes proches,
pour leur soutien de tous les instants.

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier le Professeur André B. Charette, qui m'a accepté dans son groupe de recherche. Sa rigueur scientifique et son dévouement à veiller à la réussite de ses étudiants sont autant de qualités qui ont suscité mon admiration et qui m'ont amené à me surpasser. Je lui suis très reconnaissant pour la liberté et la confiance qu'il m'a accordées tout au long de mes études de doctorat en me laissant poursuivre plusieurs de mes idées. Plus que tout, je voudrais souligner la grande générosité, tant intellectuelle que personnelle, qui l'anime en tant que superviseur. Alors qu'il pourrait user de sa notoriété pour son propre intérêt, il a toujours consacré son temps et ses fonds de recherche à nous procurer un encadrement exceptionnel, que ce soit en nous achetant des équipements de pointe, en nous transmettant sa passion de la chimie ou en nous invitant à des congrès d'envergure.

Du même souffle, je voudrais adresser un merci chaleureux à notre « deuxième boss » à tous : Barbara Bessis, qui s'est toujours dévouée bien au-delà de ce que sa fonction d'adjointe administrative l'exige... Elle a de plus été d'un grand recours pour me guider dans les dédales de la langue française.

Je voudrais aussi remercier tous et chacun des membres du groupe Charette que j'ai eu le plaisir et le privilège de côtoyer pendant plus de cinq années et que je considère comme une deuxième famille. Ensemble, nous avons créé une excellente atmosphère de travail, laissant place à l'apprentissage, mais aussi à des plaisirs occasionnels ! Outre le bon temps passé sur les terrains de golf ou dans les bars du coin, ce sont les soupers improvisés de fin de soirée à l'université qui me manqueront le plus.

Plus particulièrement, je tiens à remercier personnellement ceux qui m'ont aidé à m'intégrer au groupe : Jean Bouchard, Patrick Deroy, Jonathan Martel, Ph.D., et Ryan Wurz, Ph.D. Un merci tout spécial va à mes collègues de sous-groupe qui ont bien su me conseiller au niveau scientifique : Isabelle Bonnaventure, Jean-Nicolas Desrosiers, Christopher Kendall, Ph.D., Vincent Lindsay, Elaine Moreau, Julien Pytkowicz, Ph.D. et Jad Tannous. Que soient aussi

remerciés Claude Legault, Ph.D., qui m'a toujours prodigué une écoute attentive et des conseils pertinents, ainsi qu'Alessandro Boezio, Ph.D., qui m'a légué un projet de recherche stimulant et rempli de potentiel et qui a toujours été généreux de ses idées. Mes discussions avec tous les deux, qui se poursuivent encore après leur départ, ont noué au fil du temps des liens d'amitiés profonds et permanents.

Par ailleurs, j'aimerais remercier Isabelle Bonnaventure, Nicolas Levaray et Vincent Lindsay qui ont consacré leur temps précieux et apporté leur vision objective à la lecture et relecture de cet ouvrage. Leur participation à la correction des petits oublis, ici et là... et là encore... m'a permis d'arriver au résultat final.

Enfin, cette section ne serait pas complète sans dire merci à tout le personnel du Département de chimie, dont j'ai (ab)usé à maintes reprises de leurs précieux services :

- Lyne Laurin qui a toujours su me rappeler à l'ordre pour effectuer l'enregistrement de mon sujet de recherche ou mon avis de dépôt... Un gros merci de nous faire penser à ces petits détails administratifs qui nous dépassent dans notre monde fou de chimistes !
- Tous les membres du Laboratoire Régional et, surtout, Tan Phan-Viet, Ph.D. et Sylvie Bilodeau qui m'ont souvent accordé des privilèges et m'ont beaucoup appris sur la RMN.
- Tous les employés des ateliers mécaniques et électroniques : Julien, Jean-François, Louis et Martin... Dérangés à toute heure de la journée, ils réglaient toujours nos problèmes avec le sourire et une ingéniosité sans pareille !

Je suis aussi reconnaissant envers le CRSNG, l'Université de Montréal, la Fondation J.-A DeSève et le Groupe Financier TD, qui m'ont procuré la garantie d'une réelle tranquillité d'esprit en m'accordant un soutien financier généreux.

Finalement, je voudrais remercier ma mère Lise, mon père Luc et ma sœur Annie que j'ai tant négligés tout au long de mes études mais qui, malgré tout, ont toujours cru en moi.

« Doutez de tout et surtout de ce que je vais vous dire »

Bouddha

Avant-propos

Voilà déjà plus de 100 ans qu'un visionnaire affirmait que « l'univers est dissymétrique ». ¹ Cet homme, c'était Louis Pasteur. Il a même poussé plus loin sa théorie en avançant que tous les êtres vivants, eux aussi, sont dissymétriques dans leur structure élémentaire. Aujourd'hui, ce concept fondamental est pleinement accepté par la communauté scientifique, et la chimie moderne utilise le terme *chiralité*^{2,3} pour le décrire.

Ainsi, du fait que les organismes vivants ne sont pas symétriques, leurs réponses à des composés chimiques peuvent différer selon les énantiomères des molécules. La carvone est l'exemple classique pour illustrer le potentiel de discrimination des systèmes biologiques. D'un côté, la (*R*)-carvone produit une odeur associée à la menthe verte (*mentha viridis*) ; de l'autre, la (*S*)-carvone sent plutôt le cumin (*carum carvi*) (Figure 1).⁴ Difficile à croire que deux molécules naturelles, pourtant presque identiques dans leur composition chimique, possèdent une odeur si différente ?

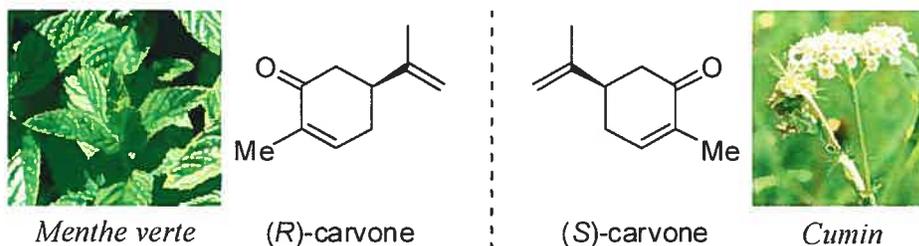


Figure 1. Exemple d'énantiomères induisant des réponses physiologiques différentes

Jusqu'à récemment encore, la synthèse énantiosélective était un secret bien gardé de la nature. Toutefois, face aux besoins sans cesse croissants des secteurs pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires et cosmétiques, les scientifiques — tant universitaires qu'industriels — ont cherché à produire efficacement des molécules chirales en laboratoire.⁵ C'est ainsi qu'au cours des dernières décennies est née la chimie dite stéréosélective, qui prône, entre autres, l'utilisation des auxiliaires, des réactifs chiraux et de la catalyse énantiosélective. Certes, la science a déjà accompli des progrès spectaculaires, mais, en comparaison de ce que la nature peut offrir, il reste bien des défis à relever.

CHAPITRE 1

Synthèse des amines α -chirales : un objectif d'importance

1.1 Introduction

C'est au début des années 2000 que le groupe de recherche du Professeur André Charette, convaincu de l'importance de l'unité amine α -chirale, a posé les assises d'un système catalytique énantiosélectif permettant d'accéder à cette fonctionnalité toute particulière.⁶ Cependant, encore à son stade initial, le système élaboré soulevait manifestement de nombreuses questions mécanistiques sans réponse et comportait des limites majeures qu'il fallait dépasser. Les travaux résumés dans la présente thèse de doctorat, qui font suite aux travaux entrepris par le D^r Alessandro Boezio,⁷ ont principalement pour but d'apporter des solutions à certains des problèmes inhérents à la synthèse des amines α -chirales.

Dans le présent chapitre, nous présenterons quelques exemples sélectionnés de molécules naturelles et synthétiques possédant l'unité amine α -chirale ainsi que certaines de leurs applications courantes. En l'occurrence, l'éventail proposé, quoique limité, devrait convaincre le lecteur de l'intérêt qu'elles suscitent dans plusieurs branches de la chimie et la nécessité de pousser les recherches dans le domaine. Par la suite, une brève description du contexte scientifique permettra d'évaluer les avancées en catalyse énantiosélective et, ultérieurement, de mieux comprendre certaines orientations du projet. Finalement, le système catalytique énantiosélectif qui a été développé dans nos laboratoires sera présenté sommairement ainsi que ses principales caractéristiques mécanistiques et limitations.

1.2 Intérêt biologique des amines α -chirales

1.2.1 Exemples de molécules naturelles

Les amines α -chirales se retrouvent en abondance dans tellement de composés naturels⁸ qu'il serait impossible, voire superflu, de tous les énumérer dans le cadre d'un chapitre introductif. Seront donc passés en revue seulement quelques exemples de produits naturels jugés importants selon leur historique, leur activité biologique ou leur intérêt populaire (Figure 2). Tel qu'il est, ce choix devrait donner une image exacte de la diversité des architectures et de la complexité très variable des molécules possédant cette fonction.

Le premier exemple que nous avons choisi de présenter est celui de la pénicilline. Découverte en 1928 par Sir Alexander Fleming, elle tire son nom de la moisissure dont elle provient : *Penicillium notatum*.⁹ L'importance de cette molécule vient du fait que, pendant longtemps, elle a été le meilleur traitement pour soigner les infections bactériennes. Aujourd'hui encore, même si de nouveaux antibiotiques plus efficaces, au motif β -lactame, ont fait leur apparition sur le marché, ce médicament demeure l'un des plus utilisés à l'échelle mondiale.¹⁰

Les acides aminés représentent une autre classe de molécules biologiquement très importantes. Ils sont, entre autres, les éléments constitutifs des protéines, d'où leur rôle essentiel au maintien de la vie. Parmi eux, seulement vingt sont identifiés comme naturels (ou standards), dont la L-proline qui est illustrée plus bas à la Figure 2.

Plus unique et complexe, la structure de la calicheamicine γ_1^1 ne peut que susciter l'admiration des chimistes face au travail de construction accompli par la nature. En effet, dans cette molécule, l'unité amine α -chirale se retrouve incorporée dans une structure élaborée nommée aza-sucré, dérivée des hydrates de carbone. Isolée de la bactérie

Micromonospora echinospora ssp calichensis, elle est l'ingrédient actif du Mylotarg®, un médicament actuellement à l'étude pour le traitement de la leucémie.¹¹

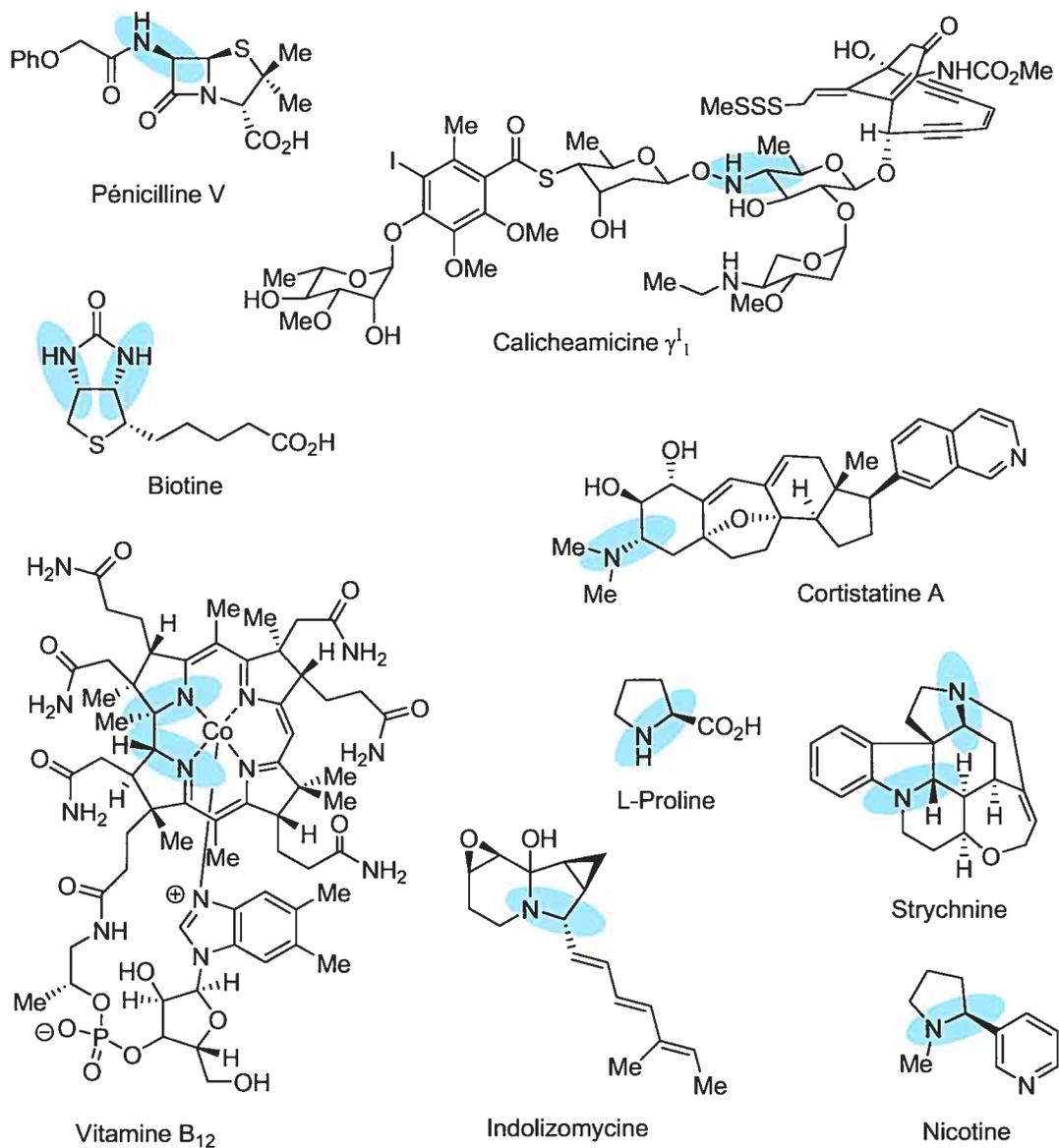


Figure 2. Exemples de molécules naturelles possédant la fonctionnalité amine α -chirale

Enfin, mentionnons en vrac l'existence de la biotine,¹² de la cortistatine A,¹³ de la strychnine,¹⁴ de la vitamine B₁₂,¹⁵ de l'indolizomycine¹⁶ et de la nicotine,¹⁷ qui, elles aussi, possèdent des propriétés pharmacologiques fort intéressantes (voir les références citées pour de plus amples détails).

1.2.2 Exemples de molécules synthétiques

Outre les produits naturels, plusieurs molécules synthétiques, dont la plupart ont été développées par l'industrie pharmaceutique, contiennent des amines α -chirales (Figure 3). La répaglinide (Prandin®, GlucoNorm® et NovoNorm®),^{21,18} le chlorure de tamsulosine (Flomax®)^{21,19} et la rivastigmine (Exelon®),^{20,21} sont autant de molécules produites en laboratoire qui sont utilisées pour traiter respectivement le diabète de type II, l'hyperplasie prostatique et la maladie d'Alzheimer.

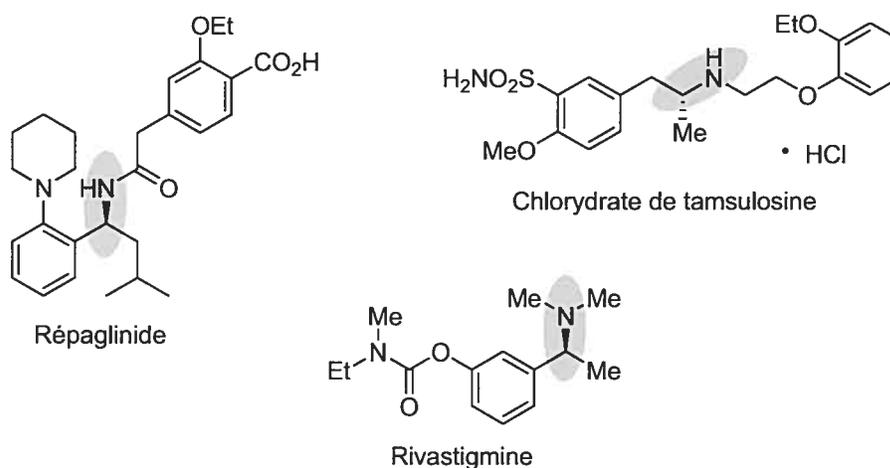
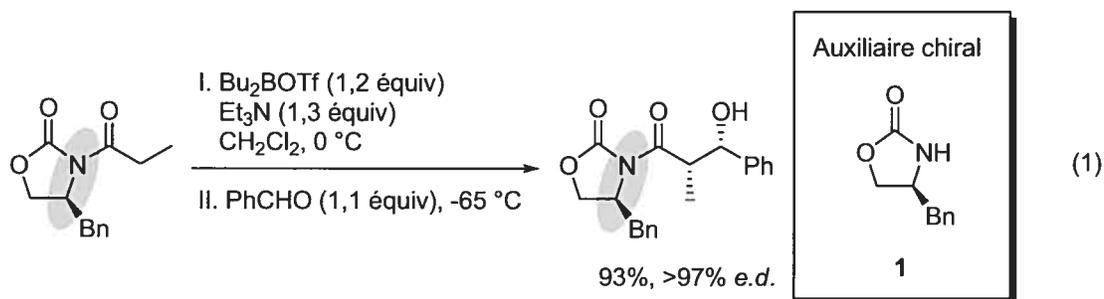


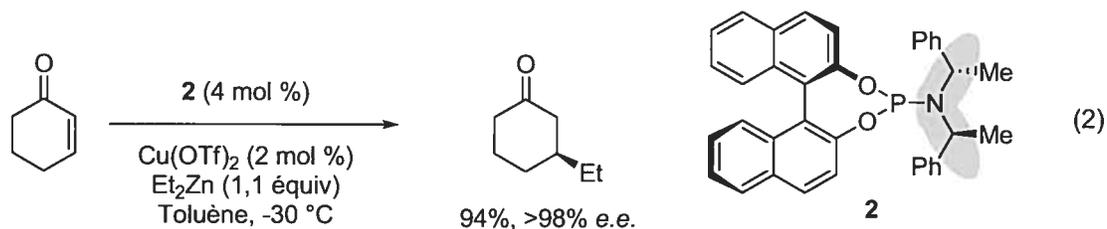
Figure 3. Exemples d'amines α -chirales dans des molécules synthétiques aux propriétés pharmacologiques intéressantes

1.3 Intérêt des amines α -chirales sur le plan synthétique

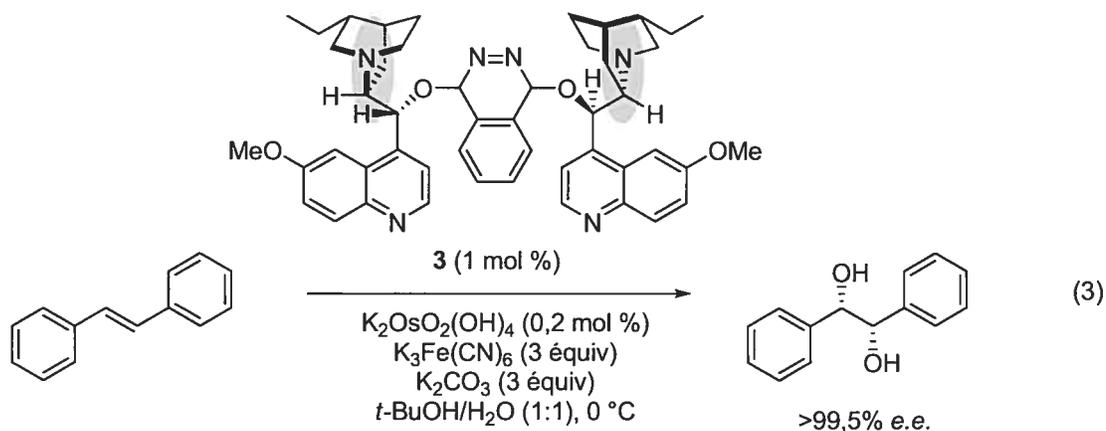
Les amines α -chirales sont aussi très utiles dans le domaine de la synthèse organique. En effet, elles peuvent servir soit de réactifs et d'auxiliaires chiraux, soit de ligands en catalyse énantiosélective. À titre indicatif, l'oxazolidinone **1**, aussi appelée auxiliaire chiral d'Evans,²² possède une telle fonction et est utilisée dans bon nombre de réactions dont, entre autres, les réactions d'aldolisation (Équation 1)²³



Certaines phosphoramidites,²⁴ telles que **2**, ont aussi des amines α -chirales. Ce ligand, connu pour catalyser différentes réactions, est utilisé, entre autres, pour l'addition conjuguée sur des énones (Équation 2).²⁵



Comme dernier exemple, mentionnons que les ingrédients énantiosélectifs des mélanges AD-mix- α et AD-mix- β , qui servent aux réactions de dihydroxylations asymétriques, sont des dérivés alcaloïdes quinquinas,²⁶ tels que le (DHQ)₂PHAL (**3**) pour le AD-mix- α (Équation 3).^{27,28}



1.4 M\u00e9thodes de synth\u00e8se des amines α -chirales : les pr\u00e9c\u00e9dents

1.4.1 Les approches g\u00e9n\u00e9rales

Au fil des ans, divers groupes de recherche se sont int\u00e9ress\u00e9s de pr\u00e8s \u00e0 la synth\u00e8se des amines α -chirales, dont l'importance ne fait plus aucun doute. \u00c0 l'heure actuelle, il existe d\u00e9j\u00e0 un nombre incroyable de m\u00e9thodes permettant de les obtenir.⁶ Parmi les diff\u00e9rentes approches de synth\u00e8ses possibles (Figure 4), nous avons choisi d'orienter nos recherches sp\u00e9cifiquement vers l'addition de nucl\u00e9ophiles organom\u00e9talliques sur les imines.

Malgr\u00e9 tout, le sujet demeure encore bien trop vaste pour \u00eatre convenablement trait\u00e9 dans un seul chapitre. Nous avons alors encore restreint la revue de la litt\u00e9rature uniquement aux additions catalytiques \u00e9nantios\u00e9lectives d'organom\u00e9talliques de type alkyle sur des imines.^{29,30,31} De cette fa\u00e7on, nous esp\u00e9rons pouvoir communiquer plus efficacement les avanc\u00e9es scientifiques importantes du domaine et appuyer de fa\u00e7on plus pertinente les r\u00e9sultats qui seront pr\u00e9sent\u00e9s par la suite dans le cadre de cette th\u00e8se.

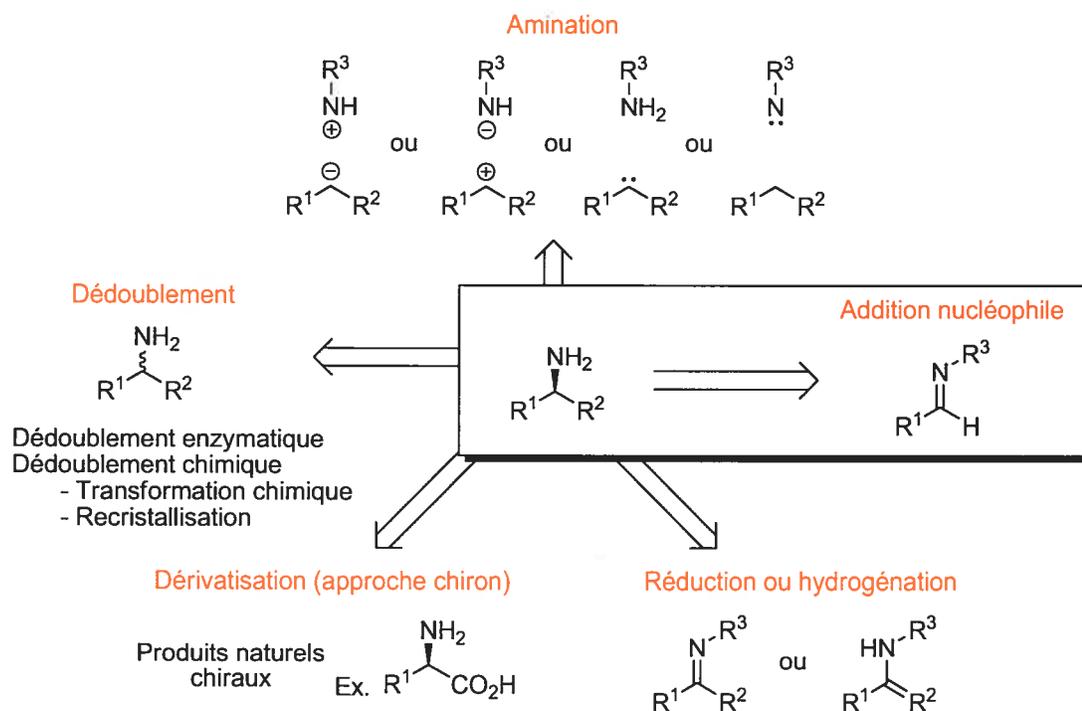


Figure 4. Différentes approches connues pour l'obtention d'amines α -chirales

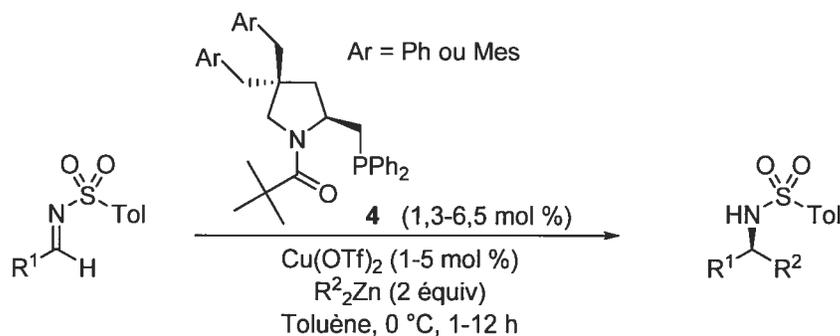
En fait, l'addition d'arylmétaux,^{32,33,34,35} de vinylmétaux,³⁶ d'alcyneymétaux,^{37,38,39,40} d'allylmétaux,^{41,42,43,44,45,46} et d'hydrures métalliques^{47,48} ne sera pas abordée, car ces espèces organométalliques possèdent généralement une réactivité différente de celle des alkylmétaux en catalyse asymétrique et sont donc de mauvais modèles de comparaison. À titre d'information générale, il serait utile de mentionner que l'addition des groupes aryles sur les imines utilise le plus souvent des complexes de rhodium comme catalyseurs et des dérivés d'acides boroniques (ou boroxines),³³ des dérivés arylstannanes,³⁴ ou aryltitanes³⁵ comme nucléophiles. L'addition catalytique de la chaîne allyle sur des imines, utilise aussi plusieurs complexes organométalliques, dont les plus fréquents sont les dérivés du palladium,⁴² du cuivre,⁴³ du zinc,⁴⁴ du zirconium⁴⁶ et de l'indium,⁴⁵ en combinaison avec des sources très variées d'allyles. Quant à l'addition d'alcyne, l'approche actuellement

privilegiée est la catalyse avec le cuivre,³⁸ et ce, même si des travaux avec le zirconium⁴⁰ sont aussi connus.

1.4.2 Addition catalytique d'alkylmétaux sur des imines

Le premier véritable système d'addition catalytique énantiosélectif de chaînes alkyles à avoir été décrit dans la littérature est celui qui a été développé par Tomioka *et al.* en 2000 (Tableau 1).⁴⁹

Tableau 1. Addition catalytique énantiosélective sur des *N*-tosylimines développée par Tomioka *et al.*



Entrée	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Ph	Et	97	96
2	4-MeO-Ph	Et	78	86
3	2-furyle	Et	96	91
4	<i>c</i> -Hex	Et	84	96
5	Ph(CH ₂) ₂ -	Et	69	93
6 ^a	Ph	Me	97	87
7 ^b	Ph	<i>i</i> -Pr	92	78

^a 4 (19,5 mol %), Cu(OTf)₂ (15 mol %) et Me₂Zn (8 équiv), t.a. ^b 4 (19,5 mol %) et Cu(OTf)₂ (15 mol %).

Utilisant une quantité catalytique de cuivre et le ligand amido-phosphane 4 dérivé de la (-)-proline, ce système permet l'addition de dialkylzinciques sur des *N*-tosylimines (l'espèce

active étant un organocuvivre chiral). Dans ces conditions, l'addition du diéthylzinc fonctionne particulièrement bien et est possible autant avec des imines aliphatiques ($R^1 = \text{alkyle}$) qu'aromatiques ($R^1 = \text{aryle}$). Toutefois, l'addition du diisopropylzinc et du diméthylzinc nécessite davantage de catalyseur. Dans ce cas, jusqu'à 8 équivalents de réactif organométallique doivent être utilisés pour obtenir de bons rendements [la faible réactivité du diméthylzinc sera discutée brièvement plus loin (voir la Figure 11, p. 19)].

L'année suivante, les groupes de Snapper et Hoveyda ont publié conjointement un système de catalyse par acide de Lewis utilisant un sel de zirconium et le dipeptide iminophénolique **5** pour former le catalyseur chiral (Figure 5).^{50a}

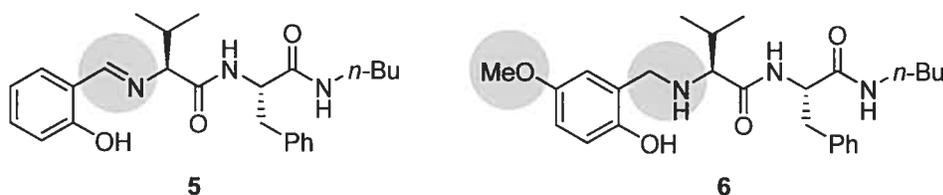
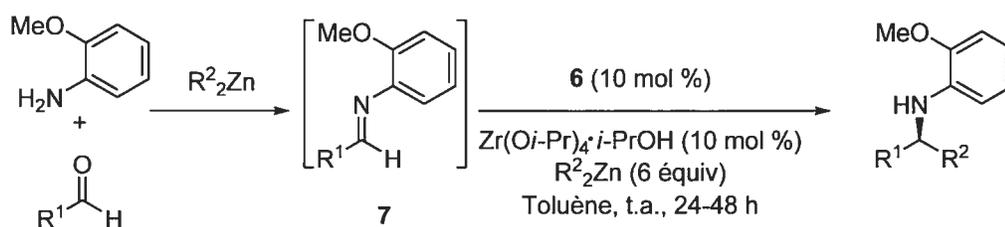


Figure 5. Dipeptides utilisés par Snapper, Hoveyda *et al*

Peu de temps après, ces mêmes auteurs ont développé de nouvelles conditions permettant la synthèse *in situ* des imines dérivées de l'*o*-anisidine (**7**) à partir de réactifs commerciaux (Tableau 2).^{50b} En plus de réduire le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention des amines α -chirales, cette extension a donné accès aux imines dérivées des aldéhydes aliphatiques. En effet, contrairement aux imines aromatiques **7** ($R^1 = \text{aryle}$), qui peuvent être isolées préalablement à la réaction énantiosélective, il n'est pas possible de le faire avec leurs homologues alkyles ($R^1 = \text{alkyle}$). Par tautomérie, ces derniers isomérisent plutôt en énamines, qui sont des espèces non réactives vis-à-vis de la réaction catalytique, mais suffisamment réactives pour former des produits d'homocouplage non désirés (réactions d'aldolisation et de Mannich). Or, la formation des imines *in situ* ne comporte pas que des

avantages. Entre autres, un excès de réactif diorganozincique doit être utilisé pour compenser l'équivalent qui agit comme agent déshydratant.

Tableau 2. Addition catalytique énantiosélective sur des imines développée par Snapper, Hoveyda *et al.*



Entrée	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Ph	Et	92	91
2	3-pyridyle	Et	>98	85
3	2-furyle	Et	98	83
4	<i>i</i> -Bu	Et	58	95
5 ^a	Ph(CH ₂) ₂ -	Me	68	88
6	<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr(CH ₂) ₃	80	97

^a Et₂Zn (10 équiv).

Suivant toujours l'ordre chronologique, le troisième système catalytique qui mérite mention est celui de Bräse *et al.* développé en 2002, qui utilise l'imino-alcool dérivé d'un paracyclophane (**8**) comme ligand chiral (Schéma 1).⁵¹ L'utilisation des adduits de l'acide sulfonique (**9**) comme précurseurs aux imines formylées (**10**) est nécessaire dans ce cas-ci, puisque ces imines s'hydrolysent rapidement et ne peuvent pas être isolées. L'addition de dialkylzinciques autres que le diéthylzinc serait aussi envisageable, mais les auteurs ne mentionnent que brièvement l'addition de diméthylzinc, qui donne un rendement de 57% et un excès énantiomérique de 79% dans des conditions non optimisées. À noter aussi que l'addition du groupe phényle est possible en changeant légèrement les conditions réactionnelles et en utilisant l'organozincique mixte éthylphénylzinc. La synthèse et la

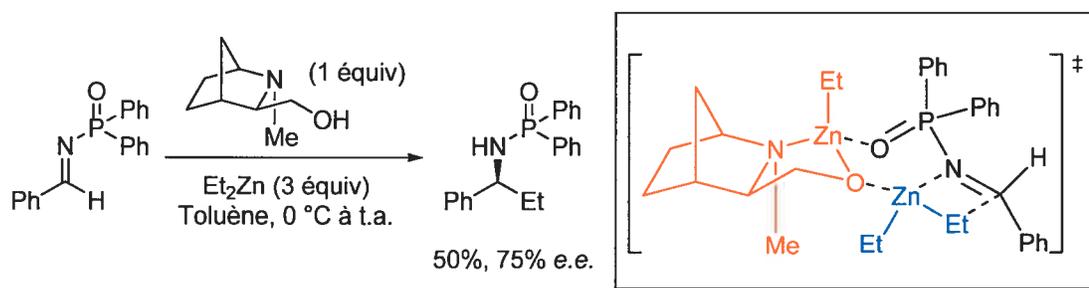
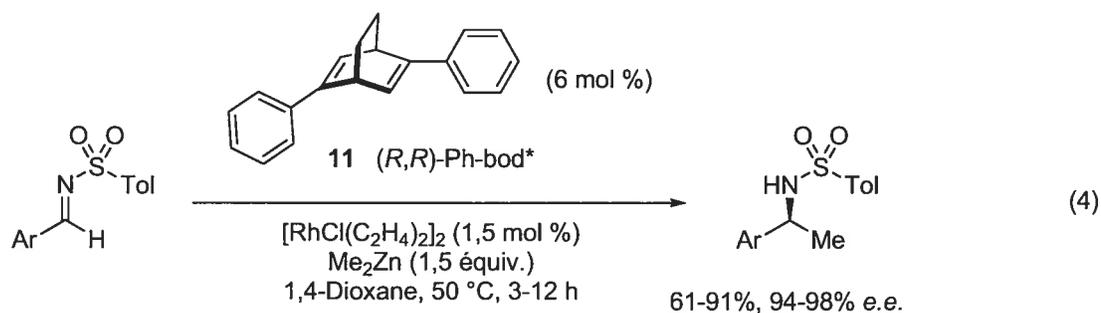


Figure 6. État de transition calculé pour l'addition du Et_2Zn sur une N -(P,P -diphénylphosphino)imine catalysée par un alcool aminé

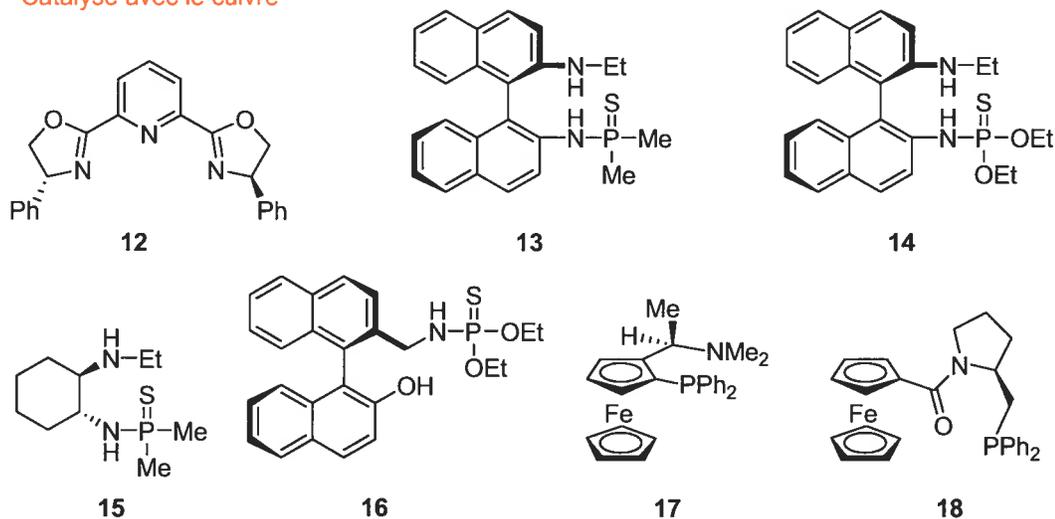
Un autre système catalytique auquel il faut porter attention est celui qui a été mis au point par Hayashi *et al.* en 2006 (Équation 4).⁵⁷ Sa particularité est d'utiliser un complexe de rhodium, un métal jusque-là réservé à l'arylation des imines, pour catalyser l'addition d'un dialkylzincique. Même si cette réaction est strictement limitée à l'utilisation du diméthylzinc, l'excellence des résultats obtenus avec un nucléophile, pourtant reconnu pour être problématique,⁵⁸ fait de ce système un outil essentiel en synthèse.



Enfin, il faut savoir que d'autres groupes de recherche ont aussi développé des méthodes d'addition énantiosélective de chaînes alkyles. Toutefois, comparativement aux méthodes qui précèdent, celles-ci ne présentent aucun avantage significatif au niveau des sélectivités, des rendements ou de la généralité de la réaction et ne seront donc qu'énumérées rapidement. D'une part, plusieurs de ces chercheurs ont exploré l'approche de la catalyse

avec le cuivre. Ceux-ci se distinguent essentiellement entre eux de par le ligand chiral qu'ils utilisent. Ainsi, Gong et Mi ont préféré la PyBOX **12**.⁵⁹ Shi *et al.* et Ha *et al.* ont, quant à eux, opté pour les thiophosphoramides **13**,⁶⁰ **14**,⁶¹ **15**⁶² et **16**.⁶³ Finalement, Wang *et al.* ont préconisé les dérivés ferrocényles **17**⁶⁴ et **18**⁶⁵ (Figure 7). D'autre part, suivant plutôt le principe de la catalyse avec un acide Lewis, Kozlowski *et al.* ont choisi le complexe de titane **20**,⁶⁶ tandis que Gong *et al.* ont combiné un bis-alcoolate de zinc chiral et une diimine, elle aussi chirale, pour former le complexe **19**.⁶⁷ Il s'agit là d'une nouvelle application du principe d'activation asymétrique, telle que Mikami l'a développée.^{68,69,70}

Catalyse avec le cuivre



Catalyse avec un acide de Lewis

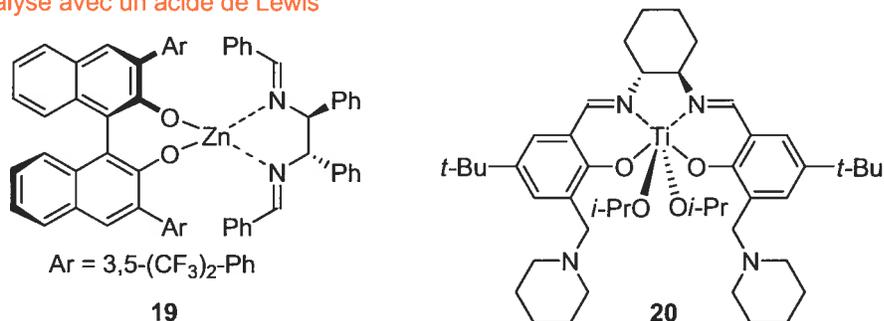


Figure 7. Ligands chiraux utilisés pour l'addition catalytique du Et₂Zn sur des imines

1.5 Développement d'un nouveau système catalytique par Charette *et al.*

1.5.1 Le choix de la stratégie

Lorsque le groupe de recherche du Professeur Charette a entrepris de développer une réaction catalytique et énantiosélective d'addition d'organométalliques sur des imines, c'était principalement pour combler certaines lacunes que comportaient les méthodes alors existantes, en l'occurrence celles de Tomioka,⁴⁹ Snapper/Hoveyda⁵⁰ et Bräse.⁵¹ Un problème commun à ces méthodes est qu'elles nécessitent des conditions de déprotection très draconiennes pour obtenir l'amine libre et, qu'en plus, les rendements obtenus restent souvent modestes (Figure 8).⁷¹ Dans ce contexte, l'utilisation des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines (**24**) représente une bien meilleure stratégie du fait que le groupe protecteur *P,P*-diphénylphosphinoyl offre une bonne stabilité aux manipulations courantes et qu'il est possible de le cliver dans des conditions douces non racémisantes.^{72,73} L'utilisation du 4-nitrosulfonyle, qui peut être déprotégé dans des conditions également très douces (PhSH, K₂CO₃, DMF, t.a., 4 h), constitue aussi une solution intéressante. Cependant, elle est peu documentée et le risque d'observer une réaction indésirable au niveau de la fonction nitro est toujours présent.^{33f,74}

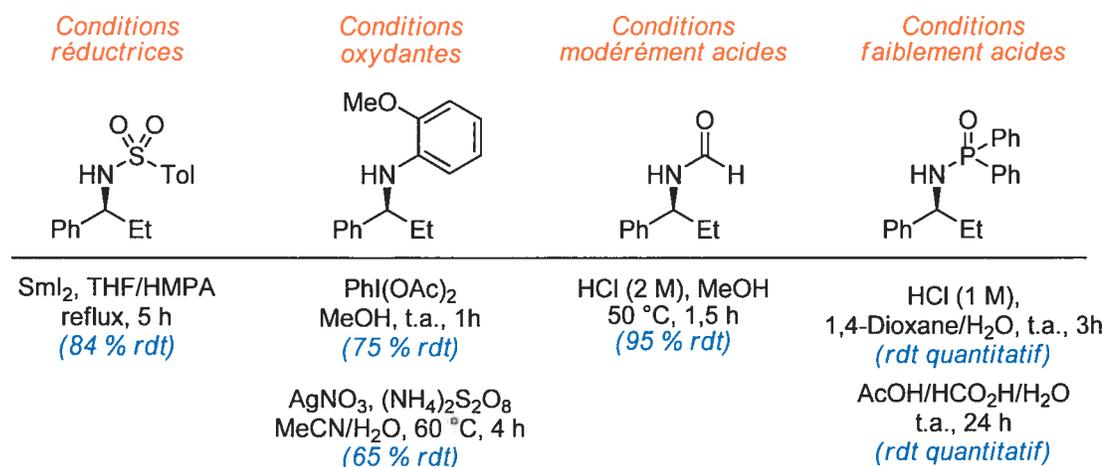


Figure 8. Conditions de déprotection non racémisantes de différentes amines *N*-protégées

Malgré les apparences, le rôle joué par le groupe protecteur n'est pas unique. En effet, il sert aussi à activer l'imine, un élément crucial à la catalyse. En augmentant ainsi l'électrophilie de l'imine, il permet l'addition de nucléophiles plus doux, tels que des diorganozinciques ou des organocuvreux. D'un autre côté, une activation trop prononcée, comme celle que produisent les groupes acyles, favorise l'hydrolyse des imines correspondantes et rend leur isolement difficile, voire même impossible. En nous appuyant sur les énergies relatives des orbitales LUMO de différents types d'imines, obtenues par des calculs *ab initio*,⁷⁵ nous avons été en mesure de classer les groupes activateurs selon leur potentiel à stabiliser une charge négative sur l'atome d'azote, après l'addition d'un nucléophile (Figure 9). Comme il est illustré plus bas, les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines **24** offrent un bon compromis entre la stabilité et la réactivité des imines. Ces résultats théoriques sont d'ailleurs en conformité avec les données de la littérature⁷² et concordent aussi avec les observations expérimentales qui ont été faites au sein de notre laboratoire.

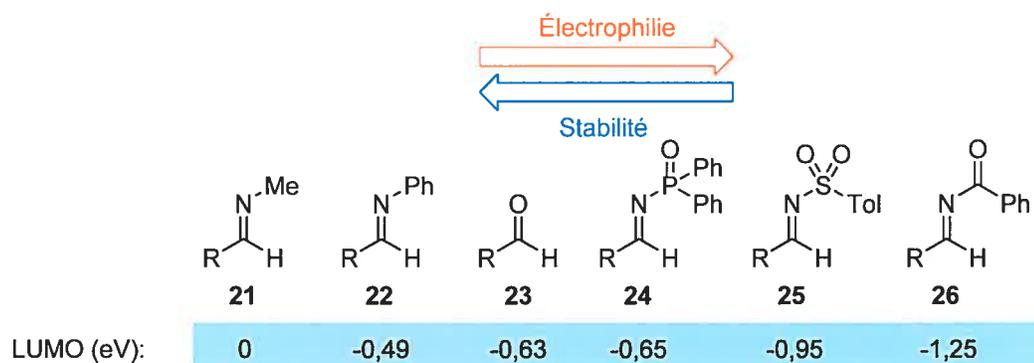


Figure 9. Calculs *ab initio* des énergies relatives des orbitales LUMO [B3LYP/631G(d)]

Pour ces raisons, nous avons décidé d'orienter nos recherches vers cette classe d'imine. D'autres éléments de moindre importance, tels que la grande cristallinité des dérivés *P,P*-diphénylphosphinoyles⁷⁶ ou la possibilité d'utiliser la spectroscopie RMN ³¹P pour l'analyse des réactions, viennent également appuyer ce choix.

L'idée d'utiliser les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines pour additionner des réactifs organométalliques, plus précisément des réactifs dialkylzinciques, n'est pourtant pas nouvelle en soi. En fait, de nombreux groupes de recherche se sont déjà penchés sur le problème et ont réussi à développer de manière efficace des conditions d'addition énantiosélectives. Toutefois, tous avaient échoué dans leur tentative de rendre ces réactions catalytiques.²⁹ Au mieux, ils ont réussi à créer des conditions réactionnelles dites sous-stœchiométriques. Étrangement, ils avaient tous opté pour la même approche, c'est-à-dire l'utilisation d'un alcool aminé chiral comme catalyseur. Ceux qui ont fourni les contributions les plus significatives dans ce domaine sont Soai *et al.* (ligands **27-29**),^{76,77} Beresford (ligand **30**),⁷⁸ Gong et Mi *et al.* (ligands **31-33**),⁷⁹ Anderson *et al.* (ligands **34** et **35**)⁸⁰ et Pericàs *et al.* (ligands **36** et **37**)^{81,82} (Figure 10).

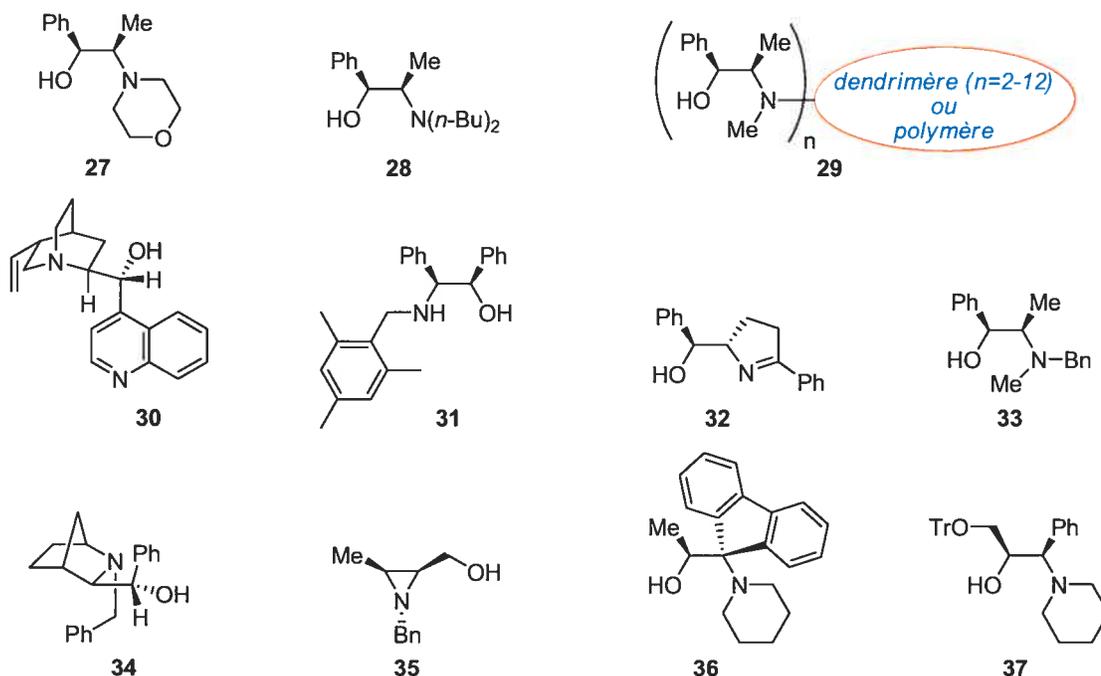
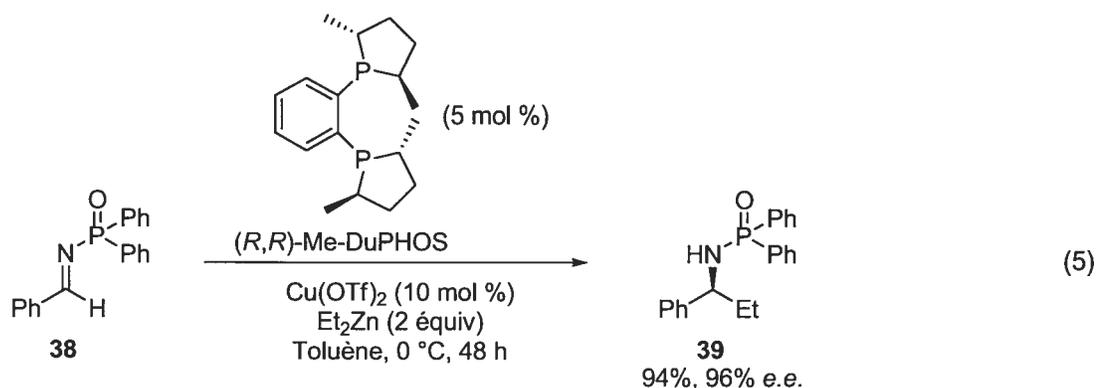


Figure 10. Alcools aminés utilisés pour l'addition énantiosélective du Et_2Zn sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines

1.5.2 Présentation du système catalytique

Devant les échecs répétés de nos confrères, notre groupe de recherche a choisi d'explorer une approche différente : l'addition de réactifs dialkylzinciques catalysés avec le cuivre. En procédant à un criblage des ligands chiraux connus et à une optimisation approfondie des conditions réactionnelles, le D^r Alessandro Boezio⁸³ est parvenu à mettre au point un excellent système d'addition catalytique énantiosélectif du diéthylzinc (Équation 5). De façon plus détaillée, sa méthode utilise le triflate cuivrique ou cuivreux comme source de cuivre ainsi que le Me-DuPHOS comme ligand chiral.⁸⁴ Chose surprenante, cette diphosphine chirale n'avait jamais été utilisée auparavant dans des réactions d'addition nucléophile. Elle avait plutôt été développée pour des hydrogénations asymétriques.⁸⁵



Une étude plus approfondie de la réaction a vite révélé plusieurs limitations dans l'utilisation du système. En l'occurrence, l'addition du diméthylzinc était très lente et menait à de faibles rendements, et cela, même après avoir essayé de doubler la quantité de catalyseur, d'augmenter la température et d'accroître la quantité de diméthylzinc à 10 équivalents. Cet écart de réactivité entre le diméthylzinc et le diéthylzinc est bien documenté et s'explique principalement par l'effet donneur des substituants des carbones en position α du zinc (Figure 11).⁸⁶ Comme le groupe méthyle est plus donneur électroniquement qu'un hydrure,⁸⁷ la densité électronique sur le carbone en position α du

zinc augmente et allonge la liaison Zn-C. Celle-ci est donc plus faible et, par conséquent, plus réactive.

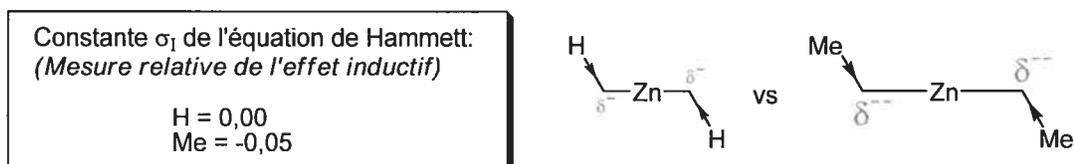
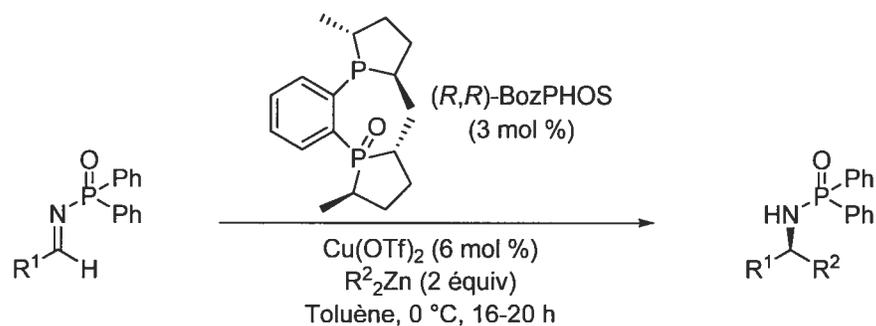


Figure 11. Explication relative de la réactivité du Me_2Zn *versus* celle du Et_2Zn

Il avait été remarqué, lors du criblage initial des ligands, que les monophosphines et, mieux encore, les ligands hémilabiles généraient des catalyseurs très réactifs. Des recherches ont alors été entreprises afin d'identifier un ligand hémilabile plus sélectif que ceux qui ont été précédemment testés. Ainsi, il est apparu que le Me-DuPHOS monoxydé —abrégé Me-DuPHOS(O) ou aussi appelé BozPHOS en l'honneur de son découvreur, le D^r Alessandro Boezio— formait un catalyseur de cuivre non seulement plus sélectif que sa forme non oxydée, mais surtout beaucoup plus réactif (Tableau 3).^{88,89}

Cette découverte était d'autant plus intéressante que l'on retrouve peu d'application aussi convaincante pour l'utilisation en catalyse énantiosélective des diphosphines monoxydées,⁸⁹ espèces pourtant bien connues. Ainsi, la voie venait d'être ouverte à une toute nouvelle famille de ligands hémilabiles chiraux, dont une nouvelle application sera présentée au Chapitre 5. Par ailleurs, la grande réactivité de ce système catalytique de seconde génération a enfin permis de résoudre le problème d'addition du diméthylzinc, et ce, mieux que quiconque à l'époque. L'efficacité de cette méthode d'addition d'un groupe méthyle a d'ailleurs été éprouvée avec la synthèse de la rivastigmine (Schéma 2).^{88a} Dans ce cas particulier, nous avons su tirer avantage de la cristallinité des dérivés phosphinoyles en augmentant l'excès énantiomérique de l'intermédiaire **41** par recristallisation.⁷⁶

Tableau 3. Addition catalytique énantiosélective utilisant le BozPHOS

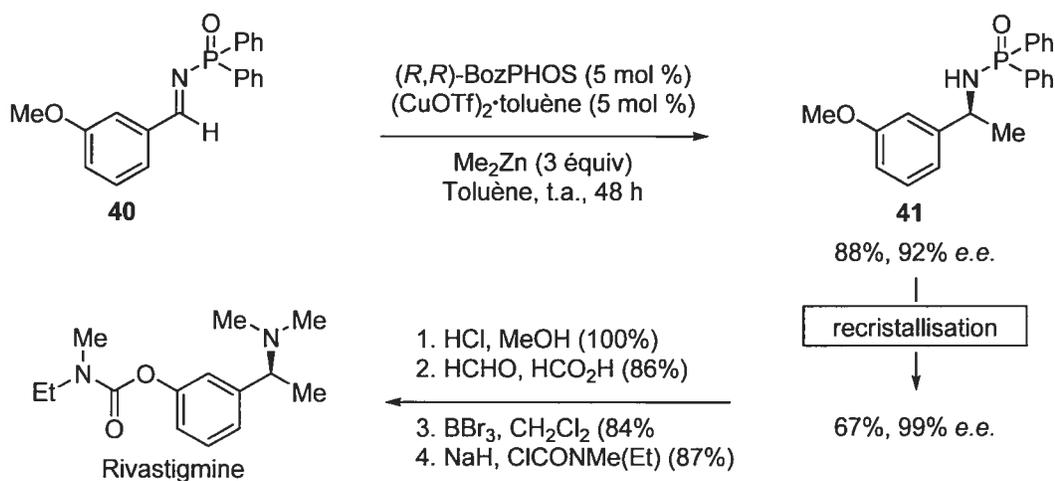
Entrée	R ¹	R ²	BozPHOS		Me-DuPHOS	
			Rdt (%)	<i>e.e.</i> (%)	Rdt (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Ph	Et	96	98	94	96
2	4-Me-Ph	Et	94	98	91	95
3	4-Cl-Ph	Et	97	97	95	90
5	4-MeO-Ph	Et	91	98	74	95
6	2-Me-Ph	Et	97	99	n.d.	
7	2-Cl-Ph	Et	96	92	n.d.	
8	2-MeO-Ph	Et	98	98	n.d.	
9	2-furyle	Et	97	96	97	89
10	<i>c</i> -Pr	Et	95	94	82	85
11	Ph	Me	87	97 ^a	20	73 ^a (51, 90) ^b
12 ^c	Ph	<i>n</i> -Bu	92	96	71	91
13 ^d	Ph	<i>i</i> -Pr	84	95	n.d.	
14 ^e	Ph	TBDMSO-(CH ₂) ₆ -	52	90	n.d.	

^a (CuOTf)₂•toluène (5 mol %), BozPHOS ou Me-DuPHOS (5 mol %) et Me₂Zn (3 équiv), t.a., 48 h

^b (CuOTf)₂•toluène (9,5 mol %), Me-DuPHOS (10 mol %) et Me₂Zn (10 équiv), t.a., 24 h.

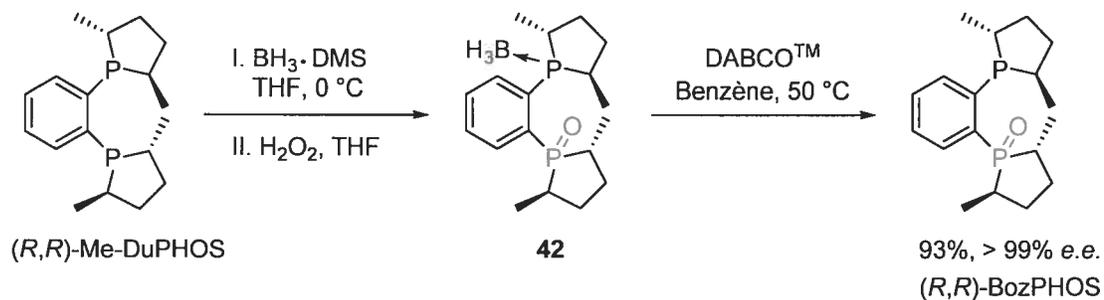
^c (CuOTf)₂•toluène (5 mol %), BozPHOS ou Me-DuPHOS (5 mol %) et Bu₂Zn (2 équiv). ^d Cu(OTf)₂ (10 mol %), BozPHOS (5 mol %) et *i*-Pr₂Zn (3 équiv). ^e Cu(OTf)₂ (10 mol %), BozPHOS (5 mol %) et [TBDMSO(CH₂)₆]₂Zn (3 équiv).

Schéma 2. Synthèse de la Rivastigmine



Pour obtenir le BozPHOS à partir du Me-DuPHOS^{90,91} (Schéma 3), la séquence de monoprotection sélective–oxydation–déprotection s’est avérée la meilleure approche de synthèse. Malheureusement, force est de constater que la sélectivité observée lors de la protection (peu de produits diprotégés et non protégés) est spécifique aux dérivés DuPHOS, et nos tentatives d’appliquer cette stratégie à d’autres diphosphines ont échoué.

Schéma 3. Synthèse du BozPHOS

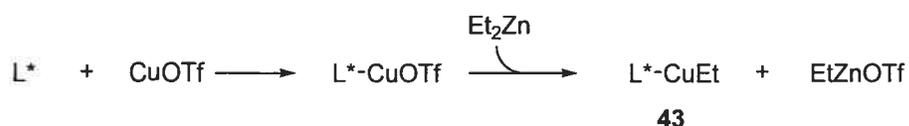


1.5.3 Détails mécanistiques du système catalytique

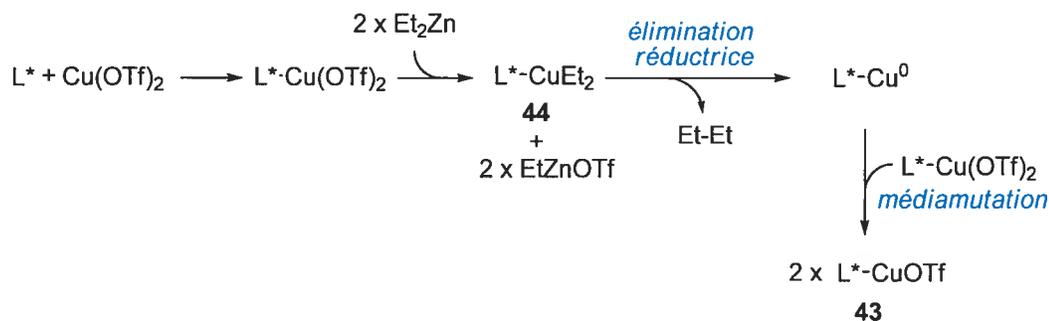
Sans trop vouloir entrer dans les détails, il serait bon, à ce stade-ci, d'exposer les caractéristiques les plus importantes du système catalytique utilisant le BozPHOS ainsi que certaines explications mécanistiques proposées par le D^r Boezio.⁷ Dans l'ensemble, les hypothèses qu'il avance s'appuient sur des données expérimentales et sont, à juste titre, partagées par l'auteur de cette thèse.⁹² Dans de rares cas cependant, nous privilégions certains mécanismes alternatifs, tout aussi plausibles, lesquels seront décrits au moment opportun. Finalement, précisons qu'aucun mécanisme réactionnel n'a encore été prouvé et que, pour cette raison, la plupart des explications qui seront fournies ici sont spéculatives.

Pour revenir aux caractéristiques importantes de la réaction, il faut savoir que l'état d'oxydation du sel de cuivre, soit +1 ou +2, a peu d'influence sur la réactivité, contrairement au contre-ion triflate qui est indispensable à la réaction.⁹³ Le choix du Cu^I ou du Cu^{II} se fait donc essentiellement sur la base des résultats expérimentaux, même si le triflate cuivrique [Cu(OTf)₂] est privilégié à des fins pratiques. En effet, celui-ci n'est pas sensible à l'oxygène, présente une meilleure pureté commerciale, et est moins coûteux que le triflate cuivreux (Cu^I = 10 \$/mmol et Cu^{II} = 3,50 \$/mmol),⁹⁴ qui est généralement vendu sous forme de complexe de toluène ou de benzène [(CuOTf)₂•toluène et (CuOTf)₂•benzène respectivement].

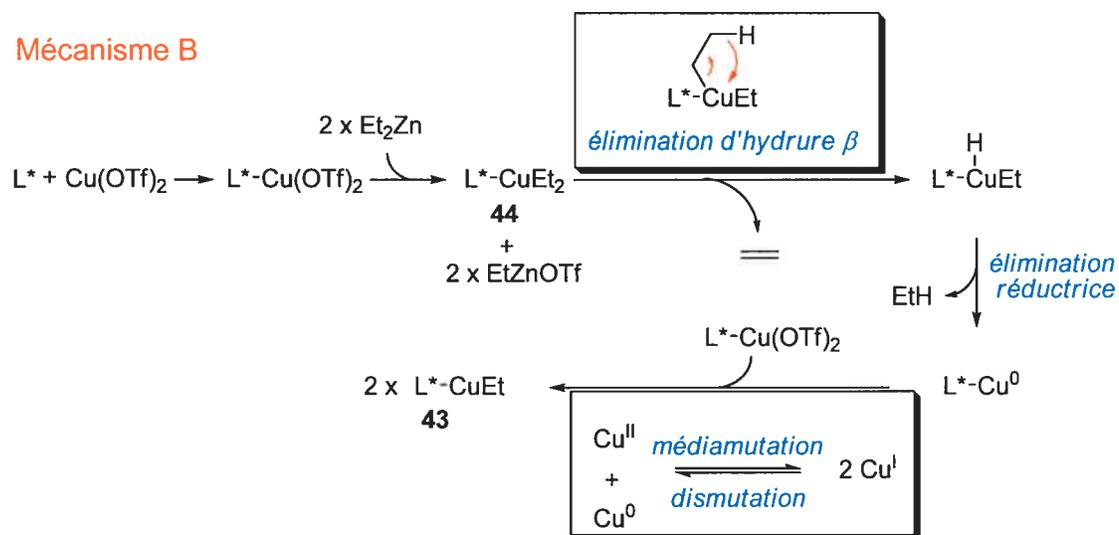
À la lumière des précédents établis en catalyse avec le cuivre et, plus particulièrement, des travaux d'additions conjuguées de dialkylzinciques sur les énones,^{95,96} il ne fait aucun doute que l'espèce nucléophile catalytique est un alkyle cuivreux complexé au ligand (43) et donc que l'état d'oxydation actif du cuivre est +1 (Schéma 4).^{97,98}

Schéma 4. Mécanisme de formation des organocuvivreux à partir du CuOTf et du Et₂Zn

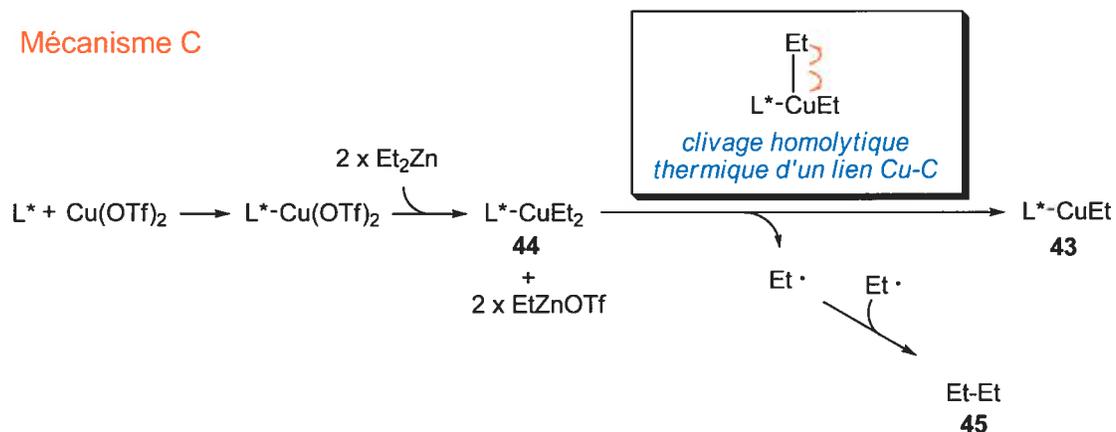
Dans les circonstances, la réactivité des sels cuivriques (Cu^{II}) s'explique par un processus d'oxydo-réduction *in situ*, amorcé par le diéthylzinc, qui réduit le cuivre de l'état d'oxydation +2 à +1 (Schéma 5).⁹⁷ Trois mécanismes sont alors possibles. Les deux premiers font intervenir un processus de médiamutation,⁹⁹ où un mélange de Cu⁰ et de Cu^I génère deux équivalents de Cu^I. L'un implique une élimination réductrice (A) tandis que l'autre implique une élimination d'hydrure β (B). Le troisième mécanisme (C), qui semble être privilégié par certains auteurs, consiste en une décomposition thermique du diorganocuvrique 44. Il en résulte alors la formation de l'oganocuvrique 43 et du radical correspondant, lequel se résorbera du milieu réactionnel par homocouplage, formant le produit 45. Compte tenu que les alkylcuvivreux possèdent une faible stabilité thermique⁹⁷ et décomposent généralement en dessous de 0 °C¹⁰⁰ pour former du cuivre métallique et le produit d'homocouplage, l'un des rôles des ligands est de les stabiliser et, ultimement, d'empêcher leur décomposition.

Schéma 5. Mécanisme de réduction du Cu^{II} en Cu^I en présence du Et₂Zn**Mécanisme A**

Mécanisme B



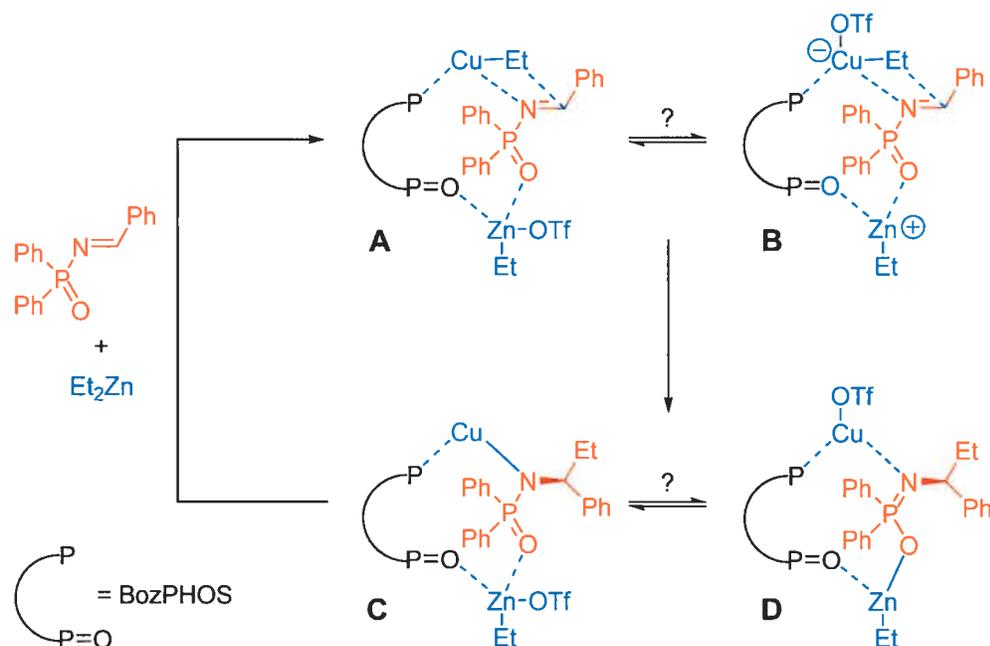
Mécanisme C



Chose surprenante, lorsqu'une stœchiométrie 2 pour 1 du $Cu(OTf)_2$ et du BozPHOS est utilisée, les sélectivités sont augmentées dans plusieurs cas. L'hypothèse avancée est que l'espèce $EtZnOTf$ intervient favorablement dans le cycle catalytique. Ainsi, lorsqu'un excès de sel de cuivre est utilisé, une plus grande quantité de $EtZnOTf$ est formée, aidant par le fait même à la réaction. Comme l'illustre le Schéma 6, il a été postulé que cette espèce agit comme acide de Lewis pour activer l'imine. L'état de transition A explique aussi le rôle

premier de la phosphine oxydée sur le ligand, qui est de maintenir l'acide de Lewis à proximité du catalyseur.

Schéma 6. État de transition postulé pour l'addition du Et_2Zn sur une N -(P,P -diphénylphosphinoyl)imine catalysée par un complexe de cuivre et de BozPHOS^7



1.5.4 Limitations du système catalytique

Malgré l'avancement qu'il représente, notre nouveau système catalytique pour la synthèse des amines α -chirales comporte quelques limitations majeures, qui n'ont pas encore été toutes résolues (Figure 12). D'abord, les imines aliphatiques **46**, à l'exception du cas particulier du dérivé *c*-propyle qui sera expliqué ultérieurement, ne pouvaient pas être synthétisées pour des raisons de stabilité. D'ailleurs, tout le Chapitre 3 sera consacré à décrire les différentes tentatives envisagées pour résoudre ce problème.

Parmi les autres substrats qui ont été identifiés comme étant problématiques, il y a les imines α,β -insaturées **47** et **48**, les cétimines **49** et **50** et les dérivés possédant un hétérocycle azoté, tel que **51**. Toutes présentent des difficultés qui leur sont propres, et des travaux se poursuivent actuellement dans nos laboratoires afin de trouver des solutions à ces problèmes.

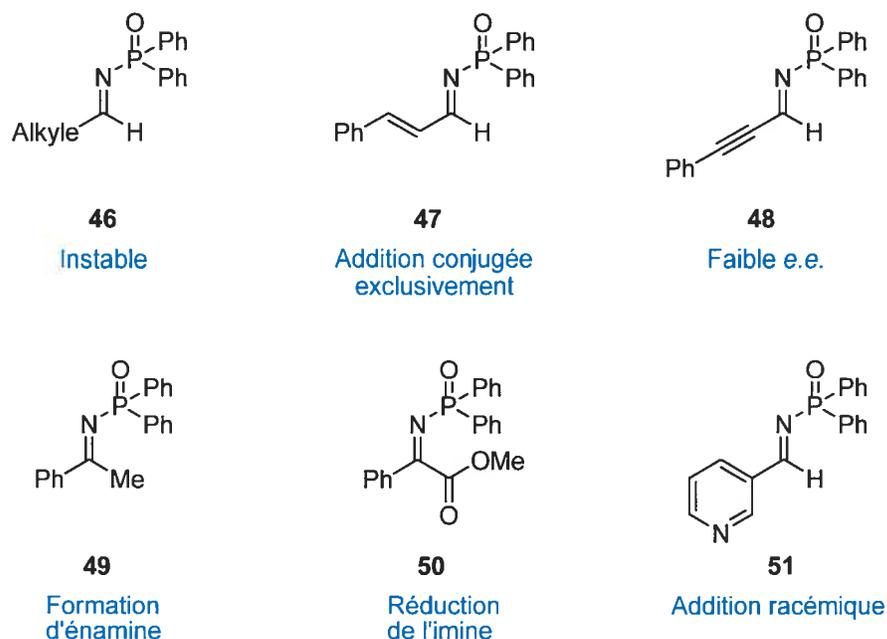


Figure 12. Exemples de substrats problématiques et les difficultés rencontrées

L'addition de phényle a aussi été tentée, mais sans succès (faible *e.e.*). En fait, dans ce cas particulier, c'est la combinaison d'un sel de cuivre et d'un réactif diorganozincique qui s'est avérée inefficace. De par sa conception, le système catalytique utilisant le BozPHOS exige que l'organocuvieux soit plus réactif que le diorganozincique correspondant. Dans le cas des chaînes alkyles, cette hiérarchie est respectée, et il en résulte un cycle catalytique fonctionnel. Or, dans le cas des chaînes carbonées hybridées sp ou sp^2 , cet équilibre fragile

des pouvoirs nucléophiles est inversé en faveur du diorganozincique, et le cycle catalytique s'en trouve court-circuité.

Finalement, une autre limitation importante inhérente à notre système catalytique —et d'ailleurs à toutes réactions présentées plus haut— réside dans la difficulté que représente la synthèse des réactifs diorganozinciques. C'est pourquoi nous avons développé une nouvelle méthode simple et sécuritaire pour préparer ces réactifs, qui sera présentée en profondeur au Chapitre 6.

1.6 Conclusion

La panoplie d'exemples d'amines α -chirales qui ont été passés en survol au cours de ce chapitre démontre sans contredit que cette famille de molécules suscite un grand intérêt non seulement pour la chimie, mais aussi pour des disciplines plus biologiques telles que les sciences pharmaceutiques, agroalimentaires, etc. Malgré leur nombre incroyable, les méthodes énantiosélectives qui existent actuellement pour accéder aux amines chirales possèdent toutes des inconvénients majeurs, qui limitent encore leurs applications. Convaincu que la solution résidait dans les *N*-(*P,P*-diphénylphosphino)imines, le groupe du Professeur Charette a développé une nouvelle méthode catalytique énantiosélective basée sur ces substrats. Grâce à l'utilisation du BozPHOS comme ligand chiral, elle est efficace à additionner le diméthylzinc, ce qui la distingue des autres. Néanmoins, elle comporte encore quelques lacunes, dont plusieurs sont communes à la plupart des autres protocoles. La présente thèse se veut essentiellement un compte rendu des solutions que nous avons élaborées, justement pour éliminer ces problèmes.

CHAPITRE 2

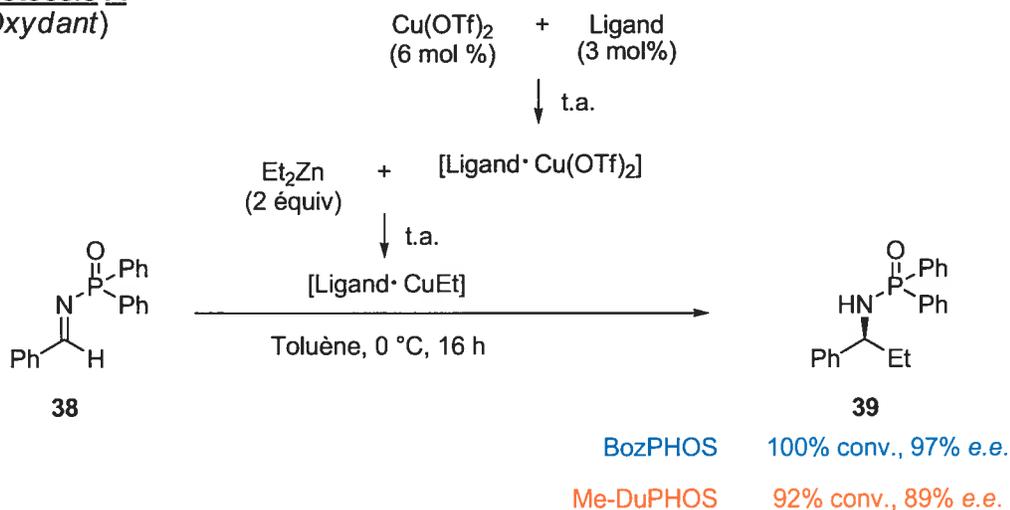
Preuve de l'oxydation du Me-DuPHOS en BozPHOS en présence des sels de cuivre

2.1 Introduction

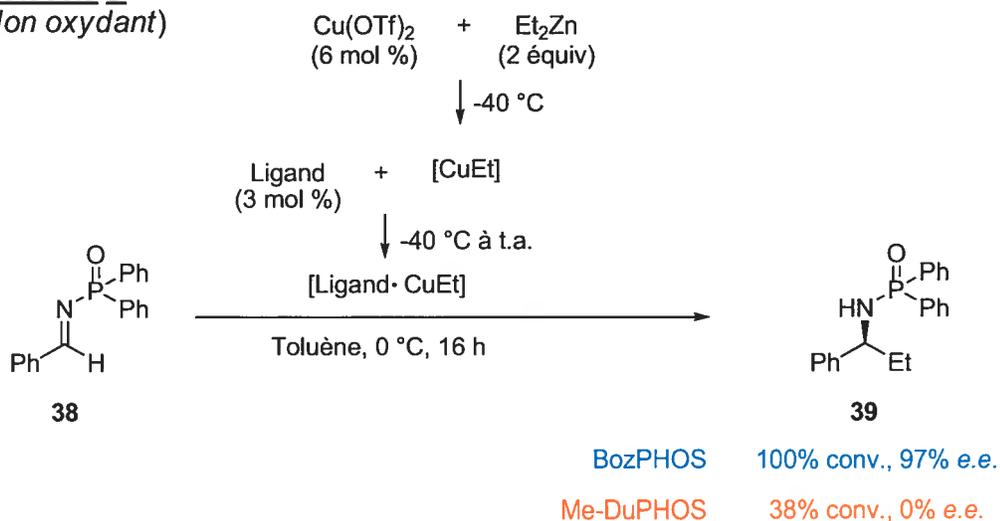
Malgré les écarts de réactivité qui existent entre le BozPHOS et le Me-DuPHOS, nous étions jusqu'ici portés à croire qu'un mécanisme d'action similaire régissait ces deux ligands. Or, de nouvelles observations ont montré que ces ligands se comportent différemment l'un de l'autre selon qu'ils sont complexés à l'organocuvrique ou au triflate cuivrique (Schéma 7). En fait, les résultats obtenus avec le BozPHOS sont identiques, peu importe le protocole utilisé. En contrepartie, le Me-DuPHOS ne forme un catalyseur énantiosélectif que dans les conditions de complexation du protocole A. Une analyse plus approfondie des protocoles utilisés révèle qu'ils se distinguent, entre autres, par le potentiel d'oxydation du milieu réactionnel. Ainsi, en suivant le protocole A, le milieu est dit « oxydant », car le ligand se trouve en présence du triflate cuivrique, un sel à l'état d'oxydation élevé. Par contre, en suivant le protocole B, le ligand se trouve dans un milieu dit « non oxydant », car il baigne constamment dans une solution de diéthylzinc, lequel est un réactif à caractère plutôt réducteur. Pour expliquer les résultats du Schéma 7, une hypothèse a alors été émise. Se basant sur les résultats du protocole A, elle suggère que le BozPHOS est le seul ligand sélectif de la réaction. Cependant, dans certaines conditions, le Me-DuPHOS, qui n'est pas sélectif, peut s'oxyder *in situ* en BozPHOS sous l'action des sels de cuivre, c'est-à-dire sous les conditions de complexation du protocole A.

Schéma 7. Effet de la séquence de complexation sur les réactions utilisant le Me-DuPHOS le et BozPHOS comme ligands chiraux

Protocole A
(Oxydant)



Protocole B
(Non oxydant)



Inspirés par les travaux de Jutand *et al.* sur l'oxydation des phosphines par des sels de palladium,¹⁰⁹ nous avons poussé nos recherches dans cette direction afin de voir si cette réaction est aussi possible avec des sels de cuivre et, plus particulièrement, avec du triflate cuivrique.

Tout au long du Chapitre 2, les principaux éléments de la littérature qui ont trait à l'oxydation des phosphines par des métaux de transition seront décrits. Par la suite, les principaux éléments de preuve visant à confirmer l'hypothèse avancée seront exposés. Plus précisément, nous tenterons de démontrer que l'oxydation du Me-DuPHOS par des sels de cuivre est un processus tout à fait possible. De même, en comparant la réactivité et les sélectivités des différentes formes d'oxydation du Me-DuPHOS, nous chercherons à prouver que le BozPHOS est bel et bien le ligand actif de la réaction.

2.2 Oxydation des phosphines par des métaux de transition

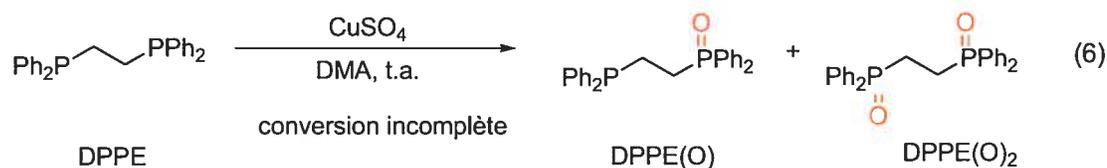
L'oxydation des phosphines par des métaux de transition n'est pas un phénomène nouveau. En fait, les premières observations relatées dans la littérature datent de 1957.¹⁰¹ À cette époque, des complexes de type palladium tetrakis(triarylphosphine) (Pd^0) avaient été préparés à partir de sels de palladium (Pd^{II}) et de triarylphosphine. Des analyses avaient alors montré que l'oxyde de triarylphosphine était produite dans la réaction. Depuis, relativement peu d'exemples ont été décrits faisant état d'oxydation des phosphines par des sels de cuivre,¹⁰² de nickel,¹⁰³ d'iridium,¹⁰⁴ de platine,^{105,106} de rhodium¹⁰⁷ ou de palladium^{105d,108-119,121} (Figure 13). Cependant, lorsque ces résultats sont analysés dans leur ensemble, une caractéristique commune apparaît : des ligands « durs » sont toujours présents autour du métal, en l'occurrence O^{2-} , F^- , OH^- , NO_3^- , SO_4^{2-} et AcO^- . Pour mieux comprendre l'influence du contre-ion, Jutand *et al.* ont aussi expérimenté des dérivés métalliques chlorés, bromés ou iodés mais, cette fois-ci, ils ont noté une absence d'oxydation des phosphines.¹⁰⁹ Combinés, ces deux éléments permettent d'affirmer que la nature des contre-ions, lesquels jouent le rôle de ligands autour du métal, est cruciale au processus d'oxydation. Dans le cas particulier du palladium, une hypothèse est timidement avancée : les anions oxygénés formeraient avec ce métal des liaisons beaucoup plus faibles qu'avec, par exemple, les chlorures et favoriseraient ainsi la migration de l'anion vers la phosphine (voir le Schéma 8, p. 33).¹¹⁰

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

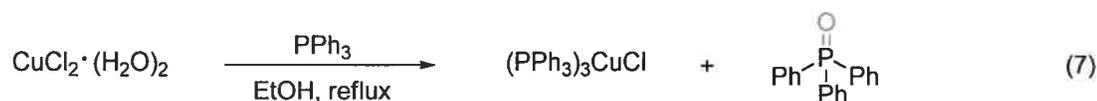
Figure 13. Métaux de transition connus pour oxyder les phosphines

2.2.1 Oxydation des phosphines par les sels de cuivre

En ce qui concerne l'oxydation des phosphines spécifiquement par des sels de cuivre en condition anaérobie,^{111,112} deux exemples de la littérature sont véritablement connus. D'abord, Sadler *et al.* ont montré que le CuSO_4 peut oxyder de façon non sélective le bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE), comme l'indique l'équation 6.^{102a} Cependant, étant donné que le but premier des auteurs était la synthèse de complexes organométalliques aux propriétés anti-tumorales, aucune étude supplémentaire n'a pu appuyer cette observation.



L'autre exemple, rapporté par Jardine *et al.*,^{102c} traite plutôt de la réduction du Cu^{II} en Cu^{I} en présence de triphénylphosphine (Équation 7). Quoiqu'il en soit, les auteurs font une brève mention de la détection d'oxyde de triphénylphosphine, confirmant ainsi l'oxydation de la phosphine dans le processus. Contrairement à ce qui a été mentionné plus tôt, l'utilisation d'un sel métallique chloré est capable d'oxyder dans la mesure où la présence d'eau ou d'un solvant alcoolique, par exemple, permet la substitution du contre-ion.



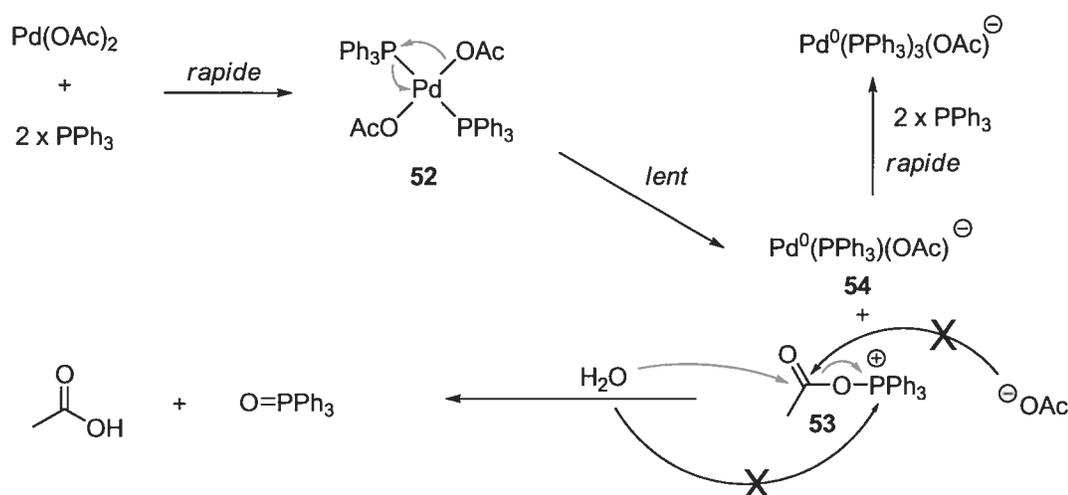
Sans clairement évoquer la formation de phosphines monoxydées, plusieurs autres groupes ont parallèlement décrit la réduction de sels cuivriques à l'aide de phosphines.¹¹³

2.2.2 Oxydation des phosphines par les sels de palladium

De tous les métaux passés en revue, seul le palladium a vraiment été étudié et, par conséquent, il est le seul pour lequel nous avons une bonne compréhension mécanistique. Cette connaissance, nous la devons particulièrement à Jutand qui, en 1992, s'est intéressée au mélange d'acétate de palladium et de triphénylphosphine utilisé dans les couplages de Heck.¹⁰⁹ Même si cet auteur visait plutôt à étudier la réduction du Pd^{II} en Pd⁰, il a indirectement décrit l'oxydation de la phosphine, qui tient le rôle de réducteur dans cette réaction d'oxydo-réduction. En combinant une étude cinétique complète avec des résultats de voltamétries cycliques et de spectroscopie RMN, elle et son équipe ont été en mesure de proposer un mécanisme cohérent avec l'ensemble des données expérimentales (Schéma 8). Plus précisément, ce mécanisme, de type sphère interne, implique la formation rapide du complexe **52**, lequel libère éventuellement l'espèce phosphonium **53** par un processus d'élimination réductrice et forme le complexe de Pd⁰ **54**. Cette dernière étape, qui est l'étape limitante de la réaction, est favorisée lorsque des phosphines de faible basicité sont utilisées, par exemple (4-CF₃-Ph)₃P.¹¹⁴ Selon les auteurs, elle indique que l'ion acétate joue le rôle du nucléophile, tandis que la phosphine joue celui de l'électrophile.¹¹⁵ Outre l'aspect électronique, il semble que l'aspect stérique des phosphines ait aussi un rôle important à jouer. Ainsi, les phosphines dont la valeur d'angle du cône de Tolman¹¹⁶ est soit trop grande, soit trop petite, sont moins promptes à l'oxydation que celles dont l'encombrement serait intermédiaire. À ce sujet, les auteurs ont avancé l'hypothèse qu'une augmentation de l'encombrement provoquerait des contraintes stériques qui favoriseraient une géométrie

non plannaire du complexe et accélérerait, par conséquent, l'élimination réductrice. À l'inverse, un encombrement stérique trop important causerait des interférences à l'approche de l'acétate. Finalement, puisque l'étape limitante implique le transfert de l'acétate sur la phosphine, ils ont observé que la substitution de l'acétate par un groupe trifluoroacétate, moins fortement lié au palladium, accélère la vitesse globale de la réaction.¹¹⁰

Schéma 8. Mécanisme d'oxydation des phosphines par l'acétate de palladium



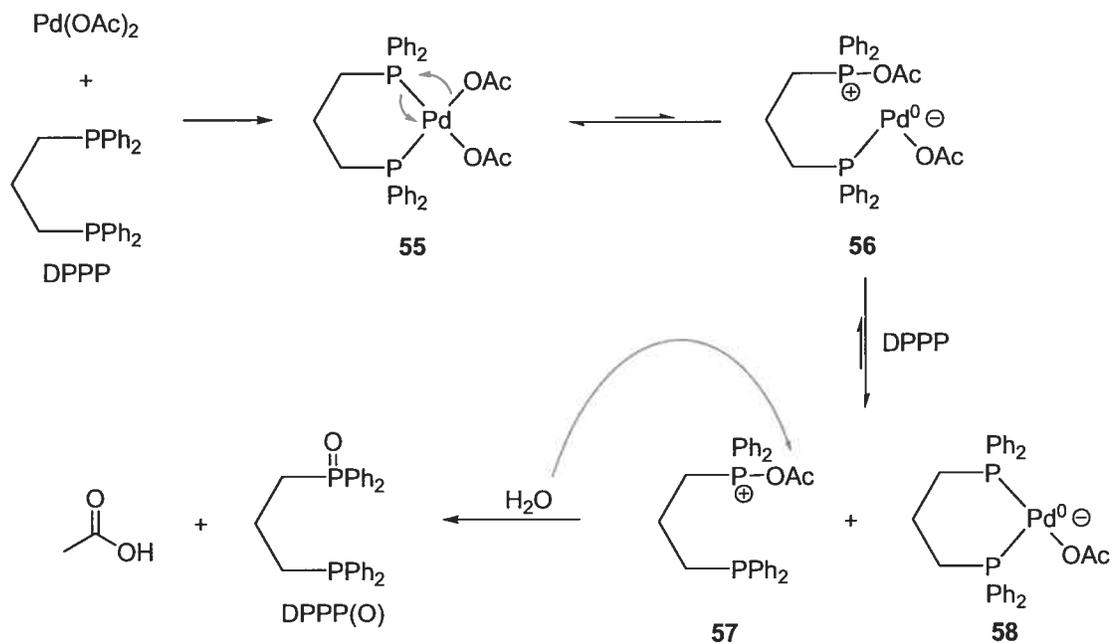
Pour revenir au phosphonium **53**, il serait ensuite hydrolysé par l'eau présente dans le milieu, générant ainsi de l'acide acétique et de l'oxyde de triphénylphosphine. Un marquage isotopique avec du H_2^{18}O a aussi révélé que l'atome d'oxygène de l'oxyde de phosphine provient du groupe acétate et non de l'eau ajoutée à la réaction.¹¹⁷ Ce résultat indique aussi que l'attaque par l'eau se fait au niveau de l'acétate plutôt que du phosphonium.¹¹⁸

Une autre explication envisagée par Jutand *et al.* dans leurs travaux initiaux était que l'attaque d'un ion acétate sur le phosphonium **53** pouvait générer de l'oxyde de triphénylphosphine et de l'anhydride acétique. Toutefois, en tenant compte des résultats d'Hayashi,¹¹⁷ lequel a clairement montré que l'eau est nécessaire à l'oxydation du BINAP

par l'acétate de palladium, l'hypothèse de Jutand *et al.* semble quelque peu improbable. D'ailleurs, elle-même, dans des travaux plus récents sur l'oxydation d'une diphosphine avec l'acétate de palladium, confirme une fois de plus que l'eau est nécessaire à l'hydrolyse du phosphonium.¹¹⁹

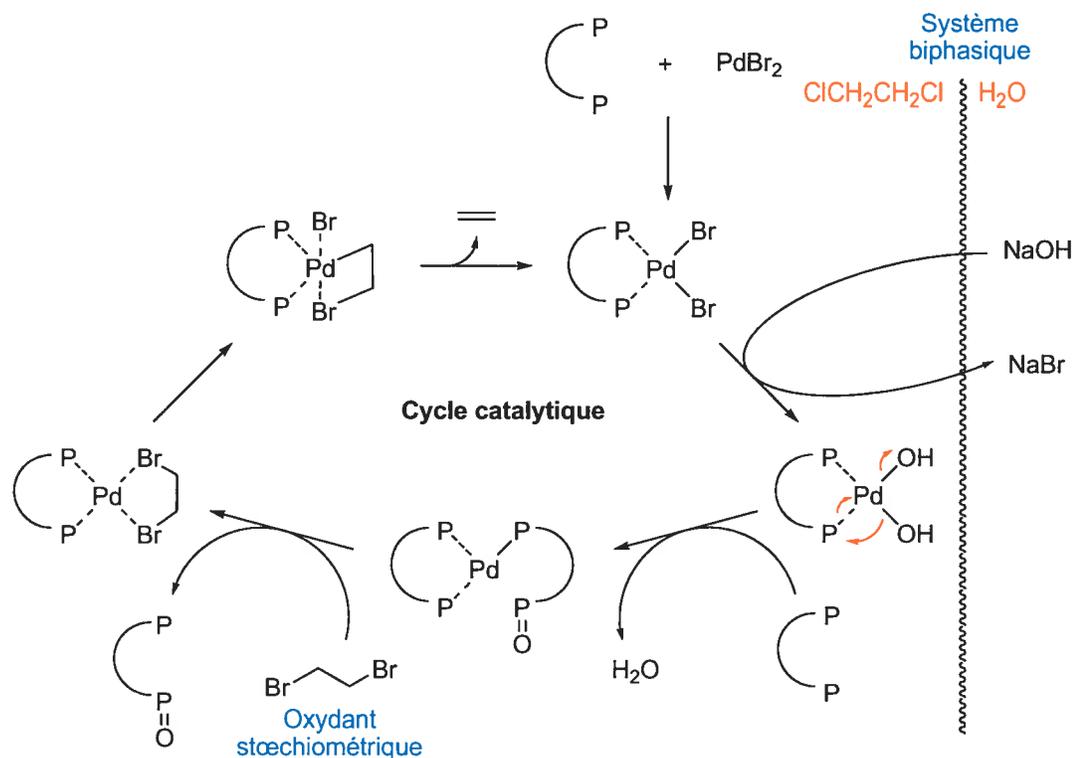
Contrairement aux monophosphines, l'étude de l'oxydation des diphosphines a permis de mettre en évidence un nouvel élément mécanistique (Schéma 9). En effet, il a été démontré que le processus d'élimination réductrice est réversible, donc que le phosphonium **56**, produit par la réduction du palladium, peut aussi subir l'addition oxydante et ainsi reformer l'espèce de départ **55**.¹¹⁹ Dans un tel cas, l'eau qui hydrolyse le phosphonium **57** est absolument nécessaire pour permettre à l'équilibre réactionnel d'être déplacé vers les produits.¹²⁰ Cette réversibilité n'est observable que pour les diphosphines et s'explique par la proximité des groupes réactifs, qui diminuent l'énergie d'activation du processus inverse pour des raisons essentiellement entropiques.

Même si les travaux décrits jusqu'à présent fournissent de bonnes explications mécanistiques, il n'en demeure pas moins que le choix des conditions réactionnelles utilisées a toujours été d'abord et avant tout dicté par la réduction du palladium. C'est pourquoi un large excès de phosphine est généralement utilisé, ce qui évite la précipitation du palladium métallique. Dans ce contexte, les travaux de monoxydation des diphosphines de Grushin *et al.* prennent toute leur importance, puisqu'ils ciblent réellement l'oxydation des phosphines (Schéma 10).¹²¹ Ces chercheurs ont en effet démontré que l'utilisation de l'acétate de palladium comme oxydant permet de monoxyder les diphosphines de façon sélective. Comme les diphosphines sont de meilleurs ligands que les diphosphines monoxydées —elles-mêmes plutôt hémilabiles—, elles complexent de préférence le métal et se font ainsi oxyder plus rapidement. Le résultat final est donc une monoxydation sélective.¹²²

Schéma 9. Mécanisme d'oxydation des diphosphines par l'acétate de palladium

L'élément le plus intéressant qui caractérise les conditions développées par Grushin *et al.* est sans aucun doute l'utilisation d'une quantité catalytique de palladium. Toutefois, pour y parvenir, ils ont dû utiliser une quantité stœchiométrique d'un oxydant doux, le 1,2-dibromoéthane, qui permet la régénération du Pd^{II} à partir du Pd^0 tout en demeurant inerte vis-à-vis des phosphines. Comme il a déjà été mentionné à plusieurs reprises, l'eau est, là encore, nécessaire à l'hydrolyse du phosphonium généré. Dans le cas présent, cependant, elle sert aussi à substituer un ligand bromure par un hydroxyde, qui, lui, est plus « dur » et indispensable à l'oxydation.

Schéma 10. Monoxydation sélective des diphosphines catalysées par le palladium



2.2.3 Comparaison entre le potentiel d'oxydation du palladium et celui du cuivre

Par le biais des exemples précédents, il devient clair que le cuivre et le palladium possèdent tous les deux un certain pouvoir d'oxydation sur les phosphines. Néanmoins, plusieurs différences fondamentales existent entre ces deux métaux, et particulièrement en ce qui a trait à leur potentiel d'oxydo-réduction. La plus importante est sans aucun doute le fait que le cuivre possède un état d'oxydation intermédiaire, +1, alors que le palladium n'en a pas (Figure 14).^{123,124} Cette particularité du cuivre est d'ailleurs à l'origine des réactions de dismutation¹²⁵ et de médiamutation,⁹⁹ si souvent observées avec ce métal (voir le Schéma 5, p. 23). L'équilibre entre ces deux processus dépend en fait de la stabilité thermodynamique et cinétique des différents états d'oxydation. En effet, parmi les facteurs influençant le plus la stabilité des différentes espèces en jeu, notons la nature du ligand (ou du contre-ion), le solvant, le pH et la température.^{123,126} De façon générale, l'équilibre est déplacé vers les

produits de dismutation¹²⁵ dans les cas où des ligands « durs » ou solvants très polaires, tel que l'eau, sont utilisés.¹²⁷ Les exemples illustrés à la Figure 14 montrent que le potentiel d'oxydo-réduction d'un métal est aussi très dépendant des conditions réactionnelles. En fait, les ligands peuvent être si influents qu'ils peuvent même transformer des espèces habituellement oxydantes, telles que le Cu^{II} , en complexes réducteurs, tels que l'hydroxyde cuivrique ($\text{Cu}(\text{OH})_2$).¹²³ Malheureusement pour nous, très peu d'études ont été menées avec des solvants de faible polarité, probablement parce que les sels de cuivre sont insolubles dans ces conditions. Pour cette raison, nous ne disposons d'aucune valeur nous permettant d'évaluer le potentiel d'oxydo-réduction du triflate cuivrique dans le toluène alors que ce sont les conditions qui nous intéressent.

À l'occasion, l'existence de l'espèce Cu^{I} , qui n'a pas son équivalent palladium, rend possible des transferts à un seul électron ($\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$ ou $\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \text{Cu}^0$).¹²⁸ Cette distinction entre le cuivre et le palladium s'avère importante dans la mesure où elle offre la possibilité d'un mécanisme d'oxydation des phosphines par transfert d'un seul électron. Finalement, les deux métaux ont une géométrie des complexes métalliques très distincte : le palladium est surtout plan carré, alors que le cuivre est principalement tétraédrique.^{102b,123} Par ailleurs, Grushin et Jutand ont tous les deux démontré que des changements dans la position relative des ligands autour du métal avaient une influence sur les vitesses d'oxydation.^{115,121} Il est donc naturellement possible de supposer que la propension de certains métaux à adopter une géométrie plutôt qu'une autre serait aussi un facteur pouvant influencer le pouvoir d'oxydation des phosphines.

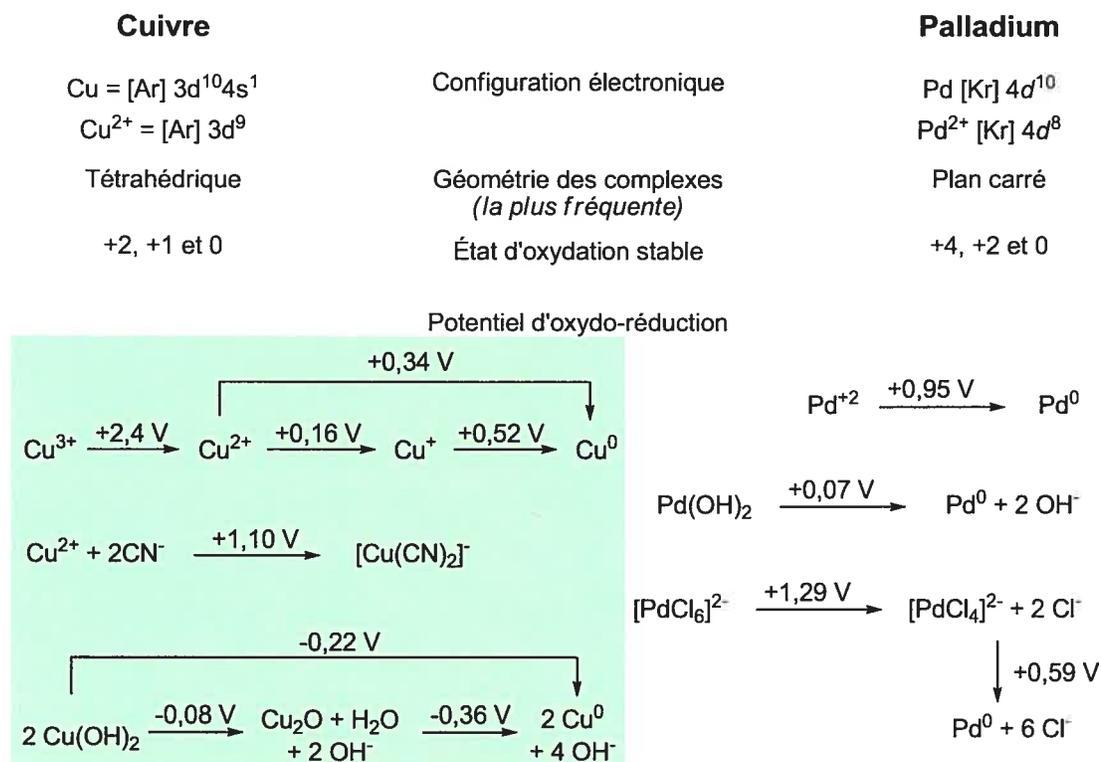


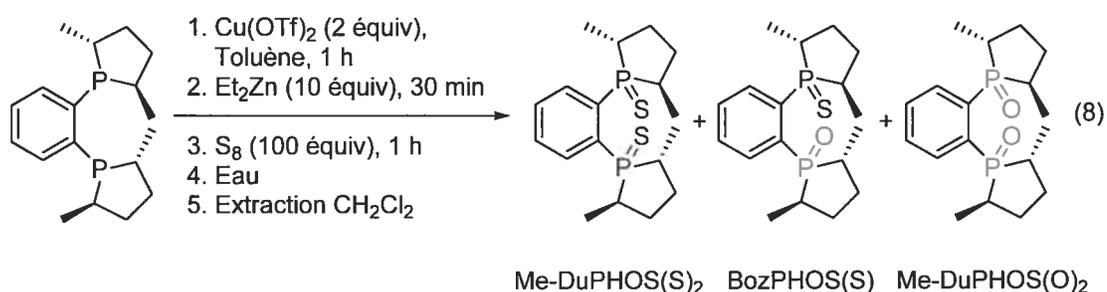
Figure 14. Comparaison du potentiel d'oxydation du palladium et du cuivre

2.3 Oxydation de Me-DuPHOS par des sels de cuivre

2.3.1 Parachèvement au soufre

La première approche qui a été explorée en vue de démontrer l'oxydation du Me-DuPHOS par le triflate cuivrique est celle dite du « parachèvement au soufre ». ⁷ Comme son nom l'indique, elle consiste en un parachèvement au soufre moléculaire ¹²⁹ du mélange réactionnel issu de la complexation du Me-DuPHOS au sel cuivrique, suivi de l'addition du diéthylzinc (Équation 8). Ainsi, il est possible de dissocier le cuivre du ligand, ce qui représente une étape primordiale du fait que le Cu^{II} et le Cu^0 sont paramagnétiques et qu'ils rendent toute analyse RMN impossible. Le rôle du soufre ne se limite toutefois pas à

éliminer les résidus cuivreux. Il sert aussi à oxyder les fonctions phosphines sous leur forme « soufrée » afin d'éviter une suroxydation par l'oxygène.¹³⁰ Le produit de la réaction peut finalement être analysé par spectroscopie RMN ^{31}P . Le ratio des produits Me-DuPHOS(S)₂, BozPHOS(S) et Me-DuPHOS(O)₂ est alors établi et correspond respectivement à la quantité du Me-DuPHOS, du BozPHOS et du Me-DuPHOS(O)₂ avant le parachèvement.



Malheureusement, après plusieurs tentatives infructueuses pour mesurer le niveau d'oxydation du Me-DuPHOS, nous avons dû abandonner cette approche. Trois raisons principales ont motivé cette décision. Premièrement, la faible solubilité du soufre résiduel pose problème dans la mesure où une quantité importante de Me-DuPHOS(S)₂, BozPHOS(S) et Me-DuPHOS(O)₂ se trouve piégée dans les cristaux de soufre. Par conséquent, seule une faible fraction de ces produits peut être récupérée pour l'analyse RMN. Dans les circonstances, la validité des résultats peut facilement être remise en question sur la base de la représentativité de l'échantillon. Deuxièmement, comme l'indique le spectre de la Figure 15, il y a un signal non identifié en RMN. Celui-ci correspond à l'un des deux signaux situés entre 74 et 76 ppm et n'est attribuable à aucun des produits attendus.

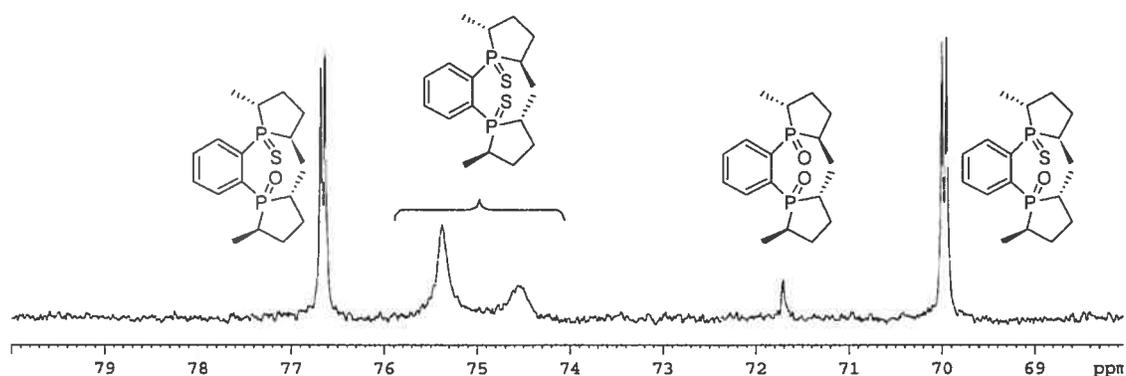


Figure 15. Exemple de spectre RMN ^{31}P obtenu par la méthode du parachèvement au soufre

Même s'il est fort probable que le signal inconnu corresponde à un produit disoufré compte tenu de son déplacement chimique, par exemple **59**, **60** ou **61**, aucune preuve formelle ne peut être apportée en ce sens (Figure 16).¹³¹

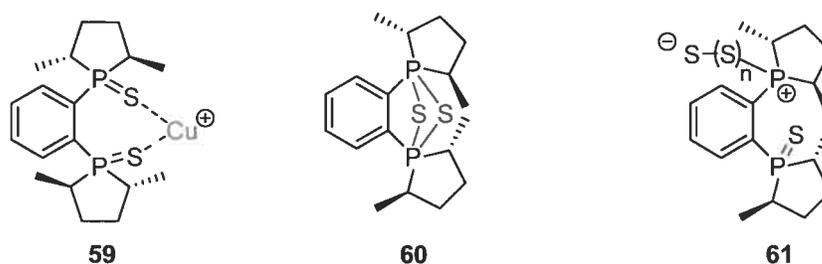


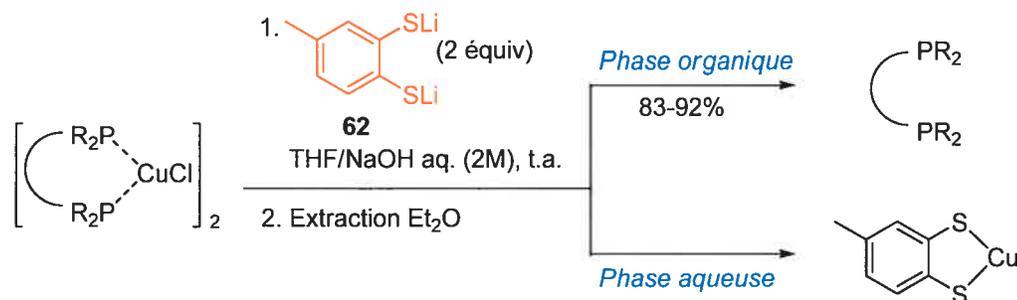
Figure 16. Structures hypothétiques de l'impureté présente entre 74 et 76 ppm en RMN ^{31}P

Troisièmement (et c'est la plus importante des raisons), le manque de reproductibilité des résultats nous a convaincu d'abandonner le protocole. En effet, nous avons observé que la quantité des produits soufrés diminuait au fil du temps pour un même échantillon. En l'occurrence, le phénomène s'explique par le fait que le lien $\text{P}=\text{O}$ est plus stable que le lien $\text{P}=\text{S}$, et, qu'en présence d'eau, ce dernier s'hydrolyse pour former un lien $\text{P}=\text{O}$ et du sulfure

d'hydrogène. Par ailleurs, bien que cette réaction d'hydrolyse soit généralement lente, elle peut être accélérée par des traces d'acide,¹³² de base¹³³ ou par des métaux.¹³⁴ Alternativement, la désulfuration de l'espèce P=S en condition acide,¹³⁵ suivie par une oxydation subséquente de l'oxygène moléculaire, pourrait mener au même résultat, même si elle est peu probable.

En réponse à tous les inconvénients mentionnés ci-haut, nous avons élaboré un nouveau protocole de parachèvement permettant de décomplexer le cuivre sans pour autant protéger les phosphines. Nous avons essayé plusieurs agents susceptibles de se lier fortement au cuivre, tels que le DMGH, le NH₄OH, et le HCl, et c'est finalement une solution de cyanure de potassium qui s'est avérée le meilleur choix. Les trialkylphosphines ont aussi été envisagées. Toutefois, dans ces conditions, il aurait été impossible d'éliminer les résidus de cuivre par extraction, surtout que nous voulions exclure toute purification par chromatographie. Ce n'est qu'après avoir débuté nos travaux que Lipshutz *et al.* ont publié une nouvelle méthode utilisant le dithiolate **62** (Schéma 11).¹³⁶ C'est pourquoi nous ne l'avons pas considérée à l'époque comme une solution possible.

Schéma 11. Méthode de décomplexation de phosphines développée pas Lipshutz *et al.*



Poursuivant avec nos nouvelles conditions de parachèvement, soit l'utilisation d'une solution aqueuse saturée de cyanure de potassium pendant 20 heures, il fallait ensuite réduire au minimum l'oxydation parasite. Pour ce faire, une attention particulière a été

portée pour éliminer minutieusement toutes traces d'oxygène. Nous avons donc pris soin de dégazer au préalable tous les solvants utilisés et d'abrèger au minimum l'extraction finale, laquelle implique un contact avec l'air (Figure 17). Bien que ces précautions puissent sembler extrêmes compte tenu que le Me-DuPHOS ne présente aucun signe d'oxydation lorsqu'il est manipulé à l'air pour de courtes périodes de temps, elles nous apparaissent quand même nécessaires en vue d'assurer la reproductibilité des résultats. De plus, la récupération des ligands était supérieure à 70% massique dans tous les cas, contrairement à la méthode de parachèvement au soufre.

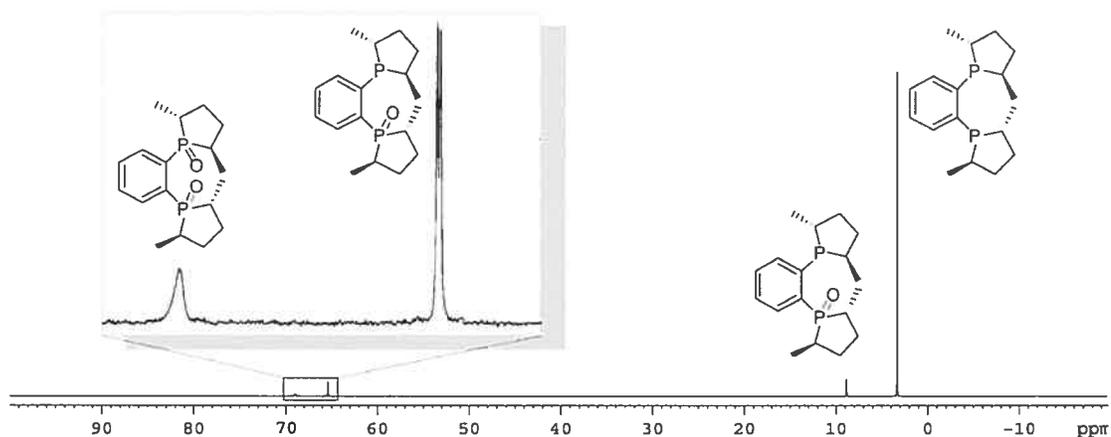
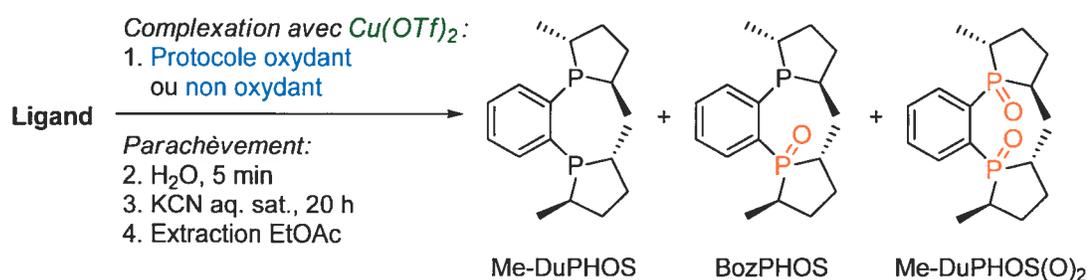


Figure 17. Exemple de spectre RMN ^{31}P obtenu selon la méthode du parachèvement au cyanure de potassium

Dès lors que nous avons en main un protocole reproductible et surtout fiable pour mesurer le ratio des produits d'oxydations par rapport au Me-DuPHOS, nous avons procédé à l'étude d'oxydation des diphosphines par le triflate cuivrique. D'abord, nous avons comparé le niveau d'oxydation du Me-DuPHOS selon qu'il est complexé au triflate cuivrique (Protocole **A** oxydant) ou à l'organocuvrique (Protocole **B** non oxydant) (Tableau 4). Dans le premier cas, il s'agit de conditions standard développées pour la réaction d'addition catalytique sur les imines. Rappelons-le, ces conditions menaient à de bonnes

énantiosélectivités, autant pour le Me-DuPHOS que pour le BozPHOS (voir le Schéma 7, p. 29). Par contre, dans le cas du protocole « non oxydant », le Me-DuPHOS ne montrait aucune sélectivité. L'analyse des entrées 1 et 2 du Tableau 4 confirme que le niveau d'oxydation a augmenté de manière significative (20%) en utilisant le protocole dit « oxydant ». La faible oxydation observée pour le protocole « non oxydant » est probablement attribuable à l'oxydation parasite provenant des diverses manipulations. Cette valeur reflète d'ailleurs, jusqu'à un certain point, la limite de détection de cette méthode et l'incertitude des résultats, soit environ 5%.

Tableau 4. Oxydation des dérivés du Me-DuPHOS par le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$



Entrée	Ligand initial	Protocole de complexation ^a	Ratio des produits ^b
			Me-DuPHOS : BozPHOS : Me-DuPHOS(O) ₂
1	Me-DuPHOS	Oxydant	76 : 20 : 4
2	Me-DuPHOS	Non oxydant	96 : 3 : 1
3	BozPHOS	Oxydant	0 : 94 : 6
4	BozPHOS	Non oxydant	0 : 98 : 2
5	Me-DuPHOS(O) ₂	Oxydant	0 : 0 : 100
6	Me-DuPHOS(O) ₂	Non oxydant	0 : 0 : 100
7	Me-DuPHOS	Oxydant ^c	39 : 58 : 3 ^c

^a Protocole oxydant : 1) Ligand (1 équiv) et $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2 équiv) dans le toluène, t.a., 1 h ; 2) Et_2Zn (10 équiv), t.a., 30 min ; 3) H_2O et KCN aq. sat., t.a., 20 h ; 4) Extraction EtOAc ; Protocole non oxydant : 1) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2 équiv) et Et_2Zn (10 équiv) dans le toluène, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min ; 2) Ligand (1 équiv), $-40\text{ }^\circ\text{C}$ à t.a., 75 min ; 3) H_2O et KCN aq. sat., t.a., 20 h ; 4) Extraction EtOAc. ^b Déterminé par RMN ³¹P quantitative (programme d'impulsion = zgig et temps de relaxation = 30 sec). ^c Protocole de parachèvement au soufre : S₈ (100 équiv).

Lorsque la même série d'expériences a été effectuée avec le BozPHOS, un écart de seulement 4% a été observé entre les deux protocoles. Ceci prouve que l'oxydation du Me-DuPHOS est clairement favorisée par rapport à celle du BozPHOS. Plusieurs éléments peuvent d'ailleurs expliquer cette sélectivité. D'abord, la phosphine du BozPHOS est moins basique du fait qu'elle est reliée électroniquement via le cycle benzénique à la phosphine oxydée, un groupe électroattracteur (Figure 18).¹³⁷ De plus, du point de vue stérique, la structure rigide des dérivés Me-DuPHOS force les deux phosphines à se retrouver très près l'une de l'autre. Inévitablement, la présence d'une phosphine oxydée encombre davantage l'autre et nuit ainsi à l'approche du réactif oxydant.¹³⁸ La dernière raison pouvant expliquer cette préférence du triflate cuivrique à oxyder le Me-duPHOS plutôt que le BozPHOS est la différence des potentiels d'oxydo-réduction des complexes cuivriques correspondants. De fait, l'ion cuivrique, qui est dur, est mieux stabilisé par une diphosphine monoxydée, car celle-ci possède une moitié également dure (oxyde de phosphine).^{139,140,141,142} Cette stabilité accrue se traduit au final par un potentiel d'oxydation plus faible et donc par une diminution de la réactivité.

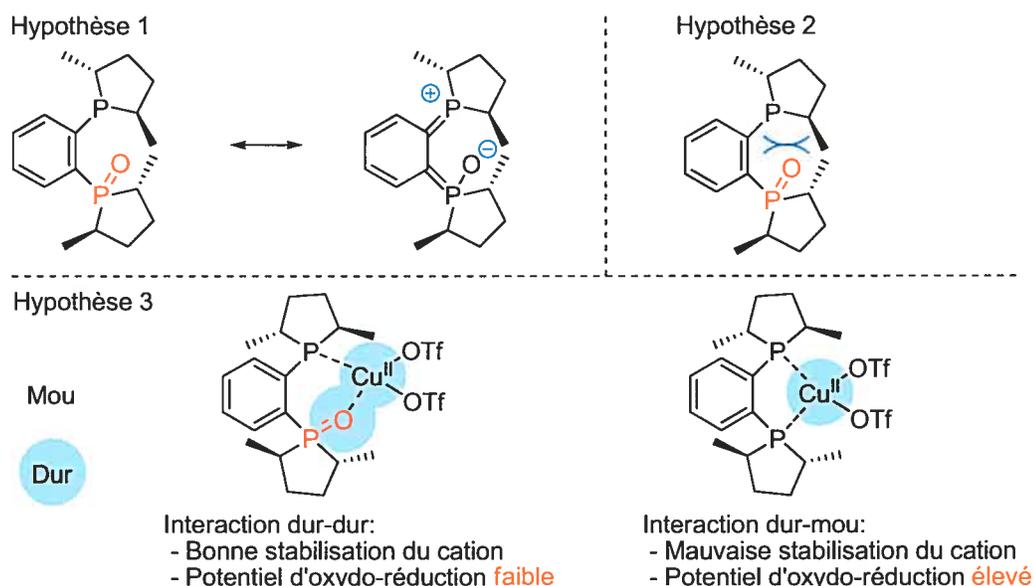


Figure 18. Hypothèses proposées pour expliquer la sélectivité du processus d'oxydation

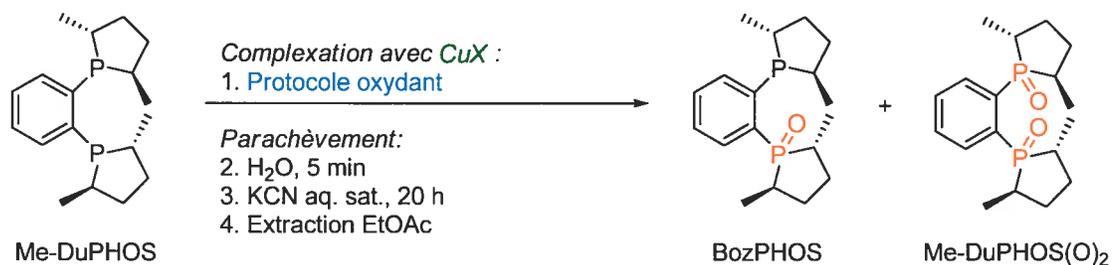
Une expérience contrôle dans laquelle le Me-DuPHOS(O)₂ a été soumis aux conditions oxydantes et non oxydantes a aussi été effectuée. Dans les deux cas, aucun processus de réduction par le diéthylzinc n'a été observé (entrées 5 et 6). Il s'agit d'un résultat prévisible en soi du fait que cette réaction nécessite généralement des agents réducteurs forts.

Finalement, il est intéressant de constater à quel point les données recueillies pouvaient varier suivant le protocole utilisé (parachèvement au soufre *versus* parachèvement au cyanure de potassium) (entrée 7). Quoiqu'il en soit, aucun indice ne permet actuellement de douter de l'exactitude des résultats obtenus avec la nouvelle méthode. D'ailleurs, en guise d'expérience contrôle, un mélange d'oxyde de triphénylphosphine, de Me-DuPHOS, de BozPHOS et de Me-DuPHOS(O)₂ a été traité dans des conditions non oxydantes. Compte tenu que les ratios initiaux et finaux étaient similaires,¹⁴³ nous en avons déduit qu'aucun échange d'oxyde ne survient dans ces conditions réactionnelles, à tout le moins pas entre un oxyde de triarylphosphine et une aryldialkylphosphine.^{144,145} Cette expérience contrôle a aussi levé le voile sur une question importante. En effet, nous pouvons désormais affirmer que, même si les phosphines oxydées sont moins solubles que les phosphines dans le solvant d'extraction, le ratio des produits récupérés n'en est pas pour autant modifié.¹⁴⁶ Ainsi, les résultats compilés dans le tableau précédent prouvent sans l'ombre d'un doute que le Me-DuPHOS peut s'oxyder en présence du triflate cuivrique.

Nous avons ensuite étudié la nature des sels de cuivre sur la réaction d'oxydation. Dès le départ, nous avons constaté que les sels cuivreux étaient aussi efficaces que leurs homologues cuivriques lorsqu'ils étaient utilisés pour oxyder le Me-DuPHOS (Tableau 4, entrée 1 *versus* Tableau 5, entrées 1 et 2). Cette observation est plutôt surprenante dans la mesure où le potentiel d'oxydation du Cu^I est plus faible que celui du Cu^{II}. De plus, elle est a priori incompatible avec le mécanisme d'oxydation proposé pour le palladium. Toutefois, ce phénomène inhabituel peut très bien s'expliquer par la dismutation du Cu^I en Cu⁰ et Cu^{II},

un processus discuté plus tôt dans le présent chapitre. Des précisions en ce sens seront apportées à la Section 2.3.2.

Tableau 5. Oxydation de Me-DuPHOS par différents sels de cuivre



Entrée	CuX^a	Source de CuX	Ratio des produits ^b		
			Me-DuPHOS:	BozPHOS:	Me-DuPHOS(O) ₂
1	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{benzène}$	fraîchement préparé	75	20	5
2	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$	commercial	55	39	6 ^c
3	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$	commercial	98	2	0 ^d
4	CuOAc	commercial	90	8	2
5	CuCl	commercial	96	3	1
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot 2,3\text{H}_2\text{O}$	fraîchement préparé ^e	52	42	6
7	$\text{CuCl} + 10\text{H}_2\text{O}$	fraîchement préparé ^f	95	4	1

^a Protocole oxydant : **1)** Ligand (1 équiv) et CuX (2 équiv) dans le toluène, t.a., 1 h ; **2)** Et_2Zn (10 équiv), t.a., 30 min ; **3)** H_2O et KCN aq. sat., t.a., 20 h ; **4)** Extraction EtOAc. ^b Déterminé par RMN ³¹P quantitative (programme d'impulsion = zzig et temps de relaxation = 30 sec). ^c Voir la référence 147. ^d Protocole non oxydant utilisé. ^e Obtenu par hydratation du $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ commercial et dosé par analyse élémentaire. ^f Ajout de H_2O (10 équiv) à du CuCl commercial.

Contre toute attente, il a aussi été établi que la provenance du sel de cuivre influençait grandement la réaction d'oxydation (Tableau 5, entrées 1 et 2). Une première raison qui peut être avancée pour expliquer les écarts observés d'une bouteille de réactif à l'autre est la présence d'impuretés qui catalysent le processus d'oxydation. En fait, il est justifié de croire que la pureté des sels de triflate cuivreux puisse être très variable étant donné que le $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$, dans sa forme commerciale, peut afficher une couleur allant du beige

pâle au brun, dépendant des lots de production. Une autre hypothèse pouvant expliquer la différence entre les résultats des entrées 1 et 2 est le manque d'uniformité dans la morphologie et la granulométrie des sels utilisés. Dans le cas présent, ces caractéristiques sont probablement d'autant plus importantes que l'étape de complexation est hétérogène.¹⁴⁸ Dans de telles circonstances, il est fort probable que la réaction d'oxydation soit une réaction de surface, donc que la surface de contact joue un rôle primordial dans les vitesses et les rendements de la réaction.

Comme prévu, la nature du contre-ion a aussi un effet marqué sur la réaction d'oxydation. En fait, l'oxydation produite par l'acétate cuivreux se trouve à peine au-dessus de la limite de détection de notre méthode (entrée 4). Dans le cas du chlorure cuivreux, elle est soit inexistante, soit trop faible pour être détectée (entrée 5). Fait intéressant, l'effet du contre-ion concorde exactement avec toutes les données publiées sur le palladium.¹⁰⁹ L'effet de l'addition d'eau comme additif a aussi été étudié, et tout indique que l'utilisation d'un sel hydraté favorise l'oxydation des phosphines lorsque le contre-ion est favorable (entrées 6 et 7). Ces résultats sont encore une fois en conformité avec les travaux connus sur le palladium. Cette expérience a aussi été reprise avec de l'eau marquée isotopiquement (H_2^{18}O). L'analyse des résultats n'a toutefois montré aucun marquage isotopique des produits d'oxydation.¹⁴⁹ Si les faits sont exacts, cela signifie que l'oxygène des oxydes de phosphine provient de l'ion triflate.¹¹⁸ Cependant, comme l'échange des atomes d'oxygène des oxydes de phosphines est connu, il faut prendre en compte la possibilité d'un démarquage lors du parachèvement en milieu aqueux, non enrichi en H_2^{18}O .¹⁵⁰ La synthèse du triflate cuivrique marqué en ^{18}O aurait été le meilleur moyen de corroborer la validité du résultat. Ainsi, nous aurions pu voir si cet isotope se trouvait bel et bien dans les produits d'oxydation. Malheureusement, les difficultés techniques et les coûts excessifs associés à cette expérience nous ont convaincus de ne pas poursuivre l'étude mécanistique dans cette direction.

L'effet du temps de complexation sur le niveau d'oxydation a aussi été brièvement étudié. Il a alors été observé que la réaction d'oxydation était très rapide : 21% (17% + 4%) de produits oxydés étaient présents après seulement 5 minutes (Tableau 6, entrée 1). Par comparaison avec l'oxydation au palladium, qui nécessite souvent une température supérieure à 50 °C, les résultats semblent montrer que le cuivre est un meilleur oxydant. Si, par contre, le temps de complexation est augmenté, aucun accroissement du niveau d'oxydation n'est observé au-delà de 15 minutes.¹⁵¹ Il faut donc en conclure que l'oxydation complète du Me-DuPHOS est impossible dans ces conditions. Il a alors été envisagé d'utiliser un plus grand excès de triflate cuivrique. Dans ces conditions, une augmentation du niveau d'oxydation a été observée mais, une fois de plus, les conversions ont été incomplètes. À la lumière de ces résultats, il semble, là encore, qu'une réaction de surface entre le Me-DuPHOS et le triflate cuivrique soit l'hypothèse la plus appropriée pour expliquer la cinétique de la réaction.

Tableau 6. Effet du temps sur l'oxydation de Me-DuPHOS par le triflate cuivrique

Entrée	Temps de complexation ^a (min)	Ratio des produits ^b		
		Me-DuPHOS : BozPHOS : Me-DuPHOS(O) ₂		
1	5	79	17	4
2	15	75	21	4
3	60	76	20	4

^a Protocole oxydant : 1) ligand (1 équiv) et Cu(OTf)₂ (2 équiv) dans le toluène, t.a., temps variable ; 2) Et₂Zn (10 équiv), t.a., 30 min ; 3) H₂O et KCN aq. sat., t.a., 20 h ; 4) Extraction EtOAc. ^b Déterminé par RMN ³¹P quantitative (programme d'impulsion = zgif et temps de relaxation = 30 sec).

Sans vouloir diverger de l'objectif premier, c'est-à-dire l'étude de l'oxydation du Me-DuPHOS, nous avons aussi soumis la triphénylphosphine à nos conditions de complexation oxydante. La faible quantité d'oxyde de triphénylphosphine obtenue (environ 5%) confirme le caractère moins réducteur des triarylphosphines par rapport aux dialkylarylphosphines. Finalement, le caractère monodentate ou bidentate des phosphines ainsi que leur encombrement stérique sont aussi des facteurs pouvant influencer potentiellement la vitesse et le taux d'oxydation.¹¹⁵ Toutefois, aucune étude n'a encore été menée sur le sujet.

2.3.2 Mécanisme d'oxydation proposé

Face aux différences flagrantes entre le palladium et le cuivre, mais aussi entre nos conditions réactionnelles et toutes celles décrites dans la littérature, la proposition d'un mécanisme réactionnel s'avère un exercice qui tient davantage de la spéculation que de la déduction. En ce sens, l'explication qui suit doit être considérée comme une possibilité à laquelle nous croyons plutôt que comme un fait probable.

D'abord, il est pris pour acquis que le Cu^{II} est le seul état d'oxydation du cuivre capable d'oxyder le Me-DuPHOS. Ce postulat se base avant tout sur l'absence de travaux décrivant la réduction de Cu^{I} en Cu^0 par des phosphines.¹⁵² De plus, même si quelques exemples de réduction de Cu^{II} en Cu^{I} sont connus, aucun ne fait mention de la formation de cuivre métallique, un indice qui aurait pu trahir la présence de la réduction de Cu^{I} en Cu^0 . Ce faisant, nous expliquons l'oxydation du MeDuPHOS par le $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$ grâce à un mécanisme en deux temps. D'abord un processus de dismutation¹²⁵ à l'état solide, comparable au transfert d'électron dans des complexes bimétalliques de cuivre^{126b} se produit (Tableau 5, p. 46, entrées 1 et 2). Plus précisément, le Me-DuPHOS se complexe au triflate cuivreux, ce qui stabilise les atomes de cuivre en surface et favorise par la même occasion un état d'oxydation plus élevé à cet endroit. Le cuivre de surface transfère alors un électron vers les atomes internes, probablement via les contre-ions triflates, lesquels sont connus pour ponter deux atomes de cuivre dans la structure cristalline du $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$

(Figure 19).¹⁵³ Lorsqu'un solvant polaire est utilisé, par exemple le MeOH ou le MeCN (solution homogène), nous croyons que cette dismutation est défavorisée, car les ions cuivreux sont, dans ce cas, complexés au solvant, ce qui a pour effet de les stabiliser. Aussi, dans ces conditions, le pont triflate ne peut pas être formé, ce qui défavorise le transfert d'électrons par un mécanisme de sphère interne.

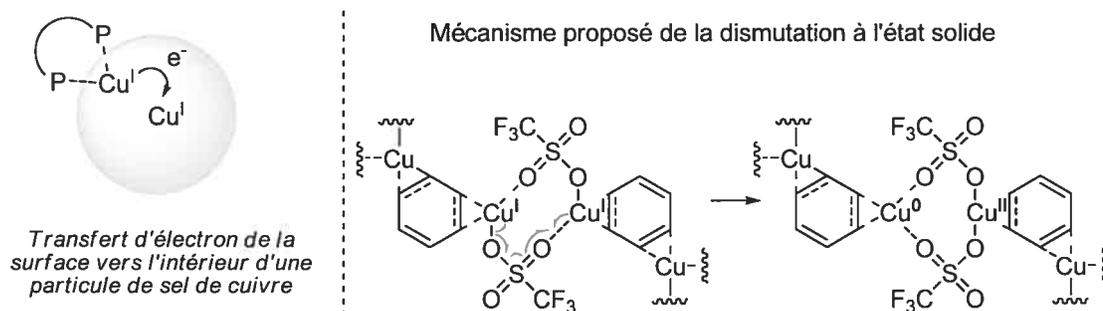
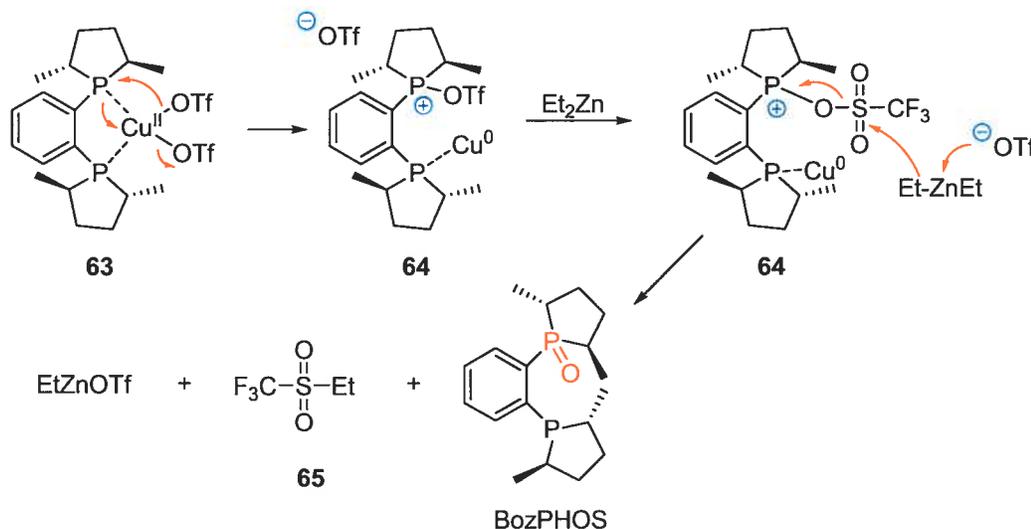


Figure 19. Dismutation de $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{benzène}$ dans le toluène en présence de Me-DuPHOS

Par la suite, il est facile d'imaginer un mécanisme similaire à celui du palladium, soit la formation de l'espèce phosphonium/ Cu^0 **64** par élimination réductrice (Schéma 12). Nous croyons qu'il en est ainsi, car l'effet du contre-ion avec le cuivre suit la même tendance que celle qui est observée avec le palladium. En effet, la réaction ne fonctionne qu'avec les anions oxygénés et, de préférence, peu complexants.^{113b,154} L'hydrolyse du phosphonium **64**, quant à elle, est peu probable dans le cas qui nous intéresse, étant donné que des conditions strictement anhydres ont été utilisées. Plus probablement, le phosphonium **64** réagit avec le diéthylzinc pour former le BozPHOS et la sulfone correspondante **65**. Toutefois, aucun résultat n'a permis de confirmer ou d'infirmer la présence du sous-produit **65** dans le milieu réactionnel.¹⁵⁵

Schéma 12. Mécanisme proposé pour l'oxydation de Me-DuPHOS



Si ce mécanisme est exact, alors comment se fait-il que l'eau ait un impact sur la réaction d'oxydation ? Une explication pourrait être que la forme hydratée du triflate cuivrique possède une forme cristalline différente, qui aurait une surface de contact plus grande, et donc favoriserait l'oxydation. Il serait aussi possible que la présence d'eau serve à hydrolyser le phosphonium 64 et ainsi à éviter toute réversibilité de la réaction via un processus d'addition oxydant du Cu⁰ dans le phosphonium.

2.4 Réactivité et sélectivité du Me-DuPHOS par rapport au BozPHOS

Prouver que le BozPHOS est le ligand actif, alors que le milieu réactionnel contient aussi du Me-DuPHOS et du Me-DuPHOS(O)₂, n'est pas une tâche facile. Pourtant, grâce au protocole non oxydant (voir le Schéma 7, p. 29), nous avons l'outil parfait pour éviter de tels mélanges. De fait, il était possible d'étudier individuellement les propriétés cinétiques de chacun de ces ligands. Ainsi, par une simple comparaison des vitesses de réaction et des énantiosélectivités, nous pourrions être en mesure d'identifier formellement le ou les ligand(s) actif(s). Avant de débiter l'étude cependant, il fallait trouver une technique

d'analyse quantitative appropriée pour mesurer les conversions. Le choix a été plus difficile que prévu, car plusieurs obstacles intrinsèques devaient être pris en considération. D'abord, la réaction d'addition catalytique énantiosélective présentait plusieurs stades d'hétérogénéité¹⁵⁶ et empêchait, du même coup, l'utilisation de plusieurs techniques courantes, dont la spectroscopie RMN et infra-rouge (Figure 20).

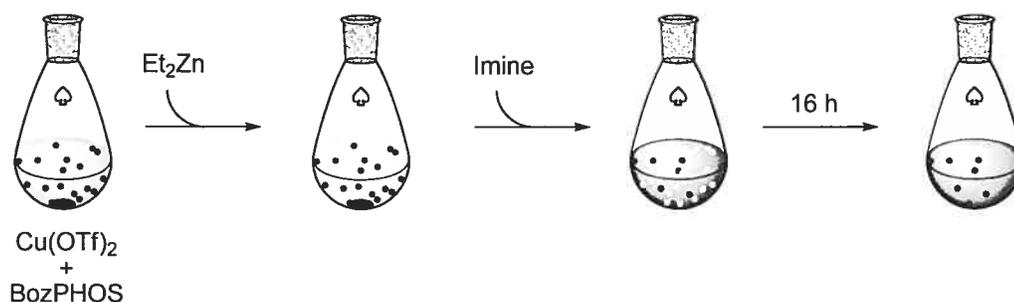


Figure 20. Les différentes étapes hétérogènes de la réaction

En fait, la spectroscopie infra-rouge en solution n'a pas pu être utilisée pour mesurer les conversions en temps réel, car, dans les conditions réactionnelles ci-haut mentionnées, les dépôts métalliques de cuivre présents sur la sonde auraient interféré avec le parcours optique du signal. De plus, les risques d'endommager la sonde par la formation d'un film métallique en surface nous ont convaincu de ne pas employer cette technique. La spectroscopie RMN a aussi été envisagée, mais, là encore, la technique était inutilisable, car le cuivre métallique et les ions cuivriques sont tous les deux paramagnétiques et auraient détérioré la qualité du signal au point d'être inutilisable. Finalement, devant l'échec à trouver une technique d'analyse en temps réel, la solution privilégiée a été de prendre des échantillons les plus homogènes possibles de la réaction, de les parachever puis de les analyser par RMN ^{31}P (Figure 21). Afin d'éviter toute détérioration de la composition du milieu hétérogène, qui aurait eu pour effet de trahir la valeur des mesures prises, un soin particulier a été apporté pour que l'échantillonnage total ne dépasse pas 30% du volume de la réaction.

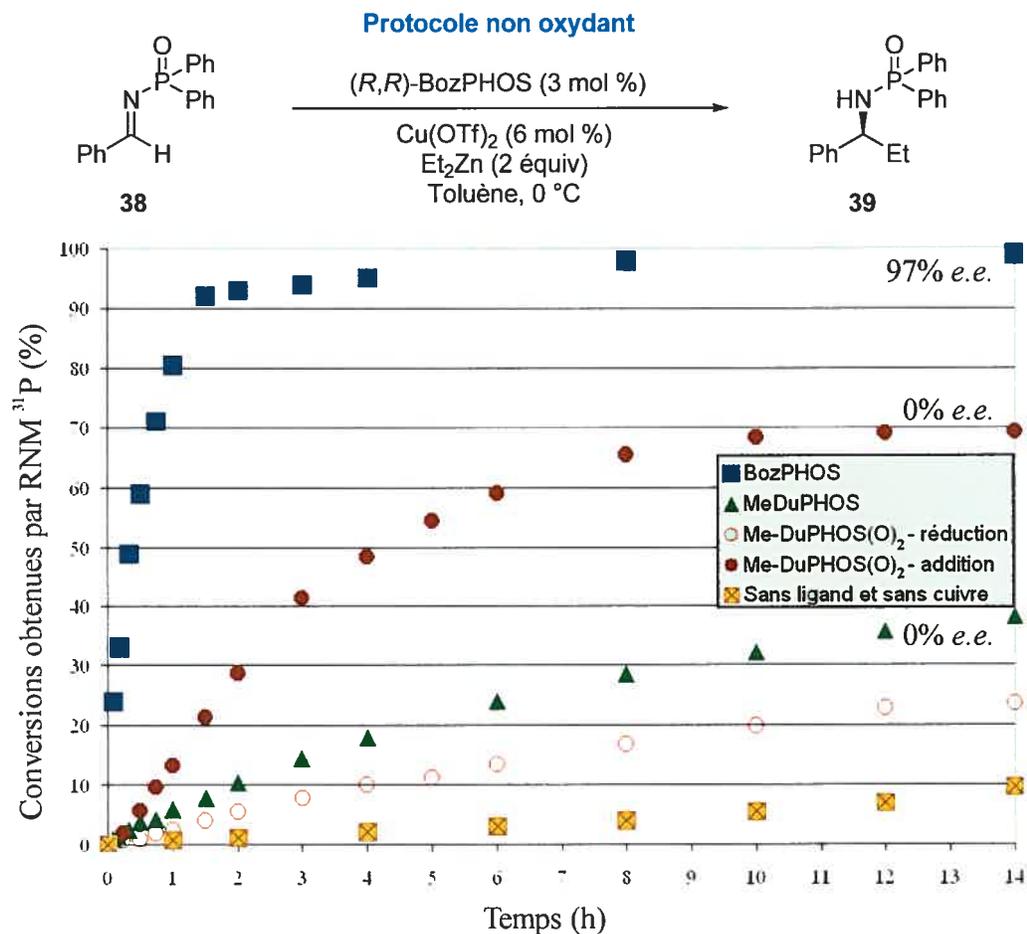


Figure 21. Vitesse relative des réactions utilisant des catalyseurs dérivés du Me-DuPHOS, du BozPHOS et du Me-DuPHOS(O)₂

L'analyse des résultats illustrés à la Figure 21 prouve clairement que le BozPHOS est le ligand actif de la réaction. En fait, il est le seul à mener à un produit énantiomériquement enrichi. De plus, le catalyseur dérivé du BozPHOS est de loin le plus réactif. En effet, après seulement une heure, les conversions obtenues pour ce ligand sont de 76%, alors que celles du Me-DuPHOS et du Me-DuPHOS(O)₂ donnent 6% et 15% respectivement. D'un autre

côté, si nous nous fions aux cycles d'échanges (TOF) initiaux (<20% de conversion), en d'autres mots si nous évaluons les vitesses à l'état stationnaire, la différence de réactivité entre les catalyseurs en présence est encore plus marquante. Ainsi, nous avons estimé que la vitesse initiale de la réaction catalysée par le BozPHOS est de 28 cycles/heure ; celle du Me-DuPHOS, de 1,5 cycles/heure et celle du Me-DuPHOS(O)₂, de 5 cycles/heure.¹⁵⁷ Ces résultats expliquent pourquoi le Me-DuPHOS a donné d'excellentes sélectivités dans les conditions de complexation oxydante, et ce, même si ce ligand est non sélectif. En fait, même dans une proportion d'à peine 20% (qui correspond au taux de monoxydation du Me-DuPHOS par le triflate cuivrique) le catalyseur dérivé du BozPHOS convertit davantage d'imines en produit que le catalyseur dérivé du Me-DuPHOS, présent dans la solution dans une proportion de 76%. Même si le Me-DUPHOS(O)₂ est plus réactif que son homologue non oxydé, il contribue à peine aux conversions de la réaction, car il n'est généralement présent qu'en infime quantité. Le dérivé dioxydé est d'ailleurs le seul à générer une quantité importante du produit de réduction, comme c'est aussi le cas lorsqu'aucun ligand n'est utilisé. Tout laisse donc à croire que le Me-DuPHOS(O)₂ n'est pas lié au catalyseur actif. D'ailleurs, sa courbe cinétique est identique à celle du triflate cuivrique sans ligand.

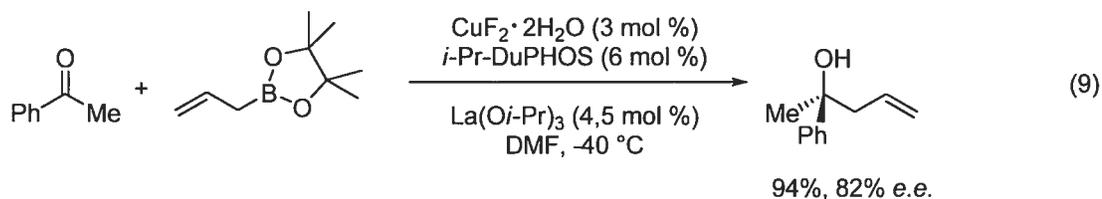
Finalement, la courbe orangée confirme que le cuivre est bel et bien nécessaire à la catalyse. Dans une moindre mesure, elle illustre aussi le niveau de la réaction parasite. (Pour consulter des courbes cinétiques utilisant des ratios de triflate cuivrique et de BozPHOS différents, voir l'Annexe 1)

2.5 Conclusion

Au cours du Chapitre 2, il a été démontré que le catalyseur dérivé du BozPHOS est le plus réactif et le seul montrant des énantiosélectivités. De plus, nous avons apporté la preuve concrète que le Me-DuPHOS n'est aucunement efficace à promouvoir l'addition énantiosélective sur les imines, mais qu'il peut être oxydé *in situ* en BozPHOS, en présence de Cu(OTf)₂ sous certaines conditions.

Dans les faits, ces observations sur le cuivre ont, la plupart du temps, concordé avec les expériences publiées sur le palladium. Par exemple, tout comme pour le palladium, une augmentation de l'oxydation en présence d'eau et une faible réactivité des sels possédant un contre-ion chlorure ont été notées. Faut-il ainsi croire que le mécanisme d'oxydation avec le cuivre est similaire à celui du palladium ? Sans vouloir infirmer ce mécanisme, nous doutons encore un peu de la validité de cette comparaison, compte tenu des nombreuses différences qui existent entre les deux métaux, mais aussi entre les conditions réactionnelles décrites et celles qui sont utilisées. Parmi celles-ci, mentionnons l'existence d'un état d'oxydation +1 pour le cuivre, l'hétérogénéité de la réaction dans le toluène ou, encore, l'absence d'oxydation complète avec les sels de cuivre. Au final, ni la quantité des données expérimentales recueillies, ni les connaissances limitées de la littérature ne permettent, pour l'instant, de prouver un mécanisme plutôt qu'un autre.

D'un point de vue général, ces travaux sont intéressants, car ils nous poussent à nous interroger sur la nature exacte des catalyseurs, particulièrement lorsque des sels de cuivre sont utilisés en combinaison avec des phosphines. De tels exemples ne sont pourtant pas rares dans la littérature. L'un des plus frappants est peut-être la méthode d'allylation développée par Shibasaki *et al.* (Équation 9)



En définitive, il semble que Bianchini *et al.* ont vu juste lorsqu'ils ont intitulé l'un de leurs articles : « Prendre trop de précaution pour préparer un catalyseur n'est jamais une perte de temps : une leçon que nous avons apprise à nos dépens ».¹⁵⁸

CHAPITRE 3

Les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques : synthèse et addition énantiosélective

3.1 Introduction

Un problème qui a été soulevé plus tôt est notre incapacité à préparer les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables **66** (Figure 22)¹⁵⁹.

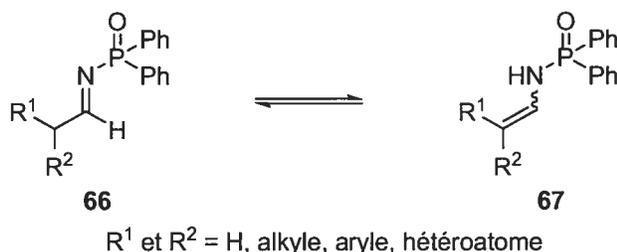


Figure 22. Structure des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables

Du même coup, il est impossible d'utiliser telle quelle la réaction d'addition catalysée avec un complexe de BozPHOS pour générer des α,α -dialkylamines chirales. Cette méthode aurait pourtant été bien utile, sachant que ces amines sont extrêmement importantes sur le plan synthétique et biologique (revoir le Chapitre 1) et qu'elles sont difficilement accessibles par une stratégie autre que l'addition d'une chaîne alkyle sur une imine.¹⁶⁰

En fait, la discrimination des faces d'attaque est problématique pour la réduction des cétimines quand les groupes alkyles présents d'un côté et de l'autre de la fonction imine sont comparables du point de vue stérique (Figure 23).¹⁶⁰ Pour cette raison, un substituant méthyle est généralement nécessaire pour obtenir de bonnes énantiosélectivités. Le même

problème existe aussi pour les réactions d'amination et les dédoublements. Même si les hydrogénations d'énamines fonctionnent généralement bien, la difficulté de cette approche réside alors dans le contrôle de la régiochimie et de la stéréochimie de la fonction énamine.

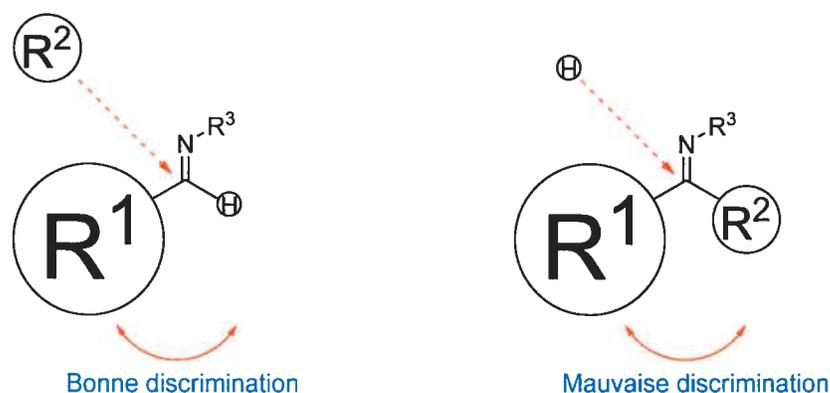


Figure 23. Discrimination des faces d'attaque : addition nucléophile *versus* réduction

Le Chapitre 3 sera consacré à résumer nos efforts pour arriver à synthétiser les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques, et, surtout, à obtenir des α,α -dialkylamines chirales, espèces qui nous intéressent le plus et qui représente un défi synthétique important.

3.2 Stabilité des alkyimines

Il a déjà été dit que les imines aliphatiques, de par leur nature plus électrophile, sont plus prédisposées à s'hydrolyser que leurs homologues aromatiques. Pour la même raison, le groupe activateur des imines joue aussi un rôle majeur au niveau de leur stabilité. De fait, les imines très activées, telles que le dérivé acyle (**26**), ne peuvent pas être isolées. C'est pourquoi les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines (**24**) sont idéales pour former les alkyimines étant donné qu'elles ne sont pas trop activées (voir la Figure 9, p. 16). Leur stabilité est en fait similaire aux sulfonylimines, lesquelles peuvent même être isolées pour

les dérivés aliphatiques (souvent au prix d'efforts considérables). En fait, ces produits doivent généralement être manipulés avec précaution et utilisés sans purification pour éviter leur hydrolyse rapide en conditions chromatographiques.¹⁶¹

Pour nuancer, mentionnons que ce sont plus exactement les imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques α -énolisables qui sont sujettes à l'hydrolyse rapide. En fait, les imines, dérivées du cyclopropanal (**68**) et du triméthylacétaldéhyde (**69**), sont plus stables et peuvent être isolées par les procédures habituelles (Figure 24). Mieux encore, les cétimines, telles que **70**, dérivées des cétones, sont beaucoup plus stables et peuvent être isolées sans trop de difficulté.

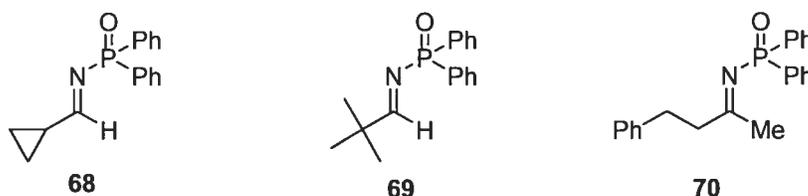
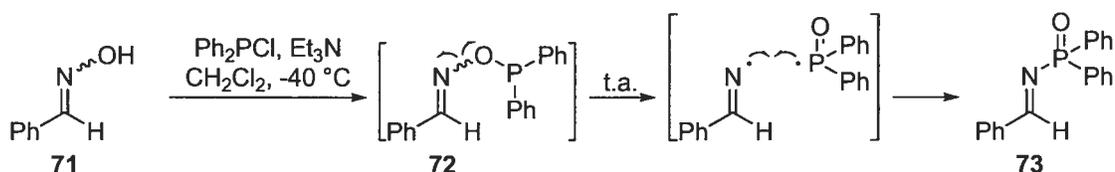


Figure 24. Exemples de *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques stables

3.3 Synthèse des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines

La méthode la plus fréquemment utilisée pour synthétiser les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines est, sans aucun doute, celle qui a été développée par Stec *et al.* (Schéma 13).¹⁶² Elle consiste à d'abord former l'oxime **71** puis à la traiter avec la chlorodiphénylphosphine en présence d'une base. Plus précisément, l'intermédiaire **72** est formé à basse température, puis, à mesure que la température augmente, le produit se réarrange spontanément pour former l'imine désirée **73** via un mécanisme radicalaire. Dans ce cas particulier, la stéréochimie de l'oxime a peu d'importance, car le produit final se réarrange en très peu de temps pour ne former que le produit thermodynamique, soit l'isomère *E*.¹⁶³

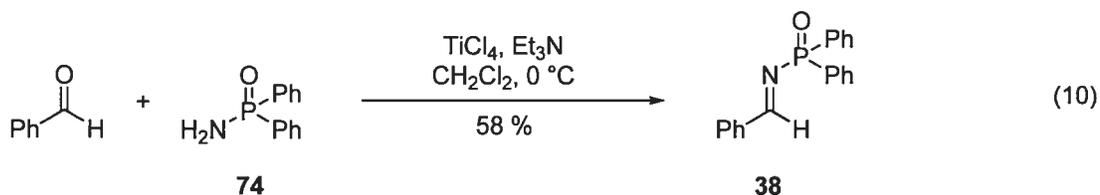
Schéma 13. Synthèse des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines selon le protocole de Stec *et al.*



Cette méthode comporte plusieurs inconvénients non négligeables : d'une part, elle donne des rendements qui sont généralement modestes ; de l'autre, elle génère plusieurs impuretés phosphorées qui ne sont pas toujours faciles à éliminer à cause du risque d'hydrolyse de l'imine (typiquement, la pureté est de l'ordre de 40–70% avant la purification).^{162b} Toutefois, cette voie de synthèse a aussi des avantages qui éclipsent les côtés négatifs dans la majorité des cas. En autres, les réactifs utilisés sont peu coûteux et les manipulations sont très simples. Elle permet aussi d'accéder aux cétimines, ce qui est impossible par d'autres méthodes connues.

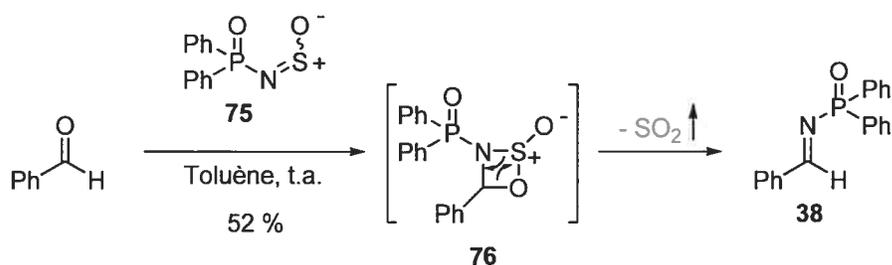
Une autre approche visant à synthétiser les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines consiste à condenser le *P,P*-diphénylphosphinoylamide **74** avec un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis et d'un agent déshydratant.¹⁶⁴ La combinaison TiCl_4 et Et_3N , développée par Jennings *et al.*, s'est d'ailleurs montrée particulièrement efficace à remplir ce double rôle¹⁶⁵ (Équation 10). Une variante intéressante à l'utilisation de cette combinaison très réactive, est l'emploi du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$,¹⁶⁶ du $\text{Ti}(\text{OEt})_4$,¹⁶⁷ du $\text{Si}(\text{OEt})_4$,¹⁶⁸ du KHSO_4 ¹⁶⁹ ou du CuSO_4 ¹⁷⁰ comme substitut. À l'exception du $\text{Ti}(\text{OEt})_4$,^{7,171} les autres réactifs sont plutôt connus pour la préparation des sulfonylimines et des sulfonylimines. Même si ces derniers réactifs sont plus lents à réagir, le produit obtenu est généralement plus pur, simplifiant ainsi la purification et minimisant les pertes causées par l'hydrolyse.⁷ Dans tous les cas, les

résultats obtenus nous ont semblé fluctuer davantage pour cette approche,¹⁷² probablement à cause des sels de titane qui gênent le parachèvement.



Récemment, notre groupe de recherche a développé une variante de la réaction de Kresze¹⁷³ pour former les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines (Schéma 14).^{174,175} L'avantage de cette méthode réside dans l'absence de parachèvement, mais nécessite tout de même une étape de purification. Les rendements modestes, de même que la préparation exigeante du réactif *N*-sulfinylphosphoramidate **75** sont toutefois autant d'éléments qui rendent cette approche alternative peu attrayante.

Schéma 14. Synthèse des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines selon le protocole de Charette-Lauzon-Desrosiers



3.4 Synthèse des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines

Au moment où le D^r Alessandro Boezio a entrepris le présent projet, aucune méthode de synthèse des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines n'était connue. Il a donc dû débiter

ses recherches en explorant toutes les approches qui semblaient les plus efficaces pour la préparation des dérivés aromatiques. Parmi celles-ci, il a tout de suite mis à l'écart la stratégie qui utilise le réarrangement radicalaire (voir le Schéma 13, p. 59), car aucune trace d'imine ne pouvait être récupérée dans ces conditions, mais plutôt un mélange complexe de produits. Malgré tout, Stockman *et al.* ont décrit récemment des résultats laissant croire que certaines *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines α -énolisables (66) peuvent être générées selon cette méthode. Cependant, ils mentionnent clairement qu'aucune purification du produit n'est possible et que ce dernier est en général utilisé directement pour la réaction suivante. De plus, la pureté des produits ainsi formés est de l'ordre de 40 à 70%,^{162b} ce qui est nettement insuffisant pour la poursuite de nos recherches.

Finalement, les réactifs de titane ont donné de meilleurs résultats pour la synthèse des imines aliphatiques. En fait, ces conditions réactionnelles ont généré les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines, ce qui a été prouvé par RMN. Or, seul le produit d'hydrolyse a pu être récupéré après le parachèvement, ce qui a confirmé l'instabilité des imines aliphatiques. Encouragés par ces succès partiels, notre groupe a alors essayé d'utiliser à la place un Dean-Stark et même d'autres agents déshydratants, tels que le MgSO_4 , le CuSO_4 et du tamis moléculaire, mais ces tentatives ont toujours été infructueuses et n'ont jamais mené au produit voulu.

C'est à ce moment précis que le D^r Boezio nous a légué le projet. La quantité d'efforts qu'il avait consacrés en vain à ces deux approches nous a convaincus d'orienter nos recherches vers de nouvelles directions.

3.5 Formation *in situ* des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines

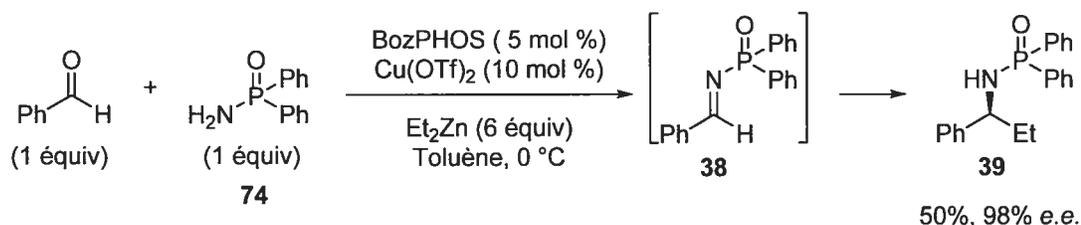
De prime abord, les alkylimines, à cause de leur grande instabilité qui les rend difficiles à isoler, représentent un obstacle de taille pour utiliser notre méthode d'addition catalytique. La formation *in situ* des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines s'est alors imposée

comme l'approche à privilégier. En effet, celle-ci permet d'éviter le problème de l'isolement tout en favorisant la synthèse des α,α -dialkylamines, qui, à titre de rappel, demeure le but premier de ce projet.

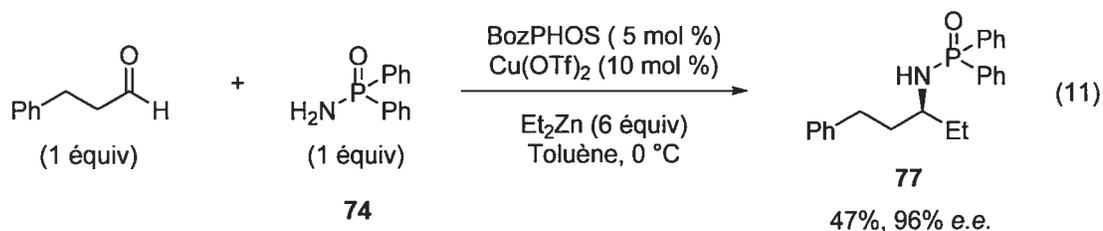
3.5.1 Utilisation du diéthylzinc comme agent déshydratant

Pour générer les imines *in situ*, nous avons commencé par explorer la méthode de Snapper et Hoveyda,⁵⁰ qui consiste à utiliser un excès de diéthylzinc et de s'en servir comme agent déshydratant (voir le Tableau 2, p. 11). Ainsi, en mettant en présence le benzaldéhyde, le *P,P*-diphénylphosphinoylamide (74), un excès de diéthylzinc et le catalyseur dérivé de BozPHOS, le produit d'addition 39 a pu être obtenu dans un rendement modeste, certes, mais avec les mêmes excellents excès énantiomériques que lorsque l'imine était utilisée (Schéma 15). Il a été conclu que ni l'oxyde de zinc formé, ni toutes les autres espèces présentes qui ne se retrouvent généralement pas dans les réactions, ne changent la sélectivité du catalyseur.

Schéma 15. Formation d'un *P,P*-diphénylphosphinoylamide en un seul pot



Forts de ce succès initial, nous avons tenté la même expérience avec un aldéhyde aliphatique. Notre choix s'est alors porté sur l'hydrocinnamaldéhyde, puisqu'il s'agit d'un réactif peu coûteux, peu volatil et qui possède un chromophore visible à la lumière U.V. Pour la première fois, nous avons été en mesure d'établir clairement que le catalyseur dérivé du BozPHOS est sélectif pour des imines aliphatiques. Par contre, tout comme avant, un faible rendement a été obtenu (Équation 11).¹⁷⁶

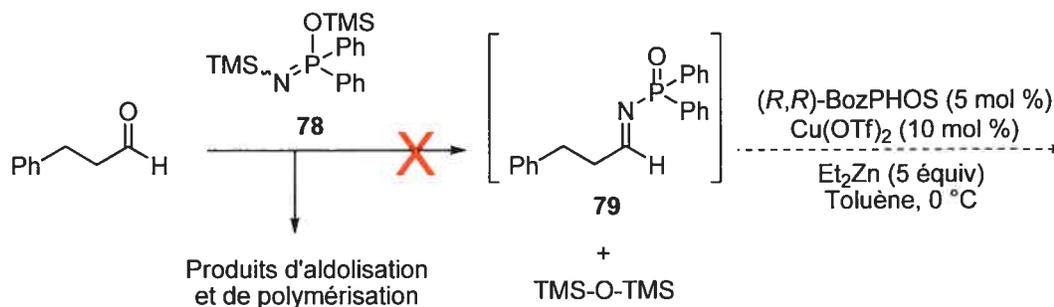


Il fallait donc trouver des moyens pour augmenter les rendements. Pour ce faire, plusieurs paramètres de la réaction ont été modifiés : la séquence d'addition des réactifs et leur stœchiométrie, la concentration, la température, la source de cuivre et le solvant. Cette optimisation a seulement prouvé qu'un excès d'aldéhyde et de diéthylzinc était nécessaire pour obtenir des conversions supérieures du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**). Ces conclusions seront discutées plus en détail au Chapitre 4. Or, de telles conditions ne rencontraient aucunement nos exigences en termes d'efficacité, car notre objectif était, avant tout, d'appliquer notre méthode à des aldéhydes et à des dialkylzinciques très fonctionnalisés, et pas nécessairement commerciaux. C'est pourquoi il était impératif d'éviter d'utiliser un large excès de ces réactifs et du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**), ce dernier se vendant à 13 \$/g.¹⁷⁷ À noter cependant que, dans ce dernier cas, le réactif peut être préparé en grande quantité et de façon très économique par diverses méthodes connues.^{88b,165b,178}

3.5.2 Utilisation d'un dérivé *P,P*-diphénylphosphinoylamide silylé

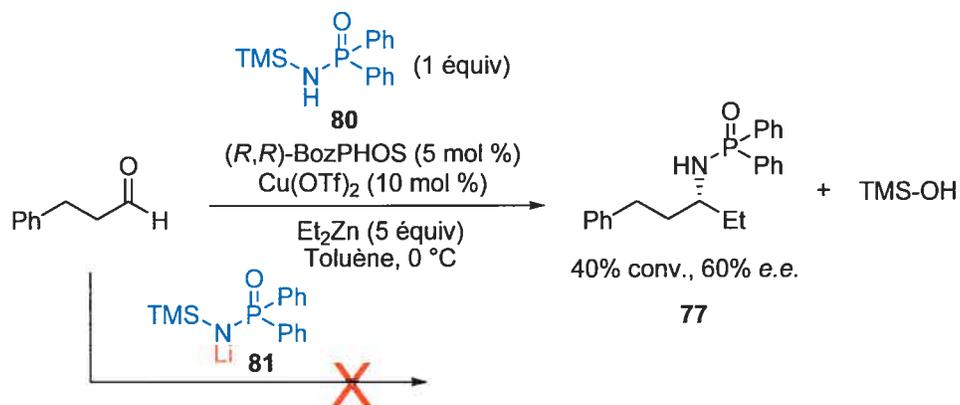
Croyant que les faibles rendements étaient causés par l'inefficacité du diéthylzinc dans le rôle d'agent déshydratant, nous avons pensé à utiliser le réactif **78**.¹⁷⁹ Ainsi, nous espérions pouvoir effectuer la condensation sans diéthylzinc et avec comme seul sous-produit réactionnel, le TMS-O-TMS (p.é. 98–100 °C),¹⁸⁰ qui est volatil et sans interférence apparente avec la réaction catalytique (Schéma 16). Malheureusement, à cause du caractère acide de Lewis de ce réactif, la réaction n'a généré que du produit d'addition sur l'aldéhyde ainsi que différents produits d'aldolisation et de polymérisation.

Schéma 16. Synthèse des imines aliphatiques : formation d'un sous-produit volatil



Face à cet échec, nous avons testé le réactif **80**, un réactif aux caractéristiques potentiellement intéressantes qui provient de la monosilylation du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**) ou de l'hydrolyse de **78** au contact de la silice. Moins acide de Lewis que le réactif précédent, il forme aussi, après le parachèvement, un sous-produit volatil, le TMSOH (p.é. 98–99 °C).¹⁸¹ Toutefois, en présence de l'hydrocinnamaldéhyde, ce réactif n'a mené qu'à 40% de conversion et à 60% *e.e.*¹⁸² (Schéma 17). Nous avons alors essayé son anion correspondant **81**, mais nous n'avons obtenu aucun produit d'addition. D'autres solutions ont aussi été envisagées, comme l'ajout d'une quantité catalytique de fluorure, mais il a finalement été jugé préférable de mettre cette stratégie en attente étant donné que les énantiosélectivités n'étaient pas à la hauteur de nos attentes.¹⁸³

Schéma 17. Utilisation d'un réactif silylé comme agent déshydratant



3.5.3 Utilisation d'un précurseur stable

En dépit de ce nouvel échec, l'idée d'utiliser des précurseurs stables d'imine, plus précisément les dérivés de type **82** (Figure 25), a semblé une bonne solution de rechange. Dans un tel cas, le diorganozincique sert à la fois de nucléophile et de base pour former l'imine. Bien sûr, ce double rôle nécessite un équivalent de dialkylzincique supplémentaire, ce qui n'est pas souhaitable. Malgré tout, il s'agit là d'un faible prix à payer, sachant que 6 à 10 équivalents sont généralement nécessaires pour la méthode de Snapper et Hoveyda, c'est-à-dire lorsque le diorganozincique est utilisé comme agent déshydratant.

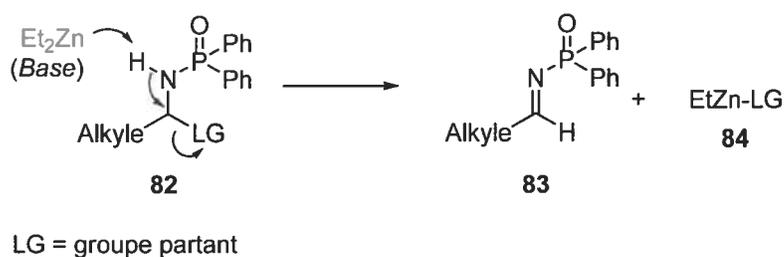


Figure 25. Utilisation des adduits comme précurseurs stables aux imines aliphatiques

Cette nouvelle stratégie révèle cependant un inconvénient majeur : des résidus de type EtZn-LG se forment inévitablement en quantité stœchiométrique. En fait, contrairement aux apparences, le véritable défi de cette approche de synthèse n'est plus tant de générer l'imine, mais plutôt d'identifier le groupe partant qui présente la meilleure compatibilité avec la réaction catalytique.

Pour y arriver, nous aurions pu préparer différents adduits des *P,P*-diphénylphosphinoyles puis les tester dans la réaction catalytique. Toutefois, il aurait fallu développer de multiples procédures pour synthétiser chacun de ces adduits, et cet effort aurait été superflu, car c'est plus exactement l'effet de RZn-LG qui devait être étudié. Par conséquent, c'est l'influence

de certains additifs (LG-H) sur la réactivité et sur les sélectivités de la réaction utilisant le BozPHOS qui a été étudiée. Ces additifs, qui, en présence du diéthylzinc, vont générer des espèces de type EtZn-LG,¹⁸⁴ correspondent en fait à des résidus d'adduits potentiels. Plusieurs additifs ont été testés, en l'occurrence le benzotriazole,¹⁸⁵ l'acide *p*-toluènesulfonique,^{51,186} le succinimide,¹⁸⁷ le méthanol¹⁸⁸ et le phénol¹⁸⁹ (Tableau 7). Autant d'adduits qui ont déjà été utilisés pour former des imines, mais sans le groupe phosphinoyle.

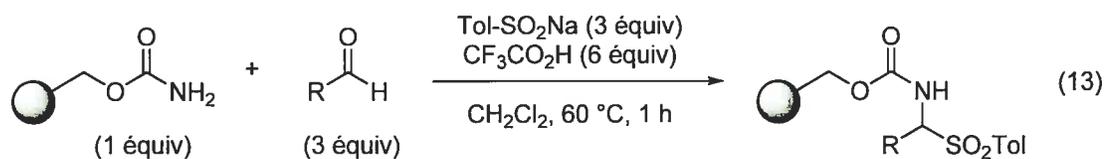
Tableau 7. Effet d'additifs sur l'addition catalytique énantiosélective

C1=CC=C(C=C1)C(=N)P(=O)(C1=CC=C(C=C1))C1=CC=C(C=C1) >> C1=CC=C(C=C1)C(N)P(=O)(C1=CC=C(C=C1))C1=CC=C(C=C1)

Entrée	Additif	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b	pKa ^c
1	Aucun	>95	98	
2		44-95	78-94	11,9
3		>95	68	14,7
4		>95	97	7,1 ^d
5		71	95	18,0
6	MeOH	>95	96	27,9

^a Déterminé par RMN ¹H en utilisant un standard interne.¹⁹⁰ ^b Déterminé par HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Déterminé dans le DMSO.^{191,192} ^d Valeur correspondant à PhSO₂H.

précipiter le produit dissout dans le dichlorométhane avec de l'hexane. Or, comme c'est souvent le cas avec cette technique, la pureté des produits n'est jamais excellente, mais, surtout, il y a un manque de constance, ce qui risque d'entraîner d'éventuels problèmes de reproductibilité. Dans le but d'augmenter la pureté mais aussi les rendements, la synthèse des adduits de l'acide sulfinique a donc dû être optimisée. À partir du protocole de Enders *et al.*^{186d} (Équation 13), plusieurs paramètres de la réaction ont été étudiés en détail : la température, le temps, l'ajout d'agent déshydratant et la stœchiométrie des réactifs.



Malheureusement, toutes nos tentatives pour augmenter les rendements, même en poussant les conditions réactionnelles à leur limite, se sont traduites par une augmentation du produit d'hydrolyse **85**. En fait, la Figure 26 schématise assez bien l'étendue du problème rencontré.

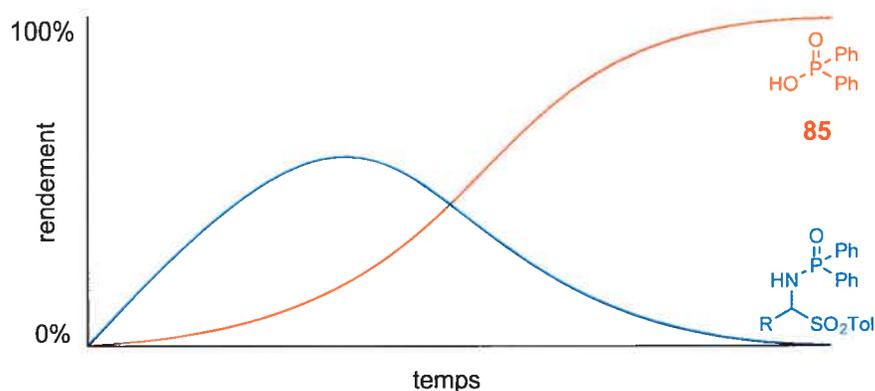
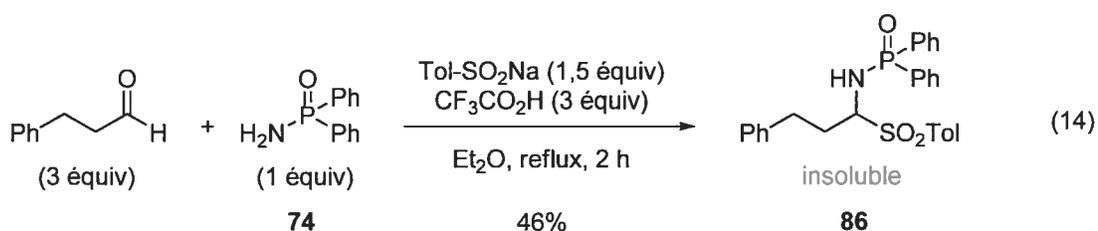


Figure 26. Rendement des adduits de l'amide sulfinique et du sous-produit d'hydrolyse en fonction du temps

Ainsi, il a été observé que, même si l'adduit se forme rapidement, le sous-produit **85** est présent d'entrée de jeu et continue à augmenter tout au long de la réaction. Parallèlement, la quantité de l'adduit dans le milieu se stabilise pour éventuellement décroître jusqu'à son hydrolyse complète des dérivés phosphinoyles.

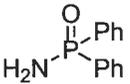
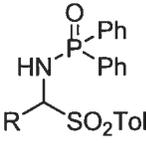
Au vu de la faible solubilité des adduits de l'acide sulfinique, observée au départ, l'idée de provoquer leur précipitation *in situ* a germé, faisant en sorte de les protéger de l'hydrolyse en ralentissant substantiellement cette réaction. Pour ce faire, l'hexane et l'éther diéthylique, deux solvants à faible pouvoir de solubilisation, ont été testés. D'un côté, la réaction dans l'hexane a mené à un système biphasique (hexane/réactifs polaires) ; de l'autre, celle dans l'éther a conduit, comme prévu, à la précipitation du produit souhaité (Équation 14).



L'optimisation de cette dernière réaction a permis, par la suite, d'élaborer un protocole simple, général, efficace et sans clivage du phosphinoyle. Celui-ci consiste à ajouter l'acide sulfinique, l'aldéhyde et le *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**) dans l'éther, sans aucune précaution particulière pour exclure les traces d'eau, puis à laisser agiter la solution à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 8). De la solution initialement homogène ou partiellement hétérogène, apparaît peu à peu un précipité blanc floconneux, qui augmente en quantité au fil du temps. Une fois la réaction terminée, le précipité est récupéré par filtration et lavé abondamment avec de l'éther pour le nettoyer de toutes traces de réactifs utilisés en excès. L'adduit de l'acide sulfinique ainsi obtenu est suffisamment pur qu'il ne nécessite aucune purification supplémentaire.¹⁹⁴ De plus, les rendements de

cette réaction sont très bons dans la plupart des cas, ce qui reflète le caractère général de la méthode. Certains paramètres peuvent tout de même être modifiés pour améliorer la réaction. Entre autres, la concentration et le temps peuvent être augmentés pour accroître respectivement la vitesse et le rendement de la réaction dans certains cas. Dans le contexte où l'éther diéthylique est banni des procédés chimiques à grande échelle (à cause de sa grande volatilité, qui accroît les risques d'incendies), il est intéressant de savoir que l'éther *t*-butylméthyle (MTBE) peut aussi être utilisé comme substitut.¹⁹⁵

Tableau 8. Synthèse des adduits de l'acide *p*-toluènesulfonique

soluble	partiellement soluble	soluble		insoluble
 (1,5 equiv)	 74 (1 equiv)	Tol-SO ₂ H (1,5 equiv)	$\xrightarrow{\text{Et}_2\text{O, t.a., 15 h}}$ <i>Parachèvement</i> Filtration et lavage avec Et ₂ O du précipité	 86-96
Entrée	R	Rdt (%) ^a		
1	Me	91 (87)		
2	<i>n</i> -Hex	87 (88)		
3	Ph(CH ₂) ₂	96 (86)		
4	<i>i</i> -Bu	84 (89)		
5	AcO(CH ₂) ₄	46 ^b (90)		
6	BnOCH ₂	98 (91)		
7	<i>i</i> -Pr	88 (92)		
8	<i>c</i> -Hex	72 (93)		
9	<i>c</i> -Pent	95 (94)		
10	Ph	71 (95)		
11 ^c	Ph	89-91 (95)		
12	2-Furyle	50 ^b (96)		

^a Rendement isolé. ^b Concentration et temps réactionnel non optimisés. ^c Solvant utilisé : mélange de CH₂Cl₂ (15%) dans Et₂O ; temps réactionnel : 48 h.

Même si ce n'était pas le but visé, ce protocole fonctionne aussi bien avec les aldéhydes aromatiques. Toutefois, puisque l'adduit du dérivé benzaldéhyde (**95**) est extrêmement peu soluble,¹⁹⁶ l'ajout de 15% de dichlorométhane à l'éther diéthylique permet d'augmenter la solubilité des réactifs sans pour autant changer la solubilité de l'adduit. Ainsi, il est possible d'éviter la co-précipitation du *P,P*-diphénylphosphinoamide (**74**) et d'augmenter les rendements au final.

Un petit bémol cependant : malgré la grande généralité de notre réaction, certains substrats se sont révélés problématiques (Figure 27). Premièrement, le substrat **97** refusait de précipiter^{197,198} et, par conséquent, a dû être purifié par chromatographie éclair. Deuxièmement, les aldéhydes α,β -insaturés réagissent différemment pour former le double adduit de l'acide sulfonique **98**. Troisièmement, les adduits sur les cétones semblaient, pour la plupart, impossibles à préparer selon notre protocole. Nous croyons que ce sont les contraintes stériques au niveau du centre quaternaire de l'adduit qui expliquent cette absence de réactivité. Cette hypothèse a été confirmée quand nous avons observé que l'adduit de **99** pouvait être isolé, du fait qu'il est le moins encombré de tous. Cependant, dans la mesure où les dialkylcétimines sont stables et peuvent être aisément isolées, cette dernière limitation ne pose aucun problème.

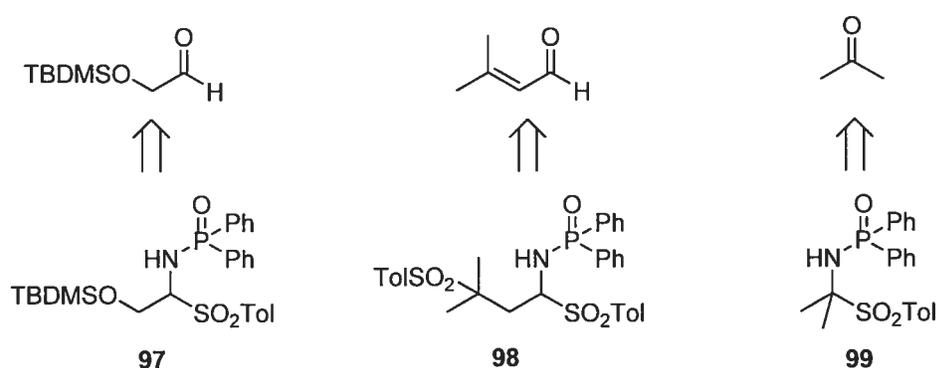


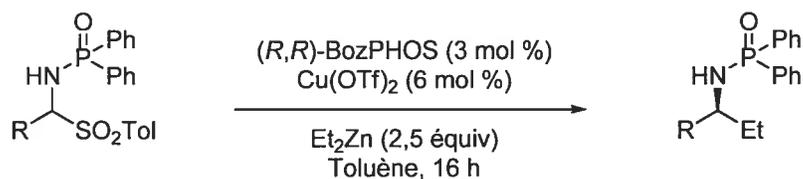
Figure 27. Exemples de substrats à la réactivité unique

La grande simplicité à mettre en œuvre et à parachever la réaction nous a vraiment permis de préparer de grandes quantités d'adduits de l'acide sulfinique.¹⁹⁹ Ainsi, nous avons tous les morceaux du puzzle en main pour procéder à l'addition catalytique énantiosélective.

Tel que prévu, la réactivité des imines aliphatiques est généralement supérieure à celle des dérivés aromatiques, mais mène tout de même à d'excellents excès énantiomériques. La substitution de la position α des imines aliphatiques joue cependant un rôle déterminant sur les vitesses de réaction. Par conséquent, nous avons dû ajuster la température pour certains substrats (Tableau 9). Ces résultats serviront, par la suite, de référence pour établir la température optimale pour les autres substrats.

Ainsi, l'imine dérivée de l'acétaldéhyde (entrées 1 à 4) s'est avérée la plus réactive de toutes, et, pour cette raison, une température de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ est optimale. Dans le cas d'une longue chaîne aliphatique sans substituant en α de l'imine, la température la plus appropriée se situe entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Même si de meilleures énantiosélectivités sont obtenues à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, la très faible solubilité de l'adduit dans ces conditions diminue les vitesses de réaction. Pour cette raison, une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est souvent le compromis privilégié pour obtenir des conversions complètes. En ce qui concerne l'addition sur des imines α,α -disubstituées correspondants aux adduits **88** et **92**, la réaction est beaucoup plus lente qu'avec les imines précédentes et nécessite, par conséquent, des températures plus élevées, soit entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'entrée 12 du Tableau 9 ci-après démontre qu'il est tout à fait inutile de chauffer davantage la réaction, puisqu'à des températures de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'organocuvieux utilisé comme catalyseur commence à décomposer rapidement.²⁰⁰

Tableau 9. Optimisation de la température pour la réaction d'addition énantiosélective sur des adduits de l'acide sulfinique



Entrée	Adduit	Température (°C)	Conv. (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b	Produit
1		-78	6	nd	
2		-60	84	90	100
3		-40	>95	85	
4	87	-20	>95	84	
5		-60	7	nd	
6		-40	>95	96	77
7		-20	>95	94	
8	86	0	>95	94	
9		-40	56	31	
10		0	93	85	101
11		t.a.	95	92	
12	92	40	49	14	
13		-20	64	94	
14		0	87	94	102
15	88	t.a.	83	91	

^a Déterminée par RMN ³¹P selon les ratios du produit d'addition et de **74**. ^b Déterminé par HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale.

Outre la température, nous avons également testé le $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$ comme source de cuivre et optimisé la stœchiométrie des réactifs.²⁰¹ En fin de compte, les conditions jugées les meilleures ont été décrites au Tableau 10. Quoiqu'il en soit, il n'en demeure pas moins

que les conditions standard, utilisant 3 mol % de BozPHOS et 6 mol % de triflate cuivrique, donnent aussi d'excellents résultats (voir l'Annexe 4 pour les résultats complets de l'optimisation).

Dès lors que nous avons établi les meilleures conditions réactionnelles pour l'addition catalytique énantiosélective sur les imines aliphatiques, nous pouvions procéder à l'étape suivante, qui était d'évaluer l'étendue de la réaction. Pour ce faire, nous avons testé une variété d'adduits, dont les résultats sont compilés au Tableau 10. Il a été observé que, dans tous les cas, les rendements et les excès énantiomériques étaient excellents, ce qui confirme une fois de plus le potentiel élevé de la réaction catalytique utilisant le BozPHOS.

Tableau 10. Addition catalytique énantiosélective sur des adduits de l'acide sulfonique

Entrée	R	Température (°C)	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1 ^c	Me	-60	97 (100)	90
2	<i>n</i> -Hex	-20	98 (103)	95
3	Ph(CH ₂) ₂	-20	98 (77)	96
4	<i>i</i> -Bu	-20	97 (104)	96
5	AcO(CH ₂) ₄	-20	94 (105)	94
6	BnOCH ₂	-40	96 (106)	86
7 ^c	BnOCH ₂	-60	83 (106)	89
8	<i>i</i> -Pr	t.a.	86 (101)	96
9	<i>c</i> -Hex	0	89 (102)	96
10	<i>c</i> -Pent	0	92 (107)	95
11	Ph	0	87 (39)	97

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Temps de réaction : 48 h.

Un cas intéressant sur le plan mécanistique est celui de l'entrée 1. En effet, même si la réactivité de l'imine dérivée de **87** est très élevée et que la discrimination des faces d'attaque est faible (étant donné la petite taille du groupe méthyle) d'excellentes sélectivités ont tout de même été obtenues pour ce substrat. Dans le cas inverse, lorsqu'une chaîne alkyle très volumineuse est présente, comme c'est le cas pour le dérivé *t*-butyle **69**, aucun produit d'addition²⁰² n'a pu être observé. Ceci n'est pas surprenant en soi, car aucun système catalytique actuel ne permet l'addition énantiosélective de réactifs organométalliques sur ce substrat.

Finalement, d'un point de vue synthétique, l'adduit **91** qui conduit au produit **106** semble tout indiqué comme précurseur potentiel des alcools aminés et des acides aminés, deux classes importantes de molécules organiques. S'inspirant de notre résultat, Jean-Nicolas Desrosiers, un membre de notre groupe de recherche, a développé la séquence réactionnelle pour accéder à ces deux familles de molécules.¹⁹⁸

3.6 Isolement des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)alkylimines

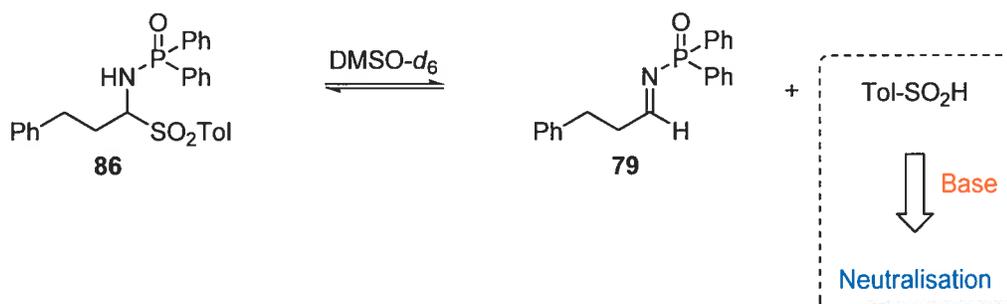
À la lumière des résultats compilés au Tableau 10, il est clair que nous avons atteint notre objectif de développer une méthode catalytique efficace pour préparer des α,α -dialkylamines chirales. Or, la perspective d'offrir une méthode alternative qui dispense l'utilisation d'un excès de dialkylzincique nous a semblé suffisamment intéressante pour reprendre nos travaux visant à isoler des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques. Cette initiative était d'autant plus pertinente que l'incompatibilité des adduits de l'acide sulfinique dans d'autres types de réactions était un problème qui nous préoccupait. En effet, plusieurs réactions catalytiques énantiosélectives utilisant les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines ont été développées au cours des dernières années, et l'utilisation d'une base pour former l'imine à partir de l'adduit n'est pas toujours compatible.^{72a,203}

Sachant qu'il était possible de générer les imines *in situ* à partir des adduits de l'acide sulfinique, nous avons alors regardé la possibilité d'utiliser cette approche pour les isoler. Pour ce faire, nous devons trouver une base qui pouvait non seulement former l'imine à partir de ce précurseur mais aussi éviter la décomposition de l'imine produite. De plus, dans la mesure du possible, nous cherchions des bases simples à éliminer afin de faciliter l'isolement des produits.

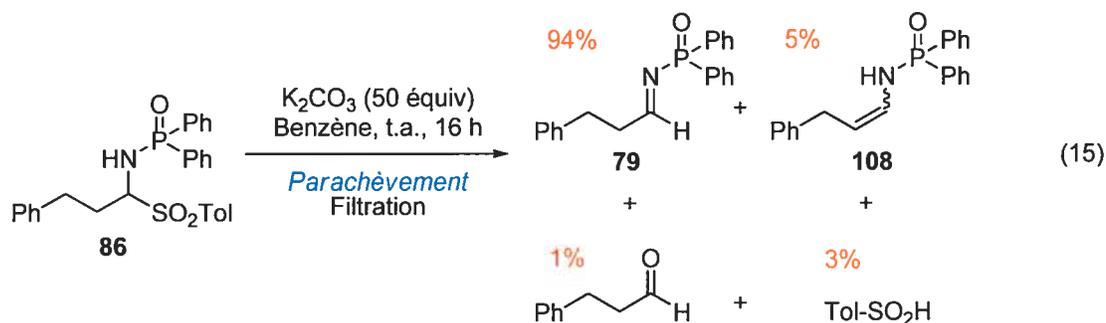
Étant donné que l'utilisation des imines générées *in situ* à partir des adduits de l'acide sulfinique avaient porté fruit dans nos démarches antérieures, nous avons cru judicieux de poursuivre avec ces précurseurs. Le défi véritable était donc de trouver la base la plus appropriée pour former l'imine, mais aussi pour l'isoler.

Puisque l'acidité d'un proton amide est généralement très faible (de l'ordre d'un pK_a de 26),¹⁹¹ nous étions persuadés que la déprotonation d'un *P,P*-diphénylphosphinoylamide devait nécessiter une base forte, telles que KH, *t*-BuLi, Et₂Zn ou NaOEt. Lorsqu'elles ont été essayées sur le substrat **86**, ces bases n'ont pas permis d'isoler l'imine résultante **79**. En réalité, c'est plutôt un mélange complexe sans trace d'imine qui a été récupéré. Une observation toute simple a alors remis en question certaines de nos présomptions quant aux adduits de l'acide sulfinique, et particulièrement leur stabilité. En effet, en nous appuyant sur les travaux qui utilisent les adduits de l'acide sulfinique dérivé des acylimines,¹⁸⁶ nous avons toujours pris pour acquis que ces adduits étaient stables en solution. Or, une analyse RMN ¹H a permis de constater que les adduits des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines sont en équilibre avec leur forme imine (Schéma 18).²⁰⁴

Schéma 18. Équilibre observé entre l'adduit de l'acide sulfinique et l'imine



Ainsi, nul besoin d'utiliser une base forte, comme nous l'avions présumé, puisqu'une base faible est suffisante pour neutraliser l'acide sulfinique et déplacer l'équilibre chimique vers la formation de l'imine.¹²⁰ Au final, le choix d'une base inorganique, soit le K_2CO_3 ²⁰⁵ dans le benzène, s'est avéré la meilleure combinaison pour former et isoler les alkylimines (Équation 15). Dans ces conditions, l'excès de K_2CO_3 et le sel de l'acide sulfinique sont insolubles et peuvent être éliminés par filtration.



Essentiellement, l'optimisation de notre méthode s'est effectuée par RMN, et il a été observé qu'il se formait davantage de produit d'hydrolyse (74 et hydrocinnamaldéhyde) et d'isomérisation en énamine 108 lorsque le CD_2Cl_2 ou le CD_3CN étaient utilisés.^{206,207} Bien que nous ne disposions d'aucune preuve pour appuyer nos dires, nous croyons que les

variations dans les quantités d'hydrolyse observées s'expliquent par la présence plus ou moins importante d'eau dans les solvants deutérés utilisés.²⁰⁸ L'isomérisation de l'imine en énamine, quant à elle, semble très lente, voire même absente dans des solvants peu polaires tels que le benzène (Figure 28). Néanmoins, lorsque le solvant est évaporé et que les interactions entre les molécules de substrats deviennent favorisées, l'isomérisation s'accélère considérablement. Le plus grand problème est que l'énamine ainsi formée réagit avec l'imine pour générer éventuellement une grande variété de produits. Outre la dilution dans un solvant peu polaire, le seul autre moyen d'éviter la tautomérisation est de solidifier l'imine.

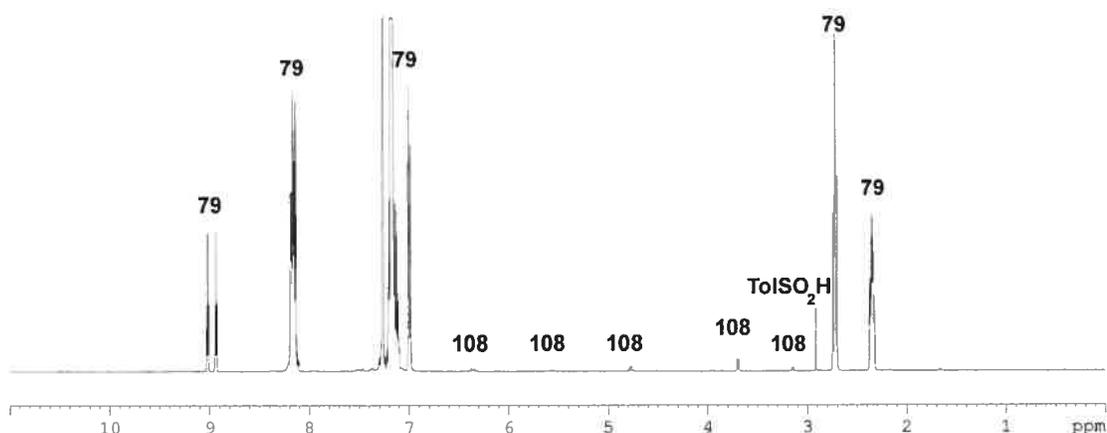
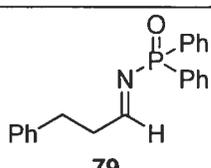
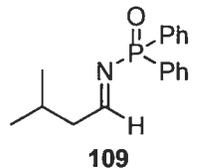
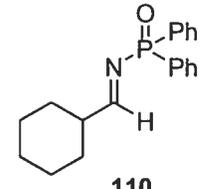
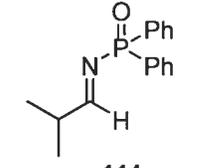


Figure 28. Spectre RMN ^1H de l'imine **79** non purifiée obtenue dans les conditions de l'équation 15

Pour cette raison, les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines cristallines, telles que **110** et **111**, peuvent être isolées avec une grande pureté et conservées à l'état solide sans aucun problème (Tableau 11). L'imine **109**, quant à elle, se solidifie plus lentement, donc contient davantage d'énamines. Elle peut toutefois être conservée sans problème une fois à l'état solide. Par contre, l'imine **79** refuse de se solidifier et, par conséquent, l'huile obtenue doit être conservée dans un solvant peu polaire pour éviter l'isomérisation. Enfin, les

conversions obtenues sont quantitatives, et la pureté des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques est excellente. En fait, l'impureté principale est le solvant résiduel, qui est piégé dans les solides et les huiles. Puisque la présence de traces de benzène ne cause aucun inconvénient dans la plupart des réactions, aucun effort réel n'a été déployé à l'éliminer. Le seul désavantage occasionné est qu'aucun rendement isolé précis ne peut être déterminé. Dans un tel cas, la détermination du rendement par RMN en utilisant un standard interne serait une solution appropriée pour obtenir une mesure fiable.

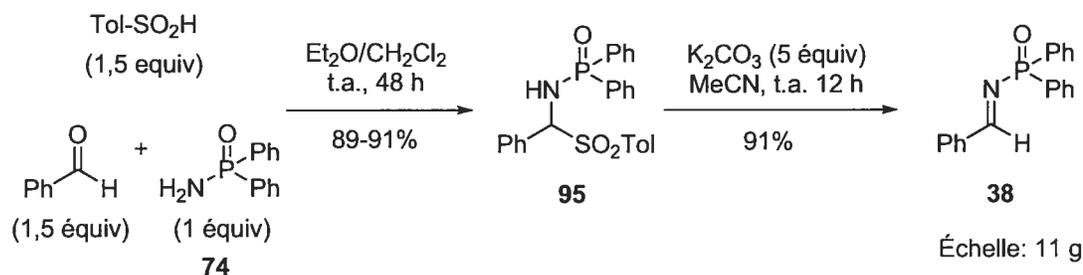
Tableau 11. Synthèse de *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques α -énolisables

Entrée	Imine	Récupération de la masse (%) ^a	Ratio ^b imine/énamine/aldéhyde	État physique
1	 <p style="text-align: center;">79</p>	133 ^c	94/5/1	Huile
2	 <p style="text-align: center;">109</p>	122	95/3/2	Solide ^d
3	 <p style="text-align: center;">110</p>	123	95/2/3	Solide
4	 <p style="text-align: center;">111</p>	101	97/1/2	Solide

^a Masse obtenue après 10 min sous vide intense. ^b Déterminé par RMN ¹H après le parachèvement et l'évaporation du solvant. ^c Masse obtenue immédiatement après évaporation du solvant, lequel a ensuite été placé 3 min sous vide intense. ^d Devient solide après 1–2 min sous vide intense.

Dans le cas où le temps réactionnel est un facteur important, ou encore, que les imines attendues sont plus stables, la combinaison de K_2CO_3 et de MeCN représente une alternative avantageuse aux conditions précédentes.²⁰⁹ Par exemple, ce second protocole plus réactif convient parfaitement à l'imine dérivée du benzaldéhyde (**38**), qui est peu sensible à l'hydrolyse et pour laquelle aucune tautomérie n'est possible. Utilisant la séquence réactionnelle présentée au Schéma 19, l'imine **38** a pu être synthétisée, sans aucune étape de purification dans un rendement global toujours supérieur à celui qui aurait été obtenu par les autres méthodes connues.^{88b} Il est aussi important de mentionner que l'imine ainsi obtenue a pu être utilisée avec succès dans la réaction d'addition catalytique énantiosélective avec le BozPHOS.^{88b}

Schéma 19. Nouvelle approche en deux étapes pour la synthèse des imines sur une grande échelle



En s'inspirant de nos travaux sur les adduits de l'acide sulfinique, les groupes de Trost²¹⁰ et de Shibasaki²¹¹ sont aussi parvenus à synthétiser des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques. Toutefois, ils ont préféré utiliser des conditions biphasiques de dichlorométhane et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium pour former l'imine à partir de l'adduit. Ces conditions, déjà connues pour les adduits des *N*-tosylimines, semblent donner un produit d'une grande pureté, et, sous cet angle, se comparent aux nôtres. Toutefois, les auteurs ne font aucune mention des rendements obtenus pour ces réactions.

3.7 Conclusion

En conclusion, nous avons réussi à développer une méthode générale pour synthétiser des α,α -dialkylamines chirales, réalisant ainsi pleinement notre but initial. D'ailleurs, les adduits de l'acide *p*-toluènesulfinique sont particulièrement efficaces lorsqu'ils sont utilisés comme précurseurs des imines aliphatiques dans la réaction catalytique avec le BozPHOS. Les énantiosélectivités et les rendements sont excellents, et très peu de limitations ont été répertoriées quant aux substrats utilisés.

Or, pour y parvenir, une nouvelle méthode simple et efficace pour préparer les adduits de l'acide sulfinique a été mise au point. En plus d'avoir contribué au succès de ce projet, notre protocole a, depuis, été utilisé par d'autres groupes de recherche, confirmant ainsi l'importance de nos travaux dans le domaine.

Dans le contexte où les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines ont connu beaucoup de succès en catalyse énantiosélective au cours des dernières années, le développement d'une première voie de synthèse des imines aliphatiques α -énolisables représentait un défi pertinent. C'est en nous basant sur notre expertise avec les adduits de l'acide sulfinique que nous avons été en mesure de trouver les conditions idéales pour les synthétiser et les isoler avec une grande pureté. Ces conditions réactionnelles ont d'ailleurs été utilisées par le groupe de Jacobsen,²¹² Trost²¹⁰ et Shibasaki,²¹¹ mais pourraient servir dans bien d'autres réactions à l'avenir.

Notons finalement que nous avons aussi envisagé de modifier la nature de l'acide sulfinique en y greffant, par exemple, des groupes électroattracteurs ou électrodonneurs sur son cycle aromatique. Cependant, comme aucun de ces dérivés n'est commercial, cette idée entrerait en conflit direct avec notre désir de développer une méthode pratique et a été écartée.²¹³

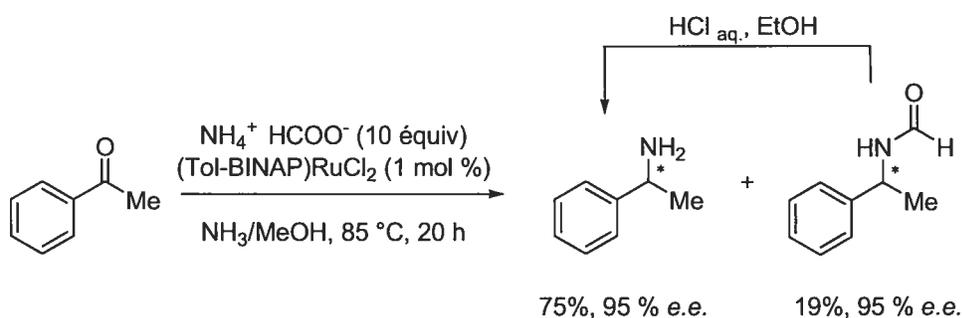
CHAPITRE 4

Formation d'amines α -chirales libres en un seul pot : un premier pas vers la synthèse parallèle automatisée

4.1 Introduction

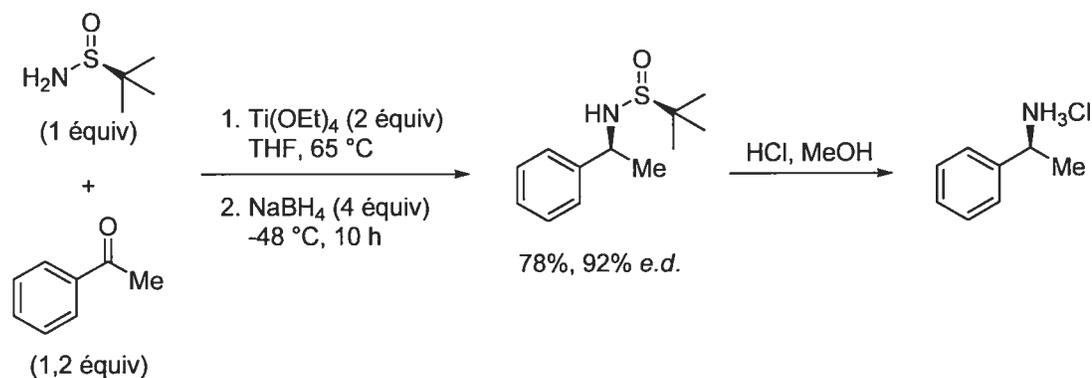
Même si la réaction catalytique utilisant le BozPHOS permet la synthèse efficace d'amines α -chirales et comble ainsi un besoin précis de l'industrie pharmaceutique, cette méthode ne répond pas à toutes les exigences de ce secteur d'activité. En fait, les laboratoires de R & D cherchent aussi des méthodes rapides et automatisées pour créer des bibliothèques d'amines libres. De telles bibliothèques peuvent ensuite être testées pour leurs propriétés biologiques ou, tout simplement, pour produire des dérivés d'une molécule ciblée. Du point de vue conceptuel, la réaction énantiosélective de type Leuckart-Wallach, développée par Kadyrov *et al.*,²¹⁴ est celle qui rencontre le mieux les exigences de ce domaine, car elle est la seule qui permette la synthèse d'amines libres en une étape (ou presque) à partir de réactifs commerciaux (Schéma 20). Toutefois, son utilité est passablement compromise par le fait qu'elle est limitée aux dérivés de type acétophénone²¹⁴ ou β -cétoster²¹⁵ et que, même dans ces conditions, les énantiosélectivités ne sont pas toujours excellentes.²¹⁶

Schéma 20. Réaction énantiosélective de type Leuckart-Wallach développée par Kadyrov *et al.*



L'approche qui est actuellement privilégiée par les groupes de chimie combinatoire est la réduction diastéréosélective en un seul pot développée par Ellman *et al.*²¹⁷ suivie de la déprotection (Schéma 21). En effet, même si pour certains types de substrats, cette approche est moins sélective que l'addition nucléophile (voir la Figure 23, p. 57), l'économie de manipulations et la simplicité à déprotéger l'amine la rendent tout de même attrayante. Cependant, elle présente aussi des inconvénients importants, qui justifient la poursuite des recherches sur le sujet. Entre autres, il faut exercer un contrôle minutieux de la température (allant de 65 °C à -48 °C), ajuster le temps réactionnel de chacune des deux étapes aux différents substrats, ajouter les réactifs en séquence et éliminer les sels de titane au terme de la réaction en un seul pot.

Schéma 21. Réduction diastéréosélective en un seul pot développée par Ellman *et al.* et clivage du *N*-sulfinylamide

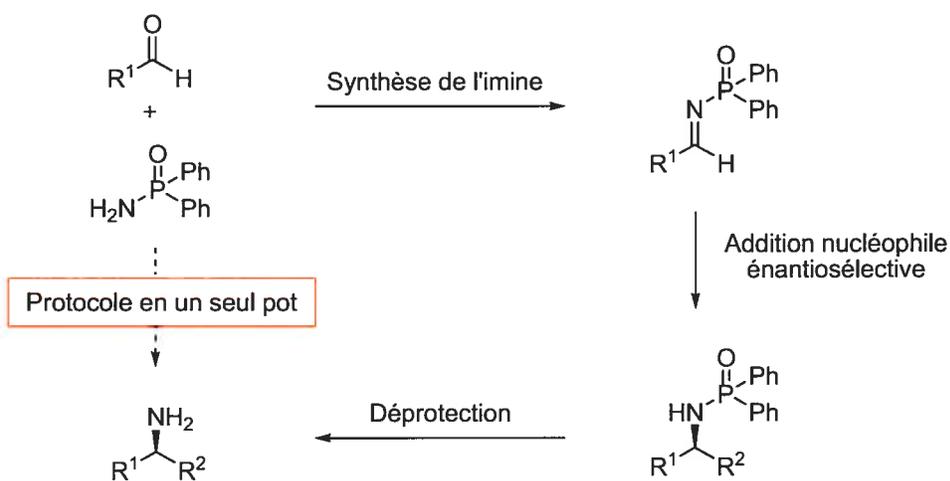


Ayant été questionné sur la possibilité d'adapter notre méthode à la synthèse en parallèle, nous avons cherché à modifier plusieurs éléments de notre protocole expérimental de manière à cibler davantage la diversité plutôt que l'efficacité. Ce chapitre se veut donc un résumé de nos efforts pour relever ce défi.

4.2 Choix de la stratégie

D'abord, la séquence réactionnelle de notre système catalytique nous a semblé trop longue. En effet, il faut préparer l'imine (ou l'adduit de l'acide sulfinique), puis additionner le nucléophile et, finalement, cliver le groupe *P,P*-diphénylphosphinoyle (Schéma 22). Afin de minimiser les manipulations sans pour autant réinventer une nouvelle méthode d'addition catalytique, l'idée d'effectuer ces trois étapes en un seul pot s'est imposée comme le meilleur compromis.

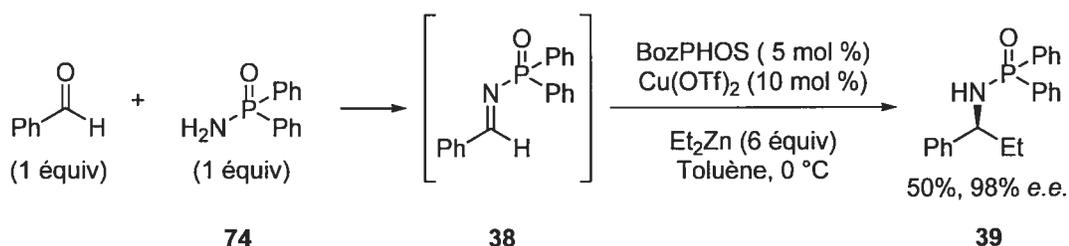
Schéma 22. Séquence réactionnelle menant aux amines libres



Pour ce faire, la plus grande difficulté a été de trouver des conditions réactionnelles permettant de former l'imine *in situ* sans pour autant nuire à la réaction catalytique énantiosélective qui devait suivre. Sachant que l'addition nucléophile utilisant le BozPHOS était incompatible avec les principales méthodes de synthèse des imines, nous avons choisi de revisiter la réaction tandem de Snapper et Hoveyda (voir le Tableau 2, p. 11) qui a été étudiée précédemment (voir le Schéma 15 et l'équation 11). Cette dernière consiste en la condensation *in situ* d'un aldéhyde et du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (74) (Schéma 23).²¹⁸ Les rendements ainsi obtenus demeuraient toujours faibles, mais, alors

qu'auparavant ces résultats pouvaient représenter une limitation majeure, ils constituaient un facteur secondaire dans le nouveau contexte où l'important était de conserver à notre méthode sa généralité, sa simplicité et, surtout, la réduction de la main d'œuvre associée au projet. De plus, l'utilisation des aldéhydes comme réactifs de départ était un avantage indéniable, puisque plusieurs sont vendus à un coût très raisonnable et qu'ils possèdent une stabilité suffisante pour être conservés et manipulés sans précaution particulière.

Schéma 23. Addition catalytique énantiosélective : formation *in situ* de l'imine



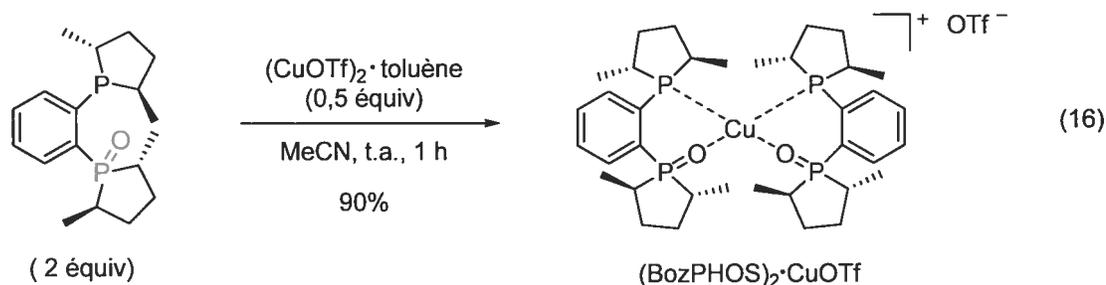
4.3 Complexation

Avant d'aller de l'avant avec cette stratégie, il fallait à tout prix éliminer l'étape de complexation du BozPHOS au triflate cuivrique. En fait, selon le protocole initial, le catalyseur devait être formé avant d'ajouter les autres réactifs. La nécessité de complexer le ligand au métal en absence des autres réactifs²¹⁹ augmente inévitablement le nombre de manipulations requises à la réaction en un seul pot. Cette séquence d'addition apparaît donc comme un obstacle sérieux dans la mesure où ce travail doit être répété pour chaque réaction.

Nous avons découvert que cet inconvénient peut être contourné en utilisant le complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$, un solide stable à l'air et facile à isoler. Sa synthèse est simple et consiste à mélanger le BozPHOS au $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$ dans un solvant polaire, tel que l'acétonitrile, de façon à obtenir une solution homogène, puis à évaporer le solvant et,

finalement, à purifier le complexe par chromatographie éclair (Équation 16). L'utilisation d'une stœchiométrie, cuivre/ligand (1 : 1) dans ces conditions n'a pas permis d'isoler le complexe correspondant, mais plutôt d'isoler, encore une fois, le complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$. Ce résultat pour le moins inattendu ne peut s'expliquer que par l'instabilité thermodynamique et/ou cinétique du complexe $\text{BozPHOS} \cdot \text{CuOTf}$ dans les conditions réactionnelles (ou de purification). Aucune étude approfondie n'a toutefois été entreprise pour en comprendre les causes exactes.

L'utilisation du triflate cuivrique, un sel plus oxydant, a conduit à un mélange complexe de $\text{Me-DuPHOS}(\text{O})_2$, de $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$, mais aussi probablement à une faible quantité de $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{Cu}(\text{OTf})_2$. Malheureusement, dans ce dernier cas, nous n'avons pas été en mesure de confirmer la structure exacte du complexe en raison de la faible quantité de produit disponible et de l'analyse inefficace des complexes paramagnétiques par spectroscopie RMN. Toutefois, l'absence de signal bien défini par RMN est une preuve indirecte qu'il s'agit du Cu^{II} , alors que le R_f , qui est comparable à celui du $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$, laisse peu de doute sur la présence de deux ligands BozPHOS autour du métal.



Outre les techniques habituelles de caractérisation, la structure du complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$ a aussi été confirmée par l'analyse de la diffraction des rayons X de la forme cristalline (Figure 29).²²⁰ Cette analyse a d'ailleurs permis d'établir que la géométrie

du complexe est un tétraèdre déformé, ce qui est en accord avec les résultats de Samuelson *et al.*¹⁴⁰ qui ont étudié le complexe $[\text{DPPE}(\text{O})]_2\cdot\text{CuClO}_4$.

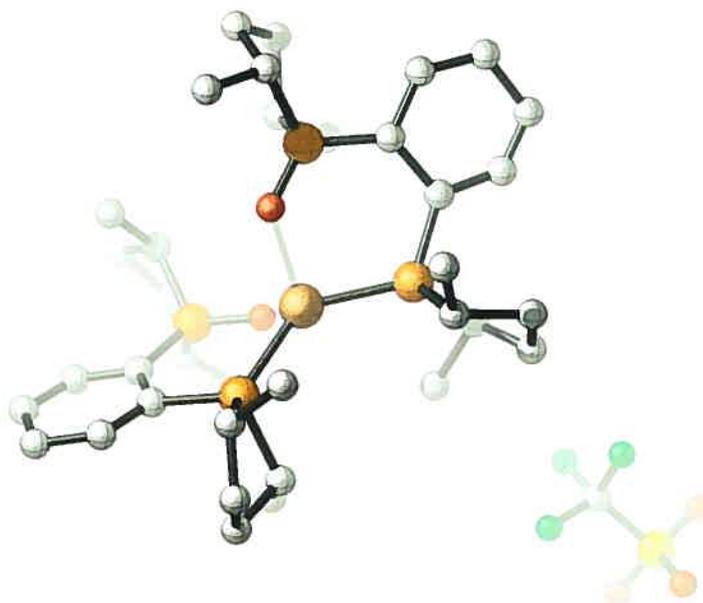


Figure 29. Représentation de la structure cristalline de $(\text{BozPHOS})_2\cdot\text{CuOTf}$ obtenue par diffraction des rayons X

De plus, même si deux diastéréoisomères du complexe $(\text{BozPHOS})_2\cdot\text{CuOTf}$ sont possibles (Figure 30) (un centre chiral existe au niveau du métal), un seul a été observé dans la maille cristalline. Cette observation n'est pas surprenante étant donné que les interactions stériques au niveau des groupes méthyles des phospholanes des BozPHOS sont minimisées pour le diastéréoisomère de gauche. Quant à savoir si un équilibre existe entre les deux isomères en solution, les expériences RMN effectuées n'ont pas permis de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un tel phénomène.²²¹ En fait, une seule série de signaux mal résolus a été observée par RMN, à l'image des résultats obtenus par Samuelson *et al.*¹⁴⁰

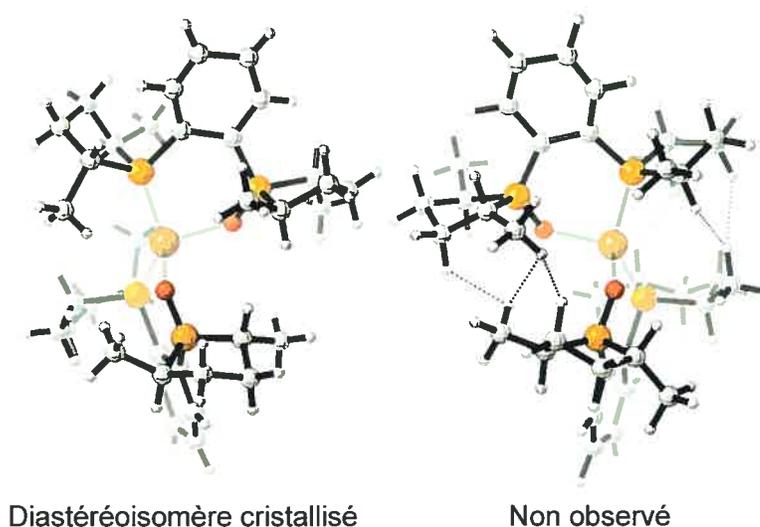
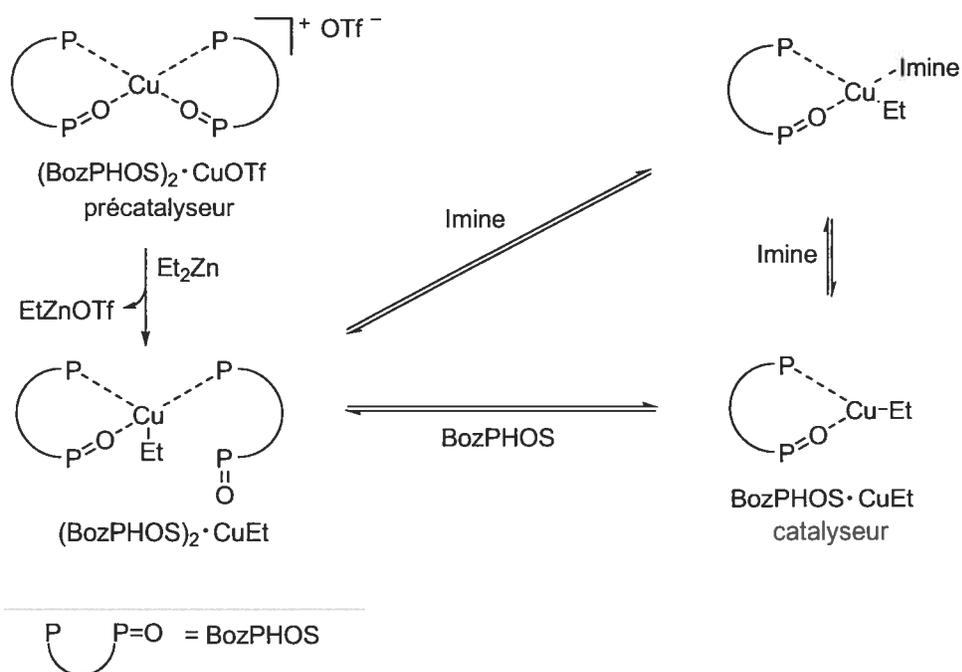


Figure 30. Diastéréoisomères du complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$

De par sa configuration électronique stable à 18 électrons et son encombrement stérique important, il est hautement improbable que le complexe organométallique $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$ soit le catalyseur actif. En fait, nous croyons fortement à l'hypothèse d'un catalyseur où un seul ligand BozPHOS est présent autour du métal (Schéma 24). Ainsi, pour permettre la formation du catalyseur *in situ* à partir du pré-catalyseur, il est nécessaire qu'un ligand diphosphine monoxydé se dissocie ou soit substitué par une imine.^{139,140,142} Cet équilibre entre le complexe $\text{BozPHOS} \cdot \text{CuEt}$ et $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$ est d'ailleurs ce qui avait été proposé pour expliquer l'effet non linéaire positif du BozPHOS.⁷

Schéma 24. Hypothèse de la formation du catalyseur à partir du précatalyseur



Quant à la structure du catalyseur, notre raisonnement s'appuie aussi sur des expériences cinétiques qui montrent qu'un excès de BozPHOS, comparativement au triflate cuivrique, diminue la vitesse de réaction (Figure 31).²²² Dans ce cas particulier, la quantité de catalyseur est diminuée étant donné que l'équilibre est davantage déplacé vers la formation du complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuEt}$. De plus, le fait que l'imine soit nécessaire pour solubiliser le catalyseur¹⁵⁶ suggère que le substrat doit s'y lier et, donc, que le métal possède un site de coordination vacant. Cet élément additionnel concorde encore une fois avec le fait que le catalyseur ne possède qu'un ligand BozPHOS.

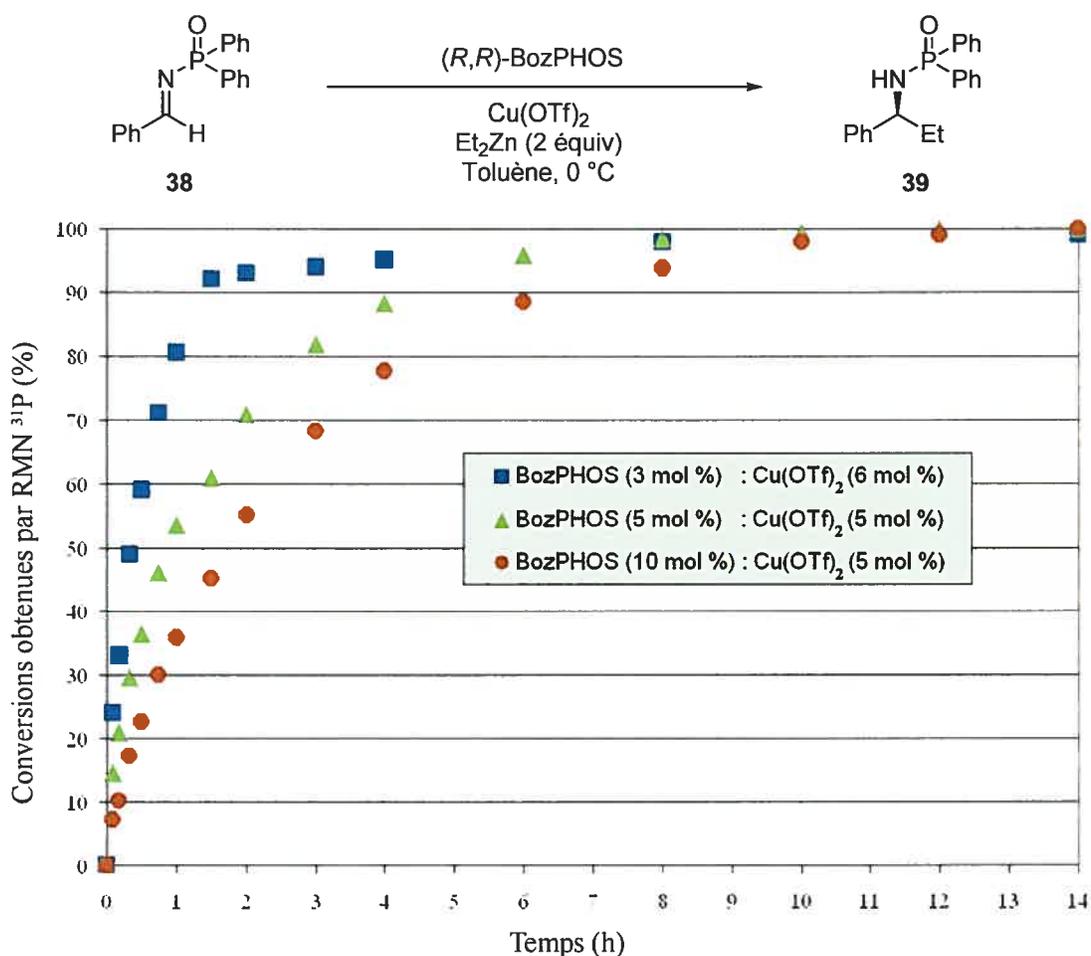


Figure 31. Effet de la stœchiométrie du BozPHOS sur les vitesses de réaction

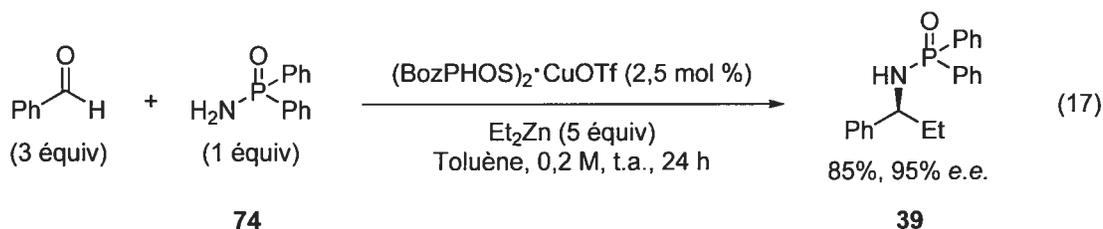
Revenons à notre but premier, c'est-à-dire à la réaction en un seul pot. Grâce à l'utilisation du complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$, la réaction pouvait désormais être amorcée simplement en mélangeant l'aldéhyde, le *P,P*-diphénylphosphinoylamide, le pré-catalyseur ainsi qu'une solution commerciale de diéthylzinc dans le toluène. Notons également que, contrairement aux travaux présentés précédemment, l'utilisation des dialkylzinciques en solution a été privilégiée pour ce projet afin d'harmoniser notre protocole avec les politiques de sécurité de l'industrie pharmaceutique. En fait, les dialkylzinciques en solution suscitent moins de

crainte du fait qu'ils ne sont pas pyrophoriques, comparativement aux réactifs non solvatés qui, eux, le sont dans bien des cas.

4.4 Optimisation des conditions

4.4.1 Optimisation préliminaire

Une fois le problème de la complexation résolu, l'étape suivante était d'optimiser conjointement la formation *in situ* de l'imine et l'addition catalytique énantiosélective. Dans ce contexte, les résultats obtenus dans le cadre de nos travaux visant les imines aliphatiques, nous ont été très utiles. En effet, ils ont permis d'établir d'entrée de jeu les valeurs optimales pour plusieurs paramètres, tels que la stœchiométrie des réactifs, le temps, la température réactionnelle et la concentration.²²³ Dans l'optique de l'industrie pharmaceutique, les conditions identifiées comme les meilleures se sont avérées différentes des précédentes. En fait, l'utilisation d'un excès de certains réactifs comme l'aldéhyde et le diéthylzinc qui, jusqu'alors, nous semblait inacceptable pour augmenter les rendements, était devenu un compromis raisonnable. Ainsi, en utilisant trois équivalents d'aldéhyde et cinq de diéthylzinc respectivement, les rendements sont devenus très supérieurs (Équation 17).²²⁴



Au-delà de ces ratios, lorsque des excès plus importants de ces réactifs sont utilisés, les bienfaits obtenus ne compensent pas les inconvénients qui en résultent, particulièrement la

formation non désirée des sous-produits réactionnels **112**, **113** et **114**, qui devient très importante (Figure 32).

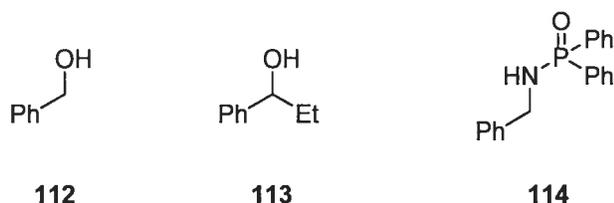


Figure 32. Sous-produits réactionnels observés pour l'approche utilisant la formation *in situ* des imines

Jusqu'à présent, nous nous étions toujours limités à utiliser le toluène comme solvant, étant donné qu'il conduisait aux meilleurs résultats pour l'addition catalytique sur des imines. Nous avons voulu tester de nouveaux solvants pour voir si un autre serait mieux adapté à la stratégie de formation de l'imine *in situ* (Tableau 12). Même sans utiliser les conditions optimales, il est clair que le tétrahydrofurane et le dichlorométhane entraînent une diminution des énantiosélectivités. Dans le cas de l'hexane, de faibles rendements ont été observés, ce qui était à prévoir du fait que la solubilité du précatalyseur et du *P,P*-diphénylphosphinoylamide n'était que partielle dans ces conditions.

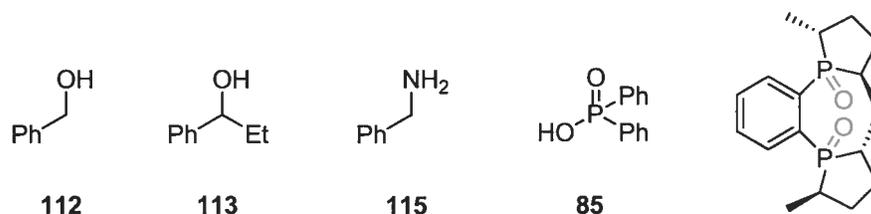


Figure 33. Impuretés observées pour le protocole en un seul pot

Tirant parti de la solubilité des sels d'ammonium en milieu aqueux, nous avons imaginé une séquence d'extraction inverse et conventionnelle afin d'éliminer successivement les impuretés hydrophobes et hydrophiles.^{227,228} Étant donné que, suite à la déprotection, les amines désirées étaient sous la forme de sel d'ammonium, la première étape a consisté à laver la phase aqueuse avec l'éther diéthylique afin d'éliminer les impuretés organiques **112** et **113** (Figure 34). En soi, même si l'extraction de **85** est inefficace à cause de son insolubilité dans les deux phases (situé à l'interface), cet acide phosphinique est éliminé très facilement lors des extractions ou lors de la filtration finale pour retirer le sulfate de sodium.

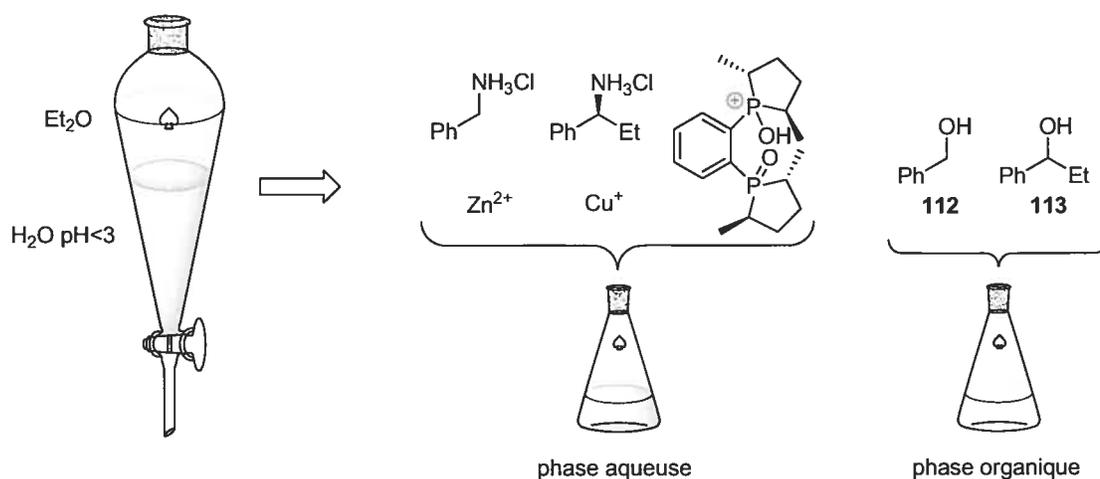


Figure 34. Extraction inverse : élimination des impuretés lypophiles

L'étape suivante a consisté à augmenter le pH de la solution aqueuse à l'aide d'une solution de NaOH (Figure 35). Ainsi, l'amine neutre **116** a été reformée et a pu être extraite à l'aide d'un solvant organique. Simultanément, les résidus métalliques de cuivre et de zinc demeuraient dans la phase aqueuse. Pour des raisons pratiques, les amines ont été conservées sous la forme de sels de chlorhydrates, puisque ces derniers sont des solides faciles à manipuler.

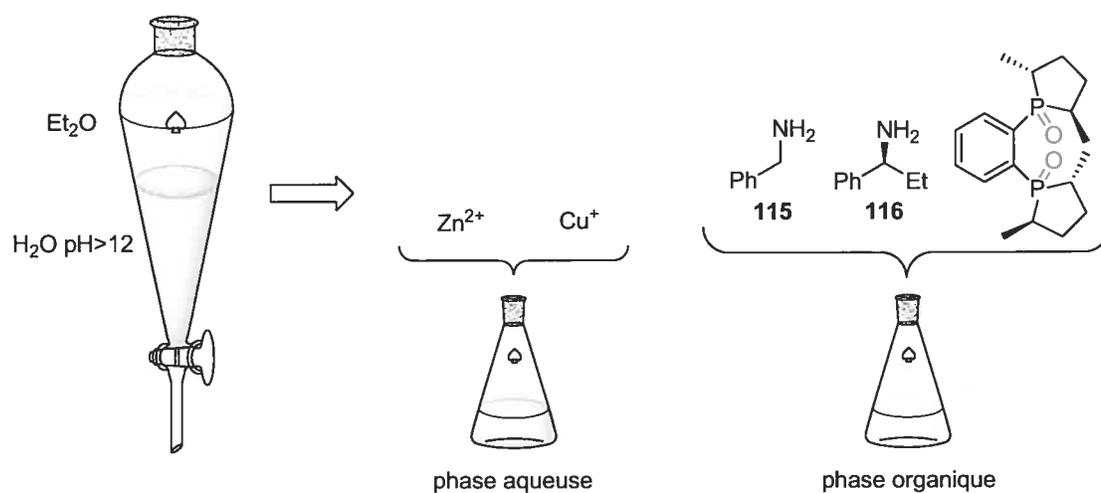


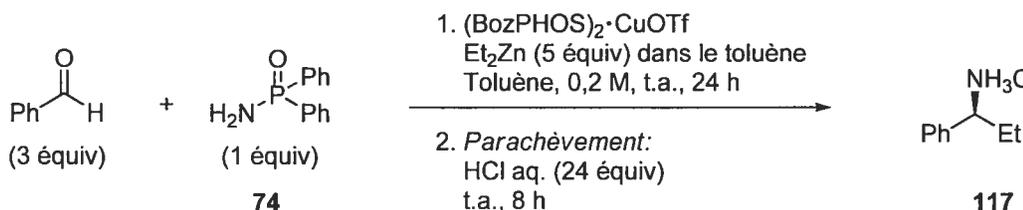
Figure 35. Extraction conventionnelle : élimination des impuretés hydrophiles

En fin de compte, la purification des amines libres ou de leurs sels est nécessaire pour éliminer les sous-produits **115** et Me-DuPHOS(O)_2 , lesquels sont présents dans des quantités inférieures à 5%. Pour ce faire, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), qui utilise une phase stationnaire inverse (C-18) est apparue comme la méthode de choix pour deux raisons. D'abord, elle est accessible dans la plupart des laboratoires de chimie médicinale. Ensuite, elle représente une technique automatisée très bien adaptée à la création de bibliothèques.

4.4.3 Optimisation finale

Étant donné que nous n'avions jamais auparavant étudié l'effet de la quantité de précatalyseur sur la réaction, nous avons jugé opportun de nous y attarder pour ce projet. Il a été observé que, même avec une quantité aussi faible que 1 mol %, les résultats sont toujours excellents, quoique légèrement inférieurs à ce qui est obtenu avec 2,5 et 5 mol % (Tableau 13). Somme toute, il a été convenu de poursuivre nos travaux avec 2,5 mol % du précatalyseur. Nous avons aussi profité de l'occasion pour voir si des conditions réactionnelles strictement anhydres et exemptes d'oxygène étaient nécessaires (entrée 4). Ainsi, nous avons utilisé le benzaldéhyde commercial sans purification ou séchage préalables ainsi que de la verrerie non séchée et non purgée avec un gaz inerte. De plus, tous les réactifs ont été pesés et manipulés à l'air libre. La seule précaution que nous avons prise a été de sceller le montage réactionnel après l'ajout des réactifs et du solvant afin d'éviter l'hydrolyse inutile du diéthylzinc. À la lumière des résultats ci-après, il paraît évident que des traces d'eau et d'oxygène ne changent aucunement les énantiosélectivités et les rendements et que ces nouvelles conditions, beaucoup plus simples à mettre en œuvre, sont mieux adaptées à la synthèse parallèle (entrée 4). D'autres paramètres, tels que la concentration et la température, ont également été étudiés, et, comme prévu, ces derniers n'ont eu que très peu d'influence sur les résultats.

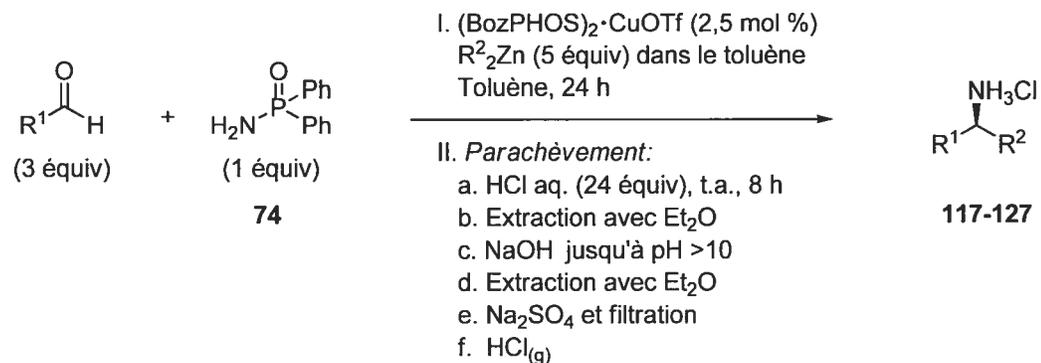
Tableau 13. Optimisation de la quantité de précatalyseur et autres paramètres

	<p>1. (BozPHOS)₂·CuOTf Et₂Zn (5 équiv) dans le toluène Toluène, 0,2 M, t.a., 24 h</p> <p>2. <i>Parachèvement</i>: HCl aq. (24 équiv) t.a., 8 h</p>	<p>NH₃Cl Ph—C—Et 117</p>	
Entrée	(BozPHOS) ₂ ·CuOTf (mol %)	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	1	85	93
2	2,5	85	95
3	5	83	96
4 ^c	2,5	84	95
5 ^d	2,5	88	97
6 ^e	2,5	83	98
7 ^f	2,5	63	97

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par GC sur les dérivés amines libres en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Conditions non anhydres avec du benzaldéhyde non distillé. ^d Concentration de 0,1 M en *P,P*-diphénylphosphinoylamide. ^e Température de réaction : 0 °C. ^f benzaldéhyde (1 équiv).

4.5 Étendue de la réaction

La réaction en un seul pot étant pleinement optimisée, il fallait en étudier son étendue (Tableau 14). Très vite, il a été observé que la température et la concentration ont des effets plus ou moins importants selon le substrat. Par conséquent, certains aldéhydes davantage électrophiles ont nécessité une optimisation additionnelle. Dans tous les cas, les meilleures énantiosélectivités sont obtenues à 0 °C et à une concentration de 0,1 M. Par contre, dans des cas particuliers, l'accroissement de la température et/ou de la concentration peut s'avérer un bon moyen d'augmenter les rendements sans pour autant diminuer les excès énantiomériques de façon significative. (Des détails sur l'optimisation de la température et de la concentration de chaque substrat sont fournis à l'Annexe 5)

Tableau 14. Formation d'amines α -chirales libres en un seul pot

Entrée	R ¹	R ²	Température (°C) /concentration	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Ph	Et	t.a. / 0,1M	88 (117)	97
2	2-Cl-Ph	Et	0 / 0,2M	54 (118)	96
3	2-MeO-Ph	Et	t.a. / 0,1M	90 (119)	95
4	2-Me-Ph	Et	t.a. / 0,2M	68 (120)	96
5	3-NO ₂ -Ph	Et	0 / 0,1M	79 (121)	97
6 ^c	2-furyle	Et	0 / 0,1M	65 (122)	93
7	4-CF ₃ -Ph	Et	0 / 0,1M	11 (123)	94
8	1-naphthyle	Et	t.a. / 0,2M	59 (124)	97
9	<i>i</i> -Pr	Et	t.a. / 0,2M	62 (125)	93
10	Ph(CH ₂) ₂	Et	0 / 0,1M	59 (126)	90
11 ^d	Ph	Me	0 / 0,2M	32 (127)	92
12 ^e	Ph	Me	0 / 0,2M	41 (127)	90

^a Rendement isolé. ^b Déterminés par GC ou HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale sur les amines libres ou un dérivé. ^c Déprotection en une étape distincte. ^d Temps de réaction : 48 h. ^e Temps de réaction : 96 h.

Il est très intéressant de constater que cette réaction en un seul pot est compatible avec plusieurs fonctionnalités chimiques et qu'elle se produit autant avec des aldéhydes aromatiques qu'aliphatiques. Chose exceptionnelle, l'addition du diméthylzinc s'est aussi avérée possible dans ces conditions, quoique la réaction soit beaucoup plus lente (entrées

11 et 12). Dans le cas du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde (entrée 7), il se forme une quantité importante de sous-produits de réduction et d'addition sur l'aldéhyde, ce qui explique les rendements plus faibles observés pour ce substrat. Ici, il est probable que c'est l'accroissement de l'électrophilie de l'aldéhyde qui est à l'origine de l'augmentation des réactions secondaires. Cette hypothèse est corroborée par le fait que, outre ce substrat, ce sont les dérivés 3-nitro (entrée 5) et 2-chloro (entrée 2) qui présentent le plus haut taux de sous-produits de réduction et d'addition sur l'aldéhyde.

Parmi tous les substrats testés, le dérivé furyle (entrée 6) s'est révélé un cas problématique. En fait, l'amine libre obtenue était très soluble en milieu aqueux riche en ions métalliques (Cu^+ et Zn^{2+}) et, pour cette raison, des pertes importantes sont survenues lors de l'extraction finale pour la réaction en un seul pot.²²⁹ Dans ces circonstances, de meilleurs rendements sont obtenus lorsque l'extraction des métaux a lieu préalablement à l'étape de déprotection, c'est-à-dire au niveau de l'amine protégée intermédiaire.

4.6 Limitations

Malgré les succès que nous avons obtenus avec plusieurs substrats, certains sont demeurés passablement non réactifs dans nos conditions réactionnelles (Figure 36). Une analyse structurale de ces substrats a permis d'identifier qu'un encombrement trop important de la fonction aldéhyde (substrat **128**) ou la présence de groupes fortement électrodonneurs sur le cycle aromatique (substrats **129-131**) sont autant d'éléments incompatibles avec cette procédure en un seul pot.

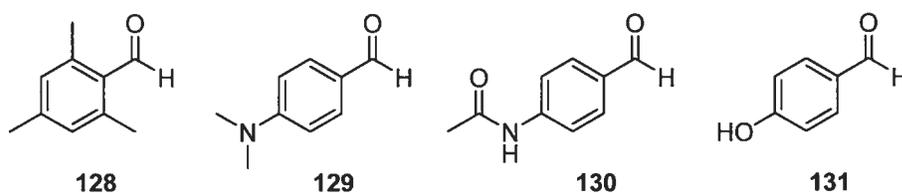


Figure 36. Substrats problématiques pour la réaction en un seul pot.

4.7 Conclusion

En résumé, il est clair que nous avons pleinement atteint notre l'objectif de développer un protocole adapté à la synthèse en parallèle d'amines α -chirales non protégées.²³⁰ En effet, nous avons réussi à mettre au point des conditions réactionnelles permettant de former les imines, à additionner de manière catalytique énantiosélective un nucléophile organométallique et, finalement, à déprotéger l'amine, le tout en un seul pot. Même si les rendements obtenus sont parfois modestes, ils sont, la plupart du temps, supérieurs ou égaux à ceux qui auraient été obtenus si nous avions procédé étape par étape. De plus, cette procédure présente de nombreux avantages comparativement aux meilleures méthodes multi-étapes connues, en l'occurrence :

- les deux énantiomères du Me-DuPHOS ou du BozPHOS sont commerciaux ;
- une grande variété d'aldéhydes est commerciale ;
- des dialkylzinciques en solution (non pyrophoriques) sont utilisés ;
- aucune précomplexation du ligand au métal n'est nécessaire ;
- la réaction en conditions non anhydres est possible ;
- des conditions de température et de concentration faciles à obtenir sont utilisées ;
- aucune manipulation complexe ou difficile à exécuter n'entre en jeu ;
- l'addition du Me_2Zn est compatible ;
- des aldéhydes aromatiques et aliphatiques peuvent être utilisés.

Malgré les progrès récents qui ont été réalisés en catalyse, l'industrie pharmaceutique semble toujours préférer l'utilisation des auxiliaires chiraux,^{231,232,233,234,235,236} pour synthétiser des amines libres chirales. En fait, il est plus avantageux de manipuler des auxiliaires chiraux, dont les plus importants sont commerciaux, contrairement aux ligands qui, eux, ne le sont pas. De plus, l'étendue des réactions utilisant des auxiliaires chiraux est plus étudiée et présente souvent moins de limitations structurales au niveau des produits à

obtenir. Finalement, la disponibilité commerciale des diorganozinciques utilisés en catalyse ne rivalise aucunement avec celle des organolithiens, des organomagnésiens ou même des agents réducteurs, lesquels sont utilisés en synthèse diastéréosélective.

En définitive, même si le protocole décrit dans le présent chapitre ne permet pas de résoudre tous les problèmes, et plus particulièrement l'accessibilité des dialkylzinciques, nous croyons que, pour certaines applications spécifiques, une réduction du nombre d'étapes et de manipulations apporte des avantages suffisamment importants pour justifier l'intérêt de notre méthode.

CHAPITRE 5

Addition catalytique énantiosélective de réactifs dialkylzinciques sur des nitroalcènes

5.1 Introduction

Après avoir résolu les principaux problèmes de la réaction d'addition catalytique sur les imines, nous avons contemplé la possibilité d'utiliser le BozPHOS dans d'autres réactions. En fait, grâce à notre expertise à synthétiser et à manipuler le BozPHOS, nous étions de loin les mieux placés pour découvrir le plein potentiel de ce nouveau ligand. Le chapitre qui suit se veut donc un compte rendu de nos travaux en ce sens. Plus particulièrement, nous allons dévoiler une seconde réaction employant un complexe de BozPHOS comme catalyseur, soit l'addition catalytique énantiosélective de réactifs dialkylzinciques sur des nitroalcènes (Équation 18).



5.2 Ligands hémilabiles et diphosphines monoxydées

Les diphosphines monoxydées, tels que le BozPHOS, font partie d'une famille de ligands appelés « ligands hémilabiles ».²³⁷ Ceux-ci se caractérisent par la présence d'au moins deux fonctionnalités chimiques se liant au métal (ligand hybride) avec des forces de liaisons différentes.²³⁸ Ainsi, la partie plus faiblement liée au métal peut, au cours d'une réaction, se dissocier et s'associer à volonté, ce qui donne au métal une réactivité unique, souvent impossible à reproduire avec des ligands monodentates et/ou bidentates symétriques (Figure 37).

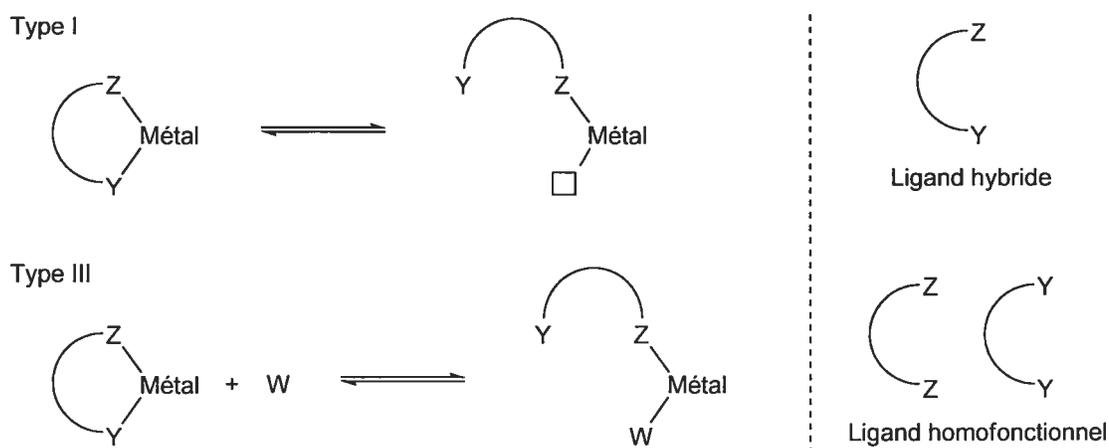
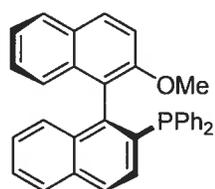


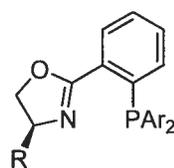
Figure 37. Définition de l'hémilabilité²³⁹ d'un ligand

Les réactions pouvant bénéficier de telles propriétés sont tellement nombreuses et ont fait l'objet de tellement de revues^{240,241} qu'il est impensable de couvrir l'ensemble des applications des ligands hémilabiles en catalyse. Pour illustrer brièvement ces propos, la Figure 38 présente quelques exemples de ligands hémilabiles parmi les plus connus ainsi que certaines de leurs applications. Le 2-(diphénylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyle (MeO-MOP), développé par Hayashi *et al.*, a servi initialement pour la réaction d'hydrosilylation énantiosélective d'alcènes.²⁴² Actuellement, il est utilisé, entre autres, pour la réduction de carbonates allyliques,²⁴³ des réactions de substitution nucléophile sur des acétates allyliques,²⁴⁴ l'hydroboration d'ényne,²⁴⁵ des cycloadditions,²⁴⁶ l'addition d'acides boroniques sur des aldéhydes,²⁴⁷ l'addition d'aryles stannanes sur des imines,²⁴⁸ l'hydrovinylation d'alcènes²⁴⁹ et l'arylation d'énolates.²⁵⁰ Toujours illustrés à la Figure 38, les ligands phosphanyloxazolines (Phox), popularisés par Pfaltz *et al.*,²⁵¹ sont, quant à eux, bien connus en hydrogénation énantiosélective, mais possèdent aussi beaucoup d'autres applications très importantes.²⁵² Le grand avantage de cette famille de ligands est la possibilité de modifier facilement et indépendamment la partie oxazoline ou phosphane. En fait, il est possible d'ajuster la réactivité et les sélectivités de ces ligands et, par conséquent, de les adapter à différents métaux et réactions. Comme dernier exemple, mentionnons le

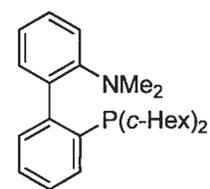
DavePHOS, une amino-phosphine achirale développée initialement par Buchwald *et al.* pour les couplages de Suzuki et les aminations d'halogénures d'aryles.²⁵³ Ce ligand a depuis trouvé de nouvelles applications, dont l'arylation d'énolates²⁵⁴ et la formation d'aryléthers *t*-butyliques.²⁵⁵ Récemment, certaines versions chirales de ce ligand ont même été mises au point.^{256,257}



MeO-MOP



Phox



DavePHOS

Exemples d'applications:

Hydrosilylation

Réduction allylique

S_N2'

Addition sur des aldéhydes

Addition sur des imines

Cycloadditions

Métallo-ène

Arylation d'énolates

S_N2'

Couplage de Heck

Addition conjuguée sur des énones

Hydrogénation

(classique et par transfert d'hydrogène)

Couplage de Suzuki

Amination

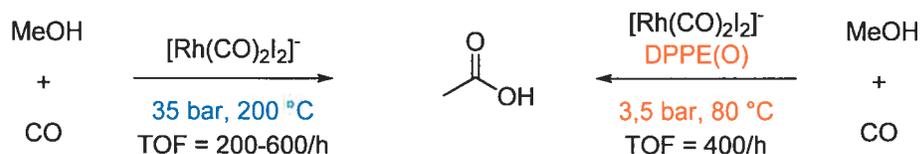
Formation d'éthers

Arylation d'énolates

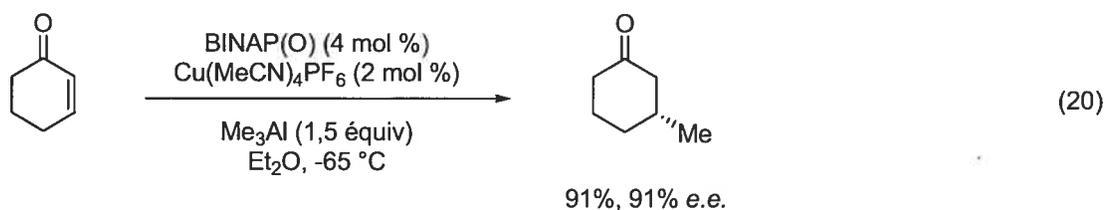
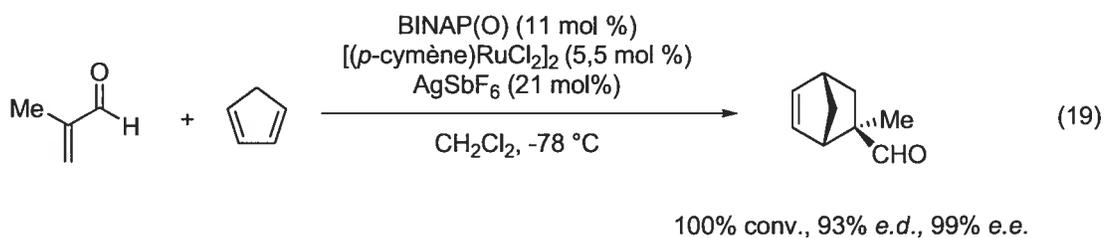
Figure 38. Exemples de ligands hémilabiles et leurs applications

Malgré l'intérêt croissant que suscitent les ligands hémilabiles en catalyse, les diphosphines monoxydées^{89,240d,258} ont relativement peu retenu l'attention des chimistes. Cette situation est d'autant plus surprenante que plusieurs groupes de recherche ont obtenu d'excellents résultats avec cette famille de ligands. Entre autres, il a été démontré que le DPPE(O) améliore de façon spectaculaire le procédé Monsanto²⁵⁹ de production de l'acide acétique (Schéma 25).²⁶⁰ En ce qui concerne l'utilisation des diphosphines monoxydées dans le domaine de la catalyse énantiosélective, très peu d'applications sont connues.

Schéma 25. Procédé Monsanto



Outre l'addition sur les imines utilisant le BozPHOS, les seuls véritables succès en synthèse énantiosélective sont ceux de Faller *et al.*²⁶¹ et de Alexakis *et al.*,²⁶² lesquels utilisent le BINAP monoxydé [BINAP(O) ou BINPO] pour des réactions de Diels-Alder (Équation 19) et des additions conjuguées (Équation 20) respectivement.



D'autres travaux traitant de l'utilisation du BINAP(O),²⁶³ du BozPHOS,²⁶⁴ du MOD-DIOP(O)²⁶⁴ et du BINAP(S)²⁶⁵ en synthèse énantiosélective sont aussi connus (Figure 39). Toutefois, les résultats obtenus ne sont pas aussi convaincants (rendements et/ou énantiosélectivités allant de modérés à faibles) que ceux qui ont été mentionnés plus haut. Dans les circonstances, ils ne méritent pas que nous nous y attardons davantage, d'autant

plus que la plupart n'étaient pas connus au moment où nous avons entrepris nos travaux et, par conséquent, n'ont été d'aucune utilité pour mener le projet à terme.

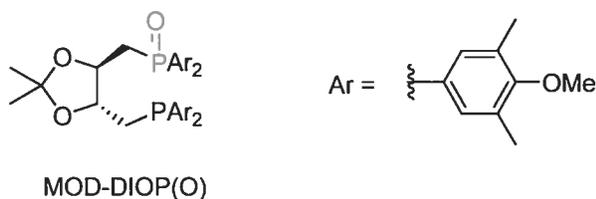


Figure 39. Structure de MOD-DIOP(O)

5.3 Les nitroalcènes β -chiraux

Afin de pouvoir tirer profit au maximum de notre expertise acquise avec l'addition sur les imines, nous avons, dès le départ, concentré nos efforts sur la chimie du cuivre afin de trouver une nouvelle application au BozPHOS. Plus spécifiquement, nous avons envisagé l'addition de réactifs organométalliques (comme le diéthylzinc) sur de nouveaux types d'électrophiles. D'abord, l'addition sur des aldéhydes a été tentée par Caroline Lauzon et Sébastien Francoeur de notre groupe de recherche, mais sans grand succès.²⁶⁶ Dans notre cas, nous avons opté pour des électrophiles plus « mous », notamment des carbonyles α,β -insaturés et d'autres systèmes conjugués similaires. Au final, nous avons porté notre attention particulièrement sur les nitroalcènes. D'une part, ils sont de très bons électrophiles²⁶⁷ et, d'autre part, les nitroalcènes obtenus sont des intermédiaires synthétiques fort utiles pour la synthèse de dérivés azotés, lesquels font partie intégrante du programme de recherche du Professeur Charette.

5.3.1 Intérêt synthétique des nitroalcènes

En fait, la fonction nitro permet une grande variété de transformations chimiques, que ce soit au niveau du groupe NO_2 lui-même ou du carbone qui le porte.^{268,269} Cette particularité des nitroalcènes, qui leur a d'ailleurs valu le surnom de « caméléon chimique »,²⁷⁰ fait en

sorte qu'ils sont d'excellents précurseurs synthétiques. En effet, ils peuvent aisément être convertis en molécules beaucoup plus complexes, telles que l'anhydromyriocine²⁷¹ et la dihydromevinoline²⁷² (Figure 40).

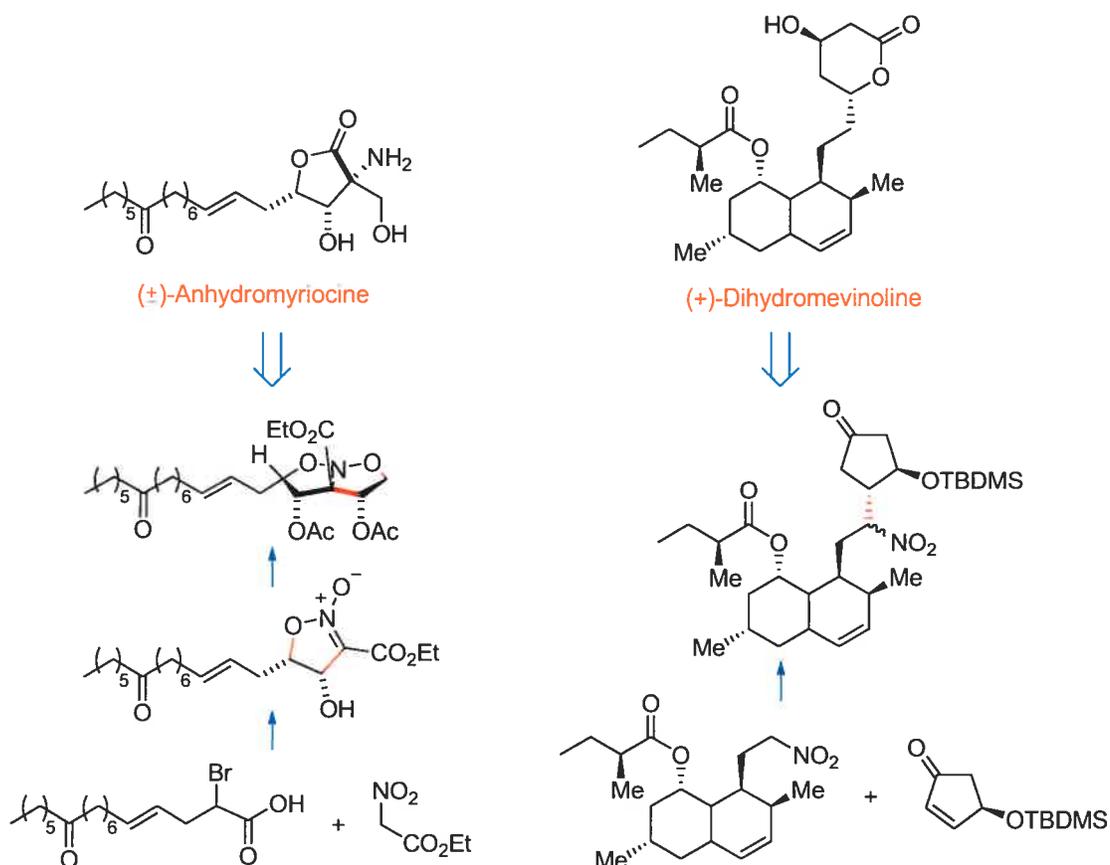


Figure 40. Exemples de synthèses totales utilisant un intermédiaire nitroalcane

Parmi les réactions impliquant les nitroalcane, la réaction de Nef, la réaction de Henry, la réduction, l'acylation, les cycloadditions et la dénitration sont parmi les plus courantes et les plus utilisées (Schéma 26 et Schéma 27). Outre ces transformations chimiques, d'autres, souvent spécifiques à certains substrats, existent aussi, même si elles ont été volontairement omises dans les deux schémas récapitulatifs qui suivent. Ajoutons que plusieurs dérivés

générés à partir des nitroalcanes, comme les nitroalcènes ou les oxydes de nitrile, ouvrent, eux aussi, la porte à une multitude de nouvelles transformations chimiques, confirmant ainsi le plein potentiel synthétique de cette famille de composés en tant qu'intermédiaires. Malgré tout, la fonction nitro comporte certains inconvénients : par exemple, il est parfois nécessaire d'ajuster la séquence et/ou les conditions réactionnelles d'une synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables de cette fonctionnalité.

Schéma 26. Exemples de transformations chimiques en position α d'une fonction nitro

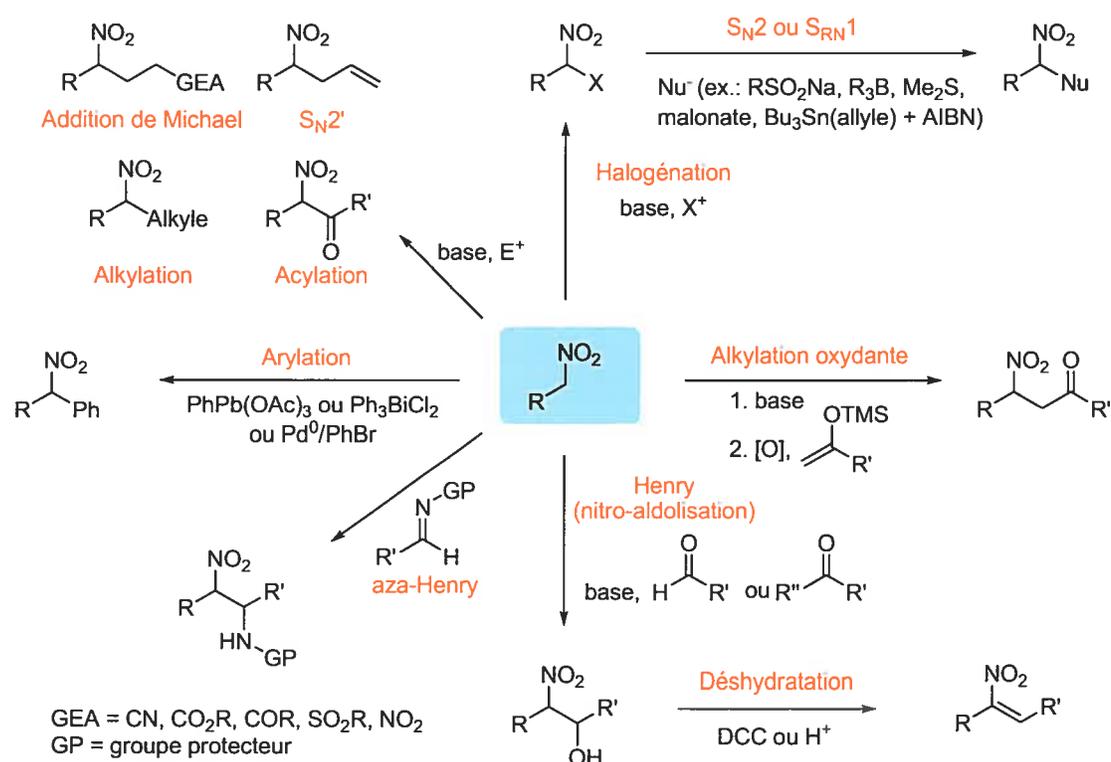
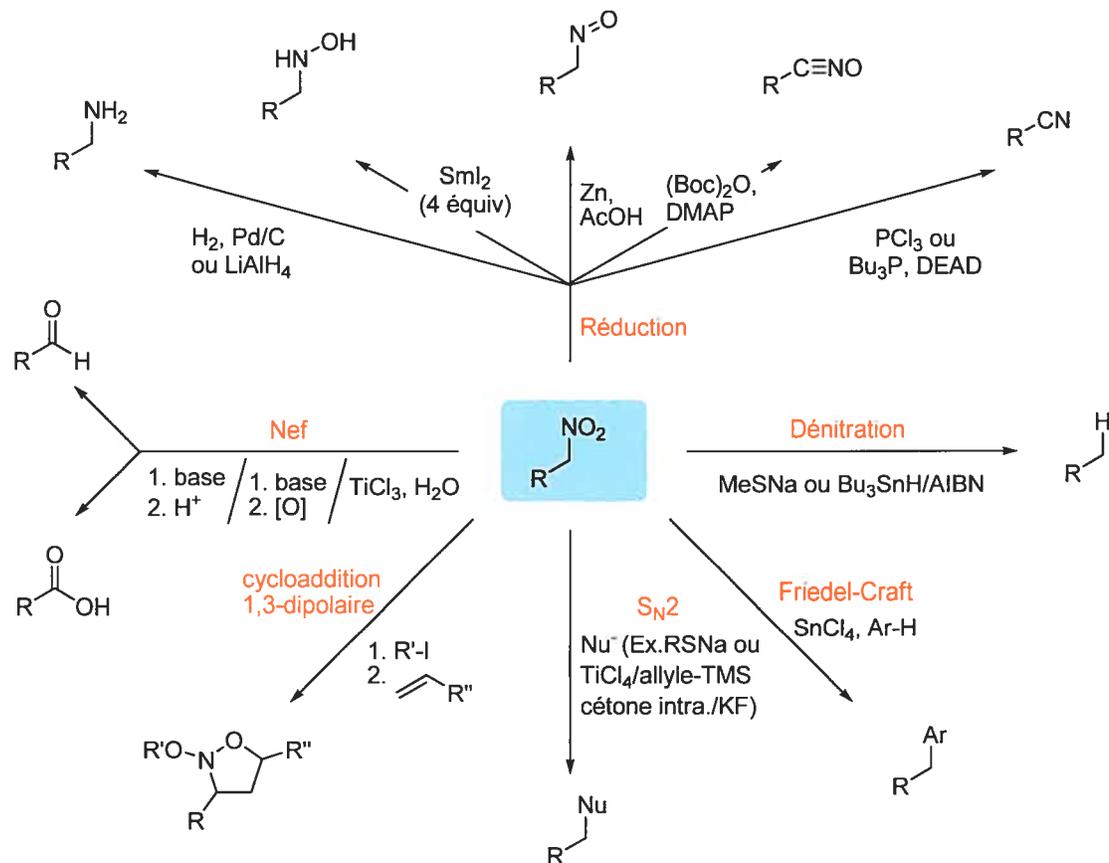


Schéma 27. Exemples de transformations chimiques sur la fonction nitro



5.4 Addition catalytique énantiosélective de nucléophiles sur des nitroalcènes

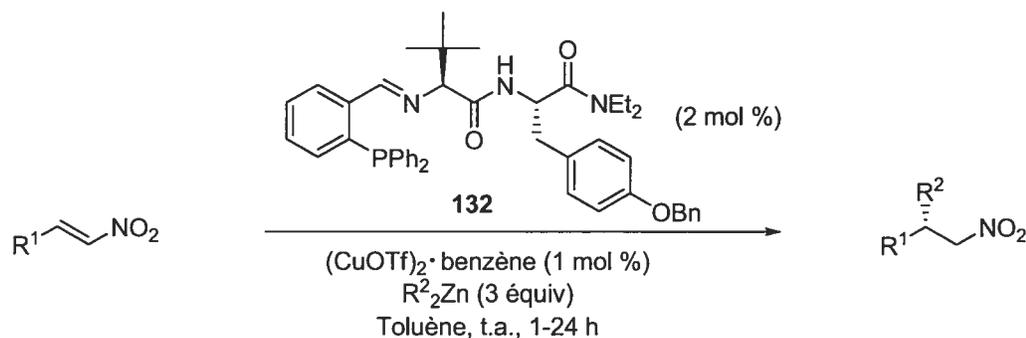
En raison de l'importance synthétique des nitroalcènes, de nombreux groupes de recherche se sont attardés à développer des méthodologies catalytiques afin d'obtenir ces composés de façon énantio pure. Les approches utilisées sont très diversifiées, allant de la réaction de Henry jusqu'aux réactions de Diels-Alder tout en passant par une gamme d'autres réactions telles que les additions de Michael. Chacune à sa façon possède des particularités qui lui donnent un avantage sur les autres selon l'architecture de la molécule cible. Dans notre cas, rappelons que nous avons choisi d'orienter nos efforts vers l'addition de nucléophiles organométalliques, et, plus particulièrement, des dialkylzinciques sur des nitroalcènes.

C'est pourquoi, pour des raisons de pertinence et de concision, notre description des précédents de la littérature se limitera aux méthodologies qui exploitent cette approche et exclura, au passage, les systèmes non catalytiques^{273,274,275} et la réduction des nitroalcènes β,β -disubstitués pouvant mener aux mêmes produits.^{276,277}

5.4.1 Ligands peptidiques

Le meilleur système catalytique actuellement connu pour l'addition de dialkylzinciques sur des nitroalcènes est de loin celui qui a été développé par Hoveyda *et al.*²⁷⁸ Ces derniers utilisent, comme bien d'autres, une catalyse au cuivre qui nécessite le dipeptide **132** pour tenir le rôle du ligand chiral. Ce qui distingue ce système des autres est sa compatibilité exceptionnelle avec divers nitroalcènes et nucléophiles, incluant le diméthylzinc. Pour illustrer ce fait, le Tableau 15 décrit plusieurs exemples de nitroalcènes aromatiques (entrées 1-4, 9-10, 13-14), hétéroaromatiques (entrées 5 et 12), et aliphatiques (entrées 6-7, 11), dont un possède même une fonction acétal (entrée 8). De plus, pour tous ces substrats, l'addition de diéthylzinc, de même que celle du diméthylzinc, a été accomplie avec d'excellentes énantiosélectivités la plupart du temps.

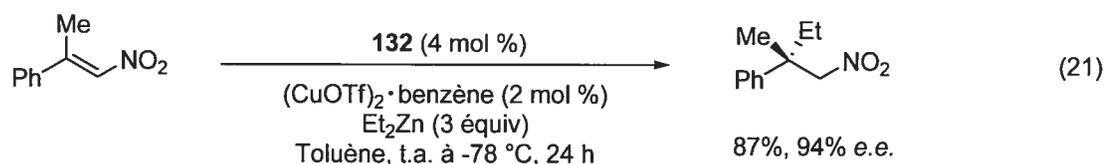
Tableau 15. Addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes développée par Hoveyda *et al.*



Entrée	R ¹	R ²	Rdt (%)	e.e. (%)
1	Ph	Et	79	95
2	4-MeO-Ph	Et	72	95
3	4-Cl-Ph	Et	84	93
4	4-CF ₃ -Ph	Et	65	79
5	2-furyle	Et	78	95
6	<i>c</i> -Hex	Et	52	95
7	<i>n</i> -Hept	Et	72	93
8	(MeO) ₂ CH	Et	64	84
9	Ph	Me	78	92
10	4-Cl-Ph	Me	70	94
11	<i>n</i> -Hept	Me	68	85
12	2-furyle	Me	75	92
13	Ph	Me ₂ CH(CH ₂) ₃	70	95
14	Ph	AcO(CH ₂) ₄	60	89

Plus récemment, Hoveyda *et al.* ont également développé des conditions réactionnelles permettant d'additionner énantiosélectivement ces mêmes nucléophiles sur des nitroalcènes β,β -disubstitués et, par le fait même, de générer des centres quaternaires chiraux

(Équation 21).^{278b} À ce jour, aucune équipe de recherche concurrente n'est parvenue à rééditer l'exploit, ce qui confirme le caractère distinct de cette méthode.²⁷⁹



Utilisant un ligand légèrement modifié (**133**), le groupe de Hoveyda a également réussi à additionner des organozinciques sur des nitroalcènes cycliques (Figure 41).^{278c} Sans pour autant être qualifiée d'exceptionnelle, cette classe de substrats obtenue confirme encore une fois le côté général de cette méthode.

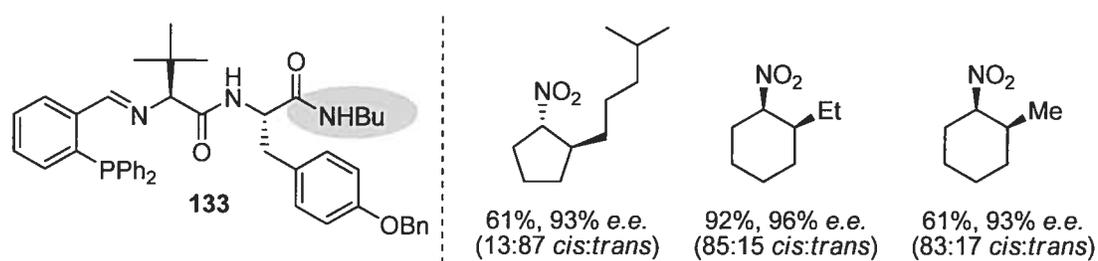


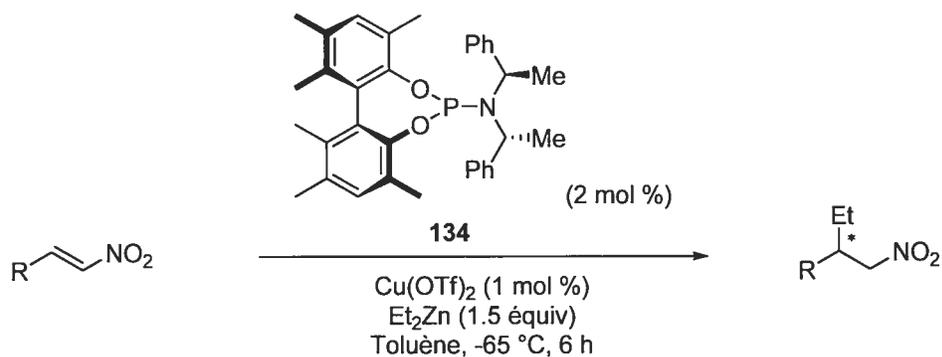
Figure 41. Addition catalytique sur des nitroalcènes cycliques développée par Hoveyda *et al.*

5.4.2 Ligands phosphoramidites et phosphonite

D'abord connus pour leur rôle de ligand chiraux dans les additions conjuguées sur des cétones α,β -insaturées, les phosphoramidites ont aussi montré un fort potentiel pour l'addition énantiosélective sur des nitroalcènes. Parmi les nombreux groupes de recherche qui ont étudié cette famille de ligands pour cette réaction en particulier, c'est celui d'Ojima²⁸⁰ qui est parvenu aux meilleurs résultats. En effet, grâce à un travail pointu d'optimisation de la structure du ligand phosphoramidite, il a réussi à découvrir le ligand

134, qui a donné d'excellentes énantiosélectivités dans la majorité des cas (Tableau 16). En effet, bien que la plupart des exemples étudiés soient des dérivés aromatiques, les dérivés aliphatiques semblent aussi compatibles avec ces conditions réactionnelles (entrée 8).

Tableau 16. Addition catalytique sur des nitroalcènes développée par Ojima *et al.*



Entr\u00e9e	R	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Ph	100	94
2	4-MeO-Ph	100	99
3	2-F-Ph	100	74
4	4-F-Ph	100	91
5	4-CF ₃ -Ph	100	77
6	4-Me-Ph	100	98
7	2-furyl	100	92
8	(MeO) ₂ CH	100	96

D'autres chercheurs, tels qu'Alexakis *et al.* (**135**, **136** et **139**),²⁸¹ Sewald *et al.* (**137**),²⁸² Feringa *et al.* (**138** et **139**),²⁸³ Wendish *et al.* (**139**)²⁸⁴ et Mauduit/Cr\u00e9visy *et al.* (**140**)²⁸⁵ se sont aussi int\u00e9ress\u00e9s aux ligands phosphoramidites pour des additions sur des nitroalc\u00e8nes. Leurs ligands sont illustr\u00e9s \u00e0 la Figure 42.

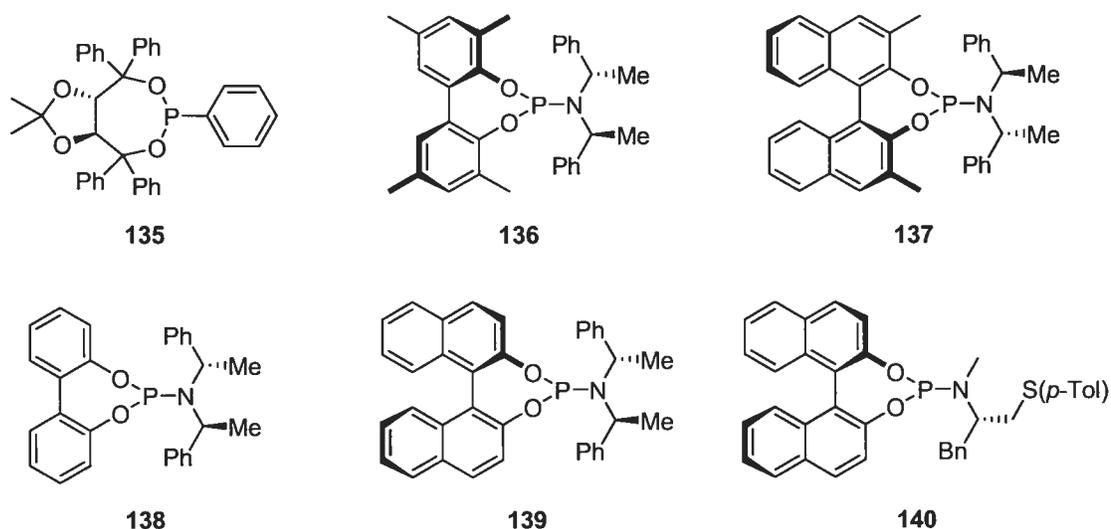
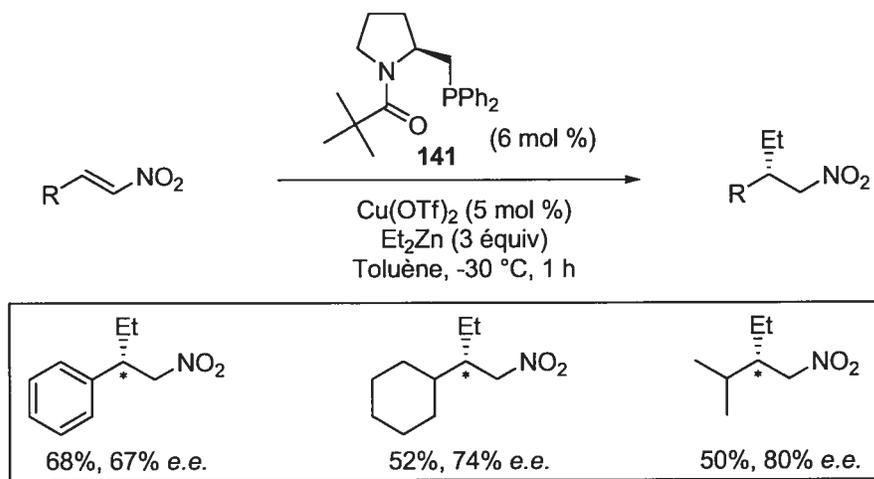


Figure 42. Exemples de phosphonite et de phosphoramidites utilisées pour l'addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes.

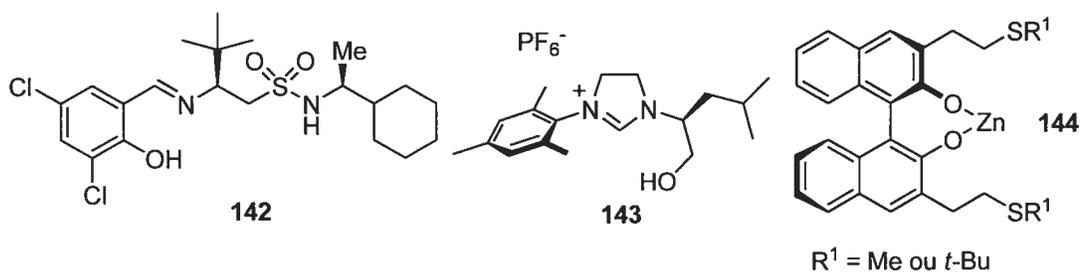
5.4.3 Ligand amido-phosphine

Développé par Tomioka *et al.*, l'amido-phosphine **141** ne présente qu'une efficacité modérée pour l'addition sur les nitroalcènes (Schéma 28).²⁸⁶ Par contre, son caractère hémilabile et sa grande efficacité à additionner les dialkylzinciques sur les imines⁴⁹ (voir le Tableau 1, p. 9) le rendent très intéressant. Partageant ces deux mêmes caractéristiques, le BozPHOS²⁸⁷ avait toutes les chances d'être un bon ligand pour l'addition énantiosélective sur les nitroalcènes.

Schéma 28. Addition catalytique sur des nitroalcènes développée par Tomioka *et al.*

5.4.4 Autres ligands

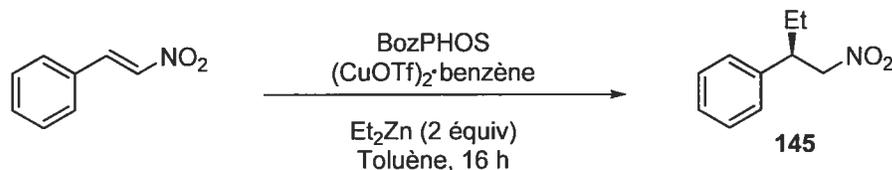
D'autres types de ligands ont aussi été utilisés en catalyse pour additionner des dialkylzinciques sur des nitroalcènes. Entre autres, utilisant toujours le cuivre comme métal catalytique, Gennari *et al.*,²⁸⁸ Mauduit *et al.*²⁸⁹ et Kang *et al.*²⁹⁰ ont respectivement développé le sulfonamide **142** (74%, 70% e.e.),²⁹¹ le carbène *N*-hétérocyclique **143** (>98% conv., 58% e.e.)²⁹¹ et le thioéther **144** (99% conv., 37% e.e.)²⁹¹ comme ligands chiraux (Figure 43).

**Figure 43.** Autres exemples de ligands utilisés pour l'addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes

En ce qui concerne l'addition de phényle ou de vinyle, Hayashi *et al.* sont parvenus à mettre au point des conditions très efficaces pour additionner les dérivés acides boroniques correspondants sur des nitroalcènes en utilisant un catalyseur de rhodium et de BINAP.²⁹² Toutefois, ce protocole ne permet d'aucune façon l'addition de chaînes alkyles.

5.5 Étude préliminaire

Étant donné que les conditions réactionnelles que nous avons mises au point pour l'addition sur les imines ressemblaient, en plusieurs points, à celles qui étaient connues pour l'addition sur les nitroalcènes, nous étions confiants de la réussite de ce projet. Pour commencer, nous avons testé nos conditions telles quelles, en prenant seulement soin d'augmenter la quantité de catalyseur et la température pour assurer une réactivité maximale (Tableau 17, entrée 1). Constatant que les nitroalcènes étaient de meilleurs électrophiles que les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines, nous avons alors cherché à augmenter substantiellement les énantiosélectivités en diminuant la température, mais en vain (entrée 2). De façon tout à fait inattendue, le premier résultat encourageant a été obtenu avec un ratio BozPHOS/cuivre de 2 pour 1. Par la suite, il a été possible d'établir qu'un ratio de 4 pour 1 donnait des résultats encore bien meilleurs. Dans ces conditions, l'excès énantiomérique obtenu était de 73% à température ambiante. En effet, il a été possible d'obtenir d'excellentes conversions et énantiosélectivités en utilisant un ratio de 4 pour 1 tout en diminuant la température et la quantité de catalyseur. Brièvement, nous avons aussi déterminé que le triflate cuivrique était moins efficace que le triflate cuivreux et que le BozPHOS ne pouvait pas, à lui seul, catalyser l'addition du diéthylzinc à la façon des alcools aminés (entrée 9).

Tableau 17. Addition catalytique énantiosélective sur des nitroalcènes : étude préliminaire

Entrée	T (°C)	BozPHOS (mol %)	CuOTf (mol %)	Ratio BozPHOS:Cu	Conv. (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	t.a.	10	10	1 : 1	>95	15
2	-40	10	10	1 : 1	>95	17
3	t.a.	20	10	2 : 1	>95	73
4	-40	10	5	2 : 1	>95	54
5	-40	20	5	4 : 1	>95	88
6	-40	10	2,5	4 : 1	>95	68
7	-60	10	2,5	4 : 1	>95	86
8 ^c	-40	10	5	2 : 1	>95	27
9	-40	10	0	---	faible ^d	5

^a Calculée à partir du rapport du β -nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Cu(OTf)₂ (5 mol %) utilisé comme substitut au (CuOTf)₂·benzène. ^d Calcul des conversions difficile à cause de la présence d'impuretés, dont la principale a été identifiée comme étant le Ph-CH=CH-Et (*E*), soit le produit de substitution vinylique du groupe nitro (réaction connue dans la littérature qui procède par un mécanisme radicalaire).²⁹³

5.6 Optimisation

C'est donc sur cette base qu'une optimisation plus exhaustive des paramètres de la réaction a débuté. Pour ce faire, notons qu'une aide précieuse et très importante a été apportée par Vincent Lindsay, alors stagiaire dans notre groupe de recherche et maintenant étudiant au Ph.D. dans ce même groupe.

5.6.1 Catalyseur

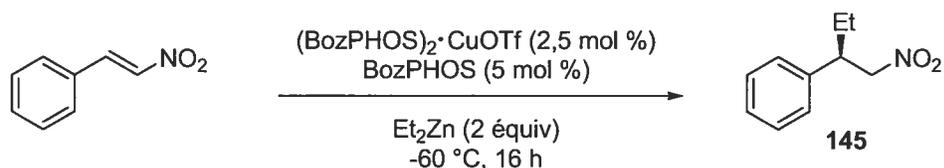
Pour la suite de l'étude, la première décision a été d'utiliser le complexe organométallique $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$ développé précédemment (voir le Chapitre 4), quitte à ajouter, si nécessaire, du BozPHOS supplémentaire pour atteindre un ratio BozPHOS/cuivre de 4 pour 1. Trois raisons principales ont motivé notre choix d'utiliser le complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$. Premièrement, cette approche permettait de mesurer plus précisément la stœchiométrie relative du sel de cuivre et du ligand grâce à la masse moléculaire élevée du complexe. Ainsi, il a été possible de diminuer l'échelle des réactions tout en conservant une bonne reproductibilité du ratio BozPHOS/cuivre. Deuxièmement, cette approche a avantageusement évité l'optimisation de l'étape de complexation. Ainsi, nous avons non seulement économisé du temps, mais nous avons aussi rendu la réaction plus flexible. Autrement dit, comme le BozPHOS était déjà lié au métal, nous n'avions pas à tenir compte de l'étape de complexation dans le choix du solvant ou des autres paramètres. Troisièmement, cette approche a considérablement simplifié les manipulations. En effet, en procédant de la sorte, les réactifs n'ont plus à être ajoutés séquentiellement, mais plutôt au même moment, soit juste avant que la réaction ne soit amorcée par l'addition du diéthylzinc.²⁹⁴

5.6.2 Solvant

Le premier paramètre de la réaction qui a été optimisé à proprement parler a été le solvant. Plutôt que de faire une étude exhaustive, nous avons concentré nos efforts sur les solvants ayant montré une compatibilité partielle ou totale avec la réaction d'addition sur les imines. Ainsi, le toluène, l'éther diéthylique et un mélange d'hexane et d'éther éthylique ont mené à d'excellents résultats (Tableau 18). Dans le cas de l'hexane, de faibles conversions ont été obtenues, mais ce résultat est a priori attribuable à l'insolubilité du β -nitrostyrène et/ou du catalyseur dans ces conditions. Le dichlorométhane, quant à lui, a conduit à des excès énantiomériques plus faibles que les autres solvants testés (son utilisation sera de nouveau

abordée à la Section 6.8). Au final, nous avons choisi de poursuivre nos travaux avec l'éther plutôt que le toluène, car les énantiosélectivités obtenues se sont avérées plus reproductibles dans ce solvant.

Tableau 18. Addition du Et₂Zn sur le β-nitrostyrène : effet du solvant

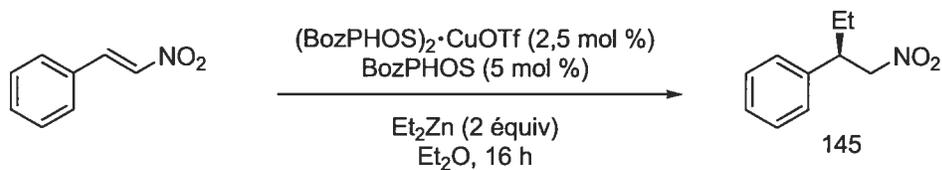


Entrée	Solvant	Conv. (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Toluène	>95	85-92 ^c
2	Et ₂ O	>95	92
3	Et ₂ O/Hexane (1:1)	>95	90
4	Hexane	<5	nd
5	CH ₂ Cl ₂	>95	56

^a Calculée à partir du rapport du β-nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c *e.e.* fluctuant.

5.6.3 Température

Dans nos efforts d'optimisation, nous avons ensuite observé que la température idéale de la réaction correspondait à -80 °C (Tableau 19). Toutefois, pour des raisons techniques, cette température s'est avérée difficile à atteindre et à maintenir.²⁹⁵ Nous avons alors privilégié une température de -70 °C pour la suite de notre étude, d'autant plus que les énantiosélectivités n'ont chuté que très légèrement avec cet écart de 10 °C.

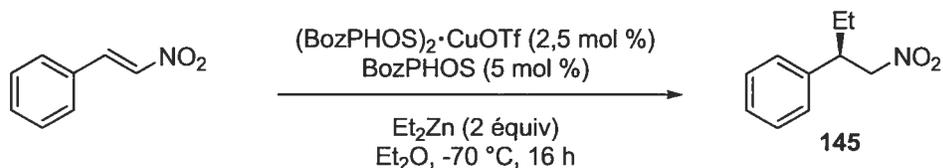
Tableau 19. Addition du Et₂Zn sur le β-nitrostyrène : effet de la température

Entrée	Température (°C) ^a	Conv.(%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c
1	-60	>95	92
2	-70	>95	93
3	-80	>95	94

^a Température du bain. ^b Calculée à partir du rapport du β-nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^c Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale.

5.6.4 Concentration

Comme l'utilisation du complexe (BozPHOS)₂•CuOTf nous permettait beaucoup plus de flexibilité sur la concentration de la réaction, nous avons cherché à exploiter cet avantage en testant différentes concentrations. Même si ce paramètre a semblé avoir peu ou pas d'effet sur la réactivité, son influence sur les énantiosélectivités était incontestable. Ainsi, tout comme pour la réaction d'addition sur les imines, la concentration optimale est de 0,2 M (Tableau 20).²⁹⁶

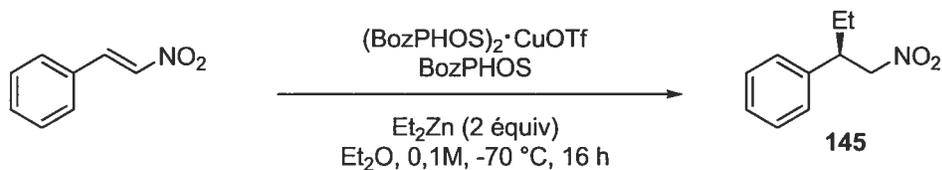
Tableau 20. Addition du Et₂Zn sur le β-nitrostyrène : effet de la concentration

Entrée	Concentration (M)	Conv. (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	0,05	75	89
2	0,10	>95	93
3	0,20	>95	96
4	0,30	>95	94
5	0,40	>95	94

^a Calculée à partir du rapport du β-nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale.

5.6.5 Stœchiométrie du BozPHOS et du cuivre

Dès notre étude préliminaire, nous avons établi que le ratio BozPHOS/Cuivre avait un effet marqué sur la réaction. Nous avons alors optimisé la stœchiométrie de la réaction afin de diminuer au minimum la quantité du catalyseur. Selon le Tableau 21, le ratio BozPHOS/Cuivre de 4 pour 1 et une quantité de CuOTf équivalente à 1,25 mol % ressort comme le meilleur compromis possible. Nous tenterons d'expliquer ce résultat plus loin.

Tableau 21. Addition du Et₂Zn sur le β-nitrostyrène : effet de la stœchiométrie

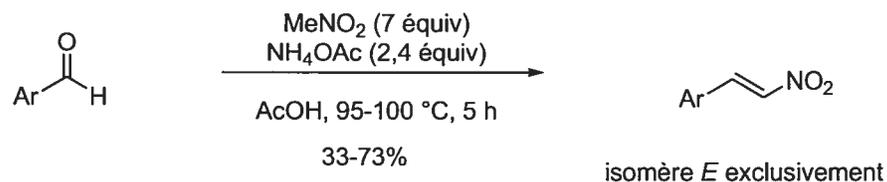
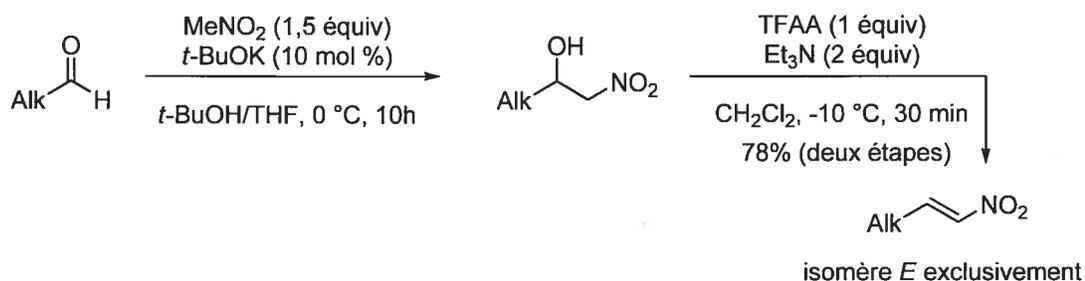
Entrée	BozPHOS (mol %)	CuOTf (mol %)	Ratio BozPHOS/Cu	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	1,25	10	8 : 1	75	92
2	2,5	10	4 : 1	>95	94
3	1,25	5	4 : 1	>95	94
4	0,25	1	4 : 1	60	39
5	2,5	5	2 : 1	>95	82

^a Calculée à partir du rapport du β-nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale.

5.7 Étendue de la réaction

5.7.1 Synthèse des nitroalcènes

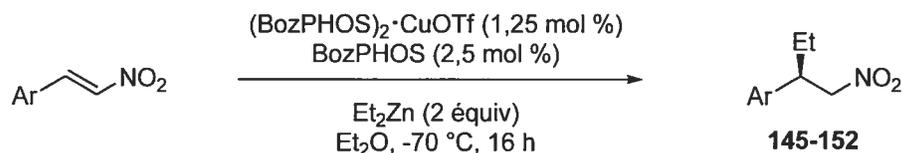
Après avoir complété l'optimisation, l'étape logique était d'approfondir l'étendue de la réaction. Pour ce faire, nous devons disposer d'un éventail assez diversifié de nitroalcènes pour tester la réaction. Même si certains de ces alcènes sont disponibles commercialement, quelques-uns que nous jugions pertinents pour l'étude ne l'étaient pas. Heureusement, nous n'avons eu aucun mal à préparer ces autres substrats vu les nombreuses méthodes de synthèse des nitroalcènes qui existent. Plus précisément, deux protocoles ont été utilisés : l'un pour les dérivés aromatiques (Schéma 29) et l'autre pour les dérivés aliphatiques (Schéma 30). Dans le premier cas, il s'agit d'une synthèse en une étape utilisant une catalyse acide.²⁹⁷ Dans le second cas, il faut deux étapes et des conditions basiques.²⁹⁸ Peu importe laquelle de ces méthodes est utilisée, les réactifs nécessaires sont peu coûteux ; les rendements vont de bons à modestes ; un seul isomère est obtenu (l'isomère *E*);²⁹⁹ et les produits peuvent être purifiés facilement par recristallisation.

Schéma 29. Synthèse des β -arylnitroalcènes**Schéma 30.** Synth\u00e8se des β -alkylnitroalc\u00e8nes

Ayant \u00e0 notre disposition une vari\u00e9t\u00e9 suffisante de substrats, nous avons test\u00e9 chacun d'eux dans la r\u00e9action d'addition catalytique du di\u00e9thylzinc. Dans presque tous les cas o\u00f9 des d\u00e9riv\u00e9s aromatiques sont utilis\u00e9s, les rendements et les \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s se sont av\u00e9r\u00e9s excellents (Tableau 22). En regardant les r\u00e9sultats de plus pr\u00e8s, nous constatons que la pr\u00e9sence de substituants \u00e9lectrodonneurs sur le cycle benz\u00e9nique (ex : un groupe m\u00e9thoxy en position *para*, entr\u00e9e 6) et les substrats h\u00e9t\u00e9roaromatiques riches en \u00e9lectrons (ex : un d\u00e9riv\u00e9 furyle, entr\u00e9e 8) entra\u00eenent une baisse de s\u00e9lectivit\u00e9.³⁰⁰ Dans le dernier cas, il n'est pas possible de savoir si cette chute des s\u00e9lectivit\u00e9s est caus\u00e9e par les propri\u00e9t\u00e9s \u00e9lectroniques de l'\u00e9lectrophile ou plut\u00f4t par une complexation ind\u00e9sirable au niveau de l'oxyg\u00e8ne du groupe furyle. Faits \u00e0 la fois int\u00e9ressants et surprenants, ces r\u00e9sultats vont \u00e0 l'encontre de la tendance g\u00e9n\u00e9ralement observ\u00e9e pour les autres m\u00e9thodes connues. En effet, nous avons not\u00e9 de tr\u00e8s bonnes \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s pour les d\u00e9riv\u00e9s aromatiques poss\u00e9dant un groupe \u00e9lectroattracteur et de moins bonnes pour les d\u00e9riv\u00e9s poss\u00e9dant un groupe \u00e9lectrodonneur. Ainsi, le d\u00e9riv\u00e9 *para* trifluorom\u00e9thyle (entr\u00e9e 4), qui est consid\u00e9r\u00e9 comme un cas probl\u00e9matique pour les autres r\u00e9actions catalytiques

précédemment développées (<79% *e.e.* dans tous les cas), donne d'excellents résultats lorsque le BozPHOS est utilisé comme ligand. Dans les circonstances, notre méthodologie se distingue des autres, non pas parce qu'elle est meilleure, mais plutôt parce qu'elle est complémentaire. Synthétiser de tels dérivés fluorés peut, en apparence, sembler sans intérêt d'un point de vue synthétique; cependant, les propriétés pharmaco-cinétiques uniques des ces dérivés et des amines font en sorte que les nitroalcènes chiraux fluorés sont des précurseurs très convoités par l'industrie pharmaceutique.

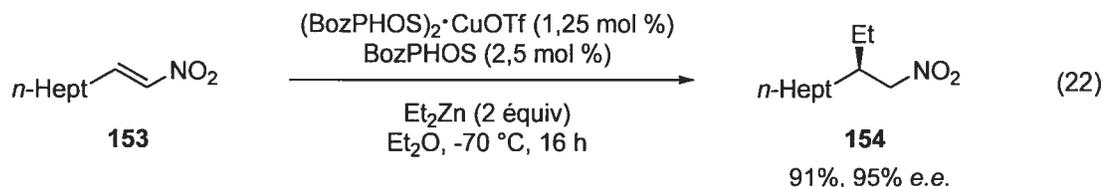
Tableau 22. Addition catalytique énantiosélective sur des β -arylnitroalcènes



Entrée	Aryle	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Ph	92 (145)	95
2	4-Cl-Ph	93 (146)	98
3	4-F-Ph	99 (147)	96
4	4-CF ₃ -Ph	92 (148)	94
5	4-Me-Ph	89 (149)	95
6	4-MeO-Ph	95 (150)	89
7	3-MeO-Ph	98 (151)	95
8	2-furyle	90 (152)	83

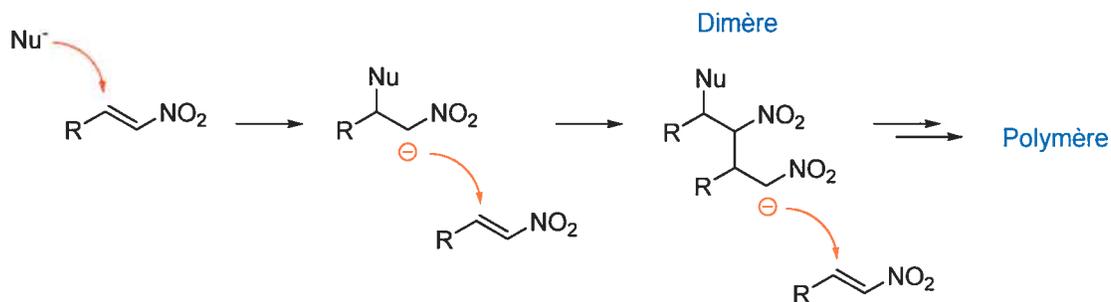
^a Rendement isolé. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale.

Puisque les β -arylnitroalcènes aromatiques ont donné d'excellents résultats, nous avons voulu étudier les dérivés aliphatiques, qui sont moins décrits dans la littérature. D'abord, d'excellents rendements et énantiosélectivités ont été obtenus pour le dérivé *n*-heptyle (Équation 22).



Curieusement, les rendements obtenus avec le d\u00e9riv\u00e9 *c*-hexyle ont \u00e9t\u00e9 beaucoup plus faibles malgr\u00e9 des conversions compl\u00e8tes. Une cause possible serait la polym\u00e9risation du substrat (Sch\u00e9ma 31). Nous en sommes venus \u00e0 cette conclusion apr\u00e8s avoir \u00e9tabli que le nitroalcane correspondant \u00e9tait stable dans les conditions r\u00e9actionnelles.³⁰¹ Cette hypoth\u00e8se est d\u2019autant plus plausible que la polym\u00e9risation des nitroalc\u00e8nes est bien document\u00e9e³⁰² et repr\u00e9sente une r\u00e9action secondaire fr\u00e9quente, qui est souvent \u00e0 l\u2019origine des baisses plus ou moins importantes des rendements.

Sch\u00e9ma 31. Polym\u00e9risation d\u2019un nitroalc\u00e8ne



Pour tenter de ralentir la r\u00e9action secondaire de polym\u00e9risation, le tolu\u00e8ne a alors \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme solvant et a bel et bien permis d\u2019augmenter les rendements (Tableau 23, entr\u00e9e 2). Cependant, les r\u00e9sultats pouvaient encore \u00eatre am\u00e9lior\u00e9s, et, pour ce faire, nous avons cherch\u00e9 \u00e0 maintenir artificiellement la concentration du nitroalc\u00e8ne la plus basse possible tout au long de la r\u00e9action. Comme la cin\u00e9tique de la r\u00e9action de polym\u00e9risation est fort probablement d\u2019ordre deux en nitroalc\u00e8ne et que la r\u00e9action catalytique est a priori d\u2019un ordre inf\u00e9rieur, le fait de diminuer la concentration devrait d\u00e9favoriser la polym\u00e9risation.

Au final, lorsque nous avons ajouté très lentement le nitroalcène dans la réaction catalytique, soit sur une période de 12 heures, les rendements ont été augmentés à 70%, ce que nous jugions acceptable. Bien que toutes les informations recueillies jusqu'à présent semblent en accord avec l'hypothèse de la polymérisation, nous ne pouvons pas encore expliquer avec certitude pourquoi cette réaction secondaire ne gêne pas le 1-nitrononène.³⁰³ L'étude de nouveaux substrats aliphatiques pourrait toutefois nous aider à mieux comprendre quels sont les facteurs qui favorisent ou qui défavorisent cette réaction secondaire.

Tableau 23. Addition catalytique énantiosélective sur le β -alkylnitroalcène **155**

Entrée	Conv. (%) ^a	Rdt (%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c
1	>95	38	97
2 ^d	80	52	92
3 ^e	>95	70	98

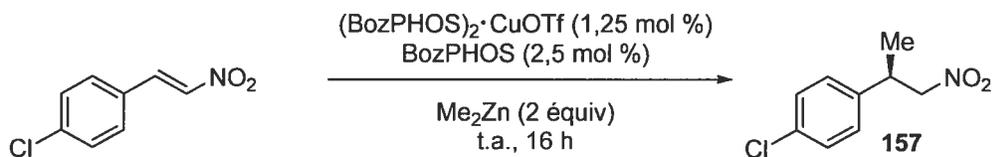
^a Calculée à partir du rapport du β -nitrostyrène et du produit d'addition déterminé par RMN ¹H. ^b Rendement isolé. ^c Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^d Solvant utilisé : toluène. ^e Nitroalcène ajouté sur une période de 12 h.

5.7.2 Addition du Me₂Zn

Le succès obtenu pour l'addition du diéthylzinc nous a ensuite amenés à nous intéresser à un nucléophile plus problématique, le diméthylzinc. Comme nous l'avons déjà mentionné au Chapitre 1, ce réactif organométallique possède une réactivité unique qui n'est pas toujours compatible avec les réactions fonctionnant avec les autres dialkylzinciques. À notre connaissance, les méthodes développées par Hoveyda *et al.*²⁷⁸ et Feringa *et al.*²⁸³ sont actuellement les deux seules qui permettent l'addition du diméthylzinc. Devant ce

problème, plusieurs groupes, dont celui de Carreira,³⁰⁴ ont préféré orienter leur recherche vers la réduction des nitroalcènes β,β -disubstitués. Même si cette approche présente de nombreuses limitations, elle est particulièrement efficace pour les dérivés α -méthyle β -nitrostyrène. Par contre, la purification des nitroalcènes, souvent obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères (nitroalcane α,β -insaturé et nitroalcane β,γ -insaturé), demeure un handicap important et incontournable à cette approche.

Pour revenir à l'addition du diméthylzinc à proprement parler, nous avons commencé notre étude en utilisant les mêmes conditions optimales que pour le diéthylzinc. Seule la température a été augmentée afin de compenser le manque de réactivité de ce réactif. Malheureusement, les rendements étaient modestes et les énantiosélectivités, très inférieures à ce qui avait été obtenu avec le diéthylzinc (Tableau 24, entrées 1 et 2). Afin d'augmenter principalement les sélectivités, il a fallu procéder à une nouvelle phase d'optimisation des conditions réactionnelles (concentration, température et stœchiométrie du cuivre, du ligand et du diméthylzinc).³⁰⁵ À notre grand désespoir, même le meilleur résultat obtenu n'était pas à la hauteur de nos attentes, jusqu'au moment où nous avons remplacé le solvant par du dichlorométhane. Cette solution est d'autant plus étrange que le dichlorométhane avait été inefficace pour l'addition du diéthylzinc. Il est très difficile d'expliquer ce résultat dans la mesure où le mécanisme de la réaction est encore peu connu. Des travaux supplémentaires seront donc nécessaires pour connaître le rôle exact que joue ce solvant, à savoir s'il favorise la transmétallation, s'il permet de mieux solubiliser des intermédiaires, s'il inhibe la réaction d'addition non catalysée racémique, s'il modifie le ratio d'espèces organométalliques en équilibre ou s'il stabilise l'état de transition responsable des bonnes énantiosélectivités.

Tableau 24. Addition catalytique énantiosélective du Me₂Zn sur des nitroalcènes

Entrée	Solvant	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Toluène	76	66
2	Et ₂ O	57	71
3 ^c	Et ₂ O	71	84
4 ^d	CH ₂ Cl ₂	95	92

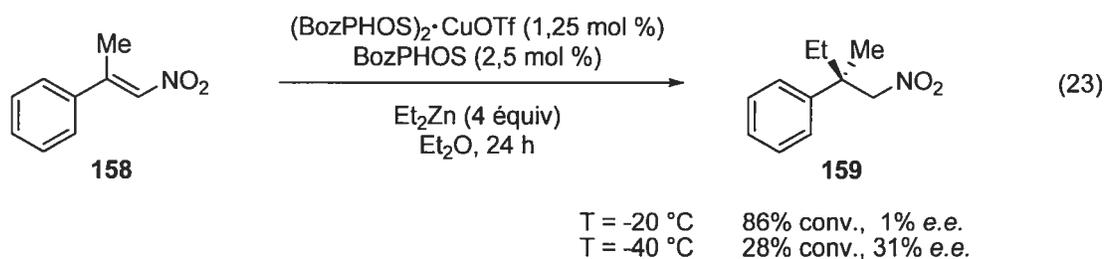
^a Rendement isolé. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Me₂Zn (5 équiv), -50 °C, 48 h. ^d Me₂Zn (5 équiv), -40 °C, 48 h.

5.7.3 Limitations

Parmi les limitations qui ont été observées pour cette réaction, notons d'abord que des résultats préliminaires font état d'excès énantiomériques très faibles pour l'addition du diisopropylzinc (53% conv., 0% *e.e.*). Sachant que ce dialkylzincique est plus sujet à la décomposition radicalaire que le diéthylzinc, nous avons cru, pendant un instant, que l'addition non sélective du radical isopropyle pouvait être la cause de la chute des sélectivités. Par conséquent, nous avons essayé d'ajouter du styrène, un inhibiteur connu des radicaux, selon les conditions réactionnelles décrites par Alexakis *et al.*³⁰⁶ À notre grand regret, ces nouvelles conditions ont semblé ralentir la réaction sans pour autant augmenter les énantiosélectivités (33%, 0% *e.e.*). Notons qu'aucune méthode efficace n'est actuellement connue pour additionner le diisopropylzinc ou tout autre dialkylzincique secondaire sur des nitroalcènes.

Interpelés par le fait que peu de méthodologies énantiosélectives permettent de former des centres quaternaires chiraux, nous nous sommes aussi intéressés à l'addition du diéthylzinc sur des nitroalcènes β,β-disubstitués. En fait, à ce jour, seul le système catalytique

développé par Hoveyda *et al.* (voir l'équation 21) est connu pour effectuer cette addition. Comme notre système catalytique nécessitait généralement des températures plus basses que celui de Hoveyda, nous avons supposé jusque-là qu'il était plus réactif et, par conséquent, nous étions confiants de pouvoir additionner sur des nitroalcènes β,β -disubstitués, lesquels sont de moins bons électrophiles. Nous avons donc été déçus de constater que, même en utilisant nos conditions réactionnelles optimales, il n'était pas possible de trouver un compromis acceptable entre une réactivité adéquate et de bonnes énantiosélectivités (Équation 23).



Un dernier projet infructueux qui a beaucoup plus attiré notre attention, a été celui d'additionner des dialkylzinciques sur des dérivés de type **160** (Figure 44).

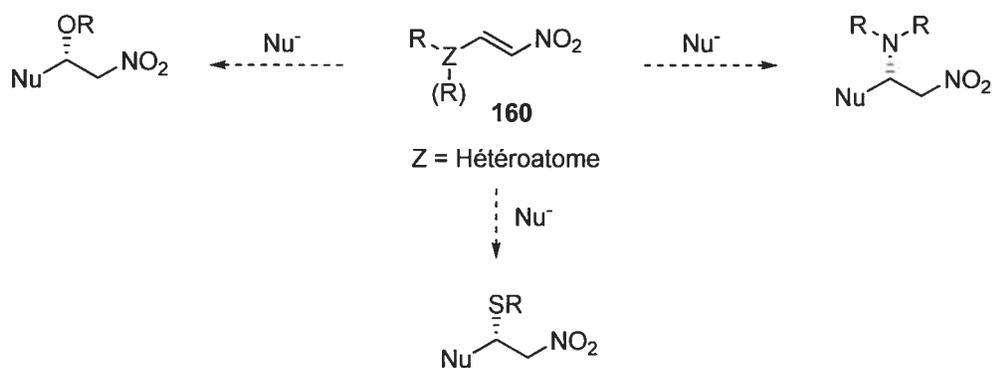


Figure 44. Addition sur des β -hétéronitroalcènes

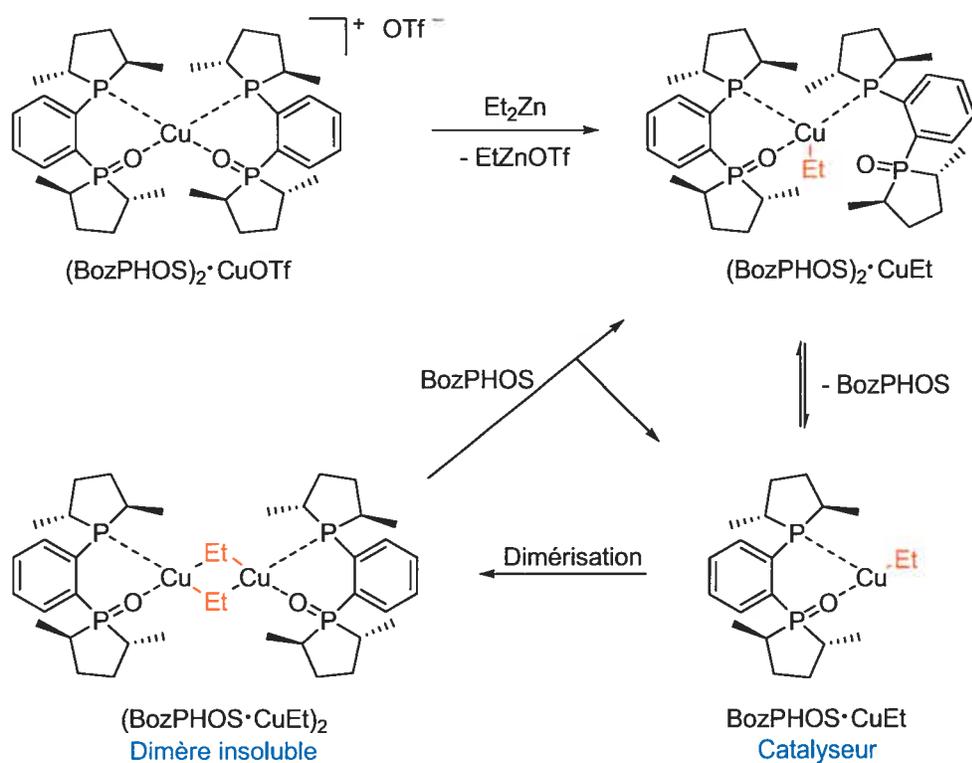
5.8 Explication du ratio BozPHOS/cuivre

Maintenant que nous avons présenté la réaction d'addition catalytique de dialkylzinciques sur des nitroalcènes utilisant le BozPHOS ainsi que ses limitations, le moment est venu de chercher à comprendre certains aspects de cette réaction. L'élément le plus troublant est sans aucun doute le ratio BozPHOS/cuivre de 4 pour 1. L'expliquer n'est pas une chose facile compte tenu qu'il s'agit de conditions pour le moins inhabituelles et, par conséquent, mal documentées. En fait, à notre connaissance, il n'existe aucune méthode d'addition catalytique sur des nitroalcènes ou sur d'autres systèmes conjugués qui présente une telle caractéristique. Les conditions les plus courantes font état d'un ratio ligand/cuivre de 1 pour 1 dans le cas des ligands bidentates et de 2 pour 1 dans le cas des ligands monodentates. Sans théorie connue pour expliquer ce phénomène, nous avons analysé l'ensemble des données expérimentales accessibles, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives,³¹⁰ et nous avons tenté de proposer une hypothèse concordante aux résultats obtenus. Ne disposant pas d'une quantité suffisante d'indices mécanistiques concernant l'addition sur les nitroalcènes, nous nous sommes aussi appuyés sur certaines informations recueillies dans le cadre du projet d'addition sur les imines et de divers autres projets menés dans notre groupe de recherche.

À l'image de ce qui a été présenté au Chapitre 4, nous postulons toujours que le catalyseur de cette nouvelle réaction ne possède qu'un ligand BozPHOS et que le complexe à 18 électrons $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$ n'est qu'un précatalyseur. Dans les circonstances, comment expliquer la nécessité d'utiliser un excès de ligand pour l'addition sur les nitroalcènes ? Aussi, pourquoi le même phénomène n'est-il pas observé pour l'addition sur les imines ? En fait, tout peut s'expliquer par la formation d'un dimère non sélectif du catalyseur (ou toute autre forme d'agrégation : trimère, tétramère, etc.) (Schéma 32). En raison de la grande stabilité ou de l'insolubilité du dimère, nous croyons que la réaction inverse (la désagrégation) est impossible en absence d'un excès de ligand. Il en résulte donc une désactivation du catalyseur, et, finalement, les diverses réactions secondaires non

sélectives, prennent le dessus sur la réaction catalytique. Toutefois, lorsqu'un bon agent complexant est présent dans le milieu réactionnel, par exemple le BozPHOS, celui-ci brise le dimère et permet ainsi la régénération du catalyseur.

Schéma 32. Équilibre des complexes organométalliques : hypothèse avancée pour expliquer l'effet de la stœchiométrie du sel de cuivre et du BozPHOS



Dans le cas de la réaction d'addition sur les imines, un excès de ligand n'est pas nécessaire, car les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines se chargent de ce rôle. Cette affirmation concorde d'ailleurs avec le fait que l'imine est nécessaire pour solubiliser le catalyseur.¹⁵⁶ En ce qui concerne les nitroalcènes, leur pouvoir de complexation est beaucoup plus faible que celui des imines,³¹¹ et c'est pourquoi ils ne parviennent pas à briser le dimère. Dans un tel cas, un excès de BozPHOS s'avère nécessaire pour jouer ce rôle. Attention cependant :

si cette hypothèse est exacte, un trop grand excès de BozPHOS peut avoir des effets néfastes sur la réaction, car il augmente la proportion du complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuEt}$, lequel est, d'après nous, inactif. L'utilisation d'un ratio BozPHOS/amine de 8 pour 1 a permis de confirmer ce phénomène, car la vitesse de réaction a diminué dans ces conditions (voir le Tableau 21, p. 122, entrée 1).

N'ayant pas à ce jour réussi à isoler le complexe BozPHOS•CuEt ou son dimère, nous n'avons actuellement aucune preuve de la formation de tels agrégats, qui sont pourtant courants avec les organocuivreux.^{97,100,312} D'ailleurs, Feringa *et al.*³¹³ ont observé que le complexe JosiPHOS•CuX peut se présenter sous la forme d'un monomère ou d'un dimère selon le solvant utilisé. De plus, Gschwind *et al.*³¹⁴ ont prouvé que le complexe actif issu du mélange de la phosphoramidite **38** et de chlorure cuivreux est un complexe binucléaire de cuivre, mais que des formes trimériques sont aussi possibles selon la stœchiométrie utilisée.

En terminant, notons que d'autres hypothèses ont aussi été envisagées. Cependant, elles n'étaient pas autant en accord avec les résultats expérimentaux et avec les mécanismes actuellement acceptés en ce qui a trait aux organocuivreux.

5.9 Diminution du ratio BozPHOS/cuivre

Si notre hypothèse est exacte, il est possible d'envisager un additif achiral moins coûteux que le BozPHOS pouvant aussi briser le dimère du catalyseur.³¹⁵ Ainsi, il serait possible d'améliorer notre méthode en remplaçant l'excès du BozPHOS par un ligand plus simple. Dans ce but, nous avons criblé une série de ligands phosphines et phosphite, mais les résultats ont été décevants (Tableau 25). Croyant fermement que, pour la réaction d'addition sur les *N*-(*P,P*-diphényl)phosphinoylimines, les imines étaient en mesure de briser le dimère, nous avons ensuite regardé pour des additifs azotés. Les résultats ont été particulièrement intéressants dans le cas de l'imine **38** (entrée 7), mais surtout du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**) (entrée 8), pour lequel d'excellentes énantiosélectivités ont

été obtenues avec un ratio BozPHOS/cuivre de 2 pour 1. Devant ce succès, différents dérivés amides ont alors été testés, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le benzamide et le pivalamide.³¹⁶ Finalement, deux autres substrats ont aussi été étudiés (entrées 14 et 15), et ils ont confirmé l'efficacité du pivalamide comme additif, même si de légères fluctuations au niveau des énantiosélectivités peuvent être observées par rapport aux résultats précédemment obtenus avec un ratio de 4 pour 1 (entrée 2).³¹⁷

Tableau 25. Effet d'additifs achiraux sur la réaction catalytique

Entrée	R	Additif	Rdt (%) ^{a,b}	e.e. (%) ^c
1	Ph	Aucun	79	80
2	Ph	BozPHOS ^d	(92)	95
3	Ph	PPh ₃	<5	n.d.
4	Ph	PBu ₃	28	85
5	Ph	P(<i>c</i> -Hex) ₃	89	0
6	Ph	DABCO TM	31	87
7	Ph	Imine 38	84	86
8	Ph	Phosphinoylamide 74	93	91
9	Ph	CH ₃ CONH ₂	98	91
10	Ph	PhCONH ₂	96	95
11	Ph	CH ₃ CONHCH ₃	95	80
12	Ph	TolSO ₂ NH ₂	88	78
13	Ph (145)	<i>t</i> -BuCONH ₂	97 (90)	93
14	4-Cl-Ph (146)	<i>t</i> -BuCONH ₂	96 (91)	96
15	<i>n</i> -Hept (154)	<i>t</i> -BuCONH ₂	76 (69)	94

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Rendement isolé entre parenthèses. ^c Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^d Additif (2,5 mol %) utilisé.

5.10 Conclusion

En résumé, nous avons développé une nouvelle méthode d'addition catalytique énantiosélective de dialkylzinciques sur des nitroalcènes en utilisant le BozPHOS comme ligand chiral. L'intérêt de cette méthode est, qu'en plus d'être efficace, elle est complémentaire aux autres méthodes existantes. En effet, elle est la solution à certains substrats considérés jusqu'alors problématiques, comme le dérivé *para* trifluorométhyle **148**, et elle permet, mieux que n'importe quelle méthode, d'additionner sur des substrats aromatiques électrodéficients. De plus, notre méthodologie permet, comme peu d'autres, l'addition sur des β -alkylnitroalcènes et est compatible avec l'addition du diméthylzinc.

Comme la plupart des autres systèmes catalytiques cependant, les conditions d'addition utilisant le BozPHOS ne permettent pas la réaction sur des nitroalcènes β,β -disubstitués pour former des centres quaternaires chiraux. Notre désir d'explorer des terrains inconnus nous a finalement amené à travailler avec un nouveau substrat, soit le β -éthoxynitroalcène **164**. Dans ce cas, comme dans le précédent, nous avons subi des échecs, mais les efforts limités que nous avons consacrés à ces projets laissent à penser qu'il serait possible de trouver des solutions avec un peu plus de temps.

Une étude mécanistique complète serait aussi une avenue de recherche intéressante à poursuivre afin de connaître le mécanisme réactionnel et aussi d'identifier le rôle exact de chaque espèce en solution. En outre, cela permettrait de mieux comprendre les causes des différents problèmes que nous avons rencontrés. Parmi les éléments qui seraient intéressants d'étudier, l'effet de la conformation *E* ou *Z* des nitroalcènes pourrait en apprendre beaucoup sur l'état de transition de la réaction. En ce qui concerne l'avantage pratique qu'apporte habituellement la possibilité d'utiliser un mélange d'isomères, il est négligeable dans ce cas particulier, puisque les méthodes de synthèse des nitroalcènes β -monosubstitués sont très sélectives, voire même spécifiques, pour former l'isomère *E*.²⁹⁹

En définitive, le succès obtenu avec la réaction d'addition sur les nitroalcènes a, en quelque sorte, confirmé le potentiel immense des diphosphines monoxydées en catalyse énantiosélective et, plus particulièrement, celui du BozPHOS à promouvoir des réactions autres que l'addition sur les imines. D'ailleurs, ces résultats ont servi de tremplin pour la découverte de nouvelles applications au BozPHOS. Ainsi, depuis la fin de nos travaux, de nouvelles réactions utilisant le BozPHOS ont été découvertes. Celles-ci sont la réduction énantiosélective de nitroalcènes³¹⁸ et de sulfones vinyliques,³¹⁹ mais aussi les substitutions nucléophiles allyliques, lesquelles sont encore en cours de développement.³²⁰ Par ailleurs, il semble que d'autres groupes de recherche reconnaissent de plus en plus le potentiel du BozPHOS, car ils l'utilisent lors des criblages de ligands pour différentes réactions.²⁶⁴

CHAPITRE 6

Nouvelle approche pour la synthèse des réactifs organozinciques

6.1 Introduction

Les diorganozinciques **166** sont, depuis longtemps, des réactifs de choix en catalyse énantiosélective.^{321,322} Ni trop réactifs, ni trop peu, ils sont très souvent le meilleur compromis possible en terme de réactivité.³²³ Qui plus est, ils tolèrent une vaste gamme de fonctionnalités chimiques, ce qui les rend très attrayants d'un point de vue synthétique (Figure 46). Comme bien d'autres équipes de recherche, leurs caractéristiques nous ont séduites à tel point que nous les avons utilisés pour développer nos réactions d'addition catalytique énantiosélective sur les imines^{88a} et sur les nitroalcènes.³²⁴

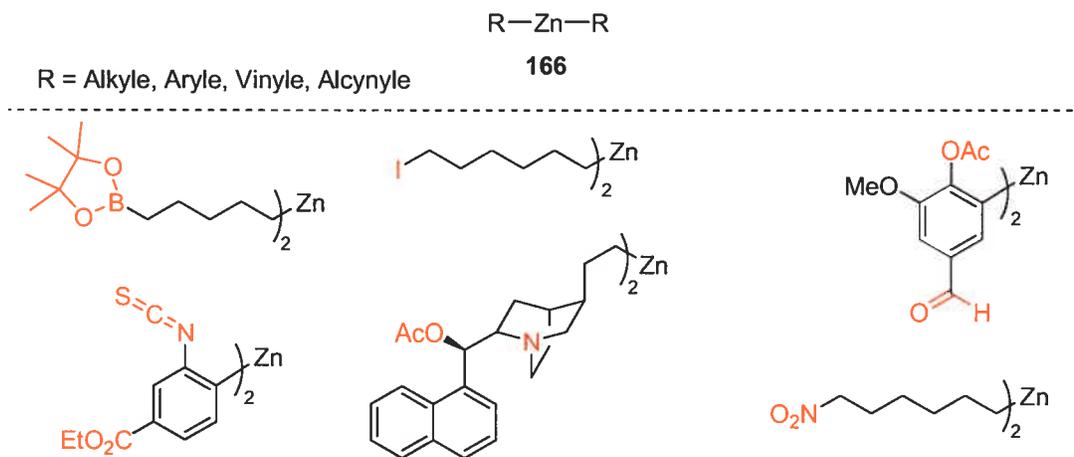


Figure 46. Exemples de diorganozinciques fonctionnalisés

Cependant, la préparation des organozinciques cause, d'entrée de jeu, un problème d'ordre pratique. En effet, même si de nombreuses méthodes sont connues pour les préparer, elles

sont, pour la plupart, soit difficiles à mettre en œuvre, soit contraignantes au niveau structural.³²⁵ C'est d'ailleurs pourquoi nos travaux s'étaient jusque-là restreints à l'addition de réactifs commerciaux, notamment le diméthylzinc, le diéthylzinc, le dibutylzinc et le diisopropylzinc. Le seul exemple de dialkylzincique fonctionnalisé qui a pu être synthétisé et additionné avec succès (52%, 90% *e.e.*) dans nos laboratoires a été le réactif **167** (Figure 47). (voir aussi le Tableau 3, p. 20, entrée 14).

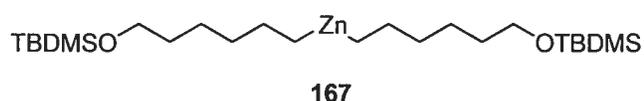
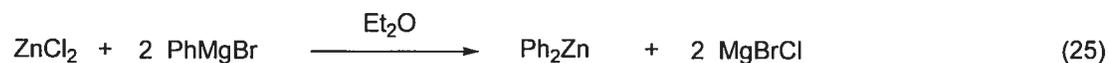


Figure 47. Réactif dialkylzincique fonctionnalisé additionné sur la *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imine **38** utilisant le BozPHOS

6.1.1 Problématique

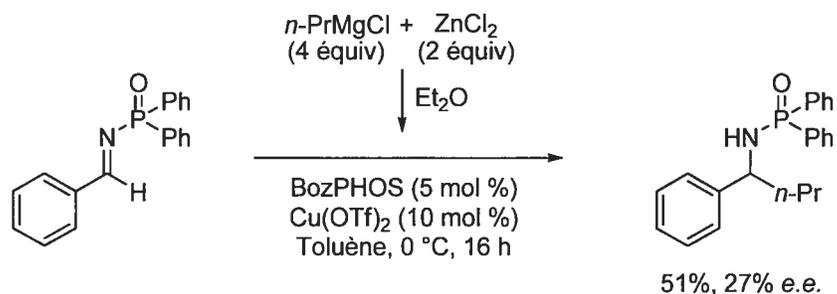
Dans la préparation des diorganozinciques, la plus grande difficulté n'est pas tant de les obtenir mais plutôt de les isoler sous leur forme pure. En effet, ils peuvent être synthétisés aussi simplement qu'en ajoutant un organomagnésien sur du chlorure de zinc (Équation 25). Cependant, les diorganozinciques résultants sont inévitablement contaminés par des sous-produits réactionnels tels que des halogénures de magnésium.



Alors que, pour plusieurs applications, les impuretés présentes avec les diorganozinciques ne changent pas la réactivité, elles sont très nuisibles en catalyse énantiosélective, car elles interfèrent souvent avec le cycle catalytique³²⁶ et entraînent, par la même occasion, des diminutions importantes de réactivité et/ou de sélectivités. Par exemple, pour la réaction d'addition sur les imines utilisant le BozPHOS, la présence de sels de lithium ou de

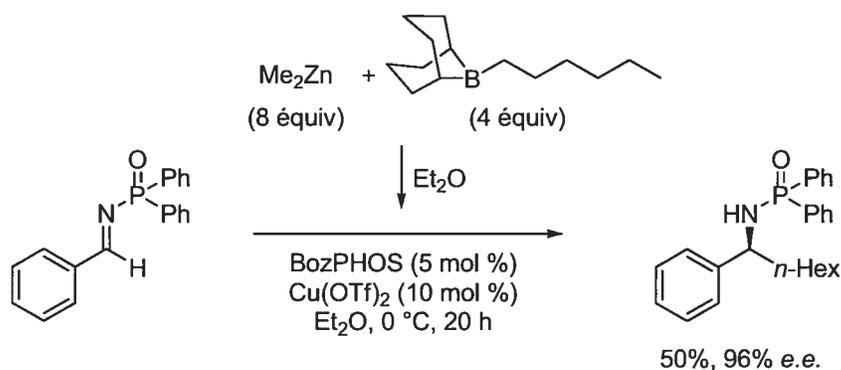
magnésium, même en quantité infime, cause des chutes spectaculaires dans les rendements et les excès énantiomériques (Schéma 33).

Schéma 33. Addition catalytique sur les imines en présence de $MgCl_2$



Toujours pour cette réaction, il a aussi été démontré que la présence d'impuretés de bore diminue de façon significative les rendements (Schéma 34).³²⁷ Ces impuretés sont en fait des sous-produits provenant d'une approche différente pour la synthèse des dialkylzinciques, laquelle sera décrite plus tard dans le présent chapitre.

Schéma 34. Addition catalytique sur les imines en présence de sous-produits de bore



De par leur réactivité à l'oxygène et à l'eau, les diorganozinciques doivent obligatoirement être purifiés par la technique de la distillation (ou de la sublimation).³²⁸ Dans le cas

particulier où ces réactifs sont non volatils ou thermiquement instables,³²⁹ il est plus courant de recourir à des méthodes de synthèse qui mènent à des impuretés volatiles. Ainsi, il est possible de purifier les diorganozinciques en distillant les sous-produits et les réactifs en excès. Malheureusement, peu importe la situation, les manipulations de purification s'avèrent longues et périlleuses à cause de la présence inévitable de réactifs pyrophoriques tels que le diméthylzinc, le diéthylzinc ou le diisopropylzinc.

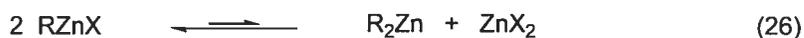
Dans les circonstances, quiconque veut synthétiser des diorganozinciques fait face à un dilemme. Soit il manipule des réactifs pyrophoriques dans la mesure où ses compétences et le milieu de travail dans lequel il évolue le lui permettent ; soit il identifie les impuretés compatibles avec la réaction à tester et utilise le réactif impur qui correspond.

6.1.2 Objectif

Voyant cette situation comme un frein à l'utilisation de nos réactions d'addition sur les imines et les nitroalcènes, nous avons cherché une solution de rechange plus conviviale que jamais. Le présent chapitre se veut donc un résumé de nos efforts en vue de développer une méthode générale, simple et sécuritaire pour préparer les diorganozinciques sans impuretés indésirables.

6.2 Synthèse des réactifs diorganozinciques : précédents de la littérature

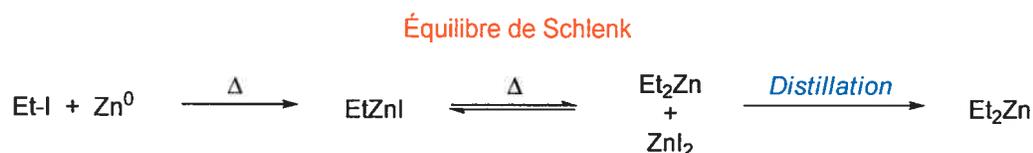
Pour mieux comprendre l'ampleur des difficultés que pose la synthèse des diorganozinciques, nous avons jugé nécessaire de résumer les principales méthodes qui sont actuellement connues.³²⁵ Nous les avons regroupées selon quatre différentes approches illustrées aux équations 26 à 29.



6.2.1 Insertion du zinc métallique et équilibre de Schlenk

En 1849, Frankland³³⁰ a synthétisé le diéthylzinc selon le protocole décrit au Schéma 35. Dans un premier temps, il a formé l'iodure d'éthylzinc par addition oxydante du zinc dans la liaison C-I. Par la suite, il a généré le diéthylzinc grâce à l'équilibre de Schlenk.³³¹ Ce phénomène, initialement observé avec le magnésium (mais aussi possible avec d'autres métaux), consiste à créer un équilibre entre le monoorganométallique et le diorganométallique. Même si l'équilibre est généralement déplacé vers les monoorganozinciques,³³² il est possible d'inverser la tendance en appliquant judicieusement le principe de Le Chatelier.¹²⁰ Par exemple, la distillation du diéthylzinc au fur et à mesure qu'il se forme permet la transformation complète de l'iodure d'éthylzinc.^{333,334}

Schéma 35. Synthèse du diéthylzinc à partir de l'iodure d'éthylzinc par équilibre de Schlenk

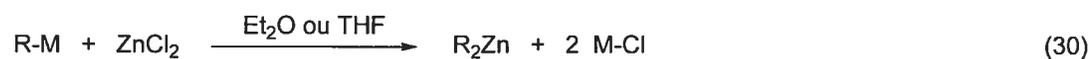


Depuis ces travaux initiaux, plusieurs variantes ont été développées, chacune se distinguant essentiellement par la façon d'activer le zinc. Parmi les techniques d'activation les plus

courantes, notons l'ajout de palladium ou de nickel en quantité catalytique,³³⁵ l'ajout de chlorure de triméthylsilyle, d'iode ou de 1,2-dibromoéthane,³³⁶ d'ultrasons,³³⁷ l'utilisation d'amalgame Cu/Zn³³⁸ et, finalement, la formation du Zn⁰ par réduction chimique³³⁹ du chlorure de zinc. Cependant, malgré sa grande tolérance aux groupements fonctionnels, la réaction d'insertion³⁴⁰ demeure très restreinte dans son utilité synthétique, car elle se limite toujours aux diorganozinciques volatils et thermiquement stables.³²⁹

6.2.2 Transmétallation d'un réactif organométallique avec un sel de zinc

Une méthode beaucoup plus pratique consiste à effectuer la transmétallation d'un réactif organométallique avec un sel de zinc (Équation 30). Même si les organolithiens³⁴¹ fonctionnent très bien pour cette réaction, les réactifs de Grignard³⁴² sont plus souvent privilégiés étant donné qu'ils sont davantage disponibles commercialement ou, du moins, qu'ils peuvent être facilement préparés.



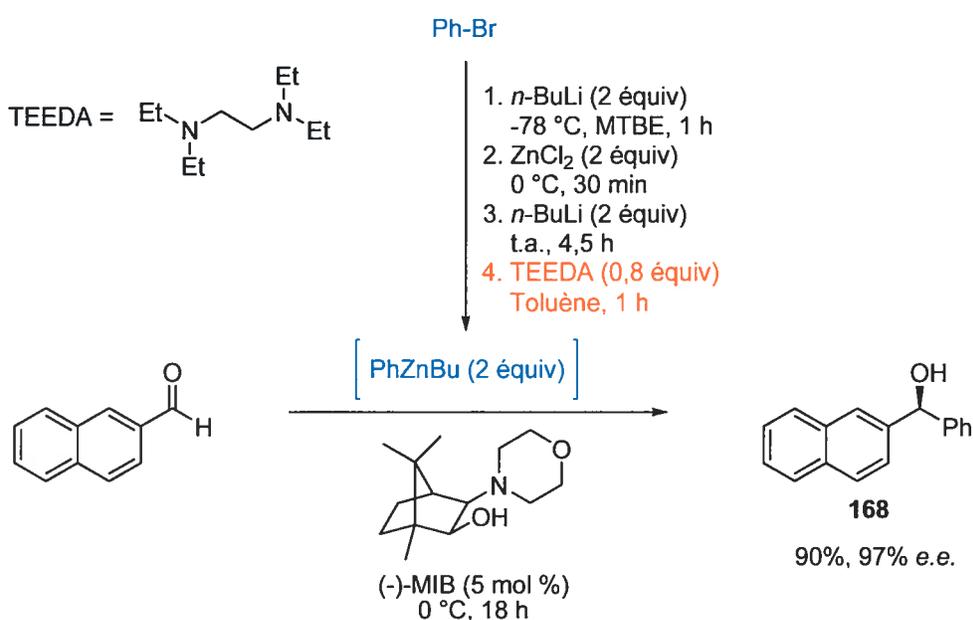
M = Li, Mg

Toutefois, ce genre de transmétallation possède ses côtés positifs et négatifs. D'une part, elle permet la synthèse des diarylzinciques autant que des dialkylzinciques. De l'autre, elle n'est pas compatible avec certaines fonctionnalités à cause de la grande réactivité des organomagnésiens et, encore plus, des organolithiens.³²³ De plus, elle produit inévitablement des sels (acides de Lewis), lesquels doivent être éliminés afin d'éviter toute activation achirale des substrats ou toute interférence avec les cycles catalytiques.

Récemment, Walsh *et al.* ont trouvé une solution en deux volets au problème que posait la formation des sels de lithium (Schéma 36).³⁴³ Premièrement, l'ajout d'un solvant peu polaire à leur réaction, en l'occurrence le toluène, a permis d'éliminer la majorité du

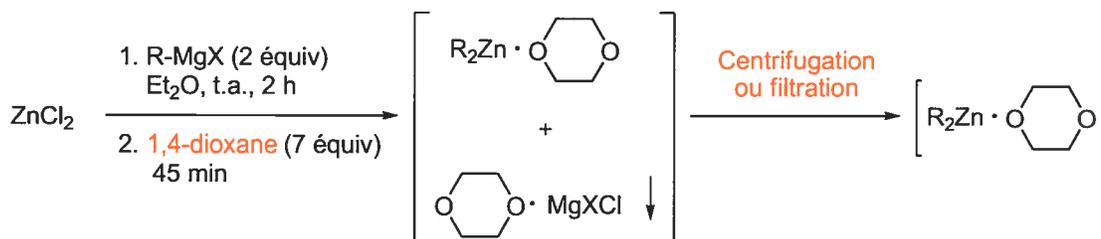
chlorure de lithium par précipitation. Deuxièmement, l'utilisation d'une diamine comme additif a permis de neutraliser le caractère acide de Lewis des sels résiduels. Un grand avantage de leur approche est la formation *in situ* des aryllithiens à partir de l'halogénure qui permet de sauver une étape d'isolation dans la séquence réactionnelle.

Schéma 36. Synthèse et addition énantiosélective du BuZnPh développée par Walsh *et al.*



Pour éviter la formation des sels de magnésium, c'est Schlenk qui, dès 1929, avait montré que le 1,4-dioxane pouvait être utilisé pour former un complexe insoluble avec ces sels et ainsi former des diorganomagnésiens à partir des réactifs de Grignard.^{331,344} En se basant sur cette idée, Seebach *et al.* ont, par la suite, développé un protocole de synthèse des dialkylzinciques qui utilise le 1,4-dioxane pour faire précipiter le chlorure de magnésium (Schéma 37).^{345,346} Ainsi, après centrifugation ou filtration du solide ainsi formé, il reste une solution de diorganozincique exempte de sel.

Schéma 37. Synthèse de diorganozinciques développée par Seebach *et al.*

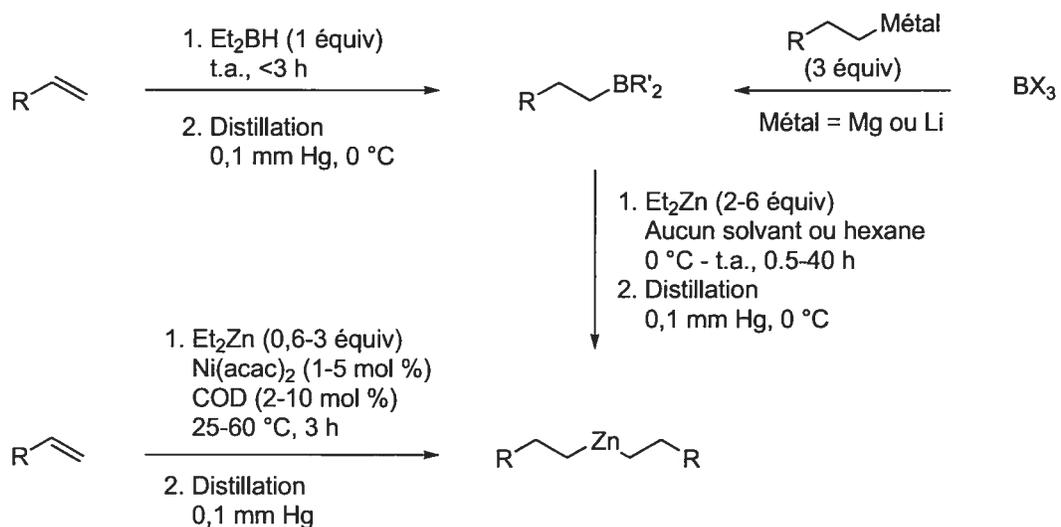


6.2.3 Transmétallation d'un réactif organométallique avec un dialkylzincique

La transmétallation d'un réactif organométallique avec un dialkylzincique est une stratégie bien souvent utilisée pour préparer des diorganozinciques très fonctionnalisés. Plusieurs variantes de cette réaction sont connues, mais les plus importantes sont celles qui utilisent les couples bore/zinc,³⁴⁷ nickel/zinc³⁴⁸ et zirconium/zinc.^{349,350,351,352}

La transmétallation bore/zinc, développée par Knochel *et al.*, doit son succès, en bonne partie, à l'accessibilité des triorganoboranes. En effet, ces réactifs peuvent être préparés soit par l'addition de réactifs de Grignard sur des trihalogénures de bore,³⁵³ soit par l'hydroboration d'un alcène ou d'un alcyne (Schéma 38). Le processus de transmétallation bore/zinc est généralement très rapide, mais il nécessite tout de même un excès de diéthylzinc (ou de diméthylzinc) dans presque tous les cas afin d'assurer un échange complet. Au terme de la réaction, les excès de diéthylzinc et de triéthylborane doivent être distillés pour obtenir le diorganozincique pur, sans quoi les sous-produits de bore pourraient nuire aux réactions catalytiques énantiosélectives, comme c'est le cas pour la réaction d'addition sur les imines (Schéma 34).^{326a-c} Cette dernière étape, de loin la plus difficile et la plus dangereuse, constitue le plus grand inconvénient de cette méthode.

Schéma 38. Exemples de synthèse de diorganozinciques utilisant l'approche de la transmétallation avec un dialkylzincique.



R\u00e9cemment, Bolm *et al.*^{326a} ont montr\u00e9 qu'il \u00e9tait aussi possible de pr\u00e9parer des diorganozinciques mixtes \u00e0 partir d'esters boroniques. Cependant, le protocole qu'ils ont mis au point ne permet pas, en tout cas pour le moment, d'\u00e9liminer les impuret\u00e9s de bore.

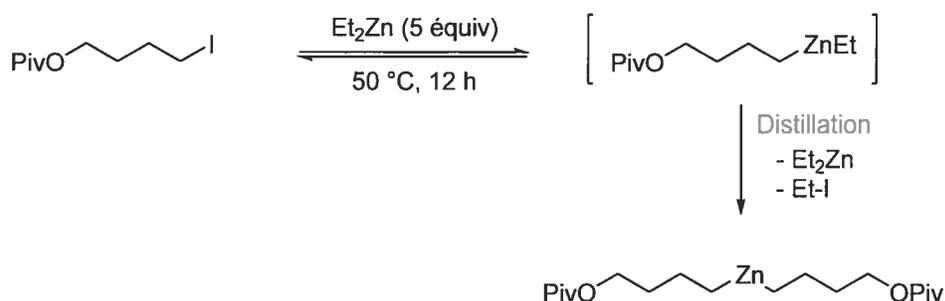
L'utilisation d'une quantit\u00e9 catalytique d'hydrure de nickel,³⁴⁸ form\u00e9e *in situ* par la transm\u00e9tallation d'une cha\u00eene \u00e9thyle puis par l'\u00e9limination β d'hydrure, repr\u00e9sente une alternative au bore (Sch\u00e9ma 38). D'un point de vue m\u00e9canistique, cet hydrure m\u00e9tallique accomplit successivement l'hydronickelation d'un alc\u00e8ne et la transm\u00e9tallation au zinc, avant d'\u00eatre r\u00e9g\u00e9n\u00e9 par \u00e9limination β d'hydrure d'une cha\u00eene \u00e9thyle.

Le couple zirconium/zinc, quant \u00e0 lui, est surtout utilis\u00e9 pour l'avantage synth\u00e9tique que procure l'hydrozirconation d'alcyne.³⁴⁹ Toutefois, aucune technique connue ne permet d'\u00e9liminer les sous-produits de zirconium, d'o\u00f9 l'int\u00e9r\u00eat plut\u00f4t limit\u00e9 de cette m\u00e9thode en catalyse \u00e9nantios\u00e9lective.

6.2.4 Échange halogène/zinc

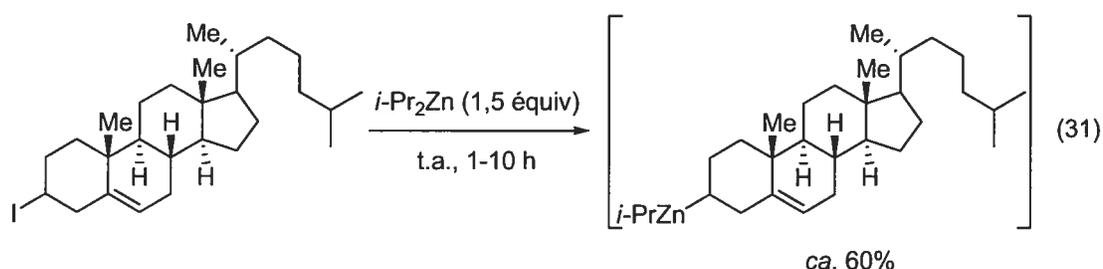
Curieusement, en procédant à l'échange iode/zinc, il est possible préparer des diorganozinciques fonctionnalisés à partir de dialkylzinciques simples. Le diéthylzinc est alors très souvent utilisé compte tenu de son faible coût et de son point d'ébullition relativement bas, qui facilite la distillation du réactif en excès et de l'iodure d'éthyle résiduel (Schéma 39).³⁵⁴ Même si, en pratique, la réaction fonctionne sans catalyseur, Knochel *et al.* ont observé que l'ajout d'iodure de cuivre permettait de diminuer de moitié les temps réactionnels.³⁵⁵ Notre groupe de recherche a, quant à lui, démontré que cet échange pouvait aussi être accéléré par photochimie.³⁵⁶ Toutefois, comme il s'agit d'une réaction d'équilibre, la distillation de l'iodure d'éthyle est nécessaire pour déplacer cet équilibre vers le diorganozincique désiré.

Schéma 39. Synthèse de diorganozinciques par échange iodure/ Et_2Zn ^{326b}



L'utilisation du diisopropylzinc, plutôt que du traditionnel diéthylzinc, est une amélioration récemment apportée par Knochel *et al.* (Équation 31).³⁵⁷ De par sa grande réactivité, il fonctionne pour des iodures autrement non réactifs, mais il évite surtout l'utilisation d'un large excès de dialkylzincique. Par conséquent, le recours à la distillation pour éliminer l'excès de réactif n'est pas nécessaire, car, bien souvent, la seule impureté présente est le 2-iodopropane. Le désavantage avec le diisopropylzinc, s'il y en est un, est que les conditions optimales sont obtenues sans solvant³⁵⁸ ou nécessitent des sels comme catalyseurs. Qui plus

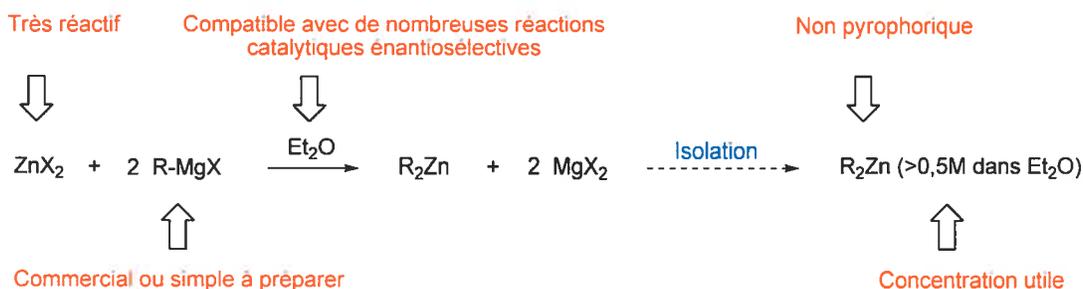
est, ce réactif n'est vendu qu'en solution pour des raisons de sécurité (il est non pyrophorique en solution).



6.3 Synthèse des réactifs diorganozinciques : choix de la stratégie

Souvent, le succès d'une réaction ne dépend pas d'un seul mais de plusieurs facteurs. En ce sens, le choix de notre stratégie s'est finalement arrêté sur l'addition de réactifs de Grignard sur les sels de zinc, car cette approche représente, d'après nous, le meilleur compromis entre divers critères que nous jugeons importants : 1) la disponibilité des réactifs, 2) la généralité de la réaction, 3) le temps réactionnel, et 4) la simplicité, le nombre et l'aspect sécuritaire des manipulations (Schéma 40).

Schéma 40. Stratégie retenue pour la synthèse des diorganozinciques



En effet, les organomagnésiens sont en vente sur le marché en grand nombre, sinon leur préparation est simple, sécuritaire et bien documentée.³⁵⁹ De plus, leur grande réactivité

permet d'éviter des temps réactionnels trop longs. Du point de vue de leur compatibilité avec les différentes fonctions chimiques, Knochel *et al.* ont montré, qu'en procédant par échange halogène/métal, il est possible d'obtenir des réactifs organomagnésiens fonctionnalisés (Figure 48).^{325a,360}

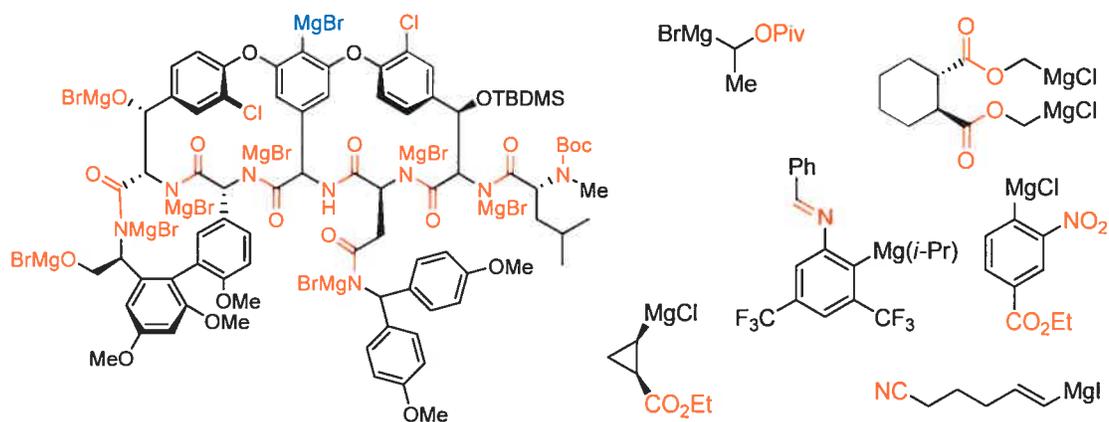


Figure 48. Exemples d'organomagnésiens fonctionnalisés

Attention cependant : la stratégie que nous avons choisie ne présente pas que des avantages. En fait, son inconvénient majeur est la formation de sels de magnésium. Même l'ajout d'un excès de 1,4-dioxane, mentionné plus tôt au Schéma 37, ne peut pas parfaitement régler le problème. La raison est que le diorganozincique ainsi produit est complexé au dioxane,^{361,362} ce qui peut modifier sa réactivité. De plus, à cause de son fort potentiel de complexation, le 1,4-dioxane en excès n'est pas compatible avec toutes les réactions catalytiques énantiosélectives.³⁶³ Un exemple illustrant une telle réaction sera d'ailleurs présenté plus loin au Tableau 32.

Dans les circonstances, nos efforts se sont principalement portés vers la découverte d'un moyen alternatif à l'utilisation du 1,4-dioxane pour éliminer les sels de magnésium.

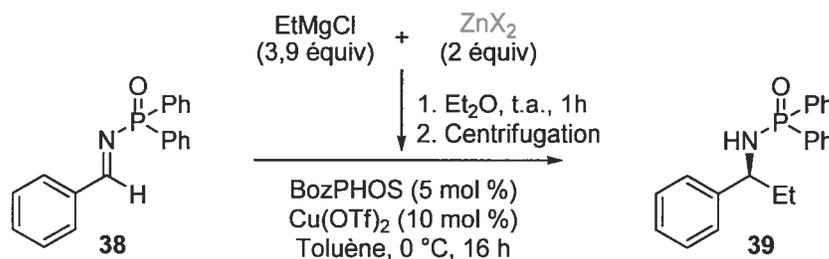
6.4 Synthèse de réactifs diorganozinciques : analyse de la pureté

Avant d'aller de l'avant avec le développement d'un nouveau protocole pour synthétiser les diorganozinciques, la première chose à faire était de trouver un moyen quantitatif et rapide d'évaluer la pureté des réactifs que nous allions préparer. Or, la présence combinée d'impuretés organiques, inorganiques et organométalliques rendait la tâche très difficile, car différentes techniques d'analyse devaient être utilisées simultanément. Outre cette contrainte, la caractérisation routinière des diorganozinciques préparés semblait impensable à cause de la présence possible de formes oligomériques, de complexes avec le solvant et d'équilibre entre les différentes espèces organométalliques.

À défaut de pouvoir analyser convenablement chaque produit synthétisé, nous avons préféré comparer leur réactivité. Cette façon d'évaluer la pureté, quoique que peu conventionnelle et indirecte, est tout à fait appropriée à ce projet. En effet, la finalité du projet n'est pas tant la synthèse de ces réactifs, mais davantage leur utilisation en catalyse énantiosélective. En d'autres mots, nous nous sommes servis de la réaction d'addition catalytique énantiosélective du diéthylzinc sur les imines utilisant le BozPHOS comme modèle, car elle est très sensible aux sels et donc un bon baromètre de la pureté des réactifs.

6.5 Effet des contre-ions sur la précipitation des sels de magnésium

Plutôt que de faire précipiter les sels de magnésium à l'aide d'agents complexants, l'idée nous est venue de causer l'insolubilité des sels de magnésium en modifiant les contre-ions.³⁶⁴ En fait, comme les sels de zinc sont généralement plus solubles que ceux de magnésium, cette approche semblait tout à fait possible d'un point de vue théorique. Ainsi, le défi était de trouver un sel de zinc suffisamment soluble pour réagir, mais dont son équivalent magnésium pouvait précipiter complètement. Nous avons donc criblé un grand nombre de sels de zinc, dont les meilleurs se sont avérés l'acétate et le méthanolate de zinc (Tableau 26).

Tableau 26. Influence du contre-ion sur la précipitation des sels de magnésium

Entrée	X	Rdt (%) ^a	e.e. (%) ^b
1	---	>95	0
2	Cl	51	27
3	F	>95	0
4	CN	>95	0
5	TfO	95	0
6	CO ₃ ^d	93	0
7	O ^e	100	0
8	MeO	95	97
9	CF ₃ CH ₂ O	46	10
10	<i>i</i> -PrO ^f	83	0
11	MeOCH ₂ CH ₂ O	88	97
12	MeOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O	65	88
13	<i>n</i> -PentO	45	41
14	OCH ₂ CH ₂ O ^g	59	0
15	AcO	94	97
16	CH ₂ CHCO ₂	45	89
17	BzO	57	27
18	<i>c</i> -PrCO ₂	87	92
19	acac	44	55

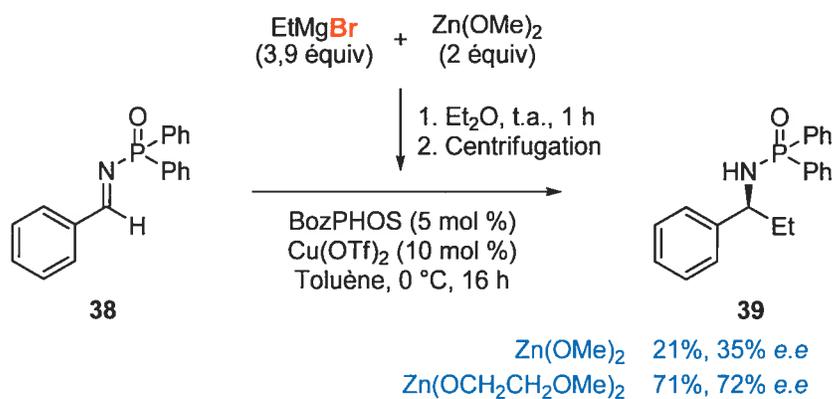
^a Déterminé par RMN avec un standard interne. ^b Déterminé par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Aucun sel de zinc utilisé. ^d ZnCO₃ utilisé comme source de zinc. ^e ZnO utilisé comme source de zinc. ^f Le Zn(*i*-PrO)₂ décompose lorsqu'il est chauffé. ^g Forme monomérique ou polymérique du Zn[OCH₂CH₂O]₂ non déterminée.

Ceux qui ont donné de mauvais résultats peuvent se classer en deux catégories. D'une part, il y a le ZnF_2 , le $\text{Zn}(\text{CN})_2$, le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, le ZnCO_3 , le $\text{Zn}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})$ et le ZnO , qui sont trop insolubles pour réagir avec le réactif de Grignard (entrées 3-7, 14). Dans ces cas, la réactivité observée provient essentiellement de l'addition non catalysée de l'organomagnésien. D'autre part, il y a tous les autres qui réagissent comme prévu pour former le diéthylzinc, mais dont les sels de magnésium correspondants ne sont pas totalement insolubles. Ils causent donc une contamination de la solution après la centrifugation et une baisse des énantiosélectivités, comme nous l'avons mentionné précédemment.

6.6 Influence de l'organomagnésien et du solvant

En ce qui concerne l'organomagnésien, l'utilisation des dérivés chlorés semble indispensable dans ces conditions, compte tenu des mauvais résultats obtenus avec les dérivés bromés (Schéma 41). Cette nécessité n'est pas surprenante dans la mesure où les bromures de magnésium sont plus solubles que leurs équivalents chlorure dans les solvants étherés.

Schéma 41. Synthèse du Et_2Zn à partir de EtMgBr

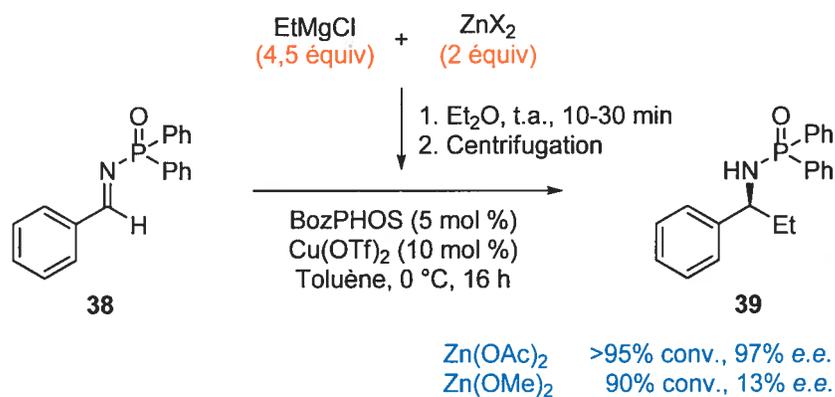


De plus, du fait que la solubilité des sels de magnésium est très dépendante des solvants, le chlorure d'éthylmagnésium doit obligatoirement être dissout dans l'éther. Si le réactif de Grignard est utilisé dans le tétrahydrofurane, aucune (ou très peu de) précipitation des sels de magnésium n'est observée, et les excès énantiomériques sont nuls.

6.7 Caractéristiques de l'acétate de zinc

Si nous revenons à l'acétate de zinc, nous remarquons, contre toute attente, qu'un certain excès de chlorure d'éthylmagnésium conduit à un rendement et à un excès énantiomérique aussi bons que dans les conditions qui n'utilisent pas d'excès (Schéma 42).

Schéma 42. Effet d'un excès de réactif de Grignard sur la synthèse des diorganozinciques



Nous expliquons ce résultat par le fait que les ions acétates sont des électrophiles et qu'ils possèdent un proton relativement acide. Par conséquent, les ions acétates peuvent piéger l'excès de réactif de Grignard en se faisant attaquer³⁶⁵ ou en se faisant déprotoner par celui-ci (Figure 49).

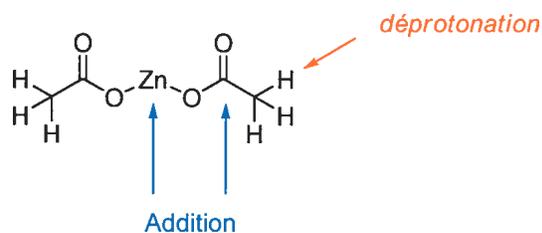


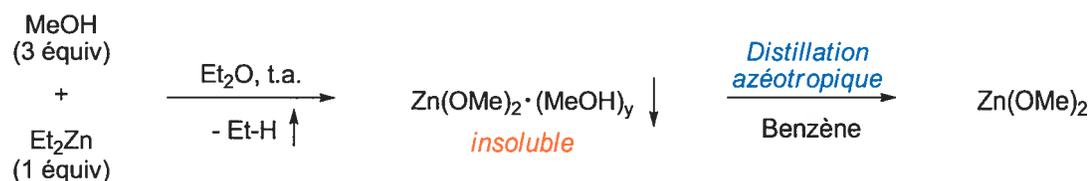
Figure 49. Identification des sites réactifs du $\text{Zn}(\text{OAc})_2$

A priori, l'acétate de zinc nous semblait plus intéressant que le dérivé méthanolate. Non seulement il est commercial et peu coûteux (2 \$/g à 0,08 \$/g selon la pureté),⁹⁴ mais aussi les sels de magnésium associés semblent moins solubles. Toutefois, des études plus poussées ont montré des résultats décevants pour la synthèse du didécylzinc avec ce sel. En effet, la concentration du dialkylzincique mesurée était très inférieure à ce qui était attendu, et il était devenu impossible de récupérer la solution à cause de la quantité importante de solide au fond du contenant réactionnel. Nous attribuons ces mauvais résultats à une sélectivité différente du réactif de Grignard, c'est-à-dire à une addition sur le carboxylate ou à une déprotonation (Figure 49). Nous avons alors tenté d'optimiser la structure du carboxylate utilisé afin de minimiser ces réactions secondaires (Tableau 26, entrées 17 et 18), mais en vain. À notre grand regret, ces sels n'ont pas été à la hauteur de nos attentes.

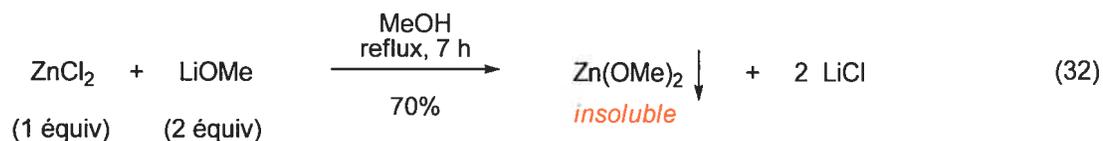
6.8 Synthèse et caractéristiques du méthanolate de zinc

Vu d'un angle pratique, le méthanolate de zinc est moins intéressant que le dérivé acétate du fait qu'il n'est pas commercial. Ironiquement, nous l'avons toujours préparé à partir du méthanol et du diéthylzinc, une méthode bien connue, qui a l'avantage d'assurer une excellente pureté du produit et qui peut être utilisée avec différents alcools (Schéma 43).^{366,367} Cependant, il faut savoir que le sel ainsi formé est un bon absorbant pour le méthanol.^{368,369} Par conséquent, pour éliminer toute trace de solvant protique, il peut être nécessaire de former un azéotrope avec le benzène, par exemple.

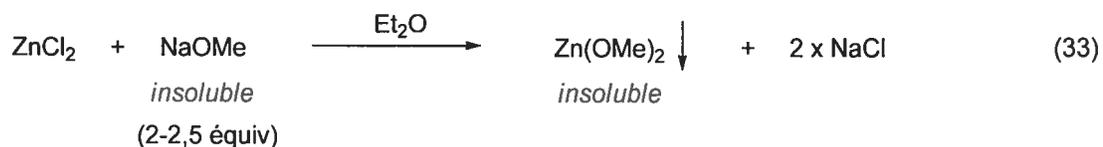
Schéma 43. Synthèse de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ à partir du Et_2Zn



Le fait d'avoir utilisé cette approche pour synthétiser le méthanolate de zinc ne signifie pas pour autant que d'autres méthodes moins coûteuses et mieux adaptées à la préparation à grande échelle n'existent pas. Par exemple, les conditions publiées par Mehrotra *et al.* répondent assez bien à ces deux critères (Équation 32).³⁷⁰



En fin de compte, si nous voulons éviter la préparation du méthanolate de zinc, il est possible d'utiliser, comme substitut, un mélange de méthanolate de sodium et de chlorure de zinc, tous les deux commerciaux (Équation 33). En théorie, il se forme un équivalent de méthanolate de zinc et deux de chlorure de sodium. Ce dernier, qui est totalement insoluble dans l'éther diéthylique, est, par la suite, éliminé lors de la centrifugation (ou de la filtration) des sels de magnésium (voir l'Annexe 6 pour une table de solubilité des différents sels dans l'éther diéthylique). En pratique cependant, les complexes $\text{Na}_2[\text{Zn}_2\text{Cl}_2(\text{OMe})_4]$ ou $[\text{Zn}_2(\text{OMe})_3]\text{Cl}$ pourraient aussi se former, conformément aux résultats de Beg *et al.*³⁷¹ et de Gut.³⁷² Dans tous les cas, nous prouverons au cours du présent chapitre que les résultats avec le méthanolate de zinc pur ou généré *in situ* sont comparables.



Le méthanolate de zinc diffère de son homologue acétate à plusieurs niveaux. D'abord, comme l'illustre le Tableau 27, il fonctionne très bien, même pour de longues chaînes alkyles. De fait, contrairement aux dérivés carboxylates, les réactions secondaires de déprotonation et/ou d'addition sur le carbonyle sont ici impossibles et donnent à ce sel une bien meilleure généralité. Une autre caractéristique qui distingue les deux réactifs se situe au niveau de leur capacité à agir différemment en tant que pièges pour capturer les excès d'organomagnésiens. En effet, le méthanolate de zinc n'a pas ce pouvoir de neutralisation (voir le Schéma 42, p. 152). Ainsi, dans les conditions optimales, la réaction doit présenter un léger excès du sel de zinc par rapport à la stœchiométrie parfaite de 2 pour 1. En définitive, si nous comparons les résultats obtenus avec le diéthylzinc commercial et avec celui que nous avons nous-mêmes synthétisé avec le méthanolate de zinc, nous ne notons aucune différence significative. Cela confirme en quelque sorte que notre méthode permet d'obtenir un produit exempt de sels et d'autres impuretés nuisibles.

Tableau 27. Addition énantiosélective sur la *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imine **38** utilisant des dialkylzinciques générés à partir du Zn(OMe)₂

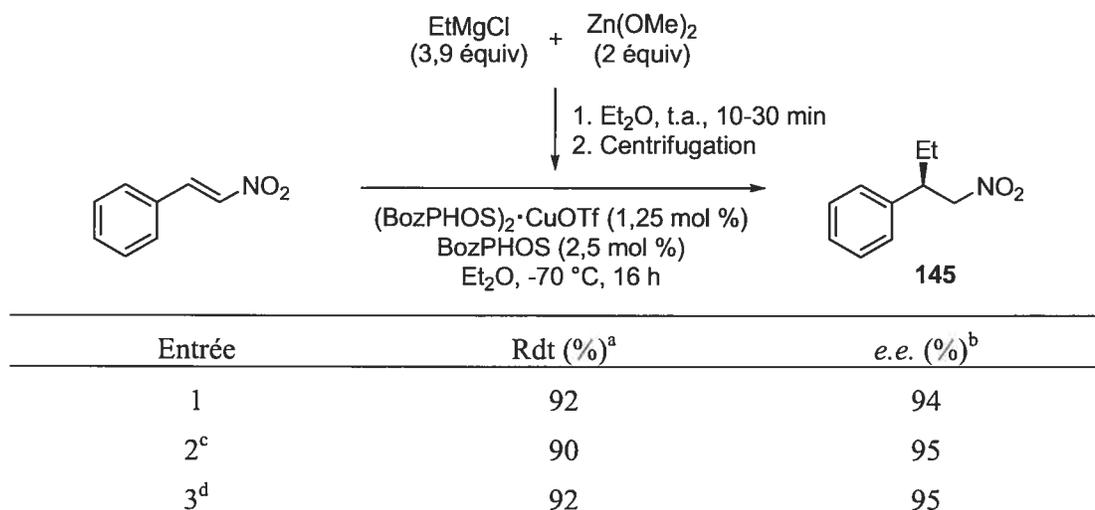
Entrée	R	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Et (39)	95	98
2	Et ^c (39)	90	98
3	Et ^d (39)	94	94
4	Et ^e (39)	96	98
5	<i>n</i> -Bu (169)	96	96
6	<i>i</i> -Pr ^f (170)	57	95
7	Me(CH ₂) ₉ - (171)	73	97

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Zn(OMe)₂ formé *in situ* à partir du ZnCl₂ (2 équiv) et du NaOMe (4,2 équiv). ^d Zn(OMe)₂ formé *in situ* à partir du ZnBr₂ (2 équiv) et du NaOMe (4,2 équiv). ^e Et₂Zn commercial dilué dans Et₂O utilisé. ^f BozPHOS (10 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %) et styrène (1 équiv).³⁰⁶

6.9 Étendue du protocole

Voulant explorer l'étendue de notre protocole, nous avons testé notre diéthylzinc sur une nouvelle réaction encore plus sensible aux sels de magnésium : l'addition énantiosélective sur le β-nitrostyrène (Tableau 28). Encore une fois, les résultats se sont révélés tout aussi bons qu'avec le réactif acheté.³⁷³

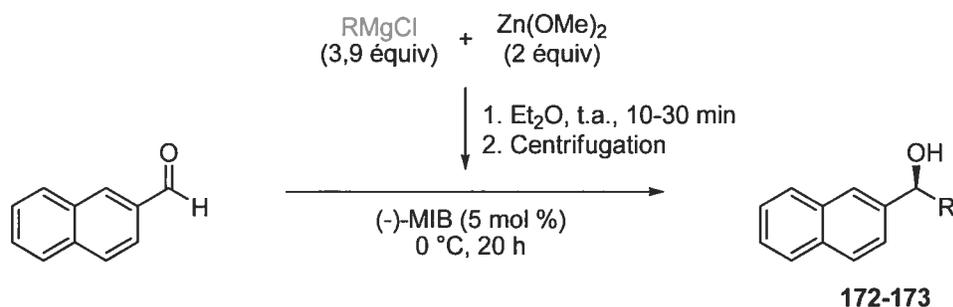
Tableau 28. Addition énantiosélective sur le β -nitrostyrène utilisant des dialkylzinciques générés à partir de $\text{Zn}(\text{OMe})_2$



^a Rendement isolé. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ formé *in situ* à partir de ZnCl_2 (2 équiv) et NaOMe (4,2 équiv).³⁷⁴ ^d Et_2Zn commercial dilué dans Et_2O utilisé.

Nous avons ensuite répété le processus avec une réaction passablement différente : l'addition énantiosélective du diéthylzinc sur le 2-naphthaldéhyde catalysée avec le (-)-MIB, développée par Nugent (Tableau 29).³⁷⁵ À nouveau, les résultats ont été excellents.

Tableau 29. Addition énantiosélective sur un aldéhyde utilisant des dialkylzinciques générés à partir du Zn(OMe)₂

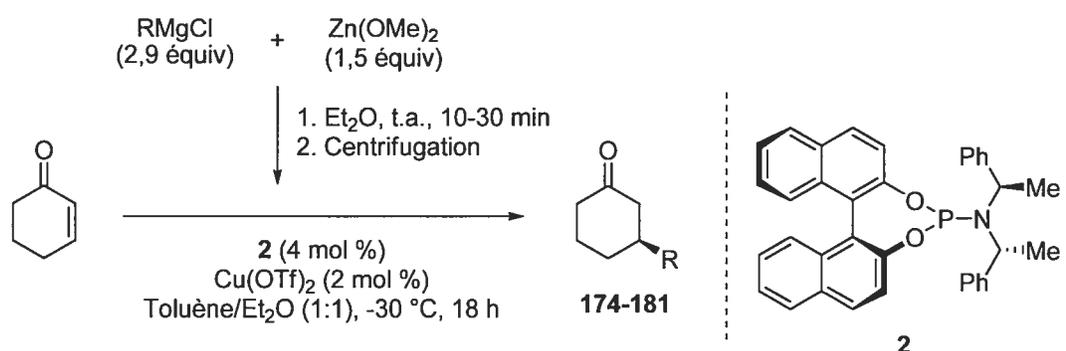


Entrée	R	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Et (172)	93	98
2	Et ^c (172)	95	98
3	Et ^d (172)	96	97
4	Me(CH ₂) ₉ - (173)	63 ^e	97

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c Zn(OMe)₂ formé *in situ* à partir de ZnCl₂ (2 équiv) et de NaOMe (4,2 équiv). ^d Et₂Zn commercial dilué dans Et₂O utilisé. ^e Les faibles rendements s'expliquent par la présence importante du produit de réduction.

Soucieux de synthétiser de nouveaux diorganozinciques, nous avons bien tenté d'ajouter de tels réactifs sur des imines, des nitroalcènes ou des aldéhydes. Toutefois, nous avons vite remarqué que ces réactions présentaient de graves limitations pour ce qui est de l'addition des dialkylzinciques possédant de longues chaînes. En fait, il semble que les conditions optimisées pour l'addition du diéthylzinc ne soient pas universelles. C'est pourquoi nous avons plutôt choisi d'orienter nos travaux vers l'addition conjuguée sur la cyclohexénone, étant donné que cette réaction de Feringa *et al.*³⁷⁶ avait montré une bonne compatibilité avec divers dialkylzinciques (Tableau 30).

Tableau 30. Addition conjuguée énantiosélective sur la cyclohexénone utilisant des dialkylzinciques générés à partir du Zn(OMe)₂



Entrée	R	Rdt (%), ^a e.e. (%) ^b	Résultats de Feringa <i>et al.</i> ³⁷⁶
			Rdt (%), ^a e.e. (%)
1	Et (174)	89, >98	
2	Et ^c (174)	88, >98	
3	Et ^d (174)	86, >98	94, >98
4	<i>n</i> -Bu (175)	94, >95	
5	<i>i</i> -Bu (176)	95, 97	
6	<i>i</i> -Pr (177)	92, 85 (93, 94) ^e	92-95, 72-83 (95, 94) ^f
7	<i>c</i> -Hex (178)	90, 80 (94, 94) ^e	
8	Ph(CH ₂) ₂ - (179)	97, >98	53, 95 ^g
9	Me(CH ₂) ₉ - (180)	97, >98	95, 95 ^h
10	<i>t</i> -Bu ⁱ (181)	84, 6 (19, 27) ^e	

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par GC en utilisant une phase stationnaire chirale ou par RMN ¹³C après dérivation avec la 1,2-diphényl(éthylène)diamine.³⁷⁷ ^c Zn(OMe)₂ formé *in situ* à partir de ZnCl₂ (2 équiv) et de NaOMe (4,2 équiv). ^d Et₂Zn commercial dilué dans Et₂O utilisé. ^e Résultats entre parenthèses correspondant à des conditions où le styrène (1 équiv) a été ajouté.³⁰⁶ ^f Résultat obtenu à -80 °C.³⁷⁸ ^g Résultat correspondant à l'addition du 3-(phényl)propyle. ^h Résultat correspondant à l'addition du *n*-heptyle. ⁱ Rendement déterminé par RMN ¹H en utilisant un standard interne.

Comme précédemment, tant le diéthylzinc préparé que le diéthylzinc commercial ont mené aux mêmes résultats. De plus, la volatilité de la cyclohexanone **174**, explique pourquoi les

rendements obtenus sont plus faibles que ceux qui ont été décrits. Pour ce qui est de l'addition de longues chaînes alkyles (entrées 8 et 9), elle semble légèrement plus sélective avec les dialkylzinciques qui sont préparés selon notre protocole qu'avec ceux qui sont synthétisés par échange bore/zinc (approche utilisée par Feringa). Dans ce dernier cas, nous croyons que la présence de boranes résiduels cause une interférence avec la réaction catalytique, ce qui expliquerait cette baisse des énantiosélectivités. En ce qui concerne les dialkylzinciques secondaires (entrées 6 et 7), leur addition procède avec d'excellents rendements, mais s'avère moins sélective que pour les alkylzinciques primaires. Ce résultat est d'ailleurs conforme à ce qui avait déjà été décrit. Alors que Feringa a résolu ce problème en diminuant la température, nous avons plutôt opté pour l'ajout d'un inhibiteur de radicaux à la réaction, soit le styrène.³⁰⁶ Dans les deux cas, des excès énantiomériques de 94% ont été obtenus dans les conditions modifiées. Finalement, nous avons essayé d'ajouter la chaîne *t*-butyle dans les conditions standard, mais, à cause d'une addition radicalaire parasite, la réaction s'est avérée non sélective. Lorsque du styrène a été ajouté à la réaction, les excès énantiomériques ont augmenté légèrement à 27%, ce qui correspond à une inhibition complète de la réaction radicalaire. Dans ce cas particulier, il est difficile de savoir si le problème est causé par le di(*t*-butyl)zinc ou la réaction elle-même.

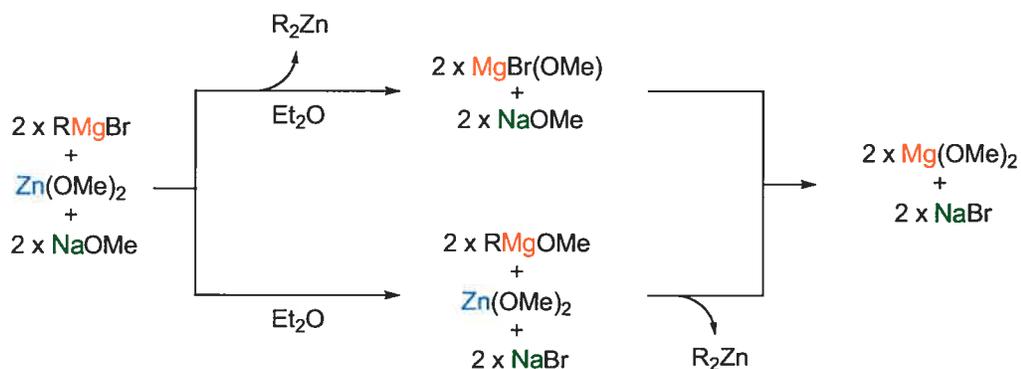
6.10 Synthèse des diorganozinciques mixtes

La préparation de diorganozinciques mixtes peut, dans certaines circonstances, être fort utile. D'une part, elle peut servir à ajuster la réactivité ou l'encombrement du réactif de telle sorte à améliorer certaines réactions. D'autre part, en substituant une chaîne fonctionnalisée par un groupement moins précieux et non transférable (un méthyle,³⁷⁹ un éthyle,³⁸⁰ un néopentyle,³⁸¹ un néophyle³⁸¹ ou TMSCH₂,³⁸² par exemple), elle peut économiser un équivalent de cette chaîne tout en conservant une réactivité similaire. En règle générale, cet avantage provient du fait qu'une seule des deux chaînes des diorganozinciques réagit, et que l'autre est tout simplement détruite lors du parachèvement.

réactifs très importants en synthèse énantiosélective,³⁸⁴ il a donc fallu développer un protocole permettant l'utilisation des organomagnésiens bromés.

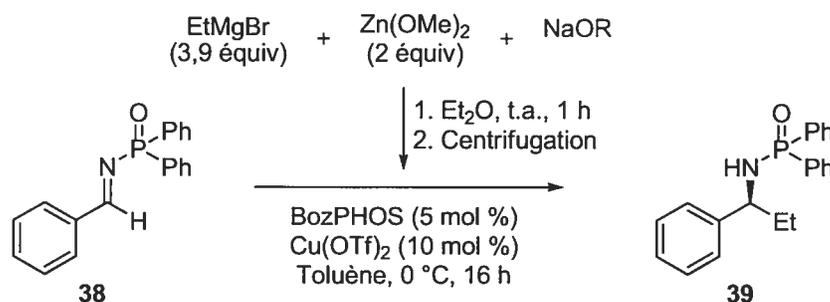
Toujours fondée sur le principe de l'insolubilité des sels, notre stratégie a consisté à ajouter du méthanolate de sodium à la réaction. Ces nouvelles conditions réactionnelles avaient pour but de faire précipiter les ions bromure sous la forme d'un sel de sodium (NaBr) tout en maintenant l'insolubilité du sel de magnésium (Schéma 45) (voir l'Annexe 6 pour une table de solubilité des différents sels dans l'éther diéthylique).³⁸⁵ Même si, formellement, cette réaction produit du NaBr et du $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, l'existence d'un sel de formule moléculaire $(\text{NaBr})_y[\text{Mg}(\text{OMe})_2]_z$ est aussi possible. Quant à savoir à quel moment du mécanisme le méthanolate de sodium intervient, la question demeure encore sans réponse. Effectivement, il n'est pas toujours clair si l'additif réagit avec l'organomagnésien³⁸⁶ ou avec le BrMgOMe . Par contre, si nous nous fions aux travaux de Narula *et al.* qui a fait réagir des organomagnésiens avec le méthanolate de sodium, la première hypothèse serait à privilégier.³⁸⁷

Schéma 45. Rôle du NaOMe en tant qu'additif pour les réactions utilisant les RMgBr



Les travaux d'optimisation de la stœchiométrie de l'alcoolate de sodium ont révélé qu'un léger excès d'additif était la proportion idéale, alors qu'un excès trop important était nuisible (Tableau 31).

Tableau 31. Optimisation de la stœchiométrie de NaOMe et comparaison avec différents carboxylates de sodium



Entr\u00e9e	Additif	NaOR (\u00e9quiv)	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	aucun	0	21	35
2	NaOMe	3,2	70	89
3	NaOMe	3,9	90-98	92-96
4	NaOMe	4,3	99	97
5	NaOMe	6,0	96	96
6	NaOMe	8,0	80	17
7	NaOt-Bu	4,3	43	11
8	NaOAc	4,3	47	16
9	NaOBz	4,3	61	76

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H en utilisant un standard interne. ^b D\u00e9termin\u00e9 par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale.

Dans un premier temps, nous croyons qu'un exc\u00e8s de NaOMe est n\u00e9cessaire pour compenser l'inaccessibilit\u00e9 d'une fraction du r\u00e9actif, compte tenu de l'h\u00e9t\u00e9rog\u00e9n\u00e9it\u00e9 de la r\u00e9action. Dans un deuxi\u00e8me temps, le NaOMe qui n'a pas r\u00e9agi est pi\u00e9g\u00e9 par le m\u00e9thanolate de magn\u00e9sium pour former le magn\u00e9siate **183**, lequel est, de toute \u00e9vidence,

insoluble (Figure 50).³⁸⁸ Finalement, lorsque la totalité du NaOMe ne peut pas être neutralisée de cette façon, il se forme des zincates **184** ou **185**, comme le décrit Richey Jr.,^{389,390} et il en résulte un diorganozincique contaminé.

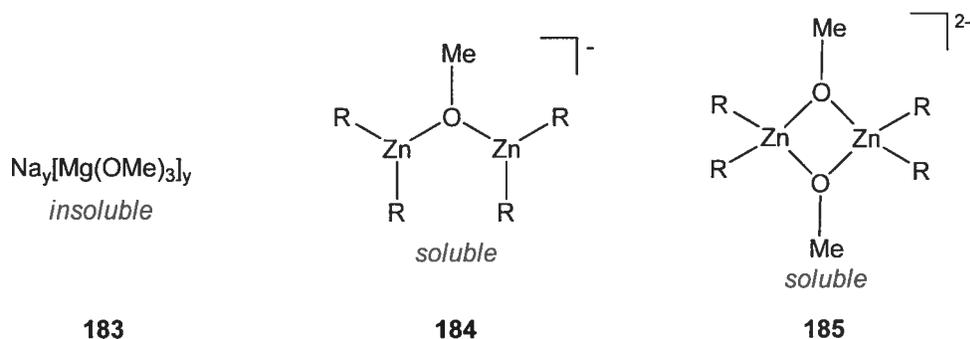


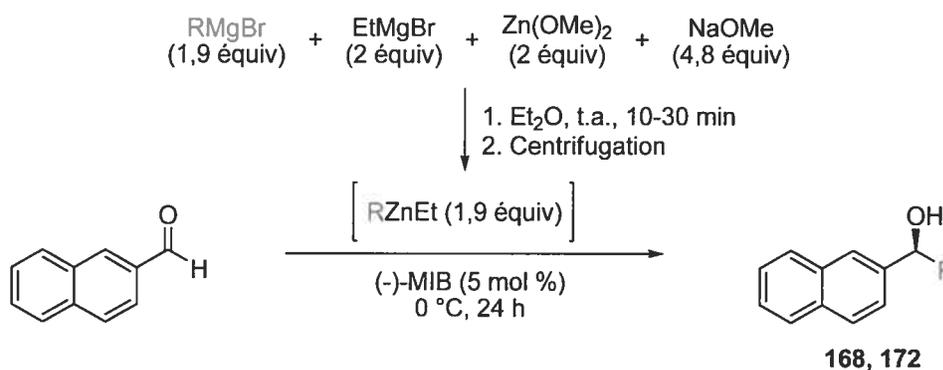
Figure 50. Sous-produits potentiellement formés en présence d'un excès de NaOMe

Disposant d'un nouveau protocole permettant l'utilisation des organomagnésiens bromés, nous avons tenté la synthèse de l'éthyl(phényl)zinc. La réaction choisie pour tester ce réactif a été l'addition énantiosélective sur le 2-naphthaldéhyde catalysé par le (-)-MIB (Tableau 32). Décrite par Walsh *et al.*³⁴³ comme une réaction dont les énantiosélectivités diminuent en présence de sels et de solvants complexants, elle était le modèle parfait pour prouver l'efficacité de notre méthode. De plus, le fait que cette réaction utilise un diorganozincique mixte était l'occasion idéale de montrer que de tels réactifs sont facilement accessibles par notre méthode.

À la lumière des données du Tableau 32, nous pouvons affirmer que le protocole modifié pour les organomagnésiens bromés est tout aussi efficace que le précédent. En effet, les résultats obtenus pour l'addition des groupements éthyle (entrée 4) et phényle (entrée 1) sont comparables à ceux des réactifs commerciaux (éthyle : voir le Tableau 29, entrée 3; phényle : voir le Tableau 32, entrée 2). Il est important de noter que 6 équivalents de méthanolate de sodium ont dû être utilisés afin de neutraliser le bromure de magnésium

formé dans le cas de l'addition de phényle. Pour le moment, nous expliquons cette augmentation par rapport aux conditions optimales (Tableau 31) par une concentration plus grande de bromure de magnésium dans le réactif de Grignard. Cependant, il ne s'agit que de spéculations, et les travaux se poursuivent afin de voir si la réactivité du méthanolate de sodium serait aussi en cause.

Tableau 32. Addition énantiosélective sur un aldéhyde utilisant des dialkylzinciques générés à partir du $Zn(OMe)_2$ et du $RMgBr$



Entrée	R	Rdt (%) ^a	<i>e.e.</i> (%) ^b
1	Ph ^c (168)	90	98
2	Ph ^d (168)	98	98
3	Ph ^e (168)	63	93
4	Et (172)	96	98
5	TBDMSO(CH ₂) ₄ - (186)	70	98

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale. ^c $NaOMe$ (6 équiv). ^d $EtZnPh$ préparé en mélangeant Et_2Zn (0,75 équiv) et Ph_2Zn (0,75 équiv), tous les deux commerciaux. ^e $EtZnPh$ préparé en mélangeant du $EtMgBr$ (1,5 équiv) dans Et_2O , du $PhMgBr$ (1,45 équiv) dans Et_2O , du $ZnCl_2$ (1,5 équiv) et du 1,4-dioxane (14 équiv).³⁴⁵

6.12 Influence et suppression des alcoolates d'organozinciques ($RZnOMe$)

Le fait qu'un léger excès de méthanolate de zinc soit utilisé par rapport au réactif de Grignard implique nécessairement la présence de $RZnOMe$. De nombreux travaux ont

montré que cette espèce, qui est un tétramère à l'état solide,^{332b,391} se présente sous plusieurs formes à l'équilibre en solution (Figure 51)^{368,392} et qu'elle n'interfère généralement pas avec le cycle catalytique.^{55ac} Toutefois, dans de rares cas, il peut arriver que ce sous-produit soit nuisible à la catalyse,^{326c,362} d'où l'intérêt de l'éliminer.

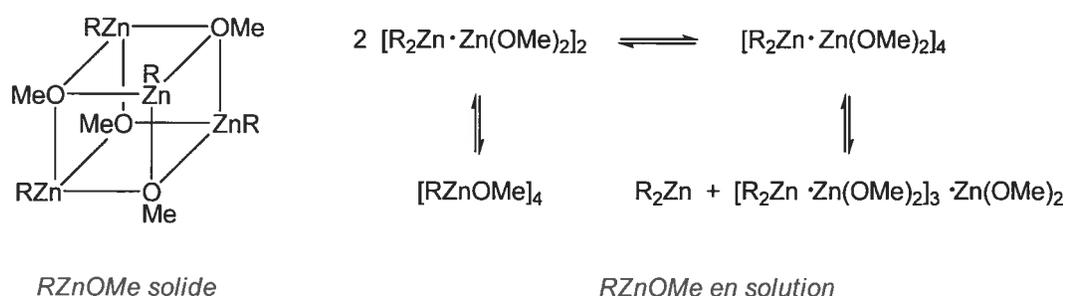
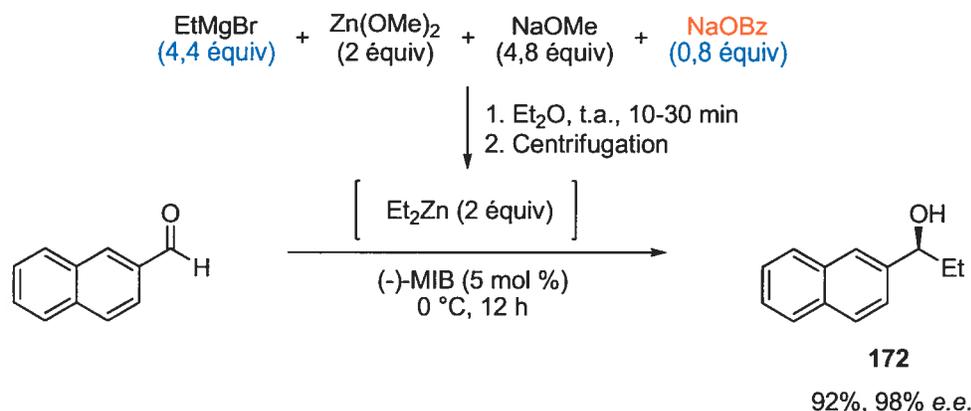
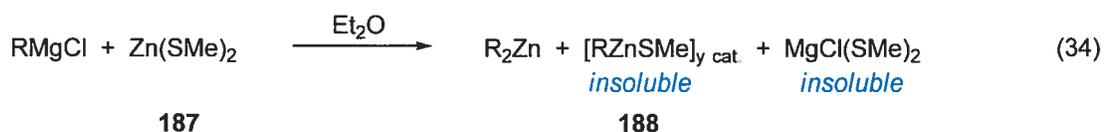


Figure 51. Représentation de la forme tétramérique du RZnOMe

Il est possible d'éviter la présence du RZnOMe tout simplement en utilisant un excès d'organomagnésien. Dans un tel cas cependant, un nouveau problème surgit : c'est alors l'excès de réactif de Grignard, ou plutôt le zincate³⁹³ correspondant, qui contamine le diorganozincique. Nous avons donc pensé à piéger cette nouvelle impureté à l'aide d'un carboxylate de sodium, à l'image de ce qui avait été observé avec l'acétate de zinc.³⁹⁴ Après avoir testé quelques sels,³⁹⁵ le benzoate de sodium est apparu comme le plus efficace (Schéma 46). D'une part, sa faible électrophilie explique la formation du diéthylzinc avant la neutralisation du réactif de Grignard. D'autre part, son insolubilité permet facilement l'utilisation d'un excès.³⁹⁶

Schéma 46. Synthèse d'un diorganozincique exempt de EtZnOMe

Une solution alternative à ce problème qui n'a pas été testée, serait l'utilisation du diméthanethiolate de zinc (**187**) (Équation 34). En effet, Ridley *et. al.*^{392b} ont montré que le méthane-thiolate de méthylzinc (R = Me) (**188**) est insoluble dans le benzène et l'hexane.³⁹⁷ Si la même insolubilité existe aussi dans l'éther, il serait théoriquement possible d'éliminer cette impureté lors de l'étape de centrifugation.



6.13 Centrifugation et filtration : le pour et le contre

Tout au long du présent chapitre, il a été question de centrifuger les sels de magnésium pour mieux les éliminer. Cette étape est vitale et se doit d'être exécutée, sans quoi les sels insolubles entraînent une chute dramatique des excès énantiomériques. Une fois centrifugé, le solide en suspension devient une masse compacte au fond du récipient, comme l'illustre la Figure 52.³⁹⁸ Il ne reste alors qu'à récupérer la solution contenant le diorganozincique à l'aide d'une seringue ou d'une cannule. La concentration de cette solution en réactif diorganozincique peut être calculée approximativement à partir de la quantité de sel de zinc

et du volume de solvant utilisé. Sinon, l'option d'un titrage avec de l'iode³⁹⁹ est toujours possible si une valeur plus précise est requise.

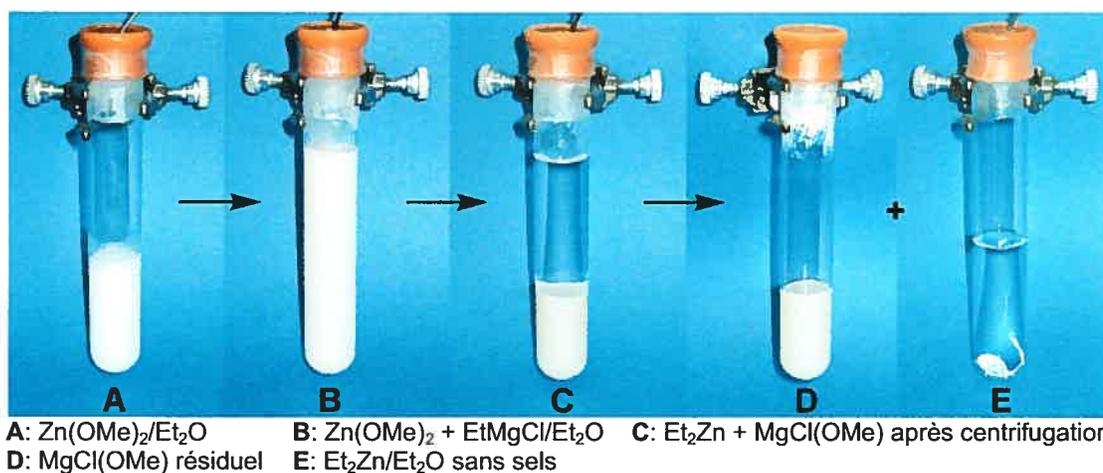


Figure 52. Illustration de la réaction à différentes étapes-clés

Une alternative à la centrifugation est, bien sûr, la filtration sous atmosphère inerte. Un peu plus difficile à mettre en œuvre, cette technique permet de récupérer davantage de solution et, pour cette raison, est adéquate pour traiter de grands volumes de solution. Lorsque la rapidité et le désir de traiter plusieurs échantillons simultanément sont des critères importants, la centrifugation s'impose cependant comme la meilleure option.

6.13.1 Le dicyclopentylzinc : un cas particulier

Dans le cadre de nos travaux, nous avons aussi observé que le dicyclopentylzinc mène exclusivement au produit de réduction des imines et des aldéhydes.⁴⁰⁰ En nous appuyant sur des études menées avec le cyclopentyle de Grignard, nous croyons que le mécanisme correspond fort probablement à celui d'une hétéro-métallo-ène puisque l'hydrogène en position α du zinc est bien orienté pour permettre un état de transition cyclique (Figure 53).⁴⁰¹

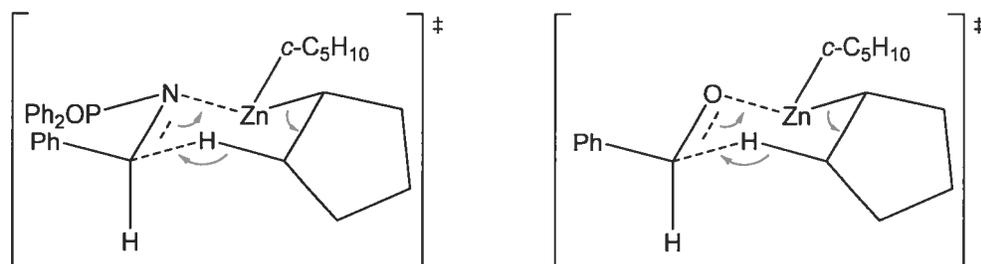
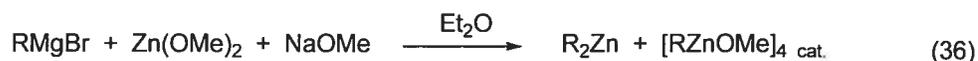


Figure 53. État de transition de la réduction avec le $(c\text{-Pent})_2\text{Zn}$

Cette découverte pourrait ainsi ouvrir la voie à d'éventuels travaux visant la réduction diastéréosélective et énantiosélective avec le cyclopentylzinc. En effet, nous croyons que l'état de transition cyclique de type Zimmerman-Traxler devrait permettre d'obtenir d'excellentes sélectivités avec cette réaction.

6.14 Conclusion

En résumé, nous avons découvert que l'ajout de 1,4-dioxane, autrefois nécessaire pour la précipitation des sels de magnésium, peut être évité si au moins un des contre-ions du métal est un alcoolate ou un carboxylate. Ainsi, en utilisant une combinaison de méthanolate de zinc et de réactif de Grignard, nous avons développé trois protocoles sécuritaires, simples à exécuter, rapides, généraux et, surtout, exempts de sels de magnésium (Équations 35 à 37).



Afin de prouver la pureté des diorganozinciques préparés, nous les avons testés sur plusieurs réactions catalytiques énantiosélectives. Les résultats obtenus se sont avérés comparables à ceux des réactifs commerciaux vendus sans sels.

Même si plusieurs diorganozinciques différents ont été synthétisés par notre méthode, nous nous sommes limités, pour l'instant, à utiliser des réactifs de Grignard commerciaux ou simples à préparer. À l'avenir, il serait intéressant d'étudier la compatibilité de cette réaction des fonctionnalités chimiques. Pour ce faire, nous devons utiliser, et peut-être même adapter, les protocoles de Knochel *et al.*³⁶⁰ pour la synthèse d'organomagnésiens très fonctionnalisés.

En terminant, rappelons que l'intérêt premier de notre protocole est de contribuer à l'étendue des réactions catalytiques énantiosélectives qui utilisent les diorganozinciques,³²¹ du moins d'un point de vue pratique. Or, ces réactifs peuvent aussi servir à d'autres fins. Mentionnons simplement les additions non énantiosélectives sur des électrophiles (ex : imines,⁴⁰² aldéhydes⁴⁰³ et carbonyles α,β -insaturés⁴⁰⁴), les couplages de Negishi,⁴⁰⁵ les oxydations en alcool,⁴⁰⁶ les substitutions allyliques,⁴⁰⁷ l'ouverture d'anhydride ou l'acylation,⁴⁰⁸ la carbozincation d'alcènes ou d'alcynes,⁴⁰⁹ la cyclopropanation ou la formation d'époxydes (avec des carbénoïdes),⁴¹⁰ l'allylzincation d'acénylmétaux,⁴¹¹ et la synthèse de diorganozinciques fonctionnalisés.

CHAPITRE 7

Conclusions et perspectives

7.1 Introduction

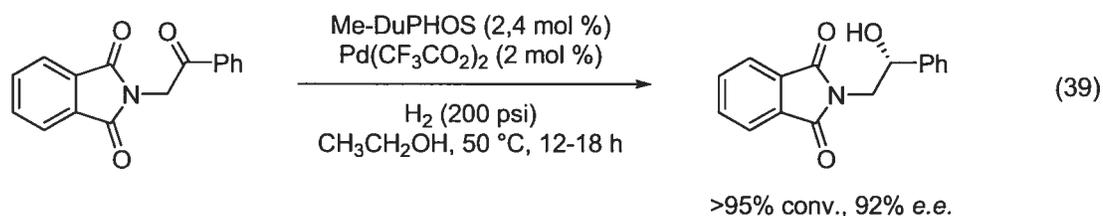
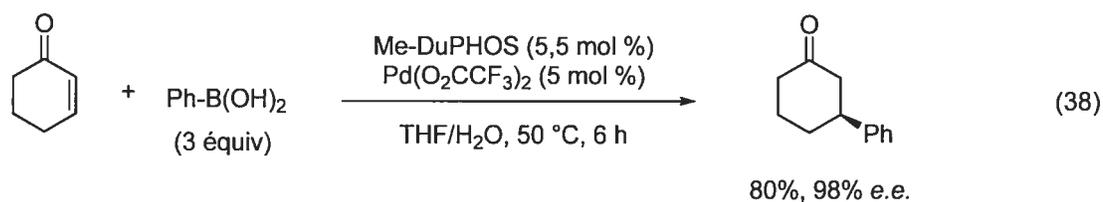
L'objectif de la présente thèse était essentiellement de faire le point sur les plus récentes avancées dans le domaine de la catalyse énantiosélective utilisant le BozPHOS, un ligand diphosphine monoxydé. En quelque sorte, elle s'inscrit dans la continuité des travaux menés par le D^r Boezio, un ancien membre du groupe du Professeur Charette. En effet, elle fournit des éclaircissements supplémentaires sur le mécanisme d'addition sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines et y décrit nos efforts pour surmonter d'importantes limitations liées à cette réaction.

7.2 Preuve d'oxydation du Me-DuPHOS

Tout d'abord, nous avons démontré que le ligand Me-DuPHOS peut s'oxyder partiellement en BozPHOS en présence de certains sels de cuivre (Chapitre 2).⁴¹² Cette découverte a permis d'établir que la diphosphine monoxydée est responsable de la réactivité et des énantiosélectivités lors de l'addition de réactifs dialkylzinciques sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines. À noter que ces travaux ont eu beaucoup d'impact sur la communauté scientifique, car ils ont remis en question un postulat établi selon lequel un ligand diphosphine mis en présence d'un sel de cuivre formait inévitablement et uniquement le complexe correspondant.

Depuis, nous portons une plus grande attention au potentiel d'oxydation du cuivre et des autres métaux de transition lorsqu'ils sont utilisés avec des phosphines, notamment en catalyse. D'ailleurs, nous avons identifié plusieurs réactions catalytiques utilisant des diphosphines où toutes les conditions réactionnelles semblent réunies pour favoriser l'oxydation du ligand. Parmi elles, les équations 38⁴¹³ et 39⁴¹⁴ illustrent deux exemples de

réactions utilisant précisément le Me-DuPHOS. Dans les deux cas, même si nous avons raison de dire qu'il y a bel et bien oxydation de la diphosphine, rien ne permet d'affirmer que la forme monoxydée est obligatoirement le ligand actif. Quoiqu'il en soit, nous croyons que cette situation est suffisamment intrigante pour que nous cherchions à étudier ces réactions.



7.3 Améliorations de la réaction d'addition sur les imines

Par la suite, nous nous sommes efforcés de régler d'importants problèmes inhérents à la réaction d'addition catalytique énantiosélective des dialkylzinciques sur les imines. Notre but était de surclasser toutes les méthodes concurrentes de façon à nous imposer comme la référence dans le domaine.

7.3.1 Synthèse des imines aliphatiques

Dans un premier temps, nous avons élaboré des conditions réactionnelles permettant d'isoler les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines aliphatiques à partir de ces même adduits. Jusque-là considérées à tort comme instables, ces imines font désormais partie de l'arsenal

des chimistes et pourraient même être utilisées à l'avenir comme électrophiles dans diverses réactions. Nos travaux sur le sujet ont d'ailleurs inspiré à plusieurs reprises d'autres groupes de recherche pour mener à bien leurs propres projets.^{210,211}

7.3.2 Réaction en un seul pot

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à adapter notre méthode de synthèse des amines α -chirales à la synthèse en parallèle automatisée (Chapitre 4). Notre but était de répondre un besoin de l'industrie pharmaceutique. C'est ainsi, qu'après un remaniement partiel de notre stratégie, nous avons mis au point des conditions réactionnelles en un seul pot pour préparer des amines libres. Utilisant des aldéhydes comme réactifs de départ, nous avons établi un nouveau protocole qui est plus simple, plus rapide, plus sécuritaire, et, surtout, plus approprié à la création d'une librairie d'amines libres. Toutefois, à notre grand regret, l'étendue de la réaction en un seul pot semble légèrement moins grande que celle de la séquence réactionnelle de trois étapes. De plus, il est clair que notre méthode ne surpasse pas encore celles qui utilisent les auxiliaires chiraux. Cependant, elle possède des caractéristiques uniques qui peuvent, dans certaines circonstances, s'avérer avantageuses.

Dans le cadre de nos recherches, nous avons aussi eu la chance de découvrir le complexe $(\text{BozPHOS})_2 \cdot \text{CuOTf}$. Celui-ci est stable à l'air, facile à manipuler et très efficace comme précatalyseur de la réaction d'addition sur les imines et les nitroalcènes. De plus, il permet d'éviter tous les inconvénients liés à l'étape de la complexation, en l'occurrence les changements de température et l'ajout séquentiel des réactifs à des temps bien précis. Comparé à la stœchiométrie optimale du catalyseur BozPHOS/Cu de 1 pour 1, l'excès de BozPHOS entraîne ici une faible diminution des vitesses de réaction (voir la Figure 31, p. 90).

7.3.3 Autres résultats récents

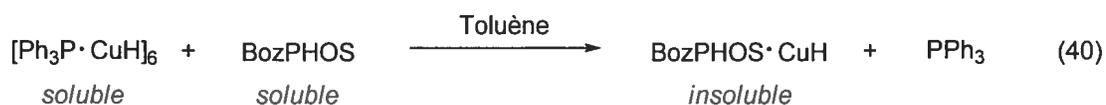
Parmi les limitations de la réaction d'addition catalytique énantiosélective sur des imines qui ont été énumérées à la fin du Chapitre 1, plusieurs demeurent encore non résolues. Cependant, d'autres membres du groupe du Professeur Charette ont récemment apporté des solutions à deux problèmes majeurs : l'utilisation d'hétérocycles azotés tels que **51**⁴¹⁵ et l'addition sur des cétimines.¹⁷¹ Une étude est actuellement en cours pour optimiser le ligand, mais les derniers résultats montrent que d'autres diphosphines monoxydées, structurellement plus simples que le BozPHOS, peuvent être aussi très efficaces.³²⁰

7.4 Étude mécanistique

À ce jour, nous avons réussi à accumuler d'importantes données expérimentales sur l'addition sur les imines, notamment l'effet non linéaire positif du ligand,⁷ l'ordre de la réaction en catalyseur (voir l'Annexe 2), la stabilité du catalyseur dans le temps (voir l'Annexe 3), l'effet de la stœchiométrie BozPHOS/cuivre sur les vitesses de réaction (voir la Figure 31, p. 90), l'isolement du complexe (BozPHOS)₂•CuOTf, etc. Cependant, malgré les nombreuses informations dont nous disposons à ce jour, le mécanisme exact demeure encore inconnu. Pour percer le mystère, il faudrait avant tout approfondir notre connaissance des différents complexes organométalliques en équilibre en solution. Cette tâche ne se fera pas sans difficulté. D'une part, le cuivre d'état d'oxydation +2 et 0 est paramagnétique, ce qui exclut toute analyse RMN. D'autre part, les organocuvriques sont souvent insolubles ou décomposent pour former du cuivre métallique, ce qui rend impossible l'utilisation de plusieurs techniques, dont la spectroscopie infra-rouge.

Même si nous n'en avons pas discuté dans le cadre de la présente thèse, nous avons bien essayé d'isoler le complexe BozPHOS•CuR (R = Me ou Et), que nous croyions être le catalyseur.⁴¹⁶ Cependant, la grande réactivité des alkylcuvriques, qui les rend extrêmement difficiles à manipuler et à purifier, explique pourquoi toutes nos tentatives se sont soldées

par un échec. Une stratégie alternative qui pourrait donner des résultats intéressants serait d'utiliser le réactif de Stryker pour former le complexe BozPHOS•CuH (Équation 40).



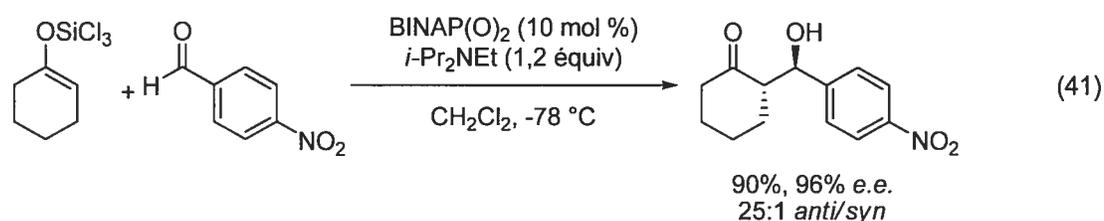
En fait, comme le réactif de Stryker et le BozPHOS sont solubles dans le toluène et que le complexe BozPHOS•CuH, ou son dimère, ne le sont probablement pas, le produit devrait pouvoir s'isoler facilement par filtration. De plus, nul besoin de purification, puisque la triphénylphosphine décomplexée devrait demeurer en solution dans ces conditions. Dans ce cas, la plus grande stabilité des hydrures de cuivre, comparativement aux alkyles cuivreux, devrait rendre la manipulation et la conservation du complexe moins ardue. Par ailleurs, si la stabilité du BozPHOS•CuH est suffisante pour éviter la formation de Cu^{II} et de Cu^0 , nous pourrions alors avoir recours à des outils très utiles, comme la RMN, pour mieux comprendre le mécanisme. Au final, si ce complexe est utilisé pour la réaction d'addition sur les imines en présence de diéthylzinc, nous pourrions nous attendre à ce que le premier cycle catalytique réduise l'imine, ce qui correspondrait à environ 5% de réduction.⁴¹⁷

7.5 Nouvelle application du BozPHOS

Devant les excellents résultats que nous avons obtenus avec le ligand BozPHOS pour l'addition sur les imines, nous nous sommes aussi tournés vers l'étude de nouvelles réactions. Il s'agissait là de l'occasion idéale pour démontrer le potentiel immense des diphosphines monoxydées, et plus particulièrement du ligand dérivé du Me-DuPHOS, en catalyse énantiosélective. Nos travaux nous ont amenés à développer une nouvelle méthode énantiosélective d'addition de dialkylzinciques sur les nitroalcènes (Chapitre 5). Cette application était la seconde à utiliser le BozPHOS avec succès et elle a ouvert la voie à de

nouvelles réactions, telles que les réductions énantiosélectives des nitroalcènes³¹⁸ et des sulfones vinyliques.³¹⁹

Dans tous les cas, les réactions impliquant le BozPHOS utilisent toujours le cuivre comme métal catalytique. Comme projet futur, il serait intéressant de voir si ce ligand peut être utilisé en combinaison avec des métaux autres que le cuivre (le palladium, par exemple) ou s'il peut tout simplement jouer le rôle du catalyseur dans une réaction organo-catalysée. En ce sens, les réactions illustrées aux équations 38 et 39 pourraient être un bon point de départ. L'équation 41 est, quant à elle, un bon exemple de réaction catalysée par des oxydes de phosphines, qu'il serait intéressant d'étudier avec le BozPHOS.



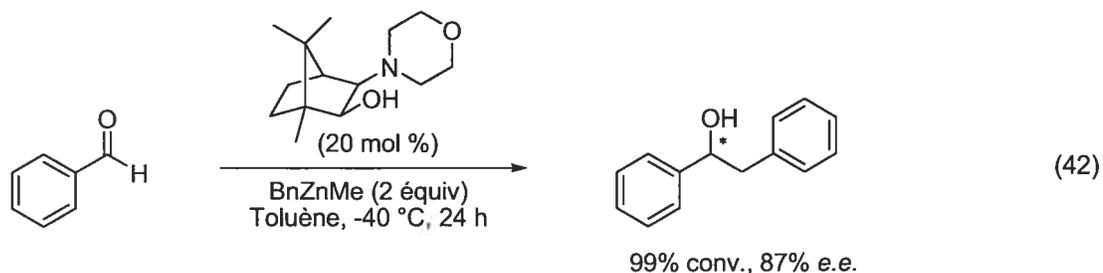
7.6 Synthèse des diorganozinciques

Nous nous sommes ensuite attaqués à la synthèse des réactifs diorganozinciques, un dernier (et non le moindre) défi que nous avons relevé avec brio (Chapitre 6). En effet, la synthèse de ces composés représentait un véritable casse-tête tant pour notre groupe que pour tous les initiés de la catalyse énantiosélective qui utilisent couramment les diorganozinciques. Même si de nombreux protocoles sont connus pour préparer ces réactifs, quiconque veut les utiliser se voit confronté à un dilemme. En l'occurrence, il faut choisir entre des méthodes qui, soit exigent des manipulations très dangereuses (distillation de réactif pyrophorique), soit génèrent des sous-produits réactionnels (sels, résidus de bore, etc.). Si la seconde option est privilégiée, il faut alors s'assurer que ces impuretés ne changent pas la réactivité des systèmes catalytiques énantiosélectifs, ce qui est loin d'être évident. Par exemple, dans

le cas de notre réaction d'addition de dialkylzincique sur les imines, les excès énantiomériques et les rendements chutent de manière importante à la moindre trace de sel de magnésium ou de lithium dans le milieu. Des impuretés de bore dans la réaction, quant à elles, causent principalement une diminution des rendements.

Pour parer à ce handicap, nous avons eu l'idée d'utiliser une combinaison d'un alcoolate (ou d'un caboxylate) de zinc et d'un organomagnésien pour générer le diorganozincique. Ces nouvelles conditions sont particulièrement efficaces dans la mesure où les sels ainsi produits sont insolubles dans l'éther diéthylique et peuvent donc être éliminés par simple filtration ou centrifugation. Nous avons alors mis notre méthode à l'épreuve en synthétisant plusieurs diorganozinciques, que nous avons utilisés dans diverses réactions catalytiques énantiosélectives. Dans tous les cas, les résultats obtenus ont été excellents. L'un des grands avantages de notre méthode est qu'elle utilise des organomagnésiens, lesquels sont faciles à préparer, non pyrophoriques, stables, relativement faciles à manipuler et, de surcroît, souvent commerciaux. Par contre, la grande réactivité de ces réactifs organométalliques empêche, pour le moment, l'utilisation d'une fonctionnalité chimique trop réactive ou, du moins, nécessite de les masquer ou de les protéger. Au final, ces travaux ont non seulement résolu un problème important de la réaction d'addition sur les imines, mais ils ont aussi aidé à l'avancement de bien d'autres projets, ne serait-ce qu'à l'intérieur de nos laboratoires.

Grâce à cette méthode, nous disposons d'un atout sur les autres groupes de recherche et nous nous en sommes servis pour jeter les bases du premier système d'addition catalytique énantiosélectif du groupement benzyle sur des aldéhydes. Même si l'optimisation de la réaction illustrée à l'équation 42 n'est encore qu'à un stade préliminaire, les résultats révèlent sans aucun doute l'immense potentiel de cette réaction.



L'addition d'un groupement benzyle sur des imines est une réaction encore plus intéressante. En effet, plusieurs molécules biologiquement actives possèdent le motif 2-phényléthylamine, à commencer par l'acide aminé L-phénylalanine (Figure 54).

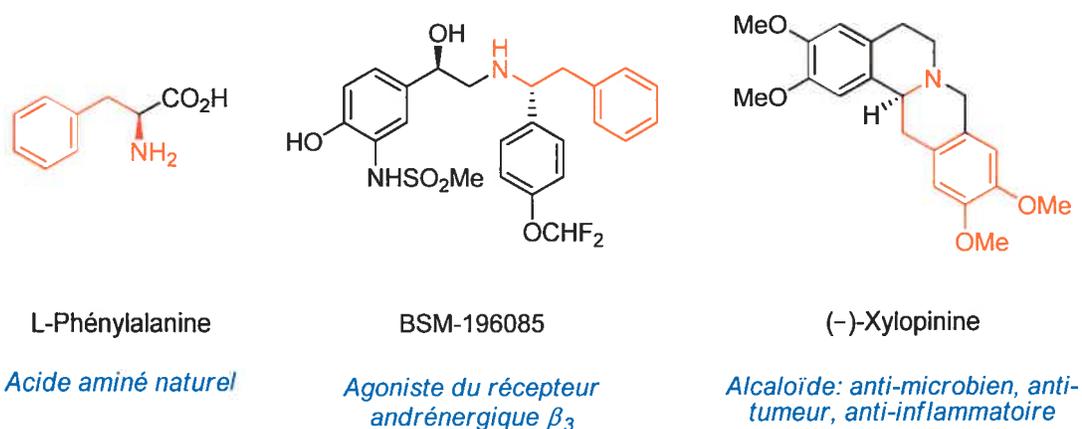
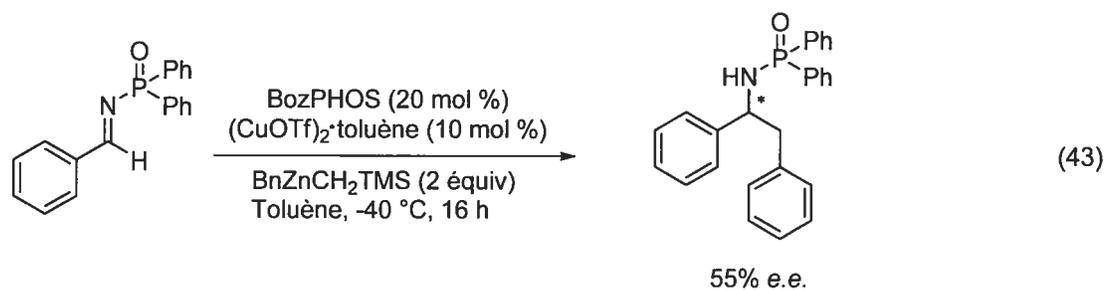


Figure 54. Exemples de molécules biologiquement actives possédant l'unité 2-phényléthylamine dans leur structure

Nos efforts à trouver les premières conditions catalytiques pour cette réaction n'ont cependant pas encore été concluants (Équation 43). La difficulté réside surtout dans l'addition non catalysée du groupement benzyle, qui s'explique par la trop grande réactivité du diorganozincique correspondant. Pour l'instant, les meilleures conditions élaborées nécessitent l'utilisation du diorganozincique mixte.



En définitive, nous avons accompli beaucoup pour améliorer la réaction d'addition sur les imines et pour trouver de nouvelles applications au BozPHOS. Malgré tout, le sujet laisse encore beaucoup de place à la découverte.

Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.⁴¹⁸ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de « qualité réactif ou technique ». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.⁴¹⁹ Les solvants usuels proviennent de VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, HPLC ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de *p*-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vaniline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still⁴²⁰ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H, ¹³C, ¹⁹F et ³¹P ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz (³¹P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (¹⁹F) et 121 MHz (³¹P)) et AV-500 (600 MHz, et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont

calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.⁴²¹ L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, oc = octuplet, no = nonuplet, dc = decuplet, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.^{422,423} Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de

1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute ou basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES, FAB, MAB ou APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre de la présente thèse seront décrits à l'Annexe 8. Certains produits jugés pertinents seront aussi rapportés par la même occasion. Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation sera écrite en anglais pour être conforme avec les articles publiés.

Bibliographie

1. Pasteur, L., *C. R. Acad. Sci.*, **1874**, *78*, 1515–1518. Ses travaux ont été republiés dans : Vallery-Radot, P. *Dissymétrie moléculaire*. Dans *Œuvres de Pasteur*; Masson & Cie, Eds.; Libraires de l'Académie de médecine: Paris, 1922; Tome 1, pp 361–363.
2. Le terme provient du grec *cheir*, qui signifie « main ». Telle une paire de mains, les deux énantiomères d'une molécule chirale sont l'image miroir l'un de l'autre sans être superposables.
3. Pour une revue du concept de la chiralité, voir : Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994.
4. Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; Wiley-Interscience: New York, 1987.
5. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; De Vos, D. E., Vankelecom, I. F. J., Jacobs, P. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000.
6. Pour une revue sur la synthèse des amines α -chirales, voir : (a) Volkmann, R. A. Nucleophilic Addition to Imines and Imine Derivatives. Dans *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds*; Schreiber, S. L., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, Part 1, pp 355–396. (b) Kleinman, E. F; Volkmann, R. A. Reactions of Allyl and Propargyl/Allenic Organometallics with Imines and Iminium Ions. Dans *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, Part 2, pp 975–1006. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293. (d) Johansson, A.

- Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 393–407. (e) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 999–1004. (f) Risch, N.; Arend, M. Stereoselective Synthesis. Dans *Houben Weyl Methods of Organic Chemistry*; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. 3, pp 1883–1930. (g) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946. (h) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. (i) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. (j) Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157–3172. (k) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003–8030. (l) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329. (m) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995. (n) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651–673. (o) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569. (p) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315–1392. (q) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J.-C. *Chem. Commun.* **1996**, 999–1004. (r) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13–18. (s) Ferraris, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9581–9597.
7. Boezio, A. A. *Addition stéréosélective sur des imines : du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique*. Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, août 2003.
8. *The Alkaloids, Chemistry and Biology*; Cordell, G. A., Ed. actuel; Academic: San Diego, CA, 63 Vols. à ce jour.
9. (a) Fleming, A. *Br. J. Exp. Path.* **1929**, *10*, 226–236. (b) Chain, E. B.; Florey, H. W. Gardner, A. D.; Heatley, N. G.; Jennings, M. A.; Orr-Ewing, J.; Sanders, A. G. *Lancet* **1940**, 226–228. (c) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique

Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).

10. Pour une revue sur les antibiotiques β -lactams, voir : (a) *The Chemistry of β -Lactams*; Page, M. I, Ed.; Blackie Academic & Professional: New York, 1992. (b) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G. I., Ed.; VCH: New York, 1993. (c) *Chemistry and Biology of β -Lactams Antibiotics*; Morin, R. B., Gorman, M., Eds.; Academic: New York; 1982; Vols 1–3.
11. (a) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Siegel, M. M.; Chang, C. C.; Morton, G. O.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464–3466. (b) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; McGahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468. (c) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; Ellestad, G. A.; McGahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985–997. (d) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).
12. La biotine, aussi appelée vitamine H ou B₇, est présente dans le corps humain et elle joue un rôle crucial dans la biosynthèse des acides gras, la gluconéogenèse, le cycle de Krebs (processus par lequel l'énergie cellulaire est produite à partir des glucides, des lipides et des protides) et la métabolisation des gras et de certains acides aminés tels que la L-leucine, la L-isoleucine ou la L-valine. Pour plus de détails, voir : (a) Zempleni, J.; Mock, D. M. *J. Nutr. Biochem.* **1999**, *10*, 128–138. (b) Pacheco-Alvarez, D.; Solorzano-Vargas, R. S.; Del Rio, A. L. *Arch. Med. Res.* **2002**, *33*, 439–447. (c) Choi, C.; Tian, S.-K.; Deng, L. *Synthesis* **2001**, 1737–1741. (d) Rogers, E.; Araki, H.; Batory, L. A.; McInnis, C. E.; Njardarson, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2768–2769. (e) De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755–1792.

- (f) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).
13. La cortistatine A, qui a été isolée de l'éponge marine *Corticium simplex*, offre un fort potentiel anti-tumoral. Elle agit comme inhibiteur de l'angiogénèse et affiche une sélectivité exceptionnelle pour les cellules endothéliales humaines de la veine ombélicale. Pour plus de détails, voir : Aoki, S.; Watanabe, Y.; Sanagawa, M.; Setiawan, A.; Kotoku, N.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3148–3149.
14. La strychnine a été isolée pour la première fois en 1818 à partir des fèves du *Strychnos ignatii*, un arbre qui se trouve dans les archipels du sud-est asiatique ou sur la côte de Coromandel en Inde. Parce que cette molécule est reconnue pour provoquer des convulsions musculaires et, ultimement, la mort par asphyxie, elle a longtemps été utilisée comme pesticide (le DL_{50} est de 16 mg/kg en administration orale chez le rat). Pour plus de détails, voir : (a) Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323–324. (b) Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142–177. (c) Briggs, L. H.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908. (d) Robinson, R. *Experientia* **1946**, *2*, 28–29. (e) Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247. (f) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).
15. La vitamine B₁₂, aussi appelée cobalamine, est principalement présente dans les produits d'origine animale. Elle se retrouve aussi dans les produits céréaliers étant donné qu'ils sont enrichis artificiellement. Cette vitamine est essentielle à la croissance, à la division cellulaire, au bon fonctionnement de toutes les cellules du corps et à l'équilibre du système nerveux. Elle intervient plus précisément à trois niveaux : **1)** dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, des protéines, de la myéline

(substance qui forme une gaine autour de certaines fibres nerveuses), **2**) dans la formation des globules rouges et **3**) dans le métabolisme des glucides et des lipides. Pour plus de détails, voir : (a) *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006. (b) Voet, D.; Voet, J. D. *Biochemistry*, 3rd ed.; Wiley: New York, 2004. (c) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).

16. L'indolizomycine, une molécule qui possède des propriétés antibiotiques intéressantes, provient d'un clone streptomycetes nommé SK2-52 issu de la fusion des protoplastes de *Streptomyces tenjimariensis* NM16 et de *Streptomyces griseus* NP1-1. Pour plus de détails, voir : (a) Gomi, S.; Ikeda, D.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Yamashita, F.; Hotta, K.; Kondo, S.; Okami, Y.; Umezawa, H.; Itaka, Y. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1491–1494. (b) Yamashita, F.; Hotta, K.; Kurasawa, S.; Okami, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 58–63.
17. La nicotine est un alcaloïde qui se retrouve principalement dans les plants de tabac. En faible dose chez l'être humain, elle augmente l'activité des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, ce qui a pour effet d'augmenter la sécrétion d'adrénaline. S'ensuit une augmentation du rythme cardiaque et respiratoire et une hausse de la pression sanguine. Des études récentes semblent démontrer que la prise de nicotine chez les fumeurs entraîne une diminution de 50% des risques à développer les maladies de Parkinson et de l'Alzheimer. Pour plus de détails, voir : (a) Fratiglioni, L.; Wang, H. X. *Behav. Brain Res.* **2000**, *113*, 117–120. (b) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).

18. La rapaglinide agit en provoquant la fermeture des canaux potassiques dans les cellules β . S'ensuit alors l'ouverture des canaux calciques et un influx de calcium dans les cellules, ce qui entraîne finalement la sécrétion de l'insuline.
19. La tamsulisine agit comme antagoniste sélectif de l'adrénocepteur α_1 .
20. La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, une enzyme impliquée dans la dégénérescence progressive des cellules nerveuses. Pour plus de détails, voir : Anand, R.; Gharabawi, G.; Enz, A. *J. Drug Dev. Clin. Pract.* **1996**, *8*, 109–116.
21. (a) *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 14th ed.; O'Neil, M. J., Heckelman, P. E., Koch, C. B., Roman, K. J., Eds.; Merck & Co: Whitehouse Station, NJ, 2006. (b) Page d'accueil du Merck Index en ligne: <https://themerckindex.cambridgesoft.com/> (accédée en ligne le 30 avril 2007). (c) Page d'accueil de l'encyclopédie électronique Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_page (accédée en ligne le 30 avril 2007).
22. Pour une revue traitant de l'utilisation des oxazolidinones chirales (auxiliaires d'Evans) en synthèse asymétrique, voir : (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–876. (b) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23–32. (c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3–12.
23. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.*; **1990**, *68*, 83–91; *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 1993; Collect. Vol. VIII, pp 339–343.
24. Utilisation des phosphoramidites en catalyse asymétrique, voir : (a) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353. (b) Hua, Z.; Vassar, V. C.; Choi, H.; Ojima, I.

- Proc. Natl Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5411–5416. (c) Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Dalton Trans.* **2003**, 2017–2023. (d) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.
25. (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620–2623. (b) de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374–2376.
26. Le terme latin utilisé pour identifier cette famille d'alcaloïde est *cinchona*.
27. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
28. Pour une revue traitant de l'utilisation des dérivés quinquinas en synthèse énantiosélective, voir : Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961–998.
29. Est désigné comme « catalytique » une quantité inférieure ou égale à 15% molaire. Entre 15% et 100% molaire, le terme employé sera plutôt « sous-stœchiométrique ».
30. Additions énantiosélectives de réactifs organométalliques sur des imines utilisant un additif chiral sous-stœchiométrique : (a) Taniyama, D.; Kanai, M.; Iida, A.; Tomioka, K. *Heterocycles* **1997**, *46*, 165–168. (b) Hasegawa, M.; Taniyama, D.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10153–10158. (c) Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2077–2082. (d) Wang, S.; Seto, C. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3979–3982. (e) Kizirian, J.-C.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8893–8895. (f) Taniyama, D.; Hasegawa, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 221–223. (g) Merchán, F. L.; Merino, P.;

- Rojo, I.; Tejero, T.; Dondoni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 667–670. (h) Gittins (née Jones), C. A.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3789–3799. (i) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429–4438. (j) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3095–3098. (k) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1603–1606. (l) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Kanai, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2527–2533. (m) Cabello, N.; Kizirian, J.-C.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835–4842. (n) Gille, S.; Cabello, N.; Kizirian, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1045–1047. (o) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Hattori, M.; Ozeki, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8941–8944. (p) Kizirian, J.-C.; Cabello, N.; Pinchard, L.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8939–8946. (q) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797–8798.
31. Résolution cinétique dynamique (enzymatique) : Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. *Curr Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226–232.
32. Addition de dérivés organolithiens sur des imines : (a) Gille, S.; Cabello, N.; Kizirian, J.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1045–1047. (b) Cabello, N.; Kizirian, J.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835–4842.
33. Addition de dérivés acides boroniques ou boroxines : (a) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584–13585. (b) Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128–8129. (c) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*,

- 2789–2791. (d) Duan, H.-F.; Jia, Y.-X.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567–2569. (e) Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092–1093. (f) Otomaru, Y.; Tokunaga, N.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307–310.
34. Addition de dérivés organostannanes : (a) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976–977. (b) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589–2595.
35. Addition de dérivés organotitanes : (a) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125–6128. (b) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364–1367.
36. Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3941–3944.
37. Pour une revue traitant des amines propargyliques, voir : Aschwanden, P.; Carreira, E. M. Addition of Terminal Acetylides to C=O and C=N Electrophiles. Dans *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science*; Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 101–138.
38. Revue sur l'addition d'un groupe alcyne sur les imines : (a) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105. (b) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Synlett*, **2004**, 1472–1483.
39. Addition d'un groupe alcyne catalysé avec le cuivre : (a) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639. (b) Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997–4999. (c) Rosa, J. N.; Santos, A. G.; Afonso, C. A. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 161–165. (d) Orlandi, S.; Colombo, F.; Benaglia, M. *Synthesis* **2005**,

- 1689–1692. (e) Benaglia, M.; Negri, D.; Dell’Anna, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8705–8708. (f) Colombo, F.; Benaglia, M.; Orlandi, S.; Usuelli, F.; Celentano, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2064–2070. (g) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766. (h) Gommermann, N.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11418–11426. (i) Gommerman, N.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2799–2801. (j) Gommermann, N.; Gehrig, A.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2796–2798. (k) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380–4392. (l) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143–146. (m) Bisai, A.; Singh, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405–2408. (n) Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437–2440. (o) Ji, J.-X.; Wu, J.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl Acad. Sci., USA* **2005**, *102*, 11196–11200. (p) Weissberg, A., Halak, B., and Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4556–4559. (q) Koradin, C.; Gommermann, N.; Polborn, K.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2797–2811. (r) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535–2538.
40. Addition d’un groupe alcyne catalysé avec le zirconium : Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3273–3275.
41. Pour une revue sur l’allylation catalytique énantiosélective d’imines, voir : Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815–2829.
42. Addition d’un groupe allyle catalysé avec le palladium : (a) Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242–4243. (b) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 131–134. (c) Fernandes, R. A.; Stimac, A.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14133–14139. (d) Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614–2615. (e) Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 735–738.

- (f) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10002–10003. (g) Shimizu, M.; Kimura, M.; Watanabe, T.; Tamaru, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 637–640. (h) Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3562–3564.
43. Addition d'un groupe allyle catalysé avec le cuivre : (a) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury, W. J., III; Ryzhkov, L.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67–77. (b) Fang, X.; Johannsen, M.; Yao, S.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4844–4849. (c) Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687–7691. (d) Ferraris, D.; Dudding, T.; Young, B.; Drury, W. J., III; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168–2169. (e) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10–19.
44. Addition d'un groupe allyle catalysé avec le zinc : Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927–3930.
45. Addition d'un groupe allyle catalysé avec l'indium : (a) Cook, G. R.; Kargbo, R.; Maity, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767–2770. (b) Kian, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315–1317.
46. Addition d'un groupe allyle catalysé avec le zirconium : Gastner, T.; Ishitani, H.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1896–1898.
47. Pour une revue traitant de l'hydrosilylation énantiosélective, voir : Riant, O.; Mostefaï, N.; Courmarcel, J. *Synthesis* **2004**, 2943–2958. Pour des exemples importants de réduction catalytique énantiosélective d'imines avec des nucléophiles de type hydrure (excluant l'hydrogénation), voir : (a) Nolin, K. A.; Ahn, R. W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12462–12463. (b) Lipshultz, B. H.;

- Shimizu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228–2230. (c) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86. (d) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103–1107. (e) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713–715. (f) Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253–2256. (g) Miyazaki, D.; Nomura, K.; Yamashita, T.; Iwakura, I.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3555–3558. (h) Malkov, A. V.; Stončius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 264–284 (i) Wang, Z.; Ye, X.; Wei, S.; Wu, P.; Zhang, A.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 999–1001.
48. Exemple d'hydrogénation des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines : (a) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236. (b) Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729–3734. (c) Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 68–70. (d) Martin, J.; Campbell, L. A. World Patent WO0112574, 2001.
49. (a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055–12056. (b) Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723–9727. (c) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 8–9.
50. (a) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984–985. (b) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409–10410. (c) Akullian, L. C.; Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 417–425. (d) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244–4247.

51. Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940–5941.
52. Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692–3694.
53. Transfert de phényle *versus* éthyle : Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002–3005.
54. Pour des exemples d'addition énantiosélective de Et₂Zn sur des aldéhydes catalysés par des alcools aminés, voir : (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072. (b) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140–4142. (c) Smaardijk, A. A.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135–137. (d) Evans, D. A. *Science* **1988**, *240*, 420–426. (e) Corey, E. J.; Yuen, P.-W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784–786. (f) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69. (g) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1994. (h) Steinhagen, H.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339–2342.
55. Pour des études mécanistiques de l'addition énantiosélective de Et₂Zn sur des aldéhydes catalysés par des alcools aminés, voir : (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842. (c) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800–9809. (d) Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605–3614. (e) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335. (f) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133. (g) Vidal-Ferran,

- A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773–8776.
- (h) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998–9006. (i) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77–82. (j) Vázquez, J.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303–7309. (k) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1785–1792. (l) Davis, T. J.; Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 699–702.
56. Brandt, P.; Hedberg, C.; Lawonn, K.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1692–1699.
57. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 979–981.
58. (a) Voir la référence 95a. (b) Polet, D.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1529–1532.
59. Li, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3819–3821.
60. Wang, C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229–6237.
61. Shi, M.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *245*, 971–973.
62. Shi, M.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3407–3414.
63. Kim, B.-S.; Kang, S.-W.; Kim, K. H.; Ko, D.-H.; Chung, Y.; Ha, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1501–1502.

64. Wang, M.-C.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Zhang, J.-S.; Shi, Y.-Y.; Wang, D.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2531–2534.
65. Wang, M.-C.; Xu, C.-L.; Zou, Y.-X.; Liu, H.-M.; Wang, D.-K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5413–5416.
66. Basra, S.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2659–2662.
67. (a) Zhang, H.-L.; Liu, H.; Cui, X.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Synlett* **2005**, 615–618. (b) Liu, H.; Zhang, H.-L.; Wang, S.-J.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2901–2907.
68. Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, *385*, 613–615.
69. Pour des revues sur l'activation asymétrique, voir : (a) Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Angelaud, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532–3556. (b) Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Matsukawa, S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 391–401. (c) Mikami, K.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369–3400. (d) Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297–3344. (e) Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Parr, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345–3368. (f) Ding, K.; Du, H.; Yuan, Y.; Long, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872–2884.
70. Pour des exemples d'activation asymétrique appliqués à l'addition énantiosélective du Et_2Zn sur des aldéhydes, voir : (a) Ding, K.; Ishii, A.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 497–501. (b) Mikami, K.; Angelaud, R.; Ding, K.; Ishii, A.; Tanaka, A.; Sawada, N.; Kudo, K.; Senda, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 730–737.

- (c) Du, H.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091–1093. (d) Costa, A. M.; Jimeno, C.; Gavenonis, J.; Carroll, P. J.; Wash, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6929–6941.
71. Exemples de réactions utilisant des *N*-(triméthylsilyl)imines : (a) Watanabe, K.; Ito, K.; Itsuno, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1531–1534. (b) Itsuno, S.; Watanabe, K.; Ito, K.; El-Shehawy, A. A.; Sarhan, A. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 109–110. (c) Gosselin, F.; O’Shea, P. D.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen, C.-y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355–358.
72. (a) Weinreb, S. M. Orr, R. K. *Synthesis*, **2005**, 1205–1227. (b) Ramage, R.; Hopton, D.; Parrott, M. J.; Kenner, G. W.; Moore, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1357–1370.
73. Nous avons observé que de fortes conditions réductrices, telles que l’utilisation de AlH_3 , étaient aussi en mesure de déprotéger les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)amines.
74. (a) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374. (b) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
75. Les calculs ont été effectués par le D^r Claude Y. Legault, à l’époque étudiant au doctorat dans le groupe du Professeur André Charette. Les énergies et les structures ont été optimisées au niveau de la théorie B3LYP/6-31G(d), dont les résultats sont publiés dans : Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Côté, A.; Moreau, E.; Pytkowicz, J.; Desrosiers, J.-N.; Legault, C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1259–1267.
76. Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097–1098.

77. (a) Suzuki, T.; Shibata, T.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2757–2760. (b) Suzuki, T.; Hirokawa, Y.; Ohtake, K.; Shibata, T.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4033–4040. (c) Hayase, T.; Inoue, Y.; Shibata, T.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2509–2510. (d) Sato, I.; Hosoi, K.; Kodaka, R.; Soai, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3115–3118. (e) Sato, I.; Kodaka, R.; Shibata, T.; Hirokawa, Y.; Shirai, N.; Ohtake, K.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2271–2275. (f) Suzuki, T.; Narisada, N.; Shibata, T.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2519–2522. (g) Soai, K.; Sato, I. *C. R. Chim.* **2003**, *6*, 1097–1104. (h) Sato, I.; Kodaka, R.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2912–2914.
78. (a) Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7175–7177. (b) Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6041–6044.
79. (a) Zhang, X.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369–6372. (b) Zhang, H.-L.; Zhang, X.-M.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1399–1402. (c) Zhang, X.; Lin, W.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1535–1537. (d) Zhang, X.-M.; Zhang, H.-L.; Lin, W.-Q.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Yu, K.-B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322–4329. (e) Zhang, H.-L.; Jiang, F.; Zhang, X.-M.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1481–1492.
80. (a) Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *Synlett* **1996**, 727–728. (b) Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364–7375. (c)

- Guijarro, D.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2530–2535. (d)
Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1615–1618.
81. (a) Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 777–780. (b) Jimeno, C.; Reddy, K. S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157–3159.
82. Autres contributions : Ma, X.; Wang, C.; Xu, X.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Tang, C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 51–53.
83. Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692–1693.
84. L'addition du Et₂Zn (2 équivalents) catalysée avec du Cu(OTf)₂ (4,5 mol %) et du Me-DuPHOS (5 mol %) à température ambiante a aussi été testée sur les *N*-benzènesulfonylimines (65% conv., 31-33% *e.e.*), les *N*-benzènesulfonylimines (0% conv.) et les *N*-benzoylimines (92% conv., 4% *e.e.*), toutes dérivées du benzaldéhyde.
85. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Blaser, H. U., Schmidt, E., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
86. Haaland, A.; Green, J. C.; McGrady, G. S.; Downs, A. J.; Gullo, E.; Lyall, M. J.; Timberlake, J.; Tutukin, A. V.; Volden, H. V.; Østby, K.-A. *Dalton Trans.* **2003**, 4356–4366.
87. Pour consulter des tables de valeurs calculées pour la constante σ_1 de l'équation de Hammett, voir : (a) Taft, R. W., Jr.; Lewis, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2436–2443. (b) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.

88. (a) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260–14261. (b) Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2003**, *83*, 5–17.
89. Pour une revue sur les diphosphines monoxydées, voir : Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1629–1662.
90. Côté, A.; Desrosiers, J.-N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 1–4.
91. Pour des méthodes de monoxydation sélective des bisphosphines, voir : (a) Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831–5832. (b) Mäding, P.; Scheller, D. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1988**, *567*, 179–191. (c) Reed, R. W.; Santarsiero, B.; Cavell, R. G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4292–4300. (d) Abatjoglou, A. G.; Kapicak, L. A. Eur. Pat. Appl. EP 72560, 1983; U.S. Patent 4429161, 1984.
92. Contrairement à ce qui a été présenté dans la thèse du D^r Boezio citée en référence 7 (voir à l'intérieur page 154, Figure 35), des résultats récents montrent que les excès énantiomériques ne changent pas au cours de la réaction et invalident donc les fondements sur lesquels s'appuyait l'hypothèse d'une évolution dans la structure du catalyseur. Une impureté non identifiée, pour laquelle un temps de rétention près de l'énantiomère minoritaire doit être analysé, n'avait, à l'époque, pas été prise en compte dans le calcul des excès énantiomériques.
93. Pour plus d'information sur l'effet du contre-ion sur la réaction, voir les travaux postdoctoraux du D^r Julien Pytkowicz (non publiés).

94. Prix du catalogue Aldrich 2005–2006.
95. Revue sur les additions conjuguées énantiosélectives : Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279–1300.
96. Revue sur les additions conjuguées énantiosélectives catalysées au cuivre : (a) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236. (b) Alexakis, A. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 37–42. (c) Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537–555. (d) Alexakis, A. The Conjugate Addition Reaction. Dans *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, 2nd ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 1, pp 553–562.
97. Revue sur les composés organométalliques cuivrés : (a) *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (b) Alexakis, A. Asymmetric Conjugate Addition. In *Organocopper Reagents: A Practical Approach*; Taylor, R. J. K.; Oxford University Press: Oxford, 1994, pp 159–183.
98. Mécanisme des additions conjuguées énantiosélectives catalysées au cuivre : (a) Gallo, E.; Ragaini, F.; Bilello, L.; Cenini, S.; Gennari, C.; Piarulli, U. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2169–2176. (b) Pfretzschner, T.; Kleemann, L.; Janza, B.; Harms, K.; Schrader, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6048–6057.
99. Le terme anglais pour identifier des réactions de médiamutation est *comproportionation*. Il s'agit de la réaction inverse à la dismutation, soit : $\text{Cu}^0 + \text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow 2 \text{Cu}^{\text{I}}$.
100. Lappert, M. F.; Pearce, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 24–25.

101. Malatesta, L.; Angoletta, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1186–1188.
102. (a) Berners-Price, S. J.; Johnson, R. K.; Mirabelli, C. K.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3383–3387. (b) Anderson, W. A.; Carty, A. J.; Palenik, G. J.; Schreiber, G. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 761–766. (c) Jardine, F. H.; Rule, L.; Vohra, A. G. *J. Chem. Soc. A*: **1970**, 238–240.
103. Vinal, R. S.; Reynolds, L. T. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1062–1063.
104. (a) McGhee, W. D.; Foo, T.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8543–8545. (b) Dobbs, D. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1994**, *13*, 4594–4605.
105. (a) Andrews, M. A.; Gould, G. L.; Voss, E. J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5740–5742. (b) Shan, H.; James, A.; Sharp, P. R. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5727–5732. (c) Flint, B.; Li, J.-J.; Sharp, P. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 997–1000. (d) Ioele, M.; Ortaggi, G.; Scarsella, M.; Sleiter, G. *Polyhedron*, **1991**, *10*, 2475–2476.
106. Exemple d'article où l'oxydation est présente, mais non discutée : Paneghetti, C.; Gavagnin, R.; Pinna, F.; Strukul, G. *Organometallics* **1999**, *18*, 5057–5065.
107. (a) Larpent, C.; Dabard, R.; Patin, H. *New. J. Chem.* **1988**, *12*, 907–913. (b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*: **1966**, 1711–1732.
108. (a) Mason, M. R.; Verkade, J. G. *Organometallics* **1990**, *9*, 864–865. (b) Mason, M. R.; Verkade, J. G. *Organometallics* **1992**, *11*, 2212–2220. (c) Grushin, V. V.; Alper,

- H. *Organometallics* **1993**, *12*, 1890–1901. (d) Grushin, V. V.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4305–4315. (e) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196. (f) Grushin, V. V.; Bensimon, C.; Alper, H. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4804–4806. (g) Monteil, F.; Kalck, P. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 45–51. (h) Amatore, C.; Blart, E.; Genêt, J. P.; Jutand, A.; Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829–6839. (i) Papadogianakis, G.; Peters, J. A.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1105–1106. (j) Amatore, C.; Jutand, A.; Medeiros, M. J. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 1143–1148. (k) McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *Organometallics* **1998**, *17*, 5937–5940. (l) Csákai, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *286*, 93–97. (m) Janin, F.; Kuntz, E. G.; Tommasino, J. B.; Vittori, O. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *188*, 71–78. (n) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Spengler, J.; Chevrin, C.; Estrine, B.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 274–283. (o) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2513–2516. (p) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605–5614.
109. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013.
110. Amatore, C.; Jutand, A.; Lemaître, F.; Ricard, J. L.; Kozuch, S.; Shaik, S. J. *Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3728–3734.
111. Revue sur l'oxydation par des sels de cuivre en milieu aérobie : Kitajima, N.; Moro-oka, Y. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737–757.
112. Exemples d'oxydation catalysée par le cuivre dans les systèmes biologiques : (a) Brown, J. M.; Powers, L.; Kincaid, B.; Larrabee, J. A.; Spiro, T. G. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1980**, *102*, 4210–4216. (b) Kau, L.-S.; Spira-Solomon, D. J.; Penner-Hahn, J. E.; Hodgson, K. O.; Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6433–6442. (c) *Copper Proteins*; Spiro, T. G., Ed.; Wiley: New York, 1981. (d) Hughes, M. N. *The Inorganic Chemistry of Biological Processes*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1981. (e) Wang, F.; Sayre, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 248–255.
113. (a) Anderson, W. A.; Carty, A. J.; Palenik, G. J.; Schreiber G. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 761–766. (b) Daniele, S.; Basato, M.; Corain, B.; Favero, G.; Bontempelli, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 1425–1428. (c) Cotton, F. A.; Goodgame, D. M. L. *J. Chem. Soc.* **1960**, 5267–5269. (d) Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *J. Chem. Soc. D*: **1971**, 780–780. (e) McAuliffe, C. A. *Transition Metal Complexes of Phosphorus, Arsenic and Antimony Ligands*; Macmillan: London, 1973; Chapter 15, pp 167–173.
114. Table de basicité des phosphines : Rahman, M.; Liu, H.-Y; Eriks, K.; Prock, A.; Giering, W. P. *Organometallics*, **1989**, *8*, 1–7.
115. Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818–1826.
116. Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
117. Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
118. Étude sur les alcoolates de phosphonium : Denney, D. B.; Relles, H. M.; Tsolis, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4487–4488.
119. Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 3241–3249.

120. Principe de Le Chatelier : « Toute modification d'un facteur d'un équilibre chimique réversible provoque, si elle se produit seule, un déplacement de l'équilibre dans un sens qui tend à s'opposer à la variation du facteur considéré ».
121. (a) Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950–3961. (b) Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831–5832.
122. L'oxydation du DPPE(O) est considérablement plus lente que celle du DPPE, ce qui explique la grande sélectivité de la réaction. En effet, dans les milieux de faible polarité, le complexe $\{[\text{DPPE(O)}]_2\text{PdX}_2\}$ est principalement *trans*, donc plus lent à substituer un ligand bromure par hydroxyle que le complexe *cis*- $[(\text{DPPE})_2\text{PdX}_2]$.
123. Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th ed.; HarperCollins College Publishers: New York, 1993.
124. L'espèce Cu^{III} existe, mais elle est très rare. Il s'agit d'un puissant oxydant.
125. Le terme anglais pour identifier des réactions de dismutation est *disproportionation*. Il s'agit de la réaction inverse à la médiamutation, soit : $2 \text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{0}} + \text{Cu}^{\text{II}}$.
126. (a) Moen, A.; Nicholson, D. G. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 3529–3535. (b) Crivelli, I. G.; Andrade, C.; Francois, M. A.; Boys, D.; Haberland, A.; Segura, R.; Leiva, A. M.; Loeb, B. *Polyhedron* **2000**, *19*, 2289–2295.
127. Persson, I.; Penner-Hahn, J. E.; Hodgson, K. O. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2497–2501.

128. (a) Lawton, S. A.; Anthony, C. *Biochem. J.* **1985**, *228*, 719–726. (b) Weinstock, I. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 113–170. (c) Guengerich, F. P.; Yun, C.-H.; Macdonald, T. L. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 27321–27329. (d) Sigfridsson, K. *Photosynthesis Res.* **1998**, *57*, 1–28.
129. Young, D. P.; McEwen, W. E.; Velez, D.C.; Johnson, J. W.; VanderWerf, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 359–364.
130. (a) Sato, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4240–4241. (b) Lloyd, J. R.; Lowther, N.; Zsabo, G.; Hall, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1813–1817.
131. Des espèces phosphorées pentavalentes sont connues lorsqu'un substituant soufré est présent sur le phosphore : Heliński, J.; Skrzypczyński, Z.; Wasiak, J.; Michalski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4081–4084.
132. (a) Kamenicek, J.; Kasperek, F.; Posolda, M.; Bekarek, V.; Marek, J. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 1060–1065. (b) Vinokurova, G. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, *37*, 1569–1571.
133. Singh, H.; Singh, P.; Malhotra, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2647–2649.
134. Chworoś, A.; Woźniak, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9337–9340.
135. Wada, M.; Kanzaki, M.; Fujiwara, M.; Kajihara, K.; Erabi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, *64*, 1782–1786.
136. Lipshutz, B. H.; Frieman, B.; Birkedal, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2305–2308.

137. Exemples d'oxydation sélective du Me-DuPHOS expliquée par l'électronique : (a) Faller, J. W.; Lloret-Fillol, J.; Parr, J. *New. J. Chem.* **2002**, *26*, 883–888. (b) Bhattacharyya, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J.; Woollins, J. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3189–3194.
138. Exemples d'oxydation sélective du Me-DuPHOS expliquée par l'encombrement stérique : (a) Chapman, C. J.; Frost, C. G.; Gill-Carey, M. P.; Kociok-Köhn, G.; Mahon, M. F.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 705–710. (b) Evans, S.; Faller, J. W.; Parr, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 56–62.
139. Étude comparative sur la dissociation DPPF et DPPF(O)₂ dans un complexe cuivreux : Pilloni, G.; Corain, B.; Degano, M.; Longato, B.; Zanotti, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1777–1778.
140. Pilloni, G.; Valle, G.; Corvaja, C.; Longato, B.; Corain, B. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5910–5918.
141. Saravanabharathi, D.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2793–2800.
142. Étude sur la dissociation des ligands diphosphines monoxydés: (a) Marshall, W. J.; Grushin, V. V. *Organometallics* **2003**, *22*, 555–562. (b) Coyle, R. J.; Slovokhotov, Y. L.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3059–3070.
143. Le ratio initial de Ph₃P=O, Me-DuPHOS, BozPHOS, Me-DuPHOS(O)₂ est de 17 : 28 : 29 : 26. Le ratio final est de 20 : 29 : 31 : 21.

144. Vitesse des transferts d'oxydes entre différentes phosphines : Baechler, R. D.; Stack, M.; Stevenson, K.; Vanvalkenburgh, V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *48*, 49–52.
145. Désulfurylation de phosphines soufrées par des phosphines : (a) Yamamura, M.; Kano, N.; Kawashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11954–11955. (b) Agou, T.; Kobayashi, J.; Kawashima, T. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 437–446. (c) Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3989–3997. (d) Niemi, T.-A; Coe, P. L.; Till, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1519–1528. (e) Brown, D. H.; Cross, R. J.; Keat, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 871–874. (f) Dilworth, J. R.; Zheng, Y.; Griffiths, D. V. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1877–1882.
146. Il a été observé qu'un temps de décomplexation de seulement 2 h mène à un ratio plus élevé en MeDuPHOS(O)₂. Cela peut s'expliquer par le fait que le Me-DuPHOS et le BozPHOS ne sont pas totalement décomplexés dans ces conditions et, par conséquent, pas entièrement récupérés lors de l'extraction.
147. Le ratio des produits obtenus pour le (CuOTf)₂•toluène commercial avec le protocole non oxydant est de 98 : 2 : 0.
148. (a) Boudart, M.; Djega-Mariadassou, G. *Cinétique des réactions en catalyse hétérogènes*; Masson: Paris, 1982. (b) Bond, G. C. *Heterogeneous Catalyst: Principles and Applications*, 2nd ed.; Oxford University Press: New York, 1987.
149. L'eau utilisée provenait de Cambridge Isotope Laboratories, Inc. et contenait du H₂¹⁸O à 95%. L'analyse de résultats a combiné plusieurs techniques, dont la spectroscopie IR, RMN et de masse.

150. (a) Gorenstein, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2808–2814. (b). Denney, D. B.; Tsolis, A. K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4486–4487. (c) Wetzal, R. B.; Kenyon, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5199–5206.
151. Ce résultat est conforme avec le fait que la couleur verte foncée, caractéristique du complexe $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BozPHOS}$, ne prend que quelques secondes à apparaître et demeure pratiquement inchangée par la suite.
152. Exemple de diphosphines complexées à des sels cuivreux (sans oxydation) : di Nicola, C.; Pettinari, C.; Ricciutelli, M.; Skelton, B. W.; Somers, N.; White, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 4003–4008.
153. Hubig, S. M.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 831–873.
154. Il est plus facile d'expliquer la monoxydation sélective du DPPE en présumant que le cuivre demeure complexé à la phosphine. En effet, dans ce cas précis, il est possible d'imaginer que le Cu^0 forme du Cu^I par médiamutation avant que le $\text{DPPE}(\text{O})$ ne se décomplexe, empêchant ainsi l'oxydation du ligand mais aussi la formation de cuivre métallique.
155. L'analyse de **65** par spectroscopie de masse serait un bon moyen d'appuyer le mécanisme réactionnel proposé. Des travaux éventuels devraient donc être entrepris en ce sens.
156. Le triflate cuivrique, de même que le complexe cuivre/ligand qui suit sont tous les deux insolubles dans le toluène. Après l'ajout du diéthylzinc, ce solide devient brun

(une couleur probablement causée par la précipitation de cuivre métallique), mais ne se solubilise pas davantage. Ce n'est qu'à la suite de l'addition de l'imine que le catalyseur, qui jusque-là était insoluble, se solubilise, laissant le cuivre métallique seul au fond du ballon. Toutefois, la solubilisation lente de l'imine, qui est ajoutée sous forme solide ou en suspension dans le solvant réactionnel, est un autre élément qui contribue à l'hétérogénéité en début de réaction.

157. Les vitesses initiales ont été déterminées à partir de la pente pour des conversions inférieures ou égales à 30 %, soit dans la zone de linéarité de la réaction.
158. Citation originale : « Taking Too Many Precautions in Making a Catalyst Is Never a Loss of Time: A Lesson We Learned at Our Own Expense ». Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W. *Organometallics* **2003**, *22*, 4281–4285.
159. (a) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761–768. (b) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506.
160. Nugent, T. C.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289–1299.
161. (a) Cherkauskas, J. P.; Klos, A. M.; Borzilleri, R. M.; Sisko, J.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3135–3152. (b) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3037–3040. (c) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75–77. (d) Hubert, A. J.; Feron, A.; Goebbels, G.; Warin, R.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 11–14. (e) Chemla, F.; Ferreira, F.; Hebbe, V.; Stercklen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1385–1391. (f) Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8227–8235. (g) Arini, L. G.;

- Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockman, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1589–1591. (h) Milenkovic, A.; Fache, F.; Faure, R.; Lemaire, M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1535–1546. (i) Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179–182.
162. (a) Kryżanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1982**, 270–272. (b) Boyd, D. R.; Malone, J. F.; McGuckin, M. R.; Jennings, W. B.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1145–1150. (c) Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; McGuckin, R. M.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 582–583.
163. Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634–5635.
164. La condensation thermique du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**) sur un acétal est aussi possible : Zwierzak, A.; Osowska-Pacewicka, K. *Pol. J. Chem.* **1993**, *67*, 2085–2087. (b) Zwierzak, A.; Napieraj, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8789–8794.
165. (a) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725–3728. (b) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561–5568.
166. Hayase, T.; Osanai, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Heterocycles* **1998**, *48*, 139–144.
167. (a) Portonovo, P.; Liang, B.; Jouillé, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1451–1455. (b) Garcia Ruano, J. L.; Alemán, J.; Fajardo, C.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5493–5496. (c) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948–9957.

168. (a) Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 297–300. (b) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3112–3120. (c) Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C., II. *Synlett* **1994**, 493–494.
169. Huang, Z.; Zhang, M.; Wang, Y.; Qin, Y. *Synlett* **2005**, 1334–1336.
170. Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268–269.
171. Lauzon, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743–2745.
172. Au fil des ans, il a été remarqué que les rendements bruts et la quantité de produit d'hydrolyse varient en fonction de l'échelle, du manipulateur et, surtout, du protocole de parachèvement. Actuellement, le meilleur protocole de parachèvement consiste à diluer avec 10 volumes de Et₂O le mélange réactionnel et à filtrer le tout sur célite. Toutefois, pour le moment, ce protocole n'a été utilisé que pour la synthèse des imines hétéroaromatiques. Pour plus de détails, voir les travaux de Jad Tannous, un étudiant au M.Sc. dans le groupe du Professeur André Charette (non publiés).
173. (a) Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483–489. (b) Albrecht, R.; Kresze, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1431–1434. (c) Kresze, G.; Wucherpfennig, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 109–123.
174. Lauzon, C.; Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10579–10580.

175. Exemples de synthèses de *N*-sulfonylimines par la réaction de Kresze : (a) Kim, Y. H.; Shin, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3821–3824. (b) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393–395.
176. L'utilisation de l'acétal dimétylique de l'hydrocinnamaldéhyde s'est avérée inefficace dans ces conditions.
177. Prix du catalogue Alfa Aesar 2006–2007.
178. Exemples sélectionnés de synthèses du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (**74**) : (a) Harger, M. J. P.; Westlake, S. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1511–1515. (b) Wipf, P.; Coleman, C. M.; Janjic, J. M.; Iyer, P. S.; Fodor, M. D.; Shafer, Y. A.; Stephenson, C. R. J.; Kendall, C.; Day, B. W. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 322–330.
179. (a) Scherer, O. J.; Gick, W. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1490–1498. (b) Well, M.; Schmutzler, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *54*, 151–156. (c) Neilson, R. H.; Jacobs, R. D.; Scheirman, R. W.; Wilburn, J. C. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1880–1882.
180. Fessenden, R.; Freenor, F. J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1681–1682.
181. Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1523–1541.
182. Le sens d'induction des énantiosélectivités est inversé. Il s'agit du produit de configuration *R*.

183. La condensation du *P,P*-diphénylphosphinoylamide (74) et de l'acétale diméthyle de l'hydrocinnamaldéhyde en présence de TMS-Cl ou de TFA n'a mené qu'à l'ester méthylique de l'acide phosphinique (MeOP(O)Ph₂).
184. Un dégagement gazeux se produit lorsque Et₂Zn est mélangé avec GP-H, prouvant par le fait même que Et₂Zn est une base suffisamment forte pour « déprotonner » GP-H.
185. Exemples sélectionnés et revue sur le sujet : (a) Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 437–442. (b) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Hitchings, G. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683–2732. (c) Katritzky, A. R.; Manju, K.; Singh, S. K.; Meher, N. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555–2581. (d) Katritzky, A. R.; Pernak, J.; Fan, W.-Q.; Saczewski, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439–4443. (e) Katritzky, A. R.; Urogdi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1853–1857. (f) Wang, X.; Li, J.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3575–3581. (g) Katritzky, A. R.; Kirichenko, K.; Elsayed, A. M.; Ji, Y.; Fang, Y.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4957–4959. (h) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98* 409–548.
186. Exemples sélectionnés et revue sur le sujet : (a) Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8113–8116. (b) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. (c) Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198–202; *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 2004, Collect. Vol. X, pp 692–696. (d) Schunk, S.; Enders, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697. (e) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977. (f) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, 159–186. (g) Morton, J.; Rahim, A.; Walker, E. R. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4123–4126.

187. Kohn, H.; Sawhney, K. N.; Robertson, D. W.; Leander, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 689–691.
188. Exemples sélectionnés : (a) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257. (b) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Compagnini, A.; Purrello, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 671–674. (c) Gizecki, P.; Dhal, R.; Toupet, L.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 585–588. (d) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361 (e) Breuer, S. W.; Bernath, T.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2869–2877. (f) Shono, T.; Kise, N.; Sanda, F.; Ohi, S.; Yoshioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1253–1256.
189. Sinitsa, A. D.; Parkhomenko, N. A.; Markovskii, L. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1980**, *50*, 683–685.
190. Des valeurs comparables ont été obtenues par RMN ^{31}P .
191. pK_a déterminés dans le DMSO : Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
192. pK_a d'acides sulfiniques déterminés en milieu aqueux : Burkhard, R. K.; Sellers, D. E.; DeCou, F.; Lambert, J. L. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 767–769.
193. Nous avons envisagé de modifier la nature de l'acide sulfinique en greffant des groupes électroattracteurs ou électrodonneurs sur son cycle aromatique. Cependant, étant donné qu'aucun de ces dérivés n'est commercial, cette idée rentrait en conflit direct avec notre désir de développer une méthode pratique et a donc été abandonnée.

194. Dans des conditions réactionnelles différentes et pour des substrats peu réactifs, la présence d'une impureté peu soluble a été observée dans le précipité. Bien que nous ne disposions d'aucune preuve, nous croyons qu'il s'agit du sel $\text{Ph}_2\text{PNH}_3^+ \text{ToISO}_2^-$.
195. L'eau peut aussi être utilisée, mais elle n'est pas aussi efficace, car elle ne fonctionne que pour certains substrats. D'autres solvants éthers, de même que des solvants tels que l'acétate d'éthyle ou le toluène, pourraient aussi fonctionner, mais aucune étude n'a été menée en ce sens.
196. La solubilité de **95** dans le $\text{DMSO}-d_6$ est si faible qu'il est à peine possible de distinguer les signaux par RMN ^1H .
197. Substrat préparé par Jean-Nicolas Desrosiers, un étudiant au Ph.D. dans le groupe du Professeur André Charette.
198. Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6186–6192.
199. Les rendements sont meilleurs lorsque la réaction est effectuée sur une grande échelle. En effet, il est plus facile de minimiser les pertes lors de la filtration.
200. Dans le cas de l'imine dérivée de l'isobutyraldéhyde, il est intéressant d'observer que les énantiosélectivités diminuent de façon significative à mesure que la température baisse (entrées 9 à 11, Tableau 1). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que deux mécanismes sont ici en compétition et que la température n'influence pas l'un et l'autre à part égale.

201. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5405–5410.
202. Seul le produit de réduction de l'imine (52% conv.) a été observé après 48 h à température ambiante.
203. Exemples de réactions catalytiques énantiosélectives utilisant les *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines : (a) Matsunaga, S.; Kamagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712–4713 (Réaction de Mannich). (b) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506 (Réaction d'aza-Henry). (c) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatekeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103–3105 (Réaction de Morita-Baylis-Hillman). (d) Voir la référence 163 (Réaction de Strecker).
204. Le ratio imine et adduit de l'acide sulfonique à l'équilibre est dépendant de la nature de la chaîne aliphatique ou aromatique. A priori, les dérivés aromatiques semblent présenter une proportion plus grande d'imines que leurs homologues aliphatiques dans le DMSO-*d*₆.
205. Un peu plus de produit d'hydrolyse a été obtenu avec du Na₂CO₃.
206. Pour des articles traitant du tautomerisme imine-énamine, voir : (a) Ahlbrecht, H.; Kalas, R.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 102–120. (b) Pérez, P.; Toro-Labbé, A. *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 422–430. (c) Clark, R. A.; Parker, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7257–7261. (d) Lu, S.-P.; Lewin, A. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15097–15104. (e) Capon, B.; Wu, Z.-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2317–2324. (f) Lammertsma, K.; Prasad, B. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 642–650. (g) Kozerski, L.; Kwiecień, B.; Krajewski, P.; Kawęcki, R.; Bednarek, E.; Sitkowski,

- J.; Bocian, W.; Koźmiński, W. Hansen, P. E. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1060–1069.
- (h) Jabin, I.; Revial, G.; Pfau, M.; Decroix, B.; Netchitaïlo, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1901–1904. (i) Su, C.-C.; Lin, C.-K.; Wu, C.-C.; Lien, M.-H. *J. Phys. Chem. A*: **1999**, *103*, 3289–3293. (j) Lin, J.-F.; Wu, C.-C.; Lien, M.-H. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 16903–16908. (k) Durfee, L. D.; Rothwell, I. P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1059–1079.
207. Exemple d'équilibre imine-énamine spécifique aux *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines : Palacios, F.; Aparicio, D.; García, J.; Rodríguez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1413–1423.
208. Les solvants deutérés provenaient d'ampoules neuves et n'ont pas été séchés avant d'être utilisés.
209. Le K_2CO_3 est partiellement soluble dans MeCN. Dans ce cas particulier, il ne s'agit donc pas d'une réaction de surface.
210. Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778–2779.
211. (a) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3985–3989. (b) Morimoto, H.; Wiedemann, S. H.; Yamaguchi, A.; Harada, S.; Chen, Z.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3146–3150.
212. L'information provient d'une correspondance personnelle avec l'équipe du Professeur Eric N. Jacobsen à Harvard University, et les résultats dont il est question n'ont pas encore été publiés.

213. Quelques dérivés de l'acide sulfinique ont été synthétisés dans nos laboratoires par réduction des chlorures de sulfonyles (voir : Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1770–1776). Notons que certains d'entre eux se sont décomposés par la suite en moins de 12 h.
214. (a) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472–5474. (b) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Fischer, C.; Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 561–565.
215. Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F. *Synlett* **2005**, 2682–2684.
216. Boggs, S. D.; Cobb, J. D.; Gudmundsson, K. S.; Jones, L. A.; Matsuoka, R. T.; Millar, A.; Patterson, D. E.; Samano, V.; Trone, M. D.; Xie, S.; Zhou, X. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 539–545.
217. (a) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626–629. (b) Borg, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6709–6712.
218. Exemple de synthèse d'imine et réduction énantiosélective en un seul pot : Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
219. La complexation du BozPHOS au Cu(OTf)₂ en présence de l'imine a montré une baisse significative des énantiosélectivités et un changement de la réactivité. En effet, nous avons observé une quantité anormale du produit issu de la réduction de l'imine, qui en serait la cause.

220. Le nombre élevé d'imperfections dans l'empilement moléculaire a causé des erreurs importantes au niveau de la position des groupes méthylènes des phospholanes dans la maille cristalline.
221. Exemple d'épimérisation d'un complexe diastériomérique possédant une diphosphine monosoufrée comme ligand : Faller, J. W.; Fontaine, P. P. J. *Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 976–982.
222. L'utilisation du BozPHOS (20 mol %) et du Cu(OTf)₂ (5 mol %) (ratio 4 : 1) est une stœchiométrie plus réactive que le ratio 2 : 1 et est comparable au ratio 1 : 1 (voir l'Annexe 1 pour plus de détails). Dans ces conditions, moins de cuivre métallique semble précipiter (solution presque homogène), indiquant une stabilisation quelconque de l'alkylcuivreux en présence d'un excès de BozPHOS. Pour expliquer l'augmentation de la vitesse de réaction entre le ratio 2 : 1 et 4 : 1, nous pourrions affirmer que, dans ces dernières conditions, une quantité plus grande de catalyseur est formée après les étapes de complexation et de formation de l'organocuivreux.
223. Les résultats ne sont pas améliorés ni en ajoutant un tamis moléculaire, ni en changeant l'ordre d'addition des réactifs.
224. L'addition du Et₂Zn sur l'imine **38** en présence du complexe (BozPHOS)₂•CuOTf a mené au produit **39** dans 100% conv., 96% *e.e.* (5 mol % du complexe (BozPHOS)₂•CuOTf + 2 équivalents de Et₂Zn, toluène, 0 °C, 15 h)
225. Il est possible que des temps réactionnels plus courts puissent conduire à des résultats similaires, étant donné que ce paramètre n'a pas été étudié en profondeur.

226. Pour ce qui est de l'addition du Et_2Zn sur l'imine du benzaldéhyde **38**, le ratio de PhCHO : **116** : **113** : **112** : **115**. est de 3 : 34 : 40 : 20 : 3.
227. L'utilisation d'une solution d'acide chloridrique dans le méthanol, l'isopropanol ou l'octanol mène à la formation de l'ester de l'acide phosphinique correspondant, dont la formule est $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{R}$. L'extraction inverse dans l'hexane, EtOAc ou Et_2O n'a pas permis d'éliminer complètement ces espèces lipophiles.
228. L'utilisation d'une solution de HCl dans l' Et_2O combinée à l'ajout de l'alcool 4-hydroxybenzylique ou de l'acide tartrique mène à la formation de l'ester de l'acide phosphinique correspondant, dont la formule est $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{R}$. L'extraction conventionnelle, comprenant une phase aqueuse basique et de l' Et_2O , n'a pas permis d'éliminer les sels de sodium correspondant à ces espèces.
229. Des expériences contrôle ont confirmé qu'il n'y avait aucune décomposition du dérivé furyle lors de la déprotection en milieu acide.
230. Côté, A. Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10864–10867.
231. Exemples d'auxiliaires chiraux positionnés en α de l'imine et utilisés pour la synthèse d'amines α -chirales : (a) Thiam, M.; Chastrette, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1429–1432. (b) Thiam, M.; Chastrette, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 161–167. (c) Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563–4565. (d) Alexakis, A.; Tranchier, J.-P.; Lensen, N.; Mangeney, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10767–10768. (e) Matsubara, S.; Ukita, H.; Kodama, T.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1994**, 831–834.

232. Exemples de *N*-alkylimines chirales utilisées en synthèse diastéréosélective d'amines α -chirales : (a) Kawate, T.; Yamada, H.; Yamaguchi, K.; Nishida, A.; Nagakawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1776–1778. (b) Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P.-J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259–2262. (c) Wu, M. J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340–1344. (d) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 235–238. (e) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083–1092. (f) Ukaji, Y.; Watai, T.; Sumi, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1555–1558. (g) Higashiyama, K.; Fujikura, H.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 722–728. (h) Hashimoto, Y.; Kobayashi, N.; Kai, A.; Saigo, K. *Synlett* **1995**, 961–962. (i) Hashimoto, Y.; Takaoki, K.; Sudo, A.; Ogasawara, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1995**, 235–236. (j) von Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 402–406. (k) von Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970–992. (l) Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726–731.
233. Exemples d'oximes chiraux utilisés en synthèse diastéréosélective d'amines α -chirales : (a) Dieter, R. K.; Datar, R. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 814–823. (b) Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *Synlett* **1995**, 445–446. (c) Brown, D. S.; Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11473–11488. (d) Gallagher, P. T.; Hunt, J. C. A.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2633–2637.
234. Exemples d'hydrazones chirales utilisées en synthèse diastéréosélective d'amines α -chirales : (a) Takahashi, H.; Tomita, K.; Otomasu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 668–669. (b) Takahashi, H.; Tomika, K.; Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3387–3391. (c) Takahashi, H.; Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 922–926. (d) Takahashi, H.; Suzuki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**,

- 31, 4295–4299. (e) Enders, D.; Schubert, H.; Nübling, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1109–1110. (f) Enders, D.; Nübling, C.; Schubert, H. *Liebigs Ann./Recl* **1997**, 1089–1100. (g) Denmark, S. E.; Weber, T.; Piotrowski, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224–2225. (h) Weber, T.; Edwards, J. P.; Denmark, S. E. *Synlett* **1989**, 20–22. (i) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 569–578. (j) Kim, Y. H.; Choi, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5543–5546.
235. Exemples de nitrones chirales utilisées en synthèse diastéréosélective d'amines α -chirales : (a) Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464–3474. (b) Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475–3483. (c) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1011–1014. (d) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103–6106.
236. Exemples de sulfinylimines chirales utilisées en synthèse diastéréosélective d'amines α -chirales : (a) Yang, T.-K.; Chen, R.-Y.; Lee, D.-S.; Peng, W.-S.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Jong, T.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 914–921. (b) Li, Y.; Yang, G.; Jiang, Y.-Z.; Yang, T.-K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1551–1556. (c) Moreau, P.; Essiz, M.; Mérour, J.-Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 591–598. (d) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914. (e) Kochi, T.; Mukade, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **2004**, *62*, 128–139. (f) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39–46.
237. Jeffrey, J. C.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658–2666.

238. (a) Gent, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2926–2928. (b) Braunstein, P.; Matt, D.; Mathey, F.; Thavard, D. *J. Chem. Res., Synop.* **1978**, 232–233; *J. Chem. Res., Miniprint* **1978**, 3041–3068.
239. Pour plus de détails sur les différents types d'hémilabilité, voir la référence 238a.
240. Revue sur les ligands hémilabiles : (a) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 680–699. (b) Slone, C. S.; Weinberg, D. A.; Mirkin, C. A. The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands. *Progress in Inorganic Chemistry*; Karlin, K. D., Ed.; Wiley, New York, 1999; Vol. 48, pp. 233–350. (c) Espinet, P.; Soulantica, K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–195, 499–556. (d) Bader, A.; Lindner, E. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27–110. (e) Bassetti, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4473–4482.
241. Potentiel des ligands hémilabiles en catalyse : (a) Schneider, J. J. *Nachr. Chem.* **2000**, *48*, 614–616. (b) Gavrilov, K. N.; Polosukhin, A. I. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 661–682. (c) Delapierre, G.; Buono, G.; *Actual. Chim.* **2003**, *2*, 3–11.
242. (a) Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887–9888. (b) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362. (c) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195–202. (d) Hayashi, T.; Hirate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441–1449.
243. Hayashi, T.; Iwamura, H.; Naito, M.; Matsumoto, Y.; Uozumi, Y.; Miki, M.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 775–776.
244. (a) Kodama, H.; Taiji, T.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4009–4015. (b) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **1997**,

- 561–562. (c) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.
245. Matsumoto, Y.; Naito, M.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1468–1469.
246. (a) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133–6135. (b) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, S.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993–1996.
247. Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279–3281.
248. Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976–977.
249. Nandi, M.; Jin, J. RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899–9900.
250. Hamada, T.; Chieffi, A.; Åhman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261–1268.
251. Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
252. Exemple de substitution nucléophile sur des acétates allyliques utilisant un ligand Phox : von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 566–568.
253. (a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723. (b) Lakshman, M. K.; Keeler, J. C.; Hilmer, J. H.; Martin, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6090–6091. (c) Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Org.*

- Lett.* **2000**, *2*, 1403–1406. (d) Anderson, K. W.; Mendez-Perez, M.; Priego, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563–9573.
254. (a) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996–8002. (b) Rutherford, J. L.; Rainka, M. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168–15169.
255. Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2498–2500.
256. Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897–1900.
257. Autres exemples sélectionnés de ligands hémilabiles utilisés en catalyse énantiosélective : (a) Cheng, X.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Hii, K. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2241–2246. (b) Bunlaksananusorn, T; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3941–3943. (c) Jensen, J. F.; Søtofte, I.; Sørensen, H. O.; Johannsen, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1258–1265. (d) Zhang, A.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159–3161.
258. (a) Faller, J. W.; Parr, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 3556–3561. (b) Coyle, R. J.; Slovokhotov, Y. L.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3059–3070. (c) Brasat, I.; Englert, U.; Keim, W.; Keitel, D. P.; Killat, S.; Suranna, G.-P.; Wang, R. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *280*, 150–162. (d) Blagborough, T. C.; Davis, R.; Ivison, P. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *467*, 85–94. (e) Katti, K. V.; Barnes, C. L. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4231–4235. (f) Fontaine, X. L. R.; Fowles, E. H.; Layzell, T. P.; Shaw, B. L.; Thornton-Pett, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 1519–1524.

259. Weissermel, K.; Arpe, H.-J. *Industrial Organic Chemistry*, 4th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
260. (a) Thomas, C. M.; Süß-Fink, G. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *243*, 125–142. (b) Wegman, R. W.; Abatjoglou, A. G.; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1891–1892. (c) Gonsalvi, L.; Adams, H.; Sunley, G. J.; Ditzel, E.; Haynes, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13597–13612.
261. Faller, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Alliessi, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2525–2529.
262. Fuchs, N.; d'Augustin, M.; Humam, M.; Alexakis, A.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3143–3146
263. Exemples secondaires d'utilisation du BINAP(O) en catalyse énantiosélective : (a) Gladiali, S.; Pulacchini, S.; Fabbri, D.; Manassero, M.; Sansoni, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 391–395. Hydrosilylation : (b) Uozumi, Y.; Kitayama, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2419–2422. (c) Gladiali, S.; Medici, S.; Kégl, T.; Kollár, L. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1351–1361. Hydrogénation d'énamine, hydroboration et hydroformylation : (d) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418–7423 (Substitution allylique): (e) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665. Couplage de Suzuki : (f) Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115–7118. Élimination énantiosélective : (g) Gladiali, S.; Taras, R.; Ceder, R. M.; Rocamora, M.; Muller, G.; Solans, X.; Font-Bardiac, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1477–1485. (h) Sekar, G.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3603–3604.

264. Arylation d'aldéhydes : (a) Suzuki, K.; Ishii, S.; Kondo, K.; Aoyama, T.; *Synlett* **2006**, 648–650. (b) Arao, T.; Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 3809–3814.
265. (a) Faller, J. W.; Wilt, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 633–636. (b) Faller, J. W.; Wilt, J. C.; Parr, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1301–1304. (c) Faller, J. W.; Wilt, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7613–7616.
266. Travaux effectués par Sébastien Franceur et Caroline Lauzon dans le cadre de leurs études dans le groupe du Professeur André Charette. Les meilleurs résultats obtenus avec le BozPHOS sont : 88% conv. et 78% *e.e.*
267. (a) Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856. (b) Kumaran, G.; Kulkarni, G. H. *Synthesis*, **1995**, 1545–1548.
268. Revue sur la fonction nitro : (a) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Feuer, H., Ed.; Wiley Series in Organic Nitro Chemistry; Wiley-VCH: New York, 2001. (b) Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762. (c) Brown, B. R. *The organic Chemistry of Aliphatic Nitrogen Compounds*; Oxford University Press: Oxford, 1994, pp 443–469.
269. Exemples de transformation de la fonction nitro : (a) Rahaim R. J., Jr., Maleczka R. E., Jr. *Synthesis*, **2006**, 3316–3340. (b) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 612–615. (c) McMurry, J. E.; Melton, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367–4373. (d) Denmark, S. E.; Juhl, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3712–3736. (e) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423–434.

270. Calderari, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1592–1604.
271. (a) Righi, P.; Marotta, E.; Landuzzi, A.; Rosini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9446–9447. (b) Righi, P.; Marotta, E.; Rosini, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2501–2512.
272. Hanessian, S.; Roy, P. J.; Petrini, M.; Hodges, P. J.; Di Fabio, R.; Carganico, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5766–5777.
273. Addition d'alcyne : Yamashita, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2369–2371.
274. Addition d'aryle : (a) Yamashita, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1954–1955. (b) Yamashita, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4237–4242.
275. Addition d'alkyle: (a) Seebach, D.; Crass, G.; Wilka, E. M.; Hilvert, D.; Brunner, E. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2695–2698. (b) Schäfer, H.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305–2324. (c) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271–1290. (d) He, L.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140–8147.
276. (a) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 633–636. (b) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575–4577.
277. Exemples de réduction énantiosélective enzymatique : (a) Ohta, H.; Ozaki, K.; Tsuchihashi, G.-i. *Chem. Lett.* **1987**, 191–192. (b) Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802–1804.

278. (a) Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2829–2832. (b) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584–4585. (c) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192–8193.
279. Seebach *et al.* sont aussi parvenus à générer des centres quaternaires par cette approche en utilisant une quantité stœchiométrique de TADDOLate de titane, mais les rendements et les énantiosélectivités sont demeurés modestes.
280. Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2689–2691.
281. (a) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Human, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263. (b) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579–2581. (c) Alexakis, A.; Rosset, S.; Allamand, J.; March, S.; Guillen, F.; Benhaim, C. *Synlett* **2001**, 1375–1378. (d) Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345–348. (e) Arink, A. M.; Braam, T. W.; Keeris, R.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Alexakis, A.; van Koten, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1959–1962. (f) Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5660–5667. (g) Alexakis, A.; Polet, D.; Benhaim, C.; Rosset, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2199–2203. (h) Addition de Me₃Al: voir la référence 58.
282. (a) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79–80. (b) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341–1344. (c) Rimkus, A.; Sewald, N. *Synthesis* **2004**, 135–146. (d) Sewald, N. *Angew Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5794–5795.
283. (a) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700–3701. (b) Versleijen, J. P. G.; van Leusen, A. M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron*

- Lett.* **1999**, *40*, 5803–5806. (c) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5773–5778. (d) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353.
284. (a) Brunner, H.; Kimel, B. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1063–1072. (b) Eilitz, U.; Leßmann, F.; Seidelmann, O.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3095–3097. (c) Eilitz, U.; Leßmann, F.; Seidelmann, O.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 189–191.
285. Boeda, F.; Rix, D.; Clavier, H.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2726–2729.
286. Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7420–7424.
287. Autres applications des ligands amidophosphanes de Tomioka *et al.* : (a) Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 297–300. (b) Mori, T.; Kosaka, K.; Nakagawa, Y.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3175–3178. (c) Voir la référence 33b.
288. Ongerì, S.; Piarulli, U.; Jackson, R. F. W.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 803–807.
289. Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237–5254.
290. Kang, J.; Lee, J. H.; Lim, D. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 305–315.

291. Résultats obtenus pour l'addition du Et_2Zn sur le β -nitrostyrène.
292. (a) Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716–10717. (b) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879–887.
293. Réaction de couplage secondaire : (a) Yao, C.-F.; Chu, C.-M.; Liu, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 719–722. (b) Seebach, D.; Schäfer, H.; Schmidt, B.; Schreiber, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1587–1588. (c) Chu, C.-M.; Liu, J.-T.; Lin, W.-W.; Yao, C.-F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 47–52. (d) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3289–3291.
294. Le Et-DuPHOS(O) et le *i*-Pr-DuPHOS(O) ont aussi été testés, mais seul le premier a donné des résultats aussi bons que le BozPHOS.
295. La condensation de l'humidité de l'air dans le bain d'éthanol du cryostat fait en sorte d'augmenter la capacité calorifique du liquide de refroidissement et, par conséquent, rend plus difficile l'abaissement de la température.
296. De possibles interactions entre le produit d'addition et la réaction catalytique, un changement dans la proportion des différents complexes BoxPHOS/Cuivre en équilibre et l'existence d'une réaction parasite non sélective sont autant d'éléments qui pourraient expliquer les variations dans les résultats à haute et faible concentration.
297. (a) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559–2561. (b) Gairaud, C. B.; Lappin, G. R. *J. Org. Chem.* **1952**, *18*, 1–3
298. Denmark S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856.

299. Articles traitant de l'isomérisation des nitroalcènes : (a) Ono, N.; Kamimura, A.; Kawai, T.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1550–1551. (b) Ohwada, T.; Ohta, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3029–3032. (c) Miller, D. B.; Flanagan, P. W.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2112–2120.
300. Rai, V.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4693–4703.
301. Le nitroalcane pur a été mis en présence de Et_2Zn , de $(\text{BozPHOS})_2\cdot\text{CuOTf}$ et de toluène à $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Aucune décomposition n'a été observée. Le nitroalcane a été récupéré à 99% et avec les mêmes *e.e.* (97%).
302. (a) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J.; Zhang, S.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418–7419. (b) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149. (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971. (d) Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5431–5438. (e) Denmark, S. E.; Hurd, A. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1311–1314. (f) Dadwal, M.; Mohan, R.; Panda, D.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Chem. Commun.* **2006**, 338–340.
303. La tautomérie nitro/*aci*-nitro pourrait être un facteur pouvant expliquer la polymérisation du dérivé *c*-hexyle **155**. Pour une étude théorique, voir : Lammertsma, K.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4662–4670.
304. Réduction des nitroalcènes : Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793–4795.

305. Le dérivé *para* chloro a été choisi pour deux raisons : (a) l'abondance en inventaire du nitroalcènes correspondant et (b) l'obtention d'excellents résultats pour l'addition de Et₂Zn.
306. Utilisation du styrène comme inhibiteur de radicaux en catalyse énantiosélective : Li, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600–7603.
307. Préparation du substrat : (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Simonsen, K. B.; Koumbis, A. E.; Bigot, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10162–10173. (b) Gate, E. N.; Meek, M. A.; Schwalbe, C. H.; Stevens, M. F. G.; Threadgill, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 251–255. (c) Kraus, G. A.; Thurston, J.; Thomas, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1879–1882.
308. Préparation du substrat : (a) Faulques, M.; Rene, L.; Royer, R. *Synthesis* **1982**, 260–261. (b) Krówczyński, A.; Kozerski, L. *Synthesis*, **1983**, 489–491.
309. Kogan, T. P.; Gaeta, F. C. A. *Synthesis*, **1988**, 706–707.
310. Changement de couleur, formation d'un précipité, solubilité des réactifs et autres.
311. Le R_f des nitroalcènes est beaucoup plus élevé que celui des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines.
312. Exemples d'organocuvieux polymériques : (a) Gambarotta, S.; Strologo, S.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *Organometallics* **1984**, *3*, 1444–1445. (b) Olmstead, M. M.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8008–8014. (c) Lenders, B.; Grove, D. M.; Smeets, W. J. J.; van der Sluis, P.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1991**, *10*, 786–791. (d) Guss, J. M.; Mason, R.; Søtofte,

- I.; van Koten, G., Noltes, J. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 446–447. (e) Edwards, P. G.; Gellert, R. W.; Marks, M. W.; Bau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2072–2073.
313. Harutyunyan, S. R.; López, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Peña, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118.
314. (a) Zhang, H.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6391–6394. (b) Zhang, H.; Gschwind, R. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, 6691–6700.
315. Exemples de réactions utilisant un mélange de ligands chiraux et achiraux : (a) Mikami, K.; Matsukawa, S.; *Nature* **1997**, *385*, 613–615. (b) Peña, D.; Minnaard, A. J.; Booger, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087–1089. (c) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593–4596. (d) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
316. Étant donné qu'un dégagement gazeux a été observé lorsque le *P,P*-diphénylphosphinoylamide est mis en présence du Et_2Zn , il est hautement probable que ce soient les amidates de zinc, plutôt que les amides, qui sont les agents complexants. Certaines expériences RMN récentes du complexe $(\text{BozPHOS})_2\cdot\text{CuOTf}$ dans le CD_2Cl_2 ont montré que le pivalamide n'est pas en mesure de substituer un ligand BozPHOS du complexe (en absence de Et_2Zn).
317. L'utilisation du DMSO comme additif devra être testée ultérieurement. Cette idée a été proposée par la Professeure Hélène Lebel lors de la soutenance de thèse.

318. Travaux effectués par Jean-Nicolas Desrosiers, étudiant au Ph.D. dans le groupe Charette (non publiés).
319. Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955–5957.
320. Travaux en cours effectués par Isabelle Bonaventure, étudiante au Ph.D. dans le groupe Charette (non publiés).
321. Revue sur la synthèse et les propriétés des organozinciques : *The Chemistry of Organozinc Compounds*; Rappoport, Z, Marek, I, Eds.; Patai Series; Wiley: Chichester, 2006; 2 Vols.
322. Exemples de réactions catalytiques énantiosélectives utilisant les diorganozinciques : (a) Lautens, M.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1437–1447. (b) Ziegert, R. E.; Bräse, S. *Synlett* **2006**, 2119–2123. (c) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474–6484. (d) Watanabe, T.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4557–4558. (e) Lee, K.-s.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182–7184. (f) Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 247–254. (g) Brubaker, J. D.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3523–3525.
323. Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414–4435.
324. Côté, A.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 85–87.

325. Revues sur la synthèse des réactifs diorganozinciques : (a) Knochel, P.; Singer, R. D.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188. (b) Knochel, P.; Leuser, H.; Gong, L.-Z.; Perrone, S.; Kneisel, F. F. Functionalized Organic Compounds. Dans *The Chemistry of Organozinc Compounds*; Rappoport, Z, Marek, I, Eds.; Patai Series, Wiley: Chichester, 2006; Part 1, Chapitre 8, pp 287–393. (c) Knochel, P.; Leuser, H.; Gong, L.-Z.; Perrone, S.; Kneisel, F. F. Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis. Dans *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; Vol. 1, Chapitre 7, pp 251–346. (d) Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A.; Tucker, C. E. *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; Wiley: Chichester, 2001; Vol. 58, pp 417–731; voir aussi les références citées à l'intérieur. (e) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850–14851. (f) voir la référence 323 (g) Knochel, P.; Perea, J. J. A.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275–8319.
326. (a) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850–14851. (b) Jeon, S.-J.; Li, H.; García, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448–455. (c) Powell, N. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2026–2037. (d) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233–5236.
327. Travaux de Jean-Nicolas Desrosiers, un étudiant au Ph.D. dans le groupe du Professeur André Charette (non publiés).
328. Exemples de dialkylzinciques fonctionnalisés purifiés par distillation : Lardicci, L.; Lucarini, L. *Ann. Chim.* **1964**, *54*, 1233–1252.
329. Par expérience, nous avons noté que les dialkylzinciques dont le radical des chaînes est stable (par exemple, le diallylzinc, le di-*t*-butylzinc ou le diisopropylzinc) décomposent à plus basse température que ceux qui possèdent des chaînes alkyles

- linéaires. Ces derniers décomposent aux environs de 100 °C (voir la référence 328). De plus, les dialkylzinciques, et particulièrement le diisopropylzinc, ont tendance à décomposer en quelques semaines pour former du zinc métallique s'ils sont mis au contact de l'air, même momentanément (voir la référence 338a). La stabilité thermique de diorganozinciques cycliques est discutée dans : Thiele, K.-H.; Wilcke, S.; Ehrhardt, M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 13–19. La stabilité thermique du diallylzinc est discutée dans : Benn, R.; Hoffmann, E. G.; Lehmkuhl, H.; Nehl, H. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 103–112.
330. (a) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171–213. (b) Freund, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *118*, 1. (c) Rieth, R.; Beilstein, F. K. *Liebigs Ann. Chem.* **1863**, *126*, 248 (d) Pawlow, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *180*, 130. (e) Wagner, G.; Saytzeff, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *175*, 361.
331. (a) Schlenk, W.; Schlenk, W., Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*: **1929**, *62*, 920–924. (b) Schlenk, W., Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*: **1931** *64*, 736–739. (c) Noller, C. R.; White, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1354–1359.
332. Étude structurale et équilibre de Schlenk des composés $RZnX$: (a) Boersma, J.; Noltes, J. G. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 551–553. (b) Boersma, J.; Noltes, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1521–1525. (c) Abraham, M. H.; Rolfe, P. H. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 35–43. (d) Sheverdina, N. I.; Paleeva, I. E.; Abramova, L. V.; Yakovleva, V. S.; Kocheshkov, L. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1967**, *5*, 1038–1042. (e) Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974–987. (f) Boersma, J. Zinc and Cadmium. Dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982, Vol.2, Chapitre 16, pp 823–862.

333. Le MAO est un additif connu pour déplacer l'équilibre de Schlenk : (a) Goldsmith, P. J.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2235–2237. (b) Blake, A. J.; Shannon, J.; Stephens, J. C.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2462–2472.
334. Le THF est aussi un additif connu pour déplacer l'équilibre de Schlenk : voir la référence 332f.
335. (a) Stadtmüller, H.; Vaupel, A.; Tucker, C. E.; Stüdemann, T.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1204–1220. (b) Stadtmüller, H.; Lentz, R.; Tucker, C. E.; Stüdemann, T.; Därner, W.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027–7028.
336. (a) Ajout d'iode : Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423–425. (b) Ajout de 1,2-dibromoéthane et de TMS-Cl : Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5425–5431.
337. (a) Dunn, M. J.; Jackson, R. F. W.; Pietruszka, J.; Wishart, N.; Ellis, D.; Wythes, M. *J. Synlett* **1993**, 499–500. (b) Jackson, R. F. W.; Wishart, N.; Wythes, M. *J. Synlett* **1993**, 219–220. (c) Dunn, M. J.; Jackson, R. F. W.; Pietruszka, J.; Turner, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210–2215.
338. Hatch, L. F.; Sutherland, G.; Ross, W. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1130–1136. (b) Noller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 594–599. (c) Noller, C. R. *Org. Synth.* **1932**, *12*, 86–88; *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 1943; Collect. Vol. II, pp 184–187. (d) Soroos, H.; Morgana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 893–894.
339. (a) Reike, R. D. *Science* **1989**, *246*, 1260–1264. (b) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Reike, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445–1453. (c) Reike, R. D.; Hanson, M. V.;

- Brown, J. D.; Niu, Q. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2726–2730. (d) Rieke, R. D.; Li, P. T.-J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323–4324. (e) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1925–1956. (f) Hanson, M. V.; Brown, J. D.; Rieke, R. D.; Niu, Q. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7205–7208. (g) Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301–306. (h) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203–2212.
340. Synthèse de monoorganozinciques fonctionnalisés : Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983–3985.
341. (a) Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167–201. (b) Wittig, G.; Lehmann, G. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 875–892. (c) Köbrich, G.; Merkle, H. R. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1782–1792. (c) Petrier, C.; de Souza Barbosa, J. C.; Dupuy, C.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5761–5765.
342. (a) Kusama, F.; Koize, D. *Nippon Kagaku Kaishi* **1951**, *72*, 871. (b) Abraham, M. H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130–4135. (c) Thiele, K. H.; Wilcke, S.; Ehrhardt, M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 13–19. (c) Chambers, R. F.; Scherer, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 1054–1062.
343. Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178.
344. L'éther couronne 15-C-5 est aussi connu pour former un complexe insoluble avec les sels de magnésium : Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 159–162.

345. (a) Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1008–1009. (b) von dem Bussche-Hünnefeld, J. L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719–5730. (c) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484.
346. Exemple d'applications en synthèse : Carreira, E. M.; Ledford, B. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 405–408.
347. Échange bore/zinc : (a) Langer, F.; Schwink, L. Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229–8243. (b) Thiele, K.-H.; Zdunneck, P. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10–17. (c) Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385–393. (d) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449–2452. (e) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *Synlett* **1994**, 410–412. (f) Köster, R.; Griasnow, G.; Larbig, W.; Binger, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *672*, 1–34. (g) Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1960**, *30*, 2109–2113. (i) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593–1594. (j) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170–173. (k) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119–4122. (l) Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Walsh, P. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729–1732.
348. Échange nickel/zinc : (a) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7473–7481. (b) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1023–1026.
349. Échange zirconium/zinc : (a) Wipf, P.; Kendall, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2773–2776. (b) Wipf, P.; Kendall, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1778–1784.

350. (a) Hydrozincation catalysée au zirconium : Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Sultanov, R. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1983**, *32*, 1080–1081. (b) Synthèse de l'hydrure de zinc : De Koning, A. J.; Boersma, J.; Van der Kerk, G. J. M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *195*, 1–12.
351. Échange mercure/zinc : Frankland, E.; Duppa, B. F. *J. Chem. Soc.* **1864**, *17*, 29–36.
352. Échange aluminium/zinc: (a) Gray, A. P.; Callear, A. B.; Edgecombe, F. H. C. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1502–1510. (b) Galyer, A. L.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 253–257. (c) Eisch, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3605–3610.
353. Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 427–432.
354. (a) Rozema, M. J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H., Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115–3118. (b) Rozema, M. J.; Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956–1958.
355. Il est postulé que l'iodure de cuivre forme l'éthylcuivreux *in situ*, lequel décompose thermiquement en Cu^0 et en radical éthyle. Ce radical réagit alors avec l'iodure d'alkyle, formant du même coup un nouveau radical qui peut additionner sur le Et_2Zn . Le radical $\text{REt}_2\text{Zn}\cdot$ ainsi formé finit par se fragmenter, libérant dans le processus le RZnEt et le radical éthyle. Ce dernier permet au cycle catalytique de se poursuivre. Au terme de la réaction, l'iodure d'éthyle et le Et_2Zn sont distillés afin de déplacer complètement l'équilibre vers la droite.
356. Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114–5115.

357. (a) Micouin, L.; Knochel, P. *Synlett* **1997**, 327–328. (b) Gong, L.-Z.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 267–270. (c) Kneisel, F. F.; Dochnahl, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.
358. Pour contre-balancer le manque de réactivité du réactif en solution, Knochel *et al.* ont utilisé du MgBr_2 ou du $\text{Li}(\text{acac})$ pour catalyser la réaction.
359. (a) *Grignard Reagents: New Developments*; Richey, H. G., Jr., Ed.; Wiley: Chichester, 2000. (b) Wakefield, B. J. *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1995. (c) Rieke, R. D.; Bales, S. E.; Hudnall, P. M.; Burns, T. P.; Poindexter, G. S. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 85–94; *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 1988; Collect. Vol. VI, pp 845–852. (d) Burns, T. P.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674–3680. (e) Rieke, R. D.; Bales, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1775–1781.
360. Synthèse des organomagnésiens fonctionnalisés : (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320. (b) Voir la référence 339f. (c) Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565–569. (d) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703. (e) Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445–2454. (f) Voir la référence 323.
361. Réactivité de différents complexes éthers du Et_2Mg : (a) Joh, Y.; Kurihara, S.; Sakurai, T.; Tomita, T. *J. Polymer Sci.* **1970**, *8*, 2383–2392. (b) Fabicon, R. M.; Pajerski, A. D.; Richey, H. G., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *113*, 6680–6681.

362. Effet d'additifs complexants sur la réactivité de Et_2Zn en catalyse énantiosélective : Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361–1368.
363. Exemples de réaction gênée négativement par la présence du 1,4-dioxane : (a) van der Worp, H. *Enantioselective Cross Coupling Reactions: a New Route to Enantiomerically pure α -Arylpropionic Acids*. Thèse de Ph.D. University of Groningen, Groningen, The Netherlands, janvier 1997; voir aussi les références citées à l'intérieur. (b) Voir la référence 313. (c) Voir la référence 343. (d) Voir la référence 362.
364. Effet des contre-ions sur la réactivité des réactifs de Grignard : Reetz, M. T.; Harmat, N.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 342–344.
365. Réaction de type Gilman van Ess pour la synthèse des cétones à partir des carboxylates.
366. (a) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369–4371. (b) Carnes, C. L.; Klabunde, K. *J. Langmuir* **2000**, *16*, 3764–3772.
367. La vitesse de méthanolyse du EtZnOMe et plus lente que celle du Et_2Zn : Inoue, S.; Kobayashi, M.; Tozuka, T. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 17–21.
368. Allen, G.; Bruce, J. M.; Farren, D. W.; Hutchinson, F. G. *J. Chem. Soc. B*: **1966**, 799–803.
369. Nous n'avons pas observé une si grande sensibilité du Zn(OMe)_2 à l'humidité, ce qui contraste avec certaines informations rapportées dans la littérature : Uekawa, N.;

- Kajiwara, J.; Mochizuki, N.; Kakegawa, K.; Sasaki, Y. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 606–607.
370. Mehrotra, R. C.; Arora, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1969**, *370*, 300–309.
371. Shiner, V. J., Jr.; Beg, M. A. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 157–158.
372. Gut, R. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2262–2278.
373. Le $(n\text{-C}_{10}\text{H}_{21})_2\text{Zn}$ n'a pas été testé sur la réaction d'addition sur le β -nitrostyrène à cause d'un problème de solubilité de ce réactif dans Et_2O à basse température.
374. Les mêmes résultats ont été obtenus lorsque la stœchiométrie du NaOMe variait entre 2,0 et 2,5 équivalents par rapport au ZnCl_2 .
375. Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369–1370.
376. (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Int., Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620–2623. (b) de Vries A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374–2376.
377. (a) Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427–2430. (b) Alexakis, A.; Frutos, J. C.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2431–2434.
378. Arnold, A. E. *Phosphoramidites as Ligands for Copper in Catalytic Asymmetric C-C Bond Formation Reactions with Organozinc Reagents*. Thèse de Ph.D. University of Groningen, Groningen, The Netherlands, 31 mai 2002.

379. (a) Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729–1732. (b) Lipschutz, B. H.; Wood, M. R.; Tirado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6126–6127. (c) Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231. (d) Lipschutz, B. H.; Vivian, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2871–2874.
380. (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766–4770. (b) Lurain, A. E.; Maestri, A.; Rowley Kelly, A.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13608–13609. (c) Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10677–10683. (d) Lurain, A. E.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1262–1268.
381. Lutz, C.; Jones, P.; Knochel, P. *Synthesis* **1999**, 312–316.
382. (a) Bertz, S. H.; Eriksson, M.; Miao, G.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10906–10907 (b) Jones, P.; Reddy, C. K.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1471–1490. (c) Voir la référence 293d. (d) Propriétés du $(\text{TMSCH}_2)_2\text{Zn}$: Moorhouse, S.; Wilkinson, G. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, C5–C6.
383. La synthèse des chlorures d'arylmagnésium nécessite l'utilisation de magnésium de Reike ou l'utilisation d'un solvant complexant comme le THF.
384. Revue sur les arylations catalytiques énantiosélectives : Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermann, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284–3308.
385. Kamienski, C. W.; Lewis, D. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3498–3504.

386. L'ajout du réactif de Grignard dans une suspension de NaOMe dans Et₂O est exothermique.
387. (a) Gupta, S.; Sharma, S.; Narula, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *452*, 1–4. (b) Kapoor, P. N.; Bhagi, A. K.; Sharma, H. K.; Kapoor, R. N. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *369*, 281–284.
388. L'insolubilité du magnésiate est un postulat que nous avançons. Nous ne possédons actuellement aucune preuve en ce sens.
389. (a) Fabicon, R. M.; Richey, H. G., Jr. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 783–788. (b) Fabicon, R. M.; Parvez, M.; Richey, H. G., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1412–1414.
390. Formation de magnésiate par l'ajout d'un alcoolate à un dialkylmagnésien : Richey, H. G., Jr.; DeStephano, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3281–3286.
391. D'autres RZnOR' (R' ≠ Me) sont connus pour former des dimères : (a) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2000**, *73*, 999–1014. (b) Gridnev, I. D.; Serafimov, J. M.; Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4884–4887. (c) Olmstead, M. M.; Power, P. P.; Shoner, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3379–3385. (d) Parvez, M.; Bergstresser, G. L.; Richey, H. G., Jr. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct.* **1992**, *C48*, 641–644.
392. (a) Dekker, J.; Schouten, A.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; Van der Kerk, G. J. M.; Spek, A. L.; Duisenberg, A. J. M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *320*, 1–12. (b) Coates, G. E.; Ridley, D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1870–1877. (c) Yamakawa, M.;

Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335. (d) Rasmussen, T.; Norrby, P-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130–5138.

393. Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.
394. La synthèse du benzoate d'éthyl de magnésium est une possibilité qu'il ne faut pas négliger. Voir la référence 387b.
395. (a) Addition sur l'imine **38** : formate de sodium (0,3 équiv : 43% conv., 55% *e.e.*), acétate de sodium (0,3 équiv : >95% conv., 93% *e.e.* ; 1 équiv : >95% conv., 94% *e.e.*) et trifluoroacétate de sodium (0,3 équiv : 47% conv., 53% *e.e.*). (b) Addition sur le β -nitrostyrène : acétate de sodium (0,3 équiv : >95% conv., 93% *e.e.*), trifluoroacétate de sodium (0,3 équiv : >95% conv., 95% *e.e.*) et benzoate de sodium (0,3 équiv : >95% conv., 93-95% *e.e.* ; 2 équiv : >95% conv., 95% *e.e.*).
396. Un trop grand excès du benzoate de sodium cause des difficultés au niveau de l'agitation et diminue la quantité de solution de diorganozincique qui pourrait être récupérée après la centrifugation.
397. Les $RZnSMe$ dismutent à plus basse température que les $RZnOMe$. Nous pourrions alors imaginer que le R_2Zn et le $Zn(SMe)_2$ pourraient être formés *in situ* et ainsi espérer que ce nouveau sel soit totalement insoluble.
398. Fait à noter : le volume du solide centrifugé dépend, dans une certaine mesure, du diorganozincique préparé. En effet, nous croyons que des réactifs de Grignard différents conduisent à des vitesses de réaction et de précipitation différentes. À leur tour, ces vitesses entraînent des morphologies différentes du solide, ce qui expliquerait les variations du volume observé. Séparément, nous avons observé,

pour la synthèse du didécylzinc, qu'une addition lente du réactif de Grignard favorisait la formation d'un volume plus faible du solide.

399. Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890–891.
400. Dans le cas du diisobutylzinc, les produits de réduction et d'addition sont observés pour la réaction d'addition sur les imines utilisant le BozPHOS.
401. (a) Holm, T. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *29*, C45–C48. (b) Kharasch, M. S.; Weinhouse, S. *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 209–230. (c) Giacomelli, G.; Lardicci, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2736–2740. (d) Lardicci, L.; Giacomelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 337–340. (e) Coates, G. E.; Ridley, D. *J. Chem. Soc. A*: **1966**, 1064–1069. (f) Cazzanti, S.; Caramori, S.; Argazzi, R.; Elliott, C. M.; Bignozzi, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999. (g) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500.
402. Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1167–1174.
403. Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *ARKIVOC* **2006**, 18–28.
404. Reddy, C. K.; Devasagayaraj, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4495–4498.
405. (a) Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 83–86. (b) Roberts, W. P.; Ghosh, I.; Jacobi, P. A. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 279–284.
406. Chemla, F.; Normant, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3157–3160.

407. (a) Hupe, E.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3022–3025. (b) Sekiya, K.; Nakamura, E. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 5155–5156. (c) Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4435–4439.
408. Grey, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288–2289.
409. (a) Marek, I.; Chinkov, N.; Banon-Tenne D. Carbometallation Reactions. Dans *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; 2nd ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley: Weinheim; 2004, pp 395–478. (b) Marek, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 535–544. (c) Meyer, C.; Marek, I.; Courtemanche, G.; Normant, J.-F. *Synlett*, **1993**, 266–268. (d) Kubota, K.; Nakamura, M.; Isaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5867–5868. (e) Stüdermann, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 93–95
410. (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353–3354. (b) Aggarwal, V. K.; Ali, A.; Coogan, M. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8628–8629.
411. (a) Nakamura, M.; Hara, K.; Hatakeyama, T.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3137–3140. (b) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11791–11798.
412. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew., Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525–6528.
413. Addition conjuguée énantiosélective d'acides boroniques : Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5309–5312.

414. Hydrogénation énantiosélective de cétones : Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3235–3238.
415. Travaux de Jad Tannous, étudiant au M.Sc. dans le groupe du Professeur André Charette (manuscrit en préparation).
416. Tentative de synthèse de BozPHOS•CuMe à partir de (PPh₃)₂•CuMe : Miyashita, A.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *50*, 1102–1108. Synthèse d'organocuvreux : (a) Coan, P. S.; Folting, K.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Organometallics* **1989**, *8*, 2724–2728. (b) Gambarotta, S.; Strologo, S.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *Organometallics* **1984**, *3*, 1444–1445.
417. Cette réaction pourrait aussi servir à confirmer ou à infirmer que le EtZnOTf est nécessaire au bon fonctionnement du cycle catalytique.
418. Shriver, D. F.; Drezzdon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
419. Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
420. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
421. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
422. Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096–4103.

423. Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014–4016.

Annexes

Liste des annexes

Annexe 1 : Effet des ligands sur la réaction d'addition énantiosélective sur les imines	VI
Annexe 2 : Étude cinétique : Ordre de la réaction en catalyseur	XVIII
Annexe 3 : Étude de la stabilité du catalyseur	XXI
Annexe 4 : Résultats supplémentaires d'optimisation de la réaction d'addition sur les adduits de l'acide sulfinique	XXIII
Annexe 5 : Résultats supplémentaires sur l'effet de la température et de la concentration sur la réaction en un seul pot	XXV
Annexe 6 : Solubilité de différents sels dans l'éther diéthylique.....	XXVII
Annexe 7 : Déplacements chimiques de différentes imines en RMN ¹³ C	XXIX
Annexe 8 : Caractérisation des composés pertinents et nouveaux	XXXI
Ligands – Procedure and Characterization	XXXII
(<i>R,R</i>)-BozPHOS	XXXII
(<i>R,R</i>)-Me-DuPHOS(O) ₂	XXXIV
[(<i>R,R</i>)-(BozPHOS) ₂] \cdot CuOTf.....	XXXV
Chapter 2 – Procedure and Characterization	XXXVI
Compound 38	XXXVI
General procedure for the catalytic enantioselective addition to imines:	XXXVIII
Compound 39 (small scale).....	XXXVIII
Compound 39 (large scale)	XL
Compound 39 (one-pot reaction)	XLI
General procedure for quantification of ligands oxidation using sulfur workup	XLII
General procedure for the kinetic study of ligands (Non-Oxidative Conditions):..	XLIII
General procedure for quantification of ligand oxidation (Non oxidative conditions):	XLIV
General procedure for quantification of ligand oxidation (Oxidative conditions): .	XLV
Chapter 3 – Procedure and Characterization	XLVI
General procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts:	XLVI
Compound 86.....	XLVII
Compound 87.....	XLVIII
Compound 88.....	XLIX

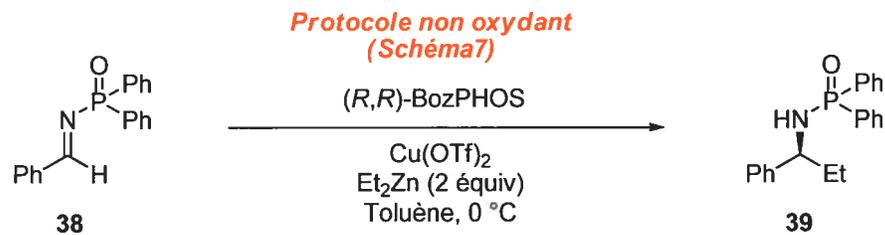
	III
Compound 89.....	L
Compound 90.....	LI
Compound 91.....	LII
Compound 92.....	LIII
Compound 93.....	LIV
Compound 94.....	LV
Compound 95 (specific conditions).....	LVI
Compound 95 (general conditions).....	LVI
General procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts:.....	LVII
Compound 77.....	LVIII
Compound 100.....	LIX
Compound 101.....	LX
Compound 102.....	LXI
Compound 103.....	LXII
Compound 104.....	LXIII
Compound 105.....	LXIV
Compound 106.....	LXV
Compound 107.....	LXVI
Chapter 4 – Procedure and Characterization	LXVII
General procedure to prepare racemic free α -chiral ammonium chloride:.....	LXVII
General one-pot procedure to generate α -chiral amine (HCl Salt) by addition of diethylzinc:.....	LXVIII
Compound 117 (deprotection of 39).....	LXIX
Compound 117 (one-pot procedure).....	LXX
Compound 118.....	LXXI
Compound 119.....	LXXII
Compound 120.....	LXXIII
Compound 121.....	LXXIV
Compound 122.....	LXXV
Compound 124.....	LXXVII
Compound 125.....	LXXVIII
Compound 126.....	LXXIX

Compound 127.....	LXXX
Chapter 5 – Procedure and Characterization	LXXXI
General procedure for the synthesis of β -arylnitroalkenes	LXXXI
General procedure for the synthesis of β -alkylnitroalkenes.....	LXXXII
General procedure for the synthesis of racemic nitroalkanes:	LXXXIII
General procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes:	LXXXIV
Compound 145.....	LXXXV
Compound 146.....	LXXXVI
Compound 147.....	LXXXVII
Compound 148.....	LXXXVIII
Compound 149.....	LXXXIX
Compound 150.....	XC
Compound 151.....	XCI
Compound 152.....	XCII
Compound 154.....	XCIII
Compound 156.....	XCIV
General procedure for the enantioselective catalytic addition of dimethylzinc to nitroalkenes:	XCV
Compound 157.....	XCVI
Chapter 6 – Procedure and Characterization	XCVII
Procedure to prepare $Zn(OMe)_2$:.....	XCVII
General procedure to prepare R_2Zn from $Zn(OMe)_2$ and $RMgCl$:	XCVIII
General procedure to prepare R_2Zn from $ZnCl_2$, $NaOMe$ and $RMgCl$:	XCIX
General procedure to prepare R_2Zn from $Zn(OMe)_2$, $NaOMe$ and $RMgBr$:	C
General procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to 2-naphthaldehyde:	CI
General procedure for the catalytic enantioselective addition of a diphenylzinc/ diethylzinc mixture to 2-naphthaldehyde:.....	CII
General procedure for the catalytic enantioselective addition of R_2Zn to cyclohexenone:.....	CIII
Compound 168.....	CIV
Compound 171.....	CV

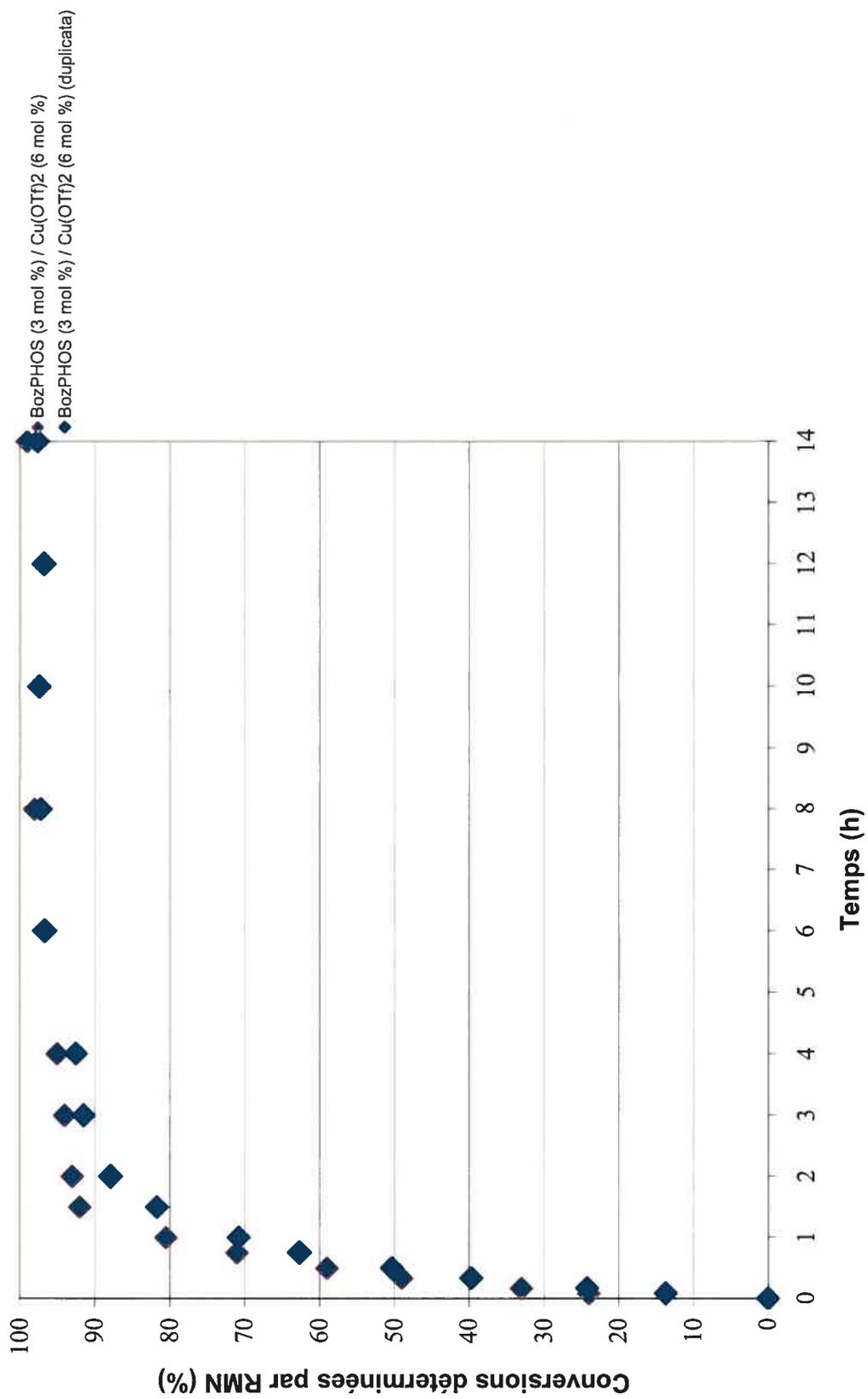
Compound 172.....	CVI
Compound 173.....	CVII
Compound 174.....	CVIII
Compound 175.....	CIX
Compound 176.....	CX
Compound 177.....	CXI
Compound 178.....	CXII
Compound 179.....	CXIII
Compound 180.....	CXIV
Compound 186.....	CXV
Annexe 9 : Données brutes de l'analyse de la diffraction des rayons-X pour le complexe (BozPHOS) ₂ •CuOTf.....	CXVI

Annexe 1 :

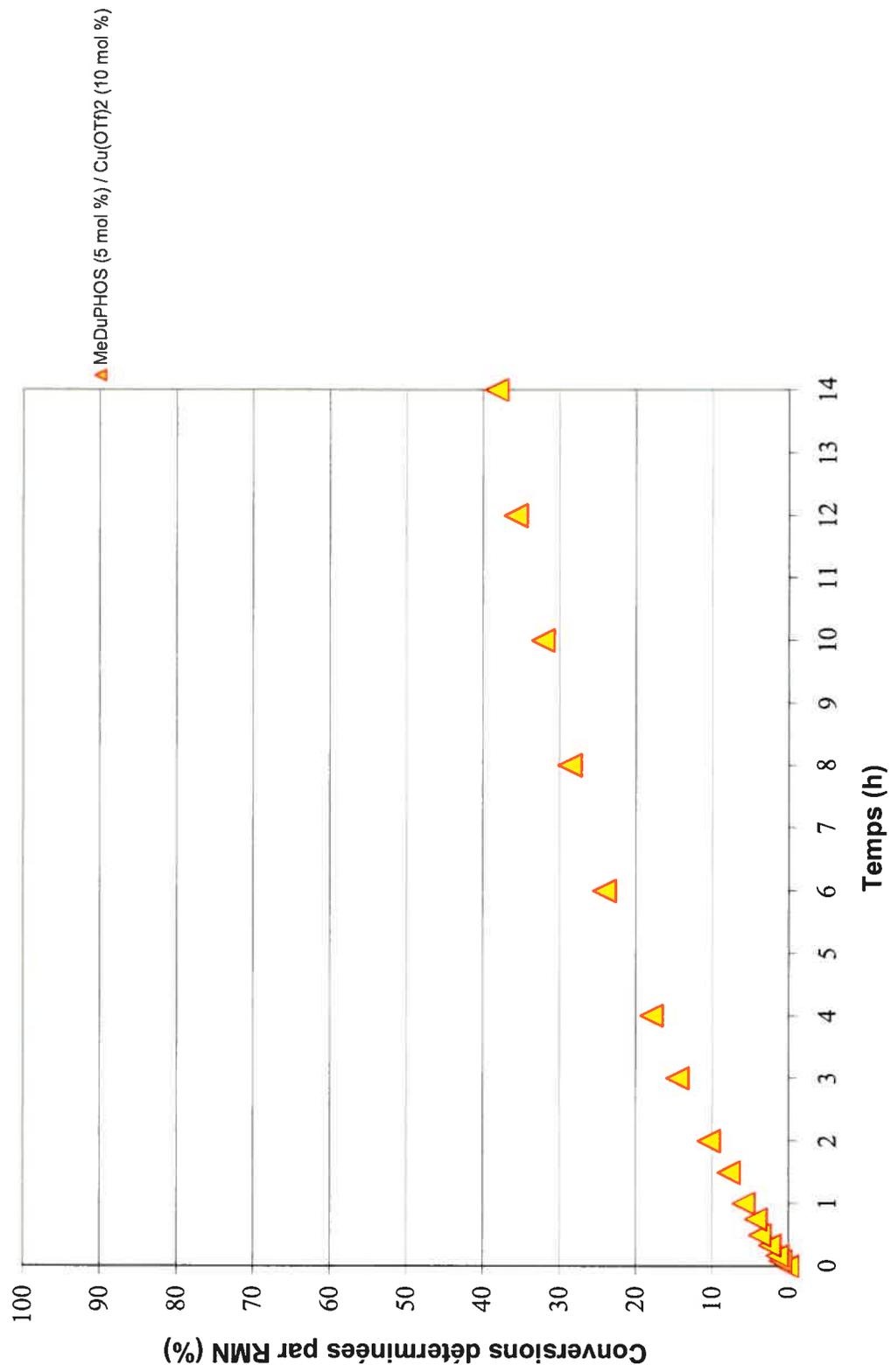
Effet des ligands sur la réaction d'addition énantiosélective sur les imines



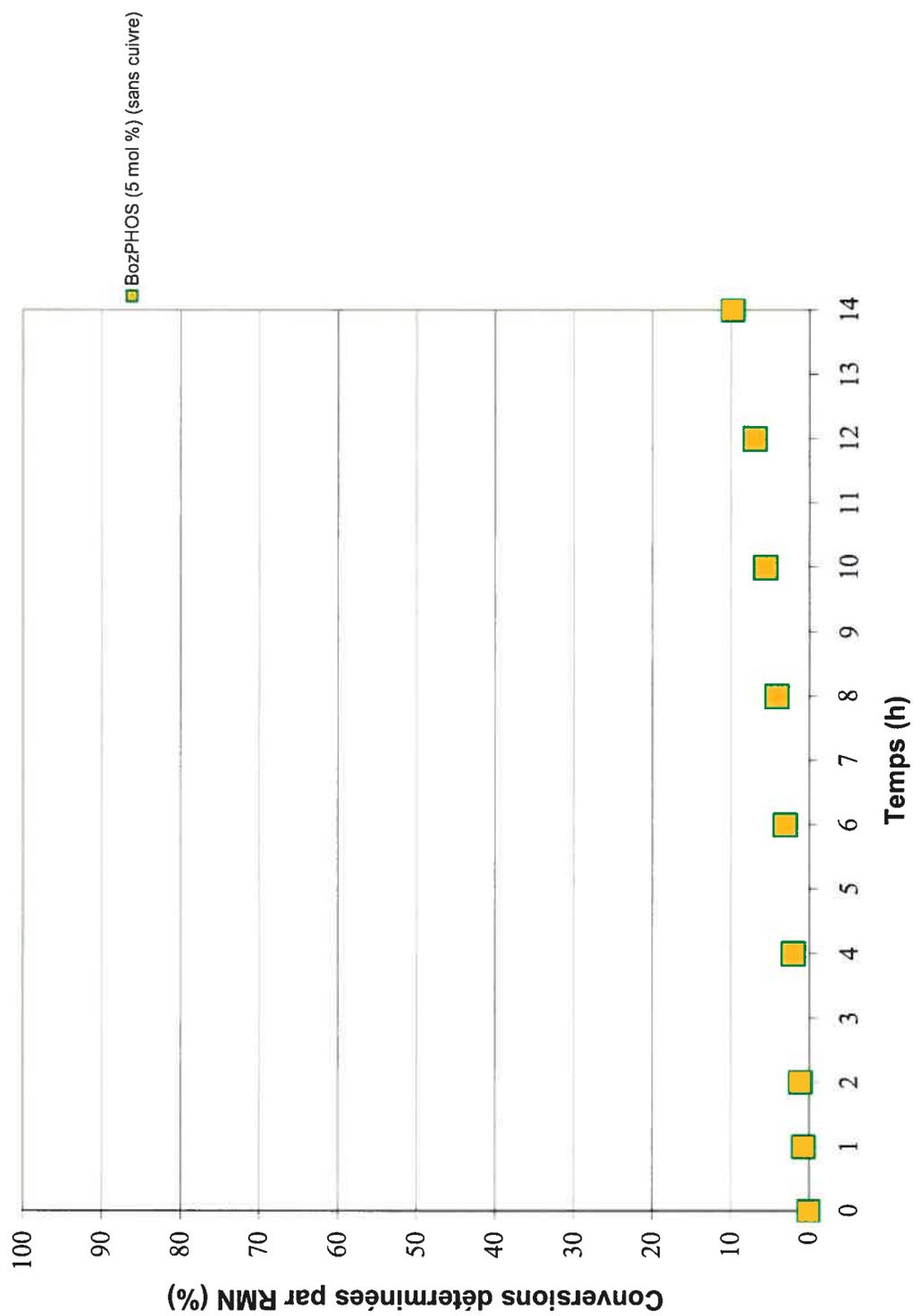
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



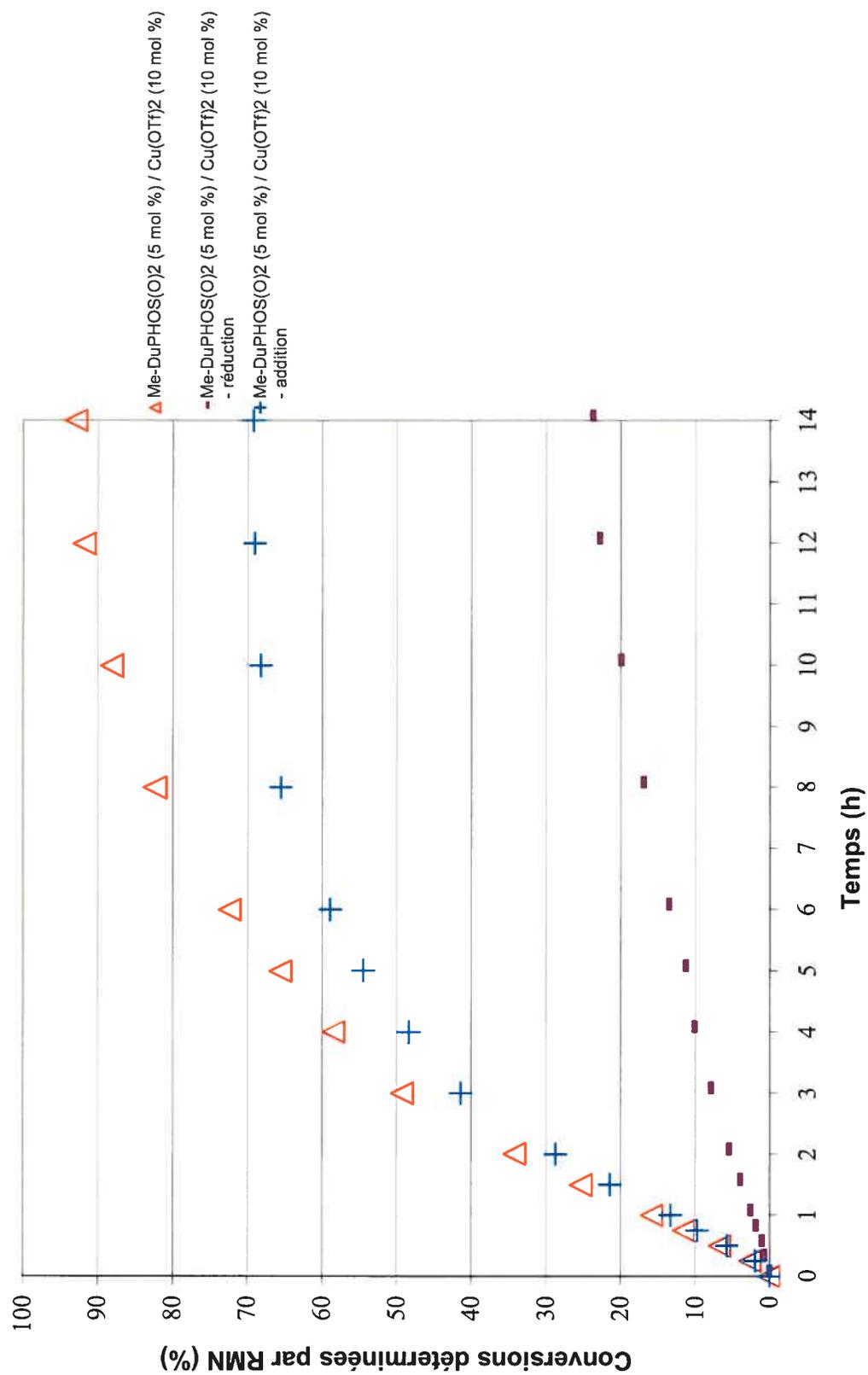
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



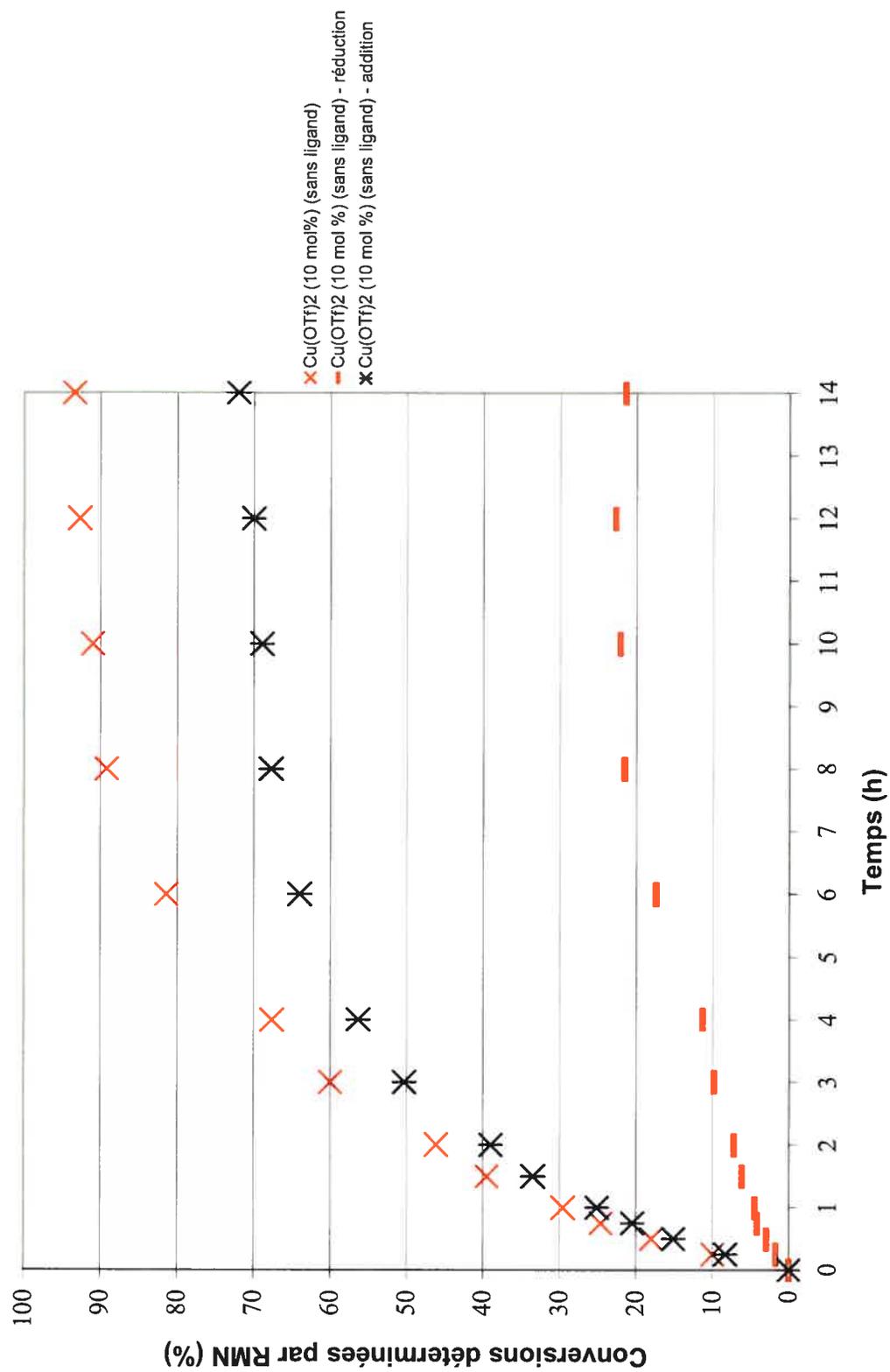
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



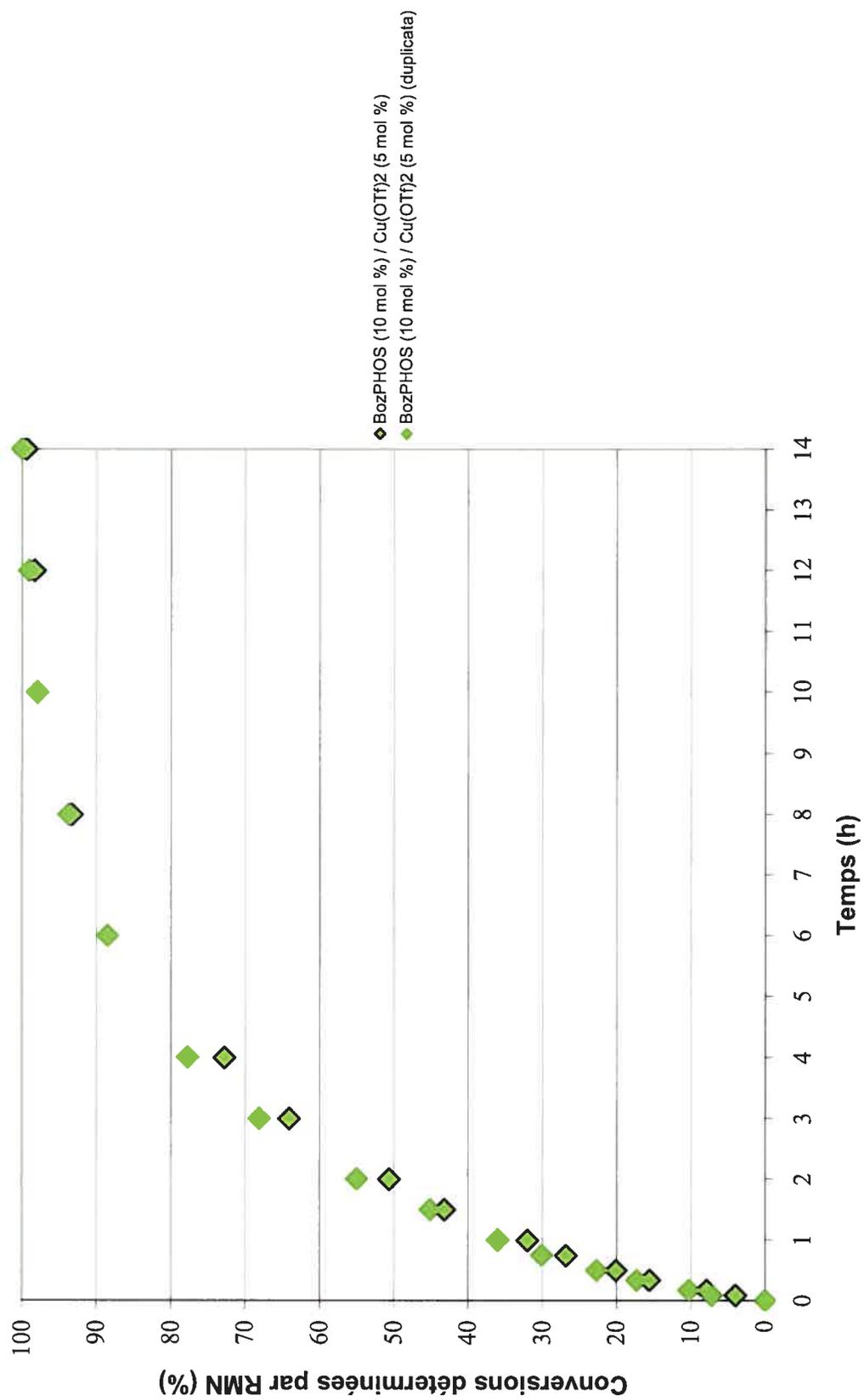
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



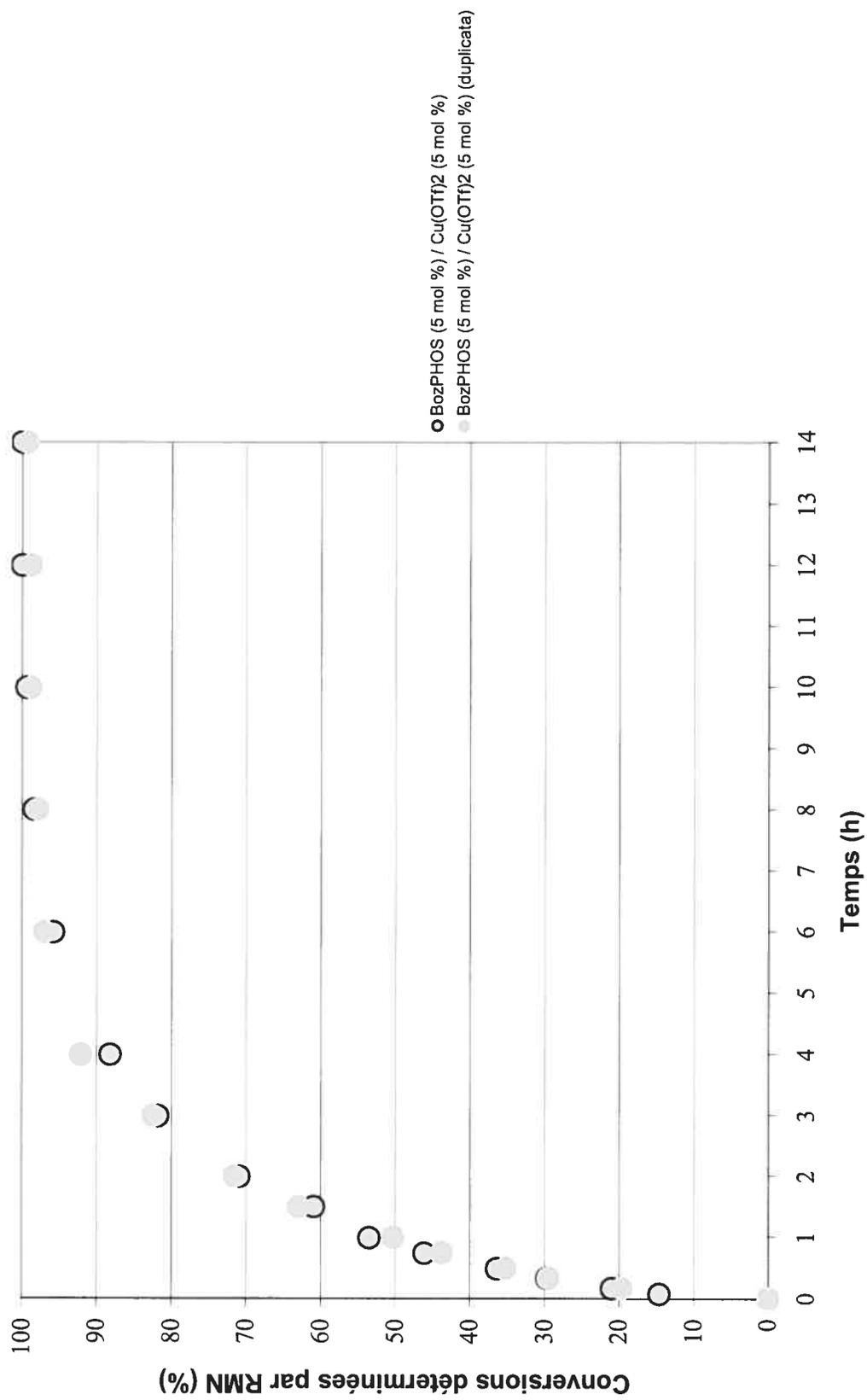
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



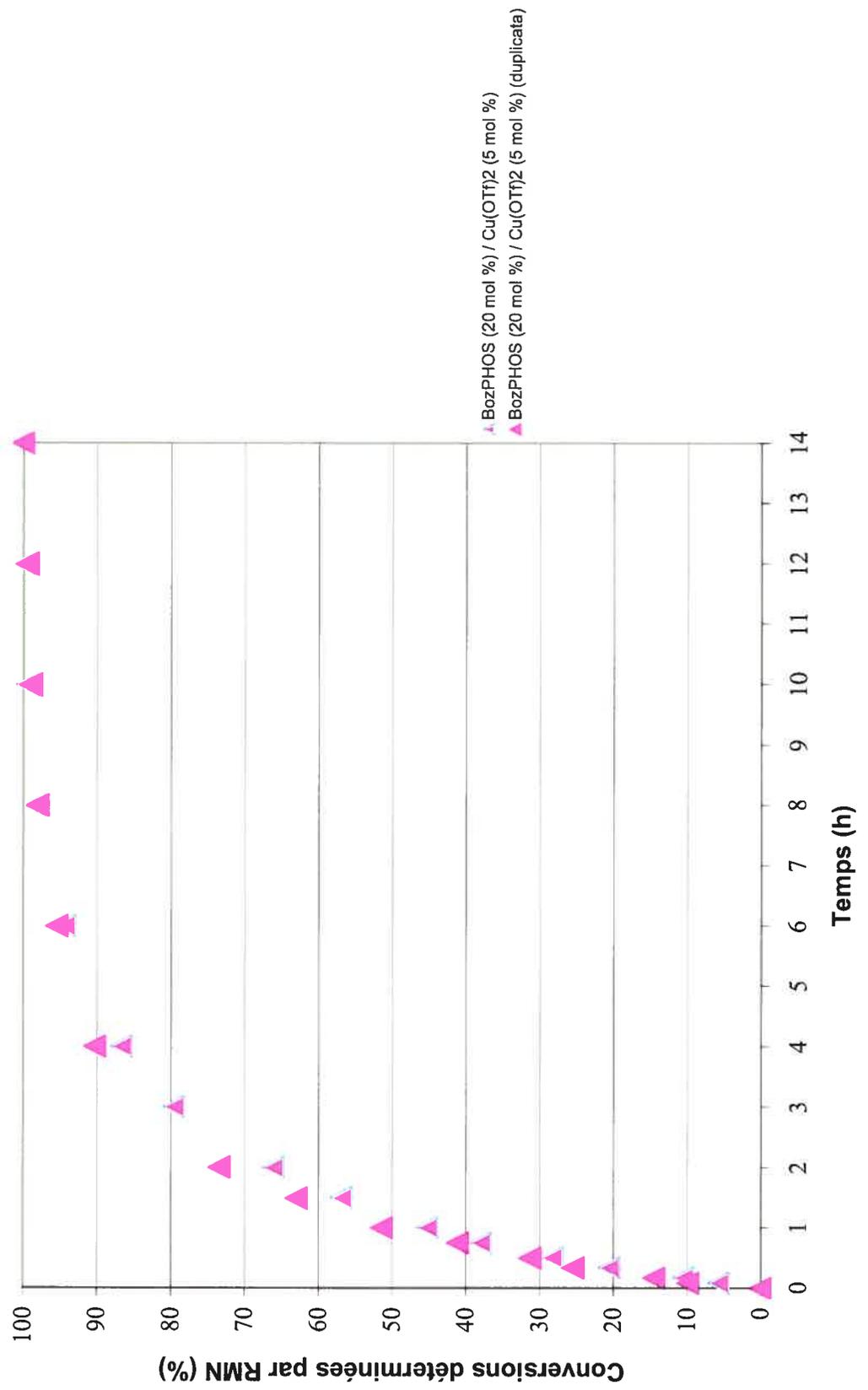
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



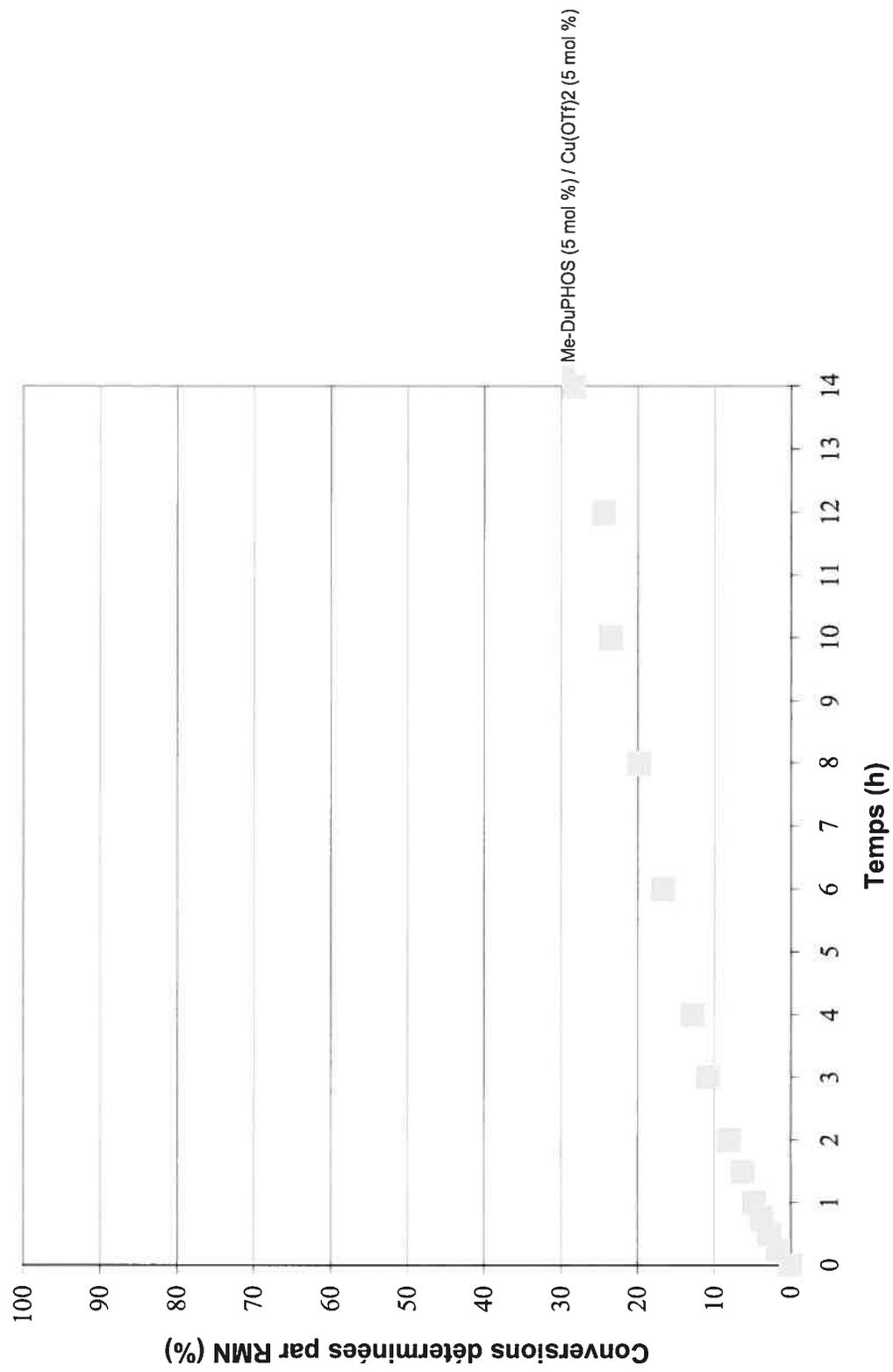
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



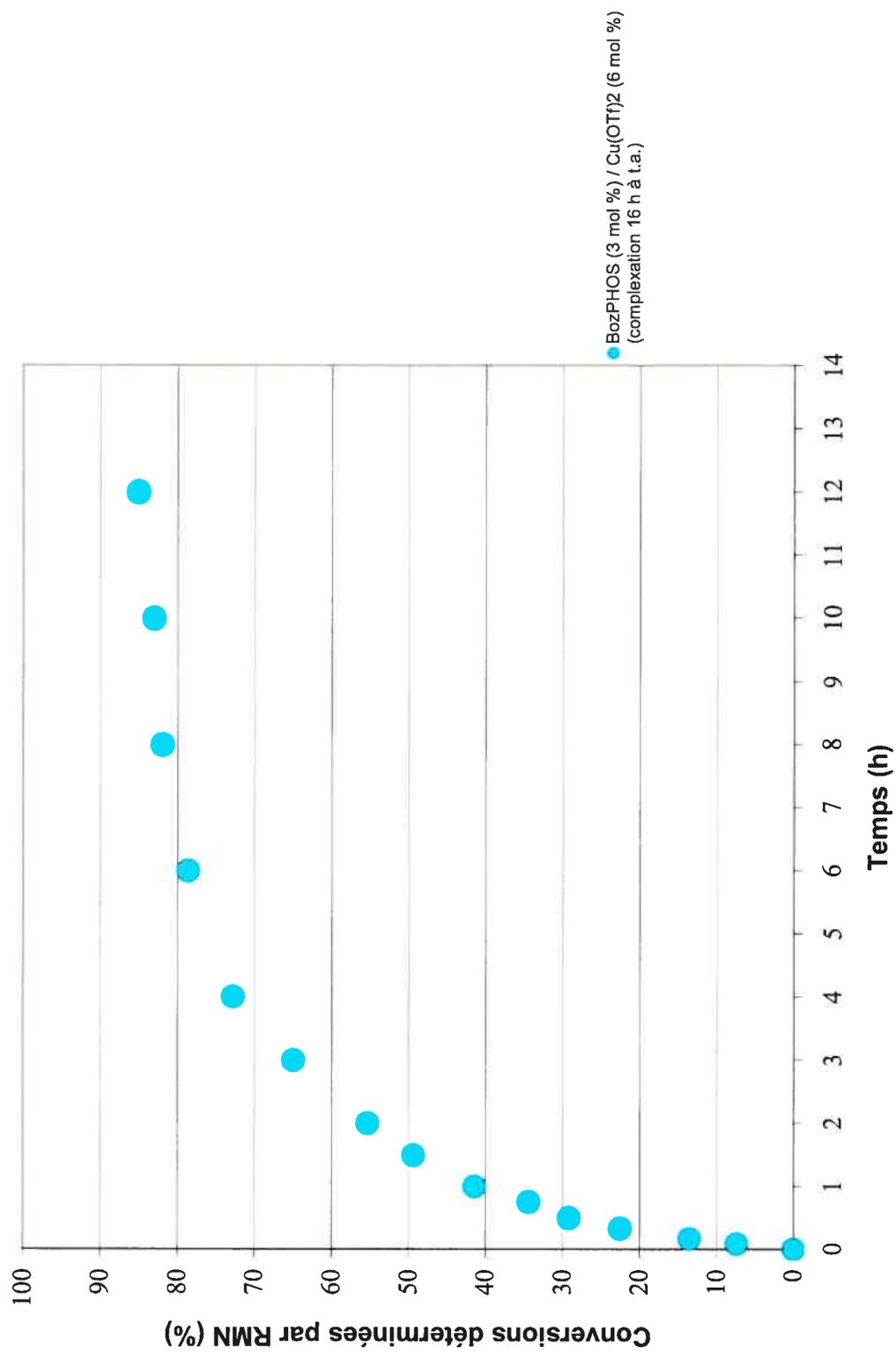
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



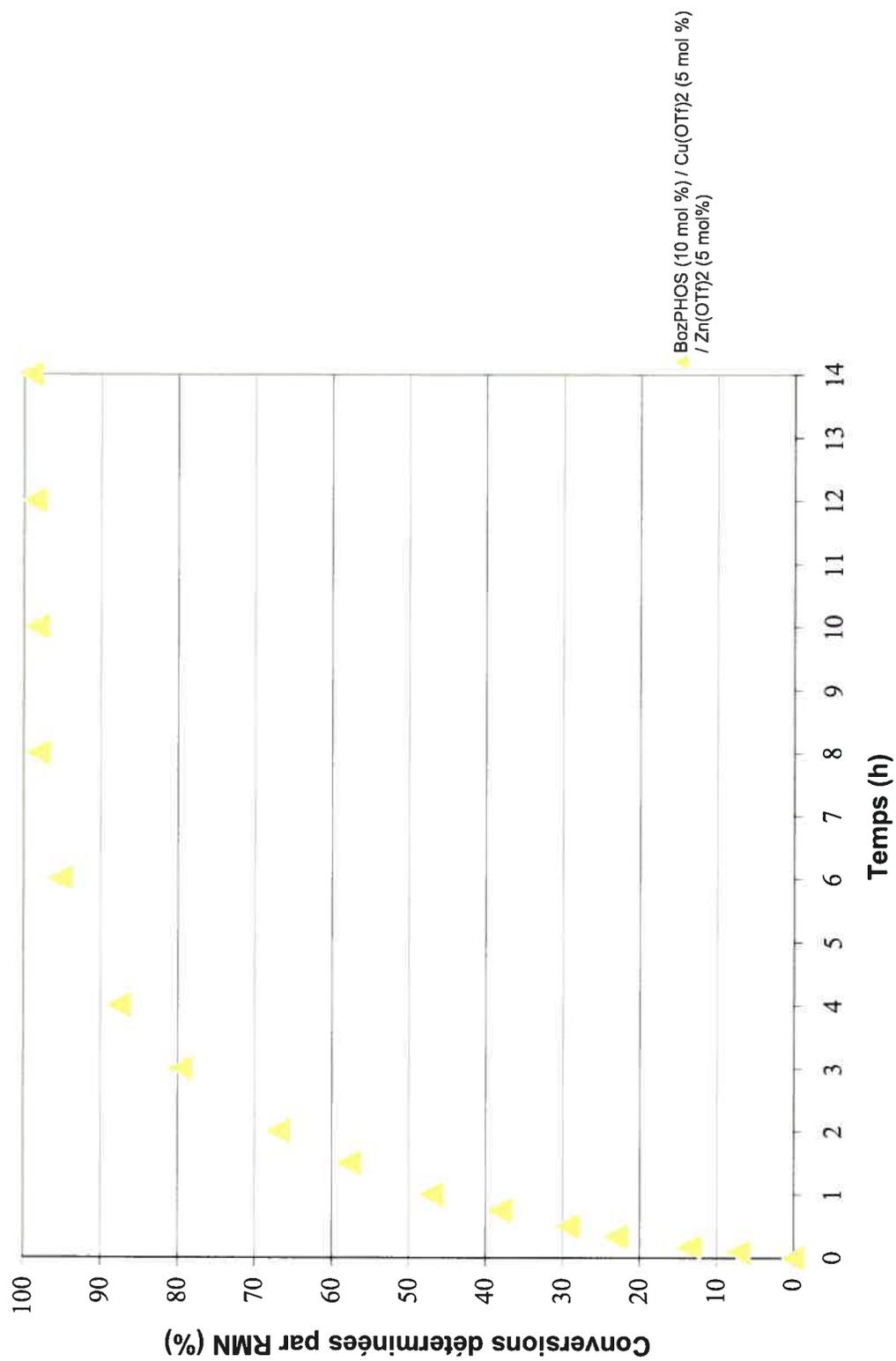
Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs



Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs

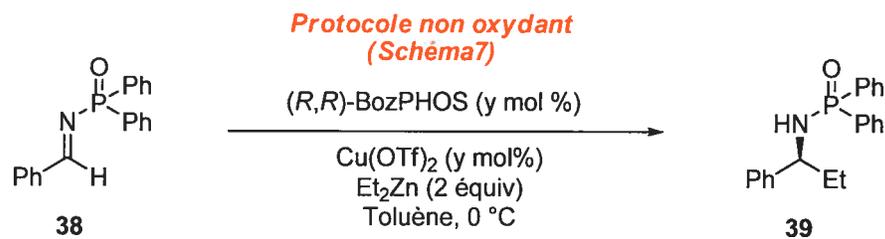


Conversions en fonction du temps pour différents catalyseurs

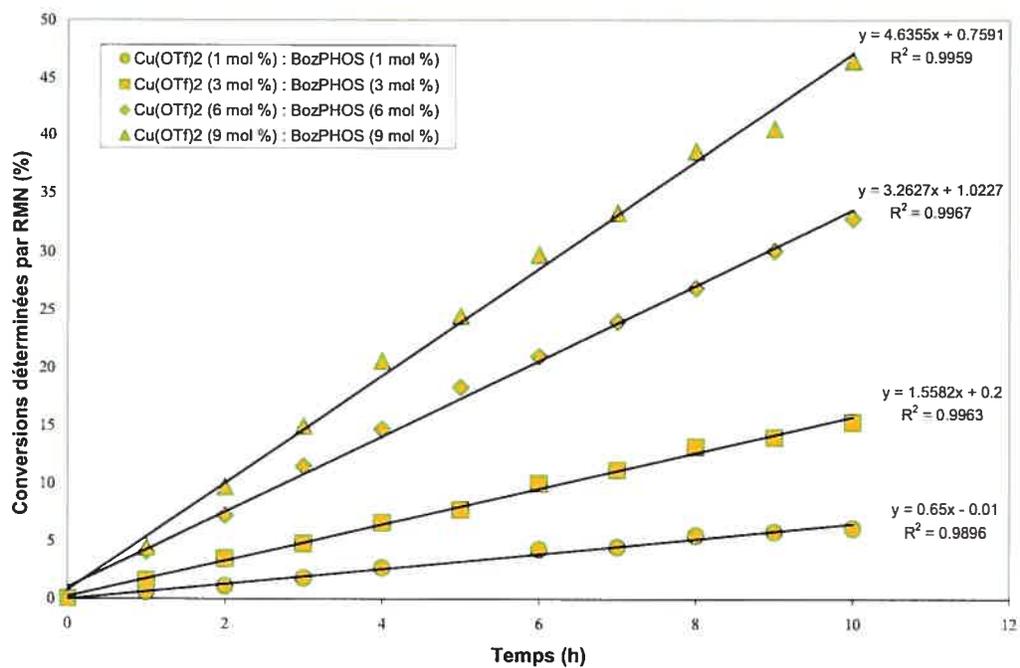


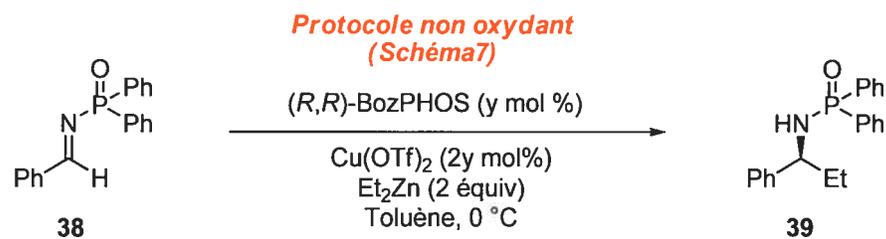
Annexe 2 :

Étude cinétique : Ordre de la réaction en catalyseur

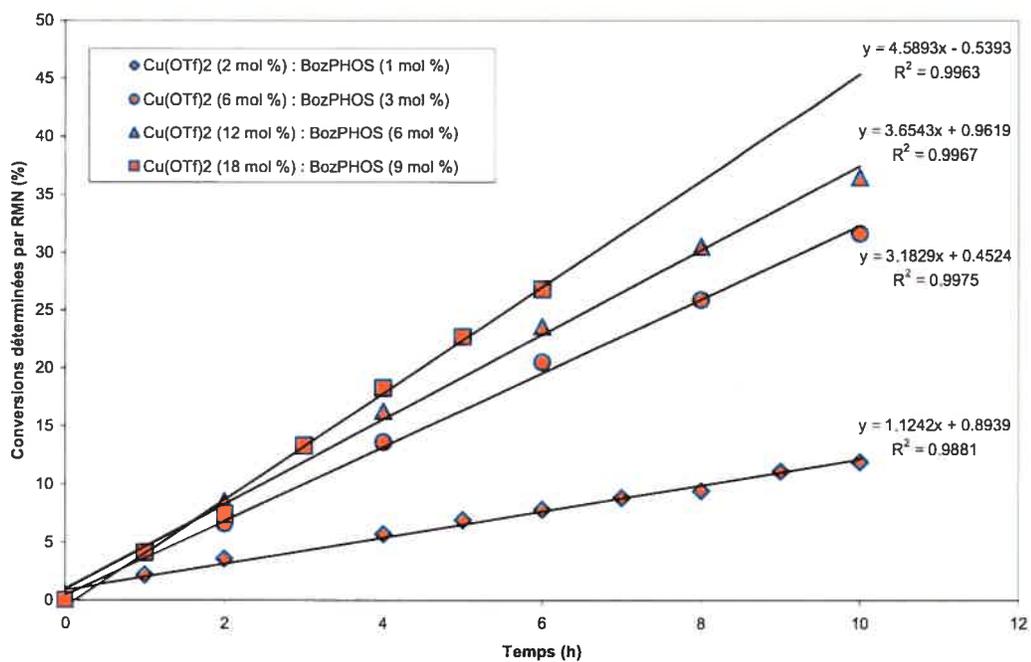


Conversions en fonction du temps: variation de la quantité de catalyseur



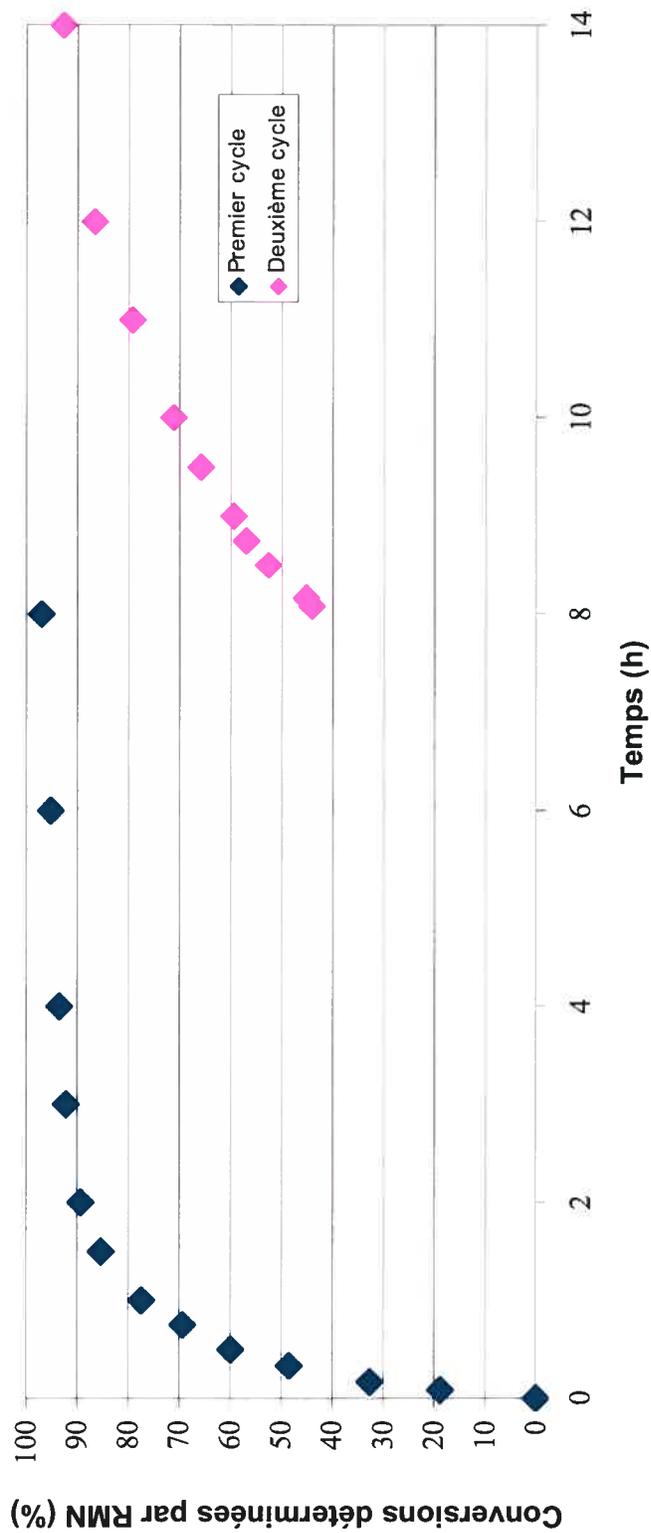
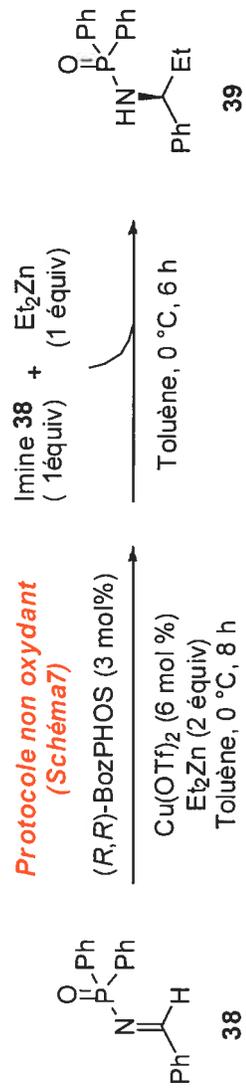


Conversions en fonction du temps: variation de la quantité de catalyseur

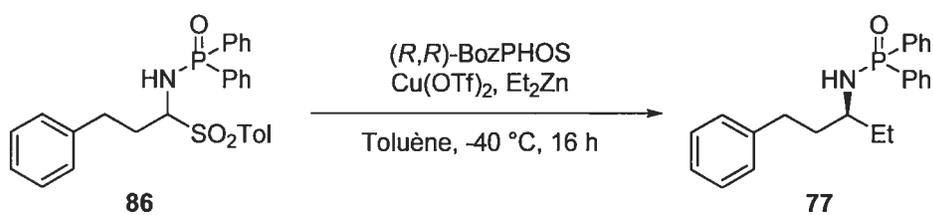


Annexe 3 :
Étude de la stabilité du catalyseur

Conversion en fonction du temps: étude de la stabilité du catalyseur



Annexe 4 :
Résultats supplémentaires d'optimisation de la réaction
d'addition sur les adduits de l'acide sulfinique

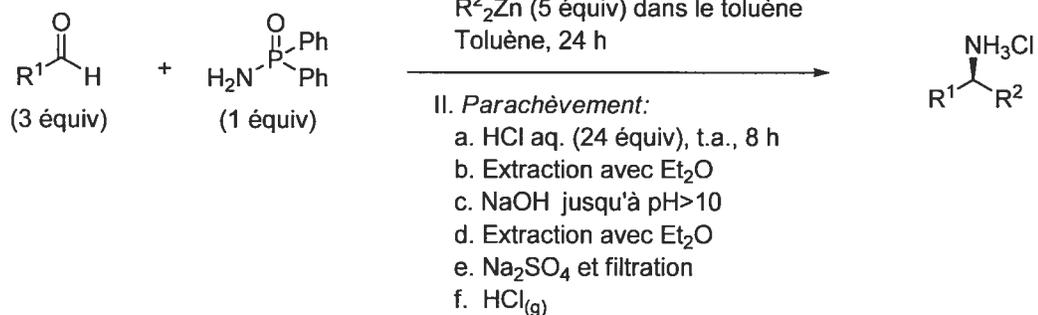


Entrée	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	BozPHOS	Et_2Zn (équivalent)	Rdt (%), Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	10	5	5	77, 100	97
2	10	5	2,5	87, 96	96
3	6	3	2,5	90, 93	98
4	5	5	2,5	87, 96	98
5	5	6	2,5	85, 93	98
6	3	4	2,5	82, 95	96
7	1	2	2,5	59, 75	89
8	5 ^a	6	2,5	80, 90	97
9	6 ^a	5	2,5	83, 88	93

^a Le $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$ a été utilisé comme source de cuivre. La quantité indiquée correspond au pourcentage molaire de CuOTf .

Annexe 5 :

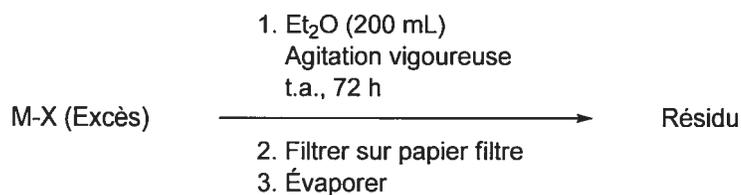
Résultats supplémentaires sur l'effet de la température et de la concentration sur la réaction en un seul pot



Entr\u00e9e	R ¹	R ²	Rendement (<i>e.e.</i>) (%)			
			t.a./0,2 M	t.a./0,1 M	0 \u00b0C/0,2 M	0 \u00b0C/0,1 M
1	Ph	Et	85 (95)	88 (97)	83 (98)	---
2	2-Cl-Ph	Et	33 (82)	81 (88)	54 (96)	46 (96)
3	2-MeO-Ph	Et	85 (94)	90 (95)	---	---
4	2-Me-Ph	Et	68 (96)	---	---	---
5	3-NO ₂ -Ph	Et	17 (75)	59 (90)	58 (94)	79 (97)
6	2-furyle	Et	60 (80)	46 (85)	59 (92)	65 (93)
7	4-CF ₃ -Ph	Et	37 (85)	73 (86)	11 (92)	11 (94)
8	1-naphthyle	Et	59 (97)	---	---	---
9	<i>i</i> -Pr	Et	62 (93)	---	---	---
10	Ph(CH ₂) ₂	Et	66 (75)	38 (80)	63 (88)	59 (90)
11	Ph	Me	---	---	32 (92)	---
12	Ph	Me	---	---	41 (90)	---

Annexe 6 :

Solubilité de différents sels dans l'éther diéthylique

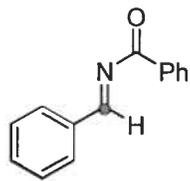


Sel	Masse du résidu ^a (mg/200 mL)	(mol/L)	(μmol/L)
aucun	<1,0	---	---
LiCl	3,0	0,00035	350
NaCl	<1,0	<0,000086	<86
MgCl ₂	26	0,0014	1400
LiBr	1,0-2,0	0,000058-0,00012	58-120
NaBr	<1,0	<000049	<49
NaOMe	<1,0	<0,000093	<93
Mg(OMe) ₂	<1,0	<0,000058	<58
MgCl ₂ + Mg(OMe) ₂	17	MgCl(OMe) 0,00094 MgCl ₂ 0,00089	940 890
MgCl(OMe)	<1,0	<0,000055	<55

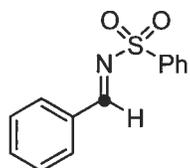
^a L'utilisation d'un verre poreux n'est pas adaptée. ^b Préparé à partir de Bu₂Mg et de MeOH. ^c Préparé à partir de EtMgCl et de MeOH.

Annexe 7 :

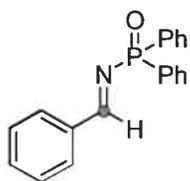
Déplacements chimiques de différentes imines en RMN ^{13}C



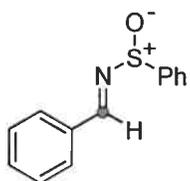
δ 165,41 ppm C_6D_6



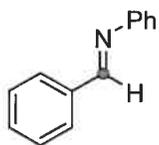
δ 170,83 ppm $CDCl_3$



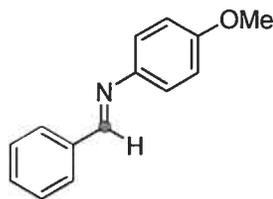
δ 173,86 ppm $CDCl_3$



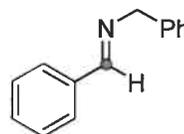
δ 160,90 ppm $CDCl_3$



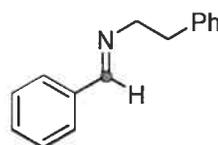
δ 160,63 ppm $CDCl_3$



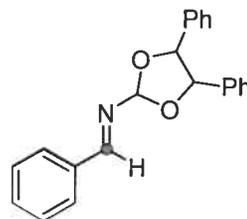
δ 158,63 ppm $CDCl_3$ / δ 158,59 ppm $CDCl_3$



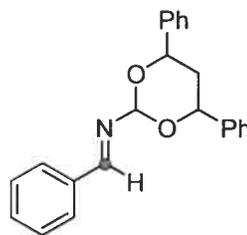
δ 162,17 ppm $CDCl_3$



δ 161,67 ppm $CDCl_3$



δ 162,79 ppm $CDCl_3$

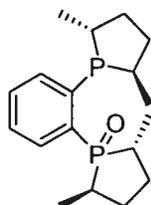


δ 163,85 ppm $CDCl_3$

Annexe 8 :
Caractérisation des composés pertinents et nouveaux

Ligands – Procedure and Characterization

**(2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-phospholanyl]phenyl}-
2,5-dimethylphospholane 1-oxide**



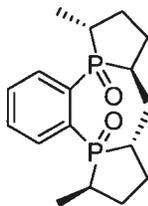
(*R,R*)-BozPHOS

(*R,R*)-BozPHOS: A 100-mL, flame-dried, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with (*R,R*)-Me-DuPHOS (1.00 g, 3.26 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. Anhydrous THF (32 mL) was added to the flask via a syringe under argon, and the resulting colorless solution was cooled to 0 °C for 15 min using an ice bath before BH₃•DMS (10 M, 360 μL, 3.6 mmol) was added dropwise via a syringe (Note: the addition lasted 3 min). The colorless mixture was stirred for 45 min under argon at 0 °C and H₂O₂ (35% v/v, 3 × 1.3 mL, 39 mmol) was added dropwise at 0 °C under argon in 3 portions with an interval of 30 min between each addition. (Note: 10 min were needed for each addition.) After 45 min of additional stirring at room temperature, the reaction was quenched by a dropwise addition of an aqueous sat. solution of Na₂SO₃ (40 mL) at 0 °C (Exothermic reaction with a gas formation). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), dried over Na₂SO₄ (50 g), filtered and evaporated by rotary evaporation (30 °C, 50 mm Hg). The obtained white foam (1.163 g) and DABCO,TM that was recrystallized from a 1 : 1 mixture of MeOH and hexane (550 mg, 4.9 mmol), were added to a 100-mL, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum. The flask was purged under argon, then anhydrous benzene (32 mL) was added. The colorless reaction mixture was allowed to stir for 5 h at 50 °C using an oil bath and then concentrated by rotary evaporation (25 °C, 40 mm Hg). The white residue was purified on silica gel to afford the title compound (960 mg, 91% yield) as a white solid. The product was dissolved

in CH_2Cl_2 and purified on silica gel (95 : 5 EtOAc : MeOH). The desired product then was concentrated by rotary evaporation (30 °C, 30–50 mm Hg) and could be visualized by U.V. and with a KMnO_4 solution. *e.e.* (>99%) was determined by HPLC analysis at 250 nm [Chiralpak AD, 95 : 5 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (*R,R*)-**BozPHOS** t_r = 8.5 min, (*S,S*)-**BozPHOS** t_r = 10.9 min]. mp 123–125 °C; R_f 0.30 (95 : 5 EtOAc : MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -250.5$ (c 0.65, benzene); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.81 (dd, $J = 17.3, 7.4$ Hz, 3H), 0.86–1.00 (m, 1H), 1.03 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 17.6, 7.0$ Hz, 3H), 1.24–1.34 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 3H), 1.59–1.73 (m, 2H), 1.79–2.02 (m, 5H), 2.38–2.47 (m, 1H), 2.52–2.80 (m, 2H), 7.01 (tddd, $J = 7.6, 2.5, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.09 (tt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 12.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 3.0, 0.9$ Hz), 17.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.7$ Hz), 18.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz), 20.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 35.9$ Hz), 31.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz), 31.7 (dd, $J_{\text{C-P}} = 68.0, 0.9$ Hz), 32.0 (dd, $J_{\text{C-P}} = 8.1, 1.8$ Hz), 34.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.1$ Hz), 34.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.6$ Hz), 36.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 36.6 (dd, $J_{\text{C-P}} = 67.1, 5.3$ Hz), 36.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz), 128.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz), 130.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.3$ Hz), 134.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 10.6, 2.5$ Hz), 139.3 (dd, $J_{\text{C-P}} = 82.7, 33.6$ Hz), 144.1 (dd, $J_{\text{C-P}} = 37.4, 9.7$ Hz); NMR ^{31}P (162 MHz, C_6D_6) δ 9.7 (d, $J = 5.1$ Hz), 62.4 (d, $J = 5.1$ Hz); HRMS m/z (MAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{P}_2\text{O}$ [M]: 322.1615, found: 322.1610; Elemental analysis calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{P}_2\text{O}$: C, 67.07; H, 8.75, found: C, 67.23; H, 8.98; IR (neat) 672, 737, 756, 1157, 1446, 2860, 2923 cm^{-1} .

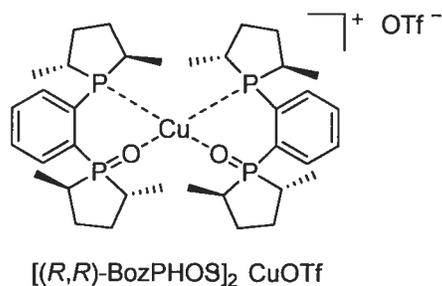
NB: For more details about the procedure, see: Côté, A.; Desrosiers, J. N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B.; *Org. Synth.* **2006**, *83*, 1–4.

(2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane 1-oxide



Me-DuPHOS bisoxide

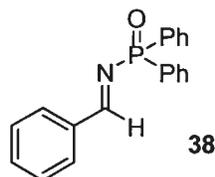
(*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂: To a solution of (*R,R*)-Me-DUPHOS (500 mg, 1.63 mmol, 1.00 equiv) in THF (16 mL, 0.1 M) was added H₂O₂ (30% v/v, 1.0 mL, 9.8 mmol, 6.00 equiv) at 0 °C. The mixture was allowed to stir for 45 min at this temperature and slowly quenched with sat. Na₂SO₃ at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (95 : 5 to 90 : 10 AcOEt : MeOH) to afford the title compound as a white air-stable solid (519 mg, 94% yield). mp 223–225 °C; *R_f* 0.38 (80 : 20 EtOAc : MeOH); [α]_D²⁰ –160 (*c* 1.36, CD₃OD); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.89 (dd, *J* = 18.9, 7.4 Hz, 6H), 1.22 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 6H), 1.41 (oc, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.81 (no, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.09–2.30 (m, 2H), 2.30–2.46 (m, 2H), 2.46–2.71 (m, 4H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.78–7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 11.0, 18.0, 31.9 (m), 32.6 (m), 32.8 (d, *J*_{C-P} = 69.7 Hz), 37.4 (d, *J*_{C-P} = 69.5 Hz), 132.7 (dd, *J*_{C-P} = 10.6, 10.6 Hz), 132.7 (d, *J*_{C-P} = 8.6 Hz), 134.1 (dd, *J*_{C-P} = 10.6, 10.6 Hz), 135.7 (dd, *J*_{C-P} = 83.4, 5.9 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 72.3; Elemental analysis calcd for C₁₈H₂₈O₂P₂: C, 63.89; H, 8.34, found: C, 63.82; H, 8.52; IR (neat) 3497, 3418, 2939, 2866, 1633, 1456, 11645, 1127, 998, 750, 682, 637 cm⁻¹.



[(*R,R*)-(BozPHOS)₂] \cdot CuOTf: (CuOTf)₂ \cdot toluene (200 mg, 0.387 mmol) and (*R,R*)-BozPHOS (500 mg, 1.55 mmol) were dissolved in anhydrous MeCN (10 mL) under argon atmosphere, and the resulting green solution was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (95 : 5 CH₂Cl₂ : MeOH) to afford the title compound (598 mg, 90% yield) as a light yellow solid. mp 199–201 °C; *R_f* 0.33 (10 : 90 MeOH : CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +5.47 (*c* 2.53, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.94 (dd, *J* = 6.7, 4.7, 6H), 1.21 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 6H), 1.34–1.81 (m, 14H), 2.09–2.60 (m, 14H), 2.78–2.94 (m, 2H), 7.44–7.55 (m, 2H), 7.61–7.72 (m, 4H), 7.73–7.82 (m, 2H); ¹³C NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 13.2 (d, *J* = 3 Hz), 14.4, 15.0, 20.6 (t, *J* = 11.5 Hz), 32.6 (d, *J* = 8.6 Hz), 32.9 (d, *J* = 10 Hz), 35.2 (d, *J* = 69.5 Hz), 36.4, 36.7, 37.1 (t, *J* = 7.8 Hz), 38.5 (t, *J* = 8.8 Hz), 39.3 (d, *J* = 65.7 Hz), 121.6 (q, *J* = 321.6 Hz), 130.1 (d, *J* = 12.2 Hz), 131.8, 132.4 (dt, *J* = 14.1, 3.7 Hz), 134.5 (dt, *J* = 77.7, 7.5 Hz), 135.7 (d, *J* = 9.8 Hz), 139.0 (dt, *J* = 5.0, 5.0 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂) δ –79.1; ³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂) δ 5.2 (br), 72.0 (t, *J* = 5.4 Hz); LRMS *m/z* (APCI+) calcd for C₃₇H₅₆ CuF₃O₅P₄S [M–OTf]⁺: 707.3, found: 707.2. Elemental analysis calcd for C₃₇H₅₆ CuF₃O₅P₄S: C, 51.83; H, 6.58; S, 3.74, found: C, 51.74; H, 6.79; S, 3.33; IR (neat) 2929, 2867, 1453, 1262, 1144, 1123, 1030, 740, 667, 635 cm^{–1}.

Chapter 2 – Procedure and Characterization

P,P-diphenyl-*N*-(phenylmethylene)phosphinic amide

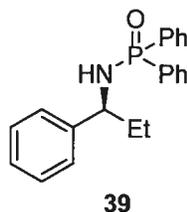


Compound 38: A 1-L, flame-dried, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with the sulfinic acid adduct **95** (18.83 g, 40.83 mmol) and anhydrous K_2CO_3 that was ground to a powder (28.21 g, 204.2 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. The flask was then purged with argon, and anhydrous acetonitrile (382 mL) was added via a large-diameter cannula under argon atmosphere room temperature. The resulting suspension was vigorously stirred under argon at room temperature for 12 h. The reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel, and the residue was washed with acetonitrile (50 mL). The filtrate was evaporated at 30 °C by rotary evaporation (30–50 mm Hg) to afford the title compound (11.73–11.96 g, (94–96% yield) as an off-white solid. mp 144–146 °C;¹ R_f 0.47 (100% EtOAc) 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.59 (m, 9H), 7.94–8.05 (m, 6H), 9.35 (d, $J = 32.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 128.9 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz), 129.3, 130.6, 132.0 (d, $J_{C-P} = 9.2$ Hz), 132.2 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 133.3 (d, $J_{C-P} = 127.2$ Hz), 134.1, 136.2 (d, $J_{C-P} = 24.8$ Hz), 174.1 (d, $J_{C-P} = 7.7$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 25.4; LRMS m/z (APCI+) calcd for $C_{19}H_{17}NOP$ $[M+H]^+$: 306.1, found: 306.1; Elemental analysis calcd for $C_{19}H_{16}NOP$: C, 74.74; H, 5.28; N, 4.59, found: C, 74.70; H, 5.29; N, 4.60; IR (neat) 686, 727, 749, 830, 846, 1107, 1125, 1198, 1443, 1576, 1596, 1623, 1663, 2882, 3056 cm^{-1} . Spectral data were consistent with literature values.^{2,3}

-
- Literature value: mp 141–142 °C: Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521–524.
 - Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, 29, 5561–5568.

The purity was >97% according to the quantitative ^{31}P and ^1H NMR spectra, and the only observed impurities were benzaldehyde and *P,P*-diphenylphosphinoylamide (**74**). These impurities could be removed on a short pad of silica gel (100% EtOAc).

-
3. Lauzon, C.; Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10579–10580.

P,P-diphenyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylpropyl]phosphinic amide

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

General procedure for the catalytic enantioselective addition to imines:

Compound 39 (small scale): In a round-bottomed flask were dissolved together (*R,R*)-BOZPHOS (8 mg, 0.03 mmol, 0.03 equiv) and Cu(OTf)₂ (17 mg, 0.048 mmol, 0.06 equiv) in toluene (3 mL). The resulting dark-green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. Neat Et₂Zn (171 μL, 1.64 mmol, 2.00 equiv) was added, stirred for 20 min at room temperature and cooled to 0 °C for an additional 10 min. A cold (0 °C) suspension of the imine **38** (245 mg, 0.800 mmol, 1.00 equiv) in toluene (4 mL + 1 mL to rinse) was transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula. After stirring for 20 h at 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification by silica gel column chromatography (100% EtOAc) afforded the title compound (258 mg, 96% yield) as a white solid. *e.e.* (98%) was determined by HPLC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**39** *t*_r 8.7 min, (*S*)-**39** 11.7 min). mp 118–119 °C;⁴ *R*_f 0.45 (100% AcOEt); [α]_D²⁰ –53.1 (*c* 2.54, MeOH);⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, *J* = 7.5, 3H), 1.90–1.78 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (qd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.36–7.21

-
4. Literature values: mp 129 °C: (a) Suzuki, T.; Shibata, T.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 2757–2760; mp 121–123 °C: (b) Zhang, H.-L.; Zhang, X.-M.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1399–1402.
 5. Literature value: [α]_D³² –42.3 (*c* 2.0, MeOH): see reference 4a.

(m, 5H), 7.52–7.35 (m, 4H), 7.76 (ddt, $J = 12.2, 6.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.87 (ddt, $J = 12.2, 6.7, 1.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 32.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.5$ Hz), 57.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 126.4, 126.9, 128.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 128.3, 131.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 131.8$ Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 133.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 129.0$ Hz), 143.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.9; IR (neat) 3141, 1456, 1437, 1195, 1179, 1106, 904, 751, 720, 695 cm^{-1} . Spectral data were consistent with literature values.⁶

-
6. (a) Park, B.-M.; Mun, S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1029–1032. (b) Zhang, X.-M.; Zhang, H.-L.; Lin, W.-Q.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Yu, K.-B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322–4329. (c) See reference 4b. (d) Wang, M.-C.; Xu, C.-L.; Cheng, F.; Ding, X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12220–12226.

Compound 39 (large scale): A 500-mL, flame-dried, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (746 mg, 2.06 mmol) and (*R,R*)-BozPHOS (332 mg, 1.03 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. Anhydrous toluene (172 mL) was added to the flask at room temperature via a large-diameter cannula. The resulting dark green heterogeneous solution was allowed to stir for 1 h at room temperature, and neat Et_2Zn (7.04 mL, 68.78 mmol) was added at room temperature under argon atmosphere via a 10-mL gas-tight syringe. The resulting dark-brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and diluted by the addition of anhydrous toluene (172 mL) via a large-diameter cannula under argon atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C. The system was then opened to quickly add the solid imine **38** (10.50 g, 34.39 mmol) in one portion. The flask was sealed with a septum and purged with argon over a period of 15 min. The reaction mixture was allowed to stir for 21 h at 0 °C under argon atmosphere. An aqueous sat. NH_4Cl solution (100 mL) was added dropwise at 0 °C to quench the reaction. The mixture was poured into a 2-L separatory funnel containing an aqueous sat. NH_4Cl solution (400 mL). The biphasic mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 500 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 (100 g), filtered and evaporated at 40 °C by rotary evaporation (100–150 mm Hg) and then at 20 mm Hg to afford the title compound (11.77 g) and the catalyst as an off-white solid. This mixture was used without purification for the next step. If high purity of the title compound was desired, the residue could be purified on a short pad of silica gel to afford the title compound (10.85 g, 95% yield) as a white solid. The mixture was dissolved with a minimum amount of DCM and charged on a silica gel pad (200 g). The product was eluted (100% EtOAc) and collected with 50 mL fractions which were concentrated by rotary evaporation (30 °C, 50 mm Hg). *e.e.* (97–98%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 85 : 15 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (*R*)-**39** t_r = 12.1 min, (*S*)-**39** t_r = 16.2 min). mp 118–119 °C; R_f 0.30 (100% EtOAc); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.78–1.90 (m, 1H), 1.96–2.07 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (qd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.13–7.18 (m, 2H), 7.21–7.36 (m, 5H), 7.35–7.52 (m, 4H), 7.76 (ddt, J = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H), 7.87 (ddt, J = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 32.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.5 Hz), 57.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.2 Hz), 126.4, 126.9, 128.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.5 Hz), 128.2, 128.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.5 Hz), 131.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz),

131.6 (d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz), 131.7 (d, $J_{C-P} = 9.0$ Hz), 132.0 (d, $J_{C-P} = 131.8$ Hz), 132.4 (d, $J_{C-P} = 9.0$ Hz), 133.2 (d, $J_{C-P} = 129.0$ Hz), 143.5 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.1$ (c 2.54, MeOH); LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.2, found: 336.1; Elemental analysis calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOP}$: C, 75.21; H, 6.61; N, 4.18, found: C, 75.05; H, 6.73; N, 4.21; IR (neat) 695, 720, 751, 904, 1106, 1179, 1195, 1437, 1456, 3141 cm^{-1} .

Compound 39 (one-pot reaction): The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 0 °C for 24 h) to afford the title compound (87% yield). *e.e.* (95%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**39** $t_r = 9.2$ min, (*S*)-**39** $t_r = 12.8$ min). The *S* configuration was assigned by comparison of the optical rotary from the amine hydrochloride.⁷ Spectral data were consistent with literature values.⁸

NB: For more details about the procedure, see: Desrosiers, J. N.; Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B.; *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5–17.

-
7. Liu, G; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914.
 8. Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692–1693.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

General procedure for quantification of ligands oxidation using sulfur workup
(oxidative conditions):

In a round-bottomed flask were dissolved together (*R,R*)-Me-DUPHOS (9 mg, 0.03 mmol, 1.00 equiv) and Cu(OTf)₂ (20 mg, 0.055 mmol, 2.00 equiv) in toluene (3 mL). The resulting light green (sometime pink) heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. Neat Et₂Zn (120 μL, 1.1 mmol, 40.00 equiv) was then added and allowed to stir for 20 min at room temperature and for an additional 10 min at 0 °C. A cold (0 °C) suspension of molecular sulfur in degassed CH₃OH (5 mL) was transferred via a large-diameter cannula to the catalyst solution. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄OH : H₂O (1 : 1), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue containing (*R,R*)-Me-DuPHOS(S)₂, (*R,R*)-BozPHOS(S) and (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂ was directly analyzed by ³¹P NMR.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

General procedure for the kinetic study of ligands (Non-Oxidative Conditions):

To a 25-mL, round-bottomed flask containing a heterogeneous solution of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (43 mg, 0.12 mmol, 0.06 equiv) in toluene (3 mL) was added neat Et_2Zn (410 μL , 4.0 mmol, 2.00 equiv) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (acetonitrile/dry ice bath). After 15 min were added ligand (*R,R*)-Me-DuPHOS, (*R,R*)-BozPHOS or (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂ (0.060 mmol, 0.03 equiv) in toluene (3 mL + 3 mL to rinse) to the heterogeneous yellow solution at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was allowed to stir for an additional 15 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and warmed to room temperature for 50 min. At this moment, the dark red suspension was cooled at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min. A cold ($0\text{ }^\circ\text{C}$) suspension of the imine **38** (610 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv) in toluene (11 mL) was quickly transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula, and the reaction time was started. Typically, aliquots (300 μL) were taken at 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h and 14 h. Each aliquot was quickly diluted in CH_2Cl_2 (3 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, quenched with MeOH (1 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 min. A sat. NH_4Cl solution (4 mL) was added, and the aqueous layer was rapidly extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 3\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Aliquots conversions were determined by integrating peaks at 26.1, 23.9 and 23.5 ppm (CDCl_3) in quantitative ^{31}P NMR analysis. These peaks corresponded to imine **38**, the *P,P*-diphenylphosphinoylamide (**74**) and the addition product **39**. ^{31}P NMR parameters: 5 sec relaxation time, ZGIG pulse program, QNP probe.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

General procedure for quantification of ligand oxidation (Non oxidative conditions):

To a 10-mL, round-bottomed flask containing a heterogeneous solution of copper salt (2.0 equiv) in toluene (1 mL) was added neat Et₂Zn (10.0 equiv) at -40 °C (acetonitrile/dry ice bath). After 15 min was added (*R,R*)-Me-DuPHOS, (*R,R*)-BozPHOS or (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂ (20 mg, 1.0 equiv) in toluene (1 mL + 1 mL to rinse) at -40 °C to the heterogeneous solution. The reaction was allowed to stir for an additional 15 min at -40 °C and warmed to room temperature for the next 60 min. The reaction was then quenched with degassed H₂O (1 mL) and stirred for 5 min. A freshly prepared and a degassed, aqueous sat. KCN solution (6 mL) was added, and the heterogeneous solution was vigorously stirred for 20 h under argon atmosphere. The aqueous solution was extracted with degassed EtOAc (2 × 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and quickly evaporated. The mixture was immediately analyzed by quantitative ³¹P NMR (C₆D₆). Chemical shifts: 3.4 ppm for (*R,R*)-Me-DuPHOS, 8.7 and 65.7 ppm for (*R,R*)-BozPHOS and 69.7 ppm for (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂. ³¹P NMR parameters: 30 sec relaxation time, ZGIG pulse program, QNP probe.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

General procedure for quantification of ligand oxidation (Oxidative conditions):

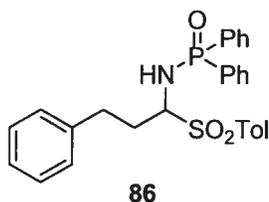
In a 10-mL, round-bottomed flask, were dissolved in toluene (3 mL) (*R,R*)-Me-DuPHOS, (*R,R*)-BozPHOS or (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂ (20 mg, 1.0 equiv) and copper salt (2.0 equiv) under argon atmosphere. The resulting heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. Neat Et₂Zn (10.0 equiv) was then added at room temperature, and the resulting dark red suspension was allowed to stir for 30 min at room temperature. The reaction was quenched with degassed H₂O (1 mL) and stirred for 5 min. A freshly prepared and degassed aqueous sat. KCN solution (6 mL) was added, and the heterogeneous solution was vigorously stirred for 20 h under argon. The aqueous solution was extracted with degassed EtOAc (2 × 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and quickly evaporated. The mixture was immediately analyzed by quantitative ³¹P NMR (C₆D₆). Chemical shifts: 3.4 ppm for (*R,R*)-Me-DuPHOS, 8.7 and 65.7 ppm for (*R,R*)-BozPHOS and 69.7 ppm for (*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂. ³¹P NMR parameters: 30 sec relaxation time, ZGIG pulse program, QNP probe.

Chapter 3 – Procedure and Characterization

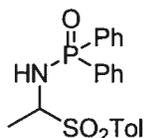
General procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts:

To a light suspension of *P,P*-diphenylphosphinoylamine (**74**) (1.0 g, 2.3 mmol, 1.0 equiv) and *p*-sulfinic acid⁹ (1.1 g, 3.5 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Et₂O (40 mL, ACS grade) was added freshly distilled aldehyde (3.5 mmol, 1.5 equiv) at room temperature without inert atmosphere. The mixture was stirred for 15 h, making the solution sluggish and slowly forming a white precipitate. Upon completion of reaction, the solution was filtered, and the white solid was washed with anhydrous Et₂O (15 mL, ACS grade) and dried under vacuum.

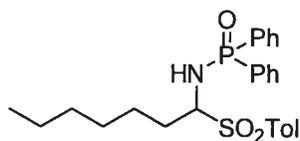
9. Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198–205; *Organic Syntheses*; Wiley: New York, 2004; *Collect. Vol. X*, pp 692–696

***N*-[1-Ethyl-3-phenyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide**

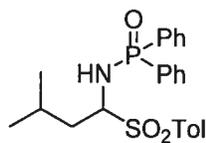
Compound 86: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (96% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 118–120 °C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.93 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 4.39 (tdd, $J = 21.2, 21.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (m, 10H), 7.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 22.0, 31.7, 31.9, 72.9, 127.0, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.2, 129.3, 129.4, 130.1, 130.5, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 132.4 (d, $J = 2.4$ Hz), 132.6 ($J = 2.4$ Hz), 133.4, 134.3, 135.1, 136.0, 141.4, 145.3; ^{31}P NMR (121 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 24.7; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NOP} [\text{M}-\text{SO}_2\text{Tol}]^+$: 334.1, found: 334.1; IR (neat) 3126, 1594, 1452, 1435, 1287, 1191, 1126, 727, 695, 587 cm^{-1} .

***N*-[1-Methyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****87**

Compound 87: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (91% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 120–121 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 6.37 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.29–7.37 (m, 6H), 7.47–7.54 (m, 4H), 7.63–7.68 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 16.6, 21.9, 69.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz), 129.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.6$ Hz), 129.2, 130.2, 130.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.2$ Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.2$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 133.3, 134.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 72.7$ Hz), 135.0, 145.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 68.4$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 26.0; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOP}$ $[\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 244.1, found: 244.2; IR (neat) 3069, 1439, 1292, 1180, 1135, 1082, 755, 730, 694, 578 cm^{-1} .

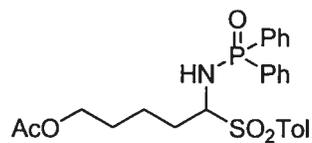
***N*-[1-Hexyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****88**

Compound 88: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (87% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 117–118 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85–1.15 (m, 7H), 1.20–1.32 (m, 1H), 1.62–1.73 (m, 1H), 1.86–1.95 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.47 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35–7.54 (m, 8H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 11.9, 7.37$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14.7, 22.0, 22.7, 25.5, 28.5, 31.7, 72.9, 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.7$ Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 130.0, 130.3, 131.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.3$ Hz), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 134.4, 134.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 75.9$ Hz), 135.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 72.2$ Hz), 145.0; ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 26.0; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NOP}$ $[\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 314.2, found: 314.1; IR (neat) 3193, 2926, 2857, 1595, 1437, 1288, 1191, 1124, 1086, 723, 691, 667, 587 cm^{-1} .

***N*-[1-Propyl-2-methyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****89**

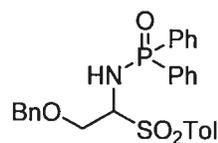
Compound 89: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (84% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 112–114 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.57–1.79 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.49 (ddd, $J = 23.0, 11.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 13.7, 11.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40–7.53 (m, 8H), 7.67–7.72 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 22.1, 24.3, 24.6, 38.6, 72.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.4$ Hz), 129.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 129.2, 130.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.8$ Hz), 130.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.4$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.6$ Hz), 134.4, 134.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 94.3$ Hz), 135.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 90.9$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.0; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOP}$ $[\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 286.1, found: 286.1; IR (neat) 3294, 2956, 1596, 1429, 1287, 1197, 1135, 1083, 996, 911, 810, 717, 695, 659, 571 cm^{-1} .

5-[(diphenylphosphoryl)amino]-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentyl acetate

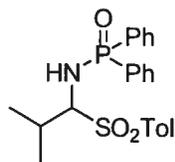


90

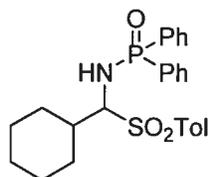
Compound 90: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (46% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 104–106 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.13–1.25 (m, 1H), 1.31–1.50 (m, 3H), 1.75–1.78 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.47 (dq, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35–7.55 (m, 8H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67–7.75 (dd, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 21.6, 22.0, 22.4, 28.0, 29.0, 64.2, 72.9, 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.9$ Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 130.0, 130.3, 131.9, 131.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 21.4$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 134.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 80.7$ Hz), 134.3, 135.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 77.0$ Hz), 145.1, 171.2; ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 24.5; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}$ $[\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 344.1, found: 344.1; IR (neat) 3057, 2953, 1732, 1595, 1437, 1237, 1187, 1124, 1083, 753, 723, 693, 663, 583 cm^{-1} .

***N*-{2-(benzyloxy)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide****91**

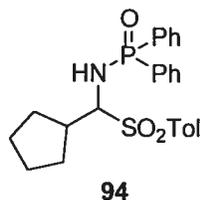
Compound 91: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 20 h). The crude compound (97% yield) was used without purification for the next step as a white powder: mp 125–126 °C (dec); R_f 0.45 (100% EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.34 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.49 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.11–7.65 (m, 19H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 21.2, 67.9, 71.6, 72.3, 127.6, 127.7, 128.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.0$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.2$ Hz), 128.2, 129.1, 129.5, 131.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.2$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 77.1$ Hz), 134.0, 134.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 73.3$ Hz), 137.6, 144.4; ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO- d_6) δ 25.3; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P} [\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 350.1, found: 350.1; IR (neat) 3065, 2877, 1595, 1435, 1289, 1191, 1125, 1085, 865, 725, 692, 666, 583 cm^{-1} .

***N*-[1-Ethyl-2-methyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****92**

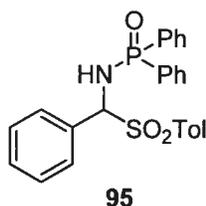
Compound 92: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (88% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 116–117 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 4.56 (dt, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25–7.38 (m, 4H), 7.43–7.54 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69–7.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ not stable enough; ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 26.8; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOP} [\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 272.1, found: 272.1; IR (neat) 3131, 1598, 1436, 1287, 1184, 1027, 1080, 888, 805, 758, 724, 696, 655, 579 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*)-1-Cyclohexyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****93**

Compound 93: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (72% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 113–115 °C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.77–0.95 (m, 1H), 0.95–1.35 (m, 4H), 1.52 (dt, $J = 35.9, 10.8$, 4H), 1.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J = 10.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.49 (dt, $J = 11.9, 2.7$, 1H), 6.28 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24–7.35 (m, 4H), 7.41–7.52 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ not stable enough; ^{31}P NMR (121 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 25.0; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOP} [\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 312.1, found: 312.2; IR (neat) 3059, 2926, 1595, 1437, 1286, 1193, 1123, 1083, 722, 691, 581 cm^{-1} .

***N*-[1-Cyclopentyl-(toluene-4-sulfonyl)-methyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide**

Compound 94: The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (95% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 111–113 °C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.15–1.50 (m, 7H), 1.55–1.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 4.66 (dt, $J = 11.5, 5.4$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.29–7.38 (m, 4H), 7.40–7.50 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.65–7.77 (dd, $J = 11.3, 7.7$, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 22.0, 25.5, 25.7, 28.7, 30.4, 75.8, 128.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.8$ Hz), 129.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 130.2, 129.6, 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.4$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz), 134.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 62.0$ Hz), 135.4, 136.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 59.9$ Hz), 144.8; ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 25.0; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOP}$ $[\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$: 298.1, found: 298.1; IR (neat) 3136, 2963, 2870, 1596, 1436, 1301, 1185, 1119, 1079, 753, 726, 694, 655, 570 cm^{-1} .

***N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl(phenyl)methyl] *P,P*-Diphenylphosphinic amide**

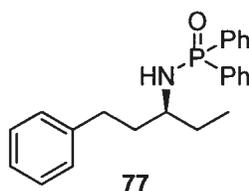
Compound 95 (specific conditions): A 1-L, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with the *P,P*-diphenylphosphinoylamide (**74**) (9.5 g, 44mmol) in a glovebox under argon atmosphere. CH₂Cl₂ (75 mL) and Et₂O (365 mL) were successively added to the flask. The resulting suspension was stirred for 5 min, and freshly distilled benzaldehyde (6.7 mL, 66 mmol) was added via a syringe. Then *p*-toluenesulfinic acid⁹ (10.3 g, 66.0 mmol) was added in one portion at room temperature. The reaction mixture was capped and allowed to stir for 48 h (200 rpm), during which time a white precipitate was slowly formed. The mixture was filtered through a sintered glass funnel and the white solid was washed with Et₂O (100 mL) and dried under vacuum (25 °C, 0.1 mm Hg) to afford the title compound (18.22–18.87 g, 90–93% yield) as a white solid. mp 122–124 °C (dec.); HRMS *m/z* (FAB) calcd for C₂₆H₂₅NO₃PS [M+H]⁺: 462.1293, found: 462.1305; IR (neat) 724, 886, 1028, 1085, 1107, 1145, 1189, 1299, 1396, 1435 cm⁻¹. Due to the very low solubility of the compound in DMSO, clean NMR spectral data were difficult to obtain, as minor impurities are much more soluble than the compound of interest. A more useful experiment to identify the compound is ³¹P NMR (161 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25.62.

Compound 95 (general conditions): The general procedure for the synthesis of sulfinic acid adducts was followed. The crude compound (71% yield) was used without purification for the next step as a white powder. mp 122–124 °C (dec.); LRMS *m/z* (APCI) calcd for C₁₉H₁₇NOP [M–SO₂Tol]⁺: 306.1, found: 306.0.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY.

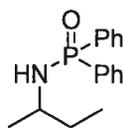
General procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts:

To a 10-mL, round-bottomed flask were dissolved ligand (*R,R*)-BozPHOS (13 mg, 0.040 mmol, 0.050 equiv) and Cu(OTf)₂ (13 mg, 0.035 mmol, 0.045 equiv) in toluene (3 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. Neat Et₂Zn (230 μL, 2.2 mmol, 2.50 equiv) was then added at room temperature, and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at the reaction temperature. A cold (reaction temperature) suspension of the sulfinic acid adduct (0.80 mmol, 1.00 equiv) in toluene (3 mL + 2 mL to rinse + 1 mL to rinse) was transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula. After stirring for the specified time, the reaction was quenched with a sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was rapidly extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ (20 mL). Concentration and purification by silica gel column chromatography (100% EtOAc).

***N*-[(1*S*)-1-Ethyl-3-phenyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide**

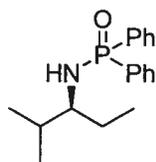
Compound 77: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h) to afford the title compound (98% yield) as a white solid. *e.e.* (96%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-77 t_r = 9.2 min, (*S*)-77 t_r = 12.8 min). The *S* configuration was assigned by literature comparison of the optical rotary from the amine hydrochloride.¹⁰ mp 138–139 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.54 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -20.3 (c 1.32, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.64 (qn, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85–2.56 (m, 3H), 3.09 (br s, 1H), 7.13–7.20 (m, 3H), 7.21–7.28 (m, 2H), 7.39–7.52 (m, 6H), 7.91 (dt, J = 11.6, 5.9 Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.1, 29.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.5 Hz), 32.4, 38.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.2 Hz), 53.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.5 Hz), 126.2, 128.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 0.7 Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.1 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.9 Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.0 Hz), 134.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.1 Hz), 142.4; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 22.9; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.2, found: 364.1; IR (neat) 3194, 3056, 2927, 1450, 1435, 1186, 1121, 1108, 1058, 749, 721, 694 cm^{-1} .

-
10. Leroux, M.-L.; LeGall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1817–1823.

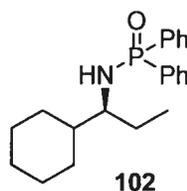
***N*-[(1*R*)-1-Methyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****100**

Compound 100: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 48 h) to afford the title compound (97% yield) as a white solid. *e.e.* (90%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**100** t_r = 7.8 min, (*R*)-**100** t_r = 8.7 min). The *R* configuration was assigned by literature comparison of the optical rotary from the amine hydrochloride.¹¹ mp 128–130 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.25 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -18.7 (c 1.27, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 7.4, 3H), 1.19 (d, J = 6.4, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 2.73 (br s, 1H), 3.11 (m, 1H), 7.36–7.48 (m, 6H), 7.83–7.94 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.2, 23.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz), 32.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.1 Hz), 48.8, 128.2, 128.4, 131.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.7 Hz), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.6 Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.6 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.6 Hz), 133.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.6 Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.1; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.2, found: 274.1; IR (neat) 3123, 2964, 2871, 1459, 1437, 1184, 1107, 953, 873, 720, 694, 562 cm^{-1} .

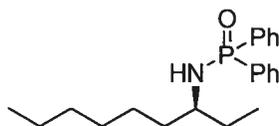
11. Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014–4016.

***N*-[(1*S*)-1-Ethyl-2-methyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****101**

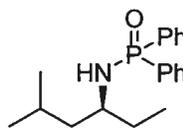
Compound 101: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: room temperature for 24 h) to afford the title compound (86% yield) as a white solid. *e.e.* (96%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**101** t_r = 13.1 min, (*R*)-**101** t_r = 14.7 min). The *S* configuration was assigned by literature comparison of the optical rotary from the amine hydrochloride.³ mp 135–136 °C; R_f 0.43 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ +7.7 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (m, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.92 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.9, 18.2, 19.0, 26.7 (d, J_{C-P} = 14.0 Hz), 32.1 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz), 58.6 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz), 128.7 (d, J_{C-P} = 2.9 Hz), 128.9 (d, J_{C-P} = 2.9 Hz), 132.1 (d, J_{C-P} = 1.0 Hz), 132.1 (d, J_{C-P} = 1.0 Hz), 132.2 (d, J_{C-P} = 9.4 Hz), 132.6 (d, J_{C-P} = 3.3 Hz), 132.7 (d, J_{C-P} = 3.4 Hz), 134.3 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 23.4; LRMS m/z (APCI) calcd for C₁₈H₂₅NOP [M+H]⁺: 302.2, found: 302.1; IR (neat) 3213, 3055, 2958, 2872, 1435, 1183, 1122, 1107, 1013, 749, 722, 693 cm⁻¹.

***N*-[(1*S*)-1-Cyclohexyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide**

Compound 102: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 0 °C for 24 h) to afford the title compound (89% yield) as a white solid. *e.e.* (96%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**102** t_r = 10.4 min, (*R*)-**102** t_r = 14.7 min). The *S* configuration was tentatively assigned based on the compounds **77**, **100**, **101** and **104**. mp 151–152 °C; R_f 0.43 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ –5.7 (c 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92–1.03 (m, 1H), 1.07–1.29 (m, 4H), 1.40–1.80 (m, 8H), 2.72 (br s, 1H), 2.80 (br s, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.92 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.6, 26.8 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz), 27.0 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz), 28.8, 29.7, 42.2 (d, J_{C-P} = 5.1 Hz), 58.1 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz), 128.7 (d, J_{C-P} = 2.1 Hz), 128.9 (d, J_{C-P} = 2.1 Hz), 132.0 (d, J_{C-P} = 2.5 Hz), 132.2 (d, J_{C-P} = 20.5 Hz), 132.7 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 132.7 (d, J_{C-P} = 20.5 Hz), 134.3 (d, J_{C-P} = 23.7 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 22.3; HRMS (MAB) m/z calcd for C₂₁H₂₈NOP [M]: 341.1909, found: 341.1905; IR (neat) 3210, 3057, 2924, 2851, 1436, 1189, 1122, 1108, 998, 785, 722, 694 cm⁻¹.

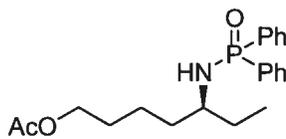
***N*-[(1*S*)-1-Hexyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****103**

Compound 103: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h) to afford the title compound (98% yield) as a white solid. *e.e.* (95%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**103** t_r = 10.3 min, (*R*)-**103** t_r = 14.7 min). The *S* configuration was tentatively assigned based on compounds **77**, **100**, **101** and **104**. mp 110–111 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.51 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -5.4 (c 1.06, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.77–0.93 (m, 6H), 1.11–1.41 (m, 8H), 1.41–1.62 (m, 4H), 2.68 (br s, 1H), 3.01 (br s, 1H), 7.35–7.52 (m, 6H), 7.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.0, 14.5, 23.0, 25.9, 29.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz), 32.2, 36.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz), 53.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz), 60.8, 128.7, 128.9, 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 16.5$ Hz), 134.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.2$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 22.8; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.4, found: 344.2; IR (neat) 3194, 3056, 2927, 2853, 1454, 1435, 1187, 1123, 1109, 746, 723, 694 cm^{-1} .

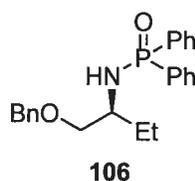
***N*-[(1*S*)-1-Propyl-2-methyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide****104**

Compound 104: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h) to afford the title compound (97% yield) as a white compound. *e.e.* (94%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**104** $t_r = 7.3$ min, (*R*)-**104** $t_r = 11.2$ min). The *S* configuration was assigned by literature comparison of the optical rotary from the amine hydrobromide.¹² mp $103\text{--}104\text{ }^{\circ}\text{C}$;¹³ R_f 0.49 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} +16.0$ (c 1.05, CHCl_3);¹⁴ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.23–1.47 (m, 2H), 1.47–1.66 (m, 2H), 1.75 (sp, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 3.04 (m, 1H), 7.38–7.53 (m, 6H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.7, 23.0, 23.2, 25.1, 30.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz), 46.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 51.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.2$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.1$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.4$ Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.3$ Hz), 133.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.3$ Hz), 134.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 20.0$ Hz); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 22.5; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.4, found: 316.1; IR (neat) 3181, 3056, 2956, 1452, 1436, 1187, 1123, 1110, 722, 701 cm^{-1} . Spectral data were consistent with literature values.¹⁵

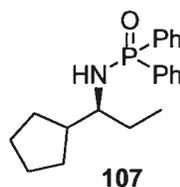
-
12. Brown, H. C.; Kim, K.-W.; Cole, T. E.; Singram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6761–6764.
 13. Literature value: mp $121\text{--}122\text{ }^{\circ}\text{C}$: Cantri, A. A.; Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2181–2208.
 14. Literature value: $[\alpha]_D^{19.5} +14.3$ (c 2, CH_2Cl_2): see reference 13.
 15. See reference 13.

(5*S*)-5-[(diphenylphosphoryl)amino]heptyl acetate**105**

Compound 105: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h) to afford the title compound (94% yield) as a white solid. *e.e.* (95%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**105** t_r = 11.2 min, (*R*)-**105** t_r = 13.4 min). The *S* configuration was tentatively assigned based on compounds **77**, **100**, **101** and **104**. mp 101–102 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.36 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -9.8 (c 1.04, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.28–1.48 (m, 2H), 1.48–1.63 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.38–7.53 (m, 6H), 7.85–7.95 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.1, 21.4, 22.4, 29.0, 29.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.0 Hz), 36.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.8 Hz), 52.9, 64.7, 128.8, 128.9, 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.5 Hz), 132.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.3 Hz), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz), 134.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz), 171.6; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 22.9; LRMS m/z (APCI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.4, found: 374.1; IR (neat) 3180, 3056, 2934, 1734, 1437, 1241, 1187, 1122, 1109, 1035, 722, 699 cm^{-1} .



Compound 106: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 48 h) to afford the title compound (83% yield) as a white solid. *e.e.* (89%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 :20 hexanes : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**106** $t_r = 9.52$ min, (*R*)-**106** $t_r = 11.83$ min). mp $91\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f 0.30 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} -32.2$ (c 1.30, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69 (oc, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.20–7.30 (m, 5H), 7.30–7.50 (m, 6H), 7.84–7.94 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.4, 15.2, 27.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 52.5, 72.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.1$ Hz), 73.1, 127.5, 127.6, 128.2, 128.4, 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.3$ Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 133.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 138.2; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 23.5; LRMS (ACPI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.1, found: 380.1. Elemental analysis calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}$: C, 72.81; H, 6.91; N, 3.69, found: C, 72.71; H, 7.13; N, 3.72; IR (neat) 3058, 2841, 1435, 1183, 1108, 1049, 998, 721, 691, 573 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*)-1-Cyclopentyl-propyl]-*P,P*-diphenyl-phosphinic amide**

Compound 107: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 0 °C for 24 h) to afford the title compound (92% yield) as a white solid. *e.e.* (95%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**107** $t_r = 7.3$ min, (*R*)-**107** $t_r = 9.2$ min). The *S* configuration was tentatively assigned based on compounds **77**, **100**, **101** and **104**. mp 145–146 °C; R_f 0.45 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} +8.8$ (c 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.58 (m, 7H), 1.82 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.92 (br s, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.90 (dt, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9.5, 25.8 (d, $J_{C-P} = 14.0$ Hz), 28.6 (d, $J_{C-P} = 3.2$ Hz), 29.8 (d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz), 45.0 (d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz), 56.9 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz), 128.7, 128.9, 132.0 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz), 132.1 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz), 132.6 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 132.7 (d, $J_{C-P} = 32.5$ Hz), 132.7 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 134.4 (d, $J_{C-P} = 33.8$ Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 22.5; LRMS m/z (APCI) calcd for C₂₀H₂₇NOP [M+H]⁺: 328.2, found: 328.2; IR (neat) 3188, 3055, 2946, 2865, 1454, 1435, 1187, 1170, 1122, 1108, 1022, 748, 723, 694 cm⁻¹.

Chapter 4 – Procedure and Characterization

General procedure to prepare racemic free α -chiral ammonium chloride:

Derivatives from arylaldehydes were synthesized by the addition of Grignard reagents to trimethylsilylimines¹⁶ followed by the cleavage of the silyl group under acidic conditions.

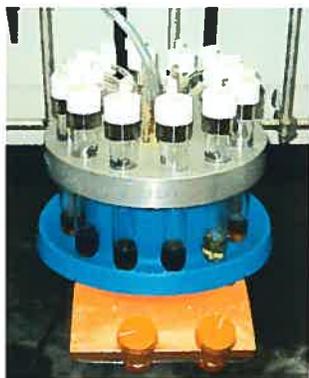
Derivatives from alkylaldehydes were synthesized by the addition of Grignard reagents or a CuCN/R₂Zn mixture to the corresponding sulfinic acid adduct¹⁷ followed by an acidic treatment in the case where a free amine was required.

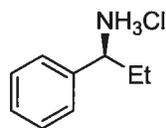
-
16. (a) Colvin, E. W.; McGarry, D. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 539–540. (b) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985–7012. (c) Flögel, O.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2004**, 895–897. (d) Gosselin, F.; O’Shea P. D.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen, C.-y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355–358.
17. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5405–5410.

General one-pot procedure to generate α -chiral amime (HCl Salt) by addition of diethylzinc:

To a reaction tube equipped with a cross-shaped magnetic stirring bar were added complex (R,R) -BozPHOS₂•CuOTf (21 mg, 0.025 mmol), P,P -diphenylphosphinoylamide (**74**) (217 mg, 1.00 mmol), and aldehyde (3.00 mmol) under argon. Anhydrous toluene (5.5 mL) was then added (0.1 M), and the solution was cooled to the specified temperature (0 or 25 °C). When temperature was reached, a solution of Et₂Zn in toluene (1.1 M, 4.5 mL, 5.0 mmol) was added over 1 min to control gas evolution (exothermic step). After 24 h, the reaction tubes were cooled to 0 °C (cooling allowed the evolution of gas to be controlled), opened, and quenched by the dropwise addition of H₂O (2 mL) (CAUTION: THE QUENCH PRODUCES A CONSIDERABLE AMOUNT OF ETHANE). Finally, concentrated HCl was added (2 mL), and the resulting two-phase solution was allowed to stir for 8 h (Note: for most substrates, the cleavage was complete in lesser time). The aqueous phase was separated, washed with Et₂O (4 × 10 mL) to remove side products **112** and **113**, then basified (pH 12) with NaOH (4 M) and extracted with Et₂O (4 × 10 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and acidified with HCl in Et₂O (2 M) to form the corresponding HCl salt, which was less volatile and easier to manipulate than the free amine. The salts were purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH) and acidified with gaseous HCl to convert traces of free amines to their salt form. Preparative HPLC with a reverse phase column could also be used.

Apparatus:



(1S)-1-Phenylpropan-1-amine hydrochloride**117**

Compound 117 (deprotection of **39**): A 1-L, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with **39** (11.00 g, 32.80 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. A mixture of MeOH (265 mL) and concentrated aqueous HCl (59 mL) were then added to the flask. The flask was capped, and the resulting bright clear yellow solution was allowed to stir at room temperature for 18 h. (Note: the reaction is generally completed before 18 h). The reaction mixture was then concentrated at 40 °C by rotary evaporation (10 mm Hg), and the residue was dissolved in aqueous HCl (10% v/v, 300 mL). The precipitate was removed by filtration on a sintered glass funnel. The acidic filtrate was extracted with Et₂O (3 × 300 mL) then basicified (pH ≥ 12) by adding NaOH (2 M, ~300 mL). The resulting milky solution was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 300 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ (150 g) and filtered. A solution of HCl (1 M) in Et₂O (66 mL, 66mmol) was added to the organic layer and it was concentrated at 30 °C by rotary evaporation (200–250 mm Hg) then at 50–100 mm Hg. The resulting off-white yellow solid (5.64 g, 100% yield) was washed with ethyl acetate (50 mL) and filtered to afford the pure title compound (4.89 g, 87% yield) as a white solid. *e.e.* (97–98%) was determined by GC analysis using a FID detector (β-Dex 120; 30 to 85 °C in 11 min and isotherm thereafter: (*R*)-**117** *t_r* = 43.0 min, (*S*)-**117** *t_r* = 43.6 min). mp 242–243 °C;¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.5$ (*c* 1.05, MeOH);¹⁹ ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.96–2.08 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 7.41–7.47 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 10.5, 28.7, 58.4, 128.4, 130.3, 130.3, 138.1; LRMS *m/z* (EI+) calcd for C₉H₁₄N [M+H]⁺: 136.1, found: 136.1; Elemental analysis calcd for C₉H₁₄ClN: C, 62.97; H,

18. Literature value: mp 256.5–258.5 °C: La Manna, A.; Ghislandi, V.; Hulbert, P. B.; Scopes, P. M. *Farmaco Ed. Sci.* **1967**, *22*, 1037–1053.

19. Literature value: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.9$ (*c* 2.08, EtOH): see reference 18.

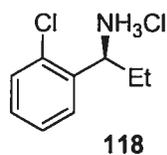
8.22; N, 8.16, found: C, 62.93; H, 8.38; N, 8.36; IR (neat): 697, 753, 763, 1458, 1516, 1599, 2878, 2964 cm^{-1} . Spectral data were consistent with literature values.²⁰

Compound 117 (one-pot procedure): The general one-pot procedure to generate α -chiral amime (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed, with the exception that a 0.2 M solution was used and Et_2Zn was added at 25 °C to afford the title compound (88% yield) as a white solide. *e.e.* (97%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex AD, 90 to 120 °C, 1 °C/min: (*R*)-**117** t_r = 16.76 min, (*S*)-**117** t_r = 16.96 min). $[\alpha]_D^{20}$ +17.8 (*c* 2.08, EtOH).²¹ Spectral data were consistent with literature values.²²

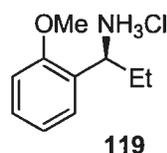
20. Cogan, D. A.; Lui, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883–8904.

21. Literature value : $[\alpha]_D^{20} = +17.9$ (*c* 2.08, EtOH) : see reference 18.

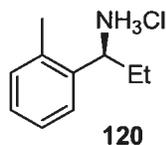
22. See reference 20.

(1*S*)-1-(2-Chlorophenyl)propan-1-ammonium chloride

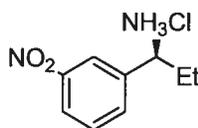
Compound 118: The general one-pot procedure to generate α -chiral amime (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: $0\text{ }^\circ\text{C}$ at 0.1 M) to afford the title compound (54% yield) as a white solid. *e.e.* (96%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 100 to $125\text{ }^\circ\text{C}$, $0.5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$: (*R*)-**118** $t_r = 28.17\text{ min}$, (*S*)-**118** $t_r = 28.60\text{ min}$). mp $185\text{--}188\text{ }^\circ\text{C}$; R_f 0.60 ($80 : 20\text{ CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$); $[\alpha]_D^{20} +19.6$ (c 1.09 , CD_3OD); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) δ 0.96 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 2.02 (dqn, $J = 14.3, 7\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (dqn, $J = 14.0, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (dd, $J = 8.7, 6.5\text{ Hz}$, 1H), $7.40\text{--}7.53$ (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz , CD_3OD) δ $8.4, 26.6, 52.1, 126.7, 127.5, 129.6, 129.9, 133.2, 133.9$; LRMS m/z (APCI $^+$) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 170.1 , found: 170.2 ; IR (neat) $2926, 2861, 1602, 1521, 1481, 1453, 1436, 1050, 1035, 762, 695\text{ cm}^{-1}$.

(1*S*)-1-(2-Methoxyphenyl)propan-1-ammonium chloride

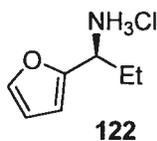
Compound 119: The general one-pot procedure to generate α -chiral amine (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: 25 °C at 0.1 M) to afford the title compound (90% yield) as a white solid. *e.e.* (95%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 100 to 120 °C, 0.1 °C/min: (*S*)-**119** t_r = 46.15 min, (*R*)-**119** t_r = 49.32 min. mp 140–141 °C; R_f 0.43 (20 : 80 MeOH : CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ +19.9 (c 1.22, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (t, J = 7.4, 3H), 1.99–2.11 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 3H), 7.05 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 9.0, 25.3, 52.7, 54.3, 110.7, 120.3, 123.5, 127.9, 129.9, 156.9; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 166.1, found: 166.2; IR (neat) 2937, 2857, 2051, 1605, 1518, 1498, 1454, , 1245, 1024, 759 cm^{-1} .

(1*S*)-1-(2-Methylphenyl)propan-1-ammonium chloride

Compound 120: The general one-pot procedure to generate α -chiral amime (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: 25 °C at 0.2 M) to afford the title compound (68% yield) as a white solid. *e.e.* (96%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 80 to 100 °C, 0.1 °C/min: (*S*)-**120** t_r = 64.83 min, (*R*)-**120** t_r = 66.99 min). mp 221–222 °C; R_f 0.40 (20 : 80 MeOH : CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ +23.2 (c 0.93, CD_3OD); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91–2.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 4.52 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 8.5, 17.7, 27.1, 51.5, 124.4, 126.4, 128.2, 130.4, 134.8, 136.0; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 150.1; found: 150.3; IR (neat) 2876, 2015, 1596, 1516, 1462, 1379, 1033, 759, 727 cm^{-1} .

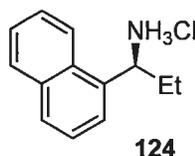
(1S)-1-(3-Nitrophenyl)propan-1-ammonium chloride**121**

Compound 121: The general one-pot procedure to generate α -chiral amime (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: $0\text{ }^\circ\text{C}$ at 0.1 M) to afford the title compound (79% yield) as a white solid. *e.e.* (97%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 130 to $160\text{ }^\circ\text{C}$, $0.5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$: (*R*)-**121** $t_r = 38.91\text{ min}$, (*S*)-**121** $t_r = 39.34\text{ min}$). mp $232\text{--}231\text{ }^\circ\text{C}$; R_f 0.54 ($20 : 80\text{ MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]_D^{20} +19.5$ (c 1.08 , MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) δ 0.94 (t, $J = 7.5$, 3H), $1.96\text{--}2.19$ (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 8.2$, 6.8 Hz , 1H), 7.77 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.8$, 1.0 Hz , 1H), 8.34 (ddd, $J = 8.2$, 2.2 , 1.0 Hz , 1H), 8.42 (t, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz , CD_3OD) δ 8.6 , 26.9 , 55.6 , 121.6 , 123.3 , 130.0 , 133.1 , 138.5 , 148.3 ; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 181.1 , found: 181.2 ; Elemental analysis calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 49.89 ; H, 6.05 ; N, 12.93 , found: C, 49.81 ; H, 5.87 ; N, 12.72 ; IR (neat) 2858 , 2621 , 2038 , 1606 , 1517 , 1482 , 1351 , 1314 , 1106 , 818 , 803 , 739 , 691 , 679 cm^{-1} .

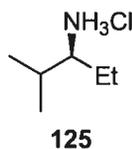
(1*S*)-1-(2-Furyl)propan-1-ammonium chloride

Compound 122: In a reaction tube equipped with a cross-shaped magnetic stirring bar were added (*R,R*)-BozPHOS•CuOTf (21 mg, 0.025 mmol), *P,P*-diphenylphosphinoylamide (**74**) (217 mg, 1.00 mmol), and 2-furaldehyde (250 μ L, 3.0 mmol) under argon atmosphere. The solid mixture was cooled to 0 $^{\circ}$ C. When the desired temperature was reached, a solution of Et₂Zn in toluene (1.1 M, 4.5 mL, 5.0 mmol) was added over 1 min to control gas evolution (exothermic step). After 24 h, the reaction tubes were cooled to 0 $^{\circ}$ C (cooling allowed the evolution of gas to be controlled), opened, and quenched by a dropwise addition of a sat. NH₄Cl solution (10 mL) (CAUTION: THE QUENCH PRODUCES A CONSIDERABLE AMOUNT OF ETHANE). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 25 mL), and the organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The solid residue was suspended in toluene (2 mL). Concentrated HCl was then added (2 mL), and the resulting two-phase solution was stirred for 8 h. The aqueous phase was separated, washed with Et₂O (4 \times 10 mL) to remove side products **112** and **113**, then basified (pH \geq 12) with NaOH (4 M) and extracted with Et₂O (4 \times 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and acidified with HCl in Et₂O (2 M) to form the corresponding HCl salt, which was less volatile and easier to manipulate than the free amine. The salts were purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH) and acidified with gaseous HCl to convert traces of free amines to their salt form. Preparative HPLC with a reverse phase column could also be used to afford the title compound (65% yield). *e.e.* (93%) was determined by SFC analysis (highly hygroscopic) on chiral stationary phase (Chiralpak AS, 15% *i*-PrOH, 2mL/min, 200 bar, 30 $^{\circ}$ C: (*R*)-**122** t_r = 15.89 min, (*S*)-**122** t_r = 20.10 min). mp 137–140 $^{\circ}$ C; R_f 0.43 (20 : 80 MeOH : CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20}$ +13.4 (*c* 1.43, CD₃OD); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.94–2.13 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 3.3, 0.8, 0.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 8.6, 24.5, 49.6, 109.0, 110.0, 143.2, 148.8; Elemental analysis calcd for C₇H₁₂ClNO: C, 52.02; H,

7.48; N, 8.67, found: C, 51.47; H, 7.85; N, 8.54; IR (neat) 3394, 2973, 1607, 1506, 1366, 1244, 1153, 1012, 929, 747, 600 cm^{-1} .

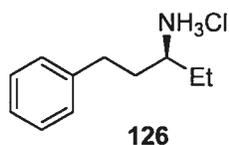
(1*S*)-1-(1-Naphthyl)propan-1-ammonium chloride

Compound 124: The general one-pot procedure to generate α -chiral amine (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: 25 °C at 0.2 M) to afford the title compound (59% yield) as a white solid. *e.e.* (97%) was determined by HPLC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 90 : 10 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (*R*)-**124** t_r = 14.75 min, (*S*)-**124** t_r = 24.86 min). mp 235–236 °C; R_f 0.40 (20 : 80 MeOH : CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ +17.2 (*c* 1.29, CD_3OD); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 7.4, 3H), 2.19 (dc, J = 7.4 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57–7.71 (m, 4H), 7.98 (d, J = 3.4, 1H), 8.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 8.7, 27.5, 50.7, 121.5, 122.7, 124.7, 126.5, 125.6, 128.5, 128.9, 130.6, 132.7, 133.7; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}$ [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$: 186.1, found: 186.2; Elemental analysis calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}$: C, 70.42; H, 7.27; N, 6.32, found: C, 70.14; H, 7.02; N, 6.35; IR (neat) 2916, 2844, 1600, 1522, 1454, 800, 777 cm^{-1} .

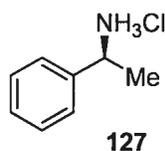
(1*S*)-1-Ethyl-2-methylpropylammonium chloride

Compound 125: The general one-pot procedure to generate α -chiral amine (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: 25 °C at 0.2 M) to afford the title compound (62% yield) as a white solid. *e.e.* (93%) was determined by HPLC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H, 90 : 10 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (*S*)-**125** t_r = 13.25 min, (*R*)-**125** t_r = 14.87 min). mp 210-211 °C; R_f 0.40 (20 : 80 MeOH : CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -3.8 (c 1.03, CD_3OD);²³ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.62 (sp, J = 7.6 Hz, 1H), 1.69–1.81 (m, 1H), 1.93–2.05 (m, 1H), 2.96 (dt, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 9.0, 17.0, 17.4, 22.6, 29.8, 58.9; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 102.1, found: 102.3; IR (neat) 2965, 2881, 2024, 1603, 1515, 1462, 1397 cm^{-1} . Spectral data were consistent with literature values.²⁴

-
23. Literature value: $[\alpha]_D^{20}$ -12.0 (c 4.0, MeOH) and $[\alpha]_D^{20}$ $+9.3$ (c 4.0, MeOH) for the other enantiomer: see reference 20.
24. See reference 20.

(1*S*)-1-Ethyl-3-phenylpropylammonium chloride

Compound 126: The general one-pot procedure to generate α -chiral amine (HCl Salt) by the addition of Et_2Zn was followed (specific conditions: 0 °C at 0.1 M) to afford the title compound (59% yield) as a white solid. *e.e.* (90%) was determined by HPLC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H, 80 : 20 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (*R*)-**126** t_r = 9.31 min, (*S*)-**126** t_r = 13.01 min). mp 185–186 °C; R_f 0.38 (20 : 80 MeOH : CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -17.8 (c 1.58, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.70 (oc, J = 7.2 Hz, 1H), 1.75–1.85 (m, 1H), 1.85–2.03 (m, 2H), 2.74 (ddd, J = 9.4, 6.4, 2.1 Hz, 2H), 3.15 (qn, J = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 8.6, 25.3, 31.3, 34.3, 52.9, 126.4, 128.3, 128.7, 140.9; LRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 164.1, found: 164.3; IR (neat) 2882, 1619, 1602, 1514, 1452, 1393, 764, 742, 699 cm^{-1} .

(1S)-1-Phenylethanammonium chloride

Compound 127: In a reaction tube equipped with a cross-shaped magnetic stirring bar were added (BozPHOS)₂•CuOTf (21 mg, 0.025 mmol), *P,P*-diphenylphosphinoylamide (**74**) (217 mg, 1.00 mmol) and aldehyde (3.0 mmol) under argon. Then a solution of Et₂Zn in toluene (2.0 M, 2.5 mL, 5 mmol) was added over 5 min to control gas evolution at 25 °C (exothermic step). After 48 h or 96 h, the reaction tubes were cooled to 0 °C (Note: cooling allowed the evolution of gas to be controlled), opened, and quenched by the dropwise addition of H₂O (2 mL) (CAUTION: THE QUENCH PRODUCES A CONSIDERABLE AMOUNT OF ETHANE). Finally, concentrated HCl was added (2 mL), and the resulting two-phase solution was allowed to stir for 8 h (Note: for most substrates the cleavage was complete in lesser time). The aqueous phase was separated, washed with Et₂O (4 × 10 mL) to remove side products **112** and **113**, then basified (pH ≥ 12) with NaOH (4 M) and extracted with Et₂O (4 × 10 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and acidified with HCl in Et₂O (2 M) to form the corresponding HCl salt, which is less volatile and easier to manipulate than the free amine. The salts were purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH) and acidified with gaseous HCl to convert traces of free amines to their salt form. Preparative HPLC with a reverse phase column could also be used. For the reaction over 48 h: 32% yield, 92% *e.e.* For the reaction over 96 h: 41% yield, 90% *e.e.* GC analysis of the neutralized product on chiral stationary phase (β-Dex, 90 to 120 °C, 0.5 °C/min: (*R*)-**127** t_r = 12.86 min, (*S*)-**127** t_r = 13.14 min). [α]_D²⁰ -3.9 (*c* 1.95, EtOH).²⁵ Spectral data were consistent with literature values.²⁶

-
25. Literature value: [α]_D +6.7 (*c* 2.0, EtOH): Smith, H. E.; Gordon, A. W.; Bridges, A. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2309–2311; [α]_D¹⁵ +7.2 (*c* 16.0, EtOH). Leithe, W. *Monatsh. Chem.* **1929**, *51*, 381–385; [α]_D²³ -3.0 (*c* 2.8, MeOH): Xiao, X.; Wang, H.; Huang, Z.; Yang, J.; Bian, X.; Qin, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 139–142 for the other enantiomer.

Chapter 5 – Procedure and Characterization

General procedure for the synthesis of β -arylnitroalkenes

(modified literature procedure²⁷):

To a stirred solution of NH_4OAc (8.73 g, 113 mmol) in AcOH (67 mL) in a 200-mL, flame-dried, round-bottomed flask equipped with a condenser and a football-shaped magnetic stirring bar (under argon atmosphere) was added CH_3NO_2 (18 mL, 330 mmol) followed by aldehyde (47 mmol) at room temperature. The clear slightly yellow solution was then heated to 100 °C using an oil bath for 5 h 30 min. The resulting dark-orange solution was allowed to cool to room temperature and poured into H_2O (200 mL). The pH was then regulated to 7 using aqueous NaOH (2 M), and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (4×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the crude nitroalkene as a brown solid. In order to get the pure (*E*)-nitroalkene, this solid was further crystallized (90 : 10 hexane : EtOAc) and filtered at boiling point temperature to remove brown oily impurities, affording the title compound as pale yellow needles.

-
26. (a) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241–3245. (b) See reference 20.
27. Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559–2561.

General procedure for the synthesis of β -alkylnitroalkenes

(modified literature procedure²⁸):

In a 100-mL, flame-dried, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar (under argon atmosphere) were added at 0 °C aldehyde (39 mmol), THF (10 mL), *t*-BuOH (10 mL) and CH₃NO₂ (3.2 mL, 59 mmol). Vigorous stirring was maintained to obtain a colorless clear solution. Then *t*-BuOK (0.438 g, 3.9 mmol) was added in one portion, and the solution was allowed to stir at this temperature for 15 min before the ice bath was removed. The solution was allowed to stir at room temperature for an additional 16 h. The resulting light green-yellow solution was poured into H₂O (130 mL) and extracted with *t*-BuOMe (4 × 80 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (130 mL) and an aqueous sat. NaCl solution (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude β -nitroalcohol as a light yellow oil. In a 100-mL, flame-dried, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar (under argon atmosphere) was prepared a solution of the crude β -nitroalcohol (39 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL). When temperature reached -10 °C, TFAA (5.5 mL, 39 mmol) was added dropwise. The resulting clear light yellow solution was allowed to stir for exactly 2 min before Et₃N (11 mL, 78 mmol) was added over 15 min at -10 °C. The solution was allowed to stir for an additional 35 min at this temperature before being diluted in CH₂Cl₂ (200 mL) and washed with an aqueous sat. NH₄Cl solution (2 × 100 mL). The aqueous layer was separated and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). All organic layers were combined, washed with an aqueous sat. NaCl solution (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum, affording the crude nitroalkene as a dark-yellow oil. Flash column chromatography *R_f* 0.40 (95 : 5 hexane : EtOAc;) afforded a light yellow oil.

28. Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY

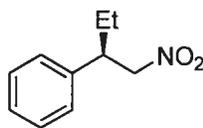
General procedure for the synthesis of racemic nitroalkanes:

In a 5-mL, flame-dried, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar (under argon atmosphere) was added nitroalkene (0.52 mmol) and anhydrous CuCN (23 mg, 0.26 mmol). Dry Et₂O (3.5 mL) was then added, and the resulting heterogeneous milky solution was allowed to stir for 10 min at room temperature. Neat Et₂Zn (106 μL, 1.03 mmol) was added dropwise, and the solution was allowed to stir for 2 h at room temperature. Excess Et₂Zn was quenched by the slow addition of MeOH (1 mL) (CAUTION: EXOTHERMIC ETHANE FORMATION). The resulting solution was poured into an aqueous sat. NH₄Cl solution (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude racemic nitroalkane as a brown oily residue. Flash column chromatography (80 : 20 hexane : Et₂O) afforded the pure racemic nitroalkane as a colorless oil.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY

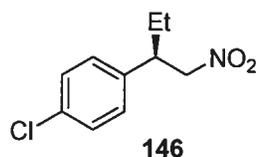
General procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes:

A 10-mL, flame-dried, pear-shaped flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with nitroalkene (1.0 mmol) [(*R,R*)-BozPHOS]₂•CuOTf (11 mg, 0.013 mmol) and (*R,R*)-BozPHOS (8 mg, 0.03 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. The flask was then closed with a rubber septum and taken out of the glovebox. Dry Et₂O (5 mL, 0.2 M) was added to afford a heterogeneous pale-yellow solution, which was then stirred for another 30 min at room temperature before being allowed to cool to -70 °C for 45 min using a cryostat EtOH bath. Neat Et₂Zn (210 μL, 2.0 mmol) was added dropwise (within 10 sec) at -70 °C, and the resulting dark-yellow heterogeneous solution was allowed to stir for 16 h at this temperature (medium stirring). Excess Et₂Zn was quenched by the slow addition of MeOH (2 mL) at -70 °C (CAUTION: EXOTHERMIC ETHANE FORMATION) to the clear light yellow solution. It was then stirred for 5 min at this temperature and slowly warmed to room temperature. The resulting mixture was poured into an aqueous sat. NH₄Cl solution (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude nitroalkane as a light-brown oil. Flash column chromatography (80 : 20 hexane : Et₂O) afforded the pure title compound as a colorless oil.

[(1*R*)-1-(Nitromethyl)propyl]benzene**145**

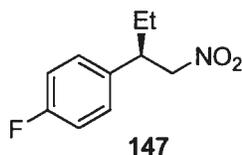
Compound 145: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed to afford the title compound (92% yield) as a colorless oil. *e.e.* (95%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 115 °C isotherm: (*S*)-**145** t_r = 41.21 min, (*R*)-**145** t_r = 42.43 min). R_f 0.40 (20 : 80 Et₂O : hexane);²⁹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.62–1.80 (m, 2H), 3.30–3.41 (m, 1H), 4.48–4.62 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.22–7.36 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.4, 27.0, 46.9, 81.6, 128.4, 128.5, 129.8, 140.2. Spectral data were consistent with literature values.³⁰

-
29. Literature value: $[\alpha]_D +38.2$ (c 1.1, CHCl₃). Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802–1804.
30. (a) Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2829–2832. (b) Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2689–2691. (c) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263.

1-Chloro-4-[(1*R*)-1-(nitromethyl)propyl]benzene

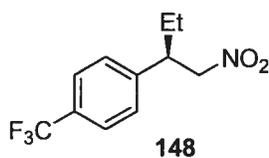
Compound 146: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed to afford the title compound (93% yield) as a colorless oil. *e.e.* (98%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 120–160 °C, 0.5 °C/min: (*S*)-**146** t_r = 55.41 min, (*R*)-**146** t_r = 56.24 min). R_f 0.37 (20 : 80 Et₂O : hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.58–1.81 (m, 2H), 3.29–3.41 (m, 1H), 4.45–4.63 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 25.0, 45.2, 80.3, 128.8, 128.9, 133.1, 137.8. Spectral data were consistent with literature values.³¹

31. See reference 30a.

1-Fluoro-4-[(1*R*)-1-(nitromethyl)propyl]benzene

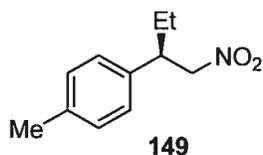
Compound 147: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) to afford the title compound (99% yield) as a colorless oil. *e.e.* (96%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, $120\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$, $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$): (*S*)-**147** $t_{\text{r}} = 27.40\text{ min}$, (*R*)-**147** $t_{\text{r}} = 27.99\text{ min}$; $R_{\text{f}} 0.36$ (20 : 80 Et_2O : hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (dd, $J = 7.5, 7.5\text{ Hz}$, 3H), 1.57–1.82 (m, 2H), 3.29–3.42 (m, 1H), 4.47–4.63 (m, 2H), 6.98–7.07 (m, 2H), 7.13–7.21 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 11.4, 26.1, 45.2, 80.6, 115.6 (d, $J = 21.3\text{ Hz}$), 129.0 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 135.0 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$), 162.0 (d, 246.0 Hz). Spectral data were consistent with literature values.³²

-
32. (a) See reference 30b. (b) Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7420–7424.

1-[(1*R*)-1-(Nitromethyl)propyl]-4-(trifluoromethyl)benzene

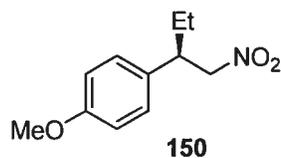
Compound 148: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) to afford the title compound (92% yield) as a colorless oil. *e.e.* (94%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 120–170 $^{\circ}\text{C}$, 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$: (*S*)-**148** t_{r} = 27.04 min, (*R*)-**148** t_{r} = 27.72 min); R_f 0.33 (20 : 80 Et_2O : hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.62–1.80 (m, 2H), 3.39–3.52 (m, 1H), 4.51–4.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 80.0, 45.7, 26.0, 11.3, 124.0 (q, J = 271.6 Hz), 125.7 (q, J = 3.8 Hz), 128.0, 129.7 (q, J = 32.3 Hz), 143.6. Spectral data were consistent with literature values.³³

33. See reference 30a,b.

1-Methyl-4-[(1*R*)-1-(nitromethyl)propyl]benzene

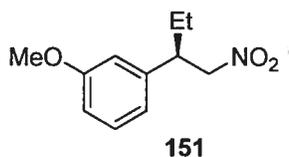
Compound 149: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed to afford the title compound (89% yield) as a colorless oil. *e.e.* (95%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 110–140 °C, 0.5 °C/min: (*S*)-**149** t_r = 45.61 min, (*R*)-**149** t_r = 46.27 min). R_f 0.42 (20 : 80 Et₂O : hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 3H), 1.65–1.81 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.27–3.38 (m, 1H), 4.51–4.62 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.7, 21.1, 26.2, 45.8, 81.0, 127.5, 129.7, 136.3, 137.3. Spectral data were consistent with literature values.³⁴

34. (a) See reference 30b. (b) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579–2582.

1-Methoxy-4-[(1*R*)-1-(nitromethyl)propyl]benzene

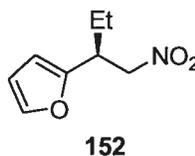
Compound 150: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) to afford the title compound (95% yield) as a pale-yellow oil. *e.e.* (89%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, $120\text{--}160\text{ }^{\circ}\text{C}$, $0.2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$: (*S*)-**150** $t_r = 89.84\text{ min}$, (*R*)-**150** $t_r = 91.08\text{ min}$). R_f 0.26 (20 : 80 Et_2O : hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (dd, $J = 7.5, 7.5\text{ Hz}$, 3H), 1.58–1.80 (m, 2H), 3.26–3.37 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.46–4.60 (m, 2H), 6.84–6.91 (m, 2H), 7.08–7.16 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 11.3, 26.0, 45.1, 55.0, 80.8, 114.0, 128.4, 131.0, 158.7. Spectral data were consistent with literature values.³⁵

35. (a) See reference 30a,b. (b) See reference 32b.

1-Methoxy-3-[(1*R*)-1-(nitromethyl)propyl]benzene

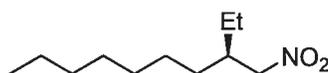
Compound 151: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed (specific conditions: $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 0.1 M) to afford the title compound (98% yield) as a colorless oil. *e.e.* (95%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 120-160 $^{\circ}\text{C}$, 0.2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$: (*S*)-**151** t_r = 78.32 min, (*R*)-**151** t_r = 79.26 min). R_f 0.31 (20 : 80 Et_2O : hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.62–1.80 (m, 2H), 3.28–3.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.49–4.62 (m, 2H), 6.72–6.85 (m, 3H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.3, 25.9, 45.8, 54.9, 80.4, 112.2, 113.5, 119.6, 129.7, 140.8, 159.7. Spectral data were consistent with literature values.³⁶

36. (a) See reference 30b. (b) Schaefer, H.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305–2324.

2-[(1*S*)-1-(Nitromethyl)propyl]furan

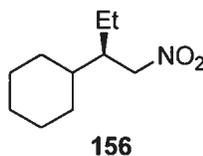
Compound 152: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed to afford the title compound (90% yield) as a pale-yellow oil. *e.e.* (83%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 120 °C isotherm: (*S*)-**152** t_r = 10.67 min, (*R*)-**152** t_r = 10.86 min). R_f 0.54 (20 : 80 Et₂O : hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.64–1.83 (m, 2H), 3.47–3.58 (m, 1H), 4.49–4.67 (m, 2H), 6.11–6.17 (m, 1H), 6.27–6.34 (m, 1H), 7.32–7.39 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.2, 24.1, 39.4, 78.2, 107.2, 110.2, 142.1, 152.3. Spectral data were consistent with literature values.³⁷

37. (a) See reference 30a,b. (b) See reference 36b.

(3*R*)-3-(Nitromethyl)decane**154**

Compound 154: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed to afford the title compound (91% yield) as a colorless oil. *e.e.* (95%) was determined by GC on chiral stationary phase (β -Dex, 30 m, 100 °C isotherm: (*S*)-**154** t_r = 51.52 min, (*R*)-**154** t_r = 52.10 min). R_f 0.64 (20 : 80 Et₂O : hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.15–1.49 (m, 14H), 2.05–2.20 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.3, 13.0, 22.6, 23.8, 26.1, 29.1, 29.5, 30.7, 31.7, 38.7, 79.2. Spectral data were consistent with literature values.³⁸

38. See reference 30a.

[(1*R*)-1-(Nitromethyl)propyl]cyclohexane

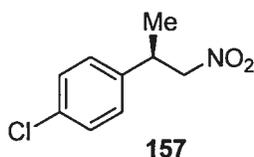
Compound 156: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to nitroalkenes was followed, in which the substrate was added continuously over a period of 12 h to the CuOTf/(*R,R*)-BozPHOS/Et₂Zn/Et₂O solution at -70 °C and the resulting solution was stirred for an additional 4 h, affording the title compound (70% yield) as a colorless oil. *e.e.* (98%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 100 °C isotherm: (*S*)-**156** t_r = 71.07 min, (*R*)-**156** t_r = 71.82 min). R_f 0.59 (20 : 80 Et₂O : hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 0.95–1.83 (m, 13H), 1.97–2.09 (m, 1H), 4.22–4.31 (m, 1H), 4.35–4.44 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 21.3, 26.4, 26.4, 26.4, 29.2, 29.6, 38.3, 44.2, 77.6. Spectral data were consistent with literature values.³⁹

39. See reference 30a.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY

General procedure for the enantioselective catalytic addition of dimethylzinc to nitroalkenes:

A 5-mL, flame-dried, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with nitroalkene (0.50 mmol, 1 equiv), [(*R,R*)-BozPHOS]₂CuOTf (5 mg, 0.006 mmol, 0.0125 equiv) and (*R,R*)-BozPHOS (4 mg, 0.01 mmol, 0.025 equiv) in a glovebox under argon atmosphere. The flask was then closed with a rubber septum and taken out of the glovebox. Dry CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.2 M) was added to afford a clear yellow solution, which was stirred for another 30 min at room temperature before being allowed to cool to -40 °C for 45 min using a cryostat EtOH bath. Neat Me₂Zn (170 μL, 2.5 mmol) was then added dropwise (within 10 sec) at -40 °C, and the resulting heterogeneous dark-yellow solution was allowed to stir for 48 h at this temperature (medium stirring). Excess Me₂Zn was quenched by the slow addition of MeOH (3 mL) at -40 °C (CAUTION: EXOTHERMIC METHANE FORMATION) to the clear-light yellow solution. It was then stirred for 5 min at this temperature and slowly warmed to room temperature. The resulting mixture was poured into an aqueous sat. NH₄Cl solution (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude nitroalkane as a light-brown oil. Flash column chromatography (80 : 20 hexane : Et₂O) afforded the pure title compound.

1-Chloro-4-[(1*R*)-1-methyl-2-nitroethyl]benzene

Compound 157: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to nitroalkenes was followed to afford the title compound (95% yield) as a colorless oil. *e.e.* (92%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (γ -Dex, 30 m, 120–160 °C, 0.5 °C/min: (*S*)-**157** t_r = 47.14 min, (*R*)-**157** t_r = 47.56 min). R_f 0.35 (20 : 80 Et_2O : hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.56–3.70 (m, 1H), 4.44–4.57 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.6, 38.0, 81.5, 128.2, 129.1, 133.3, 139.3. Spectral data were consistent with literature values.⁴⁰

-
40. (a) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575–4578. (b) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 612–615.

Chapter 6 – Procedure and Characterization

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. GAS-TIGHT SYRINGES ONLY

Procedure to prepare Zn(OMe)₂:⁴¹

To a solution of Et₂Zn (12.35 g, 100 mmol) in anhydrous Et₂O (500 mL) was added dropwise anhydrous MeOH (10 mL). CAUTION: FLAMMABLE GAS GENERATION AND EXOTHERMIC REACTION. After stirring overnight the heterogeneous mixture, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting solid was suspended in benzene and the solvent was evaporated under reduced pressure to remove the adsorbed MeOH by forming an azeotrope with benzene. This co-evaporation step was repeated once more. The final compound is a white and fluffy solid which is stored in a glove box (storage in a dessicator is also appropriate).

41. The synthesis of Zn(OMe)₂ from LiOMe and ZnCl₂ is also known, but has never been tested with our methodology: Mehrotra, R. C.; Arora, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1969**, 370, 300–309.

General procedure to prepare R_2Zn from $Zn(OMe)_2$ and $RMgCl$:

To a test tube (18 × 100 mm) equipped with a magnetic stirrer (under argon atmosphere) charged with $Zn(OMe)_2$ (637 mg, 5 mmol) was added anhydrous Et_2O (5 mL) at room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 5–15 min and cooled to 0 °C for another 5–15 min. $RMgCl$ (2M) in Et_2O (9.75 mmol) was added dropwise with vigorous stirring over 5–10 min at 0 °C (if necessary, stir manually or mechanically), and the heterogeneous solution was allowed to stir at room temperature for 1 h. The mixture was then centrifuged for 5–15 min (or filtered) and the R_2Zn solution (~ 0.5 M)^{42,43} was gently transferred via cannula into an empty flame-dried flask purged with argon (or added to a reaction mixture via syringe).

-
42. For a more precise concentration: Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis*, **2006**, 890-891.
43. The volume of the recovered solution is dependent on the nature and the rate of addition (slower addition gives more compact solid and more solution) of the Grignard reagent. For example, 6 mL of Et_2Zn solution (0.5M) was obtained with $EtMgCl$.

General procedure to prepare R_2Zn from $ZnCl_2$, NaOMe and RMgCl:

To a test tube (18 × 100 mm) equipped with a magnetic stirrer (under argon atmosphere) charged with $ZnCl_2$ (682 mg, 5 mmol) and NaOMe (567 mg, 10.5 mmol) was added anhydrous Et_2O (5 mL) at room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 20 min and cooled to 0 °C for another 5–15 min. RMgCl (2M) in Et_2O (9.75 mmol) was added dropwise with vigorous stirring over 5–10 min at 0 °C (if necessary, stir manually or mechanically), and the heterogeneous solution was allowed to stir at room temperature for 2 h. The mixture was then centrifuged for 5–15 min (or filtered) and the R_2Zn solution (~0.5 M)^{42,43} was gently transferred via cannula into an empty flame-dried flask purged with argon (or added to a reaction mixture via syringe).

General procedure to prepare R_2Zn from $Zn(OMe)_2$, NaOMe and RMgBr:

To a test tube (18 × 100 mm) equipped with a magnetic stirrer (under argon atmosphere) charged with $Zn(OMe)_2$ (637 mg, 5 mmol) and NaOMe (650 mg, 12 mmol) was added anhydrous Et_2O (5 mL) at room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 5–15 min and cooled to 0 °C for another 5–15 min. RMgBr (2M) in Et_2O (9.75 mmol) was added dropwise with vigorous stirring over 5–10 min at 0 °C (if necessary, stir manually or mechanically), and the heterogeneous solution was allowed to stir at room temperature for 2 h. The mixture was then centrifuged for 5–15 min (or filtered) and the R_2Zn solution (~0.5 M)^{42,43} was gently transferred via cannula in an empty flame-dried flask purged with argon (or added to a reaction with a syringe).

General procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to 2-naphthaldehyde:

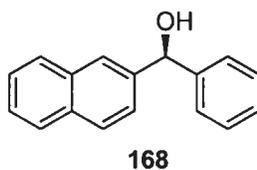
In a round-bottomed flask were dissolved together 2-naphthaldehyde (156 mg, 1.0 mmol, 1.00 equiv) and (–)-MIB (4.8 mg, 0.020 mmol, 0.02 equiv) in toluene (1 mL) at 0 °C. Then the R₂Zn solution in Et₂O (~0.5 M) (4.0 mL, 2.0 mmol, 2.00 equiv) was added dropwise. After stirring for 12 h at 0 °C, the reaction was quenched with a sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude compound was then purified by silica gel column chromatography (85 : 15 hexane : EtOAc).

**General procedure for the catalytic enantioselective addition of a diphenylzinc/
diethylzinc mixture to 2-naphthaldehyde:**

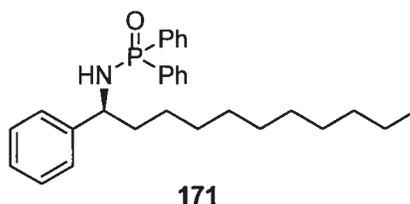
In a round-bottomed flask were dissolved together 2-naphthaldehyde (78 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv) and (-)-MIB (6.0 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) in toluene (1 mL) at 0 °C. Then the R₂Zn solution in Et₂O (~0.5 M) (2.0 mL, 1.0 mmol, 2.00 equiv) was added dropwise. After stirring for 24 h at 0 °C, the reaction was quenched with a sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude compound was then purified by silica gel column chromatography.

General procedure for the catalytic enantioselective addition of R₂Zn to cyclohexenone:

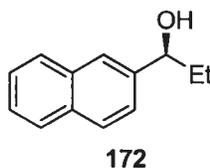
In a round-bottomed flask were dissolved together phosphoramidite **7** (21.6 mg, 0.040 mmol, 0.04 equiv) and Cu(OTf)₂ (7.2 mg, 0.020 mmol, 0.02 equiv) in toluene (3 mL). The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature under argon. Then the reaction was cooled to -30 °C and the cyclohexenone (96 mg, 97 μL, 1.0 mmol, 1.00 equiv) and the R₂Zn solution in Et₂O (~0.5 M) (3 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) were added. After stirring for 20 h at -30 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude compounds were then purified by silica gel column chromatography.

(S)-2-naphthyl(phenyl)methanol

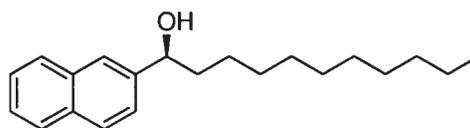
Compound 168: The general procedure for the addition of a diphenylzinc/diethylzinc mixture to 2-naphthaldehyde was followed to afford the title compound (90–98% yield) as a white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OB-H, 30 °C, 4 mL/min, 100 bar, 5% MeOH in CO₂: (*R*)-**168** t_r = 34.22 min, (*S*)-**168** t_r = 37.95 min). mp 81–82 °C; R_f 0.25 (20 : 80 EtOAc : hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +12.9 (c 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.58–7.49 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 76.5, 125.0, 125.2, 126.1, 126.3, 126.9, 127.8, 127.8, 128.3, 128.5, 128.7, 133.1, 133.4, 141.3, 143.8; HRMS m/z (APPI) calcd for C₁₇H₁₄O [M]⁺: 234.10391; found: 234.10386; IR (neat) 3339, 3056, 1600, 1507, 1493, 1451, 1362, 1121, 1020, 904 860, 812, 746, 725, 698 cm⁻¹.

***P,P*-diphenyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylundecyl]phosphinic amide**

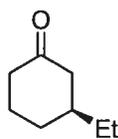
Compound 171: The general procedure for the catalytic enantioselective addition to imines was followed (specific conditions: the reaction was run for 24 h) to afford the title compound (73% yield) as a white solid. *e.e.* (97%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 40 °C, 2 mL/min, 200 bar, 30% *i*-PrOH in CO₂: (*R*)-**171** t_r = 5.06 min, (*S*)-**171** t_r = 10.75 min). mp 95–96 °C; R_f 0.55 (10 : 90 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ –6.0 (*c* 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05–1.37 (m, 8H), 1.75–1.87 (m, 1H), 1.92–2.04 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 0H), 4.16 (qd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.20–7.35 (m, 3H), 7.37–7.51 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 11.9, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 11.8, 8.1, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 22.3, 25.7, 28.9, 29.0, 29.0, 29.2 (2C), 31.5, 39.4 (d, J_{C-P} = 3.8 Hz), 55.5, 126.1, 126.6, 127.8 (d, J_{C-P} = 12.7 Hz), 128.0 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz), 128.1, 131.2 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 131.4 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 131.5 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz), 132.2 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz), 131.8 (d, J_{C-P} = 121.9 Hz), 133.7 (d, J_{C-P} = 120.7 Hz), 143.6 (d, J_{C-P} = 6 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 22.78; HRMS m/z (APCI+) calcd for C₂₉H₃₉N OP [M+H]⁺: 448.27693; found: 448.2770; IR (neat) 3147, 2923, 2853, 1457, 1438, 1197, 1181, 1108, 1068, 932, 750, 720, 693, 605 cm⁻¹.

(1*S*)-1-(2-naphthyl)-1-propanol

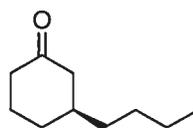
Compound 172: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to 2-naphthaldehyde was followed to afford the title compound (92–96% yield) as a white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak OD, 40 °C, 2 mL/min, 150 bar, 10% MeOH in CO₂: (*S*)-**172** *t_r* = 7.61 min, (*R*)-**172** *t_r* = 8.62 min). mp 44–45 °C; *R_f* 0.19 (20 : 80 EtOAc : hexane); [α]_D²⁰ –35.9 (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, *J* = 7.4, 3H), 2.00–1.79 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.92–7.81 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.3, 31.8, 76.1, 124.3, 124.8, 125.8, 126.1, 127.8, 128.0, 128.2, 133.0, 133.3, 142.1; HRMS *m/z* (APPI) calcd for C₁₃H₁₄O [M]⁺: 186.10391; found: 186.10430; IR (neat) 3339, 3054, 2963, 2930, 2874, 1601, 1507, 1455, 1376, 1320, 1270, 1170, 1125, 1094, 1018, 978, 910, 856, 818, 747, 631 cm⁻¹.

(1*S*)-1-(2-naphthyl)-1-undecanol**173**

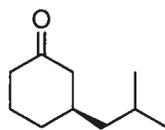
Compound 173: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to 2-naphthaldehyde was followed to afford the title compound (63% yield) as a white solid. *e.e.* (97%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak OD, 40 °C, 2 mL/min, 150 bar, 10% MeOH in CO₂: (*S*)-**173** t_r = 13.54 min, (*R*)-**173** t_r = 15.82 min). mp 53–54 °C; R_f 0.35 (20 : 80 EtOAc : hexane); $[\alpha]_D^{20}$ –23.0 (*c* 1.08 CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 15H), 1.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.97–1.74 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57–7.46 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.92–7.81 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 22.9, 26.0, 29.5, 29.7 (2C), 29.8 (2C), 32.1, 39.1, 74.9, 124.3, 124.8, 125.9, 126.2, 127.8, 128.1, 128.3, 133.1, 133.4, 142.5.; HRMS m/z (APCI+) calcd for C₂₁H₃₀NaO [M+Na]⁺: 321.21888; found: 321.21787; IR (neat) 3273, 3054, 2919, 2850, 1507, 1465, 1313, 1065, 1031, 896, 860, 826, 748 cm⁻¹.

(3*S*)-3-ethylcyclohexanone**174**

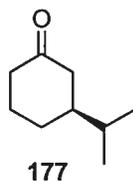
Compound 174: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed to afford the title compound (86–89% yield) as a colorless oil. *e.e.* (98%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 52 °C isotherm: (*S*)-**174** t_r = 87.79 min, (*R*)-**174** t_r = 90.83 min). R_f 0.41 (90 : 10 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -16.0 (c 1.73, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.15–1.38 (m, 3H), 1.47–1.66 (m, 2H), 1.76–1.86 (m, 1H), 1.86–2.01 (m, 2H), 2.11–2.22 (m, 1H), 2.22–2.29 (m, 1H), 2.33 (ddt, J = 13.7, 4.0, 1.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.2, 25.4, 29.4, 31.0, 40.9, 41.6, 47.9, 212.1; HRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 127.11174; found: 127.11158; IR (neat) 2960, 2926, 2859, 1708, 1459, 1447, 1421, 1345, 1313, 1225, 1115, 733, 647 cm^{-1} .

(3*S*)-3-butylcyclohexanone**175**

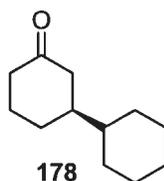
Compound 175: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed to afford the title compound (94% yield) as a colorless oil. *e.e.* (>95%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 75 to 95 °C, 0.1 °C/min: (*R*)-**175** t_r = 92.34 min, (*S*)-**175** t_r = 93.63 min). R_f 0.45 (90 : 10 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -13.9 (c 1.23, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30–1.11 (m, 7H), 1.59–1.46 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H), 1.74–1.84 (m, 1H), 1.85–1.98 (m, 2H), 2.10–2.19 (m, 1H), 2.19–2.27 (m, 1H), 2.30 (ddt, J = 13.7, 4.0, 1.9 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.8, 25.3, 28.9, 31.4, 36.3, 39.1, 41.5, 48.2, 211.9; HRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 155.14304; found: 155.14268; IR (neat) 2955, 2925, 2858, 1711, 1448, 1224 cm^{-1} .

(3*R*)-3-isobutylcyclohexanone**176**

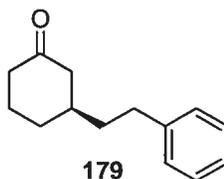
Compound 176: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed to afford the title compound (95% yield) as a colorless oil. *e.e.* (97%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 70 to 110 °C, 0.5 °C/min: (*R*)-**176** t_r = 48.66 min, (*S*)-**176** t_r = 49.60 min). R_f 0.46 (90 : 10 *n*-hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -18.2 (*c* 1.27, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.16–1.24 (m, 3H), 1.69–1.54 (m, 2H), 1.75–1.89 (m, 2H), 1.89–1.97 (m, 1H), 1.97–2.06 (m, 1H), 2.17–2.28 (m, 1H), 2.28–2.38 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 22.8, 24.8, 25.4, 31.6, 36.8, 41.6, 46.2, 48.4, 212.1; HRMS *m/z* (APCI+) calcd for C₁₀H₁₈ONa [M+Na]⁺: 177.12499; found: 177.12536; IR (neat) 2954, 2868, 1712, 1467, 1421, 1225 cm⁻¹.

(3*S*)-3-isopropylcyclohexanone (9)

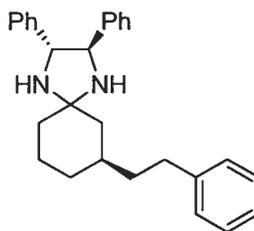
Compound 177: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed (specific conditions: 1 equiv. of styrene was added) to afford the title compound (93% yield) as a colorless oil. *e.e.* (94%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 70 to 100 °C, 0.2 °C/min: (*S*)-177 t_r = 42.51 min, (*R*)-177 t_r = 43.81 min). R_f 0.45 (90 : 10 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -18.9 (*c* 1.26, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78–0.89 (m, 6H), 1.22–1.38 (m, 1H), 1.43–1.61 (m, 3H), 1.75–1.85 (m, 1H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.12–2.24 (m, 1H), 2.24–2.36 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.5, 19.7, 25.7, 28.5, 32.6, 41.6, 45.5, 45.6, 212.7; HRMS m/z (APCI+) calcd for C₉H₁₇O [M+H]⁺: 141.12739; found: 141.12746; IR (neat) 2958, 2870, 1710, 1463, 1424, 1368, 1313, 1258, 1226, 732, 631 cm⁻¹.

(1*S*)-1,1'-bi(cyclohexyl)-3-one

Compound 178: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed (specific conditions: 1 equiv. of styrene was added) to afford the title compound (94% yield) as a colorless oil. *e.e.* (94%) was determined by GC analysis on chiral stationary phase (β -Dex, 110 to 130 °C, 0.1 °C/min: (*S*)-**178** t_r = 95.06 min, (*R*)-**178** t_r = 96.96 min). R_f 0.53 (90 : 10 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ -12.3 (c 1.36, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80–0.97 (m, 1H), 0.97–1.22 (m, 2H), 1.31 (ddd, J = 24.4, 12.6, 3.5 Hz, 1H), 1.44–1.72 (m, 3H), 1.74–1.85 (m, 1H), 1.93–2.07 (m, 1H), 2.11–2.22 (m, 1H), 2.22–2.36 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7, 26.6, 26.6, 26.7, 28.5, 29.9, 30.0, 41.7, 42.7, 44.7, 45.6, 212.7; HRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.15869; found: 181.15863; IR (neat) 2921, 2851, 1712, 1448, 1422, 1346, 1316, 1262, 1224, 733, 632 cm^{-1} .

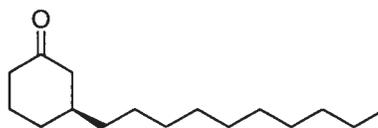
(3*R*)-3-(2-phenylethyl)cyclohexanone

Compound 179: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed to afford the title compound (97% yield) as a colorless oil. *e.e.* (98%) was determined by quantitative ^{13}C NMR ($N/S > 200$) on the (*S,S*)-1,2-diphenyl(ethylene)diamine derivative.⁴⁴ R_f 0.38 (90 : 10 hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20} -14.6$ (c 1.03, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29–1.49 (m, 1H), 1.58–1.76 (m, 3H), 1.76–1.89 (m, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.01–2.13 (m, 2H), 2.22–2.33 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.50 (ddt, $J = 13.8, 3.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 31.1, 32.9, 38.3, 38.4, 41.4, 47.9, 125.8, 128.2, 128.3, 141.9, 211.4; HRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.14304; found: 203.14301; IR (neat) 3025, 2929, 2858, 1708, 1602, 1495, 1453, 1420, 1225, 748, 698 cm^{-1} .

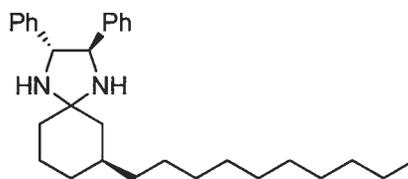


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.9, 32.4, 33.3, 34.6, 39.1, 39.2, 47.1, 53.6, 62.0, 69.5, 70.1, 78.0, 125.8, 127.0, 127.1, 127.2, 127.2, 127.5, 127.5, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 140.8, 140.9, 142.9, 143.4, 143.4.

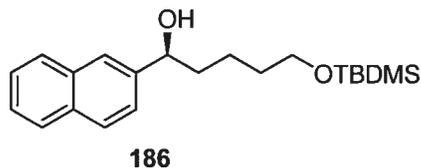
-
44. (a) Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427–2430. (b) Alexakis, A.; Frutos, J. C.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2431–2434.

(3*S*)-3-decylcyclohexanone**180**

Compound 180: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to cyclohexenone was followed to afford the title compound (97% yield) as a colorless oil. *e.e.* (>98%) was determined by quantitative ^{13}C NMR ($N/S > 200$) on the (*R,R*)-1,2-diphenyl(ethylene)diamine derivative.⁴⁴ R_f 0.51 (90 : 10 *n*-hexane : EtOAc); $[\alpha]_D^{20} -12.1$ (*c* 1.08, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13–1.35 (m, 19H), 1.52–1.65 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.80–1.89 (m, 1H), 1.90–2.04 (m, 2H), 2.14–2.24 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 10.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.33–2.40 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 25.4, 26.7, 29.4, 29.7 (2C), 29.7, 29.8, 31.4, 32.0, 36.7, 39.2, 41.5, 48.3, 211.7; HRMS m/z (APCI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.23694; found: 239.23696; IR (neat) 2922, 2852, 1714, 1465, 1345, 1313, 1224, 815, 722, 630 cm^{-1} .



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 23.8, 26.8, 29.3, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 32.3, 34.7, 37.2, 39.0, 47.1, 61.8, 69.3, 70.0, 77.9, 126.8, 126.9, 127.0, 127.2, 127.3, 128.1, 128.3, 128.3, 140.7, 140.8, 143.3.

(1*S*)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-(2-naphthyl)-1-pentanol

Compound 186: The general procedure for the catalytic enantioselective addition of dialkylzinc reagents to 2-naphthaldehyde was followed to afford the title compound (70% yield) as a white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak OD, 40 °C, 2 mL/min, 150 bar, 10% MeOH in CO₂: (*S*)-**186** t_r = 8.60 min, (*R*)-**186** t_r = 9.49 min); R_f 0.25 (20 : 80 EtOAc : hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -19.5 (c 1.04 CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.29–1.40 (m, 1H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.55 (qn, J = 6.9 Hz 2H), 1.75–1.94 (m, 2H), 2.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.81 (td, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 7.40–7.51 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.77–7.87 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 18.5, 22.3, 26.2, 32.8, 38.9, 63.3, 74.9, 124.3, 124.8, 125.9, 126.3, 127.9, 128.1, 128.4, 133.2, 133.5, 142.4; HRMS m/z (APCI+) calcd for C₂₁H₃₂NaO₂Si [M+Na]⁺: 367.20638; found: 367.20512; IR (neat) 3351, 3055, 2928, 2856, 1602, 1508, 1471, 1462, 1387, 1360, 1254, 1096, 835, 775, 746, 662 cm⁻¹.

Annexe 9 :

Données brutes de l'analyse de la diffraction des rayons-X pour le complexe
(BozPHOS)₂•CuOTf

Submitted to *Acta Cryst. E*

Structure of CHA107

André B. Charette, Alexandre Côté and Francine Bélanger-Gariépy

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Abstract

Here should be written a short abstract

Related literature

For related literature, see: Spek (2000).

Computing details

Data collection: *SMART* (Bruker, 1999); cell refinement: *SMART* (Bruker, 1999); data reduction: *SAINT* (Bruker, 1999); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997); software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

(cha107)

Crystal data

$C_{36}H_{56}CuO_2P_4 \cdot CF_3O_3S$

$M_r = 857.30$

Orthorhombic, $P2_12_12_1$

$a = 13.0799$ (11) Å

$b = 13.5478$ (10) Å

$c = 23.1224$ (19) Å

$V = 4097.4$ (6) Å³

$Z = 4$

Cu $K\alpha$

$\mu = 3.16$ mm⁻¹

$T = 100$ (2) K

$0.50 \times 0.10 \times 0.06$ mm

Data collection

Bruker AXS Smart 2K/Platform
diffractometer

Absorption correction: multi-scan
Sadabs (Sheldrick, 1996)

$T_{\min} = 0.500$, $T_{\max} = 0.870$

4988 independent reflections

1878 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.074$

30549 measured reflections

 $\theta_{\max} = 54.6^\circ$ *Refinement*

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.187$

$wR(F^2) = 0.443$

$S = 1.16$

4988 reflections

213 parameters

H-atom parameters constrained

$\Delta\rho_{\max} = 2.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -2.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Absolute structure: Flack H D (1983), 2124 Friedel

Pairs

Flack parameter: 0.12 (13)

Selected geometric parameters (Å, °)

Cu—O11	2.12 (2)	P21—C214	1.80 (3)
Cu—O21	2.13 (2)	P21—C211	1.86 (3)
Cu—P12	2.260 (9)	C211—C212	1.46 (4)
Cu—P22	2.261 (9)	C211—C215	1.56 (4)
O11—P11	1.467 (19)	C212—C213	1.50 (4)
P11—C114	1.73 (3)	C213—C214	1.57 (4)
P11—C11	1.80 (3)	C214—C216	1.54 (4)
P11—C111	1.87 (3)	P22—C22	1.78 (3)
C111—C112	1.47 (4)	P22—C221	1.78 (3)
C111—C115	1.59 (4)	P22—C224	1.86 (3)
C112—C113	1.58 (4)	C221—C222	1.56 (4)
C113—C114	1.53 (4)	C221—C225	1.59 (3)
C114—C116	1.55 (4)	C222—C223	1.48 (4)
P12—C121	1.85 (3)	C223—C224	1.55 (4)
P12—C124	1.88 (3)	C224—C226	1.66 (4)
P12—C12	1.89 (3)	C21—C26	1.43 (4)
C121—C122	1.48 (4)	C21—C22	1.51 (4)
C121—C125	1.53 (4)	C22—C23	1.37 (3)
C122—C123	1.49 (4)	C23—C24	1.27 (3)
C123—C124	1.57 (4)	C24—C25	1.47 (4)
C124—C126	1.54 (4)	C25—C26	1.35 (4)
C11—C16	1.38 (4)	S3—O33	1.38 (2)
C11—C12	1.39 (4)	S3—O32	1.47 (2)
C12—C13	1.34 (3)	S3—O31	1.52 (2)
C13—C14	1.39 (4)	S3—C3	1.71 (3)
C14—C15	1.43 (4)	C3—F32	1.29 (3)
C15—C16	1.35 (4)	C3—F31	1.38 (3)
O21—P21	1.464 (19)	C3—F33	1.40 (3)
P21—C21	1.72 (3)		
O11—Cu—O21	106.9 (8)	C21—P21—C214	104.80 (15)
O11—Cu—P12	90.6 (6)	O21—P21—C211	110.90 (13)
O21—Cu—P12	116.3 (6)	C21—P21—C211	109.60 (16)
O11—Cu—P22	113.5 (6)	C214—P21—C211	94.20 (14)
O21—Cu—P22	94.8 (6)	C212—C211—C215	109 (3)
P12—Cu—P22	133.5 (3)	C212—C211—P21	106 (2)

P11—O11—CU	128.10 (12)	C215—C211—P21	112 (2)
O11—P11—C114	113.00 (15)	C211—C212—C213	108 (3)
O11—P11—C11	115.60 (13)	C212—C213—C214	105 (3)
C114—P11—C11	109.50 (14)	C216—C214—C213	114 (3)
O11—P11—C111	112.60 (13)	C216—C214—P21	114 (2)
C114—P11—C111	95.10 (14)	C213—C214—P21	101.00 (19)
C11—P11—C111	109.10 (14)	C22—P22—C221	103.70 (13)
C112—C111—C115	116 (3)	C22—P22—C224	102.50 (14)
C112—C111—P11	102 (2)	C221—P22—C224	92.80 (14)
C115—C111—P11	108 (2)	C22—P22—CU	119.0 (9)
C111—C112—C113	109 (3)	C221—P22—CU	110.6 (1)
C114—C113—C112	100 (2)	C224—P22—CU	123.70 (11)
C113—C114—C116	109 (2)	C222—C221—C225	108 (2)
C113—C114—P11	110 (2)	C222—C221—P22	105 (2)
C116—C114—P11	119 (2)	C225—C221—P22	114 (2)
C121—P12—C124	90.90 (14)	C223—C222—C221	102 (2)
C121—P12—C12	106.50 (13)	C222—C223—C224	112 (3)
C124—P12—C12	104.50 (14)	C223—C224—C226	112 (3)
C121—P12—CU	123.7 (1)	C223—C224—P22	104 (2)
C124—P12—CU	112.5 (1)	C226—C224—P22	107 (2)
C12—P12—CU	114.9 (1)	C26—C21—C22	115 (3)
C122—C121—C125	114 (3)	C26—C21—P21	118 (3)
C122—C121—P12	108 (2)	C22—C21—P21	126 (2)
C125—C121—P12	112 (2)	C23—C22—C21	112 (2)
C121—C122—C123	112 (3)	C23—C22—P22	127 (2)
C122—C123—C124	106 (3)	C21—C22—P22	121 (2)
C126—C124—C123	109 (3)	C24—C23—C22	132 (3)
C126—C124—P12	112 (2)	C23—C24—C25	118 (3)
C123—C124—P12	99 (2)	C26—C25—C24	115 (3)
C16—C11—C12	115 (3)	C25—C26—C21	127 (3)
C16—C11—P11	114 (2)	O33—S3—O32	114.70 (13)
C12—C11—P11	130 (2)	O33—S3—O31	115.80 (13)
C13—C12—C11	120 (3)	O32—S3—O31	113.70 (13)
C13—C12—P12	120 (2)	O33—S3—C3	101.60 (15)
C11—C12—P12	121 (2)	O32—S3—C3	107.60 (15)
C12—C13—C14	127 (3)	O31—S3—C3	101.40 (15)
C13—C14—C15	113 (3)	F32—C3—F31	106 (3)
C16—C15—C14	120 (3)	F32—C3—F33	106 (3)
C15—C16—C11	125 (3)	F31—C3—F33	98 (2)
P21—O21—CU	124.00 (12)	F32—C3—S3	121 (3)
O21—P21—C21	119.60 (14)	F31—C3—S3	110 (2)
O21—P21—C214	114.70 (13)	F33—C3—S3	113 (2)

Acknowledgements

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999a). *SAINTE* Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999b). *SMART* Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SADABS*, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

supplementary materials

Structure of CHA107

André B. Charette, Alexandre Côté and Francine Bélanger-Gariépy

Comment

Pour ce composé, 3 collections de données ont été effectuées dont une avec l'anode tournante (radiation plus intense). Dans les 3 cas, nous avons peu de réflexions aux grands angles. Toutefois le plus grand problème réside dans la présence de plusieurs cristaux à la fois (twin) à chaque fois.

Nous avons fait plusieurs photos de rotation avec différents échantillons, et nous retrouvons toujours ce problème.

Alexandre a essayé plusieurs façons de re-cristalliser.

Il faudrait changer un "petit" quelque chose sur le composé... pour changer le mode de cristallization.

Bonne chance!

PS. Avec la seconde collection de données, nous réussissons à résoudre. Le facteur d'accord demeure très élevé, voir ci-dessous.

Experimental

Small details about the preparation of the compound.

Refinement

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 1.00 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Figures

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

(cha107)

Crystal data

$C_{36}H_{56}CuO_2P_4 \cdot CF_3O_3S$

$M_r = 857.30$

Orthorhombic, $P2_12_12_1$

Hall symbol: P 2ac 2ab

$a = 13.0799$ (11) Å

$F_{000} = 1800$

$D_x = 1.390$ Mg m⁻³

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178$ Å

Cell parameters from 6411 reflections

$\theta = 3.8$ – 54.0°

supplementary materials

$b = 13.5478 (10) \text{ \AA}$	$\mu = 3.16 \text{ mm}^{-1}$
$c = 23.1224 (19) \text{ \AA}$	$T = 100 (2) \text{ K}$
$V = 4097.4 (6) \text{ \AA}^3$	Needle-like, colourless
$Z = 4$	$0.50 \times 0.10 \times 0.06 \text{ mm}$

Data collection

Bruker AXS Smart 2K/Platform diffractometer	4988 independent reflections
Radiation source: Sealed Tube	1878 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Monochromator: graphite	$R_{\text{int}} = 0.074$
Detector resolution: $5.5 \text{ pixels mm}^{-1}$	$\theta_{\text{max}} = 54.6^\circ$
$T = 100(2) \text{ K}$	$\theta_{\text{min}} = 3.8^\circ$
ω scans	$h = -13 \rightarrow 13$
Absorption correction: multi-scan Sadabs (Sheldrick, 1996)	$k = -14 \rightarrow 14$
$T_{\text{min}} = 0.500, T_{\text{max}} = 0.870$	$l = -23 \rightarrow 23$
30549 measured reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.187$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2P)^2]$
$wR(F^2) = 0.443$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.16$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
4988 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 2.17 \text{ e \AA}^{-3}$
213 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -2.16 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: none
Secondary atom site location: difference Fourier map	Absolute structure: Flack H D (1983), 2124 Friedel Pairs
	Flack parameter: 0.12 (13)

Special details

Experimental. X-ray crystallographic data for I were collected from a single-crystal sample, which was mounted on a loop fiber. Data were collected using a Bruker Platform diffractometer, equipped with a Bruker *SMART* 2 K Charged-Coupled Device (CCD) Area Detector using the program *SMART* and normal focus sealed tube source graphite monochromated Cu—K α radiation. The crystal-to-detector distance was 4.908 cm, and the data collection was carried out in 512×512 pixel mode, utilizing 4×4 pixel binning. The initial unit-cell parameters were determined by a least-squares fit of the angular setting of strong reflections, collected by a 9.0 degree scan in 30 frames over four different parts of the reciprocal space (120 frames total). One complete sphere of data was collected, to better than 0.8 \AA resolution. Upon completion of the data collection, the first 101 frames were recollected in order to improve the decay correction analysis.

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations

between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Cu	0.5536 (3)	0.7865 (3)	0.6139 (2)	0.0463 (15)*
O11	0.6387 (15)	0.8214 (14)	0.6893 (8)	0.048 (6)*
P11	0.7476 (7)	0.8039 (7)	0.7003 (4)	0.047 (3)*
C111	0.781 (2)	0.813 (2)	0.7786 (12)	0.037 (9)*
H111	0.8314	0.7607	0.7892	0.045*
C112	0.829 (2)	0.911 (3)	0.7817 (14)	0.059 (11)*
H11A	0.8695	0.9168	0.8177	0.071*
H11B	0.7754	0.9630	0.7824	0.071*
C113	0.900 (2)	0.927 (3)	0.7276 (13)	0.055 (10)*
H11C	0.9253	0.9955	0.7248	0.066*
H11D	0.9592	0.8808	0.7279	0.066*
C114	0.824 (2)	0.902 (2)	0.6792 (14)	0.055 (11)*
H114	0.7781	0.9603	0.6758	0.066*
C115	0.679 (3)	0.800 (3)	0.8151 (18)	0.108 (15)*
H11E	0.6599	0.8627	0.8328	0.162*
H11F	0.6900	0.7503	0.8455	0.162*
H11G	0.6235	0.7774	0.7896	0.162*
C116	0.882 (2)	0.895 (2)	0.6208 (14)	0.055 (10)*
H11H	0.9357	0.8442	0.6236	0.082*
H11I	0.9139	0.9588	0.6120	0.082*
H11J	0.8343	0.8772	0.5900	0.082*
P12	0.6136 (6)	0.6301 (6)	0.6158 (4)	0.033 (2)*
C121	0.594 (2)	0.540 (2)	0.5568 (13)	0.050 (10)*
H121	0.6600	0.5330	0.5356	0.060*
C122	0.569 (2)	0.444 (2)	0.5835 (13)	0.044 (9)*
H12A	0.6147	0.3927	0.5671	0.053*
H12B	0.4979	0.4258	0.5739	0.053*
C123	0.581 (3)	0.446 (3)	0.6476 (14)	0.066 (11)*
H12C	0.6541	0.4375	0.6584	0.080*
H12D	0.5411	0.3922	0.6657	0.080*
C124	0.541 (2)	0.549 (2)	0.6676 (13)	0.046 (9)*
H124	0.4653	0.5553	0.6621	0.056*
C125	0.514 (2)	0.576 (2)	0.5135 (12)	0.036 (9)*
H12E	0.4458	0.5527	0.5255	0.054*
H12F	0.5295	0.5494	0.4751	0.054*
H12G	0.5140	0.6481	0.5120	0.054*
C126	0.572 (2)	0.567 (2)	0.7309 (12)	0.046 (10)*
H12H	0.6456	0.5539	0.7354	0.069*

supplementary materials

H12I	0.5332	0.5238	0.7564	0.069*
H12J	0.5586	0.6364	0.7412	0.069*
C11	0.799 (2)	0.691 (2)	0.6716 (12)	0.034 (8)*
C12	0.752 (2)	0.618 (2)	0.6389 (11)	0.027 (8)*
C13	0.807 (2)	0.540 (2)	0.6203 (12)	0.034 (8)*
H13	0.7734	0.4951	0.5953	0.041*
C14	0.908 (2)	0.520 (2)	0.6339 (12)	0.040 (9)*
H14	0.9420	0.4610	0.6222	0.048*
C15	0.955 (2)	0.596 (2)	0.6673 (12)	0.039 (9)*
H15	1.0263	0.5925	0.6760	0.047*
C16	0.899 (2)	0.673 (2)	0.6862 (13)	0.047 (10)*
H16	0.9308	0.7180	0.7118	0.057*
O21	0.6098 (14)	0.8785 (14)	0.5465 (8)	0.043 (6)*
P21	0.5820 (6)	0.9824 (6)	0.5394 (4)	0.044 (3)*
C211	0.639 (2)	1.034 (2)	0.4726 (13)	0.045 (9)*
H211	0.5843	1.0615	0.4471	0.055*
C212	0.707 (3)	1.114 (2)	0.4909 (14)	0.061 (11)*
H21A	0.7106	1.1653	0.4605	0.074*
H21B	0.7768	1.0878	0.4974	0.074*
C213	0.666 (2)	1.157 (2)	0.5456 (13)	0.048 (10)*
H21C	0.6003	1.1916	0.5384	0.058*
H21D	0.7148	1.2040	0.5627	0.058*
C214	0.649 (2)	1.066 (2)	0.5869 (12)	0.037 (9)*
H214	0.7165	1.0373	0.5975	0.044*
C215	0.703 (3)	0.955 (3)	0.4389 (16)	0.090 (14)*
H21E	0.7580	0.9308	0.4637	0.135*
H21F	0.7318	0.9851	0.4040	0.135*
H21G	0.6579	0.9003	0.4280	0.135*
C216	0.589 (3)	1.091 (3)	0.6425 (15)	0.081 (13)*
H21H	0.6266	1.1407	0.6649	0.121*
H21I	0.5802	1.0314	0.6658	0.121*
H21J	0.5214	1.1177	0.6322	0.121*
P22	0.3947 (6)	0.8522 (6)	0.6134 (4)	0.041 (2)*
C221	0.309 (2)	0.776 (2)	0.5733 (12)	0.036 (8)*
H221	0.3195	0.7053	0.5842	0.043*
C222	0.200 (2)	0.810 (2)	0.5918 (12)	0.040 (9)*
H22A	0.1852	0.8777	0.5777	0.048*
H22B	0.1469	0.7643	0.5775	0.048*
C223	0.208 (2)	0.808 (3)	0.6556 (13)	0.052 (10)*
H22C	0.2045	0.7381	0.6688	0.062*
H22D	0.1493	0.8434	0.6726	0.062*
C224	0.309 (2)	0.855 (3)	0.6777 (14)	0.061 (11)*
H224	0.2977	0.9236	0.6917	0.073*
C225	0.318 (2)	0.789 (2)	0.5051 (12)	0.046 (9)*
H22E	0.2992	0.8560	0.4943	0.069*
H22F	0.2722	0.7417	0.4860	0.069*
H22G	0.3888	0.7756	0.4930	0.069*
C226	0.364 (2)	0.785 (3)	0.7284 (14)	0.063 (11)*
H22H	0.3601	0.7157	0.7171	0.095*

H22I	0.3286	0.7949	0.7653	0.095*
H22J	0.4359	0.8046	0.7325	0.095*
C21	0.456 (3)	1.017 (2)	0.5440 (14)	0.058 (10)*
C22	0.3762 (19)	0.9715 (18)	0.5831 (10)	0.016 (7)*
C23	0.293 (2)	1.031 (2)	0.5902 (12)	0.034 (9)*
H23	0.2480	1.0111	0.6203	0.041*
C24	0.265 (2)	1.109 (2)	0.5641 (13)	0.048 (10)*
H24	0.1987	1.1366	0.5705	0.058*
C25	0.337 (2)	1.156 (3)	0.5239 (14)	0.054 (10)*
H25	0.3228	1.2169	0.5054	0.065*
C26	0.425 (2)	1.105 (2)	0.5152 (13)	0.045 (10)*
H26	0.4705	1.1313	0.4871	0.053*
S3	0.0125 (6)	0.6957 (7)	0.8835 (4)	0.050 (3)*
O31	0.0697 (16)	0.6526 (16)	0.9346 (9)	0.063 (7)*
O32	-0.0472 (15)	0.6227 (15)	0.8511 (8)	0.054 (6)*
O33	-0.0373 (14)	0.7835 (15)	0.8935 (8)	0.046 (5)*
C3	0.111 (3)	0.733 (3)	0.8403 (15)	0.056 (10)*
F31	0.0728 (13)	0.7689 (14)	0.7887 (8)	0.071 (6)*
F32	0.1764 (12)	0.7972 (13)	0.8576 (7)	0.053 (5)*
F33	0.1675 (12)	0.6539 (13)	0.8179 (7)	0.055 (5)*

Geometric parameters (Å, °)

Cu—O11	2.12 (2)	P21—C214	1.80 (3)
Cu—O21	2.13 (2)	P21—C211	1.86 (3)
Cu—P12	2.260 (9)	C211—C212	1.46 (4)
Cu—P22	2.261 (9)	C211—C215	1.56 (4)
O11—P11	1.467 (19)	C211—H211	1
P11—C114	1.73 (3)	C212—C213	1.50 (4)
P11—C11	1.80 (3)	C212—H21a	0.99
P11—C111	1.87 (3)	C212—H21b	0.99
C111—C112	1.47 (4)	C213—C214	1.57 (4)
C111—C115	1.59 (4)	C213—H21c	0.99
C111—H111	1	C213—H21d	0.99
C112—C113	1.58 (4)	C214—C216	1.54 (4)
C112—H11a	0.99	C214—H214	1
C112—H11b	0.99	C215—H21e	0.98
C113—C114	1.53 (4)	C215—H21f	0.98
C113—H11c	0.99	C215—H21g	0.98
C113—H11d	0.99	C216—H21h	0.98
C114—C116	1.55 (4)	C216—H21i	0.98
C114—H114	1	C216—H21j	0.98
C115—H11e	0.98	P22—C22	1.78 (3)
C115—H11f	0.98	P22—C221	1.78 (3)
C115—H11g	0.98	P22—C224	1.86 (3)
C116—H11h	0.98	C221—C222	1.56 (4)
C116—H11i	0.98	C221—C225	1.59 (3)
C116—H11j	0.98	C221—H221	1
P12—C121	1.85 (3)	C222—C223	1.48 (4)

supplementary materials

P12—C124	1.88 (3)	C222—H22a	0.99
P12—C12	1.89 (3)	C222—H22b	0.99
C121—C122	1.48 (4)	C223—C224	1.55 (4)
C121—C125	1.53 (4)	C223—H22c	0.99
C121—H121	1	C223—H22d	0.99
C122—C123	1.49 (4)	C224—C226	1.66 (4)
C122—H12a	0.99	C224—H224	1
C122—H12b	0.99	C225—H22e	0.98
C123—C124	1.57 (4)	C225—H22f	0.98
C123—H12c	0.99	C225—H22g	0.98
C123—H12d	0.99	C226—H22h	0.98
C124—C126	1.54 (4)	C226—H22i	0.98
C124—H124	1	C226—H22j	0.98
C125—H12e	0.98	C21—C26	1.43 (4)
C125—H12f	0.98	C21—C22	1.51 (4)
C125—H12g	0.98	C22—C23	1.37 (3)
C126—H12h	0.98	C23—C24	1.27 (3)
C126—H12i	0.98	C23—H23	0.95
C126—H12j	0.98	C24—C25	1.47 (4)
C11—C16	1.38 (4)	C24—H24	0.95
C11—C12	1.39 (4)	C25—C26	1.35 (4)
C12—C13	1.34 (3)	C25—H25	0.95
C13—C14	1.39 (4)	C26—H26	0.95
C13—H13	0.95	S3—O33	1.38 (2)
C14—C15	1.43 (4)	S3—O32	1.47 (2)
C14—H14	0.95	S3—O31	1.52 (2)
C15—C16	1.35 (4)	S3—C3	1.71 (3)
C15—H15	0.95	C3—F32	1.29 (3)
C16—H16	0.95	C3—F31	1.38 (3)
O21—P21	1.464 (19)	C3—F33	1.40 (3)
P21—C21	1.72 (3)		
O11—CU—O21	106.9 (8)	C21—P21—C214	104.80 (15)
O11—CU—P12	90.6 (6)	O21—P21—C211	110.90 (13)
O21—CU—P12	116.3 (6)	C21—P21—C211	109.60 (16)
O11—CU—P22	113.5 (6)	C214—P21—C211	94.20 (14)
O21—CU—P22	94.8 (6)	C212—C211—C215	109 (3)
P12—CU—P22	133.5 (3)	C212—C211—P21	106 (2)
P11—O11—CU	128.10 (12)	C215—C211—P21	112 (2)
O11—P11—C114	113.00 (15)	C212—C211—H211	109.8
O11—P11—C11	115.60 (13)	C215—C211—H211	109.8
C114—P11—C11	109.50 (14)	P21—C211—H211	109.8
O11—P11—C111	112.60 (13)	C211—C212—C213	108 (3)
C114—P11—C111	95.10 (14)	C211—C212—H21A	110
C11—P11—C111	109.10 (14)	C213—C212—H21A	110
C112—C111—C115	116 (3)	C211—C212—H21B	110
C112—C111—P11	102 (2)	C213—C212—H21B	110
C115—C111—P11	108 (2)	H21A—C212—H21B	108.4
C112—C111—H111	110.2	C212—C213—C214	105 (3)
C115—C111—H111	110.2	C212—C213—H21C	110.7

P11—C111—H111	110.2	C214—C213—H21C	110.7
C111—C112—C113	109 (3)	C212—C213—H21D	110.7
C111—C112—H11A	109.8	C214—C213—H21D	110.7
C113—C112—H11A	109.8	H21C—C213—H21D	108.8
C111—C112—H11B	109.8	C216—C214—C213	114 (3)
C113—C112—H11B	109.8	C216—C214—P21	114 (2)
H11A—C112—H11B	108.2	C213—C214—P21	101.00 (19)
C114—C113—C112	100 (2)	C216—C214—H214	109.4
C114—C113—H11C	111.9	C213—C214—H214	109.4
C112—C113—H11C	111.9	P21—C214—H214	109.4
C114—C113—H11D	111.9	C211—C215—H21E	109.5
C112—C113—H11D	111.9	C211—C215—H21F	109.5
H11C—C113—H11D	109.6	H21E—C215—H21F	109.5
C113—C114—C116	109 (2)	C211—C215—H21G	109.5
C113—C114—P11	110 (2)	H21E—C215—H21G	109.5
C116—C114—P11	119 (2)	H21F—C215—H21G	109.5
C113—C114—H114	106	C214—C216—H21H	109.5
C116—C114—H114	106	C214—C216—H21I	109.5
P11—C114—H114	106	H21H—C216—H21I	109.5
C111—C115—H11E	109.5	C214—C216—H21J	109.5
C111—C115—H11F	109.5	H21H—C216—H21J	109.5
H11E—C115—H11F	109.5	H21I—C216—H21J	109.5
C111—C115—H11G	109.5	C22—P22—C221	103.70 (13)
H11E—C115—H11G	109.5	C22—P22—C224	102.50 (14)
H11F—C115—H11G	109.5	C221—P22—C224	92.80 (14)
C114—C116—H11H	109.5	C22—P22—CU	119.0 (9)
C114—C116—H11I	109.5	C221—P22—CU	110.6 (1)
H11H—C116—H11I	109.5	C224—P22—CU	123.70 (11)
C114—C116—H11J	109.5	C222—C221—C225	108 (2)
H11H—C116—H11J	109.5	C222—C221—P22	105 (2)
H11I—C116—H11J	109.5	C225—C221—P22	114 (2)
C121—P12—C124	90.90 (14)	C222—C221—H221	109.9
C121—P12—C12	106.50 (13)	C225—C221—H221	109.9
C124—P12—C12	104.50 (14)	P22—C221—H221	109.9
C121—P12—CU	123.7 (1)	C223—C222—C221	102 (2)
C124—P12—CU	112.5 (1)	C223—C222—H22A	111.4
C12—P12—CU	114.9 (1)	C221—C222—H22A	111.4
C122—C121—C125	114 (3)	C223—C222—H22B	111.4
C122—C121—P12	108 (2)	C221—C222—H22B	111.4
C125—C121—P12	112 (2)	H22A—C222—H22B	109.3
C122—C121—H121	107.8	C222—C223—C224	112 (3)
C125—C121—H121	107.8	C222—C223—H22C	109.2
P12—C121—H121	107.8	C224—C223—H22C	109.2
C121—C122—C123	112 (3)	C222—C223—H22D	109.2
C121—C122—H12A	109.2	C224—C223—H22D	109.2
C123—C122—H12A	109.2	H22C—C223—H22D	107.9
C121—C122—H12B	109.2	C223—C224—C226	112 (3)
C123—C122—H12B	109.2	C223—C224—P22	104 (2)
H12A—C122—H12B	107.9	C226—C224—P22	107 (2)

supplementary materials

C122—C123—C124	106 (3)	C223—C224—H224	111.3
C122—C123—H12C	110.6	C226—C224—H224	111.3
C124—C123—H12C	110.6	P22—C224—H224	111.3
C122—C123—H12D	110.6	C221—C225—H22E	109.5
C124—C123—H12D	110.6	C221—C225—H22F	109.5
H12C—C123—H12D	108.7	H22E—C225—H22F	109.5
C126—C124—C123	109 (3)	C221—C225—H22G	109.5
C126—C124—P12	112 (2)	H22E—C225—H22G	109.5
C123—C124—P12	99 (2)	H22F—C225—H22G	109.5
C126—C124—H124	111.8	C224—C226—H22H	109.5
C123—C124—H124	111.8	C224—C226—H22I	109.5
P12—C124—H124	111.8	H22H—C226—H22I	109.5
C121—C125—H12E	109.5	C224—C226—H22J	109.5
C121—C125—H12F	109.5	H22H—C226—H22J	109.5
H12E—C125—H12F	109.5	H22I—C226—H22J	109.5
C121—C125—H12G	109.5	C26—C21—C22	115 (3)
H12E—C125—H12G	109.5	C26—C21—P21	118 (3)
H12F—C125—H12G	109.5	C22—C21—P21	126 (2)
C124—C126—H12H	109.5	C23—C22—C21	112 (2)
C124—C126—H12I	109.5	C23—C22—P22	127 (2)
H12H—C126—H12I	109.5	C21—C22—P22	121 (2)
C124—C126—H12J	109.5	C24—C23—C22	132 (3)
H12H—C126—H12J	109.5	C24—C23—H23	114.1
H12I—C126—H12J	109.5	C22—C23—H23	114.1
C16—C11—C12	115 (3)	C23—C24—C25	118 (3)
C16—C11—P11	114 (2)	C23—C24—H24	121
C12—C11—P11	130 (2)	C25—C24—H24	121
C13—C12—C11	120 (3)	C26—C25—C24	115 (3)
C13—C12—P12	120 (2)	C26—C25—H25	122.4
C11—C12—P12	121 (2)	C24—C25—H25	122.4
C12—C13—C14	127 (3)	C25—C26—C21	127 (3)
C12—C13—H13	116.6	C25—C26—H26	116.7
C14—C13—H13	116.6	C21—C26—H26	116.7
C13—C14—C15	113 (3)	O33—S3—O32	114.70 (13)
C13—C14—H14	123.5	O33—S3—O31	115.80 (13)
C15—C14—H14	123.5	O32—S3—O31	113.70 (13)
C16—C15—C14	120 (3)	O33—S3—C3	101.60 (15)
C16—C15—H15	120.2	O32—S3—C3	107.60 (15)
C14—C15—H15	120.2	O31—S3—C3	101.40 (15)
C15—C16—C11	125 (3)	F32—C3—F31	106 (3)
C15—C16—H16	117.3	F32—C3—F33	106 (3)
C11—C16—H16	117.3	F31—C3—F33	98 (2)
P21—O21—CU	124.00 (12)	F32—C3—S3	121 (3)
O21—P21—C21	119.60 (14)	F31—C3—S3	110 (2)
O21—P21—C214	114.70 (13)	F33—C3—S3	113 (2)
O21—CU—O11—P11	-67.10 (17)	CU—O21—P21—C211	-175.80 (13)
P12—CU—O11—P11	50.70 (15)	O21—P21—C211—C212	-118 (2)
P22—CU—O11—P11	-170.20 (13)	C21—P21—C211—C212	107 (2)
CU—O11—P11—C114	90.20 (18)	C214—P21—C211—C212	0(2)

CU—O11—P11—C11	-37 (2)	O21—P21—C211—C215	1(3)
CU—O11—P11—C111	-163.60 (14)	C21—P21—C211—C215	-134 (2)
O11—P11—C111—C112	-103 (2)	C214—P21—C211—C215	119 (2)
C114—P11—C111—C112	15 (2)	C215—C211—C212—C213	-150 (3)
C11—P11—C111—C112	128 (2)	P21—C211—C212—C213	-30 (3)
O11—P11—C111—C115	20 (3)	C211—C212—C213—C214	52 (3)
C114—P11—C111—C115	137 (3)	C212—C213—C214—C216	-170 (3)
C11—P11—C111—C115	-110 (2)	C212—C213—C214—P21	-48 (3)
C115—C111—C112—C113	-159 (3)	O21—P21—C214—C216	-95 (2)
P11—C111—C112—C113	-41 (3)	C21—P21—C214—C216	38 (3)
C111—C112—C113—C114	53 (3)	C211—P21—C214—C216	149 (2)
C112—C113—C114—C116	-171 (3)	O21—P21—C214—C213	142.30 (18)
C112—C113—C114—P11	-39 (3)	C21—P21—C214—C213	-85 (2)
O11—P11—C114—C113	133 (2)	C211—P21—C214—C213	27 (2)
C11—P11—C114—C113	-97 (2)	O11—CU—P22—C22	89.90 (12)
C111—P11—C114—C113	16 (2)	O21—CU—P22—C22	-20.80 (11)
O11—P11—C114—C116	-100 (3)	P12—CU—P22—C22	-154.7 (1)
C11—P11—C114—C116	30 (3)	O11—CU—P22—C221	-150.20 (12)
C111—P11—C114—C116	142 (3)	O21—CU—P22—C221	99.00 (12)
O11—CU—P12—C121	-171.00 (14)	P12—CU—P22—C221	-34.90 (12)
O21—CU—P12—C121	-61.80 (14)	O11—CU—P22—C224	-42.00 (15)
P22—CU—P12—C121	65.00 (14)	O21—CU—P22—C224	-152.70 (15)
O11—CU—P12—C124	81.80 (12)	P12—CU—P22—C224	73.40 (15)
O21—CU—P12—C124	-169.00 (12)	C22—P22—C221—C222	-68 (2)
P22—CU—P12—C124	-42.30 (12)	C224—P22—C221—C222	35 (2)
O11—CU—P12—C12	-37.70 (11)	CU—P22—C221—C222	163.10 (16)
O21—CU—P12—C12	71.50 (11)	C22—P22—C221—C225	50 (2)
P22—CU—P12—C12	-161.8 (1)	C224—P22—C221—C225	153 (2)
C124—P12—C121—C122	-20 (2)	CU—P22—C221—C225	-79 (2)
C12—P12—C121—C122	85 (2)	C225—C221—C222—C223	-173 (3)
CU—P12—C121—C122	-138.30 (18)	P22—C221—C222—C223	-51 (3)
C124—P12—C121—C125	105 (2)	C221—C222—C223—C224	45 (4)
C12—P12—C121—C125	-149 (2)	C222—C223—C224—C226	-135 (3)
CU—P12—C121—C125	-13 (3)	C222—C223—C224—P22	-20 (3)
C125—C121—C122—C123	-132 (3)	C22—P22—C224—C223	95 (2)
P12—C121—C122—C123	-7(3)	C221—P22—C224—C223	-10 (2)
C121—C122—C123—C124	39 (4)	CU—P22—C224—C223	-127.20 (19)
C122—C123—C124—C126	-167 (3)	C22—P22—C224—C226	-147 (2)
C122—C123—C124—P12	-50 (3)	C221—P22—C224—C226	108 (2)
C121—P12—C124—C126	155 (2)	CU—P22—C224—C226	-9(3)
C12—P12—C124—C126	48 (2)	O21—P21—C21—C26	-155 (2)
CU—P12—C124—C126	-78 (2)	C214—P21—C21—C26	75 (3)
C121—P12—C124—C123	39 (2)	C211—P21—C21—C26	-25 (3)
C12—P12—C124—C123	-68 (2)	O21—P21—C21—C22	35 (3)
CU—P12—C124—C123	166.80 (17)	C214—P21—C21—C22	-96 (3)
O11—P11—C11—C16	-175 (2)	C211—P21—C21—C22	164 (2)
C114—P11—C11—C16	56 (3)	C26—C21—C22—C23	-9(4)
C111—P11—C11—C16	-47 (3)	P21—C21—C22—C23	162 (2)
O11—P11—C11—C12	2(3)	C26—C21—C22—P22	170 (2)

supplementary materials

C114—P11—C11—C12	-127 (3)	P21—C21—C22—P22	-19 (4)
C111—P11—C11—C12	130 (3)	C221—P22—C22—C23	72 (3)
C16—C11—C12—C13	-5(4)	C224—P22—C22—C23	-24 (3)
P11—C11—C12—C13	177 (2)	CU—P22—C22—C23	-164 (2)
C16—C11—C12—P12	179 (2)	C221—P22—C22—C21	-107 (2)
P11—C11—C12—P12	2(4)	C224—P22—C22—C21	157 (2)
C121—P12—C12—C13	-12 (3)	CU—P22—C22—C21	17 (3)
C124—P12—C12—C13	83 (2)	C21—C22—C23—C24	12 (5)
CU—P12—C12—C13	-153 (2)	P22—C22—C23—C24	-167 (3)
C121—P12—C12—C11	163 (2)	C22—C23—C24—C25	-10 (5)
C124—P12—C12—C11	-101 (2)	C23—C24—C25—C26	5(4)
CU—P12—C12—C11	23 (3)	C24—C25—C26—C21	-5(5)
C11—C12—C13—C14	5(5)	C22—C21—C26—C25	7(5)
P12—C12—C13—C14	-179 (2)	P21—C21—C26—C25	-164 (3)
C12—C13—C14—C15	-5(4)	O33—S3—C3—F32	59 (3)
C13—C14—C15—C16	6(4)	O32—S3—C3—F32	-180 (2)
C14—C15—C16—C11	-7(5)	O31—S3—C3—F32	-60 (3)
C12—C11—C16—C15	6(4)	O33—S3—C3—F31	-64 (2)
P11—C11—C16—C15	-176 (2)	O32—S3—C3—F31	56 (3)
O11—CU—O21—P21	-78.70 (15)	O31—S3—C3—F31	176 (2)
P12—CU—O21—P21	-178.10 (11)	O33—S3—C3—F33	-173 (2)
P22—CU—O21—P21	37.60 (14)	O32—S3—C3—F33	-52 (3)
CU—O21—P21—C21	-47 (2)	O31—S3—C3—F33	68 (3)
CU—O21—P21—C214	79.00 (16)		

