

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

# Applications d'une diphosphine monoxydée comme ligand chiral en catalyse asymétrique

par

Jean-Nicolas Desrosiers

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

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

Juin 2008

© Jean-Nicolas Desrosiers, 2008



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Applications d'une diphosphine monoxydée comme ligand chiral en catalyse asymétrique

présentée par :

Jean-Nicolas Desrosiers

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

James D. Wuest, président-rapporteur

André B. Charette, directeur de recherche

Andreea Schmitzer, membre du jury

Michel Gravel, examinateur externe

James D. Wuest, représentant du doyen de la FESP

## Résumé

Les diphosphines monoxydées possèdent un caractère hémilabile ce qui leur confère une capacité de coordination unique des métaux de transition dans certains systèmes catalytiques. Cette réactivité sans pareil a été mise à profit par le groupe de recherche du Pr. André Charette. En fait, le ligand hémilabile Me-Duphos(O) a été élaboré pour l'addition énantiosélective de zinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Ce système asymétrique catalysé par un complexe de cuivre a ainsi ouvert la porte pour le développement d'une variété d'applications de cette diphosphine monoxydée. L'étude plus approfondie de ces nouvelles transformations est donc un excellent véhicule pour la découverte des propriétés encore inconnues du Me-Duphos(O).

Premièrement, nous avons exploré plus en profondeur la réaction d'addition de zinciques sur des imines à travers la formation d'alcools  $\beta$ -aminés énantio-enrichis à partir de précurseurs stables d'alkylimines et de Me-Duphos(O). Les produits d'addition ont rendu possible la préparation d'acides  $\alpha$ -aminés non-protéogéniques utiles en synthèse organique avec d'excellents excès énantiomériques.

Deuxièmement, nous avons découvert que le ligand Me-Duphos(O) coordonné au cuivre forme un complexe qui offre une réactivité remarquable en réduction asymétrique par un silane. Effectivement, la réduction des nitroalcènes et phénysulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstituées a été accomplie avec d'excellentes énantiosélectivités.

Troisièmement, nous avons effectué quelques expériences afin de comprendre davantage l'implication de la phosphine oxydée du ligand chiral dans la réduction énantiosélective des composés insaturés. Nous en sommes venus à la conclusion que Me-Duphos(O) est un

accepteur de ponts hydrogène qui accélère la protonation de l'intermédiaire après l'addition de l'hydrure pour faciliter la régénération du catalyseur actif.

Finalement, une méthode alternative pour la préparation des alkylarylsulfones possédant un centre chiral en position  $\beta$  a été mise au point. Une addition de zinciques sur des 2-pyridylsulfones vinyliques catalysée par le cuivre et Binap a fourni de très bons rendements dans le benzène et d'excellents excès énantiomériques dans le THF.

**Mots-clés :** Catalyse • Diphosphine monoxydée • Énantiosélectivité • Nitroalcane • Sulfones • Zincique • Cuivre

## Abstract

Diphosphine monoxides are hemilabile ligands which exhibit a unique capacity to coordinate transition metals in certain catalytic systems. The Charette group has been interested in exploiting this unusual reactivity and has applied it towards the enantioselective, copper-catalyzed addition of diorganozinc reagents to *N*-phosphinoylimines using Me-Duphos(O) as a ligand. This process has further led to the development of a variety of novel applications for this diphosphine monoxide. Consequently, studies on these new transformations would permit a better understanding of the properties of Me-Duphos(O), thereby unlocking other applications of this ligand.

Firstly, the addition of diorganozinc to imines through the formation of enantioenriched  $\beta$ -amino alcohols from stable precursors of alkyimines and Me-Duphos(O) will be discussed. The addition products obtained are convenient precursors for the preparation of non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids, with excellent enantiomeric excesses. These compounds have ubiquitous applicabilities in organic chemistry.

Secondly, the combination of Me-Duphos(O) with copper generates complexes that are extremely efficient in asymmetric reduction when phenylsilane is used as the stoichiometric reducing agent. The reduction of  $\beta,\beta$ -disubstituted nitroalkenes and phenylsulfones afforded the products with excellent enantioselectivities.

Next, mechanistic studies for a better understanding of the role of the phosphine oxide in the enantioselective reduction of unsaturated compounds are discussed. We propose that Me-Duphos(O) accelerates the protonation of the intermediate, which comes after the hydride delivery, facilitating the active catalyst regeneration.

Lastly, an alternative method to prepare alkylarylsulfones with a  $\beta$ -stereocenter is elaborated. A copper-catalyzed addition of diorganozinc reagents to 2-pyridylvinylsulfones afforded good isolated yields in benzene, and excellent enantiomeric excesses were observed when the reaction is performed in THF.

**Keywords** : Catalytic system • Diphosphine monoxide • Enantioselectivity • Nitroalkane • Sulfone • Diorganozinc reagent • Copper

## Table des matières

CHAPITRE 1 <i>Les diphosphines monoxydées</i> .....	3
1.1 Introduction .....	3
1.1.1 Les diphosphines .....	3
1.1.2 Les ligands hémilabiles .....	5
1.1.3 Les diphosphines monoxydées .....	7
1.2 Utilisation des diphosphines monoxydées en catalyse non-asymétrique .....	10
1.2.1 Le procédé Monsanto .....	10
1.2.2 L'hydroformylation .....	11
1.2.3 La dimérisation d'alcènes .....	13
1.2.4 Les couplages croisés de sels d'aryldiméthylsilanolates de potassium .....	15
1.3 Utilisation des diphosphines monoxydées en catalyse asymétrique .....	16
1.3.1 La chimie des intermédiaires allyliques $\pi$ de palladium .....	16
1.3.2 L'hydroformylation .....	20
1.3.3 La cycloaddition de Diels-Alder .....	21
1.3.4 L'arylation d'aldéhydes .....	22
1.4 Additions énantiosélectives de zinciques utilisant Me-Duphos(O) comme ligand chiral .....	24
1.4.1 Les <i>P,P</i> -diphénylphosphinoylimines .....	24
1.4.2 Additions énantiosélectives sur les <i>N</i> -phosphinoylimines .....	26
1.4.3 Études mécanistiques .....	30
1.4.4 Synthèse et particularités du Me-Duphos(O) .....	34
1.6 Conclusion et objectifs .....	36
CHAPITRE 2 <i>Synthèse d'alcools <math>\beta</math>-aminés par addition énantiosélective de zinciques sur des imines</i> .....	37
2.1 Introduction .....	37
2.1.1 L'importance des alcools $\beta$ -aminés .....	37
2.1.2 Voies synthétiques menant aux alcools $\beta$ -aminés .....	39

2.2 Notre approche pour la formation d'alcools $\beta$ -aminés .....	43
2.2.1 Instabilité des <i>N</i> -phosphinoylalkylimines .....	43
2.2.2 Adduits d'acide <i>p</i> -toluènesulfinique : précurseurs stables des <i>N</i> -phosphinoylalkylimines .....	44
2.3 Synthèse énantiosélective d'alcools $\beta$ -aminés en utilisant Me-Duphos(O).....	49
2.3.1 Synthèse des d'adduits d'acide <i>p</i> -toluènesulfinique .....	49
2.3.2 Optimisation de l'addition énantiosélective.....	50
2.4 État de transition et rôle du ligand hémilabile .....	52
2.4.1 Influence du groupement protecteur .....	53
2.4.2 Implication de la phosphine oxydée lors de l'addition .....	54
2.5 Dérivatisation des alcools $\beta$ -aminés en acides $\alpha$ -aminés non-naturels.....	57
2.5.1 Déprotection sélective du groupement trityle .....	58
2.5.2 Oxydation de l'alcool $\beta$ -aminé en acide $\alpha$ -aminé.....	60
2.6 Conclusion .....	63
CHAPITRE 3 Réduction énantiosélective de nitroalcènes $\beta,\beta$ -disubstitués catalysée au cuivre.....	65
3.1 Introduction .....	65
3.1.1 Utilité des composés nitro.....	65
3.1.2 Additions énantiosélectives sur des nitroalcènes .....	66
3.1.3 Réductions catalysées par le cuivre.....	69
3.1.4 Réductions enzymatiques de nitroalcènes.....	76
3.2 Optimisation .....	77
3.2.1 Ligand hémilabile.....	78
3.2.2 Silane.....	80
3.2.3 Sel de cuivre.....	81
3.2.4 Stœchiométrie des réactifs .....	85
3.2.5 Solvant .....	87
3.3 Étendue de la réaction .....	88

3.3.1 Synthèse des nitroalcènes.....	88
3.3.2 Limitations .....	90
3.4 Conclusion .....	92
CHAPITRE 4 Réduction énantiosélective de sulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstituées catalysée au cuivre.....	94
4.1 Introduction.....	94
4.1.1 Importance des sulfones.....	94
4.1.2 Réduction énantiosélective des sulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstituées.....	97
4.2 Optimisation.....	100
4.2.1 Résultats préliminaires.....	100
4.2.2 Solvant .....	101
4.2.3 Inhiber la réaction parasite.....	103
4.2.4 Additifs.....	104
4.3.5 Quantité de catalyseur.....	107
4.3 Synthèse des alkylphénylsulfones racémiques.....	108
4.4 Étendue de la réaction .....	110
4.4.1 Synthèse des phénylsulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstituées.....	110
4.4.2 Réduction énantiosélective de différentes phénylsulfones vinyliques.....	112
4.4.3 Limitations .....	115
4.5 Dérivatisation des alkylphénylsulfones énantio-enrichies.....	116
4.6 Réduction des 2-pyridylsulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstituées.....	118
4.7 Conclusion .....	121
CHAPITRE 5 Aspects mécanistiques de la réduction catalysée au cuivre .....	123
5.1 Introduction.....	123
5.1.1 Études mécanistiques de Buchwald <i>et al.</i> .....	123
5.1.2 Études mécanistiques de Lipshutz <i>et al.</i> .....	124
5.1.2 Études mécanistiques de Carreira <i>et al.</i> .....	126
5.2 Informations mécanistiques préliminaires .....	127

5.3 Rôle du NaOH.....	130
5.3.1 Inhibition de la réaction parasite par le NaOH.....	131
5.3.2 Élimination des traces d'acide nuisibles .....	133
5.3.3 Réduction du cuivre favorisée par le NaOH .....	135
5.4 Rôle de la phosphine oxydée .....	138
5.5 Mécanisme proposé.....	141
5.5.1 Mécanisme de réduction des phénylsulfones vinyliques .....	141
5.5.2 Comparaison et parallèle à la réduction des nitroalcènes .....	142
5.6 Conclusion .....	144
CHAPITRE 6 <i>Addition énantiosélective de zinciques sur des sulfones vinyliques</i> .....	145
6.1 Introduction.....	145
6.1.1 Approche alternative pour l'obtention d'alkylarylsulfones $\beta$ -chirales .....	145
6.1.2 Additions diastéréosélectives de réactifs organométalliques.....	146
6.1.3 Addition en chimie médicinale .....	147
6.1.4 Addition catalytique énantiosélective de réactifs organométalliques .....	147
6.2 Optimisation.....	150
6.2.1 Résultats préliminaires avec Me-Duphos(O).....	150
6.2.2 Ligand chiral .....	152
6.2.3 Solvant .....	154
6.2.4 Ratio cuivre/ligand.....	155
6.2.5 Sel de cuivre.....	156
6.2.6 Concentration.....	157
6.2.7 Stœchiométrie des réactifs et température .....	158
6.3 Mécanisme proposé.....	160
6.4 Étendue de la réaction.....	162
6.4.1 Synthèse des 2-pyridylsulfones vinyliques $\beta$ -monosubstituées.....	162
6.4.2 Addition sur plusieurs 2-pyridylsulfones vinyliques et limitations .....	163
6.4.3 Addition de zinciques élaborés .....	165

6.5 Conclusion .....	168
CHAPITRE 7 <i>Conclusions et perspectives</i> .....	169
7.1 Introduction .....	169
7.2 Synthèse d'alcools $\beta$ -aminés par addition de zinciques utilisant Me-Duphos(O) ...	169
7.3 Réductions énantiosélectives catalysées par le cuivre et Me-Duphos(O).....	171
7.4 Aspects mécanistiques de la réduction catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O) ..	173
7.5 Addition énantiosélective de zinciques sur des 2-pyridylsulfones vinyliques.....	174
CHAPITRE 8 <i>Partie expérimentale</i> .....	176
ANNEXE.....	I

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Arylation énantiosélective d'aldéhydes par MOD-diop .....	23
<b>Tableau 2.</b> Additions énantiosélectives utilisant le Me-Duphos.....	27
<b>Tableau 3.</b> Additions énantiosélectives utilisant le Me-Duphos(O) .....	29
<b>Tableau 4.</b> Addition énantiosélective de zincique sur les adduits d'acide <i>p</i> - toluènesulfonique.....	48
<b>Tableau 5.</b> Synthèse des adduits d'acide <i>p</i> -toluènesulfonique <b>54</b> .....	50
<b>Tableau 6.</b> Addition énantiosélective de zinciques sur les adduits d'acide <i>p</i> - toluènesulfonique <b>54</b> .....	51
<b>Tableau 7.</b> Déprotection sélective du groupement trityle .....	59
<b>Tableau 8.</b> Démercuration réductrice.....	60
<b>Tableau 9.</b> Oxydation de l'alcool monoprotégé en acide carboxylique.....	62
<b>Tableau 10.</b> Addition de zinciques sur les nitroalcènes avec Me-Duphos(O).....	68
<b>Tableau 11.</b> Réduction énantiosélective de nitroalcènes par Carreira <i>et al.</i> .....	74
<b>Tableau 12.</b> Optimisation de la nature du silane comme agent réducteur stœchiométrique	81
<b>Tableau 13.</b> Optimisation de la nature des sels de cuivre avec des contre-ions dissociés..	82
<b>Tableau 14.</b> Optimisation de la nature des sels de cuivre avec des contre-ions oxygénés ou fluorés.....	83
<b>Tableau 15.</b> Influence du ratio cuivre/ligand .....	86
<b>Tableau 16.</b> Diminution de la quantité de phénylsilane.....	87
<b>Tableau 17.</b> Criblage de différents solvants.....	88
<b>Tableau 18.</b> Réduction catalysée au cobalt de sulfones vinyliques .....	98
<b>Tableau 19.</b> Résultats préliminaires.....	101
<b>Tableau 20.</b> Optimisation du solvant .....	102
<b>Tableau 21.</b> Mode d'addition du silane.....	103
<b>Tableau 22.</b> Différents additifs protiques.....	104
<b>Tableau 23.</b> Criblage d'additifs solides basiques.....	106
<b>Tableau 24.</b> Criblage d'additifs basiques en solution .....	107

<b>Tableau 25.</b> Quantité de catalyseur requise .....	108
<b>Tableau 26.</b> Réduction non-asymétrique des phénylsulfones vinyliques .....	109
<b>Tableau 27.</b> Réduction non-asymétrique des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre .....	110
<b>Tableau 28.</b> Réduction énantiosélective des 2-pyridylsulfones vinyliques par Carretero <i>et al.</i> .....	119
<b>Tableau 29.</b> Étude de la contamination acide potentielle provenant de la source de cuivre .....	134
<b>Tableau 30.</b> Étude sur la nécessité d'une base lors de l'utilisation de CuF .....	135
<b>Tableau 31.</b> Efficacité des produits potentiels issus d'une réaction entre le NaOH et le sel de cuivre .....	137
<b>Tableau 32.</b> Addition énantiosélective d'acides boroniques de Carretero <i>et al.</i> .....	149
<b>Tableau 33.</b> Optimisation du solvant utilisé.....	155
<b>Tableau 34.</b> Optimisation du ratio cuivre/ligand utilisé.....	156
<b>Tableau 35.</b> Optimisation du sel de cuivre utilisé.....	157
<b>Tableau 36.</b> Effet de la concentration du milieu réactionnel .....	158
<b>Tableau 37.</b> Effet de la quantité de zincique utilisée et de la température.....	159
<b>Tableau 38.</b> Préparation et addition de zinciques élaborés .....	167

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Les différents types d'hémilabilité .....	6
<b>Schéma 2.</b> Hémilabilité des diphosphines monoxydées.....	7
<b>Schéma 3.</b> Différentes conséquences stéréochimiques des phosphines et phosphines oxydées.....	9
<b>Schéma 4.</b> Cycle catalytique du procédé Monsanto.....	11
<b>Schéma 5.</b> Mécanisme dissociatif d'hydroformylation en présence d'une diphosphine monoxydée .....	13
<b>Schéma 6.</b> Formation du catalyseur actif pour la dimérisation d'alcènes .....	14
<b>Schéma 7.</b> Élimination énantiosélective par des phosphines avec divers degrés d'oxydation .....	17
<b>Schéma 8.</b> Alkylation allylique par double induction asymétrique avec Binap(O) .....	18
<b>Schéma 9.</b> Substitution allylique en présence d'une diphosphine vs une diphosphine oxydée .....	19
<b>Schéma 10.</b> Cycloaddition de Diels-Alder utilisant Binap(O) .....	21
<b>Schéma 11.</b> Conformation réactive dirigée par la phosphine oxydée .....	22
<b>Schéma 12.</b> Rôle de la phosphine oxydée lors de la transmétallation.....	23
<b>Schéma 13.</b> Addition énantiosélective développée par Snapper, Hoveyda <i>et al.</i> .....	24
<b>Schéma 14.</b> Calculs <i>ab initio</i> des énergies relatives des orbitales LUMO [B3LYP/631G(d)] .....	25
<b>Schéma 15.</b> Déprotection du groupement <i>P,P</i> -diphénylphosphinoyle.....	25
<b>Schéma 16.</b> Protocole non-oxydant pour l'addition sur les <i>N</i> -phosphinoylimines .....	31
<b>Schéma 17.</b> Étude cinétique sur la vitesse d'addition en fonction des ligands .....	32
<b>Schéma 18.</b> Mécanisme d'oxydation du Me-Duphos en Me-Duphos(O) .....	33
<b>Schéma 19.</b> Mécanismes de réduction du sel de cuivre pour former le catalyseur actif .....	34
<b>Schéma 20.</b> Synthèse du Me-Duphos(O) à partir du Me-Duphos.....	35
<b>Schéma 21.</b> Diverses approches pour la synthèse d'alcools $\beta$ -aminés chiraux.....	40

<b>Schéma 22.</b> Additions stéréosélectives de réactifs organométalliques sur des $\alpha$ -hydroxyimines.....	41
<b>Schéma 23.</b> Addition diastéréosélective de Petasis <i>et al.</i> ....	42
<b>Schéma 24.</b> Formation d'alcools $\beta$ -aminés par la méthodologie de Snapper, Hoveyda <i>et al.</i> .....	43
<b>Schéma 25.</b> Notre approche pour la formation d'alcools $\beta$ -aminés .....	44
<b>Schéma 26.</b> Stratégies pour la formation de <i>N</i> -phosphinoylalkylimines .....	45
<b>Schéma 27.</b> Synthèse des adduits d'acide <i>p</i> -toluènesulfonique, précurseurs des <i>N</i> -phosphinoylalkylimines .....	46
<b>Schéma 28.</b> Synthèse des adduits d'acide <i>p</i> -toluènesulfonique issus d'aldéhydes aromatiques .....	47
<b>Schéma 29.</b> Nouvelle stratégie pour la préparation d'alcools $\beta$ -aminés .....	49
<b>Schéma 30.</b> Remplacement du groupement partant par un benzotriazolyle .....	52
<b>Schéma 31.</b> Intermédiaires réactionnels en fonction du groupe alkoxy.....	53
<b>Schéma 32.</b> Influence de la chiralité du ligand par rapport à l'addition de zinciques.....	55
<b>Schéma 33.</b> Mécanisme proposé pour l'addition de zinciques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O).....	56
<b>Schéma 34.</b> États de transitions pour l'addition de zincique menant aux alcools $\beta$ -aminés.....	57
<b>Schéma 35.</b> Séquence de protection/déprotection menant au dérivé d'éthyle glycine.....	63
<b>Schéma 36.</b> Les nitroalcènes comme intermédiaires synthétiques versatiles.....	66
<b>Schéma 37.</b> Addition de zinciques sur des nitroalcènes par Hoveyda <i>et al.</i> .....	67
<b>Schéma 38.</b> Approches menant aux nitroalcènes énantio-enrichis <b>72</b> .....	69
<b>Schéma 39.</b> Réduction conjuguée avec le réactif de Stryker et un silane .....	71
<b>Schéma 40.</b> Première hydrosilylation énantiosélective catalysée au cuivre.....	72
<b>Schéma 41.</b> Hydrosilylation énantiosélective de cétones.....	72
<b>Schéma 42.</b> Hydrosilylation énantiosélective de <i>N</i> -phosphinoylimines .....	73
<b>Schéma 43.</b> Réduction des nitroalcènes avec le CuF <sub>2</sub> .....	75
<b>Schéma 44.</b> Réduction des nitroalcènes avec le CuF <sub>2</sub> de substrats électron-enrichis .....	75

<b>Schéma 45.</b> Réduction enzymatique des nitroalcènes avec la levure de boulanger.....	76
<b>Schéma 46.</b> Réduction enzymatique de nitroalcènes avec la vieille enzyme jaune <i>S. carlbergensis</i> .....	77
<b>Schéma 47.</b> Impact du degré d'oxydation du ligand <sup>a</sup> .....	78
<b>Schéma 48.</b> Influence de l'encombrement stérique du ligand.....	79
<b>Schéma 49.</b> Optimisation du solvant de réaction .....	80
<b>Schéma 50.</b> Différents contre-ions carboxylates du sel de cuivre.....	84
<b>Schéma 51.</b> Synthèse de nitroalcènes développée par Otha <i>et al.</i> .....	89
<b>Schéma 52.</b> Synthèse de nitroalcènes développée par Denmark <i>et al.</i> .....	89
<b>Schéma 53.</b> Réduction énantiosélective de nitroalcènes $\beta,\beta$ -disubstitués avec le Me-Duphos(O) <sup>a</sup> .....	90
<b>Schéma 54.</b> Effets de la longueur de la chaîne latérale et de l'isomère du nitroalcène <sup>a</sup> .....	91
<b>Schéma 55.</b> Réduction de nitroalcènes pour la formation d'un synthon utile à la synthèse totale du (-)-cylindrocyclophane F.....	92
<b>Schéma 56.</b> Versatilité des alkylarylsulfones chirales .....	95
<b>Schéma 57.</b> Alkylarylsulfones $\beta$ -stéréogéniques pour la synthèse de la rapamycine .....	96
<b>Schéma 58.</b> Approche usuelle pour la préparation des alkylarylsulfones $\beta$ -chirales.....	96
<b>Schéma 59.</b> Synthèse des alkylarylsulfones $\beta$ -chirales par réduction de sulfones vinyliques .....	97
<b>Schéma 60.</b> Hydrogénation menant à des $\beta$ -hydroxysulfones .....	99
<b>Schéma 61.</b> Notre approche pour la synthèse des alkylphénylsulfones énantio-enrichies..	99
<b>Schéma 62.</b> Synthèse des phénylsulfones vinyliques à partir de cétones <sup>a</sup> .....	111
<b>Schéma 63.</b> Synthèse des phénylsulfones vinyliques à partir de dérivés styréniques <sup>a</sup> .....	112
<b>Schéma 64.</b> Étendue de la réduction des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre <sup>a</sup>	113
<b>Schéma 65.</b> Induction asymétrique inversée par la stéréochimie de la sulfone vinylique <sup>a</sup>	114
<b>Schéma 66.</b> Réduction énantiosélective de divers substrats.....	116
<b>Schéma 67.</b> Oléfination de Julia sur une alkylphénylsulfone énantio-enrichie.....	118

<b>Schéma 68.</b> Tentative de formation d'alcyne à partir d'une alkylphénylsulfone énanti-enrichie.....	118
<b>Schéma 69.</b> Addition énantiosélective de zinciques sur des <i>N</i> -hétéroarylphosphinoylimines .....	120
<b>Schéma 70.</b> Réduction énantiosélective des 2-pyridylsulfones vinyliques avec Me-Duphos(O).....	121
<b>Schéma 71.</b> Mécanisme proposé par Buchwald <i>et al.</i> ....	124
<b>Schéma 72.</b> Hydridosilylcuprate suggéré par Lipshutz <i>et al.</i> ....	125
<b>Schéma 73.</b> Réduction du cuivre (II) proposée par Carreira <i>et al.</i> ....	127
<b>Schéma 74.</b> Déterminer le degré d'oxydation de la diphosphine du catalyseur actif.....	129
<b>Schéma 75.</b> Mécanisme proposé pour la réduction du cuivre (II) en cuivre (I).....	130
<b>Schéma 76.</b> Consommation du silane en fonction du temps.....	132
<b>Schéma 77.</b> Nouveau mécanisme de réduction du cuivre proposé .....	138
<b>Schéma 78.</b> Intermédiaire sulfonate- <i>C</i> de cuivre formé.....	140
<b>Schéma 79.</b> Protonation du sulfonate de cuivre par pont hydrogène avec la phosphine oxydée .....	140
<b>Schéma 80.</b> Cycle catalytique proposé pour la réduction des sulfones vinyliques .....	142
<b>Schéma 81.</b> Mécanisme de réduction du cuivre pour les nitroalcènes .....	143
<b>Schéma 82.</b> Approches complémentaires pour l'obtention d'alkylarylsulfones .....	145
<b>Schéma 83.</b> Addition diastéréosélective d'un lithien sur une sulfone vinylique.....	146
<b>Schéma 84.</b> Addition diastéréosélective employant une copule chirale.....	146
<b>Schéma 85.</b> Les sulfones vinyliques comme inhibiteur de protéases.....	147
<b>Schéma 86.</b> Substitution <i>cine</i> énantiosélective de Hayashi <i>et al.</i> .....	148
<b>Schéma 87.</b> Addition énantiosélective d'acides boroniques sur des sulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstituées .....	149
<b>Schéma 88.</b> Approche envisagée pour l'addition sur des sulfones vinyliques.....	150
<b>Schéma 89.</b> Premiers essais d'addition de zinciques sur des sulfones vinyliques .....	151
<b>Schéma 90.</b> Criblage de divers ligands pour l'addition énantiosélective.....	153

<b>Schéma 91.</b> Conditions optimales de l'addition de zinciques sur les 2-pyridylsulfones vinyliques .....	160
<b>Schéma 92.</b> Mécanisme proposé .....	161
<b>Schéma 93.</b> Synthèse des 2-pyridylsulfones vinyliques <sup>a</sup> .....	163
<b>Schéma 94.</b> Étendue de la réaction d'addition énantiosélective sur les 2-pyridylsulfones vinyliques <sup>a</sup> .....	164
<b>Schéma 95.</b> Autocatalyse et effet non-linéaire par un alcool libre.....	170
<b>Schéma 96.</b> Préparation <i>in situ</i> de diorganozinciques mixtes par échange bore-zinc .....	171
<b>Schéma 97.</b> Oxydation du groupement nitro en aldéhyde en conditions douces .....	172
<b>Schéma 98.</b> Formation du précurseur avancé de catalyseur actif.....	174
<b>Schéma 99.</b> Sulfone vinylique possiblement plus réactive .....	175
<b>Schéma 100.</b> Effet de la position de l'atome d'azote sur une 4-pyridylsulfone vinylique	175

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Phosphines chirales utilisées comme ligands en hydrogénation catalytique énantiosélective .....	4
<b>Figure 2.</b> Types de liaisons des phosphines et phosphines oxydées .....	8
<b>Figure 3.</b> Structure cristallographique du complexe [Me-Duphos(O)] <sub>2</sub> •CuOTf déterminée par une étude de diffraction des rayons-X <sup>82</sup> .....	35
<b>Figure 4.</b> Molécules naturelles renfermant le motif alcool β-aminé .....	38
<b>Figure 5.</b> Molécules synthétiques formées à partir d'un alcool β-aminé .....	38
<b>Figure 6.</b> Alcools β-aminés utilisés comme copules et ligands chiraux .....	39
<b>Figure 7.</b> Copules chirales employées pour l'addition sur des α-alkoxyimines .....	42
<b>Figure 8.</b> Molécules naturelles avec le motif nitro .....	65
<b>Figure 9.</b> Molécules biologiquement actives comportant une alkylsulfone β-stéréogénique .....	94
<b>Figure 10.</b> Limitations de la réduction des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre .....	115
<b>Figure 11.</b> Formation de l'hydrure de cuivre (I) à partir du cuivre (II) et d'un silane .....	126
<b>Figure 12.</b> Conversions en fonction du temps pour la réduction des sulfones vinyliques .....	131
<b>Figure 13.</b> Spectres RMN <sup>1</sup> H montrant la consommation du silane .....	133
<b>Figure 14.</b> Zinciques donnant aucune conversion lors de l'addition énantiosélective .....	167
<b>Figure 15.</b> Substrats potentiellement compatibles avec notre méthode de réduction .....	173
<b>Figure 16.</b> Substrats testés pour la protonation énantiosélective .....	174

## Liste des abréviations

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	rotation optique; raie D du sodium
°C	degré Celsius
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique (acronyme anglais d' <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i> )
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm	atmosphère
Binap	[2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalèn-2-yl](diphényl)phosphine
Binaphane	1,2-bi[4,5-dihydro-3 <i>H</i> -binaphto(1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>e</i> )phosphino]benzène
Binap(O)	Binap monoxydé
Binap(O) <sub>2</sub>	Binap dioxydé
Bn	benzyle
BSA	<i>N,O</i> -bis(triméthylsilyl)acétamide
Bt	benzotriazole
Bu	butyle
Bz	benzoyle
c	cyclo
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
cHex	cyclohexyle
Chiraphos	[2-(diphénylphosphino)-1-méthylpropyl](diphényl)phosphine
cm	centimètre
conc.	concentré

conv	conversions
cPent	cyclopentyle
CuTC	2-thiophènecarboxylate de cuivre (I)
Cy	<i>p</i> -cymène
Cys	cystéine
D	raie D du sodium (589 nm)
dba	dibenzylidèneacétone
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
Diop	4,5-bis(diphénylphosphinométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
Dipamp	1,2-bis[(2-méthoxyphényl)(phénylphosphino)]éthane
dm	décimètre
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPB	diphénylphosphanylbenzoate
Dppb(O)	1,4-bi(diphénylphosphino)butane monoxydé
Dppe	1,2-bi(diphénylphosphino)éthane
Dppe(O)	1,2-bi(diphénylphosphino)éthane monoxydé
DTBM-Segphos	5,5'-bi[di(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-méthoxy)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
Dtolpm(O)	bi(ditolylphosphino)méthane monoxydé
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
équiv	équivalent
Enz	enzyme
ES	électronébulisation (acronyme anglais d' <i>Electrospray</i> )
Et	éthyle
Et-Duphos	1,2-bi(2,5-diéthyl(phospholano)benzène

Et-Duphos(O)	Et-Duphos monoxydé
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie (ou chromatographe) en phase gazeuse
GP	groupement protecteur
h	heure
Hex	hexyle
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	iso
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
iPr-Duphos	1,2-bis(2,5-diisopropyl(phospholano)benzene
iPr-Duphos(O).	iPr-Duphos monoxide
iPr-PHOX	(S)-2-[2-(diphénylphosphino)phenyl]-4-isopropyl-2-oxazoline
IR	infra-rouge
<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

Mandyphos	1,1'-bi[( <i>S</i> )- $\alpha$ -(diméthylamino)benzyl]-2,2'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
Me	méthyle
Me-Duphos	1,2-bi(2,5-diméthylphospholano)benzène
Me-Duphos(O)	Me-Duphos monoxydé
Me-Duphos(O) <sub>2</sub>	Me-Duphos dioxydé
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
Mop	(2'-méthoxy-1,1'-binaphtalèn-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> -butylméthylique
$\mu$ L	microlitre
n	normale (préfixe pour identifier une chaîne linéaire)
NBD	norbornadiène
Nuc	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
p	page
<i>p</i>	<i>para</i>
PDC	dichromate de pyridinium
P <sub>eb</sub>	point d'ébullition
Pent	pentyle
Ph	phényle
pH	puissance d'hydrogène
Piv	pivaloyle
PMA	acide phosphomolybdique

PMHS	polyméthylhydrosiloxane
Ppm	partie par million
Pr	propyle
Py	pyridine
qté	quantité
Quinap	1-(2-diphénylphosphino-1-naphtyl)isoquinoline
<i>R</i>	<i>rectus</i>
Rdt	rendement
<i>R<sub>f</sub></i>	rapport frontal (abréviation anglaise de <i>Retarding Factor</i> )
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROPHy	( <i>R</i> )- <i>O</i> -(1-phénylbutyl)hydroxyamine
sec	seconde
<i>S</i>	<i>sinister</i>
SAMP	( <i>S</i> )-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
sat.	saturé
Segphos	5,5'-bi(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
SFC	chromatographie à fluide supercritique
SN <sub>2</sub>	substitution nucléophile de second ordre
SN <sub>2</sub> '	substitution nucléophile allylique de second ordre
Solphos	7,7'-bi(diphénylphosphino)-3,3',4,4'-tétrahydro-4,4'-diméthyl-8,8'-bi(2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine)
SOPHy	( <i>S</i> )- <i>O</i> -(1-phénylbutyl)hydroxylamine
Sunphos	5,5'-bi[diphénylphosphino]-4,4'-bi(spiro[1,3-benzodioxole-2,1'-cyclohexan]-5-yl)]
T	température
t	<i>tert</i>
Taddol	trans- $\alpha,\alpha'$ -(diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphénylmethanol)
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle

TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMDS	tétraméthylsilazane
TMS	triméthylsilyle
t.a.	température ambiante (de la pièce)
Tol	tolyle
TolBinap	1,1'-binaphtalène-2,2'-diylbis[bis(4-tolyl)phosphine]
Tr	trityle ou triphénylméthyle
U.V.	ultraviolet
X	halogénure

*À mes parents,*  
pour leur présence et leur soutien.

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche Prof. André Charette pour m'avoir donné ma première chance en chimie organique par un stage au baccalauréat. Ce fut un privilège pour moi d'avoir pu participer aux travaux de son groupe de recherche, ce qui ma donné l'occasion d'acquérir de plus amples connaissances en chimie organique. Grâce à son enthousiasme et son support constant, j'ai pu accomplir tous mes objectifs aux cours de mes d'études graduées. Je suis aussi redevable envers Prof. Charette pour m'avoir donné l'occasion de voyager à divers endroits pour présenter mes travaux.

Par le fait même, j'aimerais également remercier Barbara Bessis. Son dévouement acharné à tout moment, son altruisme et son énergie incroyable n'ont fait que rendre mon parcours d'étudiant plus facile. Son aide précieuse, n'attendant rien en retour, fait partie du quotidien de notre groupe de recherche.

J'aimerais exprimer ma gratitude envers les présents et anciens membres du groupe Charette et particulièrement mes premiers collègues de laboratoire : Isabelle Bonnaventure, Alexandre Côté, Christopher Kendall, Caroline Lauzon, et Elaine Moreau. J'aimerais aussi remercier les collègues que j'ai côtoyés dans le laboratoire B: Guillaume Barbe, Sébastien Goudreau, Guillaume Pelletier, Miguel St-Onge, Arnaud Voiturier, Lin Wei et Lucie Zimmer pour leur aide et pour avoir rendu très agréables les cinq années que j'ai passées au sein du groupe.

Je tiens à souligner l'aide particulière d'Alexandre Côté et d'Alessandro Boezio, dont leurs projets ont donné naissance à mes travaux, pour leur support à mes débuts, leurs conseils pertinents et les nombreuses idées qu'ils m'ont prodiguées. Je remercie Isabelle Bonnaventure, Sébastien Goudreau, Vincent Lindsay et Lucie Zimmer pour m'avoir donné

une vision d'ensemble sur mes travaux et pour avoir corrigé assidûment ma thèse dans un court laps de temps.

J'ai également apprécié l'aide du personnel du Département de chimie : Lyne Laurin, Karine Venne, Alexandra Furtos, Jean-François Myre, Martin Lambert, Louis Beaumont, Julien Del Testa, Sylvie Bilodeau, Tan Phan-Viet et Cédric Malveau.

Je suis reconnaissant envers le CRSNG, l'Université de Montréal, les fonds Merck/Marc Labelle et le Groupe Financier TD, pour leur soutien financier tout au long de mes études graduées.

Je tiens à remercier grandement mon père Roger et ma mère Carole pour leurs encouragements ainsi que leur support financier et moral à tout instant. Mes derniers remerciements vont à ma cojointe Rachel que j'ai trop souvent laissée pour compte au profit de la chimie. De par sa compagnie et son amour, elle a facilité la réalisation de mes travaux.

*« Reste devant la porte si tu veux qu'on te l'ouvre. Rien n'est jamais fermé, sinon à tes propres yeux. »*

*Farid al Din Attar*



# CHAPITRE 1

## *Les diphosphines monoxydées*

### 1.1 Introduction

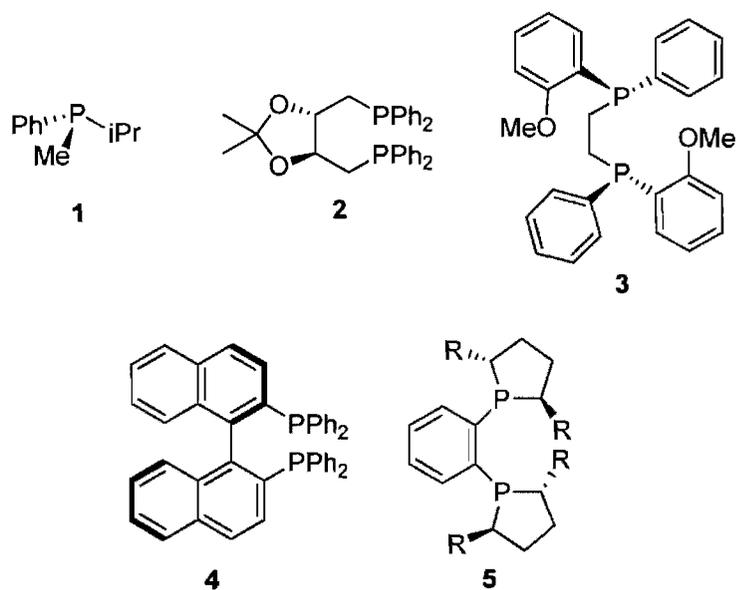
#### 1.1.1 Les diphosphines

Les phosphines sont d'excellents ligands pour les métaux de transition et particulièrement pour ceux qui se situent plus à droite dans la classification périodique. En 1965, Sir Geoffrey Wilkinson a démontré que la triphénylphosphine est un ligand efficace pour un complexe de rhodium lors de l'hydrogénation par catalyse homogène d'alcènes non-fonctionnalisés.<sup>1</sup> En fait, la triphénylphosphine permet de stabiliser le complexe  $\text{RhCl}(\text{PPh})_3$  et lui procure une activité catalytique supérieure. Cette haute affinité des phosphines pour le rhodium a poussé Knowles *et al.*<sup>2</sup> et Horner *et al.*<sup>3</sup> à substituer la triphénylphosphine du catalyseur de Wilkinson afin de créer un environnement asymétrique autour du métal. En utilisant la phosphine *P*-chirale **1** (Figure 1), ces auteurs ont rapporté la première hydrogénation catalytique homogène énantiosélective, mais avec de très faibles excès énantiomériques.

En 1971, Kagan *et al.* ont effectué une percée majeure en hydrogénation asymétrique en rapportant que l'utilisation d'une diphosphine chirale permet de générer de meilleures énantiosélectivités.<sup>4</sup> En effet, le ligand Diop (**2**) a permis d'effectuer la réduction de l'acide (2-acétamido)cinnamique menant à la phénylalanine avec 72% ee. L'efficacité des diphosphines comme ligands chiraux est justifiée par leur puissance à se coordiner à la plupart des métaux et leur plus grande rigidité de conformation autour du métal.

Ces travaux ont mené à l'élaboration d'autres diphosphines chirales, comme la Dipamp (**3**), développée par Knowles *et al.*<sup>5</sup> Ce ligand  $C_2$  symétrique a permis l'hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium d'acides dihydroaminés. Cette méthodologie a été

rapidement employée pour la production industrielle de la L-Dopa, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Noyori *et al.* ont, pour leur part, développé le Binap (4), qui est une diphosphine possédant une chiralité axiale.<sup>6</sup> Cette diphosphine est particulièrement efficace pour l'hydrogénation d'oléfines et la réduction de liens carbonyles.<sup>7</sup> Les contributions de Knowles et de Noyori, combinées à celles de Sharpless, leur ont valu le prix Nobel de chimie en 2001 pour leur apport significatif dans le domaine de la catalyse asymétrique.<sup>8</sup> Dans les années 90, d'autres progrès, comme l'élaboration du ligand diphosphine Duphos (5), ont été accomplis. Burk *et al.* ont rapporté que son utilisation en hydrogénation permet d'atteindre d'excellents excès énantiomériques pour la réduction d'une variété d'alcènes fonctionnalisés.<sup>9</sup>



**Figure 1.** Phosphines chirales utilisées comme ligands en hydrogénation catalytique énantiosélective

Les diphosphines chirales ont donc été développées comme ligands chiraux pour l'hydrogénation asymétrique en catalyse homogène. Des milliers de diphosphines chirales ont été développées dans le but d'effectuer cette transformation sur de nouveaux substrats

ou de manière plus efficace.<sup>10</sup> L'hydrogénation utilisant l'hydrogène moléculaire pour réduire des composés pro-chiraux fait partie des procédés asymétriques catalytiques les plus efficaces pour la construction de composés énantio-enrichis. Sans tenir compte des résolutions enzymatiques, il est estimé que l'hydrogénation énantiosélective est employée pour la préparation de la moitié des médicaments chiraux produits en industrie.<sup>11</sup>

Mise à part l'hydrogénation, on retrouve un nombre imposant d'applications de ces diphosphines chirales en synthèse asymétrique et, plus particulièrement, celles qui impliquent des cycles catalytiques avec des additions oxydantes, des insertions de molécules organiques, des éliminations réductrices de produits et/ou l'activation acide ou basique de substrats. Parmi ces transformations on retrouve : des formations de liens carbone-carbone, des couplages, des oxydations, des réductions, des cycloadditions et plusieurs autres.<sup>12</sup>

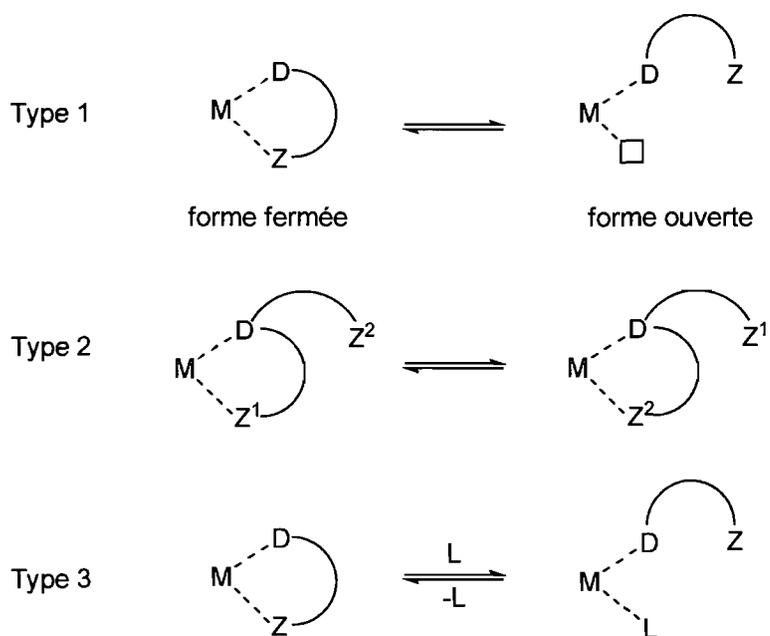
Malgré le large éventail de réactions dans lequel les diphosphines chirales peuvent être employées comme ligands, celles-ci offrent une faible activité catalytique ou sélectivité pour certains types de transformations. En effet, les ligands diphosphines sont incompatibles avec les réactions catalytiques où la libération d'un site de coordination sur le catalyseur est essentielle.<sup>13</sup> Étant donné le faible nombre de monophosphines chirales développées,<sup>14</sup> les ligands phosphines bidentates hémilabiles sont souvent une alternative intéressante et efficace pour régler ce problème.

### **1.1.2 Les ligands hémilabiles**

Un ligand hémilabile se définit comme un ligand polydentate hybride contenant au minimum deux types de fonctionnalités différentes pouvant coordiner un métal.<sup>15</sup> Ces fonctionnalités sont de natures différentes afin d'obtenir une chimiosélectivité et une affinité différente avec le métal. Il y a donc une partie D, fortement liée au métal, et une

partie Z faiblement liée à celui-ci (Schéma 1). Si la forme ouverte et la forme fermée sont en équilibre rapide, et ce, dû au faible pouvoir de coordination du groupe Z, il s'agit d'un ligand hémilabile de type 1. Les ligands de type 2 sont ceux dont le groupe Z se détache du métal via une compétition avec un autre groupement faiblement coordonnant à l'intérieur du même ligand polydentate ou d'un autre ligand bidentate du même complexe. Finalement, l'hémilabilité de type 3 est similaire à celle du type 2, mais le groupe Z se déploie pour générer la forme ouverte en présence d'une molécule externe coordinante L (solvant ou réactif). De façon générale, un ligand hémilabile dispose d'un site donneur dur et d'un autre mou.

**Schéma 1.** Les différents types d'hémilabilité



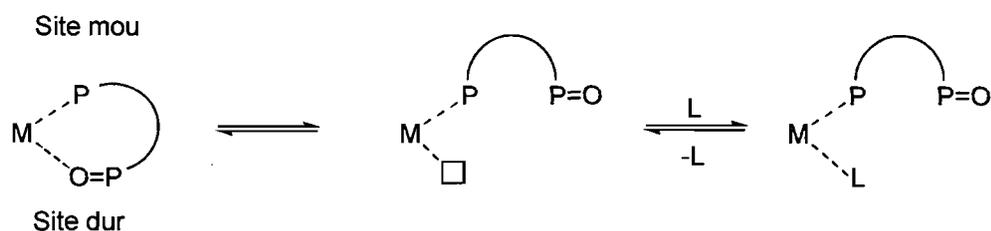
Il existe plusieurs classes de ligands hémilabiles. Les plus connus et répandus sont les ligands de type phosphines dans lesquels l'atome de phosphore joue le rôle de la partie D et un autre groupement (azote, oxygène, etc) est la partie labile Z.<sup>16</sup> Dans ce chapitre

d'introduction nous allons présenter seulement les diphosphines monoxydées dans le but d'analyser davantage leurs caractéristiques et leurs rôles en synthèse organique.

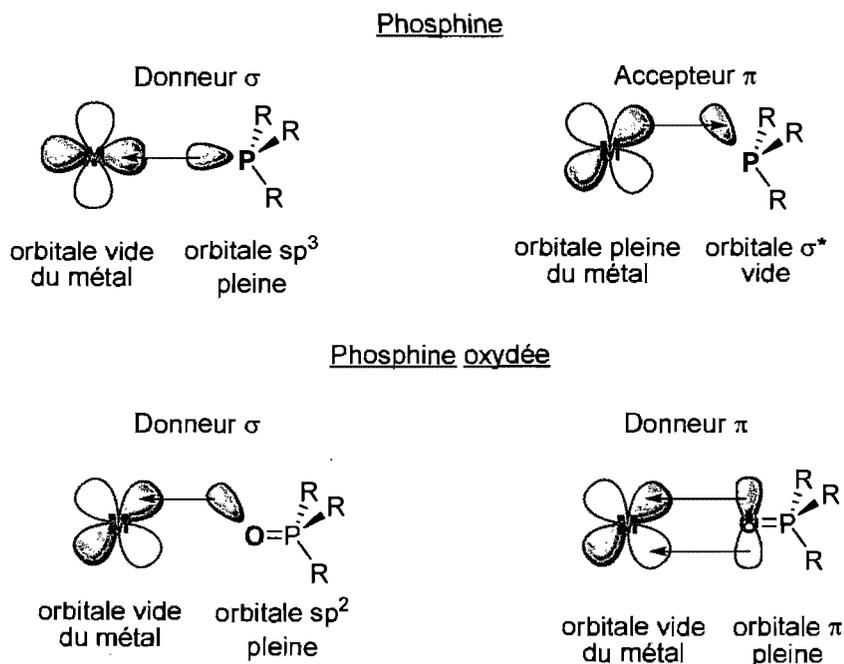
### 1.1.3 Les diphosphines monoxydées

Les diphosphines monoxydées possèdent une hémilabilité de type 3. La partie dure du ligand est la phosphine oxydée qui libère, de façon réversible, un site de coordination pour permettre à une autre molécule de venir combler ce site vacant (Schéma 2). Ce site vacant est masqué à l'état le plus stable par une faible coordination du site dur, ce qui permet la stabilisation d'intermédiaires réactifs.<sup>17</sup>

**Schéma 2.** Hémilabilité des diphosphines monoxydées



La phosphine se lie au métal par coordination d'une paire d'électrons libre du phosphore dans une orbitale vide du métal. Donc, la phosphine est un groupement donneur  $\sigma$ , mais aussi accepteur  $\pi$  (Figure 2). En effet, la rétrodonation entre une orbitale pleine du métal vers une orbitale  $\sigma^*$  du phosphore est possible. De son côté, la phosphine oxydée agit comme un donneur  $\sigma$  et  $\pi$ .<sup>18</sup> De cette façon, les ligands accepteurs  $\pi$  (comme le CO) sont généralement situés *trans* par rapport à la phosphine oxydée et les ligands donneurs  $\sigma$  et  $\pi$  sont *trans* à la phosphine.<sup>19</sup>

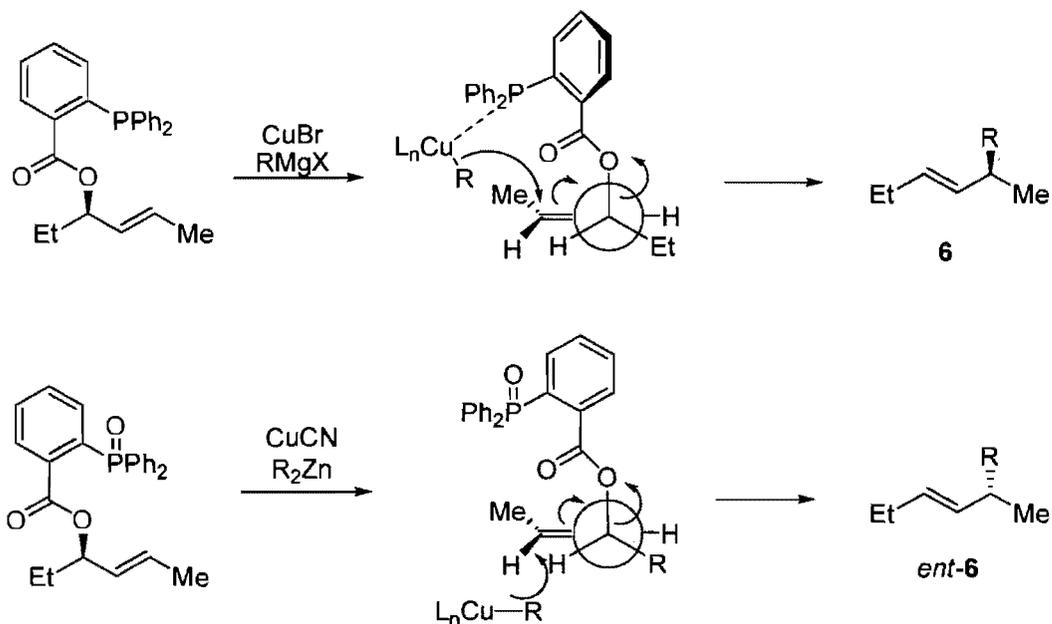


**Figure 2.** Types de liaisons des phosphines et phosphines oxydées

Ces ligands sont formés d'une base de Lewis molle, la phosphine, qui préfère coordiner les métaux mous avec un état d'oxydation faible, comme  $Hg^{2+}$ ,  $Pd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$  et  $Cu^{1+}$ . Aussi, il y a le site dur, la phosphine oxydée, qui complexe les acides de Lewis durs avec un état d'oxydation élevé, par exemple, les lanthanides avec un état d'oxydation de +3.<sup>17</sup> Un exemple qui illustre bien la différente chimiosélectivité entre la phosphine et la phosphine oxydée est la réaction de substitution allylique développée par Breit *et al.* (Schéma 3).<sup>20</sup> Lorsqu'un alcool allylique énanti-enrichi est substitué par un groupe *o*-diphénylphosphanylbenzoate (*o*-DPPB), l'attaque du réactif de cuivre est dirigée par ce groupe via une coordination du cuivre par la phosphine. Ainsi, une substitution  $S_N2'$ -anti se déroule avec d'excellentes chimio-, régio- et stéréosélectivités. Lorsque la phosphine du groupement *o*-DPPB est oxydée, le produit **6** obtenu après avoir été traité avec le CuCN et une quantité stœchiométrique de zincique est l'énantiomère de celui obtenu préalablement. Ce phénomène s'explique par le fait que la phosphine oxydée supprime la coordination au cuivre, ce qui mène à une réaction  $S_N2'$ -anti non-dirigée. En d'autres mots, cela démontre

que les métaux mous sont coordonnés favorablement par les phosphines tandis que les phosphines oxydées préfèrent les métaux durs.

**Schéma 3.** Différentes conséquences stéréochimiques des phosphines et phosphines oxydées

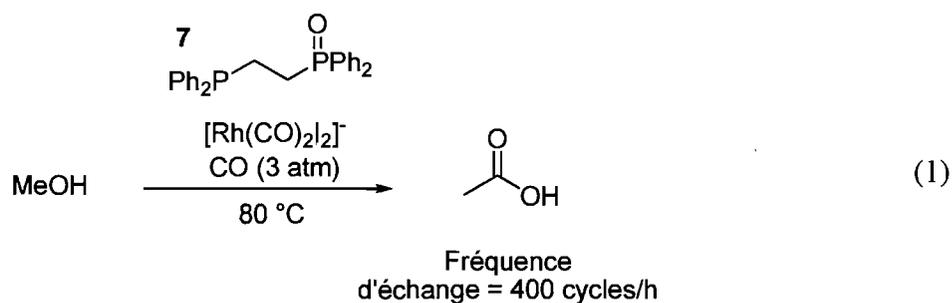


De par leur propriétés et réactivité uniques, les diphosphines monoxydées sont utilisées dans plusieurs systèmes catalytiques. Ils forment des chélates labiles qui permettent d'engendrer une énergie d'activation basse pour des transformations autour de métaux, comme des échanges de ligands, des isomérisations, des additions oxydantes, des insertions, des éliminations réductrices et plusieurs autres. Au cours des prochaines sections de ce chapitre, nous allons présenter diverses applications des diphosphines monoxydées comme ligands hémilabiles dans des transformations non-asymétriques et asymétriques. Nous allons également tenter de démontrer plus en détail le rôle de la phosphine oxydée dans chacun des procédés.

## 1.2 Utilisation des diphosphines monoxydées en catalyse non-asymétrique

### 1.2.1 Le procédé Monsanto

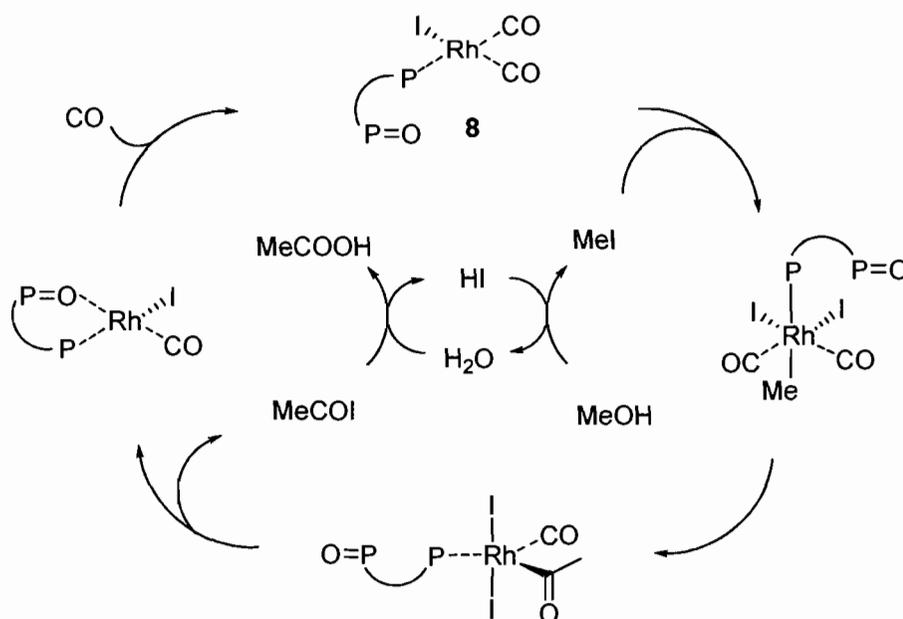
Une des applications les plus importantes des diphosphines monoxydées de par son utilisation industrielle est le procédé de Monsanto.<sup>21</sup> Ce dernier consiste en la formation d'acide acétique à partir du méthanol sous une atmosphère de monoxyde de carbone. En absence de ligand, ce procédé s'effectue à 200 °C sous 34 atm de CO tandis que l'addition d'une diphosphine (Dppe) inhibe complètement la réaction.<sup>19a, 22</sup> Il a été démontré que l'addition de la diphosphine monoxydée Dppe(O) (**7**) accélère grandement la réaction et le procédé peut être exécuté dans des conditions plus douces, soit à 80 °C sous 3 atm de CO avec une fréquence d'échange de 400 cycles/h (Équation (1)).<sup>23</sup>



Après une étude exhaustive, il semble que la phosphine oxydée est liée faiblement au rhodium ce qui lui permet d'être déplacée par une molécule de CO dans le but de générer le catalyseur actif de la réaction (Schéma 4).<sup>23,24</sup> En présence du complexe **8**, la formation de l'iodure d'acétate est très rapide. Les diphosphines coordinent alors trop fortement le rhodium afin de permettre la formation du complexe actif **8**. L'utilisation de phosphines monodentates, telles que PPh<sub>3</sub> et MePPh<sub>2</sub>, donne une réactivité de 45 à 150 fois plus lente.<sup>22</sup> Donc, en plus de permettre la formation du catalyseur actif, la diphosphine

monoxydée stabilise des intermédiaires du cycle catalytique pour générer des fréquences d'échange élevées.

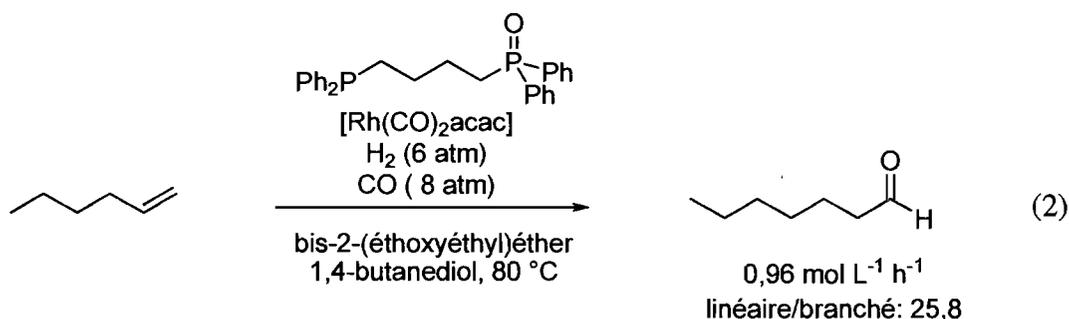
**Schéma 4.** Cycle catalytique du procédé Monsanto



### 1.2.2 L'hydroformylation

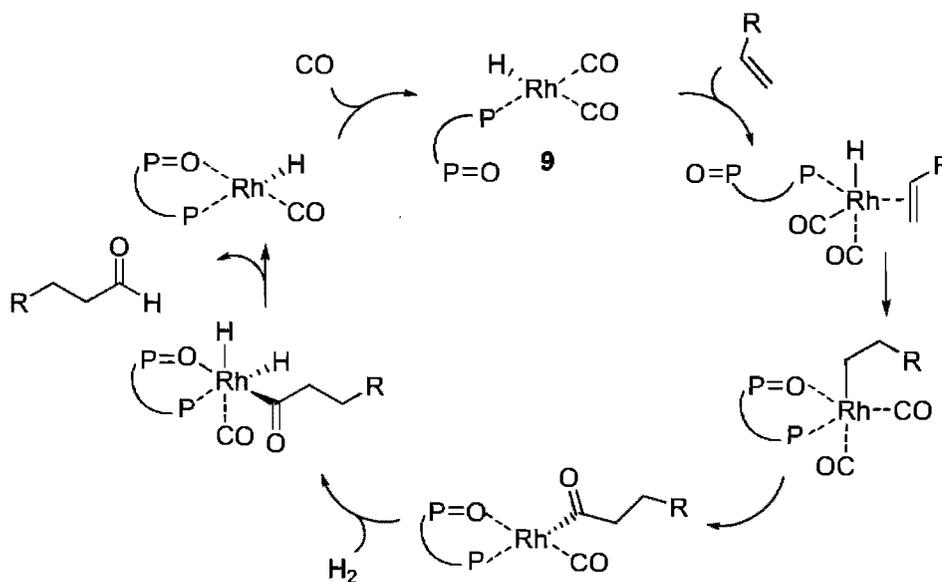
L'hydroformylation est un procédé industriel très important qui permet de synthétiser des aldéhydes branchés ou linéaires à partir de produits de départ peu dispendieux comme des alcènes, de l'hydrogène et du monoxyde de carbone en présence d'un métal.<sup>25</sup> Sir Geoffrey Wilkinson et ses collègues ont proposé deux types de mécanismes pour l'hydroformylation au rhodium : un associatif et un autre dissociatif.<sup>26</sup> Ces deux mécanismes divergent lors de l'étape d'addition, anti- ou Markovnikov, de l'hydrure sur l'alcène ce qui gère le ratio linéaire/branché. Pittman a démontré que les diphosphines, qui passent davantage par le chemin associatif, procurent de mauvaises sélectivités pour les produits branchés et linéaires.<sup>27</sup> La corporation Union Carbide a découvert que les diphosphines monoxydées, qui peuvent passer par le procédé dissociatif, donnent de

meilleures régiosélectivités et, par le fait même, de meilleurs ratios de produits linéaires/branchés que les diphosphines et les monophosphines (Équation (2)).<sup>28</sup>



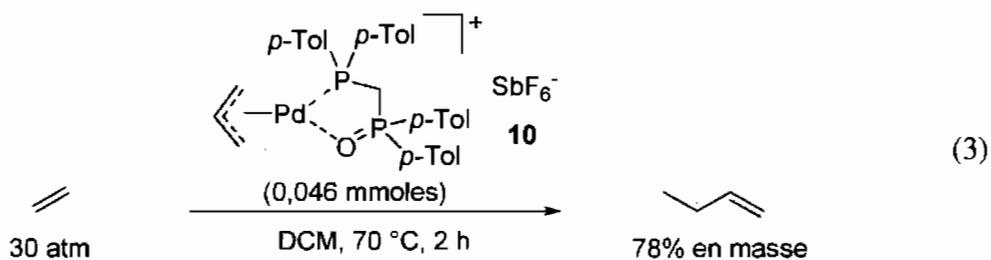
À l'instar du procédé de Monsanto, il a été démontré par RMN du phosphore et par spectroscopie infrarouge que la phosphine oxydée est coordonnée au rhodium à pression ambiante tandis qu'à 40 atm de CO, la diphosphine monooxydée agit comme un ligand monodentate durant le procédé (Schéma 5).<sup>29</sup> Donc, la phosphine oxydée est déplacée du rhodium par une molécule de CO afin de générer plus rapidement le catalyseur actif **9**, ce qui donne la possibilité de passer par un mécanisme qui donne de meilleures sélectivités. Par ailleurs, les diphosphines monooxydées procurent une stabilité thermique accrue au catalyseur, soit une température 30 °C supérieure à celle des monophosphines.<sup>28</sup> Elles permettent aussi de diminuer l'isomérisation d'alcènes terminaux vers une position interne et leur hydrogénation, ce qui est fréquemment observé dans les réactions d'hydroformylation.<sup>25,30</sup>

**Schéma 5.** Mécanisme dissociatif d'hydroformylation en présence d'une diphosphine monoxydée



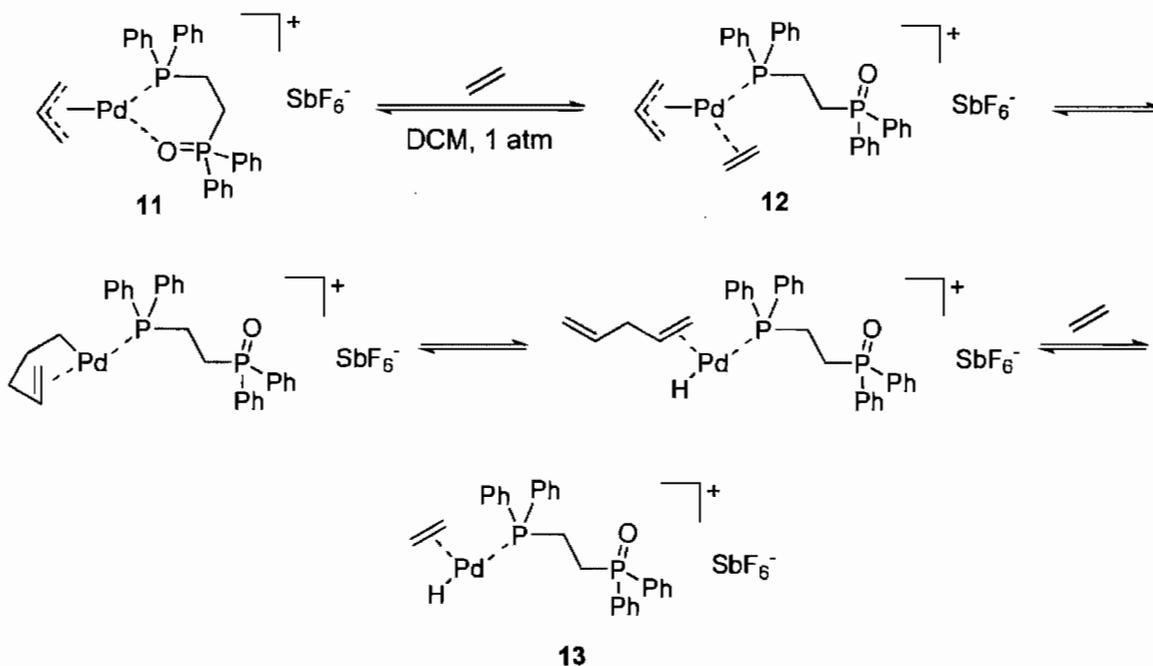
### 1.2.3 La dimérisation d'alcènes

Les polyènes, constitués d'oléfines en position terminale, sont fortement en demande dans le domaine des plastiques, des détergents, des lubrifiants et des huiles synthétiques.<sup>31</sup> Une façon de former ces composés est la polymérisation d'alcènes. Par exemple, la dimérisation de l'éthylène pour la préparation du butène peut être effectuée et nécessite généralement un catalyseur de titane, de zirconium, de nickel ou de palladium. L'utilisation du ligand hémilabile Dtolpm(O), coordonné au palladium cationique (**10**), a été décrite comme étant particulièrement efficace pour générer le 1-butène favorablement avec 78% en masse du produit brut et dont 81% est sous forme d'isomère linéaire (Équation (3)).<sup>32</sup>



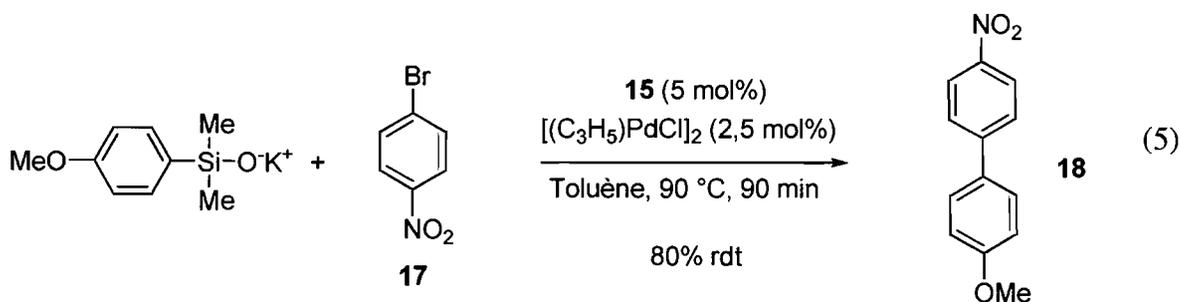
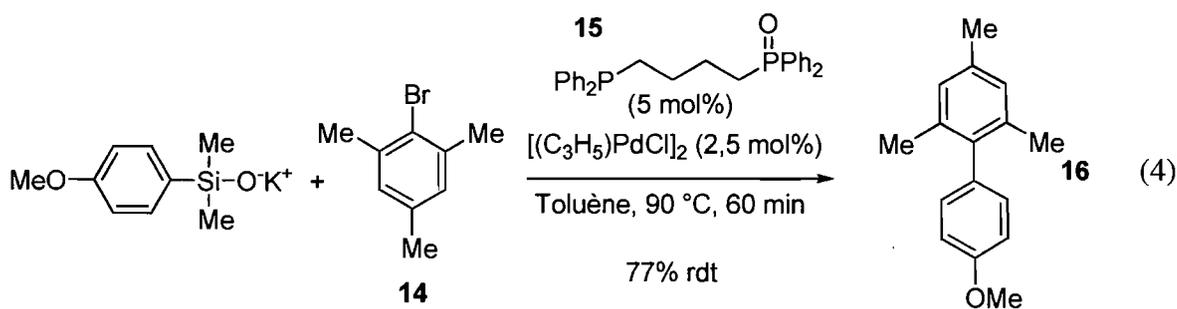
La phosphine contrôle la sélectivité et l'activité du catalyseur par des interactions stériques et électroniques. La phosphine oxydée joue plutôt un rôle de stabilisation des précurseurs au catalyseur actif.<sup>33</sup> De plus, étant faiblement liée au palladium, la phosphine oxydée est facilement déplacée par l'éthylène ce qui engendre la dimérisation et la formation du produit désiré (Schéma 6). Il a été démontré par des études RMN qu'un équilibre rapide existe entre les intermédiaires **11** et **12** lors de la formation du catalyseur actif **13**.<sup>34</sup> À des températures inférieures à  $-80\text{ °C}$  sous 1 atm d'éthylène, **12** est la forme majeure observée.

**Schéma 6.** Formation du catalyseur actif pour la dimérisation d'alcènes



### 1.2.4 Les couplages croisés de sels d'aryldiméthylsilanolates de potassium

Denmark *et al.* ont mis au point une réaction de couplage croisé entre un sel d'aryldiméthylsilanolate de potassium et un bromure d'aryle.<sup>35</sup> La réaction de couplage fonctionne en absence de ligands sur le palladium, mais les résultats ne sont pas reproductibles à cause de la dégradation du catalyseur en palladium(0) noir non-solubilisé. Cette même réaction est ralentie en présence de diphosphines et les conversions ne sont pas complètes. Par contre, l'ajout de phosphine oxydée accélère grandement la formation du produit désiré, et ce, même dans des conditions non-anhydres et aérobiques. Le couplage avec le substrat encombré **14** et celui contenant la fonctionnalité *p*-nitro **17** ont donné de faibles conversions avec 5 mol% de Ph<sub>3</sub>P(O) et une formation visible à l'œil nu de palladium(0) noir en moins de 10 minutes. Le ligand hémilabile Dppb(O) (**15**) a généré le produit de couplage **16** avec 77% de rendement et 80% pour **18**.



Étant donné que la réaction est effectuée dans le toluène, aucune stabilisation du catalyseur provenant du solvant ne peut survenir. Alors, la phosphine oxydée peut servir de ligand labile pour prévenir, par agglomération et oxydation, la décomposition du catalyseur de palladium par une faible coordination de celui-ci. De cette façon, la précipitation du palladium(0) noir est limitée et la quantité de catalyseur en solution est constante pour fournir des réactions reproductibles et rapides. Le même effet de stabilisation a été observé pour la vinylation d'iodures d'aryles par le divinyltétraméthylsiloxane.<sup>36</sup>

La carbonylation d'esters en anhydrides,<sup>37</sup> l'isomérisation du formate de méthyle en acide acétique,<sup>38</sup> l'hydrocarboxylation d'alcènes,<sup>39</sup> l'hydroformylation d'époxydes<sup>40</sup> et la copolymérisation d'alcènes avec le monoxyde de carbone<sup>32</sup> sont d'autres procédés qui utilisent des diphosphines monoxydées comme ligands hémilabiles.

Cette section de chapitre a porté sur les applications des diphosphines monoxydées en catalyse non-asymétrique et plus particulièrement l'implication de la phosphine oxydée. Au cours des prochaines sections, une revue de l'usage de ce type de ligand hémilabile en synthèse asymétrique sera effectuée.

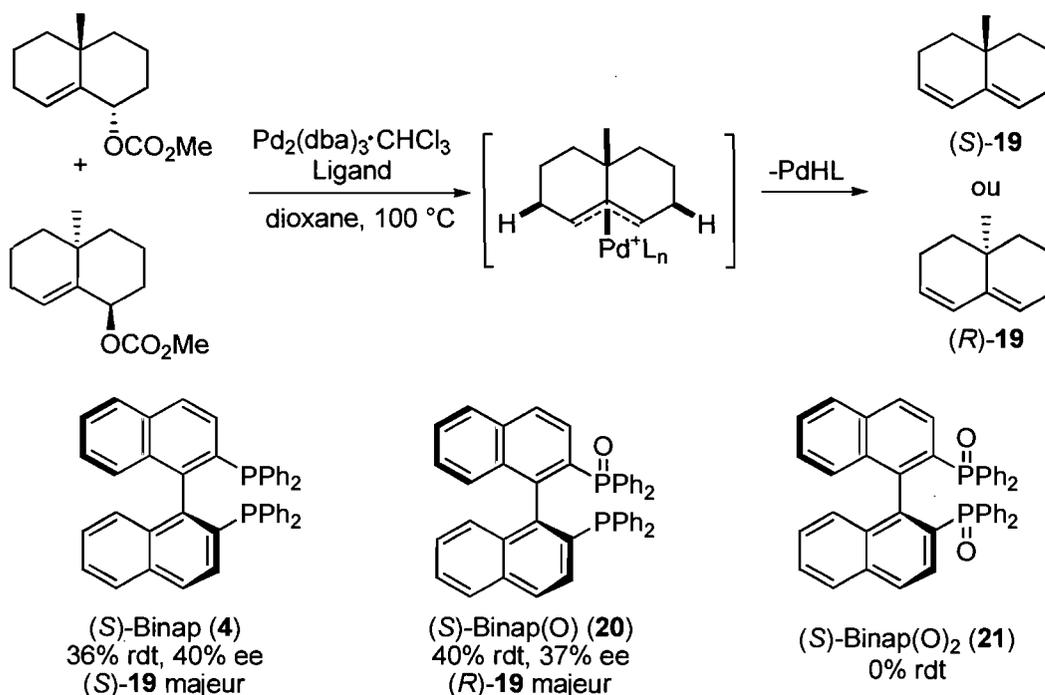
## **1.3 Utilisation des diphosphines monoxydées en catalyse asymétrique**

### **1.3.1 La chimie des intermédiaires allyliques $\pi$ de palladium**

Le premier exemple d'utilisation des diphosphines monoxydées comme ligands hémilabiles en catalyse asymétrique a été rapporté par Shimizu *et al.*<sup>41</sup> Ces travaux ont porté sur la formation d'une espèce allylique  $\pi$  de palladium *méso* à partir d'un mélange racémique d'un carbonate allylique (Schéma 7). En présence d'un ligand chiral, une

élimination d'hydrure  $\beta$  énantiosélective s'effectue pour générer le produit **19** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 86% en fonction du ligand employé.

**Schéma 7.** Élimination énantiosélective par des phosphines avec divers degrés d'oxydation

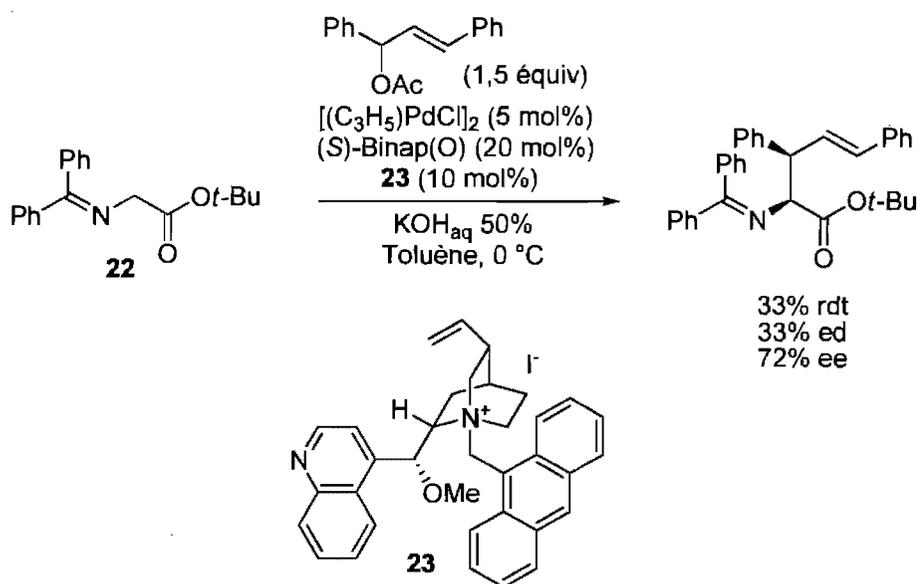


Les auteurs ont découvert que le degré d'oxydation du Binap influence dramatiquement l'énantiosélectivité de la réaction. Le ligand diphosphine Binap génère des ee de 40% tandis que le Binap(O) procure 37% ee pour l'énantiomère inverse. En ce qui a trait au Binap(O)<sub>2</sub>, il n'a généré aucune énantiosélectivité. L'implication de la phosphine oxydée dans le mécanisme n'a ni été étudiée en détails ni été proposée.

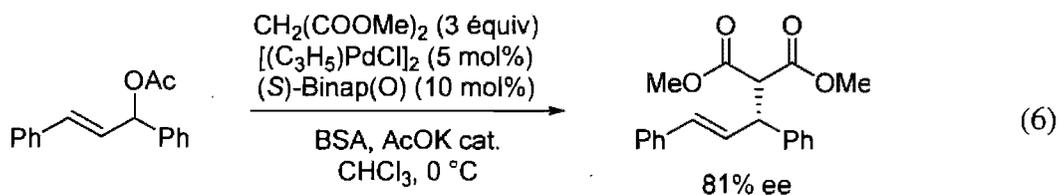
Quelques années plus tard, d'autres études sur l'alkylation allylique catalysée au palladium ont été menées afin d'expliquer plus profondément l'efficacité des ligands hémilabiles. En 2002, Takemoto *et al.* ont publié la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés allyliques énantio-enrichis par double induction asymétrique (Schéma 8).<sup>42</sup> Le nucléophile est un sel formé de l'imino

ester de la glycine **22** et de l'agent de transfert de phase cinchonidinium **23** tandis que l'intermédiaire allylique  $\pi$  de palladium tire sa chiralité du Binap(O). Il est à noter que les ligands monodentates et diphosphines n'ont donné aucune énantiosélectivité.

**Schéma 8.** Alkylation allylique par double induction asymétrique avec Binap(O)

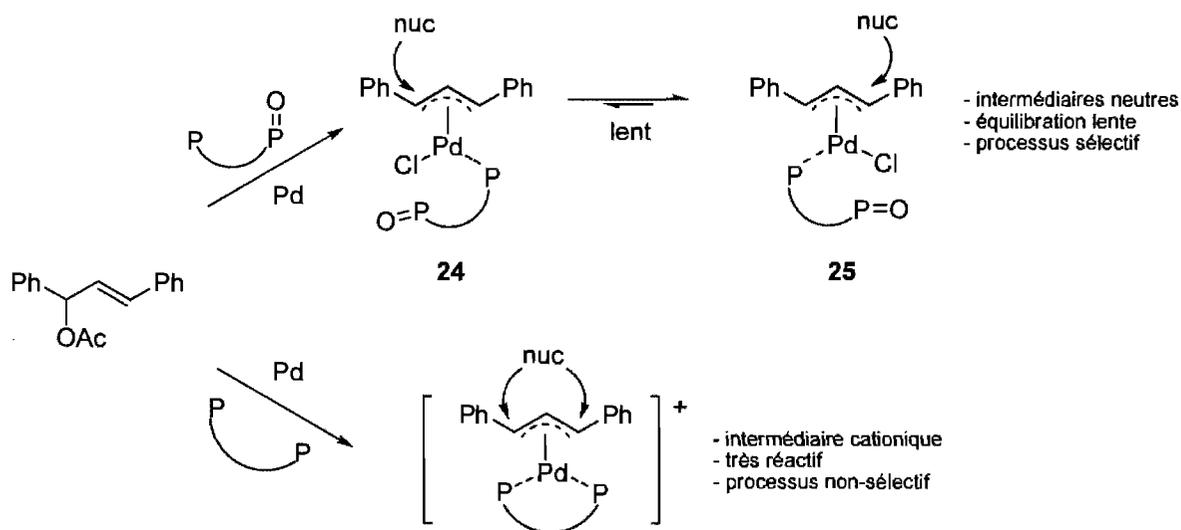


La réactivité et la sélectivité du ligand Binap(O) ont également été démontrées dans l'alkylation allylique catalysée au palladium par Gladiali *et al.*<sup>43</sup> L'acétate 1,3-diphénylallylique traité avec un anion malonate et un catalyseur de palladium a fourni des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 81% (Équation (6)). Pour sa part, la diphosphine Binap a donné accès à l'énantiomère inverse avec 35% ee seulement.



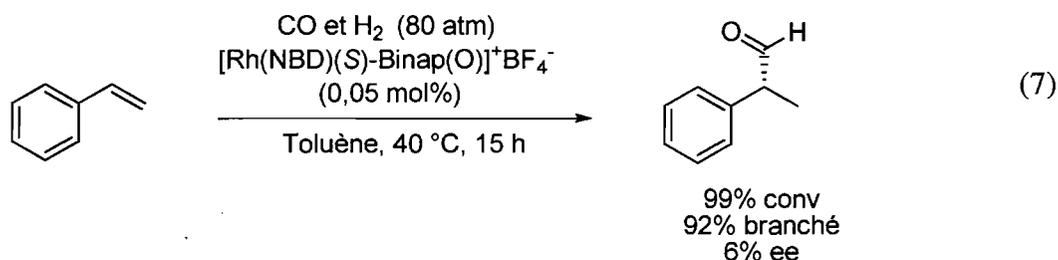
Il a été démontré par RMN, dans le complexe formé à partir du dimère  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  et de Binap(O), que le ligand hémilabile est monodentate où seule la phosphine est coordonnée au palladium.<sup>43</sup> Un tel catalyseur formé en présence d'un ligand diphosphine génère un complexe cationique. Ce dernier peut aussi être généré à partir d'une diphosphine monoxydée, comme vu à la section 1.3.3, mais le contre-ion doit être changé par un  $\text{SbF}_6^-$  ou  $\text{BF}_4^-$ . Un complexe cationique est plus réactif en alkylation allylique, mais il est moins sélectif donc procure de plus faibles énantiosélectivités. En présence d'un ligand diphosphine monoxydée, le nucléophile attaque sur le carbone *trans* au ligand donneur phosphine. Hayashi *et al.* ont prouvé qu'un ligand hémilabile coordonné à une espèce allylique  $\pi$  de palladium forme un complexe neutre qui démontre une équilibration lente entre les espèces **24** et **25** (Schéma 9).<sup>44</sup> Par le fait même, le nucléophile dispose d'une espèce majeure pour générer le produit de substitution allylique avec de meilleures énantiosélectivités comparativement à celles obtenues avec un ligand diphosphine.<sup>45</sup>

**Schéma 9.** Substitution allylique en présence d'une diphosphine vs une diphosphine oxydée

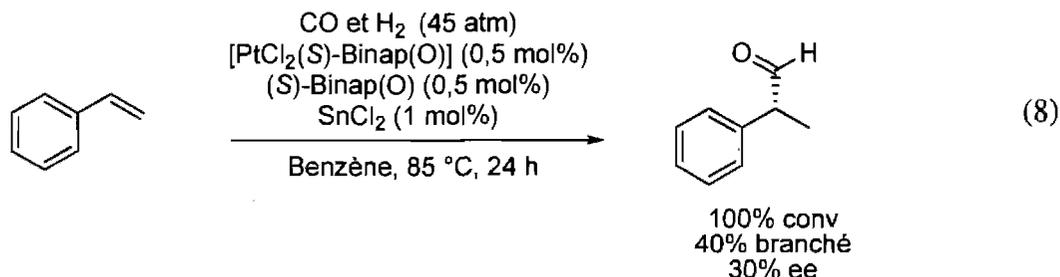


### 1.3.2 L'hydroformylation

Étant donné les résultats obtenus pour l'hydroformylation non-asymétrique, de maints efforts ont été déployés afin de développer une version catalytique énantiosélective.<sup>46</sup> En considérant l'efficacité des diphosphines monoxydées (voir section 1.2.2) pour l'hydroformylation catalysée au rhodium, le Binap(O) a été testé, par Gladiali *et al.*, comme ligand chiral pour ce procédé.<sup>47</sup> Le styrène a été soumis à 80 atm d'un mélange 1 :1 de CO et d'hydrogène avec 0,05 mol% de  $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Binap}(\text{O})]^+\text{BF}_4^-$  dans le toluène à 40 °C. Contrairement à ce qui a été observé dans le système non-asymétrique, ces conditions donnent l'aldéhyde branché majoritairement par rapport au produit linéaire (Équation (7)). Cependant, l'énantiosélectivité obtenue est très faible, soit de 6% ee. Le Binap(O) procure alors une meilleure activité au catalyseur mais une énantiosélectivité grandement diminuée par rapport au Binap dans des conditions similaires.<sup>48</sup>



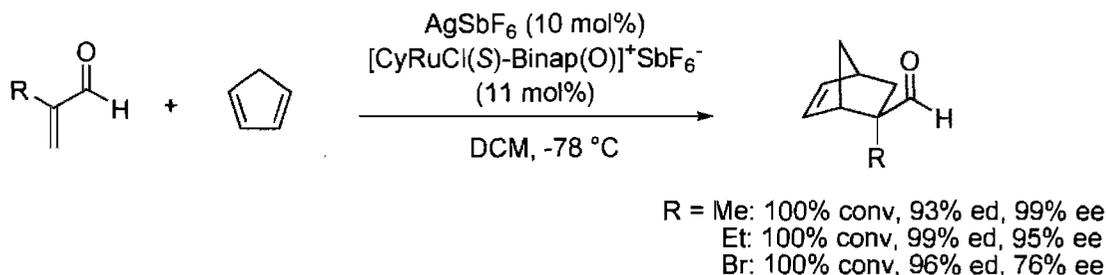
Le même groupe de recherche a mis au point un autre système d'hydroformylation du styrène avec le Binap(O), mais cette fois-ci avec un complexe de Pt/Sn.<sup>49</sup> Les excès énantiomériques sont légèrement plus élevés (30% ee), mais la régiosélectivité chute de façon importante (Équation (8)).



### 1.3.3 La cycloaddition de Diels-Alder

Le premier exemple d'une utilisation d'une diphosphine monoxydée menant à des excès énantiomériques élevés est une réaction de Diels-Alder catalysée au ruthénium entre la méthacroléine et le cyclopentadiène qui a été étudiée par le groupe du professeur Faller. Parmi les ligands testés, les diphosphines monoxydées ont donné les résultats les plus prometteurs.<sup>50</sup> En fait, le Binap(O) fournit l'adduit *exo* de cycloaddition avec des conversions complètes, des diastéréosélectivités entre 96 et 99% et des excès énantiomériques variant de 76 à 99% ee tout dépendant du substituant de la méthacroléine (Schéma 10).<sup>51</sup> Lorsque le ligand Binap(O) est remplacé par son analogue diphosphine Binap, les conversions et les diastéréosélectivités demeurent très hautes. Par contre, l'énantiosélectivité chute dramatiquement pour atteindre 50% ee.

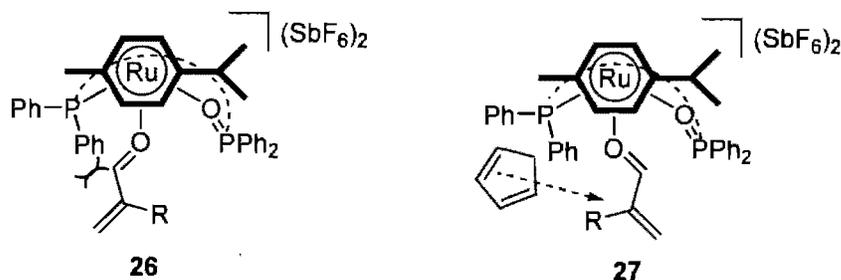
**Schéma 10.** Cycloaddition de Diels-Alder utilisant Binap(O)



Le complexe de ruthénium, une fois complexé au cymène et au Binap(O), forme un centre chiral métallique de configuration *R*. Ce dernier est traité avec le sel AgSbF<sub>6</sub> pour former l'acide de Lewis dicationique. L'énal est activé par coordination au ruthénium selon deux

conformations possibles. L'une d'entre elle (**26**) génère une répulsion stérique entre la méthacroléine et le ligand -PPh<sub>2</sub> tandis que l'autre (**27**) permet de diminuer cette interaction par la cavité créée par la phosphine oxydée (Schéma 11). Le rôle de cette dernière est donc de diriger l'orientation de l'aldéhyde afin de bloquer sa face *Re* et d'exposer sa face *Si* au cyclopentadiène et générer d'excellentes énantiosélectivités.

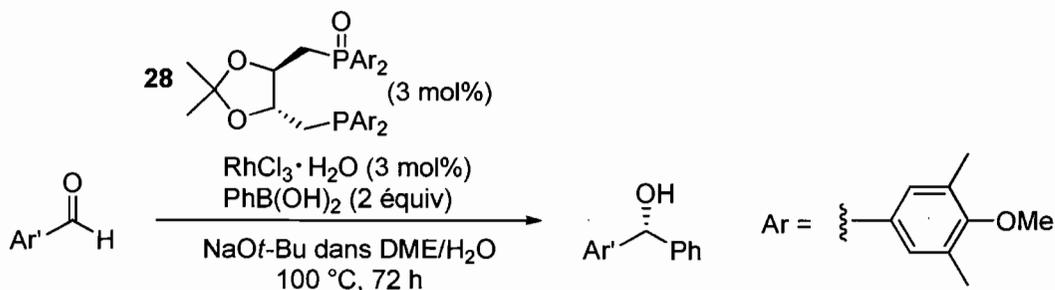
**Schéma 11.** Conformation réactive dirigée par la phosphine oxydée



Il est important de mentionner que d'autres systèmes énantiosélectifs utilisant le Binap(O) ont été développés. Par exemple, l'hydrogénation d'énamines,<sup>47</sup> l'hydroboration<sup>47</sup> et l'hydrosilylation<sup>52</sup> du styrène, l'addition conjuguée de zinciques sur des énonés,<sup>53</sup> des couplages asymétriques de Suzuki<sup>54</sup> ainsi que des résolutions cinétiques d'alcools secondaires<sup>55</sup> ont été rapportés.

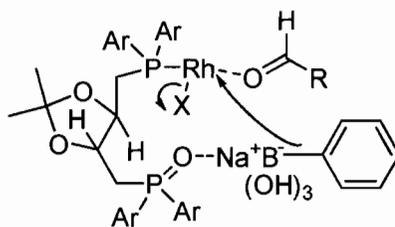
### 1.3.4 L'arylation d'aldéhydes

L'addition d'acides boroniques ou de boroxines catalysée par le rhodium sur des aldéhydes est connue depuis quelques années, mais les énantiosélectivités obtenues sont faibles.<sup>56</sup> Les meilleurs excès énantiomériques pour cette réaction sont de 41% ee et ont été générés à partir du ligand Mop.<sup>57</sup> Les diphosphines Binap et Diop ont, pour leur part, formé un mélange racémique du produit d'addition. Aoyama *et al.* ont récemment publié que le MOD-Diop(O) (**28**), comme ligand hémilabile, offre des énantiosélectivités (67-85% ee) supérieures à celles rapportées dans la littérature (Tableau 1).<sup>58</sup>

**Tableau 1.** Arylation énantiosélective d'aldéhydes par MOD-diop

Entr\u00e9e	Ar'	Rendement (%)	ee (%)
1	2-naphtyle	94	67
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	79
3	4-iPrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	75
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	85
5	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	76
6	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	71
7	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	70

Les auteurs proposent que la phosphine oxyd\u00e9e coordine le sel de sodium d'acide boronique afin de faciliter la transm\u00e9tallation avec le rhodium, qui est coordinn\u00e9 par la phosphine du MOD-Diop(O) (Sch\u00e9ma 12).

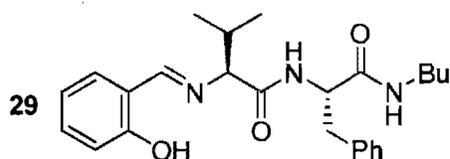
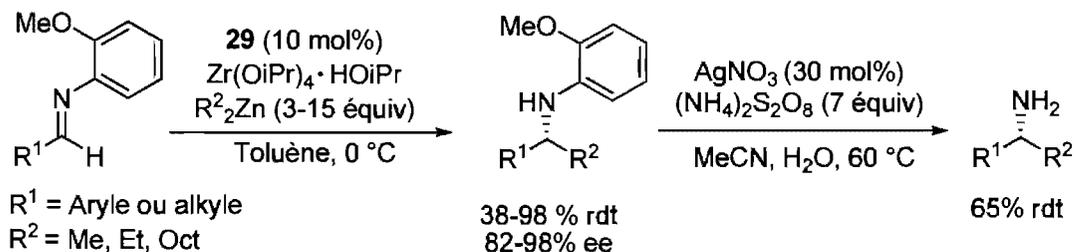
**Sch\u00e9ma 12.** R\u00f4le de la phosphine oxyd\u00e9e lors de la transm\u00e9tallation

## 1.4 Additions énantiosélectives de zinciques utilisant Me-Duphos(O) comme ligand chiral

### 1.4.1 Les *P,P*-diphénylphosphinoylimines

L'addition d'alkylmétaux sur des imines de façon catalytique et énantiosélective est un procédé efficace reconnu pour mener à des amines  $\alpha$ -chirales.<sup>59-67</sup> Parmi les méthodologies développées, une des plus efficaces, de par sa généralité et ses excellents résultats, est celle de Snapper, Hoveyda *et al.* (Schéma 13) qui utilise le ligand peptidique **29**.<sup>68</sup> L'amine libre peut être obtenue par une déprotection subséquente en milieu oxydatif avec un rendement avoisinant les 65%.

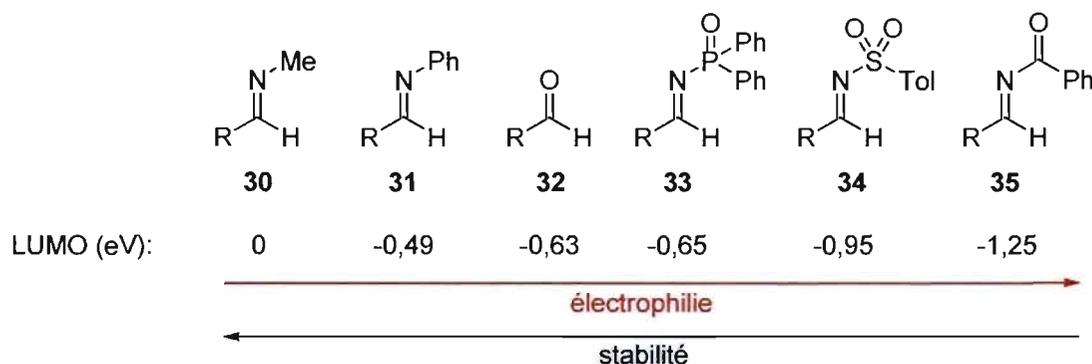
**Schéma 13.** Addition énantiosélective développée par Snapper, Hoveyda *et al.*



Dans le but de générer des amines dont le groupement protecteur peut être clivé dans des conditions douces sans racémisation et avec des rendements élevés, le groupe de recherche du professeur André Charette a décidé d'employer un groupement protecteur d'imines différent. Le rôle de ce dernier est d'activer l'imine afin de permettre l'addition de nucléophiles plus doux. Cependant, une trop grande activation de l'imine favorise une hydrolyse rapide, ce qui rend celle-ci difficilement isolable. Cette tendance est conforme

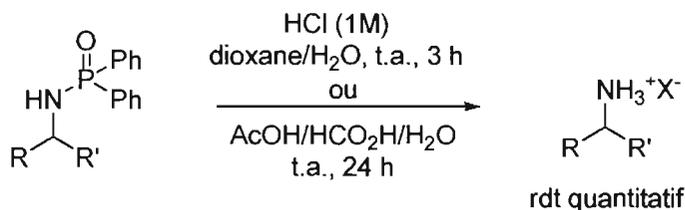
avec les données de la littérature<sup>69</sup> et nos observations en laboratoire. En analysant les calculs effectués par Dr. Claude Legault, sur l'énergie relative de l'orbitale LUMO de différentes imines, on peut tirer la conclusion que les imines protégées par un groupement *P,P*-diphénylphosphinoyle sont un bon compromis entre la réactivité face à un nucléophile et la stabilité de celle-ci (Schéma 14).<sup>70</sup>

**Schéma 14.** Calculs *ab initio* des énergies relatives des orbitales LUMO [B3LYP/631G(d)]



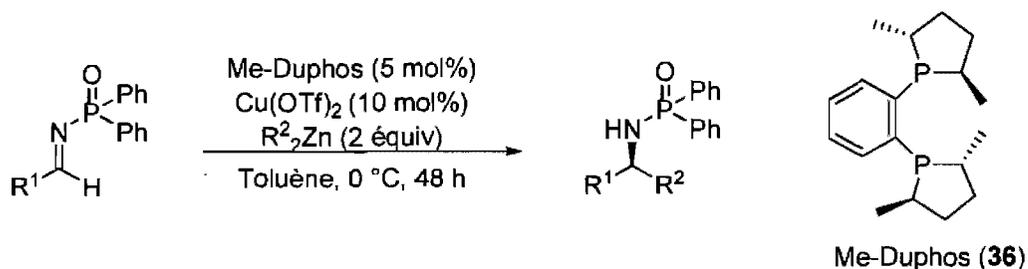
En effet, les *N*-phosphinoylimines **33** sont plus stables que les *N*-acylimines **35** tout en étant plus électrophiles que les *N*-arylimines **31**. Par ailleurs, les amines possédant ce même groupement protecteur sont très cristallines ce qui permet de les manipuler et recristalliser facilement afin d'enrichir leur excès énantiomérique.<sup>71</sup> La déprotection de ce groupe s'effectue avec une quantité stœchiométrique de HCl ou d'un mélange AcOH/HCO<sub>2</sub>H à température ambiante (Schéma 15).<sup>69,72</sup> Ces conditions douces fournissent généralement un rendement quantitatif de l'amine libre correspondante.

**Schéma 15.** Déprotection du groupement *P,P*-diphénylphosphinoyle



### 1.4.2 Additions énantiosélectives sur les *N*-phosphinoylimines

La préparation d'amine  $\alpha$ -chirale à partir d'une addition de zinciques sur des *N*-phosphinoylimines était déjà connue dans la littérature. Cependant, toutes les méthodes qui permettaient cette réaction étaient effectuées en présence d'alcools  $\beta$ -aminés chiraux en quantités sous-stœchiométriques.<sup>71,73-77</sup> Bref, aucun système utilisant un ligand chiral en quantité catalytique n'était connu à cette époque. Le Dr. Alessandro Boezio a donc mis au point la réaction d'addition énantiosélective de zinciques catalysée au cuivre sur des *N*-phosphinoylimines. Après plusieurs ligands testés et une optimisation des conditions réactionnelles, d'excellents rendements et excès énantiomériques ont été obtenus avec 10 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> et 5 mol% de Me-Duphos (**36**) dans le toluène à 0 °C (Tableau 2).<sup>78</sup>

**Tableau 2.** Additions énantiosélectives utilisant le Me-Duphos

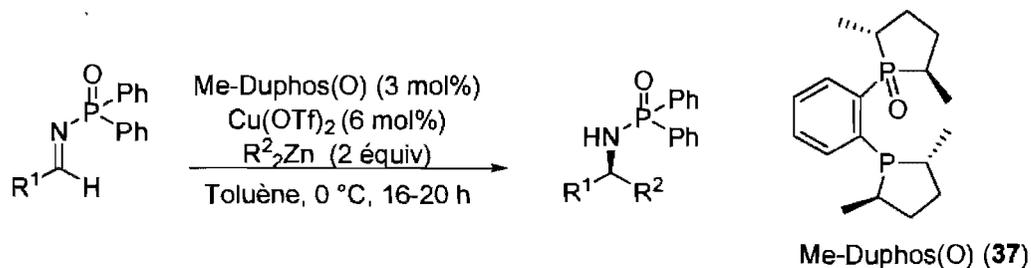
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	94	96
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	91	95
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	98	94
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	95	90
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	96	92
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	74	95
7	pipéronyle	Et	81	95
8	1-naphtyle	Et	93	92
9	2-naphtyle	Et	94	93
10	2-furyle	Et	97	89
11	cyclopropyle	Et	82	85
12 <sup>a</sup>	Ph	Me	51	90
13 <sup>b</sup>	Ph	Bu	71	91

<sup>a</sup> (CuOTf)<sub>2</sub>•toluène (9,5 mol%), Me-Duphos (10 mol%) et Me<sub>2</sub>Zn (10 équiv), t.a., 24 h. <sup>b</sup> (CuOTf)<sub>2</sub>•toluène (5 mol%), Me-Duphos (5 mol%) et Bu<sub>2</sub>Zn (2 équiv).

Cette méthodologie est compatible avec une variété d'imines. Les groupements électron-attracteurs et électron-donneurs sur les imines aromatiques sont tolérés et donnent d'excellents rendements et excès énantiomériques (entrées 1–9). Notamment, les imines hétérocycliques ainsi que l'alkylimine dérivée du cyclopropane carboxaldéhyde procurent des ee de 89 et 85%, respectivement (entrées 10 et 11). Les entrées 12 et 13 démontrent que l'addition de différents zinciques peut également être effectuée. Toutefois, le Me<sub>2</sub>Zn doit

être utilisé en excès (10 équiv) afin d'obtenir un rendement moyen de 51%. Cette différence de réactivité entre  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{Me}_2\text{Zn}$  peut s'expliquer par le caractère plus anionique du carbone en position  $\alpha$  du zinc dans le cas du  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , qui dispose d'un substituant méthyle plus électron-donneur qu'un hydrure, pour le cas du  $\text{Me}_2\text{Zn}$ .<sup>79</sup>

Dans le but de contourner le problème de l'addition de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sur les *N*-phosphinoylimines, une étude exhaustive de l'impact de la structure du ligand sur la réactivité du système a été accomplie. Nous avons finalement réalisé que les diphosphines monoxydées menaient à de meilleurs résultats comparativement aux diphosphines. Effectivement, le Me-Duphos monoxydé (Me-Duphos(O), **37**), communément appelé dans notre groupe Bozphos en l'honneur du Dr. Alessandro Boezio qui l'a découvert, procure des rendements et des énantiosélectivités supérieurs, et ce, avec seulement 3 mol% du ligand chiral et 6 mol% de triflate de cuivre (II).<sup>80</sup> La différence de réactivité la plus marquante se retrouve lors de l'addition de  $\text{Me}_2\text{Zn}$ . En utilisant Me-Duphos(O) en combinaison avec 3 équivalents de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  durant 48 heures à température ambiante, le rendement augmente à 87% et l'énantiosélectivité à 97% ee (Tableau 3).

**Tableau 3.** Additions énantiosélectives utilisant le Me-Duphos(O)

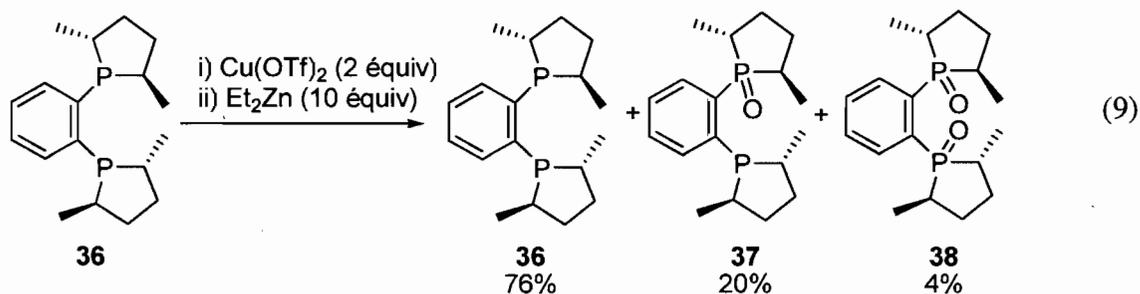
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	96	98
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	94	98
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	96	97
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	97
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	97
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	91	98
7	pipéronyle	Et	93	98
8	1-naphtyle	Et	93	97
9	2-naphtyle	Et	96	97
10	2-furyle	Et	97	96
11	cyclopropyle	Et	95	94
12	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	98	98
13	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	96	92
14	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	97	99
15 <sup>a</sup>	Ph	Me	87	97
16 <sup>b</sup>	Ph	iPr	84	95
17 <sup>c</sup>	Ph	Bu	92	96

<sup>a</sup> (CuOTf)<sub>2</sub>•toluène (5 mol%), Me-Duphos(O) (5 mol%) et Me<sub>2</sub>Zn (3 équiv), t.a., 48 h.

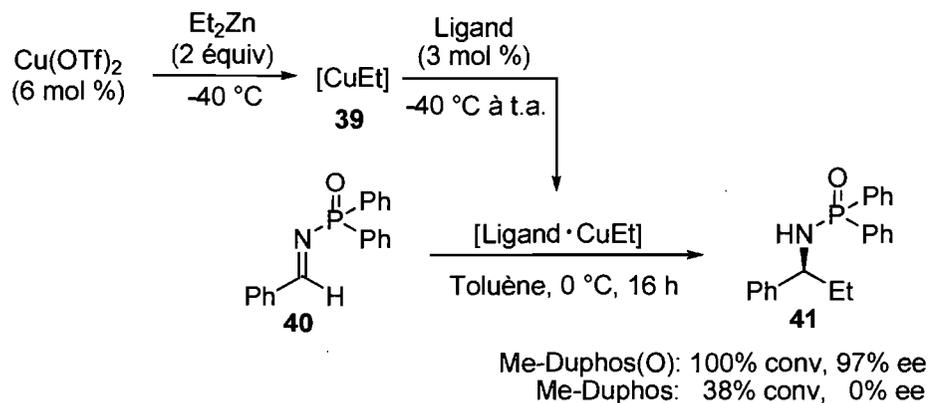
<sup>b</sup> Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol%), Me-Duphos(O) (5 mol%) et iPr<sub>2</sub>Zn (3 équiv). <sup>c</sup> (CuOTf)<sub>2</sub>•toluène (5 mol%), Me-Duphos(O) (5 mol%) et Bu<sub>2</sub>Zn (2 équiv).

### 1.4.3 Études mécanistiques

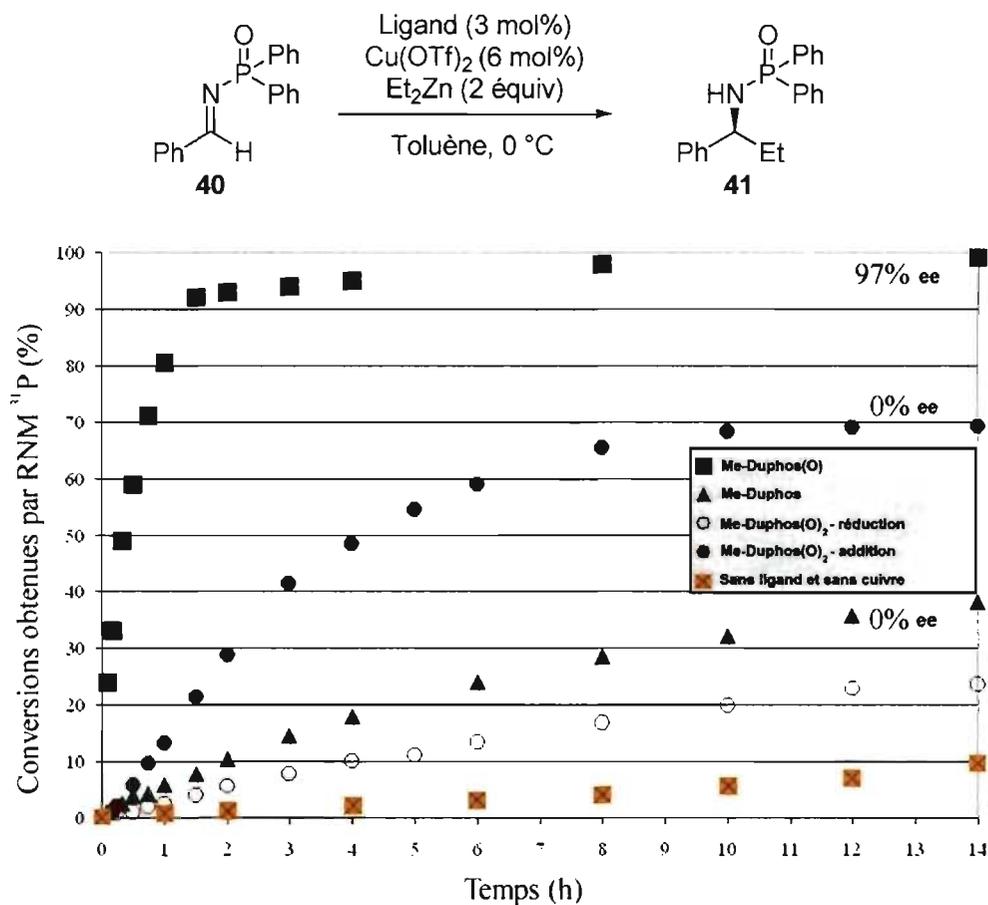
Une étude mécanistique exécutée par le Dr. Alexandre Côté a clairement démontré que le ligand actif menant à des énantiosélectivités élevées, lors de l'addition de zinciques sur des imines avec Me-Duphos, est en fait le Me-Duphos(O).<sup>81</sup> Il a été prouvé que les conditions réactionnelles oxydent le Me-Duphos en Me-Duphos(O), qui forme avec le cuivre le catalyseur actif. Lorsque Me-Duphos est traité avec 2 équivalents de triflate de cuivre(II) à température ambiante dans le toluène, suivi de 10 équivalents de Et<sub>2</sub>Zn, 20% de Me-Duphos(O) est généré (Équation (9)).



Afin de démontrer quel ligand mène réellement aux produits énantio-enrichis, un protocole non-oxydant a été instauré dans le but de s'assurer qu'aucune phosphine soit oxydée durant la réaction. Ce dernier consiste à préformer le réactif organocuvriqueux **39** en mélangeant le cuivre et le zincique à basse température, suivi de l'addition du ligand chiral (Schéma 16). En utilisant ce protocole, on peut observer que le Me-Duphos donne un mélange racémique de l'amine **41** tandis que Me-Duphos(O) donne accès aux produits optiquement actifs.

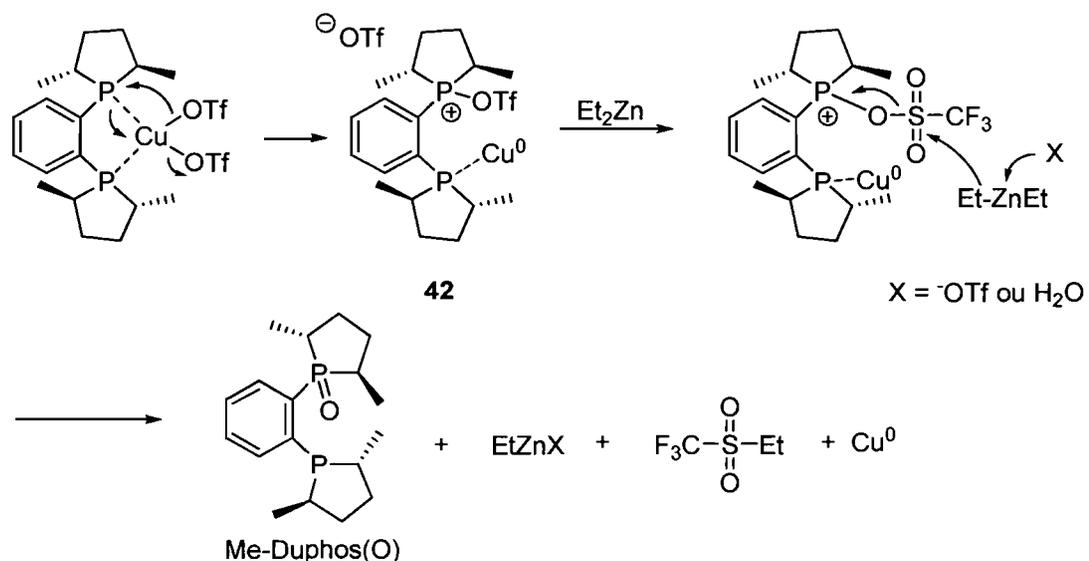
**Schéma 16.** Protocole non-oxydant pour l'addition sur les *N*-phosphinoylimines

Nous nous sommes demand\u00e9 pourquoi de bons exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques sont obtenus en effectuant l'addition avec Me-Duphos (Tableau 2) si l'oxydation n'est pas compl\u00e8te et que seulement 20% de Me-Duphos(O) et 76% de Me-Duphos (\u00c9quation (9)), qui donne un m\u00e9lange rac\u00e9mique, se retrouvent dans le milieu r\u00e9actionnel. Une \u00e9tude cin\u00e9tique, effectu\u00e9e par Dr. Alexandre C\u00f4t\u00e9, a montr\u00e9 que la r\u00e9action avec Me-Duphos(O) est beaucoup plus rapide qu'avec Me-Duphos, donc la r\u00e9action nuisible avec Me-Duphos, menant \u00e0 un m\u00e9lange rac\u00e9mique, est limit\u00e9e au maximum (Sch\u00e9ma 17).

Schéma 17. Étude cinétique sur la vitesse d'addition en fonction des ligands<sup>82</sup>

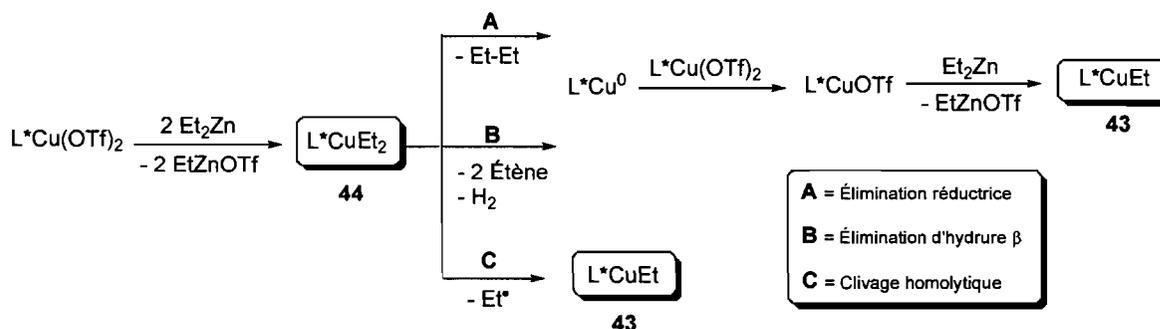
Un mécanisme a été proposé par le Dr. Côté afin d'expliquer la formation *in situ* du Me-Duphos(O) à partir de Me-Duphos en présence de Cu(OTf)<sub>2</sub> et de Et<sub>2</sub>Zn. Tout d'abord, la diphosphine coordine le Cu(OTf)<sub>2</sub> de manière bidentate (Schéma 18). Par la suite, une élimination réductrice mène à une espèce phosphonium **42**. Cet intermédiaire peut, ensuite, être hydrolysé soit par le Et<sub>2</sub>Zn ou des traces d'eau afin de générer la diphosphine monoxydée.

**Schéma 18.** Mécanisme d'oxydation du Me-Duphos en Me-Duphos(O)



Lors de l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur une *N*-phosphinoylimine, l'espèce nucléophile catalytiquement active est le Me-Duphos(O) coordonné au CuEt. La formation de cet organocuvriqueux **43**, à partir de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , peut hypothétiquement passer par le diéthylcuvriqueux **44** suite à l'ajout de 2 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  qui forme également du  $\text{EtZnOTf}$  (Schéma 19). Par la suite, la génération de **43** peut être procurée par un des trois mécanismes possibles : soit une élimination réductrice d'éthane, une élimination d'hydrure  $\beta$  suivi d'une élimination d'éthane ou bien un clivage homolytique du lien Cu-Et. Dans les deux premiers cas, le cuivre(0) est formé et permet d'avoir accès au Cu(I) par une médiamutation.

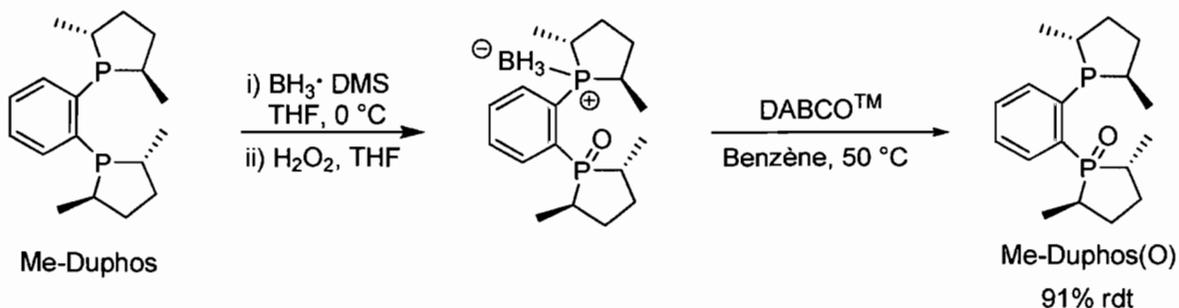
**Schéma 19.** Mécanismes de réduction du sel de cuivre pour former le catalyseur actif



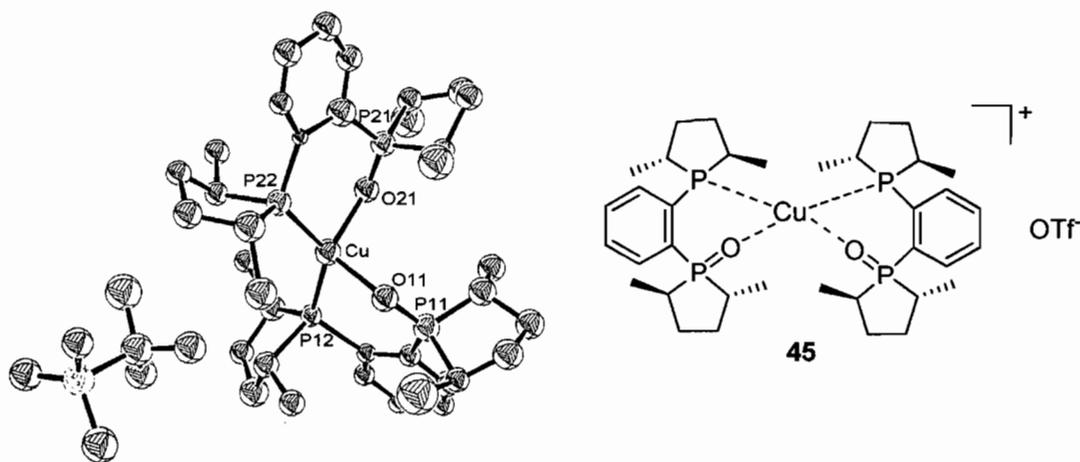
#### 1.4.4 Synthèse et particularités du Me-Duphos(O)

Étant donné les excellents résultats produits par l'utilisation du ligand Me-Duphos(O) pour l'addition énantiosélective de zinciques sur les *N*-phosphinoylimines catalysée au cuivre, Dr. Alessandro Boezio a développé une méthode de synthèse de ce ligand afin de pouvoir le préformer et l'isoler. La méthode la plus efficace que nous avons trouvée pour effectuer la synthèse du Me-Duphos(O) est une mono-protection du Me-Duphos à l'aide du borane, suivi d'une monooxydation sélective au peroxyde d'hydrogène et, finalement, la déprotection de la phosphine par l'ajout de DABCO<sup>TM</sup> (Schéma 20).<sup>83, 84</sup> Le Me-Duphos(O) est beaucoup plus stable à l'air et à l'humidité que son analogue Me-Duphos. Cette différence de réactivité du Me-Duphos(O) peut s'expliquer par le fait que la phosphine résultante est moins basique et par l'encombrement stérique causée par la présence de la phosphine oxydée. Voilà pourquoi il est possible d'isoler et de purifier le Me-Duphos(O) par simple chromatographie sur silice. Le rendement pour ces trois étapes combinées est de 91% et ce processus peut s'effectuer sur une échelle allant jusqu'à une dizaine de grammes sans problème. Dorénavant, il est possible de se procurer le Me-Duphos(O) chez le distributeur de produits chimiques Aldrich.

**Schéma 20.** Synthèse du Me-Duphos(O) à partir du Me-Duphos



Il est possible d'utiliser le complexe  $[\text{Me-Duphos(O)}]_2 \cdot \text{CuOTf}$  (**45**) pour l'addition de zinciques sur les phosphinoylimines (Figure 3). Pour générer ce précurseur du catalyseur actif, Dr. Alexandre Côté a découvert qu'il suffit de mélanger le Me-Duphos(O) avec le  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluène}$  dans l'acétonitrile, évaporer le solvant et purifier le complexe, qui est stable à l'air, par chromatographie sur silice.<sup>85</sup>



**Figure 3.** Structure cristallographique du complexe  $[\text{Me-Duphos(O)}]_2 \cdot \text{CuOTf}$  déterminée par une étude de diffraction des rayons-X<sup>82</sup>

## 1.6 Conclusion et objectifs

À partir des travaux présentés dans la section 1.2 et 1.3, nous pouvons conclure que les diphosphines monoxydées sont utiles dans une variété de transformations en chimie organique et possèdent une réactivité unique et différente à celle des diphosphines. De plus, le rôle de la phosphine oxydée dans ces ligands en catalyse permet soit de : se faire déplacer facilement d'un métal saturé par un autre ligand pour générer un catalyseur actif, de stabiliser des espèces métalliques au cours d'un cycle catalytique, procurer une meilleure stabilité thermique, fournir une meilleure sélectivité par isomérisation lente d'espèces de palladium  $\pi$ , générer une cavité autour du métal pour améliorer l'énantiosélectivité ou améliorer l'efficacité de transmétallation par coordination sélective des réactifs.

Aussi, nous avons vu que Me-Duphos(O) est un ligand hémilabile qui permet l'addition catalytique énantiosélective de zinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Il a été démontré que la présence de la phosphine oxydée est cruciale pour engendrer des énantiosélectivités élevées pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales.

Donc, le premier but est d'explorer plus profondément la réaction d'addition de zincique sur des imines et plus particulièrement à travers la formation d'alcools  $\beta$ -aminés énantio-enrichis à partir de ce système. Deuxièmement, Me-Duphos(O) semble posséder une réactivité unique alors nous désirons découvrir de nouvelles applications en catalyse asymétrique pour ce ligand. Nous allons, entre autre, étudier sa réactivité dans les réductions catalysées au cuivre. Par l'entremise de ces nouvelles utilisations du Me-Duphos(O), nous pourrions découvrir de nouvelles propriétés de ce ligand et, par conséquent, trouver de nouveaux rôles à la phosphine oxydée du Me-Duphos(O) en catalyse asymétrique.

## CHAPITRE 2

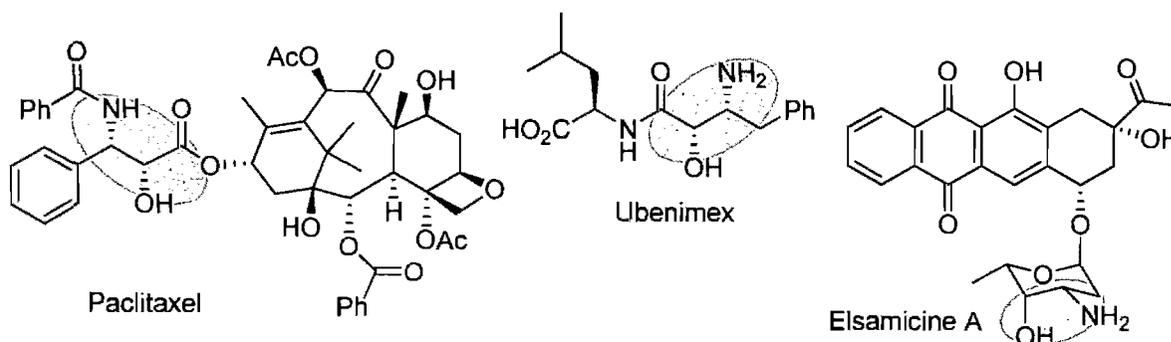
### *Synthèse d'alcools $\beta$ -aminés par addition énantiosélective de zinciques sur des imines*

#### 2.1 Introduction

##### 2.1.1 L'importance des alcools $\beta$ -aminés

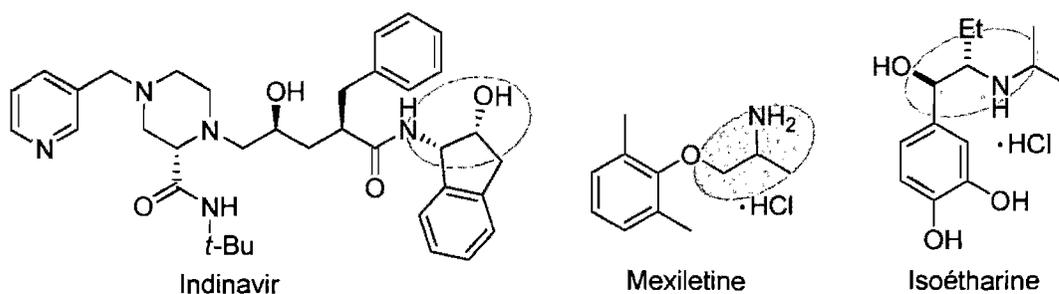
Les alcools  $\beta$ -aminés, aussi appelés alcools 1,2-aminés ou alcools aminés vicinaux, possédant un centre chiral en position  $\beta$  se retrouvent dans une multitude de molécules naturelles, synthétiques biologiquement actives ou dans les ligands et copules chirales en synthèse stéréosélective. Une grande étendue de molécules naturelles comporte une sous-unité alcool  $\beta$ -aminé (

Figure 4). Parmi ces dernières, nous avons décidé de présenter les quelques exemples qui suivent. Tout d'abord, le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>, Paxene<sup>®</sup>, Anzatax<sup>®</sup>) isolé de l'écorce de l'if occidental renferme ce motif.<sup>86</sup> Cet inhibiteur du fuseau mitotique est utilisé en chimiothérapie pour combattre plusieurs types de cancer comme celui du sein. Un autre exemple de molécule naturelle est l'ubenimex, vendu sous le nom de Bestatin<sup>®</sup>. Ce dipeptide est un inhibiteur d'aminopeptidases B et à leucine.<sup>87</sup> Finalement, les alcools  $\beta$ -aminés font partie de la structure de plusieurs sucres naturels tels que l'elsamicine A. L'activité biologique et la solubilité dans l'eau de cet antibiotique anti-tumoral sont accrues par la présence du sucre aminé.<sup>88</sup>



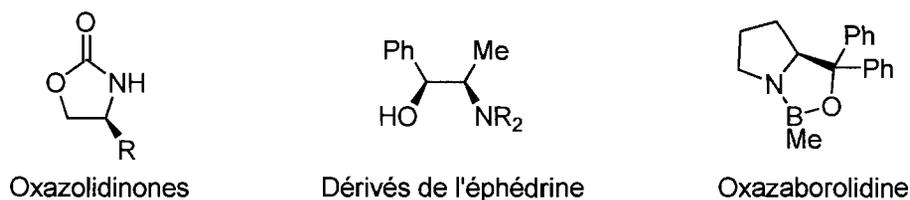
**Figure 4.** Molécules naturelles renfermant le motif alcool  $\beta$ -aminé

L'activité biologique de ces molécules naturelles, possédant une sous-unité alcool aminé, a intrigué l'industrie pharmaceutique et alimenté les efforts afin d'incorporer ce motif dans les molécules synthétiques (Figure 5). L'indinavir (Crixivan<sup>®</sup>), qui est un inhibiteur de protéase à VIH-1, est un bon exemple. Ce médicament antirétroviral développé par la société pharmaceutique Merck & Co. a permis de traiter des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.<sup>89</sup> Un autre composé biologiquement actif synthétique comportant un alcool aminé est le mexiletine (Mexitil<sup>®</sup> et Ritalmex<sup>®</sup>). Cette molécule a été prouvée comme étant un agent anti-arythmique efficace.<sup>90</sup> Le bronchodilatateur isoétharine (Dilabron<sup>®</sup>, Numotac<sup>®</sup> et Neoisuprel<sup>®</sup>) fait également partie des nombreux exemples de molécules produites en laboratoire faisant partie de cette catégorie.<sup>91</sup>



**Figure 5.** Molécules synthétiques formées à partir d'un alcool  $\beta$ -aminé

Les alcools  $\beta$ -aminés sont aussi reconnus pour leur utilisation courante en synthèse stéréosélective (Figure 6). En effet, ces sous-unités sont une source de stéréocentres pour une panoplie de copules chirales dont plusieurs sont sous forme cyclique.<sup>92</sup> Par exemple, l'oxazolidinone, qui a été développée par Evans *et al.*, est employée dans un éventail de réactions passant des condensations aldoliques jusqu'aux cycloadditions de Diels-Alder.<sup>93</sup> Par ailleurs, des dérivés d'alcools  $\beta$ -aminés, comme ceux de l'éphédrine, sont couramment utilisés comme ligands chiraux où les hétéroatomes forment un complexe avec un centre réactionnel métallique. Leur utilisation est notamment fréquente dans les réactions d'addition de réactifs organométalliques sur des aldéhydes et des imines.<sup>71,73,94</sup> De plus, l'oxazaborolidine dérivée de la proline est employée extensivement pour la réduction asymétrique de composés carbonyles. Ce dérivé coordiné au bore, communément appelé CBS, a été développé par le groupe de recherche du professeur Corey.<sup>95</sup>

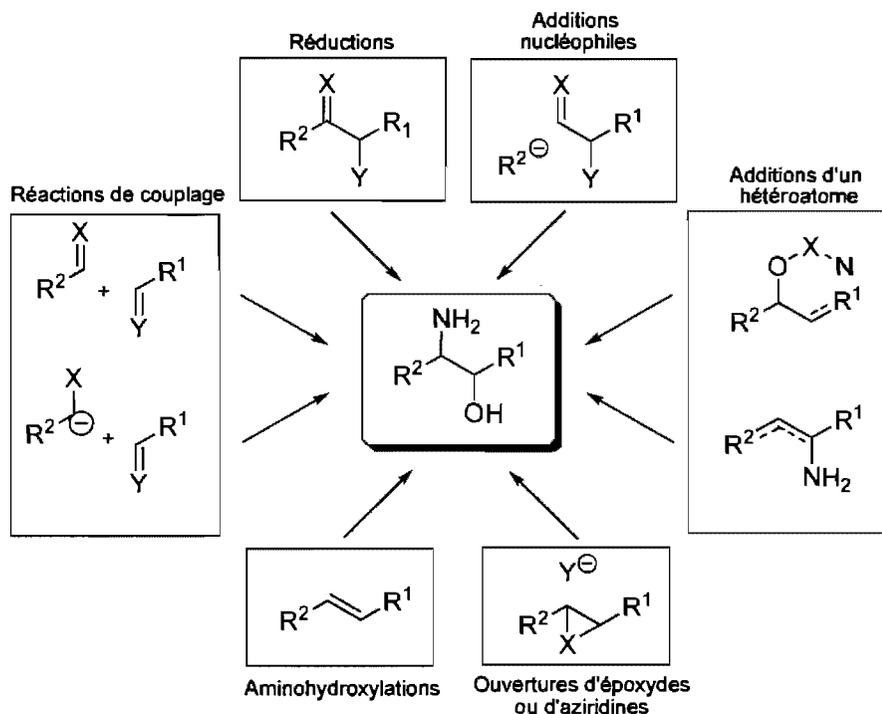


**Figure 6.** Alcools  $\beta$ -aminés utilisés comme copules et ligands chiraux

### 2.1.2 Voies synthétiques menant aux alcools $\beta$ -aminés

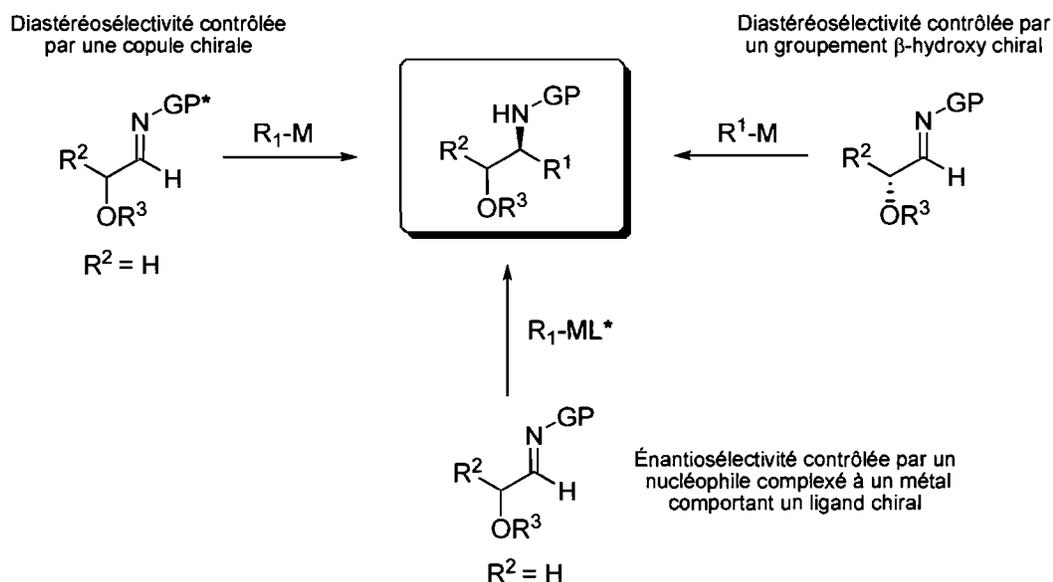
Comme démontré par les exemples précédents, la présence du centre chiral en position  $\beta$  des sous-unités alcools  $\beta$ -aminés est essentielle pour l'activité biologique de certains composés naturels et synthétiques et importe sur l'efficacité du stéréocontrôle des copules et ligand chiraux. Par conséquent, une variété d'approches stéréosélectives ont été développées (Schéma 21).<sup>96</sup>

**Schéma 21.** Diverses approches pour la synthèse d'alcools  $\beta$ -aminés chiraux

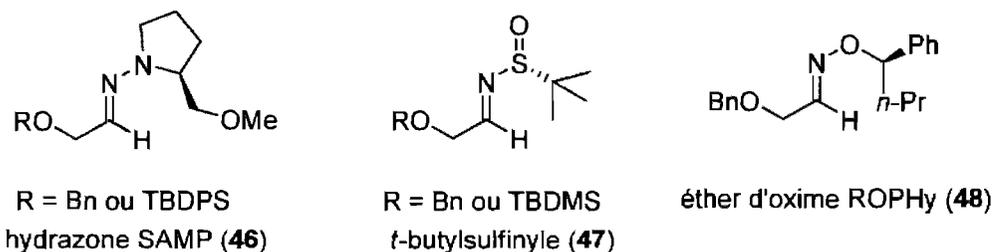


Étant donné le vaste domaine de la synthèse d'alcools  $\beta$ -aminés chiraux, il est difficile de présenter entièrement chacune de ces méthodes à l'intérieur de cette introduction au chapitre 2. Parmi toutes ces approches possibles, nous avons opté d'orienter nos travaux de recherche vers l'addition nucléophile stéréosélective de réactifs organométalliques sur des  $\alpha$ -hydroxyimines ( $X= N-GP$  et  $Y= OH$ , dans Schéma 21). Dans cette section du chapitre, nous effectuerons un bref survol des méthodes les plus efficaces employant cette stratégie. La face d'attaque du réactif organométallique sur l'imine peut être contrôlée par trois voies différentes afin de générer le centre chiral en position  $\beta$  (Schéma 22).

**Schéma 22.** Additions stéréosélectives de réactifs organométalliques sur des  $\alpha$ -hydroxyimines



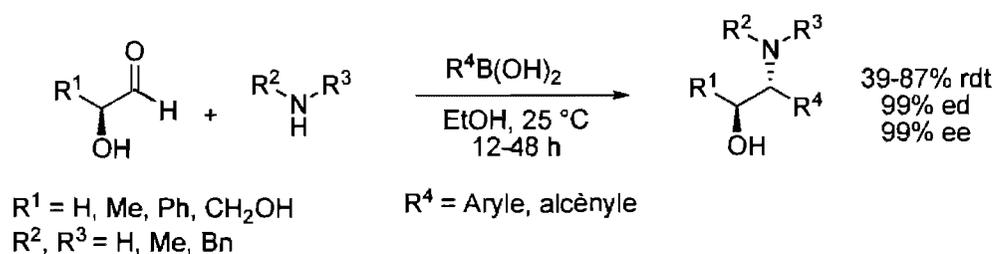
Une addition diastéréosélective d'un réactif organométallique sur une  $\alpha$ -alkoxyimine peut être accomplie si le groupement protecteur de l'imine est une copule chirale (Figure 7).<sup>97</sup> En effet, l'hydrazone (*S*)-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine (SAMP) de Enders *et al.* est utilisée pour l'addition d'organolithiens sur des  $\alpha$ -alkoxyimines **46** avec de bons rendements (64–70%) et des excès diastéréomériques élevés (89–98%).<sup>98</sup> La copule chirale *tert*-butylsulfinyle permet également l'addition nucléophile de lithiens ou de réactifs de Grignard sur des  $\alpha$ -alkoxyimines **47** pour procurer d'excellents rendements (84–99%) et des excès diastéréomériques élevés (80–98%).<sup>99</sup> Les éthers d'oximes préparés à partir de la (*R*)- ou (*S*)-*O*-(1-phénylbutyl)hydroxyamine (ROPHY ou SOPHY) sont employés pour effectuer cette transformation sur l'imine **48** avec d'excellents résultats.<sup>100</sup>



**Figure 7.** Copules chirales employées pour l'addition sur des  $\alpha$ -alkoxyimines

L'approche diastéréosélective contrôlée par un alcool chiral, faisant partie intégrante de la molécule, a été exploitée par plusieurs groupes de recherche. L'addition nucléophile stéréosélective sur l'imine peut alors se dérouler selon le modèle Felkin-Anh ou par chélation selon le modèle de Cram étant donné la présence du groupement basique oxygéné en  $\alpha$  de l'imine.<sup>101</sup> Des additions diastéréosélectives de lithiens, de réactifs de Grignard, de cuprates, d'organocuvreux complexés au trifluorure de bore, de monoalkylzinciques et d'organocériens sur des  $\alpha$ -hydroxyimines dérivées d'aldéhydes chiraux ont été rapportées.<sup>102</sup> Un des meilleurs systèmes employant cette même stratégie a été publiée par le groupe du professeur Petasis et consiste en l'addition diastéréosélective d'un acide boronique sur une imine chirale formée en un seul pot à partir d'une condensation entre un  $\alpha$ -hydroxyaldéhyde énantiopur et d'une amine (Schéma 23). Les alcools  $\beta$ -aminés résultants sont obtenus avec d'excellents excès diastéréomériques et énantiomériques et les rendements se situent entre 39 et 87%.<sup>103</sup>

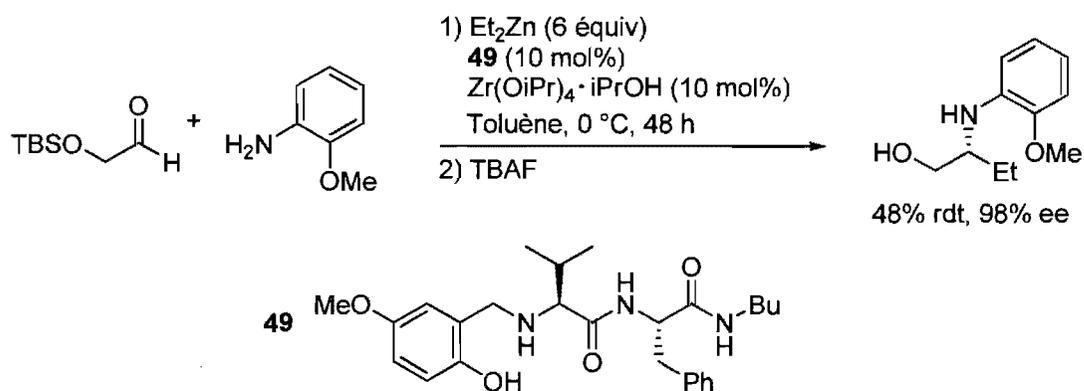
**Schéma 23.** Addition diastéréosélective de Petasis *et al.*



La dernière voie présentée est l'addition énantiosélective de réactifs organométalliques catalysée par un métal de transition coordonné à un ligand chiral. Les groupes de Snapper et

Hoveyda ont publié conjointement l'addition asymétrique de zincique catalysée par un sel de zirconium coordonné par un ligand peptidique **49** sur des imines (Schéma 24).<sup>104</sup> Les auteurs ont préparé l'imine *in situ* à partir d'un  $\alpha$ -hydroxyaldéhyde *O*-protégé ainsi que l'*o*-anisidine. Cette méthodologie est très intéressante, car elle permet d'avoir accès à des alcools  $\beta$ -aminés avec des excès énantiomériques supérieurs à 98% par catalyse asymétrique. Cependant, plusieurs désavantages comme le temps réactionnel, le nombre d'équivalents de zincique nécessaire, le rendement et le clivage plutôt ardu en conditions oxydantes (voir Schéma 13) du groupement protecteur anisidyle rendent ce procédé moins attrayant.

**Schéma 24.** Formation d'alcools  $\beta$ -aminés par la méthodologie de Snapper, Hoveyda *et al.*

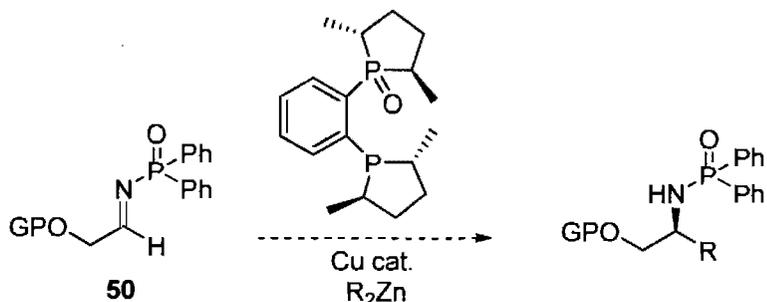


## 2.2 Notre approche pour la formation d'alcools $\beta$ -aminés

### 2.2.1 Instabilité des *N*-phosphinoylalkylimines

Dans le but d'élaborer un système énantiosélectif et catalytique pour la formation d'alcools  $\beta$ -aminés, avec un centre chiral en position  $\beta$ , nous avons envisagé l'addition de zinciques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O), développée dans notre groupe de recherche, sur la *N*-phosphinoylimine **50** (Schéma 25). De cette manière, un procédé rapide et efficace avec un ligand commercialement disponible tout en disposant d'un clivage facile du groupe protecteur de l'amine pourrait être mis au point.

**Schéma 25.** Notre approche pour la formation d'alcools  $\beta$ -aminés



Par contre, un problème surgit de cet objectif et il s'agit de l'isolation de ce type d'imines **50** à cause de leur instabilité. Ce désavantage est, en fait, la raison pour laquelle peu d'exemples sur la synthèse d'alcools  $\beta$ -aminés par addition nucléophile sur des  $\alpha$ -hydroxyimines existent dans la littérature. Les voies de synthèse courantes des *N*-phosphinoylimines<sup>105</sup> ne sont pas compatibles avec ce genre de substrat qui décompose par hydrolyse rapide en aldéhyde suivie d'une isomérisation en énamine. Cette dernière espèce nucléophile peut attaquer un autre électrophile du milieu comme une imine ou un aldéhyde.

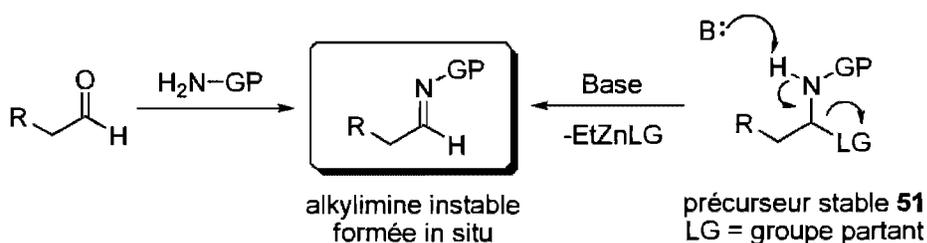
### 2.2.2 Adduits d'acide *p*-toluènesulfonique : précurseurs stables des *N*-phosphinoylalkylimines

Au cours de cette section de chapitre, nous présenterons les approches connues misant à synthétiser et utiliser les alkylimines de façon à éviter leur dégradation. De leur côté, Snapper, Hoveyda *et al.* ont contourné ce problème en effectuant la synthèse de ces alkylimines *in situ* dans le milieu réactionnel par une condensation entre l'aldéhyde et l'amine correspondants (Schéma 24). Cette méthode nécessite un excès de zinc qui agit comme agent déshydratant pour favoriser la formation du produit de départ. De plus, les conversions obtenues en passant par une telle stratégie ne sont généralement pas complètes.

Une astuce différente a été employée par un ancien membre de notre groupe de recherche, le Dr. Alexandre Côté. Celle-ci consiste en l'utilisation d'un précurseur d'alkylimine stable

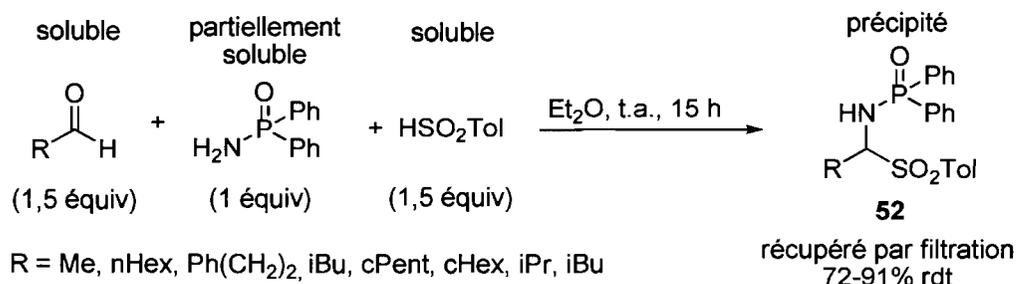
**51**, qui forme l'imine correspondante en présence d'une base (Schéma 26). Cette approche avait été développée auparavant pour des *N*-acyl et *N*-sulfonylimines, sans toutefois avoir été exploitée pour les *N*-phosphinoylimines.<sup>106</sup> Pour le cas de l'addition de zinciques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O) sur des *N*-phosphinoylimines, le réactif diorganozincique, utilisé en léger excès, sert à la fois de nucléophile et de base pour générer l'imine dans le milieu réactionnel.

**Schéma 26.** Stratégies pour la formation de *N*-phosphinoylalkylimines



La nature du groupe partant (LG) sur le précurseur stable **51** est très importante, car une fois l'alkylimine générée, 1 équivalent de  $\text{EtZnLG}$  est relargué dans le système. Pour l'addition sur les *N*-phosphinoylimines, différents additifs ont été testés (méthanol, benzotriazole, phtalimide, acide *p*-toluènesulfonique et phénol) pour former  $\text{EtZnLG}$  en présence de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . Parmi ces derniers additifs, celui qui procurait les meilleurs rendements et excès énantiomériques de façon reproductible est l'acide *p*-toluènesulfonique. Par conséquent, la synthèse de ces adduits stables **52**, où LG est équivalent à  $-\text{SO}_2\text{Tol}$ , a été optimisée. Les conditions optimales, développées par Dr. Alexandre Côté, consistent à mélanger l'aldéhyde correspondant, la *P,P*-diphénylphosphinoylamide et l'acide *p*-toluènesulfonique dans l'éther diéthylique et agiter le mélange pendant environ 15 heures (Schéma 27).<sup>107</sup>

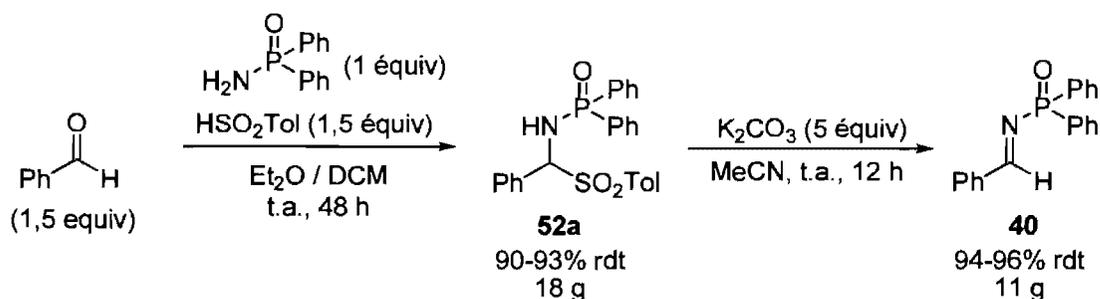
**Schéma 27.** Synthèse des adduits d'acide *p*-toluènesulfonique, précurseurs des *N*-phosphinoylalkylimines



De cette façon la *P,P*-diphénylphosphinoylamide se solubilise lentement et **52** se forme au fur et à mesure et précipite du mélange réactionnel. Par le fait même, à la fin de la réaction, il est possible de récupérer le précurseur **52** comme un solide blanc, par simple filtration du mélange hétérogène. La plupart des adduits d'acide *p*-toluènesulfonique **52** sont stables à l'oxygène et l'humidité et peuvent être conservés sans précaution spécifique durant plusieurs mois.

Toutefois, lorsque les aldéhydes aromatiques sont soumis à ces conditions, le solide récupéré après filtration du mélange réactionnel est en majeure partie formé de *P,P*-diphénylphosphinoylamide et les conversions en adduit désiré **52** ne sont pas complètes et sont non reproductibles. Nous avons alors criblé plusieurs additifs (TFA ou HCl en quantité catalytique ou stœchiométrique) et systèmes de solvants (hexane, DCM, MTBE et MeCN) à différentes températures et concentrations dans le but d'augmenter les rendements et la reproductibilité. Nous avons finalement trouvé que, pour les aldéhydes aromatiques, il est nécessaire d'ajouter 10% en volume de DCM par rapport à l'éther diéthylique afin d'obtenir des conversions complètes tout en étant reproductible sur une échelle allant jusqu'à 18 grammes (Schéma 28).<sup>108</sup> L'ajout d'une petite quantité de solvant polaire permet d'accroître la solubilité de la *P,P*-diphénylphosphinoylamide afin d'accélérer la formation de l'adduit **52a**, et ce, tout en permettant sa précipitation du mélange réactionnel.

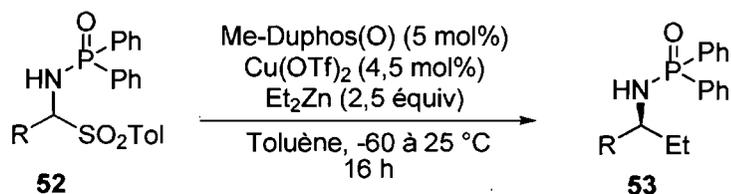
**Schéma 28.** Synthèse des adduits d'acide *p*-toluènesulfonique issus d'aldéhydes aromatiques



Il est à noter qu'il est possible de former et d'isoler l'imine correspondante en traitant l'adduit **52a** avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans l'acétonitrile dans des conditions anhydres à température ambiante pour 12 heures. Par la suite, une simple filtration du mélange et évaporation de l'acétonitrile permettent de récupérer l'imine **40** avec un rendement entre 94 et 96% et une pureté supérieure à 97% sans purification subséquente. Lorsque le DCM était utilisé pour cette étape, une quantité non négligeable d'hydrolyse en aldéhyde (30%) a été obtenue.

Dr. Alexandre Côté a soumis les composés **52** directement aux conditions d'additions énantiosélectives et catalytiques de zinciques développées dans notre groupe en utilisant 2,5 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . À 0 °C, les résultats n'étaient pas aussi encourageants que ceux obtenus pour les *N*-phosphinoylimines préformées. Par contre, une baisse de la température a permis d'atteindre des rendements et des excès énantiomériques excellents pour une variété de substrats (Tableau 4).<sup>107</sup>

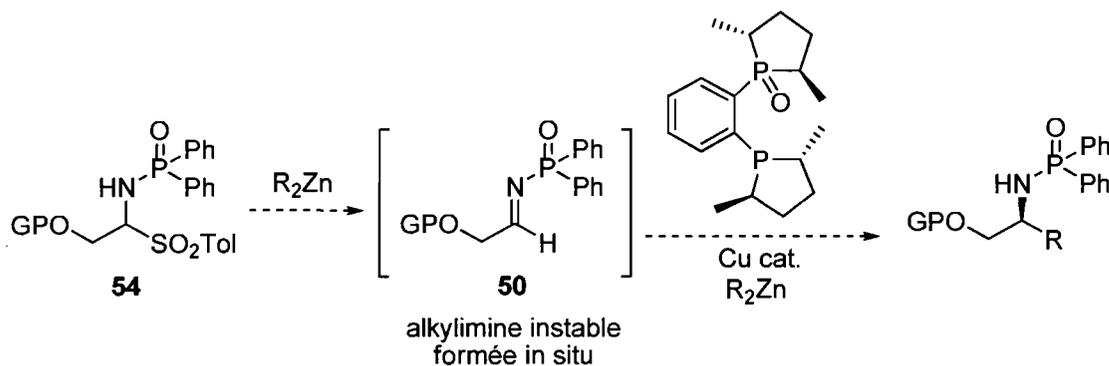
**Tableau 4.** Addition énantiosélective de zincique sur les adduits d'acide *p*-toluènesulfonique



Entrée	R	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	0	87	97
2	cPent	0	92	95
3	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-20	98	96
4	cHex	0	89	96
5	nHex	-20	98	95
6	iPr	25	86	96
7	Me	-60	97	90
8	iBu	-20	97	96

Considérant les excellents rendements et excès énantiomériques obtenus, la faible quantité de zincique requise, la simplicité du ligand commercialement disponible ainsi que le clivage dans des conditions douces du groupe protecteur *P,P*-diphénylphosphinoyle, la formation et l'utilisation d'un adduit d'acide *p*-toluènesulfonique, précurseur stable d' $\alpha$ -hydroxy(*N*-phosphinoyl)imine, semble donc une bonne stratégie pour la synthèse énantiosélective d'alcools  $\beta$ -aminés (Schéma 29).

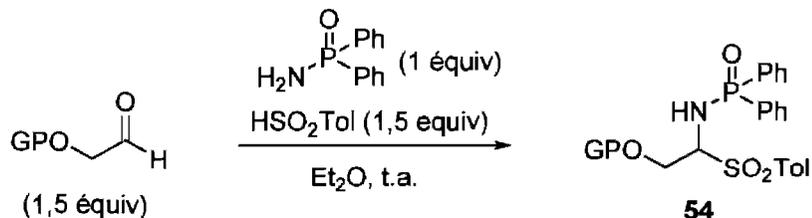
**Schéma 29.** Nouvelle stratégie pour la préparation d'alcools  $\beta$ -aminés



## 2.3 Synthèse énantiosélective d'alcools $\beta$ -aminés en utilisant Me-Duphos(O)

### 2.3.1 Synthèse des d'adduits d'acide *p*-toluènesulfonique

Pour débiter, il est indispensable de déterminer si le groupement protecteur d'alcool influence le comportement de l'addition asymétrique catalysée par le complexe  $\text{Cu}\cdot\text{Me-Duphos(O)}$ . Pour ce faire, une série d'adduits d'acide *p*-toluènesulfonique **54** ont été préparés en mélangeant l'aldéhyde correspondant, la *P,P*-diphénylphosphinoylamide et l'acide *p*-toluènesulfonique dans l'éther diéthylique (Tableau 5). Le substrat **54a** protégé par le groupe benzyle a été généré avec le plus haut rendement, soit 97%.<sup>109</sup> Il est important de mentionner que l'adduit **54b** doit être absolument synthétisé dans des conditions anhydres sous argon, car l'acide *p*-toluènesulfonique en présence d'eau engendre la déprotection du groupement trityle et, conséquemment, aucune précipitation ne survient. Les substrats ont tous été récupérés par simple filtration du mélange réactionnel sauf l'adduit **54d**. Ce dernier n'a pas précipité et a dû être purifié par chromatographie sur silice du brut réactionnel. Ce composé est également problématique, car il décompose rapidement après avoir été isolé.

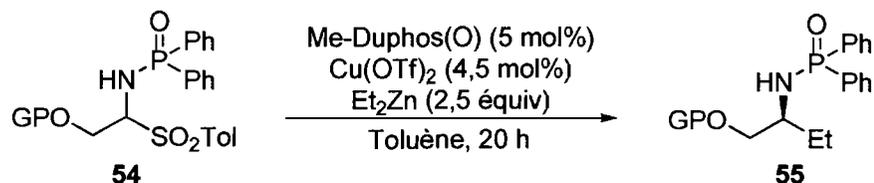
**Tableau 5.** Synthèse des adduits d'acide *p*-toluènesulfonique **54**

Entrée	GP	Temps (h)	Rendement (%)
1	Bn ( <b>54a</b> )	20	97
2	Tr ( <b>54b</b> )	15	70
3	Piv ( <b>54c</b> )	26	54
4	TBDMS ( <b>54d</b> )	15	38

### 2.3.2 Optimisation de l'addition énantiosélective

Avec les substrats de départ **54** en main, nous avons étudié l'effet du groupement protecteur de l'alcool sur le niveau de contrôle de l'énantiosélectivité dans l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  catalysée par le cuivre. Les précurseurs d'imines ont été soumis dans les conditions présentées plus haut. Comme le démontre les résultats du Tableau 6, la nature du groupe protecteur influence grandement l'addition asymétrique du  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . Les meilleurs rendements (81–92%) et excès énantiomériques (75–97%) ont été obtenus avec le substrat protégé par un trityle **54b** (entrées 4–7).

**Tableau 6.** Addition énantiosélective de zinciques sur les adduits d'acide *p*-toluènesulfonique **54**



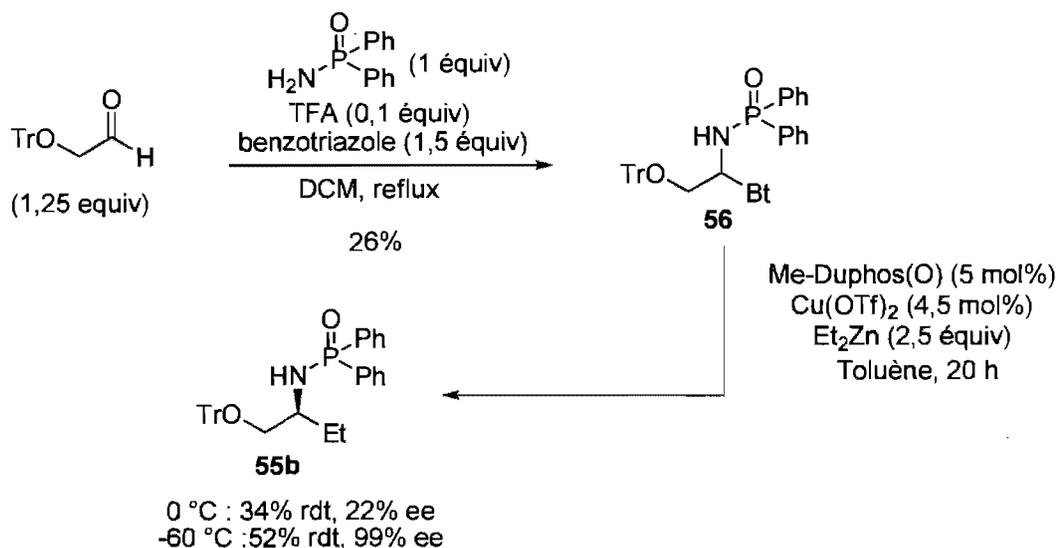
Entrée	GP	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	Bn ( <b>55a</b> )	-20	95	84
2		-40	96	86
3		-60	83	89
4	Tr ( <b>55b</b> )	0	92	93
5		-40	81	95
6		-60	84	97 <sup>b</sup>
7		-78	89	75
8	Piv ( <b>55c</b> )	10	49	79
9		0	51	92
10		-20	69	87
11	TBDMS ( <b>55d</b> )	0	79	75
12		-60	67	79

<sup>a</sup> Déterminé par HPLC ou SFC sur phase stationnaire chirale. Configuration absolue basée sur le sens d'induction obtenu pour le composé **55b**. <sup>b</sup> Configuration absolue déterminée par dérivatisation pour former le composé **67** et comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).

La température est un autre paramètre qui affecte considérablement les excès énantiomériques. L'exemple le plus impressionnant est celui avec le substrat pivaloylé **55c** où une différence de 10 °C entraîne une variation de 13% ee (entrées 8 et 9). Dans le cas du substrat trityle, il est nécessaire que la réaction se déroule à -60 °C pour atteindre 97% ee (entrée 6). Finalement, l'influence du groupement partant a été analysée en remplaçant le substituent *p*-toluènesulfinyle par un benzotriazolyle (Schéma 30). Des énantiosélectivités

comparables ont été obtenues, mais le rendement était moins élevé, et ce, à cause de la très faible solubilité du substrat dans le toluène.

**Schéma 30.** Remplacement du groupement partant par un benzotriazole



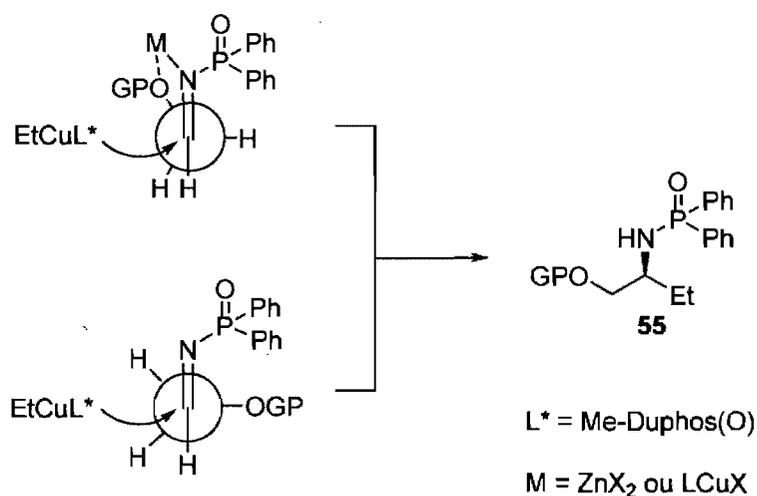
## 2.4 État de transition et rôle du ligand hémilabile

Dans un premier temps, les adduits **54** de l'acide *p*-toluènesulfonique sont quasi insolubles dans le solvant de la réaction, soit le toluène. On peut observer que le substrat de départ se solubilise très lentement, au fur et à mesure que la réaction progresse. Au cours de l'étude sur l'effet du groupement protecteur, nous avons remarqué que les composés qui sont le moins solubles dans le toluène, soit **54b** et **54c**, procurent les meilleurs excès énantiomériques (97 et 99% ee). À l'opposé, les substrats qui sont très solubles dans le toluène, comme **54d**, donnent de moins bons excès énantiomériques (79% ee). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que la solubilisation lente des substrats équivaut à une addition lente de produit de départ. Par conséquent, peu d'imine active se retrouve en solution ce qui permet d'avoir une addition énantiosélective catalytique par l'espèce chirale de cuivre seulement. La réaction potentielle de compétition avec l'addition non-asyétrique du  $\text{Et}_2\text{Zn}$  peut être ainsi presque éliminée.

### 2.4.1 Influence du groupement protecteur

Dans un deuxième temps, les groupements protecteurs d'alcools qui rendent accessible une paire d'électrons libre de l'oxygène en position vicinale à l'imine, comme **54a**, donnent lieu à une baisse d'énantiosélectivité. Cela provient du fait que le groupe alkoxy agit comme groupement basique qui participe à la formation d'un chélate à cinq membres avec un métal (M) et le doublet d'électrons de l'imine (Schéma 31).<sup>110</sup> Par conséquent, l'addition énantiosélective de l'organocuvriqueux complexé au ligand chiral s'effectue via un état de transition fermé analogue au modèle du chélate de Cram.<sup>101d,111</sup>

**Schéma 31.** Intermédiaires réactionnels en fonction du groupe alkoxy



Dans ce cas-ci, le métal M peut équivaloir soit à  $\text{XCu} \cdot \text{Me-Duphos(O)}$  ou bien à  $\text{ZnX}_2$  (où X= alkyle ou OTf) pour former des complexes à 18 électrons. Il est plus probable que le métal soit le zinc étant donné que ce dernier a une tendance plus oxophile que le cuivre. Aussi, le zinc se retrouve en quantité stœchiométrique comparativement au cuivre qui est en quantité catalytique seulement. De plus, si  $\text{XCu} \cdot \text{Me-Duphos(O)}$  effectue la coordination, il y aura une forte répulsion stérique entre le groupement protecteur GP et la diphosphine monoxydée chirale. Bref, les groupes protecteurs qui permettent une telle coordination du

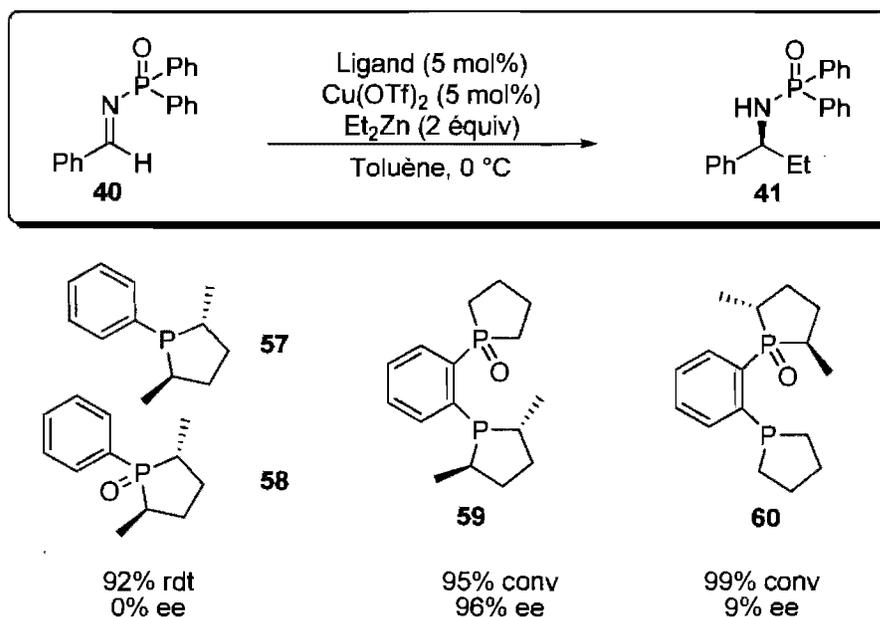
zinc activent le substrat, ce qui peut donner lieu à une addition non-asymétrique du zincique.

En ce qui concerne le composé **54b**, dont le groupe trityle est beaucoup trop encombré pour permettre une telle coordination avec un métal, il entraîne la meilleure énantiosélectivité, soit 97% ee. Dans cette situation, l'addition passe par un état de transition ouvert selon un modèle analogue à celui de Felkin-Anh. Le groupement -OTr se retrouve alors perpendiculaire au lien C=N de l'imine. En adoptant une telle conformation, l'orbitale  $\sigma^*_{C-OTr}$  est alignée avec l'orbitale  $\pi^*$  de l'imine (LUMO), ce qui forme une orbitale moléculaire hybride vide de plus bas niveau. L'interaction  $\sigma$ - $\sigma^*$  entre le nouveau lien C-Nuc et le lien C-OTr antipériplanaire engendre davantage de stabilisation.<sup>101a-c</sup>

#### 2.4.2 Implication de la phosphine oxydée lors de l'addition

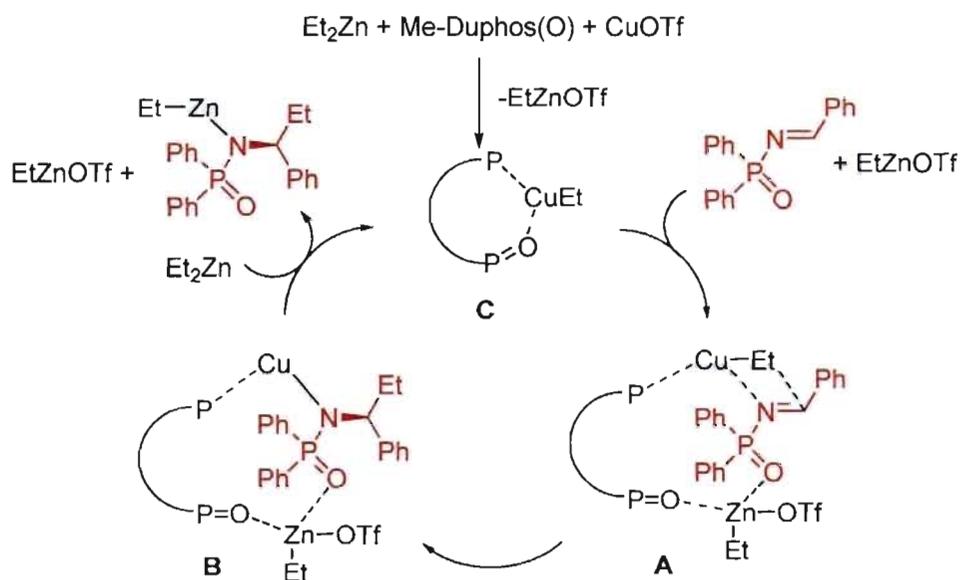
Afin de déterminer l'état de transition plus en détail, nous allons nous attarder au rôle de ligand Me-Duphos(O) et plus spécifiquement à l'implication de la phosphine oxydée. Les travaux d'anciens membres de notre groupe, les Dr. Alessandro Boezio<sup>80</sup> et Dr. Isabelle Bonnaventure,<sup>112</sup> ont révélé que la phosphine oxydée et la phosphine doivent être liées à proximité de la même molécule pour obtenir de hautes énantiosélectivités dans l'addition de zinciques sur des *N*-phosphinoylimines catalysée par le cuivre (Schéma 32). Par ailleurs, il a été trouvé que la chiralité du site dur du ligand (phosphine oxydée) peut être retirée sans affecter les résultats de l'addition. Toutefois, la chiralité du site mou (phosphine) est essentielle afin de générer une addition asymétrique efficace.

**Schéma 32.** Influence de la chiralité du ligand par rapport à l'addition de zinciques



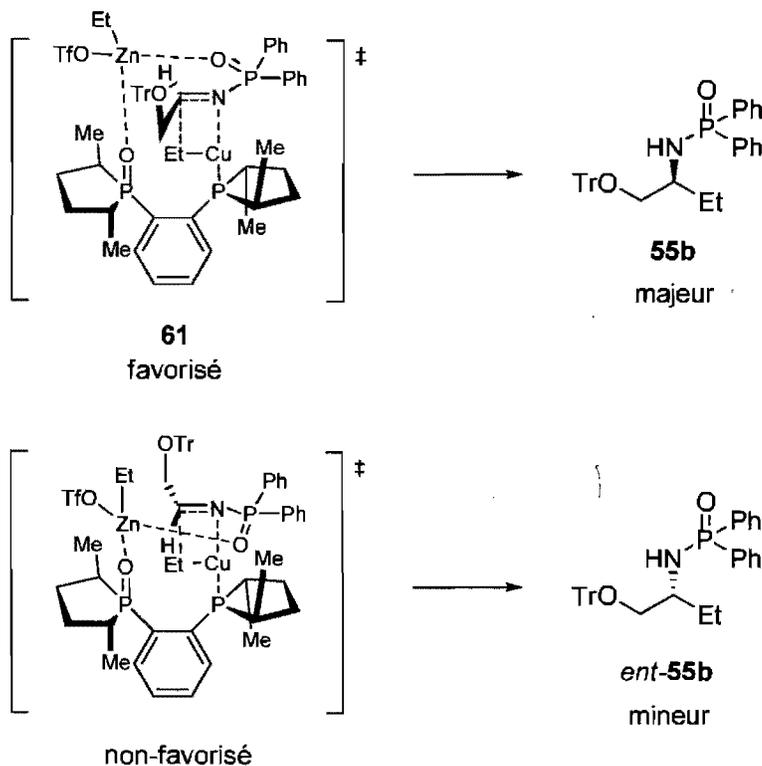
Comme il a été mentionné dans le chapitre 1, une quantité catalytique de EtZnOTf est générée lors de la formation de l'espèce organocuvreur chiral à partir de Cu(OTf)<sub>2</sub> et de Et<sub>2</sub>Zn (Schéma 19). Il a donc été proposé que la phosphine oxydée (base de Lewis dure) coordine le EtZnOTf (acide de Lewis dur) dans le but d'activer la *N*-phosphenoylimine (Schéma 33, A).<sup>113</sup> La phosphine chirale (base de Lewis molle), de son côté, coordine l'atome de cuivre pour délivrer de façon énantiosélective le nucléophile (B).<sup>114</sup> Le ligand permet donc de coordiner le substrat en pince et le site dur facilite la transmétallation avec le Et<sub>2</sub>Zn pour régénérer le catalyseur actif (C).

**Schéma 33.** Mécanisme proposé pour l'addition de zinciques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O)<sup>115</sup>



Considérant toutes ces informations, il est maintenant possible d'élaborer un état de transition pour l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur le substrat **54b**. Le sens d'induction peut être expliqué par cet état de transition **61** qui combine à la fois la conformation orthogonale du groupe OTr qui diminue les répulsions stériques avec le phospholane chiral et active l'imine par coordination de la phosphine oxydée avec le  $\text{EtZnOTf}$  (Schéma 34).

**Schéma 34.** États de transitions pour l'addition de zincique menant aux alcools  $\beta$ -aminés



## 2.5 Dérivatisation des alcools $\beta$ -aminés en acides $\alpha$ -aminés non-naturels

Les acides  $\alpha$ -aminés sont la base des organismes vivants, car ils constituent les peptides, les protéines et de nombreux produits naturels. Mis à part ce rôle fondamental, les acides  $\alpha$ -aminés sont utilisés dans plusieurs autres domaines comme l'agroalimentaire et l'industrie pharmaceutique. Le fait qu'un nombre limité d'acides  $\alpha$ -aminés se retrouve dans la nature n'a fait que stimuler le développement d'une multitude de méthodes pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés non-naturels dans le but de les incorporer dans des protéines. Une telle incorporation dans les protéines peut mener à des changements de conformations, à des mimes de lien peptidique non-clivable et à des molécules biologiquement actives avec

de nouvelles propriétés.<sup>116</sup> La dérivatisation des alcools  $\beta$ -aminés diprotégés énanti-enrichis préparés préalablement permettrait d'avoir accès à des acides  $\alpha$ -aminés non-protéogéniques utiles en synthèse organique.

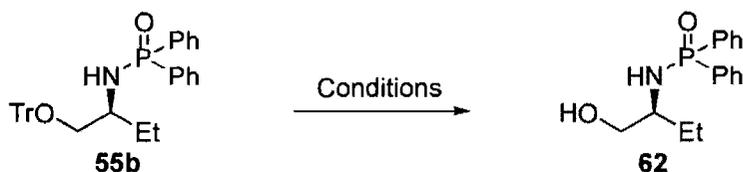
### 2.5.1 Déprotection sélective du groupement trityle

Il est possible, avec HCl dans MeOH, d'effectuer simultanément la déprotection des groupements trityle et *P,P*-diphénylphosphinoyle afin d'obtenir l'alcool  $\beta$ -aminé libre de façon quantitative. Cependant, nous étions davantage intéressés à découvrir des conditions menant aux acides  $\alpha$ -aminés monoprotégés **63** et **67** (Schéma 35) qui sont beaucoup plus utiles en synthèse peptidique. Plusieurs conditions ont été testées dans le but de déprotéger la fonctionnalité alcool tout en gardant intacte la *N*-phosphinoylamine. La difficulté de cette étape provient du fait que les groupements trityle et *P,P*-diphénylphosphinoyle sont tous deux déprotégés en conditions acides aqueuses.

Tout d'abord, l'hydrogénolyse du groupe trityle a été tentée avec l'hydroxyde de palladium ou le palladium sur charbon sous haute pression d'hydrogène dans le méthanol,<sup>117</sup> mais de faibles conversions ont été obtenues (Tableau 7, entrées 1 et 2). Le seul moyen qui a été trouvé pour cliver entièrement le groupe trityle par hydrogénolyse est d'ajouter une faible quantité d'acide protique, comme l'acide formique. Cependant, la déprotection partielle du groupe *P,P*-diphénylphosphinoyle a été constatée. Le dérivé d'alcool  $\beta$ -aminé **62** a alors été soumis à des acides protiques en conditions anhydres. Une décomposition totale du produit de départ a été observée dans le cas de HCl (généralisé in situ)<sup>118</sup> et le TFA<sup>119</sup> a fourni seulement 34% de rendement (entrées 3 et 4). Dans le but de pousser la réaction, où les produits de départ et final sont hypothétiquement en équilibre en présence de TFA, et consommer les traces d'eau dans le milieu, 3 équivalents d'anhydride trifluoroacétique ont été utilisés.<sup>120</sup> Au cours du parachèvement, la triéthylamine neutralise l'acide utilisé en

excès et le méthanol permet d'obtenir l'alcool libre. Le rendement généré était supérieur à celui obtenu avec le TFA, mais seulement 46% a été atteint (entrée 5).

**Tableau 7.** Déprotection sélective du groupement trityle



Entrée	Conditions	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> (10 mol%), MeOH, 300psi	0
2	H <sub>2</sub> , Pd/C(10 mol%), MeOH, 600psi	35 <sup>b</sup>
3	Chlorure d'acétyle (4 équiv), MeOH, 0 °C	décomposition
4	TFA, DCM, -15 °C	34
5	TFA (3 équiv), TFAA (3 équiv), DCM, -15 °C puis Et <sub>3</sub> N, MeOH	46
6	ZnBr <sub>2</sub> (5 équiv), DCM, 25 °C	0
7	BCl <sub>3</sub> (1 équiv), DCM, -15 °C	42
8	BCl <sub>3</sub> (2,5 équiv), DCM, -15 °C	64
9	BBr <sub>3</sub> (2,5 équiv), DCM, -15 °C	56
10	BBr <sub>3</sub> (5 équiv), DCM, -15 °C	85 <sup>b</sup>
11	BBr <sub>3</sub> •DMS (5 équiv), DCM, -15 °C	67

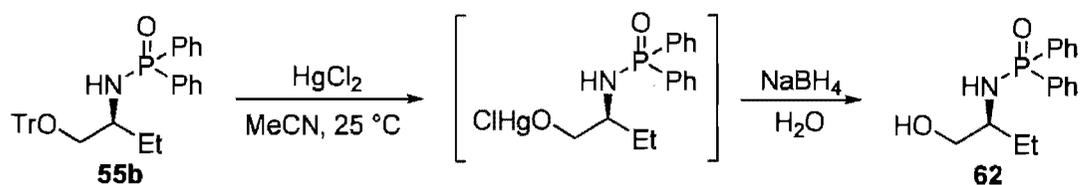
<sup>a</sup> Rendement isolé <sup>b</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H

Voyant l'insuccès des conditions testées, nous nous sommes tournés vers les acides de Lewis. L'acide faible ZnBr<sub>2</sub>, reconnu pour déprotéger le groupe trityle de dérivés de glycosides et de nucléosides, n'a donné aucune conversion (entrée 6).<sup>121</sup> Le trichlorure de bore a fourni un rendement de 64% en ajoutant 2,5 équivalents de ce réactif (entrée 8).<sup>122</sup> L'utilisation de 5 équivalents de BBr<sub>3</sub> a permis d'atteindre 85% de conversion (entrée 10). Malgré les bonnes conversions, cet acide de Lewis ne procure pas une déprotection

complète et mène à une quantité non-négligeable de décomposition. Le réactif solide  $\text{BBr}_3 \cdot \text{DMS}$ , qui permet d'éliminer les traces de  $\text{HBr}$ , n'a pas procuré de meilleurs rendements (entrée 11).<sup>123</sup>

Les meilleures conditions de déprotection qui ont été trouvées sont celles développées par Maltese et permettent de cliver sélectivement le groupement trityle de l'alcool sur un alcool  $\beta$ -aminé  $O,N$ -ditritylé.<sup>124</sup> Cette procédure consiste en une démercuration réductrice. Un excès de  $\text{HgCl}_2$  est nécessaire pour obtenir 98% de rendement sans érosion de l'excès énantiomérique après 30 minutes (Tableau 8, entrée 2). Un temps de réaction plus long mène à une dégradation du produit désiré (entrée 3).

**Tableau 8.** Démercuration réductrice



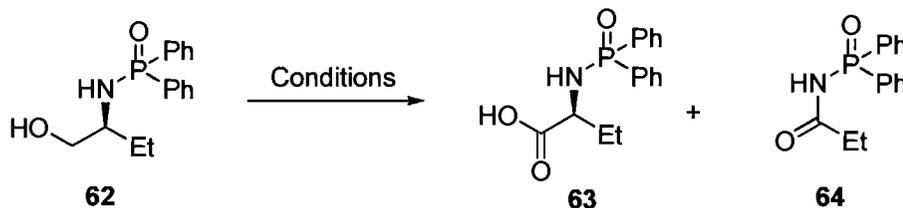
Entrée	$\text{HgCl}_2$ (équivalent)	Temps (min)	Rendement (%)	ee (%)
1	5	30	60	97
2	10	30	98	97
3	10	45	80	97

### 2.5.2 Oxydation de l'alcool $\beta$ -aminé en acide $\alpha$ -aminé

Le prochain objectif était l'oxydation de l'alcool  $\beta$ -aminé **62** en acide  $\alpha$ -aminé **63**. La complexité de cette étape s'explique par la présence du groupement  $P,P$ -diphénylphosphinoyle, sensible aux conditions acides, combinée à la possibilité d'érosion de l'excès énantiomérique en conditions basiques. Donc, des conditions douces en milieu neutre ont été favorisées. Aussi, nous avons opté pour des conditions qui permettent

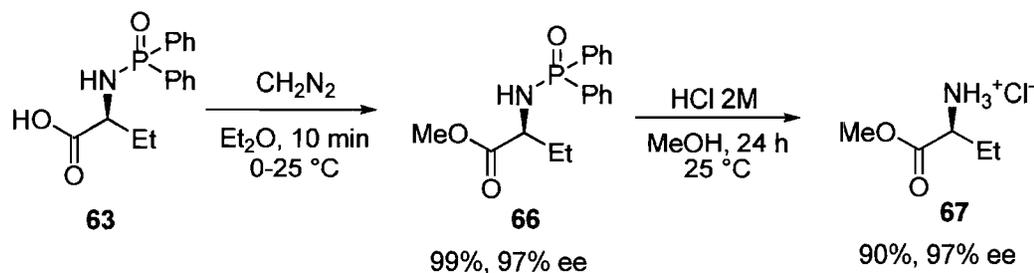
l'oxydation de l'alcool en acide carboxylique directement afin de ne pas avoir à isoler un intermédiaire aldéhyde, reconnu comme étant en équilibre céto-énol, ce qui engendrerait une racémisation partielle ou complète.<sup>125</sup>

Parmi les conditions réactionnelles infructueuses se retrouvent : TEMPO avec l'hypochlorite de sodium<sup>126</sup> ou l'acide trichloroisocyanurique,<sup>127</sup> l'IBX avec la 2-hydroxypyridine<sup>128</sup> et le PDC (Tableau 9, entrées 1–4).<sup>129</sup> Toutes ces dernières ont donné une dégradation partielle ou complète du substrat de départ. Les conditions idéales trouvées sont celles développées par Sharpless *et al.* qui génèrent le RuO<sub>4</sub> en présence de RuCl<sub>3</sub> et un excès de NaIO<sub>4</sub>.<sup>130</sup> L'acide  $\alpha$ -aminé **63** a été obtenu avec un rendement de 60% sans érosion de l'excès énantiomérique (entrée 5). La formation du sous-produit **64**, causée par suroxydation, n'a pas pu être éliminée en abaissant le nombre d'équivalents de NaIO<sub>4</sub> (entrée 6) ou en refroidissant la température de la réaction à 0 °C.

**Tableau 9.** Oxydation de l'alcool monoprotégé en acide carboxylique

Entrée	Conditions	Rendement (%)		ee (%)
		63	64	
1	TEMPO, NaClO <sub>2</sub> , NaOCl MeCN, tampon phosphate	0	0	--
2	TEMPO, acide trichloroisocyanurique, NaHCO <sub>3</sub> , NaBr	0	63	--
3	IBX, 2-hydroxypyridine, DMSO	dégradation		--
4	PDC (4 équiv), DMF, 20h	traces	0	--
5	NaIO <sub>4</sub> (4 équiv), RuCl <sub>3</sub> •H <sub>2</sub> O (3 mol%), MeCN, CCl <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, 2,5 h	60	10	97
6	NaIO <sub>4</sub> (2 équiv), RuCl <sub>3</sub> •H <sub>2</sub> O (3 mol%), MeCN, CCl <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, 2,5 h	33	33	97

Finalement, une séquence d'estérification avec le diazométhane suivie d'une simple déprotection du groupement *P,P*-diphénylphosphinoyle dans des conditions faiblement acides a généré le sel d'acide chlorhydrique de l'ester de méthyle **66** énantiomériquement enrichi avec 89% de rendement et 97% ee en deux étapes (Schéma 35). Le sens d'induction a donc pu être confirmé par comparaison du pouvoir rotatoire de **67** avec celui de la littérature.<sup>131</sup>

**Schéma 35.** Séquence de protection/déprotection menant au dérivé d'éthyle glycine

## 2.6 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une procédure pratique d'addition catalysée au cuivre de zinciques sur des imines permettant de synthétiser des alcools  $\beta$ -aminés avec des excès énantiomériques élevés (97% ee). Ces composés ont, par la suite, permis de préparer des acides  $\alpha$ -aminés non-naturels optiquement actifs. Cette méthodologie catalytique énantiosélective comporte plusieurs avantages comparativement aux méthodes déjà connues, comme celle de Snapper, Hoveyda *et al.*

Entre autre, le groupement protecteur *P,P*-diphénylphosphinoyle est facilement clivable dans des conditions faiblement acides, donc permet un accès simple et rapide aux différents dérivés aminés. Les deux énantiomères des composés préparés par ce procédé peuvent être générés sous la forme *R* ou *S* étant donné que les deux énantiomères du ligand Me-Duphos(O) sont disponibles commercialement. Par ailleurs, seulement 2,5 équivalents de zinciques sont nécessaires pour effectuer cette transformation. Aussi, nous avons préalablement rapporté que l'addition sur des *N*-phosphinoylimines aromatiques catalysée par Cu•Me-Duphos(O) est compatible avec différents zinciques ( $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $n\text{Bu}_2\text{Zn}$  et  $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ ).<sup>80</sup>

Nous avons également proposé que la phosphine oxydée dans le ligand hémilabile Me-Duphos(O) agit comme une base de Lewis dure qui active la *N*-phosphinoylimine par coordination avec le EtZnOTf. Voyant un tel rôle spécifique de ce ligand, nous nous sommes alors intéressés à la réactivité de cette diphosphine monoxydée dans d'autres systèmes catalysés au cuivre.

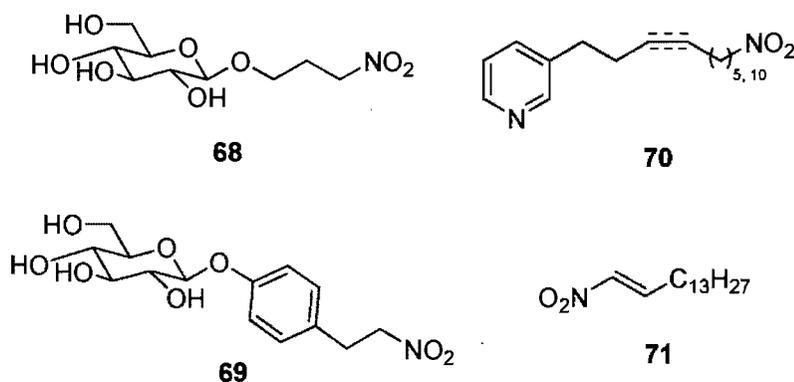
## CHAPITRE 3

### *Réduction énantiosélective de nitroalcènes $\beta,\beta$ -disubstitués catalysée au cuivre*

#### 3.1 Introduction

##### 3.1.1 Utilité des composés nitro

Peu de produits naturels renfermant la fonctionnalité nitro ont été isolés. Parmi ceux-ci, on peut retrouver la misérotosine (**68**) et la thalictoside (**69**), retrouvés dans certaines plantes herbacées, qui sont des poisons pour le bétail et d'autres animaux domestiques (Figure 8).<sup>132,133</sup> Aussi, des alcaloïdes anti-encrassement marins (**70**)<sup>134</sup> et le nitroalcène **71**, qui est le composé actif du système de défense des termites cubaines,<sup>135</sup> contiennent le motif nitro.

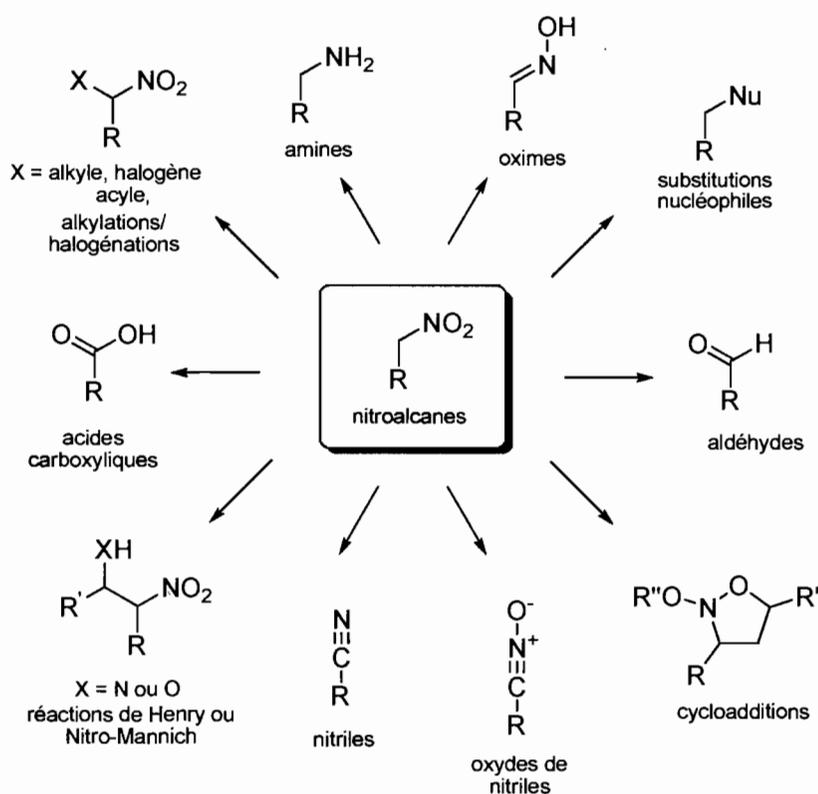


**Figure 8.** Molécules naturelles avec le motif nitro

La presque totalité des produits synthétiques contenant la fonction nitro, conçus pour le domaine pharmaceutique, des teintures, des insecticides et des explosifs, sont des composés nitro aromatiques. Les nitroalcènes sont quant à eux très peu fréquents dans les produits finaux conçus en laboratoire,<sup>136</sup> mais souvent employés comme intermédiaires

synthétiques. En effet, les nitroalcanes sont des sous-unités extrêmement versatiles étant donné leur caractère à la fois nucléophile et électrophile. Le Schéma 36 résume brièvement les divers types de transformations que l'on peut effectuer avec ces produits. Il est possible d'oxyder ou de réduire le groupement nitro, de le substituer par un nucléophile, de déprotoner en position  $\alpha$  de celui-ci avec une base et de piéger l'anion résultant avec une variété d'électrophiles ou bien de réaliser des cycloadditions.<sup>137</sup>

**Schéma 36.** Les nitroalcanes comme intermédiaires synthétiques versatiles

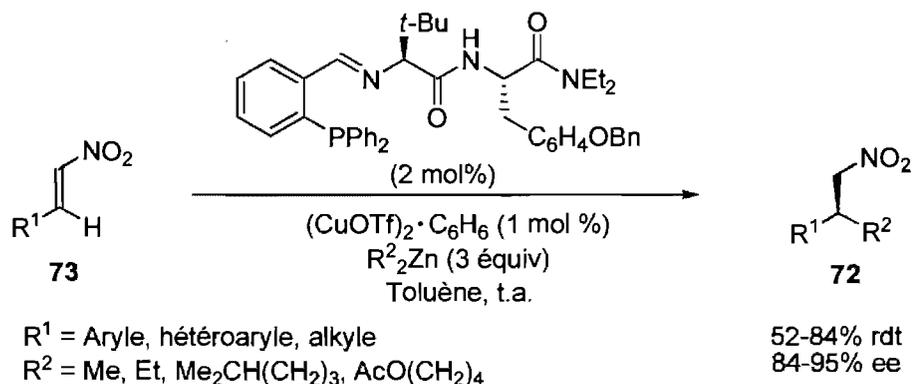


### 3.1.2 Additions énantiosélectives sur des nitroalcènes

La préparation de composés énantio-enrichis en chimie organique est donc simplifiée lorsque des nitroalcanes sont utilisés comme intermédiaires synthétiques. Une façon efficace d'accéder à ces composés (**72**) avec un centre chiral en position  $\beta$  est l'addition catalytique de nucléophiles sur des nitroalcènes **73**. L'addition conjuguée énantiosélective

sur des nitroalcènes peut être exécutée avec une série de nucléophiles comme des énolates, des amines allyliques, des alkylmétaux et des acides boroniques.<sup>138</sup> Ce n'est qu'en 1995, que Seebach *et al.* ont développé la première addition énantiosélective de zinciques à l'aide du Taddolate de titane utilisé en quantités stœchiométriques.<sup>139</sup> Au cours des années qui ont suivi, un grand nombre de groupes de recherche ont élaboré des systèmes énantiosélectifs catalysés par le cuivre et un ligand chiral.<sup>140-146</sup> Un des systèmes les plus efficaces est sans aucun doute celui de Hoveyda *et al.* (Schéma 37).

**Schéma 37.** Addition de zinciques sur des nitroalcènes par Hoveyda *et al.*

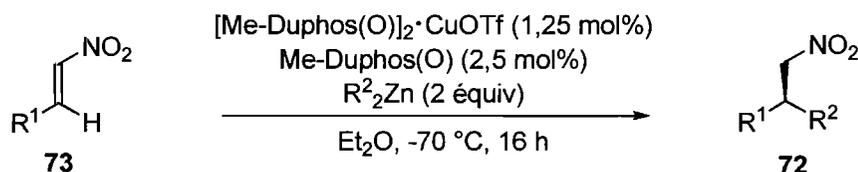


Ce système fournit d'excellents résultats tout en étant compatible avec une pléiade de substrats de départ et de zinciques et tout en employant une faible quantité de catalyseur.<sup>147</sup> Par le fait même, cette méthodologie permet l'addition sur des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués, ce qui donne accès à des centres quaternaires chiraux.

Dans notre groupe de recherche, Dr. Alexandre Côté et Vincent Lindsay ont étendu la réactivité du Me-Duphos(O) à l'addition de zinciques sur des nitroalcènes **73** (Tableau 10). Cette méthodologie est complémentaire aux autres systèmes existants et elle permet, mieux que n'importe quelle méthode, d'additionner sur des substrats aromatiques électron-

déficients. Par ailleurs, l'addition de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  est compatible avec ces conditions, mais nécessite l'usage du DCM comme solvant (entrée 11).<sup>148</sup>

**Tableau 10.** Addition de zinciques sur les nitroalcènes avec Me-Duphos(O)

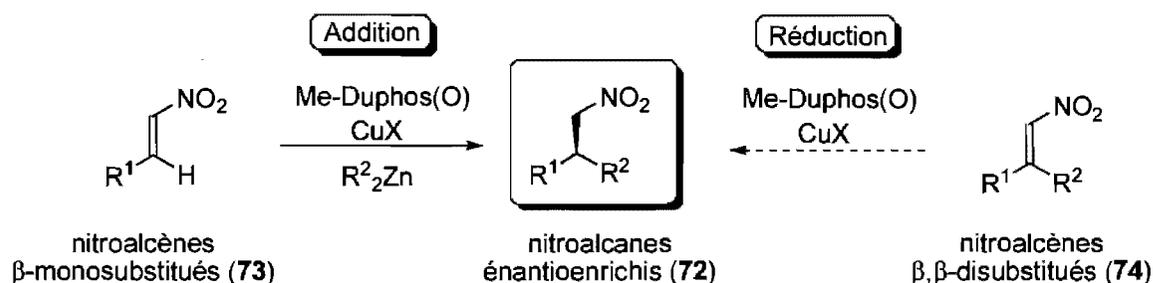


Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	92	95
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	93	98
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	99	96
4	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	92	94
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	89	95
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	95	89
7	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	98	95
8	2-furyle	Et	90	83
9	heptyle	Et	91	95
10 <sup>a</sup>	cHex	Et	70	98
11 <sup>b</sup>	Ph	Me	95	92

<sup>a</sup> Nitroalcène ajouté sur une période de 12 h. <sup>b</sup>  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (5 équiv),  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 48 h dans le DCM.

L'addition de zinciques sur les nitroalcènes **73** comporte certains inconvénients. La basse température réactionnelle, la nécessité d'avoir un groupement alkyle sur la molécule finale, la synthèse ardue des diorganozinciques fonctionnalisés ainsi que leur caractère pyrophorique et leur faible tolérance envers certains groupes fonctionnels sont quelques exemples de problématiques rencontrées.<sup>149</sup>

**Schéma 38.** Approches menant aux nitroalcanes énantio-enrichis **72**

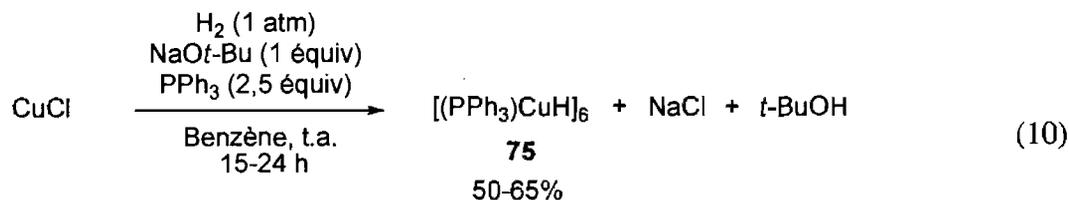


La réduction des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués **74** est une approche alternative complémentaire à celle de l'addition de zinciques pour la formation de nitroalcanes **72** avec un centre chiral en position  $\beta$  (Schéma 38). En effet, cette stratégie permet d'éliminer le besoin du réactif zincique et, par conséquent, plusieurs limitations. Étant donné que  $Me-Duphos(O)$  procure un environnement chiral adéquat pour l'addition sur les nitroalcènes  $\beta$ -monosubstitués, nous avons voulu explorer sa réactivité pour la réduction de nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués.

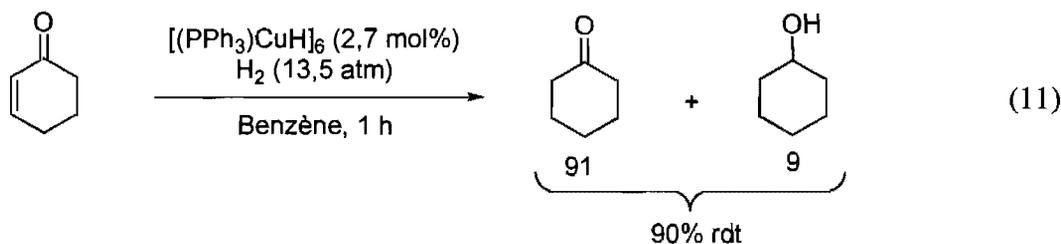
### 3.1.3 Réductions catalysées par le cuivre

#### 3.1.3.1 Bref historique de la réduction au cuivre

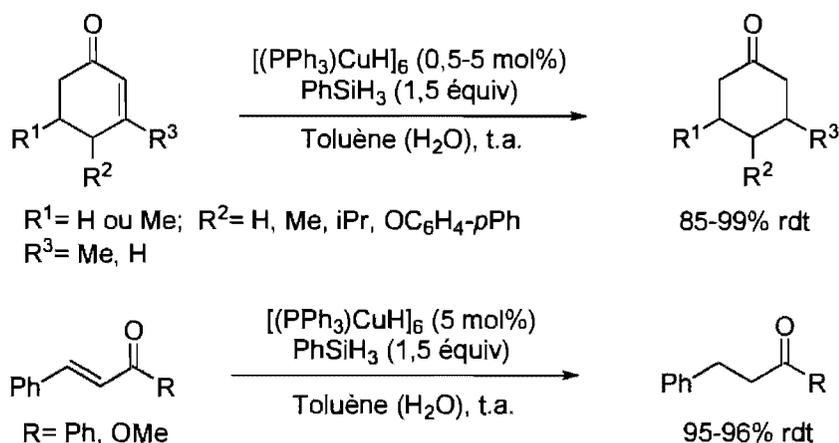
En 1988, Stryker *et al.* ont publié une procédure utilisant l'hexamère d'hydrure de cuivre **75** coordonné à la triphénylphosphine dans la réduction conjuguée de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées menant aux produits correspondants sous forme de mélange racémique.<sup>150</sup> De nos jours, cet hexamère de cuivre **75** est communément appelé « réactif de Stryker »,<sup>151</sup> et ce, même si celui-ci avait déjà été isolé, caractérisé et utilisé en hydrogénation auparavant.<sup>152</sup> Cette espèce hexamérique est disponible commercialement, mais peut également être préparée à partir de  $CuCl$ ,  $NaOt-Bu$ ,  $PPh_3$  et  $H_2$  (Équation (10)).<sup>153</sup> Finalement, le produit désiré est obtenu après recristallisation sous atmosphère inerte.



Au début, Stryker *et al.* ont utilisé ce réactif en quantités stœchiométriques. Par la suite, son groupe de recherche a découvert qu'il est possible de l'utiliser en quantités catalytiques sous haute pression d'hydrogène.<sup>154</sup> Toutefois, cette méthodologie mène souvent à une quantité non-négligeable de sous-produits issus de la sur-réduction. L'ajout de 10 à 20 équivalents de *t*-BuOH à la réaction permet d'inhiber la sur-réduction et engendre une réaction complète sous seulement une atmosphère d'hydrogène (Équation (11)).<sup>155</sup> Il est proposé que l'additif permet de protoner l'énolate de cuivre instable et de favoriser le cycle catalytique.

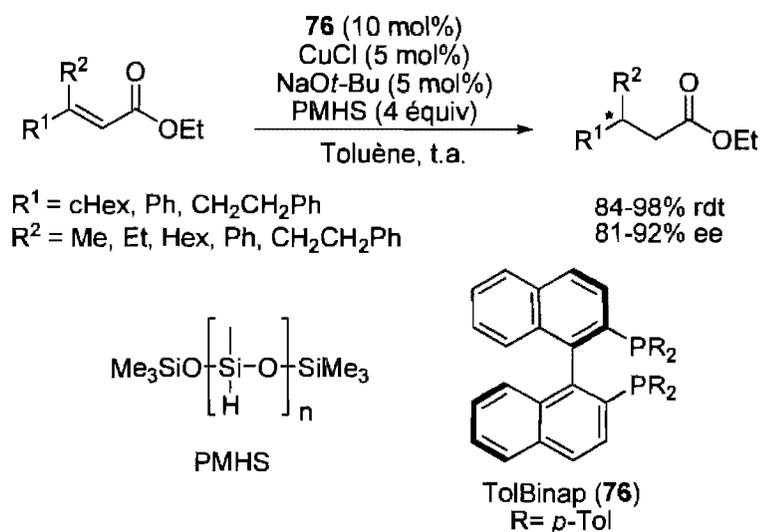


Dans le but de remplacer l'hydrogène, Hosomi *et al.*<sup>156</sup> suivi de Lipshutz *et al.*<sup>157</sup> ont rapporté l'utilisation de silanes comme source d'hydrure stœchiométrique pour la réduction conjuguée catalysée au cuivre avec le réactif de Stryker. Seulement 0,5 mol% de catalyseur jumelé à 1,5 équivalent de PhSiH<sub>3</sub> permet d'atteindre d'excellents rendements pour la réduction-1,4 d'énones (Schéma 39). Il semble que de meilleurs résultats soient obtenus lorsque le toluène, utilisé comme solvant réactionnel, renferme un petit pourcentage d'eau, soit 5 équivalents par rapport au substrat.

**Schéma 39.** Réduction conjuguée avec le réactif de Stryker et un silane

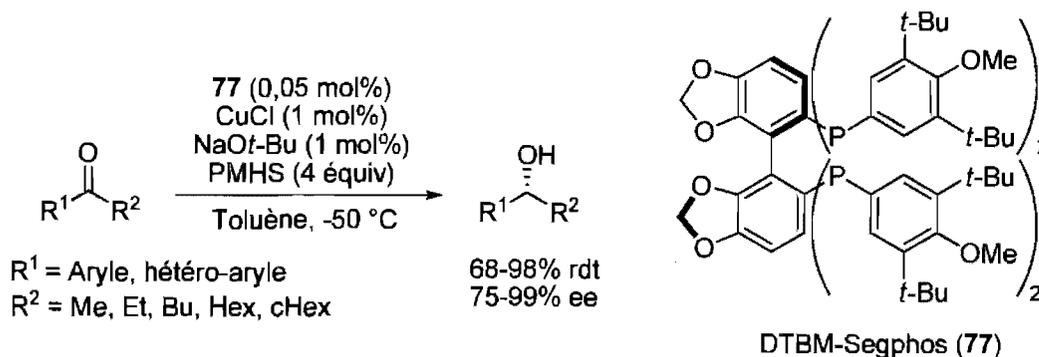
Environ 10 ans après la première utilisation d'hydrures de cuivre stabilisés par des phosphines dans la réduction conjuguée, le groupe de Buchwald a rapporté la réduction énantiosélective d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés acycliques.<sup>158</sup> D'excellents rendements et de bons excès énantiomériques ont été obtenus avec un mélange du ligand chiral TolBinap (**76**), du chlorure de cuivre(I), du *tert*-butoxyde de sodium et de l'agent réducteur PMHS (polyméthylhydrosiloxane) en quantité stœchiométrique (Schéma 40). Les auteurs assument que dans ces conditions, une espèce où le ligand est coordonné au *tert*-butoxyde de cuivre(I) est formée. Ce système énantiosélectif a par la suite été étendu à la réduction de lactames, de lactones<sup>159</sup> et de cétones cycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées<sup>160</sup> ainsi qu'à la résolution cinétique de ces dernières<sup>161</sup> sous des conditions similaires.<sup>162</sup>

**Schéma 40.** Première hydrosilylation énantiosélective catalysée au cuivre



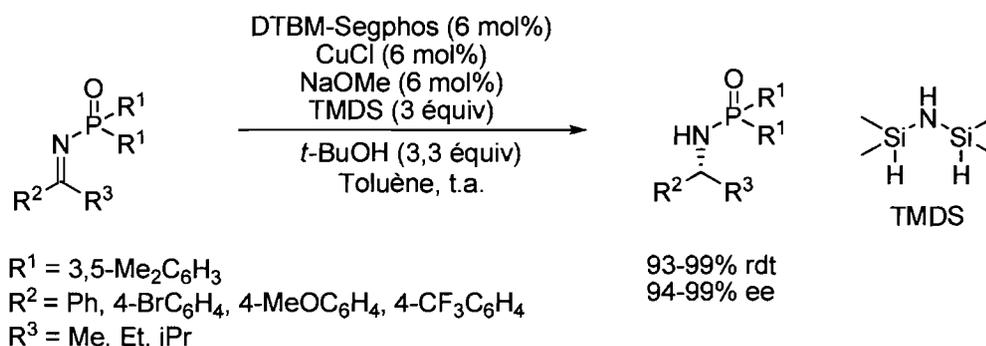
En ce qui concerne les cétones, elles peuvent être réduites avec des rendements comparables aux systèmes  $\alpha,\beta$ -insaturés avec le même genre de procédure. Ces travaux entrepris par Lipshutz *et al.*, ont démontré que des cétones aromatiques et hétéro-aromatiques peuvent être soumises à des conditions réactionnelles qui se rapprochent de celles de Buchwald *et al.* pour générer les alcools secondaires optiquement actifs correspondants.<sup>163,164</sup> Pour ce cas, le ligand DTBM-Segphos **77** permettent d'atteindre de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 41).

**Schéma 41.** Hydrosilylation énantiosélective de cétones



Il a été découvert que ce même ligand, combiné à quelques changements mineurs de la procédure pour la réduction de cétones, rendait possible l'hydrosilylation de *N*-phosphinoylimines.<sup>165</sup> La clé qui a permis d'accéder à des rendements et des excès énantiomériques élevés, pour une variété d'imines aromatiques, était de remplacer le groupe protecteur *P,P*-diphénylphosphinoyle par le groupement plus encombré *P,P*-dixylylphosphinoyle (Schéma 42).

**Schéma 42.** Hydrosilylation énantiosélective de *N*-phosphinoylimines



### 3.1.3.2 Réduction énantiosélective des nitroalcènes $\beta,\beta$ -disubstitués

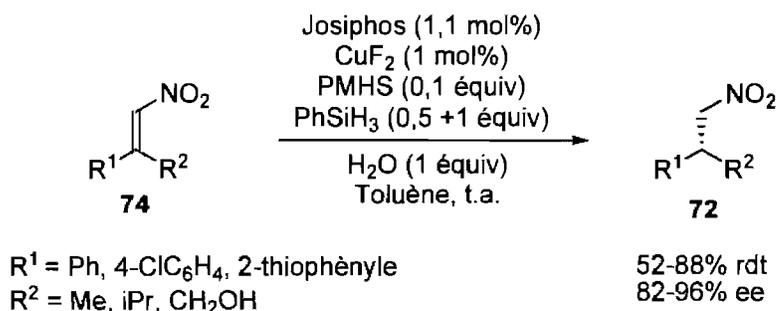
La réduction asymétrique des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués **74** fut réalisée par le groupe de recherche du professeur Carreira.<sup>166</sup> Les conditions réactionnelles optimales sont formées de  $\text{CuOt-Bu}$ , Josiphos **78**, PMHS et  $\text{PhSiH}_3$  (Tableau 11). Il a été démontré que cette réaction est sensible aux sels inorganiques étant donné que la combinaison  $\text{CuCl}/\text{NaOt-Bu}$  utilisée par Buchwald *et al.* donne seulement 18% de conversion à cause du  $\text{NaCl}$  formé. Notamment, une quantité stœchiométrique d'eau doit être ajoutée au mélange réactionnel afin d'inhiber la sur-réduction de la fonction nitro. Cette méthodologie permet alors de synthétiser les nitroalcanes énantio-enrichis **72** avec d'excellents rendements et de bonnes énantiosélectivités. Il est à noter que la réduction de l'isomère *E* mène à l'énantiomère opposé de celui obtenu avec l'isomère *Z* (entrée 7 et 8).

**Tableau 11.** Réduction énantiosélective de nitroalcènes par Carreira *et al.*

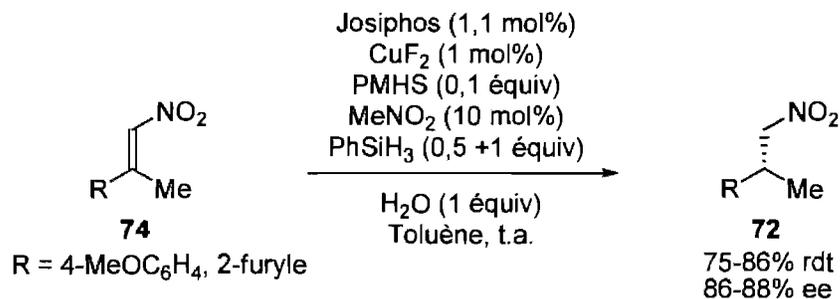
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	Ph	Me	77	88
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	88	90
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	94	90
4	iPr	Ph	83	-94
5	Ph	<i>n</i> -Pr	86	92
6	1-Me-1-propanol	Me	66	90
7	Me	CH <sub>2</sub> OTHP	81	-86
8	CH <sub>2</sub> OTHP	Me	82	68
9	2-pyridyle	Me	55	72
10	2-furyle	Me	72	90
11	2-thiophényle	Me	75	84

<sup>a</sup> «-» indique que l'énantiomère est obtenu.

La difficulté de synthétiser l'espèce CuOt-Bu ainsi que sa grande sensibilité à l'oxygène et à l'humidité ont poussé le groupe de Carreira à améliorer cette procédure. En effet, la combinaison d'une addition en deux portions du phénylsilane (0,5 équiv puis 1 équiv après 12 heures) ainsi qu'une quantité catalytique de CuF<sub>2</sub> et du ligand Josiphos s'est avérée tout aussi efficace pour la réduction énantiosélective des nitroalcènes β,β-disubstitués **74** (Schéma 43).<sup>167</sup>

**Schéma 43.** Réduction des nitroalcènes avec le  $\text{CuF}_2$ 

Pour ces conditions, il a été observé que le  $\text{PhSiH}_3$  doit être ajouté en deux portions, soit 0,5 et 1,0 équivalent après 12 h afin d'obtenir de meilleurs résultats. Cependant, les substrats électron-riches ont nécessité l'ajout de 10 mol% de nitrométhane afin de générer le catalyseur actif (Schéma 44). Les auteurs proposent que le rôle de cet additif est soit de faciliter la réduction du  $\text{Cu(II)}$  en  $\text{Cu(I)}$  par couplage oxydatif, ou bien de complexer le cuivre pour former le catalyseur actif.

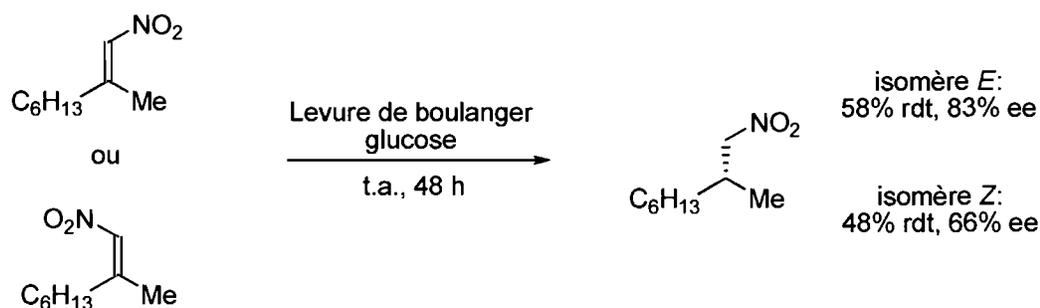
**Schéma 44.** Réduction des nitroalcènes avec le  $\text{CuF}_2$  de substrats électron-enrichis

Bref, la réduction énantiosélective catalysée par un hydruure de cuivre utilisant un silane comme agent réducteur stœchiométrique tolère une variété de groupements fonctionnels, s'effectue généralement à température ambiante et ne nécessite pas de hautes pressions d'hydrogène.<sup>168</sup> Pour ces raisons, de nombreux groupes de recherche ont misé sur ces conditions pour développer de nouvelles applications.<sup>169</sup>

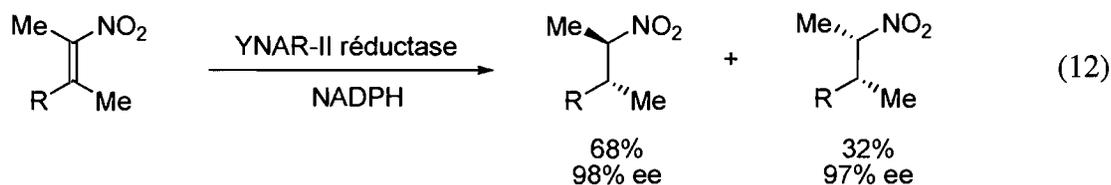
### 3.1.4 Réductions enzymatiques de nitroalcènes

Ohta *et al.* ont identifié que la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*) permet de réduire des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués (Schéma 45).<sup>170</sup> Tout dépendant de la structure du substrat de départ, les rendements varient de 23 à 83%, mais les énantiosélectivités sont généralement très élevées (66-98% ee). Comparativement au système catalysé par le cuivre de Carreira *et al.*, les nitroalcènes *E* et *Z* mènent au même énantiomère après la réduction enzymatique.

**Schéma 45.** Réduction enzymatique des nitroalcènes avec la levure de boulanger



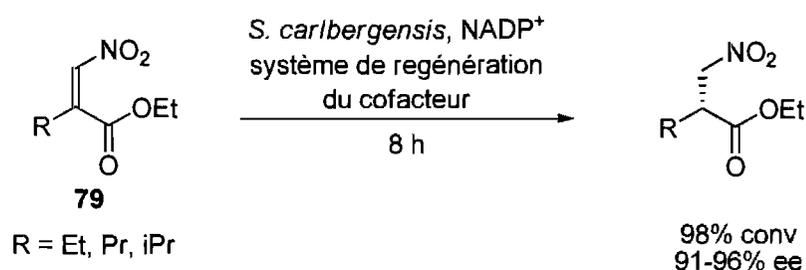
De leur côté, Kawai *et al.* ont réussi à isoler deux enzymes de la levure de boulanger, soit la réductase YNAR-I et YNAR-II de nitroalcènes.<sup>171</sup> En employant ces dernières, la réduction de nitroalcènes tétrasubstitués est rendue possible. Malgré les ratios diastéréomériques faibles, les énantiosélectivités sont excellentes (Équation (12)).



Plus récemment, le groupe de Stewart a mis au point un système de réduction de nitroalcènes **79** utilisant la vieille enzyme jaune du *S. carlbergensis*.<sup>172</sup> Après 8 heures, les

conversions sont complètes pour l'ensemble des substrats testés (Schéma 46). Cependant, les énantiosélectivités sont bonnes seulement pour les substrats disposant d'une chaîne alkyle plus longue que méthyle et une fonction ester d'éthyle.

**Schéma 46.** Réduction enzymatique de nitroalcènes avec la vieille enzyme jaune *S. carlbergensis*



Tout compte fait, les réductions enzymatiques de nitroalcènes permettent d'accéder à seulement un énantiomère et le système est généralement très spécifique à la structure des substrats.<sup>173</sup> C'est donc l'une des raisons pour lesquelles nous avons préconisé une approche de réduction par catalyse asymétrique au cuivre.

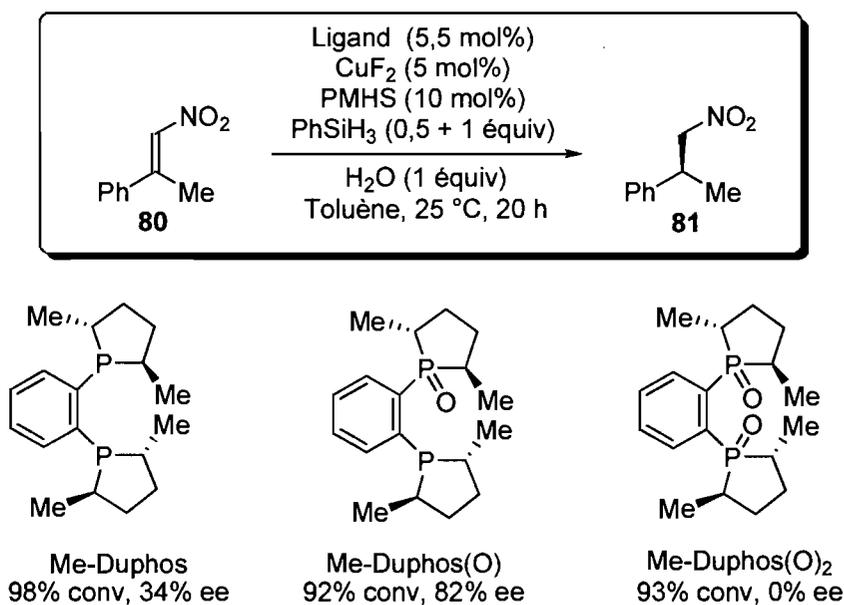
### 3.2 Optimisation

Au cours des sections précédentes, nous avons démontré l'importance des nitroalcènes énantio-enrichis en chimie organique et nous avons discuté des problématiques rencontrées lors de l'addition de zinciques sur les nitroalcènes. Notre objectif est donc d'établir une méthode de réduction par un silane de nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués avec Me-Duphos(O) complémentaire à celle de Carreira *et al.* De cette façon, la même diphosphine monoxydée permettra la synthèse des nitroalcènes chiraux par une voie de réduction et une autre d'addition. Par le fait même, il sera possible d'explorer la réactivité du ligand hémilabile Me-Duphos(O) dans un nouveau type de réaction.

### 3.2.1 Ligand hémilabile

Dans un premier temps, divers degrés d'oxydation du ligand Me-Duphos ont été testés pour cette réaction, et ce, dans des conditions similaires à celles développées par le groupe de recherche de Carreira où le phénylsilane est ajouté en deux portions (0,5 équiv puis 1 équiv après 12 heures). La diphosphine Me-Duphos procure une faible énantiosélectivité tandis que la diphosphine monoxydée Me-Duphos(O) permet d'obtenir 82% ee pour la réduction de **80** (Schéma 47). Pour ce qui est de la diphosphine bisoxydée Me-Duphos(O)<sub>2</sub>, elle génère le nitroalcane **81** sous forme de mélange racémique. Les conversions élevées, même en présence du Me-Duphos(O)<sub>2</sub>, s'expliquent par le fait que Me-Duphos(O)<sub>2</sub> est un ligand très labile et que la réaction peut s'effectuer en absence de ligand. Bref, un ligand diphosphine monoxydé hémilabile fourni des résultats prometteurs comparativement à ceux obtenus avec une diphosphine.

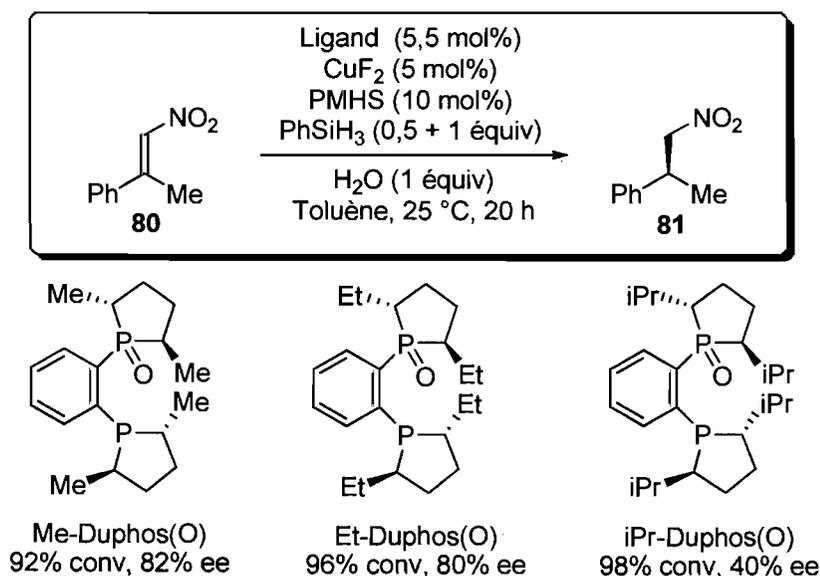
**Schéma 47.** Impact du degré d'oxydation du ligand<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale. Configuration absolue déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).

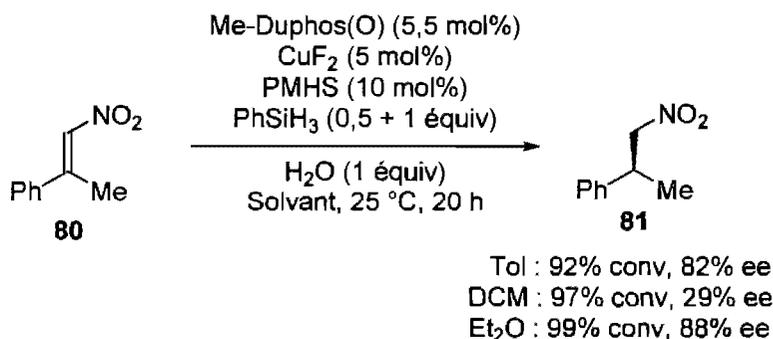
Dans un deuxième temps, l'encombrement stérique du cycle phospholane du Me-Duphos(O) a été varié afin de valider que ce ligand est optimal pour la réduction de **80**. Le ligand hémilabile Et-Duphos(O), légèrement plus encombré, fournit des résultats comparables à ceux du Me-Duphos(O) (Schéma 48). En ce qui concerne le iPr-Duphos(O), celui-ci donne seulement 40% ee ce qui suggère un état de transition trop congestionné et une forte répulsion stérique avec le substrat. La réaction énantiosélective est ralentie, ce qui accentue l'impact de la réaction non-asymétrique compétitive, donc diminue l'excès énantiomérique du produit.

**Schéma 48.** Influence de l'encombrement stérique du ligand



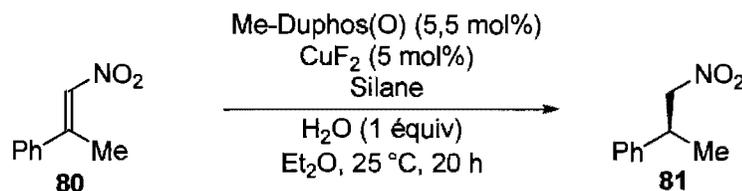
Dans un troisième temps, plusieurs paramètres réactionnels, soit le solvant, la source de silane, le sel de cuivre ainsi que la stœchiométrie des réactifs ont été optimisés afin de générer de meilleures énantiosélectivités. Tout d'abord, nous avons remarqué que le fait de changer le solvant aromatique toluène par le solvant polaire DCM entraîne une baisse significative des excès énantiomériques (Schéma 49). Toutefois, lorsque le solvant peu polaire Et<sub>2</sub>O est employé, une augmentation de l'énantiosélectivité survient pour atteindre 88% ee.

**Schéma 49.** Optimisation du solvant de réaction



### 3.2.2 Silane

Par la suite, l'influence de la nature du silane comme réducteur stœchiométrique a été étudiée. Le groupe de Carreira a démontré qu'un mélange  $\text{PhSiH}_3$  et PMHS était optimal dans leur cas. Afin de confirmer que ce mélange est idéal lors de la réduction en présence du Me-Duphos(O), ces deux composants ont été testés individuellement. Le PMHS utilisé seul engendre 75% de conversion et 89% ee (Tableau 12, entrée 2). Le  $\text{PhSiH}_3$  donne plutôt une conversion quasi complète et une énantiosélectivité supérieure à celle obtenue avec PMHS (entrée 3). Donc, le PMHS nuit à la réactivité du système. Par conséquent, il est préférable d'utiliser le  $\text{PhSiH}_3$  seul comme source d'hydrure. D'autres silanes comme le  $\text{Ph}_3\text{SiH}$ , le TMDS (tétraméthylsilazane) et le  $\text{PhMeSiH}_2$  ont généré le nitroalcane **81** avec de moins bonnes conversions et excès énantiomériques, et ce, malgré le fait qu'ils ont été utilisés en excès par rapport au  $\text{PhSiH}_3$  (entrées 4–6). Le  $\text{Et}_3\text{SiH}$  et le  $\text{Cl}_3\text{SiH}$  n'engendrent, pour leur part, aucune réduction du nitroalcène **80** (entrées 7 et 8).

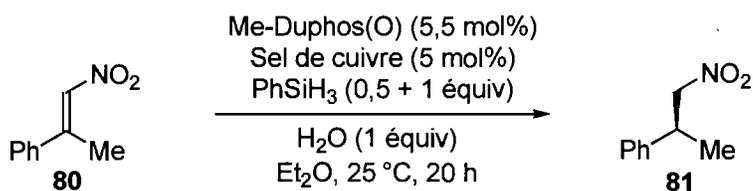
**Tableau 12.** Optimisation de la nature du silane comme agent réducteur stœchiométrique

Entrée	Silane <sup>a</sup>	Conversion (%) <sup>b</sup>	ee (%)
1	PhSiH <sub>3</sub> (0,5 + 1 équiv) + PMHS (10 mol%)	99	88
2	PMHS (0,5 + 1 équiv)	75	89
3	PhSiH <sub>3</sub> (0,5 + 1 équiv)	99	91
4	Ph <sub>3</sub> SiH (0,7 + 1,3 équiv)	69	70
5	TMDS (0,7 + 1,3 équiv)	88	89
6	PhMeSiH <sub>2</sub> (0,7 + 1,3 équiv)	96	84
7	Et <sub>3</sub> SiH (0,7 + 1,3 équiv)	0	--
8	Cl <sub>3</sub> SiH (0,7 + 1,3 équiv)	0	--

<sup>a</sup> Le silane est ajouté en 2 portions: 33%, puis 66% après 12 h. <sup>b</sup> Déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

### 3.2.3 Sel de cuivre

L'effet de la source de cuivre a été vérifié en soumettant notre système de réduction à une myriade de sels de cuivre. Pour débiter, l'impact de la nature des contre-ions dissociés et mous, menant généralement à des espèces ioniques suite à la coordination du ligand, a été étudié. Toutes les sources de cuivre appartenant à cette catégorie ont donné lieu à des conversions presque complètes dans tous les cas (Tableau 13). Par contre, les excès énantiomériques obtenus ainsi, que ce soit avec le cuivre(I) ou (II), ont été quasi nuls.

**Tableau 13.** Optimisation de la nature des sels de cuivre avec des contre-ions dissociés

Entr\u00e9e	Sel de cuivre	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	98	2
2	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	99	4
3	CuCN	99	4
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	88	5
5	CuPF <sub>6</sub> (MeCN) <sub>4</sub>	96	8
6	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> •3H <sub>2</sub> O	97	15

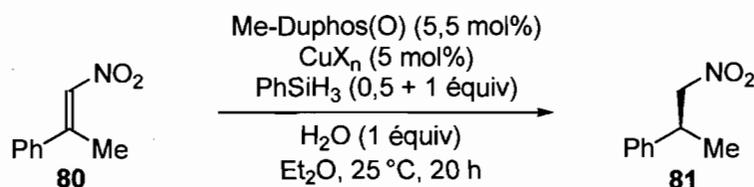
<sup>a</sup>D\u00e9termin\u00e9e par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut r\u00e9actionnel.

Ensuite, des sels de cuivre renfermant des contre-ions plus durs ont \u00e9t\u00e9 soumis aux conditions optimales trouv\u00e9es jusqu'\u00e0 ce point. Les conversions en produit d\u00e9sir\u00e9 **81** sont excellentes lors de l'utilisation de ce type de contre-ions (Tableau 14). Il est \u00e0 noter que les \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s sont meilleures pour les esp\u00e8ces de cuivre (II) que pour le cuivre(I). Par exemple, CuOAc et Cu(OAc)<sub>2</sub> offrent respectivement 79 et 91% ee (entr\u00e9es 2 et 8). Mis \u00e0 part le cas du complexe [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub>, les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques sont proportionnels \u00e0 l'\u00e9nergie de dissociation de la liaison Si-X. Par cons\u00e9quent, le CuF<sub>2</sub> anhydre ou monohydrat\u00e9 donne les meilleurs r\u00e9sultats avec 99% de conversion et 91 \u00e0 92% ee (entr\u00e9e 9 et 10). Nous avons alors tent\u00e9 de g\u00e9n\u00e9rer une source de fluorure de cuivre(I) \u00e0 partir de (CuOTf)<sub>2</sub>•tol et de TBAT (triph\u00e9nyldifluorosilicate de t\u00e9trabutylammonium), mais les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques \u00e9taient peu convaincants (entr\u00e9e 11).

Sachant que l'hexam\u00e8re [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub> peut r\u00e9duire directement les nitroalc\u00e8nes sans interagir en premier lieu avec le silane, on pourrait s'attendre \u00e0 une r\u00e9action plus rapide

menant à de meilleurs résultats. Cependant, la présence de  $\text{PPh}_3$  non chirale vient possiblement nuire aux énantiosélectivités. De plus amples détails mécanistiques sur l'influence du contre-ion du cuivre dans la formation de l'espèce catalytique active seront abordés dans le chapitre 5.

**Tableau 14.** Optimisation de la nature des sels de cuivre avec des contre-ions oxygénés ou fluorés



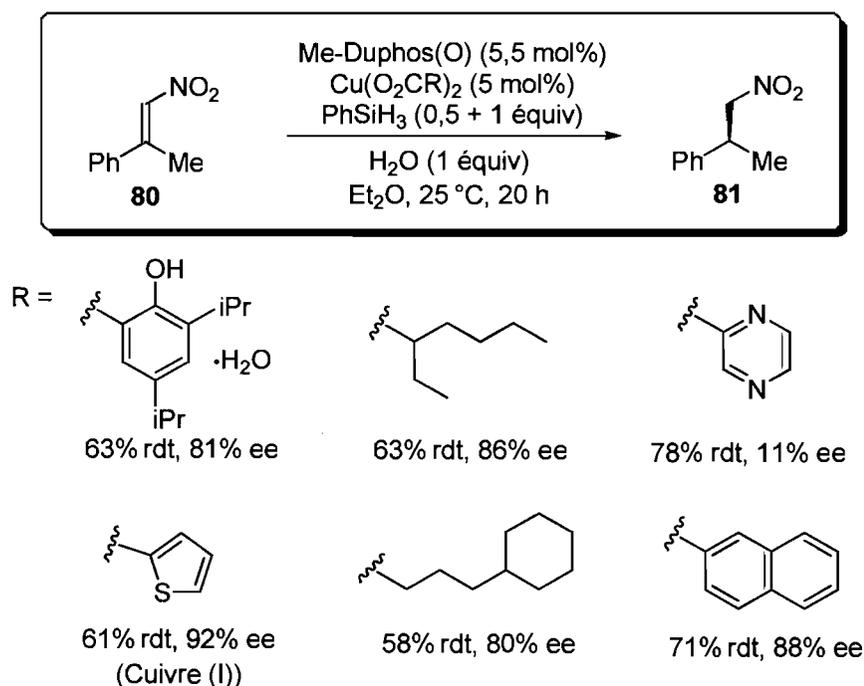
Entr\u00e9e	$\text{CuX}_n$	Force de liaison Si-X (kcal/mol) <sup>b</sup>	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	$\text{CuCl}$	91	98	78
2	$\text{CuOAc}$	108	93	79
3	$\text{Cu(OMe)}_2$	108	96	79
4	$\text{CuSO}_4$	108	99	81
5	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu(OH)}_2$	108	99	88
6	$[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$	75	99	89
7	$\text{Cu(acac)}_2$	108	99	89
8	$\text{Cu(OAc)}_2$	108	99	91
9	$\text{CuF}_2$	135	99	91
10	$\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	135	99	92
11	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{tol} + \text{TBAT}$	--	94	68

<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9e par analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut r\u00e9actionnel. <sup>b</sup> Voir r\u00e9f\u00e9rence 174.

Nous avons d\u00e9cid\u00e9 de tester diff\u00e9rents contre-ions carboxylates pour le sel de cuivre et d'observer l'impact sur les conversions et les \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s \u00e9tant donn\u00e9 que le  $\text{Cu(OAc)}_2$  donne de bons r\u00e9sultats. Cela permet d'analyser si ce sont des facteurs

électroniques ou stériques qui sont en jeu. À partir des résultats présentés dans le Schéma 50, on peut conclure que l'encombrement stérique de la fonction carboxylate n'améliore pas les excès énantiomériques. Toutefois, le groupement électron-donneur 2-thiophényle engendre 92% ee, ce qui est comparable aux résultats antérieurs.

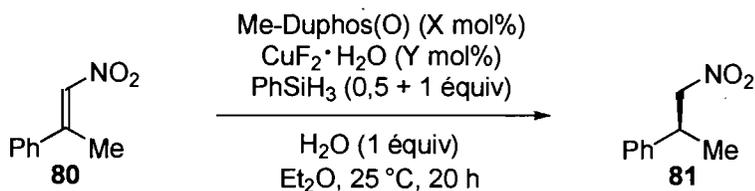
**Schéma 50.** Différents contre-ions carboxylates du sel de cuivre



Nous avons donc choisi  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  comme source de cuivre optimale pour la réaction de réduction des nitroalcènes  $\beta, \beta$ -disubstitués. En effet, même si le  $\text{CuF}_2$  anhydre et le CuTC (2-thiophénecarboxylate de cuivre (I)) procurent des excès énantiomériques semblables à ceux du  $\text{CuF}_2$  hydraté, ce dernier est plus avantageux, car il est 10 fois moins cher (37\$/100 g).<sup>175</sup>

### 3.2.4 Stœchiométrie des réactifs

Le ratio cuivre/ligand s'est avéré crucial lors de l'addition de zinciques sur des nitroalcènes  $\beta$ -substitués catalysé par Me-Duphos(O).<sup>148</sup> Effectivement, un excès de ligand par rapport au cuivre, soit un ratio de cuivre/ligand de 1/4, a permis d'atteindre de meilleures énantiosélectivités. Plusieurs ratios cuivre/ligand ont été étudiés pour la réduction de nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués (Tableau 15). Un excès de ligand par rapport au cuivre donne sensiblement les mêmes résultats que pour un ratio 1/1,1 (entrées 1 et 2). Dans l'objectif de diminuer la quantité de ligand chiral employée, un excès de cuivre est nécessaire. En fait, un ratio de 10/1 permet l'utilisation de seulement 1 mol% de Me-Duphos(O) tout en gardant l'énantiosélectivité élevée et en augmentant le rendement isolé à 85% (entrée 9). Il est à noter que dans ces conditions optimales, CuTC donne seulement 66% de conversion et 18% ee. Il est nécessaire d'abaisser la température du milieu réactionnel à 0 °C afin d'atteindre 70% de rendement et 89% ee avec CuTC.

**Tableau 15.** Influence du ratio cuivre/ligand

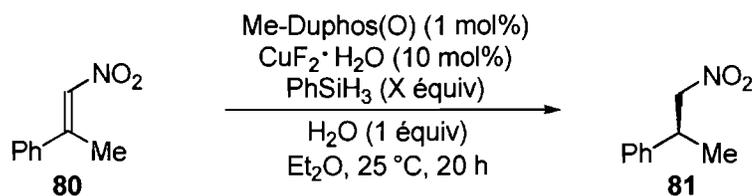
Entrée	$\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (mol%)	Me-Duphos(O) (mol%)	Ratio Cu/L	Rendement (%)	ee (%)
1	2,5	5	1/2	78	92
2	5	5,5	1/1,1	79	92
3	2,5	1	2,5/1	68	70
4	5	2	2,5/1	73	93
5	10	4	2,5/1	85	93
6	10	2,5	4/1	68	93
7	5	1	5/1	76	93
8	10	2	5/1	79	91
9	10	1	10/1	85	93

La nécessité d'un tel excès de  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  par rapport au Me-Duphos(O) pour obtenir de meilleurs résultats est fort surprenante étant donné que le ratio cuivre/ligand des hydrosilylations présentées à la section 3.1.3 est pour tous les cas de 1 pour 1. Nous avons alors proposé deux hypothèses pour expliquer ce phénomène. Premièrement, lors du déroulement de cette réaction, nous avons observé une formation d'un dépôt brun métallique, que nous croyons être du Cu(0) non-coordiné au ligand. Cette grande quantité de cuivre non-stabilisé, qui est réduit par le silane, permettrait donc de favoriser la réduction du  $\text{CuF}_2$  en CuF par médiamutation (voir section 5.5.2, Équation (29)). Ainsi, cela assurerait la formation du catalyseur actif Me-Duphos(O)•CuH plus rapidement. Deuxièmement, l'excès de  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  pourrait être une source d'ions fluorure qui

activeraient le silane et favoriserait la réduction du Cu(II) en Cu(I) (voir section 5.3.3, Schéma 77).<sup>176</sup>

L'addition en deux portions du phénylsilane est nécessaire, car l'ajout en une seule dose de ce réactif mène à de faibles rendements et excès énantiomériques à cause de la réaction non-asymétrique compétitive (pour une explication sur la chute des rendements, voir section 4.2.2). Cependant, en diminuant de façon sous-stœchiométrique la quantité de silane à 0,75 équivalent, les rendements obtenus sont comparables à l'addition en deux portions (Tableau 16, entrée 3). Une quantité inférieure à 0,75 entraîne une chute plus significative des rendements (entrées 4 et 5). On peut alors conclure qu'au moins deux hydrures provenant du phénylsilane peuvent être transférés au substrat durant la réduction.

**Tableau 16.** Diminution de la quantité de phénylsilane



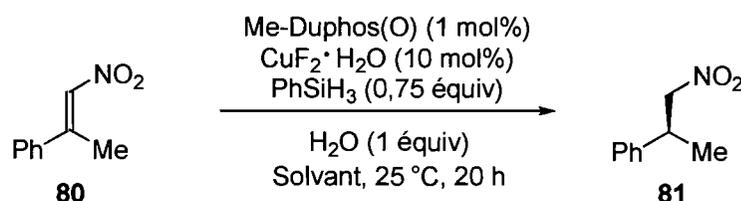
Entrée	PhSiH <sub>3</sub> (équiv)	Rendement (%)	ee (%)
1	0,5 + 1 (après 12 h)	85	93
2	1,5	64	87
3	0,75	83	93
4	0,5	61	94
5	0,3	35	94

### 3.2.5 Solvant

Afin de confirmer que l'éther diéthylique est réellement le solvant optimal pour la présente transformation, un criblage de solvants a été effectué (Tableau 17). L'efficacité du

toluène et du DCM a préalablement été démontré au cours de cette optimisation, mais ils sont omis ici. Les solvants étherés tels que le MTBE, le dioxane et le DME donnent lieu à des excès énantiomériques se rapprochant de celui de l'Et<sub>2</sub>O (entrées 1–5). Par contre, les éthers plus coordinants tels que le DME et le THF entraînent de faibles rendements. Finalement, l'hexane et l'eau, qui ne solubilisent pas le substrat de départ **80**, sont les solvants qui procurent les moins bons résultats (entrées 7–9).

**Tableau 17.** Criblage de différents solvants



Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Et <sub>2</sub> O	88	93
2	MTBE	90	92
3	Dioxane	93	86
4	DME	29	86
5	THF	11	78
6	Benzène	58	86
7	Hexane	15	73
8	H <sub>2</sub> O	27	53
9 <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O	16	51

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

<sup>b</sup> 5,5 mol% de Me-Duphos(O), 5 mol% de CuF<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O et 1,5 équiv de PhSiH<sub>3</sub>.

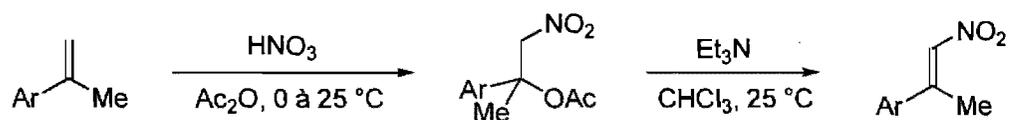
### 3.3 Étendue de la réaction

#### 3.3.1 Synthèse des nitroalcènes

Après avoir déterminé les conditions optimales pour la réduction de **80**, notre prochain objectif est d'étudier l'étendue de la réaction. Pour ce faire, la préparation d'une

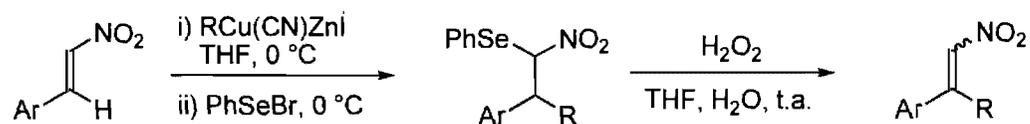
variété de ces nitroalcènes est nécessaire. Nous avons synthétisé quelques nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués, dont la synthèse avait déjà été rapportée selon deux approches différentes. Le premier protocole, publié par Otha *et al.*,<sup>170</sup> consiste en la nitration d'oléfines suivie d'une élimination (Schéma 51). Cette méthode permet la préparation des nitroalcènes substitués par un groupement aryle et méthyle en position  $\beta$ . Les rendements que nous avons obtenus par cette approche sont cependant peu élevés et varient entre 4 et 33% en fonction du substituant aryle. Lorsque le groupement méthyle en position  $\beta$  du styrène de départ est substitué par une plus longue chaîne alkyle, une multitude de sous-produits est formée, ce qui empêche d'isoler le nitroalcène désiré.

**Schéma 51.** Synthèse de nitroalcènes développée par Otha *et al.*



Le deuxième protocole a plutôt été employé pour les nitroalcènes avec une chaîne latérale plus volumineuse que méthyle. Cette stratégie, développée par Denmark *et al.*,<sup>177</sup> repose sur l'addition d'un cuprate de Knochel<sup>178</sup> sur un nitroalcène  $\beta$ -monosubstitué. Ensuite, le nitronate de zinc est capturé par le bromure de phénylsélénium pour finalement générer le nitroalcène  $\beta,\beta$ -disubstitué par élimination du phénylsélénium avec un traitement au  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Schéma 52). Le nitroalcène formé ainsi est généralement obtenu sous forme de mélange *E* et *Z* qui doit être séparé par chromatographie sur silice.

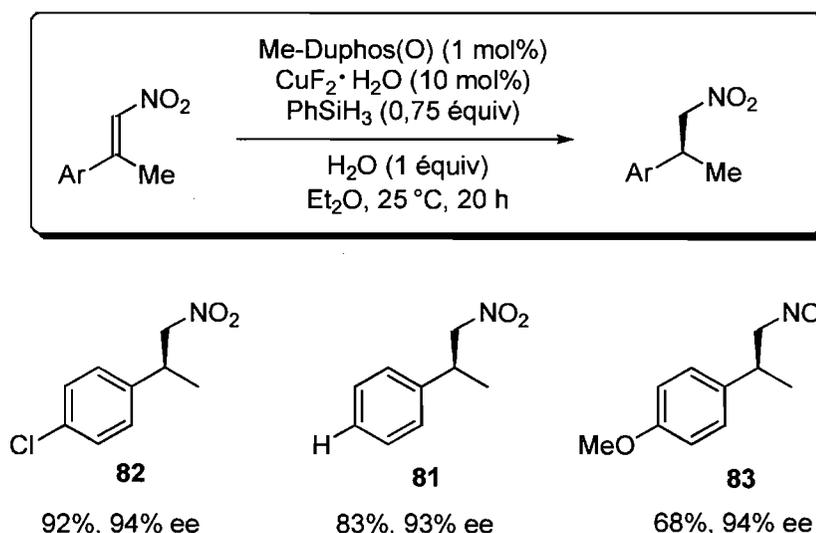
**Schéma 52.** Synthèse de nitroalcènes développée par Denmark *et al.*



Une fois cette variété de substrats en main, ils ont été soumis à nos conditions de réduction avec Me-Duphos(O). Les résultats présentés dans le Schéma 53 démontrent clairement que cette méthodologie est compatible avec les substrats électron-riches et électron-pauvres. La présence du substituant chloro en position para entraîne la formation de **82** avec 92% de

rendement et 94% ee. L'énantiosélectivité obtenue pour le substrat 4-MeO **83**, problématique dans le cas de Carreira *et al.*, est toute aussi élevée (94% ee), mais le rendement chute à 68%.

**Schéma 53.** Réduction énantiosélective de nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués avec le Me-Duphos(O)<sup>a</sup>

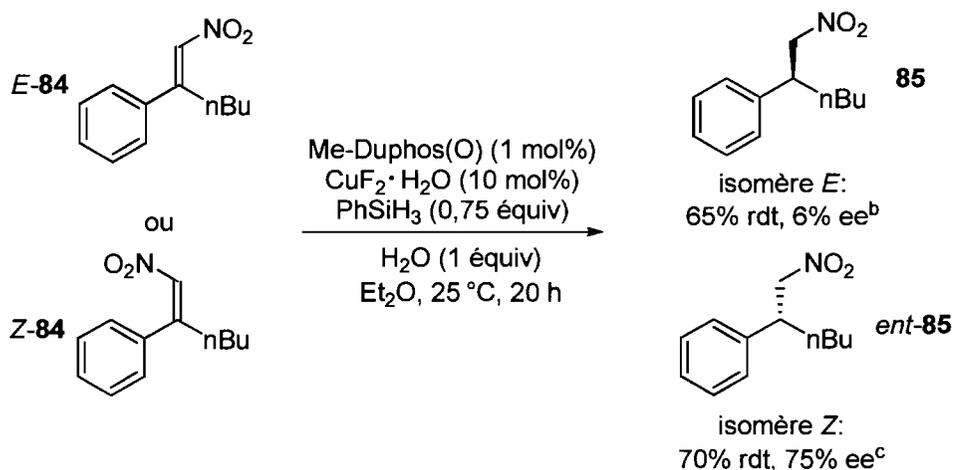


<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale. Configuration absolue déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).

### 3.3.2 Limitations

Lorsque le substituant méthyle a été remplacé par une chaîne butyle, des résultats différents et des énantiomères opposés ont été obtenus pour les stéréoisomères *E*-**84** et *Z*-**84**.<sup>179</sup> Le nitroalcène *E* a mené à **85** avec 65% de rendement et 6% ee tandis que le composé *Z* a donné des résultats nettement plus prometteurs avec 70% de rendement et 75% ee pour l'énantiomère de **85** (Schéma 54).

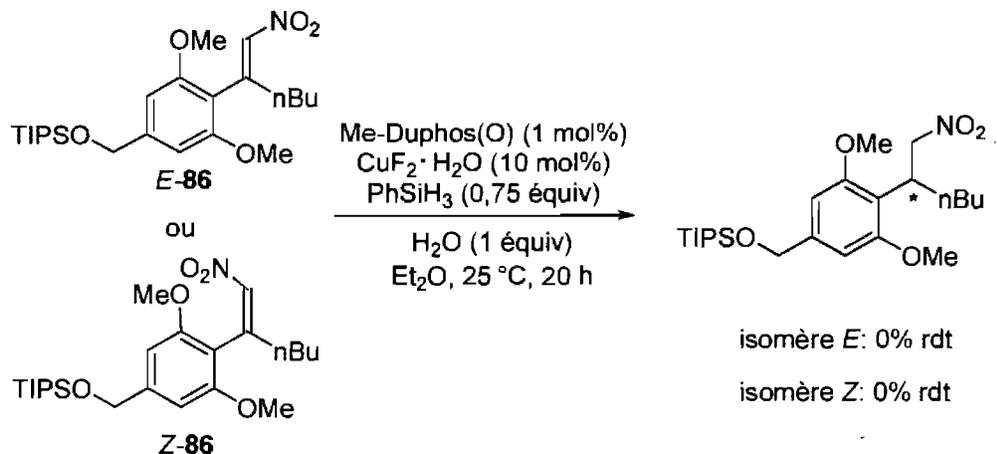
**Schéma 54.** Effets de la longueur de la chaîne latérale et de l'isomère du nitroalcène<sup>a</sup>



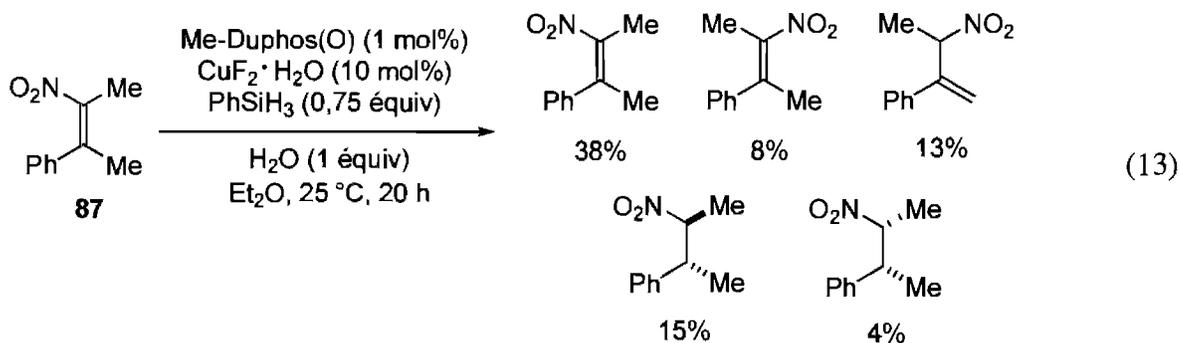
<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale. <sup>b</sup> Configuration absolue basée sur le sens d'induction obtenu précédemment (**81–83**). <sup>c</sup> Configuration absolue opposée à celle de **85** confirmée par le pouvoir rotatoire.

Inspiré par ces résultats, Sébastien Goudreau a testé cette stratégie pour la réduction des substrats *E-86* et *Z-86*, afin de mener à un synthon de la synthèse totale du (-)-cylindrocyclophane F.<sup>180</sup> Par contre, les isomères *E* et *Z* de ce substrat se sont avérés inertes dans les conditions réactionnelles développées (Schéma 55). Ce manque de réactivité rencontré par Carreira *et al.* avait été réglé par l'ajout de 10 mol% de nitrométhane. Cet additif, combiné à une addition lente de PhSiH<sub>3</sub>, a été testé dans nos conditions pour la réduction de **86**, mais encore une fois, aucune conversion n'a été observée.

**Schéma 55.** Réduction de nitroalcènes pour la formation d'un synthon utile à la synthèse totale du (-)-cylindrocyclophane F



Finalement, nous avons étudié l'effet du substituant méthyle en position  $\alpha$  sur la réduction. Lorsque le nitroalcène **87** a été réduit, 19% de conversion a été obtenu avec un ratio diastéréomérique de 4:1 favorisant le produit *anti* (Équation (13)). Le produit de départ a été récupéré à 38%. En même temps, 8% d'isomérisation *Z-E* et 13% d'isomérisation en position  $\beta, \gamma$  ont été observés.



### 3.4 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une méthode complémentaire à l'addition énantiosélective de zinciques sur des  $\beta$ -nitroalcènes monosubstitués catalysée par

le cuivre et le Me-Duphos(O). En effet, nous avons exploré une voie de réduction des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués catalysée par le cuivre avec ce même ligand chiral. Ce système est le premier exemple de l'application d'une diphosphine monoxydée en hydrosilylation.

La réduction énantiosélective des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués par le silane et une quantité catalytique de cuivre et d'une diphosphine chirale avait déjà été mise au point par Carreira *et al.* Étant donné que cette chimie avait déjà été développée sur les nitroalcènes, nous ne voulions pas étudier de long en large cette transformation mais plutôt prouver l'efficacité du Me-Duphos(O) en hydrosilylation. Nous avons toutefois démontré que l'utilisation du Me-Duphos(O) permet de simplifier le protocole, de diminuer la quantité des réactifs coûteux et d'obtenir des résultats identiques à ceux de Carreira *et al.* sinon meilleurs dans certains cas. Effectivement, avec ce ligand hémilabile il est possible d'ajouter le silane en quantité sous-stoechiométrique en une seule portion et de diminuer la quantité de ligand à 1 mol%. Les substrats électron-enrichis réagissent rapidement dans les conditions développées pour procurer de bons rendements en l'absence d'additif comme le nitrométhane, et avec d'excellents excès énantiomériques.

Le rôle spécifique de la phosphine oxydée dans la réaction de réduction sera étudié de façon plus approfondie au cours du chapitre 5. De plus, des aspects mécanistiques seront vus en détail afin d'expliquer les résultats observés au cours du présent chapitre. Notre prochain objectif est d'appliquer ce système très réactif à des réductions de substrats qui ne sont pas accessibles avec d'autres ligands.

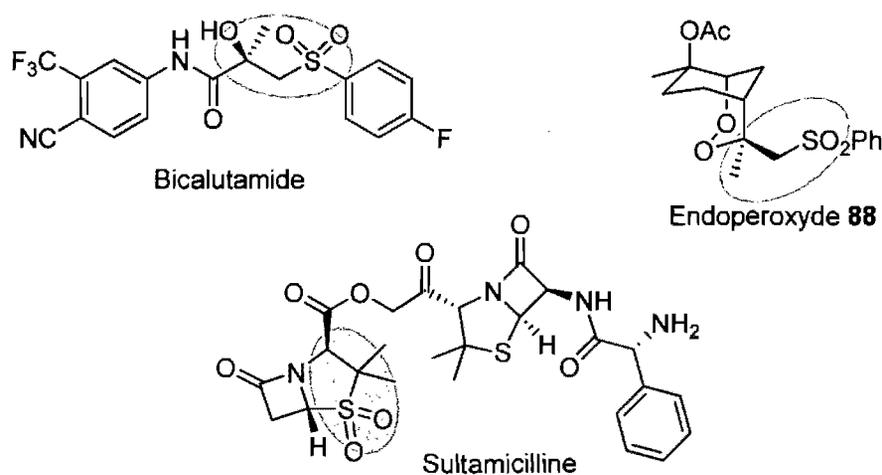
## CHAPITRE 4

### *Réduction énantiosélective de sulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstitués catalysée au cuivre*

#### 4.1 Introduction

##### 4.1.1 Importance des sulfones

Contrairement aux composés nitroalcane, les alkylsulfones possédant un centre stéréogénique en position  $\beta$  se retrouvent dans de nombreux produits biologiquement actifs (Figure 9).<sup>181</sup> Par exemple, le bicalutamide (Casodex<sup>®</sup>) est utilisé pour le traitement du cancer de la prostate.<sup>182</sup> De plus, la sultamicilline (Bacimex<sup>®</sup>, Bethacil<sup>®</sup>, Unacid<sup>®</sup>, Unacim<sup>®</sup> et Unasyn<sup>®</sup>) est commercialisée comme antibactérien efficace pour les otites pédiatriques.<sup>183</sup> Finalement, l'endoperoxyde **88** est reconnu pour être un antiplasmodique efficace.<sup>184</sup>

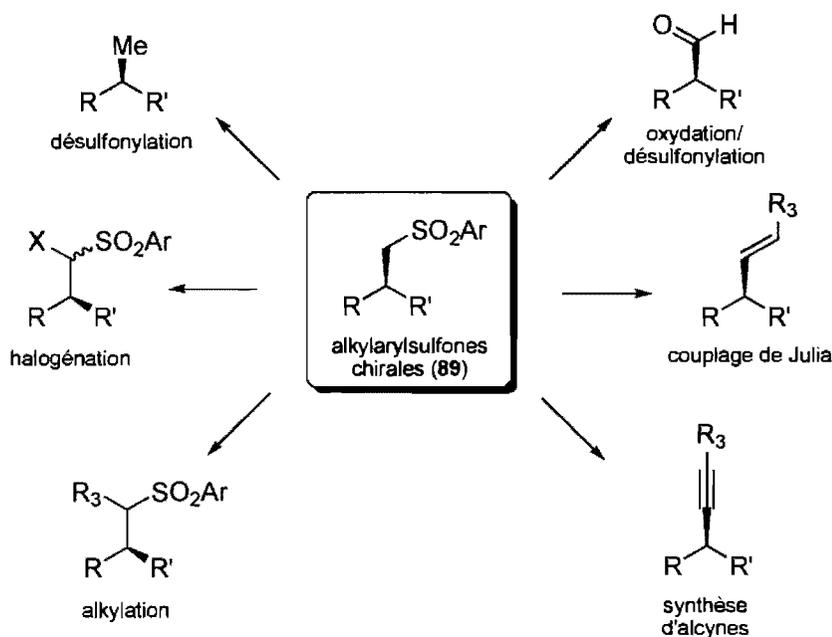


**Figure 9.** Molécules biologiquement actives comportant une alkylsulfone  $\beta$ -stéréogénique

Par ailleurs, ce motif structural est très utile en synthèse organique grâce à sa grande versatilité.<sup>185</sup> En effet, il est possible de générer une variété d'intermédiaires synthétiques à

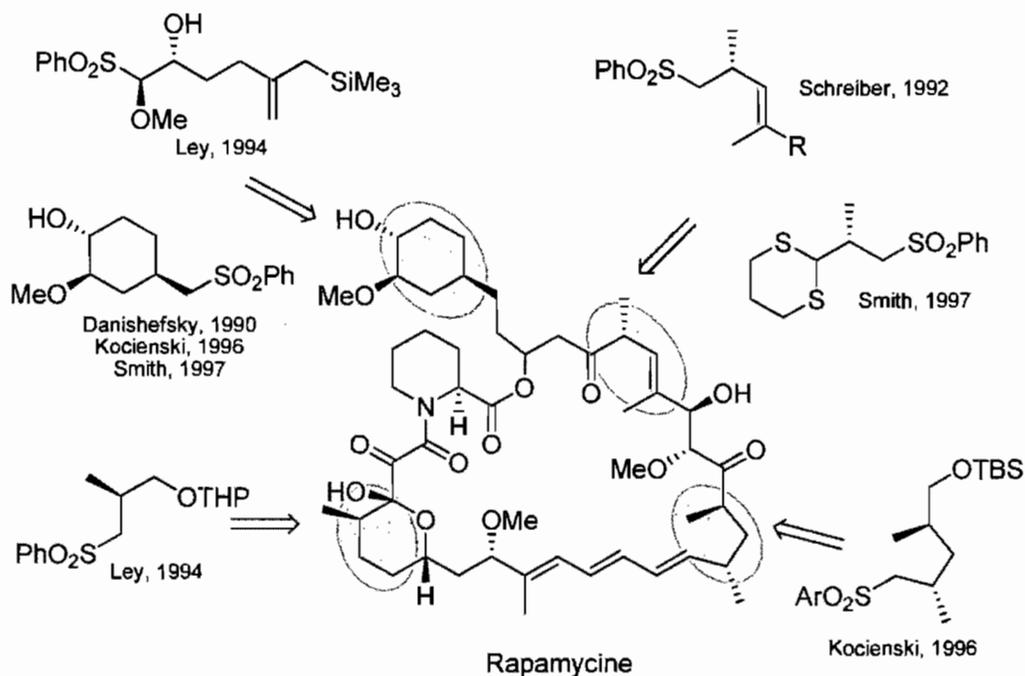
partir des alkylarylsulfones **89** (Schéma 56). Il est possible de transformer ces composés en alcanes par désulfonylation,<sup>186</sup> en alcènes par couplage de Julia,<sup>187</sup> en aldéhydes ou en cétones par oxydation/désulfonylation,<sup>188</sup> ou en alcynes.<sup>189</sup> En déprotonant la position  $\alpha$  d'une alkylarylsulfone avec une base, l'anion résultant peut être piégé avec un électrophile comme un halogène, un halogénure d'alkyle ou un groupement acyle.<sup>190</sup>

**Schéma 56.** Versatilité des alkylarylsulfones chirales



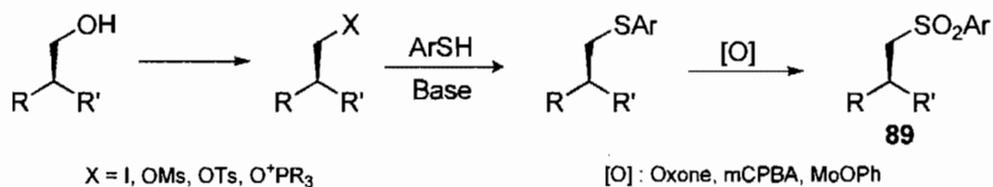
Un excellent exemple qui démontre le pouvoir des alkylarylsulfones  $\beta$ -chirales **89** comme outil en chimie organique est la synthèse totale de la rapamycine. Cette molécule est un agent immunosuppresseur qui est utilisé lors de la transplantation d'organes dans le but d'éviter le rejet chez le patient.<sup>191</sup> Aux cours des années 90, plusieurs groupes de recherche ont travaillé sur la synthèse de la rapamycine.<sup>192</sup> La plupart des stratégies employées par ceux-ci ont un point en commun, soit l'utilisation de synthons renfermant la sous-unité alkylarylsulfone  $\beta$ -chirale **89** pour construire différentes parties de cette molécule (Schéma 57).<sup>193</sup>

**Schéma 57.** Alkylarylsulfones  $\beta$ -stéréogéniques pour la synthèse de la rapamycine



La principale voie utilisée par ces groupes de recherche pour générer ces synthons consiste à utiliser un alcool chiral énantiomériquement enrichi et à le transformer en groupe partant, puis de le déplacer par un thiolate (Schéma 58). Après l'oxydation en sulfone, le synthon désiré est obtenu. Cette approche nécessite donc de synthétiser ou d'acheter auparavant l'alcool chiral correspondant. De plus, ce procédé requiert plusieurs étapes, ce qui peut rendre l'emploi de ces synthons (**89**) peu attrayant.

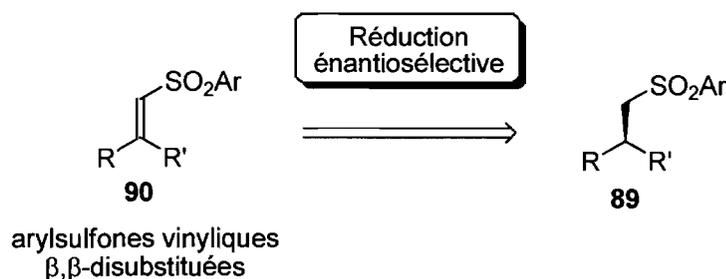
**Schéma 58.** Approche usuelle pour la préparation des alkylarylsulfones  $\beta$ -chiraux



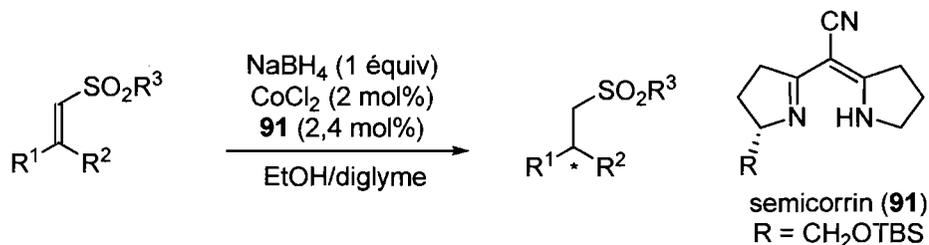
### 4.1.2 Réduction énantiosélective des sulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstitués

Au cours des dernières années, des efforts ont été déployés afin d'élaborer de nouveaux procédés énantiosélectifs et catalytiques visant à générer les alkylarylsulfones  $\beta$ -chirales **89**. Une approche qui a été tentée dans le passé est la réduction énantiosélective d'arylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués **90** (Schéma 59). Cette approche est particulièrement intéressante, car les alkylarylsulfones  $\beta$ -chirales **89** sont accessibles rapidement par un procédé catalytique. De plus, les substrats de départ sont achiraux et peuvent être facilement accessibles à partir de produits disponibles commercialement.

**Schéma 59.** Synthèse des alkylarylsulfones  $\beta$ -chirales par réduction de sulfones vinyliques



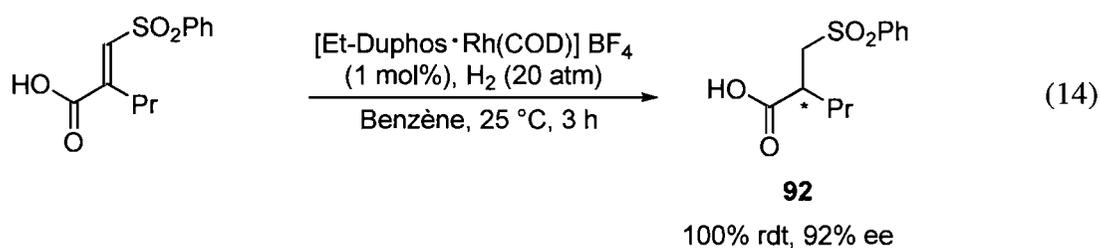
En 1996, Pfaltz et Misun ont mis au point la première réduction catalytique énantiosélective de sulfones vinyliques.<sup>194</sup> Les auteurs ont exploité la réactivité des hydrures de cobalt coordonnés par des semicorrins **91** en utilisant le  $\text{NaBH}_4$  comme agent réducteur stœchiométrique (Tableau 18). Les méthylsulfones vinyliques (entrées 1 et 2) se sont avérées plus propices à générer de bonnes énantiosélectivités que les phénylsulfones vinyliques (entrées 3 et 4). De plus, les sulfones *E* donnent de meilleurs excès énantiomériques par rapport aux stéréoisomères *Z*, qui fournissent l'énantiomère correspondant (entrées 1 et 2). Pour tous les essais effectués, les rendements ont atteint un minimum de 90%.

**Tableau 18.** Réduction catalysée au cobalt de sulfones vinyliques

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	90-95	66
2	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	91	-54
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph	90-95	40
4	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Ph	94	-35

<sup>a</sup> «←» indique que l'énantiomère est obtenu.

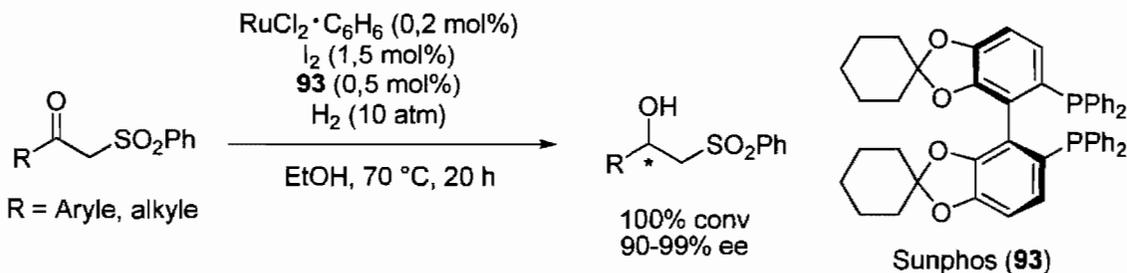
Deux ans plus tard, la première réduction menant à des sélectivités élevées a été publiée.<sup>195</sup> Ce système repose sur une hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium coordonné à la diphosphine Et-Duphos. Sous une pression de 20 atm d'hydrogène, d'excellents rendements et excès énantiomériques sont obtenus pour la formation des alkylphénylsulfones **92** correspondantes (Équation (14)). Le désavantage majeur de cette méthodologie réside dans la limitation aux sulfones vinyliques substituées par des acides carboxyliques.



La plus récente réduction procurant des alkylarylsulfones β-chirales à avoir été développée est une hydrogénation catalysée par le ruthénium et le ligand Sunphos (**93**).<sup>196</sup> Des β-hydroxysulfones énanti-enrichies peuvent être formées avec des conversions complètes et

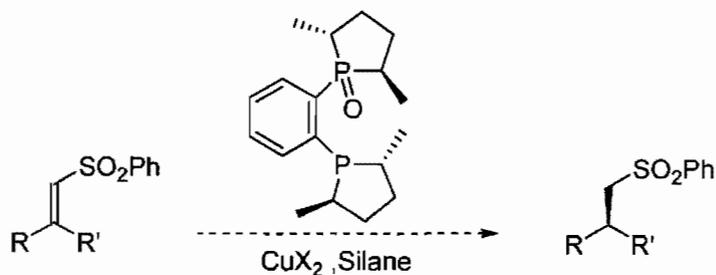
d'excellents excès énantiomériques (Schéma 60). La présence de 1,5 mol% d'iode, pour former HI *in situ*, est cruciale pour obtenir des résultats optimaux.

**Schéma 60.** Hydrogénation menant à des  $\beta$ -hydroxysulfones



Tout compte fait, les méthodes de réduction catalytique énantiosélective d'arylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstituées procurent soit de faibles énantiosélectivités ou bien sont spécifiques à un seul type de substrat. Dans le but de contourner ces problématiques, nous proposons d'effectuer cette même transformation par réduction catalysée au cuivre et par le Me-Duphos(O) tout comme pour les nitroalcènes (Schéma 61). Ainsi, on obtiendrait un procédé pouvant se dérouler à température et pression ambiante dans des conditions pouvant tolérer un ensemble de fonctionnalités.

**Schéma 61.** Notre approche pour la synthèse des alkylphénylsulfones énantio-enrichies

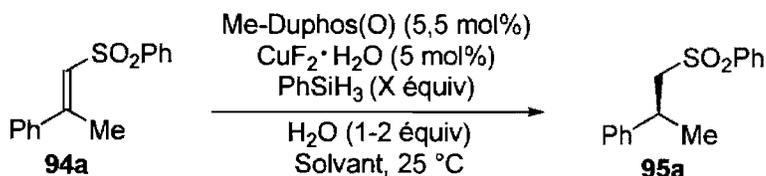


## 4.2 Optimisation

### 4.2.1 Résultats préliminaires

La vaste majorité des réactions employant des sulfones en chimie organique utilise le substituant phényle sur celles-ci. Dans le but de générer des composés optiquement actifs les plus utiles et versatiles que possible, nous avons opté pour démarrer l'optimisation de la réduction des sulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstituées avec le substrat **94a**. Comme premières expériences, nous avons testé des conditions comparables à celles préalablement développées pour la réduction des nitroalcènes, soit:  $\text{PhSiH}_3$  (0,75 équiv),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 équiv), Me-Duphos (5,5 mol%) et  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 mol%) dans l'éther diéthylique. Le problème le plus frappant rencontré dans cet ensemble de conditions est la faible solubilité du substrat dans l'éther, ce qui résulte en de faibles conversions (Tableau 19). Le toluène, qui solubilise efficacement la sulfone **94a**, permet d'obtenir des conversions de 42% et une énantiosélectivité quasi parfaite avec 99% ee.

À ce moment, l'objectif principal de l'optimisation était d'amener les réactions à complétion tout en préservant les excellents excès énantiomériques. Étant donné que la molécule de départ et la molécule finale ont des structures très semblables, il est excessivement difficile de les séparer par chromatographie sur silice ou bien sur HPLC préparative sur phase normale ou inverse. Cela est un argument supplémentaire pour développer un système menant à des conversions complètes. Pour ce faire, une seconde portion de  $\text{PhSiH}_3$  (0,75 équiv) est ajoutée après 12 heures d'agitation, sans toutefois améliorer la conversion. L'ajout de 1,5 équivalent en une seule portion s'est avéré plus efficace, car la conversion atteinte était de 66%.

**Tableau 19.** Résultats préliminaires

Entr\u00e9e	PhSiH <sub>3</sub> (\u00e9quiv)	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	0,75	Et <sub>2</sub> O	17	0
2	0,75	Tolu\u00e8ne	42	99
3 <sup>c</sup>	2 x 0,75	Tolu\u00e8ne	43	99
4	1,50	Tolu\u00e8ne	66	99

<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne.

<sup>b</sup> D\u00e9termin\u00e9 par SFC sur phase stationnaire chirale. Configuration absolue bas\u00e9e sur le sens d'induction observ\u00e9e pour le compos\u00e9 **95h**. <sup>c</sup> Deuxi\u00e8me portion ajout\u00e9e apr\u00e8s 12 h.

#### 4.2.2 Solvant

Voyant l'impact que le solvant exerce sur les conversions de cette transformation, nous avons effectu\u00e9 un criblage des solvants afin de d\u00e9terminer le meilleur (Tableau 20). Le benz\u00e8ne, moins polaire que le tolu\u00e8ne, a permis d'obtenir des conversions pouvant atteindre 78%, mais de fa\u00e7on non-reproductible (entr\u00e9e 2). Les \u00e9thers ont, pour leur part, donn\u00e9 lieu \u00e0 de faibles conversions (entr\u00e9es 3-6). Devant le succ\u00e8s des solvants aromatiques, quelques uns \u00e9lectron-pauvres, comme le C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, ou \u00e9lectron-enrichis, comme l'anisole, ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s, mais sans am\u00e9lioration de la conversion (entr\u00e9es 8 et 9). Le m\u00e9lange benz\u00e8ne/hexane n'a pas \u00e9t\u00e9 concluant, car le produit de d\u00e9part y \u00e9tait peu soluble (entr\u00e9e 10).

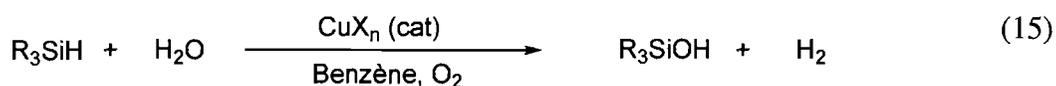
**Tableau 20.** Optimisation du solvant

$\text{Me-Duphos(O)} (5,5 \text{ mol}\%)$   
 $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} (5 \text{ mol}\%)$   
 $\text{PhSiH}_3 (1,5 \text{ \u00e9quiv})$   
 $\text{H}_2\text{O} (2 \text{ \u00e9quiv})$   
 Solvant, 25 °C

Entr\u00e9e	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Tolu\u00e8ne	66	99
2	Benz\u00e8ne	39-78	99
3	THF	56	99
4	Dioxane	14	--
5	DME	19	99
6	MTBE	50	99
7	DCM	4	--
8	C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	0	--
9	Anisole	15	--
10	Benz\u00e8ne/Hexane	36	99

<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne

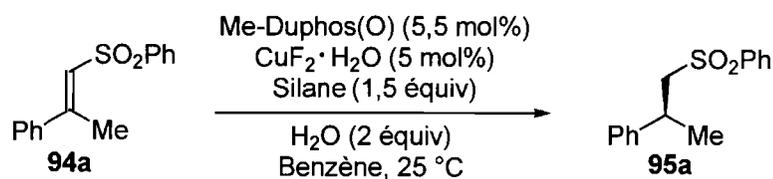
Le benz\u00e8ne peut procurer les meilleures conversions, mais avec un probl\u00e8me majeur de reproductibilit\u00e9. Dans le but de surmonter cet obstacle, nous avons accompli un bref survol de la litt\u00e9rature sur la r\u00e9activit\u00e9 des silanes et avons constat\u00e9 qu'il est possible d'effectuer la silylation de l'eau \u00e0 partir d'un catalyseur de cuivre pour former des silanols (\u00c9quation (15)).<sup>197</sup> Cela concorde avec l'observation d'un d\u00e9gagement de gaz provenant du m\u00e9lange r\u00e9actionnel durant les premi\u00e8res minutes de la r\u00e9action, ce qui pourrait correspondre \u00e0 la formation d'hydrog\u00e8ne. Cette r\u00e9action secondaire entre donc en comp\u00e9tition avec la r\u00e9duction de sulfones vinyliques en consommant les r\u00e9actifs n\u00e9cessaires pour la r\u00e9duction, soit le silane et l'eau. Par cons\u00e9quent, les conversions du processus peuvent potentiellement \u00eatre am\u00e9lior\u00e9es en supprimant autant que possible cette r\u00e9action parasite.



### 4.2.3 Inhiber la réaction parasite

Plusieurs paramètres ont été étudiés dans le but d'inhiber la silylation compétitive tout en laissant libre court à la réduction de la sulfone vinylique. Tout d'abord, nous avons remarqué que l'oxygène freine complètement la réactivité et les inhibiteurs de radicaux ne sont pas bénéfiques pour la réduction. Par la suite, l'addition du silane sur une longue période de temps s'est avérée moins efficace comparativement aux résultats obtenus par Carreira *et al.* pour les nitroalcènes (Tableau 21, entrées 1 et 2).<sup>167</sup> Les silanes PMHS et PhMeSiH<sub>2</sub> moins réactifs ont également mené à de faibles conversions (entrées 3 et 4). Un excès de silane et/ou d'eau a par ailleurs fourni des conversions plus basses qu'en présence de 1,5 équivalent de PhSiH<sub>3</sub> et 2 équivalents d'eau.

**Tableau 21.** Mode d'addition du silane

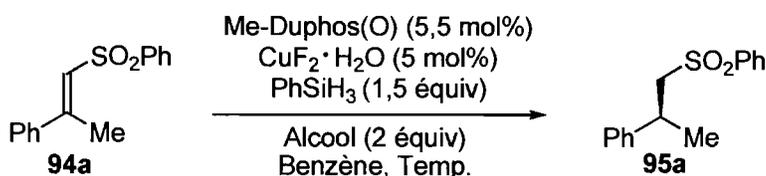


Entrée	Silane	Mode d'addition	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	PhSiH <sub>3</sub>	qté catalytique, puis addition lente sur 6 h	51
2	PhSiH <sub>3</sub>	addition lente sur 6 h	63
3	PMHS	une portion	28
4	PhMeSiH <sub>2</sub>	une portion	19

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Selon le groupe de Shubert,<sup>197a,b</sup> certaines molécules protiques réagissent plus rapidement en présence du silane et suivent cet ordre : CH<sub>3</sub>COOH > H<sub>2</sub>O > ROH. De plus, l'alcoolyse du silane est plus lente pour des alcools plus encombrés et varie comme suit : EtOH > MeOH > iPrOH > *t*-BuOH. Alors, il ne s'agit plus que de déterminer si d'autres additifs protiques peuvent ralentir la réaction parasite sans affecter la réduction. De manière générale, les alcools ont procuré des conversions non-complètes et suivent la même tendance de réactivité publiée par Shubert *et al.* pour la réduction (Tableau 22, entrées 1–3). Une baisse ou une augmentation de la température du milieu réactionnel n'a pas permis de pousser la transformation davantage (entrées 4 et 5).

**Tableau 22.** Différents additifs protiques



Entr\u00e9e	Alcool	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion (%)
1	MeOH	25	46
2	EtOH	25	45
3	iPrOH	25	15
4 <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O	0	58
5 <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O	65	46

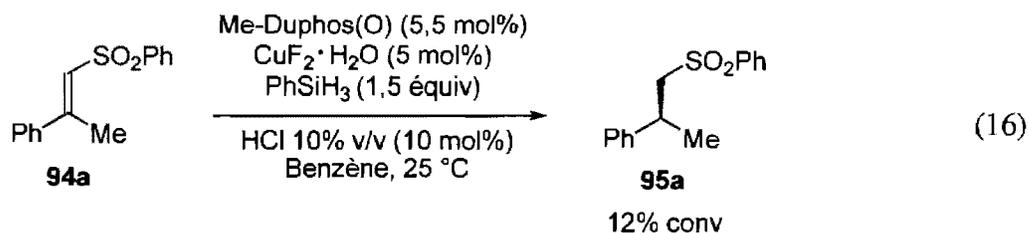
<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne.

<sup>b</sup> R\u00e9action effectu\u00e9e dans le tolu\u00e8ne.

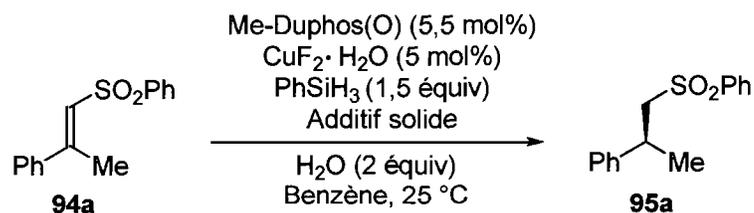
#### 4.2.4 Additifs

Comme mentionn\u00e9 plus haut, Shubert *et al.* ont d\u00e9montr\u00e9 que la r\u00e9action de silylation est plus rapide en pr\u00e9sence d'un acide comme l'acide ac\u00e9tique.<sup>197a,b</sup> Il est donc possible qu'en pr\u00e9sence d'eau et d'une quantit\u00e9 catalytique d'acide, la r\u00e9action de comp\u00e9tition puisse \u00eatre acc\u00e9l\u00e9r\u00e9e, ce qui pourrait nuire \u00e0 la r\u00e9duction \u00e9nantios\u00e9lective. Pour

vérifier cette hypothèse, une solution aqueuse diluée de HCl a été utilisée pour remplacer les 2 équivalents d'eau normalement employés. Comme prévu, la réactivité du système énantiosélectif a été inhibée quasi complètement avec seulement 12% de conversion (Équation (16)).



La suite logique pour favoriser la formation de l'alkylphénylsulfone énantio-enrichie **95a** et, par le fait même, supprimer toute consommation non-désirée des réactifs est sans contredit l'utilisation d'un additif basique à la réaction. Lors de la pré-coordination du ligand Me-Duphos(O) sur le sel de cuivre dans le benzène, un additif basique solide et anhydre a été ajouté (Tableau 23). La présence de 10 ou 20 mol% de KOH n'a pas aidé de façon significative la réaction (entrées 2 et 3), tandis que 50 mol% n'a fait qu'isomériser l'alcène du substrat de départ en position  $\beta$ - $\gamma$  (entrée 4). En ce qui concerne le NaOH, 10 mol% de cet additif n'a pas porté fruit, mais des résultats surprenants sont obtenus en doublant cette quantité (entrées 5 et 6). En effet, des conversions complètes et entièrement reproductibles ont été générées. Par contre, une baisse d'excès énantiomérique a été observée.

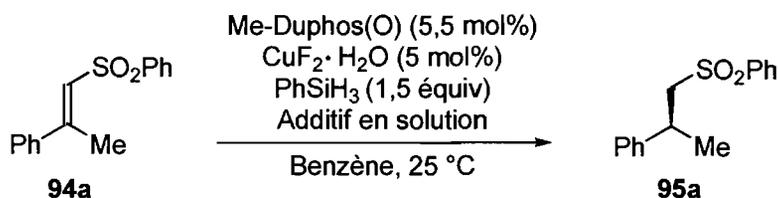
**Tableau 23.** Criblage d'additifs solides basiques

Entrée	Additif (mol %)	Conversion (%) <sup>a,b</sup>	ee (%)	Reproductible
1	aucun	39–78	99	non
2	KOH (10)	61-81	--	non
3	KOH (20)	66-80	--	non
4	KOH (50)	Isomérisation	--	non
5	NaOH (10)	34	--	non
6	NaOH (20)	90(92)	97	oui

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

<sup>b</sup> Rendements isolés entre parenthèses.

Afin d'atteindre des conversions complètes tout en gardant des excès énantiomériques de 99%, l'additif basique a été ajouté en solution aqueuse après l'ajout de la sulfone vinylique **94a**. Une telle solution basique permet aussi de simplifier le protocole expérimental, car elle combine à la fois les 2 équivalents d'eau et la base catalytique. Lorsque 5 mol% de KOH ou NaOH aqueux ont été testés, une réduction partielle de **94a** a été observée (Tableau 24, entrées 2 et 3). Toutefois, 20 mol% d'une solution aqueuse de KOH ou NaOH a fourni des conversions complètes, et ce, de manière complètement reproductible (entrées 4 et 5). La solution de NaOH a été privilégiée, car elle n'engendre aucune baisse de l'excès énantiomérique (99%) et un rendement isolé de 85% est obtenu.

**Tableau 24.** Criblage d'additifs basiques en solution

Entrée	Additif	Conversion (%) <sup>a,b</sup>	ee (%)	Reproductible
1	H <sub>2</sub> O (2 équiv)	39-78	99	non
2	KOH 1,4 M (5 mol%)	40-77	99	non
3	NaOH 1,4 M (5 mol%)	31	--	--
4	KOH 5,5 M (20 mol%)	92(95)	98	oui
5	NaOH 5,5 M (20 mol%)	98(85)	99	oui

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. <sup>b</sup> Rendement isolé entre parenthèses.

### 4.3.5 Quantité de catalyseur

Cette réduction énantiosélective catalysée au cuivre peut être effectuée sur une échelle de 1 gramme tout en obtenant des résultats identiques. Cependant, le coût d'une telle transformation peut être élevé en raison du prix du ligand chiral. L'impact d'une diminution de la quantité du catalyseur a donc été étudié (Tableau 25). On peut remarquer que 2,5 mol% de catalyseur entraîne seulement une baisse de 1% ee et donne un rendement identique (entrée 2). Une légère baisse d'énantiosélectivité est aussi engendrée avec 1 mol% de cuivre et le rendement chute de façon importante à 63% (entrée 3). Contrairement au cas des nitroalcènes, un excès de cuivre par rapport au ligand ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats ou d'abaisser encore plus la quantité de ligand chiral. Il est à noter que dans ces conditions optimales, la diphosphine Me-Duphos fournit seulement 7% de rendement. En d'autres mots, la présence de la phosphine oxydée est cruciale.

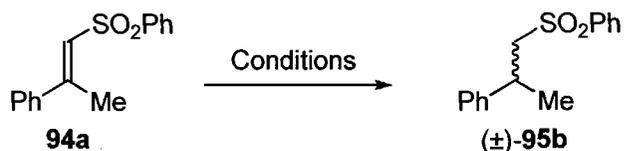
**Tableau 25.** Quantité de catalyseur requise

$\text{Ph}-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}$  (94a)  $\xrightarrow[\text{Benzène, 25 }^\circ\text{C}]{\text{Ligand (X mol\%), CuF}_2\cdot\text{H}_2\text{O (Y mol\%), PhSiH}_3 (1,5 \text{ \u00e9quiv), NaOH 5,5 M (20 mol\%)}$   $\text{Ph}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{Ph}$  (95a)

Entr\u00e9e	Ligand (mol %)	CuF <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (mol %)	Rendement (%)	ee (%)
1	Me-Duphos(O) (5,5)	5	86	99
2	Me-Duphos(O) (2,75)	2,5	86	98
3	Me-Duphos(O) (1,1)	1	63	97
4	Me-Duphos (5,5)	5	7	--

### 4.3 Synth\u00e8se des alkylph\u00e9nylsulfones rac\u00e9miques

De prime abord, la r\u00e9duction non-asym\u00e9trique des ph\u00e9nylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitu\u00e9es peut sembler simple. Cependant, l'ensemble des m\u00e9thodes qui ont \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9es dans la litt\u00e9rature pour faire cette transformation se sont av\u00e9r\u00e9es peu efficaces (Tableau 26). En fait, les protocoles utilisant le NaBH<sub>4</sub>,<sup>198</sup> le LiHBEt<sub>3</sub><sup>199</sup> et l'hydrog\u00e9nation au palladium,<sup>200</sup> mis au point pour la r\u00e9duction de sulfones vinyliques  $\beta$ -monosubstitu\u00e9es, ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s mais ont donn\u00e9 soit aucune r\u00e9activit\u00e9, soit de la d\u00e9composition (entr\u00e9es 1 et 2). L'hydrog\u00e9nation par transfert de phase impliquant le formate d'ammonium et le palladium en quantit\u00e9 catalytique a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9e comme pouvant r\u00e9duire des *p*-tolylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitu\u00e9es.<sup>201</sup> Dans nos mains, la sulfone vinylique **94a** a \u00e9t\u00e9 inerte dans ces conditions (entr\u00e9e 3). Le premier r\u00e9actif qui nous a permis de g\u00e9n\u00e9rer en quantit\u00e9 suffisante (40%) de l'alkylph\u00e9nylsulfone **95a** sous forme de m\u00e9lange rac\u00e9mique est l'hexam\u00e8re de cuivre [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub> en quantit\u00e9s st\u00e6chiom\u00e9triques (entr\u00e9e 4).<sup>202</sup> Le co\u00fbt des r\u00e9actifs, la synth\u00e8se fastidieuse du catalyseur, sa sensibilit\u00e9 \u00e0 l'oxyg\u00e8ne ou \u00e0 l'humidit\u00e9 ou bien la faible r\u00e9activit\u00e9 des conditions rendent toutes ces approches peu attrayantes.

**Tableau 26.** Réduction non-asymétrique des phénylsulfones vinyliques

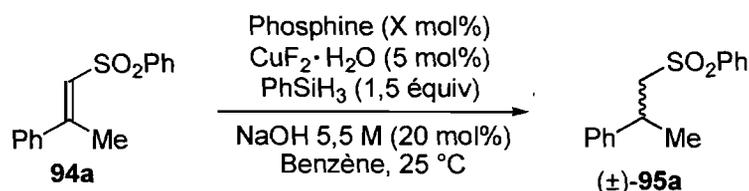
Entrée	Conditions	Résultats
1	NaBH <sub>4</sub> (5 équiv) THF, MeOH	Produit de départ
2	LiHBEt <sub>3</sub> (1,2 équiv)	Produit de départ + décomposition
3	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (6 équiv) Pd/C 10%, MeOH	Produit de départ
4	[CuH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] (0,3 équiv) H <sub>2</sub> O (1 équiv), Toluène	40% de réduction

Face à tous ces inconvénients, nous avons décidé de développer une méthode simple à l'aide de réactifs commercialement disponibles et compatible avec une variété de substrats. La réactivité potentielle du réactif de Stryker porte à croire qu'un hydrure de cuivre généré de façon catalytique coordonné à différents ligands pourrait réduire adéquatement les phénylsulfones vinyliques β,β-disubstituées. Nous avons alors remplacé le ligand hémilabile Me-Duphos(O), dans les conditions de réduction énantiosélectives, par divers types de phosphine (Tableau 27).

L'absence de phosphine dans les tentatives de réduction par le silane ne permet pas de générer le produit racémique **95a** (entrée 1). La triphénylphosphine utilisée en combinaison avec le fluorure de cuivre et le phénylsilane procure de meilleures conversions qu'avec le complexe préformé [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub> (entrée 2). Un mélange équimolaire de PPh<sub>3</sub> et de (O)PPh<sub>3</sub>, qui peut simuler la présence d'un ligand hémilabile, n'a pas donné d'aussi bonnes

conversions que la diphosphine monoxydée Me-Duphos(O) (entrée 3). Finalement, une quantité catalytique (5 ou 10 mol%) de PBu<sub>3</sub>, plus  $\sigma$ -donneuse que la PPh<sub>3</sub>, porte la réduction à complétion, ce qui permet d'isoler **95** avec des rendements entre 80 et 83% (entrées 4 et 5).

**Tableau 27.** Réduction non-asymétrique des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre



Entrée	Phosphine (mol%)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	Aucune	0	--
2	PPh <sub>3</sub> (10)	74	--
3	PPh <sub>3</sub> (5) + (O)PPh <sub>3</sub> (5)	68	--
4	Bu <sub>3</sub> P (10)	100	83
5	Bu <sub>3</sub> P (5)	100	80

Avec ce protocole efficace pour former des alkylphénylsulfones racémiques, il ne reste plus qu'à synthétiser une variété de phénylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués pour étudier l'étendue et les limitations de la réduction énantiosélective et non-asymétrique.

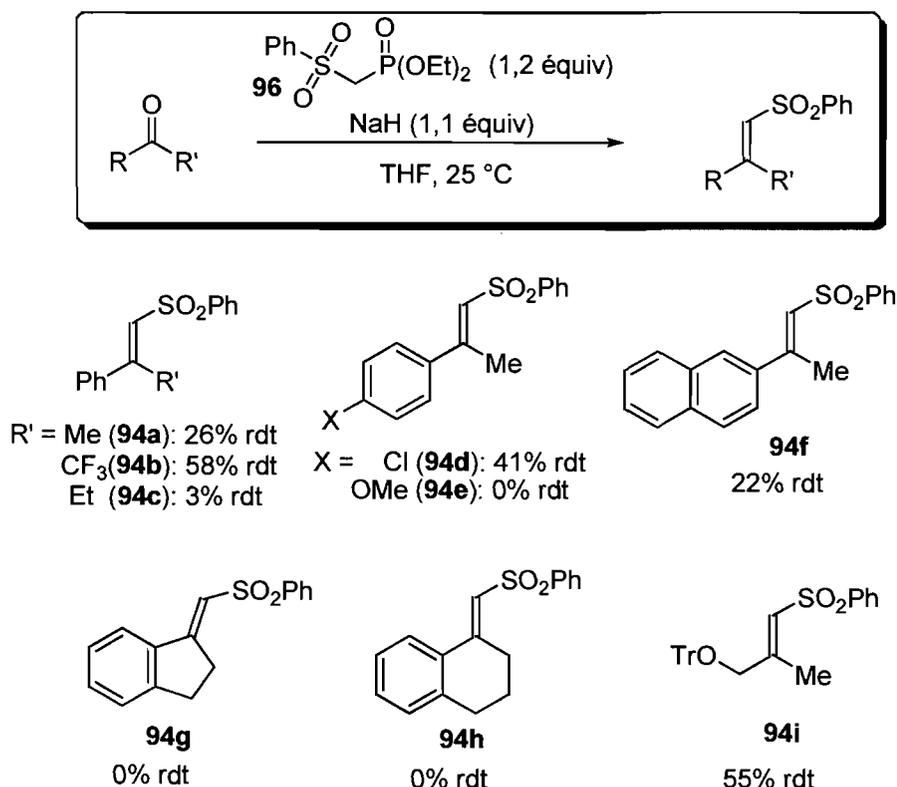
## 4.4 Étendue de la réaction

### 4.4.1 Synthèse des phénylsulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstitués

Deux principales approches ont été exploitées afin de synthétiser un ensemble de phénylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués **94**. La première d'entre elles consiste en une réaction de type Horner-Emmons-Wadsworth<sup>203</sup> entre une cétone et le phosphonate **96**<sup>204</sup> pour fournir exclusivement la sulfone vinylique *E*. Par le passé, cette méthode a fourni d'excellents rendements pour la conversion d'aldéhydes en sulfones vinyliques.<sup>205</sup> Par

contre, comme le démontrent les résultats du Schéma 62, cette stratégie est limitée aux cétones particulièrement électrophiles et/ou peu encombrées. En effet, un substituant 4-MeO sur le groupement aromatique, ou une chaîne alkyle plus longue que méthyle sur la cétone, entraîne une inhibition complète de la réactivité.

**Schéma 62.** Synthèse des phénylsulfones vinyliques à partir de cétones<sup>a</sup>

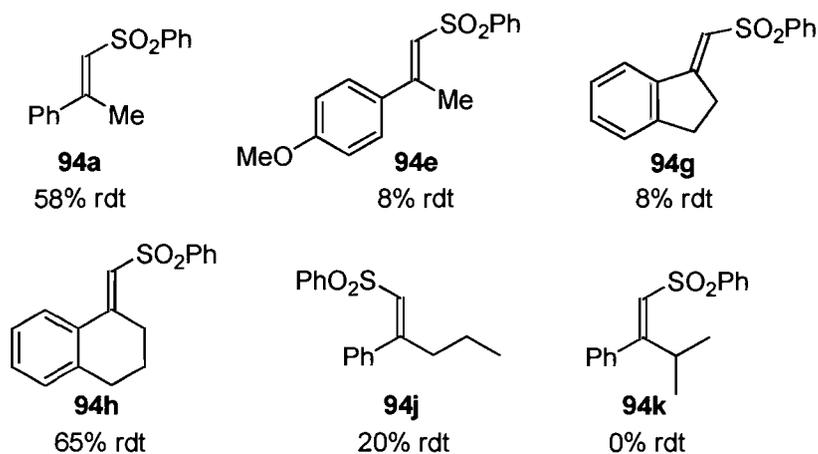
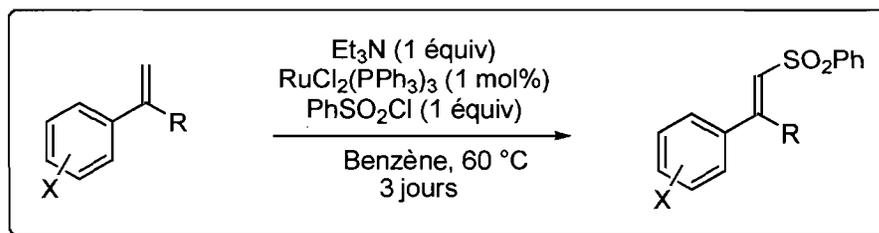


<sup>a</sup> Stéréochimie (*E* ou *Z*) confirmée par expérience RMN NOE 1D par irradiation du proton alcénique.

Dans l'objectif de former des phénylsulfones vinyliques issues de cétones peu activées ou plus encombrées, une autre voie de synthèse a été employée. Cette dernière est une réaction catalysée au ruthénium entre un alcène styrénique et le chlorure de benzènesulfonyle. Cette méthodologie développée par Kamigata *et al.* permet d'accéder uniquement au stéréoisomère *E* de la sulfone vinylique (Schéma 63).<sup>206</sup> Cette voie a donc permis de préparer la sulfone électron-enrichie **94e**, les cycliques **94g** et **94h** et l'encombrée **94j**. Les faibles rendements de cette réaction peuvent s'expliquer par la formation non négligeable

de sulfone allylique en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Cette isomérisation en position  $\beta,\gamma$  par une base a déjà été rapportée et est favorisée par l'obtention du produit le plus stable stériquement.<sup>207</sup>

**Schéma 63.** Synthèse des phénylsulfones vinyliques à partir de dérivés styreniques<sup>a</sup>



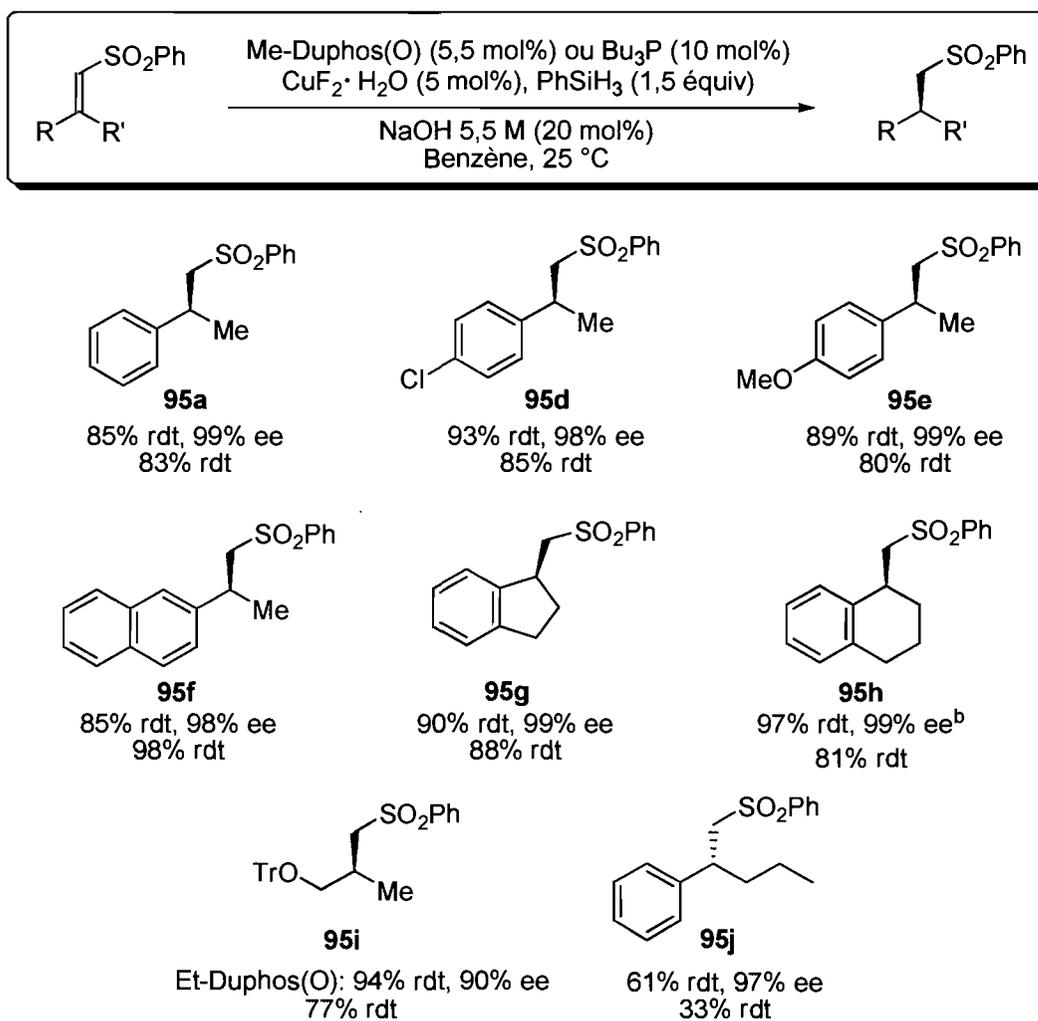
<sup>a</sup> Stéréochimie (*E* ou *Z*) confirmée par expérience RMN NOE 1D par irradiation du proton alcénique.

#### 4.4.2 Réduction énantiosélective de différents phénylsulfones vinyliques

Avec un ensemble de phénylsulfones vinyliques en main, nous avons soumis chacune d'entre elles à nos conditions optimales et les résultats sont compilés dans le Schéma 64. Chacun des substrats a fourni le produit de réduction et les réactions étaient en majeure partie complètes après 12 heures.<sup>208</sup> Les produits **95a–95f** renfermant la sous-unité  $\alpha$ -méthyle styrène ont été synthétisés avec de hauts rendements et d'excellents excès énantiomériques. Un excellent stéréocontrôle a notamment été observé pour le cas des dérivés cycliques comme l'indényle **95g** et le tétrahydronaphtyle **95h** qui ont été formés avec 99% ee. Pour le composé acyclique **95i**, le ligand Me-Duphos(O) a procuré une

énantiosélectivité modérée (89% rdt, 70% ee). Toutefois, l'utilisation du ligand Et-Duphos(O), plus encombré, a permis d'atteindre 94% de rendement et 90% ee. Lorsque la sulfone vinylique *Z* **95j** avec une chaîne latérale  $\beta$ -propyle est réduite, le rendement chute à 61%, mais l'énantiosélectivité reste très élevée (97% ee).

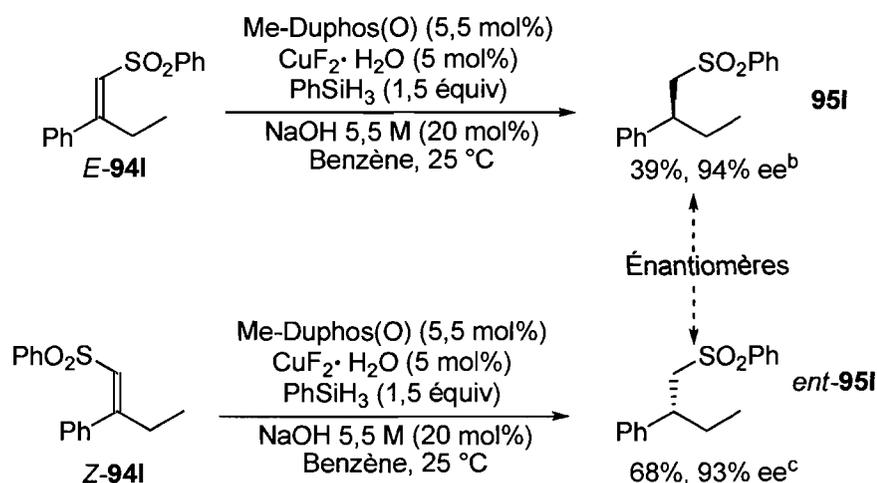
**Schéma 64.** Étendue de la réduction des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre <sup>a</sup>



<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale. Configuration absolue basée sur le sens d'induction observée pour le composé **95h**. <sup>b</sup> Configuration absolue déterminée par désulfonation et comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).

Nous avons remarqué que les sulfones vinyliques *E*-**94i** et *Z*-**94i** ne mènent pas au même énantiomère. Alors que la sulfone *E*-**94i** permet de former l'énantiomère *S* avec 39% de rendement et 94% ee, la sulfone *Z*-**94i** fournit l'énantiomère avec un rendement de 68% et 93% ee (Schéma 65).

**Schéma 65.** Induction asymétrique inversée par la stéréochimie de la sulfone vinylique<sup>a</sup>

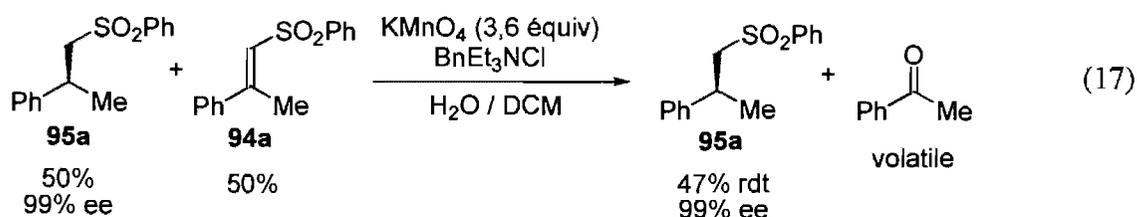


<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale. <sup>b</sup> Configuration absolue basée sur le sens d'induction observée pour le composé **95h**. <sup>c</sup> Configuration absolue opposée à celle de **95i** confirmée par le pouvoir rotatoire.

Comme mentionné plus haut, les mélanges racémiques ont été obtenus par réduction des sulfones vinyliques en remplaçant le Me-Duphos(O) par Bu<sub>3</sub>P. Toutes les sulfones vinyliques aromatiques **95a–95h** ont donné lieu à de très bons rendements. La sulfone **95i**  $\gamma$ -oxygénée a été isolée avec 77% de rendement tandis que celles possédant un groupement phényle et une chaîne propyle ou éthyle en position  $\beta$  (**95j** et **95l**) ont donné le produit désiré avec 33% et 39% de rendement, respectivement.

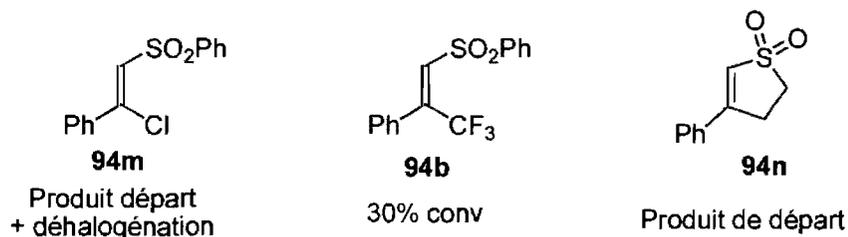
Lorsque cette réduction énantiosélective est effectuée sur un substrat peu réactif, par exemple **94j**, et que les conversions obtenues ne sont pas complètes, un problème survient. Effectivement, la séparation de la sulfone vinylique **94j** du produit réduit **95j** est très ardue. Dans le but d'isoler adéquatement le produit désiré, nous avons mis au point une méthode

de parachèvement permettant de détruire la sulfone vinylique qui n'a pas réagi tout en laissant le produit de réduction intact. La stratégie la plus sélective, efficace, abordable et facile à exécuter est le clivage oxydatif de l'alcène de la sulfone vinylique (Équation (17)). Cette transformation a pu être accomplie à l'aide d'un excès de  $\text{KMnO}_4$  dans un milieu biphasique avec un agent de transfert de phase.<sup>209</sup> Ainsi, la cétone résultante est obtenue tout en ne détruisant pas la sulfone chirale **95a**, et ce, sans racémisation.



#### 4.4.3 Limitations

Malgré les excellents résultats obtenus pour une variété de substrats, la réduction énantiosélective présentée dans ce chapitre comporte certaines limitations. Par exemple, la sulfone vinylique chlorée **94m** est réduite en partie dans les conditions développées, mais l'élimination du chlorure survient pour former la sulfone vinylique  $\beta$ -monosubstituée (Figure 10). Aussi, la sulfone cyclique **94n** est complètement inerte dans les conditions optimales.<sup>210</sup> Finalement, le substituant  $\text{CF}_3$  de la sulfone **94b** semble inhiber de façon significative la réduction énantiosélective.<sup>211</sup>

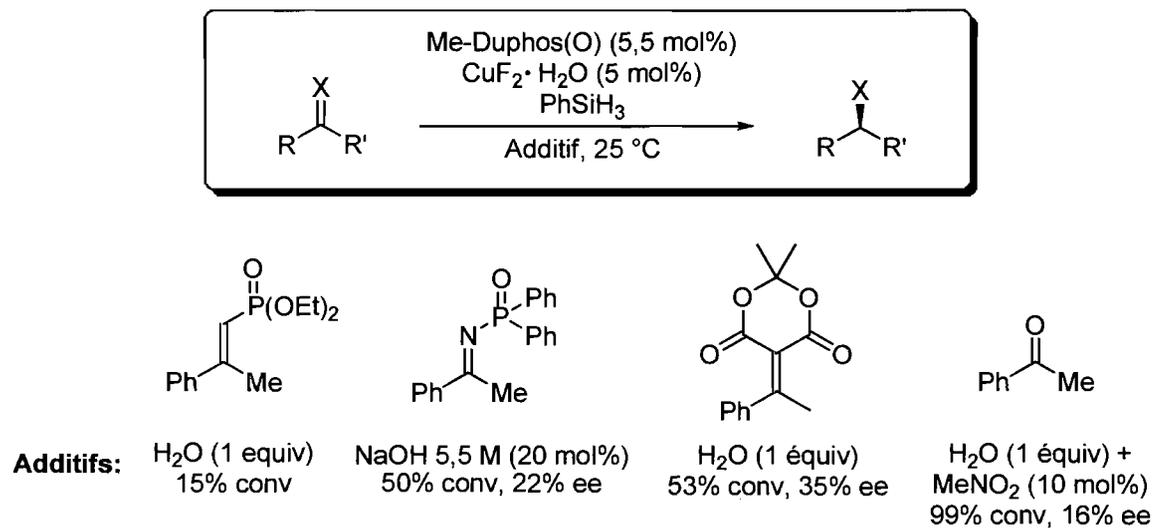


**Figure 10.** Limitations de la réduction des phénylsulfones vinyliques catalysée au cuivre

La réduction énantiosélective de nitroalcènes et de sulfones vinyliques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O) a entraîné d'excellents résultats. Dans l'objectif de déterminer la

généralité de ce procédé, divers autres substrats ont été soumis à des conditions similaires. Tous les composés testés, comme le démontre le Schéma 66, ont mené à de faibles conversions et/ou de faibles énantiosélectivités variant entre 0 et 35% ee.

**Schéma 66.** Réduction énantiosélective de divers substrats



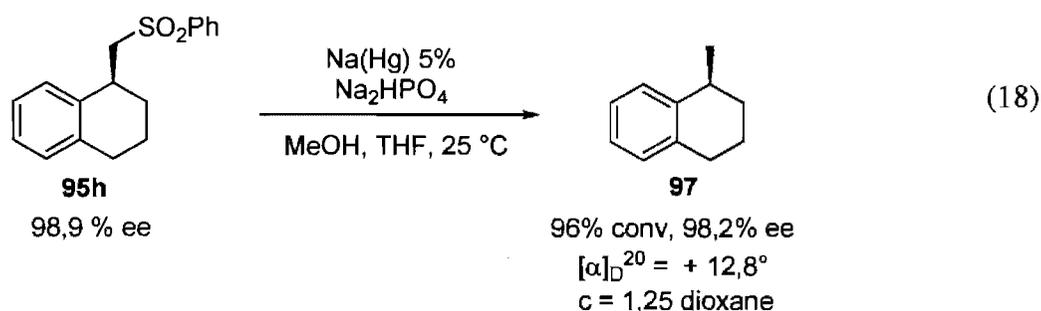
## 4.5 Dérivatisation des alkylphénylsulfones énantio-enrichies

Comme démontré en introduction de ce chapitre, les alkylphénylsulfones sont des fonctionnalités qui peuvent être transformées en une variété de synthons fortement utilisés en synthèse totale. Dans le but de prouver l'utilité des alkylphénylsulfones chirales générées à partir de la réduction énantiosélective de phénylsulfones vinyliques, nous avons décidé de dériver celles-ci en alcanes, en alcènes et en alcynes avec un centre chiral adjacent.

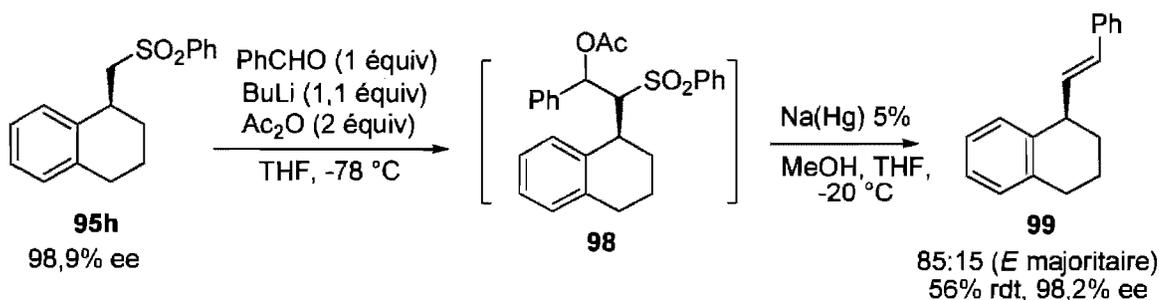
Tout d'abord, les arylsulfones peuvent subir une désulfonation réductrice pour fournir l'alcane correspondant. Cette réaction peut être effectuée en présence de divers amalgames métalliques ou métaux réducteurs dissouts, comme le zinc, le lithium, l'aluminium, le sodium, le magnésium et le samarium, tout dépendant du degré de fonctionnalisation de la

sulfone.<sup>186a</sup> Lorsque la sulfone est substituée par une chaîne alkyle non-fonctionnalisée, les métaux les plus fréquemment employés sont le magnésium et le sodium.

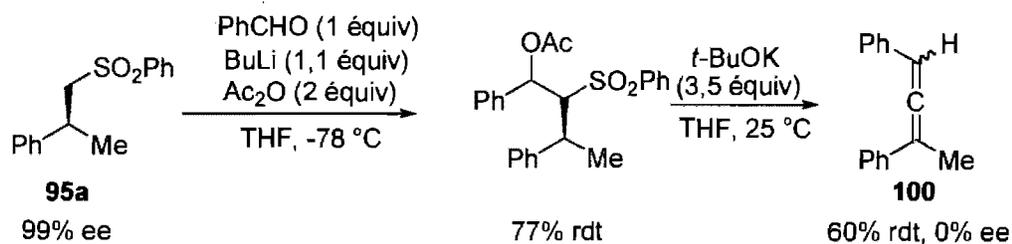
Dans un premier temps, les conditions de désulfonylation de Pak *et al.* impliquant le magnésium dans l'éthanol n'ont pas permis de convertir la sulfone énantio-enrichie **95h** en alcane **97**.<sup>212</sup> Dans un deuxième temps, un excès de Na(Hg) 5% dans le méthanol en présence de tampon phosphate a généré le produit de désulfonylation **97** avec 95% de rendement par standard interne sans érosion de l'excès énantiomérique (Équation (18)).<sup>186b</sup> Le pouvoir rotatoire de ce produit avait déjà été rapporté dans la littérature;<sup>213</sup> par conséquent, le sens d'induction de notre réduction énantiosélective et la stéréochimie absolue de nos sulfones énantio-enrichies ont pu être déterminés.



La réaction qui permet de transformer une phénylsulfone en alcène *E* est une oléfination développée par Julia.<sup>187</sup> La première étape de ce procédé est la déprotonation en position  $\alpha$  de la sulfone avec un organolithien. Par la suite, cet anion attaque un aldéhyde et l'alcoolate résultant est estérifié par un anhydride. L'intermédiaire formé peut être traité *in situ* avec un excès d'amalgame de sodium pour fournir l'oléfine *E* majoritairement par élimination du groupement acétate. Dans des conditions semblables en utilisant le butyllithium, le benzaldéhyde et l'anhydride acétique, l'intermédiaire **98** a été obtenu (Schéma 67). Ce dernier n'a pas été isolé et il a été traité avec l'amalgame de sodium 5% en excès dans le méthanol pour fournir un mélange 85:15, favorisant l'oléfine **99** *E*, avec un rendement de 56% et 98,2% ee.

**Schéma 67.** Oléfination de Julia sur une alkylphénylsulfone énanti-enrichie

Ce m\u00eame type d'interm\u00e9diaire **98** est reconnu pour procurer des alcynes par une double d\u00e9protonation/\u00e9limination \u00e0 l'aide du *tert*-butoxyde de potassium. Cette m\u00e9thodologie, mise au point par Otera *et al.*,<sup>214</sup> a \u00e9t\u00e9 test\u00e9e sur le compos\u00e9 **95a** obtenu pr\u00e9alablement. Dans notre cas, la double d\u00e9protonation/\u00e9limination est survenue, mais l'alcyne d\u00e9sir\u00e9 n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (Sch\u00e9ma 68). En fait, l'all\u00e8ne rac\u00e9mique **100** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 du m\u00e9lange r\u00e9actionnel avec un rendement de 60%. La formation de ce produit s'explique par la grande acidit\u00e9 du proton en position benzylique.<sup>215</sup>

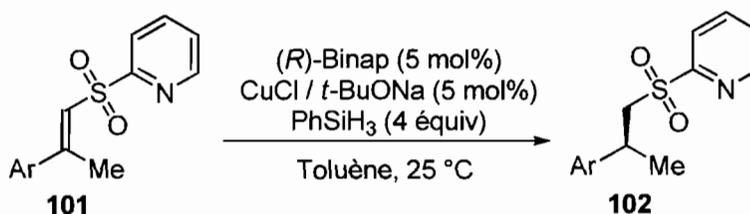
**Sch\u00e9ma 68.** Tentative de formation d'alcyne \u00e0 partir d'une alkylph\u00e9nylsulfone \u00e9nanti-enrichie

#### 4.6 R\u00e9duction des 2-pyridylsulfones vinyliques $\beta,\beta$ -disubstitu\u00e9es

Nous \u00e9tions sur le point de publier notre m\u00e9thodologie sur la r\u00e9duction des ph\u00e9nylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitu\u00e9es catalys\u00e9e par le cuivre et le Me-Duphos(O) lorsque le groupe de Carretero a rapport\u00e9 la m\u00eame transformation, mais pour les 2-pyridylsulfones vinyliques **101**.<sup>216</sup> Une combinaison de CuCl, *t*-BuONa, et (*R*)-Binap identique \u00e0 celle utilis\u00e9e par Buchwald (Sch\u00e9ma 40) a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9e conjointement avec 4

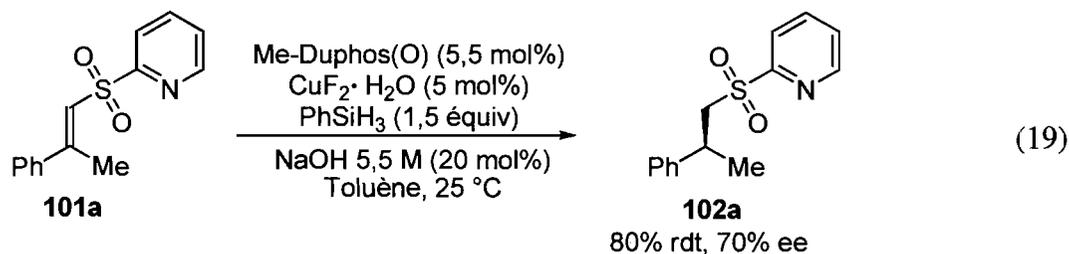
équivalents de  $\text{PhSiH}_3$  (Tableau 28). Dans ces conditions, d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques sont obtenus pour la formation du produit **102**. Le seul avantage des 2-pyridylsulfones **102** par rapport aux phénylsulfones **95** réside dans la possibilité d'effectuer des couplages de Julia en une seule étape à partir d'un aldéhyde.<sup>217</sup>

**Tableau 28.** Réduction énantiosélective des 2-pyridylsulfones vinyliques par Carretero *et al.*



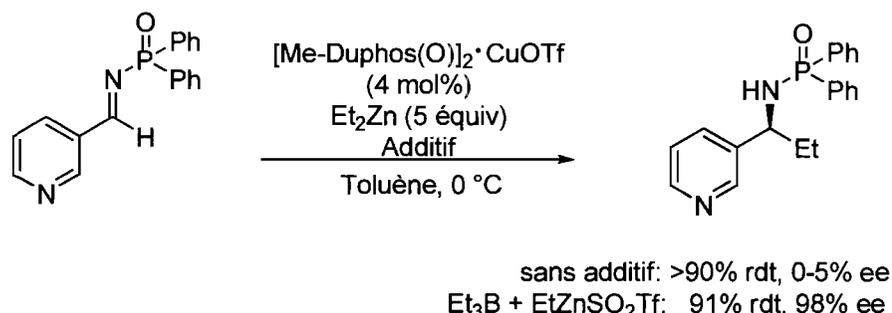
Entrée	Ar	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	95	94
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	91
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	89
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	92
5	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	92
6	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	93
7	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	94
8	2-naphtyle	89	70

Afin de déterminer si nos conditions sont compatibles avec la 2-pyridylsulfone vinylique **101a**, nous avons soumis ce composé aux conditions optimales que nous avons développées. Cependant, cette expérience a fourni la sulfone **102a** avec seulement 80% de rendement et 70% ee (Équation (19)). Nous croyons que la pyridine complexe trop fortement le catalyseur de cuivre et ne permet pas une bonne fréquence du cycle catalytique.



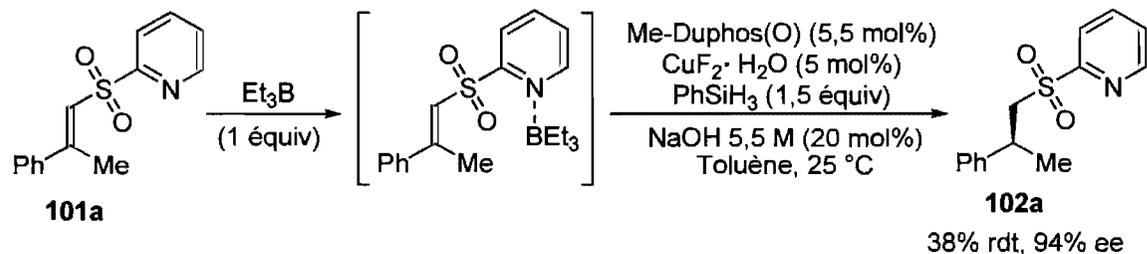
Un membre de notre groupe de recherche, Jad Tannous, avait préalablement mis au point un système d'addition de zinciques sur des *N*-hétéroarylphosphinoylimines catalysé par le cuivre et Me-Duphos(O). Dans les conditions standards, le produit d'addition est généré sous forme racémique seulement (Schéma 69). Cette absence de stéréocontrôle provient du fait que la pyridine coordine le Et<sub>2</sub>Zn, ce qui active ce dernier et promeut l'addition non-asymétrique en l'absence de cuivre. Après avoir testé plusieurs acides de Lewis, Jad Tannous a découvert qu'une addition de Et<sub>3</sub>B et de EtZnSO<sub>2</sub>Tol permet de bloquer la coordination de la pyridine sur le zincique pour fournir le produit d'addition avec 91% de rendement et 98% ee.<sup>218</sup>

**Schéma 69.** Addition énantiosélective de zinciques sur des *N*-hétéroarylphosphinoylimines



Encouragés par ces résultats, nous avons traité la 2-pyridylsulfone vinylique **101a** dans nos conditions combinées avec 1 équivalent de Et<sub>3</sub>B. Une chute importante des rendements a été observée, mais l'excès énantiomérique a grimpé à 94% (Schéma 70). Ces résultats préliminaires suggèrent que notre système pourrait tolérer les 2-pyridylsulfones vinyliques après une optimisation de la réaction.

**Schéma 70.** Réduction énantiosélective des 2-pyridylsulfones vinyliques avec Me-Duphos(O)



## 4.7 Conclusion

Au cours de ce chapitre, une nouvelle réaction a été mise au point. En effet, la réduction de phénylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués catalysée par le cuivre et le ligand Me-Duphos(O) a été élaborée. Nous avons trouvé que le PhSiH<sub>3</sub>, conjugué à l'hydroxyde de sodium aqueux dans le benzène, engendre une réduction reproductible avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques pour une variété de sulfones vinyliques. Mise à part les sulfones vinyliques et les nitroalcènes, aucun autre substrat n'a pu être réduit avec une énantiosélectivité significative. En parallèle, une méthode pour la réduction non-asymétrique de phénylsulfones vinyliques menant à un mélange racémique a été développée. La Bu<sub>3</sub>P s'est avérée le ligand de choix pour cette transformation.

Les alkylphénylsulfones énantio-enrichies obtenues par notre méthodologie ont permis d'accéder à des synthons grandement utiles en chimie organique. En effet, les alkylphénylsulfones générées par réduction énantiosélective ont pu être dérivatisées en alcanes, alcènes et allènes.

De nombreux paramètres réactionnels ont du être orchestrés afin d'obtenir les excellents résultats présentés lors de chapitre. Chacun de ces paramètres joue un rôle spécifique pour une réduction complète et énantiosélective. Au cours du chapitre suivant, quelques aspects

mécanistiques de cette réaction seront présentés afin de comprendre davantage le rôle de chacun de ces constituants réactionnels.

## CHAPITRE 5

### *Aspects mécanistiques de la réduction catalysée au cuivre*

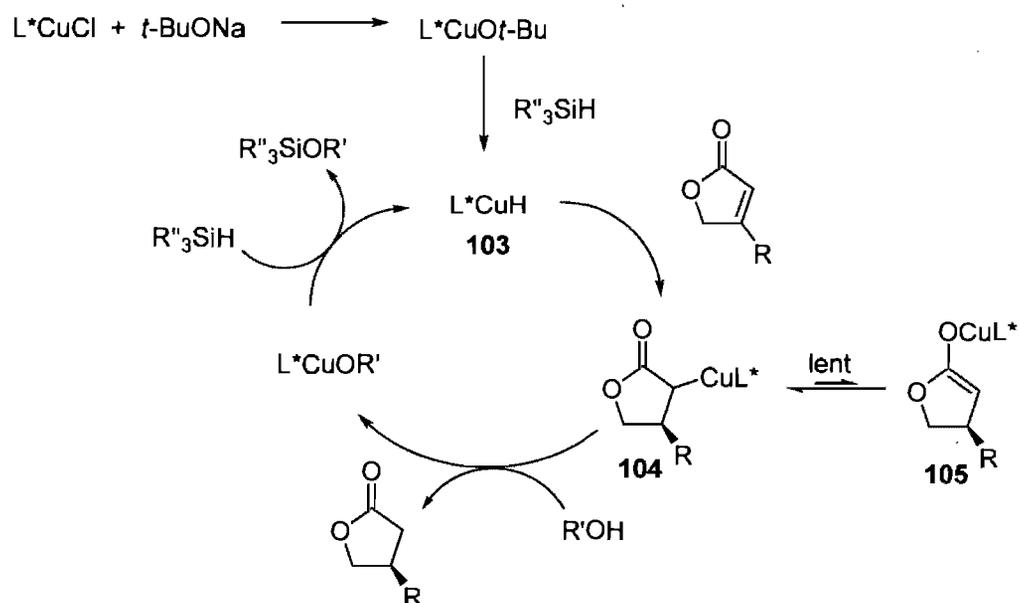
#### 5.1 Introduction

Au cours de ce chapitre, nous allons tenter d'élucider le mécanisme de la réduction des sulfones vinyliques catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O). D'entrée de jeu, nous présenterons les quelques études mécanistiques publiées sur les hydrosilylations énantiosélectives catalysées au cuivre. À partir de ces précédents de la littérature, nous pourrons ensuite prouver qu'ils sont applicables ou non à notre système. Si ces aspects mécanistiques ne peuvent pas expliquer nos résultats expérimentaux, nous pourrions proposer de nouvelles hypothèses basées sur des expériences que nous avons accomplies.

##### 5.1.1 Études mécanistiques de Buchwald *et al.*

Comme mentionné lors du chapitre 3, le groupe de recherche du professeur Buchwald fut le premier à avoir développé une hydrosilylation énantiosélective catalysée au cuivre (voir section 3.1.3.1).<sup>158</sup> Le catalyseur est formé à partir du CuCl, de la diphosphine TolBinap, du *t*-BuONa ainsi que de l'agent réducteur PMHS. L'optimisation de cette réduction conjuguée d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés a mené à la conclusion que la réaction est accélérée en présence d'un alcool en quantité stœchiométrique. Suite à cette découverte, les auteurs ont proposé un mécanisme pour cette hydrosilylation.<sup>159</sup>

Tout d'abord, le CuCl coordonné au TolBinap, combiné au *t*-BuONa, génère une quantité catalytique de TolBinap•CuO*t*-Bu (Schéma 71). Cette espèce a déjà été reconnue pour effectuer rapidement une métathèse de liens  $\sigma$  avec un silane pour générer l'hydrure de cuivre actif **103**.<sup>153a</sup> Ce dernier peut ensuite délivrer un hydrure en position conjuguée, ce qui résulte en un énolate de cuivre où le métal est lié au carbone (énolate-C, **104**) ou bien à l'oxygène (énolate-O, **105**).

**Schéma 71.** Mécanisme proposé par Buchwald *et al.*

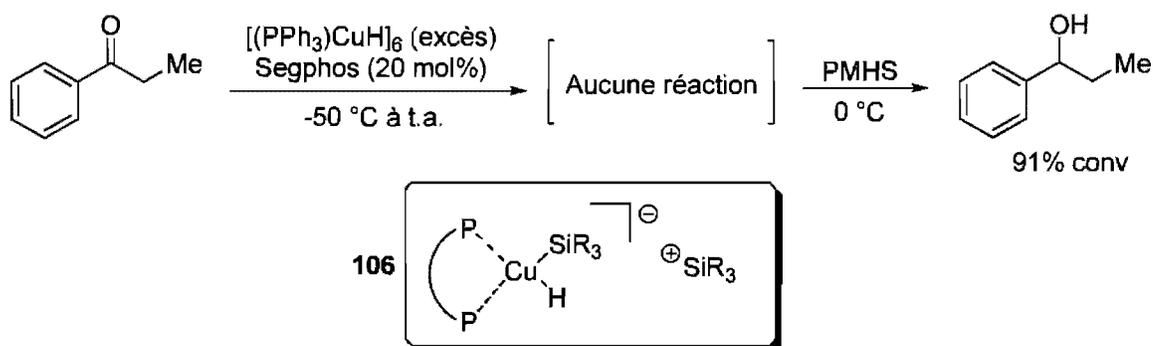
Si la forme de l'énolate-*O* est prédominante, la réduction serait rapide en absence d'alcool, car cet énolate pourrait effectuer la métathèse de liens  $\sigma$  avec le PMHS rapidement pour former le lien covalent O-Si favorable et régénérer le catalyseur actif. Étant donné que la réduction est lente en absence d'un additif protique, Buchwald *et al.* affirment que la forme tautomérique du cuivre lié au carbone est majoritaire. Dans ce cas, l'énolate-*C* doit initialement être protoné par l'alcool pour former l'alcoolate de cuivre, qui peut réagir rapidement avec le silane pour régénérer **103**. Il a été observé que la vitesse de réduction est dépendante de la grosseur de l'alcool utilisé. Les auteurs ont donc stipulé que l'étape limitante de la réduction est la protonation de l'énolate de cuivre. Ils ont donc soumis le *t*-AmOH et le *t*-AmOD à leurs conditions pour finalement trouver le ratio  $k_H/k_D$  de 1,8.

### 5.1.2 Études mécanistiques de Lipshutz *et al.*

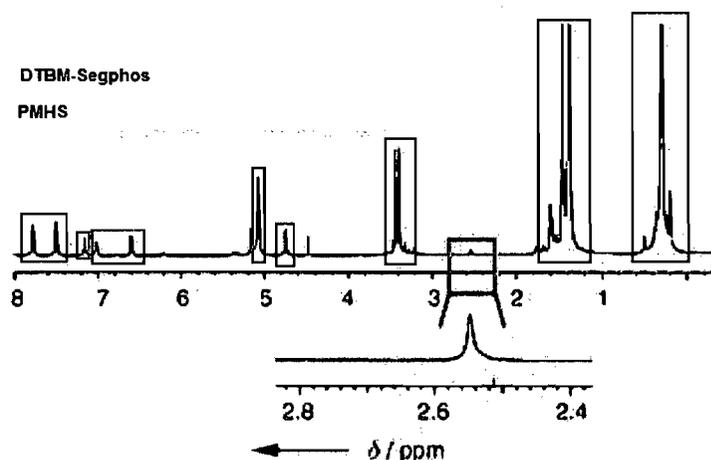
De leur côté, Lipshutz *et al.* ont proposé un catalyseur actif différent pour la réduction énantiosélective de cétones catalysée au cuivre (voir section 3.1.3.1). En effet, ils ont traité la propiophénone avec un excès d'hydru de cuivre sous la forme du réactif de Stryker (Schéma 72).<sup>163b</sup> Les auteurs n'ont par la suite observé aucun produit de réduction

à température ambiante en présence du ligand Segphos. L'addition subséquente de PMHS en quantité stœchiométrique au mélange réactionnel a procuré l'alcool secondaire désiré avec consommation presque complète de la cétone. Pour expliquer ces résultats, la formation d'un intermédiaire hydrosilylcuprate **106** a été suggérée.

**Schéma 72.** Hydrosilylcuprate suggéré par Lipshutz *et al.*



L'hydrosilylation énantiosélective catalysée au cuivre a été appliquée à la réduction d'un éventail de substrats (voir section 3.1.3). Ces divers systèmes ont employé des conditions variables en modifiant quelques paramètres. Dans quelques cas, l'usage de sels de cuivre (II) a été privilégié pour plusieurs raisons et principalement pour une plus grande stabilité envers l'oxygène et l'humidité.<sup>159,167,169</sup> Le groupe du professeur Lipshutz a démontré par études RMN que le cuivre (II) est réduit en hydrure de cuivre (I) dans les conditions standards impliquant une diphosphine et un silane (Figure 11).<sup>219</sup> Lorsque le PMHS est ajouté à une solution de DTBM-Segphos coordonné au  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  dans le benzène deutéré, un signal à 2,55 ppm apparaît. Ce dernier correspond présumément à l'hydrure du complexe DTBM-Segphos•CuH. Ce déplacement chimique est également comparable à celui de l'hydrure du complexe  $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$  qui se retrouve à 3,52 ppm dans le benzène deutéré. La différence entre ces deux valeurs a été expliquée par l'effet de la phosphine, car l'ajout d'une diphosphine chirale au complexe  $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$  a engendré un déplacement du signal de l'hydrure de 3,52 à 2,55 ppm.

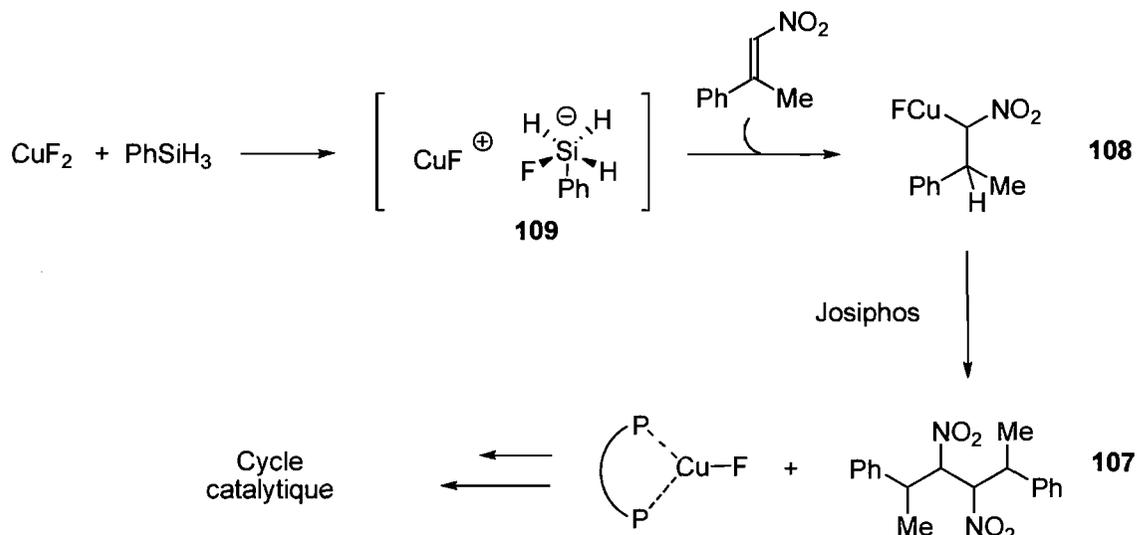


**Figure 11.** Formation de l'hydruure de cuivre (I) à partir du cuivre (II) et d'un silane

Au cours de discussions avec le Prof. Bruce Lipshutz et le Prof. Jaesook Yun, ces derniers nous ont fait part de leur opinion en ce qui a trait au mécanisme de réduction du cuivre. Selon eux, le cuivre (II) est réduit par la diphosphine.

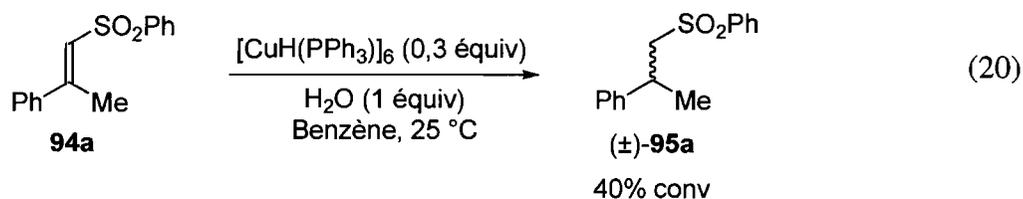
### 5.1.2 Études mécanistiques de Carreira *et al.*

La réduction des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués est un exemple de réduction par un silane utilisant une source de cuivre (II).<sup>167</sup> Carreira *et al.* ont suggéré une explication différente pour la réduction du cuivre menant au catalyseur actif. Lors de la réduction des nitroalcènes par le PMHS et le  $\text{PhSiH}_3$ , les auteurs ont isolé des traces du dimère **107** (Schéma 73). La présence de ce dernier a été justifiée par un couplage oxydatif entre deux nitronates de cuivre **108** issus de la réduction conjuguée par le silanate de cuivre **109**. Cette étape permet la formation du fluorure de cuivre (I) qui peut mener au catalyseur actif après avoir réagi avec le silane.<sup>167,220</sup>

**Schéma 73.** Réduction du cuivre (II) proposée par Carreira *et al.*

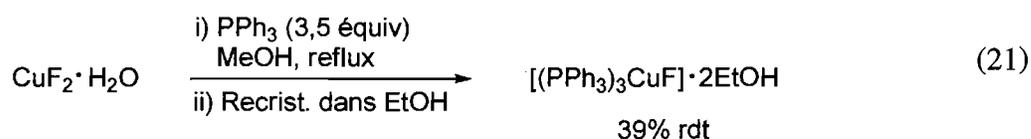
## 5.2 Informations mécanistiques préliminaires

Premièrement, il semble que notre système de réduction de sulfones vinyliques ne passe pas par un intermédiaire hydrosilylcuprate **106** comme Lipshutz *et al.* ont suggéré. Effectivement, nous avons démontré au Tableau 26 et rappelé dans l'Équation (20) que le réactif de Stryker en quantité stœchiométrique permet de réduire de façon non-asymétrique la phénylsulfone vinylique sans avoir recours à une source de silanes.



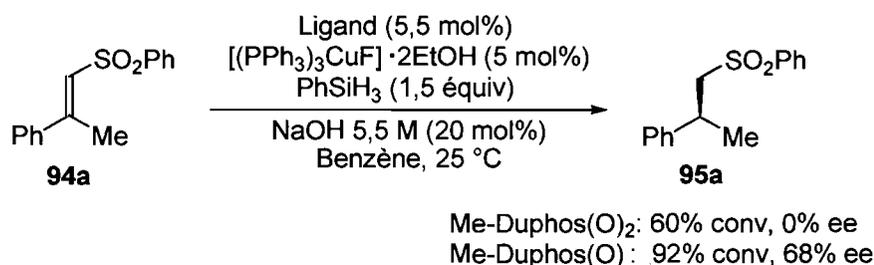
Deuxièmement, nous prenons pour acquis que le catalyseur actif est un hydruure de cuivre (I). Nous croyons donc que la réduction du  $\text{CuF}_2$  en  $\text{CuF}$  pour permettre la formation de ce

catalyseur n'est pas engendrée par l'oxydation d'une phosphine du ligand. Si tel était le cas, un mélange de  $\text{CuF}_2$  et de Me-Duphos(O) procurerait le  $\text{CuF}$  et  $\text{Me-Duphos(O)}_2$ . Pour confirmer qu'un tel mélange ne forme pas le catalyseur actif et/ou n'est pas une combinaison de réactifs menant aux rendements et énantiosélectivités élevés, nous avons, d'une part, synthétisé et isolé le fluorure de cuivre (I). Il est possible de préparer un tel composé à partir du fluorure de cuivre (II) et de la triphénylphosphine dans le méthanol à reflux avec 39% de rendement (Équation (21)).<sup>221</sup>

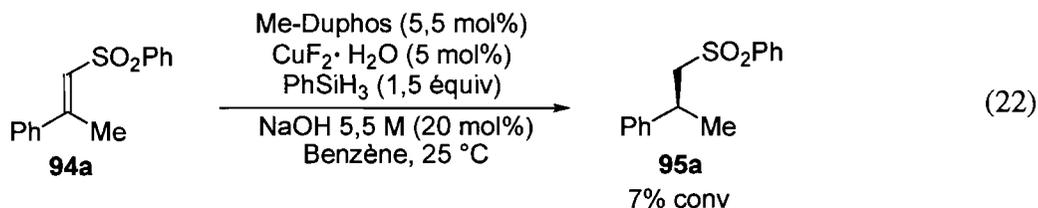


D'autre part, nous avons effectué la réduction énantiosélective avec une combinaison de ce complexe  $[(\text{PPh}_3)_3\text{CuF}] \cdot 2\text{EtOH}$  et de Me-Duphos(O)<sub>2</sub> ou Me-Duphos(O) (Schéma 74). Étant donné que le degré d'oxydation du cuivre est le même que celui du catalyseur actif, aucune oxydation du ligand survient. Par conséquent, on peut déterminer le ligand actif menant à l'énantiosélectivité et confirmer si le cuivre se fait réduire ou non par une phosphine. Des conversions élevées ont été obtenues pour le cas du Me-Duphos(O)<sub>2</sub>, mais presque qu'aucune énantiosélectivité n'est générée. En ce qui concerne le Me-Duphos(O), son utilisation combinée au cuivre (I) a donné lieu à 92% de conversion et 68% ee. Le désavantage de l'emploi du complexe  $[(\text{PPh}_3)_3\text{CuF}] \cdot 2\text{EtOH}$  est que même un excès de Me-Duphos(O) ne semble pas déplacer complètement la triphénylphosphine du cuivre. En effet, les excès énantiomériques obtenus sont plus faibles que ceux obtenus avec le  $\text{CuF}_2$ , ce qui suggère que la phosphine non-chirale reste coordonnée au catalyseur.

**Schéma 74.** Déterminer le degré d'oxydation de la diphosphine du catalyseur actif



Par ailleurs, si la réduction du cuivre survient grâce à l'oxydation d'une phosphine, un mélange de  $CuF_2$  et de Me-Duphos mènerait à la formation de  $CuF$  et de Me-Duphos(O) qui sont les composants du catalyseur actif. Or, la réduction énantiosélective de phénylsulfones vinyliques avec 5,5 mol% de Me-Duphos et 5 mol% de  $CuF_2$  donne seulement 7% de conversion (Équation (22)). Toutes ces expériences confirment que la réduction du cuivre n'est pas issue de l'oxydation de la diphosphine.

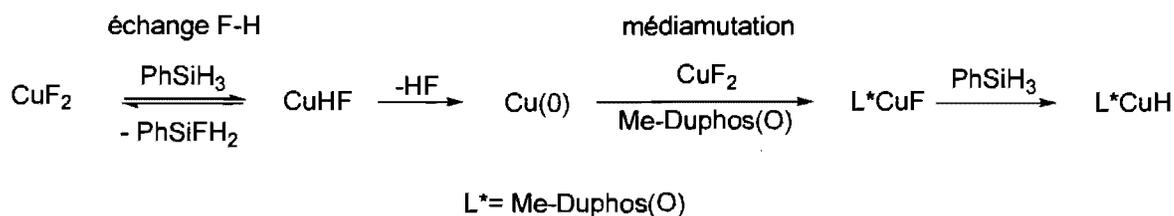


Troisièmement, tout au long de l'optimisation et de l'étude de l'étendue de la réaction, aucun sous-produit similaire à celui observé par Carreira *et al.* (107) n'a été observé ou bien isolé d'un mélange réactionnel. Par conséquent, il est peu probable que la formation du catalyseur de notre système se déroule selon le même mécanisme que celui présenté au Schéma 73.

N'ayant aucune explication provenant des précédents de la littérature sur l'hydrosilylation au cuivre pour expliquer la réduction du  $CuF_2$  en  $CuF$  dans notre système, nous proposons un mécanisme différent de ceux amenés par les autres groupes de recherche. En se basant sur les résultats obtenus pour la réduction des nitroalcènes (Tableau 14), où les excès

énantiomériques sont presque proportionnels à la force de liaison entre le contre-ion du cuivre et le silane, il est clair qu'un échange F-H survient entre le cuivre et le silane (Schéma 75). Cette étape est similaire à celle suggérée par Carreira *et al.* pour la formation de **109**. Par la suite, une élimination d'acide fluorhydrique pourrait fournir du cuivre (0).<sup>222</sup> Cette élimination réductrice est hypothétiquement favorisée, car le cuivre n'est pas stabilisé par une phosphine à ce stade. En effet, Riant *et al.* ont démontré par études RMN que le  $\text{CuF}_2$  n'est pas coordonné par une diphosphine comme le Binap.<sup>164b</sup> Par la suite, le cuivre (0), observé au cours de la réaction, peut subir une médirotation avec le  $\text{CuF}_2$ , pour générer le  $\text{CuF}$  qui peut être coordonné par Me-Duphos(O). Un autre équivalent de silane peut alors intervenir pour mener à Me-Duphos(O)•CuH et  $\text{R}_3\text{SiF}$  par métathèse de liens  $\sigma$  avec Me-Duphos(O)•CuF.

**Schéma 75.** Mécanisme proposé pour la réduction du cuivre (II) en cuivre (I)



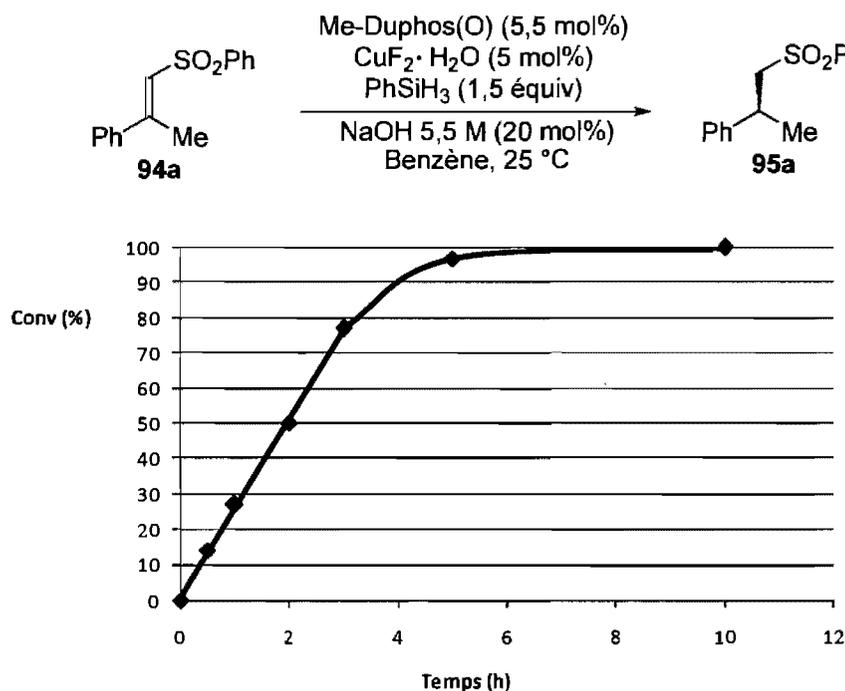
### 5.3 Rôle du NaOH

Il a été prouvé que c'est principalement l'ajout de 20 mol% de NaOH qui dicte le niveau des conversions pour la réduction de phénylsulfones vinyliques. Nous avons donc émis plusieurs hypothèses pour l'implication de cette base dans le mécanisme de réduction énantiosélective. Cet additif pourrait entre autre :

- inhiber la réaction compétitrice de silylation de  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- éliminer toutes traces d'acide nuisibles au système catalytique;
- favoriser la réduction du cuivre (II) en cuivre (I).

### 5.3.1 Inhibition de la réaction parasite par le NaOH

Dans le but de vérifier si le NaOH ralentit ou bien inhibe entièrement la réaction parasite qui consomme les réactifs utiles à la réduction des sulfones vinyliques, nous devons comparer la vitesse de réduction de la sulfone vinylique à celle de la silylation de H<sub>2</sub>O avec ou sans NaOH. En premier lieu, diverses valeurs de conversion de la réduction de **94a** en fonction du temps ont été insérées dans la Figure 12. La formation du produit désiré **95a** suit une tendance linéaire au cours des 3 premières heures pour finalement atteindre 97% de conversion après 5 heures.

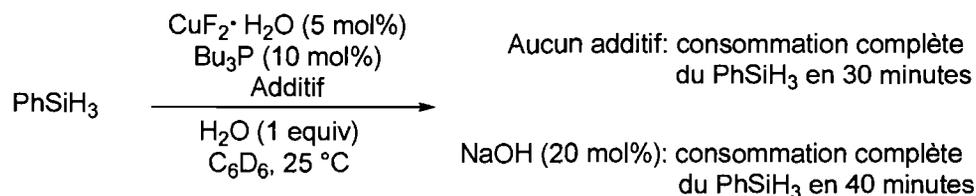


**Figure 12.** Conversions en fonction du temps pour la réduction des sulfones vinyliques

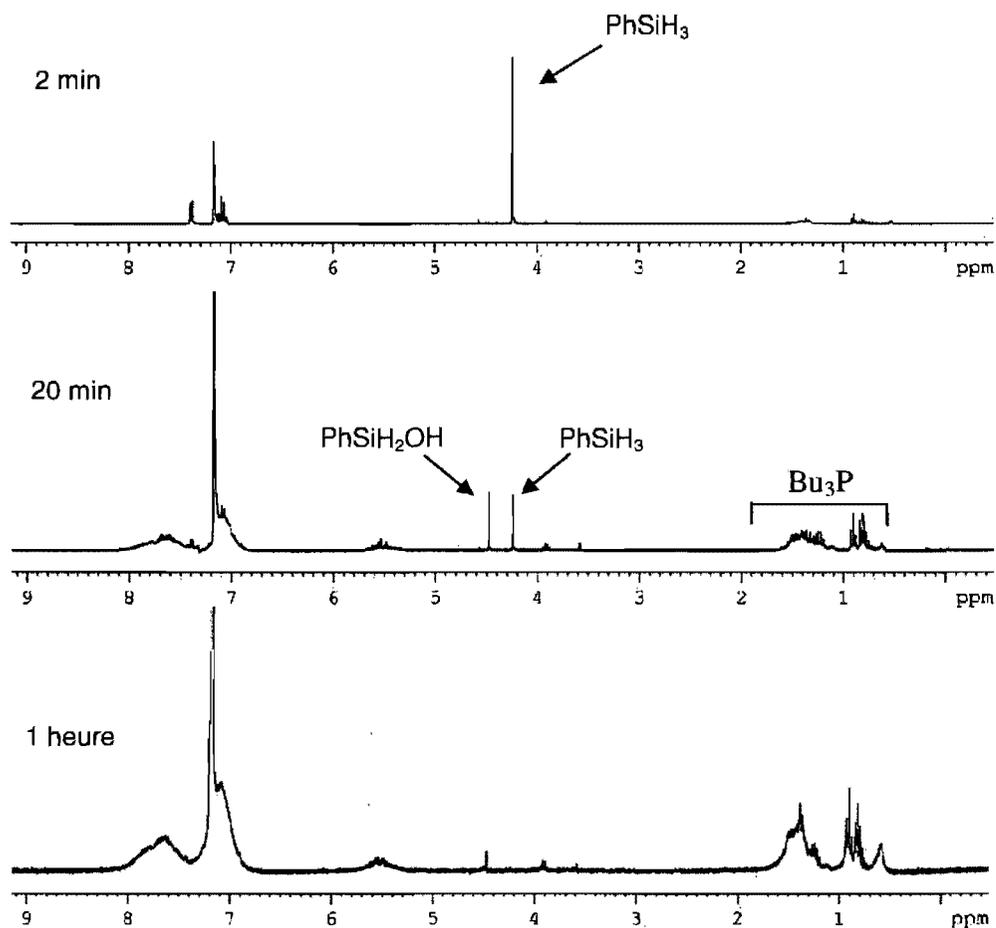
En deuxième lieu, nous avons analysé la consommation du phénylsilane en fonction du temps dans les conditions réactionnelles de réduction des sulfones vinyliques. Nous avons introduit le phénylsilane à un mélange de H<sub>2</sub>O (1 équiv), CuF<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 mol%) et Bu<sub>3</sub>P (10 mol%) en présence ou non de NaOH (20 mol%) dans le benzène deutéré. Des aliquots ont

été pris après 2, 5, 10, 20, 30, 40 et 60 minutes pour suivre l'évolution de la réaction par RMN (Schéma 76).

**Schéma 76.** Consommation du silane en fonction du temps



Pour la réaction en absence de base, nous avons observé la formation de  $\text{PhSiH}_2\text{OH}$  en moins de 20 minutes et les signaux reliés à toutes espèces de silicium ont disparu en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{29}\text{Si}$  après 30 minutes (Figure 13). Lorsque la même réaction a été exécutée avec 20 mol% de NaOH, des résultats similaires ont été obtenus, mais la disparition des signaux des dérivés silyles est survenue après 40 minutes. Bref, la présence de NaOH ne semble pas ralentir la silylation de  $\text{H}_2\text{O}$  de façon appréciable ou de manière assez significative pour influencer le déroulement de la réduction de la sulfone vinylique.



**Figure 13.** Spectres RMN  $^1\text{H}$  montrant la consommation du silane

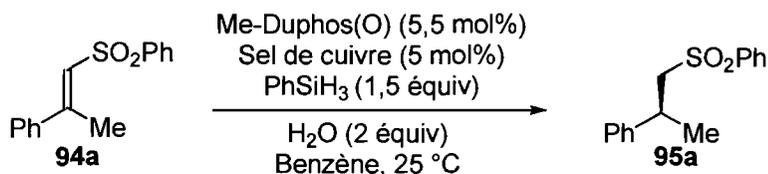
### 5.3.2 Élimination des traces d'acide nuisibles

Les sels de fluorure métalliques, incluant le  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , sont reconnus pour contenir des impuretés provenant de leur mode de préparation ou bien de leur décomposition.<sup>223</sup> Il est fort probable que le  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  contienne des traces de HF. Si tel était le cas, le manque de reproductibilité et les faibles conversions en absence de NaOH pourraient provenir de cette contamination acide. Nous avons prouvé que l'addition de 10 mol% de HCl entraîne une chute drastique de la conversion (voir section 4.2.4 , Équation (16)). Afin de valider

cette hypothèse, nous avons utilisé différentes sources de cuivre pour la réduction asymétrique avec 2 équivalents de H<sub>2</sub>O sans additif basique (Tableau 29).

Le CuF<sub>2</sub> hydraté ou anhydre ne génèrent pas de conversions reproductibles en absence de NaOH (entrées 1 et 2). Dans le but de neutraliser l'acide, nous avons préalablement traité le cuivre avec une base. Une suspension de CuF<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O a été agitée pendant 4 heures dans une solution aqueuse de NaOAc. Ensuite, le sel de cuivre a été récupéré par filtration du mélange et séché sous vide à 100 °C pendant 12 heures. Les résultats obtenus par l'usage de cette source de cuivre ont été reproductibles et similaires aux meilleures conversions procurées par le CuF<sub>2</sub> hydraté ou anhydre (entrée 3). Il est à noter que ce phénomène n'est pas dû à la formation d'une espèce acétate de cuivre, car le Cu(OAc)<sub>2</sub> mène à seulement 15% de conversion dans les mêmes conditions (entrée 4).

**Tableau 29.** Étude de la contamination acide potentielle provenant de la source de cuivre



Entrée	Sel de cuivre	Conversion (%) <sup>a</sup>	Reproductibilité
1	CuF <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	39–78	Non
2	CuF <sub>2</sub> anhydre	55–80	Non
3	CuF <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O traité par NaOAc <sub>aq</sub>	77	Oui
4	Cu(OAc) <sub>2</sub>	15	Oui

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

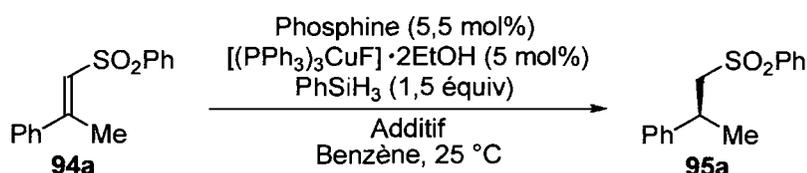
Nous venons donc de prouver que la base permet notamment de supprimer les traces d'acide provenant du sel de cuivre pour donner des conversions reproductibles. Cependant, la réaction n'est pas portée à complétion. Donc, soit le CuF<sub>2</sub> traité par le NaOAc aqueux ne

contient pas un excès de base qui permet d'éliminer le HF qui se forme durant la réduction du cuivre ou soit le NaOH possède un autre rôle lors de la réduction.

### 5.3.3 Réduction du cuivre favorisée par le NaOH

Une autre implication possible du NaOH serait de favoriser la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) pour former le catalyseur actif. Pour valider cette affirmation, nous avons utilisé le complexe  $[(PPh_3)_3CuF] \cdot 2EtOH$  (Tableau 30). Au cours du chapitre 4, nous avons démontré qu'avec  $CuF_2$ , des conversions complètes sont atteintes seulement avec  $Bu_3P$  et Me-Duphos(O) et avec 20 mol% de NaOH. En employant  $[(PPh_3)_3CuF] \cdot 2EtOH$ , l'usage des phosphines  $Bu_3P$  ou Me-Duphos(O) est toujours nécessaire pour obtenir une réduction complète de **94a** (entrées 1 et 2). Toutefois, l'ajout de NaOH n'est plus requis pour générer d'excellentes conversions (entrées 3 et 5).

**Tableau 30.** Étude sur la nécessité d'une base lors de l'utilisation de CuF



Entr\u00e9e	Phosphine	Additif	Conversion (%) <sup>a,b</sup>	ee (%)
1	Aucune	H <sub>2</sub> O (2 \u00e9quiv)	72 (--)	--
2	Aucune	NaOH 5,5 M (20 mol%)	62 (74)	--
3	Bu <sub>3</sub> P	H <sub>2</sub> O (2 \u00e9quiv)	86 (37)	--
4	Bu <sub>3</sub> P	NaOH 5,5 M (20 mol%)	95 (81)	--
5	Me-Duphos(O)	H <sub>2</sub> O (2 \u00e9quiv)	88 (39–78)	78
6	Me-Duphos(O)	NaOH 5,5 M (20 mol%)	92 (85)	68

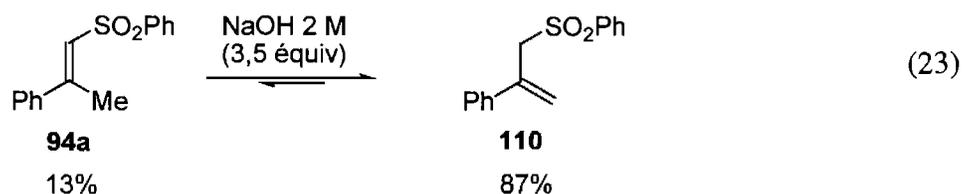
<sup>a</sup> D\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne. <sup>b</sup> Entre parenth\u00e8ses, conversion obtenue avec  $CuF_2 \cdot H_2O$ .

Les bons r\u00e9sultats obtenus en l'absence de base peuvent \u00eatre expliqu\u00e9s par le fait que CuF ne g\u00e9n\u00e8re pas de HF, car il n'a pas besoin d'\u00eatre r\u00e9duit par m\u00e9diamutation. De plus, il est

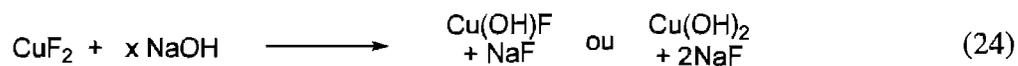
aussi probable que le NaOH favorise la réduction du cuivre, pour former CuF. Pour effectuer la réduction du cuivre, le NaOH doit interagir en premier lieu avec soit :

- la phénylesulfone vinylique  $\beta,\beta$ -disubstituée;
- le fluorure de cuivre (II) hydraté;
- ou le phénylesilane.

Premièrement, il semble peu probable que la base puisse parvenir à favoriser la réduction du cuivre par l'entremise d'une interaction avec la phénylesulfone vinylique. En effet, lorsque le substrat **94a** est traité avec 3,5 équivalents de NaOH, un équilibre se crée entre le composé de départ et la forme isomérisée en position  $\beta,\gamma$ , favorisant cette dernière (Équation (23)). Ce processus ne mène donc pas à un scénario permettant la réduction du cuivre.



Deuxièmement, le NaOH pourrait aussi réagir avec  $\text{CuF}_2$  pour former un hydroxyde de cuivre et un ion fluorure. Ce dernier pourrait activer le silane pour la réduction du cuivre (II). Dépendamment du nombre d'équivalents qui réagit avec le  $\text{CuF}_2$ , différentes espèces de cuivre pourraient être générées (Équation (24)).



L'impact de l'utilisation des complexes  $\text{Cu(OH)F}$  ou  $\text{Cu(OH)}_2$ , tout deux disponibles commercialement, a été étudié. Les espèces hydroxyde de cuivre n'améliorent pas ou ne donnent pas d'aussi bonnes conversions que celles obtenues avec le fluorure de cuivre, que ce soit avec ou sans l'addition de 20 mol% de NaF (Tableau 31). Un excès d'ions fluorure est même néfaste dans le cas de  $\text{Cu(OH)F}$  pour la réduction de la sulfone vinylique (entrée

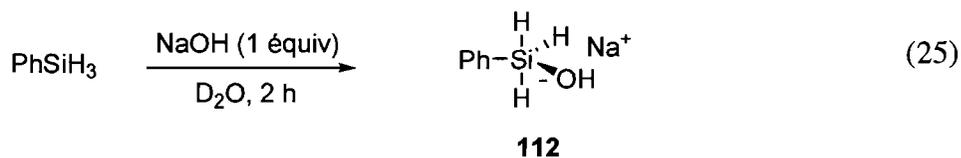
2). L'additif basique n'interagit donc pas avec avec le fluorure de cuivre pour former un hydroxyde de cuivre.

**Tableau 31.** Efficacité des produits potentiels issus d'une réaction entre le NaOH et le sel de cuivre

Entrée	Sel de cuivre	Additif	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	Cu(OH)F	H <sub>2</sub> O (2 équiv)	53
2	Cu(OH)F	NaF 5,5 M (20 mol%)	3
3	Cu(OH) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O (2 équiv)	47
4	Cu(OH) <sub>2</sub>	NaF 5,5 M (20 mol%)	60

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

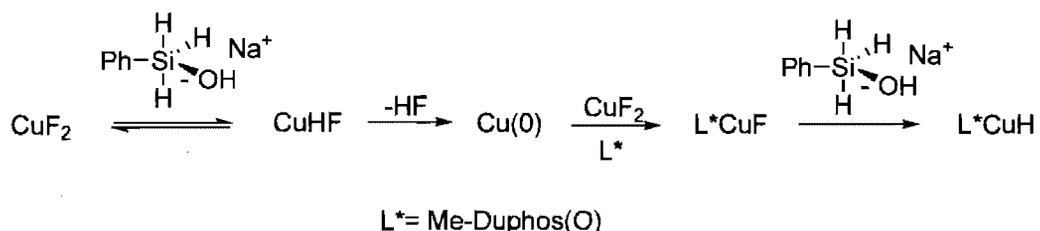
Troisièmement, le NaOH pourrait être impliqué dans la réduction du cuivre (II) par réaction directe avec le phénylsilane. En soumettant le phénylsilane à 1 équivalent d'hydroxyde de sodium dans l'eau, nous avons observé une disparition complète des signaux du silane par RMN <sup>1</sup>H et <sup>29</sup>Si en moins de 2 heures (Équation (25)). Nous suggérons alors une coordination anionique de l'hydroxyde pour former l'intermédiaire pentacoordiné **112**.<sup>224</sup>



Le lien Si-H est ainsi plus labile, ce qui peut accélérer la première et la dernière étape de la réduction du cuivre (II). En d'autres termes, le NaOH active le PhSiH<sub>3</sub> pour réduire le CuF<sub>2</sub> en CuF et ultimement générer Me-Duphos(O)•CuH (Schéma 77). La réduction de la

sulfone vinylique est donc accélérée, ce qui permet de supplanter la silylation de H<sub>2</sub>O si ces deux réactions ne requièrent pas le même catalyseur actif.

**Schéma 77.** Nouveau mécanisme de réduction du cuivre proposé



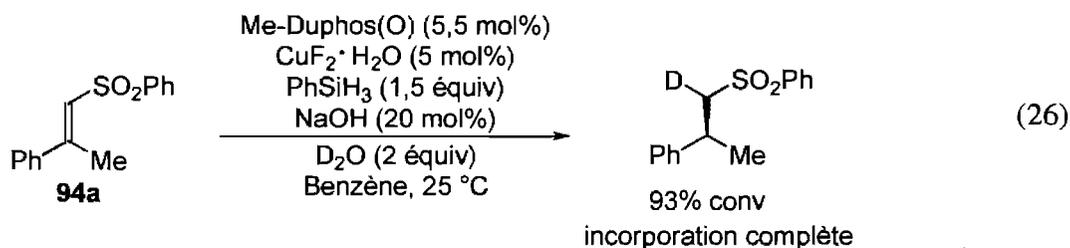
Tout compte fait, le NaOH permet d'éliminer les traces de HF dans le réactif CuF<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O pour avoir des résultats reproductibles. De plus, le HF formé durant la réduction du cuivre (II) est neutralisé par la base, ce qui prévient la présence d'acide nuisible au système catalytique. Par ailleurs, le NaOH active hypothétiquement le silane pour accélérer la réduction du cuivre et la formation du catalyseur actif.

## 5.4 Rôle de la phosphine oxydée

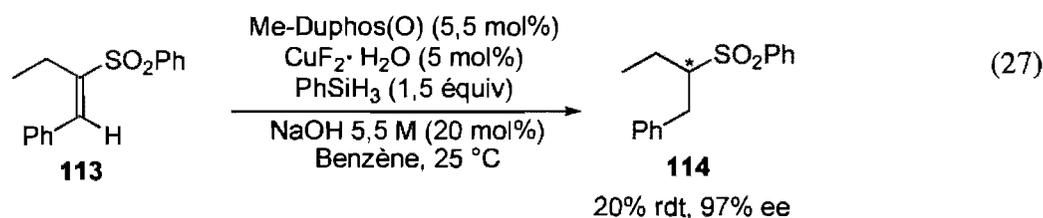
Au cours du chapitre d'introduction de cette thèse, nous avons présenté divers systèmes dont le cycle catalytique nécessite l'emploi d'une diphosphine monoxydée. L'implication de la phosphine oxydée dans le mécanisme varie selon le système. Lors de cette section, nous allons tenter de découvrir le rôle de la phosphine oxydée pour justifier l'importance d'utiliser un ligand hémilabile.

Une première expérience que nous avons exécutée consistait à remplacer le H<sub>2</sub>O par le D<sub>2</sub>O dans les conditions de réduction de **94a**. De la sorte, il est possible d'identifier par RMN les protons issus de l'eau. Après le parachèvement, nous avons observé une incorporation complète de deutérium en position α de la sulfone sans pour autant connaître la diastéréosélectivité de cette incorporation (Équation (26)). Afin de s'assurer que le

deutérium provient de l'eau, nous avons préalablement confirmé que l'échange H-D entre le silane et l'eau ne survient pas.



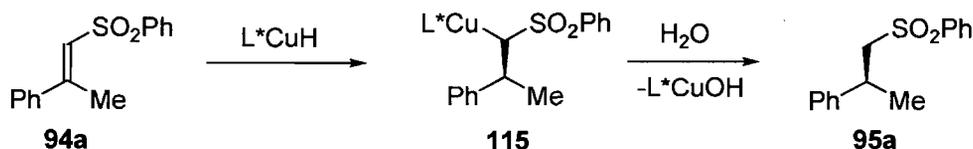
Dans le but de déterminer si cette protonation s'effectue avec une certaine stéréosélectivité, nous avons entrepris de soumettre le composé **113**, substitué en position  $\alpha$ , à nos conditions de réduction énantiosélective. La conversion procurée par cette réduction est modeste. Néanmoins, un excellent excès énantiomérique de 97% est engendré (Équation (27)).



Ce dernier résultat confirme qu'après la réduction par l'hydruure de cuivre, le sulfonate résultant demeure lié au complexe Cu•Me-Duphos(O) sans être substitué par le phénylsilane, jusqu'à la protonation par H<sub>2</sub>O. En considérant les études mécanistiques publiées par Buchwald *et al.* et l'observation qu'un additif protique est nécessaire pour former une espèce de cuivre avec un ligand dur pouvant régénérer le catalyseur actif par métathèse de lien  $\sigma$  avec le silane, nous sommes en mesure de suggérer que le cuivre du sulfonate se retrouve lié au carbone en  $\alpha$  (**115**) et non pas sur un oxygène de la sulfone (Schéma 78). Cette affirmation peut également être appuyée par le fait qu'il est connu que les anions métalliques des arylsulfones sont sous forme de sulfonate-C et non de sulfonate-O.<sup>225</sup> Étant donné que la protonation du sulfonate est sans doute l'étape limitante et que la

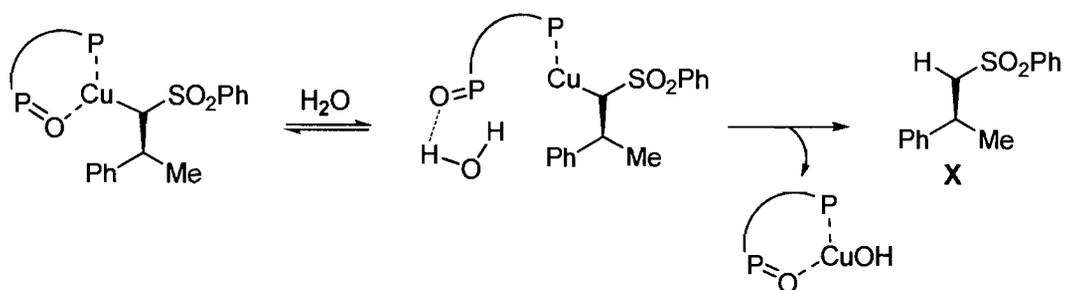
diphosphine Me-Duphos mène à seulement 7% de réduction, la phosphine oxydée doit d'une manière quelconque accélérer la protonation du sulfonate de cuivre.

**Schéma 78.** Intermédiaire sulfonate-C de cuivre formé



Les phosphines oxydées sont reconnues pour être l'un des meilleurs groupements fonctionnels accepteurs de ponts hydrogène. Effectivement, des calculs théoriques,<sup>226</sup> des analyses de rayons-X<sup>227</sup> et des titrages suivis par RMN<sup>228</sup> ont démontré que les seules fonctionnalités qui sont des accepteurs plus puissants sont Se=O, As=O, OH<sup>-</sup> et F<sup>-</sup>.<sup>229</sup> Nous proposons donc que la phosphine oxydée labile décoordine le cuivre, pour effectuer un pont hydrogène avec une molécule d'eau (Schéma 79).<sup>230</sup> En rapprochant de cette manière une molécule d'eau, la protonation du sulfonate et, par le fait même, la fréquence du cycle catalytique sont favorisées.

**Schéma 79.** Protonation du sulfonate de cuivre par pont hydrogène avec la phosphine oxydée



Hunter *et al.* ont rapporté que la force des ponts hydrogène est dépendante du solvant dans lequel cette association bimoléculaire survient.<sup>228</sup> En résumé, ces interactions sont favorisées dans des solvants non-polaires (hexane, CCl<sub>4</sub> et benzène) tandis que les solvants polaires (DMSO, MeCN et acétone) mènent à des attractions entre des groupements non-

polaires. Dans le but de prédire l'énergie libre de Gibbs des ponts hydrogène dans divers solvants, ce groupe de recherche a élaboré un modèle pour générer des valeurs d'une étonnante corrélation avec les résultats expérimentaux. Il est donc possible, à partir de cette expression:

$$\Delta G = -(\alpha - \alpha_s)(\beta - \beta_s) + 6 \text{ kJ mol}^{-1} \quad (28)$$

où  $\alpha$  et  $\beta$  sont les constantes pour le donneur et l'accepteur de ponts hydrogène, respectivement de calculer la force d'un pont hydrogène en solution. Les valeurs  $\alpha_s$  et  $\beta_s$  sont plutôt associées aux constantes du solvant et à sa capacité de donner et accepter des ponts hydrogène. Par analogie avec notre système, nous avons calculé la valeur d'un pont hydrogène entre  $\text{Bu}_3\text{P}$  et  $\text{H}_2\text{O}$  dans le benzène pour obtenir une énergie de  $-2 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $-8,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Le fait qu'un pont hydrogène soit plus fort dans un solvant peu polaire concorde avec le fait que la réduction des sulfones vinyliques procure de meilleurs conversions dans le benzène (Tableau 20). Ce dernier permet donc la formation de ponts hydrogène pour protoner le sulfonate de cuivre et accélérer le cycle catalytique tout en assurant la solubilité du substrat de départ.

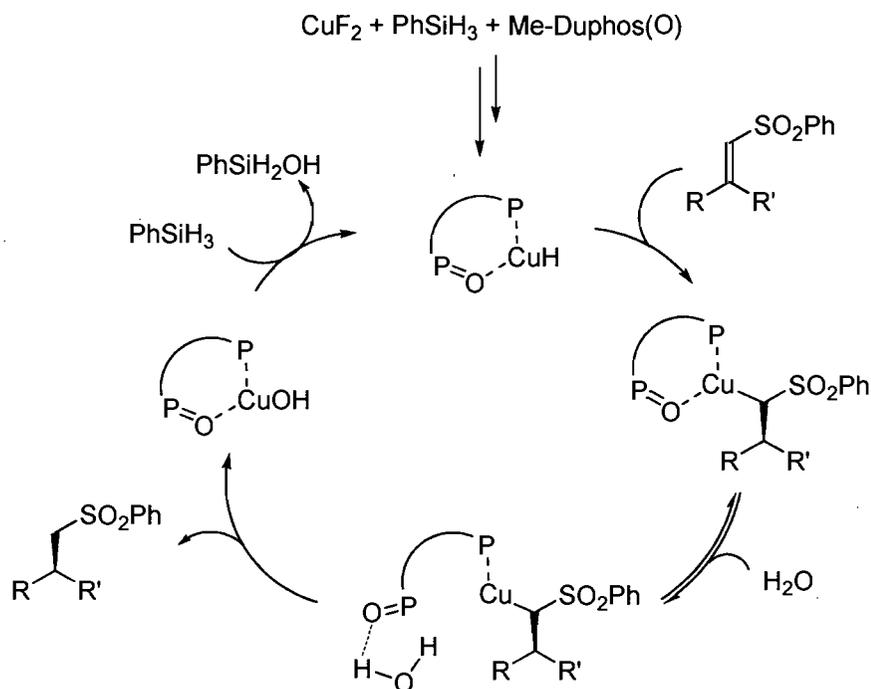
## 5.5 Mécanisme proposé

### 5.5.1 Mécanisme de réduction des phénylsulfones vinyliques

En réunissant tous les indices mécanistiques accumulés au cours de ce chapitre, il nous est maintenant possible de proposer un mécanisme pour la réduction asymétrique de phénylsulfones vinyliques (Schéma 80). Pour que ce mécanisme soit plausible, il reste à savoir s'il y a une quantité suffisante de  $\text{H}_2\text{O}$  dans le système pour protoner le sulfonate de cuivre. Il a été démontré précédemment que la silylation de l'eau par le phénylsilane catalysée par le cuivre s'effectue en moins d'une heure en absence d'une sulfone vinylique.

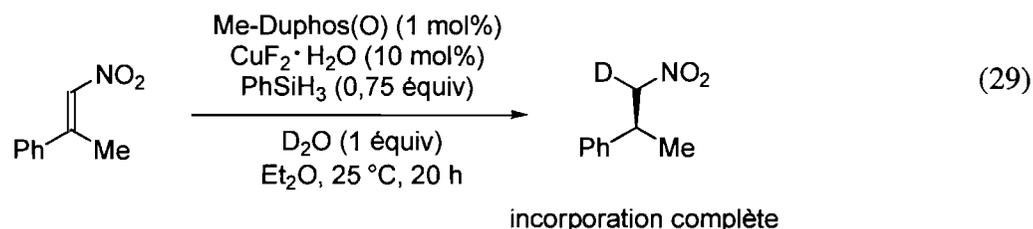
Donc, si l'eau est majoritairement consommée après ce temps, la source de proton disponible serait  $\text{PhSiH}_2\text{OH}$ .

**Schéma 80.** Cycle catalytique proposé pour la réduction des sulfones vinyliques



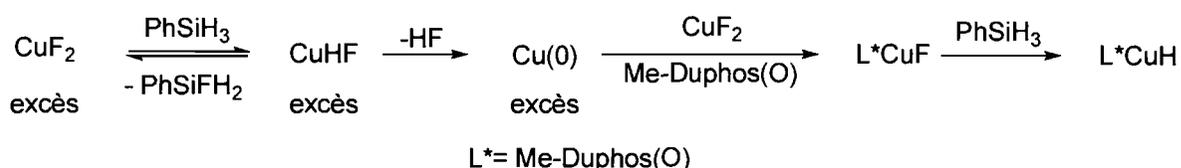
### 5.5.2 Comparaison et parallèle à la réduction des nitroalcènes

Le cycle catalytique de la réduction des nitroalcènes est, selon nous, presque identique à celui des sulfones vinyliques. En effet, il est possible d'appliquer le même phénomène d'accélération de la protonation du nitronate de cuivre par un pont hydrogène entre une molécule d'eau et la phosphine oxydée de Me-Duphos(O). Par ailleurs, nous avons démontré qu'une incorporation complète de deutérium est observée en position  $\alpha$  lorsque  $\text{H}_2\text{O}$  est remplacé par  $\text{D}_2\text{O}$ , tout comme dans le cas des sulfones vinyliques (Équation (29)).



La différence majeure entre ces deux systèmes se situe sans doute au niveau du mécanisme de la réduction de  $\text{CuF}_2$  en  $\text{CuF}$ . Les nitroalcènes semblent plus réactifs que les sulfones vinyliques lors de la réduction catalysée par le cuivre et  $\text{Me-Duphos(O)}$ . Donc, ce processus paraît moins affecté par la réaction secondaire de silylation de  $\text{H}_2\text{O}$  et la vitesse de réduction du cuivre (II) en cuivre (I) ne semble pas régir le niveau des conversions. Cela concorde avec le fait que très peu de ligand chiral est nécessaire, soit 1 mol%, et que l'absence de base comme le  $\text{NaOH}$  n'influence pas la reproductibilité ou le degré de complétion de la réaction. Toutefois, un excès de cuivre par rapport au silane procure de meilleurs rendements. Un ratio cuivre/ligand de 10 pour 1 entraîne la formation d'une grande quantité de cuivre (0). Ce phénomène permet alors de favoriser la médiamutation du  $\text{CuF}_2$  en  $\text{CuF}$  (Schéma 81).

**Schéma 81.** Mécanisme de réduction du cuivre pour les nitroalcènes



Il est également probable que l'excès de  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  est une source d'ions fluorure qui activerait le silane, comme dans le cas du  $\text{NaOH}$ , et formerait un hydruure plus réactif, ce qui faciliterait la réduction du  $\text{Cu(II)}$  en  $\text{Cu(I)}$  (voir section 5.3.3, Schéma 77).<sup>176</sup>

## 5.6 Conclusion

En conclusion, les informations tirées de la littérature concernant le mécanisme de différents systèmes d'hydrosilylation énantiosélectifs catalysés au cuivre n'ont pu être appliquées qu'en partie à notre procédé de réduction des sulfones vinyliques. En fait, la théorie du hydridosilylcuprate et les modes de réduction du cuivre (II) connus ne sont pas en accord avec nos observations expérimentales.

Lors de notre étude, nous avons constaté que la nature du contre-ion du cuivre influence grandement les résultats. Nous avons alors proposé que la réduction du  $\text{CuF}_2$  en  $\text{CuF}$  passe par un échange F-H entre le cuivre et le silane, une élimination réductrice de HF suivie d'une médiamutation. Nous avons aussi établi que le NaOH est essentiel afin de générer des conversions reproductibles en éliminant les traces d'acide provenant du  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  et de la réduction du cuivre. De plus, cette base facilite la réduction du cuivre (II) par activation du  $\text{PhSiH}_3$ .

Par ailleurs, nous savions que l'usage d'une diphosphine monoxydée est essentiel afin d'obtenir une réactivité pour le système asymétrique. De plus amples analyses ont permis de montrer que la phosphine oxydée, par l'entremise de ponts hydrogène, accélère la protonation du sulfonate de cuivre par  $\text{H}_2\text{O}$ . Une telle implication de la phosphine monoxydée n'a jamais été rapportée auparavant et consiste en une nouvelle application de ce type de ligand hémilabile.

## CHAPITRE 6

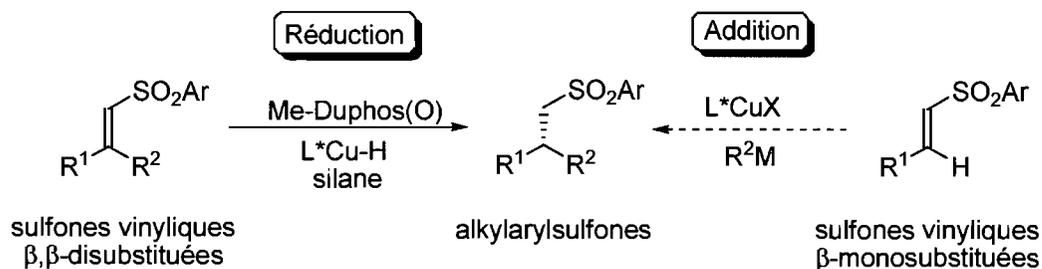
### *Addition énantiosélective de zinciques sur des sulfones vinyliques*

#### 6.1 Introduction

##### 6.1.1 Approche alternative pour l'obtention d'alkylarylsulfones $\beta$ -chirales

Au cours des chapitres 4 et 5, le développement de la réduction énantiosélective de phénylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstituées ainsi que divers aspects mécanistiques sur cette réaction ont été présentés. Compte tenu des nombreux avantages associés à la stratégie de réduction par rapport à celle d'addition nucléophile qui ont été énumérés à la section 3.1.2, nous avons opté pour ce procédé afin de générer des alkylarylsulfones chirales. Malgré les excellents résultats obtenus, une telle approche comporte également des inconvénients. Parmi ceux-ci, on retrouve la difficulté de synthétiser les produits de départ et la faible énantiosélectivité lorsque les substituants  $R^1$  et  $R^2$  sont stériquement similaires (Schéma 82). Il serait donc intéressant de développer une méthode complémentaire et convergente d'addition nucléophile énantiosélective sur des arylsulfones vinyliques  $\beta$ -monosubstituées.

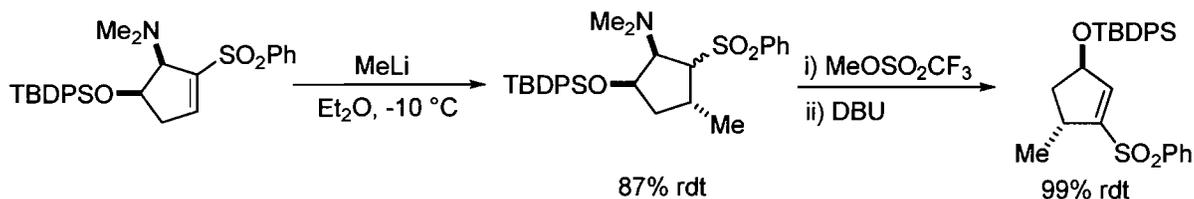
**Schéma 82.** Approches complémentaires pour l'obtention d'alkylarylsulfones



### 6.1.2 Additions diastéréosélectives de réactifs organométalliques

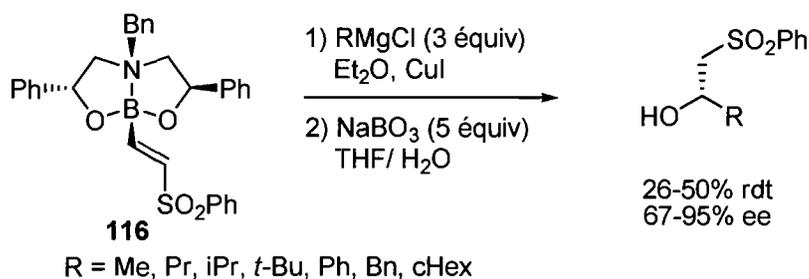
De nombreux systèmes favorisant les additions diastéréosélectives de réactifs organométalliques sur des sulfones vinyliques ont été étudiés, dans le but de synthétiser des sulfones avec un centre stéréogénique en position  $\beta$ . La plupart de ceux-ci ont misé sur une stéréosélectivité dirigée par une sulfone vinylique cyclique chirale. Des additions diastéréosélectives d'organolithiens, d'organocériens, de cuprates et de réactifs de Grignard sur des cycloalcénysulfones (Schéma 83)<sup>188d, 231</sup> et des dérivées furanosides et pyranosides<sup>232</sup> de sulfones vinyliques ont été rapportées.

**Schéma 83.** Addition diastéréosélective d'un lithien sur une sulfone vinylique



Une méthodologie, relativement différente des autres systèmes développés, repose sur l'usage d'une copule chirale qui peut être clivée après l'addition diastéréosélective d'un réactif de Grignard. Le stéréocontrôle est assuré par la dioxazaborocine **116** et un parachèvement oxydatif permet d'accéder à des  $\beta$ -hydroxysulfones avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 95% (Schéma 84).<sup>233</sup>

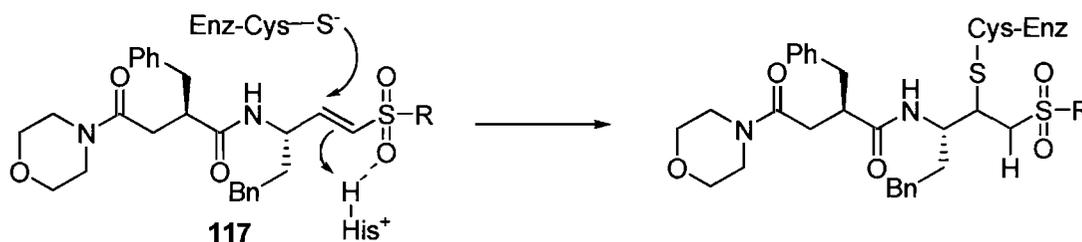
**Schéma 84.** Addition diastéréosélective employant une copule chirale



### 6.1.3 Addition en chimie médicinale

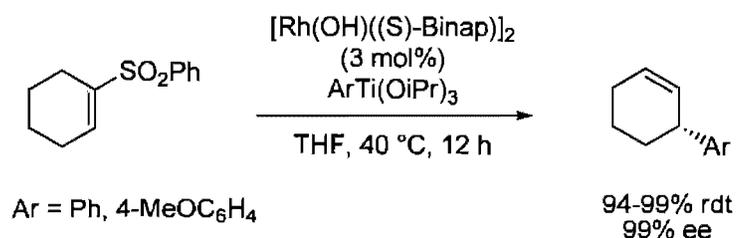
Les additions sur des sulfones vinyliques n'ont pas seulement été effectuées en laboratoire, mais peuvent aussi survenir au sein d'un organisme vivant. En effet, le groupe de recherche de Khepri Pharmaceuticals a découvert que la sulfone vinylique peptidique **117** agit efficacement comme inhibiteur sélectif de protéases à cystéines (Schéma 85).<sup>234</sup> Le mécanisme d'action, qui a été rapporté par Kam *et al.*, est une addition conjuguée du groupement thiol de la cystéine sur la sulfone vinylique, ce qui engendre une inhibition irréversible de l'enzyme.<sup>235</sup> Il a été proposé que cette addition inhibitrice est accélérée par une activation du groupement sulfone par un pont hydrogène avec une histidine du site actif. L'efficacité des sulfones vinyliques comme inhibiteur de protéases a été exploitée afin de combattre la malaria et le VIH.<sup>236</sup>

**Schéma 85.** Les sulfones vinyliques comme inhibiteur de protéases

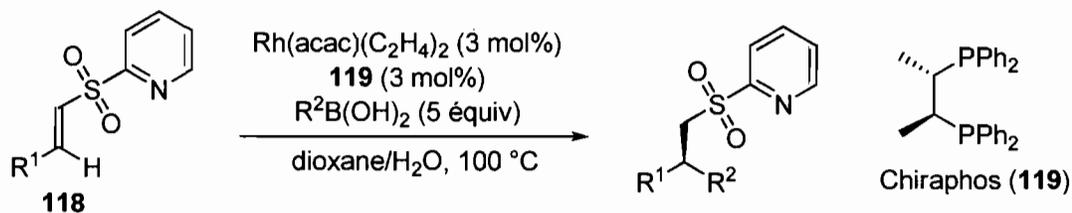


### 6.1.4 Addition catalytique énantiosélective de réactifs organométalliques

Le premier exemple d'addition catalytique énantiosélective d'un réactif organométallique a été développé par le groupe de recherche du professeur Hayashi.<sup>237</sup> Ces auteurs ont publié l'addition énantiosélective, catalysée par le rhodium, d'un réactif aryltitane sur une sulfone vinylique, suivie d'une élimination du groupement sulfonyle. Cette substitution *cine* procure des alcènes désulfonylés avec des excès énantiomériques excellents (Schéma 86).

**Schéma 86.** Substitution *cine* énantiosélective de Hayashi *et al.*

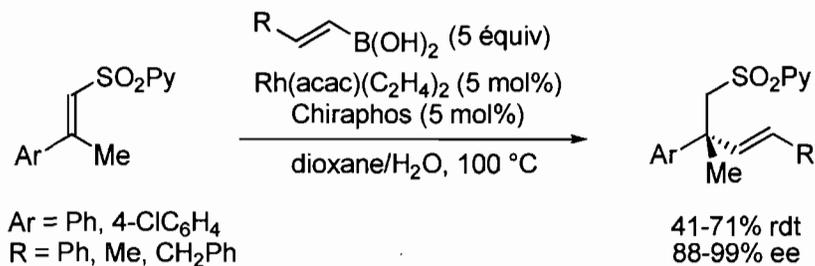
Peu de temps après, Carretero *et al.* sont parvenus à additionner des acides boroniques sur des sulfones vinyliques. Le succès de cette addition conjuguée, catalysée par le rhodium, repose essentiellement sur l'usage d'une 2-pyridylsulfone **118** qui complexe le catalyseur actif et, par le fait même, accélère la réaction (Tableau 32).<sup>238</sup> Utilisant le ligand Chiraphos **119**, d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques sont obtenus pour une variété de 2-pyridylsulfones vinyliques et pour des acides boroniques aromatiques et alcényles. Les auteurs ont également démontré que, outre l'oléfination de Julia-Kocienski, il est possible de dériver les 2-pyridylsulfones chirales par désulfonylation, alkylation, acylation et estérification de la même manière que pour les produits issus d'une phénylsulfone.

**Tableau 32.** Addition énantiosélective d'acides boroniques de Carretero *et al.*

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	Ph	97	81
2	Me	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	84
3	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	77
4	Me	Me-	91	43
5	Pent	Ph	98	84
6	iPr	Ph	93	78
7	2-naphtyle	Ph	96	87

Cette dernière méthodologie a également été appliquée aux sulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués.<sup>239</sup> Ceci est en fait le seul exemple de préparation énantiosélective de centres chiraux quaternaires par une addition sur des sulfones vinyliques. Des rendements moyens sont observés, mais les énantiosélectivités sont comparables à celles obtenues pour la formation de centres tertiaires (Schéma 87).

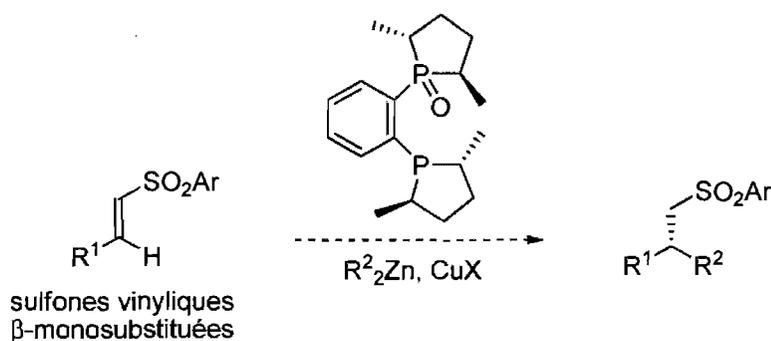
**Schéma 87.** Addition énantiosélective d'acides boroniques sur des sulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués



## 6.2 Optimisation

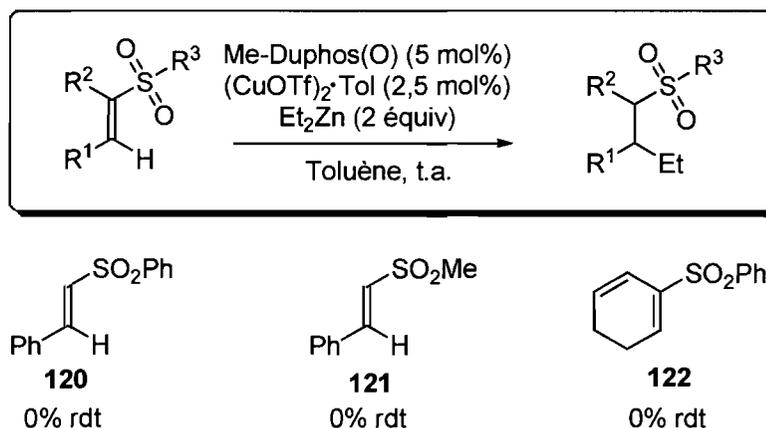
Comme démontré dans les chapitres 1, 2 et 3, nous avons récemment développé des additions de zinciques sur des centres  $sp^2$  catalysées au cuivre, comme des *N*-phosphinoylimines et des nitroalcènes, en utilisant le Me-Duphos(O).<sup>80,148</sup> Nous avons alors envisagé d'étendre ce système aux sulfones vinyliques  $\beta$ -monosubstitués (Schéma 88). De cette façon, il serait possible de synthétiser pour la première fois des  $\beta,\beta$ -dialkylsulfones énanti-enrichies.

**Schéma 88.** Approche envisagée pour l'addition sur des sulfones vinyliques

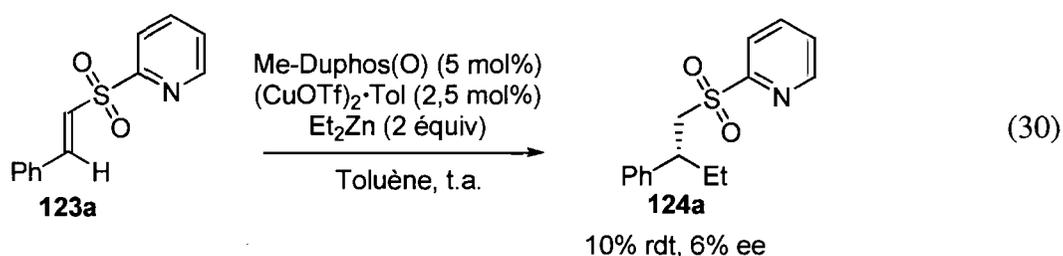


### 6.2.1 Résultats préliminaires avec Me-Duphos(O)

Initialement, nous avons testé nos conditions optimales à température ambiante préalablement développées pour l'addition de zinciques sur les *N*-phosphinoylimines. Cependant, en traitant les méthyl- et phénylsulfones **120** et **121** avec diéthylzinc et une quantité catalytique de cuivre triflate et de Me-Duphos(O) dans le toluène, aucun produit d'addition n'a été observé (Schéma 89). Nous avons également soumis la phénylsulfone activée **122**, mais sans succès.<sup>240</sup>

**Schéma 89.** Premiers essais d'addition de zinciques sur des sulfones vinyliques

Au cours des dernières années, il a été démontré que la réactivité de certains systèmes catalysés par le cuivre est permise ou tout simplement accélérée en présence d'une base de Lewis proximale, comme une pyridine qui complexe le catalyseur.<sup>241</sup> En considérant ces précédents, nous avons décidé d'étudier l'effet d'un groupement 2-pyridyle sur la sulfone et son efficacité sur l'addition de zinciques. Il a été intéressant de constater que la 2-pyridylsulfone **123a** a permis de générer l'adduit d'addition **124a** avec 10% de conversion et 6% ee avec Me-Duphos(O) (Équation (30)).

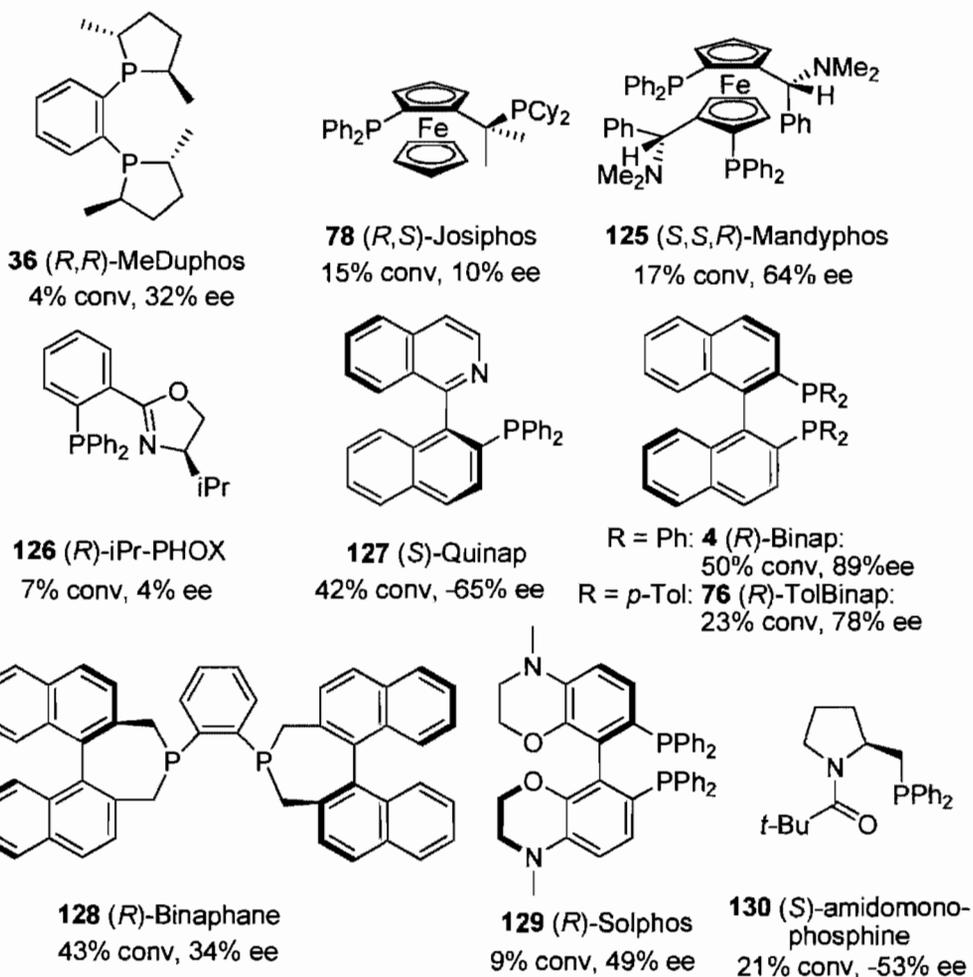
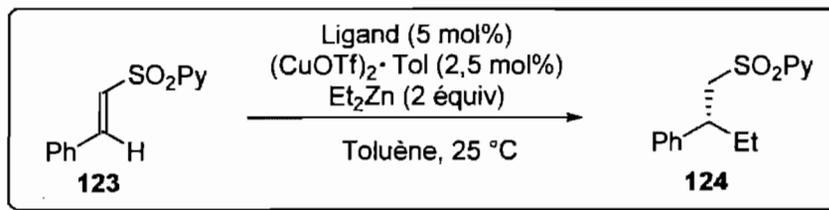


Dans le but d'accroître la réactivité et l'énantiosélectivité de cette addition conjuguée, nous avons optimisé chacun des paramètres de la réaction. Pour ce faire, notons qu'une aide précieuse a été apportée par William Bechara, alors stagiaire d'été dans notre groupe de recherche et futur étudiant à la maîtrise dans ce même groupe.

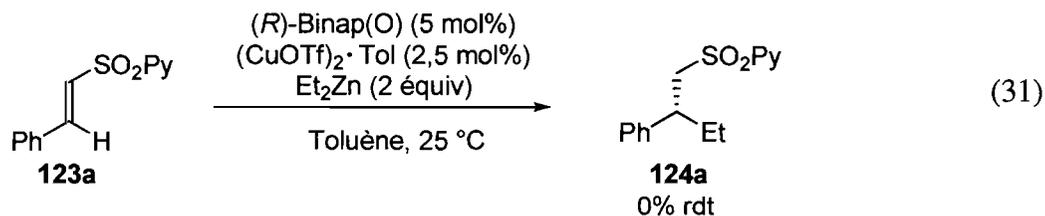
### 6.2.2 Ligand chiral

Nous avons premièrement criblé une pléiade de ligands chiraux (Schéma 90).<sup>242</sup> Pour débiter, nous avons testé la diphosphine Me-Duphos (**36**) et une augmentation de l'énantiosélectivité a été observée comparativement à son équivalent hémilabile Me-Duphos(O). Nous avons alors tourné notre attention vers les ligands de type ferrocèneyle. Josiphos (**78**) a donné des résultats sensiblement pareils à ceux obtenus avec Me-Duphos(O) tandis que Mandyphos (**125**) a offert 17% de conversion et 64% ee. Voyant que les ligands *P,N* procurent des résultats prometteurs, nous avons étudié d'autres ligands de la même famille, soit *iPr*-PHOX (**126**) et Quinap (**127**). Alors que **126** donne lieu à une faible activité, le ligand binaphtyle **127** augmente les conversions et les énantiosélectivités. En général, les diphosphines contenant le motif binaphtyle (**4**, **76** et **127–129**) procurent les meilleurs conversions et excès énantiomériques. Les résultats les plus élevés sont obtenus avec (*R*)-Binap, avec 50% de conversion et 89% ee. Le ligand Tol-Binap plus encombré a mené à un niveau d'énantiocontrôle semblable, mais avec une moins bonne réactivité.

Schéma 90. Criblage de divers ligands pour l'addition énantiosélective

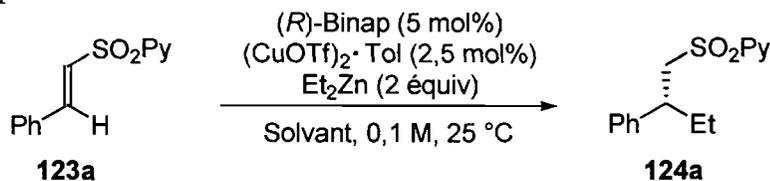


Afin de confirmer la nécessité d'un ligand diphosphine et non d'un ligand hémilabile, nous avons soumis le Binap(O) à la réaction.<sup>243</sup> La présence de cette diphosphine monoxydée n'a pas mené au produit d'addition désiré (Équation (31)); l'utilisation d'une diphosphine semble donc être cruciale dans ce cas.



### 6.2.3 Solvant

Tel que présenté dans le Tableau 33, une série de solvants a été testée dans la réaction. En focalisant d'abord sur les solvants aromatiques, il est possible de noter que le solvant moins polaire benzène a fourni de meilleures conversions et énantiosélectivités comparativement au toluène (entrée 3). De façon générale, des conversions plus basses furent observées avec les éthers (entrées 4–6). Cependant, le THF a permis d'atteindre une augmentation significative de l'excès énantiomérique avec 98% (entrée 7). Par conséquent, ce solvant a été choisi pour continuer l'optimisation.

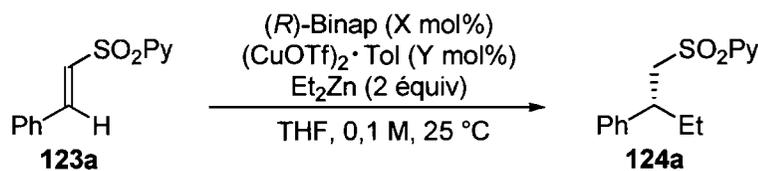
**Tableau 33.** Optimisation du solvant utilisé

Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	DCM	6	--
2	Toluène	50	89
3	Benzène	62	94
4	DME	18	93
5	Dioxane	23	96
6	Et <sub>2</sub> O	36	90
7	THF	41	98
8	THF/Benzène	54	96

<sup>a</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

### 6.2.4 Ratio cuivre/ligand

Étant donné que le ratio cuivre/ligand s'est avéré crucial lors de l'addition énantiosélective de zinciques sur des nitroalcènes développée dans notre groupe,<sup>148</sup> nous avons jugé bon de scruter l'influence d'une variation de ce ratio lors de l'addition sur les 2-pyridylsulfones vinyliques (Tableau 34). Une diminution (entrées 1–2) ou une augmentation (entrées 4–8) du cuivre par rapport aux conditions initiales (entrée 3) n'ont fait qu'abaisser les conversions et les énantiosélectivités. Bref, le meilleur ratio cuivre/ligand est de 1 pour 1, fournissant 41% de conversion et 98% ee (entrée 3).

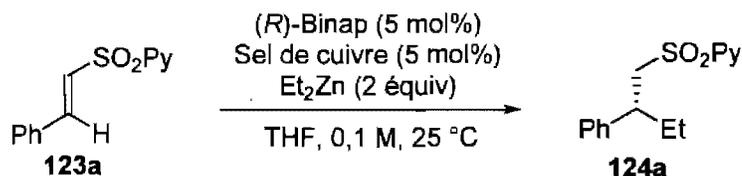
**Tableau 34.** Optimisation du ratio cuivre/ligand utilisé

entrée	(CuOTf) <sub>2</sub> ·Tol (mol%)	(R)-Binap (mol%)	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	0,625	5	8	--
2	1,25	5	22	95
3	2,5	5	41	98
4	5	5	21	97
5	10	5	8	--
6	5	2,5	7	--
7	10	2,5	3	--
8	5	1	0	--

<sup>a</sup> Déterminée par RMN<sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

### 6.2.5 Sel de cuivre

Une différence marquée a été observée entre la réactivité du triflate de cuivre (I) et (II). Effectivement, (CuOTf)<sub>2</sub>·Tol donne 41% de conversion tandis que Cu(OTf)<sub>2</sub> mène à seulement 10% (Tableau 35, entrées 1 et 2). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que (CuOTf)<sub>2</sub>·Tol génère un seul équivalent de EtZnOTf lors de la formation de l'espèce EtCuL\*, tandis que Cu(OTf)<sub>2</sub> en génère deux. L'introduction de 10 mol% de Zn(OTf)<sub>2</sub> dans la réaction a donné 33% de conversion, ce qui démontre qu'un excès de EtZnOTf est nuisible au système, expliquant pourquoi le triflate de cuivre (I) donne de meilleurs résultats. Une autre source de cuivre (II) comportant un contre-ion mou, Cu(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>·4MeCN, a été testée mais sans amélioration appréciable (entrée 3). Les sels de cuivre qui ont généré des conversions semblables à celle obtenue avec (CuOTf)<sub>2</sub>·Tol sont le Cu(OMe)<sub>2</sub> et le CuCl, sans toutefois atteindre des énantiosélectivités aussi élevées (entrées 6 et 7).

**Tableau 35.** Optimisation du sel de cuivre utilisé

Entr\u00e9e	Sel de cuivre	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	(CuOTf) <sub>2</sub> •Tol	41	98
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	10	--
3	Cu(PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> •4MeCN	11	--
4	CuBr	8	--
5	CuOAc	17	--
6	Cu(OMe) <sub>2</sub>	51	92
7	CuCl	42	94

<sup>a</sup>D\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne.

## 6.2.6 Concentration

La concentration du milieu r\u00e9actionnel est un autre facteur qui a consid\u00e9rablement influenc\u00e9 les conversions (Tableau 36). Lorsque la concentration passe de 0,1 \u00e0 0,2 M, une augmentation de 18% de la conversion est occasionn\u00e9e (entr\u00e9es 2 et 3). Consid\u00e9rant la faible augmentation de conversion \u00e0 0,5 M (entr\u00e9e 4), nous avons opt\u00e9 de continuer l'optimisation avec une concentration de 0,2 M afin de faciliter le protocole r\u00e9actionnel.

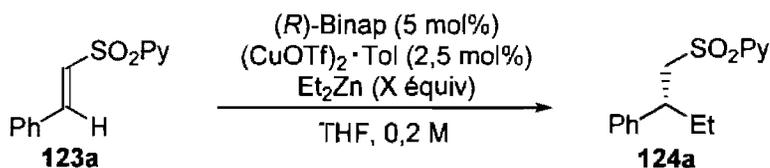
**Tableau 36.** Effet de la concentration du milieu réactionnel

Entrée	Concentration (M)	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	0,05	9	79
2	0,1	41	98
3	0,2	59	98
4	0,5	60	98

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

### 6.2.7 Stœchiométrie des réactifs et température

Voyant que les conversions stagnent à 60% après optimisation de la plupart des paramètres réactionnels, nous avons décidé de varier le nombre d'équivalents de zinciques (Tableau 37). Une baisse de 0,5 équivalent de ce réactif entraîne une faible chute de la conversion (entrée 1) et l'ajout de 3 équivalents une augmentation de 7% (entrée 3). Ensuite, pour pousser davantage les conversions, nous avons chauffé le milieu réactionnel de 25 à 60 °C (entrées 3–6). À plus haute température, les conversions augmentent mais les excès énantiomériques diminuent quelque peu, ce qui est courant en catalyse asymétrique. Une température de 60 °C semble un très bon compromis entre les conversions et l'induction asymétrique.

**Tableau 37.** Effet de la quantité de zincique utilisée et de la température

Entrée	Et <sub>2</sub> Zn (équiv)	Température (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	1,5	25	56	99
2	2	25	59	98
3	3	25	66	98
4	3	40	70	97
5	3	50	70	96
6	3	60	76	95

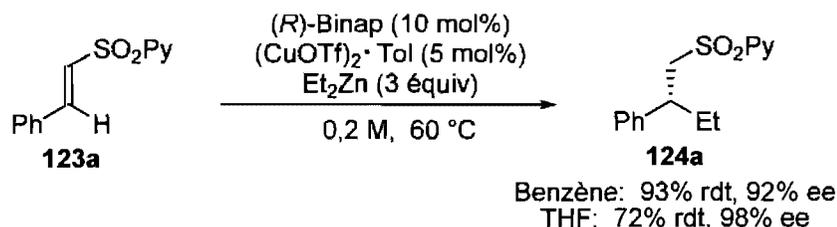
<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Finalement, une des seules options restantes afin de porter à complétion les conversions de la réaction est l'augmentation de la quantité de catalyseur. En lançant l'addition conjuguée dans le THF avec 10 mol% de (*R*)-Binap tout en gardant le même ratio cuivre/ligand, un rendement isolé de 72% et 98% ee a été obtenu (Schéma 91). En d'autres termes, le catalyseur ajouté en excès permet d'obtenir à nouveau 98% ee, même en chauffant à 60 °C.

Tôt lors de l'optimisation du système, nous avons réalisé que le benzène fournissait des meilleures conversions que le THF, mais avec un moins bon stéréocontrôle (Tableau 33). Nous avons donc soumis la sulfone **123a** aux conditions optimales dans le benzène. Les conversions ont été complètes pour un rendement isolé de 93% et 92% d'excès énantiomérique. Bref, nous disposons de deux ensembles de conditions : un qui procure de

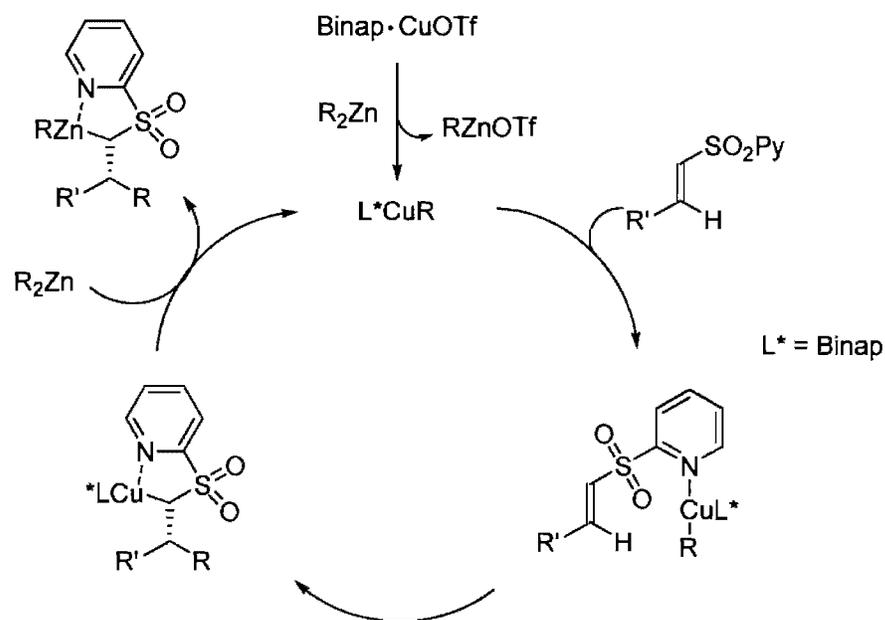
hauts rendements dans le benzène et un autre dans le THF qui mène à d'excellentes énantiosélectivités.

**Schéma 91.** Conditions optimales de l'addition de zinciques sur les 2-pyridylsulfones vinyliques



### 6.3 M\u00e9canisme propos\u00e9

Tout d'abord, la combinaison de  $\text{R}_2\text{Zn}$ , Binap et  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Tol}$  forme le catalyseur actif  $\text{RCu} \cdot \text{Binap}$  en g\u00e9n\u00e9rant 1 \u00e9quivalent de  $\text{RZnOTf}$  (Sch\u00e9ma 19). En se basant principalement sur les travaux de Carretero, Chang et Itami,<sup>238,241</sup> nous pouvons affirmer que le complexe  $\text{RCu} \cdot \text{Binap}$  peut \u00eatre coordin\u00e9 par la pyridine du substrat (Sch\u00e9ma 92). Ce ph\u00e9nom\u00e8ne permet d'induire un effet de proximit\u00e9 et d'activer le substrat qui subit l'addition \u00e9nantios\u00e9lective. Cette affirmation peut \u00eatre en partie appuy\u00e9e par le fait qu'un ajout de 1 \u00e9quivalent de  $\text{Et}_3\text{B}$  \u00e0 la r\u00e9action, qui entre en comp\u00e9tition pour la coordination de la pyridine, entra\u00eene une inhibition compl\u00e8te de l'addition dans le cas du Me-Duphos(O) et une baisse de 10% de conversion dans le cas de Binap.

**Schéma 92.** Mécanisme proposé

À la lumière de toutes les observations faites au cours de cette optimisation, nous proposons que l'étape limitante de cette réaction est celle de transmétallation entre le cuivre et le zinc, après l'addition énantiosélective. La nécessité d'ajouter 3 équivalents de zinciques, de chauffer le milieu réactionnel avec une concentration élevée, d'employer une disphosphine et d'utiliser une quantité de catalyseur relativement élevée sont tous des éléments qui corroborent avec cette hypothèse. En effet, on assure de cette manière la régénération du catalyseur actif en forçant le cuivre à se libérer du produit d'addition, et par le fait même, l'augmentation des conversions et des énantiosélectivités.<sup>244</sup>

Le THF est le solvant qui mène aux énantiosélectivités les plus élevées. Celui-ci est très coordinant et peut donc facilement se lier au zinc. De cette façon, le zinc est plus nucléophile et ceci favorise la transmétallation avec le cuivre. Aussi, en coordonnant le zincique, le THF compétitionne avec la pyridine du substrat pour la coordination à ce même zincique, défavorisant donc une addition non-asymétrique intra- ou intermoléculaire, qui abaisserait les excès énantiomériques.<sup>218,245</sup> Ce phénomène pourrait être vérifié en

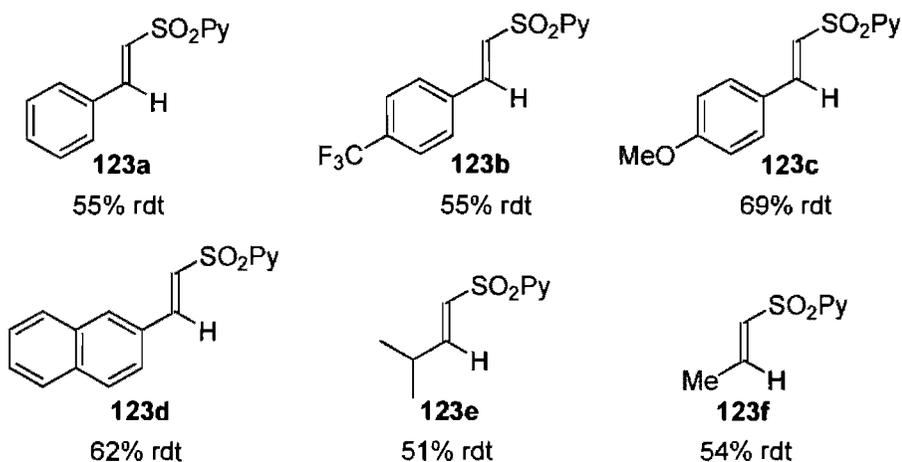
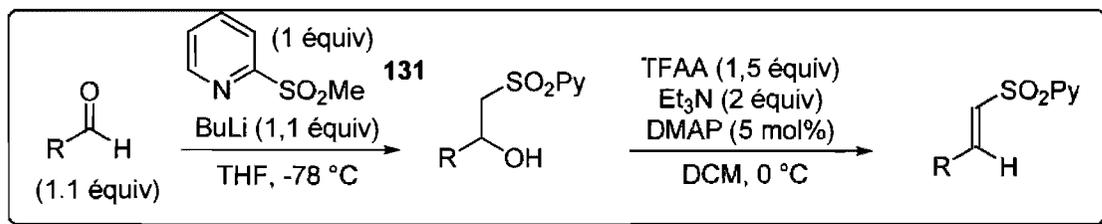
effectuant l'addition de zinciques en absence de cuivre et de diphosphine. Le THF peut également coordonner le cuivre pour le libérer de la pyridine après l'addition, accélérant la deuxième transmétallation et régénérant le catalyseur actif.

## 6.4 Étendue de la réaction

### 6.4.1 Synthèse des 2-pyridylsulfones vinyliques $\beta$ -monosubstitués

Après avoir trouvé les conditions optimales qui fournissent des rendements élevés, dans le benzène, et d'excellentes énantiosélectivités, dans le THF, nous voulions explorer l'étendue et les limitations de la réaction. Pour ce faire, nous avons d'abord dû effectuer la synthèse des substrats de départ. Nous avons pu accéder à ceux-ci par une séquence réactionnelle en deux étapes qui consiste en une condensation entre l'anion de la méthyl-2-pyridylsulfone **131** et un aldéhyde suivie d'une déshydratation (Schéma 93). Cette stratégie avait été développée par Carretero *et al.* pour préparer des 2-pyridylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués.<sup>239</sup> L'ensemble des aldéhydes utilisés pour cette séquence a procuré les sulfones vinyliques correspondantes avec des rendements similaires variant entre 51 et 69%.

**Schéma 93.** Synthèse des 2-pyridylsulfones vinyliques<sup>a</sup>

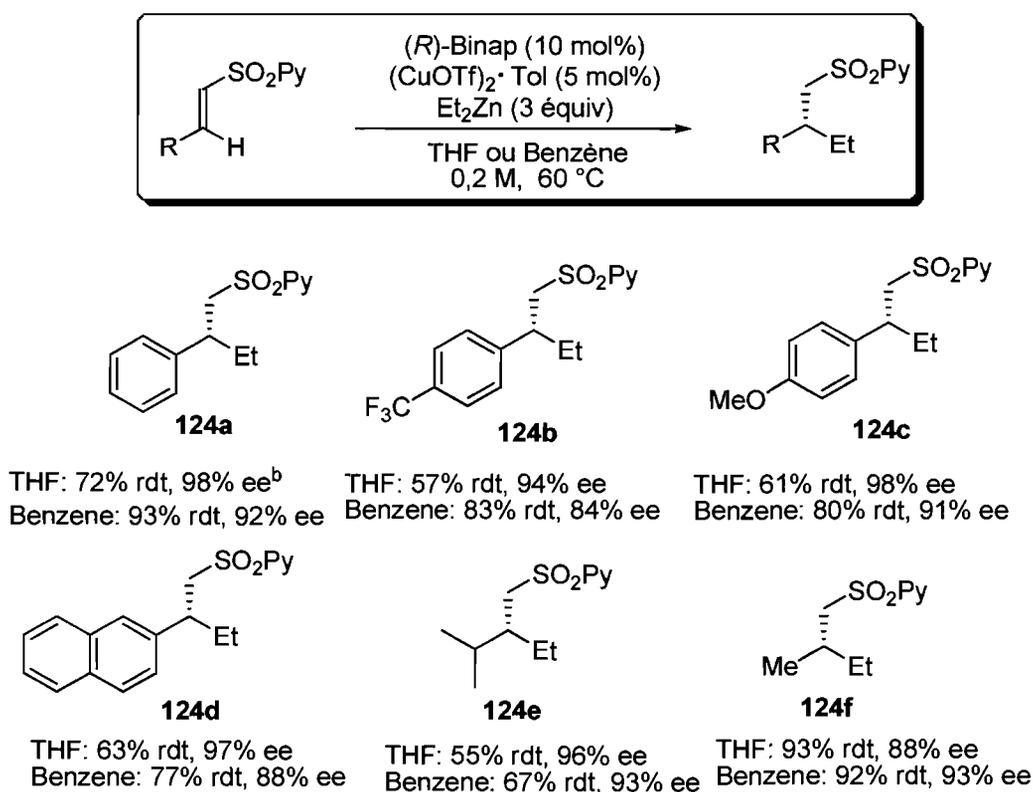


<sup>a</sup> Stéréochimie (*E*) confirmée par RMN <sup>1</sup>H avec la constante de couplage *J* entre les protons alcéniques.

### 6.4.2 Addition sur plusieurs 2-pyridylsulfones vinyliques et limitations

Nous avons soumis les sulfones vinyliques synthétisées à nos conditions optimales dans le benzène et le THF (Schéma 94).<sup>246</sup> Les sulfones vinyliques styréniques ont subi l'addition catalytique conjuguée et ont mené à d'excellentes énantiosélectivités (94–98%) et des rendements modérés à bons (52–72%) dans le THF. Ces mêmes réactions dans le benzène ont fourni de très bons rendements (80–93%) et de bons excès énantiomériques (84–92%). La 2-pyridylsulfone **124c** possédant un groupement électron-donneur a été formée avec une énantiosélectivité légèrement supérieure à celle possédant un substituant électron-attracteur (**124b**), mais avec des rendements similaires. La 2-naphtylsulfone **124d** légèrement plus encombrée a aussi été générée avec des rendements et excès énantiomériques élevés.

**Schéma 94.** Étendue de la réaction d'addition énantiosélective sur les 2-pyridylsulfones vinyliques<sup>a</sup>

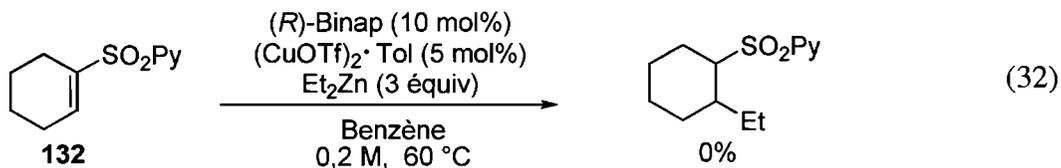


<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC avec une phase stationnaire chirale. Configuration absolue basée sur le sens d'induction obtenu pour le composé **124e** et **133a**.<sup>b</sup> Configuration absolue confirmée par comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).

Par ailleurs, les sulfones  $\alpha,\beta$ -insaturées avec une possibilité d'isomériser en position  $\beta,\gamma$ , en conditions basiques, sont compatibles avec ce système et mènent aux produits d'addition avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.<sup>207</sup> Ces sulfones énantio-enrichies (**124e** et **124f**), qui sont substituées par des groupements alkyles stériquement similaires en position  $\beta$ , ne peuvent pas être préparées avec un bon énantiocontrôle par la réduction de sulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstituées par un hydruure de cuivre.<sup>208,216</sup> De plus, ces  $\beta,\beta$ -

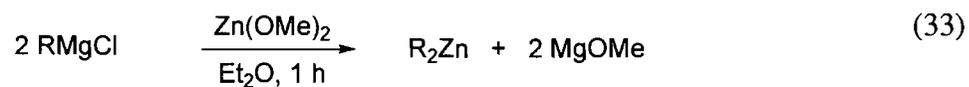
dialkylsulfones ne sont pas accessibles par l'addition d'acides boroniques catalysée au rhodium qui requiert un nucléophile aromatique ou alcényle.<sup>238</sup> La formation des composés de la sorte démontre clairement la force de cette réaction.

Afin d'étudier la réactivité des substrats cycliques, nous avons soumis la sulfone **124** à nos conditions. Ce substrat a pu être formé à partir d'un réarrangement de Pummerer connu, suivi d'une oxydation à la sulfone du thioéther résultant.<sup>247,238b</sup> Ce substrat n'a cependant pas mené au produit d'addition, ce qui démontre l'effet nuisible d'une substitution en position  $\alpha$  (Équation (32)).

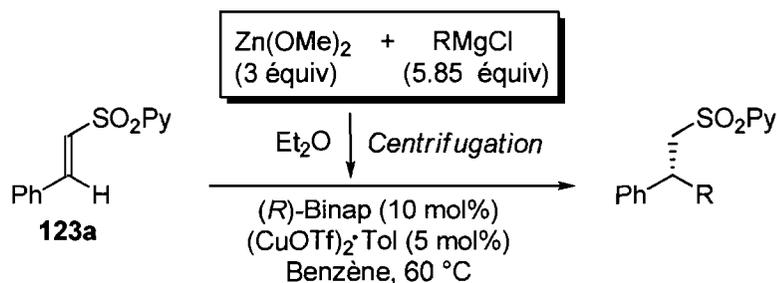


### 6.4.3 Addition de zinciques élaborés

Simultanément à l'élaboration de ce projet, une méthode simple et pratique pour la synthèse des zinciques sans sels nuisibles aux systèmes catalytiques asymétriques, a été développée par un membre de notre groupe de recherche, Dr. Alexandre Côté.<sup>248</sup> Ce procédé exploite la faible solubilité du méthanolate de magnésium dans l'éther dans le but de favoriser l'équilibre de Schlenck vers le diorganozincique. Il suffit de mélanger 2 équivalents de réactifs de Grignard à 1 équivalent de méthanolate de zinc dans l'éther pendant environ une heure à température ambiante (Équation (33)). Le mélange résultant est par la suite centrifugé pour séparer les sels insolubles et fournir une solution surnageante claire et incolore du zincique désiré.



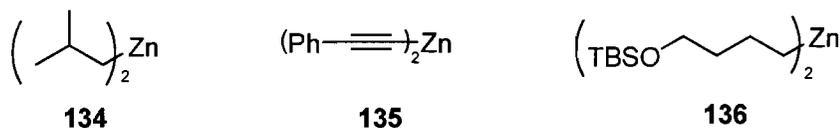
Cette stratégie a donc été employée dans le but de préparer divers zinciques et de vérifier leur compatibilité avec l'addition conjuguée énantiosélective sur les 2-pyridylsulfones vinyliques. Dans l'ensemble, les dialkylzinciques linéaires ont permis d'obtenir des résultats similaires à ceux générés par des zinciques disponibles commercialement non dilués (Tableau 38). La faible réactivité du  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a nécessité l'ajout d'un excès de ce réactif pour atteindre 81% de rendement et 98% ee (entrée 1). Le dipropyl- et le dibutylzinc ont donné le même niveau d'énantiocontrôle que l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  dans le benzène (entrées 2 et 3). Finalement, les réactifs organométalliques fonctionnalisés par une longue chaîne aromatique sont également tolérés (entrée 4).

**Tableau 38.** Préparation et addition de zinciques élaborés

Entrée	R	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b,c,d</sup>	Me ( <b>133a</b> )	81	98
2	nPr ( <b>133b</b> )	52	89
3	nBu ( <b>133c</b> )	53	90
4 <sup>b,d</sup>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>133d</b> )	72	90
5 <sup>d</sup>	cHex ( <b>133e</b> )	14	17

<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé par SFC avec une phase stationnaire chirale. Configuration absolue basée sur le sens d'induction obtenu pour le composé **124e** et **133a**.<sup>b</sup> 6 équivalents de R<sub>2</sub>Zn ont été utilisés. <sup>c</sup> Le réactif commercial non dilué a été utilisé. Configuration absolue confirmée par comparaison du pouvoir rotatoire avec les données de la littérature (voir annexe pour plus de détails).<sup>d</sup> Une solution de R<sub>2</sub>Zn dans le benzène a été utilisée.

Le système semble limité aux zinciques primaires étant donné que le dicyclohexylzinc  $\alpha$ -branché a donné 14% de rendement avec 17% ee, des traces de réduction et majoritairement le produit de départ **123a** (Tableau 38, entrée 5). Dans la même famille de zincique, le diisobutylzinc (**134**) n'a généré aucune conversion (Figure 14). Notamment, le diacétylène de zinc **135** et le zincique fonctionnalisé **136** n'ont pas mené au produit d'addition désiré.

**Figure 14.** Zinciques donnant aucune conversion lors de l'addition énantiosélective

## 6.5 Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point la première addition conjuguée énantiosélective de zinciques sur des sulfones vinyliques. Pour ce système, les diphosphines mènent à de meilleures conversions et énantiosélectivités comparativement aux diphosphines monoxydées.

L'approche que nous avons développée est compatible avec un ensemble de sulfones vinyliques pour fournir de bons à d'excellents rendements et excès énantiomériques. Cette méthodologie est complémentaire aux autres méthodes connues donnant accès à des alkylarylsulfones optiquement actives avec un centre stéréogénique en position  $\beta$ . De plus, ce système est le seul qui rend possible la préparation des  $\beta,\beta$ -dialkylsulfones avec une excellente induction asymétrique. Par contre, les substrats cycliques ne semblent pas assez réactifs pour fournir le produit d'addition désiré. Par ailleurs, la méthode de formation de zinciques à partir de réactifs de Grignard et de  $\text{Zn(OMe)}_2$  est tolérée par nos conditions réactionnelles et fournit des produits variés.

## CHAPITRE 7

### *Conclusions et perspectives*

#### **7.1 Introduction**

Les travaux effectués au cours de cette thèse ont principalement porté sur l'application des diphosphines monoxydées en catalyse asymétrique. Par le passé, divers groupes de recherche ont démontré que ce type de ligand hémilabile possède une capacité de coordination unique menant à des complexes métalliques avec une réactivité remarquable dans certains systèmes catalytiques. De multiples implications de la phosphine oxydée dans le mécanisme de ces réactions ont été suggérées pour expliquer l'efficacité de ces ligands.

Dans notre groupe de recherche, nous avons développé le Me-Duphos(O) qui a permis l'addition énantiosélective catalysée au cuivre de zinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Les objectifs de la présente thèse étaient, d'une part, d'explorer la réactivité du Me-Duphos(O) dans de nouvelles applications tout en apportant des solutions utiles à des transformations problématiques de la chimie organique. D'autre part, nous avons comme but d'étudier ces nouvelles applications pour expliquer la réactivité unique de ce ligand, et possiblement, découvrir de nouvelles propriétés à cette diphosphine monoxydée.

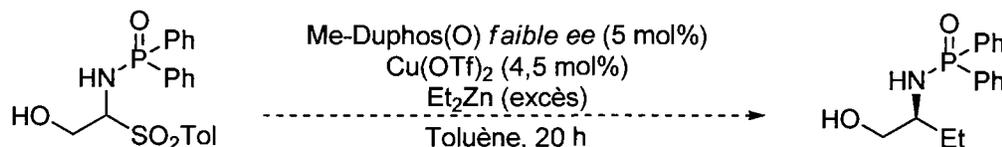
#### **7.2 Synthèse d'alcools $\beta$ -aminés par addition de zinciques utilisant Me-Duphos(O)**

Nous avons appliqué la méthodologie d'addition de zinciques catalysée au cuivre sur des imines à la synthèse d'alcools  $\beta$ -aminés avec des excès énantiomériques élevés (Chapitre 2). Pour ce cas, la phosphine oxydée du Me-Duphos(O) agit comme une base de

Lewis qui active la *N*-phosphinoylimine par coordination avec le EtZnOTf. Une séquence de déprotections/oxydation a, par la suite, donné accès à des acides  $\alpha$ -aminés non-naturels mono-protégés optiquement actifs potentiellement utiles en synthèse de peptides.

Comme il a été mentionné en introduction du chapitre 2, les alcools  $\beta$ -aminés sont connus pour être d'excellents ligands dans l'addition énantiosélective de zinciques sur des électrophiles, comme des aldéhydes. Il serait donc intéressant de tester l'addition sur un adduit d'acide *p*-toluènesulfonique, précurseur de la *N*-( $\alpha$ -hydroxy)phosphinoylimine, dont le groupement alcool n'est pas protégé avec le Me-Duphos(O) énantio-impur (Schéma 95). Par conséquent, il est probable que les produits d'additions agissent à leur tour comme un ligand chiral coordinant le Et<sub>2</sub>Zn pour possiblement engendrer une autocatalyse et un effet non-linéaire.<sup>249</sup>

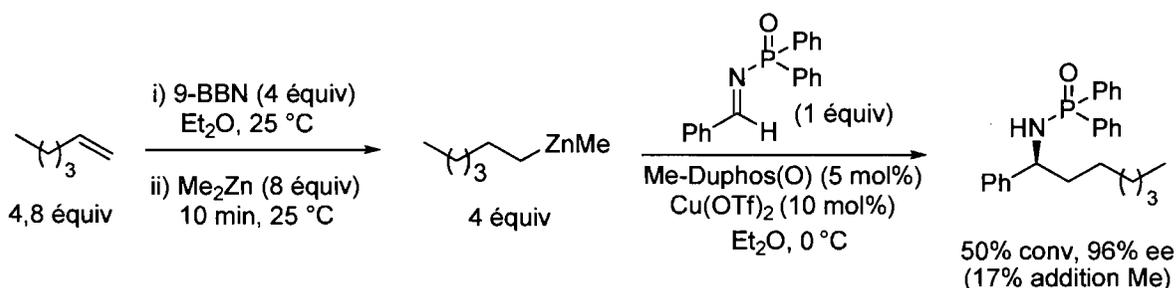
**Schéma 95.** Autocatalyse et effet non-linéaire par un alcool libre



Suite à l'élaboration de ce projet, Dr. Alexandre Côté a développé une méthode de préparation d'amines  $\alpha$ -chirales en un seul pot à partir d'aldéhydes.<sup>85</sup> Le protocole consiste à condenser la *P,P*-diphénylphosphinoylamide sur l'aldéhyde, ce qui procure une *N*-phosphinoylalkylimine *in situ* qui peut être soumise aux conditions énantiosélectives d'addition de zinciques. Ce processus permet de contourner l'usage de l'adduit d'acide *p*-toluènesulfonique comme intermédiaire stable. Il reste à voir si cette méthode est compatible avec la formation d'alcools  $\beta$ -aminés énantio-enrichis.

Il est dorénavant possible de synthétiser des zinciques exempts de sels inorganiques nuisibles à la catalyse asymétrique à partir de réactifs de Grignard et de  $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ . Même si nous n'en avons pas discuté au cours de cette thèse, nous avons également tenté de mettre au point une approche alternative permettant la préparation *in situ* de diorganozinciques mixtes conciliable avec l'addition énantiosélective sur les *N*-phosphinoylimines. Cette stratégie repose sur un échange bore-zinc entre un organoborane et le  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , ce qui résulte en un zincique qui dispose d'une seule chaîne alkyle transférable étant donné la forte liaison Zn-Me (Schéma 96). Les conditions optimales sont l'usage d'un dérivé issu de l'hydroboration d'un alcène avec le 9-BBN, de 8 équivalents de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  pour finalement effectuer l'addition sur l'imine dans l'éther diéthylique à 0 °C.

**Schéma 96.** Préparation *in situ* de diorganozinciques mixtes par échange bore-zinc



L'emploi d'un zincique avec des groupements alkyles moins facilement transférables que le  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , tel que le  $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Zn}$ , pourrait probablement fournir le produit désiré exclusivement où le groupement provenant de l'alcène est additionné sur l'imine.

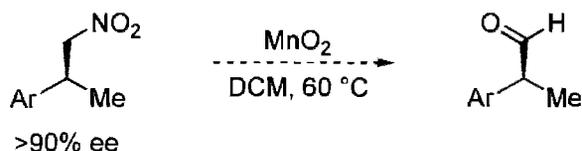
### 7.3 Réductions énantiosélectives catalysées par le cuivre et Me-Duphos(O)

Dans le cadre de nos recherches, nous avons découvert que le ligand Me-Duphos(O) offre une réactivité remarquable en réduction asymétrique par un silane catalysée au cuivre. Ces travaux représentent le premier exemple d'utilisation d'une diphosphine monoxydée chirale pour une telle transformation.

En premier lieu, la réduction de nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués a été effectuée par un protocole simple employant une quantité sous-stœchiométrique de phénylsilane et seulement 1 mol% de Me-Duphos(O) (Chapitre 3). Cette méthode fournit de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques, mais l'énantiosélectivité chute pour les substrats avec un encombrement stérique accentué.

Une méthode d'oxydation en conditions douces de la fonctionnalité nitro avec le  $\text{MnO}_2$ , développée dans notre groupe,<sup>250</sup> pourrait possiblement fournir l'aldéhyde  $\alpha$ -chiral énantiomériquement enrichi à partir des produits de réduction des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués (Schéma 97).

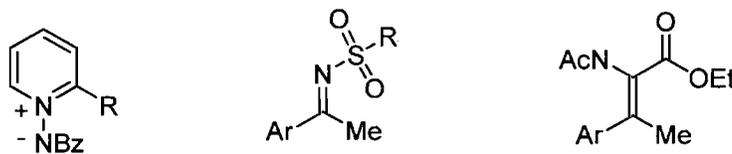
**Schéma 97.** Oxydation du groupement nitro en aldéhyde en conditions douces



En deuxième lieu, la réduction de phénylsulfones vinyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués par le Me-Duphos(O) coordonné au cuivre a mené à des rendements élevés et d'excellent excès énantiomérique dans des conditions similaires à celles pour les nitroalcènes (Chapitre 4). Toutefois, la présence d'une quantité catalytique de NaOH s'est avérée cruciale pour l'obtention de conversions complètes et reproductibles. Les alkyphénylsulfones énantiomériquement enrichies ont par la suite été dérivatisées en intermédiaires synthétiques optiquement actifs utiles comme des alcènes et des alcanes.

Dans le but de générer des amines  $\alpha$ -chirales par l'entremise de cette méthodologie, nous avons tenté la réduction asymétrique des *N*-phosphinoalcétimines, mais sans résultats encourageants. Il serait donc judicieux de soumettre d'autres précurseurs d'amines  $\alpha$ -

chirales, tels que des ylures de pyridinium,<sup>251</sup> des sulfonylimines ou bien des dérivés de l'acide  $\alpha$ -acétamidocinnamique, à nos conditions optimales (Figure 15).



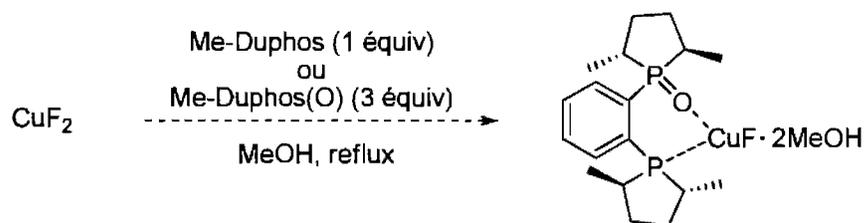
**Figure 15.** Substrats potentiellement compatibles avec notre méthode de réduction

## 7.4 Aspects mécanistiques de la réduction catalysée par le cuivre et Me-Duphos(O)

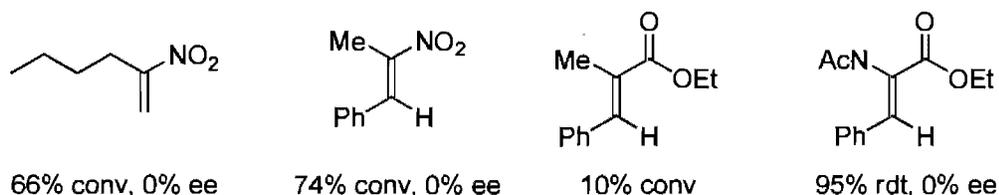
En étudiant plus en détails la réduction, nous avons réussi à éclaircir le rôle de quelques paramètres réactionnels et réactifs dans le mécanisme de cette méthodologie (Chapitre 5). Premièrement, nous avons proposé un mécanisme de réduction du  $\text{CuF}_2$  en  $\text{CuF}$  passant par une élimination réductrice de  $\text{HF}$  et une médiamutation pour mener à la formation du catalyseur actif. Deuxièmement, nous avons trouvé que le  $\text{NaOH}$  neutralise les traces d'acides provenant du  $\text{CuF}_2$  et possiblement de la réduction de celui-ci. Par ailleurs, son implication pourrait s'étendre à la réduction du cuivre par l'activation du silane. Troisièmement, des indices ont montré que la phosphine oxydée du Me-Duphos(O) accélère la protonation du sulfonate de cuivre *via* des ponts hydrogènes avec l'eau. C'est donc la première fois que la capacité d'accepteur de ponts hydrogène d'une diphosphine monoxydée est exploitée en catalyse asymétrique.

Afin de confirmer la nature du catalyseur actif, il faudrait préparer le complexe Me-Duphos(O)• $\text{CuF}$  par la réduction de  $\text{CuF}_2$ , non pas avec  $\text{PPh}_3$ , mais plutôt avec Me-Duphos ou Me-Duphos(O) (Schéma 98). De cette manière, nous pourrions comprendre davantage le mécanisme tout en permettant de diminuer la quantité de cuivre et de ligand nécessaire pour ce procédé.

**Schéma 98.** Formation du précurseur avancé de catalyseur actif



Au cours de cette étude mécanistique, nous avons découvert qu'il est possible de réduire une phénylsulfone  $\alpha,\beta$ -disubstituée avec d'excellents excès énantiomériques. Ce résultat, a par le fait même, permis de proposer que le cuivre liganté demeure sur l'intermédiaire sulfonate jusqu'à sa protonation. Dans l'objectif d'analyser la généralité de ce processus, nous avons soumis divers substrats pouvant mener à une protonation énantiosélective dans nos conditions optimales de réduction avec NaOH (Figure 16). Cependant, aucun d'entre eux n'a généré des excès énantiomériques.



**Figure 16.** Substrats testés pour la protonation énantiosélective

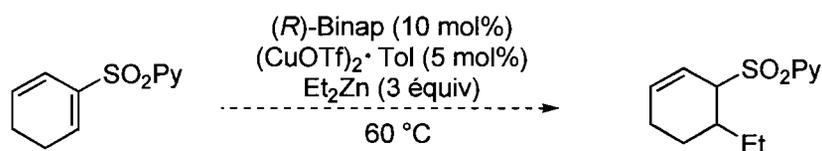
## 7.5 Addition énantiosélective de zinciques sur des 2-pyridylsulfones vinyliques

Une méthode alternative de synthèse des alkylarylsulfones possédant un centre chiral en position  $\beta$  a été élaborée (Chapitre 6). Cette approche est en fait l'addition de zinciques sur des 2-pyridylsulfones vinyliques catalysée par la diphosphine Binap et le cuivre. Deux ensembles de conditions ont été mis au point : un dans le benzène procurant de très bons rendements et un autre dans le THF qui permet d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités pour une variété de substrats. Ce système catalytique est le seul qui

parvienne à préparer des  $\beta,\beta$ -dialkylsulfones énantio-enrichies. Cette méthode tolère aussi les zinciques préparés à partir de réactifs de Grignard et  $\text{Zn}(\text{OMe})_2$ .

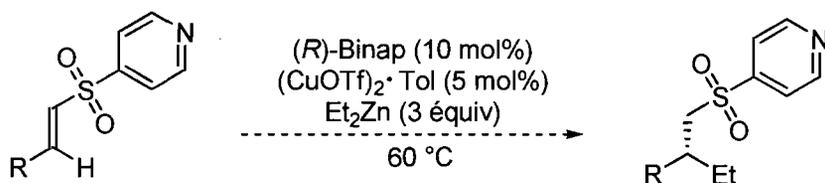
Lors de la publication de ces travaux, un examinateur du jury pour notre article nous a suggéré d'effectuer l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur la 2-(cyclohexa-1,5-diène-1-ylsulfonyl)pyridine, qui d'après lui, serait plus réactive que les sulfones vinyliques cycliques que nous avons testées (Schéma 99).

**Schéma 99.** Sulfone vinylique possiblement plus réactive



Il a été démontré que le substituant 2-pyridyle sur la sulfone est nécessaire afin d'obtenir une quelconque réactivité. Il serait intéressant de confirmer le rôle de celui-ci en synthétisant une 4-pyridylsulfone vinylique, dont l'atome d'azote se situe en position *para* de la sulfone (Schéma 100). De cette manière, on pourrait déterminer si la pyridine coordine le catalyseur ou fournit davantage un effet électron-attracteur pour activer la sulfone vinylique.

**Schéma 100.** Effet de la position de l'atome d'azote sur une 4-pyridylsulfone vinylique



## CHAPITRE 8

### *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 huit heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.<sup>252</sup> Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de pureté « réactif » ou « technique ». Les produits commerciaux sont utilisés sans purification supplémentaire sauf lorsque mentionné. Les solvants usuels proviennent de la société 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 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 ont été 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 alcoolique de ninhydrine ou solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies sur silice ont été faites selon la procédure de Still et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).<sup>253</sup>

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  et  $^{31}\text{P}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz ( $^{31}\text{P}$ )), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz ( $^{19}\text{F}$ ) et 121 MHz ( $^{31}\text{P}$ )) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les

déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle  $\delta$  et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré. 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, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage et de l'intégration. Tous les spectres ont été obtenus avec découplage complet du proton. Au besoin, l'exactitude des structures a été confirmée par des expériences de type NOE, HMQC 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. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger ou Thar muni d'un détecteur UV. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement, la température, la pression 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 phase mobile (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 ont été mesurés sur un appareil Buchi 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  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires ont été 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 température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 ou 0,1 dm. Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon :  $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$  (concentration ( $c$  en g/100 mL), solvant).

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 basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation ES ou APCI. Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre de la présente thèse seront décrits en annexe. 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. (a) Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131–132. (b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711–1732.
2. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
3. Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
4. (a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc. D., Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433. (c) Kagan, H. B.; Langlois, N.; Dang, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353–365.
5. (a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952. (b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112. (c) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10–11. (d) Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222–225.
6. (a) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350. (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
7. (a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73.
8. Tiré du site officiel en ligne de la fondation Nobel : <http://nobelprize.org/> (accédé en ligne en mai 2008).
9. (a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J. *Science* **1993**, *259*, 479–483. (b) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363–372.
10. Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.

- 
11. (a) Thayer, A. M. *C&E News* **2005**, *83*, 40–48. (b) Jakel, C.; Paciello, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912–2942.
  12. (a) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405–5432. (b) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844.
  13. Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
  14. Lagasse, F.; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324.
  15. (a) Bader, A.; Lindner, E. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27–110. (b) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 680–699. (c) Jeffrey, J. C.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658–2666. (d) Braunstein, P.; Matt, D.; Mathey, F.; Thavard, D. *J. Chem. Res.* **1978**, 232–233.
  16. Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A. *Prog. Inorg. Chem.* **1999**, *48*, 233–350.
  17. Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1629–1662.
  18. Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Chimie Inorganique*; traduit de l'anglais par André Pousse et Jean Fisher; De Boeck & Larcier : Paris, 1996, pp 387-471 et 864-871.
  19. (a) Gonsalvi, L.; Adams, H.; Sunley, G. J.; Ditzel, E.; Haynes, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13597–13612.
  20. Breit, B.; Demel, P.; Grauer, D.; Studte, C. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 586–597.
  21. Thomas, C. M.; Süß-Fink, G. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *243*, 125–142.
  22. Wegman, R. W.; Schrek, D. J. *Eur. Pat. Appl.* EP 173170, 1986.
  23. Wegman, R. W.; Abatjoglou, A. G.; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1891–1892.
  24. Bischoff S.; Weigt, A.; Miegner, H.; Lticke, B. *J. Mol. Cat. A.* **1996**, *107*, 339–346.
  25. Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. *J. Mol. Cat. A.* **1995**, *104*, 17–85.

- 
26. (a) Evans, D.; Yagupsky, G.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2660–2665. (b) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133–3142.
  27. Pittman, Jr., C. U.; Hirao, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 640–646.
  28. Abatjoglou, A. G.; Billing, E. Brevet U.S. 4522933, 1985.
  29. Abu-Gnim, C.; Amer, I. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *516*, 235–243.
  30. Eilbracht, P.; Bärfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B. E.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329–3365.
  31. Skupińska, J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 613–648.
  32. Brassat, I.; Keim, W.; Killat, S.; Möthraht, M.; Mastrorilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. *J. Mol. Cat. A* **2000**, *157*, 41–58.
  33. Mecking, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 325–351.
  34. Mecking, S.; Keim, W. *Organometallics* **1996**, *15*, 2650–2656.
  35. Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Tymonko, S. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5730–5738.
  36. Denmark, S. E.; Butler, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690–3704.
  37. Wegman, R. W. U.S. Brevet 4563309, 1986.
  38. Wegman, R. W. PCT Appl. Int. 8600889, 1986.
  39. Terekhova, M. I.; Kron, T. E.; Bondarenko, N. A.; Petrov, E. S.; Tsvetkov, E. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1992**, 2003–2007.
  40. Weber, R.; Englert, U.; Ganter, B.; Keim, W.; Möthraht, M. *Chem. Commun.* **2000**, 1419–1420.
  41. Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115–7118.
  42. Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418–7423.
  43. Gladiali, S.; Taras, R.; Ceder, R. M.; Rocamora, M.; Muller, G.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1477–1485.
  44. Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.

- 
45. Pour d'autres exemples de substitution allyliques asymétriques utilisant des diphosphines monoxydées, voir : (a) Fukuda, Y.; Kazuhiro Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3389–3391. (b) Fukuda, Y.; Kazuhiro Kondo, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 955–956.
46. (a) Agbossou, F.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485–2506. (b) Gladiali, S.; Bayón, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1453–1474.
47. Gladiali, S.; Medici, S.; Kégl, T.; Kollàr, L. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1351–1361.
48. Sakai, N.; Nozaki, K.; Mashima, K.; Takaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 583–586.
49. Gladiali, S.; Alberico, E.; Pulacchini, S.; Kollàr, L. *J. Mol. Cat. A* **1999**, *143*, 155–162.
50. (a) Faller, J. W.; Patel, B. P.; Albrizzio, M. A.; Curtis, M. *Organometallics* **1999**, *18*, 3096–3104. (b) Faller, J. W.; Parr, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 3556–3561. (c) Faller, J. W.; Liu, X.; Parr, J. *Chirality* **2000**, *12*, 325–337.
51. (a) Faller, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Alliessi, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2525–2529. (b) Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Grimmond, B. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 1662–1666.
52. Gladiali, S.; Pulacchini, S.; Fabbri, D. Manassero, M.; Sansoni, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 391–395.
53. Fuchs, N.; Augustin, M.; Humam, M.; Alexakis, A.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3143–3146.
54. Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665.
55. Sekar, G.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3603–3604.
56. (a) Moreau, C.; Hague, C.; Weller, A. S.; Frost, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6957–6960. (b) Focken, T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 429–436.
57. Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279–3281.

- 
58. (a) Suzuki, K.; Ishii, S.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 4, 648–650. (b) Arao, T.; Suzuki, S.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synlett* **2006**, 22, 3809–3814.
59. (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.
60. Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5940–5941.
61. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 979–981.
62. (a) Li, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3819–3821. (b) Zhang, H.-L.; Liu, H.; Cui, X.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Synlett* **2005**, 615–618. (c) Liu, H.; Zhang, H.-L.; Wang, S.-J.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2901–2907.
63. (a) Wang, C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6229–6237. (b) Shi, M.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 245, 971–973. (c) Shi, M.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3407–3414.
64. 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.
65. (a) Wang, M.-C.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Zhang, J.-S.; Shi, Y.-Y.; Wang, D.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2531–2534. (b) 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. Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, 385, 613–615.
68. Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 984–985.
69. Weinreb, S. M. Orr, R. K. *Synthesis* **2005**, 1205–1227.
70. Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Côté, A.; Moreau, E.; Pytkowicz, J.; Desrosiers, J.-N.; Legault, C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1259–1267.

- 
71. Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097–1098.
72. Ramage, R.; Hopton, D.; Parrott, M. J.; Kenner, G. W.; Moore, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1357–1370.
73. (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.
74. (a) Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7175–7177. (b) Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6041–6044.
75. (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.
76. (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.
77. (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.
78. Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692–1693.
79. Pour une étude théorique, voir : 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.
80. Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260–14261.
81. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525–6528.
82. Figure tirée de : Côté, A. *Additions catalytiques énantiosélectives de réactifs diorganozinciques utilisant un ligand diphosphine monoxide*. Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, septembre 2007.
83. Côté, A.; Desrosiers, J.-N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 1–4.
84. Pour d'autres méthodes de monoxydation sélective des diphosphines, 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. Appl. Brev. Eur. EP 72560, 1983; Brevet U.S. 4429161, 1984..
85. Côté, A. Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10864–10867.
86. Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44.
87. Ino, K.; Goto, S.; Nomura, S.; Isobe, K.-I.; Nawa, A.; Okamoto, T.; Tomoda, Y. *Anticancer Res.* **1995**, *15*, 2081–2087.

- 
88. Sugawara, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Kawaguchi, H.; Krishnan, B.; Cunheng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 996–1001.
89. Vacca, J. P.; Dorsey, B. D.; Schleif, W. A.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Darke, P. L.; Zugay, J.; Quintero, J. C.; Blahy, O. M.; Roth, E.; Sardana, V. V.; Schlabach, A. J.; Graham, P. I.; Condra, J. H.; Gotlib, L.; Holloway, M. K.; Lin, J.; Chen, I.; Vastag, K.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Emini, E. A.; Huff, J. R. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4096–4100.
90. (a) Chew, C. Y.; Collett, J.; Singh, B. N. *Drugs* **1979**, *17*, 161–181. (b) Knoche, B.; Gehrcke, B.; Konig, W. A.; Wainer, I. W. *Chirality* **1996**, *8*, 30–34.
91. (a) Lands, A. M.; Luduena, F. P.; Hoppe, J. O.; Oyen, I. H. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1958**, *47*, 744–748. (b) Waldeck, B. *Eur. J. Pharm.* **2002**, *445*, 1–12.
92. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875.
93. (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.
94. Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824.
95. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
96. Bergmeier, S.C. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2561–2576.
97. Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.
98. (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Synlett* **1994**, 792–794. (b) Enders, D.; Reinhold, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1219.
99. Tang, T. P.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8772–8778.
100. Cooper, T. S.; Larigo, A. S.; Laurent, P.; Moody, C. J.; Takle, A.K. *Synlett* **2002**, 1730–1732.
101. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199–2204. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145–163. (d) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223.

- 
102. (a) Ishimaru, K.; Tsuru, K.; Yabuta, K.; Wada, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K.-Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13137–13144. (b) Matsumoto, T.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Ito, Y.; Kamijio, T.; Harada, H.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4175–4176. (c) Kobayashi, Y.; Matsumoto, T.; Takemoto, Y.; Ito, Y.; Kamijio, T.; Harada, H.; Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2550–2555. (d) Badorrey, R.; Cativeira, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1411–1416. (e) Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1499–1501. (f) Schwardt, O.; Veith, U.; Gaspard, C.; Jäger, V. *Synthesis* **1999**, 1473–1490. (g) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303–7308. (h) Ukaji, Y.; Kume, K.; Watai, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1991**, 173–176.
103. Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798–11799.
104. Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409–10410.
105. (a) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725–3728. (b) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521–524. (c) Lauzon, C.; Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10579–10580.
106. (a) Mecossi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. (b) Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 437–442. (c) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409–548. (d) Attrill, R.; Tye, H.; Cox, L. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1681–1684. (e) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; J. Drury, III, W. J.; Ryzhkov, L.; Taggi, A. E.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67–77. (f) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977.
107. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5405–5410.
108. Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2003**, *83*, 5–17.
109. Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6186–6192.

- 
110. Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035–1038.
111. Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835
112. Bonnaventure, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330–6340.
113. Exemple d'activation par EtZnOTf, voir : Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865–2878.
114. Il est également possible que l'addition passe par une espèce Cu(III), voir : (a) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263. (b) Harutyunyan, S. R.; López, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Peña, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Adriaan J. Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118. (c) Yamanaka, M.; Kato, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6287–6293. (d) Hu, H.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7210–7211. (e) Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A.; Taylor, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208–7209.
115. Boezio, A. A. *Additions stéréosélectives sur des imines : du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique*. Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, août 2003.
116. (a) Noren, C. J.; Anthony-Cahill, S. J.; Griffith, M. C.; Schultz, P. G. *Science* **1989**, *244*, 182–188. (b) Dougherty, D. A. *Biopolymers* **2000**, *4*, 645–652. (c) Gallos, J. K.; Sarli, V. C.; Vargogli, A. C.; Papadoyanni, C. Z.; Papaspyrou, S. D.; Argyropoulos, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3905–3909. (d) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650. (e) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*; Pergamon: New York, 1989. (f) Williams, R. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889–917. (g) Pojtkov, E. A.; Efremenko, E. N.; Varfolomeev, S. D. *J. Mol. Cat. B* **2000**, *10*, 47–55. (h) Bain, J. D.; Glabe, C. G.; Dix, T. A.; Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8013–8014. (i) Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360–366. (j) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789–12854.
117. Mirrington, R. B.; Schmalzl, K. L. *J. Org. Chem.* **1972**, *18*, 2877–2881.

- 
118. Bergmeier, S. C.; Arason, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5799–5802.
119. Kim, B. M.; Park, J. S.; Cho, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10031–10034.
120. Krainer, E.; Naider, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1713–1716.
121. (a) Kohli, V.; Köster, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2683–2686. (b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695–7698.
122. Jones, G. B.; Chapman, B. J.; Huber, R. S.; Beaty, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1199–1202.
123. Brown, H. C.; Ravindran, N. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 2938–2940.
124. Maltese, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7615–7625.
125. (a) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514–541 (b) Jurczak, J., Gołębowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149–164. (c) Myers, A. G.; Zhong, B.; Movassaghi, M.; Kung, D. W.; Lanman, B. A.; Kwon, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1359–1362. (d) Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236–239.
126. Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
127. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999–5001.
128. Mazitschek, R.; Mülbair, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4059–4061.
129. Babu, I. R.; Hamill, E. K.; Kumar, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5468–5470.
130. Carlsen, P. H.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, B. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
131. Ardakani, A. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817–4820.
132. Stermitz, F. R.; Norris, F. A., Williams, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4599–4600.
133. Iida, H.; Kikuchi, T.; Kobayashi, K.; Ina, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 759–760.
134. Wang, G.-S.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1813–1816.

- 
135. Vrkoč, J.; Ubik, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1463–1464.
136. Pour un rare exemple de nitroalcane synthétique biologiquement actif, voir: Foglesong, R. J.; Hughes, P. F.; Turkington, S.; Kanda, Y. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2467–2473.
137. (a) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Feuer, H., Ed.; Wiley Series dans Organic Nitro Chemistry; Wiley-VCH: New York, 2001. (b) Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762. (c) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423–434. (d) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971.
138. Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.
139. Schäfer, H.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305–2324.
140. Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2689–2691.
141. (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.
142. (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.
143. (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.
144. (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.
145. Boeda, F.; Rix, D.; Clavier, H.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2726–2729.
146. Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7420–7424.
147. (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.
148. Côté, A.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 85–87.
149. 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. *The Chemistry of Organozinc Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I, Eds.; Wiley: Chichester, 2006, pp. 287–393. (c) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393–403.
150. Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
151. de Fátima, A. *Synlett* **2005**, 1805–1806.
152. (a) Bezman, S. A.; Churchill, M. R.; Osborn, J. A.; Wornald, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2063–2065. (b) Churchill, M. R.; Bezman, S. A.; Osborn, J. A.; Wornald, J. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1818–1825. (c) Goeden, G. V.; Caulton, K. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7354–7355. (d) Lemmen, T. H.; Felting, K.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7774–7775.
153. (a) Brestensky, D. M.; Huseland, D. E.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749–3752. Pour d'autres méthodes efficaces, voir : (b) Lee, D.-W.;

- 
- Yun, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2037–2039. (d) Chiu, P.; Li, Z.; Fung, K. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 455–457.
154. Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818–8823.
155. B. H. Lipshutz *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N. Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2002, pp. 167–187.
156. Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8887–8890.
157. Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627–4630.
158. Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473–9474.
159. Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253–11258.
160. Moritani, Y.; Appella, D. H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797–6798.
161. Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892–2893.
162. Pour d'autres travaux sur des systèmes  $\alpha,\beta$ -insaturés similaires, voir : (a) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352–8353. (b) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Peterson, T. B.; Papa, P.P.; Lover, A. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273–1275. (c) Lipshutz, B. H.; Lee, C.-T.; Taft, B. R. *Synthesis* **2007**, 3257–3260.
163. (a) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12917–12918. (b) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779–8789. (c) Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Noson, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045–4048.
164. Pour d'autres systèmes de réduction de cétones similaires, voir : (a) Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111–4113. (b) Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Sirol, S.; Choppin, S.; Riant, O. *Isr. J. Chem.* **2001**,

- 
- 41, 231–240. (c) Mostefai, N.; Sirol, S.; Courmarcel, J.; Riant, O. *Synthesis* **2007**, 1265–1271. (d) Issenhuth, J. T.; Dagorne, S.; Bellemin-Laponnaz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1991–1994. (e) Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1797–1802. (f) Lee, D.-W.; Yun, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5415–5417.
165. Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *116*, 2228–2230.
166. (a) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793–4795. (b) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 633–636. (c) Carreira, E. M. Brevet WO 2004/103951, 2004.
167. Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575–4577.
168. Pour une revue sur les réductions catalysées aux hydrures de cuivre, voir : (a) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 498–504. (b) Riant, O.; Mostefai, N.; Courmarcel, J. *Synthesis* **2004**, 2943–2958.
169. (a) Lee, D.; Kim, D.; Yun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785–2787. (b) Lee, D.; Yang, Y.; Yun, J. *Synthesis* **2007**, 2233–2235. (c) Lee, D.; Yang, Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2749–2751.
170. Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802–1804.
171. (a) Kawai, Y.; Inaba, Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 309–318. (b) Kawai, Y.; Inaba, Y.; Hayashi, M.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3367–3368.
172. Swiderska, M. A.; Stewart, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6131–6133.
173. Autre exemple récent, voir : Fryszkowska, A.; Fisher, K.; Gardiner, J. M.; Stephens, G. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4295–4298.
174. Ege, S. N. *Organic Chemistry: Structure and Reactivity*; 4<sup>e</sup> edition; Houghton Mifflin Company: Boston, 1999, p. 66.
175. Prix du catalogue Aldrich 2008.
176. (a) Homma, T. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 7919–7923. (b) Wade, C. P.; Chidsey, C. E. D. *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *71*, 1679–1681.

- 
177. Denmark, S. E.; R. Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856.
178. Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E.; Retherford, C.; Furlong, M.; Rao, S. A.; *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 361–369.
179. Substrat synthétisé par Sébastien Goudreau, voir référence 180.
180. Pour plus de détails, voir : Goudreau, S. R. *Études synthétiques du cylindrocyclophane F*. Thèse M.Sc. Université de Montréal, Québec, Canada, janvier 2006.
181. Pour un exemple de molécule naturelle avec ce motif, voir: Zhang, H.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1959–1962.
182. (a) Tucker, H.; Chesterson, G. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 885–887. (b) Tucker, H.; Crook, J. W.; Chesterson, G. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 954–959.
183. Friedel, H. A.; Campoli-Richards, D. M.; Goa, K. L. *Drugs*, **1989**, *37*, 491–522.
184. Bachi, M. D.; Korshin, E. E.; Hoos, R.; Szpilman, A. M.; Ploypradith, P.; Xie, S.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2516–2533.
185. Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367–408.
186. (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547–10658. (b) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3477–3478.
187. (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836. (b) Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Armstrong, A., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1996, pp. 71–77.
188. (a) Baudin, J.-B.; Julia, M.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2333–2334. (b) Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4433–4436. (c) Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Amato, G. S.; Osterhout, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3740–3744 (d) Simpkins, N. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951–6984. (e) Little, R. D.; Myong, S. O. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3339–3342.
189. Kelly, S. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 1, pp. 792–806.

- 
190. (a) Kocienski, P. J. *Phosphorus Sulfur* **1985**, *24*, 97–127. (b) Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 107–124.
191. Kahan, B. D.; Podbielski, J.; Napoli, K. L.; Katz, S. M.; Meier-Kriesche, H.-U.; Van Buren, C. T. *Transplantation* **1998**, *66*, 1040–1046.
192. (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 419–4420. (b) Hale, M. R.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1643–1645. (c) Paterson, I.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4182–4184. (d) White, J. D.; Jeffrey, S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600–2601. (e) Oh, K.; Cheshire, D.; Parsons, P. J. *Synlett* **2005**, 1630–1632. (f) Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4053–4064.
193. (a) Linde, R. G., II; Egbertson, M.; Coleman, R. S.; Jones, A. B.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2771–2776. (b) Romo, D.; Johnson, D. D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5060–5063. (c) Ley, S. V.; Norman, J.; Pinel, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2095–2098. (d) Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285–296. (e) Smith, A. B., III; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L., Jr.; Leahy, J. W.; Maleckza, R. E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 947–961.
194. Misun, M.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 961–972.
195. Paul, J. M.; Palmer, C. U.S. Brevet 6,274,758, Août 14, 2001
196. Wan, X.; Meng, Q.; Zhang, H.; Sun, Y.; Fan, W.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5613–5616.
197. (a) Schubert, U.; Lorenz, C. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1258–1259. (b) Lorenz, C.; Schubert, U. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1267–1269. (c) Ito, H.; Watanabe, A.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1869–1871. (d) Rendler, S.; Auer, G.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620–7624. (e) Gunji, Y.; Yamashita, Y.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 714–715. (f) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S.; Ghassamipour, S.; Amoozgar, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 891–893.

- 
198. Sakakibara, T.; Takai, I.; Yamamoto, A.; Iizuka, H.; Hirasawa, K.; Ishido, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3749–3752.
199. Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 503–505.
200. (a) Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K.; Yamada, Y.; Asao, T. *Synlett* **2001**, 1363–1367. (b) Cho, I.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4027–4028.
201. Ranu, B. C.; Guchhait, S. K.; Ghosh, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5250–5251.
202. Musicki, B.; Widlanski, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1267–1270.
203. (a) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253. (b) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87–99. (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
204. Craig, D.; Etherbridge, C. J.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7445–7446. (b) Enders, D.; von Berg, S.; Jandeleit, B. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 169–172.
205. (a) Lee, J. W.; Oh, D. Y.; *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 2209–2212. (b) Posner, G. H. Brunelle, D. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3547–3549. (c) Wnuk, S. F.; Garcia, P. I. Jr.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047–2049.
206. (a) Kamigata, N.; Sawada, H.; Kobayashi, M. *Chem. Lett.* **1979**, 159–162. (b) Kamigata, N.; Sawada, H.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3793–3796.
207. Sataty, I.; Meyers, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *47*, 4161–4164.
208. Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955–5957.
209. Weber, W. P.; Shepherd, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *48*, 4907–4908.
210. Pour la synthèse de ce substrat, voir: (a) Harrington, P. J.; DiFiore, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 495–498. (b) Chou, T.-S.; Chang, L.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 515–519.
211. Pour la synthèse de ce substrat, voir: Liu, X; Duan, X.; Pan, Z.; Han, Y.; Liang, Y. *Synlett* **2005**, 1752–1754.
212. Lee, G. H.; Choi, E. B.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4541–4542.

- 
213. Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570.
214. Mandai, T.; Yanagi, T.; Araki, K.; Morisaki, Y.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3670–3672.
215. Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Braier, A.; Beckmann, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355–1363.
216. Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329–3332.
217. (a) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585. (b) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149–5153. (c) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 573–577.
218. Charette, A. B.; Côté, A.; Desrosiers, J.-N.; Bonnaventure, I.; Lindsay, V. N. G.; Lauzon, C.; Tannous, J.; Boezio, A. A. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 881–890.
219. Lipshutz, B. H.; Frieman, B. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6345–6348.
220. Czekelius, C. O. *Enantioselective Catalytic Conjugate Reduction of Nitroalkenes and Development of new Chiral Bidentate Carbene Ligands*. Thèse Ph.D., Swiss Federal Institute of Technology, Suisse, Zurich, 2004.
221. Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorg. Chem. Acta* **1981**, *52*, 153–159.
222. Pour des exemples d'éliminations réductrices de HF, voir: (a) Noveski, D.; Braun, T.; Schulte, M.; Neumann, B.; Stammeler, H.-G. *Dalton Trans.* **2003**, 4075–4083. (b) Wang, Q.; Corey, J. Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1434–1440.
223. (a) Doherty, N. M.; Hoffman, N. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 553–573. (b) Pagenkopf, B. L.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3437–3442. (c) Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838.
224. (a) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 999–1009. (b) Le Bideau, F.; Coradin, T.; Hénique, J.; Samule, E. *Chem. Commun.* **2001**, 1408–1409.
225. (a) Belostotskii, A. M.; Albeck, A.; Hassner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *29*, 4837–4844. (b) Alonso, D. A.; Falvello, L. R.; Mancheno, B.; Najera, C.; Tomas, M. *J.*

- 
- Org. Chem.* **1996**, *61*, 5004–5012. (c) Baba, Y.; Toshimitsu, A.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 864–865.
226. (a) Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Prior, D. V.; Morris, J. J.; Taylor, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1990**, 521–529. (b) Kariuki, B. M.; Harris, K. D. M.; Philp, D.; Robinson, J. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12679–12680. (c) Rakiewicz, E.; Peters, A. W.; Wormsbecher, R. F.; Sutovich, K. J.; Mueller, K. T. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 2890–2896.
227. Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
228. (a) Hunter, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310–5324. (b) Cook, J. L.; Hunter, C. A.; Low, C. M. R.; Perez-Velasco, A.; Vinter, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3706–3709.
229. (a) Yerushalmi, R.; Ho, J. C.; Fan, Z.; Javey, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4440–4442. (b) McCormack, W. B. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 73–76. (c) Fang, Y.-Q.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660–5661.
230. Pour des exemples d'activation asymétrique par des ponts hydrogènes, voir : (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543. (b) Gondi, V. B.; Gravel, M.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5657–5660. (c) Enders, D.; Chow, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4578–4584. (d) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894–2897.
231. (a) Fuchs, P. L.; Braish, T. T. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 903–917. (b) Hamann, P. R.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 914–916. (c) Hamann, P. R.; Toth, J. E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3865–3867. (d) Hardinger, S. A.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2739–2749. (e) Blades, K.; Lapôtre, D.; Percy, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5895–5898.
232. (a) Pathak, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3605–3628. (b) Sanki, A. K.; Suresh, C. G.; Falgune, U. D.; Pathak, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1285–1288.
233. Farthing, C. N.; Marsden, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4235–4238.

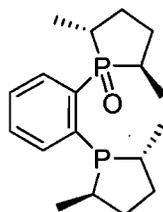
- 
234. J. T. Palmer, Rasnick, D.; Klaus, J. L.; Brömme, D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3193–3196.
235. (a) Forristal, I. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 163–195. (b) Kam, C. M.; Götz, M. G.; Koot, G.; McGuire, M.; Thiele, D.; Hudig, D.; Powers, J. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *427*, 123–134.
236. (a) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, *J. Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793–814. (b) Rosenthal, P. J.; Olson, J. E.; Lee, G. K.; Palmer, J. T.; Klaus, J. L.; Rasnick, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1600–1603. (c) Reddick, J. J.; Cheng, J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1967–1970.
237. Yoshida, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872–2873.
238. (a) Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195–3198. (b) Mauleón, P.; Alonso, I.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924–9936.
239. Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961–4963.
240. (a) Meyers, D. J.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 200–204. (b) Bäckvall, J.-E.; Juntunen, S. K.; Andell, O. S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 148–151.
241. (a) Han, H.; Bae, I.; Yoo, E. J.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4109–4112. (b) Kamei, T.; Fujita, K.; Itami, K.; Yoshida, J.-I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4725–4728. (c) Nakamura, S.; Sano, H.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565–5568. Pour une addition radicalaire sur des sulfoxydes vinyliques dirigée par un groupement 2-pyridyle, voir : (d) Mase, N.; Watanabe, Y.; Higuchi, K.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2134–2136.
242. Il est a noter que les ligands (*R,R*)-Diop, (*S,S*)-BDPP, (*R,S,R*)-Carbophos, (*S,S*)-Chiraphos, (*S*)-Phanephos, (*R*)-Segphos ainsi que des phosphoramidites, des bisoxazolines ont été testés et ceux-ci ont donné moins de 10% de conversion et 5% ee.
243. Pour la synthèse du Binap(O), voir : Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950–3961.

- 
244. Les zinciques sont reconnus pour générer des radicaux en présence de traces d'oxygène. Dans le but de vérifier si des radicaux pourraient potentiellement nuire à notre système catalytique, nous y avons ajouté un équivalent de styrène comme inhibiteur de radicaux compatible avec nos conditions réactionnelles sans toutefois obtenir de meilleures conversions. Pour des expériences similaires, voir : Li, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600–7603.
245. Pour plus d'information sur l'effet d'ajout de pyridine sur l'addition de zinciques sur les *N*-phosphinoylimines, voir les travaux postdoctoraux du Dr. Julien Pytkowicz (non publiés).
246. Desrosiers, J.-N.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2315–2318.
247. Shimazaki, M.; Hikita, M.; Hosoda, T.; Ohta, A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 937–947.
248. Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771–2773.
249. (a) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036. (c) Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877–7878.
250. Travaux de recherche de Olga Lifchits, étudiante au M.Sc. dans le groupe du Professeur André Charette (non-publiés).
251. Légault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966–8967.
252. Shriver, D. F.; Drezzon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2<sup>e</sup> édition; Wiley: New York, 1986.
253. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

**ANNEXE**

## Chapter 2: Procedure and Characterization

### (2*R*,5*R*)-1-[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl]-2,5-dimethylphospholane-1-oxide

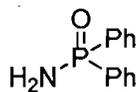


Me-Duphos(O) **37**

A flame-dried 100-mL, 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 glove-box under argon. 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 BH<sub>3</sub>•DMS 10 M (360 μL, 3.60 mmol) was added dropwise via a syringe. The colorless mixture was stirred for 45 min under argon at 0 °C and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% wt. (3 x 1.33 mL, 39.2 mmol) was added dropwise at 0 °C under argon in three portions with an interval of 30 min between each addition. After 45 min of additional stirring at room temperature, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (40 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The white foam obtained (1.16 g) and DABCO™ (550 mg, 4.90 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 stirred for 5 h at 50°C using an oil bath and then evaporated under reduced pressure. The white residue was purified on silica gel (5% MeOH/AcOEt) to afford the title compound as a white solid. Yield 93%, enantiomeric excess (>99% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD, 95:5 hexanes: iPrOH, 1mL/min: *t<sub>r</sub>* (major) 7.3 min, *t<sub>r</sub>* (minor) 10.1 min). mp 125–127 °C; R<sub>f</sub> 0.33 (5% MeOH/EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -221.6 (*c* 0.836, EtOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$C_6D_6$ )  $\delta$  7.50–7.45 (m, 1H); 7.34–7.27 (m, 1H), 7.13 (tt,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.05 (tddd,  $J = 7.5, 2.6, 1.3, 0.5$  Hz, 1H), 2.83–2.71 (m, 1H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.06–1.84 (m, 4H), 1.76–1.64 (m, 2H), 1.30 (dd,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 3H), 1.28 (dd,  $J = 17.6, 8.3$  Hz, 3H), 1.37–1.26 (m, 2H), 1.06 (dd,  $J = 9.1, 7.1$  Hz, 3H), 1.03–0.91 (m, 1H), 0.85 (dd,  $J = 17.3, 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  144.0 (dd,  $J_{C-P} = 37.1, 9.3$  Hz); 140.3 (dd,  $J_{C-P} = 82.0, 33.2$  Hz), 134.2 (dd,  $J_{C-P} = 10.7, 2.9$  Hz), 131.5 (dd,  $J_{C-P} = 11.2, 9.3$  Hz), 130.9 (dd,  $J_{C-P} = 2.9, <1$  Hz), 128.5 (d,  $J_{C-P} = 10.8$  Hz), 36.9 (d,  $J_{C-P} = 2.0$  Hz), 36.8 (dd,  $J_{C-P} = 66.9, 4.9$  Hz), 36.5 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 35.0 (d,  $J_{C-P} = 13.6$  Hz), 34.4 (d,  $J_{C-P} = 11.7$  Hz), 32.2 (dd,  $J_{C-P} = 8.8, 1.9$  Hz), 31.8 (d,  $J_{C-P} = 9.8$  Hz), 31.7 (dd,  $J_{C-P} = 67.9, <1$  Hz), 20.6 (d,  $J_{C-P} = 36.1$  Hz), 18.6 (d,  $J_{C-P} = 3.9$  Hz), 17.5 (d,  $J_{C-P} = 8.8$  Hz), 13.1 (dd,  $J_{C-P} = 2.9, <1$  Hz);  $^{31}P$  NMR (200 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  62.05 (d,  $J = 4.6$  Hz), 8.99 (d,  $J = 4.6$  Hz); IR (neat)  $\nu$  2925, 2860, 1455, 1374, 1253, 1159, 1130, 1116, 758, 738, 730  $cm^{-1}$ ; HRMS calcd for  $C_{18}H_{29}P_2O$   $[M+H]^+$ : 323.1694, found: 323.1688; Elemental analysis calcd for  $C_{18}H_{28}P_2O$ : C, 67.07; H, 8.75, found: C, 67.13; H, 9.00. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>1</sup>

### *P,P*-Diphenylphosphinic amide



**A1**

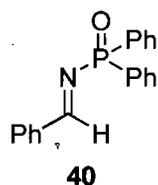
A flame-dried 2-L, one-necked, round-bottomed flask, equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar, a rubber septum and an internal thermocouple probe was purged with argon. The flask was then charged with 1 L of anhydrous dichloromethane under argon. The septum was removed and acetone oxime (16.5 g, 227 mmol) was added quickly in one portion and the flask was sealed and purged again with argon. Freshly distilled triethylamine (31.6 mL, 227 mmol) was added via a syringe and the resulting colorless

- 
1. Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260–14261.

solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (internal temperature) with an acetone/dry ice bath (approximately 30 min were needed to reach this temperature). Freshly distilled, colorless chlorodiphenylphosphine (42.0 mL, 227 mmol) was added dropwise (2 mL/min) via a syringe at such a rate that the internal temperature does not exceed  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After the addition was complete, the resulting milky solution was stirred 15 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under argon. The cooling bath was removed, and the solution was allowed to warm to room temperature over a period of 1.5 h and stirred 1 h at that temperature. The milky solution became clear. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting off-white to yellow solid was dried under vacuum for 12 h. The residue was dissolved in acetone (200 mL) and dried under reduced pressure. This last step was repeated once again. (This step makes the removal of the solid from the flask easier. Furthermore, the solid can be ground to a finer powder, which facilitates the next step. This step can be avoided but problems may occur, such as the formation of a gummy yellow solid during the addition to the aqueous ammonium hydroxide solution. This problem can be related to the presence of dichloromethane in the solid. Heating the mixture with a heat gun to dissolve everything can solve this problem, but lower yields and side-products are obtained.) The solid was removed from the flask and ground to a powder using a mortar and pestle. The powder was added in one portion into an Erlenmeyer flask containing a stirring solution (magnetic stirring bar) of concentrated aqueous ammonium hydroxide (660 mL) and distilled water (330 mL). The mixture was usually heterogeneous and the precipitate was a white solid. Sometimes the solid added dissolved rapidly to form a clear yellow solution and, after few seconds, a white solid started to precipitate. The heterogeneous mixture was stirred for 45 min and the title compound was obtained as a white solid by filtration through a sintered glass funnel. The aqueous filtrate was extracted with dichloromethane (3 x 600 mL). The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The white solid obtained was combined with the white precipitate obtained above after filtration. The combined solids were dissolved in benzene (300 mL) and evaporated. This step was repeated three times to remove traces of water to afford the title compound as a white solid. The purity can be increased by crystallization in ethyl acetate. Yield 94–97%. mp  $155\text{--}156\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93–7.85 (m, 4H), 7.50–7.37 (m, 6H),

3.49 (bs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  133.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 129.7$  Hz), 132.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.7$  Hz), 132.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 128.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9.; IR (neat)  $\nu$  3248, 3132, 1620, 1276, 1437, 1171, 1123, 1107, 911, 721, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 118.1, found: 118.0; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NPO}$ : C, 66.36; H, 5.57; N, 6.45, found: C, 66.59; H, 6.61; N, 6.59. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>2</sup>

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]phosphinic amide**

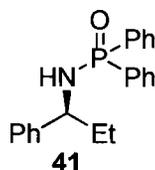


A flame-dried 1 L, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with **52a** (18.83 g, 40.83 mmol) and anhydrous potassium carbonate (28.21 g, 204.1 mmol). The flask was purged with argon and anhydrous acetonitrile (382 mL) was added via cannula under argon at 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 mmHg) to afford the title compound as an off-white solid. The purity is greater than 97% according to the quantitative  $^{31}\text{P}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra and the only observed impurities are benzaldehyde and *P,P*-diphenylphosphinic amide. These impurities can be removed on a short pad of silica gel (EtOAc 100%). Yield 94–96%. mp 149–150 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.35 (d, 1H,  $J = 32.0$  Hz), 8.05–7.94 (m, 6H), 7.59–7.44 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  174.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.7$  Hz), 136.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 24.8$  Hz), 134.1, 133.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.2$  Hz), 132.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.7$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.2$  Hz), 130.6, 129.3, 128.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.4; IR

2. Zwierzak, A.; Slusarska, E. *Synthesis* **1979**, 691–693.

(neat)  $\nu$  3056, 2882, 1663, 1623, 1596, 1576, 1443, 1198, 1125, 1107, 846, 830, 749, 727, 686  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 306.1, found: 306.1; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NOP}$ : C, 74.74; H, 5.28; N, 4.59 found: C, 74.70; H, 5.29; N, 4.60. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>3</sup>

***N*-[(1*S*)-1-Phenylpropyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide**

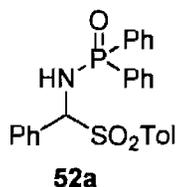


A flame-dried 500 mL, one-necked, round-bottomed flask, equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum, was charged with  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (746 mg, 2.06 mmol) (Note 11) and Me-Duphos(O) (332 mg, 1.03 mmol) in a glove-box under argon. Anhydrous toluene (172 mL) was added to the flask at room temperature via cannula. The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature and neat diethylzinc (7.04 mL, 68.7 mmol) was added at room temperature under argon via a 10-mL gas-tight syringe (WARNING: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC). The resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and diluted by addition of anhydrous toluene (172 mL) via cannula under argon. The mixture  $\nu$  cooled to  $0^\circ\text{C}$  (internal temperature measured with a thermocouple probe) with a cryostat and the system was opened to add the solid **40** (10.50 g, 34.39 mmol) quickly 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 21 h at  $0^\circ\text{C}$  under argon. Aqueous saturated ammonium chloride (100 mL) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$  to quench the reaction. The mixture was poured into a 2 L separatory funnel containing aqueous saturated ammonium chloride (400 mL). The biphasic mixture was extracted with dichloromethane (3 x 500 mL). The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (100 g),

3. Jennigs, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *29*, 5561–5568.

filtered and evaporated at 40 °C by rotary evaporation (100–150 mmHg) and then at 20 mmHg to afford an off-white solid containing the title compound and the catalyst. The residue can be purified on a short pad of silica gel to afford of the title compound as a white solid. Yield 95% , the enantiomeric excess (97–98% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak, AD-H, 85:15 hexanes: iPrOH, 1mL/min:  $t_r$  (minor) 12.1 min,  $t_r$  (major) 16.2 min). mp 118–119 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -53.1$  ( $c$  2.54, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (ddt,  $J = 12.2, 6.7, 1.5$  Hz, 2H), 7.76 (ddt,  $J = 12.2, 6.7, 1.5$  Hz, 2H), 7.52–7.35 (m, 4H), 7.36–7.21 (m, 5H), 7.18–7.13 (m, 2H), 4.11 (qd,  $J = 9.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 9.5, 6.3$  Hz, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.90–1.78 (m, 1H), 0.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  143.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 133.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 129.0$  Hz), 132.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 131.8$  Hz), 131.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 131.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.2$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 128.3, 128.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 126.9, 126.4, 57.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.2$  Hz), 32.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3.5$  Hz), 10.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9; IR (neat)  $\nu$  3141, 1456, 1437, 1195, 1179, 1106, 904, 751, 720, 695,  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS 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. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>4</sup>

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

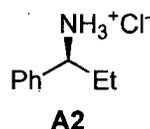


A 1 L, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with *P,P*-diphenylphosphinic amide (9.50 g, 43.9 mmol). Dichloromethane (75 mL) and diethyl ether (365 mL) were added successively to the flask. The resulting suspension was stirred for 5 min and benzaldehyde (6.70 mL, 65.9 mmol)

4. Park, B.-M.; Mun, S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1029–1032.

was added via syringe. *p*-Toluenesulfonic acid (10.3 g, 65.9 mmol)<sup>5</sup> was then 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 diethyl ether (100 mL) and dried under vacuum (25°C, 0.1 mmHg) to afford the title compound. Yield 90–93%. mp 122–124 °C (dec.); Due to the very low solubility of the compound in DMSO, clean NMR spectral data were difficult to obtain because minor impurities are much more soluble than the compound of interest. The more useful experiment to identify the compound is <sup>31</sup>P NMR (161 MHz, DMSO) δ: 25.62; IR (neat) ν 1435, 1396, 1299, 1189, 1145, 1107, 1085, 1028, 886, 724 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>PS [M+H]<sup>+</sup>: 462.1293, found: 462.1305. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>5a</sup>

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



A 1 L, one-necked, round-bottomed flask, equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar, was charged with **41** (11.00 g, 32.80 mmol). A mixture of methanol (265 mL) and concentrated aqueous HCl (59 mL) was added to the flask. The flask was capped and the resulting bright clear yellow solution was allowed to stir at room temperature for 18. The reaction mixture was then concentrated at 40 °C by rotary evaporation (10 mmHg) 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 diethyl ether (3 x 300 mL) then it was basicified (pH ≥ 12) by adding 2 M NaOH (~300 mL). The resulting

- 
5. (a) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5405–5410. (b) Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198–205.

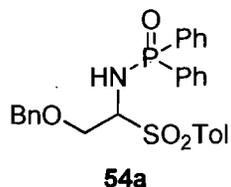
milky solution v extracted with dichloromethane (4 x 300 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 g) and filtered. A solution of HCl (1 M) in diethylether (66.0 mL, 65.6 mmol) was added to the organic layer and it was concentrated at 30 °C by rotary evaporation (200–250 mmHg) then at 50–100 mmHg. The resulting off-white to yellow solid (5.64 g, 100% yield) was washed with ethyl acetate (50 mL) and filtration afforded the pure title compound as a white solid. Yield 87%, enantiomeric excess (97–98% ee) was determined on the neutral amine by GC analysis using a FID detector (Beta Dex™ 120; 30 to 85 °C in 11 min and isotherm thereafter: *t<sub>r</sub>* (minor) 43.0 min, *t<sub>r</sub>* (major) 43.6 min). mp 242–243 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +15.5 (*c* 1.05, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47–7.41 (m, 5H); 4.17 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 2.08–1.96 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 138.1, 130.3, 130.3, 128.4, 58.4, 28.7, 10.5; IR (neat) ν 2964, 2878, 1599, 1516, 1458, 763, 753, 697 cm<sup>-1</sup>; LRMS calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 136.1, found: 136.1; Elemental analysis calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN : C, 62.97; H, 8.22; N, 8.16 found: C, 62.93; H, 8.38; N, 8.36. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>6</sup>

#### General procedure for preparation of sulfinic acid adducts 54:

A round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with *P,P*-diphenylphosphinic amide (1.43 g, 6.60 mmol, 1 equiv). Diethyl ether (70.0 mL, ~0.1 M) was then added to the flask. The resulting suspension was stirred for 5 min and the aldehyde (10 mmol, 1.5 equiv) was then added. *p*-Toluenesulfinic acid (1.56 g, 10.0 mmol, 1.5 equiv)<sup>5</sup> was added in one portion at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir (200 rpm) under closed atmosphere for a specific period of time, during which a white precipitate was slowly formed. The mixture was filtered through a sintered glass funnel and the white solid was washed with diethyl ether and dried under vacuum to afford the sulfinic acid adduct 54.

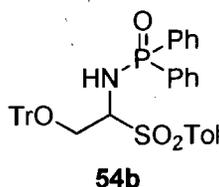
6. Cogan, D. A.; Lui, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883–8904.

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



The general procedure for the preparation of sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 20 h). The crude compound (white powder) was used without purification for the next step. Yield: 97%. mp 125.0–126.0 °C (dec);  $R_f$  0.45 (100% EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.65–7.11 (m, 19H), 6.49 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 10.4, 3.5$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 10.4, 7.5$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  144.4, 137.6, 134.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 73.3$  Hz), 134.0, 132.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 77.1$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.2$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.0$  Hz), 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.0$  Hz), 131.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.1$  Hz), 129.5, 129.1, 128.2, 128.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 13.2$  Hz), 128.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 13.0$  Hz), 127.7, 127.6, 72.3, 71.6, 67.9, 21.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  25.3; IR (neat) 3065, 2877, 1595, 1435, 1289, 1191, 1125, 1085, 865, 725, 692, 666, 583  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$  [ $\text{M-SO}_2\text{Tol}$ ] $^+$ : 350.1 found: 350.1.

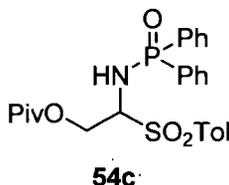
***N*-[1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-2-(trityloxy)-ethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide**



The general procedure the preparation of sulfinic acid adducts was followed, except that reagents and glassware were dried, anhydrous ether was used and the reaction was run under inert atmosphere (specific conditions: 15 h). The crude compound (white powder) was used without purification for the next step. Yield: 70%. mp 99.5–100.0 °C (dec);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 11.8, 7.3$  Hz, 2H), 7.54–7.47 (m, 6H); 7.43–

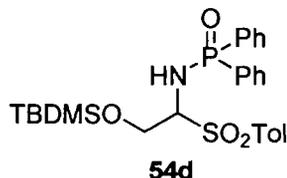
7.40 (m, 4H), 7.30–7.20 (m, 17H), 6.61 (dd,  $J = 12.5, 12.3$ , 1H), 4.78–4.74 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J = 9.8, 4.1$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 8.1, 6.8$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  145.3, 144.0, 135.0 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 125, 59$  Hz), 135.0, 132.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.5$  Hz), 132.3 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 11.8, 11.4$  Hz), 130.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.2$  Hz), 129.2, 129.1–128.9 (m), 128.0, 128.0, 87.9, 73.2, 63.3, 22.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (161 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  27.0; IR (neat) 3058, 2879, 1314, 1299, 1185, 1154, 1125, 1062, 702, 689  $\text{cm}^{-1}$ . Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{PS}$ : C, 72.77; H, 5.32; N, 2.18; S, 4.98 found: C, 72.75; H, 5.55; N, 2.24; S, 4.97.

**2-[(Diphenylphosphoryl)amino]-2-(phenylsulfonyl)ethyl pivalate**



The general procedure the preparation of sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 26 h). The crude compound (white powder) was used without purification for the next step. Yield: 54%. mp 134.0–135.0 °C (dec);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.71–7.66 (m, 4H), 7.55–7.44 (m, 4H), 7.55–7.37 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.64 (dd,  $J = 12.0, 11.8$  Hz, 1H), 4.80–4.77 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J = 11.5, 4.3$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 13.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.93 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.2, 145.8, 134.7 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 125.7, 42.7$  Hz), 134.4, 132.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 22.0$  Hz), 132.1 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 19.9, 10.3$  Hz), 130.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 22.0$  Hz), 129.2 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 27.0, 12.5$  Hz), 71.6, 62.9, 39.1, 27.6, 22.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (161 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  26.7; IR (neat) 3061, 2976, 2949, 1729, 1438, 1302, 1291, 1279, 1192, 1165, 1135, 1126, 972, 668  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P} [\text{M-SO}_2\text{Tol}]^+$ : 344.1 found: 344.1.

***N*-{2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide**



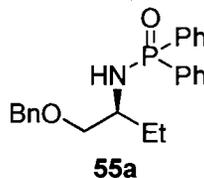
The general procedure the preparation of sulfinic acid adducts was followed, but the product did not precipitate (specific conditions: 15 h). The reaction mixture was evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by flash chromatography (70% EtOAc /hexanes). A white foam was obtained and *decomposed upon standing*, so it had to be used immediately for the next step. Yield 38%.  $R_f$  0.50 (100% EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 12.1, 7.9$  Hz, 2H); 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.53–7.48 (m, 4H), 7.45–7.35 (m, 4H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.36 (dd,  $J = 11.9, 11.8$  Hz, 1H), 4.62–4.53 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 7.5, 6.6$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  145.3, 134.8 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 148.0, 24.3$  Hz), 132.5, 132.2–132.6 (m), 130.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 45.9$  Hz), 129.1 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 17.2, 12.7$  Hz), 125.5, 74.8, 62.7, 26.8, 21.9, 18.9, 4.6;  $^{31}\text{P}$  NMR (161 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  26.6.

**General procedure to prepare racemic samples by the addition on sulfinic acid adducts 54:**

Racemic samples for HPLC analysis were prepared by addition of a stoichiometric amount of a  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CuCN}$  mixture in toluene to the sulfinic acid adducts. The reaction mixture was allowed to stir 20 h at the room temperature under argon. Aqueous saturated ammonium chloride was then added dropwise. The biphasic mixture was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography with ethyl acetate to afford the racemic compound **55**.

**General procedure for the asymmetric addition on sulfinic acid adducts 54:**

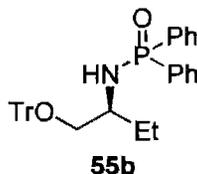
A flame-dried round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (6.50 mg, 0.018 mmol, 4.5 mol %) and Me-Duphos(O) (6.40 mg, 0.02 mmol, 5 mol %) under argon. Anhydrous toluene (1.5 mL) was added to the flask at room temperature via a syringe. The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature and neat diethylzinc (102  $\mu\text{L}$ , 1 mmol, 2.5 equiv) was added at room temperature under argon via a gas-tight syringe (WARNING: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC). The resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature. The mixture was cooled to the temperature described in Table 2 and stirred 10 min at that temperature. Substrate **54** (0.4 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (1.5 mL) was added via a teflon cannula (heterogeneous mixture) under argon. The flask was rinsed with 1 mL, and 0.5 mL of toluene. The reaction mixture was allowed to stir 20 h at the temperature mentioned above under argon. Aqueous saturated ammonium chloride (5 mL) was then added dropwise. The mixture was brought to room temperature and poured into a separatory funnel containing aqueous saturated ammonium chloride (20 mL). The biphasic mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography with ethyl acetate to afford compound **55**.

***N*-{(1*S*)-1-[(Benzyloxy)methyl]propyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide**

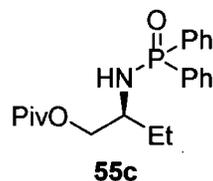
The general procedure for the asymmetric addition on sulfinic acid adducts was followed, except that the reaction was run 48 h. (specific conditions:  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ) to afford **55a** as a white solid. Yield 83%, enantiomeric excess (89% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80:20 hexanes: *i*PrOH, 1.0 mL/min:  $t_r$  (major) 9.52 min,  $t_r$  (minor) 11.83 min). mp 89.0–91.0 C;  $R_f$  0.20 (100% EtOAc);  $[\alpha]_D^{21} -32.2$  ( $c$  1.30,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94–7.84 (m, 4H), 7.50–7.30 (m, 6H), 7.30–7.20 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 12.0$ , 1H), 4.47 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 3.27 (dd,  $J = 10.4$ , 7.0 Hz, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 1.69 (oc,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2, 133.7 (d,  $J_{C-P} = 10.1$  Hz), 132.1 (d,  $J_{C-P} = 7.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 7.0$  Hz), 131.6 (d,  $J_{C-P} = 2.3$  Hz), 128.4, 128.2, 127.6, 127.5, 73.1, 72.6 (d,  $J_{C-P} = 4.1$  Hz), 52.5, 27.0 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 15.2, 10.4; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.5; IR (neat) 3058, 2841, 1435, 1183, 1108, 1049, 998, 721, 691, 573 cm<sup>-1</sup>. LRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 380.1 found: 380.1; Elemental analysis calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P: C, 72.81; H, 6.91; N, 3.69 found: C, 72.71; H, 7.13; N, 3.72.

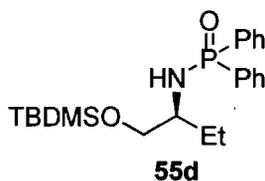
***P,P*-Diphenyl-*N*-{(1*S*)-1-[(trityloxy)methyl]propyl}phosphinic amide**



The general procedure for the asymmetric addition on sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: -60 °C) to afford **55b** as a white solid. Yield 84%, enantiomeric excess (97% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexanes: iPrOH, 1.0 mL/min:  $t_r$  (major) 10.8 min,  $t_r$  (minor) 13.6 min). mp 67.5–68.5 °C;  $R_f$  0.35 (70% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} -8.1$  ( $c$  1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93–7.79 (m, 4H), 7.51–7.25 (m, 21H), 3.28 (dd,  $J = 3.7$ , 3.7 Hz, 1H), 3.33–3.21 (m, 2H), 3.16–3.08 (m, 1H), 1.86 (dqn,  $J = 34.5$ , 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.4, 133.4 (d,  $J_{C-P} = 71.9$  Hz), 132.6 (dd,  $J_{C-P} = 33.6$ , 9.4 Hz), 132.1 (dd,  $J_{C-P} = 8.8$ , 2.5 Hz), 129.1, 128.9 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.3, 127.5, 86.8, 65.7, 53.4, 28.1, 10.8; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.5; IR (neat) 3056, 2928, 1437, 1189, 1089, 1068, 1029, 722, 693 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis calcd for C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>P: C, 79.07; H, 6.45; N, 2.63 found: C, 78.90; H, 6.63; N, 2.77.

**(2S)-2-[(Diphenylphosphoryl)amino]butyl pivalate**

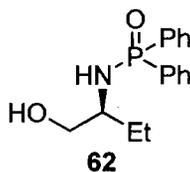
The general procedure for the asymmetric addition on sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: 0 °C) to afford **55c** as a white solid. Yield 51%, enantiomeric excess (92% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 80:20 hexanes: iPrOH, 1.0 mL/min:  $t_r$  (minor) 6.6 min,  $t_r$  (major) 7.8 min). mp 95.5–96.5 °C;  $R_f$  0.18 (70% EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{21}$  –23.3 ( $c$  0.63,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91–7.88 (m, 4H), 7.48–7.42 (m, 6H), 4.14 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.01 (dd,  $J = 10.9, 6.4$  Hz, 1H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.1, 133.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 21.1$  Hz), 131.9 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 9.4, 2.8$  Hz), 131.7, 128.4 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 12.5, 6.4$  Hz), 66.5, 51.6, 38.7, 27.0, 26.9, 10.0;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.5; IR (neat) 2966, 2933, 2873, 1725, 1437, 1282, 1182, 1159, 1121, 1108, 722, 693  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 374.2 found: 374.2. Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$ : C, 67.54; H, 7.56; N, 3.75 found: C, 67.24; H, 7.87; N, 3.82.

***N*-[(1*S*)-1-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide**

The general procedure for the asymmetric addition on sulfinic acid adducts was followed (specific conditions: –60 °C) to afford **55d** as a colorless oil. Yield 67%, enantiomeric excess (79% ee) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 10% MeOH, 1.5 mL/min:  $t_r$  (major) 16.1 min,  $t_r$  (minor) 18.9 min).  $R_f$  0.42 (100% EtOAc);  $[\alpha]_D^{22}$  –20.0 ( $c$

1.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97–7.87 (m, 4H), 7.47–7.42 (m, 6H), 3.67 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 3.07–2.97 (m, 1H), 1.71–1.54 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1 (dd, *J*<sub>C-P</sub> = 129.1, 11.2 Hz), 131.9 (dd, *J*<sub>C-P</sub> = 20.3, 9.4 Hz), 131.5, 128.2 (dd, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5, 4.7 Hz), 65.2, 53.7, 26.4, 25.7, 18.1, 10.3, -5.6; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.6; IR (neat) 2954, 2928, 2856, 1438, 1253, 1190, 1106, 835, 723, 697, 630 cm<sup>-1</sup>; LRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>PSi [M+H]<sup>+</sup>: 404.2 found: 404.2.

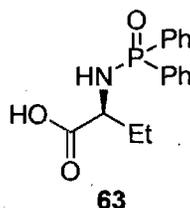
***N*-[(1*S*)-1-(Hydroxymethyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide**



A flame-dried round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with compound **55b** (270 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) and HgCl<sub>2</sub> (1.37 g, 5.07 mmol, 10 equiv) under argon. Anhydrous MeCN (25 mL, 0.02 M) was added to the flask. The colorless solution was stirred for 30 min at room temperature under argon. Small solid portions of NaBH<sub>4</sub> were added to the stirred solution and a dark grey precipitate was formed (gas formation). Additions of NaBH<sub>4</sub> were stopped when the precipitate formed 3/4 of the solution and no gas was formed. The mixture was stirred 5 min at room temperature, then was brought to 0 °C. Small portions of H<sub>2</sub>O (total of 100 mL) were added (gas formation). The mixture was warmed to room temperature and stirred 25 min. The mixture was extracted with DCM (3 x 80 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography with 100% DCM to remove the trityl moiety, then with 5% MeOH/DCM to afford 145 mg of the title compound as a white solid. Yield, 98%, enantiomeric excess (97% ee) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 15% MeOH, 1.5 mL/min: *t*<sub>r</sub> (major) 29.3 min, *t*<sub>r</sub> (minor) 32.1 min). mp 139.5–141.0 °C; R<sub>f</sub> 0.34 (10% MeOH/DCM); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -39.3 (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97–7.54 (m, 4H), 7.54–7.44

(m, 6H), 4.60–4.55 (br s, 1H), 3.65 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 11.6, 6.7$  Hz, 1H), 3.10–2.90 (m, 2H), 1.59–1.44 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.5 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 9.7, 2.7$  Hz), 132.6 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 74.1, 9.4$  Hz), 132.0 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 130.9, 118.5$  Hz), 129.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.3$  Hz), 67.7, 57.5, 26.9, 11.3;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.4; IR (neat) 3253, 2961, 2913, 2871, 1436, 1169, 1142, 1112, 1092, 995, 723,  $694\text{ cm}^{-1}$ ; LRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 290.1 found: 290.1.

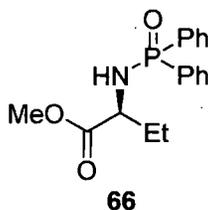
**(2S)-2-[(Diphenylphosphoryl)amino]butanoic acid**



A round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with compound **62** (170 mg, 0.587 mmol, 1 equiv). The amino alcohol was dissolved in a 2:2:3 mixture of MeCN (3.6 mL),  $\text{CCl}_4$  (3.6 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4.8 mL). Solid  $\text{NaIO}_4$  (502 mg, 2.35 mmol, 4 equiv), then  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4 mg, 0.017 mmol, 0.03 equiv) were added in one portion to the reaction mixture. The dark brown mixture was vigorously stirred for 2.5 h at room temperature. The mixture was diluted with DCM (20 mL) and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted twice with DCM (2 x 20 mL). The crude product was dissolved in EtOAc (15 mL) and extracted with  $\text{NaHCO}_3$  sat. (3 x 40 mL). Combined basic extracts were acidified (pH 1–2) with HCl 10% v/v and extracted quickly with DCM (3 x 80 mL). Combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford 106 mg of the title compound as a white solid (60% yield). The crude compound was used without purification for the next step. Analytically pure product can be obtained by flash chromatography with 1% AcOH in EtOAc. Enantiomeric excess (97% ee) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 20% MeOH, 1.5 mL/min:  $t_r$  (major) 36.9 min,  $t_r$  (minor) 41.3 min). mp 130.0–131.0 °C;  $R_f$  0.47 (1% AcOH/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} -49.5$  (c 1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.79–12.57 (br s, 1H), 7.97–7.90 (m, 4H), 7.56–7.43 (m, 6H), 3.91 (dd,  $J = 10.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.73 (dq,  $J = 21.5, 5.0$  Hz,

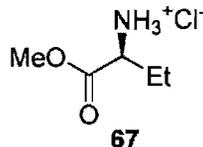
1H), 1.77 (qn,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 132.1 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 3.1, 3.1$  Hz), 131.9 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 79.1, 9.8$  Hz), 130.6 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 133.1, 107.1$  Hz), 54.3, 27.4, 9.0;  $^{31}\text{P}$  NMR (161 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.6; IR (neat) 2877, 2458, 1714, 1438, 1123, 1106, 891, 724, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$ : C, 63.36; H, 5.98; N, 4.62 found: C, 63.50; H, 6.15; N, 4.67.

**Methyl (2S)-2-[(diphenylphosphoryl)amino]butanoate**



A flame-dried round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with the amino acid **63** (89 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) under argon. Anhydrous DCM (5 mL) was added via a syringe and the colorless solution was cooled to 0 °C. Excess of diazomethane in DCM was added at 0 °C under argon until the yellow color persisted. The resulting yellow solution was stirred 5 min under argon at 0 °C and 5 min at room temperature. The solution was evaporated under reduced pressure to afford 93 mg of the title compound as a white solid (99% yield). The crude compound was used without purification for the next step. Analytically pure product can be obtained by flash chromatography with 70% to 100% EtOAc in hexanes. Enantiomeric excess (97% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexanes: iPrOH, 1.0 mL/min:  $t_r$  (minor) 14.3 min,  $t_r$  (major) 24.5 min). mp 91.0–92.0 °C;  $R_f$  0.30 (100% EtOAc);  $[\alpha]_D^{22} - 16.8$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.49 (m, 4H), 7.47–7.41 (m, 6H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62–2.67 (m, 1H), 1.77 (sept,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 131.9 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 20.9, 9.7$  Hz), 131.8 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 127.6, 55.6$  Hz), 131.8, 128.3 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 12.6, 5.6$  Hz), 54.3, 52.0, 28.1, 9.0;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.4; IR (neat) 3110, 2936, 2877, 1732, 1436, 1197, 1184, 1106, 903, 721, 691  $\text{cm}^{-1}$ ; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ : C, 64.35; H, 6.35; N, 4.41 found: C, 64.01; H, 6.45; N, 4.39.

**Methyl (2*S*)-2-aminobutanoate hydrochloride**

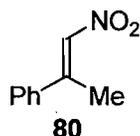


A round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with substrate **66** (67 mg, 0.211 mmol, 1 equiv). A mixture of methanol (1.7 mL) and aqueous concentrated HCl (0.38 mL) was added to the flask. The resulting bright clear yellow solution was allowed to stir at room temperature under closed atmosphere for 24 h. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in aqueous HCl 10% v/v (4 mL). The precipitate (diphenylphosphinic acid) was removed by filtration on a sintered glass funnel. The acidic filtrate was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL), the acidic layer was then evaporated under reduced pressure or lyophilized to afford 29 mg of the title compound as an off-white solid (90% yield). Analytically pure product can be obtained by triturating in Et<sub>2</sub>O, then in EtOAc or by flash chromatography with 10% DCM in MeOH. Enantiomeric excess (97% ee) was determined by GC analysis (Cyclodex β, 30 m, 30 °C, 0 min, 5 °C/min, 220 °C, 5 min : *t<sub>r</sub>* (minor) 12.8 min, *t<sub>r</sub>* (major) 13.0 min). *R<sub>f</sub>* 0.42 (20% MeOH/DCM). The absolute configuration *S* of **67** was determined by comparison of the optical rotation with that of the literature data. [litt.<sup>7</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.1$  (*c* 1.00, 95% AcOH)].  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.4$  (*c* 0.32, 95% AcOH); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H); 3.81 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 171.6, 54.8, 54.2, 24.0, 9.2. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>7</sup>

7. Ardakani, A. A.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817–4820.

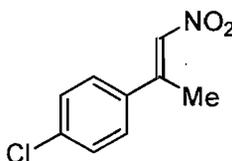
## Chapter 3: Procedure and Characterization

### [(*E*)-1-Methyl-2-nitrovinyl]benzene



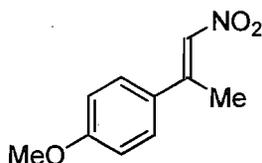
This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>8</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44–7.41 (m, 5H), 7.28 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.8, 138.1, 136.2, 130.2, 128.9, 126.7, 18.5. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>8</sup>

### 1-Chloro-4-[(*E*)-1-methyl-2-nitrovinyl]benzene



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>8</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.34 (m, 4H), 7.26 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 136.5 (2), 136.3, 129.2, 128.0, 18.3. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>8</sup>

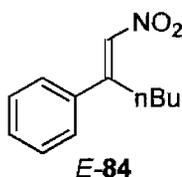
### 1-Methoxy-4-[(*E*)-1-methyl-2-nitrovinyl]benzene



8. Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802–1804.

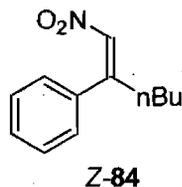
This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>8</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 149.5, 134.7, 129.8, 128.1, 114.1, 55.1, 17.9. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>8</sup>

**[(*E*)-1-Butyl-2-nitrovinyl]benzene**



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>9</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45–7.37 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 3.05 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 2H), 1.51–1.23 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6, 137.3, 135.8, 130.1, 128.9, 126.9, 30.9, 30.3, 22.7, 13.6. IR (neat) ν 2957, 2931, 2862, 1613, 1514, 1334, 767, 696 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 206.1175, found 206.1173.

**[(*Z*)-1-Butyl-2-nitrovinyl]benzene**



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>9</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43–7.32 (m, 3H), 7.19–7.11 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 2H), 1.43–1.26 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). IR (neat) ν 2957,

9. Denmark, S. E.; R. Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856.

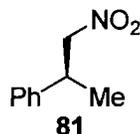
2932, 2862, 1634, 1518, 1340, 730, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 206.1175, found 206.1173.

**General procedure to prepare racemic nitroalkanes by the reduction of nitroalkenes:**

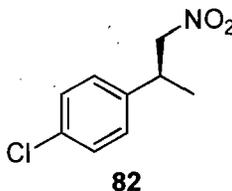
Racemic samples for SFC analysis were prepared by treating the corresponding nitroalkene with  $\text{NaBH}_4$  (1 equiv) in a 1 to 1 mixture of THF and MeOH (0.2 M) at 0 °C. When the gas evolution ceased, the reaction mixture was brought to room temperature and stirred overnight. The mixture was then quenched with HCl 10% v/v. The biphasic mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl. The organic solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude nitroalkane was purified by flash chromatography on silica gel (0–5% ether/hexane) to obtain the desired racemic nitroalkane as a colorless oil.

**General procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes:**

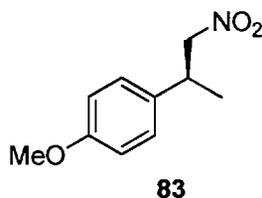
A flame-dried 10 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with  $\text{CuF}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (12 mg, 0.10 mmoles, 10 mol %) and Me-Duphos(O) (3.2 mg, 0.01 mmoles, 1 mol %) in a glove-box. Ether (3 mL) was added and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 1 h. After then,  $\text{PhSiH}_3$  (92  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles, 0.75 equiv) followed by water (18  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmole, 1 equiv) were added and the resulting mixture was stirred for 5 min. The nitroalkene (1.0 mmole, 1 equiv) in ether (2 mL) was added via a cannula under argon. The flask containing the nitroalkene was rinsed with 1 mL of ether. The resulting heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was cooled to  $-78$  °C and slowly quenched with TBAF 1 M (4 mL). The brownish mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was washed with water (8 mL) and the biphasic mixture extracted with ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl (15 mL). The organic solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude nitroalkane was purified by flash chromatography on silica gel (0–5% ether/hexane) to obtain the desired enantioenriched nitroalkane as a colorless oil.

[(1*S*)-1-Methyl-2-nitroethyl]benzene

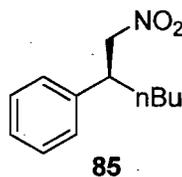
The general procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes was followed. Yield 83%, enantiomeric excess (93%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 3% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 3.6 min,  $t_r$  (major) 3.9 min).  $R_f$  0.44 (30% Et<sub>2</sub>O/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -36.7 ( $c$  0.39, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.36 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 3H), 4.59 (dd,  $J$  = 12.1, 7.3 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 3.67 (sex,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 1.41 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.6, 128.6, 127.2, 126.6, 81.5, 38.3, 18.4. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>10</sup>

1-Chloro-4-[(1*S*)-1-methyl-2-nitroethyl]benzene

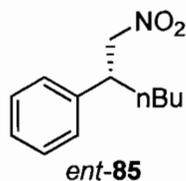
The general procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes was followed. Yield 92%, enantiomeric excess (94%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 3% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 5.2 min,  $t_r$  (major) 5.9 min).  $R_f$  0.44 (30% Et<sub>2</sub>O/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -44.5 ( $c$  1.1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31–7.23 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 2H), 4.50 (dd,  $J$  = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J$  = 10.1, 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 1.33 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.2, 133.2, 129.0, 128.1, 81.4, 37.9, 18.6. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>10</sup>

**1-Methoxy-4-[(1*S*)-1-methyl-2-nitroethyl]benzene**

The general procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes was followed. Yield 68%, enantiomeric excess (94%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 3% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 5.1 min,  $t_r$  (major) 6.1 min).  $R_f$  0.48 (30% Et<sub>2</sub>O/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -46.4 ( $c$  1.6, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17–7.13 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 2H), 4.51 (dd,  $J$  = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 1.35 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.8, 132.7, 127.8, 114.1, 81.9, 55.1, 37.8, 18.6. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>10</sup>

**[(1*S*)-1-(Nitromethyl)pentyl]benzene**

The general procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes was followed using nitroalkene *E*-**84**. Yield 65%, enantiomeric excess (6%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 3% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 3.8 min,  $t_r$  (major) 4.5 min). The physical and spectroscopic properties were identical to those of *ent*-**85** except for the opposite optical rotation value.

**[(1*R*)-1-(Nitromethyl)pentyl]benzene**

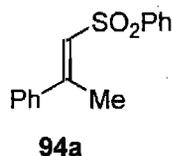
The general procedure for the synthesis of enantioenriched nitroalkanes was followed using nitroalkene *Z*-84. Yield 70%, enantiomeric excess (75%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 3% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 3.8 min,  $t_r$  (minor) 4.5 min).  $R_f$  0.49 (30% Et<sub>2</sub>O/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  +22.8 ( $c$  1.7, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.34 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.23–7.21 (m, 2H), 4.62–4.53 (m, 2H), 3.46 (qn,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 1.71 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 1.39–1.13 (m, 4H), 0.86 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.4, 128.7, 127.4 (2), 80.9, 44.2, 32.6, 28.9, 22.3, 13.7; IR (neat) 2957, 2930, 2860, 1550, 1378, 701, 630 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 230.1151 found: 230.1141.

## Chapter 4: Procedure and Characterization

### General procedure #1 for the synthesis of vinyl sulfones 94:

(Modified literature procedure)<sup>11</sup> A flame-dried three-necked round-bottomed flask equipped with a condenser and an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with the  $\alpha$ -methylstyrene derivative (100 mmol, 1.0 equiv) and purged under argon. Benzene (150 mL), PhSO<sub>2</sub>Cl (12.7 mL, 100 mmol, 1.0 equiv), RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (962 mg, 1.00 mmol, 1 mol %) followed by Et<sub>3</sub>N (14 mL, 100 mmol, 1 equiv) were added to the reaction flask. The mixture was heated to 65 °C and stirred at that temperature for 3 days. After then, the dark-brown mixture was cooled to room temperature and filtered through a Florisil<sup>®</sup> pad (60 mL). The mixture was eluted with benzene (1 L). The filtrate was evaporated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexane or toluene/hexane/EtOAc). The product was then recrystallized (EtOAc/hexane) or triturated in hexane and in EtOAc. Remaining traces of ruthenium can be removed by dissolving the product in DCM and treating it with activated carbon. Filtration of the mixture on Celite<sup>®</sup> followed by evaporation under reduced pressure afforded the desired product as a white to off-white solid. The stereochemistry (*E* or *Z*) was confirmed by 1D NOE NMR experiment by irradiation of the proton of the alkene.

### Phenyl (*E*)-2-phenylprop-1-enyl sulfone

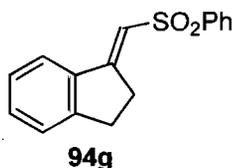


The general procedure #1 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 58%.  $R_f$  0.22 (20% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.97–7.94 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 3H), 7.36–7.32 (m, 5H), 6.60–6.59 (m, 1H), 2.50 (dd,  $J = 1.2, 0.3$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.4, 142.0, 139.9, 133.1, 129.8, 129.1, 128.6, 127.3, 127.1, 126.2,

11. Kamigata, N.; Sawada, H.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3793–3796.

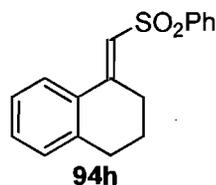
17.1. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>11</sup>

**(E)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylidenemethyl phenyl sulfone**



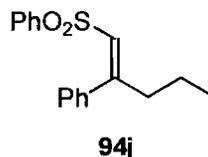
The general procedure #1 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 8%. mp 149.0–150.0 °C;  $R_f$  0.26 (5% EtOAc/35% hexane/60% toluene);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01–7.99 (m, 2H), 7.63–7.48 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 1H), 6.76 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.32–3.28 (m, 2H), 3.09–3.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 148.9, 142.1, 138.0, 132.7, 131.5, 128.8, 126.7, 125.4, 121.7, 117.0, 30.2, 29.1; IR (neat)  $\nu$  3049, 2923, 1614, 1597, 1445, 1436, 1307, 1285, 1137, 1084, 749, 682  $\text{cm}^{-1}$ ; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ : C, 71.08; H, 5.22 found: C, 71.20; H, 5.33.

**(E)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidenemethyl phenyl sulfone**



The general procedure #1 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 65%. mp 109.0–110.0 °C;  $R_f$  0.31 (5% EtOAc/35% hexane/60% toluene);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01–7.99 (m, 2H); 7.64–7.52 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.83 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.07 (dt,  $J = 5.7, 1.6$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.83 (qn,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.3, 142.1, 139.9, 132.7, 131.9, 130.2, 129.1, 128.8, 126.8, 126.2, 124.7, 122.6, 29.3, 26.5, 21.8; IR (neat)  $\nu$  3058, 2946, 1583, 1446, 1303, 1287, 1137, 1083, 751, 684, 568  $\text{cm}^{-1}$ ; Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ : C, 71.80; H, 5.67 found: C, 72.06; H, 5.72.

**Phenyl (1Z)-2-phenylpent-1-enyl sulfone**



The general procedure #1 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 19%. mp 104.5–105.0 °C;  $R_f$  0.36 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 6.3, 1.4$  Hz, 2H); 7.63 (dt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H); 7.56 (dt,  $J = 7.0, 1.3$  Hz, 2H); 7.40–7.33 (m, 5H); 6.51 (s, 1H); 3.05 (dt,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 2H); 1.36 (sex,  $J = 7.4$  Hz, 2H); 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 158.1, 142.0, 138.8, 132.9, 129.3, 128.9, 128.4, 127.4, 126.9, 126.3, 31.6, 21.4, 13.5; IR (neat)  $\nu$  3060, 2995, 2960, 2931, 2872, 1594, 1568, 1446, 1300, 1284, 1141, 1082, 822, 750, 688, 618  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 287.1100, found 287.1097.

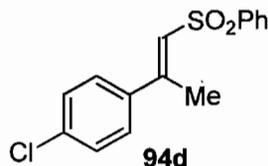
**General procedure #2 for the synthesis of vinyl sulfones 94:**

(Modified literature procedure)<sup>12</sup> To a magnetically stirred suspension of NaH 60% (228 mg, 5.70 mmoles, 1.0 equiv) in THF (18 mL) under argon in a cold water bath, was slowly added a solution of (diethylphosphonyl)(phenylsulfonyl)methane (2.00 g, 6.84 mmoles, 1.2 equiv)<sup>13</sup> in THF (18 mL). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 10 min or until no evolution of gas was observed. After, the corresponding ketone (5.7 mmoles, 1.0 equiv) was added to the yellow solution and stirred at room temperature under argon overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL). The biphasic mixture was extracted twice with DCM (2 x 40 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL). The organic solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The

- 
12. (a) Lee, J. W.; Oh, D. Y.; *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 2209–2212. (b) Posner, G. H. Brunelle, D. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3547–3549. (c) Wnuk, S. F.; Garcia, P. I. Jr.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047–2049.
13. Craig, D.; Etheridge C. J.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7445–7446.

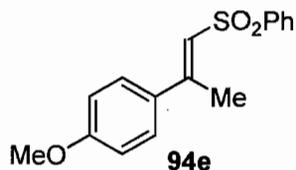
crude vinyl sulfone was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc / hexane) to afford the desired vinyl sulfone **1** as a white to off-white solid. The stereochemistry (*E* or *Z*) was confirmed by 1D NOE NMR experiment by irradiation of the proton of the alkene.

**(1E)-2-(4-chlorophenyl)prop-1-enyl phenyl sulfone**



The general procedure #2 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 41%.  $R_f$  0.36 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95–7.92 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 6.56 (q,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.47 (d,  $J = 1.26$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9, 141.8, 138.3, 135.9, 133.2, 129.2, 128.8, 127.7, 127.5, 127.1, 16.7. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>11</sup>

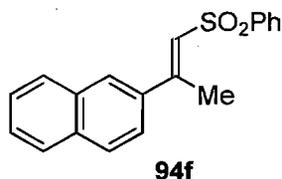
**(1E)-2-(4-Methoxyphenyl)prop-1-enyl phenyl sulfone**



The general procedure #2 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 8%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99–7.97 (m, 2H), 7.60 (ddt,  $J = 7.3, 1.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.55 (ddt,  $J = 7.0, 1.6, 1.6$  Hz, 2H), 7.38 (dt,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 2H), 6.88 (dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 2H), 6.60 (q,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.8, 152.5, 142.1, 132.7, 131.6, 128.8, 127.4, 126.7, 125.0, 113.7, 55.0, 16.5.

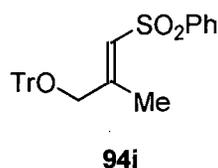
The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>14</sup>

**(1E)-2-(2-naphthyl)prop-1-enyl phenyl sulfone**



The general procedure #2 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 22%. mp 114.5–115.0 °C;  $R_f$  0.37 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07–8.04 (m, 2H), 7.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 3H), 7.67–7.57 (m, 3H), 7.55–7.50 (m, 3H), 6.80 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.9, 141.8, 136.8, 133.4, 132.9, 132.5, 128.9, 128.2, 128.1, 127.3, 127.2, 126.9, 126.9, 126.4, 125.9, 123.1, 16.8; IR (neat)  $\nu$  3063, 1589, 1573, 1446, 1293, 1136, 1085, 816, 799, 743, 706, 683, 587, 559  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 309.0943, found 309.0946.

**(1E)-2-methyl-3-(trityloxy)prop-1-enyl phenyl sulfone**



The general procedure #2 for the synthesis of vinyl sulfones was followed. Yield 55%. mp 145.0–146.0 °C;  $R_f$  0.33 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99–7.97 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 3H), 7.42–7.44 (m, 6H), 7.35–7.25 (m, 9H), 6.88 (m, 1H), 3.70 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 1.99 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 142.9, 141.9, 132.8, 128.8, 128.1, 127.7, 127.0, 126.8, 124.4, 87.1, 66.9, 14.6; IR (neat)  $\nu$  3060,

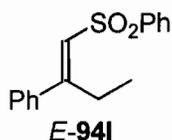
14. Guo, H.; Ma, S. *Synthesis* **2007**, 2731–2745.

2902, 2847, 1630, 1597, 1489, 1442, 1304, 1160, 1135, 1080, 762, 747, 708, 691, 590  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 477.1495, found 477.1499.

**Procedure for the synthesis of vinyl sulfones *E*-941 and *Z*-941:**

(Modified literature procedure)<sup>15</sup> A flame-dried 250 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with CuCN (71 mg, 0.8 mmoles, 10 mol %) and purged with argon. THF (16 mL) and DCM (64 mL) were added to the flask and the mixture was cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . When that temperature was reached, EtMgBr 3 M (3.2 mL, 9.5 mmoles, 1.2 equiv) followed by phenyl phenylethynyl sulfone (1.9 g, 7.9 mmoles, 1 equiv)<sup>16</sup> in THF/DCM were added. The resulting mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min and it was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The biphasic mixture was extracted twice with DCM. The organic solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10 to 20% EtOAc/hexane) to afford *E*-941 and *Z*-941 as white solids. The stereochemistry (*E* or *Z*) was confirmed by 1D NOE NMR experiment by irradiation of the proton of the alkene.

**Phenyl (*E*)-2-phenylbut-1-enyl sulfone**

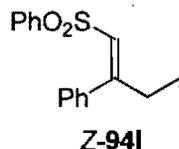


Yield 11%.  $R_f$  0.53 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00–7.97 (m, 2H), 7.62–7.35 (m, 3H), 7.38–7.34 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 3.07 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 142.2, 138.6, 133.1, 129.6, 129.1, 128.6, 127.1, 126.9, 126.6, 23.5, 12.9; IR (neat)  $\nu$  3058, 2970, 2935, 1599, 1271, 1445, 1302, 1144, 1084, 752, 689, 629  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 273.0943, found 295.0944.

15. Xie, M.; Huang, X. *Synthesis* **2003**, 477–480.

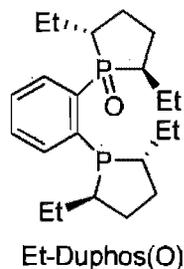
16. Nair, V.; Augustine, A.; T. D. Suja, T. D. *Synthesis* **2002**, 2259–2265.

## Phenyl (1Z)-2-phenylbut-1-enyl sulfone



Yield 18%.  $R_f$  0.42 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49–7.43 (m, 3H), 7.32–7.21 (m, 5H), 7.02–6.97 (m, 2H), 6.52 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.39 (dq,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 141.3, 136.6, 132.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127.3 (2), 33.8, 11.5; IR (neat)  $\nu$  3058, 2971, 1618, 1596, 1446, 1303, 1138, 1085, 731, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 273.0943, found 295.0946.

**(2R,5R)-1-{2-[(2R,5R)-2,5-Diethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,5-diethylphospholane 1-oxide**



The compound was prepared from the monoxidation of Et-Duphos(O) as Me-Duphos(O). Colorless oil.  $R_f$  0.50 (10% MeOH/EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-148.8$  ( $c$  7.9, benzene);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.75–7.71 (m, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 2H), 2.53–2.42 (m, 3H), 2.20–2.03 (m, 7H), 1.97–1.95 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 4H), 1.44–1.38 (m, 4H), 1.06 (dt,  $J = 11.4, 7.3$  Hz, 6H), 0.98–0.84 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  144.4 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 37.8, 9.7$  Hz), 140.2 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 79.2, 32.5$  Hz), 133.8 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 10.5, 2.5$  Hz), 131.3 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 11.1, 9.5$  Hz), 129.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.6$  Hz), 127.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10$  Hz), 44.3 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 65.6, 2.9$  Hz), 42.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 13.4$  Hz), 40.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 14.1$  Hz), 39.4 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 67.1, 2.6$  Hz), 32.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.4$  Hz), 32.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 1.7$  Hz), 28.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.7$  Hz), 28.3 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 9.0, 3.5$  Hz), 27.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 33$  Hz), 25.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3.1$  Hz), 23.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.0$  Hz), 21.5 (d,  $J_{\text{C-P}} =$

1.1 Hz), 13.5 (d,  $J_{C-P}$  = 6.7 Hz), 13.4 (d,  $J_{C-P}$  = 12.6 Hz), 13.1 (d,  $J_{C-P}$  = 7.8 Hz), 12.6 (d,  $J_{C-P}$  = 13.4 Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  60.6 (d,  $J$  = 3.7 Hz), 2.5; IR (neat)  $\nu$  3050, 2957, 2928, 2869, 1446, 1170, 1148, 1128, 1112, 741, 632  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{OP}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379.2319, found 379.2314.

**General procedure for preparation of racemic samples from the reduction of **94**:**

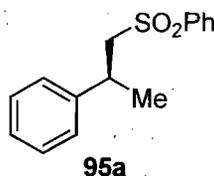
A flame-dried 10 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with  $\text{CuF}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (3.0 mg, 0.025 mmoles, 5 mol %) and purged with argon.  $\text{Bu}_3\text{P}$  (12  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmoles, 10 mol %) was then added to the flask via a gas-tight syringe. Benzene (1.5 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred at room temperature for 1 h. After then,  $\text{PhSiH}_3$  (92  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles, 1.5 equiv) was added and the resulting mixture was stirred exactly 1 min. A 5.5 M aqueous solution of NaOH (18  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmoles, 20 mol% of NaOH and equals to 2 equiv of water) was then added and, immediately, a solution of the vinyl sulfone **94** (0.5 mmoles, 1 equiv) dissolved in a minimum amount of benzene (1.5 to 4 mL) under argon was added via a syringe. The heterogeneous mixture was stirred 12 h at room temperature. The mixture was filtered on Celite<sup>®</sup> and the reaction flask was washed twice with benzene (2 x 2 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10–20% EtOAc/hexane) to afford the desired racemic sulfone **95** as a white solid.

**General procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones **94**:**

A flame-dried 10 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with  $\text{CuF}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (3.0 mg, 0.025 mmoles, 5 mol %) and Me-Duphos(O) (8.8 mg, 0.027 mmoles, 5.5 mol %) in a glove-box. Benzene (1.5 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 1 h. After then,  $\text{PhSiH}_3$  (92  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles, 1.5 equiv) was added and the resulting mixture was stirred exactly 1 min. A 5.5 M aqueous solution of NaOH (18  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmoles, 20 mol% of NaOH and equals to 2 equiv of water) was then added and, immediately, a solution of the vinyl sulfone **94** (0.5 mmoles, 1 equiv) dissolved in a minimum amount of benzene (1.5

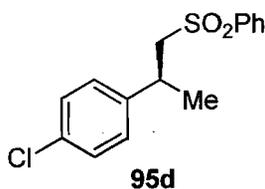
to 4 mL) under argon was added via a syringe. The heterogeneous mixture was stirred 12 h at room temperature. The mixture was filtered on Celite<sup>®</sup> and the reaction flask was washed twice with benzene (2 x 2 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10–20% EtOAc/hexane) to afford the desired enantioenriched sulfone **95** as a white solid.

**Phenyl (2*S*)-2-phenylpropyl sulfone**



The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 85%, enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 3% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 14.4 min,  $t_r$  (major) 15.2 min).  $R_f$  0.28 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -4.9 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83–7.81 (m, 2H), 7.59 (dt,  $J = 7.4, 6.8$  Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.28–7.15 (m, 3H), 7.12–7.08 (m, 2H), 3.45–3.34 (m, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 139.5, 133.1, 128.8, 128.3, 127.5, 126.5, 126.3, 62.9, 34.7, 21.8. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>17</sup>

**(2*S*)-2-(4-Chlorophenyl)propyl phenyl sulfone**

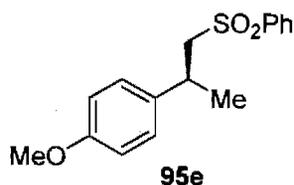


The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 93%, enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 8.4 min,  $t_r$  (major) 9.8 min). mp

17. Isobe, M.; Kitamura, M.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1980**, 331–334.

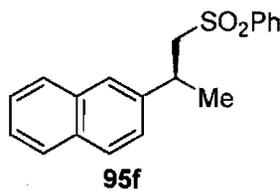
79.0–79.5 °C;  $R_f$  0.30 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$   $-4.7$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (dd,  $J = 5.6, 5.1$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.18 (dt,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 2H), 7.03 (dt,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 2H), 3.44–3.33 (m, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.8, 139.4, 133.1, 132.2, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 62.8, 34.2, 21.9; IR (neat)  $\nu$  3062, 2967, 2927, 1493, 1323, 1289, 1260, 1135, 1098, 1081, 821, 742, 681, 573  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 295.0554, found 295.0557.

**(2S)-2-(4-Methoxyphenyl)propyl phenyl sulfone**



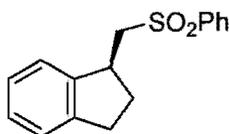
The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 89%, enantiomeric excess (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 9.1 min,  $t_r$  (major) 11.6 min).  $R_f$  0.25 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  5.0 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77–7.74 (m, 2H), 7.54 (ddt,  $J = 7.3, 2.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 6.95 (dt,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 2H), 6.70 (dt,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.38–3.27 (m, 3H), 1.38–1.36 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2, 139.8, 135.8, 133.3, 128.9, 127.6, 127.5, 113.9, 63.4, 55.1, 34.1, 22.2; IR (neat)  $\nu$  2964, 2836, 1513, 1302, 1248, 1141, 1084, 735  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1049, found 291.1044.

**(2S)-2-(2-Naphthyl)propyl phenyl sulfone**



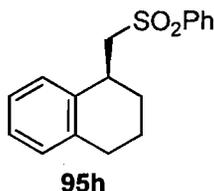
The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 85%, enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 26.0 min,  $t_r$  (major) 27.8 min). mp 62.0–63.0 °C;  $R_f$  0.31 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  10.9 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80–7.70 (m, 5H), 7.53–7.37 (m, 6H), 7.28–7.20 (m, 1H), 3.63–3.44 (m, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.7, 139.4, 133.0, 132.9, 132.0, 128.6, 128.2, 127.4, 127.2, 127.1, 125.8, 125.4, 125.0, 124.4, 62.9, 34.8, 21.8; IR (neat)  $\nu$  3054, 2966, 2927, 1732, 1446, 1294, 1138, 1084, 745, 732, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 311.1100, found 311.1097.

**(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylmethyl phenyl sulfone**

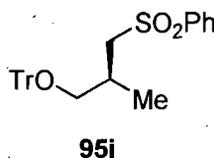


**95g**

The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 97%, enantiomeric excess (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 17.9 min,  $t_r$  (major) 18.6 min). mp 94.5–95.5 °C;  $R_f$  0.33 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  18.9 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.71 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.28–7.13 (m, 4H), 3.73–3.59 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 14.1, 3.1$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 14.1, 10.3$  Hz, 1H), 3.00–2.85 (m, 2H), 2.52–2.43 (m, 1H), 1.98 (dq,  $J = 13.0, 7.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3, 143.2, 139.4, 133.4, 129.0, 127.6, 126.9, 126.2, 124.4, 122.9, 60.9, 39.0, 31.9, 31.0; IR (neat)  $\nu$  3069, 2956, 2845, 1474, 1448, 1430, 1303, 1292, 1145, 1085, 759, 730, 719, 609, 576  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 273.0943, found 273.0947.

**Phenyl (1*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylmethyl sulfone**

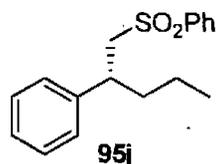
The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. Yield 90%, enantiomeric excess (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 19.0 min,  $t_r$  (minor) 20.4 min). mp 103.0–103.5 °C;  $R_f$  0.36 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -30.0 ( $c$  1.2, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (dd,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.70 (dt,  $J$  = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.14–7.05 (m, 3H), 6.99–6.97 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 14.3, 9.5 Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J$  = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 2.82–2.70 (m, 2H), 2.18–2.11 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.85–1.77 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.5, 137.2, 136.9, 133.4, 129.1; 129.0, 128.3, 127.6, 126.2, 125.9, 62.4, 32.4, 28.7, 27.1, 18.5; IR (neat)  $\nu$  3065, 3015, 2935, 2839, 1448, 1302, 1289, 1145, 1116, 1084, 733, 717, 684 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S: C, 71.30; H, 6.34 found: C, 71.23; H, 6.26.

**(2*S*)-2-Methyl-3-(trityloxy)propyl phenyl sulfone**

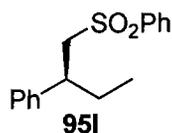
The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed except that Et-Duphos(O) (0.027 mmol 5.5 mol %) was used. Yield 94%, enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 22.9 min,  $t_r$  (major) 23.9 min). mp 105.5–106.0 °C;  $R_f$  0.32 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  1.7 ( $c$  2.3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (dt,  $J$  = 7.4, 2 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.37–7.24 (m, 15H), 3.44 (dd,  $J$  = 14.3, 3.4 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.95–2.88 (m, 2H), 2.36–2.33 (m,

1H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.5, 133.2, 128.9, 128.2, 127.5, 127.4, 126.7, 86.2, 66.5, 59.3, 29.6, 16.8; IR (neat)  $\nu$  3057, 3023, 2919, 1595, 1489, 1446, 1304, 1144, 1070, 1030, 745, 706, 697, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 479.1651, found 479.1650.

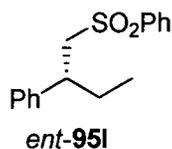
**Phenyl (2*R*)-2-phenylpentyl sulfone**



The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed. The starting material was separated from the desired reduced product by performing a dihydroxylation/oxidative cleavage of the vinyl sulfone with  $\text{KMnO}_4$  (3.6 equiv) and  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  as a transfer agent in  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ . Yield 61%, enantiomeric excess (97%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 10.9 min,  $t_r$  (major) 11.8 min). mp 66.5–67.5 °C;  $R_f$  0.40 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  17.1 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 2H), 7.55 (dt,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.21–7.12 (m, 3H), 7.02 (dd,  $J = 9.8, 1.6$  Hz, 2H), 3.47 (ddd,  $J = 18.5, 12.7, 7.2$  Hz, 2H), 3.28–3.21 (m, 1H), 1.91–1.82 (m, 1H); 1.68–1.58 (m, 1H), 1.20–1.08 (m, 2H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.6, 139.5, 132.9, 128.6, 128.1, 127.4, 127.1, 126.5, 62.0, 40.0, 38.2, 19.8, 13.4; IR (neat)  $\nu$  3060, 3030, 2953, 2930, 2857, 1448, 1305, 1284, 1135, 1082, 781, 742, 696, 682  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 289.1256, found 289.1253.

Phenyl (2*S*)-2-phenylbutyl sulfone

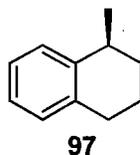
The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed using vinyl sulfone *E*-**94I**. The starting material was separated from the desired reduced product by performing a dihydroxylation/oxidative cleavage of the vinyl sulfone with  $\text{KMnO}_4$  (3.6 equiv) and  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  as a transfer agent in  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ . Yield 39%, enantiomeric excess (94%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 10% *i*PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 200 bar:  $t_r$  (minor) 6.3 min,  $t_r$  (major) 9.4 min). mp 60.5–61.0 °C;  $R_f$  0.40 (30% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  15.6 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76–7.73 (m, 2H), 7.55 (ddt,  $J = 7.4, 1.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 3H), 7.03–7.00 (m, 2H), 3.51–3.41 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.3, 139.6, 132.9, 128.6, 128.1, 127.4, 127.1, 126.4, 61.7, 41.9, 29.1, 11.2; IR (neat)  $\nu$  2975, 2924, 2862, 1497, 1445, 1322, 1288, 1134, 1080, 743, 700, 684  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 275.1100, found 275.1107.

Phenyl (2*R*)-2-phenylbutyl sulfone

The general procedure for the enantioselective reduction of vinyl sulfones was followed using vinyl sulfone *Z*-**94I**. The starting material was separated from the desired reduced product by performing a dihydroxylation/oxidative cleavage of the vinyl sulfone with  $\text{KMnO}_4$  (3.6 equiv) and  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  as a transfer agent in  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ . Yield 68%, enantiomeric excess (93%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 10% *i*PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 200 bar:  $t_r$  (major) 6.1 min,  $t_r$  (minor) 9.3 min). The physical and

spectroscopic properties were identical to those of **95i** except for the opposite optical rotation value.

(1*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

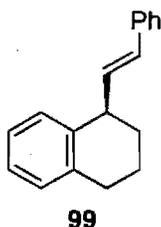


(Modified literature procedure)<sup>18</sup> A flame-dried round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with sulfone **95h** (100 mg, 0.349 mmoles, 1.0 equiv) and purged under argon. The sulfone was dissolved in MeOH (3.5 mL) and a minimum amount of THF (~2 mL). Solid Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200 mg, 1.40 mmoles, 4 equiv) was added at room temperature followed by Na(Hg) 5% (600 mg). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with water (10 mL) and 1,3,5-trimethoxybenzene (0.05 mmoles, internal standard) was added to the mixture. The biphasic mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl (20 mL). The organic solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (100% hexane) to afford the desired product **5** as a volatile colorless oil (96% yield by <sup>1</sup>H NMR according to the internal standard): enantiomeric excess (98%) was determined by GC analysis (Cyclodex B, 30 m, 35 °C, 0 min, 5 °C/min, 80 °C, 60 min: *t<sub>r</sub>* (minor) 60.2 min, *t<sub>r</sub>* (major) 61.1 min). *R<sub>f</sub>* 0.59 (100% hexane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 12.8 (*c* 1.2, dioxane)<sup>19</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.24 (m, 1H), 7.19–7.10 (m, 3H), 2.96 (sex, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.87–2.78 (m, 2H), 1.99–1.88 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 1H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.8, 136.5, 128.6, 127.7, 125.2, 125.0, 32.1, 31.3, 29.6, 22.3, 20.1. The

- 
18. Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3477–3480.  
19. Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570.

physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>20</sup>

**(1R)-1-[(E)-2-Phenylvinyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene**



(Modified literature procedure)<sup>21</sup> A flame-dried round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with sulfone **95h** (200 mg, 0.700 mmoles, 1.0 equiv) and purged under argon. THF (3.5 mL) was added and the solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . BuLi (248  $\mu\text{L}$ , 1.6 M in hexane, 0.76 mmoles, 1.1 equiv) was added and the resulting yellow solution was stirred for 10 min. A solution of benzaldehyde (71  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmoles, 1 equiv) in THF (1.5 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added and the mixture was stirred for 30 min. Ac<sub>2</sub>O (132  $\mu\text{L}$ , 1.40 mmoles, 2 equiv) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the mixture was stirred for 4 h at that temperature. The mixture was then warmed to room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (8 mL). The biphasic mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl (20 mL). The organic solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude acetoxy sulfone was transferred into another flame-dried round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and it was purged with argon. The product was dissolved in MeOH (3 mL) and a minimum amount of THF (~2 mL). The solution was cooled to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  with a cryostat and Na(Hg) 5% (698 mg) was added as quickly as possible in one portion. The mixture was stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 8 h. The reaction mixture was quenched with water (25 mL). The biphasic mixture was extracted three times

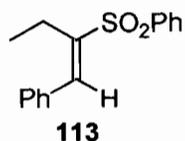
20. Cesati, R. R., III; Armas, J.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 395–398.

21. Williams, J. M. J. In *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Armstrong, A.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1996; pp. 71.

with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL). The organic solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel (0–2% EtOAc/hexane) to afford the desired alkene **99** (a 85:15 mixture of *E/Z* isomers, determined by <sup>1</sup>H NMR) as a volatile colorless oil (92 mg, 56% yield): enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 5% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar: *t<sub>r</sub>* (minor) 6.9 min, *t<sub>r</sub>* (major) 7.4 min). *R<sub>f</sub>* 0.37 (5% EtOAc/hexane); *E* (major isomer): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46–7.16 (m, 9H), 6.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Hz, 1H), 3.70 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.14–1.99 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.0, 137.2, 136.7, 134.7, 130.1, 129.3, 128.9, 128.2, 126.7, 125.8, 125.7, 125.3, 42.6, 30.1, 29.3, 20.6; *Z* (minor isomer): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46–7.16 (m, 9H), 6.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J* = 5.5, 5.4 Hz, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.14–1.99 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 137.1, 136.6, 136.3, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 126.5, 125.8, 125.7, 125.4, 37.6, 31.3, 30.2, 21.5; IR (neat) ν 3022, 2928, 2856, 1599, 1489, 1448, 1205, 1151, 1068, 965, 747, 693, 631 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 235.1479, found 235.1481.

## Chapter 5: Procedure and Characterization

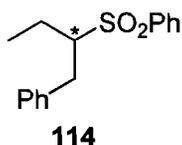
### (*E*)-1-Ethyl-2-phenylvinyl phenyl sulfone



(Modified literature procedure)<sup>22</sup> A flame-dried 100 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with CuI (157 mg, 0.8 mmol, 10 mol %) and phenyl phenylethynyl sulfone (2 g, 8.2 mmol, 1 equiv)<sup>16</sup> then it was purged with argon. THF (40 mL) was added to the flask and the mixture was cooled to  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (acetone/ice bath). When that temperature was reached,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.4 mL, 13.7 mmol, 1.6 equiv) was added. The resulting mixture was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 3 h. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The biphasic mixture was extracted twice with DCM. The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaCl. The organic solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to afford **113** as a white solid. Yield 24%.  $R_f$  0.47 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93–7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61–7.49 (m, 3H), 7.44–7.35 (m, 5H), 2.51 (q,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.7, 139.7, 137.7, 133.4, 133.1, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 128.0, 20.4, 13.1; The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>23</sup>

22. Sklute, G.; Bolm, C.; Marek, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1259–1261.

23. Ellingsen, P. O.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 528–530.

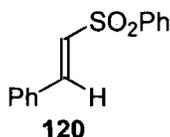
**1-Benzylpropyl phenyl sulfone**

A flame-dried 10 mL round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with  $\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3 mg, 0.025 mmoles, 5 mol %) and Me-Duphos(O) (8.8 mg, 0.027 mmoles, 5.5 mol %) in a glove-box. Benzene (1.5 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 1 h. After then,  $\text{PhSiH}_3$  (92  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles, 1.5 equiv) was added and the resulting mixture was stirred exactly 1 min. A 5.5 M aqueous solution of NaOH (18  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmoles, 20 mol% of NaOH and equals to 2 equiv of water) was then added and, immediately, a solution of the vinyl sulfone **113** (136 mg, 0.5 mmoles, 1 equiv) dissolved in a minimum amount of benzene (1.5 to 4 mL) under argon was added via a syringe. The heterogeneous mixture was stirred 12 h at room temperature. The mixture was filtered on Celite<sup>®</sup> and the reaction flask was washed twice with benzene (2 x 2 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure. The starting material was separated from the desired reduced product by performing a dihydroxylation/oxidative cleavage of the vinyl sulfone with  $\text{KMnO}_4$  (3.6 equiv) and  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  as a transfer agent in  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ . The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to afford the desired enantioenriched sulfone **114** as a white solid. Yield 20%, enantiomeric excess (97%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 10% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 200 bar:  $t_r$  (major) 6.3 min,  $t_r$  (minor) 10.0 min).  $[\alpha]_D^{25}$   $-0.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96–7.93 (m, 2H), 7.68 (ddt,  $J$  = 7.3, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.29–7.19 (m, 4H), 7.11–7.09 (m, 2H), 3.32 (dd,  $J$  = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.74–1.65 (m, 1H), 0.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8, 137.0, 133.2, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.3, 126.4, 66.8, 33.5, 20.4, 10.9. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>24</sup>

24. Bend, L.; Montecchi, H. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5365–5376.

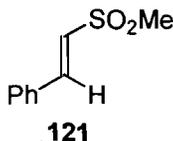
## Chapter 6: Procedure and Characterization

### Phenyl (*E*)-2-phenylvinyl sulfone



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>11</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94–7.91 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.59–7.21 (m, 8H), 6.85 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.3, 140.5, 133.3, 132.1, 131.1, 129.2, 128.9, 128.4, 127.5, 127.1. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>25</sup>

### [(*E*)-2-(Methylsulfonyl)vinyl]benzene



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>26</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 131.9, 131.2, 129.0, 128.4, 126.1, 43.1. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>26</sup>

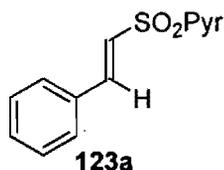
### General procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones 123:

(Modified literature procedure)<sup>27</sup> A flame-dried round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with methyl 2-pyridyl sulfone (5.0 g, 32 mmol, 1.0 equiv)<sup>27</sup> and purged under argon. THF (70 mL) was added and the resulting

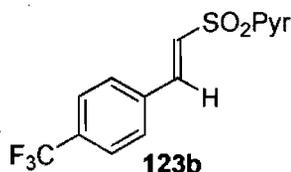
25. Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Paredes, C. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2683–2686.
26. Truce, W. E.; Goralski, C. T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2536–2538.
27. Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961–4963.

solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . BuLi 2.5M in hexanes (14 mL, 35 mmoles, 1.1 equiv) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 30 min at that temperature. The corresponding neat aldehyde (35 mmoles, 1.1 equiv) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction mixture was slowly warmed up to room temperature overnight. The reaction was then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). The resulting biphasic solution was diluted with DCM (100 mL). The aqueous layer was washed with DCM (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Generally, the condensation product obtained can be used without further purification for the next dehydration step. If the resulting crude 2-pyridylsulfonyl alcohol is not quite pure (and contains more than the starting materials by  $^1\text{H}$  NMR), a simple flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexane) of this intermediate can be performed before the dehydration step.

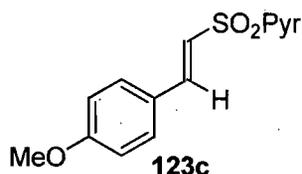
A flame-dried round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with the corresponding 2-pyridylsulfonyl alcohol (6.1 g, 23 mmoles, 1 equiv) and DMAP (140 mg, 1.14 mmoles, 5 mol %) and purged under argon. DCM (50 mL) was added and the resulting solution was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.4 mL, 45.6 mmoles, 2 equiv) and then TFAA (4.8 mL, 34.2 mmoles, 1.5 equiv) were added to the reaction mixture at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at that temperature for 30 min, then warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL). The resulting biphasic solution was diluted with DCM (50 mL). The aqueous layer was washed with DCM (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed again with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) and with water (100 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexane) to afford the desired vinyl sulfone **123** as a white to yellow solid. For best results, the vinyl sulfone can generally be recrystallized from hot EtOAc/hexane or MeOH. The stereochemistry (*E*) was confirmed by the J value between the alkene protons by  $^1\text{H}$  NMR.

2-[[*E*]-2-Phenylvinyl]sulfonyl]pyridine

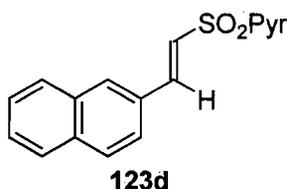
The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 55%.  $R_f$  0.45 (70% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.07 (dt,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.89 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.84–7.41 (m, 3H), 7.35–7.32 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H); NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2, 150.3, 144.9, 138.2, 132.1, 131.3, 128.9, 128.6, 127.1, 124.5, 121.8. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>28</sup>

2-[[*E*]-2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]vinyl]sulfonyl]pyridine

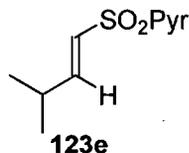
The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 55%. mp 136.5–137.5 °C;  $R_f$  0.31 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.98 (dt,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.65 (bs, 4H), 7.55 (dd,  $J = 7.3, 4.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.7, 150.1, 142.6, 138.0, 135.3, 132.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz), 128.6, 127.1, 127.0, 125.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272.5$  Hz), 121.7; IR (neat)  $\nu$  3100, 3048, 1616, 1578, 1430, 1310, 1162, 1151, 1105, 1084, 1065, 813  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 314.0457, found 314.0443.

2-[[*(E)*-2-(4-Methoxyphenyl)vinyl]sulfonyl]pyridine

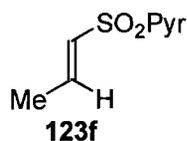
The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 69%. mp 77.0–78.0 °C;  $R_f$  0.20 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (ddd,  $J = 4.7, 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 8.05 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.87 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.7 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 3H), 6.93 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.84–6.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1, 158.6, 150.2, 144.7, 138.1, 130.5, 126.9, 124.8, 121.6, 121.4, 114.4, 55.3; IR (neat)  $\nu$  3049, 2836, 1601, 1573, 1302, 1284, 1259, 1147, 1103, 790, 775, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 276.0616, found 276.0682.

2-[[*(E)*-2-(2-Naphthyl)vinyl]sulfonyl]pyridine

The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 62%.  $R_f$  0.35 (70% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.13 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.94–7.87 (m, 3H), 7.81–7.76 (m, 3H), 7.56–7.44 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4, 150.3, 145.0, 138.1, 134.4, 132.9, 131.1, 129.6, 128.8, 128.6, 127.8, 127.7, 127.0, 126.9, 124.4, 123.4, 121.8. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>28</sup>

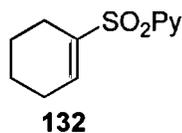
2-[(1*E*)-3-Methylbut-1-enyl]sulfonylpyridine

The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 51%.  $R_f$  0.41 (70% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.1$  Hz, 1H), 7.97 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.87 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.2$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 15.3, 6.2$  Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J = 15.3, 1.6$  Hz, 1H), 2.46 (do,  $J = 6.8, 1.5$  Hz, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2, 155.6, 150.2, 138.1, 127.0, 125.4, 121.7, 30.7, 20.6. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>28</sup>

2-[(1*E*)-Prop-1-enyl]sulfonylpyridine

The general procedure for the synthesis of 2-pyridyl vinyl sulfones was followed. Yield 54%.  $R_f$  0.33 (70% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.94 (dt,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.86 (dt,  $J = 4.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.43 (dddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.2, 0.3$  Hz, 1H), 6.98 (dq,  $J = 15.1, 6.9$  Hz, 1H), 6.45 (dq,  $J = 15.1, 1.7$  Hz, 1H), 1.86 (ddd,  $J = 6.9, 1.7, 0.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.1, 150.1, 145.5, 138.1, 128.9, 127.1, 121.7, 17.5. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>28</sup>

### 2-(Cyclohex-1-en-1-ylsulfonyl)pyridine



This compound was synthesized according to a previously reported procedure.<sup>29</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (dt, *J* = 4.7, 0.78 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (ddt, *J* = 8.1, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.49 (dddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.1, 0.5 Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 2.32–2.18 (m, 4H), 1.66–1.52 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.3, 150.1, 141.2, 137.9, 137.6, 126.9, 122.7, 25.5, 23.1, 21.6, 20.5. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>29</sup>

#### General procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones **124**:

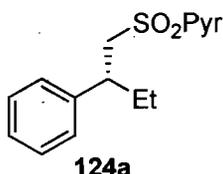
A flame-dried carousel reaction tube with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with (CuOTf)<sub>2</sub>•Tol (8 mg, 0.02 mmoles, 5 mol %) and (*R*)-Binap (25.2 mg, 0.0410 mmoles, 10 mol %) and sealed with a plastic cap equipped with a rubber septum in a glove-box. Benzene or THF (1 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 1 h. Neat Et<sub>2</sub>Zn (125 μL, 1.22 mmoles, 3 equiv) was then added at room temperature and the resulting mixture was stirred for 15 min (WARNING: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC). A solution of the vinyl sulfone **123** (0.41 mmoles, 1 equiv) dissolved in a minimum amount of benzene or THF (1 to 4 mL) under argon was added via a syringe. The Genevac combinatorial carousel stirring hotplate equipped with an electronic temperature probe and a condenser was set to 60 °C and the heterogeneous mixture was stirred for 24 h at that temperature. The reaction mixture was then cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). The resulting biphasic solution was diluted with DCM (15 mL). The aqueous layer was washed with DCM (2 x 15 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexane or acetone/hexane) to afford the desired enantioenriched sulfone **124**.

29. Shimazaki, M.; Hikita, M.; Hosoda, T.; Ohta, A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 937–947.

**General procedure for the preparation of racemic samples from the addition on 2-pyridyl vinyl sulfones 123:**

Racemic alkyl sulfones **124** for SFC analysis were synthesized using the same procedure as for enantioenriched alkyl sulfones but the (*R*)-Binap ligand was replaced by ( $\pm$ )-Binap.

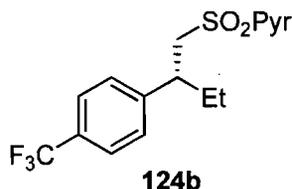
**2-[(2*R*)-2-Phenylbutyl]sulfonylpyridine**



The general procedure for the synthesis of enantioenriched alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. White solid. Yield 72% in THF and 93% in benzene, enantiomeric excess (98% in THF and 92% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 10% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 7.8 min,  $t_r$  (minor) 8.4 min).  $R_f$  0.50 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -29.9 ( $c$  5.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 3H), 7.01–6.96 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J$  = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 14.6, 5.4 Hz, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H), 0.76 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 149.5, 140.7, 137.3, 127.9, 127.5, 126.5, 126.3, 121.7, 57.2, 41.9, 29.1, 11.2. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>30</sup>

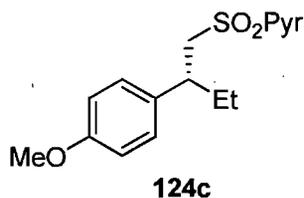
30. Llamas, T.; Arrayàs, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329–3332.

**2-((2*R*)-2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]butyl)sulfonylpyridine**



The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. White solid. Yield 57% in THF and 83% in benzene, enantiomeric excess (94% in THF and 84% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% iPrOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 3.1 min,  $t_r$  (minor) 3.9 min). mp 66.0–66.5 °C;  $R_f$  0.50 (50% acetone/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -25.9 ( $c$  6.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.03 (dd,  $J = 14.8, 9.7$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 14.8, 4.6$  Hz, 1H), 3.30–3.22 (m, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 1H), 0.78 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 149.5, 144.7, 137.4, 128.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 128.0, 126.5, 124.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz), 121.6, 56.7, 42.1, 29.1, 11.2; IR (neat)  $\nu$  2965, 2937, 2880, 1324, 1296, 1150, 1110, 1065, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 344.0926, found 344.0927.

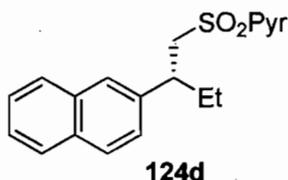
**2-[[2*R*]-2-(4-Methoxyphenyl)butyl)sulfonyl]pyridine**



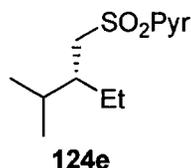
The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. Colorless oil. Yield 61% in THF and 80% in benzene, enantiomeric excess (98% in THF and 91% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 3% MeOH, 4 mL/min, 25 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 9.7 min,  $t_r$  (minor) 10.9 min).  $R_f$  0.42 (50% acetone/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -36.7 ( $c$  6.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J =$

4.6 Hz, 1H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.92 (dd,  $J = 14.6, 8.9$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (dd,  $J = 14.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.17–3.07 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 0.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8, 157.1, 149.5, 137.3, 132.6, 128.4, 126.3, 121.7, 113.3, 57.5, 54.8, 41.2, 29.1, 11.3; IR (neat)  $\nu$  2961, 2930, 1512, 1299, 1247, 1167, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 328.0977, found 328.0965.

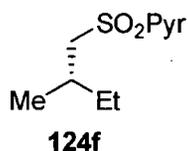
**2-[[*(2R)*-2-(2-Naphthyl)butyl]sulfonyl]pyridine**



The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. White solid. Yield 63% in THF and 77% in benzene, enantiomeric excess (97% in THF and 88% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 4% MeOH, 4 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 14.0 min,  $t_r$  (minor) 15.2 min). mp 103.0–104.0 °C;  $R_f$  0.54 (50% acetone/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$   $-61.8$  ( $c$  6.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.43–7.41 (m, 3H), 7.28 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.5, 4.7$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 14.7, 9.4$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 14.7, 4.8$  Hz, 1H), 3.39–3.30 (m, 1H), 2.01–1.88 (m, 1H), 1.84–1.69 (m, 1H), 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 149.3, 137.7, 136.7, 132.6, 131.9, 127.7, 127.1, 127.0, 126.9, 125.9, 125.6, 125.3, 125.0, 121.6, 57.3, 42.3, 28.9, 11.4; IR (neat)  $\nu$  2975, 2958, 2931, 1306, 1159, 1110, 1074, 831, 758, 739  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 326.1209, found 326.1205.

2-[[*(2S)*-2-Methylbutyl]sulfonyl]pyridine

The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. Colorless oil. Yield 93% in THF and 92% in benzene, enantiomeric excess (88% in THF and 93% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H, 5% iPrOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 bar:  $t_r$  (minor) 2.0 min,  $t_r$  (major) 2.3 min).  $R_f$  0.32 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  16.4 ( $c$  5.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.2, 7.9$  Hz, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.53–1.38 (m, 1H), 1.36–1.23 (m, 1H), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6, 149.8, 137.8, 126.9, 121.5, 57.2, 29.3, 29.0, 18.9, 10.3; IR (neat)  $\nu$  2963, 2930, 2877, 1304, 1162, 1111, 1082, 752, 597  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 214.0896, found 214.0899.

2-[[*(2R)*-2-ethyl-3-methylbutyl]sulfonyl]pyridine

The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones was followed. Colorless oil. Yield 55% in THF and 67% in benzene, enantiomeric excess (96% in THF and 93% in benzene) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD, 5% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 7.8 min,  $t_r$  (minor) 9.5 min).  $R_f$  0.40 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -9.6 ( $c$  3.9,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.93 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.2$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 14.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.5, 7.1$  Hz, 1H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.9$  Hz,

6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4, 129.8, 127.7, 126.9, 121.8, 52.4, 39.7, 28.1, 22.9, 18.6, 17.7, 11.0; IR (neat)  $\nu$  2960, 2875, 1310, 1162, 1111, 763  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 242.1209, found 242.1209.

**General procedure to prepare  $\text{R}_2\text{Zn}$  from  $\text{Zn}(\text{OMe})_2$  and  $\text{RMgCl}$ :**

A 50 mL conical nalgene tube (30  $\times$  100 mm) equipped with a magnetic stirrer (under argon atmosphere) was charged with  $\text{Zn}(\text{OMe})_2$  (1.0 g, 8.0 mmol)<sup>31</sup> in a glove-box and sealed with a septum. Anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added at room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 15 min and cooled to 0  $^\circ\text{C}$  for another 15 min. Freshly titrated  $\text{RMgCl}$  (2M) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15.6 mmol) was added dropwise with vigorous stirring over 5–10 min at 0  $^\circ\text{C}$  (if necessary, stir manually) and the heterogeneous solution was allowed to stir at room temperature for 1 h. The mixture was then centrifuged for 5 min and the  $\text{R}_2\text{Zn}$  solution ( $\sim$ 0.45 M) was added to the reaction mixture.

When  $\text{R}_2\text{Zn}$  in benzene is used, the supernatant ethereal  $\text{R}_2\text{Zn}$  solution was gently transferred via a gas-tight syringe into an empty flame-dried schlenk flask purged with argon. Then, the solution was cooled to  $-30$   $^\circ\text{C}$  and  $\text{Et}_2\text{O}$  was removed under reduced pressure ( $\sim$ 2 mmHg). The neat  $\text{R}_2\text{Zn}$  reagent was dissolved in benzene (5 mL) and the resulting solution was titrated.<sup>32</sup>

**General procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones 133 with reagent made from  $\text{RMgCl}$ :**

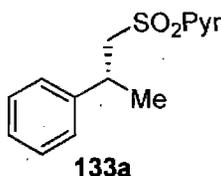
A flame-dried carousel reaction tube with an egg-shaped magnetic stirring bar was charged with  $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{Tol}$  (8.0 mg, 0.020 mmoles, 5 mol %) and (*R*)-Binap (25.2 mg, 0.041 mmoles, 10 mol %) and sealed with a plastic cap equipped with a rubber septum in a glove-box. Benzene (1 mL) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred under argon at room temperature for 1 h. After then,  $\text{R}_2\text{Zn}$  in an  $\text{Et}_2\text{O}$  or benzene solution (1.22 mmoles, 3 equiv) was added at room temperature and the resulting mixture was

31. Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771–2773.

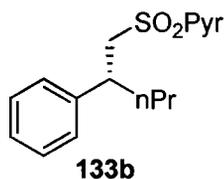
32. Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890–891.

stirred for 15 min. A solution of the vinyl sulfone **123a** (100 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) dissolved in benzene (1 mL) under argon was added via a syringe. The carousel stirring hotplate was set to 60 °C (without a condenser in the case where R<sub>2</sub>Zn was in an Et<sub>2</sub>O solution to allow the slow evaporation of Et<sub>2</sub>O) and the heterogeneous mixture was stirred for 24 h at that temperature. After then, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). The resulting biphasic solution was diluted with DCM (15 mL). The aqueous layer was washed with DCM (2 x 15 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexane or acetone/hexane) to afford the desired enantioenriched sulfone **133**.

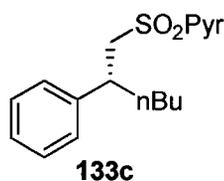
**2-[(2*R*)-2-Phenylpropyl]sulfonylpyridine**



The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones with reagent made from RMgCl was followed except that neat Me<sub>2</sub>Zn (6 equiv) was used. White solid. Yield 81%, enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 5% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar: *t<sub>r</sub>* (major) 18.3 min, *t<sub>r</sub>* (minor) 19.6 min). *R<sub>f</sub>* 0.52 (50% acetone/hexane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -7.8 (*c* 6.3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.85–7.55 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.17–7.06 (m, 5H), 3.90 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 3.59–3.45 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1, 149.6, 142.9, 137.5, 128.1, 126.7, 126.6, 126.4, 121.7, 58.3, 34.7, 21.8. The physical and spectroscopic properties were in accordance with those described in the literature.<sup>30</sup>

2-[[*(2R)*-2-Phenylpentyl]sulfonyl]pyridine

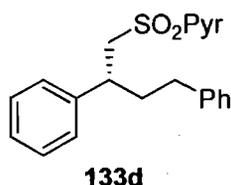
The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones with reagent made from RMgCl was followed. White solid. Yield 52%, enantiomeric excess (89%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 5.3 min,  $t_r$  (minor) 5.9 min). mp 55.0–55.5 °C;  $R_f$  0.52 (70% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -29.1 ( $c$  3.7, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 7.39–7.33 (m, 1H); 7.1–6.97 (m, 5H), 3.96 (dd,  $J$  = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 14.6, 5.3 Hz, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 1H), 1.23–1.03 (m, 2H), 0.83 (t, 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 149.5, 140.9, 137.3, 127.9, 127.4, 126.4, 126.3, 121.7, 57.4, 40.1, 38.2, 19.7, 13.3; IR (neat) ν 2953, 2926, 2860, 1326, 1305, 1284, 1167, 1146, 1106, 1080, 765, 700 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 290.1209, found 290.1211.

2-[[*(2R)*-2-Phenylhexyl]sulfonyl]pyridine

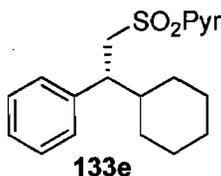
The general procedure for the synthesis enantioenriched of alkyl 2-pyridyl sulfones with reagent made from RMgCl was followed. Colorless oil. Yield 53%, enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 5.3 min,  $t_r$  (minor) 5.9 min).  $R_f$  0.52 (70% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -30.7 ( $c$  5.3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (dt,  $J$  = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 1H), 7.11–6.96 (m, 5H), 3.96 (dd,  $J$  = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 14.6, 5.3 Hz, 1H), 3.30–3.21 (m, 1H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 1H), 1.32–0.96

(m, 4H), 0.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 149.5, 140.9, 137.3, 127.9, 127.3, 126.4, 126.2, 121.7, 57.4, 40.3, 35.8, 28.7, 21.9, 13.5; IR (neat)  $\nu$  2955, 2928, 2858, 1309, 1165, 1147, 1109, 762, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 304.1365, found 304.1368.

**2-{[(2*R*)-2,4-Diphenylbutyl]sulfonyl}pyridine**



The general procedure for the synthesis enantioenriched alkyl of 2-pyridyl sulfones with reagent made from  $\text{RMgCl}$  was followed except that a benzene solution of  $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Zn}$  (6 equiv) was used. White solid. Yield 72%, enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 20% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 6.1 min,  $t_r$  (minor) 6.9 min). mp 116.5–117.0 °C;  $R_f$  0.63 (70% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$   $-22.8$  ( $c$  6.3,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (dt,  $J = 4.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.24–6.98 (m, 10H), 3.95 (dd,  $J = 14.6, 8.5$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 14.6, 5.6$  Hz, 1H), 3.27–3.21 (m, 1H), 2.38 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.28–2.14 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.1, 149.8, 141.0, 140.6, 137.6, 128.3, 128.2 (2), 127.7, 126.7, 125.8, 122.0, 57.6, 40.1, 37.7, 32.9; IR (neat)  $\nu$  2921, 1299, 1278, 1157, 1145, 1109, 1078, 769, 759, 751, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.1365, found 352.1367.

2-[[*(2R)*-2-Cyclohexyl-2-phenylethyl]sulfonyl]pyridine

The general procedure for the synthesis enantioenriched alkyl of 2-pyridyl sulfones with reagent made from RMgCl was followed. White solid. Yield 14%, enantiomeric excess (17%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD, 20% iPrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar:  $t_r$  (major) 5.7 min,  $t_r$  (minor) 6.8 min). mp 107.0–108.0 °C;  $R_f$  0.57 (50% acetone/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  -4.4 ( $c$  1.9, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.63–7.51 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.02–6.97 (m, 3H), 6.90–6.87 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J$  = 14.8, 10.8 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 14.8, 3.5 Hz, 1H), 3.10–3.02 (m, 1H), 1.90–0.77 (m, 11H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.9, 149.4, 139.3, 137.1, 128.4, 127.4, 126.1, 126.0, 121.8, 54.9, 46.3, 42.6, 30.6, 29.7, 25.8, 25.7; IR (neat)  $\nu$  2920, 2852, 1304, 1288, 1162, 1146, 1107, 1078, 766, 703 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 330.1522, found 330.1525.