

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

Synthèse de nouveaux ligands hémilabiles chiraux : application à la synthèse énantiosélective

par

Isabelle Bonnaventure

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 *Philosophiæ Doctor* (PhD)
en chimie

Février, 2008

© Isabelle Bonnaventure, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Synthèse de nouveaux ligands hénilabiles chiraux : application à la synthèse
énantiosélective

présentée par :

Isabelle Bonnaventure

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur Shawn K. Collins, président-rapporteur

Professeur André B. Charette, directeur de recherche

Professeur Richard Giasson, membre du jury

Professeur Fabrice Chemla, examinateur externe

Professeur Shawn K. Collins, représentant du doyen de la FES

Résumé

La spécificité des ligands hémilabiles réside dans la présence d'un site de coordination mou et d'un site de coordination dur sur la même molécule. Dans le cas des ligands de type phosphine, l'atome de phosphore constitue le site mou et peut coordonner fortement un métal de transition. Le site dur représente la partie labile du ligand, se coordonnant plus faiblement au métal. Diverses fonctionnalités labiles sont connues dans la littérature telles les fonctionnalités oxygénées, azotées, soufrées ou encore carbonées. Cette particularité des ligands hémilabiles leur confère, ainsi, des propriétés intéressantes en catalyse homogène et complémentaires aux ligands classiques.

Le Me-DuPHOS(MO), développé dans le groupe du professeur Charette, appartient à cette catégorie de ligand et s'est avéré un ligand de choix pour l'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines.

Afin de mieux comprendre la spécificité du Me-DuPHOS(MO) dans le système catalytique développé, de nouveaux ligands hémilabiles de type phosphine ont alors été synthétisés et testés dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. Les divers ligands synthétisés ont permis de cribler trois points caractéristiques : la copule (lien reliant le site mou au site dur), la projection de chiralité des groupements méthyles et le site dur. Cette étude a alors révélé qu'une variation de la copule conduit à des résultats similaires au Me-DuPHOS(MO). De plus, seul le site mou est responsable des excellentes énantiosélectivités observées. Enfin, le site dur de type oxyde de phosphine est optimal. Ces travaux ont également permis de découvrir des ligands hémilabiles plus simples et tout aussi efficaces que le Me-DuPHOS(MO).

Parallèlement, la synthèse de précurseurs aux *N*-phosphinoylimines aliphatiques fonctionnalisées a été réalisée. Après réaction dans les conditions d'addition de dérivés di-organozinciques catalysée par le cuivre, ces précurseurs ont permis d'accéder à des dérivés *N*-hétérocycliques de type pyrrolidine/pipéridine et pyrrolidinone/pipéridinone ainsi qu'à

des amines α -chirales allyliques. Enfin, des dérivés de type tétrahydroisoquinolines présentant un centre chiral en position 1 ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques.

Mots-clés : Ligand hémilabile • Diphosphine monoxydée • Monophosphine • Catalyse asymétrique • Hétérocycle azoté • Amine allylique • Tétrahydroisoquinoline

Abstract

Hemilabile ligands are unique due to the presence of a soft and a hard coordinating site in the same molecule. In the case of phosphine-type ligands, the phosphorus atom provides the soft site and can coordinate strongly to a transition metal. On the other hand, the labile part, which is represented by the hard site, will coordinate weakly to the same metal. Several labile functionalities are known in the literature such as oxygen, nitrogen, sulfur or carbon-based groups. Due to these properties, hemilabile ligands exhibit interesting reactivity for homogeneous catalysis and are complementary to classic ligands.

Me-DuPHOS(MO), which was developed in Professor Charette's group, belongs to this category and proved to be the ligand of choice in the catalytic asymmetric addition of di-organozinc reagents to *N*-phosphinoylimines.

In order to gain insight about the origin of the specificity of Me-DuPHOS(MO) in this catalytic asymmetric reaction, new hemilabile ligands have been synthesized and tested in the addition of diethylzinc to the *N*-phosphinoylimine derived from benzaldehyde. Thus, these ligands allowed us to screen three main structural characteristics: the P-P linker, the projection of chirality from the phospholane unit and the hard site. This study revealed that the modification of the P-P linker led to comparable results to Me-DuPHOS(MO). Moreover, it demonstrated that the soft site is solely responsible for the excellent enantioselectivities observed. Furthermore, it showed that phosphine oxide-type hard site is optimal. This work also permitted the identification of new hemilabile ligands with simpler structures that are as effective as Me-DuPHOS(MO).

At the same time, precursors to functionalised aliphatic *N*-phosphinoylimines were synthesized. After the catalytic asymmetric addition of di-organozinc reagents, these compounds led to the synthesis of *N*-heterocycles such as pyrrolidine/piperidine and pyrrolidinone/piperidinone as well as α -chiral allylic amines. Finally, tetrahydroisoquinoline derivatives bearing a chiral center at C1 were synthesized with excellent enantiomeric excesses.

Keywords : Hemilabile ligand • Diposphine monoxide • Monophosphine • Asymmetric catalysis • *N*-Heterocycle • Allylic amine • Tetrahydroisoquinoline

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vii
Liste des figures	x
Liste des schémas	xii
Liste des tableaux.....	xv
Liste des abréviations.....	xvi
Remerciements.....	xxiii
Chapitre 1 : Introduction	1
1. Notions de ligands hémilabiles	3
1.1. Définitions.....	3
1.2. Ligands hémilabiles de type phosphore-Z (<i>P,Z</i>).....	6
1.2.1. Différents types d'hémilabilité.....	7
1.2.2. Différentes classes de ligands hémilabiles de type <i>P,Z</i>	10
2. Applications des ligands hémilabiles.....	15
2.1. Carbonylation du méthanol : procédé Monsanto	16
2.2. Réaction énantiosélective d'élimination d'un carbonate allylique (Shimizu)	18
2.3. Addition énantiosélective de diéthylzinc catalysée par un complexe de cuivre sur des imines (Tomioka).....	20
2.4. Hydrovinylation énantiosélective de vinylarènes (RajanBabu).....	22
3. Étendue du système Cu/Me-DuPHOS(MO)	25
4. Objectif de la thèse.....	28
Chapitre 2 : Synthèse de nouveaux ligands hémilabiles	30
1. Conception de nouveaux ligands hémilabiles	30
1.1. Variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles ..	31
1.2. Variation de la labilité du site dur.....	35
2. Définition du protocole expérimental	37

2.1. Observations expérimentales	37
2.2. Ordre d'addition	41
Chapitre 3 : Variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles	48
1. Méthodes d'obtention de diphosphines monoxydées	49
2. Synthèse des ligands	55
2.1. Synthèse du Me-DuPHOS	55
2.2. Synthèse des précurseurs C2-symétriques	58
2.2.1. Synthèse du ligand 17	59
2.2.2. Synthèse du ligand 16	62
2.3. Synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant le même phospholane	66
2.3.1. Synthèse du ligand 13	67
2.3.2. Synthèse du ligand 19	69
2.4. Synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant différents phospholanes	71
2.4.1. Synthèse du ligand 20	71
2.4.2. Synthèse du ligand 22	72
2.4.3. Synthèse du ligand 21	75
3. Criblage des différents ligands	81
4. Conclusion	86
Chapitre 4 : Variation de la labilité du site dur	88
1. Stratégies de synthèse	89
2. Synthèse des ligands	91
2.1. Synthèse des ligands par la voie A	91
2.1.1. Synthèse des précurseurs phosphonates	91
2.1.2. Installation du phospholane	95
2.2. Synthèse des ligands par la voie B	99
2.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun 67	99
2.2.2. Fonctionnalisation de l'intermédiaire commun 67	100

3. Criblage des différents ligands.....	102
4. Conclusion	111
Chapitre 5 : Synthèse d'hétérocycles azotés	113
1. Introduction.....	113
2. Synthèse de précurseurs d'imines fonctionnalisées	118
2.1. Application à la synthèse de dérivés <i>N</i> -hétérocycliques	118
2.1.1. Synthèse de pyrrolidines et pipéridines	119
2.1.2. Synthèse de pyrrolidinones et pipéridinones.....	121
2.2. Application à la synthèse d'amines α -chirales aliphatiques fonctionnalisées ...	124
2.2.1. Introduction.....	124
2.2.2. Présentation des résultats	125
3. Synthèse de tétrahydroisoquinolines.....	134
3.1. Introduction.....	134
3.2. Présentation des résultats	135
3.2.1. Synthèse de 1-tétrahydroisoquinolines de type 144	137
3.2.2. Synthèse de 1,4-tétrahydroisoquinolines de type 147	139
4. Conclusion	141
Chapitre 6 : Conclusion et perspectives	143
1. Synthèse de nouveaux ligands hémilabiles de type phosphine.....	143
2. Synthèse de <i>N</i> -phosphinoylimines aliphatiques fonctionnalisées : application à la synthèse de dérivés <i>N</i> -hétérocycliques.....	150
Chapitre 7 : Partie expérimentale.....	154
Annexes.....	175

Liste des figures

Figure 1. Différents ligands marquants de la catalyse homogène.....	1
Figure 2. Ligand amidophosphine 1 développé par Tomioka.....	3
Figure 3. Premier ligand qualifié d'hémilabile	4
Figure 4. Définition d'un ligand hémilabile.....	4
Figure 5. Exemples de ligands hémilabiles pour les cinq catégories	5
Figure 6. Premiers ligands hémilabiles de type <i>P,N</i> étudiés par Rauchfuss et Angelici.....	6
Figure 7. Exemples de ligands de type <i>P,O</i> classés par catégorie	11
Figure 8. Importance du degré de labilité d'un ligand sur la stabilité d'un complexe.....	12
Figure 9. Exemples de ligands de type <i>P,N</i> classés par catégorie.....	13
Figure 10. Exemples de ligands de type <i>P,S</i> classés par catégorie	14
Figure 11. Exemples de ligands hémilabiles chiraux.....	16
Figure 12. Influence de la labilité du ligand.....	22
Figure 13. Influence du degré de labilité du site dur.....	24
Figure 14. Modifications de différentes parties du Me-DuPHOS(MO).....	31
Figure 15. Nouveaux ligands envisagés pour l'étude de l'influence du type de copule	32
Figure 16. Estimation de l'angle d'ouverture entre les sites mou et dur.....	33
Figure 17. Modification de l'arrangement spatial des groupements méthyles	34
Figure 18. Représentation en trois dimensions de l'arrangement spatial des groupements méthyles	34
Figure 19. Influence de la chiralité sur le site dur ou mou.....	35
Figure 20. Nouveaux ligands pour l'étude de l'influence du degré de labilité du site dur .	37
Figure 21. Courbe démontrant la cinétique d'ordre 1 de la réaction (ratio Cu:L = 1:1).....	39
Figure 22. Ligands pour l'étude du rôle de la copule et de la projection de chiralité sur la réaction.....	48
Figure 23. Ligands 13 et 19	66
Figure 24. Analyse de diffraction des rayons X du ligand 13	69
Figure 25. Ligands 20 , 21 et 22	71

Figure 26. Déprotonation sélective en position α de l'oxyde de phosphine.....	72
Figure 27. Analyse de diffraction des rayons X du ligand 20	72
Figure 28. Ligands permettant l'étude de la variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles	82
Figure 29. Mécanisme d'activation de l'imine par un acide de Lewis « extérieur »	85
Figure 30. Intermédiaire postulé	86
Figure 31. Ligands pour l'étude de la variation de la labilité du site dur.....	89
Figure 32. Ligands permettant l'étude de la variation de labilité du site dur.....	102
Figure 33. Intermédiaires plausibles avec le ligand 30	106
Figure 34. Ligands permettant l'étude de la variation électronique du site dur.....	107
Figure 35. Impact de l'environnement électronique sur la longueur de la liaison P=O....	110
Figure 36. Groupements partants les plus couramment utilisés.....	115
Figure 37. Addition intramoléculaire d'une chaîne éthyle du triéthylborane	129
Figure 38. Exemple de tétrahydroisoquinoline biologiquement active : (+)-salsolidine ..	134
Figure 39. Résultats obtenus avec le ligand 13	143
Figure 40. Résumé des résultats obtenus avec les ligands 19-22	144
Figure 41. Résumé des résultats obtenus pour l'étude de la variation de labilité du site dur	145
Figure 42. Résumé des résultats obtenus avec les ligands 27a-c et 27e-f	146
Figure 43. Exemples de ligands intéressants à synthétiser.....	147
Figure 44. Structure de ligands potentiels.....	148
Figure 45. Synthèse de divers adduits de l'acide sulfinique fonctionnalisés	150
Figure 46. Synthèse de pyrrolidines/pipéridines et pyrrolidinones/pipéridinones.....	151
Figure 47. Dérivé 152 : un analogue de la proline	153

Liste des schémas

Schéma 1. Hénilabilité de type II.....	8
Schéma 2. Différence du degré de labilité entre les groupements ester et oxyde de phosphine	12
Schéma 3. Mécanisme de formation de palladium(0) en présence de diphosphine.....	19
Schéma 4. Rationalisation de l'inactivité des diphosphines pour l'hydrovinylation	23
Schéma 5. Formation de <i>N</i> -phosphinoylimines <i>in situ</i> à partir d'adduits de l'acide sulfinique.....	25
Schéma 6. Explication de l'addition racémique de diéthylzinc sur les <i>N</i> -phosphinoylimines <i>N</i> -hétérocycliques.....	26
Schéma 7. Effet de l'hénilabilité de différents dérivés du Me-DuPHOS.....	36
Schéma 8. Formation de CuEt(I).....	40
Schéma 9. Cycle catalytique postulé.....	41
Schéma 10. Mécanisme postulé pour l'oxydation du Me-DuPHOS.....	43
Schéma 11. Définition du protocole « oxydant ».....	44
Schéma 12. Définition du protocole « non oxydant ».....	45
Schéma 13. Mono-imination du dppm et produits d'hydrolyse.....	49
Schéma 14. Synthèse de diphosphine monoxydée par le système CCl ₄ /benzophénone	50
Schéma 15. Synthèse du dmpeO par la procédure de Mäding.....	51
Schéma 16. Mécanisme de la monoxydation de diphosphines catalysée par le palladium. 53	
Schéma 17. Synthèse du Me-DuPHOS(MO) à partir du Me-DuPHOS.....	54
Schéma 18. Rétrosynthèse du (<i>R</i>)-Me-DuPHOS	56
Schéma 19. Synthèse du sulfate cyclique chiral 41	56
Schéma 20. Synthèse du 1,2-bis(phosphino)benzène (40).....	57
Schéma 21. Rétrosynthèse du ligand 16	58
Schéma 22. Rétrosynthèse du ligand 17	58
Schéma 23. Synthèse du diol 47 énantiométrique par van Koten et Asami.....	59
Schéma 24. Synthèse du diol <i>ent</i> - 47 énantiométrique.....	61

Schéma 25. Essai pour la synthèse de la diphosphine <i>ent</i> - 45	62
Schéma 26. Synthèse du diol 44 énantioenrichi par Solladié.....	62
Schéma 27. Synthèse du diol 44 énantioenrichi.....	64
Schéma 28. Rétrosynthèse du ligand 19	67
Schéma 29. Monoxydation du (<i>R</i>)-butiphane.....	68
Schéma 30. Synthèse du sulfate cyclique 54	69
Schéma 31. Synthèse du ligand 19	70
Schéma 32. Rétrosynthèse des ligands 21 et 22	73
Schéma 33. Synthèse du sulfate cyclique 61	73
Schéma 34. Synthèse du composé 65	74
Schéma 35. Nouvelles voies de synthèse du ligand 21	76
Schéma 36. Synthèse du phospholane 75 par Baccolini	77
Schéma 37. Nouvelle voie de synthèse pour le ligand 21	78
Schéma 38. Synthèse du composé 70	79
Schéma 39. Synthèse du composé 78	80
Schéma 40. Réduction du composé 78 pour la synthèse du ligand 21	81
Schéma 41. Criblage des ligands en vue d'étudier le rôle de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles	83
Schéma 42. Deux stratégies de synthèse	90
Schéma 43. Synthèse du dérivé 90	93
Schéma 44. Synthèse des dérivés phosphonates	94
Schéma 45. Synthèse du phosphonate 100	95
Schéma 46. Installation du phospholane à partir des dérivés phosphonates	96
Schéma 47. Séquence réactionnelle pour l'obtention du dérivé 107	97
Schéma 48. Déprotection des adduits boranes	98
Schéma 49. Synthèse du composé 67	99
Schéma 50. Séquence réactionnelle de fonctionnalisation du dérivé 67	100
Schéma 51. Séquence réactionnelle de fonctionnalisation du dérivé 111	101

Schéma 52. Criblage des ligands en vue de l'étude de la variation de labilité du site dur	103
Schéma 53. Hypothèse pour la faible réactivité des ligands 23 , 25 et 26	104
Schéma 54. Criblage des ligands en vue de l'étude de la variation électronique du site dur	108
Schéma 55. Formation d'imines <i>in situ</i> par la méthode d'Hoveyda-Snapper	114
Schéma 56. Utilisation de précurseurs stables pour la formation d'imines <i>in situ</i>	115
Schéma 57. Voie rétrosynthétique pour l'obtention de pyrrolidines et pipéridines	119
Schéma 58. Synthèse des aldéhydes 120 et 121	120
Schéma 59. Formation des dérivés pyrrolidine 125 et pipéridine 127	121
Schéma 60. Voie rétrosynthétique pour l'obtention de pyrrolidinones et pipéridinones ..	122
Schéma 61. Synthèse des aldéhydes 130 et 131	122
Schéma 62. Formation des dérivés pyrrolidinone 136 et pipéridinone 137	123
Schéma 63. Stratégie pour la synthèse d'amines chirales allyliques et fonctionnalisables en position γ	126
Schéma 64. Synthèse de l'adduit de l'acide sulfinique 140	126
Schéma 65. Nouvelle méthode pour la formation de réactifs di-organozinciques	132
Schéma 66. Résumé des différentes méthodes de synthèse des tétrahydroisoquinolines .	135
Schéma 67. Stratégies envisagées pour la synthèse de tétrahydroisoquinolines	136
Schéma 68. Synthèse de la <i>N</i> -phosphinoylimine 146	137
Schéma 69. Synthèse de la tétrahydroisoquinoline 144a	139
Schéma 70. Synthèse de la <i>N</i> -phosphinoylimine 149	140
Schéma 71. Synthèse de la tétrahydroisoquinoline 1,4-disubstituée 147a	141
Schéma 72. Résultats préliminaires pour l'alkylation allylique catalysée au cuivre	148
Schéma 73. Utilisation de Segphos(MO) pour l'alkylation allylique par Kondo et Aoyama	149
Schéma 74. Accès aux amines α -chirales homoallyliques	151
Schéma 75. Accès aux amines α -chirales allyliques	152

Liste des tableaux

Tableau 1. Criblage du ligand	21
Tableau 2. Effet de l'ordre d'addition des réactifs et du ligand chiral.....	46
Tableau 3. Optimisation de l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le dérivé 140	127
Tableau 4. Addition d'autres réactifs di-organozinciques sur le dérivé 142	131
Tableau 5. Expériences contrôles sur la méthode de formation du diéthylzinc.....	133

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
atm	atmosphère
Ac	acétyle
ACS	société américaine de chimie (acronyme anglais d' <i>American Chemical Society</i>)
AL	acide de Lewis
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique (acronyme anglais d' <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
aq.	Aqueux(se)
ATR	réflexion totale atténuée (acronyme anglais d' <i>Attenuated Total Reflexion</i>)
Bu	butyle
BArF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINPO	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle monoxydé
BINAPO	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle dioxydé
Bn	benzyle
Me-BPE	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)éthane
br	multiplet large (<i>broad</i>)
c	cyclo
c	concentration en g/100 mL
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CAMP	cyclohexylanisyl méthylphosphine
CAN	cérium(IV) ammonium nitrate
CBS	réactif de Corey-Bakshi-Shibata
CCM	chromatographie sur couche mince

COSY	spectroscopie de corrélation proton-proton (acronyme anglais de <i>Correlation Spectroscopy</i>)
conv.	conversion
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
°C	degré Celsius
d	doublet
<i>d</i>	dextrogyre
DABCO™	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidène acétone
DCM	dichlorométhane
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIOP	4,5-bis(diphénylphosphinométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
DIPCl	chlorodiisopinocamphénylborane
DIPEA	diisopropyléthylamine
dm	décimètre
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
dmpe	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
dmpeO	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane monoxydé
dmpeO ₂	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane dioxydé
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppb	diphénylphosphinobutane
dppbO	diphénylphosphinobutane monoxydé
dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène

dppe	diphénylphosphinoéthane
dppeO	diphénylphosphinoéthane monoxydé
dppeO ₂	diphénylphosphinoéthane dioxydé
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppfO	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène monoxydé
dppm	diphénylphosphinométhane
dppmO	diphénylphosphinométhane monoxydé
dppp	diphénylphosphinopropane
dpppO	diphénylphosphinopropane monoxydé
Me-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
e ⁻	électron
<i>E</i>	« à l'opposé de » (abréviation du mot allemand <i>entgegen</i>)
<i>ee</i>	excès énantiomérique
EI	impact électronique (acronyme anglais d' <i>Electronic Impact</i>)
équiv.	équivalent
<i>et al.</i>	<i>et alias</i>
Et	éthyle
etc	<i>et caetera</i>
ESI	ionisation par électronébulisation (acronyme anglais d' <i>ElectronSpray Ionization</i>)
FID	détecteur à ionisation de flamme (acronyme anglais de <i>Flame Ionization Detector</i>)
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse (acronyme anglais de <i>Gas Chromatography</i>)
GP	groupement partant
<i>gem</i>	géminal

h	heure
hept	heptyle
hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMQC	spectroscopie de corrélation proton-carbone (acronyme anglais d' <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>)
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance (acronyme anglais de <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution (acronyme anglais de <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
h ν	irradiation lumineuse
i	iso
IR	spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
j.	jour
κ	hapticité du ligand se liant <i>via</i> un hétéroatome
kg	kilogramme
<i>l</i>	lévogyre
l.	liquide
L	litre ou ligand
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LRMS	spectroscopie de masse à basse résolution (acronyme anglais de <i>Low Resolution Mass Spectrometry</i>)
m	multiplet ou mètre
<i>m</i>	<i>méta</i>
μ	décrit un ligand ponté
M	molaire ou métal

mg	milligramme
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
μL	microlitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
MO	monoxydé
<i>m_p</i>	point de fusion (abréviation anglaise de <i>melting point</i>)
MPM	<i>p</i> -méthoxybenzyle
Ms	méthanesulfonyle (mésyle)
MS	monosulfuré ou spectroscopie de masse (acronyme anglais de <i>Mass Spectrometry</i>)
<i>n</i>	chaîne linéaire
η	haptacité du ligand
n/a	non applicable
n/d	non déterminé
NaBArF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate de sodium
nm	nanomètre
NOESY	corrélation à travers l'espace par effet Overhauser (acronyme anglais de <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
%	pourcent
%mol	pourcentage molaire
%p/p	pourcentage massique
p	pression

<i>p</i>	<i>para</i>
PCC	chlorochromate de pyridinium
PG	groupement protecteur (acronyme anglais de <i>protecting group</i>)
pent	pentyle
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
<i>R</i>	rectus
<i>r.d.</i>	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
R_f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	sinister
SFC	chromatographie à fluide supercritique
S_N2	substitution nucléophile d'ordre 2
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique

THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylène diamine
TMS	triméthylsilyle
TOF	activité du catalyseur (acronyme anglais de <i>turnover frequency</i>)
Tol	tolyle
Tr	trityle (triphénylméthyle)
t_r	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle (tosyle)
UV	ultraviolet
Z	« ensemble » (abréviation du mot allemand <i>zusammen</i>)

Remerciements

Je voudrais remercier, tout d'abord, le professeur André B. Charette, mon directeur de recherche, de m'avoir accueillie. Merci pour la grande latitude dans le projet, pour les discussions scientifiques ainsi que pour la profusion des équipements de recherche. Je tiens également à le remercier pour les divers congrès scientifiques auxquels j'ai pu participer.

Un autre grand merci à Barbara Bessis, adjointe administrative, pour son écoute et son dévouement « acharné! » à nous aider dont nous abusons peut-être un peu trop.

Je voudrais également adresser toute ma gratitude à tous les membres du groupe que j'ai eu plaisir à côtoyer au quotidien et qui l'ont embelli. Je tiens à remercier plus particulièrement « mon premier lab A » : Alexandre Côté, Caroline Lauzon, Jonathan Martel et Julien Pytkowicz.

Je voudrais également remercier Jean-Nicolas Desrosiers pour avoir consacré son temps à corriger ce mémoire et Julie Oble qui reprend ce sujet.

Je tiens aussi à souligner l'aide apportée par les gens qui constituent les divers services connexes au département :

- le service administratif et plus particulièrement Lyne Laurin pour sa précieuse aide dans les méandres des « détails » administratifs,
- l'atelier mécanique : Julien Del Testa, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert pour leurs doigts de fée,
- le personnel du service RMN : Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Cédric Malveau pour leur aide et patience,
- le personnel du service de spectroscopie de masse : Alexandra Furtos et Karine Venne,
- le personnel du service de diffraction des rayons X (notamment Francine Bélanger-Gariépy) et d'analyse élémentaire.

Par la même occasion, je voudrais remercier l'Université de Montréal et le département de chimie pour m'avoir octroyée une bourse d'étude.

Enfin, je voudrais encore une fois remercier les divers membres du groupe pour tous les bons moments passés ensemble dans les diverses soirées et les nombreux 5 à 7.

Chapitre 1 : Introduction

La catalyse homogène a débuté avec la découverte par Wilkinson du complexe de rhodium, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, utilisé dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines.¹ Ainsi, la triphénylphosphine fût le premier ligand de type phosphine à être utilisé. Par la suite, Knowles^{2a} et Horner^{2b} ont développé des monophosphines *P*-chirales constituant, ainsi, les premiers exemples de réactions d'hydrogénation asymétrique. Cependant, cette classe de ligands donnait lieu à de faibles énantiosélectivités, excepté pour le dérivé (*S*)-CAMP (88% *ee*) (Figure 1). Par la suite, la découverte du DIOP par Kagan a élevé les diphosphines au rang de premier choix pour la catalyse asymétrique (Figure 1).³ À partir de ce moment, divers groupes de recherche se sont focalisés sur l'optimisation de la réactivité et de l'énantiosélectivité de la réaction notamment par la modification du squelette de la diphosphine. Ainsi, BINAP, dans les années 80, et DuPHOS, dans les années 90, respectivement développés par Noyori⁴ et Burk,⁵ ont émergé (Figure 1).

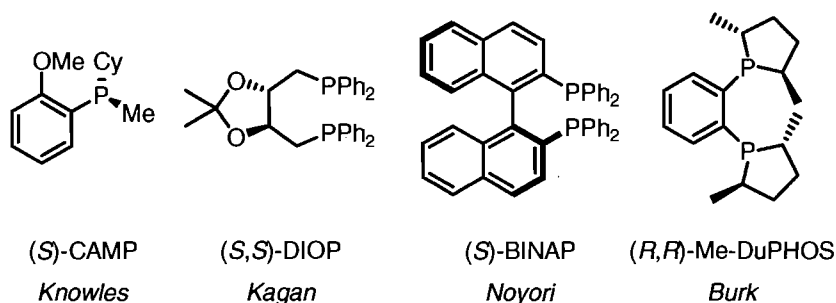
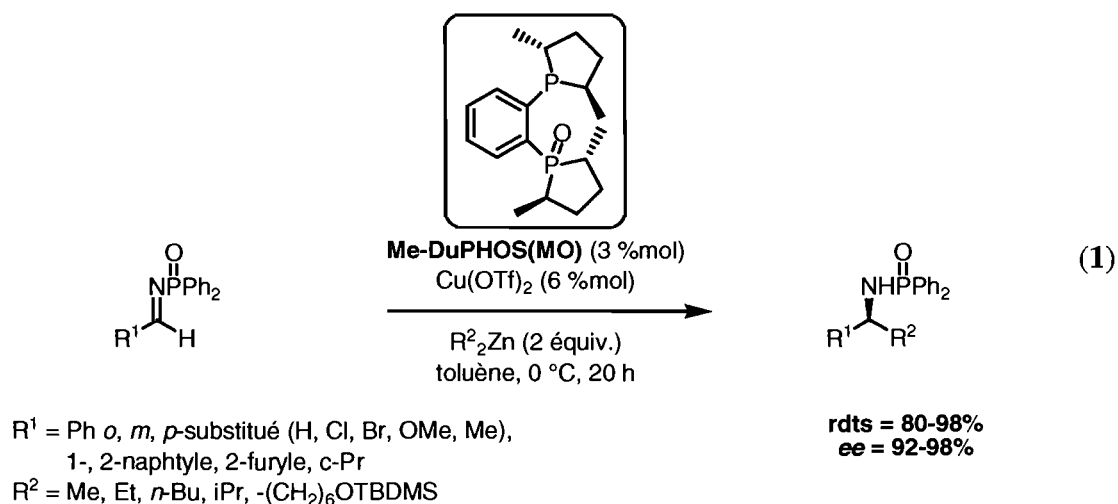


Figure 1. Différents ligands marquants de la catalyse homogène

Les différents ligands décrits précédemment ont conduit à des systèmes efficaces pour hydrogéner une grande variété de substrats.⁶ Parmi ceux-ci, on retrouve les oléfines, les cétones et les imines. L'hydrogénation des imines constitue une méthode intéressante

pour l'obtention d'amines α -chirales. Cependant, les systèmes existants sont limités en termes de substrats et d'énantiosélectivités.⁷

Le groupe de recherche du professeur Charette s'est intéressé depuis un certain nombre d'années à développer une méthode efficace pour l'obtention d'amines α -chirales.⁸ Ainsi, un système d'addition de réactifs di-organozinciques catalysée par le complexe cuivre/Me-DuPHOS(MO) sur des *N*-phosphinoylimines a été développé (équation (1)).⁹



Le ligand utilisé dans ce système est une diphosphine monoxydée, dérivée du Me-DuPHOS. Or, il s'est avéré que le Me-DuPHOS, tout comme d'autres diphosphines,ⁱ est peu efficace (conversion de 38%, 0% *ee*).¹⁰ La particularité du Me-DuPHOS(MO) réside dans son caractère *hémilabile*, à savoir qu'il contient un site mou (partie phosphine) et un site dur (partie phosphoryle). Toutefois, un autre ligand qualifié d'hémilabile, l'amidophosphine **1** (Figure 2) développé par Tomioka,¹¹ a conduit à une excellente conversion moyenne (95%) et une faible énantiosélectivité (23%).¹⁰

ⁱ D'autres diphosphines ont été testées : (*R*)-BINAP (conversion de 75%, 39% *ee*), (*R*)-Me-BPE (conversion de 63%, 36% *ee*), (*S*)-DIOP (conversion de 81%, 13% *ee*).

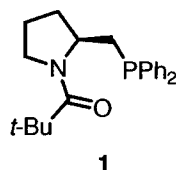


Figure 2. Ligand amidophosphine **1** développé par Tomioka

Le système développé semble donc particulièrement sensible à l'environnement électronique et stérique conféré par le ligand chiral.

Ainsi, ce mémoire résume les travaux effectués en vue d'une meilleure compréhension des différents effets mis en jeu et de la spécificité du Me-DuPHOS(MO) dans cette réaction. Cette étude permettra également de simplifier le ligand ainsi que sa synthèse. Pour ce faire, de nouveaux ligands chiraux *hémilabiles* sont synthétisés et systématiquement testés dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. De plus, l'étude d'une partie des ligands synthétisés s'étend également à d'autres applications.

Dans ce chapitre, un aperçu sur les ligands hémilabiles est évoqué. La première partie est principalement consacrée à des définitions d'ordre général. Ensuite, les différentes applications de ces ligands seront abordées dans une deuxième partie. Finalement, l'étendue du système Cu/Me-DuPHOS(MO) sera brièvement mentionnée.

1. Notions de ligands hémilabiles

1.1. Définitions

Le terme « *hémilabile* » est établi pour la première fois par Rauchfuss et Jeffrey en 1979 pour l'*o*-(diphénylphosphino)anisole (Figure 3).¹²

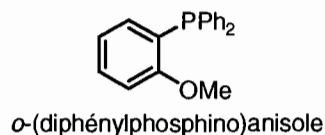


Figure 3. Premier ligand qualifié d'hémilabile

Un ligand hémilabile est un ligand polydentate, dit hybride, contenant au moins deux types différents de groupements donneurs notés, ici, D et Z (Figure 4). En présence d'un métal, le groupement D est fortement coordonné alors que le groupement Z est faiblement coordonné constituant, ainsi, la partie labile du ligand.¹³

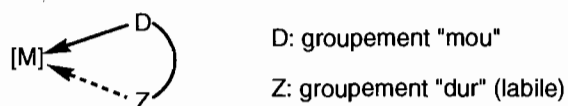
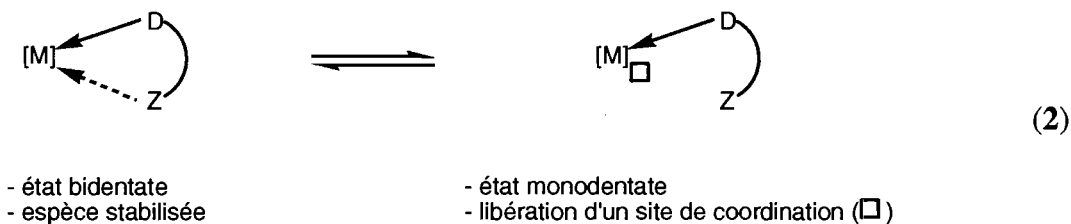


Figure 4. Définition d'un ligand hémilabile

Pour reprendre le principe HSAB (théorie des acides et bases durs et mous), les interactions les plus stables sont du type mou-mou et dur-dur.¹⁴ Or, les métaux de transition sont considérés comme mous. Ainsi, le groupement le plus fortement coordonné au métal (D) sera de type mou et le groupement faiblement coordonné (Z) de type dur.

Cette particularité confère des propriétés intéressantes au métal. En effet, par un mécanisme d'ouverture-fermeture, la partie labile permet de libérer temporairement un site de coordination autour du métal. Puis, par recoordination, le site dur permet de stabiliser les différentes espèces catalytiques mises en jeu (équation (2)).



Cinq catégories de ligands hémilabiles sont dénombrées : carbone-Z, azote-Z, phosphore-Z, arsenic-Z et chalcogène-Z (Figure 5).^{13b}

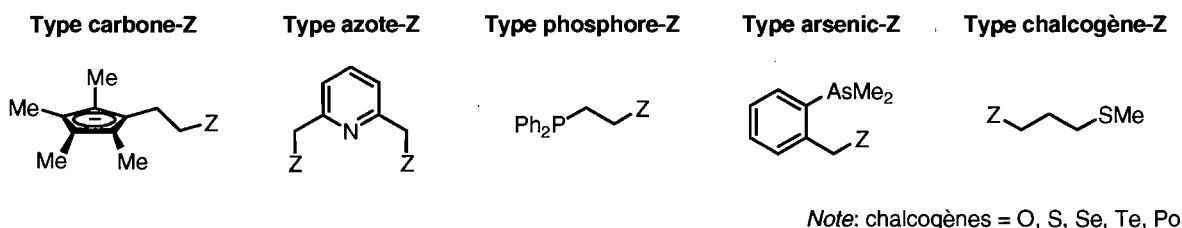


Figure 5. Exemples de ligands hémilabiles pour les cinq catégories

La catégorie la plus importante est celle basée sur le phosphore. En effet, les ligands de type phosphine sont des ligands de choix pour la catalyse avec les métaux de transition car ils confèrent une stabilité au métal et permettent également de transférer leur chiralité en catalyse asymétrique. C'est pourquoi nous nous sommes particulièrement intéressés à ce type de ligand.

Les ligands hémilabiles de type carbone-Z, notamment les η^5 -cyclopentadiényles, sont aussi couramment utilisés. Par contre, d'autres catégories de ligands hémilabiles sont moins répandues. Notamment, les dérivés de type arsenic ont été peu synthétisés lié à la toxicité de l'arsenic. Les dérivés azote-Z et chalcogène-Z sont peu considérés puisque les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre sont qualifiés de durs par rapport au phosphore. Ces atomes constitueront, ainsi, les parties labiles des ligands de type phosphore-Z.

1.2. Ligands hémilabiles de type phosphore-Z (*P,Z*)

La notion d'hémilabilité pour les ligands de type *P,Z* est présente dans la littérature dès le début des années 70.¹⁵ En 1974, Rauchfuss et Roundhill ont étudié le comportement de différents complexes métalliques avec l'*o*-(diphénylphosphino)-*N,N*-diméthyylaniline (**2**) (Figure 6) vis-à-vis de divers électrophiles (CO, MeI, etc).¹⁶ Ils ont alors démontré le caractère hémilabile du ligand **2** dans un complexe de rhodium(I) par addition/élimination réversible du monoxyde de carbone.

Parallèlement, Angelici a étudié le mécanisme et les effets des propriétés structurales des ligands de type *P,N* (Figure 6) sur la vitesse du processus d'ouverture-fermeture du chélate pour des complexes de molybdène.¹⁷ Il a alors observé que plus les groupements portés par l'azote sont gros, plus la vitesse de dissociation de l'azote est élevée. De même, la vitesse de dissociation est plus élevée pour un chélate à six membres comparativement à cinq.

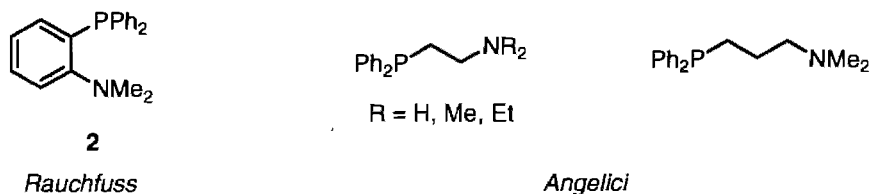


Figure 6. Premiers ligands hémilabiles de type *P,N* étudiés par Rauchfuss et Angelici

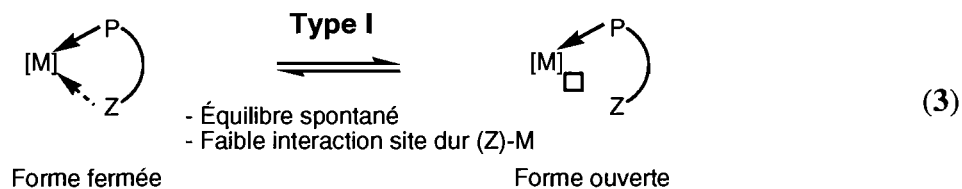
Ces deux exemples démontrent, donc, l'existence de différents degrés d'hémilabilité qui sont décrits ci-après.

1.2.1. Différents types d'hémilabilité

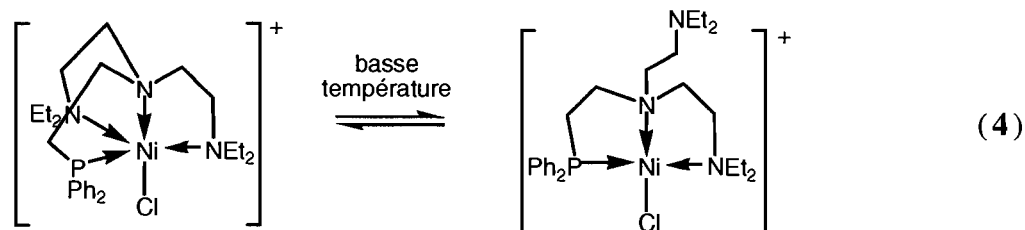
Trois types d'hémilabilité se distinguent. Ils dépendent de la nature du ligand employé, du métal, de la présence de ligands auxiliaires ainsi que du milieu.^{13c} Ces différents types sont détaillés ci-après.

1.2.1.1. Hémilabilité de type I

Ce type d'hémilabilité est caractérisé par une très faible interaction métal-Z ce qui a pour conséquence un équilibre rapide entre la forme ouverte et fermée (équation (3)).^{13c} Ce phénomène est souvent observé par spectroscopie RMN à température variable.

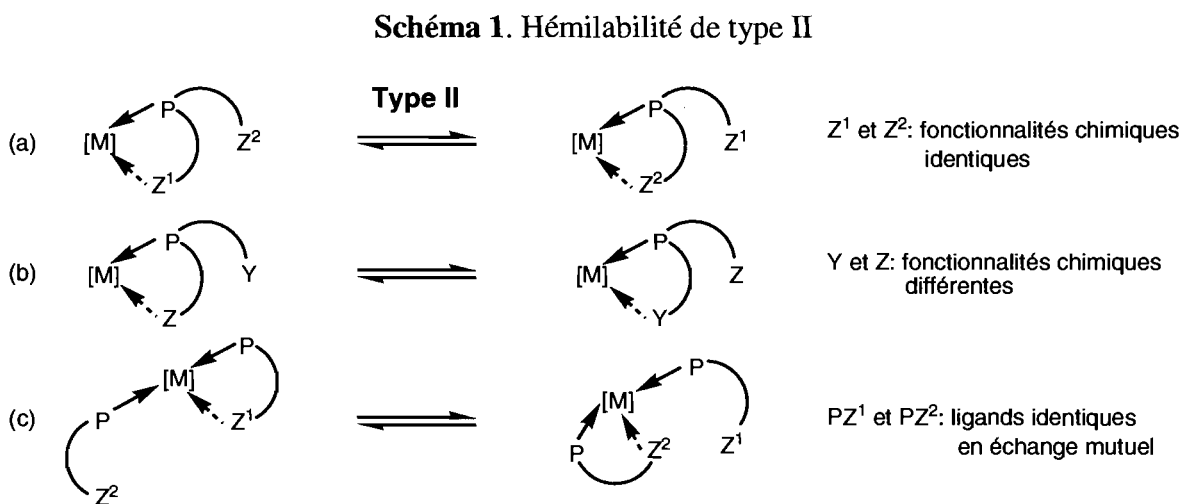


Ce type d'hémilabilité est rencontré principalement pour des métaux ayant un nombre de coordination facilement variable (3 à 2 pour les métaux d^{10} , 4 à 3 ou 5 à 4 pour les métaux d^8 , 6 à 5 pour les métaux d^6). La plupart du temps, les ligands polydentates font partie de cette catégorie. Un exemple avec le nickel¹⁸ est représenté ci-dessous (équation (4)) :



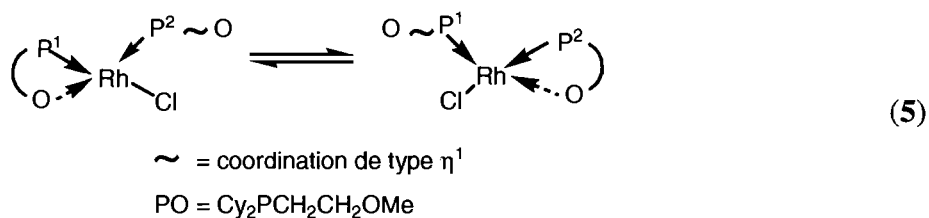
1.2.1.2. Hénilabilité de type II

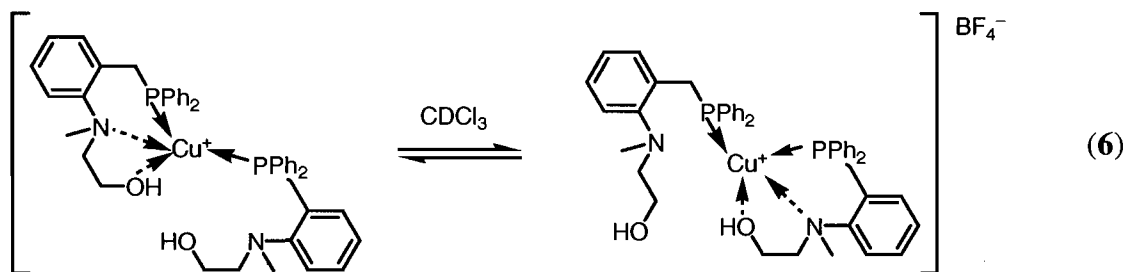
Ce type d'hénilabilité est rencontré dans le cas de ligands polydentates (cas a et b, Schéma 1) ou, pour un ligand bidentate (cas c, Schéma 1), avec un ratio ligand:métal de 2:1. Cet échange est appelé processus fluxionnel.^{13c}



Contrairement à l'hénilabilité de type I, c'est la présence de fonctionnalités chimiques (identiques ou différentes) qui est responsable de l'échange observé sans modification du nombre de coordination du métal.

Des exemples avec le rhodium¹⁹ et le cuivre²⁰ sont représentés ci-dessous (équations (5) et (6)) :



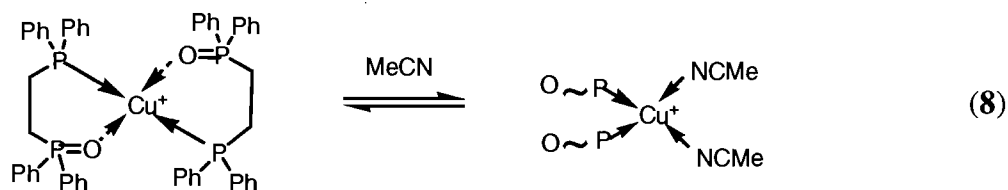


1.2.1.3. Hénilabilité de type III

L'hénilabilité de type III est induite par la présence d'un ligand externe (D). Ce ligand externe s'échange avec la partie dure (Z) du ligand interne. Le ligand externe peut être une molécule de solvant, une molécule de faible taille (CO, MeI, CS₂, etc) ou encore un réactif (équation (7)) :^{13c}



Ce processus d'échange est généralement utilisé pour déterminer le caractère hénilable d'un ligand. Un exemple avec le cuivre est représenté ci-dessous (équation (8)) :²¹



Cet exemple rapporté par le groupe de Samuelson est particulièrement intéressant pour notre étude puisqu'il démontre le caractère hémilabile d'un ligand de type diphosphine monoxydée dans le cas du cuivre.

Ce type d'hémilabilité caractérise la particularité d'un ligand hémilabile par rapport à un ligand diphosphine de type bidentate classique en catalyse. Dans certains cas, l'efficacité d'un système catalytique dépend de la capacité du ligand à libérer un site de coordination autour du métal pour une molécule de substrat. Cet aspect sera ultérieurement abordé à l'aide d'exemples concrets (cf. section 2).

Les ligands hémilabiles de type *P,Z* étant les plus connus, une grande variété de ces ligands ont été développés. Ainsi, le prochain paragraphe présente les différentes classes de ligands *P,Z* rencontrés dans la littérature.

1.2.2. Différentes classes de ligands hémilabiles de type *P,Z*

Les ligands hémilabiles de type *P,Z* sont répartis dans trois grandes classes :

- les ligands de type *P,O*
- les ligands de type *P,N*
- les ligands de type *P,S*

Il existe également deux autres classes de ligands hémilabiles moins utilisés en catalyse homogène : les ligands de type *P,C=C*²² et *P,As*.^{13b}

1.2.2.1. Ligands de type *P,O*

Il s'agit de la classe de ligands hémilabiles la plus répandue.^{13a} En général, ces ligands incluent les groupements faiblement coordinants suivants : éther,^{12,23} cétone,²⁴ ester,²⁵ alcool,²⁶ amide,²⁷ oxyde de phosphine et de phosphite.^{27b,28}

Des exemples pour chaque catégorie sont représentés ci-après (Figure 7) :

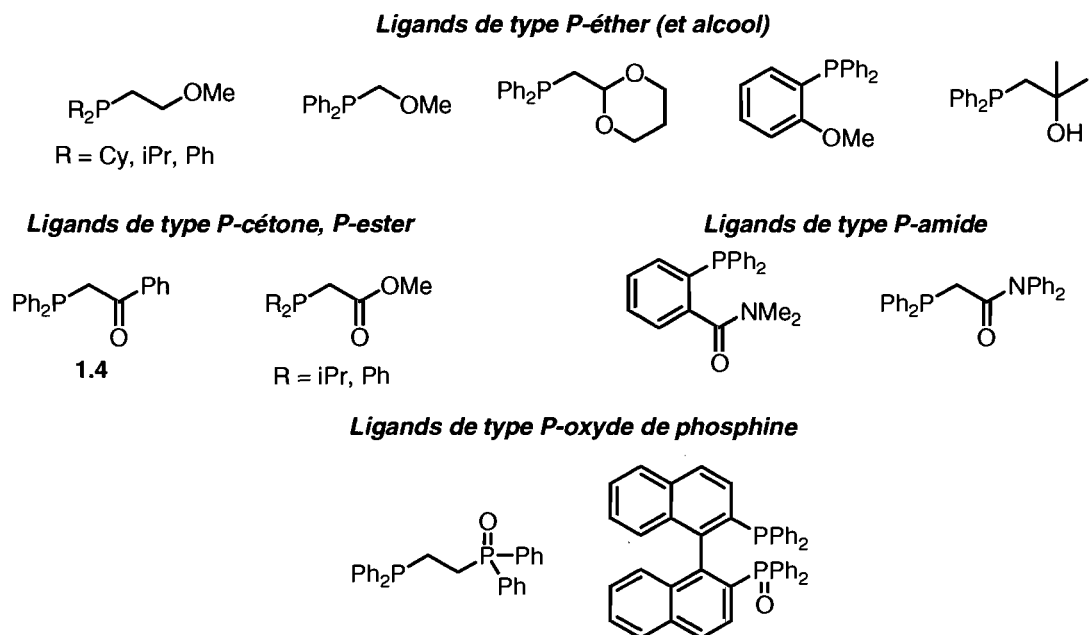
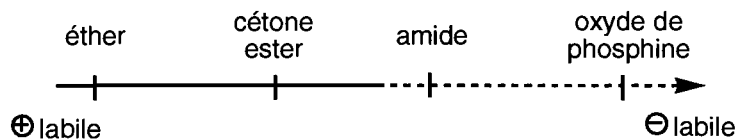


Figure 7. Exemples de ligands de type *P,O* classés par catégorie

Les ligands de ces différentes catégories peuvent être classés en fonction du degré de labilité du site dur comme suit :



En effet, Braunstein a démontré qu'un complexe de rhodium (I) avec un ligand de type P-cétone est stable et ne présente pas de fluxionnalité à température ambiante.^{24f} Alors que Lindner a démontré qu'un complexe similaire avec un ligand de type P-éther est instable au-dessus de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figure 8).^{23d}

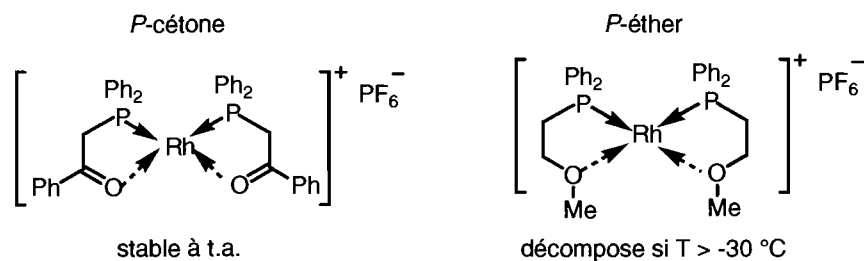
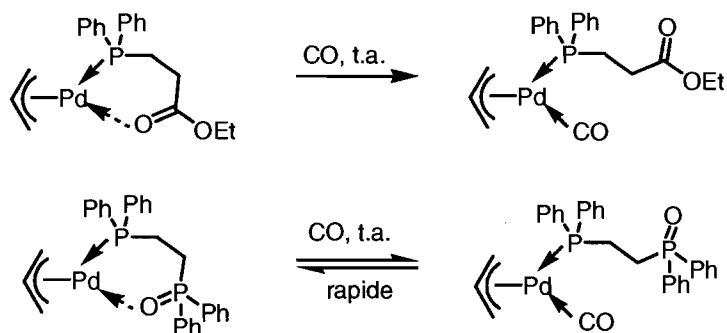


Figure 8. Importance du degré de labilité d'un ligand sur la stabilité d'un complexe

De même, Keim a rapporté un comportement différent vis-à-vis du monoxyde de carbone pour des complexes de palladium selon qu'il utilise un ligand de type *P*-ester ou *P*-oxyde de phosphine (Schéma 2).^{28c}

Schéma 2. Différence du degré de labilité entre les groupements ester et oxyde de phosphine



1.2.2.2. Ligands de type *P,N*

Contrairement à leurs homologues oxygénés, les ligands de type *P,N* démontrant un caractère hémilabile sont plus rares. En effet, l'azote possède un caractère moins dur que l'oxygène diminuant, ainsi, la propension du ligand à être hémilabile.²⁹ Dans ce cas-ci, il faudra tenir compte des facteurs stérique et électronique au niveau de l'azote avant de déterminer sa labilité. Les groupements azotés ayant démontré des propriétés hémilabiles

sont les suivants : amine,^{15,16,17,18,25e,30} pyridine,³¹ oxazoline,^{13c,32} amide, imine et nitrile.^{27a,33} Des exemples pour chaque catégorie sont représentés ci-après (Figure 9) :

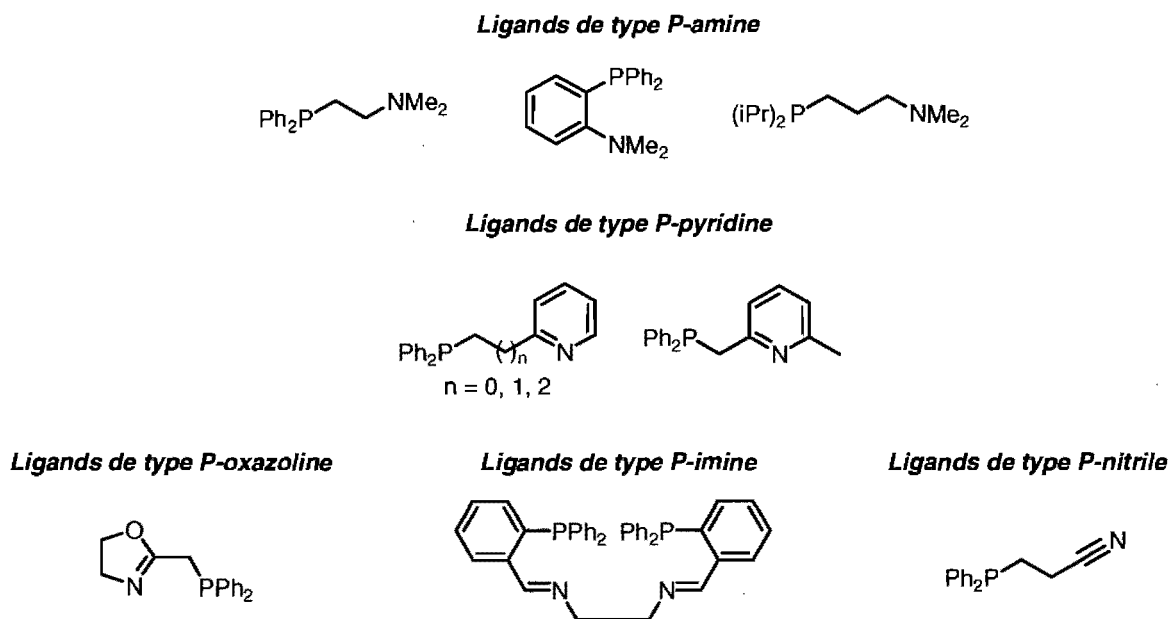


Figure 9. Exemples de ligands de type *P,N* classés par catégorie

1.2.2.3. Ligands de type *P,S*³⁴

Les différentes fonctionnalités soufrées impliquées dans des ligands hémilabiles sont les suivantes : thioéther,³⁵ sulfure de phosphine³⁶ et thioformamide³⁷. Il existe peu de ligands hémilabiles de type *P,S*. En effet, le soufre est considéré comme plus mou que l'azote et l'oxygène. La liaison *S*-métal est donc renforcée par la présence d'orbitales *d* vides favorisant le phénomène de rétro-donation.

Des exemples pour chaque catégorie sont représentés ci-après (Figure 10) :

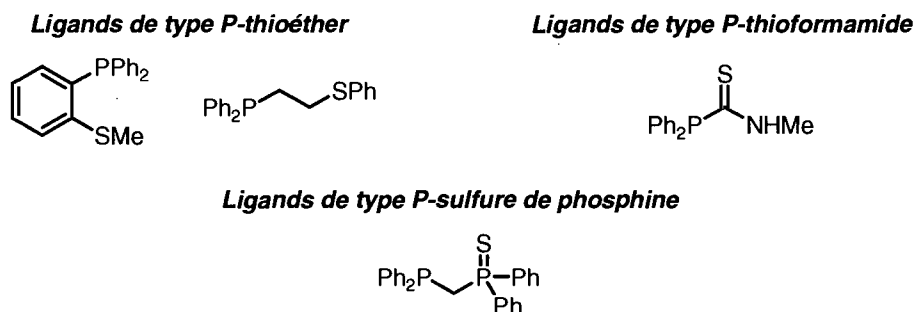
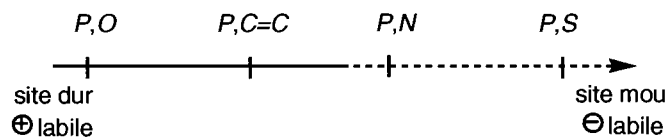


Figure 10. Exemples de ligands de type *P,S* classés par catégorie

1.2.2.4. Classification des ligands en fonction de leur labilité

Le degré de labilité d'un ligand est un critère important puisque cela influencera la réactivité du complexe correspondant. Ainsi, les différentes catégories de ligands hémilabiles peuvent être classées comme suit :



Cependant, le degré d'oxydation du métal, la présence de ligands auxiliaires, l'encombrement stérique du ligand ainsi que les polarité et température du milieu environnant sont des facteurs pouvant modifier la labilité du ligand.

Grâce à leur propriété hémilabile et leur grande diversité, les ligands hémilabiles de type *P,Z* trouvent une utilisation variée en catalyse homogène. Le prochain paragraphe donne un aperçu de leurs applications.

2. Applications des ligands hémilabiles

Les ligands hémilabiles sont impliqués dans de nombreux procédés catalytiques et notamment au niveau industriel.^{13,28j} En général, ces ligands sont complémentaires aux diphosphines couramment utilisées. Toutefois, dans certains cas, ils offrent une réactivité différente pouvant conduire à l'obtention de nouveaux complexes métalliques³⁸ ou encore à une modification des sélectivités. Ces ligands sont généralement utilisés dans des réactions de carbonylation (méthanol,^{23d,28a,39} esters,⁴⁰ alcynes)⁴¹, d'hydrogénation⁴² et d'hydroacylation⁴³ d'alcynes/oléfines, d'hydroformylation (oléfines,⁴⁴ époxydes)⁴⁵ ou encore d'hydrocarboxylation d'oléfines.^{28j,46} On les retrouve également dans des réactions de polymérisation : oligomérisation d'éthylène (notamment le « Shell Higher Olefin Process »),⁴⁷ copolymérisation d'éthylène et de monoxyde de carbone,⁴⁸ codimérisation de l'éthylène et du styrène,⁴⁹ cyclotrimérisation d'alcynes.⁵⁰ Ils sont aussi employés dans des réactions de couplage telles l'amination de composés aromatiques,⁵¹ la réaction de couplage de Heck^{35e} et de Suzuki.⁵²

Des versions chirales de ces ligands sont aussi utilisées en catalyse asymétrique comme : l'addition de réactifs di-organozinciques sur des imines,^{9,62} l'alkylation allylique catalysée par le palladium,⁵³ les cycloadditions de type Diels-Alder,^{28g,h,54} l'addition du groupement phényle sur des électrophiles aromatiques,⁵⁵ l'hydrovinylation de dérivés styréniques⁵⁶ et l'hydrosilylation du styrène⁵⁷ (Figure 11).

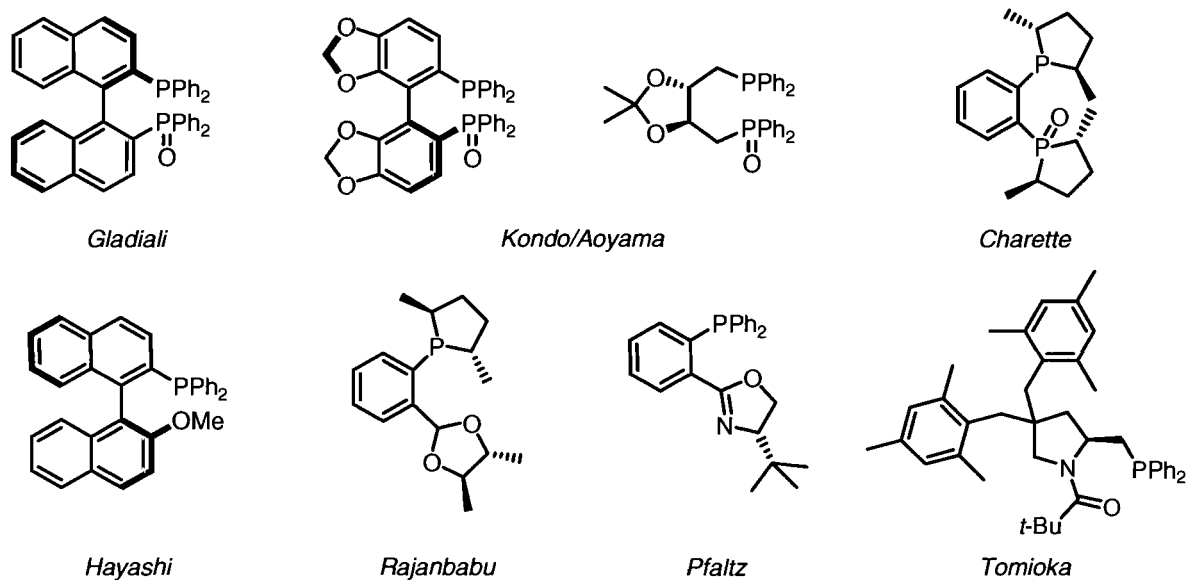
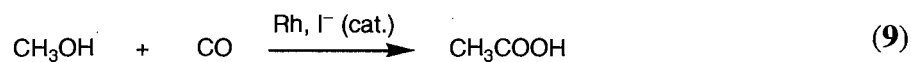


Figure 11. Exemples de ligands hémilabiles chiraux

Afin de montrer l'importance de cette classe de ligand en catalyse homogène, quatre exemples pertinents de la littérature sont développés ci-après. Ces derniers présentent plusieurs paramètres réactionnels qui sont la taille du chélate dans la réactivité du catalyseur, l'impact des conditions expérimentales sur la formation des espèces catalytiques et l'importance du degré de labilité du site dur.

2.1. Carbonylation du méthanol : procédé Monsanto

Le procédé Monsanto de carbonylation du méthanol compte pour 55% de la production mondiale d'acide acétique (équation (9)).

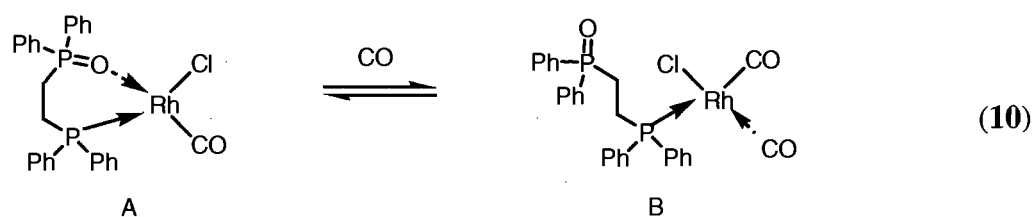


Wegman, Abatjoglou *et al.* ont démontré que des complexes de rhodium ayant pour ligand le diphenylphosphinoéthane monoxydé (dppeO) sont des catalyseurs efficaces pour

le procédé Monsanto.⁵⁸ En effet, le complexe $[(dppeO-\kappa^2-P,O)Rh(CO)Cl]$ (A) (équation (10)) catalyse la carbonylation du méthanol dans les conditions suivantes : 80 °C, 3,5 atm de monoxyde de carbone, TOF = $\sim 400 \text{ h}^{-1}$.^{28a,59} Il s'agit de conditions particulièrement douces en comparaison de celles du procédé standard (200 °C, $p(\text{CO}) = 35 \text{ atm}$) pour atteindre une efficacité similaire (TOF = 200–600 h^{-1}).

Une étude détaillée a démontré que, dans des conditions douces, la réaction est de 45 à 150 fois plus lente sans ligand ou en remplaçant le dppeO par une monophosphine telle la triphénylphosphine ou par une diphosphine dioxydée telle le diphénylphosphinoéthane dioxydé (dppeO₂). L'utilisation du diphénylphosphinoéthane (dppe) inhibe la réaction. De plus, différentes tailles de chélates ont également été étudiées : les diphénylphosphinopropane (dpppO) et diphénylphosphinobutane (dppbO) monoxydés sont de 40% moins actifs alors que le diphénylphosphinométhane monoxydé (dppmO) conduit à un complexe inactif.

Une autre étude mécanistique a démontré le concept d'hémilabilité. La réaction entre le dppeO et $[Rh_2(CO)_4(\mu-Cl)_2]$ forme le complexe $[(dppeO-\kappa^2-P,O)Rh(CO)Cl]$ (A) qui, en présence de monoxyde de carbone, existe en équilibre avec le complexe $[(dppeO-\kappa^1-P)Rh(CO)_2Cl]$ (B) (équation (10)) :



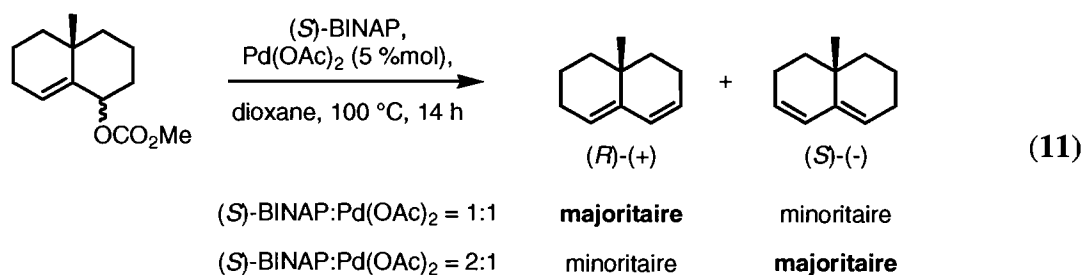
À température ambiante et sous une atmosphère de monoxyde de carbone, le ratio des deux complexes est de 1:1. Dans le cas du dppmO, aucune réaction avec le monoxyde de carbone n'est observée. L'analyse des données spectroscopiques (IR, RMN) ainsi que de la diffraction des rayons X du complexe Rh/dppmO montrent la formation d'un chélate à

cinq membres plus stable et une liaison Rh-O plus forte. Ceci concorde avec la perte d'activité catalytique observée.

Cette étude est particulièrement intéressante puisqu'elle démontre l'importance de la taille du chélate dans la réactivité du catalyseur. Ainsi, ce facteur sera pris en compte pour la conception des différents ligands hémilabiles.

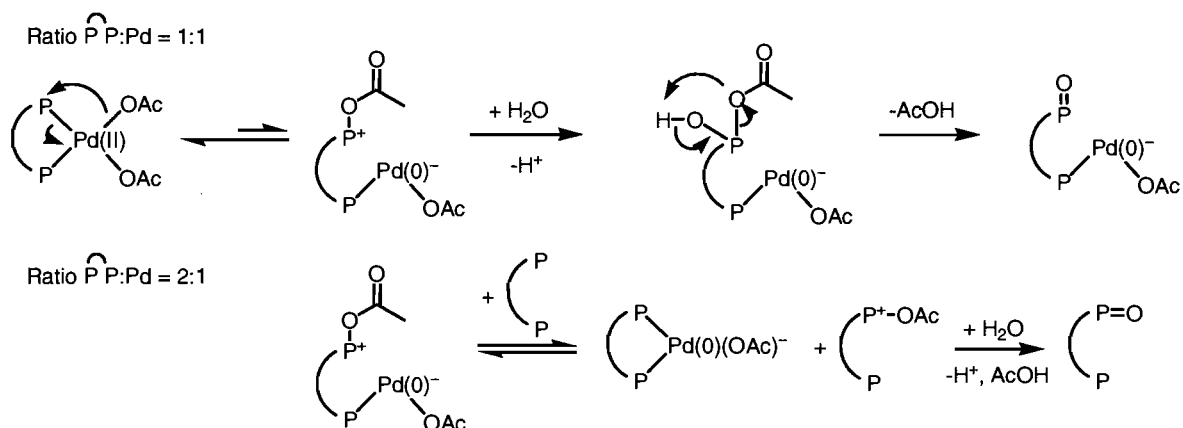
2.2. Réaction énantiosélective d'élimination d'un carbonate allylique (Shimizu)

En 1996, Shimizu *et al.* ont rapporté un revirement de chiralité intéressant dans la réaction énantiosélective d'élimination d'un carbonate allylique cyclique (équation (11)).⁶⁰



Ils ont démontré que ces résultats sont dus à la formation de la diphosphine monoxydée ((S)-BINPO) dans les conditions réactionnelles. En effet, la réduction de palladium(II) en palladium(0) par les triarylphosphines et trialkylphosphines de même que pour les diphosphines est rapportée dans la littérature (Schéma 3).⁶¹

Schéma 3. Mécanisme de formation de palladium(0) en présence de diphosphine



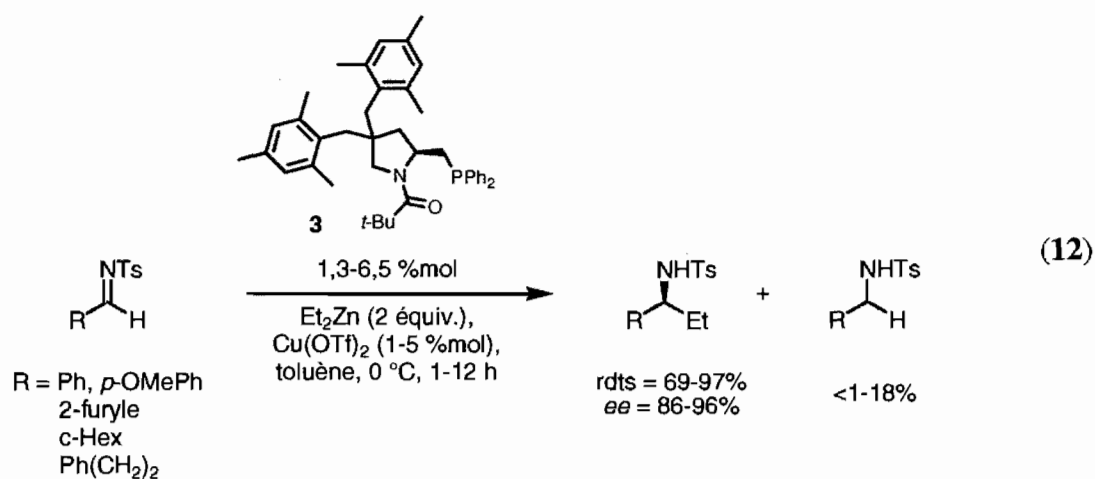
Ainsi, pour un ratio BINAP: Pd(II) de 1:1, un mélange équimolaire de BINAP monoxydé (BINPO) et palladium(0) est théoriquement généré. Alors que l'ajout d'un équivalent supplémentaire de BINAP conduit théoriquement au mélange équimolaire de BINPO, palladium(0) et BINAP non réagi. Étant donné que le BINPO, de part son caractère hémilabile, confère des propriétés différentes de celles du BINAP dans les complexes de palladium(0), la sélectivité des réactions peut être affectée.²⁸ⁱ

En utilisant le complexe $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ comme source de palladium(0), le même revirement de sélectivité est observé en utilisant sélectivement BINAP ou BINPO. Ces résultats confortent l'implication du BINPO dans la réaction.

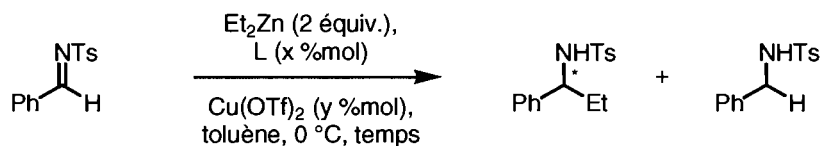
Shimizu met, ainsi, l'accent sur l'importance des conditions expérimentales sur l'issue de la réaction. Dans notre système, une variation du protocole expérimental conduit également à des résultats différents. Les divers protocoles ainsi que leurs effets sur les conversions et énantiosélectivités seront détaillés au chapitre 2.

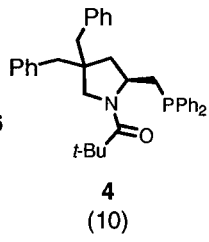
2.3. Addition énantiosélective de diéthylzinc catalysée par un complexe de cuivre sur des imines (Tomioka)

Tomioka *et al.* ont développé un système d'addition de diéthylzinc sur des *N*-tosylimines catalysée par le cuivre. Le ligand optimal pour cette réaction est l'amidophosphine **3** (équation (12)).⁶²



Leur étude préliminaire de la réaction a révélé que l'utilisation du ligand hémilabile de type amidophosphine est primordiale pour l'obtention de bonnes réactivités et énantiosélectivités.⁶³ Les résultats sont résumés ci-dessous (Tableau 1) :

Tableau 1. Criblage du ligand

Entrée	L (x %mol)	Cu(OTf) ₂ (y %mol)	temps (h)	Résultat		
				Produit de départ	Produit (rdt, ee)	Produit de réduction
1	–	–	4	50%	10%, n/a	40%
a ²	–	20	12	18%	46%, n/a	32%
3	PBu ₃ (40)	20	4	22%	57%, n/a	15%
4	(<i>R</i>)-BINAP (20)	20	24	n/d	52%, 2%	16%
5	(<i>S</i>)-DIOP (20)	20	24	n/d	60%, 27%	n/d
6	 4 (10)	8	1	–	98%, 93%	–

^a: La réaction a été conduite à température ambiante.

Dans le cas de la réaction non catalysée, le produit de réduction est le produit majoritaire (Tableau 1, entrée 1). L'emploi d'une quantité catalytique de cuivre permet d'augmenter les conversions et le produit d'addition est majoritaire (Tableau 1, entrée 2). Cependant, la présence de ligands monodentate ou bidentate n'améliore que légèrement les sélectivités en faveur du produit d'addition et les énantiosélectivités obtenues avec des diposphines chirales sont très faibles (Tableau 1, entrées 3-5). Par contre, l'utilisation du

ligand hémilabile **4** augmente les rendements et conduit à des énantiométries élevées (Tableau 1, entrée 6). Afin d'appuyer l'importance de la labilité du ligand, Tomioka a synthétisé d'autres amidophosphines ne présentant pas cette caractéristique (Figure 12).^{62a}

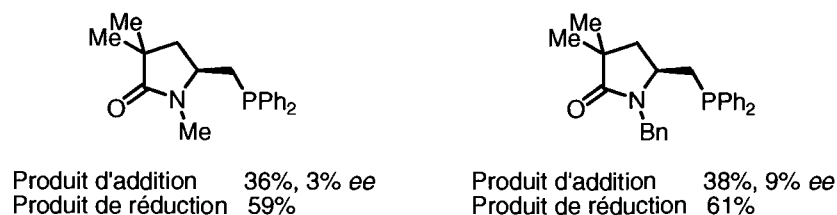


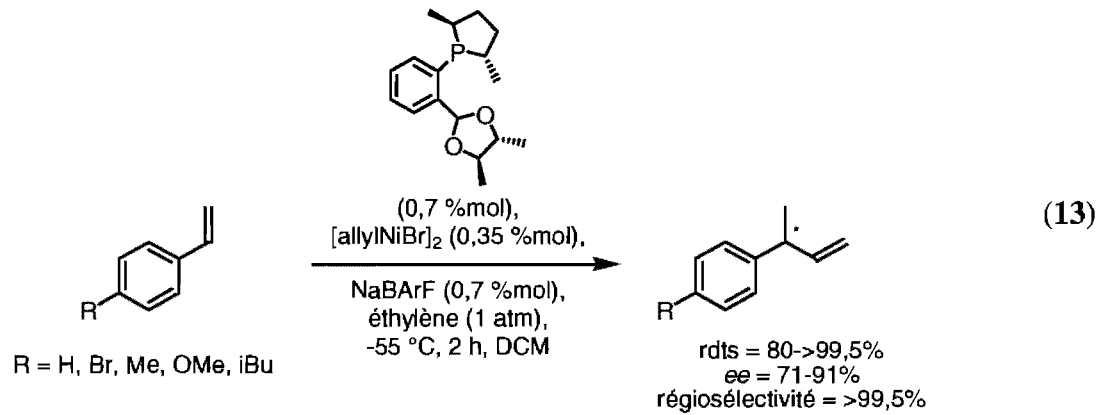
Figure 12. Influence de la labilité du ligand

Dans les deux cas, le produit de réduction est majoritaire après 20 heures. Tomioka attribue ce manque d'efficacité à la perte de la propriété hémilabile des ligands.

Ces résultats démontrent bien la particularité d'un ligand hémilabile, à savoir la nécessité d'avoir un site dur et un site mou à proximité l'un de l'autre.

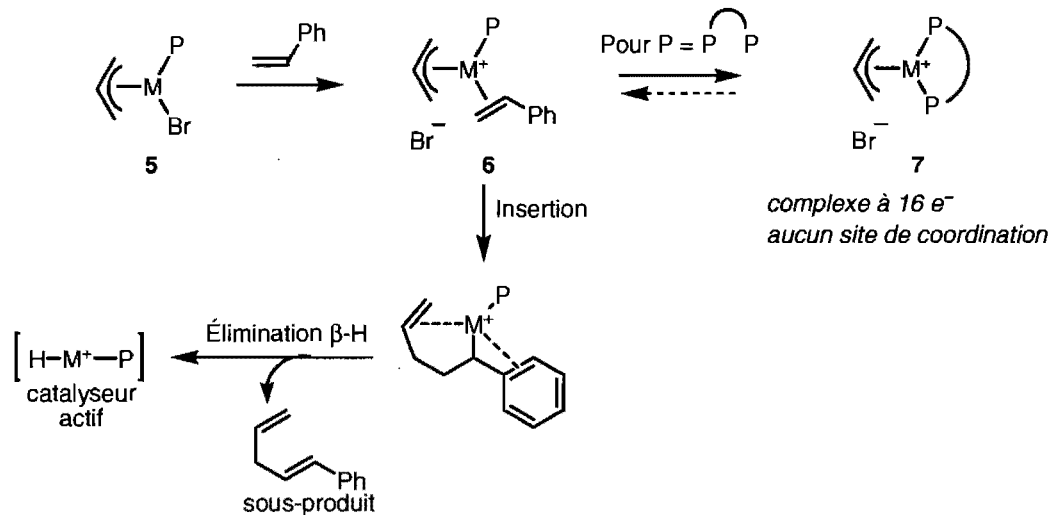
2.4. Hydrovinylation énantiosélective de vinylarènes (RajanBabu)

RajanBabu *et al.* ont développé un système d'hydrovinylation énantiosélective d'arènes vinyliques (équation (13)).⁶⁴



En étudiant cette réaction, RajanBabu démontre clairement la complémentarité des ligands hémilabiles en catalyse homogène. En effet, l'utilisation de diphosphines, telles (*S*)-BINAP et (*S*)-Me-DuPHOS, inhibe la réaction. Dans ce cas, les diphosphines vont conduire à la formation de complexes **7** stables inactifs n'offrant aucun site de coordination pour le substrat (Schéma 4).

Schéma 4. Rationalisation de l'inactivité des diphosphines pour l'hydrovinylation



Le mécanisme postulé pour l'hydrovinylation passe par la formation d'un complexe M:L **5** de ratio 1:1. Par la suite, le complexe **6** est formé en présence de l'oléfine. S'ensuivent alors une étape d'insertion suivie d'une élimination β -H qui conduisent à la formation de l'hydrure métallique. Dans le cas où une diphosphine est utilisée, le complexe **6** est généré en trop faible quantité voire pas du tout en faveur du complexe **7** inactif.

D'autre part, les auteurs se sont également intéressés à comparer l'influence du degré de labilité du site dur (Figure 13).

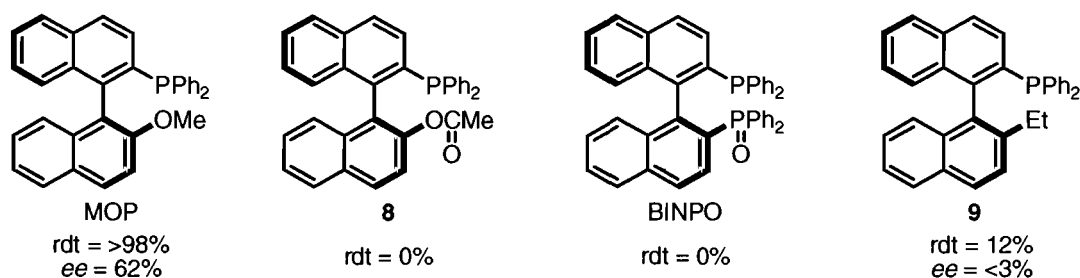


Figure 13. Influence du degré de labilité du site dur

Aucune conversion n'est observée avec les ligands **8** et (*R*)-BINPO. Or, les groupements de type carbonyle et phosphoryle sont davantage chélatants par rapport aux groupements éthers (ligand MOP) (cf. 1.2.2.1) ce qui signifie que la réaction est sensible au caractère labile du ligand. De plus, le remplacement du groupement méthoxyle par un groupement éthyle (ligand **9**) conduit aussi à de très faibles rendements. Cela démontre la capacité du ligand hémilabile à stabiliser les espèces catalytiques mises en jeu contrairement à une monophosphine.

Étant donné l'impact majeur du degré de labilité du site dur sur l'issue de la réaction dans le système de RajanBabu, une attention particulière sera portée sur cet aspect pour l'étude de notre propre système.

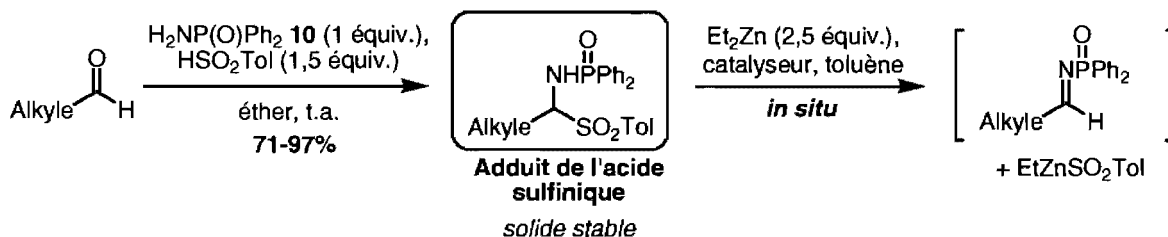
Comme vu au cours de ce paragraphe, les ligands hémilabiles ont des applications variées. Afin de déterminer la versatilité du Me-DuPHOS(MO), le système Cu/Me-DuPHOS(MO) est alors introduit dans diverses réactions. Le paragraphe suivant détaille, alors, les extensions du système Cu/Me-DuPHOS(MO).

3. Étendue du système Cu/Me-DuPHOS(MO)

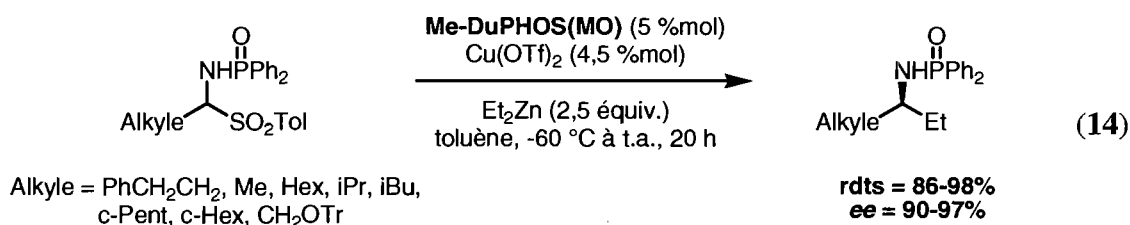
Le système développé dans le groupe du professeur Charette permet d'accéder aux amines α -chirales avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Par la suite, cette méthodologie est appliquée à deux autres types de substrats, à savoir les *N*-phosphinoylimines dérivées d'aldéhydes aliphatiques et *N*-hétérocycliques, substrats souvent jugés problématiques.

Dans le premier cas, les *N*-phosphinoylimines aliphatiques sont des substrats instables facilement hydrolysables et isomérisables en énamines. Afin de contourner ce problème, la formation des imines *in situ* est envisagée à l'aide d'adduits de l'acide sulfinique stables. Ces adduits sont facilement obtenus à partir des aldéhydes correspondants sous forme de solides conservables sur une longue période de temps (Schéma 5).⁶⁵

Schéma 5. Formation de *N*-phosphinoylimines *in situ* à partir d'adduits de l'acide sulfinique

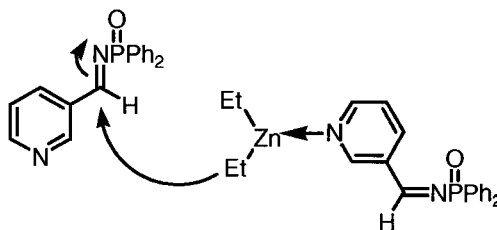


Ainsi, un équivalent de diéthylzinc déprotone l'adduit de l'acide sulfonique générant un équivalent de la *N*-phosphinoylimine correspondante ainsi qu'un équivalent de sulfinate d'éthylzinc. Différentes *N*-phosphinoylimines dérivées d'aldéhydes aliphatiques sont donc converties en amines α -chirales correspondantes avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (équation (14)).

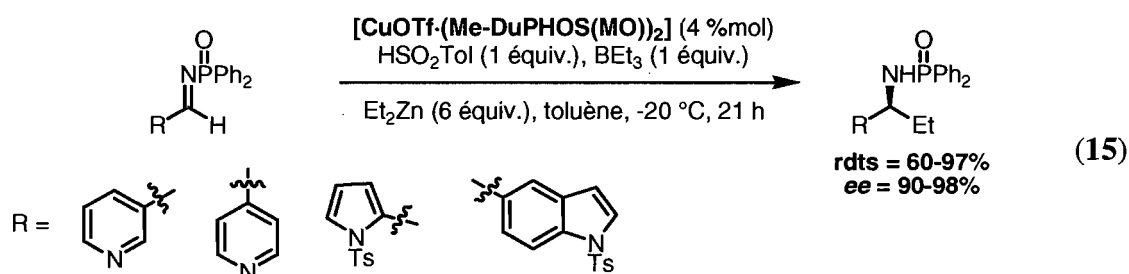


Dans le deuxième cas, les *N*-phosphinoylimines dérivées d'aldéhydes *N*-hétérocycliques conduisent bien aux produits d'addition mais de façon non énantiosélective. En effet, ces substrats peuvent activer le diéthylzinc par complexation de l'azote sur le zinc inhibant, ainsi, la voie catalytique et menant à des produits sous forme de mélange racémique. Ce processus peut avoir lieu de façon intra ou intermoléculaire (Schéma 6).

Schéma 6. Explication de l'addition racémique de diéthylzinc sur les *N*-phosphinoylimines *N*-hétérocycliques

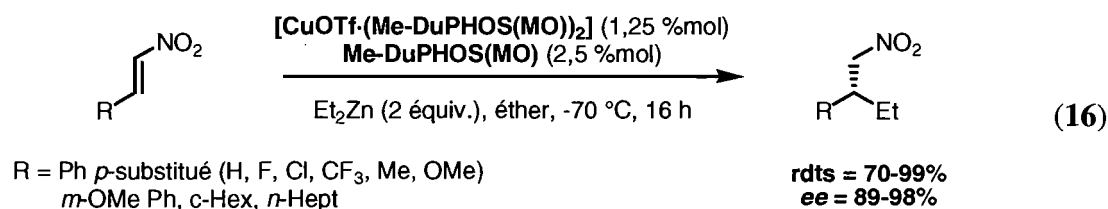


Afin d'inhiber l'activation du diéthylzinc par le substrat, l'ajout d'additifs complexants est alors envisagé. Après un criblage extensif, l'emploi d'un mélange de triéthylborane et d'acide sulfonique s'est avéré excellent et a conduit à l'obtention d'excellentes énantiosélectivités (équation (15)).⁶⁶

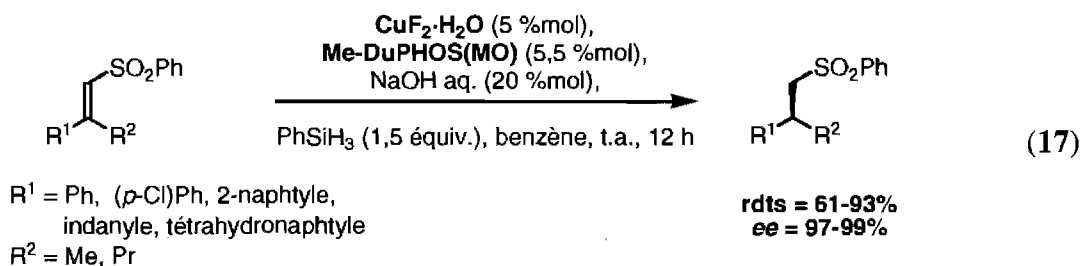


De plus, il est à noter qu'il est possible d'utiliser le complexe $[\text{CuOTf}\cdot(\text{Me-DuPHOS}(\text{MO}))_2]$ précurseur du catalyseur actif. Cela permet, ainsi, de simplifier le protocole expérimental.⁶⁷

Cette méthodologie basée sur le système cuivre/Me-DuPHOS(MO) est également étendue à d'autres électrophiles tels les nitroalcènes et les sulfones vinyliques β,β -disubstitués. L'addition de diéthylzinc sur une variété de nitroalcènes aliphatiques et aromatiques a été menée avec succès. L'emploi d'un ratio Cu:L de 1:4 est nécessaire pour l'obtention d'un système efficace (rendements $>90\%$ en moyenne) et hautement énantiosélectif (89-98%) (équation (16)).⁶⁸



De même, le système cuivre/Me-DuPHOS(MO) est étendu à la réaction de réduction des sulfones vinyliques β,β -disubstitués. Dans ce cas, le fluorure de cuivre (II) est utilisé comme source de cuivre et l'agent réducteur est le phénylsilane. Les rendements et énantiosélectivités demeurent excellents (équation (17)).⁶⁹



4. Objectif de la thèse

Comme vu au cours de cette introduction, les ligands hémilabiles offrent une réactivité complémentaire aux ligands bidentates classiques. En effet, par un processus d'ouverture-fermeture, ils permettent à la fois de stabiliser une espèce métallique et de libérer un site de coordination autour du métal. De plus, il existe une large panoplie de ligands hémilabiles. Les plus connus sont les ligands hybrides de type *P,Z* où l'atome de phosphore joue le rôle de site mou qui se lie plus fortement à un métal et l'atome Z celui de site dur se liant plus faiblement au métal.

Au cours des différents exemples présentés, divers aspects ont été mis en avant. Tout d'abord, le métal peut oxyder les ligands de type diphosphine en diphosphine monoxydée ce qui influence l'issue de la réaction (Shimizu). La taille du chélate métal:ligand peut également affecter la réactivité du catalyseur (carbonylation du méthanol). Finalement, le degré de labilité du site dur est une caractéristique importante et affecte également l'activité catalytique (RajanBabu). De plus, le système Cu/Me-DuPHOS(MO) est applicable à différents systèmes tels l'addition de réactifs di-

organozinciques sur des imines et nitroalcènes et la réduction de sulfones vinyliques β,β -disubstitués.

Ainsi, le développement de nouveaux ligands hémilabiles par modification de la structure du Me-DuPHOS(MO) permettra de définir l'influence des différentes parties du ligand sur la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. Cette étude aura également pour objectif de simplifier le ligand chiral tant au niveau de sa structure que de sa synthèse. De plus, l'application du système Cu/Me-DuPHOS(MO) sera étendue à la synthèse énantiosélective d'hétérocycles et d'amines fonctionnalisés.

Chapitre 2 : Synthèse de nouveaux ligands hémilabiles

Comme mentionné précédemment, un système efficace pour la synthèse d'amines α -chirales a été développé au sein du groupe du professeur Charette. En effet, d'excellents rendements (80-98%) et énantiosélectivités (92-98%) sont obtenus pour l'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines. L'addition des dérivés di-organozinciques est catalysée par un complexe de cuivre/Me-DuPHOS(MO) à 0 °C dans le toluène. Afin d'apprécier l'importance de l'utilisation d'un ligand hémilabile dans cette réaction, plusieurs facteurs sont à prendre en considération.

Ce chapitre a, donc, pour but de définir les différents ligands hémilabiles synthétisés ainsi que les choix qui ont motivé leur étude. Une mention particulière sera également accordée aux conditions expérimentales utilisées pour tester les différents ligands dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde.

1. Conception de nouveaux ligands hémilabiles

Le succès du système Cu/Me-DuPHOS(MO) dans diverses conditions nous a mené à nous interroger sur sa spécificité. Or, l'étude du système par analyse spectroscopique RMN ou IR n'est pas envisageable. En effet, la présence d'espèces de cuivre(0) ou (II) paramagnétiques rend l'utilisation de la spectroscopie RMN ^{31}P difficile à exploiter en causant la perte du signal. De plus, le milieu réactionnel est hétérogène rendant l'analyse par spectroscopie infrarouge (ReactIR™) inutilisable. Ainsi, moduler les diverses parties du ligand nous permettrait de définir leurs effets sur la catalyse. L'étude portera donc sur la modification de trois points principaux du ligand : la copule reliant les deux sites (dur et mou), la nature du site dur et la projection de chiralité des groupements méthyles (Figure 14).

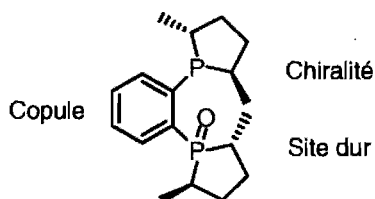
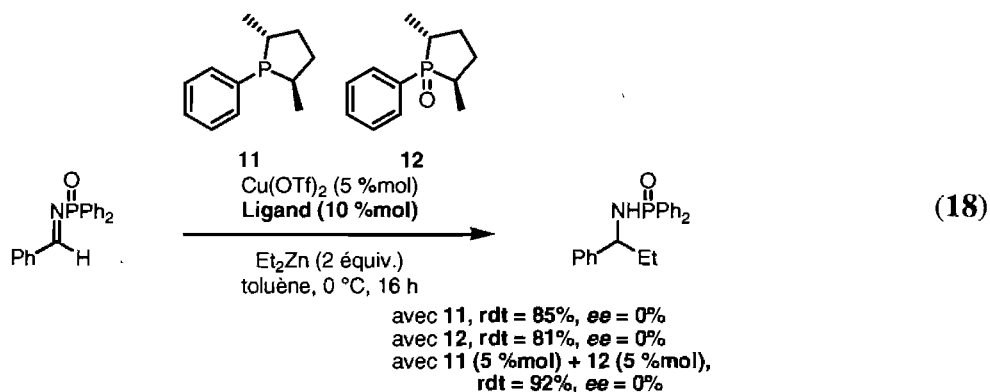


Figure 14. Modifications de différentes parties du Me-DuPHOS(MO)

D'autre part, cette étude a également pour objet de découvrir de nouveaux ligands actifs extrapolables à d'autres systèmes catalytiques.

1.1. Variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles

Une caractéristique importante au niveau du squelette du ligand est prise en compte dans le choix des différents ligands à synthétiser. En effet, les sites mous et durs des ligands doivent être situés sur la même molécule à proximité l'un de l'autre compte tenu du résultat suivant (équation (18)) :



La présence des deux ligands phospholanes **11** et **12** permet d'obtenir d'excellents rendements. Cependant, le produit obtenu est racémique. Dans le cas du Me-

DuPHOS(MO), le système est figé de part le cycle aromatique. L'étude de la flexibilité de la copule pourrait donc conduire à des réactivités différentes.

Ainsi, différentes copules sont envisagées (Figure 15).

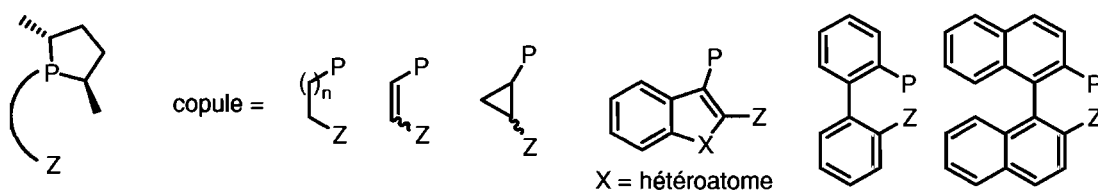


Figure 15. Nouveaux ligands envisagés pour l'étude de l'influence du type de copule

Une copule de type chaîne alkyle avec $n=1, 2$ ou 3 est le cas le plus flexible. Toutefois, la complexation du ligand au cuivre tend à rigidifier le système. De plus, l'étude de la variation de la longueur de la chaîne alkyle ainsi que l'emploi de copule de type biphenyle et binaphtyle est intéressant puisque cela permet d'étudier l'effet de la variation de la taille du chélate entre les sites dur et mou et le cuivre. En effet, cela a un impact important sur la catalyse comme le démontre l'étude de la carbonylation du méthanol du procédé Monsanto (cf. chapitre 1, paragraphe 2.1).

Par la suite, les copules de type indényle (ligand **13**), éthylényle (ligand **14**) et cyclopropyle (ligand **15**) sont également intéressantes puisqu'elles permettent de modifier l'angle d'ouverture entre les sites mou et dur (Figure 16).ⁱ

ⁱ Les calculs des angles d'ouverture sont basés sur les structures en trois dimensions réalisées avec le logiciel Chem3D avec minimisation de l'énergie (MM2).

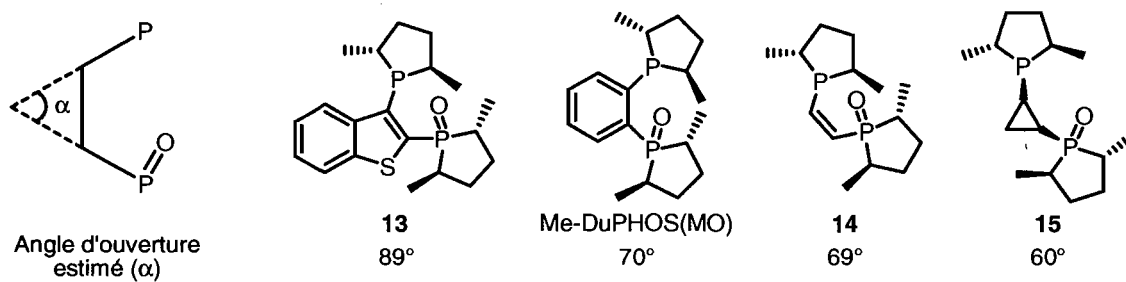
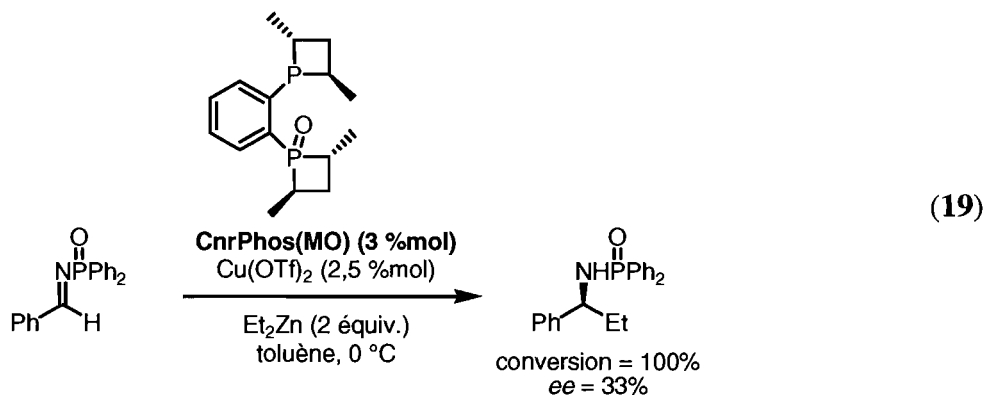


Figure 16. Estimation de l'angle d'ouverture entre les sites mou et dur

Enfin, une autre caractéristique importante du ligand est à prendre en considération. En effet, l'arrangement spatial des groupements méthyles a un effet important sur les énantiosélectivités comme le démontre le résultat suivant avec le CnrPhos(MO) (équation (19)) :⁷¹



D'autres ligands présentant un arrangement spatial différent des groupements méthyles sont ainsi envisagés (Figure 17).

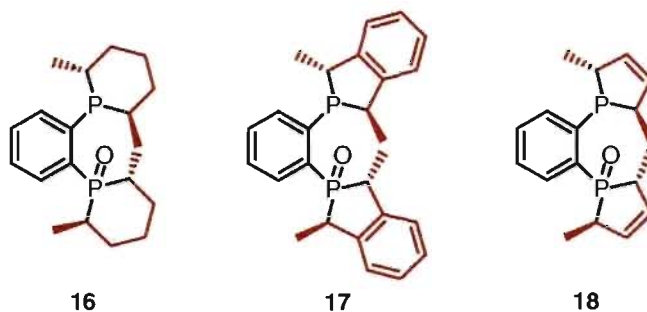


Figure 17. Modification de l'arrangement spatial des groupements méthyles

Afin d'apprécier la différence de projection de chiralité des groupements méthyles, une représentation en trois dimensions est donnée ci-dessous (Figure 18) :ⁱⁱ

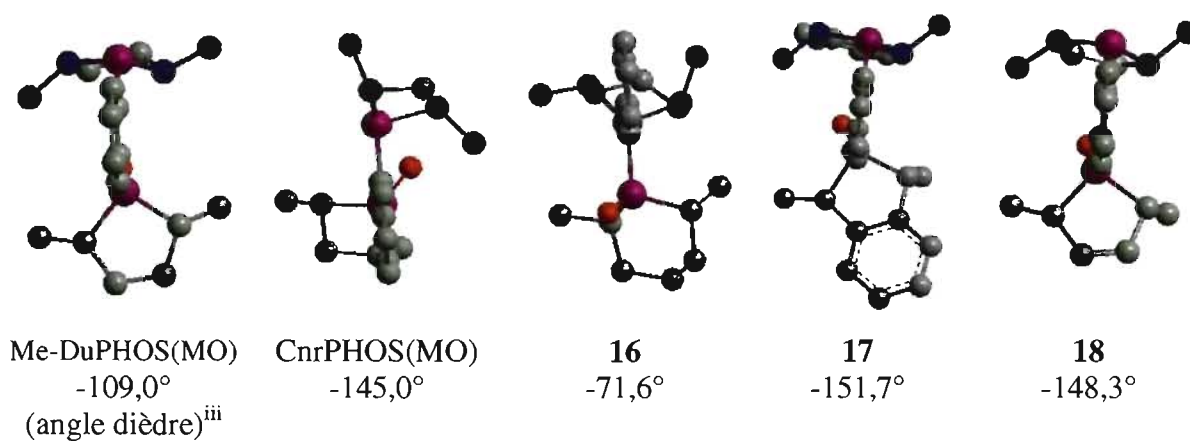
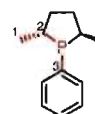


Figure 18. Représentation en trois dimensions de l'arrangement spatial des groupements méthyles

ⁱⁱ Les structures en trois dimensions sont réalisées avec le logiciel Chem3D avec minimisation de l'énergie (MM2).

ⁱⁱⁱ L'angle dièdre est mesuré entre les atomes C1, C2, P et C3 :



Ces structures en trois dimensions permettent de constater que les dérivés **17** et **18** offrent un environnement chiral similaire au Me-DuPHOS(MO). Dans le cas des dérivés CnrPHOS(MO) et **16**, l'angle dièdre est davantage prononcé.

De plus, étant donné que le ligand étudié est hémilabile, il est fort probable que le site dur ne participe pas au transfert de chiralité. Pour vérifier cette hypothèse, différents ligands possédant diverses combinaisons de sites mou/dur seront testés (Figure 19).

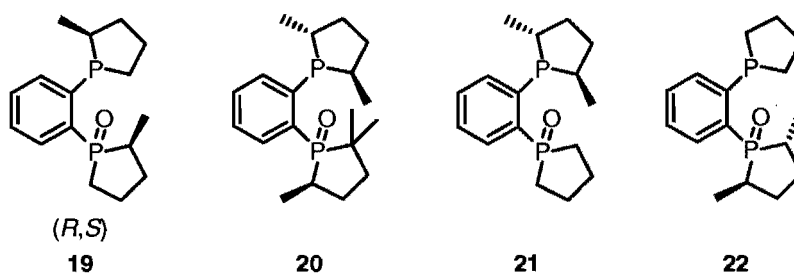
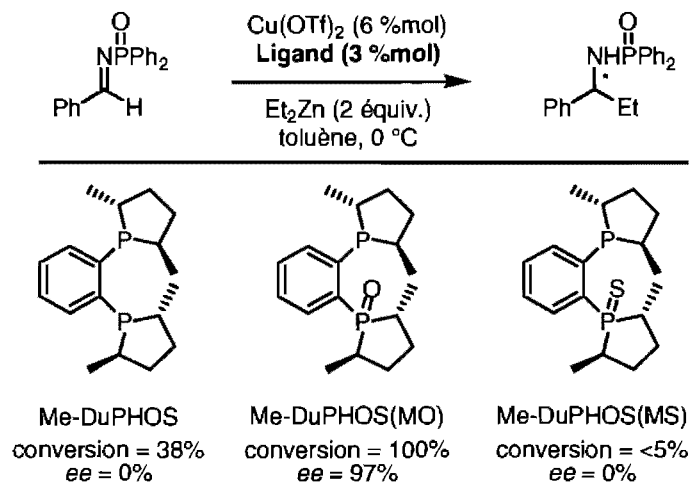


Figure 19. Influence de la chiralité sur le site dur ou mou

1.2. Variation de la labilité du site dur

Le criblage des différents dérivés du Me-DuPHOS a permis d'établir l'influence de l'hémilabilité du ligand sur l'efficacité du système (Schéma 7). Les manipulations ont été effectuées sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde à 0 °C dans le toluène en 20 heures.^{70,71}



Sch\u00e9ma 7. Effet de l'h\u00e9milabilit\u00e9 de diff\u00e9rents d\u00e9riv\u00e9s du Me-DuPHOS

L'emploi de Me-DuPHOS ou de Me-DuPHOS(MS) nuit \u00e0 l'activit\u00e9 catalytique du syst\u00e8me probablement d\u00fb \u00e0 la formation d'esp\u00e8ces bidentates inertes. Or, comme vu pr\u00e9c\u00e9demment, les ligands de type *P,S* sont consid\u00e9r\u00e9s h\u00e9milabiles, le degr\u00e9 d'h\u00e9milabilit\u00e9 d\u00e9pend donc des conditions r\u00e9actionnelles et influence grandement la r\u00e9activit\u00e9.

Ainsi, compte tenu de ces r\u00e9sultats et des observations de RajanBabu pour l'hydrovinylation des d\u00e9riv\u00e9s du styr\u00e8ne, diff\u00e9rentes cat\u00e9gories de sites durs seront test\u00e9es tels les \u00e9thers, esters, oxydes de phosphine, amines et aryles (Figure 20).

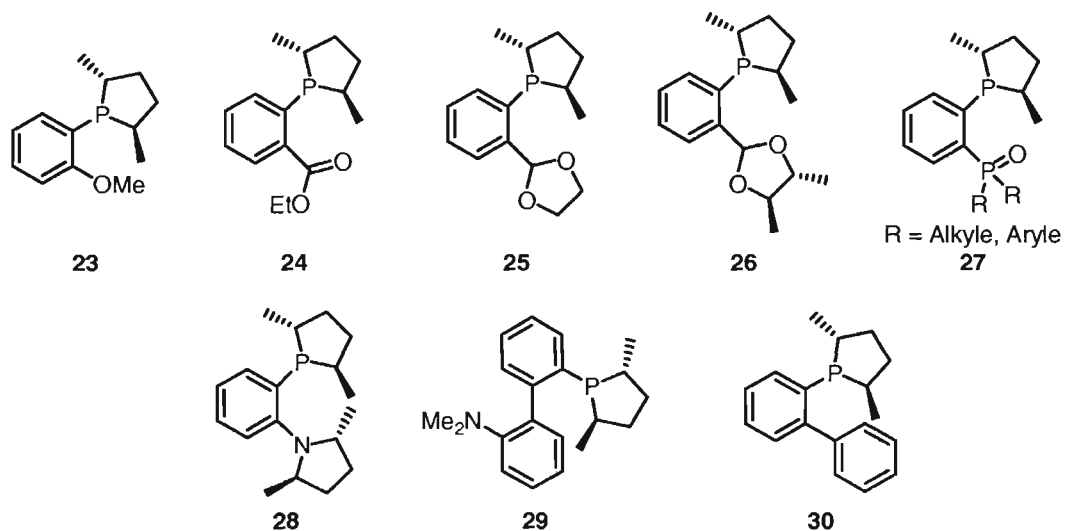


Figure 20. Nouveaux ligands pour l'étude de l'influence du degré de labilité du site dur

Le criblage des différents ligands sera effectué dans les conditions non optimales de la réaction. Ainsi, quelques précisions sur le protocole expérimental sont nécessaires avant d'aborder la synthèse des ligands.

2. Définition du protocole expérimental

2.1. Observations expérimentales

Solvant :

Tout d'abord, l'emploi de solvant complexant tel le tétrahydrofurane inhibe la réaction. La présence du dichlorométhane est également nuisible – aucune conversion n'est observée. Dans ce cas, le solvant peut détériorer le ligand phosphine par formation d'un sel de phosphonium générant des espèces catalytiques non liées instables.⁷¹

En revanche, l'éther diéthylique et le chlorobenzène sont compatibles. On note, toutefois, une légère diminution des énantiosélectivités.

Le toluène reste le solvant de choix à la fois en termes de conversions et d'excès énantiomériques.

Température :

Les réactions sont généralement réalisées à 0 °C. À des températures inférieures, les conversions diminuent alors que des températures plus élevées affectent les excès énantiomériques.

Ratio Cu/L :

Le ratio Cu:L influence légèrement les énantiosélectivités. En effet, un ratio Cu:L de 2:1 conduit à un excès énantiomérique de 97,5%, un ratio de 1:1 donne 95,7% et un ratio de 1:2 donne 96,1%. Cette différence peut s'expliquer par la présence d'un excès de triflate d'éthylzinc, pour un ratio Cu:L de 2:1.⁷² Cet excès pourrait éventuellement permettre de briser les espèces dimériques formées. En effet, un effet non linéaire positif a été observé. Ceci démontre l'implication d'espèces dimériques dans le processus catalytique en équilibre avec l'espèce active.⁷¹

Le ratio Cu:L de 1:1 est retenu puisque dans ces conditions, la réaction suit une cinétique d'ordre 1 en catalyseur (Figure 21).^{iv,10b}

^{iv} Pour un ratio Cu:L de 2:1, la réaction suit une cinétique d'ordre <1 en catalyseur.

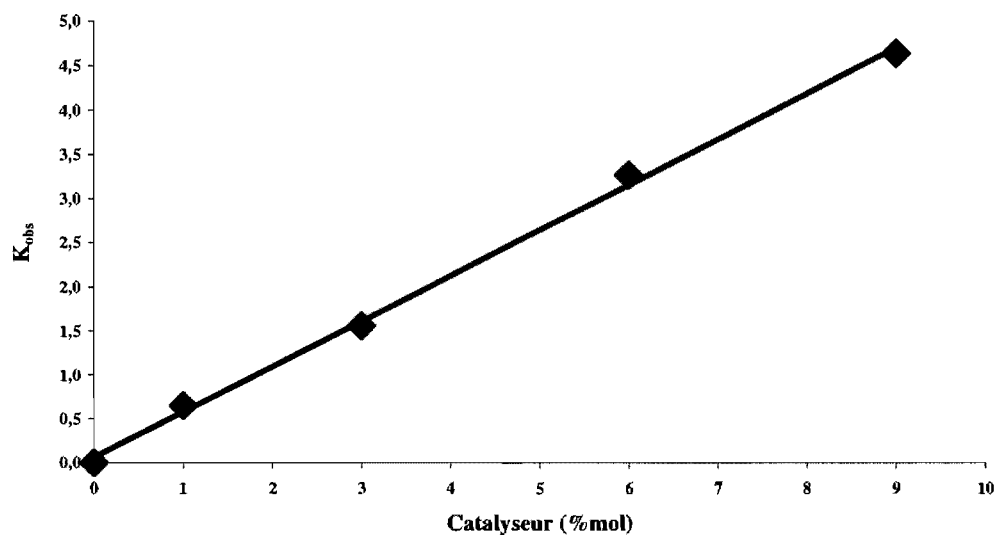
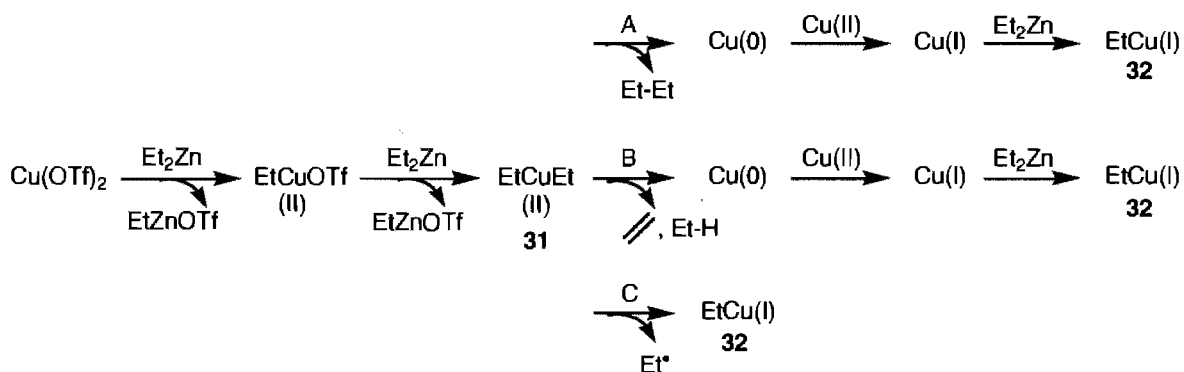


Figure 21. Courbe démontrant la cinétique d'ordre 1 de la réaction (ratio Cu:L = 1:1)

Mécanisme de réduction du cuivre(II) en cuivre(I) en présence de diéthylzinc :

Dans les conditions réactionnelles, le triflate de cuivre(II) subit un processus d'oxydo-réduction *in situ* en présence du diéthylzinc (Schéma 8).⁷³

Schéma 8. Formation de CuEt(I)

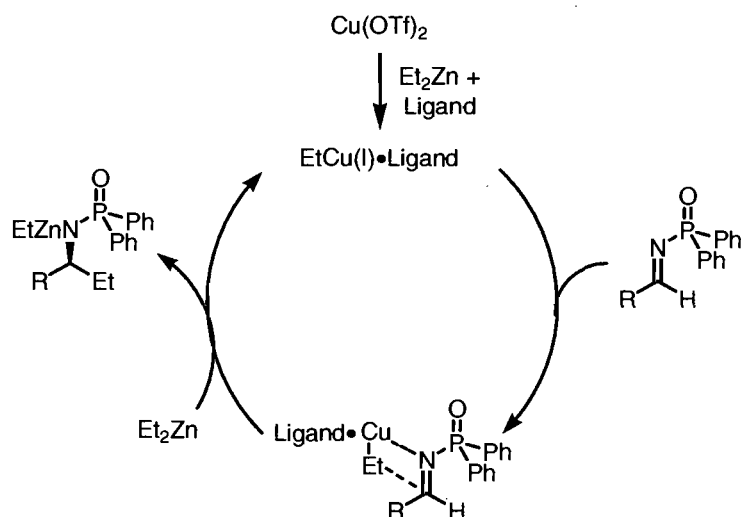


Dans un premier temps, l'espèce CuEt_2 **31** est générée. Par la suite, trois mécanismes possibles conduisent à l'espèce CuEt **32**. Le premier (A) fait intervenir une élimination réductrice (-butane), le second (B) une élimination d'hydrure β (-éthène) suivie d'une élimination réductrice (-éthane) pour conduire au Cu(0) qui subit alors une médiamutation en Cu(I) en présence de Cu(II) . Le troisième mécanisme (C) fait intervenir un clivage homolytique thermique d'un lien Cu-Et . Il est à noter que, lors de ce processus, des quantités catalytiques de triflate d'éthylzinc (EtZnOTf) sont générées.

Cycle catalytique proposé :

Le cycle catalytique proposé pour l'addition du diéthylzinc sur les *N*-phosphinoylimines est le suivant (Schéma 9) :⁷¹

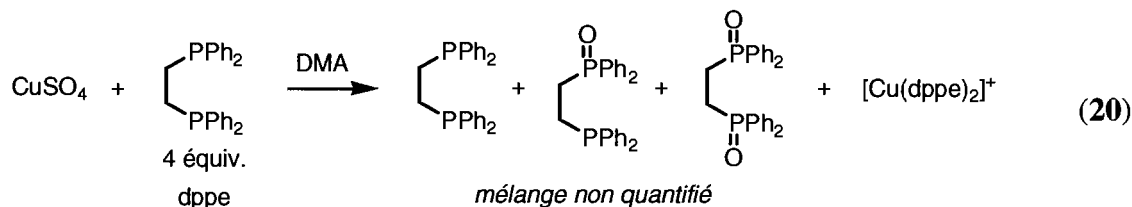
Schéma 9. Cycle catalytique postulé



L'espèce catalytique $\text{EtCu}(\text{I})\cdot\text{ligand}$ est, dans un premier temps, générée à partir du triflate de cuivre(II) comme mentionné précédemment. Le substrat s'insère ensuite dans la sphère de coordination du cuivre. Il s'ensuit alors l'addition d'une chaîne éthyle de manière énantiosélective. Enfin, une réaction de transmétallation s'effectue entre le diéthylzinc, présent en quantité stœchiométrique, et l'espèce de type amidate de cuivre pour régénérer le catalyseur.

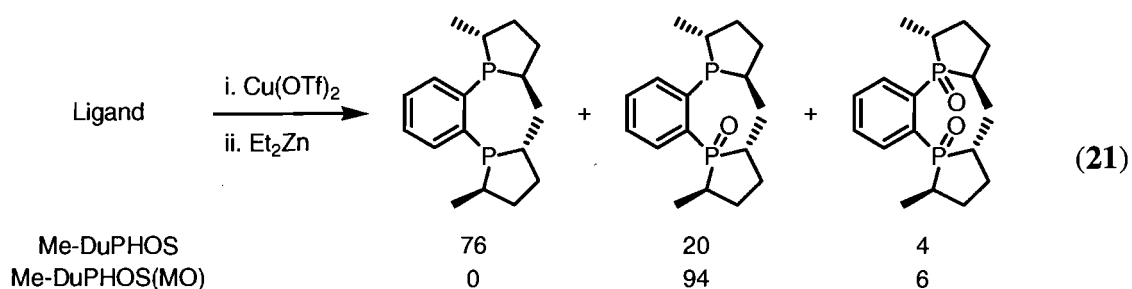
2.2. Ordre d'addition

Dans la littérature, il a été observé que le cuivre peut oxyder des diphosphines. En effet, le groupe de Sadler rapporte l'oxydation du diphénylphosphinoéthane par le sulfate de cuivre (équation (20)).⁷⁴



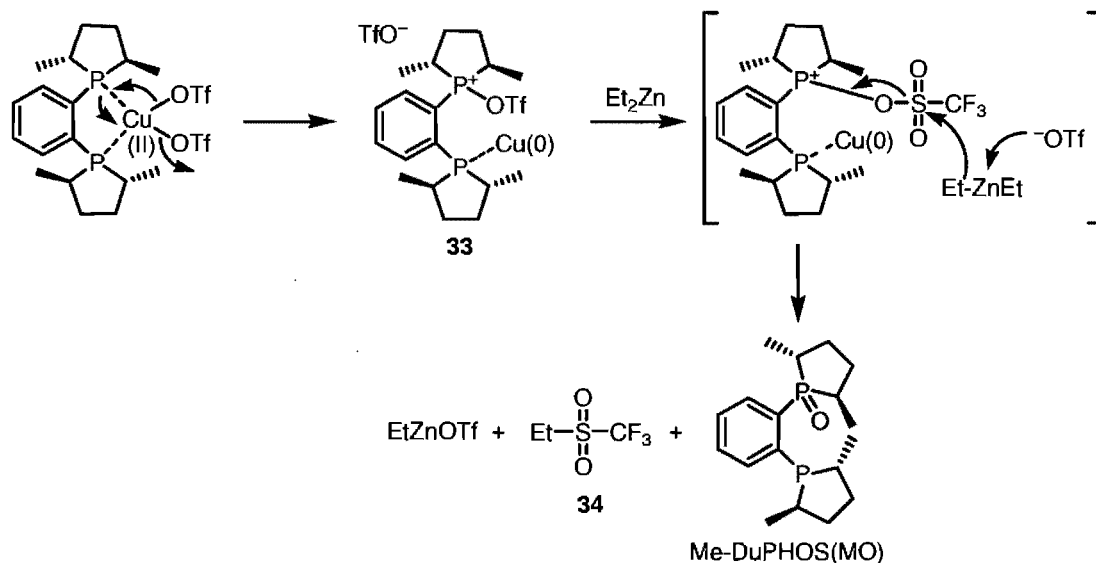
Ainsi, le sulfate de cuivre(II) est mis en pr\u00e9sence de quatre \u00e9quivalents de diph\u00e9nylphosphino\u00e9thane dans le dim\u00e9thylac\u00e9tamide. En l'espace de quelques minutes, les auteurs rapportent un changement de coloration de la solution de bleu \u00e0 incolore, attestant alors la r\u00e9duction du cuivre(II) en cuivre(I). L'analyse du spectre RMN ^{31}P confirme, par la suite, la pr\u00e9sence d'un m\u00e9lange des trois diphosphines \u00e0 diff\u00e9rents \u00e9tats d'oxydation ainsi que le complexe $[\text{Cu}(\text{dppe})_2]^+$. Toutefois, les auteurs ne rapportent pas la constitution relative du m\u00e9lange.

Des r\u00e9sultats similaires sont observ\u00e9s dans notre cas. En effet, lorsque Me-DuPHOS est trait\u00e9 avec le triflate de cuivre(II) suivi de di\u00e9thylzinc, un m\u00e9lange Me-DuPHOS/Me-DuPHOS(MO)/Me-DuPHOS(O₂) dans un ratio de 76/20/4 est obtenu. Il est \u00e0 noter que, dans les m\u00eames conditions, l'oxydation de Me-DuPHOS(MO) par le cuivre est moindre (\u00e9quation (21)).^{10b}



Le m\u00e9canisme postul\u00e9 pour l'oxydation du Me-DuPHOS par le triflate de cuivre(II) est le suivant (Sch\u00e9ma 10) :⁷⁰

Schéma 10. Mécanisme postulé pour l'oxydation du Me-DuPHOS

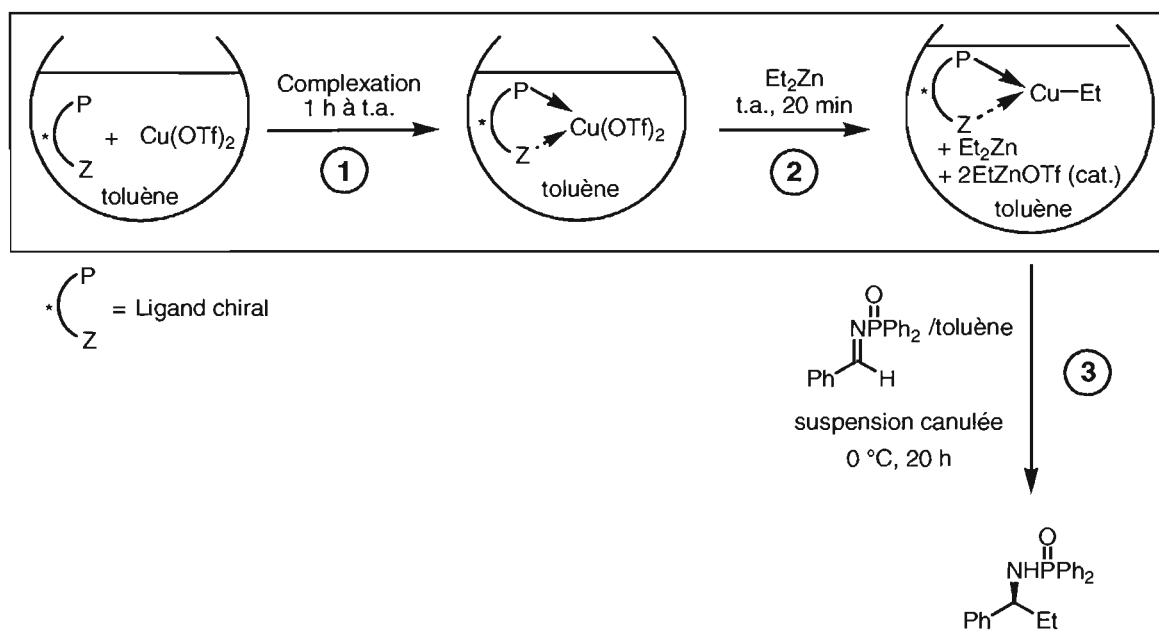


L'espèce phosphonium/Cu **33** serait formée par élimination réductrice. Cette dernière réagirait ensuite avec le diéthylzinc pour conduire au Me-DuPHOS(MO) ainsi que du triflate d'éthylzinc et la sulfone **34**.

Deux protocoles expérimentaux (A et B) sont alors établis pour connaître l'influence de cette oxydation sur les résultats.⁷¹ Le premier est le protocole A, dit « oxydant » (Schéma 11).^{10b}

Schéma 11. Définition du protocole « oxydant »

Protocole "oxydant"



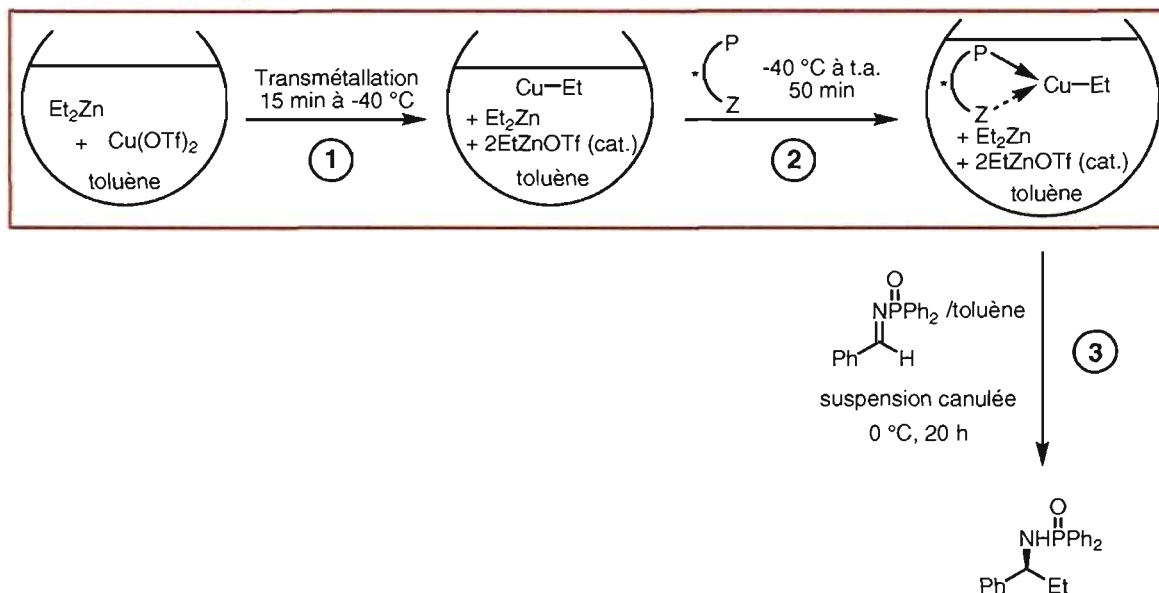
Ce protocole est divisé en trois étapes. La première étape consiste à mélanger le ligand chiral et le triflate de cuivre(II) dans le toluène pendant une heure. Il en résulte alors la formation de complexes de cuivre. À l'étape 2, le diéthylzinc est ajouté et conduit à la formation de l'éthyle cuivreux complexé au ligand chiral. Finalement, la suspension de la *N*-phosphinoylimine dans le toluène est ajoutée à l'aide d'une canule en téflon à 0 °C au mélange catalytique (étape 3). La réaction est ensuite agitée pendant vingt heures à 0 °C.

Ce protocole est dit « oxydant » car, lors de l'étape de complexation, le cuivre peut oxyder le ligand de type phosphine.

Le protocole B, dit « non oxydant », diffère du précédent par l'inversion des étapes 1 et 2 (Schéma 12).

Schéma 12. Définition du protocole « non oxydant »

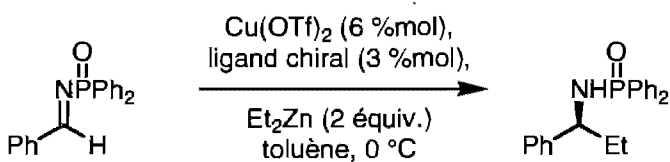
Protocole "non oxydant"



Ici, la première étape consiste à former l'éthyle cuivreux « nu » à basse température. En effet, les dérivés alkyle cuivreux décomposent à des températures supérieures à 0 °C.⁷⁵ Ainsi, dans ces conditions, l'oxydation du Me-DuPHOS en Me-DuPHOS(MO) est quasi-inexistante.

Des expériences contrôles sont alors réalisées pour apprécier l'impact des deux protocoles établis sur la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (Tableau 2).

Tableau 2. Effet de l'ordre d'addition des réactifs et du ligand chiral



Entrée	Protocole ^a	Ligand	Conv. (%)	ee (%)
1	A	Me-DuPHOS	92	89
2	A	Me-DuPHOS(MO)	100	97
3	B	Me-DuPHOS	38	0
4	B	Me-DuPHOS(MO)	100	97

^a: Protocole A: 1) Cu(OTf)₂ + ligand chiral, 2) Et₂Zn
 Protocole B: 1) Cu(OTf)₂ + Et₂Zn, 2) ligand chiral

L'effet de l'ordre d'addition est particulièrement spectaculaire dans le cas du Me-DuPHOS (entrées 1 et 3, Tableau 2). Ainsi, au vu de ces résultats, l'hypothèse d'une oxydation *in situ* du Me-DuPHOS en Me-DuPHOS(MO) par le cuivre dans le cas du protocole A est envisagée.

Ces observations confirment bien que le Me-DuPHOS est en partie oxydé en Me-DuPHOS(MO) par le cuivre et que le Me-DuPHOS(MO) est bien le ligand actif.

En raison des différentes observations décrites précédemment, le protocole expérimental B, dit « non oxydant », sera suivi pour l'étude des nouveaux ligands dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. Les conditions expérimentales choisies sont les suivantes : toluène, 0 °C, stœchiométrie Cu:L de 1:1 et la quantité de catalyseur est fixée à 5% molaire.

Ainsi, les différents aspects concernant l'étude du Me-DuPHOS(MO) seront abordés au cours des deux prochains chapitres. Le premier traitera de l'influence de la variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles, le second de la variation de la labilité du site dur. Ces chapitres seront divisés en trois parties. Dans un premier temps, une mention particulière sera accordée aux défis concernant la synthèse de ces différents ligands. Puis, la stratégie adoptée sera détaillée dans un deuxième temps. Finalement, les résultats de ces ligands pour l'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde seront présentés et discutés.

Chapitre 3 : Variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles

Comme mentionné dans le chapitre précédent, les ligands de type diphosphine monoxydée présentés ci-dessous seront synthétisés afin de nous permettre d'étudier la variation de la copule (ligand **13**, Figure 22) et la projection de chiralité conférée par les groupements méthyles (ligands **16**, **17**, **19-22**, Figure 22).

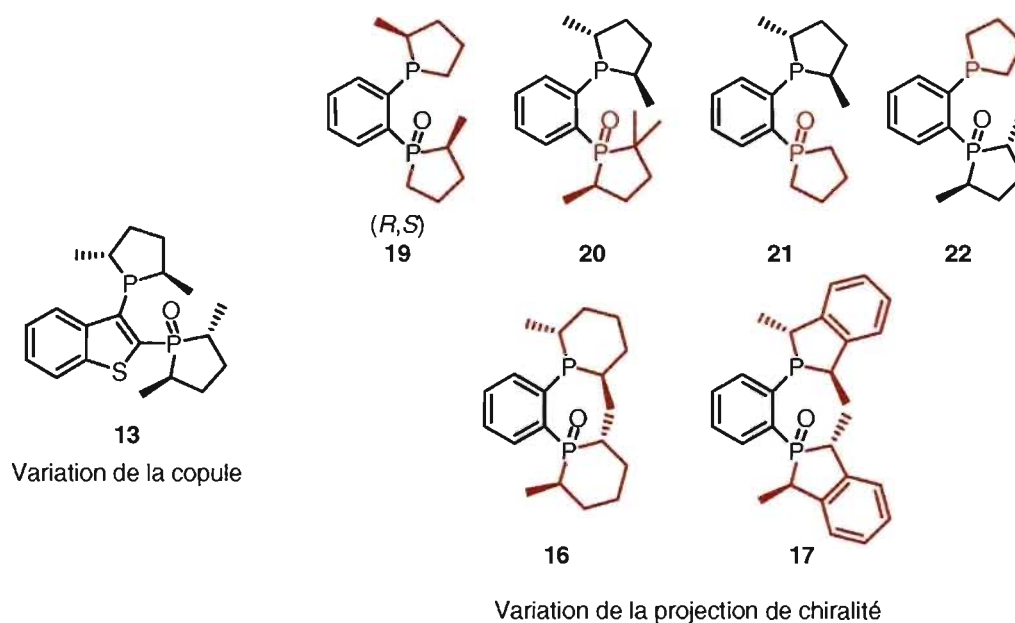


Figure 22. Ligands pour l'étude du rôle de la copule et de la projection de chiralité sur la réaction

Ce chapitre est divisé en trois parties. La première aborde les divers moyens mis à disposition pour l'obtention de diphosphines monoxydées. Puis, les travaux concernant leur synthèse sont résumés dans une deuxième partie. Finalement, le criblage des ligands dans la

réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde est présentée et discutée.

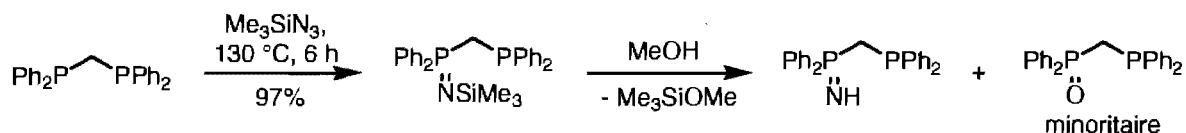
1. Méthodes d'obtention de diphosphines monoxydées

La méthode la plus directe pour synthétiser ce type de ligand est la monoxydation sélective d'un des atomes de phosphore d'une diphosphine. En effet, une grande panoplie de diphosphines achirales et chirales est disponible commercialement.

Les oxydants classiques, tels O_2 , H_2O_2 , Br_2/H_2O ,..., ne permettent, toutefois, pas de discriminer les deux atomes de phosphore et conduisent essentiellement à des mélanges de diphosphine mono- et di-oxydée.^{v,76}

Diverses méthodes « indirectes » ont, ainsi, émergé dans la littérature afin d'améliorer la sélectivité. Par exemple, la réaction de type Staudinger du 1,2-bis(diphénylphosphino)benzène (dppbz) avec l'azidure de triméthylsilyle (Me_3SiN_3) conduit exclusivement au mono-iminophosphorane correspondant qui, après hydrolyse, fournirait la diphosphine monoxydée désirée.⁷⁷ Toutefois, les exemples de mono-imation sont rares et restreints à des substrats spécifiques.⁷⁸ De plus, l'hydrolyse de tels substrats conduit, généralement, à de faibles rendements en diphosphine monoxydée (Schéma 13).⁷⁹

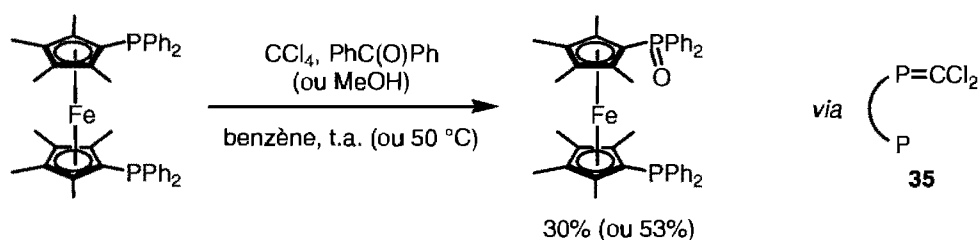
Schéma 13. Mono-imation du dppm et produits d'hydrolyse



^v De rares exceptions existent : (a) dppfO a été synthétisé par une procédure électrochimique avec un bon rendement (66%) : Pilloni, G.; Longato, B.; Corain, B. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 420, 57-65. (b) $\text{Ph}_2\text{PNHP}(\text{O})\text{Ph}_2$ a été synthétisé à l'aide de H_2O_2 avec un rendement moyen (49%) : Bhattacharyya, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, M. B.; Woollins, J. D. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3675-3682.

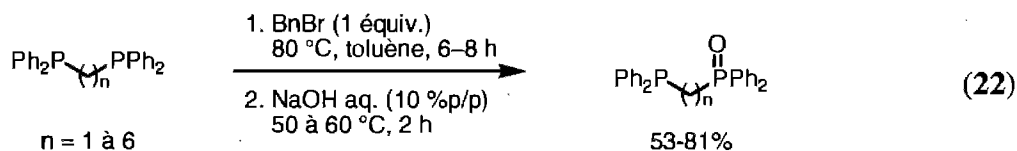
Les diphosphines peuvent également être monoxydées par le système CCl_4 /benzophénone ou CCl_4 /MeOH avec des rendements faibles à moyens.⁸⁰ Dans ce cas, l'intermédiaire **35** de type ylure est postulé (Schéma 14).⁸¹

Schéma 14. Synthèse de diphosphine monoxydée par le système CCl_4 /benzophénone



Ces deux méthodes présentées ci-dessus n'ont donc pas été retenues compte tenu du peu d'exemples rapportés et des faibles rendements obtenus.

Par la suite, Abatjoglou et Kapicak ont développé une méthode intéressante basée sur la formation de sels de phosphonium. En effet, la diphosphine peut réagir sélectivement par formation d'un sel qui précipite du milieu réactionnel permettant, ainsi, de protéger indirectement l'autre atome de phosphore.^{vi} Ceci a permis d'obtenir diverses diphosphines monoxydées par réaction avec un agent alkylant, tel le bromure de benzyle, suivie de l'hydrolyse du phosphonium avec de bons rendements (équation (22)).⁸²

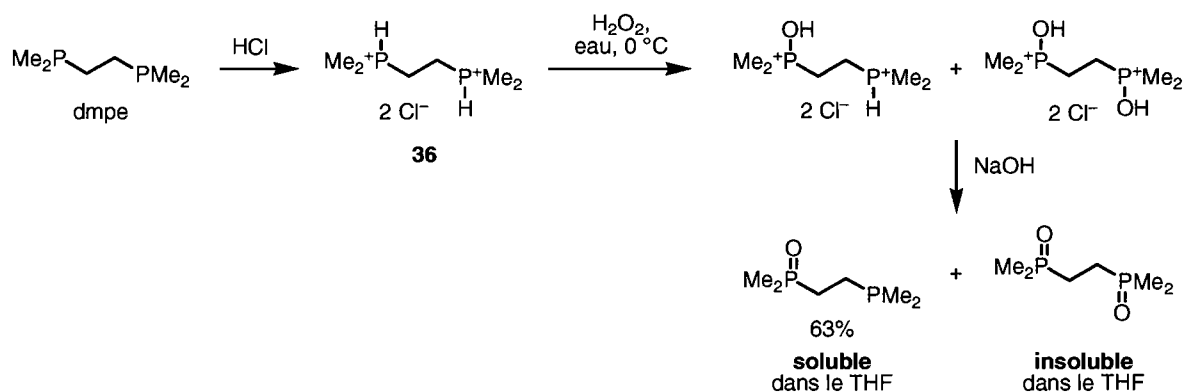


^{vi} En 1972, Lindner *et al.* ont tenté d'appliquer cette méthode en faisant réagir le dppm et le dppe avec $\text{Cl}_3\text{P(O)}$ suivi de H_2O . Cependant, les différents dérivés de sels de phosphonium sont des huiles ce qui a conduit à l'obtention des diphosphines dioxydées. Lindner, E.; Beer, H. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3261-3270.

Toutefois, certains auteurs ont eu des difficultés à reproduire ces résultats notamment pour le dppm et le dppe.⁸³ De plus, seuls les dérivés de type bis(diphénylphosphino)alkyle sont rapportés. Aucun exemple ne fait état de diphosphines trialkylées ni dialkylarylées, ce dernier cas nous concernant.

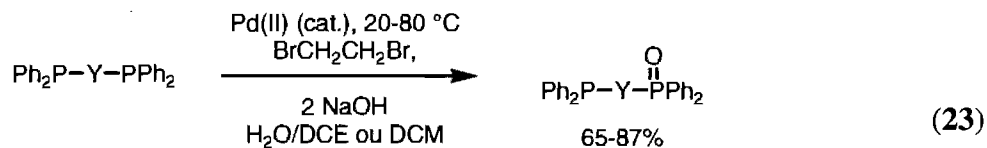
Cependant, Mäding *et al.* ont rapporté la monoxydation du dmpe *via* sa forme diprotonée avec un bon rendement (63%) (Schéma 15).⁸⁴

Schéma 15. Synthèse du dmpeO par la procédure de Mäding



Dans cette procédure, le dmpe est transformé en sel de phosphonium **36**. Puis, par action du peroxyde d'hydrogène suivi d'un traitement alcalin, un mélange de dmpeO et dmpeO₂ est obtenu. Par la suite, les auteurs se basent sur la différence de solubilité du dmpeO et du dmpeO₂ dans le tétrahydrofurane pour les séparer.

Finalement, la première méthode de monoxydation de diphosphines catalysée par le palladium a été développée par Grushin (équation (23)).^{28j,85}

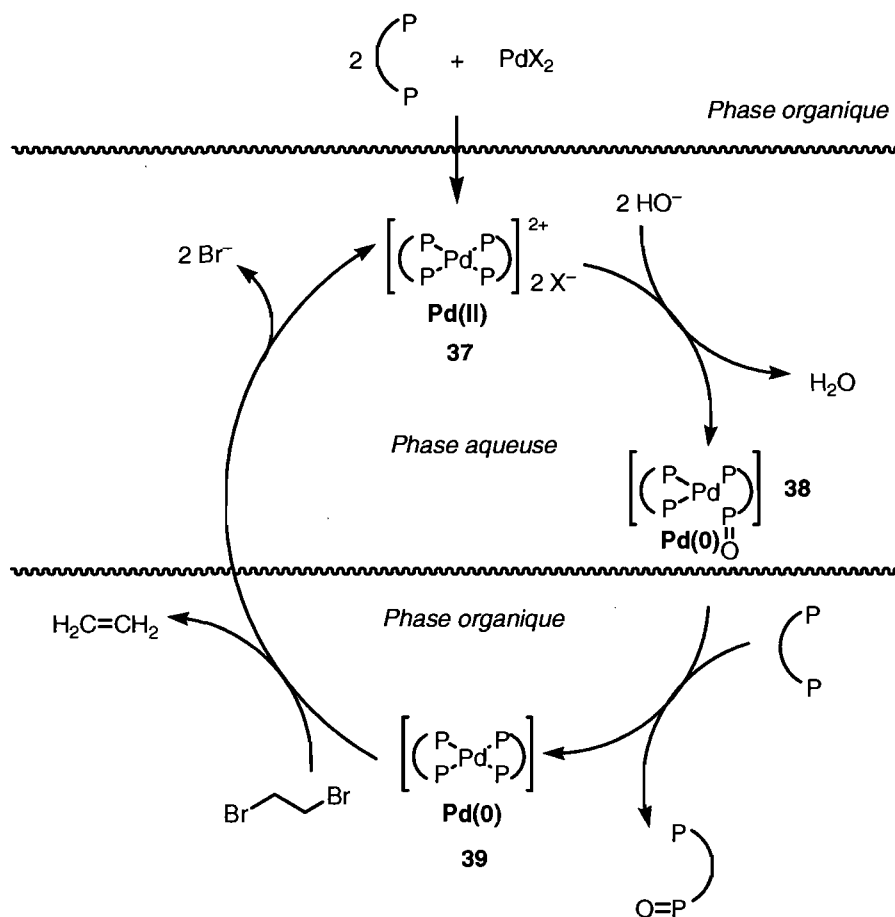


Y = dppm, dppe, dppp, dppb, dppbz, dppf, BINAP

Cette oxydation anaérobique a lieu en condition biphasique en présence d'un catalyseur de palladium(II) (généralement $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdI_2) et d'un oxydant (le 1,2-dibromoéthane) et conduit aux diphosphines monoxydées avec de bons rendements. Ce processus est basé sur la capacité des ligands durs, tels HO^- , AcO^- ou F^- , à promouvoir une oxydo-réduction dans la sphère de coordination de divers complexes coordonnés par des phosphines.^{61,74,86}

Le mécanisme établi pour cette transformation est le suivant (Schéma 16) :

Schéma 16. Mécanisme de la monoxydation de diphosphines catalysée par le palladium



Dans un premier temps, la diphosphine forme un complexe de palladium(II) **37** soluble dans la phase aqueuse. Celui-ci subit alors une réaction d'oxydo-réduction par la base alcaline et conduit au complexe de palladium(0) **38** comportant la diphosphine monoxydée. Par la suite, dans la phase organique, une autre molécule de diphosphine déplace la diphosphine monoxydée en générant le complexe de palladium(0) **39**. Ce dernier est alors oxydé par le 1,2-dibromoéthane pour reformer le complexe de palladium **37**.⁸⁵

Dans le cas où la diphosphine ne permet pas de former de complexe de type **37** stable en solution (cas du BINAP), le cycle catalytique varie légèrement. Ainsi, le

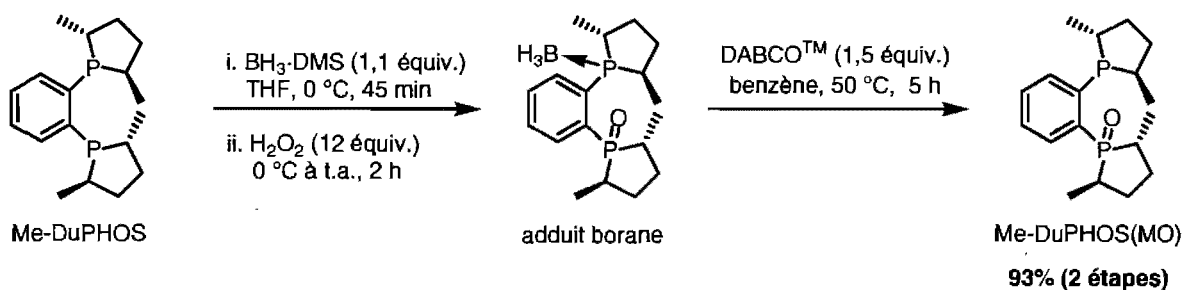
complexe de palladium(II) initialement formé est du type $[(\kappa^2\text{-P,P})\text{PdX}_2]$. Par la suite, le processus invoque davantage une réaction de surface avec la phase aqueuse, le complexe étant peu soluble en phase aqueuse.⁸⁵

Cette méthode de monoxydation est, également, restreinte aux dérivés diarylphosphino pour lesquels les complexes de palladium sont plus stables que leurs homologues dérivés des diphosphines monoxydées correspondantes. Ainsi, les diphosphines de type $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ avec $n \geq 5$ ne sont pas oxydées sélectivement. De même, les dérivés de type diphosphine dialkylaryle ou diphosphine trialkyle ne sont pas mentionnés.

D'autres auteurs ont également rapporté la monoxydation de diphosphines, catalysée ou non, à l'aide d'autres métaux (Cu, Co, Mo, Rh, Pd, Pt).^{74,86c,87}

Étant donné que les différentes méthodes présentées ci-dessus ne sont pas applicables aux diphosphines dialkylarylées, une nouvelle méthode a été développée pour monoxyder sélectivement le Me-DuPHOS dans le groupe du professeur Charette (Schéma 17).^{9b} Cette dernière met en jeu la protection des phosphines par des adduits boranes. Ces adduits présentent l'avantage d'être inertes vis-à-vis des oxydants ou des réactifs organométalliques et sont, donc, très utilisés dans la littérature.⁸⁸ Cela a, ainsi, permis la synthèse de divers ligands fonctionnalisés, notamment au niveau industriel.⁸⁹

Schéma 17. Synthèse du Me-DuPHOS(MO) à partir du Me-DuPHOS



Cette méthode repose sur la mono-protection du Me-DuPHOS par un adduit borane à l'aide du complexe borane-sulfure de diméthyle. Ensuite, l'oxydation par le peroxyde d'hydrogène suivie de la déprotection de l'adduit borane à l'aide du DABCO™ fournissent le Me-DuPHOS(MO) avec un excellent rendement global de 93%.

La déprotection de ces adduits a lieu facilement en présence d'amines secondaires⁹⁰ (diéthylamine, morpholine) ou tertiaires⁹¹ (TMEDA, DABCO™) ou encore en milieu acide⁹² (HBF₄/MeOH, TM 4 Å/MeOH). Toutefois, DABCO™ donne les meilleurs résultats en terme de rapidité de décomplexation et de compatibilité de groupements fonctionnels.^{91a} Dans le cas de phosphines riches en électrons, l'utilisation de conditions acides est plus efficace.^{92a}

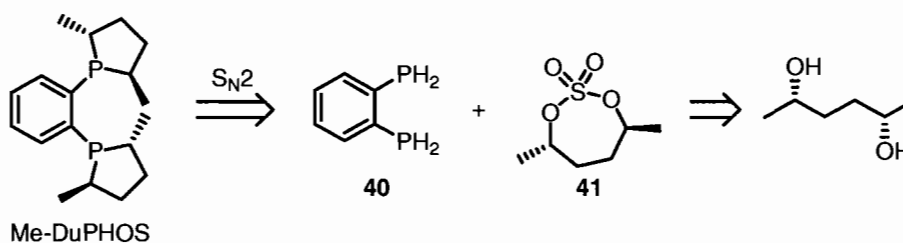
Ainsi, une fois la méthode de monoxydation établie, les efforts se sont alors concentrés sur la synthèse des diphosphines respectives.

2. Synthèse des ligands

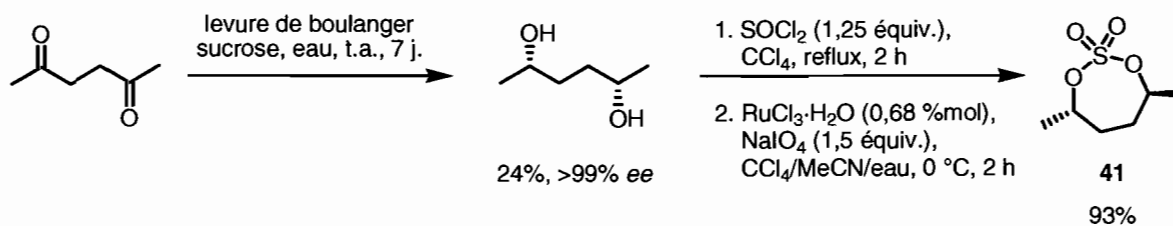
Les différentes diphosphines envisagées présentent une structure similaire au Me-DuPHOS à savoir une copule reliant deux unités phospholanes. Ainsi, leur synthèse sera inspirée de celle du Me-DuPHOS.

2.1. Synthèse du Me-DuPHOS

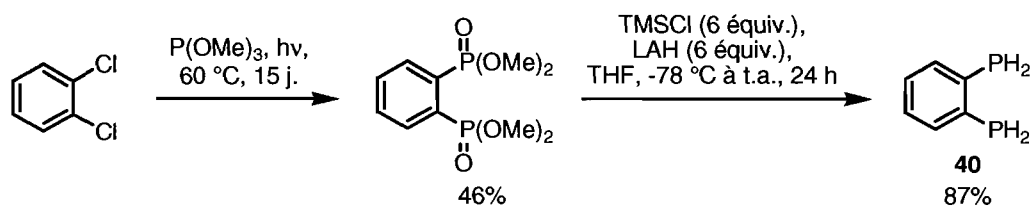
La synthèse du Me-DuPHOS implique deux fragments principaux, le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) et le sulfate cyclique chiral **41**, comme le démontre le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 18) :⁹³

Schéma 18. Rétrosynthèse du (*R*)-Me-DuPHOS

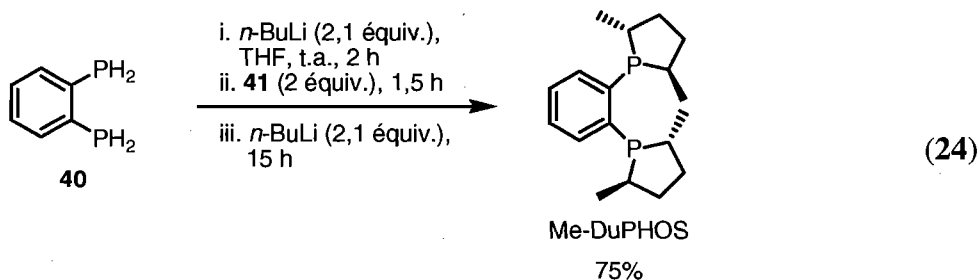
Le premier fragment, le sulfate cyclique chiral **41**, est synthétisé en deux étapes à partir de la 2,5-hexanedione. La dicétone est réduite de façon énantiosélective à l'aide de la levure de boulanger.⁹⁴ Le (*2S,5S*)-hexanediol énantio pur (>99% *ee*) ainsi obtenu est ensuite transformé en sulfate cyclique en utilisant la méthode de Sharpless avec un excellent rendement (93%) (Schéma 19).⁹⁵

Schéma 19. Synthèse du sulfate cyclique chiral **41**

Le deuxième fragment, le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**), est synthétisé en deux étapes à partir du 1,2-dichlorobenzène avec un rendement global de 40% (Schéma 20).⁹⁶

Schéma 20. Synthèse du 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**)

Finalement, le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) est déprotoné une première fois à l'aide de deux équivalents de *n*-butyllithium (équation (24)). Une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 a lieu sur le sulfate cyclique **41** avec inversion de configuration. L'ajout de deux autres équivalents de *n*-butyllithium permet la cyclisation des deux unités phospholanes. L'emploi du sulfate cyclique comme électrophile dans cette réaction est avantageux par rapport au diol dimésylé qui pourrait conduire à la formation de produits issus de cyclisation intramoléculaire.



Cette stratégie sera donc utilisée pour la synthèse des divers ligands. En effet, les efforts seront concentrés dans un premier temps sur la synthèse du sulfate cyclique et plus particulièrement du diol correspondant. Puis, le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) et les divers sulfates cycliques réagiront dans les conditions décrites dans l'équation (24).

La présentation regroupant la synthèse des différents ligands est séparée en trois parties. Dans un premier temps, les résultats concernant la synthèse des précurseurs C2-

symétriques des ligands **16** et **17** sont présentés. Ensuite, la synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant le même phospholane des ligands **13** et **19** est explicitée. Finalement, la synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant différents phospholanes des ligands **20**, **21** et **22** est discutée.

2.2. Synthèse des précurseurs C2-symétriques

Afin de construire les ligands **16** et **17**, la même stratégie de synthèse que le Me-DuPHOS est envisagée (Schéma 21 et Schéma 22).

Schéma 21. Rétrosynthèse du ligand **16**

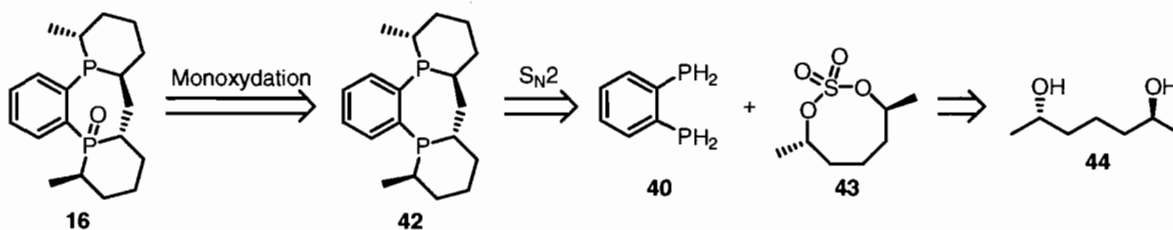
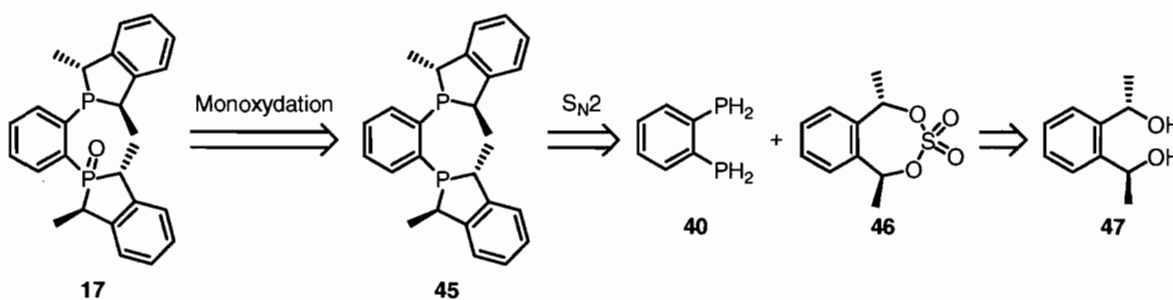


Schéma 22. Rétrosynthèse du ligand **17**



Dans les deux cas, la monoxydation de la diphosphine serait réalisée dans les conditions utilisées pour le Me-DuPHOS. Les diphosphines seraient préalablement formées par réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 entre le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**)

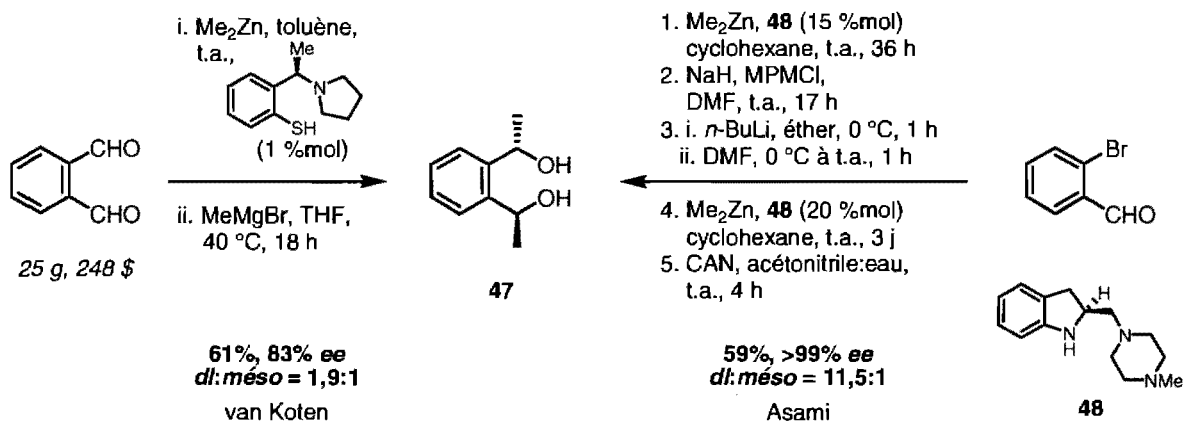
et les sulfates cycliques correspondants **43** et **46**. Ces derniers seraient synthétisés à partir des diols chiraux correspondants **44** et **47**.

La synthèse des diols chiraux **44** et **47** constitue l'une des étapes les plus difficiles à mettre en œuvre lors de la synthèse du ligand. En effet, la voie de synthèse doit être efficace en termes de rendement et d'énantiosélectivité mais aussi de diastéréosélectivité (ratio *dl:méso*), les diols étant C2-symétriques.

2.2.1. Synthèse du ligand 17

Comme mentionné précédemment, l'une des étapes-clés de la synthèse du ligand **17** est la synthèse du diol **47** énatioenrichi. Dans la littérature, le diol **47** énatioenrichi est synthétisé par addition nucléophile de diméthylzinc sur l'aldéhyde correspondant (Schéma 23).

Schéma 23. Synthèse du diol **47** énatioenrichi par van Koten et Asami



La méthode rapportée par van Koten repose sur une première étape d'addition de diméthylzinc catalysée par un thiol chiral.⁹⁷ Le lactol énatioenrichi intermédiaire réagit ensuite avec le bromure de méthylmagnésium pour conduire au produit désiré. La stéréochimie de cette étape est contrôlée par le premier centre chiral formé au niveau du

lactol. Toutefois, cette méthode présente plusieurs désavantages tels le coût de l'*o*-phtaldéhyde,^{vii} les excès énantiomériques moyens (83%) et le ratio diastéréomérique faible (1,9:1).

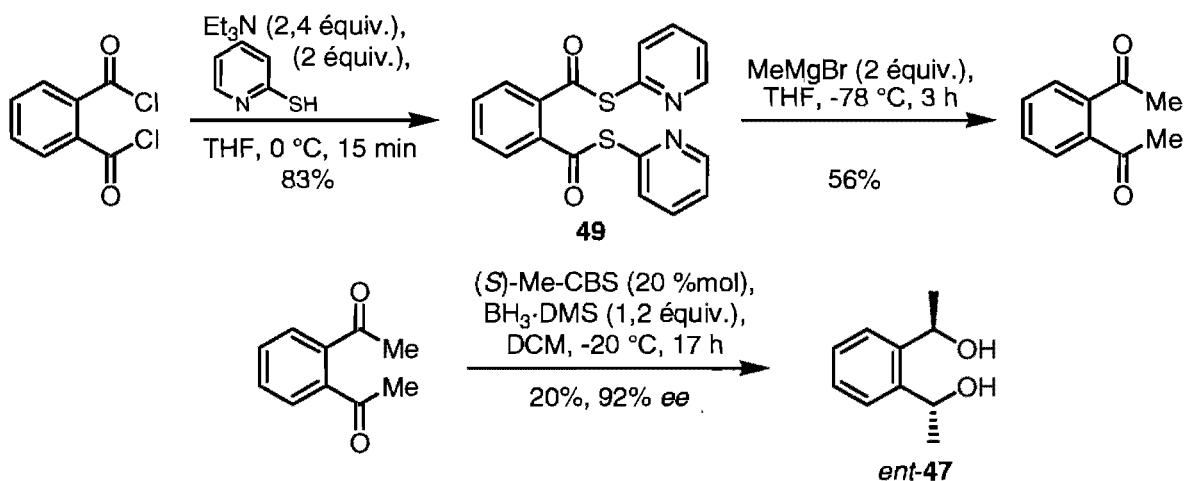
La méthode rapportée par Asami repose sur l'addition séquentielle de diméthylzinc sur deux aldéhydes consécutifs en cinq étapes.⁹⁸ Dans son cas, les excès énantiomériques sont excellents (>99%) ainsi que le ratio diastéréomérique (11,5:1). Cependant, la séquence réactionnelle est relativement longue (une semaine).

D'autres auteurs se sont intéressés à la synthèse énantiosélective du diol **47** par addition de réactifs di-organozinciques sur l'*o*-phtaldéhyde,^{99a,b} par réduction du 1,2-diacétylbenzène à l'aide du (+)-DIPCl^{99c} ou par résolution cinétique.^{99d,e} Dans ces divers systèmes, soit le produit désiré n'a pu être obtenu soit les rendements sont faibles (<30%).

Finalement, la voie que nous avons retenue pour la synthèse du diol **47** chiral est la réduction du 1,2-diacétylbenzène à l'aide du (*S*)-Me-CBS rapportée par Zhang.¹⁰⁰ Ainsi, le diol *ent*-**47** énantioenrichi est synthétisé avec un rendement de 20%, un excès énantiomérique de 92% et un ratio diastéréomérique de 5,6:1 (Schéma 24).^{viii} Le 1,2-diacétylbenzène a été synthétisé en deux étapes à partir du dichlorure de phtaloyl avec un rendement global de 49% (Schéma 24).¹⁰¹

^{vii} Le prix de l'*o*-phtaldéhyde dans le catalogue Aldrich 2007-2008 est de 248 \$ pour 25 g.

^{viii} L'énantiomère (*R,R*) du diol est obtenu.

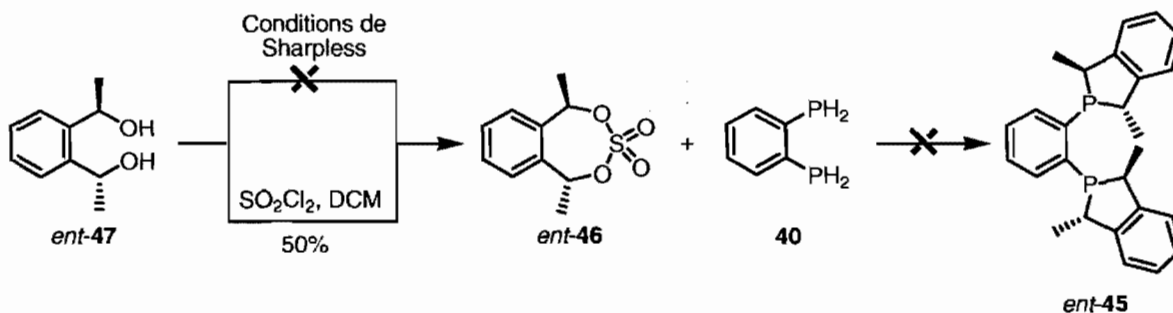
Schéma 24. Synthèse du diol *ent-47* énatioenrichi

Par la suite, le diol *ent-47* énatioenrichi est traité dans les conditions de Sharpless pour la synthèse du sulfate cyclique *ent-46*. Cependant, le sulfite cyclique intermédiaire reste inerte dans ces conditions.^{ix} Divers oxydants^x sont alors testés sans donner le résultat escompté. Finalement, le chlorure de sulfuryle est utilisé afin d'installer le groupement sulfate directement. Dans ces conditions, le sulfate cyclique est formé avec un rendement de 50%. Toutefois, lorsque le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) réagit avec le sulfate cyclique *ent-46*, un mélange complexe de produits est observé. Le ligand attendu *ent-45* n'est pas observable dans le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel (Schéma 25).

^{ix} D'autres auteurs rapportent la même observation : Haack, K.-J.; Riermeier, T.; Zapf, A.; Beller, M.; Bosch, B. E.; Junge, H. Brevet européen WO0021971, 2000.

^x Autres oxydants employés : NaOCl, *m*-CPBA, KMnO₄/H₂SO₄, H₂O₂, Na₂WO₄·2H₂O/H₂O₂. Dans certains cas, la formation du peroxyde cyclique est observée.

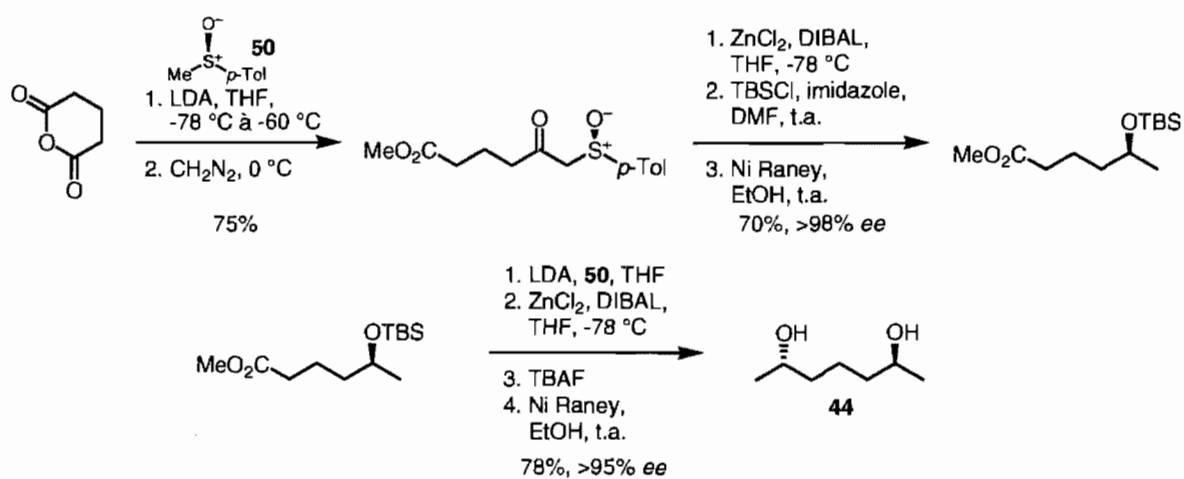
Schéma 25. Essai pour la synthèse de la diphosphine *ent-45*



2.2.2. Synthèse du ligand 16

Dans le cas du ligand **16**, les efforts sont initialement concentrés sur la synthèse du diol **44** énantiométrique. Dans la littérature, la synthèse de ce dernier est rapportée par le groupe de Solladié (Schéma 26).¹⁰²

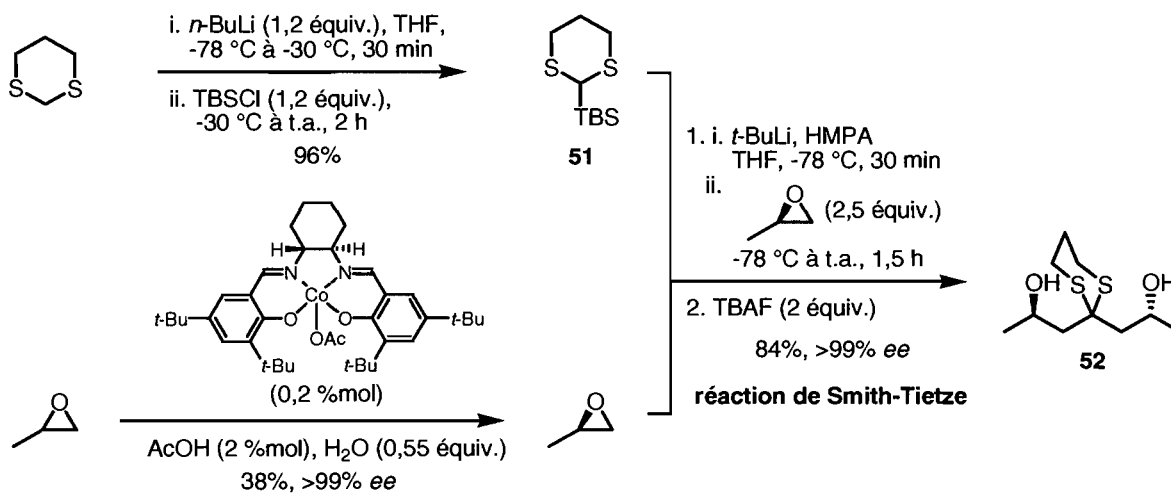
Schéma 26. Synthèse du diol **44** énantiométrique par Solladié



Cette voie de synthèse repose sur deux additions diastéréosélectives du sulfoxyde chiral **50** sur l'anhydride glutarique. Le diol **44** est obtenu en neuf étapes avec un rendement global de 41% et une excellente pureté optique (>95% *ee*). Cependant, cette voie de synthèse est linéaire et fastidieuse de part la manipulation de groupements protecteurs. Elle n'a donc pas été retenue.

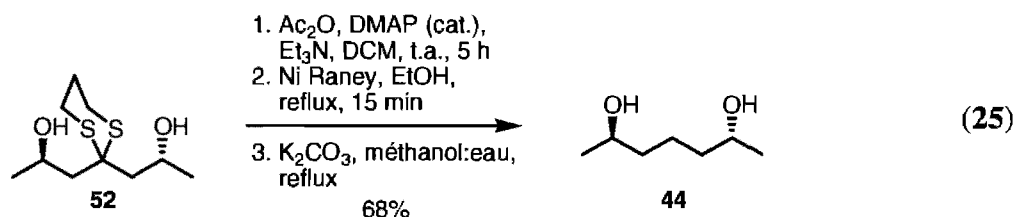
D'autres méthodes sont également décrites pour la synthèse du diol **44**. L'hydrosilylation asymétrique de la 2,6-heptanedione conduit au produit attendu avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 89% mais un ratio diastéréomérique faible (2,2:1).^{103a} L'addition diastéréosélective de dérivés du titane sur le lactol correspondant donne le diol *méso* majoritairement (*dl:méso* = 1:4,2).^{103b} Enfin, la résolution cinétique dynamique enzymatique donne les meilleurs résultats avec un rendement isolé de 63%, un excès énantiomérique de 97% et un ratio diastéréomérique excellent (9:1).^{103c,d} Toutefois, le substrat se présentant sous forme d'huile, il n'est pas possible d'enrichir le diol par recristallisation et la forme *méso* n'est pas séparable par chromatographie sur silice. Ainsi, il est crucial d'accéder à une méthode complètement diastéréosélective pour laquelle des intermédiaires cristallins sont obtenus.

La réaction de Smith-Tietze nous a permis de concrétiser ces objectifs pour la synthèse du diol **44**.¹⁰⁴ Cette méthode repose sur la double ouverture d'un époxyde chiral par le dithiane silylé **51** à l'aide d'un réarrangement de Brook (Schéma 27).

Schéma 27. Synthèse du diol **44** énantiométrique

Dans un premier temps, le dithiane silylé **51** est synthétisé en une étape par déprotonation du 1,3-dithiane avec le *n*-butyllithium suivie du piégeage avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle avec un excellent rendement (96%).¹⁰⁵ Parallèlement, l'oxyde de propylène énantiométrique est obtenu par résolution cinétique de Jacobsen avec un excellent excès énantiométrique (>99%).¹⁰⁶ Par la suite, le dithiane silylé **51** est déprotoné avec le *tert*-butyllithium à basse température. Le dérivé lithié, ainsi obtenu, réagit avec l'oxyde de propylène énantiométrique par réaction d'ouverture. Il s'ensuit alors un réarrangement de Brook qui permet une seconde ouverture d'une autre molécule d'oxyde de propylène. Une étape de déprotection de l'alcool termine la séquence en donnant le composé cristallin **52** avec un bon rendement (84%) et un excellent excès énantiométrique (>99%).

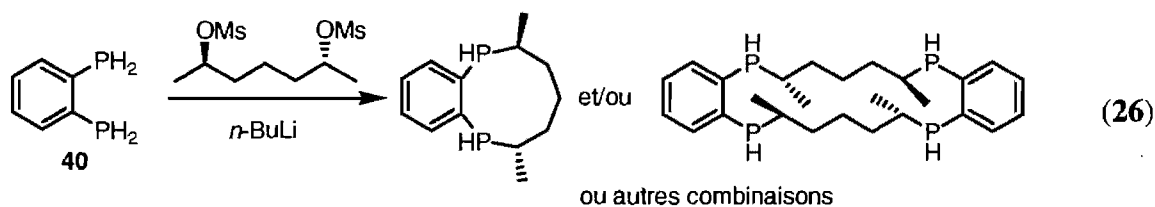
Finalement, le clivage du dithiane est réalisé dans les conditions classiques (nickel de Raney). Toutefois, l'épimérisation des centres stéréogènes du dérivé **52** est observée dans ces conditions.¹⁰⁷ Ainsi, il a été nécessaire d'ajouter une séquence de protection-déprotection afin d'inhiber l'épimérisation (équation (25)).



Le diol **44** énantiométrique est donc synthétisé avec un rendement global de 55% sur cinq étapes.

La prochaine étape consiste à former le sulfate cyclique **43** correspondant en utilisant les conditions décrites par Sharpless. Cependant, en présence de chlorure de thionyle ou de chlorure de sulfuryle, le diol **44** réagit pour former un mélange de divers produits dont des produits de déshydratation. Cela peut s'expliquer par la difficulté à former un cycle à huit membres. Des tests sont alors effectués sur le dérivé **52** pour bénéficier de l'effet Thorpe-Ingold induit par le dithiane. Dans ce cas, la formation du sulfite ou sulfate n'a pas lieu et des produits de déshydratation sont plutôt formés.

Ainsi, pour former les deux unités phospholanes de la diphosphine **42**, l'approche par le diol dimésylé est alors considérée. Lorsque le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) réagit avec le diol dimésylé, aucune trace de ligand attendu n'est présente dans le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel. Les signaux RMN se situent dans la région -20 à -50 ppm ce qui correspondrait aux dérivés de type R₂PH issus de cyclisation intramoléculaire et/ou de formation de dimères (équation (26)).



Ainsi, la synthèse des ligands **16** et **17** s'est avérée plus difficile que prévue. Toutefois, une voie efficace pour la synthèse du diol énantiométrique **44** a été développée. Celui-

ci est obtenu avec un rendement de 55% sur cinq étapes de manière énantiopure (>99% *ee*) contrairement à la littérature (41% sur neuf étapes).

2.3. Synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant le même phospholane

Cette classe comprend deux ligands : les ligands **13** et **19** (Figure 23).

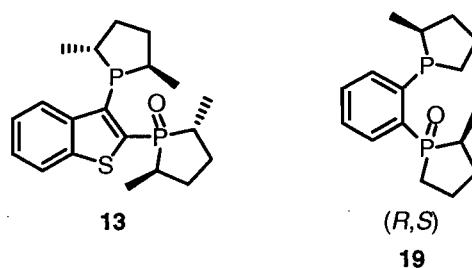
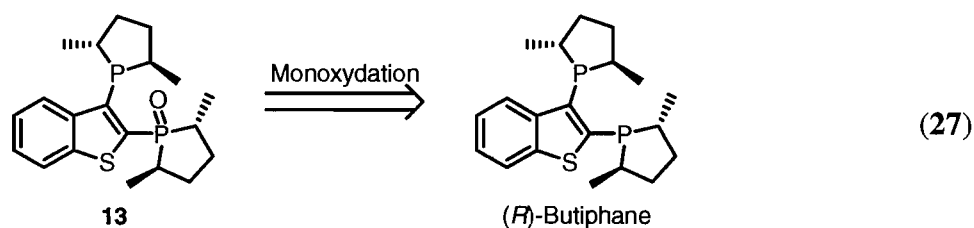


Figure 23. Ligands **13** et **19**

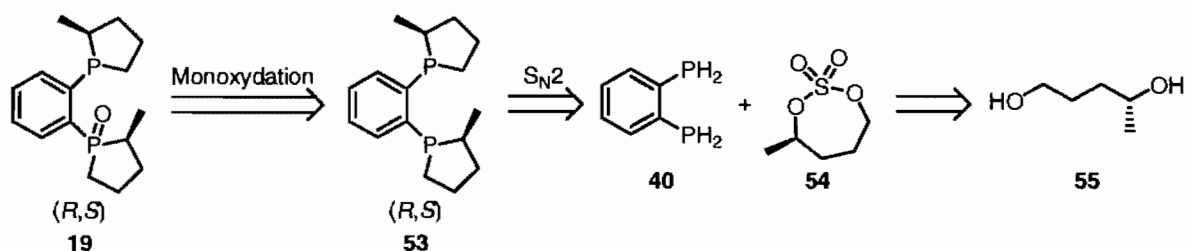
Dans le cas du ligand **13**, le (*R*)-butiphane sera soumis aux conditions de monoxydation développées pour le Me-DuPHOS(MO) (équation (27)).^{xi}



Le ligand **19** sera également synthétisé par monoxydation de la diphosphine **53** correspondante, développée par Hoge.¹⁰⁸ La diphosphine **53** sera synthétisée conformément à la procédure décrite (Schéma 28).^{xii}

^{xi} Le (*R*)-butiphane a été fourni généreusement par la compagnie Solvias.

Schéma 28. Rétrosynthèse du ligand 19

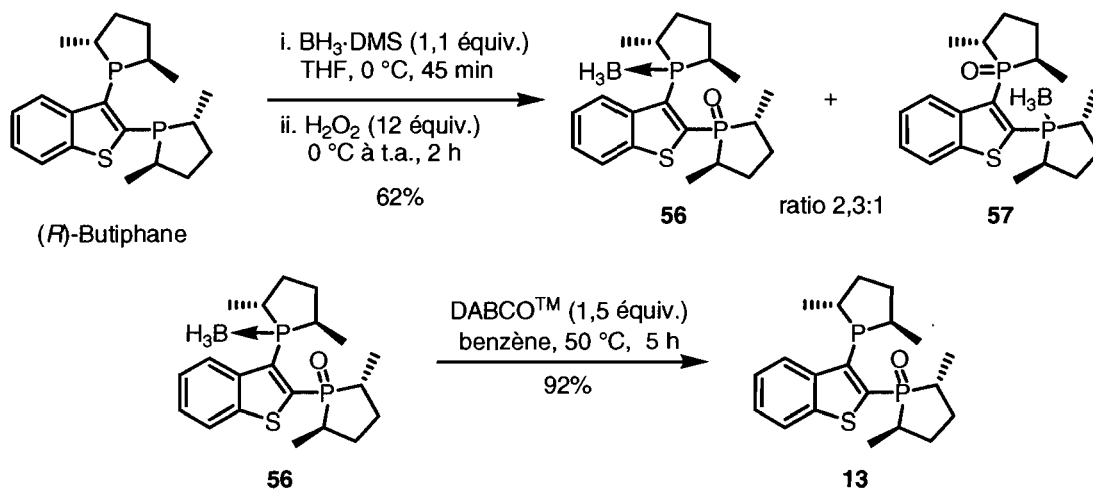


2.3.1. Synthèse du ligand 13

Le (*R*)-butiphane est monoxydé dans les conditions développées au sein du laboratoire (Schéma 29).

^{xii} Précision sur la notation (*R,S*) : (*S*) désigne la chiralité au niveau du carbone dans le cycle phospholane, (*R*)

désigne la chiralité de l'atome de phosphore

Schéma 29. Monoxydation du (*R*)-butiphane

La première étape donne lieu à un mélange d'isomères, **56** et **57**, dans un ratio 2,3:1 en faveur du composé **56** avec un rendement global de 62%. Ces isomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Toutefois, la séparation est difficile puisque les deux isomères ont des rapports frontaux très proches. Les fractions mixtes sont tout de même engagées dans l'étape de déprotection de l'adduit borane. À ce niveau, il est possible de séparer plus facilement les deux isomères.

La structure du ligand **13** est confirmée par l'analyse de diffraction des rayons X des cristaux obtenus (Figure 24).

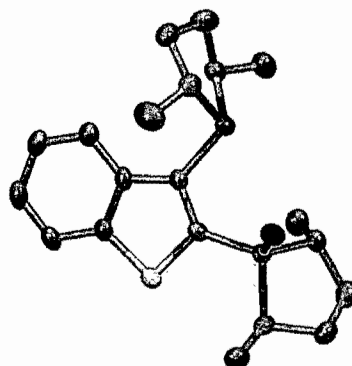


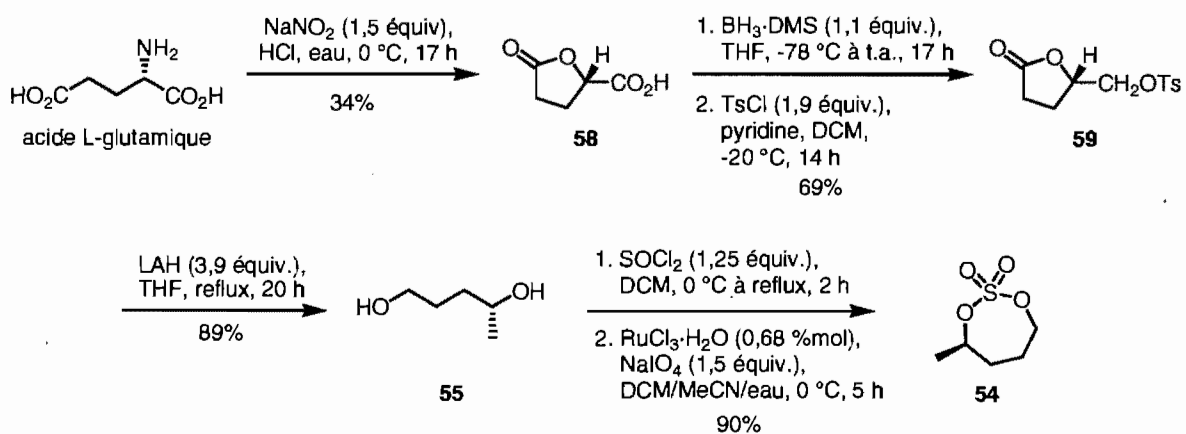
Figure 24. Analyse de diffraction des rayons X du ligand **13**

2.3.2. Synthèse du ligand **19**

Dans un premier temps, la diphosphine est synthétisée conformément à la procédure décrite par Hoge.¹⁰⁸

Ainsi, la synthèse du ligand **19** débute par la synthèse du sulfate cyclique **54** correspondant (Schéma 30).

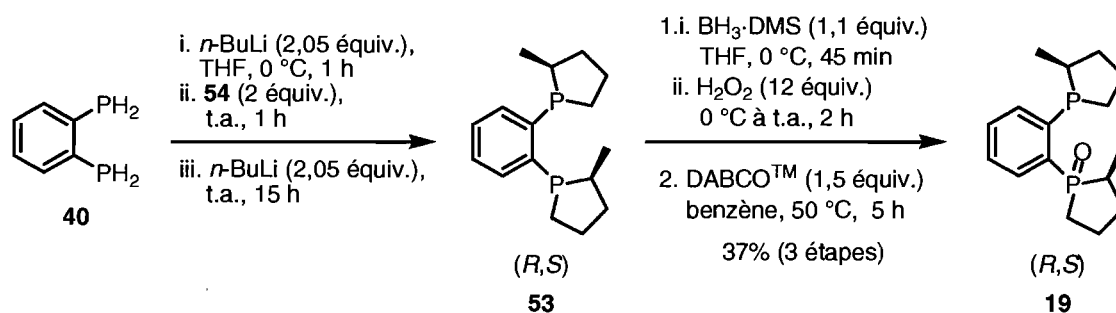
Schéma 30. Synthèse du sulfate cyclique **54**



Dans un premier temps, l'acide L-glutamique subit une réaction de diazotation suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire pour conduire à l'acide carboxylique **58** avec un rendement de 34%.^{109a} Ce dernier est alors transformé en composé **59** par réduction de l'acide carboxylique **58** avec le complexe borane-sulfure de diméthyle suivie d'une conversion de l'alcool en groupement tosylate avec un rendement global de 69%. Le dérivé **59** est traité avec l'hydrure de lithium et d'aluminium pour conduire au diol **55** avec un rendement de 89%.^{109b} Ce dernier est alors soumis aux conditions de Sharpless pour la synthèse du sulfate cyclique **54** correspondant avec un rendement de 90%.¹⁰⁸

Par la suite, le sulfate cyclique **54** est engagé dans la réaction avec le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) pour conduire à la diphosphine **53** correspondante (Schéma 31).¹⁰⁸

Schéma 31. Synthèse du ligand **19**



La diphosphine **53** est alors monoxydée dans les conditions décrites précédemment. La diphosphine monoxydée **19** est ainsi obtenue avec un rendement global de 37% sur les 3 étapes.

Ainsi, les ligands **13** et **19** ont été synthétisés par monoxydation de leurs diphosphines correspondantes en utilisant la méthode que nous avons développée pour le Me-DuPHOS.

2.4. Synthèse des précurseurs non C2-symétriques possédant différents phospholanes

Cette classe de ligand fait référence aux trois ligands suivants : les ligands **20**, **21** et **22** (Figure 25).

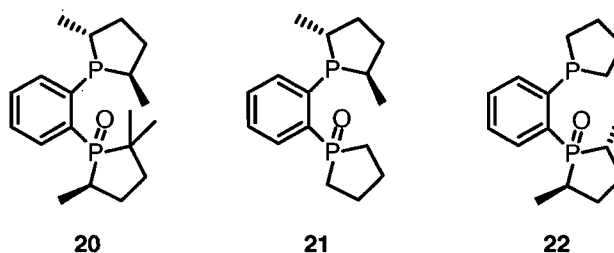
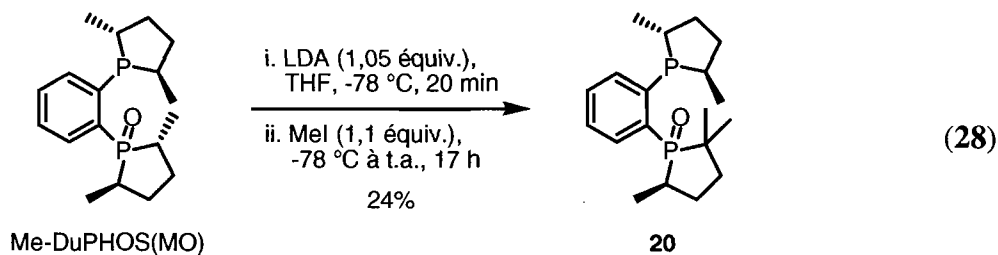


Figure 25. Ligands **20**, **21** et **22**

Le ligand **20** peut être synthétisé à partir du Me-DuPHOS(MO) en une étape. La voie de synthèse utilisée dans le cas du Me-DuPHOS sera appliquée aux ligands **21** et **22**.

2.4.1. Synthèse du ligand **20**

Le ligand **20** est synthétisé par alkylation du Me-DuPHOS(MO). Ainsi, le Me-DuPHOS(MO) est traité avec la diisopropylamine de lithium suivie du iodure de méthyle (équation (28)). Le faible rendement de 24% pour la synthèse du ligand **20** peut s'expliquer par l'encombrement stérique autour de l'oxyde de phosphine.



Il est à noter que la déprotonation en position α a lieu du côté *syn* de l'oxyde de phosphine (Figure 26).

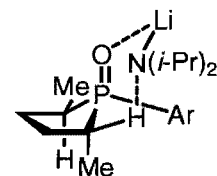


Figure 26. Déprotonation sélective en position α de l'oxyde de phosphine

L'analyse de diffraction des rayons X des cristaux a permis de confirmer la structure du ligand **20** (Figure 27).

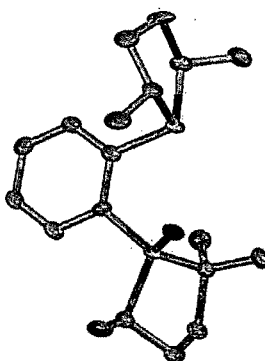


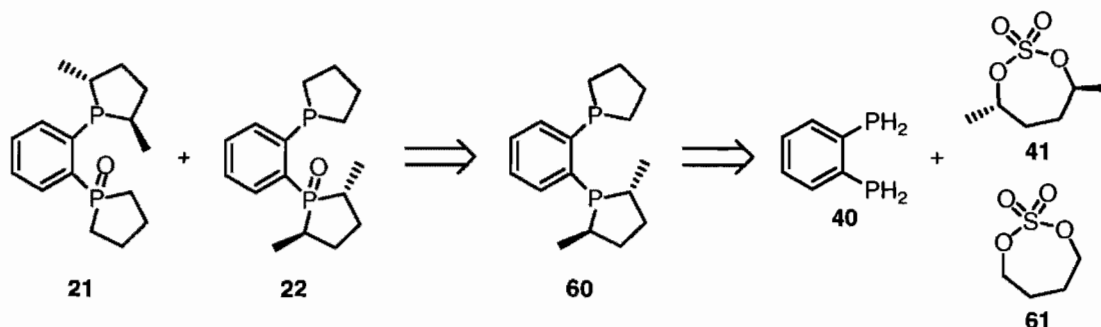
Figure 27. Analyse de diffraction des rayons X du ligand **20**

2.4.2. Synthèse du ligand **22**

Initialement, la stratégie envisagée pour la synthèse du ligand **22** est basée sur la monooxydation de la diphosphine **60** non C2-symétrique. Ainsi, un mélange 1:1 serait théoriquement obtenu, ce qui permettrait d'accéder en une fois aux deux ligands **21** et **22**.

La construction du squelette de la diphosphine **60** est alors basée sur la synthèse du Me-DuPHOS (Schéma 32).

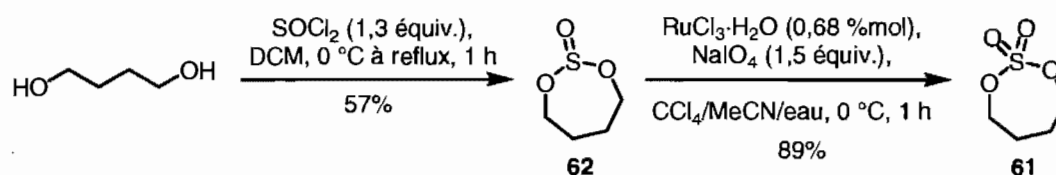
Schéma 32. Rétrosynthèse des ligands **21** et **22**



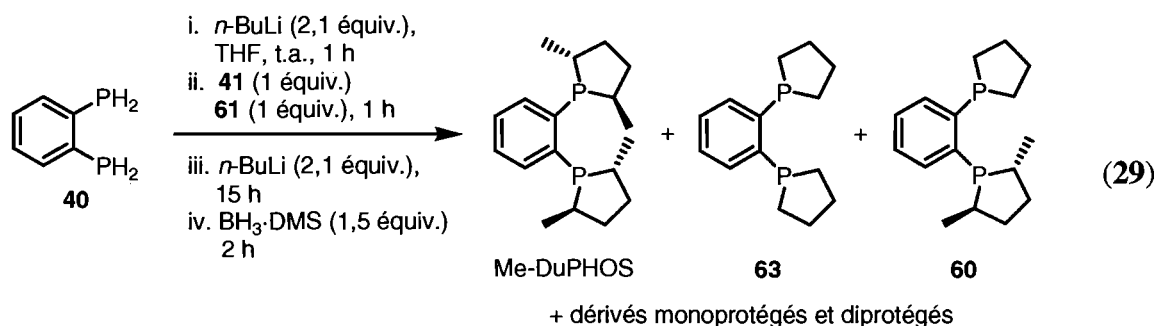
La diphosphine **60** serait alors obtenue après réaction entre le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) et un mélange équimolaire des sulfates cycliques **41** et **61**.

Ainsi, le 1,5-pentanediol est transformé en sulfite cyclique **62** qui est oxydé en sulfate **61** en utilisant les conditions de Sharpless avec un rendement global de 50% (Schéma 33).¹¹⁰

Schéma 33. Synthèse du sulfate cyclique **61**

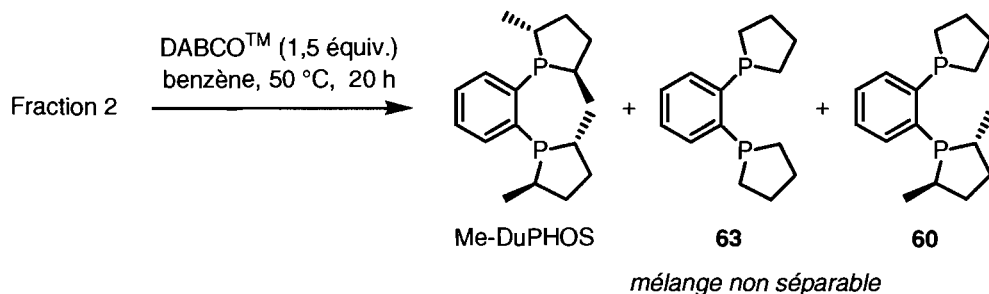


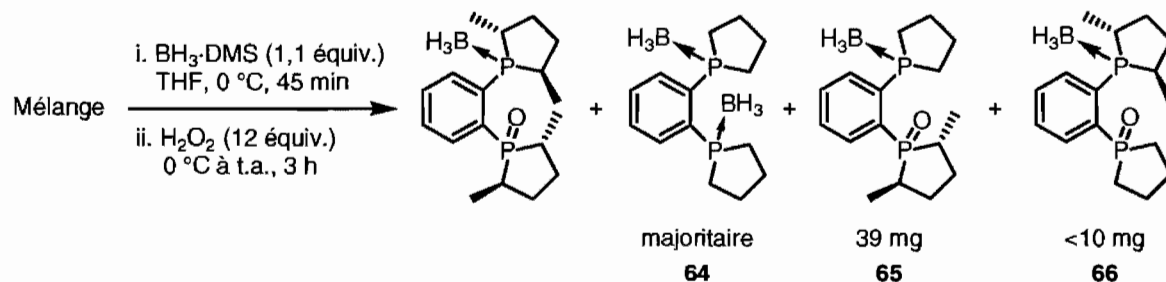
La prochaine étape consiste ensuite à réagir le 1,2-bis(phosphino)benzène (**40**) avec un mélange équimolaire des sulfates cycliques **41** et **61** suivi d'une étape de protection (équation (29)).



Un mélange des diverses combinaisons de diphosphines est alors obtenu. Par souci de simplicité, seules les diphosphines sont représentées mais leurs dérivés mono et diprotégés sont également présents. Ainsi, après chromatographie sur gel de silice, le Me-DuPHOS et Me-DuPHOS·2BH₃ sont majoritairement obtenus (465 mg, première fraction). Ensuite, une deuxième fraction (337 mg) contient un mélange des différents ligands. Puis, une troisième fraction (57 mg) est isolée contenant la diphosphine **63** diprotégée. À ce stade, le mélange de la deuxième fraction n'est pas séparable. La deuxième fraction est alors traitée avec DABCO™ pour effectuer la déprotection des adduits boranes. Le mélange résultant n'est toujours pas séparable. En effet, les trois diphosphines sont des composés très apolaires ce qui rend leur séparation difficile. De plus, leur sensibilité vis-à-vis de l'oxygène rend leur manipulation d'autant plus délicate. La prochaine étape de monoxydation est alors réalisée (Schéma 34).

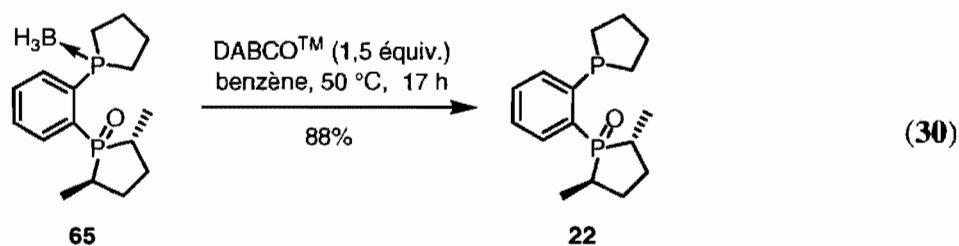
Schéma 34. Synthèse du composé **65**





Les différents ligands ont pu être séparés à ce niveau et une faible quantité (39 mg) du composé **65** est isolée. De plus, il est à noter que le composé majoritairement obtenu est le dérivé **64**, la diphosphine correspondante **63** étant la plus réactive. Enfin, une très faible quantité de composé **66** est isolé.

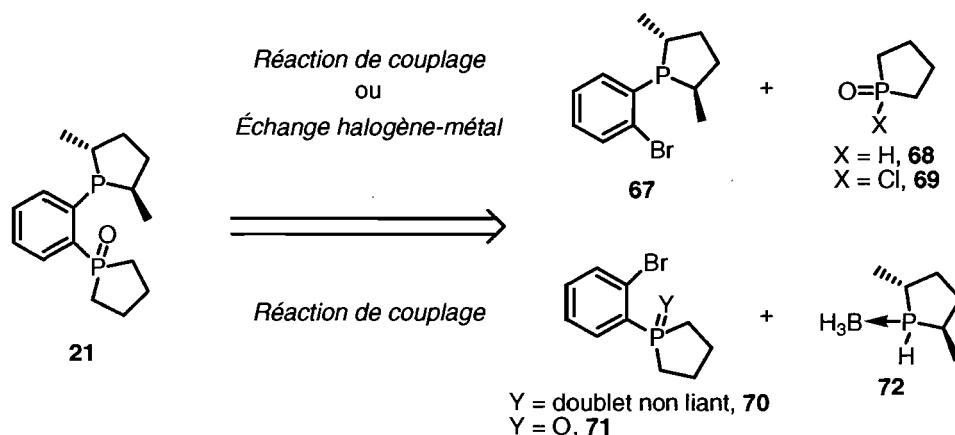
Le dérivé **65** est alors déprotégé pour conduire au ligand **22** attendu avec un rendement de 88% (équation (30)).



2.4.3. Synthèse du ligand 21

Étant donné que la stratégie décrite précédemment n'a pas permis d'accéder au ligand **21**, d'autres voies de synthèse sont alors envisagées (Schéma 35).

Schéma 35. Nouvelles voies de synthèse du ligand 21



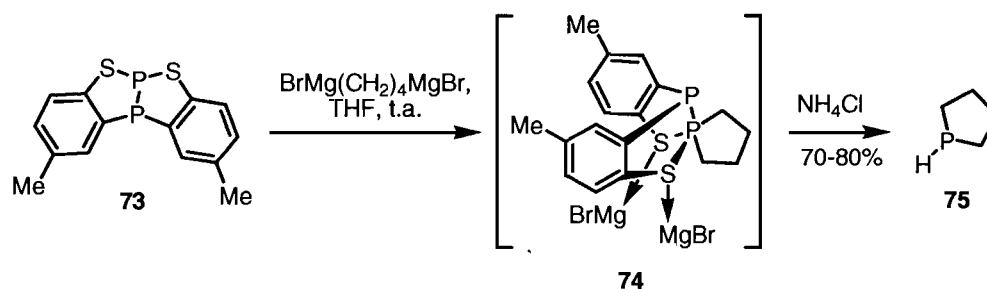
Ces approches sont essentiellement basées sur un échange halogène-métal ou une réaction de couplage entre un bromure d'aryle, **67**, **70** ou **71**, et un dérivé phospholane, **68**, **69** ou **72**. L'avantage de ces approches est qu'elles permettraient de moduler le ligand **21** plus aisément grâce aux intermédiaires communs **67**, **70** et **71**.

Ainsi, dans un premier temps, les efforts sont concentrés sur la synthèse des dérivés phospholanes **68**, **69** et **72**.

Dans la littérature, différentes méthodes sont rapportées pour la synthèse de phospholanes.¹¹¹ Celles-ci font appel à la double addition du 1,4-bis(bromomagnésio)butane sur le dichlorure de diméthylphosphoramide,^{111a} à la pyrolyse éclair de la dichlorobutylphosphine,^{111b} à l'hydrophosphination intramoléculaire de phosphinoalcènes,^{111c,d} à l'addition radicalaire de la triméthylsilylphosphine (Me_3SiPH_2) sur le 1,4-pentadiène,^{111e,f} ou encore à la réaction de McCormack.^{111g,h,i} Cependant, les différentes méthodes énumérées conduisent aux phospholanes correspondants avec de faibles rendements ou encore sont non compatibles avec la présence de centres stéréogènes. Elles n'ont donc pas été retenues.

Récemment, le phospholane **75** a été synthétisé par Baccolini *et al.* par réaction du 1,4-bis(bromomagnésio)butane avec le réactif **73** utilisé comme source de phosphore (Schéma 36).¹¹²

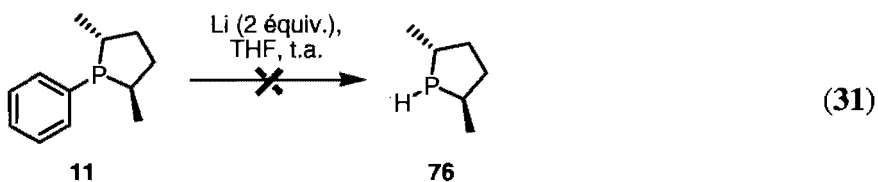
Schéma 36. Synthèse du phospholane **75** par Baccolini



Cette méthode est intéressante mais reste limitée à la synthèse de phospholanes achiraux.

Le phospholane **72** a toutefois été rapporté par Salzer *et al.*¹¹³ La méthode employée consiste à condenser le sodien de la phosphine (PH_3) sur le sulfate cyclique **41**. La manipulation du gaz phosphine rend cependant cette méthode peu attirante. Une alternative est alors de remplacer la phosphine (PH_3) par la tris(triméthylsilyl)phosphine ($\text{P}(\text{TMS})_3$). Burk a exploité cette approche pour le phospholane **72**.¹¹⁴ Toutefois, il rapporte que le clivage de la liaison P-Si n'est pas trivial.

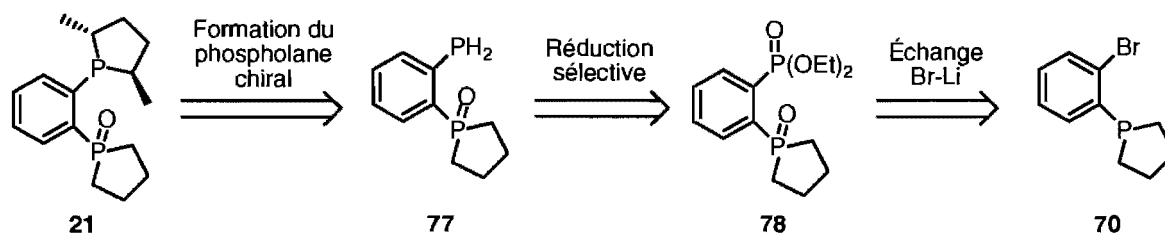
Finalement, Burk et d'autres auteurs rapportent la synthèse du phospholane **76** par clivage de la liaison P-C à l'aide de lithium métallique.¹¹⁵ Cependant, au laboratoire, lorsque le phospholane **11** est traité avec deux équivalents de lithium dans le tétrahydrofurane, aucune conversion n'est observée (équation (31)).



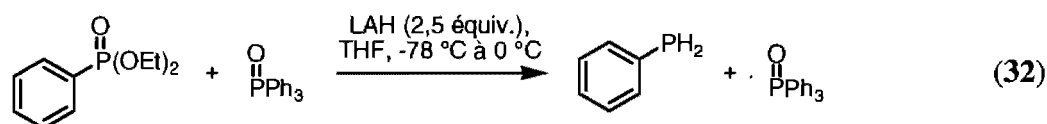
Il s'est avéré que cette réaction est très dépendante de la source de lithium utilisé. De plus, Börner rapporte les mêmes observations ainsi que l'épimérisation partielle des centres stéréogènes.¹¹⁶

Étant donné les différentes difficultés pour la synthèse et l'isolation des phospholanes, une nouvelle voie de synthèse pour le ligand **21** est alors envisagée (Schéma 37).

Schéma 37. Nouvelle voie de synthèse pour le ligand **21**



Cette approche repose sur la réduction sélective du groupement phosphonate en présence de l'oxyde de phospholane dans le composé **78**. Afin de vérifier la validité de cette approche, le test suivant est alors effectué (équation (32)) :

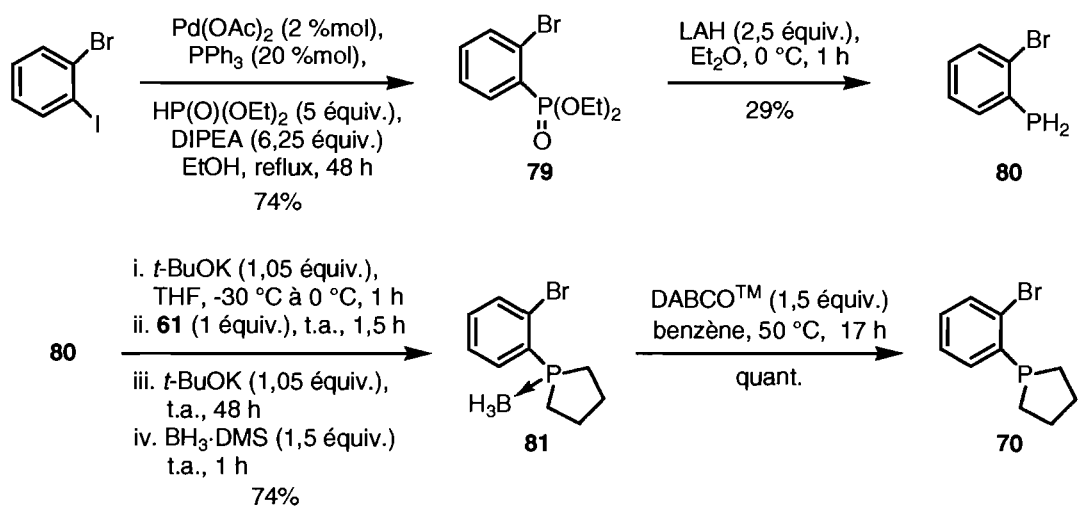


Le diéthylphénylphosphonate et l'oxyde de triphénylphosphine sont mis en présence de l'hydruire de lithium et d'aluminium à -78 °C . La température du milieu réactionnel est

graduellement remontée jusqu'à 0 °C. Dans ces conditions, le diéthylphénylphosphonate est réduit sélectivement. Toutefois, la réduction de l'oxyde de triphénylphosphine est observée au-delà de 0 °C.

Encouragés par ce résultat, la séquence réactionnelle est alors poursuivie. Le 2-iodobromobenzène et le diéthylphosphite sont alors engagés dans une réaction de couplage catalysée par le palladium pour conduire au phosphonate **79** avec un rendement de 74% (Schéma 38).^{xiii,117} Par la suite, le phosphonate **79** est réduit en phosphine primaire **80** à l'aide de l'hydrure de lithium et d'aluminium avec un rendement isolé de 29%. Ce dérivé est alors soumis aux conditions de formation du phospholane en présence de *tert*-butoxyde de potassium et du sulfate cyclique **61**. Une étape finale de déprotection de l'adduit borane **81** conduit au phospholane **70** avec un rendement de 74%.

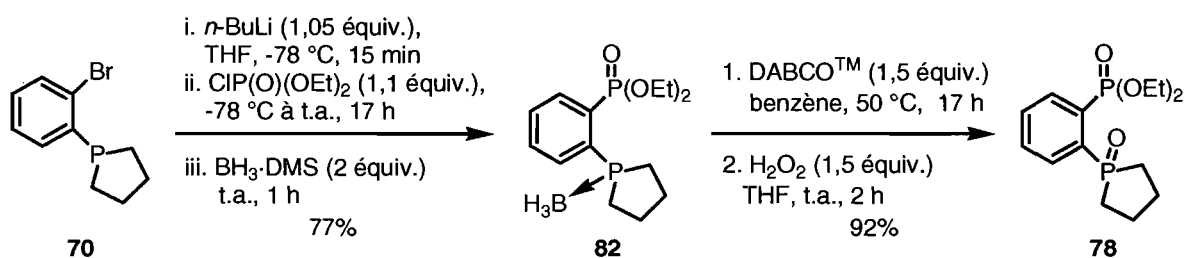
Schéma 38. Synthèse du composé **70**



^{xiii} Les conditions d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature pour le couplage du di\u00e9thylphosphite sur des d\u00e9riv\u00e9s aryles n'ont pas permis d'acc\u00e9der au produit voulu.¹¹⁷ Cependant, apr\u00e8s optimisation des conditions d\u00e9crites par Goo\u00dfen, le d\u00e9riv\u00e9 **79** a pu \u00eatre obtenu avec de bons rendements.^{117a}

Par la suite, le phospholane **70** est transformé en composé **78** en trois étapes avec un rendement global de 71% (Schéma 39). Dans un premier temps, la fonctionnalité phosphonate est introduite par un échange halogène-métal à l'aide du *n*-butyllithium. Le dérivé **82**, alors obtenu, est séquentiellement déprotégé puis oxydé pour conduire au composé **78**.

Schéma 39. Synthèse du composé **78**



Le phosphonate **78** est alors engagé dans la réaction de réduction (Schéma 40). Cependant, dans le cas précis de ce substrat *ortho*-disubstitué, la réduction s'est avérée non sélective. Un mélange de différents produits est obtenu.^{xiv} Toutefois, la séquence réactionnelle est poursuivie et après installation du phospholane, un rendement de 5% du dérivé **66** est finalement obtenu.

^{xiv} Le mélange de produits est constitué du produit de départ **78** ainsi que des dérivés **77**, **83** et **84**. Si la température du milieu remonte au-dessus de -40 °C, les produits **85** et **75** apparaissent :

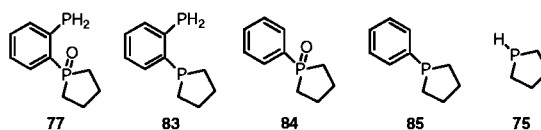
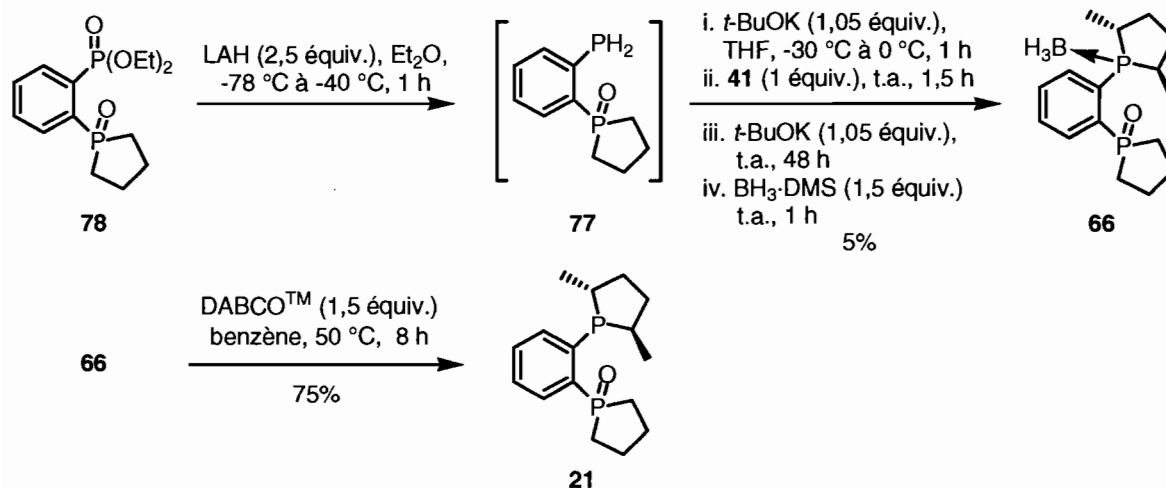


Schéma 40. Réduction du composé **78** pour la synthèse du ligand **21**

Le ligand **21** est enfin obtenu apr\u00e8s d\u00e9protection de l'adduit borane avec un rendement de 75%.

Une fois la synth\u00e8se des ligands achev\u00e9e, ces derniers sont alors test\u00e9s dans la r\u00e9action d'addition du di\u00e9thylzinc sur la *N*-phosphinoylimine d\u00e9riv\u00e9e du benzald\u00e9hyde.

3. Criblage des diff\u00e9rents ligands

L'influence de la variation de la copule et de la projection de chiralit\u00e9 des groupements m\u00e9thyles est \u00e9tudi\u00e9e \u00e0 l'aide des ligands suivants dont la synth\u00e8se est pr\u00e9sent\u00e9e \u00e0 la section pr\u00e9c\u00e9dente (Figure 28).¹¹⁸

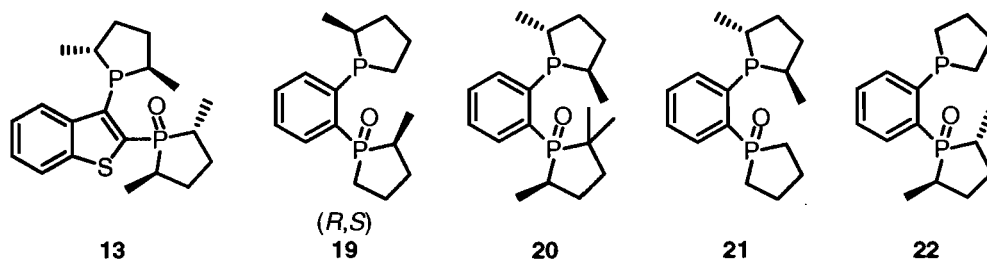
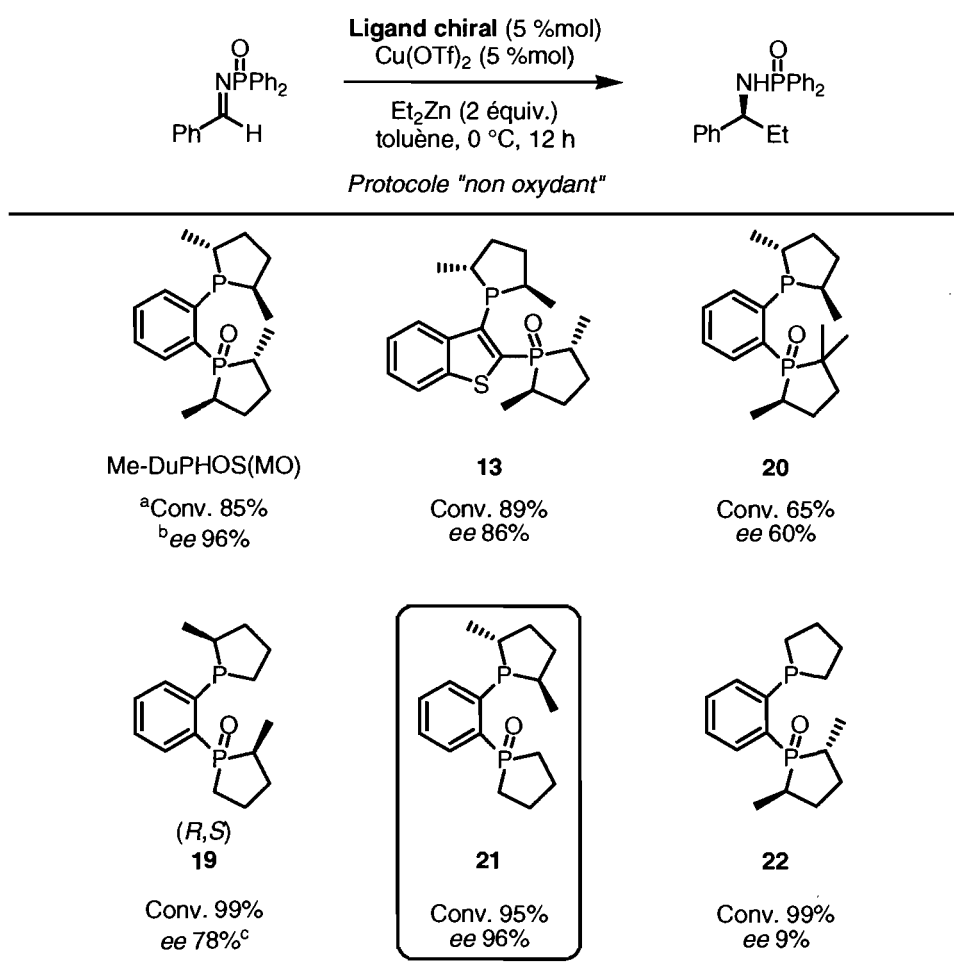


Figure 28. Ligands permettant l'étude de la variation de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles

Les résultats obtenus avec ces divers ligands sont répertoriés ci-dessous (Schéma 41). La réaction est conduite avec le protocole « non oxydant » décrit au chapitre 2. Celui-ci utilise deux équivalents de diéthylzinc, 5% molaire de ligand chiral et de triflate de cuivre(II) dans le toluène, à 0 °C, pendant douze heures.

Schéma 41. Criblage des ligands en vue d'étudier le rôle de la copule et de la projection de chiralité des groupements méthyles



^a: les conversions sont déterminées par RMN ¹H avec standard interne (1,3,5-triméthoxybenzène)

^b: les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC ou SFC chiral

^c: l'énantiomère (*R*) de la *N*-phosphinoylamide est obtenu

Le rôle de la variation de la copule est, dans un premier temps, étudiée à l'aide du ligand **13** dérivé du butiphane. Celui-ci conduit à des résultats similaires au Me-DuPHOS(MO) avec, cependant, une légère diminution des excès énantiomériques (Schéma 41). Cela peut s'expliquer par un angle d'ouverture plus grand dans le cas du ligand **13**

(estimé à 89°) par rapport au Me-DuPHOS(MO) (estimé à 70°) ayant pour effet d'éloigner les groupements méthyles (cf. chapitre 2, paragraphe 1.1). Il est alors envisageable que le remplacement des substituants méthyles par des groupements plus encombrants (éthyle, isopropyle) pourrait restaurer l'énantiosélectivité.

Par la suite, les ligands **19**, **20**, **21** et **22** sont testés pour étudier le rôle de la projection de chiralité des groupements méthyles. Ainsi, l'introduction d'un groupement *gem*-diméthyle sur le site dur du Me-DuPHOS(MO) (ligand **20**) augmente grandement l'encombrement stérique autour du cuivre ce qui a pour effet une diminution importante à la fois des conversions et des énantiosélectivités (Schéma 41). Dans le premier chapitre, l'hémilabilité d'un ligand a été définie comme un processus d'ouverture-fermeture permettant de stabiliser, à la fois, les espèces catalytiques mises en jeu mais aussi de libérer un site de coordination. Ainsi, la présence d'un groupement méthyle supplémentaire sur le site dur peut augmenter sa labilité diminuant alors la coordination au métal. Cela pourrait expliquer la diminution de réactivité observée.

De plus, dans notre système, il semble que la partie labile (site dur) du ligand joue aussi un rôle important lors du transfert du groupement éthyle sur l'imine en positionnant correctement celle-ci dans la poche chirale autour du métal. Ainsi, l'encombrement stérique créé par la présence du groupement *gem*-diméthyle affecte la réactivité. D'autre part, la chute des excès énantiomériques pourrait être due à la perte d'une partie de la chiralité au niveau du site dur mais également à l'augmentation de la gêne stérique conduisant à une diminution de la coordination du site dur au cuivre. Il semble donc peu probable que l'imine soit activée par un acide de Lewis « extérieur » comme le triflate d'éthylzinc généré lors de la formation de Cu(I) (Figure 29).¹¹⁹

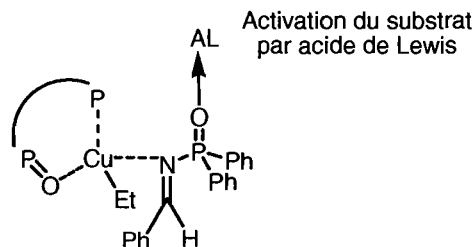


Figure 29. Mécanisme d'activation de l'imine par un acide de Lewis « extérieur »

La perte d'un groupement méthyle à la fois sur le site dur et mou du Me-DuPHOS(MO) (ligand **19**) conduit à d'excellentes conversions (Schéma 41). Cependant, les excès énantiomériques sont affectés (78% *ee*).^{xv} Les résultats obtenus avec les ligands **19** et **20** semblent, à première vue, indiquer que la chiralité est nécessaire au niveau du site dur. Les ligands **21** et **22** ont alors été envisagés afin d'obtenir plus d'indications à ce sujet. Ces derniers portent la chiralité exclusivement sur le site mou ou le site dur respectivement.

Ainsi, les résultats obtenus avec les ligands **21** et **22** sont particulièrement intéressants. Dans les deux cas, l'activité catalytique est excellente (Schéma 41). Par contre, le ligand **22** ayant la combinaison site dur chiral-site mou achiral conduit à des excès énantiomériques quasi-inexistants (9%). Au contraire, la combinaison site dur achiral-site mou chiral du ligand **21** permet d'accéder à des énantiosélectivités excellentes (96%) identiques à celles obtenues avec Me-DuPHOS(MO). Ainsi, l'apport de chiralité provient majoritairement du site mou. Cela est relativement cohérent puisque le site mou est davantage coordonné au métal par rapport au site dur. Il est donc possible d'envisager l'intermédiaire suivant pour expliquer les résultats précédents (Figure 30).

^{xv} La stéréochimie de la *N*-phosphinoylamide obtenue est ici inversée (*R* au lieu de *S*) puisque le phospholane du ligand **19** est de stéréochimie inverse (*S* pour le ligand **19**, *R* pour le Me-DuPHOS(MO)).

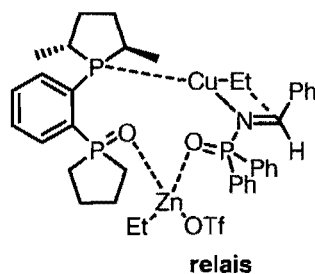


Figure 30. Intermédiaire postulé

Le site dur permettrait alors d'établir un relais entre le site catalytique et le substrat par l'intermédiaire du triflate d'éthylzinc. Le substrat serait donc disposé correctement dans la poche chirale du catalyseur pour y subir l'addition du groupement éthyle dirigée par la chiralité du site mou. Une fois l'addition terminée, le site dur faciliterait la transmétallation avec le diéthylzinc pour régénérer l'espèce catalytique.

De plus, un autre point important est que l'utilisation d'un ligand « à moitié » chiral conduit à des résultats équivalents au Me-DuPHOS(MO). Ainsi, il est possible d'envisager que, par un choix judicieux du site dur, il est possible d'obtenir un ligand performant et plus facilement accessible. Cela sera l'objet du prochain chapitre.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, la synthèse de divers ligands de type diphosphines monoxydées a été présentée.

Les efforts vers la synthèse des ligands **16** et **17** se sont avérés infructueux. Toutefois, une nouvelle approche efficace pour la synthèse du 2,6-heptanediol énantio pur a été développée.

Parallèlement, la méthodologie de monoxydation développée pour le Me-DuPHOS a été appliquée avec succès aux dérivés butiphane et **53**.

Finalement, la synthèse des ligands **21** et **22** a permis d'apprécier la difficulté reliée à la formation de ligands de type diphosphines non C2 symétriques.

Les différents ligands obtenus ont, par la suite, été engagés dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. La réaction est sensible à l'environnement stérique autour du cuivre comme l'ont démontré les ligands **19** et **20**. Enfin, il a été établi que l'énantiosélectivité de la réaction est majoritairement induite par le site mou (ligands **21** et **22**). Par la même occasion, il a été démontré que l'emploi d'un ligand comportant deux fois moins de chiralité conduit à des résultats identiques au Me-DuPHOS(MO).

Chapitre 4 : Variation de la labilité du site dur

Dans le chapitre précédent, il a été établi que la chiralité située au niveau du site dur n'est pas nécessaire pour obtenir d'excellentes énantiosélectivités. Il a également été proposé que le site dur permettrait de diriger le substrat dans la poche chirale du catalyseur à l'aide d'un relais *via* le triflate d'éthylzinc. Ainsi, ce chapitre est consacré à l'étude de la variation de la labilité du site dur et son effet sur la réaction. En effet, la modification du site dur peut influencer grandement l'issue de la réaction comme le démontre RajanBabu dans la réaction d'hydrovinylation de dérivés styréniques (cf. chapitre 1, paragraphe 2.4). Comme mentionné dans le chapitre d'introduction, plusieurs groupements de différents degrés de labilité sont connus dans la littérature. Des groupements faiblement coordinants tels des éthers, esters et acétals ainsi que des groupements aryles sont alors envisagés. Divers substituants sur le groupe oxyde de phosphine sont également étudiés. Finalement, des groupements azotés considérés plus coordinants sont testés (Figure 31).

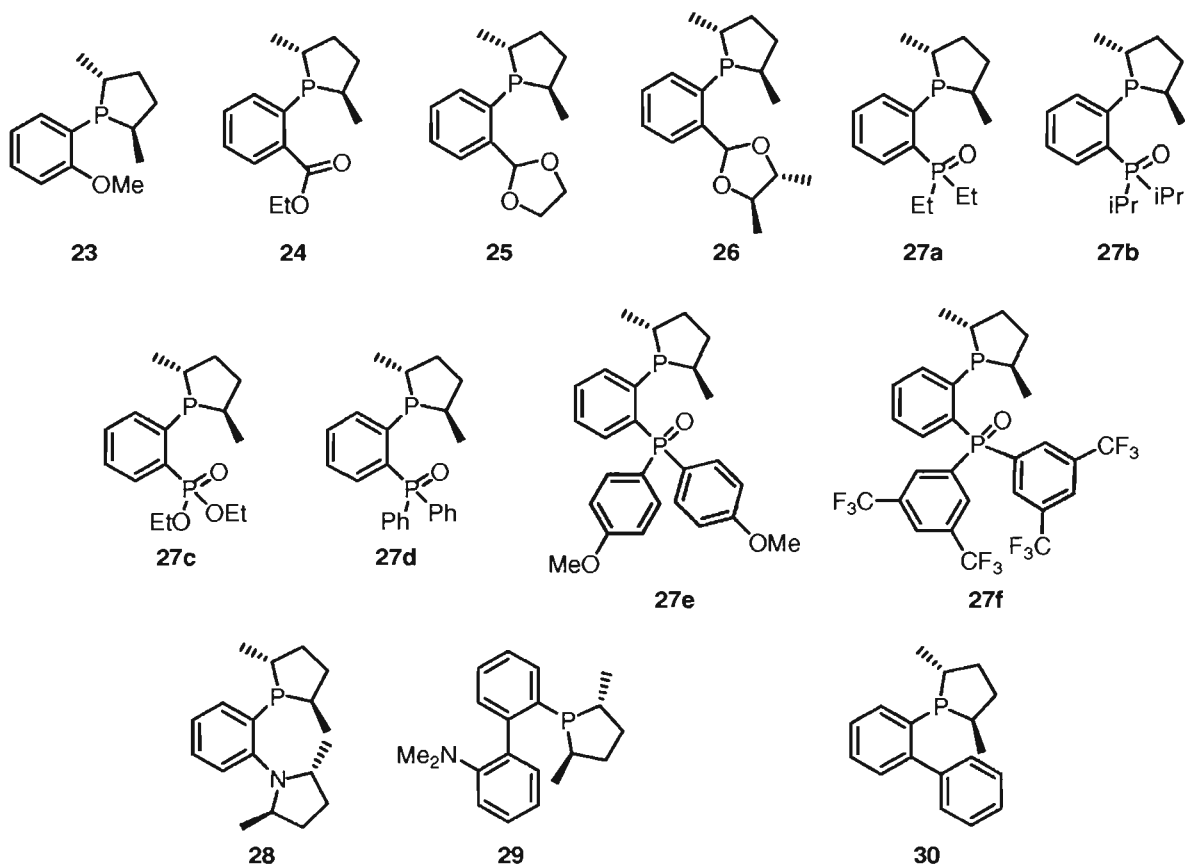


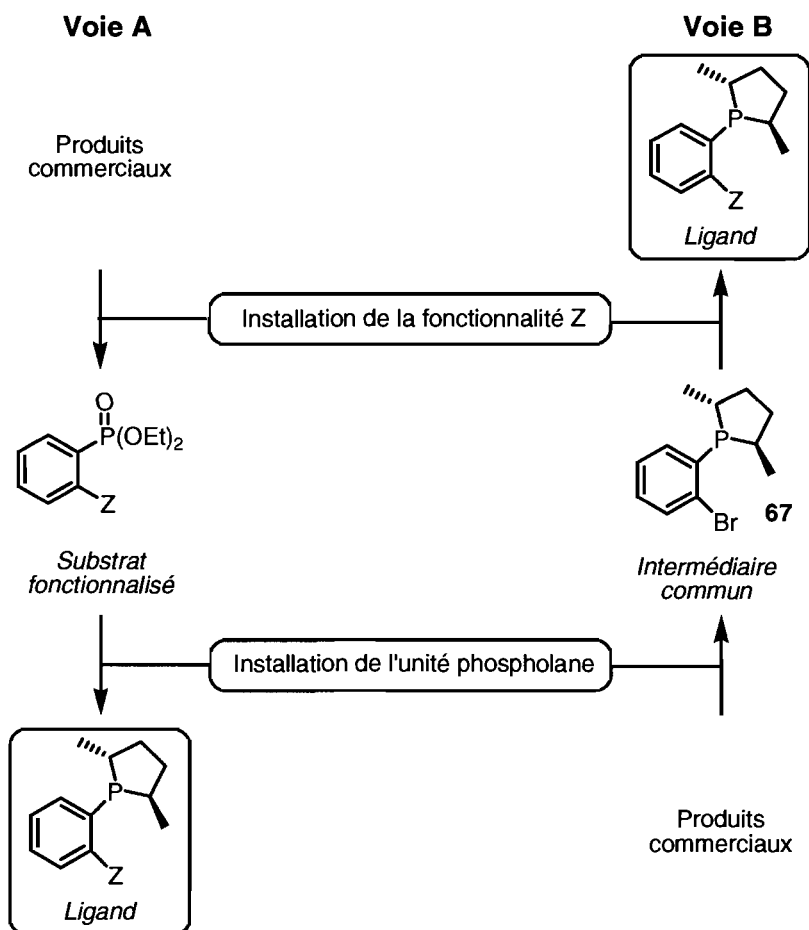
Figure 31. Ligands pour l'étude de la variation de la labilité du site dur

Ce chapitre est divisé en trois parties. La première est consacrée aux différentes stratégies envisagées pour la formation des divers ligands. Puis, les travaux concernant leur synthèse sont résumés dans une deuxième partie. Finalement, le criblage des ligands dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde est présentée et discutée.

1. Stratégies de synthèse

Deux approches de synthèse, voies A et B, sont envisagées pour la formation des différents ligands (Schéma 42).

Schéma 42. Deux stratégies de synthèse



La voie A consiste à introduire, dans un premier temps, la fonctionnalité Z (site dur) à partir de produits commerciaux en deux à quatre étapes. Dans un deuxième temps, l'unité phospholane est élaborée à partir du phosphonate en deux étapes (réduction en phosphine primaire suivie de la substitution nucléophile sur le sulfate cyclique **41**). Les ligands **23**, **25**, **26**, **27d**, **28**, **29** et **30** sont, ainsi, synthétisés par la voie A. Il s'agit cependant d'une approche linéaire. De plus, le maniement de fonctionnalités Z sensibles aux conditions de réduction du phosphonate (LAH) tels les groupements esters et oxyde de phosphine n'est pas toléré.

Ainsi, la voie B est considérée. Dans ce cas, l'unité phospholane est introduite avant la fonctionnalité Z. Cette approche présente l'avantage d'avoir un intermédiaire commun **67** fonctionnalisable soit par réaction de couplage soit par échange halogène-métal. Certes, l'intermédiaire commun est sensible vis-à-vis de l'oxygène mais celui-ci peut être entreposé sous sa forme protégée par l'intermédiaire d'un adduit borane. Les ligands **24**, **27a-c** et **27e-f** sont, donc, synthétisés par la voie B.

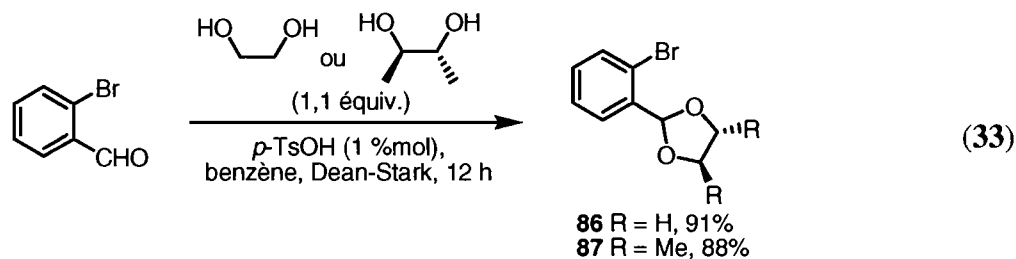
2. Synthèse des ligands

2.1. Synthèse des ligands par la voie A

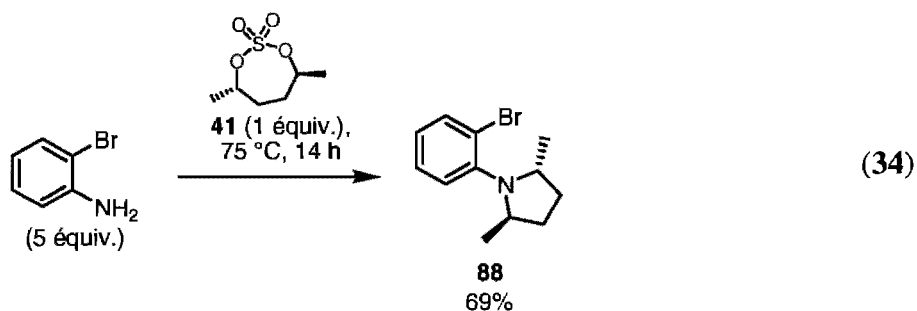
2.1.1. Synthèse des précurseurs phosphonates

Pour la majorité des ligands, les phosphonates sont synthétisés à partir des bromures ou iodures d'aryles correspondants par une séquence d'échange halogène-lithium suivi du piégeage par le diéthylchlorophosphate. La synthèse des dérivés halogénés est, dans un premier temps, présentée ci-après.

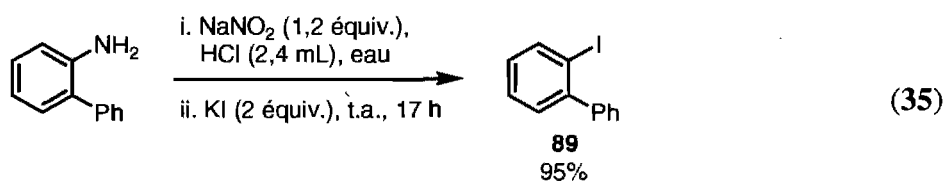
Les dérivés **86** et **87** sont synthétisés conformément à la littérature par acétalisation du 2-bromobenzaldéhyde avec de bons rendements (équation (33)).^{64d}



De même, le dérivé **88** est obtenu par condensation du sulfate cyclique **41** avec la 2-bromoaniline avec un rendement de 69% en suivant la procédure décrite par Moberg (équation (34)).¹²⁰

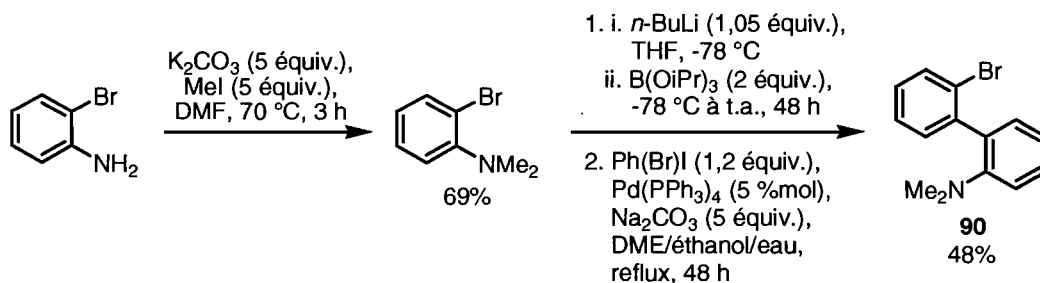


Parallèlement, le dérivé **89** est synthétisé par diazotation du 2-aminobiphényle suivi d'une substitution nucléophile aromatique à l'aide de l'iodure de potassium avec un excellent rendement (équation (35)).¹²¹

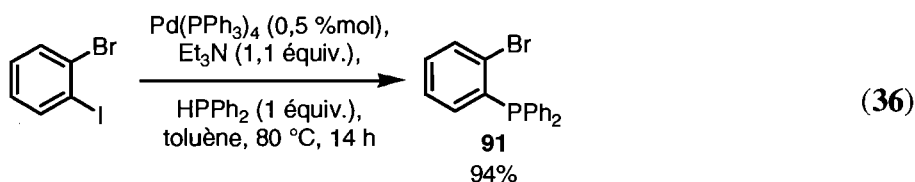


Le dérivé **90** est obtenu en trois étapes avec un rendement global de 33% en suivant la procédure décrite par Buchwald.¹²² Dans un premier temps, la 2-bromoaniline est dialkylée à l'aide de l'iodure de méthyle. Puis, l'acide boronique correspondant est formé par traitement du dérivé bromé avec le *n*-butyllithium suivi du tri-isopropoxyde de bore. L'acide boronique est alors engagé dans une réaction de couplage catalysée par le palladium avec le 2-iodobromobenzène pour conduire au dérivé **90** (Schéma 43).

Schéma 43. Synthèse du dérivé 90

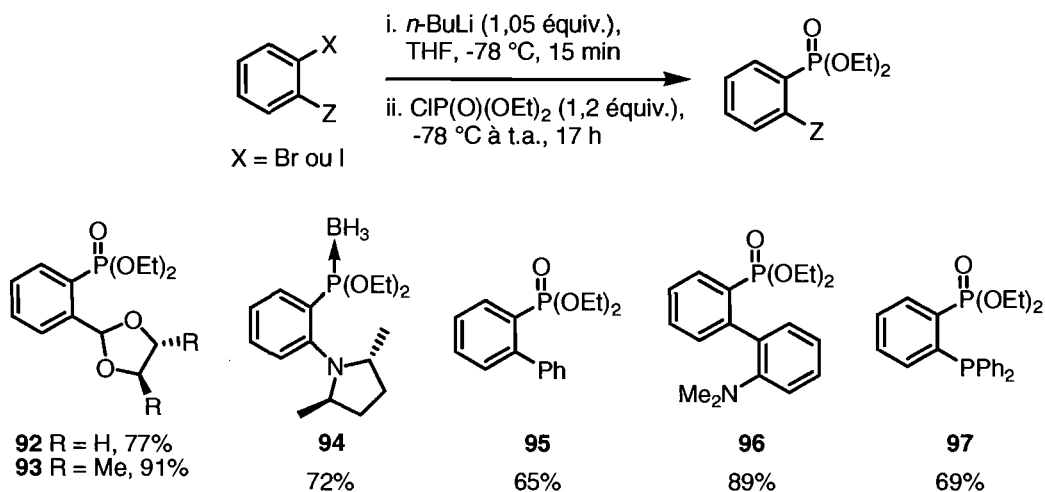


Enfin, le dérivé **91** est synthétisé en une étape par réaction de couplage catalysée au palladium entre le 2-iodobromobenzène et la diphénylphosphine avec un excellent rendement (équation (36)).¹²³ Il est à noter, dans ce cas particulier, que la fonctionnalité diphénylphosphino sera oxydée après l'installation de l'unité phospholane pour conduire au site dur (P(O)Ph₂) désiré.



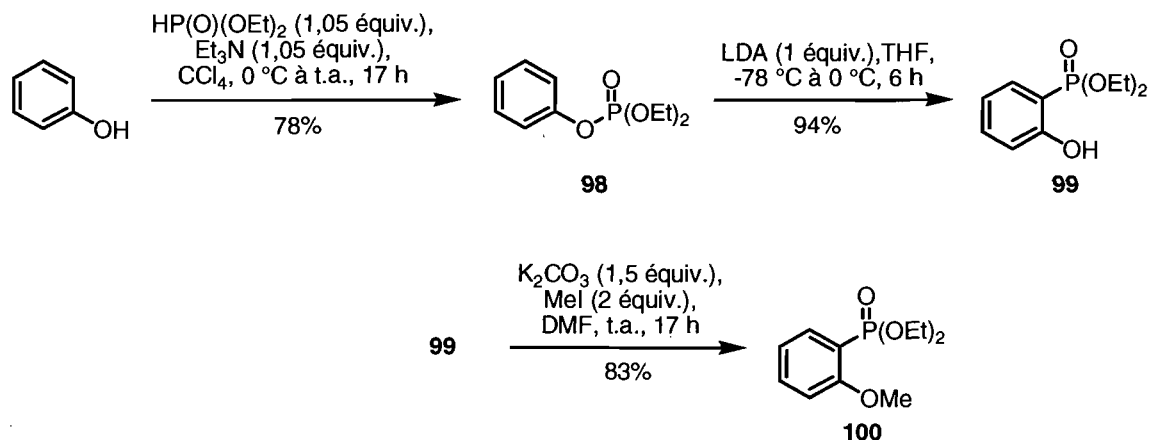
La fonctionnalité phosphonate est ensuite introduite sur les différents iodure et bromure d'aryles synthétisés précédemment. Pour ce faire, les substrats sont traités avec le *n*-butyllithium puis le diéthylchlorophosphate est ajouté en tant qu'électrophile (Schéma 44).

Schéma 44. Synthèse des dérivés phosphonates



Les différents dérivés phosphonates sont synthétisés avec de bons rendements. Dans le cas du dérivé **94**, le diéthylchlorophosphate est remplacé par le diéthylchlorophosphite et une étape de protection à l'adduit borane est ajoutée afin de reproduire rigoureusement les conditions décrites par Moberg.¹²⁰

En ce qui concerne la synthèse du ligand **23**, la synthèse du phosphonate **100** correspondant est légèrement différente puisqu'elle met en jeu une séquence de phosphorylation/*ortho*-lithiation (Schéma 45).

Schéma 45. Synthèse du phosphonate **100**

Le ph\u00e9nol r\u00e9agit, dans un premier temps, avec le di\u00e9thylphosphite en pr\u00e9sence de tri\u00e9thylamine dans le t\u00e9trachlorure de carbone.¹²⁴ Le di\u00e9thylph\u00e9nylphosphate **98** est alors obtenu avec un rendement de 78%. Ce dernier subit, ensuite, une s\u00e9quence d'*ortho*-lithiation/pi\u00e9geage intramol\u00e9culaire pour conduire au phosphonate **99** avec un rendement de 94%.¹²⁵ Enfin, le ph\u00e9nol **99** est alkyl\u00e9 \u00e0 l'aide de l'iodure de m\u00e9thyle avec un rendement de 83%.

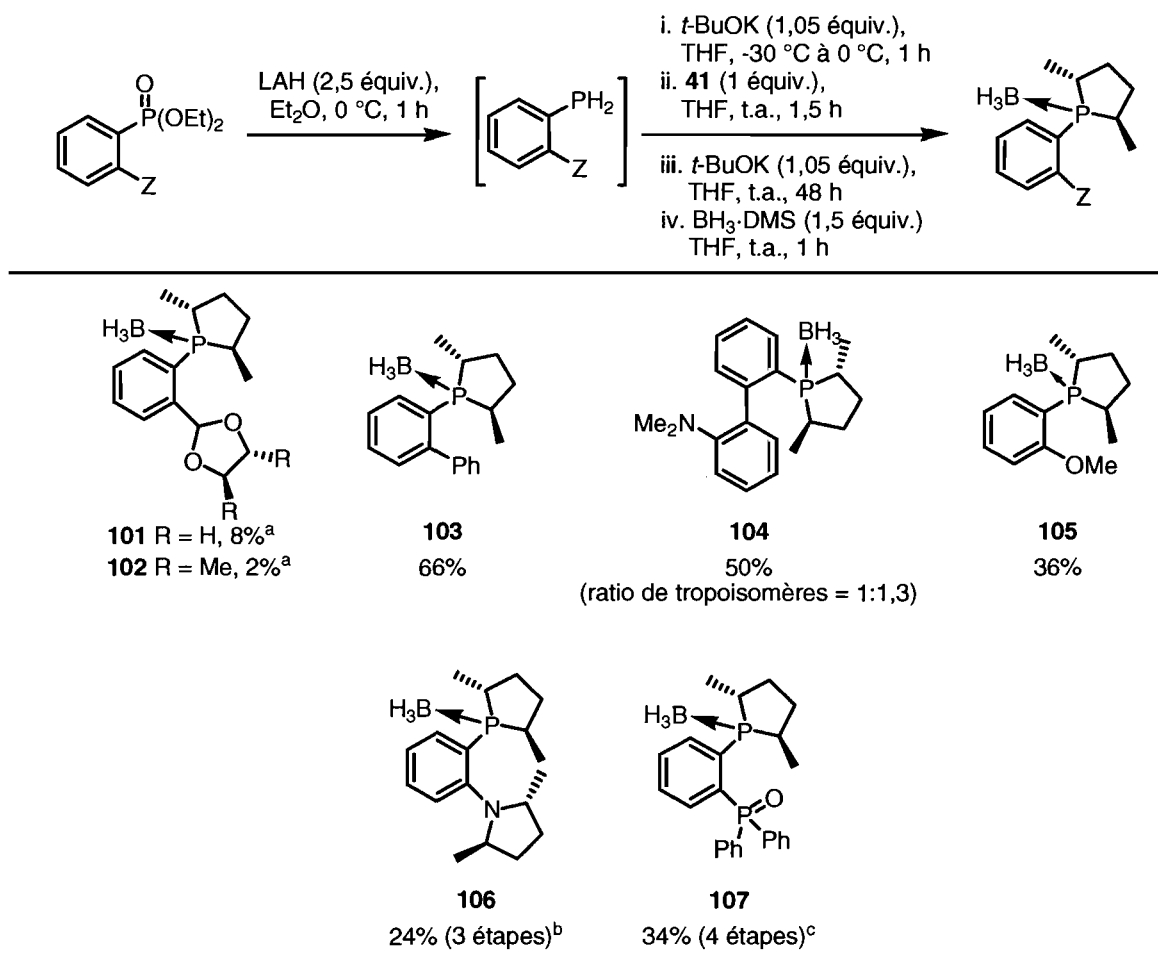
Une fois la synth\u00e8se des diff\u00e9rents d\u00e9riv\u00e9s phosphonates achev\u00e9e, ces derniers sont ensuite trait\u00e9s avec le sulfate cyclique **41** pour finaliser la synth\u00e8se des ligands.

2.1.2. Installation du phospholane

Afin de former le phospholane, la proc\u00e9dure classique est utilis\u00e9e (Sch\u00e9ma 46). Dans un premier temps, les divers phosphonates sont r\u00e9duits en phosphines primaires correspondantes. Ces derni\u00e8res sont utilis\u00e9es sous forme brute et sont d\u00e9proton\u00e9es \u00e0 l'aide d'un \u00e9quivalent de *tert*-butoxyde de potassium. Une premi\u00e8re r\u00e9action nucl\u00e9ophile d'ordre 2 a lieu sur le sulfate cyclique chiral **41**. L'ajout d'un deuxi\u00e8me \u00e9quivalent de *tert*-butoxyde

de potassium complète la cyclisation. Une étape finale de protection à l'aide de l'adduit borane est employée pour faciliter sa manipulation.

Schéma 46. Installation du phospholane à partir des dérivés phosphonates



^a: réaction réalisée avec du THF provenant d'un système de filtration de solvants

^b: les trois étapes sont: 1) déprotection; 2) réduction; 3) installation du phospholane

^c: les quatre étapes sont: 1) réduction; 2) installation du phospholane; 3) mono-déprotection; 4) oxydation

Il est à noter que l'étape de réduction du phosphonate donne généralement de faibles rendements. En effet, les dérivés de type phosphine primaire sont des composés qui s'oxydent facilement ce qui rend le parachèvement et l'isolation du produit difficiles.¹²⁶

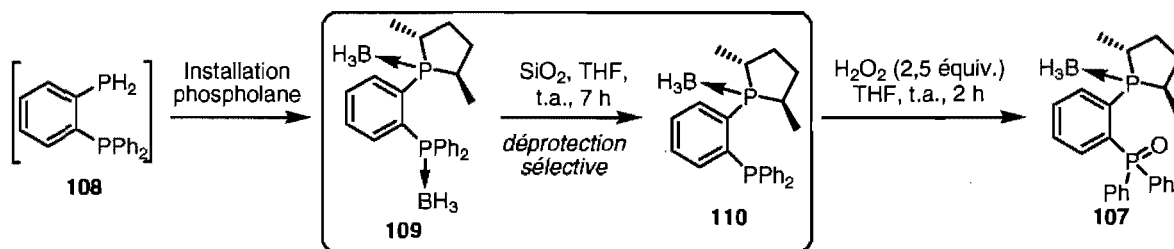
Dans les cas présentés ci-dessus, les phosphines primaires ne sont pas isolées afin de minimiser leur dégradation. Les dérivés **103** et **105** sont, ainsi, obtenus avec des rendements respectifs de 66% et 36%. Le dérivé **104** est synthétisé avec un rendement de 50% sous forme d'un mélange de tropoisomères avec un ratio 1:1,3.¹²⁷

Les dérivés **101** et **102** sont générés en très faibles rendements comparativement aux autres dérivés. Cela est dû exclusivement à l'utilisation de tétrahydrofur provenant d'un système de filtration de solvants. En effet, les colonnes asséchantes utilisées dans ce système n'enlèvent pas complètement les différents peroxydes présents dans le tétrahydrofur qui peuvent dégrader les phosphines primaires. Dans ce cas, les rendements sont inférieurs à 10%.

Le dérivé **106** est synthétisé avec un rendement de 24% sur trois étapes. La séquence réduction-installation du phospholane est précédée d'une étape de déprotection de l'adduit borane **94** quantitative à l'aide du DABCO™.¹²⁰

Finalement, le dérivé **107** est obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 34% selon la séquence détaillée ci-dessous (Schéma 47).

Schéma 47. Séquence réactionnelle pour l'obtention du dérivé **107**

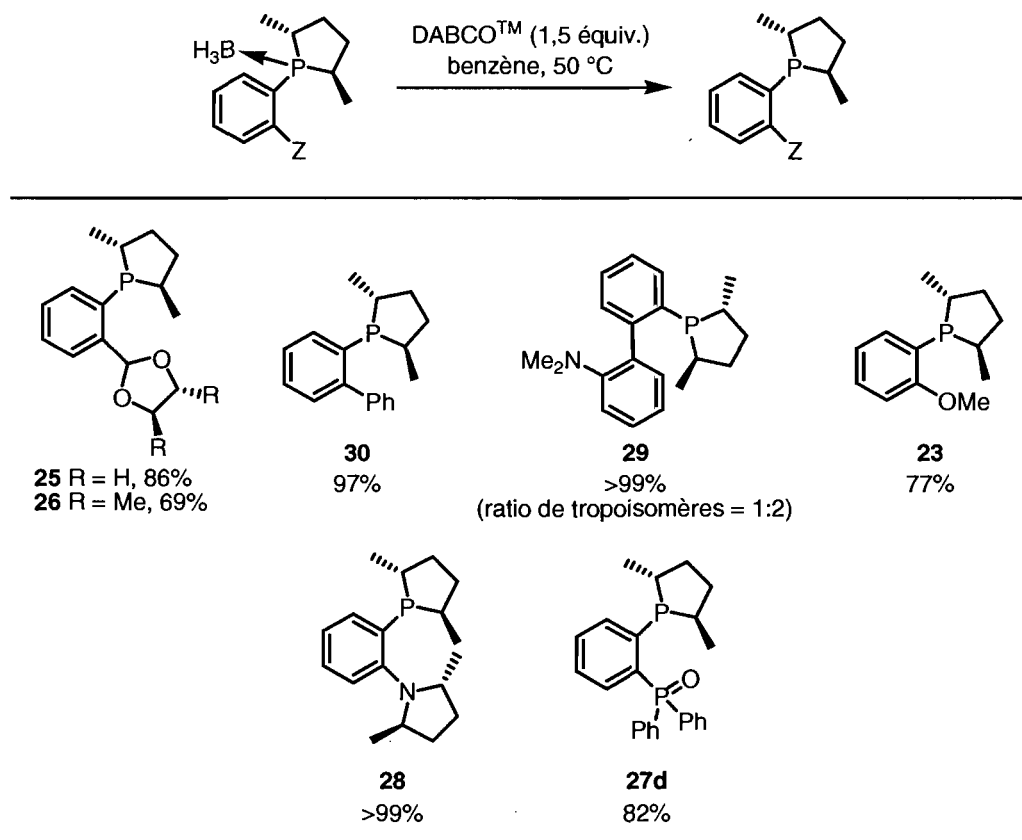


La phosphine primaire **108** est soumise aux conditions d'installation du phospholane suivies d'un excès de borane-sulfure de diméthyle. Le dérivé diprotégé **109** est alors obtenu. Par la suite, un simple traitement par de la silice dans le tétrahydrofur à température ambiante permet de déprotéger sélectivement le groupement

diphénylphosphine. Le dérivé **110** est ensuite oxydé à l'aide du peroxyde d'hydrogène pour conduire au dérivé **107** désiré.

Enfin, les divers adduits boranes sont déprotégés à l'aide de DABCO™ avec des rendements bons à excellents (Schéma 48).

Schéma 48. Déprotection des adduits boranes



Il est à noter que la déprotection du dérivé **104** a légèrement augmenté le ratio des tautomères (1:2).

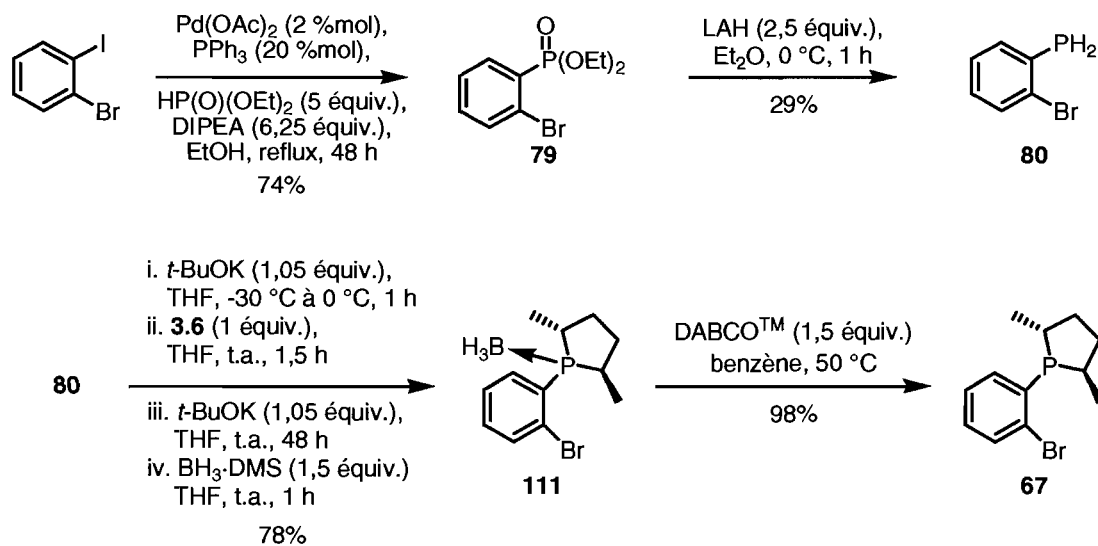
2.2. Synthèse des ligands par la voie B

La voie B pour la synthèse des ligands consiste à inverser les étapes de fonctionnalisation et de formation du phospholane par rapport à la voie A (Schéma 42). Ainsi, la fonctionnalisation du ligand se fait en dernière étape de synthèse. Cette approche est donc particulièrement intéressante puisqu'elle permet de moduler plus facilement le ligand grâce à l'intermédiaire commun **67**.

2.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun **67**

Le composé **67** est synthétisé en quatre étapes selon la séquence suivante (Schéma 49).

Schéma 49. Synthèse du composé **67**



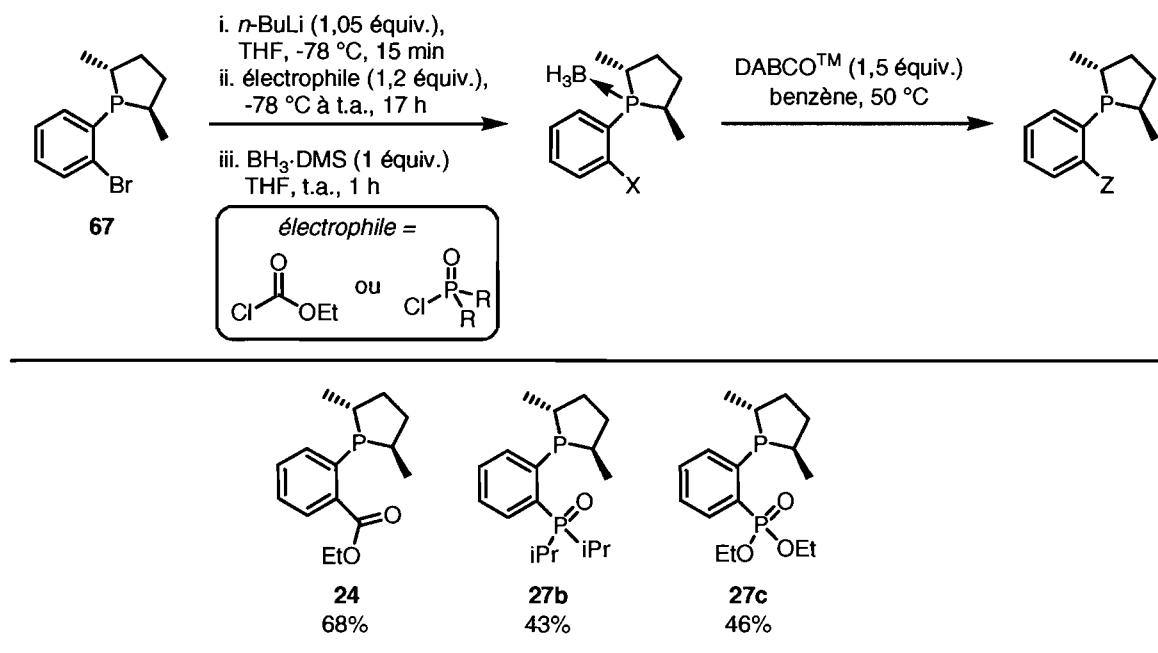
La synthèse du d\u00e9riv\u00e9 **80** a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite au chapitre pr\u00e9c\u00e9dent (paragraphe 2.4.3). La r\u00e9action de couplage a \u00e9t\u00e9 reproduite facilement sur grosse \u00e9chelle (100 mmol). Ainsi, le d\u00e9riv\u00e9 **80** est obtenu avec un rendement global de 21%. Il est alors soumis aux conditions

de formation du phospholane en présence de *tert*-butoxyde de potassium et du sulfate cyclique **41** pour conduire au composé **111** avec un rendement de 78%. Une étape finale de déprotection de l'adduit borane conduit ensuite au phospholane **67** avec un rendement de 98%.

2.2.2. Fonctionnalisation de l'intermédiaire commun **67**

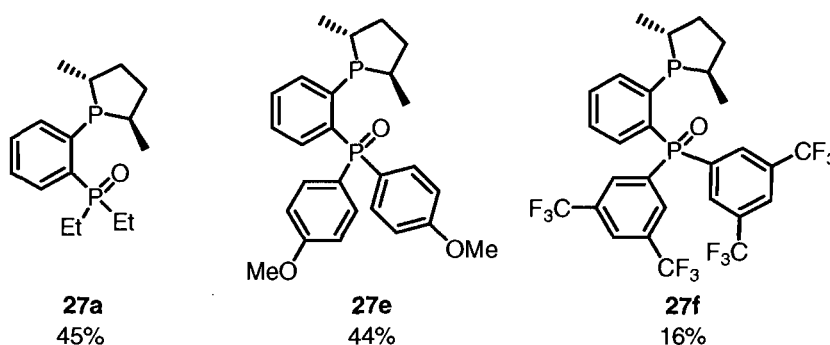
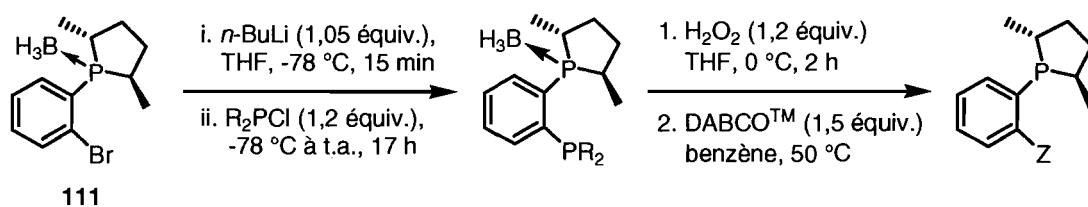
Le dérivé **67** a, par la suite, été fonctionnalisé en utilisant la réaction d'échange brome-lithium suivie du piégeage par l'électrophile désiré pour conduire aux ligands **24** et **27b-c** (Schéma 50). À la fin de la réaction, un équivalent de borane-sulfure de diméthyle est ajouté pour conduire aux différents adduits boranes qui sont ensuite déprotégés à l'aide du DABCO™. Les divers ligands sont alors obtenus avec des rendements moyens (43-68%).

Schéma 50. Séquence réactionnelle de fonctionnalisation du dérivé **67**



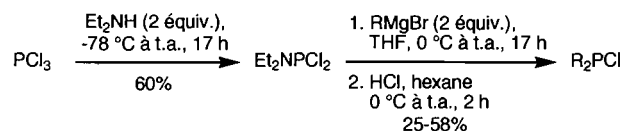
Pour les ligands **27a** et **27e-f**, la séquence réactionnelle est légèrement modifiée et débute avec le dérivé **111** (Schéma 51). Les électrophiles sont, dans ce cas-ci, des chlorophosphines ($R_2\text{PCl}$).^{i,128} Par la suite, un équivalent de peroxyde d'hydrogène est ajouté. Finalement, les différents adduits boranes sont déprotégés à l'aide du DABCO™. Les divers ligands sont alors obtenus avec des rendements moyens (16-45%).

Schéma 51. Séquence réactionnelle de fonctionnalisation du dérivé **111**



Une fois la synthèse des ligands achevée, ces derniers sont alors testés dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde.

ⁱ Les chlorophosphines sont synthétisées selon le schéma suivant :¹²⁸



3. Criblage des différents ligands

L'influence de la variation de labilité du site dur sur la réaction est étudiée à l'aide des ligands suivants dont la synthèse est présentée au paragraphe précédent (Figure 32). Ces ligands comportent des groupements éther, ester, acétal, amine et phényle pour étudier l'impact de la labilité du site dur sur la réaction.¹¹⁸

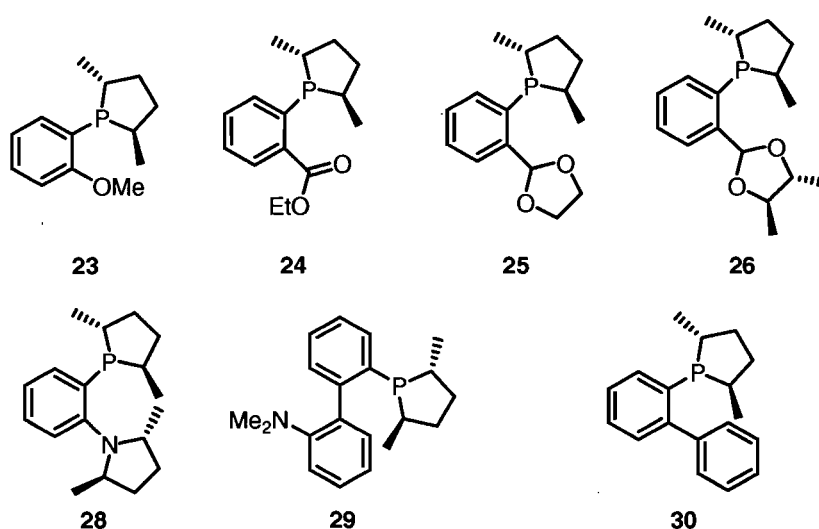
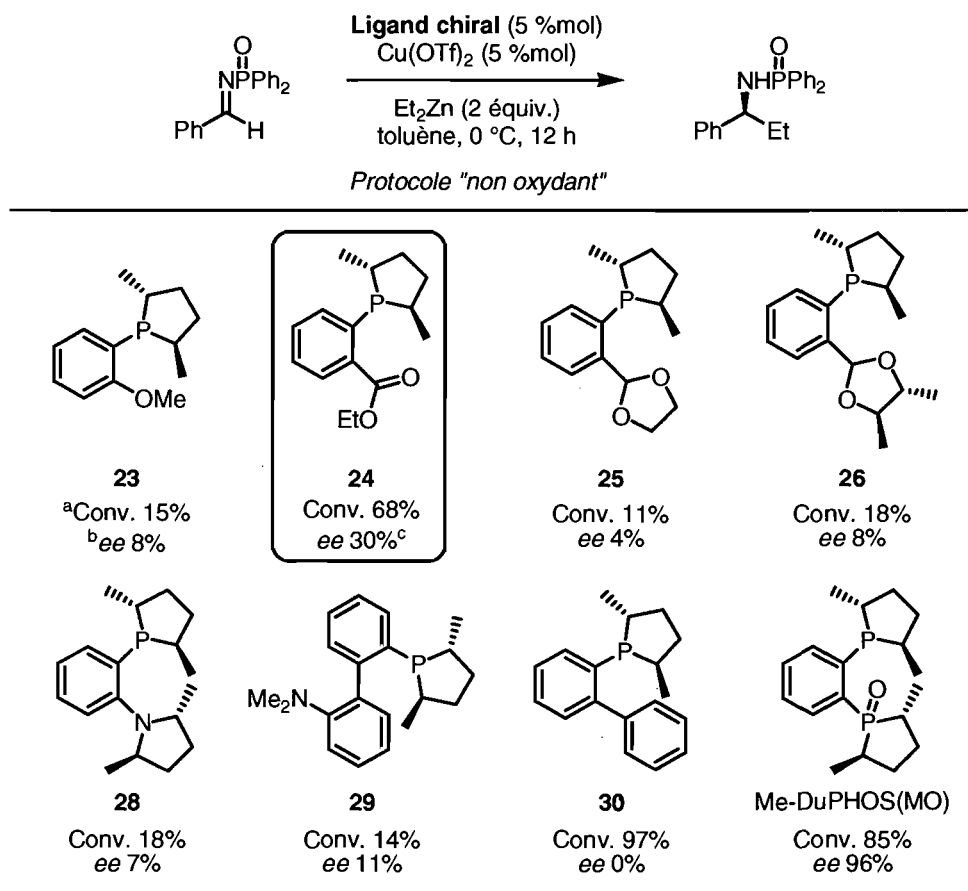


Figure 32. Ligands permettant l'étude de la variation de labilité du site dur

Les résultats obtenus avec ces divers ligands sont répertoriés ci-dessous (Schéma 52). La réaction est conduite avec le protocole « non oxydant » décrit au chapitre 2. Celui-ci utilise deux équivalents de diéthylzinc, 5% molaire de ligand chiral et de triflate de cuivre(II) dans le toluène, à 0 °C, pendant douze heures.

Schéma 52. Criblage des ligands en vue de l'étude de la variation de labilité du site dur

^a: les conversions sont déterminées par RMN ¹H avec standard interne (1,3,5-triméthoxybenzène)

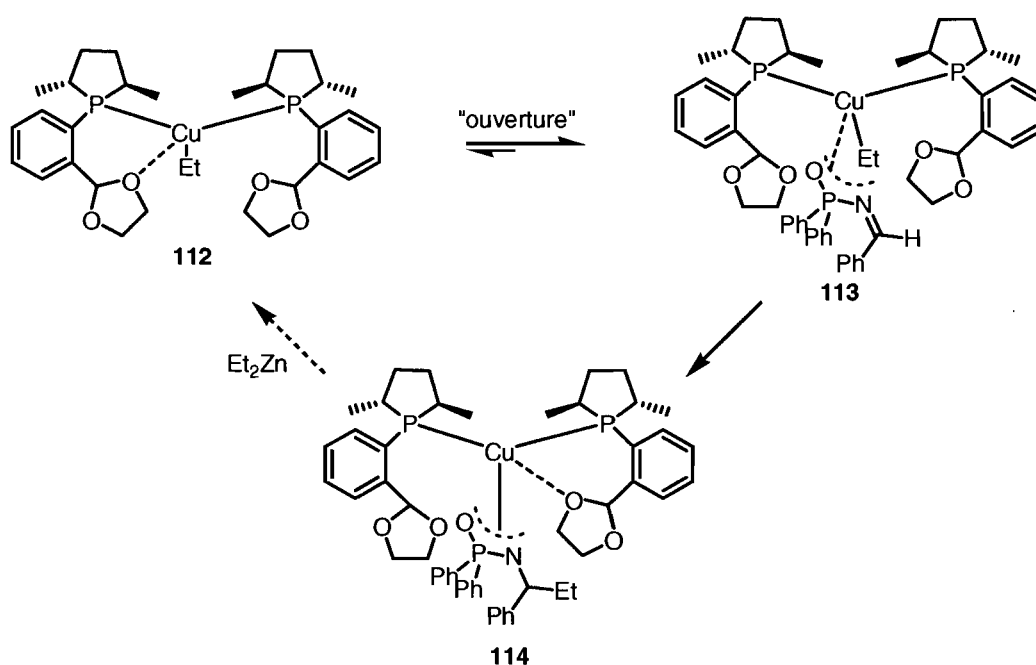
^b: les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC ou SFC chiral

^c: l'énantiomère (*R*) de la *N*-phosphinoylamide est obtenu

Les résultats présentés ci-dessus démontrent que la labilité du site dur a un effet important sur la réaction tant sur l'activité catalytique que sur les énantiosélectivités. En effet, les ligands comportant des sites durs de type éther (**23**), acétal (**25** et **26**) ou amine (**28** et **29**) conduisent à de très faibles conversions (<20%) et énantiosélectivités (<10%) (Schéma 52). Or, comme vu au chapitre 1, les groupements éthers et acétals sont considérés pour avoir un caractère plus dur (donc plus labile) qu'un groupement de type oxyde de

phosphine. Ainsi, deux hypothèses sont envisageables afin d'expliquer les résultats ci-dessus. La première est que ces ligands ne permettraient pas de stabiliser les différentes espèces catalytiques Cu(I) mises en jeu de part leur trop forte labilité. La seconde impliquerait que le substrat ou le produit de la réaction altèrent le processus d'ouverture-fermeture caractéristique d'un ligand hémilabile (Schéma 53).

Schéma 53. Hypothèse pour la faible réactivité des ligands **23**, **25** et **26**



Étant donné qu'un groupement oxyde de phosphine est plus complexant qu'un groupement éther ou acétal, une molécule de substrat peut entrer en compétition avec le site dur du ligand pour conduire à un dérivé du type **113**. L'addition du groupement éthyle peut alors s'effectuer soit de manière intra- ou intermoléculaire pour conduire à un composé de type **114**. Par la suite, il serait également possible qu'un site dur moins complexant ralentisse la transmétallation entre le diéthylzinc et le cuivre.

Les faibles énantiométries peuvent être dues à l'absence du processus de relais entre le site dur et le substrat *via* le triflate d'éthylzinc comme postulé au chapitre 3. Ce processus serait inhibé par la compétition entre le substrat et le site dur pour la complexation autour du cuivre. Il est également envisageable qu'un complexe de cuivre ou le triflate d'éthylzinc puissent agir en tant qu'acides de Lewis. Dans ce cas, l'addition du diéthylzinc (ou d'une autre molécule d'éthyle cuivreux) peut avoir lieu conduisant au produit racémique.

Les ligands de type *P,N* **28** et **29** donnent également de faibles conversions et énantiométries (Schéma 52). Les groupements azotés de type amine sont, par contre, plus complexants que les dérivés oxygénés. Ainsi, la faible activité catalytique peut s'expliquer par la faible propension du ligand à libérer un site de coordination autour du métal.

Les faibles énantiométries observées peuvent provenir d'une addition soit d'une espèce éthyle cuivreux soit du diéthylzinc par activation du substrat *via* une espèce de cuivre ou du triflate d'éthylzinc agissant comme acides de Lewis. Il est également envisageable que le ligand de type *P,N* active l'addition du diéthylzinc sur l'imine.

Contrairement aux ligands précédents, le ligand **30** conduit à de très bonnes conversions mais aucune énantiométrie (Schéma 52). Ce résultat est similaire à celui obtenu avec les ligands **11** et **12** (équation (18)). En effet, la partie phospholane (site mou) du ligand stabilise bien les différentes espèces Cu(I) et augmente le caractère nucléophile du groupement éthyle.

L'absence d'énantiométrie peut s'expliquer par la formation d'intermédiaires trop « ouverts » de type **115** ou **116**. En effet, malgré la présence de coordination entre le groupement phényle et le cuivre¹²⁹ (espèce **115**), le processus de relais entre le site dur et le substrat *via* le triflate d'éthylzinc (cf. chapitre 3, section 3) est absent (Figure 33). Ainsi, le substrat n'est pas correctement dirigé dans la poche chirale du complexe.

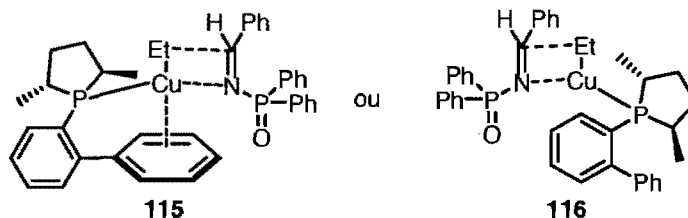


Figure 33. Intermédiaires plausibles avec le ligand **30**

Finalement, le ligand **24** donne le meilleur compromis entre conversion (68%) et énantiosélectivité (30%) parmi tous les autres ligands testés comprenant différents types de sites durs (Schéma 52). En effet, le groupement ester du ligand **24** est le site dur qui se rapproche le plus d'un groupement oxyde de phosphine tel que pour le Me-DuPHOS(MO). Toutefois, les conversions sont inférieures. Cette perte d'activité peut s'expliquer par une dégradation progressive du catalyseur diminuant alors la régénération de l'espèce active. Cela pourrait éventuellement se vérifier par l'ajout ultérieur de catalyseur.

Par ailleurs, il a été démontré au chapitre précédent que la projection de chiralité provient majoritairement du site mou. Il a également été postulé que le site dur permet d'approcher le substrat dans la poche chirale autour du métal. Ainsi, la faible énantio-induction conférée par le ligand **24** serait attribuable à la faible capacité du site dur à orienter correctement le substrat. En effet, la longueur de la liaison C=O est de l'ordre de 1,2 Å alors que la liaison P=O est un peu plus longue de l'ordre de 1,4 Å. Il est donc envisageable que l'ester éloigne le substrat de l'environnement chiral projeté par les groupements méthyles du site mou.

Au vu de ces différents résultats, il semble donc que le site dur de type oxyde de phosphine soit optimal à la fois au niveau de la stabilisation des différentes espèces catalytiques et au niveau de l'approche du substrat pour une bonne énantio-induction. Ainsi, il est intéressant de faire varier les substituants au niveau de l'oxyde de phosphine afin d'étudier l'effet de la variation électronique du site dur. Pour ce faire, les ligands suivants ont été synthétisés (Figure 34).¹¹⁸

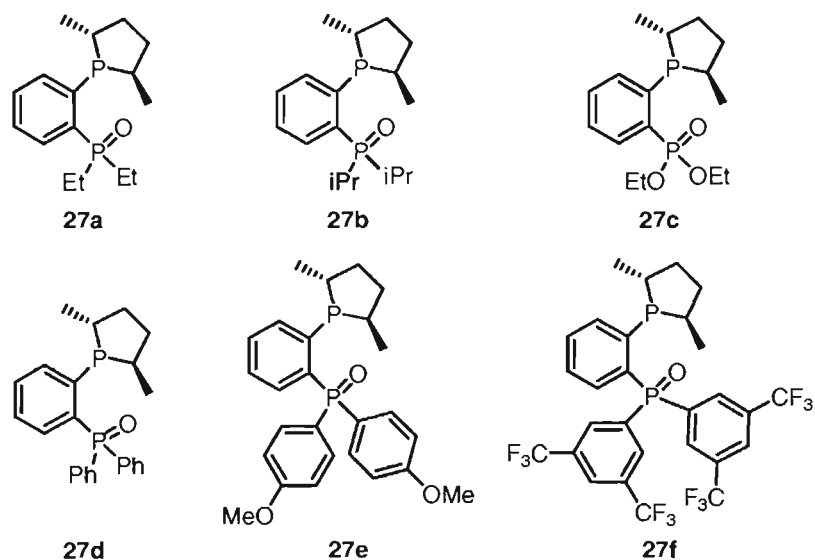
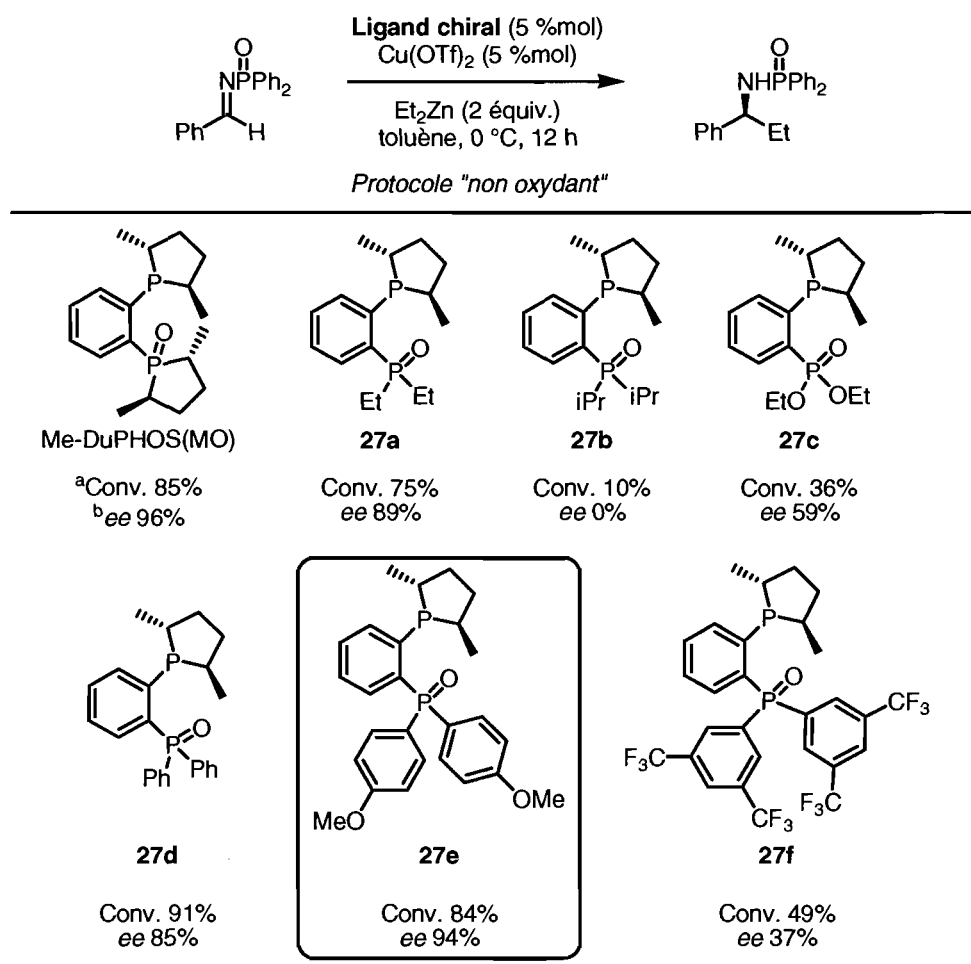


Figure 34. Ligands permettant l'étude de la variation électronique du site dur

Les résultats obtenus avec ces divers ligands sont répertoriés ci-dessous (Schéma 54). La réaction est conduite avec le protocole « non oxydant » décrit au chapitre 2. Celui-ci utilise deux équivalents de diéthylzinc, 5% molaire de ligand chiral et de triflate de cuivre(II) dans le toluène, à 0 °C, pendant douze heures.

Schéma 54. Criblage des ligands en vue de l'étude de la variation électronique du site dur

^a: les conversions sont déterminées par RMN ¹H avec standard interne (1,3,5-triméthoxybenzène)

^b: les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC ou SFC chiral

Dans un premier temps, la taille des substituants est augmentée en remplaçant le phospholane à cinq membres par des chaînes éthyles (ligand **27a**) et isopropyles (ligand **27b**). Le ligand **27a** conduit à des résultats légèrement inférieurs au Me-DuPHOS(MO) (Schéma 54). Cette légère diminution des conversions et énantiosélectivités est probablement due à un degré de liberté plus important dans le cas de la chaîne éthyle par

rapport au cycle phospholane. Cela génère alors une gêne stérique qui affecte la réactivité ainsi que l'orientation du substrat dans la poche chirale. Par contre, la présence des groupements isopropyles dans le ligand **27b** inhibe la réactivité de part l'encombrement stérique généré autour du métal (Schéma 54).

Par la suite, le cycle phospholane est substitué par des groupements éthanolates électro-donneurs (ligand **27c**). Celui-ci conduit à de faibles conversions (36%) mais l'énantiosélectivité demeure moyenne (59%) (Schéma 54). Les faibles conversions peuvent provenir d'une part de l'augmentation de la gêne stérique générée par les groupements éthanolates. D'autre part, il est envisageable que la libération d'un site de coordination soit plus difficile de part le caractère plus ionique de la liaison P=O (équation (37)).¹³⁰



Finalement, les ligands comportant divers groupements aromatiques ont été testés. Ainsi, le ligand **27d** donne d'excellentes conversions (91%) et énantiosélectivités (85%) (Schéma 54). Ce résultat est particulièrement intéressant puisque cela confirme les résultats obtenus avec le ligand **21**, à savoir que la chiralité du site mou dirige majoritairement l'énantio-induction lors de l'addition du groupement éthyle. De plus, le ligand **27d** est plus aisément accessible que le ligand **21** et surtout plus facilement modulable.

Le changement de l'environnement électronique des groupements phényles a, alors, été étudié. Le ligand **27e** ayant un groupement électro-donneur en position *para* conduit à d'excellents résultats (conversion de 84%, énantiosélectivité de 94%) (Schéma 54). Par contre, la présence de groupements électro-attracteurs en position *méta* du ligand **27f** a un effet négatif sur la réaction (conversion de 49%, énantiosélectivité de 37%) (Schéma 54). Les propriétés électroniques du site dur influent, donc, drastiquement sur l'issue de la réaction. À première vue, la différence entre ces deux ligands se porte exclusivement au niveau de la liaison P=O. Il serait, alors, envisageable que la longueur de la liaison P=O

puisse être responsable de ces résultats. En effet, il est probable que dans le cas du ligand **27e**, cette liaison soit plus longue que dans le ligand **27f**. Ainsi, plus la liaison P=O est longue, meilleure serait l'énantio-induction. Cependant, après analyse des données spectroscopiques (RMN et IR), il n'est pas possible de conclure quant à l'effet de la variation de l'environnement électronique sur la longueur de la liaison P=O au sein des ligands **27d-f**. De plus, il semble que la présence de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs, à différentes positions, influe peu sur la longueur de la liaison P=O d'après les données décrites dans la littérature (Figure 35).¹³¹

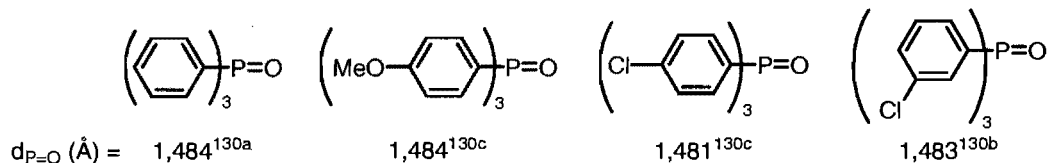


Figure 35. Impact de l'environnement électronique sur la longueur de la liaison P=O

Toutefois, différents groupes de recherche ont également rapporté des observations similaires sur l'influence de la variation des propriétés électroniques des ligands sur l'énantiosélectivité de la réaction.¹³²

Afin d'éclaircir ces différents points, il a été envisagé de synthétiser les différents complexes du type [Cu(OTf)₂·2L] afin d'étudier leurs différentes caractéristiques structurales. De plus, la synthèse de ligands dérivés de **27e** comportant différents groupes électro-donneurs pourrait contribuer à une meilleure compréhension. Ces travaux sont actuellement en cours au laboratoire.

Au cours du prochain chapitre, l'extension du système Cu/ligand hémilabile à la synthèse d'hétérocycles et d'amines fonctionnalisés sera présentée. Il est à noter, toutefois, que cette étude sera réalisée avec le Me-DuPHOS(MO). En effet, la synthèse du composé **27e** et de ses dérivés est actuellement en cours d'optimisation par le Dr Julie Oble. Cela devrait permettre une étude plus approfondie de la réactivité de ces nouveaux ligands.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, les travaux concernant la synthèse de divers ligands présentant différents types de sites durs ont été présentés.

Deux voies de synthèse se sont alors distinguées. La première, voie A, consiste à installer, dans un premier temps, la fonctionnalité Z jouant le rôle de site dur. Dans un deuxième temps, le phospholane chiral est construit de manière classique. Cette approche a, ainsi, permis de synthétiser les ligands **23**, **25**, **26**, **27d**, et **28-30**. Une deuxième voie (B) a également été mise au point. Celle-ci est basée sur la formation d'un intermédiaire commun **67** qui est, ensuite, fonctionnalisé afin d'installer le site dur désiré. Cette approche est particulièrement intéressante puisque elle permet de moduler plus aisément le ligand. Ainsi, les ligands **24**, **27a-c** et **27e-f** ont été synthétisés par cette voie.

Les différents ligands obtenus ont, par la suite, été engagés dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde. Ainsi, la présence d'un site dur plus labile (ligands **23**, **25** et **26**) ou moins labile (ligands **28** et **29**) qu'un groupement oxyde de phosphine nuit à la catalyse (conversions <20%, énantiosélectivités <10%). Toutefois, le ligand **24** donne un bon compromis entre conversion (68%) et énantiosélectivité (30%). Afin d'augmenter les conversions, il serait envisageable de moduler les propriétés électroniques de la liaison C=O à l'aide de groupements de type cétone, amide ou encore thioamide. Au vu de ces divers éléments, le site dur de type oxyde de phosphine est considéré optimal. Divers substituants de la liaison P=O ont par la suite été étudiés. Les ligands **27a-c** confirment la sensibilité de la réaction à l'encombrement stérique autour du cuivre. Toutefois, dans le cas du ligand **27c**, des facteurs électroniques sont aussi à considérer. Ceux-ci ont d'ailleurs été étudiés avec les dérivés aromatiques **27d-f**. Ainsi, la présence de groupements électro-donneurs conduit à des résultats similaires au Me-DuPHOS(MO) alors que la présence de groupements électro-attracteurs affecte la catalyse. Des études sont actuellement en cours au laboratoire afin d'appréhender ces résultats. De plus, les résultats obtenus avec les ligands **27d** et **27e**

démontrent que l'emploi d'un site dur achiral conduit à des résultats similaires au Me-DuPHOS(MO).

Chapitre 5 : Synthèse d'hétérocycles azotés

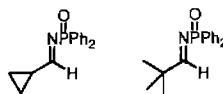
Au cours de ce chapitre, l'application du système d'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines, développé dans le laboratoire, à la synthèse de dérivés *N*-hétérocycliques est discutée. L'accent sera porté principalement sur deux points : la compatibilité des conditions réactionnelles avec la présence de groupements sensibles et l'utilisation d'imines issues d'aldéhydes α -énolisables.

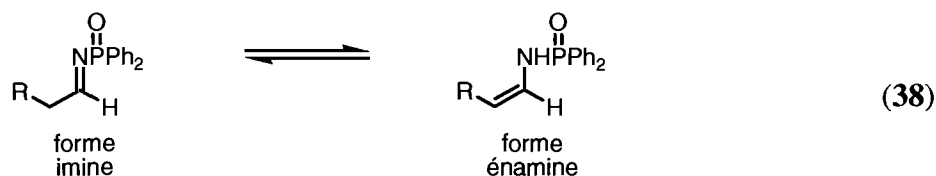
Ainsi, le chapitre est divisé en trois parties. La première présentera brièvement le contexte de l'étude. Ensuite, la synthèse de diverses amines α -chirales aliphatiques et cycliques est détaillée. Finalement, diverses approches à la synthèse de dérivés de type tétrahydroisoquinoline sont présentées.

1. Introduction

Le système Cu/Me-DuPHOS(MO) s'est avéré un excellent outil pour la synthèse d'amines α -chirales. En effet, ce dernier catalyse l'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines dérivées d'aldéhydes aromatiques avec d'excellents rendements (80-98%) et énantiosélectivités (92-98%) (équation (1)). Cependant, l'extension aux dérivés de type *N*-phosphinoylimines dérivées d'aldéhydes aliphatiques s'est révélée délicate de part l'instabilité intrinsèque des substrats. En effet, les imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques et/ou α -énolisables sont reconnues pour être facilement hydrolysables.^{i,133} De plus, il est difficile de les isoler sous forme pure de part le tautomérisme existant entre la forme imine et la forme énamine, représenté ici dans le cas des *N*-phosphinoylimines (équation (38)), ce qui peut conduire à de l'auto-condensation.¹³⁴

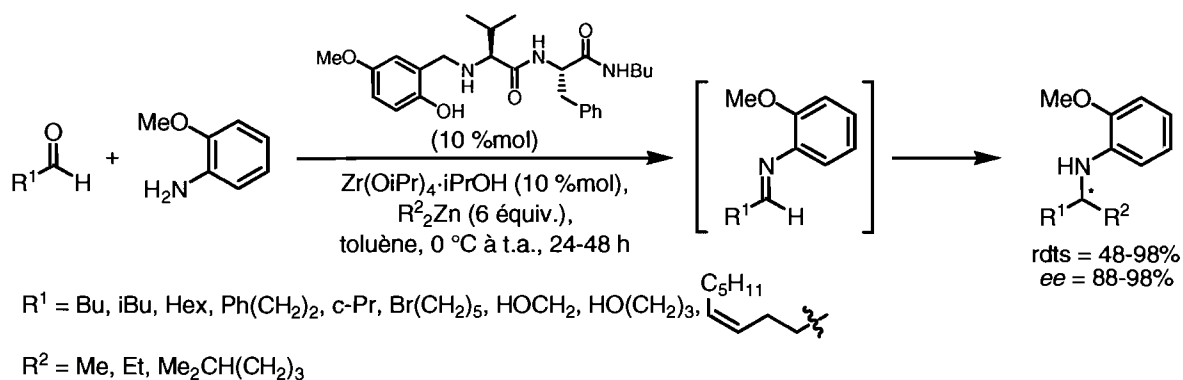
ⁱ Il existe de rares exceptions :⁷⁰



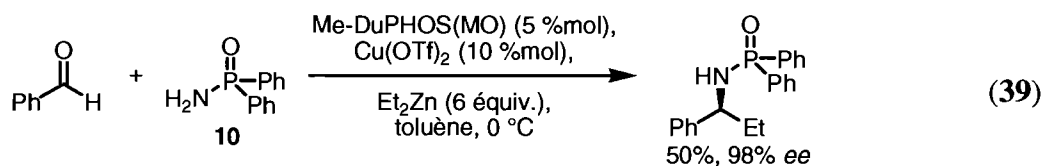


Ainsi, pour palier à ce problème expérimental, les imines peuvent être formées *in situ*. Dans le cas de systèmes impliquant des réactifs di-organozinciques, Snapper et Hoveyda ont démontré que ces mêmes réactifs peuvent agir en tant qu'agents déshydratants (Schéma 55).¹³⁵

Schéma 55. Formation d'imines *in situ* par la méthode d'Hoveyda-Snapper

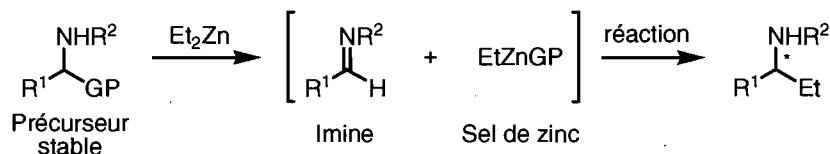


Cette approche a alors été mise en œuvre dans le cas du dérivé **10**. Elle n'a, cependant, pas permis d'accéder aux produits désirés avec des rendements satisfaisants (équation (39)).⁷⁰



Finalement, l'utilisation de précurseurs d'imines stables et facilement synthétisables est une autre option décrite dans la littérature. Ces précurseurs sont, alors, constitués d'un groupement partant (GP) qui, par action d'une base, peuvent libérer l'imine dans le milieu réactionnel (Schéma 56).

Schéma 56. Utilisation de précurseurs stables pour la formation d'imines *in situ*



Pour ce faire, divers groupements partants sont disponibles dans la littérature. Les plus couramment utilisés sont ceux dérivés du benzotriazole¹³⁶ et de l'acide *p*-toluènesulfonique (Figure 36).¹³⁷

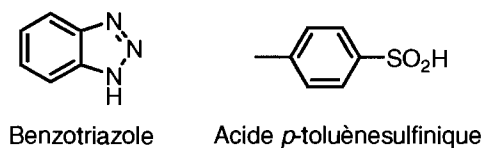
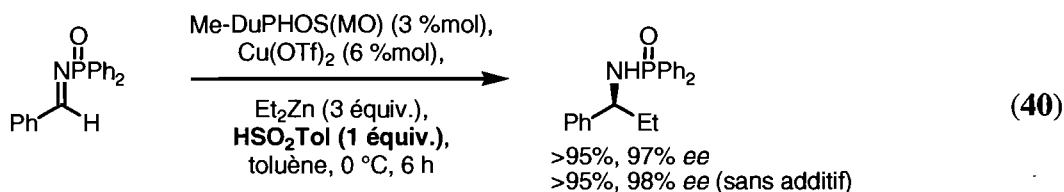
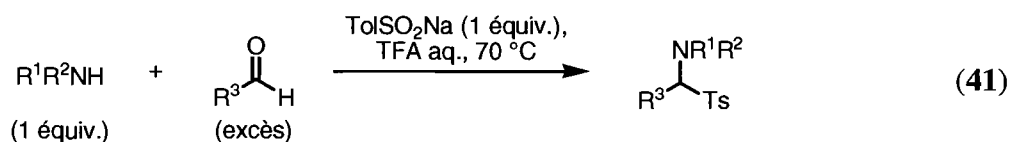


Figure 36. Groupements partants les plus couramment utilisés

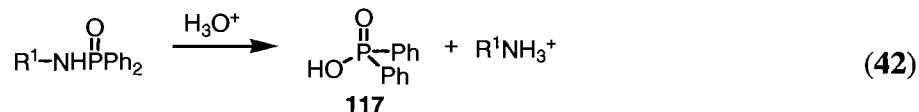
Dans ce processus, une molécule de sel de zinc (EtZnGP) est également libérée en quantité stœchiométrique. La compatibilité de ce dérivé dans le système catalytique est un point important à prendre en compte. Dans notre cas, la présence de sulfinate d'éthylzinc en tant qu'additif n'a pas entraîné de perte à la fois au niveau des rendements et des énantiosélectivités (équation (40)).⁷⁰



La voie de synthèse de ces adduits est rapportée dans la littérature. Elle consiste généralement à mettre en présence une amine, le sel de sodium de l'acide *p*-toluènesulfonique et un excès d'aldéhyde dans l'acide trifluoroacétique (équation (41)).¹³⁷

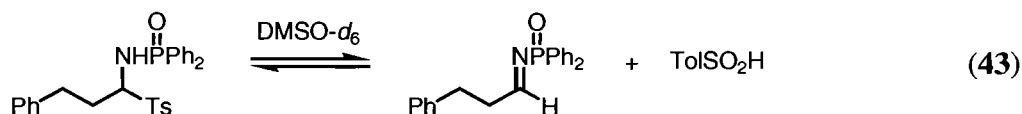


Lorsque les conditions décrites dans la littérature sont appliquées au dérivé **10**, un mélange est obtenu.⁷⁰ Ce dernier est constitué de l'adduit de l'acide sulfonique, des produits de départ ainsi que des produits d'hydrolyse. L'inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation de l'acide trifluoroacétique. En effet, le groupement phosphinoyle est clivé en milieu acide pour conduire au dérivé **117** (équation (42)).

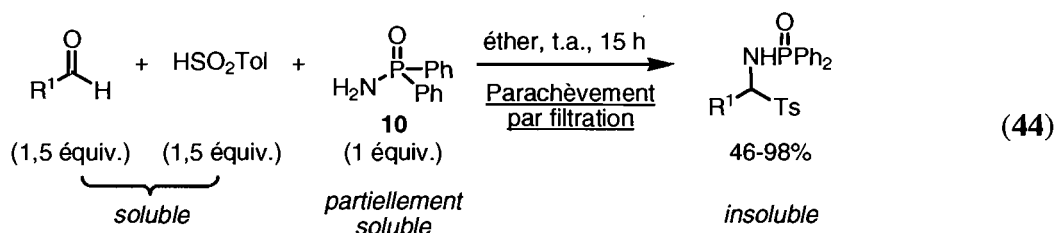


De plus, les différents produits obtenus (l'adduit de l'acide sulfonique, le composé **117**, le sel d'amine déprotégée et le dérivé **10** non réagi) sont difficilement séparables par les techniques de purification usuelles (recristallisation et chromatographie sur gel de silice). Ceci est dû à la faible solubilité des adduits de l'acide sulfonique dans la majorité des solvants mais surtout à leur instabilité en solution. En effet, les adduits de l'acide

sulfinique dérivés d'aldéhydes α -énolisables existent en équilibre avec la forme imine en solution (équation (43)).⁷⁰

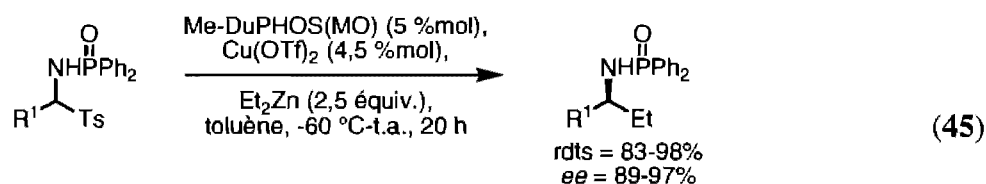


Étant donné ces différents problèmes expérimentaux, une voie de synthèse efficace et dénuée de purification a alors été optimisée. Ainsi, la faible solubilité des adduits de l'acide sulfinique, notamment dans l'éther diéthylique, a été exploitée. De plus, il s'est avéré que l'acide trifluoroacétique et le chauffage ne sont pas nécessaires pour l'obtention de bons rendements. Les conditions optimales alors développées sont les suivantes (équation (44)) :^{65a,70}



Le protocole est simple et ne nécessite ni précaution particulière (conditions anhydres par exemple) ni purification. Les différents réactifs sont mis en présence dans l'éther diéthylique à température ambiante. Le milieu réactionnel devient alors partiellement soluble puis le produit précipite au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. Le parachèvement de la réaction se fait par simple filtration et lavage abondant à l'éther diéthylique afin d'éliminer l'excès d'aldéhyde et d'acide *p*-toluènesulfinique qui sont solubles dans ce même solvant.

Divers *N*-phosphinoylamides dérivés d'aldéhydes aliphatiques ont donc été synthétisés avec d'excellents rendements et énantiosélectivités par l'intermédiaire d'adduits de l'acide sulfonique (équation (45)).^{65a}



R¹ = Me, *n*-Hex, PhCH₂CH₂, *i*Bu, AcO(CH₂)₄, BnOCH₂, *i*Pr, *c*-Hex, *c*-Pent

L'avantage de cette méthode réside dans les conditions douces utilisées ce qui permet une grande latitude au niveau des groupements fonctionnels présents sur l'aldéhyde. Ainsi, au cours de ce chapitre, les résultats sur la synthèse de précurseurs d'imines fonctionnalisées seront présentés. De plus, ces précurseurs seront engagés dans la réaction d'addition asymétrique du diéthylzinc catalysée par le cuivre et permettront d'accéder à des substrats d'intérêt biologique.

2. Synthèse de précurseurs d'imines fonctionnalisées

2.1. Application à la synthèse de dérivés *N*-hétérocycliques

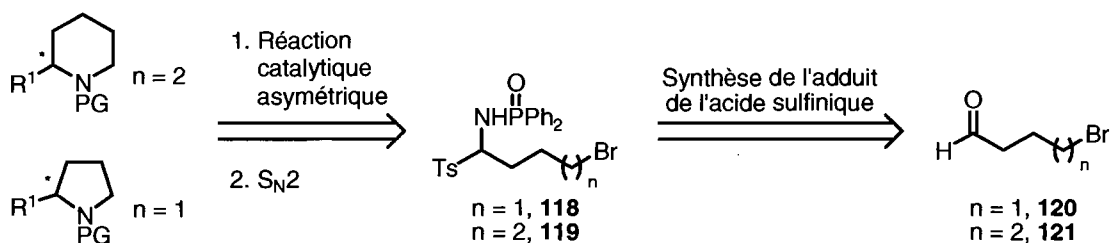
La synthèse de dérivés *N*-hétérocycliques de type pyrrolidine et pipéridine ainsi que les dérivés de type pyrrolidinone et pipéridinone est un sujet d'importance.¹³⁸ En effet, ces motifs se retrouvent dans une grande majorité de composés naturels et biologiquement actifs.¹³⁹ Le système développé au sein du groupe du professeur Charette conduit à l'obtention d'amines α -chirales avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Ainsi, cette méthodologie serait un outil intéressant pour synthétiser ce type de substrats. Au cours de ce paragraphe, différentes stratégies en vue de la synthèse de

ce type de dérivés sont présentées. L'accent sera mis sur la compatibilité de la méthode employée avec des groupements réactifs tels que des fonctions halogénées et esters. Ces derniers permettront respectivement de synthétiser des pyrrolidines/pipéridines et des pyrrolidinones/pipéridinones.

2.1.1. Synthèse de pyrrolidines et pipéridines

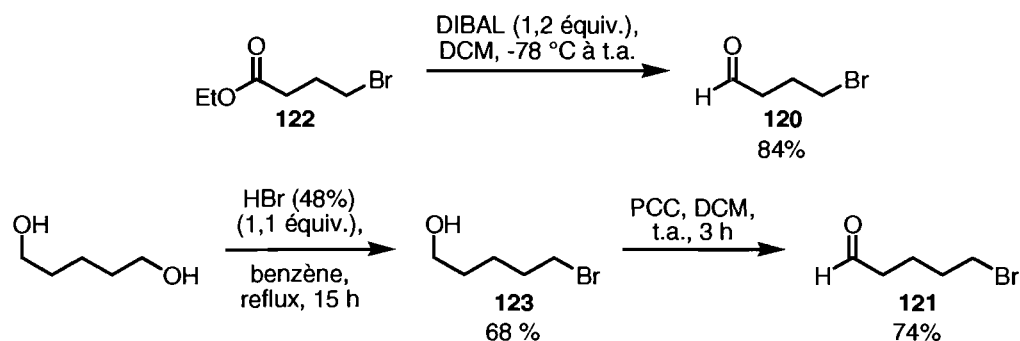
La voie rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de pyrrolidines et pipéridines est la suivante (Schéma 57) :

Schéma 57. Voie rétrosynthétique pour l'obtention de pyrrolidines et pipéridines



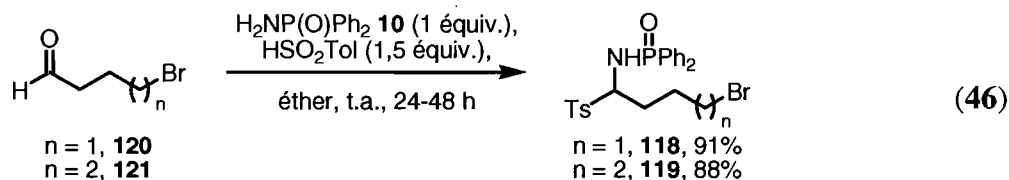
La synthèse des différents dérivés débiterait par la formation des adduits de l'acide sulfinique **118** et **119** à partir des aldéhydes bromés correspondants **120** et **121**. Par la suite, la réaction d'addition catalytique asymétrique permettrait d'introduire le centre chiral désiré. Finalement, une réaction de substitution nucléophile compléterait la synthèse.

Les aldéhydes bromés nécessaires sont dans un premier temps synthétisés en une à deux étapes (Schéma 58).

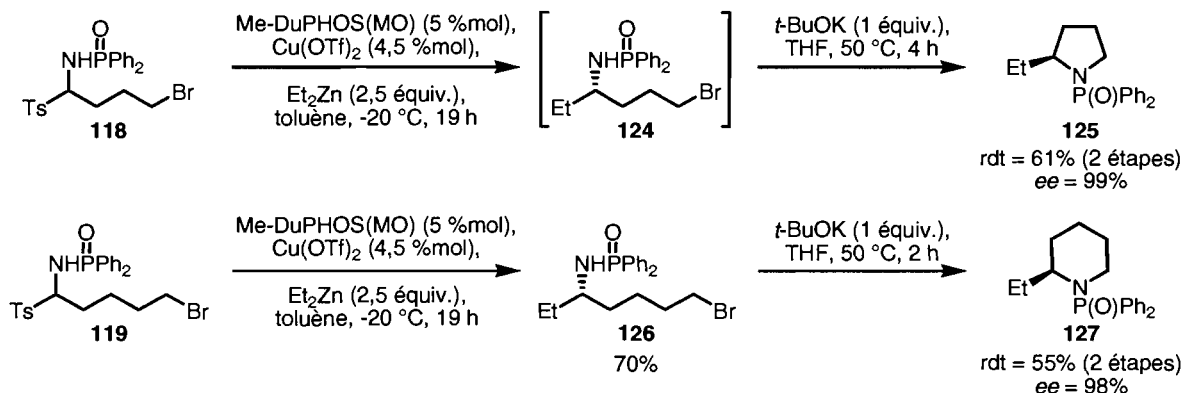
Schéma 58. Synthèse des aldéhydes **120** et **121**

Le 4-bromobutanal (**120**) est synthétisé en une étape par réduction du 4-bromobutanoate d'éthyle (**122**) à l'aide du DIBAL avec un rendement brut de 84%.¹⁴⁰ Celui-ci est directement engagé dans la réaction suivante sans purification. Le 5-bromopentanal (**121**) est synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 50%. La séquence réactionnelle met en jeu la bromation sélective du 1,5-pentanediol suivie de l'oxydation de l'alcool résultant **123** à l'aide du PCC.¹⁴¹

Les aldéhydes **120** et **121** sont ensuite soumis aux conditions de formation des adduits de l'acide sulfinique (équation (46)).



Les adduits de l'acide sulfinique **118** et **119** sont synthétisés de façon pure avec d'excellents rendements respectifs de 91% et 88%. Ces conditions sont donc compatibles avec la présence de groupements bromés facilement substituables. Ces derniers sont alors soumis aux conditions d'addition du diéthylzinc catalysée par le cuivre (Schéma 59).

Schéma 59. Formation des dérivés pyrrolidine **125** et pipéridine **127**

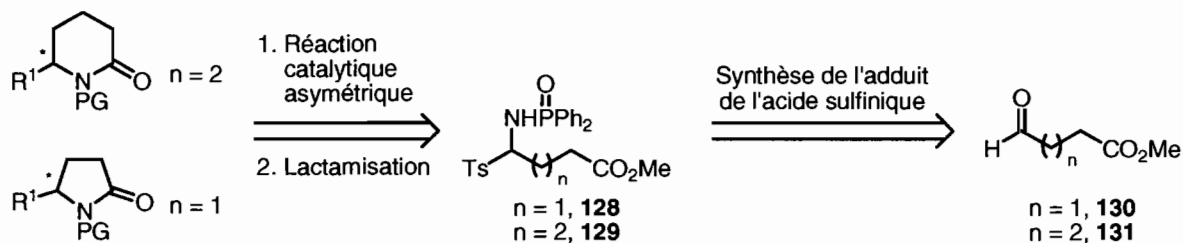
Les d\u00e9riv\u00e9s **118** et **119** sont transform\u00e9s respectivement en d\u00e9riv\u00e9s de type pyrrolidine **125**^{118a} et pip\u00e9ridine **127** en deux \u00e9tapes avec des rendements globaux respectifs de 61% et 55%. Les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques obtenus sont excellents (99% et 98% respectivement). Il est \u00e0 noter que le d\u00e9riv\u00e9 **124**, obtenu sous forme d'huile, se d\u00e9grade et est directement engag\u00e9 dans la r\u00e9action suivante.

Les conditions r\u00e9actionnelles de formation des adduits de l'acide sulfinique et d'addition catalytique asym\u00e9trique d\u00e9velopp\u00e9es sont douces et tol\u00e8rent la pr\u00e9sence de groupements fonctionnels brom\u00e9s sur des substrats aliphatiques. En effet, cette fonctionnalit\u00e9 n'est g\u00e9n\u00e9ralement pas tol\u00e9r\u00e9e, ce qui n\u00e9cessite la manipulation de groupements protecteurs rallongeant, alors, la s\u00e9quence r\u00e9actionnelle.^{135,142}

2.1.2. Synth\u00e8se de pyrrolidinones et pip\u00e9ridinones

La voie r\u00e9trosynth\u00e9tique envisag\u00e9e pour la synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s de type pyrrolidinone et pip\u00e9ridinone est similaire \u00e0 celle employ\u00e9e dans le paragraphe pr\u00e9c\u00e9dent (Sch\u00e9ma 60).

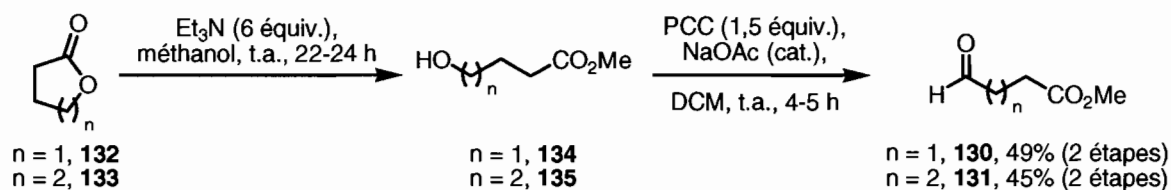
Schéma 60. Voie rétrosynthétique pour l'obtention de pyrrolidinones et pipéridinones



La synthèse des différents dérivés débiterait par la formation des adduits de l'acide sulfinique à partir des aldéhydes fonctionnalisés correspondants. Par la suite, la réaction d'addition catalytique asymétrique permettrait d'introduire le centre chiral désiré. Finalement, une réaction de lactamisation compléterait la synthèse.

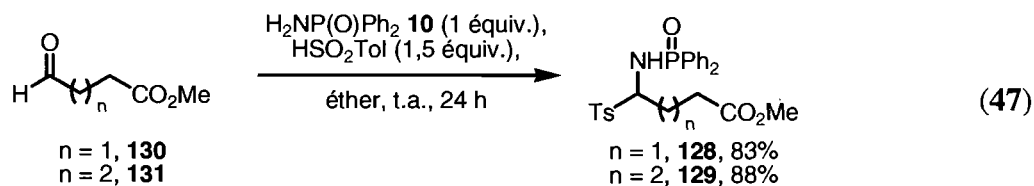
Les aldéhydes fonctionnalisés nécessaires sont dans un premier temps synthétisés en deux étapes (Schéma 61).

Schéma 61. Synthèse des aldéhydes **130** et **131**



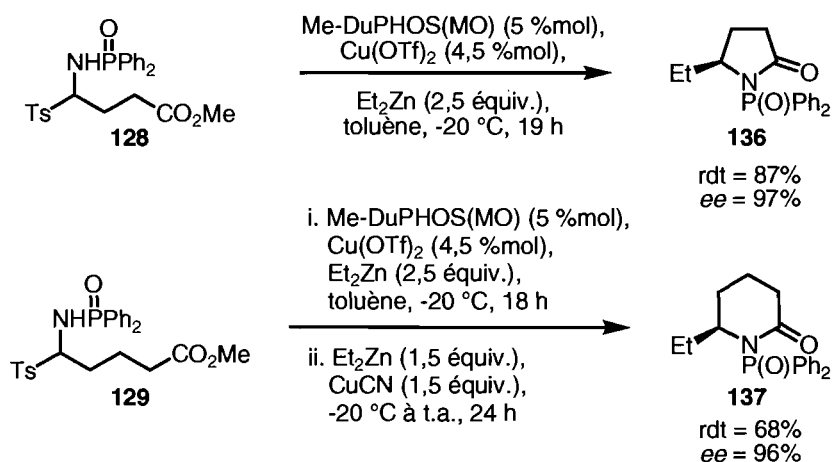
Les aldéhydes **130** et **131** sont obtenus avec des rendements globaux respectifs de 49% et 45%. La première étape est une méthanolyse de la γ -butyrolactone (**132**) ou la δ -valérolactone (**133**).¹⁴³ Les alcools intermédiaires **134** et **135** alors obtenus sont directement utilisés dans la prochaine étape d'oxydation à l'aide du PCC.^{143b}

Les aldéhydes **130** et **131** sont ensuite soumis aux conditions de formation des adduits de l'acide sulfinique (équation (47)).

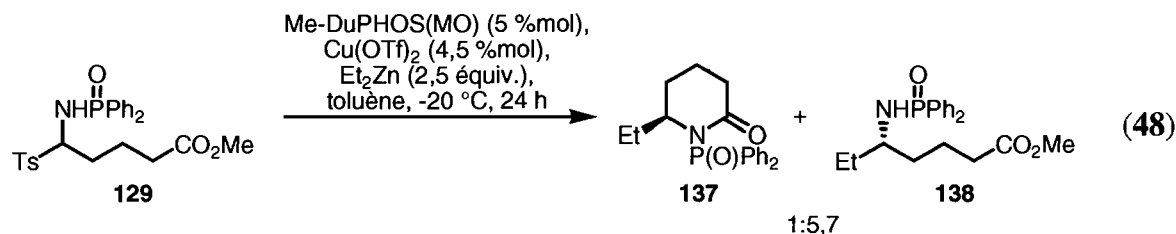


Les adduits de l'acide sulfinique **128** et **129** sont synthétisés avec d'excellents rendements respectifs de 83% et 88%. Ces conditions sont donc compatibles avec la présence de groupements esters méthylés facilement dérivables. Ces derniers sont alors soumis aux conditions d'addition du diéthylzinc catalysée par le cuivre (Schéma 62).

Schéma 62. Formation des dérivés pyrrolidinone **136** et pipéridinone **137**



Les dérivés **128** et **129** sont transformés respectivement en dérivés de type pyrrolidinone **136** et pipéridinone **137** en une étape avec des rendements respectifs de 87% et 68%. Les excès énantiomériques obtenus sont excellents (97% et 96% respectivement). Dans le cas du dérivé **137**, il est à noter que le dérivé non cyclique **138** est obtenu majoritairement après la réaction d'addition (équation (48)).



Il a alors été observé que, lors de la formation du composé racémique en présence de diéthylzinc et de cyanure de cuivre, seul le produit cyclisé **137** est obtenu. Un traitement avec du cyanure de cuivre est donc nécessaire à la fin de la réaction d'addition asymétrique pour compléter la cyclisation.

Ainsi, les conditions réactionnelles de formation des adduits de l'acide sulfinique et d'addition catalytique asymétrique développées sont douces et tolèrent la présence de groupements fonctionnels de type esters sur des substrats aliphatiques. En effet, les esters méthylés sont connus pour réagir avec des dérivés organométalliques tels des organolithiens ou des organomagnésiens.^{ii,144}

2.2. Application à la synthèse d'amines α -chirales aliphatiques fonctionnalisées

2.2.1. Introduction

Une importante classe d'amines α -chirales aliphatiques sont les amines allyliques. Ces dérivés sont très importants puisque ce sont des produits de départ pour la synthèse de divers composés biologiquement actifs tels des acides α - et β -aminés,¹⁴⁵ des alcaloïdes¹⁴⁶ ou encore des carbohydrates.¹⁴⁷ Plusieurs méthodes pour leur synthèse sont donc recensées dans la littérature.¹⁴⁸ Une voie de synthèse intéressante est l'addition de réactifs

ⁱⁱ Hoveyda et Snapper rapportent l'addition d'éthylzirconium sur une imine aliphatique présentant un ester isopropylé.¹⁴⁴

organométalliques vinyliques de manière stéréosélective.^{148d,149} Cependant, la déprotonation en position α des imines aliphatiques entre en compétition avec l'addition.^{134a,150} Afin de contourner ce problème, l'addition-1,2 stéréosélective de réactifs organométalliques sur des imines α,β -insaturées est envisageable.¹⁵¹ Cependant, un mélange d'addition-1,2 et -1,4 est obtenu dans notre cas.^{iii,152}

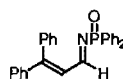
Dans le cas des amines homoallyliques, ce sont aussi des produits importants en tant que précurseurs à la synthèse de produits biologiquement actifs.^{138j,153} Leur synthèse a également fait l'objet de nombreuses publications. La méthode la plus connue est l'addition de réactifs organométalliques allyliques sur des imines.^{7c,154}

Ainsi, au cours de ce paragraphe, les travaux concernant la synthèse indirecte d'amines allyliques chirales seront, dans un premier temps, présentés puis ceux concernant la synthèse de précurseurs aux amines homoallyliques chirales seront décrits dans un deuxième temps.

2.2.2. Présentation des résultats

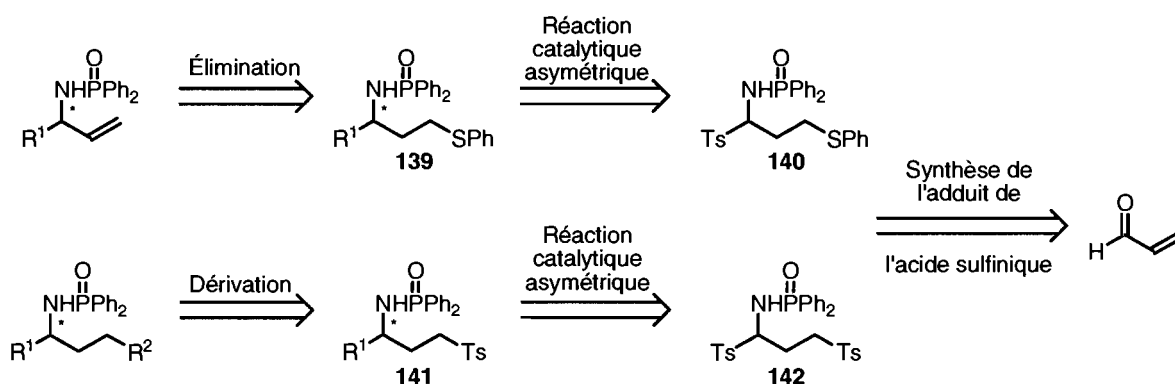
Il a été envisagé que l'emploi d'un adduit de l'acide sulfinique judicieusement fonctionnalisé nous permettrait d'accéder aux amines allyliques chirales et fonctionnalisables en position γ (précurseurs d'amines homoallyliques chirales) (Schéma 63).

ⁱⁱⁱ L'addition-1,2 sélective est observée dans le cas du substrat suivant:



Résultats non publiés du Dr Daniel Latassa.

Schéma 63. Stratégie pour la synthèse d'amines chirales allyliques et fonctionnalisables en position γ

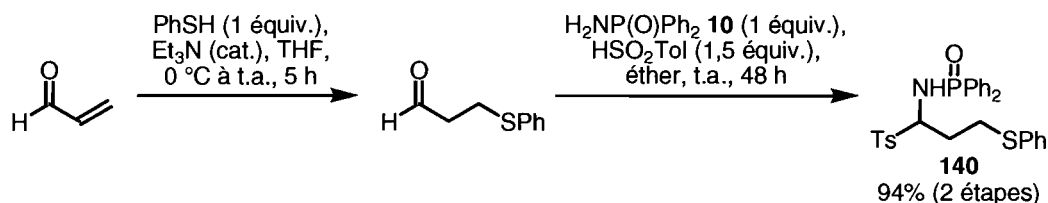


Ainsi, les amines allyliques et homoallyliques chirales seraient facilement obtenues à partir de dérivés du type **139** et **141** respectivement. Ces derniers seraient synthétisés par l'intermédiaire de la réaction d'addition asymétrique développée dans le groupe du professeur Charette sur les adduits de l'acide sulfinique **140** et **142** tous deux obtenus à partir de l'acroléine.

2.2.2.1. Synthèse d'amines allyliques chirales

Dans un premier temps, l'adduit de l'acide sulfinique **140** est synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 94% (Schéma 64).

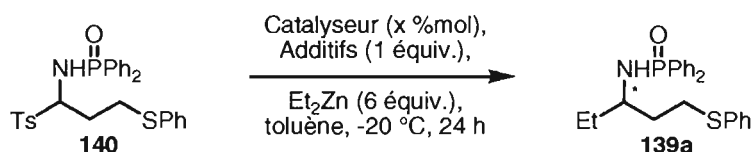
Schéma 64. Synthèse de l'adduit de l'acide sulfinique **140**



L'acroléine est traitée avec le thiophénol en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine.¹⁵⁵ L'aldéhyde fonctionnalisé, alors obtenu, est utilisé sans purification dans la deuxième étape pour conduire au dérivé **140** correspondant.

Par la suite, ce dernier est engagé dans la réaction d'addition asymétrique du diéthylzinc en utilisant les conditions développées pour les adduits de l'acide sulfinique (Tableau 3, entrée 1).

Tableau 3. Optimisation de l'addition asymétrique du diéthylzinc sur le dérivé **140**



Entrée	Catalyseur (x %mol)	Additifs	Rendement (%)	ee (%) ^a
1 ^b	Cu(OTf) ₂ (4.5 mol%), + Me-DuPHOS(MO) (5 mol%)	–	86	76
2	[Cu(OTf) ₂ ·2Me-DuPHOS(MO)] (5 mol%)	H ₂ O ₂ Tol + BEt ₃	90	94
3	[Cu(OTf) ₂ ·2Me-DuPHOS(MO)] (5 mol%)	BEt ₃	93	94
4	[Cu(OTf) ₂ ·2Me-DuPHOS(MO)] (5 mol%)	–	85	84

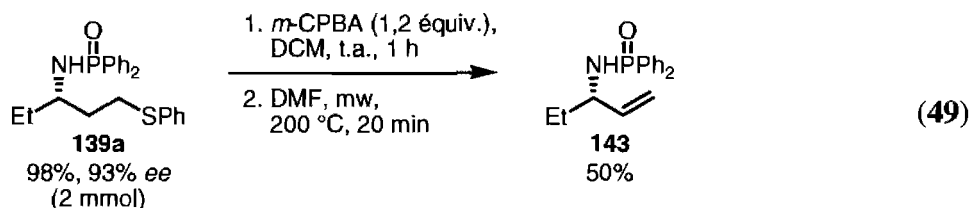
^a: les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chiral

^b: 2,5 équivalents de Et₂Zn ont été utilisés

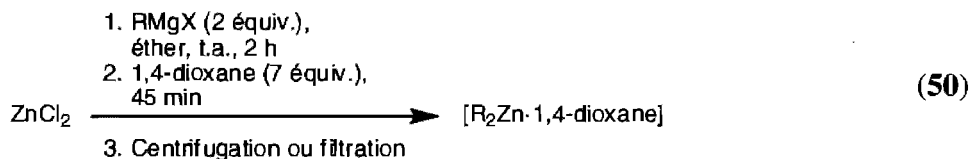
Dans ces conditions, les rendements sont bons (86%) mais les excès énantiomériques chutent à 76%. Il est à noter que le substrat **140** est particulier puisqu'il possède une fonctionnalité thioéther (-SPh) reconnue pour complexer la plupart des métaux de transition, notamment le cuivre.¹⁵⁶ Ainsi, afin d'éviter cette complexation, il est envisageable d'employer un additif complexant l'atome de soufre et compatible dans nos conditions réactionnelles. Cela a déjà été exploité dans notre groupe pour les dérivés *N*-hétérocycliques tels que la pyridine (cf équation (15), chapitre 1). Dans ce système, un

équivalent d'acide sulfinique et de triéthylborane sont nécessaires pour l'obtention de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.⁶⁶ Ces conditions sont alors appliquées au dérivé **140** (Tableau 3, entrée 2). D'excellents excès énantiomériques de 94% sont ainsi obtenus et les rendements demeurent excellents (90%). L'importance de l'utilisation d'additifs est démontrée par deux expériences contrôles. La première a permis de définir que seul, le triéthylborane est suffisant pour restaurer d'excellentes énantiosélectivités (Tableau 3, entrée 3). La deuxième permet d'établir que, d'une part, l'utilisation du complexe $[\text{CuOTf} \cdot (\text{Me-Du-PHOS}(\text{MO}))_2]$, précurseur du catalyseur actif, conduit à de meilleurs résultats (Tableau 3, entrée 1 *versus* entrée 4). D'autre part, le triéthylborane suffit pour complexer efficacement l'atome de soufre, l'acide sulfinique n'étant pas nécessaire dans notre cas.

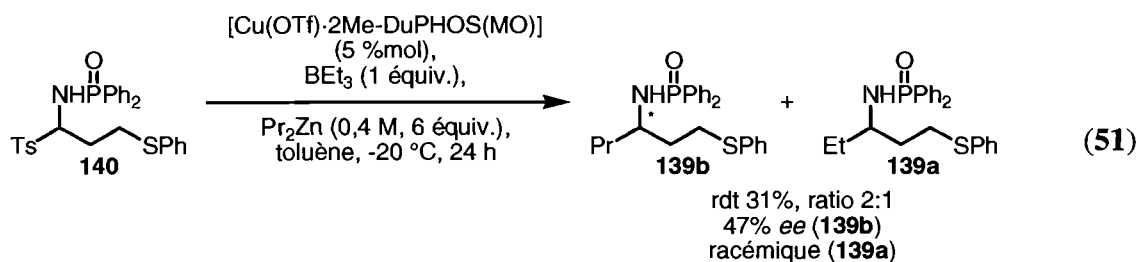
Par la suite, le dérivé **139a** est transformé en deux étapes (oxydation suivie d'une élimination)¹⁵⁷ en amine allylique **143** avec un rendement de 50% (équation (49)).



Les conditions optimales étant établies, l'addition d'autres réactifs di-organozinciques est alors testée. Or, peu de ces réactifs sont commercialement disponibles. Ainsi, la synthèse de ces derniers est réalisée par la méthode développée par Seebach (équation (50)).¹⁵⁸



Cette méthodologie est alors appliquée pour la formation du dipropylzinc à partir du chlorure de propylmagnésium. Le réactif di-organozincique, ainsi généré, est utilisé dans la réaction catalytique asymétrique sur le substrat **140** (équation (51)).



La réaction est extrêmement lente conduisant à des conversions très faibles. Toutefois, un mélange non séparable du produit attendu **139b** et du produit **139a** est obtenu avec un ratio de 2:1 en faveur du dérivé **139b**. De plus, les excès énantiomériques de ce dernier sont moyens (47%). La faible réactivité peut être attribuée à la solubilité nulle de l'adduit de l'acide sulfinique dans le milieu réactionnel. De plus, les faibles excès énantiomériques peuvent provenir de l'addition d'une chaîne propyle de façon racémique *via* un organoborane généré par un échange bore-zinc.¹⁵⁹ L'étude de la faible réactivité observée n'a pas été menée plus loin en raison de la présence de l'additif, le triéthylborane, qui peut modifier les divers paramètres réactionnels.

Par ailleurs, le dérivé **139a** racémique est probablement issu de l'addition intramoléculaire d'une chaîne éthyle du triéthylborane (Figure 37).^{iv,160}

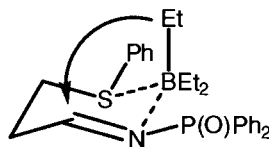
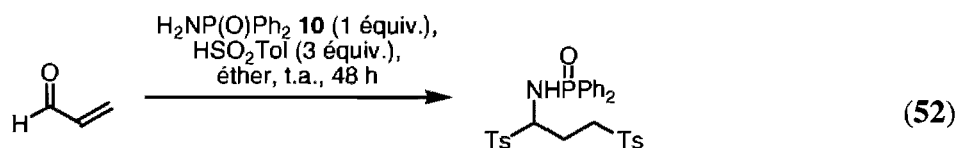


Figure 37. Addition intramoléculaire d'une chaîne éthyle du triéthylborane

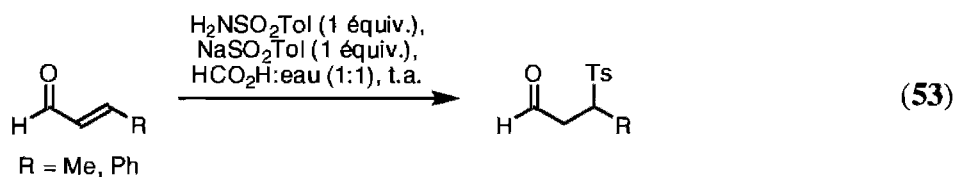
^{iv} Il est à noter que l'addition d'une chaîne éthyle peut également avoir lieu de façon radicalaire.

2.2.2.2. Synthèse d'amines α -chirales fonctionnalisables en position γ

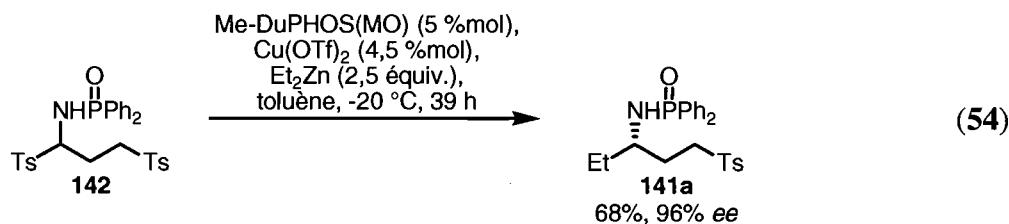
Dans un premier temps, l'adduit de l'acide sulfinique **142** est synthétisé en une étape avec un rendement de 97% à partir de l'acroléine (équation (52)).



Il est à noter que ce type de substrat n'est pas obtenu en utilisant les conditions classiques de formation des adduits de l'acide sulfinique décrites dans la littérature (équation (53)).¹⁶¹ La méthodologie développée est donc complémentaire avec celles déjà rapportées.

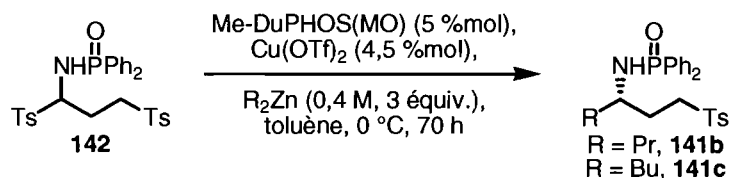


Par la suite, le dérivé **142** est engagé dans la réaction d'addition asymétrique du diéthylzinc en utilisant les conditions développées pour les adduits de l'acide sulfinique (équation (54)).



Le dérivé **141a** est alors obtenu avec un rendement de 68% et un excellent excès énantiomérique de 96%. Ces résultats nous ont alors encouragés pour tester d'autres dérivés di-organozinciques (Tableau 4).

Tableau 4. Addition d'autres réactifs di-organozinciques sur le dérivé **142**



Entrée	R ₂ Zn	Rendement (%)	ee (%) ^a
1	Pr ₂ Zn	27	89
2	Bu ₂ Zn	25	80

^a: les excès énantiomériques sont déterminés par SFC chiral

Le dipropylzinc et le dibutylzinc sont générés par la méthode décrite précédemment et sont donc utilisés en solution dans l'éther diéthylique. Quel que soit le réactif di-organozincique utilisé, les rendements sont faibles (<30%). Par contre, les énantiosélectivités demeurent élevées (80% et 89%) mais inférieures à celles habituellement observées dans notre système. Il serait probable que la présence d'éther

diéthylique et de dioxane affecte les résultats.^v Différentes expériences contrôles sont alors réalisées afin de déterminer l'influence de la présence de ces solvants. La méthode de formation des réactifs di-organozinciques est dans un premier temps variée en appliquant la méthodologie récemment développée (Schéma 65).^{70,162}

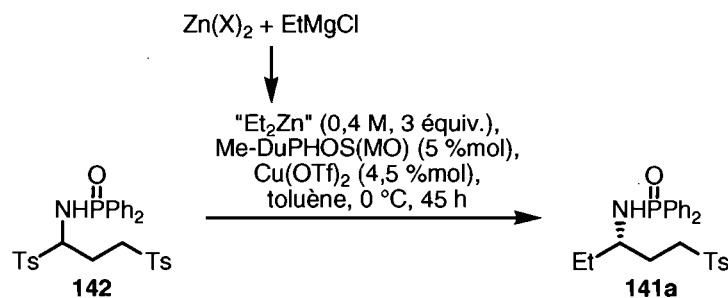
Schéma 65. Nouvelle méthode pour la formation de réactifs di-organozinciques



Cette méthode est basée sur l'utilisation de di-alkoxydes de zinc (Zn(OR)₂). Ainsi, les différents sels inorganiques formés au cours du processus tels Mg(OMe)Cl sont complètement insolubles dans l'éther diéthylique. Cette méthodologie présente alors l'avantage d'exclure, d'une part, le 1,4-dioxane, d'autre part, les différents sels qui peuvent nuire aux réactions catalytiques asymétriques.^{162,163} Dans le cadre de la réaction d'addition de divers réactifs di-organozinciques sur la *N*-phosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde, cette méthode a donné d'excellents résultats identiques à ceux obtenus avec des réactifs sous forme brute.

Les différents résultats obtenus en variant la méthode de formation du diéthylzinc pour la réaction d'addition sur le dérivé **142** sont présentés ci-dessous (Tableau 5).

^v Un effet de solvant est généralement observé dans le cas de l'addition sur les *N*-phosphinoylimines (cf chapitre 2, paragraphe 2.1).

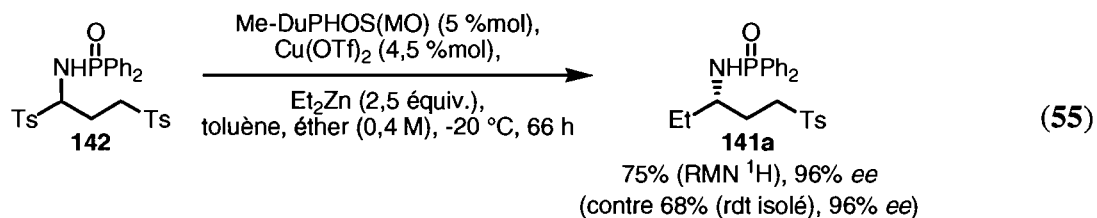
Tableau 5. Expériences contrôles sur la méthode de formation du diéthylzinc

Entrée	Zn(X) ₂	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	Zn(OMe) ₂	84%	91%
2	ZnCl ₂	89%	92%

^a: les rendements sont déterminés par RMN ¹H avec standard interne (1,3,5-triméthoxybenzène)

^b: les excès énantiomériques sont déterminés par SFC chirale

Les deux méthodes utilisées (Tableau 5, Charette, entrée 1 et Seebach, entrée 2) donnent des résultats similaires. Ainsi, la présence du 1,4-dioxane n'influe pas les résultats. Afin de déterminer si l'éther diéthylique joue un rôle, une autre expérience contrôle employant du diéthylzinc sous forme brute et ajoutant de l'éther diéthylique au milieu est réalisée (équation (55)).



Au vu de ce résultat, l'éther diéthylique ne semble pas influencer sur l'issue de la réaction.

À l'heure actuelle, il est difficile de conclure quant aux résultats observés. Il semblerait que la solubilité des différentes espèces soit impliquée. En effet, le milieu est extrêmement hétérogène de part l'insolubilité des adduits de l'acide sulfinique, du sulfinate d'éthylzinc ($\text{EtZnSO}_2\text{Tol}$ formé en quantité stœchiométrique) et du catalyseur. De plus, les rendements sont très affectés alors que les énantiosélectivités le sont faiblement (cf Tableau 4).

Ainsi, au cours de ce paragraphe, il a été démontré que les conditions de formation des adduits de l'acide sulfinique sont compatibles avec diverses fonctionnalités telles des esters, groupements bromés, des thioéthers ou encore des tosyles.

Dans le paragraphe suivant, les résultats concernant la synthèse d'autres produits d'intérêt biologique, les tétrahydroisoquinolines, sont présentés.

3. Synthèse de tétrahydroisoquinolines

3.1. Introduction

La plupart des alcaloïdes naturels de type isoquinoline présente un centre chiral en position 1 (Figure 38).¹⁶⁴

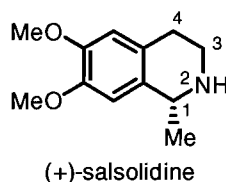
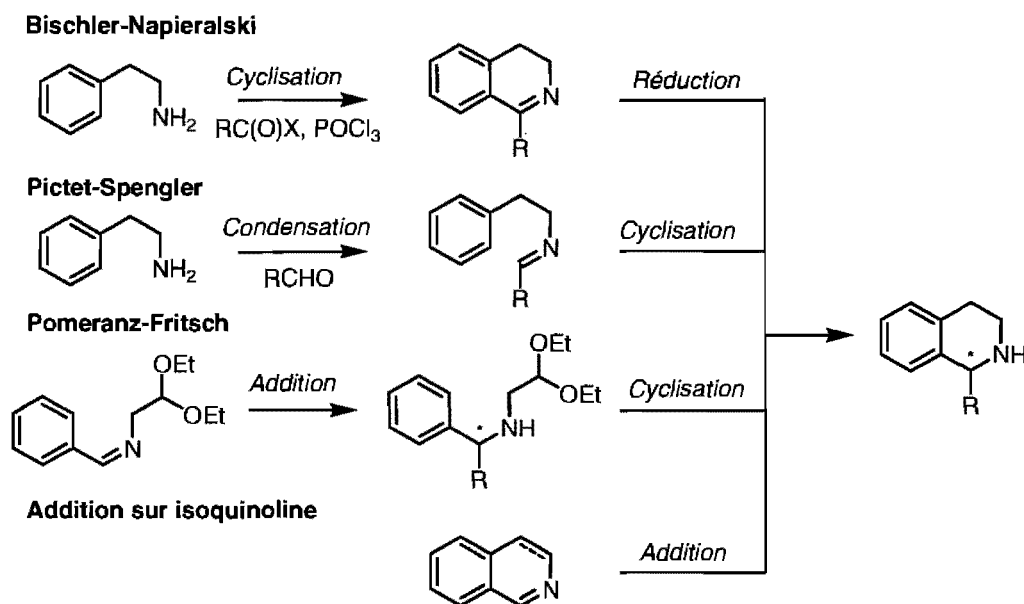


Figure 38. Exemple de tétrahydroisoquinoline biologiquement active : (+)-salsolidine

Ainsi, divers groupes de recherche ont cherché à développer des méthodologies stéréosélectives pour l'obtention de ce centre chiral. Il existe principalement quatre

méthodes pour synthétiser ces molécules : les réactions de Bischler-Napieralski,¹⁶⁵ de Pictet-Spengler¹⁶⁶ et de Pomeranz-Fritsch¹⁶⁷ ainsi que l'addition de divers nucléophiles sur des isoquinolines (Schéma 66).¹⁶⁸

Schéma 66. Résumé des différentes méthodes de synthèse des tétrahydroisoquinolines

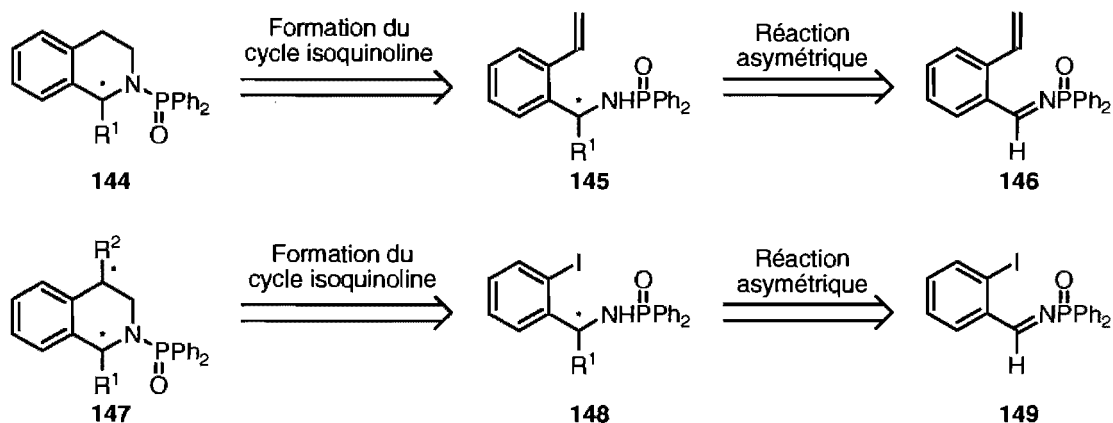


Au cours du prochain paragraphe, les résultats concernant la synthèse de tétrahydroisoquinolines présentant un centre chiral en position 1 sont présentés.

3.2. Présentation des résultats

L'addition de réactifs di-organozinciques catalysée par le cuivre pourrait permettre d'accéder aux dérivés tétrahydroisoquinolines présentant un centre chiral en position 1. La stratégie envisagée est résumée ci-dessous (Schéma 67).

Schéma 67. Stratégies envisagées pour la synthèse de tétrahydroisoquinolines



La synthèse des dérivés de type **144** (tétrahydroisoquinoline substituée en position 1 avec un centre chiral à cette même position) débiterait par l'addition catalytique asymétrique de réactifs di-organozinciques sur la *N*-phosphinoylimine **146**. Les dérivés de type **145** alors obtenus pourraient être transformés en tétrahydroisoquinoline par divers moyens tels l'hydroamination,¹⁶⁹ l'iodoaminocyclisation¹⁷⁰ ou une séquence d'hydroboration oxydante-cyclisation.¹⁷¹

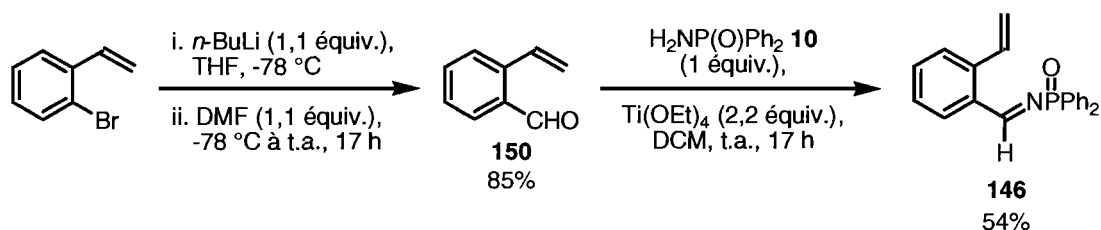
Les dérivés du type **147** (tétrahydroisoquinoline substituée en position 1 et 4 avec un centre chiral en position 1 et 4) seraient issus de dérivés du type **148** par couplage intramoléculaire. L'addition catalytique asymétrique de réactifs di-organozinciques sur la *N*-phosphinoylimine **149** permettrait d'accéder aux dérivés **148**.

Dans un premier temps, les résultats concernant la synthèse des dérivés de type **144** seront présentés. Puis, la synthèse des dérivés de type **147** sera détaillée dans un second temps.

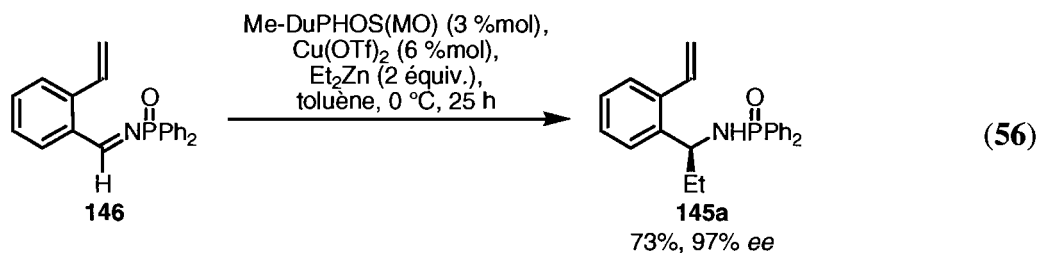
3.2.1. Synthèse de 1-tétrahydroisoquinolines de type 144

Les efforts sont dans un premier temps tournés vers la synthèse de la *N*-phosphinoylimine **146** (Schéma 68).

Schéma 68. Synthèse de la *N*-phosphinoylimine **146**

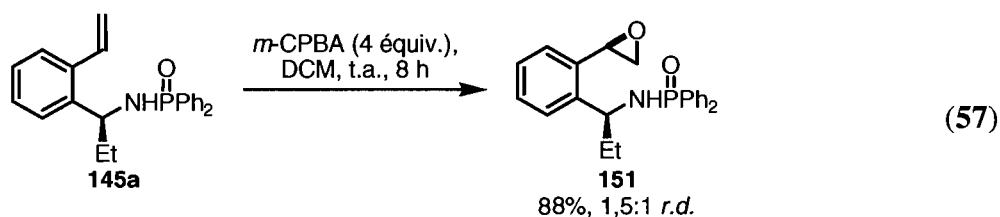


Un \u00e9change brome-lithium entre le *n*-butyllithium et le 2-bromostyr\u00e8ne suivi d'un pi\u00e9geage avec le dim\u00e9thylformamide conduisent au 2-vinylbenzald\u00e9hyde (**150**) avec un rendement de 85%. Par la suite, ce dernier est transform\u00e9 en imine \u00e0 l'aide de la m\u00e9thode d\u00e9velopp\u00e9e par Ellman.¹⁷² Le 2-vinylbenzald\u00e9hyde (**150**) est trait\u00e9 avec le d\u00e9riv\u00e9 **10** et le t\u00e9tra\u00e9thoxyde de titane dans le dichlorom\u00e9thane \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. La *N*-phosphinoylimine **146** est alors obtenue avec un rendement de 54%. Cette derni\u00e8re est ensuite engag\u00e9e dans la r\u00e9action d'addition catalytique asym\u00e9trique du di\u00e9thylzinc (\u00e9quation (56)).

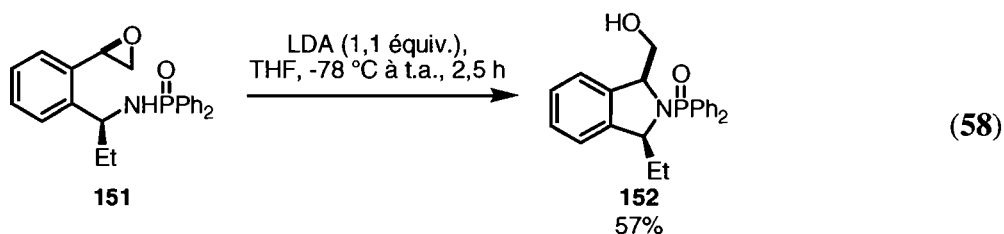


Le produit **145a** est synth\u00e9tis\u00e9 avec un rendement de 73% et un excellent exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 97%.

Par la suite, divers essais d'hydroamination catalysée par des bases,^{169b} des métaux¹⁷³ ou encore des acides de Lewis¹⁷⁴ ont été réalisés afin de former le cycle isoquinoline. Ceux-ci se sont révélés infructueux et le produit de départ est essentiellement récupéré. D'autres essais mettant en jeu une aminobromation¹⁷⁵ ou aminoiodation^{170b} n'ont pas conduit au produit attendu. Enfin, une dernière voie basée sur l'ouverture de l'époxyde correspondant est entreprise. L'époxyde **151** est synthétisé avec un rendement de 88% et un ratio diastéréomérique de 1,5:1 par traitement du dérivé **145a** avec le *m*-CPBA comme suit (équation (57)).

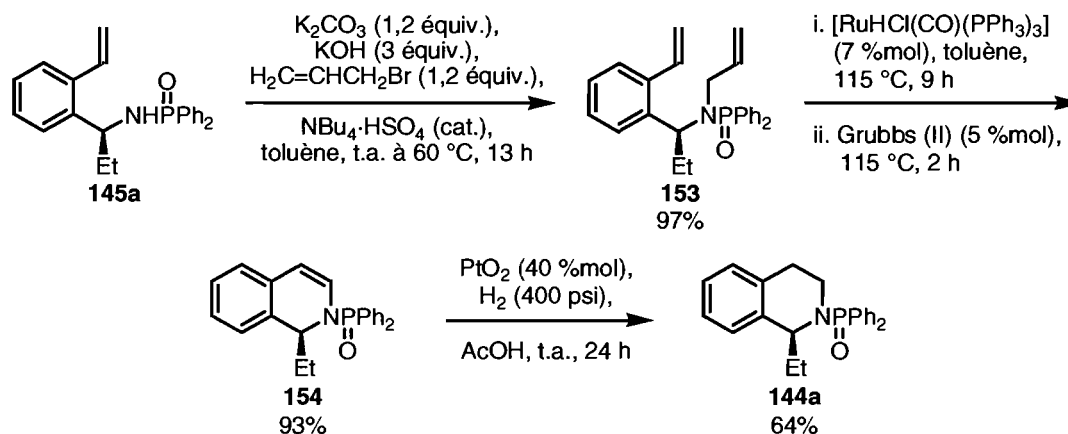


L'ouverture de l'époxyde **151** a conduit au dérivé **152** selon une approche 5-exo-trig, et ce, quelle que soit la base utilisée. Les meilleurs rendements sont obtenus avec la diisopropylamine de lithium (équation (58)).



Afin d'obtenir le dérivé tétrahydroisoquinoline désiré, une autre séquence réactionnelle est employée. Celle-ci met en jeu une réaction d'allylation suivie d'une séquence isomérisation-métathèse¹⁷⁶ et une hydrogénation (Schéma 69).

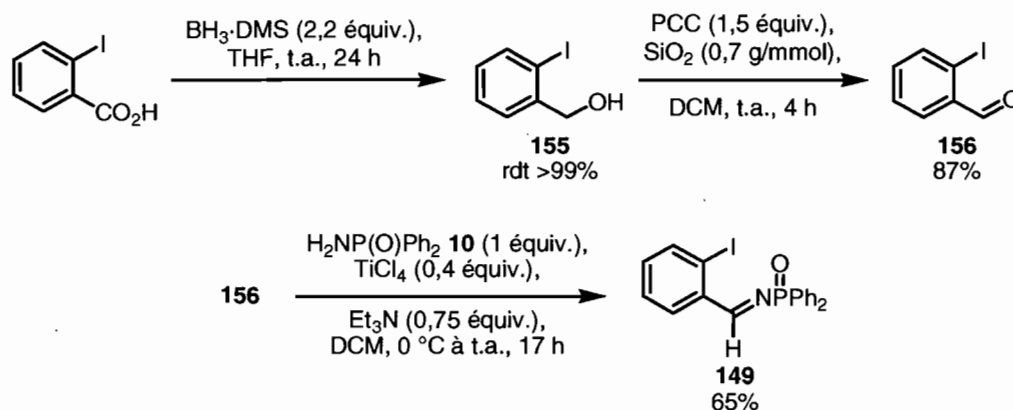
Schéma 69. Synthèse de la tétrahydroisoquinoline **144a**



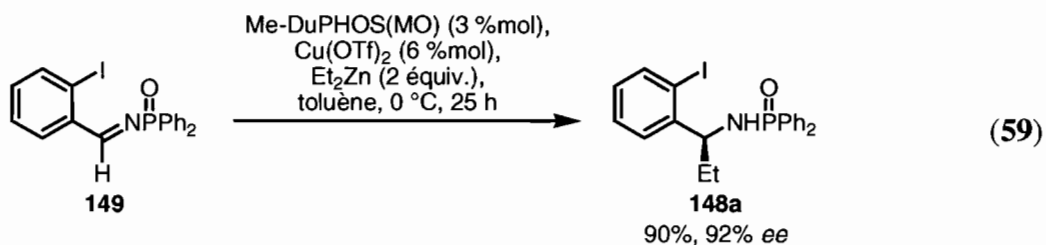
Dans un premier temps, le dérivé **145a** subit une réaction d'allylation en utilisant les conditions décrites dans la littérature.^{177d} Le composé **153** est alors synthétisé avec un rendement de 97%. Ce dernier est ensuite soumis aux conditions d'isomérisation-métathèse en un seul pot.^{176c} Le dérivé **154** est obtenu avec un rendement de 93% et est alors réagi dans les conditions d'hydrogénation hétérogène. La tétrahydroisoquinoline **144a** est, ainsi, synthétisée en trois étapes avec un rendement global de 58%.

3.2.2. Synthèse de 1,4-tétrahydroisoquinolines de type 147

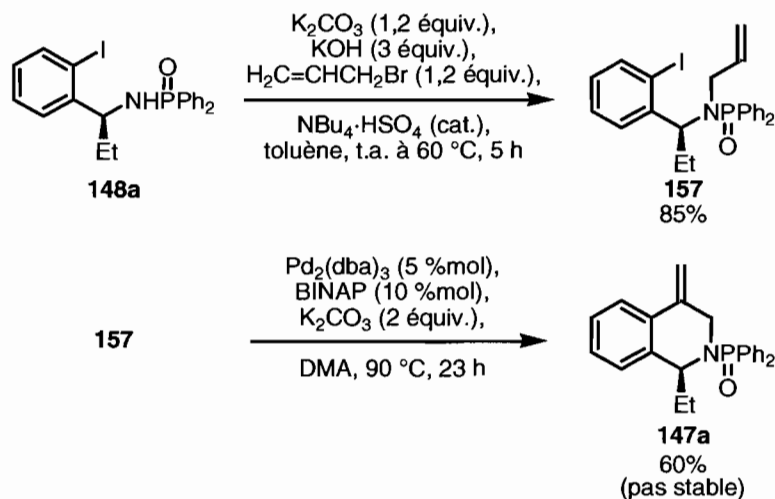
La stratégie envisagée pour accéder aux tétrahydroisoquinolines 1,4-disubstituées se base sur l'utilisation de dérivés iodés tels la *N*-phosphinoylimine **149**. Celle-ci est synthétisée en trois étapes avec un rendement global de 56% (Schéma 70).

Schéma 70. Synthèse de la *N*-phosphinoylimine **149**

L'acide 2-iodobenzoïque est réduit à l'aide du borane-sulfure de diméthyle pour conduire à l'alcool correspondant **155** avec un rendement quantitatif. Ce dernier est oxydé en aldéhyde correspondant **156** avec un rendement de 87% en utilisant le chlorochromate de pyridinium.¹⁷⁸ Enfin, la *N*-phosphinoylimine **149** est obtenue avec un rendement de 65% par la méthode développée par Jennings.¹⁷⁹ Cette dernière est soumise aux conditions d'addition catalytique asymétrique du diéthylzinc (équation (59)).



Le composé **148a** est g\u00e9n\u00e9r\u00e9 avec d'excellents rendements (90%) et \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s (92%). Finalement, la t\u00e9trahydroisoquinoline 1,4-disubstitu\u00e9e **147a** est synth\u00e9tis\u00e9e par une s\u00e9quence d'allylation-couplage de Heck¹⁸⁰ avec un rendement global de 51% (Sch\u00e9ma 71).

Schéma 71. Synthèse de la tétrahydroisoquinoline 1,4-disubstituée **147a**

La méthode d'addition catalytique asymétrique de réactifs di-organozinciques développée dans le laboratoire a permis d'accéder aux dérivés de type tétrahydroisoquinolines en six étapes avec d'excellents excès énantiomériques (92 et 97% *ee*). La réaction d'addition de réactifs di-organozinciques prouve encore une fois sa versatilité quant à la tolérance de groupements fonctionnalisables (iode, alcène).

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, les travaux concernant la synthèse d'hétérocycliques azotés ont été présentés.

L'obtention de ces divers composés est basée sur l'addition de réactifs di-organozinciques sur des adduits de l'acide sulfinique, précurseurs d'imines fonctionnalisées. Ces travaux ont donc permis de révéler la compatibilité des conditions de formation de ces adduits avec divers groupements fonctionnels tels des esters ou des atomes de brome facilement substituables.

De plus, les amines allyliques sont également accessibles par un choix judicieux du groupement fonctionnel présent sur l'adduit **140**, un thioéther. Cela permet de démontrer également la compatibilité de la réaction d'addition catalytique asymétrique avec une fonctionnalité complexant les métaux de transition. L'emploi d'additif tel le triéthylborane permet de masquer le pouvoir complexant du soufre avec succès. Il a, cependant, été observé qu'une chaîne éthyle de ce même additif peut réagir avec l'imine générée *in situ* de manière intramoléculaire. Ainsi, une légère optimisation de l'additif permettrait d'inhiber ce processus. Le triméthoxyborane (B(OMe)₃) pourrait être une bonne alternative.⁶⁶

Les amines homoallyliques chirales peuvent également être synthétisées par le biais du dérivé **141a**, obtenu avec de bons rendements (68%) et énantiosélectivités (96%), par une réaction d'oléfination de Julia.¹⁸¹ À l'heure actuelle, l'addition d'autres réactifs di-organozinciques que le diéthylzinc semble problématique. En effet, les conversions restent faibles (<30%). Cela pourrait s'expliquer par les conditions hétérogènes lors de la réaction d'addition puisque les énantiosélectivités restent tout de même élevées (80 (Bu₂Zn) et 89% (Pr₂Zn)).

Finalement, les dérivés de type tétrahydroisoquinolines présentant un centre chiral en position 1 sont synthétisées en six étapes avec d'excellentes énantiosélectivités (92 et 97%).

Chapitre 6 : Conclusion et perspectives

Les travaux effectués au cours de cette thèse se sont principalement concentrés sur le développement et la synthèse de nouveaux ligands hémilabiles de type phosphine. Ils s'inscrivent dans la continuité de la découverte du Me-DuPHOS(MO) comme ligand de choix pour la réaction d'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Dans un deuxième temps, les efforts se sont tournés vers l'extension de ce même système à des *N*-phosphinoylimines aliphatiques fonctionnalisées et plus généralement à la synthèse de dérivés *N*-hétérocycliques.

1. Synthèse de nouveaux ligands hémilabiles de type phosphine

Le Me-DuPHOS(MO), ligand hémilabile, s'est avéré un ligand de choix pour l'addition de réactifs di-organozinciques sur des *N*-phosphinoylimines. Afin de mieux comprendre la spécificité de ce dernier dans le système développé, de nouveaux ligands hémilabiles de type phosphine ont été synthétisés. Ceux-ci nous ont alors permis de décortiquer les différentes parties du ligand et de connaître leurs implications sur l'activité du catalyseur et sur les énantiosélectivités.

Dans un premier temps, l'étude de la variation de la copule a été réalisée par le biais du ligand **13** (Figure 39). Les résultats alors obtenus démontrent un léger effet de l'angle d'ouverture sur les conversions et énantiosélectivités.

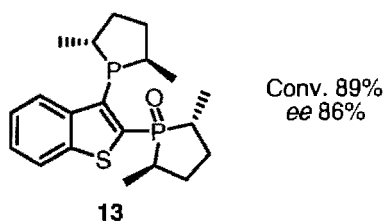


Figure 39. Résultats obtenus avec le ligand **13**

Par la suite, la projection de chiralité des groupements méthyles a été modifiée à l'aide des ligands **19-22** (Figure 40).

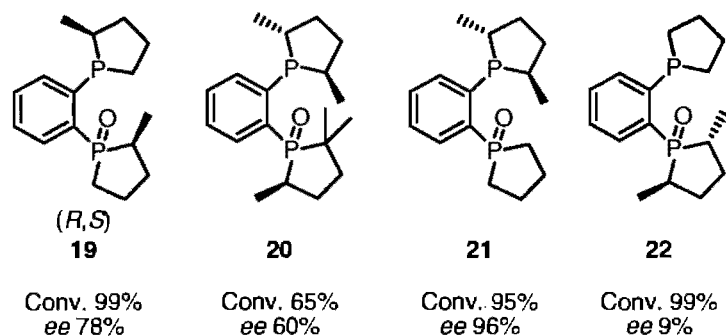


Figure 40. Résumé des résultats obtenus avec les ligands **19-22**

Cette étude a révélé, d'une part, que la réaction est sensible à l'encombrement stérique autour du cuivre (ligands **19** et **20**). En effet, une nette diminution des énantiosélectivités est observée (60 et 78% *ee*). Il a également été démontré que l'énantiosélectivité de la réaction est majoritairement dirigée par le site mou (ligands **21** et **22**). De plus, le ligand **21** comportant deux fois moins de chiralité est tout aussi efficace que le Me-DuPHOS(MO).

Parallèlement, l'étude de la variation de labilité du site dur a aussi été menée. Différents types de site dur ont alors été étudiés : les groupements oxygénés (ligands **23-26** et **27d**), les groupements azotés (ligands **28** et **29**) et la fonctionnalité C=C (ligand **30**). Les résultats des différents ligands sont résumés ci-après (Figure 41).

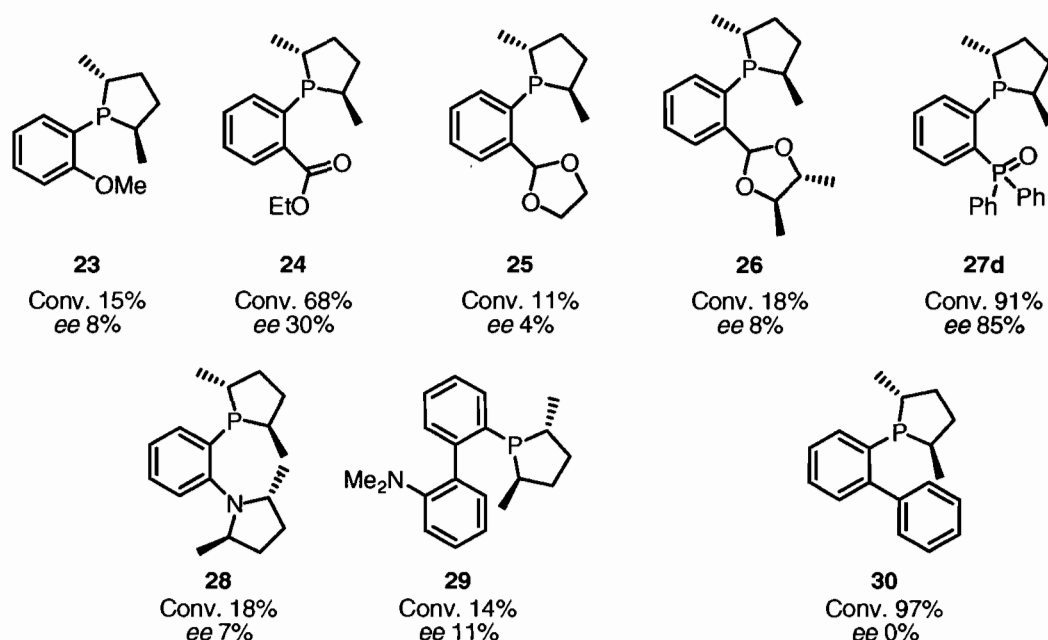


Figure 41. Résumé des résultats obtenus pour l'étude de la variation de labilité du site dur

Ces résultats ont permis de confirmer que la fonctionnalité de type oxyde de phosphine est optimale pour l'obtention d'une bonne activité catalytique et de bonnes énantiosélectivités (ligand **27d**). En effet, des groupements de type éther (ligand **23**) ou acétal (ligands **25** et **26**) constituent des sites durs plus labiles et nuisent à la catalyse (conversions <20%, énantiosélectivités <10%). Des résultats similaires sont observés avec des fonctionnalités azotées constituant des sites durs moins labiles (ligands **28** et **29**). Il est à noter, cependant, qu'un groupement ester (ligand **24**) constitue un site dur intéressant. En effet, de bonnes conversions (68%) sont obtenues. Enfin, le ligand **30** réagit à la manière d'une monophosphine - le groupement phényle ne semblant pas participer en tant que site dur.

Étant donné que la fonctionnalité oxyde de phosphine semble être optimale et que la chiralité au niveau du site dur n'est pas nécessaire pour l'obtention de bons résultats, divers dérivés de type diphosphines monoxydées ont alors été synthétisés et testés (Figure 42).

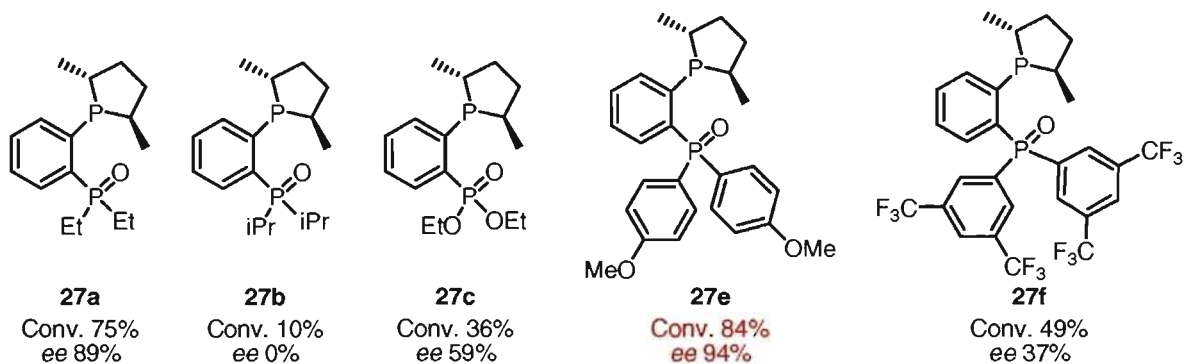


Figure 42. Résumé des résultats obtenus avec les ligands **27a-c** et **27e-f**

Ces résultats confirment la sensibilité de la réaction à l'encombrement stérique autour du cuivre (ligands **27a-c** versus ligand **21**). Toutefois, dans le cas du ligand **27c**, des facteurs électroniques sont aussi à considérer. L'étude de la variation des propriétés électroniques des cycles aromatiques du ligand **27d** a révélé que la présence de groupements électro-donneurs conduit à des résultats similaires au Me-DuPHOS(MO) (ligand **27e**) alors que la présence de groupements électro-attracteurs (ligand **27f**) affecte la catalyse. À l'heure actuelle, il est difficile de conclure quant à l'effet électronique observé. Il a été envisagé de synthétiser les différents complexes du type $[\text{Cu}(\text{OTf})\cdot 2\text{L}]$ afin d'étudier leurs différentes caractéristiques structurales par comparaison avec le complexe obtenu avec Me-DuPHOS(MO). De plus, la synthèse de ligands dérivés du ligand **27e** comportant différents groupes électro-donneurs pourrait contribuer à une meilleure compréhension (Figure 43). Ainsi, il serait envisageable de substituer les groupements méthoxyles par d'autres fonctionnalités telles des groupements hydroxyles (ligand **158**), alkyles (ligand **159**), aminés (ligand **160**) ou encore silylés¹⁸² (ligand **161**) ayant des constantes de substituant (σ) différentes.¹⁸³ La substitution des cycles aromatiques aux positions *ortho* et *meta* pourrait également être étudiée (ligand **162**). De plus, le ligand **158** pourrait être intéressant car il permettrait de greffer le ligand sur support solide. Ces travaux sont actuellement repris par le Dr Julie Oble afin d'appréhender ces résultats.

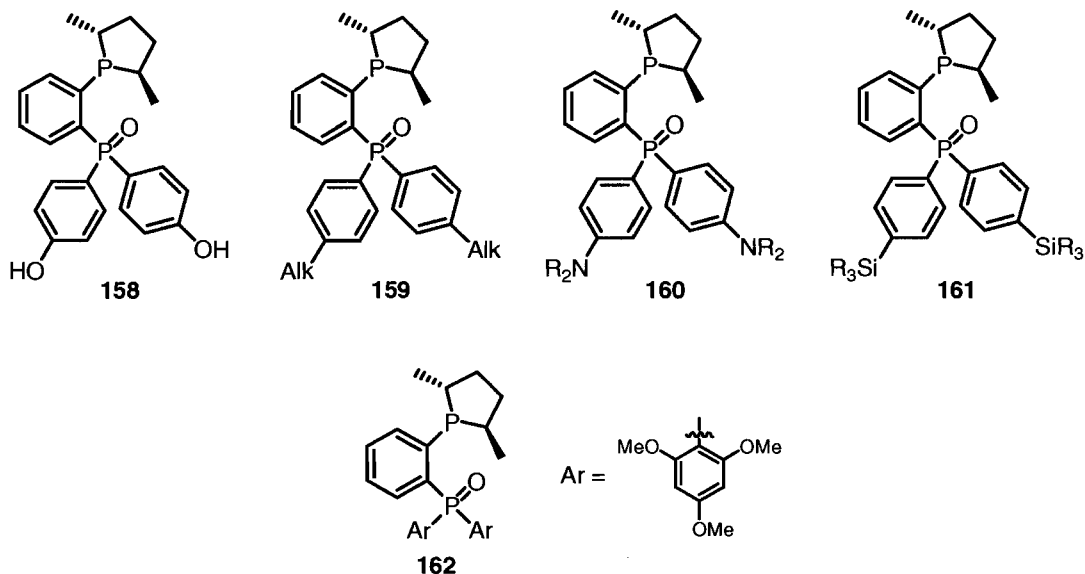
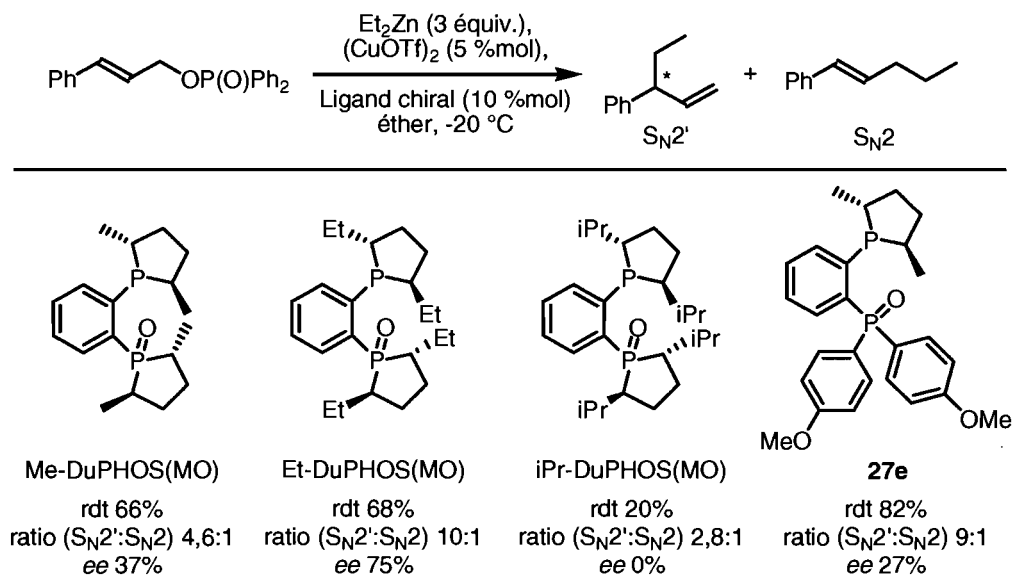


Figure 43. Exemples de ligands intéressants à synthétiser

Les ligands de type diphosphine monoxydée développés au cours de cette thèse présentent l'avantage d'être facilement modulables. Ainsi, il serait intéressant de constituer une série de ces ligands afin de tester leur réactivité dans diverses réactions.

Des résultats préliminaires ont alors été obtenus pour la réaction d'alkylation allylique de dérivés phosphinates catalysée par le cuivre avec le ligand **27e** (Schéma 72).¹⁸⁴

Schéma 72. Résultats préliminaires pour l'alkylation allylique catalysée au cuivre



La réaction semble sensible à l'encombrement stérique autour du cuivre. Les rendements et énantiosélectivités pourraient être améliorés en augmentant la taille des groupements du cycle phospholane (Figure 44).

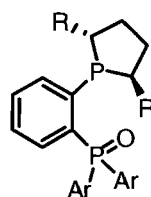
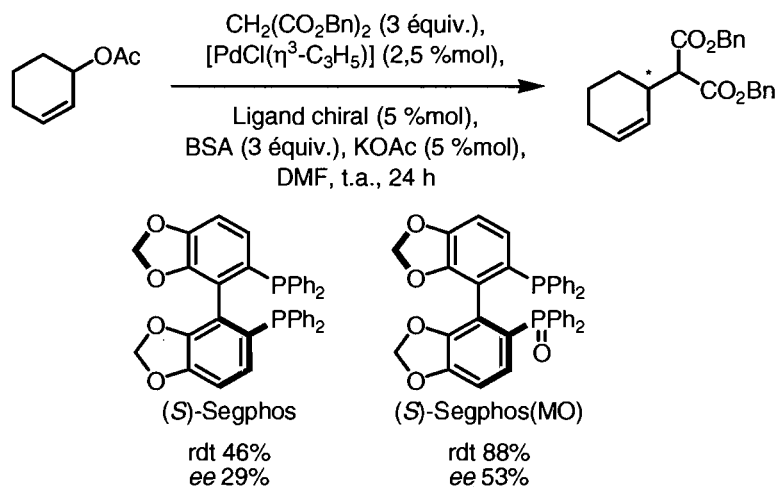


Figure 44. Structure de ligands potentiels

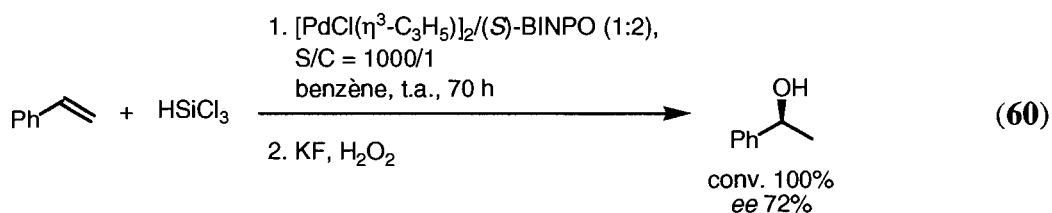
L'utilisation d'un autre métal comme le palladium dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique serait également une application intéressante afin de comparer la réactivité des nouveaux ligands synthétisés avec ceux déjà existants.¹⁸⁵ En effet, Kondo et

Aoyama ont récemment démontré que l'emploi de dérivés hémilabiles du Segphos conduit à de meilleures réactivités et énantiosélectivités pour l'alkylation d'acétates allyliques cycliques (Schéma 73).^{53d}

Schéma 73. Utilisation de Segphos(MO) pour l'alkylation allylique par Kondo et Aoyama



De même, l'hydrosilylation asymétrique de dérivés styréniques est catalysée par des diphosphines monoxydées comme le démontre Gladiali avec le BINPO (équation (60)).⁵⁷



Finalement, les réactions de réduction allylique catalysée par le palladium,¹⁸⁶ d'hydrogénation asymétrique d'acides aminocinnamiques catalysée par le rhodium^{6,187} et la réaction de couplage croisé aryle-aryle asymétrique catalysée par le nickel¹⁸⁸ sont d'autres applications potentielles pour les ligands développés au cours de cette thèse. En effet, dans

la plupart de ces réactions, les monophosphines sont requises pour l'obtention de bonnes réactivités.¹⁸⁹

2. Synthèse de *N*-phosphinoylimines aliphatiques fonctionnalisées : application à la synthèse de dérivés *N*-hétérocycliques

Le système Cu/Me-DuPHOS(MO) a été étendu à la synthèse d'amines α -chirales aliphatiques fonctionnalisées ainsi qu'à des dérivés *N*-hétérocycliques. Dans un premier temps, divers précurseurs stables aux *N*-phosphinoylimines fonctionnalisées ont été synthétisés avec de bons rendements. Les conditions de formation de ces adduits de l'acide sulfinique tolèrent divers groupements fonctionnels tels des esters, des atomes de brome, des tosyles facilement substituables ainsi que des thioéthers (Figure 45).

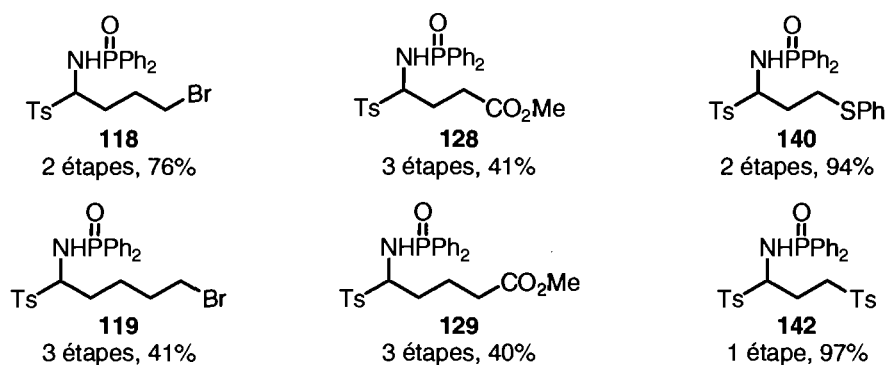


Figure 45. Synthèse de divers adduits de l'acide sulfinique fonctionnalisés

Dans un deuxième temps, les dérivés **118**, **119**, **128** et **129** ont été convertis en dérivés *N*-hétérocycliques énantiorenrichis par le biais de la réaction d'addition du diéthylzinc catalysée par le cuivre (Figure 46).

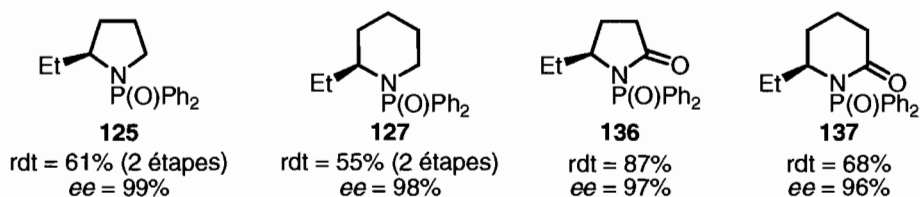
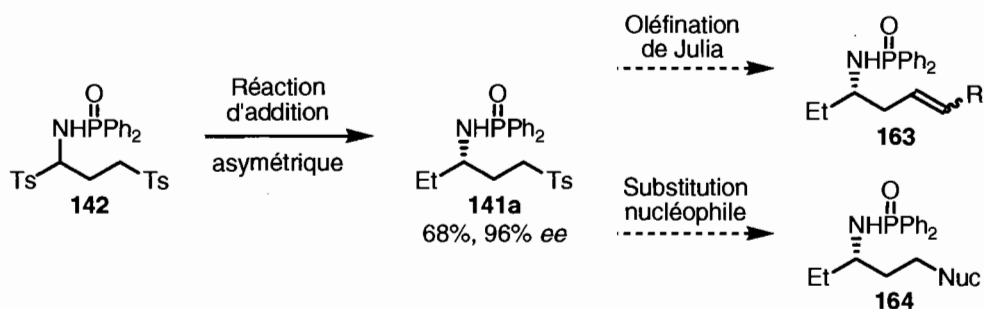


Figure 46. Synthèse de pyrrolidines/pipéridines et pyrrolidinones/pipéridinones

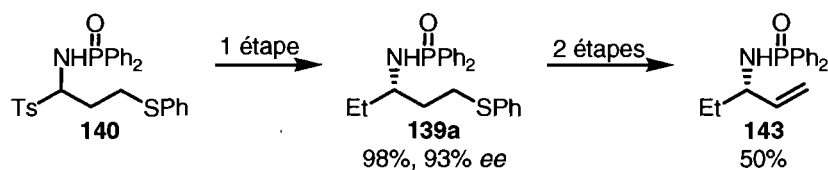
La réaction d'addition de réactifs di-organozinciques procède dans des conditions suffisamment douces pour tolérer également la présence de groupements tosyloxy et thioéther. Le dérivé **142** est intéressant puisque, après la réaction d'addition, il est possible d'accéder à des amines α -chirales homoallyliques par oléfination du dérivé **141a** dans les conditions de Julia. Le dérivé **141a** pourrait également être fonctionnalisé à l'aide d'une réaction de substitution nucléophile (Schéma 74).

Schéma 74. Accès aux amines α -chirales homoallyliques



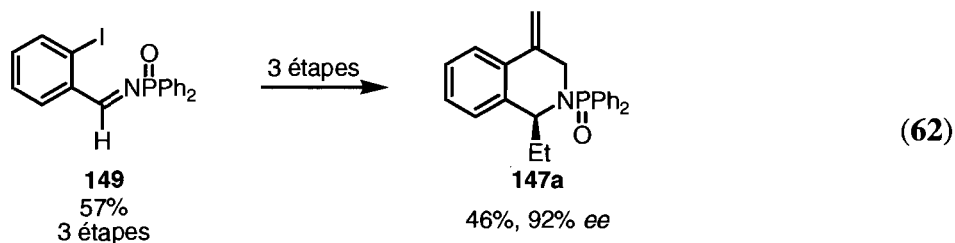
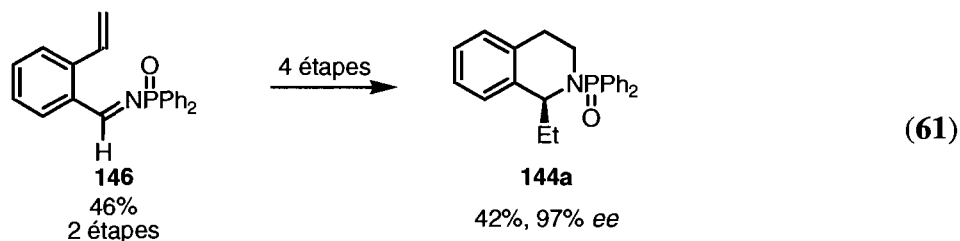
De même, il a été possible de synthétiser des amines α -chirales allyliques à partir du dérivé **140** avec de bons rendements (Schéma 75).

Schéma 75. Accès aux amines α -chirales allyliques

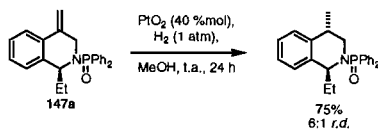


De plus, le dérivé **139a** peut conduire à la synthèse d'aminoalcools-1,3 par le biais de la réaction de Pummerer.¹⁹⁰

Finalement, des dérivés de type tétrahydroisoquinolines présentant un centre chiral en position 1 ont été synthétisés avec de bons rendements et énantiosélectivités (équations (61) et (62)).ⁱ



ⁱ L'hydrogénation du dérivé **147a** a été réalisée dans les conditions suivantes suite au dépôt de cette thèse :



De plus, lors de l'optimisation de la voie de synthèse des tétrahydroisoquinolines de type **144**, le dérivé **152** a été obtenu avec un rendement global (deux étapes) de 50% à partir du produit **145a** (Figure 47).

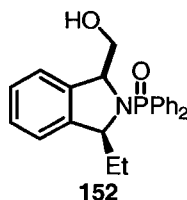


Figure 47. Dérivé **152** : un analogue de la proline

Ce composé est intéressant puisqu'il constitue un analogue de la proline. Il pourrait donc être étudié plus en détail afin de découvrir une réactivité particulière.

Chapitre 7 : 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 standard.¹⁹¹ 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 ». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standard. Les solvants usuels proviennent de la société VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres (tétrahydrofurane, éther diéthylique, dichlorométhane, benzène, toluène, diméthylformamide, acétonitrile, hexane, méthanol) ont été séchés par filtration sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, CA), par distillation sur sodium/benzophénone (tétrahydrofurane, diméthoxyéthane) ou sur hydrure de calcium (triéthylamine, dichloroéthane, pyridine, di-isopropylamine, isopropanol).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0,25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0,25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution alcoolique de ninhydrine. Les chromatographies éclaircies sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).¹⁹²

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}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}P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (^{19}F) et 121 MHz (^{31}P)) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré. 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 sont obtenus avec découplage complet du proton. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, le débit 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, le débit et le temps de rétention (t_r). Les réactions réalisées au micro-onde ont été effectuées à l'aide d'un appareil Biotage Initiator Sixty EXP Microwave System.

Les points de fusion sont 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 cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à 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 EI, 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. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre de la présente thèse sont décrits en annexe. Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation est écrite en anglais pour être conforme avec les articles publiés.

Bibliographie

- ¹ Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- ² (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446. (b) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- ³ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ⁴ Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208.
- ⁵ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J. *Science* **1993**, *259*, 479-483.
- ⁶ (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070. (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000, pp. 1-110.
- ⁷ (a) Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729-3734. (b) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089-3092. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. (d) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061.
- ⁸ Pour des systèmes diastéréosélectifs, voir : (a) Charette, A. B.; Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535. (b) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241-3245.
- ⁹ (a) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261. (b) Côté, A.; Desrosiers, J.-N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 1-4. (c) Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5-17.
- ¹⁰ (a) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693. (b) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525-6528.
- ¹¹ Kanai, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7193-7196.
- ¹² Jeffrey, J. C.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658-2666.
- ¹³ (a) Bader, A.; Lindner, E. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27-110. (b) Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A. The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands. In *Progress in Inorganic Chemistry*; Karlin, K. D., Ed.; Wiley: New York, 1999, vol. 48, pp. 233-350. (c) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699. (d) Bassetti, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4473-4482.
- ¹⁴ (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539. (b) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581-587. (c) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 643-648. (d) Davies, J. A.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 79-90.
- ¹⁵ Des rapports précédents font état de comportement hémilabile. Pour As,N : Mann, F. G.; Stewart, F. H. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1269-1273. Pour P,N : Mann, F. G.; Watson, H. R. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3950-3961. Pour P-C=C et As : Bennett, M. A.; Kouwenhoven, H. W.; Lewis, J.; Nyholm, R. S. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4570-4577. Pour P,S : Sieckhaus, J. F.; Layloff, T. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 2185-2190.

- ¹⁶ Rauchfuss, T. B.; Roundhill, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3098-3105.
- ¹⁷ Knebel, W. J.; Angelici, R. J. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 627-631.
- ¹⁸ Bertini, I.; Dapporto, P.; Fallani, G.; Sacconi, L. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 1703-1707.
- ¹⁹ Lindner, E.; Wang, Q.; Mayer, H. A.; Bader, A.; Kühbauch, H.; Wegner, P. *Organometallics* **1993**, *12*, 3291-3296.
- ²⁰ Andrieu, J.; Steele, B. R.; Screttas, C. G.; Cardin, C. J.; Fornies, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 839-845.
- ²¹ Saravanabharathi, D.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2793-2800.
- ²² (a) Barthel-Rosa, L. P.; Maitra, K.; Nelson, J. H. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 633-639. (b) Bassetti, M.; Alvarez, P.; Gimeno, J.; Lastra, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 5127-5134.
- ²³ (a) Miller, E. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 480-485. (b) Lindner, E.; Möckel, A.; Mayer, H. A.; Fawzi, R. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1363-1367. (c) Schulz, M.; Werner, H. *Organometallics* **1992**, *11*, 2790-2795. (d) Lindner, E.; Wang, Q.; Mayer, H. A.; Fawzi, R.; Steimann, M. *Organometallics* **1993**, *12*, 1865-1870. (e) Lindner, E.; Möckel, A.; Mayer, H. A.; Kühbauch, H.; Fawzi, R.; Steimann, M. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1266-1271. (f) Lindner, E.; Haustein, M.; Fawzi, R.; Steimann, M.; Wegner, P. *Organometallics* **1994**, *13*, 5021-5029. (g) Lindner, E.; Haustein, M.; Mayer, H. A.; Gierling, K.; Fawzi, R.; Steimann, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 2246-2252. (h) Lindner, E.; Geprägs, M.; Gierling, K.; Fawzi, R.; Steimann, M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6106-6117. (i) Lindner, E.; Keppeler, B.; Mayer, H. A.; Gierling, K.; Fawzi, R.; Steimann, M. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *526*, 175-183. (j) Martin, M.; Gevert, O.; Werner, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 2275-2283. (k) Lindner, E.; Pautz, S.; Haustein, M. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *509*, 215-219. (l) Lindner, E.; Keppeler, B.; Wegner, P. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *258*, 97-100. (m) Dilsky, S.; Schenk, W. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4859-4870.
- ²⁴ (a) Bouaoud, S.-E.; Braunstein, P.; Grandjean, D.; Matt, D.; Nobel, D. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3765-3770. (b) Braunstein, P.; Carneiro, T. M. G.; Matt, D.; Balegroune, F.; Grandjean, D. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 117-132. (c) Demerseman, B.; Le Lagadec, R.; Guilbert, B.; Renouard, C.; Crochet, P.; Dixneuf, P. H. *Organometallics* **1994**, *13*, 2269-2283. (d) Braunstein, P.; Chauvin, Y.; Nähring, J.; Dusauso, Y.; Bayeul, D.; Tiripicchio, A.; Ugozzoli, F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 851-862. (e) Braunstein, P.; Chauvin, Y.; Nähring, J.; DeCian, A.; Fischer, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 863-873. (f) Braunstein, P.; Chauvin, Y.; Nähring, J.; DeCian, A.; Fischer, J.; Tiripicchio, A.; Ugozzoli, F. *Organometallics* **1996**, *15*, 5551-5567. (g) Andrieu, J.; Braunstein, P.; Naud, F.; Adams, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 43-50. (h) Demerseman, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2347-2359. (i) Braunstein, P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 134-159.
- ²⁵ (a) Braunstein, P.; Matt, D.; Dusauso, Y. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2043-2047. (b) Braunstein, P.; Matt, D.; Nobel, D.; Bouaoud, S.-E.; Carluer, B.; Grandjean, D.; Lemoine, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1986**, 415-419. (c) Demerseman, B.; Renouard, C.; Le Lagadec, R.; Gonzalez, M.; Crochet, P.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *471*, 229-239. (d) Werner, H.; Stark, A.; Steinert, P.; Grünwald, C.; Wolf, J. *Chem.*

- Ber.* **1995**, *128*, 49-62. (e) Braun, T.; Steinert, P.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *488*, 169-176. (f) Weber, B.; Werner, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2072-2082.
- ²⁶ (a) Alcock, N. W.; Platt, A. W. G.; Pringle, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 2273-2280. (b) Hsieh, T.-Y.; Cheng, M.-C.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3499-3505. (c) Börner, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 327-337.
- ²⁷ (a) Park, S.; Hedden, D.; Rheingold, A. L.; Roundhill, D. M. *Organometallics* **1986**, *5*, 1305-1311. (b) Wieser, C.; Matt, D.; Fischer, J.; Harriman, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 2391-2402. (c) Braunstein, P.; Frison, C.; Morise, X.; Adams, R. D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2205-2214. (d) Braunstein, P.; Heaton, B. T.; Jacob, C.; Manzi, L.; Morise, X. *Dalton Trans.* **2003**, 1396-1401. (e) Andrieu, J.; Braunstein, P.; Tiripicchio, A.; Ugozzoli, F. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5975-5985.
- ²⁸ (a) Wegman, R. W.; Abatjoglou, A. G.; Harrison, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1891-1892. (b) Weigt, A.; Bischoff, S. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1995**, *102*, 91-102. (c) Mecking, S.; Keim, W. *Organometallics* **1996**, *15*, 2650-2656. (d) Bischoff, S.; Weigt, A.; Mießner, H.; Lücke, B. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *107*, 339-346. (e) Coyle, R. J.; Slovokhotov, Y. L.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3059-3070. (f) Gladiali, S.; Alberico, E.; Pulacchini, S.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *143*, 155-162. (g) Faller, J. W.; Patel, B. P.; Albrizzio, M. A.; Curtis, M. *Organometallics* **1999**, *18*, 3096-3104. (h) Faller, J. W.; Liu, X.; Parr, J. *Chirality* **2000**, *12*, 325-337. (i) Marshall, W. J.; Grushin, V. V. *Organometallics* **2003**, *22*, 555-562. Pour une revue sur les diphosphines monoxydées, voir : (j) Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1629-1662. (k) Felicissimo, M. P.; Batista, A. A.; Ferreira, A. G.; Ellena, J.; Castellano, E. E. *Polyhedron* **2005**, *24*, 1063-1070. (l) Štěpnička, P.; Císařová, I.; Gyepes, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 926-938.
- ²⁹ Rauchfuss, T. B.; Patino, F. T.; Roundhill, D. M. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 652-656.
- ³⁰ (a) Rauchfuss, T.; Roundhill, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *59*, C30-C32. (b) Knebel, W. J.; Angelici, R. J.; Gansow, O. A.; Darensbourg, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, C11-C13. (c) Mauthner, K.; Slugovc, C.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1997**, *16*, 1956-1961. (d) Müller, C.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **2002**, *21*, 1118-1123. (e) Jones, N. D.; James, B. R. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 546-552.
- ³¹ (a) Knebel, W. J.; Angelici, R. J. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 632-637. (b) Farr, J. P.; Wood, F. E.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3387-3393. (c) Costella, L.; Del Zotto, A.; Menetti, A.; Zangrando, E.; Rigo, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 3001-3008. (d) Del Zotto, A.; Mezzetti, A.; Rigo, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 2257-2264. (e) Bonnet, M. C.; Dahan, F.; Ecke, A.; Keim, W.; Schulz, R. P.; Tkatchenko, I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 615-616. (f) Del Zotto, A.; Nardin, G.; Rigo, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3343-3351. (g) Yang, H.; Lugan, N.; Mathieu, R. *Organometallics* **1997**, *16*, 2089-2095.

- ³² (a) Braunstein, P.; Naud, F.; Rettig, S. J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 32-39. (b) Braunstein, P.; Naud, F.; Dedieu, A.; Rohmer, M.-M.; DeCian, A.; Rettig, S. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 2966-2981. (c) Braunstein, P. J. *Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3953-3967.
- ³³ (a) Jeffery, J. C.; Rauchfuss, T. B.; Tucker, P. A. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 3306-3316. (b) Habib, M.; Trujillo, H.; Alexander, C. A.; Storhoff, B. N. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2344-2349. (c) Hedden, D.; Roundhill, D. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 9-15. (d) Cadierno, V.; Díez, J.; García-Garrido, S. E.; García-Granda, S.; Gimeno, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1465-1472. (e) Cadierno, V.; Díez, J.; García-Álvarez, J.; Gimeno, J.; Nebra, N.; Rubio-García, J. *Dalton Trans.* **2006**, 5593-5604. (f) Grotjahn, D. B.; Gong, Y.; Zakharov, L.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 438-453. (g) Díez, J.; Espino, G.; Jalón, F. A.; Manzano, B. R.; Pérez-Manrique, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1482-1495.
- ³⁴ Dilworth, J. R.; Wheatley, N. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 89-158.
- ³⁵ (a) Sanger, A. R. *Can. J. Chem.* **1982**, *61*, 2214-2219. (b) Benefiel, A.; Roundhill, D. M.; Fultz, W. C.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3316-3324. (c) Abel, E. W.; Dormer, J. C.; Ellis, D.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073-1080. (d) Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Rüeger, H.; Salzmänn, R.; Stössel, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579-590. (e) Casey, M.; Lawless, J.; Shirran, C. *Polyhedron* **2000**, *19*, 517-520. (f) Kumar, P. G. A.; Dotta, P.; Hermatschweiler, R.; Pregosin, P. S.; Albinati, A.; Rizzato, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 1306-1314.
- ³⁶ (a) Colquhoun, I. J.; Grim, S. O.; McFarlane, W.; Mitchell, J. D.; Smith, P. H. *Inorg. Chem.* **1981**, *25*, 2516-2521. (b) Lindner, E.; Frick, K. E.; Fawzi, R.; Hiller, W.; Stängle, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1075-1083. (c) Genge, A. R. J.; Gibson, A. M.; Guymier, N. K.; Reid, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 4099-4107. (d) Matrosov, E. L.; Starikova, Z. A.; Yanovsky, A. L.; Lobanav, D. L.; Aladzheva, L. M.; Bykhovskaya, O. V.; Mastyukova, T. A.; Kabachnik, L. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 1702-1709. (e) Chutia, P.; Sharma, M.; Das, P.; Kumari, N.; Woollins, J. D.; Slawin, A. M. Z.; Dutta, D. K. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2725-2730. (f) Chapman, C. J.; Frost, C. G.; Gill-Carey, M. P.; Kociok-Köhn, G.; Mahon, M. F.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 705-710. (g) Faller, J. W.; Fontaine, P. P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 976-982.
- ³⁷ Kunze, U.; Jawad, H.; Boziaris, E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 67-80.
- ³⁸ Werner, H.; Stark, A.; Schulz, M.; Wolf, J. *Organometallics* **1992**, *11*, 1126-1130.
- ³⁹ (a) Lindner, E.; Sickinger, A.; Wegner, P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *349*, 75-94. (b) Freiberg, J.; Weigt, A.; Dilcher, H. *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 337-344. (c) Baker, M. J.; Giles, M. F.; Orpen, A. G.; Taylor, M. J.; Watt, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 197-198. (d) Gonsalvi, L.; Adams, H.; Sunley, G. J.; Ditzel, E.; Haynes, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13597-13612.
- ⁴⁰ Wegman, R. W. U.S. Brevet 4 563 309, 1986.
- ⁴¹ Drent, E.; Arnoldy, P.; Budzelaar, P. H. M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 247-253.

- ⁴² Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oro, L. A.; Pérez, A.; Schulz, M.; Werner, H. *Organometallics* **1993**, *12*, 1823-1830.
- ⁴³ Moxham, G. L.; Randell-Sly, H. E.; Brayshaw, S. K.; Woodward, R. L.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7618-7622.
- ⁴⁴ (a) Abatjoglou, A. G.; Billig, E. U.S. Brevet 4 522 933, 1985. (b) Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R. U.S. Brevet 4 593 011, 1986. (c) Oswald, A. A.; Jermasen, T. G.; Westner, A. A.; Huang, I. D. U.S. Brevet 4 687 874, 1987. (d) Argyropoulos, J. N.; Bryant, D. R.; Morrison, D. L.; Stockman, K. E.; Abatjoglou, A. G. U.S. Brevet 5 932 772, 1999. (e) Kostas, I. D.; Screttas, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 1-6. (f) Gladiali, S.; Medici, S.; Kégl, T.; Kollár, L. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1351-1361.
- ⁴⁵ Weber, R.; Englert, U.; Ganter, B.; Keim, W.; Möthraht, M. *Chem. Commun.* **2000**, 1419-1420.
- ⁴⁶ Wu, T.-C. U.S. Brevet 5 902 898, 1999.
- ⁴⁷ (a) Peuckert, M.; Keim, W. *Organometallics* **1983**, *2*, 594-597. (b) Keim, W. *New J. Chem.* **1987**, *11*, 531-534. (c) Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 235-244. (d) van den Beuken, E. K.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **1998**, 223-224. (e) Kuhn, P.; Sémeril, D.; Matt, D.; Chetcutib, M. J.; Lutz, P. *Dalton Trans.* **2007**, 515-528.
- ⁴⁸ Britovsek, G. J. P.; Keim, W.; Mecking, S.; Sainz, D.; Wagner, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1632-1634.
- ⁴⁹ Britovsek, G. J. P.; Cavell, K. J.; Keim, W. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *110*, 77-87.
- ⁵⁰ Müller, C.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **2002**, *21*, 1975-1981.
- ⁵¹ Parisel, S. L.; Adrio, L. A.; Pereira, A. A.; Pérez, M. M.; Vila, J. M.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9822-9826.
- ⁵² (a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723. (b) Zhang, W.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8921-8924. (c) Weng, Z.; Teo, S.; Hor, T. S. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676-684.
- ⁵³ (a) von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566-568. (b) Evans, D. A.; Kampos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2994-2995. (c) Faller, J. W.; Wilt, J. C.; Parr, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1301-1304. (d) Fukuda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 955-956. (e) Fukuda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3389-3391. (f) Jiang, B.; Huang, Z.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1703-1706.
- ⁵⁴ (a) Faller, J. W.; Parr, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1829-1832. (b) Faller, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Alliessi, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2525-2529. (c) Faller, J. W.; Parr, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 697-699. (d) Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Grimmond, B. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 1662-1666.
- ⁵⁵ (a) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977. (b) Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921-923. (c) Kuriyama, M.; Nagai, K.; Yamada, K.-I.; Miwa, Y.; Taga, T.;

- Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932-8939. (d) Suzuki, K.; Ishii, S.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synlett* **2006**, 648-650. (e) Arao, T.; Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 3809-3814.
- ⁵⁶ Saha, B.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2357-2363.
- ⁵⁷ Gladiali, S.; Pulacchini, S.; Fabbri, D.; Manassero, M.; Sansoni, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 391-395.
- ⁵⁸ (a) Wegman, R. W. Eur. Pat. Appl. EP0171651, 1986. (b) Wegman, R. W.; Abatjoglou, A. G. U.S. Brevet 4 670 570, 1987.
- ⁵⁹ Thomas, C. M.; Süss-Fink, G. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *243*, 125-142.
- ⁶⁰ Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115-7118.
- ⁶¹ (a) Mason, M. R.; Verkade, J. G. *Organometallics*, **1990**, *9*, 864-865. (b) Ioele, M.; Ortaggi, G.; Scarsella, M.; Sleiter, G. *Polyhedron* **1991**, *10*, 2475-2476. (c) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics*, **1992**, *11*, 3009-3013. (d) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180. (e) Grushin, V. V.; Alper, H. *Organometallics*, **1993**, *12*, 1890-1901. (f) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Tsuji, J.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *15*, 2513-2516. (g) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818-1826. (h) McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *Organometallics*, **1998**, *17*, 5937-5940. (i) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3241-3249.
- ⁶² (a) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 8-9. (b) Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723-9727.
- ⁶³ Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056.
- ⁶⁴ (a) Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459-460. (b) Nandi, M.; Jin, J.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899-9000. (c) RajanBabu, T. V.; Nomura, N.; Jin, J.; Nandi, M.; Park, H.; Sun, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431-8446. (d) Zhang, A.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515-1517.
- ⁶⁵ (a) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5405-5410. (b) Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2005**, *65*, 6186-6192.
- ⁶⁶ Tannous, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, Canada, prévu 2008.
- ⁶⁷ Côté, A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10864-10867.
- ⁶⁸ Côté, A.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 85-87.
- ⁶⁹ Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955-5957.
- ⁷⁰ Côté, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Canada, 2007.
- ⁷¹ Boezio, A. A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Canada, 2003.

- ⁷² D'autres auteurs ont observé les mêmes résultats : (a) Alexakis, A.; Vastra, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745-7748. (b) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.
- ⁷³ (a) Alexakis, A. Asymmetric Conjugate Addition. In *Organocopper Reagents: A Practical Approach*; Taylor, R. J. K., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1994, pp 159-183. (b) *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- ⁷⁴ Berners-Price, S. J.; Johnson, R. K.; Mirabelli, C. K.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3383-3387.
- ⁷⁵ (a) Lappert, M. F.; Pearce, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 24-25. (b) Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. Structures and Reactivities of Organocopper Compounds. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, pp. 1-44.
- ⁷⁶ (a) Bishop, J. J.; Davison, A.; Katcher, M. L.; Lichtenberg, D. W.; Merrill, R. E.; Smart, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 241-249. (b) Berners-Price, S. J.; Norman, R. E.; Sadler, P. J. *J. Inorg. Biochem.* **1987**, *31*, 197-209. (c) Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schönholzer, P.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-929. (d) Anderson, D. M.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C7-C11. (e) Hor, T. S. A.; Chan, H. S. O.; Tan, K.-L.; Phang, L.-T.; Yan, Y. K.; Liu, L.-K.; Wen, Y.-S. *Polyhedron* **1991**, *10*, 2437-2450. (f) Brock, S. L.; Mayer, J. M. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2138-2143. (g) Lu, S.; Li, X.; Wang, A. *Catal. Today* **2000**, *63*, 531-536. (g) RajanBabu, T. V.; Nomura, N.; Jin, J.; Nandi, M.; Park, H.; Sun, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431-8446.
- ⁷⁷ Reed, R. W.; Santarsiero, B.; Cavell, R. G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4292-4300.
- ⁷⁸ (a) Katti, K. V.; Cavell, R. G. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 413-416. (b) Pandurangi, R. S.; Katti, K. V.; Stillwell, L.; Barnes, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11364-11373. (c) Balakrishna, M. S.; Teipel, S.; Pinkerton, A. A.; Cavell, R. G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1802-1808.
- ⁷⁹ Schmidbaur, H.; Bowmaker, G. A.; Kumberger, O.; Müller, G.; Wolfsberger, W. *Z. Naturforsch. B* **1990**, *45*, 476-482.
- ⁸⁰ (a) Ninoreille, S.; Broussier, R.; Amardeil, R.; Kubicki, M. M.; Gautheron, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 128-138. (b) Gusev, O. V.; Peganova, T. A.; Kalsin, A. M.; Vologdin, N. V.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Tsvetkov, A. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1710-1717.
- ⁸¹ Rabinowitz, R.; Marcus, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1312-1313.
- ⁸² Abatjoglou, A. G.; Kapicak, L. A. U.S. Brevet 4 429 161, 1984.
- ⁸³ (a) Higgins, S. J.; Taylor, R.; Shaw, B. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *325*, 285-292. (b) Amenta, D. S.; Ayres, B. R.; Jurica, J.; Gilje, J. W. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *336*, 115-119.
- ⁸⁴ Mäding, P.; Scheller, D. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1988**, *567*, 179-191.

- ⁸⁵ (a) Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831-5832. (b) Grushin, V. V. U.S. Brevet 5 919 984, 1999. (c) Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950-3961.
- ⁸⁶ (a) Malatesta, L.; Angoletta, M. *Chem. Commun.* **1957**, 1186-1188. (b) Vinal, R. S.; Reynolds, L. T. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1062-1063. (c) McGhee, W. D.; Foo, T.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8543-8545. (d) Larpent, C.; Dabard, R.; Patin, H. *New J. Chem.* **1988**, *12*, 907-913. (e) Mason, M. R.; Verkade, J. G. *Organometallics* **1992**, *11*, 2212-2220. (f) Dobbs, D. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1994**, *13*, 4594-4605. (g) Grushin, V. V.; Bensimon, C.; Alper, H. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4804-4806. (h) Papadogianakis, G.; Peters, J. A.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1105-1106. (i) Amatore, C.; Blart, E.; Genêt, J.-P.; Jutand, A.; Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829-6839. (j) Amatore, C.; Jutand, A.; Medeiros, M. J. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 1143-1148. (k) Andrews, M. A.; Gould, G. L.; Voss, E. J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5740-5742. (l) Shan, H.; James, A.; Sharp, P. R. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5727-5732. (m) Csákai, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *286*, 93-97. (n) Flint, B.; Li, J.-J.; Sharp, P. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 997-1000. (o) Janin, F.; Kuntz, E. G.; Tommasino, J. B.; Vittori, O. M. *J. Mol. Catal. A* **2002**, *188*, 71-78. (p) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Spengler, J.; Chevrin, C.; Estrine, B.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 274-283. (q) Cámpora, J.; Maya, C. M.; Matas, I.; Claasen, B.; Palma, P.; Álvarez, E. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 3191-3196. (r) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632-4641.
- ⁸⁷ Pour le cobalt : (a) Heinze, K.; Huttner, G.; Zsolnai, L. *Chem. Ber./Recl* **1997**, *130*, 1393-1403. (b) Mastrorilli, P.; Muscio, F.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *148*, 17-21. Pour le molybdène : Arnáiz, F. J.; Aguado, R.; Pedrosa, M. R.; DeCian, A. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *347*, 33-40. Pour le rhodium : (a) Siegl, W. O.; Lapporte, S. J.; Collman, J. P. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 2158-2165. (b) Bunten, K. A.; Farrar, D. H.; Poë, A. J.; Lough, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 3344-3350. Pour le palladium : Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W. *Organometallics* **2003**, *22*, 4281-4285. Pour le platine : Makarycheva-Mikhailova, A. V.; Bokach, N. A.; Kukushkin, V. Yu.; Kelly, P. F.; Gilby, L. M.; Kuznetsov, M. L.; Holmes, K. E.; Haukka, M.; Parr, J.; Stonehouse, J. M.; Elsegood, M. R. J.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 301-311.
- ⁸⁸ (a) Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 665-698. (b) Ohff, M.; Holz, J.; Quirnbach, M.; Börner, A. *Synthesis* **1998**, 1391-1415. (c) Carboni, B.; Monnier, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1197-1248. (d) Marinetti, A.; Genêt, J.-P.; Jus, S.; Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1160-1165. (e) McNulty, J.; Zhou, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 407-409.
- ⁸⁹ Imamoto, T. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 655-660.
- ⁹⁰ (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301-5303. (b) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244-5252. (c)

- Jugé, S.; Stephan, M.; Merdes, R.; Genêt, J. P.; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531-533. (d) Börner, A.; Ward, J.; Ruth, W.; Holz, J.; Kless, A.; Heller, D.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10419-10430. (e) Ramsden, J. A.; Brown, J. M.; Hursthouse, M. B.; Karalulov, A. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2033-2044. (f) Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075-9076. (g) Brown, J. M.; Laing, J. C. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 435-444. (h) Longeau, A.; Durand, S.; Spiegel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 987-990. (i) Sayalero, S.; Pericàs, M. A. *Synlett* **2006**, 2585-2588.
- ⁹¹ (a) Brisset, H.; Gourdel, Y.; Pellon, P.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523-4526. (b) Morimoto, T.; Ando, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1996**, 1211-1212. (c) Marinetti, A.; Kruger, V.; Buzin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2947-2950.
- ⁹² (a) McKinsty, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9319-9322. (b) McKinsty, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7655-7666. (c) Chen, Z.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Xiao, D.; Cao, P.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4521-4523. (d) Schröder, M.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2004**, *77*, 1931-1932.
- ⁹³ (a) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518-8519. (b) Burk, M. J. U.S. Brevet 5 021 131, 1991. (c) Burk, M. J. U.S. Brevet 5 171 892, 1992.
- ⁹⁴ (a) Lieser, J. K. *Synth. Comm.* **1983**, *13*, 765-767. (b) Haberland, J.; Hummel, W.; Dausmann, T.; Liese, A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 458-462.
- ⁹⁵ (a) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539. (b) Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655-658.
- ⁹⁶ Kyba, E. P.; Liu, S.-T.; Harris, R. L. *Organometallics* **1983**, *2*, 1877-1879.
- ⁹⁷ Kleijn, H.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Boersma, J.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3933-3937.
- ⁹⁸ Asami, M.; Wada, M.; Furuya, S. *Chem. Lett.* **2001**, 1110-1111.
- ⁹⁹ (a) Watanabe, M.; Hashimoto, N.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 742-744. (b) Soai, K.; Inoue, Y.; Takahashi, T.; Shibata, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13355-13362. (c) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Lu, Z.-H.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3795-3798. (d) Castaldi, M. P.; Gibson, S. E.; White, A. J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1867-1875. (e) Yamada, S.; Misono, T.; Iwai, Y.; Masumizu, A.; Akiyama, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6872-6880.
- ¹⁰⁰ Zhang, X. U.S. Brevet 5 767 276, 1998.
- ¹⁰¹ Kiebooms, R. H. L.; Adriaensens, P. J. A.; Vanderzande, D. J. M.; Gelan, J. M. J. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1473-1480.
- ¹⁰² (a) Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2317-2322. (b) Solladié, G.; Huser, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297-5300.

- ¹⁰³ (a) Kuwano, R.; Sawamura, M.; Shirai, J.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239-5242. (b) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G.-I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6335-6338. (c) Persson, B. A.; Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237-5240. (d) Leijondahl, K.; Borén, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2027-2030.
- ¹⁰⁴ (a) Tietze, L. F.; Geissler, H.; Gewert, J. A.; Jakobi, U. *Synlett* **1994**, 511-512. (b) Smith, A. B., III; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925-6926. (c) Smith, A. B., III; Pitram, S. M.; Boldi, A. M.; Gaunt, M. J.; Sfougataki, C.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435-14445. (d) Smith, A. B., III; Adams, C. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365-377.
- ¹⁰⁵ Scheller, M. E.; Frei, B. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1734-1747.
- ¹⁰⁶ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Farrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- ¹⁰⁷ (a) Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1033-1034. (b) Node, M.; Nishide, K.; Shigeta, Y.; Obata, K.; Shiraki, H.; Kunishige, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12883-12894.
- ¹⁰⁸ Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9920-9921.
- ¹⁰⁹ (a) Huh, N.; Thompson, C. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5935-50. (b) Brunner, H.; Lautenschlager, H.-J. *Synthesis* 706-09.
- ¹¹⁰ Pour la synthèse du sulfite, voir : Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.
- ¹¹¹ (a) Burg, A. B.; Slota, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2148-2151. (b) Aitken, R. A.; Masamba, W.; Wilson, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8417-8420. (c) Douglass, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10221-10238. (d) Kawaoka, A. M.; Douglass, M. R.; Marks, T. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4630-4632. (e) Schubert, D. M.; Brandt, P. F.; Norman, A. D. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6204-6209. (f) Schubert, D. M.; Norman, A. D. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4130-4131. (g) Polniaszek, R. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5189-5195. (h) Guillen, F.; Rivard, M.; Toffano, M.; Legros, J.-Y.; Daran, J.-C.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5895-5904. (i) Quin, L. D. *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*; Wiley: New York, 1981, pp. 31-37. (j) Wofsbarger, W. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *317*, 167-173. (k) Delacroix, O.; Gaumont, A. C. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1851-1882. (l) Holz, J.; Gensow, M.-N.; Zayas, O.; Börner, A. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 61-106.
- ¹¹² (a) Baccolini, G.; Boga, C.; Negri, U. *Synlett* **2000**, 1685-1687. (b) Baccolini, G.; Boga, C.; Galeotti, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3058-3060. (c) Baccolini, G.; Boga, C.; Mazzacurati, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4774-4777. (d) Baccolini, G.; Boga, C.; Mazzacurati, M.; Sangirardi, F. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 1677-1680.
- ¹¹³ Braun, W.; Calmuschi, B.; Haberland, J.; Hummel, W.; Liese, A.; Nickel, T.; Stelzer, O.; Salzer, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2235-2243.

- ¹¹⁴ Burk, M. J.; Pizzano, A.; Martin, J. A. *Organometallics* **2000**, *19*, 250-260.
- ¹¹⁵ (a) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 569-592. (b) Morimoto, T.; Ando, N.; Achiwa, K. *Synlett*, 1211-1212. (c) Deblon, S.; Gruetzmacher, H.; Maire, P. F.; Schoenberg, H. Brevet européen WO 03048175, 2005.
- Pour le clivage de la liaison P-Ph, voir : (a) Chou, T.-S.; Tsao, C.-H.; Hung, S. C. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 53-58. (b) Budzelaar, P. H. M.; van Doorn, J. A.; Meijboom, N. *Recl Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 420-432. (c) van Doorn, J. A.; Frijns, J. H. G.; Meijboom, N. *Recl Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 441-449. (d) van Doorn, J. A.; Meijboom, N. *Recl Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 170-177. (e) Maier, L. Primary, Secondary, and Tertiary Phosphines. In *Organic Phosphorus Compounds*; Kosolapoff, G. M.; Maier, L., Eds.; Wiley: New York, 1972, vol. 1, pp. 23-24.
- ¹¹⁶ Holz, J.; Zayas, O.; Jiao, H.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Monsees, A.; Riermeier, T. H.; Almena, J.; Kadyrov, R.; Börner, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5001-5013.
- ¹¹⁷ Protocole de Gooßen, voir : (a) Gooßen, L. J.; Dezfuli, M. K. *Synlett* **2005**, 445-448. Pour des revues sur le couplage du diéthylphosphite avec divers substrats, voir : (b) Beletskaya, I. P.; Kazankova, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1391-1430. (c) Baillie, C.; Xiao, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 477-514. (d) Schwan, A. L. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 218-224. Pour des exemples récents, voir : (e) Thielges, S.; Bisseret, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 681-684. (f) Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5020-5022.
- ¹¹⁸ (a) 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. (b) Bonnaventure, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, sous presse.
- ¹¹⁹ Pour des exemples d'activation des *N*-phosphinoylimines par des acides de Lewis, voir : (a) Graves, C. R.; Scheidt, K. A.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1229-1232. (b) Ong, W. W.; Beeler, A. B.; Kesavan, S.; Panek, J. S.; Porco, Jr, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7470-7472.
- ¹²⁰ Vasse, J.-L.; Stranne, R.; Zalubovskis, R.; Gayet, C.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3258-3270.
- ¹²¹ Poriel, C.; Ferrand, Y.; Juillard, S.; Le Maux, P.; Simmoneaux, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 145-158.
- ¹²² (a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723. (b) Buchwald, S. L.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K. Brevet U.S. 6307087, 2001. (c) Buchwald, S. L.; Huang, X.; Zim, D. Brevet U.S. 7223879, 2007.
- ¹²³ Brauer, D. J.; Hingst, M.; Kottsieper, K. W.; Liek, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W. S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 14-26.
- ¹²⁴ Kenner, G. W.; Williams, N. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 522-525.
- ¹²⁵ Melvin, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3375-3376.

- ¹²⁶ Maier, L. In *Organic Phosphorus Compounds*; Kosolapoff, G. M.; Maier, L., Eds.: Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 1, pp. 4-16. Il existe de rares exceptions : (a) Yoshifuji, M.; Shibayama, K.; Inamoto, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2495-2497. (b) Brauer, D. J.; Fischer, J.; Kucken, S.; Langhans, K. P.; Stelzer, O. Weferling, N. *Z. Naturforsch. B* **1994**, *49*, 1511-1524. (c) Ramakrishnan, G.; Jouaiti, A.; Geoffroy, M.; Bernardinelli, G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10861-10868. (d) Katti, K. V.; Pillarsetty, N.; Raghuraman, K. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *229*, 121-141. (e) Pillarsetty, N.; Raghuraman, K.; Barnes, C. L.; Katti, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 331-336. (d) Brynda, M. *Coord. Chem. Rev.* **2005** *249*, 2013-2034. (f) Hiney, R. M.; Higham, L. J.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7248-7251. (g) Tschirschwitz, S.; Lönnecke, P.; Hey-Hawkins, E. *Dalton Trans.* **2007**, 1377-1382.
- ¹²⁷ Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Jodry, J. J.; Yamanaka, M. *Synlett* **2002**, 1561-1578.
- ¹²⁸ Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882.
- ¹²⁹ Hubig, S. M.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 831-873.
- ¹³⁰ Polniaszek, R. P.; Foster, A. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3137-3146.
- ¹³¹ (a) Bandoli, G.; Bortolozzo, G.; Clemente, D. A.; Croatto, U.; Panattoni, C. *J. Chem. Soc.* **1970**, 2778-2780. (b) Shawkataly, O. B.; Ramalingam, K.; Selvakumar, S.; Fun, H.-K.; Ibrahim, A.R. *Acta Cryst.* **1997**, *C53*, 1451-1452. (c) See, R. F.; Dutoi, A. D.; Fettingner, J. C.; Nicastro, P. J.; Ziller, J. W. *J. Chem. Cryst.* **1998**, *28*, 893-898.
- ¹³² (a) RajanBabu, T. V.; Radetich, B.; You, K. K.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3429-3447. (b) Matsumura, K.; Shimizu, H.; Saito, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *343*, 180-184. (c) Flanagan, S. P.; Guiry, P. J. *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 2125-2154.
- ¹³³ (a) Yamada, K.-I.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504-3506. (b) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761-768. (c) Weinreb, S. M.; Orr, R. K. *Synthesis* **2005**, 1205-1227. (d) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3985-3989.
- ¹³⁴ Pour des articles traitant du tautomérisme imine-énamine, voir : (a) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489-510. (b) Clark, R. A.; Parker, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7257-7261. (c) Jennings, W. B.; Boyd, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7187-7188. (d) Ahlbrecht, H.; Kalas, R.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 102-120. (e) Durfee, L. D.; Rothwell, I. P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1059-1079. (f) Capon, B.; Wu, Z.-P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2317-2324. (g) Lammertsma, K.; Prasad, B. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 642-650. (h) Lin, J.-F.; Wu, C.-C.; Lien, M.-H. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 16903-16908. (i) Lu, S.-P.; Lewin, A. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15097-15104. (j) Jabin, I.; Revial, G.; Pfau, M.; Decroix, B.; Netchitaïlo, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1901-1904. (k) Su, C.-C.; Lin, C.-K.; Wu, C.-C.; Lien, M.-H. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 3289-3293. (l) Pérez, P.; Toro-Labbé, A. *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 422-430. (m) Kozerski, L.; Kwiecień, B.;

- Krajewski, P.; Kawęcki, R.; Bednarek, E.; Sitkowski, J.; Bocian, W.; Koźmiński, W. Hansen, P. E. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1060-1069. (n) Raczyńska, E. D.; Kosińska, W.; Ośmiałowski, B.; Gawinecki, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3561-3612. Exemple d'équilibre imine-énamine spécifique aux *N*-phosphinoylimines : (o) Palacios, F.; Aparicio, D.; García, J.; Rodríguez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1413-1423.
- ¹³⁵ Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410.
- ¹³⁶ (a) Katritzky, A. R.; Urogdi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1853-1857. (b) Katritzky, A. R.; Pernak, J.; Fan, W.-Q.; Saczewski, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439-4443. (c) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Hitchings, G. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683-2732. (d) Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 437-442. (e) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409-548. (f) Katritzky, A. R.; Kirichenko, K.; Elsayed, A. M.; Ji, Y.; Fang, Y.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4957-4959. (g) Wang, X.; Li, J.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3575-3581. (h) Katritzky, A. R.; Manju, K.; Singh, S. K.; Meher, N. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555-2581.
- ¹³⁷ (a) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463-473. (b) Morton, J.; Rahim, A.; Walker, E. R. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4123-4126. (c) Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8113-8116. (d) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972. (e) Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198-202. (f) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696-9697. (g) Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. (h) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977. (i) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, 159-186.
- ¹³⁸ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633-640. (b) Husson, H.-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394. (c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813. (d) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 2862-2892. (e) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446. (f) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 491-504. (g) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (h) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. (i) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (j) Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1341-1351. (k) Cossy, J. *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 70-80. (l) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207. (m) Schomaker, J. M.; Bhattacharjee, S.; Yan, J.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1996-2003. (n) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437-4492.
- ¹³⁹ Pour des exemples récents, voir : pyrrolidinone : (a) Donohoe, T. J.; Chiu, J. Y. K.; Thomas, R. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 421-424. (b) Hosseini, M.; Grau, J. S.; Sørensen, K. K.; Sjøtofte, I.; Tanner, D.; Murray, A.; Tønder, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2207-2210. Pipéridinone : (c) Fiorelli, C.; Savoia, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6022-6028. (d) Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2473-2476. Pyrrolidine : (e) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Goti, A. *Synlett* **2007**, 2651-2654.

- (f) Rountree, J. S. S.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Asano, N.; Ikeda, K.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4287-4291. Pipéridine : (g) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Li, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7838-7840. (h) Fuhshuku, K.-I.; Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2104-2107.
- ¹⁴⁰ Canan Koch, S. S.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725-2737.
- ¹⁴¹ Kelkar, S. V.; Joshi, G. S.; Reddy, G. B.; Kulkarni, G. H. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1369-1379.
- ¹⁴² Enders, D.; Thiebes, C. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573-578.
- ¹⁴³ (a) Corey, E. J.; Albright, J. O.; Barton, A. E.; Hashimoto, S.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1435-1436. (b) Gannett, P. M.; Nagel, D. L.; Reilly, P. J.; Lawson, T.; Sharpe, J.; Toth, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064-1071.
- ¹⁴⁴ Akullian, L. C.; Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 417-425.
- ¹⁴⁵ (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301-6311. (b) Jumnah, R.; Williams, J. M. J.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6619-6622. (c) Burgess, K.; Liu, L. T.; Pal, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4758-4763. (d) Bower, J. F.; Jumnah, R.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1411-1420.
- ¹⁴⁶ (a) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1989**, *28*, 1173-1192. (b) Magnus, P.; Lacour, J.; Coldham, I.; Mugrage, B.; Bauta, W. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087-11110.
- ¹⁴⁷ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 444-458.
- ¹⁴⁸ Pour des revues, voir : (a) Cheik, R. B.; Chaabouni, R.; Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A. *Synthesis* **1983**, 685-700. (b) Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A.; Cheik, R. B.; Chaabouni, R. *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 354-355. (c) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708. Pour un exemple récent, voir : (d) Ngai, M.-Y.; Barchuk, A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12644-12645.
- ¹⁴⁹ Pour des revues, voir : (a) Wipf, P.; Nunes, R. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1269-1279. (b) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315-1392. Pour des exemples, voir : (c) Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321-2322. (d) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1887-1890. (e) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972. (f) Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 923-926. (g) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761-768. (h) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3941-3944.
- ¹⁵⁰ (a) Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178-2180. (b) Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 952-978. (c) Méa-Jacheet, D.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4571-7573. (d) Hosomi, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2081-2083. (e) Wada, M.; Sakurai, Y.; Akiba, K.-Y. *Tetrahedron*

Lett. **1984**, *25*, 1079-1082. (f) Reetz, M. T.; Jaeger, M.; Drewlies, R.; Hübel, M. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1991**, *30*, 103-106.

¹⁵¹ (a) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1603-1606. (b) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798. (c) Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970-992.

¹⁵² Résultats non publiés d'Elaine Moreau, MSc..

¹⁵³ (a) Ciufolini, M. A.; Hermann, C. W.; Whitmire, K. H.; Byrne, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3473-3475. (b) Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867-3870. (c) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; van Delft, F. L.; Rübsam, F.; Rodríguez, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1871-1874. (d) Wright, D. L.; Schulte, J. P.; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847-1850. (e) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.

¹⁵⁴ (a) Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 2. (b) Adams, J. P. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 517-543. (c) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946. (d) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (e) Puentes, C. O.; Kouznetsov, V. J. *Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 595-614. (f) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815-2829. (g) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541-2569.

¹⁵⁵ Ono, N.; Matsumoto, K.; Ogawa, T.; Tani, H.; Uno, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1905-1910.

¹⁵⁶ (a) Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365-414. (b) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133-5209. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *67*, 1297-1330. (d) Par exemple, le bromure de cuivre est commercialisé sous sa forme complexée au diméthyl sulfure (n° 230502, catalogue Aldrich 2007-2008).

¹⁵⁷ Kamimura, A.; Okawa, H.; Morisaki, Y.; Ishikawa, S.; Uno, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3569-3572.

¹⁵⁸ (a) Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1991**, *30*, 1008-1009. (b) von dem Bussche-Hünnefeld, J. L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719-5730. (c) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484.

¹⁵⁹ (a) Thiele, K.-H.; Zdunneck, P. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10-17. (b) Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385-393. (c) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449-2452. (d) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170-173. (e) Langer, F.; Waas, J.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261-5264. (f) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593-1594. (g) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *Synlett* **1994**, 410-412. (h) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229-8243. (i) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435. (j) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119-4122. (k) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*,

- 14850-14851. (l) Jeon, S.-J.; Li, H.; García, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448-455. (m) Jeon, S.-J.; Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729-1732.
- ¹⁶⁰ Li, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600-7603.
- ¹⁶¹ Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75-77.
- ¹⁶² Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771-2773.
- ¹⁶³ (a) Harutyunyan, S. R.; López, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Peña, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103-9118. (b) van der Worp, H. Thèse de doctorat, Université de Groningen, Pays-Bas, 1997.
- ¹⁶⁴ Pour des revues, voir : (a) Rozwadowska, M. D. *Heterocycles* **1994**, *39*, 903-931. (b) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370. Pour des exemples, voir : (a) El Antri, A.; Messouri, I.; Bouktaib, M.; El Alami, R.; Bolte, M.; El Bali, B.; Lachkar, M. *Molecules* **2004**, *9*, 650-657. (b) Misra, L.; Wagner, H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2565-2567. (c) Wang, R. F.; Yang, X. W.; Ma, C. M. S.; Cai, Q.; Li, J. N.; Shoyama, Y. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1441-1448. (d) Bringmann, G.; Dreyer, M.; Rische, H.; Wolf, K.; Hadi, H. A.; Brun, R.; Meimberg, H.; Heubl, G. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2058-2062. (e) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444-463. Pour la salsolidine, voir : (f) Kaufman, T. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1203-1237.
- ¹⁶⁵ Pour des exemples récents, voir : (a) Huang, W.-J.; Singh, O. V.; Chen, C.-H.; Lee, S.-S. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 167-174. (b) Gurjar, M. K.; Pramanik, C.; Bhattasali, D.; Ramana, C. V.; Mohapatra, D. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6591-6594.
- ¹⁶⁶ Pour des revues, voir : (a) Larghi, E. L.; Amongero, M.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Arkivoc* **2005**, *12*, 98-153. (b) Youn, S. W. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, *38*, 505-591. Pour des exemples récents, voir : (a) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087. (b) Aubry, S.; Pellet-Rostaing, S.; Fenet, B.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1319-1323.
- ¹⁶⁷ Pour des exemples récents, voir : (a) Boudou, M.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9486-9494. (b) Kościółowicz, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1444-1448.
- ¹⁶⁸ (a) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143-146. (b) Sasamoto, N.; Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010-14011. (c) Wang, S.; Seto, C. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3979-3982.
- ¹⁶⁹ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703. (b) Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795-813. (c) Roesky, P. W.; Müller, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708-2710. (d) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673-686. (e) Hultsch, K. C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1819-1824. (f) Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E. *Dalton Trans.* **2007**, 5105-5118. Pour un exemple récent, voir : (g) Pathak, R.; Naicker, P.;

Thompson, W. A.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5337-5345.

¹⁷⁰ (a) Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006-4014. (b) Fujita, M.; Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7330-7335. (c) Shen, M.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7906-7909. (d) Hu, T.; Liu, K.; Shen, M.; Yuan, X.; Tang, Y.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8555-8558. Pour des revues, voir : (e) Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681-13736. (f) Kitagawa, O.; Taguchi, T. *Synlett* **1999**, 1191-1199.

¹⁷¹ Taniyama, D.; Hasegawa, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 221-223.

¹⁷² Lee, A.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3707-3709.

¹⁷³ (a) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800-5807. (b) Hegedus, L. S.; McKearin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444-2451. (c) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584-3585. (d) Timokhin, V. I.; Anastasi, N. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12996-12997. (e) Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14286-14287. (f) Utsunomiya, M.; Kuwano, R.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5608-5609. (g) Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2702-2703. (h) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070-1071.

¹⁷⁴ Asao, N.; Yudha, S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-5528.

¹⁷⁵ (a) Osowska, K.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1979**, 577-579. (b) Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 855-857.

¹⁷⁶ Pour des revues, voir : (a) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880. (b) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, N.; Nishida, A. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 238-253. Exemples sélectionnés : (c) van Otterlo, W. A. L.; Pathak, R.; de Koning, C. B. *Synlett* **2003**, 1859-1861. (d) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481-5484. (e) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, N.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255-4261.

¹⁷⁷ (a) Zwierzak, A.; Podstawczyńska, I. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1977**, *16*, 702-704. (b) Koziara, A.; Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1979**, 527-529. (c) Gajda, T.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1981**, 1005-1008. (d) Tietze, L. F.; Schimpf, R. *Synthesis* **1993**, 876-880.

¹⁷⁸ Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1791-1801.

¹⁷⁹ (a) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728. (b) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561-5568.

¹⁸⁰ (a) Tietze, L. F.; Schimpf, R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1994**, *33*, 1089-1091. (b) Tietze, L. F.; Thede, K.; Schimpf, R.; Sannicolò, F. *Chem. Commun.* **2000**, 583-584. Pour une revue, voir : (c) Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.

- ¹⁸¹ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836. (b) Kocienski, P. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1985**, *24*, 97-127. (c) Armstrong, A. In *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Williams, J. M. J., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1996, pp. 71-77.
- ¹⁸² RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012-6028.
- ¹⁸³ Corwin Hansch, A. L.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- ¹⁸⁴ Pour des revues, voir : (a) Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4435-4439. (b) Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Falciola, C. *Chimia* **2006**, *60*, 124-130. Pour un exemple, voir : (c) Kacprzynski, M. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10676-10681.
- ¹⁸⁵ Pour une revue, voir : (a) Trost, B. M.; Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422. Pour un exemple avec un ligand hémilabile, voir : (b) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Synlett* **1994**, 551-552.
- ¹⁸⁶ (a) Tsuji, J.; Mandai, T. *Synthesis* **1996**, 1-24. (b) Kawatsura, M.; Uozumi, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2247-2257. (c) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354-362.
- ¹⁸⁷ Pour des revues, voir : (a) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151. (b) Chen, B.; Dingerdissen, U.; Krauter, J. G. E.; Rotgerink, H. G. J. L.; Möbus, K.; Ostgard, D. J.; Panster, P.; Riermeier, T. H.; Seebald, S.; Tacke, T.; Trauthwein, H. *Appl. Catal. A: General* **2005**, *280*, 17-46. (c) Panella, L.; Aleixandre, A. M.; Kruidhof, G. J.; Robertus, J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2026-2036. (d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.
- ¹⁸⁸ Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156.
- ¹⁸⁹ Pour des revues sur les monophosphines, voir : (a) Lagasse, F.; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315-324. (b) Komarov, I. V.; Börner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197-1200.
- ¹⁹⁰ (a) Tillett, J. G. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 747-772. (b) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760. (c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601.
- ¹⁹¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
- ¹⁹² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Annexes

Liste des composés

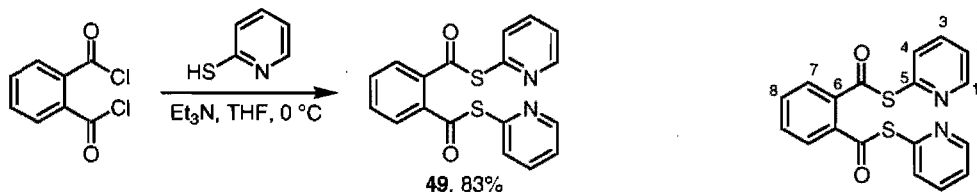
<i>S</i> ¹ , <i>S</i> ² -Dipyridin-2-yl benzene-1,2-dicarbothioate (49)	VI
1,2-Diacetylbenzene.....	VII
(<i>R,R</i>)-1,2-Bis(1-hydroxyethyl)benzene (<i>ent</i> -47).....	VII
<i>tert</i> -Butyl(1,3-dithian-2-yl)dimethylsilane (51).....	VIII
(<i>2R,2'R</i>)-1,1'-(1,3-Dithiane-2,2-diyl)dipropan-2-ol (52).....	IX
(<i>2R,6R</i>)-Heptane-2,6-diol (44)	X
2-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]-3-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-dimethyl phospholan-1-yl]-1-benzothiophene (13).....	XI
(<i>2S</i>)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid (58) ⁹	XII
(<i>5S</i>)-5-(Hydroxymethyl)dihydrofuran-2(<i>3H</i>)-one ⁹	XIII
[(<i>2S</i>)-5-Oxotetrahydrofuran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (59)	XIV
(<i>4R</i>)-Pentane-1,4-diol (55) ¹⁰	XIV
(<i>4R</i>)-4-Methyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (54) ¹¹	XV
1,2-Bis(dimethoxyphosphoryl)benzene	XVI
((<i>1R,2S</i>)-2-Methyl-1-{2-[(<i>2S</i>)-2-methyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}	XVI
(<i>2S</i>)-2-Methyl-1-{2-[(<i>2S</i>)-2-methyl-1-yl]phenyl}phospholane 1-oxide (19)	XVII
(<i>5R</i>)-1-{2-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,2,5-trimethylphospholane 1-oxide (20)	XVIII
(<i>2S,5S</i>)-Hexane-2,5-diol.....	XIX
(<i>4S,7S</i>)-4,7-Dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (41)	XX
1,3,2-Dioxathiepane 2-oxide (62)	XX
1,3,2-Dioxathiepane 2,2-dioxide (61).....	XXI
(1-{2-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (65)	XXII
(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethyl-1-(2-phospholan-1-ylphenyl)phospholane-1-oxide (22).....	XXIV
Diethyl 2-bromophenylphosphonate (79)	XXIV
(2-Bromophenyl)phosphine (80).....	XXV
[1-(2-Bromophenyl)phospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (81)	XXVI
1-(2-Bromophenyl)phospholane (70).....	XXVII

Diethyl 2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenylphosphonate (78)	XXVII
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholanium-1-yl}	
(trihydrido)borate(1-) (66)	XXIX
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholane (21).....	XXX
Diethyl phenyl phosphate (98).....	XXXI
Diethyl 2-hydroxyphenylphosphonate (99)	XXXII
Diethyl 2-methoxyphenylphosphonate (100).....	XXXII
(2-Methoxyphenyl)phosphine	XXXIII
[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-Methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate (1-)	
(105).....	XXXIV
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-Methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholane (23)	XXXV
2-(2-Bromophenyl)-1,3-dioxolane (86) ²¹	XXXVI
Diethyl 2-[1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (92).....	XXXVI
[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]phosphine ²¹	XXXVII
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}	
(trihydrido)borate(1-) (101)	XXXVIII
2-{2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-1,3-dioxolane (25)	XXXIX
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Bromophenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (87) ²¹	XXXIX
Diethyl 2-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (93)	XL
{2-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}phosphine ²¹	XLI
((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-{2-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-2,5-	
dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (102)	XLI
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-{2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane	
(26).....	XLII
(2-Bromophenyl)(diphenyl)phosphine (91) ²⁴	XLIII
Diethyl 2-(diphenylphosphino)phenylphosphonate (97)	XLIV
Diphenyl(2-phosphinophenyl)phosphine.....	XLV
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}	
(trihydrido)borate(1-) (107)	XLVI
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27d)	XLVII
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylpyrrolidine (88)	XLVIII

[[2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl](diethoxy)phosphonio](trihydrido)	XLIX
Diethyl 2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenylphosphonite	L
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethyl-1-(2-phosphinophenyl)pyrrolidine	L
((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-{2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}-2,5-dimethyl	LI
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-{2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylpyrrolidine (28)	
.....	LII
2-Bromo- <i>N,N</i> -dimethylaniline	LII
2'-Bromo- <i>N,N</i> -dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (90).....	LIII
Diethyl 2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (96).....	LV
<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(2'-phosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)amine	LVI
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2'-(Dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-yl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (104)	LVI
2'-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]- <i>N,N</i> -dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (29)	LVIII
2-Iodo-1,1'-biphenyl (89) ²⁹	LIX
Diethyl 1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (95)	LX
1,1'-Biphenyl-2-ylphosphine	LXI
[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate (1-)	
(103)	LXI
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholane (30).....	LXIII
[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (111)	
.....	LXIII
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (67).....	LXIV
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)	
borate(1-).....	LXV
Ethyl 2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]benzoate (24).....	LXVI
Diethylphosphoramidous dichloride	LXVII
Diethylchlorophosphine	LXVIII
{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}	
(trihydrido)borate(1-)	LXVIII
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27a)	LXX
Diisopropylphosphinic chloride.....	LXX

{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl} (trihydrido)borate(1-)	LXXI
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-(Diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27b)	LXXII
Diethyl 2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenylphosphonate (27c)	LXXIII
Bis(4-methoxyphenyl)phosphinous chloride	LXXIV
((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-{2-[Bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-)	LXXV
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-{2-[Bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane (27e)	LXXVII
Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphinous chloride ³⁴	LXXVII
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2-{Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphoryl}phenyl)-2,5-dimethylphospholane (27f)	LXXVIII
General procedure for the addition of diethylzinc to <i>N</i> -[(Phenyl)methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	LXXX
<i>P,P</i> -Diphenylphosphinic amide (10)	LXXXI
4-Bromobutanal (120)	LXXXII
<i>N</i> -{4-Bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butyl}- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (118)	LXXXII
(2 <i>S</i>)-1-(Diphenylphosphoryl)-2-ethylpyrrolidine (125)	LXXXIII
5-Bromopentan-1-ol (123)	LXXXV
5-Bromopentanal (121) ³⁹	LXXXV
<i>N</i> -{5-Bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentyl}- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (119)	LXXXVI
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-5-Bromo-1-ethylpentyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (126)	LXXXVII
(2 <i>S</i>)-1-(Diphenylphosphoryl)-2-ethylpiperidine (127)	LXXXVIII
Methyl 4-oxobutanoate (130) ⁴⁰	LXXXIX
Methyl 4-[(diphenylphosphoryl)amino]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butanoate (128)	XC
(5 <i>S</i>)-1-(Diphenylphosphoryl)-5-ethylpyrrolidin-2-one (136)	XC
Methyl 5-oxopentanoate (131)	XCII

Methyl 5-[(diphenylphosphoryl)amino]-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentanoate (129)	XCIII
.....	
(6 <i>S</i>)-1-(Diphenylphosphoryl)-6-ethylpiperidin-2-one (137).....	XCIV
<i>N</i> [1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-(phenylthio)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	
(140).....	XCV
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Ethyl-3-(phenylthio)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (139a).....	XCVI
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Ethyl-3-(phenylsulfinyl)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	XCVIII
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Ethylprop-2-enyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (143).....	XCIX
<i>N</i> -{1,3-Bis [(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl}- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (142)	C
<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ethyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl}- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	
(141a)	CI
2-Vinylbenzaldehyde (150).....	CII
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(1 <i>Z</i>)-(2-vinylphenyl)methylene]phosphinic amide (146).....	CIII
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (145a)	CIV
<i>N</i> -Allyl- <i>P,P</i> -diphenyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (153)	CVI
(1 <i>S</i>)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2-dihydroisoquinoline (154)	CVII
(1 <i>S</i>)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (144a).....	CVIII
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-Oxiran-2-ylphenyl)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (151)	CIX
[(3 <i>S</i>)-2-(Diphenylphosphoryl)-3-ethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-1-yl]methanol (152).....	CX
(2-Iodophenyl)methanol (155).....	CXI
2-Iodobenzaldehyde (156)	CXII
<i>N</i> -[(1 <i>E</i>)-(2-Iodophenyl)methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (149)	CXIII
<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-Iodophenyl)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (148a).....	CXIV
<i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-iodophenyl)propyl]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide (157)	CXV
(1 <i>S</i>)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-4-methylene-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (147a)	
.....	CXVI

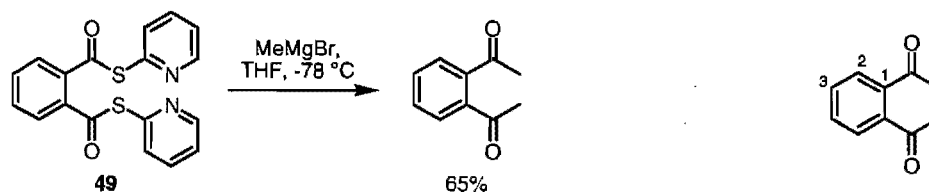


S^1,S^2 -Dipyridin-2-yl benzene-1,2-dicarbothioate (**49**)¹

A solution of 2-mercaptopyridine (8.2 g, 73.8 mmol) and freshly distilled triethylamine (12.4 mL, 88.6 mmol) in dry tetrahydrofuran (120 mL) was stirred for 15 min at 0 °C. A solution of phthaloyl chloride (7.5 g, 36.9 mmol) in dry tetrahydrofuran (120 mL) was then added in one portion. At the end of the addition, the reaction was immediately quenched by adding a 1% solution of hydrochloric acid (100 mL). The reaction was then transferred to a separatory funnel where the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with a 2 M solution of sodium hydroxide (50 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL), distilled water (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the pure S^1,S^2 -dipyridin-2-yl benzene-1,2-dicarbothioate (**49**) as a yellow solid (10.9 g, 83%).

mp 109 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.59 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (dd, $J_{H-H} = 5.7, 3.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82-7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.65 (dd, $J_{H-H} = 5.7, 3.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (ddd, $J_{H-H} = 6.3, 5.0, 2.6$ Hz, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.2 (2 Ar-qC=O), 151.3 (2 Ar-5-qC), 150.3 (2 Ar-1-CH), 137.3 (2 Ar-3-CH), 136.8 (2 Ar-6-qC), 132.0 (2 Ar-8-CH), 130.4 (2 Ar-7-CH), 128.6 (2 Ar-2-CH), 123.7 (2 Ar-4-CH). **IR** (neat) 1783, 1703, 1572, 1560, 1447, 1417, 1283, 1239, 1115, 920, 760 cm⁻¹.

All spectral data are consistent with the literature values.¹



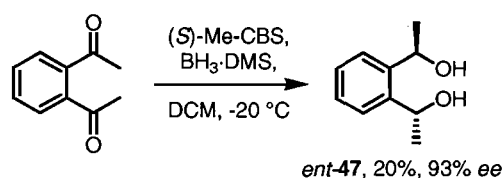
¹ Kiebooms, R. H. L.; Adriaensens, P. J. A.; Vanderzande, D. J. M.; Gelan, J. M. J. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1473-1480.

1,2-Diacetylbenzene

*S*¹,*S*²-dipyridin-2-yl benzene-1,2-dicarbothioate (**49**) (6 g, 17.0 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (110 mL) and cooled to -78 °C. A solution of methylmagnesium bromide (2.98 M in diethyl ether, 11.4 mL, 34.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (340 mL) was added *via* cannula over 3 h at -78 °C. At the end of the addition, the reaction was stirred for 30 min, then quenched at -78 °C with a 10% solution of hydrochloric acid (150 mL). The reaction mixture was then transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted four times with diethyl ether (4 x 150 mL). The combined organic layers were washed with a 2.5 M solution of sodium hydroxide (100 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (100 mL), distilled water (100 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in toluene to afford 1,2-diacetylbenzene as a pale yellow oil (1.9 g, 65%).

R_f 0.43 (20% EtOAc in toluene). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.53 (m, 4H, Ar-H), 2.54 (s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.8 (2 Ar-qC=O), 139.5 (2 Ar-1-qC), 131.1 (2 Ar-3-CH), 127.8 (2 Ar-2-CH), 28.8 (2 CH₃). IR (neat) 1682, 1569, 1358, 1265, 763 cm⁻¹.

All spectral data are consistent with the literature values.²



(*R,R*)-1,2-Bis(1-hydroxyethyl)benzene (*ent-47*)

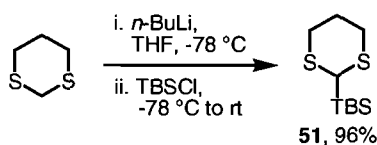
(*S*)-Me-CBS (1 M in toluene, 2.2 mL, 2.2 mmol) and BH₃·DMS (10 M, 1.3 mL, 12.9 mmol) were mixed and the flask was cooled to -20 °C. A solution of 1,2-diacetylbenzene (1.7 g, 10.7 mmol) in dry dichloromethane (5.4 mL) was added dropwise at -20 °C and the reaction was stirred overnight at -20 °C. Methanol (10 mL) was then added at -20 °C and the reaction was allowed to warm to room temperature. Distilled water (5 mL) was added and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was

² Chen, P.-S.; Chou, C.-H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17115-17126.

separated. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following eluent ethyl acetate:hexane:triethylamine (30:60:10) to afford (*R,R*)-1,2-bis(1-hydroxyethyl)benzene (*ent*-**47**) as a white solid. The enantiomeric excess (93% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD, 95:5 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) $t_r = 11.2$ min, (minor enantiomer) $t_r = 13.1$ min. Recrystallization from hexane:dichloromethane (9:1) gave enantiopure *ent*-**47** as white crystals (356 mg, 20%).

R_f 0.32 (EtOAc:hexane:Et₃N (30:60:10)). mp 82-83°C.³ $[\alpha]_D^{20} +76.6$ (*c* 1.1, chloroform).⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, $J_{H-H} = 5.7, 3.5$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7.33 (dd, $J_{H-H} = 5.8, 3.4$ Hz, 2H, Ar-*H*), 5.28 (q, $J_{H-H} = 6.4$ Hz, 2H, CHOH), 1.94 (br, 2H, OH), 1.57 (d, $J_{H-H} = 6.4$ Hz, 6H, CH₃).

All spectral data are consistent with the literature values.⁴



***tert*-Butyl(1,3-dithian-2-yl)dimethylsilane (51)**⁵

1,3-Dithiane (5.0 g, 41.6 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (100 mL) and the solution was cooled at -78 °C. *n*-Butyllithium (1.59 M, 30.0 mL, 50.0 mmol) was then added at -78 °C. The reaction was stirred for 30 min, then a solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (7.5 g, 50.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (2 mL) was added at -60 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature over 1 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with distilled water (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by distillation (92

³ Lemiègre, L.; Lesetre, F.; Combret, J.-C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 415-427.

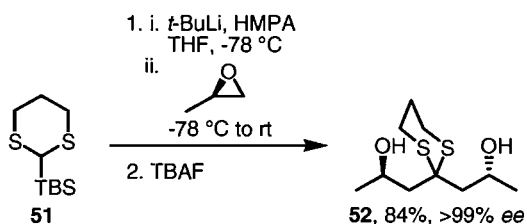
⁴ For (*S,S*)-**47**, $[\alpha]_D^{20} -72.4$ (*c* 1.0, chloroform): Asami, M.; Wada, M.; Furuya, S. *Chem. Lett.* **2001**, 1110-1111.

⁵ Scheller, M. E.; Frei, B. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1734-1747.

°C, 0.1 mmHg) to afford *tert*-butyl(1,3-dithian-2-yl)dimethylsilane (**51**) as a colourless oil (9.3 g, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 1H, CH), 2.97-2.84 (m, 2H, CH₂), 2.77-2.66 (m, 2H, CH₂), 2.17-1.93 (m, 2H, CH₂), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, CH₃).

All spectral data are consistent with the literature values.⁵



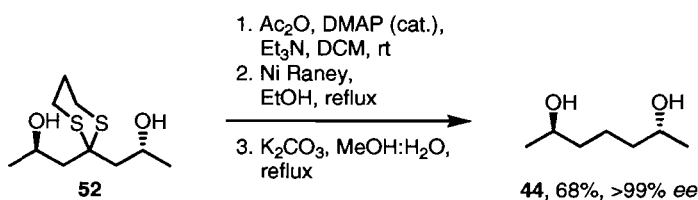
(2*R*,2'*R*)-1,1'-(1,3-Dithiane-2,2-diyl)dipropan-2-ol (**52**)

tert-Butyl(1,3-dithian-2-yl)dimethylsilane (**51**) (5.0 g, 21.4 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (43 mL) and the solution was cooled to -78 °C. *t*-Butyllithium (1.79 M, 12 mL, 21.4 mmol) was then added at -78 °C followed by the addition of hexamethylphosphoramide (14.9 mL, 85.6 mmol). The reaction was stirred for 30 min, then (2*R*)-2-methyloxirane⁶ (3.1 g, 53.5 mmol) was added at -78 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was quenched by the addition of distilled water (100 mL) and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted four times with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material. A solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 43 mL, 43.0 mmol) was directly added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of a saturated solution of ammonium chloride (20 mL) and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,2'*R*)-

⁶ This material was synthesized according to the literature procedure in 38% yield (>99% ee). Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.

1,1'-(1,3-dithiane-2,2-diyl)dipropan-2-ol (**52**) as a white solid (4.25 g, 84%). The enantiomeric excess (>99% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralcel[®]) OJ, 97:3 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) t_r = 12.4 min, (minor enantiomer) t_r = 15.1 min.

R_f 0.16 (50% EtOAc in hexane). **mp** 122-124 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -37.5 (*c* 1.2, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28-4.18 (m, 2H, CHOH), 2.97-2.79 (m, 4H, CH₂), 2.75-2.51 (br, 2H, OH), 2.37 (dd, J_{H-H} = 15.3, 9.1 Hz, 2H, CH₂), 2.05-1.95 (m, 4H, CH₂), 1.23 (d, J_{H-H} = 6.3 Hz, 6H, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 64.2 (CH), 51.1 (qC), 46.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.7 (CH₃). **IR** (neat) 3188, 3077, 2955, 2916, 1447, 1418, 1373, 1342, 1125, 1096, 1039, 936, 873 cm⁻¹. **HRMS** (APCI) Calcd for C₁₀H₂₀O₂S₂Cl (M+Cl)⁻: 271.06060. Found 271.05987.



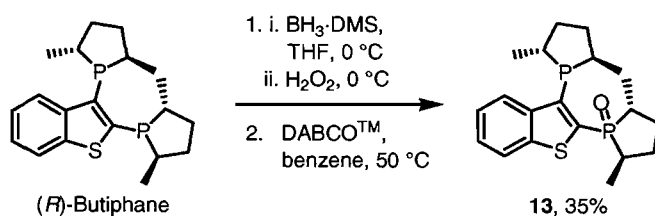
(2*R*,6*R*)-Heptane-2,6-diol (**44**)

Triethylamine (52 mL, 38.1 mmol) and a catalytic quantity of 4-dimethylaminopyridine was added to a solution of (2*R*,2'*R*)-1,1'-(1,3-dithiane-2,2-diyl)dipropan-2-ol (**52**) (3 g, 12.7 mmol) in dichloromethane (13 mL). Acetic anhydride (34 mL, 31.7 mmol) was then added and the reaction was stirred for 5 h at room temperature. A 10% solution of hydrochloric acid was then added and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and was filtered through a short pad of silica gel. Concentration under vacuo gave the crude material (4.6 g) which was redissolved in ethanol. An excess of Raney nickel was then added and the reaction was heated to reflux until completion of the reaction. The reaction was then filtered through a pad of Celite[®] and concentrated under vacuo. The residue was then redissolved in methanol:distilled water (3:1, 100 mL) and potassium carbonate (5 g, 38.0 mmol) was added in one portion. The reaction was stirred at reflux

until completion of the reaction. The reaction was cooled to room temperature. Distilled water (50 mL) and diethyl ether (50 mL) were added and the reaction was transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the pure (2*R*,6*R*)-heptane-2,6-diol (**44**) as a colourless oil (1.1 g, 68%). The enantiomeric excess (>99% *ee*) was confirmed by GC analysis of the corresponding acetate derivative (β -dex, 30 m, 60 °C-180 °C, 5 °C/min): (minor enantiomer) $t_r = 17.6$ min, (major enantiomer) $t_r = 18.4$ min.

$[\alpha]_D^{20} -27.9$ (c 0.99, chloroform).⁷ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88-3.75 (m, 2H, CH), 1.57-1.36 (m, 8H, CH_2 , OH), 1.20 (d, $J = 6.18$ Hz, 6H, CH_3).

All spectral data are consistent with the literature values.⁸



2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]-3-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl phospholan-1-yl]-1-benzothiophene (**13**)

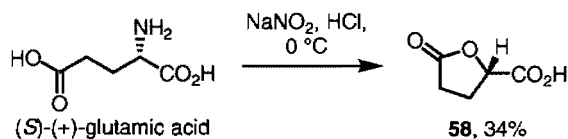
$\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 12.7 μL , 0.13 mmol) was added to a solution of (*R*)-butiphane (kindly provided by Solvias) (42 mg, 0.12 mmol) in dry tetrahydrofuran (1.2 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 45 min at 0 °C. Hydrogen peroxide (34% in water) (300 μL) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 4 h, then quenched with a saturated solution of sodium bisulfite (2 mL), extracted three times with ethyl acetate (3 x 5 mL) and dried over sodium sulfate. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 80% ethyl acetate in hexane to afford the borane adduct as a white solid (16.7 mg). The latter was dissolved in dry benzene (1.5 mL) and DABCO™ (9 mg, 0.08 mmol) was added. The flask was purged with argon and heated at 50 °C overnight (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature. Concentration under vacuo (care should be

⁷ Solladié, G.; Huser, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297-5300.

⁸ Overberger, C. G.; Merkel, T. F. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 442-446.

taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate (degassed) then ethyl acetate:methanol (19:1, degassed) to afford 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]-3-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]-1-benzothiophene (**13**) as a white solid (16 mg, 35%).

R_f 0.29 (80% EtOAc in hexane). **mp** 125-128 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -161.6 (*c* 1.13, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.20-7.13 (m, 1H, Ar-*H*), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.11-1.79 (m, 4H), 1.77-1.43 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 14.8, 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.07 (m, 9H, CHCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 147.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 77.5, 50.2$ Hz, Ar-qC), 144.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz, Ar-qC), 143.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 11.9, 7.0$ Hz, Ar-qC), 139.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 45.9, 7.9$ Hz, Ar-qC), 126.0 (Ar-CH), 125.4 (Ar-CH), 124.5 (Ar-CH), 123.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, Ar-CH), 39.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.5$ Hz, CH₂), 38.1 (dd, $J_{\text{C-P}} = 70.5, 2.1$ Hz, CHCH₃), 37.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, CH₂), 36.3 (dd, $J_{\text{C-P}} = 70.4, 7.0$ Hz, CHCH₃), 33.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 211.3, 10.8$ Hz, CHCH₃), 32.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz, CH₂), 31.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 10.2, 5.0$ Hz, CH₂), 20.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 36.5$ Hz, CHCH₃), 16.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, CHCH₃), 15.6 (CHCH₃), 14.3 (CHCH₃), 12.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.2$ Hz, CHCH₃). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 58.1 (d, $J_{\text{P-P}} = 7.0$ Hz, *P*(V)=O), -1.7 (d, $J_{\text{P-P}} = 6.9$ Hz, *P*(III)). **IR** (neat) 2921, 2862, 1447, 1184, 1157, 1079, 1016, 909, 753, 729, 714, 686, 657 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{OP}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 379.14130. Found 379.14089.



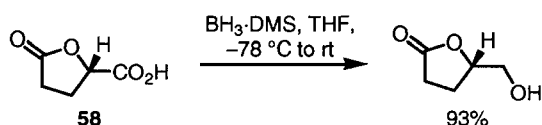
(2*S*)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid (**58**)⁹

(*S*)-(+)-Glutamic acid (40 g, 272 mmol) was dissolved in 4 M hydrochloric acid (177 mL) at 0 °C. A solution of sodium nitrite (28.1 g, 410 mmol) in distilled water (61 mL) was added dropwise over 25 min. After stirring overnight at room temperature, water was removed under reduced pressure to yield a white oily solid. The residue was shaken with hot acetone (410 mL) and filtered. The insoluble material was washed with boiling acetone (135 mL). Evaporation of the acetone gave a pale yellow syrup that was redissolved in hot

chloroform (680 mL), cooled and stirred over sodium sulfate at 60 °C for 3 h. The sticky sodium sulfate was filtered off and the filtrate was reduced to about 150 mL by evaporation. A few seed crystals were added and the solution was chilled to –30 °C (freezer) overnight. The white crystals were filtered off and washed with cold chloroform. After drying under vacuum, 12 g (34%) of (*S*)-(+)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxylic acid (**58**) were collected.

mp 68-70 °C. $[\alpha]_D^{20} +15.9$ (*c* 2.3, methanol). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.03-4.96 (m, 1H, *CH*), 2.71-2.49 (m, 3H, *CH*₂), 2.36-2.25 (m, 1H, *CH*₂).

All spectral data are consistent with the literature values.⁹



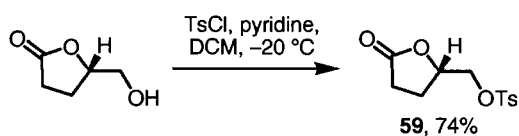
(5*S*)-5-(Hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one⁹

(*S*)-(+)-5-Oxo-2-tetrahydrofurancarboxylic acid (**58**) (2.0 g, 15.4 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (10.3 mL) and stirred for 20 min at –78 °C under argon. A 2 M solution of $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 1.7 mL, 16.9 mmol) in dry tetrahydrofuran (8.5 mL) was added dropwise over 20 min at –78 °C. At the end of the addition, the solution was warmed to room temperature and stirred overnight (monitored by TLC). The mixture was quenched by cautious addition of dry methanol (10 mL) at 0 °C, and the volatile materials were removed by evaporation. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 4% methanol in ethyl acetate to afford (*S*)-5-(hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one as a colourless oil (1.7 g, 93%).

R_f 0.34 (4% MeOH in EtOAc). $[\alpha]_D^{20} +55.2$ (*c* 0.26, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73-4.55 (m, 1H, *CHOC=O*), 3.92 (dd, $J_{\text{H-H}} = 12.5, 2.8$ Hz, 1H, *CH*₂OH (*H*_{cis})), 3.66 (dd, $J = 12.5, 4.7$ Hz, 1H, *CH*₂OH (*H*_{trans})), 2.71-2.49 (m, 2H, *CH*₂*C=O*), 2.35-1.97 (m, 3H, *CH*₂*CHOC=O*, *OH*).

All spectral data are consistent with the literature values.⁹

⁹ Huh, N.; Thompson, C. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5935-5950.

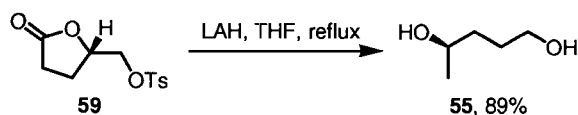


[(2*S*)-5-Oxotetrahydrofuran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (59**)**¹⁰

Tosyl chloride (3.6 g, 19.0 mmol) was added in small portions to a solution of (5*S*)-5-(hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (1.2 g, 10.0 mmol) in a mixture of dry pyridine (7.2 mL) and dichloromethane (5 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After 14 h, the mixture was warmed to room temperature, diluted with dichloromethane (50 mL) and transferred to a separatory funnel. The organic layer was then washed three times with a 10% solution of hydrochloric acid (3 x 30 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (30 mL), brine (30 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% diethyl ether to afford [(2*S*)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (**59**) as a white solid (2.0 g, 74%).

R_f 0.36 (100% Et₂O). **mp** 80-81 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ +46.6 (*c* 2.08, chloroform). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (m, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, Ar-*o*-H), 7.37 (m, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, Ar-*m*-H), 4.73-4.65 (m, 1H, CHO), 4.16 (m, 2H, CH₂OTs), 2.67-2.47 (m, 2H, CH₂C=O), 2.46 (m, 3H, Ar-CH₃), 2.41-2.30 (m, 1H, CH₂CHO), 2.20-2.08 (m, 1H, CH₂CHO).

All spectral data are consistent with the literature values.⁹



(4*R*)-Pentane-1,4-diol (55**)**¹⁰

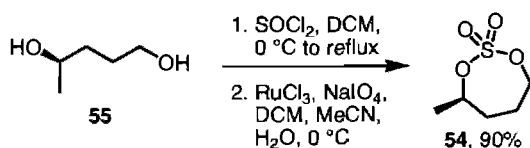
[(2*S*)-5-Oxotetrahydrofuran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (**59**) (1.9 g, 7.0 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (20 mL) and added dropwise to a cooled (0 $^\circ\text{C}$) suspension of lithium aluminum hydride (1.0 g, 27.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (14 mL). After refluxing for 20 h, the mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and poured carefully on sodium sulfate decahydrate. The residue was filtered and washed with tetrahydrofuran. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash

¹⁰ Brunner, H.; Lautenschlager, H.-J. *Synthesis* 1989, 706-709.

chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:9) to afford (4*R*)-pentane-1,4-diol (**55**) as a colourless oil (650 mg, 89%).

R_f 0.36 (10% MeOH in EtOAc). $[\alpha]_D^{20}$ -16.7 (c 0.79, methanol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92-3.78 (m, 1H, CHOH), 3.76-3.60 (m, 2H, CH_2OH), 2.12 (s, 2H, OH), 1.80-1.40 (m, 4H, CH_2), 1.21 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H, CH_3).

All spectral data are consistent with the literature values.¹⁰

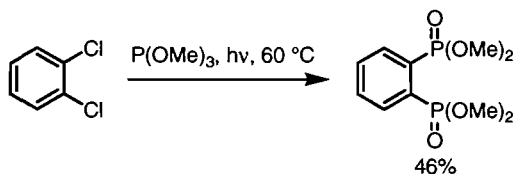


(4*R*)-4-Methyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**54**)¹¹

(4*R*)-Pentane-1,4-diol (**55**) (650 mg, 6.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (19 mL) in a 100 mL flask equipped with a condenser and cooled to 0°C . Thionyl chloride (570 μL , 7.8 mmol) was then added. The reaction was then warmed to room temperature, stirred for 30 min and refluxed for 2 h (monitored by TLC). The dichloromethane was then evaporated under reduced pressure. The light brown residue was then redissolved in dichloromethane (10 mL), followed by acetonitrile (19 mL) and distilled water (37 mL) and cooled to 0°C . $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (13 mg, 0.062 mmol) was added in one portion and then sodium periodate (2.7 g, 12.5 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 5 h and then transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. Distilled water (50 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and filtered through a short pad of silica gel eluting with 50% ethyl acetate in diethyl ether. Concentration under vacuo gave (4*R*)-4-methyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**54**) as a colourless oil (936 mg, 90%).

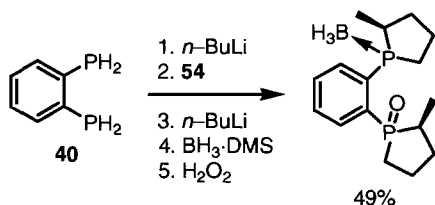
$[\alpha]_D^{20}$ -5.4 (c 1.0, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.86-4.77 (m, 1H, CHCH_3), 4.47 (td, $J_{\text{H-H}} = 11.9, 1.3$ Hz, 1H, OCH_2), 4.40-4.34 (m, 1H, OCH_2), 2.22-2.07 (m, 1H, CH_2), 2.00-1.91 (m, 3H, CH_2), 1.45 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, 3H, CHCH_3).

All spectral data are consistent with the literature values.¹¹



1,2-Bis(dimethoxyphosphoryl)benzene¹²

This material was synthesized according to the literature procedure using 580 mL of trimethylphosphite and 200 mL of 1,2-dichlorobenzene to give 250 g (46%) of 1,2-bis(dimethoxyphosphoryl)benzene.



((1*R*,2*S*)-2-Methyl-1-{2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl} phospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-)

1,2-Bis(phosphino)benzene (**40**)¹³ (355 mg, 2.5 mmol) was dissolved in distilled tetrahydrofuran (17 mL) and cooled to 0 °C. *n*-Butyllithium (1.65 M in hexane, 1.6 mL, 5.2 mmol) was added and the reaction was stirred for 1 h at 0 °C. This solution was then cannulated to a solution of (4*R*)-4-methyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**54**) (831 mg, 5.0 mmol) at 0 °C and the reaction was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was diluted with distilled tetrahydrofuran (30 mL) and cooled to 0 °C. Then *n*-butyllithium (1.65 M in hexane, 1.6 mL, 5.2 mmol) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was then quenched with few drops of dry methanol to produce a milky solution. The volatiles were removed under vacuo (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) and the white oily solid was triturated with dry diethyl ether and filtered. The solvent was evaporated and the residue was quickly

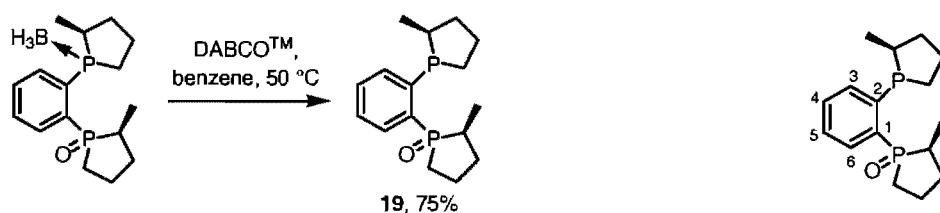
¹¹ Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9920-9921.

¹² Kyba, E. P.; Liu, S.-T.; Harris, R. L. *Organometallics* **1983**, *2*, 1877-1879.

¹³ This material was synthesized according to the literature procedure using 75 g of 1,2-bis(dimethoxyphosphoryl)benzene, 58 g of lithium aluminum hydride and 166 g of chlorotrimethylsilane to give 27 g (75%) of (2-phosphinophenyl)phosphine (**40**).¹²

purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford the diphosphine **53**. The latter was taken up in distilled tetrahydrofuran (3 mL). $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 375 μL , 3.7 mmol) was then added at room temperature and the reaction was stirred for 45 min. Hydrogen peroxide (34% in water) was then added in three portions (3 x 880 μL , 30.0 mmol) every 30 min at 0 °C. The reaction was then stirred at room temperature for 1.5 h, then quenched with a saturated solution of sodium bisulfite (25 mL), extracted three times with ethyl acetate (3 x 50 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography (dry pack) on silica gel eluting with 80% ethyl acetate in hexane to afford ((1*R*,2*S*)-2-methyl-1-{2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholan-1-yl)(trihydrido)borate(1-) as a white solid (376 mg, 49%).

R_f 0.26 (80% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.61 (m, 1H, Ar-*H*), 7.53-7.45 (m, 2H, Ar-*H*), 7.39-7.29 (m, 1H, Ar-*H*), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.34-1.75 (m, 9H, CH_2), 1.67-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.30-0.36 (br m, 3H, BH_3), 0.82 (m, 6H, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 69.6 (d, $J_{\text{P-P}} = 5.3$ Hz, P(V)), 47.2-45.1 (br m, PBH_3).

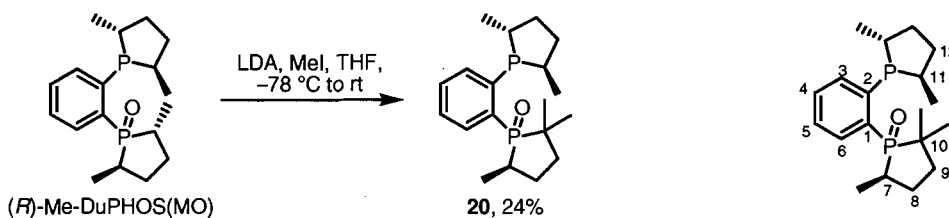


(2*S*)-2-Methyl-1-{2-[(2*S*)-2-methyl-1-yl]phenyl}phospholane 1-oxide (19)

DABCO[™] (72 mg, 0.64 mmol) and ((1*R*,2*S*)-2-methyl-1-{2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholan-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (132 mg, 0.43 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (4.3 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 5 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature. Concentration under vacuo (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient:

100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:9) to afford (2*S*)-2-methyl-1-{2-[(2*S*)-2-methyl-1-yl]phenyl}phospholane 1-oxide (**19**) as a white solid (94 mg, 75%).

R_f 0.31 (10% MeOH in EtOAc). **mp** 113-114 °C. **[α]_D²⁰** +280.5 (*c* 2.76, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.20-7.06 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-6-*H*), 6.99 (tdd, *J* = 7.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 2.87-2.57 (m, 2H, CHCH₃), 2.07-1.31 (m, 11H, CH₂), 1.20-1.05 (m, 1H, CH₂), 1.11 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃), 0.72 (dd, *J* = 17.4, 7.5 Hz, 3H, CHCH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 144.2 (dd, *J*_{C-P} = 37.5, 9.9 Hz, Ar-2-*qC*), 139.8 (dd, *J*_{C-P} = 84.7, 33.2 Hz, Ar-1-*qC*), 132.9 (dd, *J*_{C-P} = 10.8, 2.9 Hz, Ar-3-*CH*), 130.7 (dd, *J*_{C-P} = 11.8, 9.2 Hz, Ar-6-*CH*), 130.4 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz, Ar-4-*CH*), 127.7 (d, *J*_{C-P} = 11.1 Hz, Ar-5-*CH*), 36.7 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz, CH₂), 35.4 (dd, *J*_{C-P} = 67.2, 5.9 Hz, CHCH₃), 34.7 (d, *J*_{C-P} = 15.1 Hz, CHCH₃), 33.2 (d, *J*_{C-P} = 11.0 Hz, CH₂), 27.4 (d, *J*_{C-P} = 66.0 Hz, CH₂), 26.8 (CH₂), 24.9 (d, *J*_{C-P} = 13.8 Hz, CH₂), 21.7 (d, *J*_{C-P} = 7.9 Hz, CH₂), 18.1 (d, *J*_{C-P} = 3.1 Hz, CHCH₃), 16.2 (d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz, CHCH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ 65.7 (d, *J*_{P-P} = 5.6 Hz, *P*(V)=O), -7.0 (d, *J*_{P-P} = 5.6 Hz, *P*(III)). **IR** (neat) 2919, 2862, 1455, 1171, 1162, 764, 740, 693 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₂₄ONaP₂ (M+Na)⁺: 317.11946. Found 317.12020.

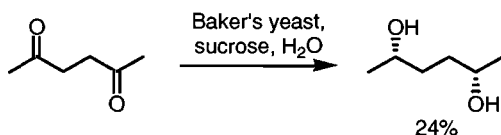


(5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,2,5-trimethylphospholane 1-oxide (20)

A freshly made solution of lithium diisopropylamide (1 M, 330 μL, 0.33 mmol) was added to a solution of (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (100 mg, 0.31 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.1 mL) at -78 °C and the reaction was stirred for 20 min. Methyl iodide (21 μL, 0.34 mmol) was then added at -78 °C and the reaction was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was quenched with few drops of methanol. Concentration under vacuo (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica

gel eluting with 100% ethyl acetate to afford (5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,2,5-trimethylphospholane 1-oxide (**20**) as a white solid (25.4 mg, 24%).

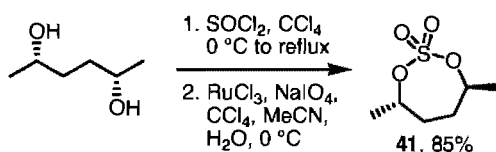
R_f 0.35 (100% EtOAc). **mp** 98-100 °C. **[α]_D²⁰** -244 (*c* 1.05, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.23-7.08 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-6-*H*), 7.07-7.00 (m, 1H, Ar-5-*H*), 2.92-2.76 (m, 1H, C11*HCH*₃), 2.51-2.37 (m, 1H, C11*HCH*₃), 2.18-2.05 (m, 1H, C7*HCH*₃), 2.02-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H, qC10CH₃), 1.67-1.49 (m, 3H, CH₂), 1.38-1.11 (m, 3H, CH₂), 1.28 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 3H, C7CH₃), 1.24 (*t*_{app}, *J* = 6.6 Hz, 3H, C11CH₃), 1.06 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 3H, C11CH₃), 0.91 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H, C7CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 144.7 (dd, *J*_{C-P} = 38.9, 9.4 Hz, Ar-2-qC), 140.4 (dd, *J*_{C-P} = 79.1, 32.3 Hz, Ar-1-qC), 133.7 (dd, *J*_{C-P} = 10.7, 2.3 Hz, Ar-3-CH), 130.6 (dd, *J*_{C-P} = 11.7, 9.0 Hz, Ar-6-CH), 130.1 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz, Ar-4-CH), 127.6 (d, *J*_{C-P} = 10.8 Hz, Ar-5-CH), 41.4 (d, *J*_{C-P} = 12.9 Hz, CH₂), 37.4 (d, *J*_{C-P} = 65.5 Hz, qC10), 36.2 (d, *J*_{C-P} = 1.2 Hz, CH₂), 35.9 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz, CH₂), 34.5 (d, *J*_{C-P} = 14.1 Hz, C11*HCH*₃), 33.3 (d, *J*_{C-P} = 11.8 Hz, C11*HCH*₃), 32.7 (d, *J*_{C-P} = 65.7 Hz, C7*HCH*₃), 29.7 (d, *J*_{C-P} = 9.8 Hz, CH₂), 26.9 (dd, *J*_{C-P} = 8.0, 3.2 Hz, C10CH₃), 25.8 (dd, *J*_{C-P} = 11.9, 1.0 Hz, C10CH₃), 20.1 (d, *J*_{C-P} = 36.7 Hz, C7CH₃), 18.6 (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz, C11CH₃), 13.2 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz, C11CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ 64.0 (d, *J*_{P-P} = 1.7 Hz, P(V)=O), 12.6 (P(III)). **IR** (neat) 2922, 2858, 1454, 1160, 1022, 756, 727, 658 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₁₉H₃₁O₂P₂ (M(O)+H)⁺: 353.2. Found 353.3. **Anal.** Calcd for C₁₉H₃₀OP₂: C 67.84, H 8.99. Found: C 67.53, H 8.91.



(2*S*,5*S*)-Hexane-2,5-diol¹⁴

This material was synthesized according to the literature procedure using 400 g of acetonylacetone, 2.26 kg of Fleischmann's traditional active dry yeast, 16 kg of sugar and 80 L of distilled water to give 100 g (24%) of (2*S*,5*S*)-hexane-2,5-diol.

¹⁴ Braun, W.; Calmuschi, B.; Haberland, J.; Hummel, W.; Liese, A.; Nickel, T.; Stelzer, O.; Salzer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2235-43. Haberland, J.; Hummel, W.; Daussmann, T.; Liese, A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 458-462.

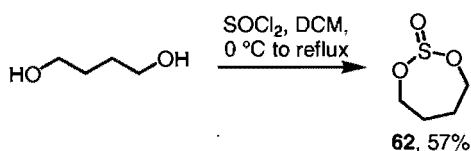


(4*S*,7*S*)-4,7-Dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (41)¹⁵

Thionyl chloride (3.9 mL, 52.9 mmol) was added slowly to a solution of (2*S*,5*S*)-hexane-2,5-diol (5.0 g, 42.3 mmol) in carbon tetrachloride (30 mL) at 0 °C. The reaction was then heated to reflux for 2 h. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The brown residue was diluted with carbon tetrachloride (30 mL), followed by acetonitrile (30 mL) and distilled water (45 mL) and cooled to 0°C. RuCl₃·xH₂O (60 mg, 0.29 mmol) was added in one portion and then sodium periodate (13.6 g, 63.5 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 2 h and then transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. Distilled water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in diethyl ether to afford (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) as a white solid (6.5 g, 85%).

mp 102-104 °C. [α]_D²⁰ +33.4 (*c* 1.02, chloroform). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.90-4.72 (m, 2H, CH), 2.09-1.76 (m, 4H, CH₂), 1.43 (d, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 6H, CH₃).

All spectral data are consistent with the literature values.¹⁵



1,3,2-Dioxathiepane 2-oxide (62)¹⁶

A solution of thionyl chloride (27.2 mL, 372.7 mmol) in dry dichloromethane (77 mL) and a solution of 1,4-butanediol (24.6 mL, 277.0 mmol) in dichloromethane (77 mL) were added to dichloromethane (50 mL) at 0 °C over 1.5 h. The reaction was then heated to

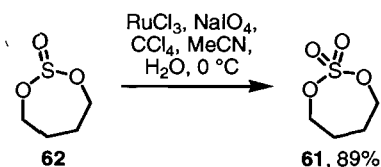
¹⁵ Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518-8519.

¹⁶ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.

reflux for 1 h. The reaction was cooled to room temperature and dichloromethane was evaporated. The residue was diluted with diethyl ether (200 mL) and transferred to a separatory funnel. The organic layer was washed three times with distilled water (3 x 50 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by distillation (128 °C, 20 mmHg) to afford 1,3,2-dioxathiepane 2-oxide (**62**) as a colourless oil (21.5 g, 57%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.41 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 4H).

All spectral data are consistent with the literature values.¹⁶

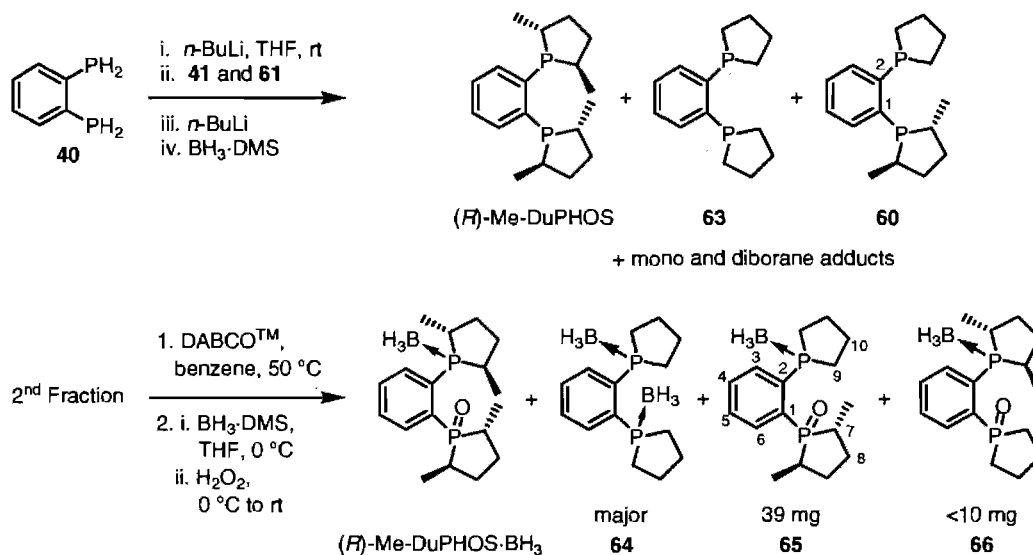


1,3,2-Dioxathiepane 2,2-dioxide (**61**)

1,3,2-Dioxathiepane 2-oxide (**62**) (5.0 g, 36.7 mmol) was dissolved in carbon tetrachloride (26 mL), followed by acetonitrile (26 mL) and distilled water (41 mL) and cooled to 0°C. $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (52 mg, 0.25 mmol) was added in one portion and then sodium periodate (11.8 g, 55.0 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 1 h and then transferred to a separatory funnel where the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40% ethyl acetate in hexane to afford 1,3,2-dioxathiepane 2-dioxide (**61**) as a white solid (5.0 g, 89%).

mp 40-41 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51-4.31 (m, 4H, CH_2O), 2.09-2.01 (m, 4H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 71.7 (2 CH_2O), 27.4 (2 CH_2).

All spectral data are consistent with the literature values.¹⁶



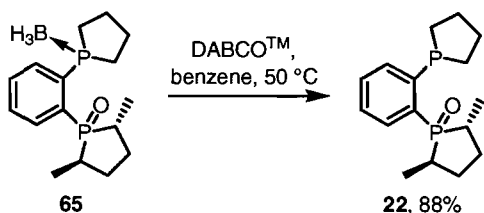
**(1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholan-1-yl)
(trihydrido)borate(1-) (**65**)**

1,2-Bis(phosphino)benzene (**40**) (645 μ L, 5.0 mmol) was dissolved in distilled tetrahydrofuran (100 mL). *n*-Buthyllithium (1.56 M in hexane, 6.7 mL, 10.5 mmol) was added at room temperature and the resulting yellow solution was stirred for 1.5 h. This solution was then cannulated to a solution containing a mixture of 1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**61**) (761 mg, 5.0 mmol) and (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (901 mg, 5.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (10 mL) at room temperature and the reaction was stirred for 1 h at room temperature. *n*-Buthyllithium (1.56 M in hexane, 6.7 mL, 10.5 mmol) was added at room temperature and the reaction was stirred overnight. The reaction was then quenched with few drops of dry methanol to produce a milky solution. BH₃-DMS (10 M, 750 μ L, 7.5 mmol) was then added and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. The volatiles were removed under vacuo and then the white oily solid was triturated with diethyl ether and filtered. Concentration under vacuo gave a mixture of diphosphines which was then purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford 465 mg of the monoborane adduct of *(R)*-Me-DuPHOS (first fraction, ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆): 47.9-44.8 (br m, PBH₃), 1.9 (d, *J*_{P-P} = 22.8 Hz, *P*(III)), 337 mg of a mixture of the three diphosphines (second fraction) and 57 mg of diphosphine (**64**) (third fraction, ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆): 43.6-37.7 (br m)). The second fraction (337 mg) was then taken up in dry benzene (10 mL) and DABCO™ (200

mg, 1.8 mmol) was added under argon. The reaction was stirred at 50 °C for 20 h. The solvent was then pumped off. At that stage, the mixture (300 mg) of (*R*)-Me-DuPHOS, **60** and **63** was unseparable. ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆): 3.2 ((*R*)-Me-DuPHOS); -1.2 (d, *J*_{P-P} = 134.1 Hz, Ar-1-*P*(**60**)), -18.1 (d, *J*_{P-P} = 134.0 Hz, Ar-2-*P*(**60**)); -22.64 (**64**).

The mixture of the three diphosphines (300 mg) was taken up in dry tetrahydrofuran (10 mL). BH₃·DMS (10 M, 121 μL, 1.2 mmol) was then added at 0 °C and the reaction was stirred for 45 min. Hydrogen peroxide (34% in water) was then added in three portions (3 x 380 μL, 13.0 mmol) every 30 min at 0 °C. The reaction was then stirred at room temperature for 2 h, then quenched with a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL), extracted three times with ethyl acetate (3 x 20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (2.3:1) then (4:1) then (9:1) to afford (1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholanium-1-yl)(trihydrido) borate(1-) (**65**) as a white solid (40 mg, 3%).

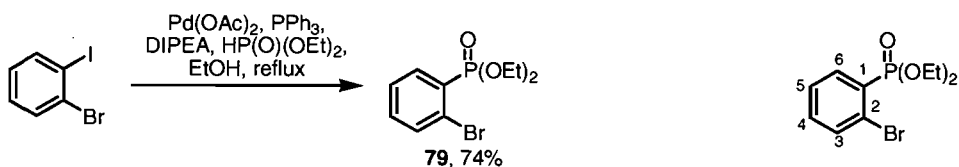
R_f 0.31 (80% EtOAc in hexane). **mp** 130-133 °C. [α]_D²⁰ -109.8 (*c* 0.98, benzene). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.78-7.63 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.10-6.97 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 6.93-6.81 (m, 1H, Ar-6-*H*), 2.75-2.56 (m, 1H, CH₂), 2.49-1.25 (br, 3H, BH₃), 2.49-2.17 (m, 3H, 1 CHCH₃, 2 CH₂), 2.11-1.96 (m, 1H, CH₂), 1.86-1.29 (m, 8H, 1 CHCH₃, 7 CH₂), 1.13 (dd, *J* = 14.4, 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90-0.74 (m, 1H, CH₂), 0.75 (dd, *J* = 16.7, 7.3 Hz, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 139.2 (dd, *J*_{C-P} = 34.7, 6.8 Hz, Ar-2-qC), 135.6 (dd, *J*_{C-P} = 77.8, 7.8 Hz, Ar-1-qC), 133.7 (*t*_{app}, *J*_{C-P} = 8.8 Hz, Ar-3-CH), 131.7 (dd, *J*_{C-P} = 12.3, 7.6 Hz, Ar-6-CH), 130.9 (dd, *J*_{C-P} = 8.4, 2.8 Hz, Ar-4-CH), 129.3 (dd, *J*_{C-P} = 11.2, 2.2 Hz, Ar-5-CH), 38.3 (d, *J*_{C-P} = 65.6 Hz, CHCH₃), 35.1 (d, *J*_{C-P} = 67.5 Hz, CHCH₃), 33.1 (d, *J*_{C-P} = 9.3 Hz, C⁹H₂), 32.1 (d, *J*_{C-P} = 9.5 Hz, C⁹H₂), 29.4 (d, *J*_{C-P} = 36.6 Hz, C⁸H₂), 27.8 (d, *J*_{C-P} = 36.6 Hz, C⁸H₂), 26.7 (d, *J*_{C-P} = 2.3 Hz, C¹⁰H₂), 26.4 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz, C¹⁰H₂), 15.4 (CHCH₃), 12.7 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 62.0 (d, *J*_{P-P} = 4.7 Hz, *P*(V)=O), 39.7 (br *d*_{app}, *J*_{P-B} = 60.1 Hz, PBH₃). **IR** (neat) 2930, 2869, 2351, 1455, 1418, 1184, 741, 664 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₂₇BONaP₂ (M+Na)⁺: 331.15360. Found 331.15224.



(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-(2-phospholan-1-ylphenyl)phospholane-1-oxide (22)

DABCO[™] (22 mg, 0.20 mmol) and (1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}phospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**65**) (40 mg, 0.13 mmol) were placed in a 5 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 17 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and pumped off. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with 5% methanol in ethyl acetate to afford (2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-(2-phospholan-1-ylphenyl)phospholane-1-oxide (**22**) as a white solid (33 mg, 88%).

R_f 0.19 (5% MeOH in EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.40-7.30 (m, 2H, Ar-*H*), 7.12-7.04 (m, 1H, Ar-*H*), 7.04-6.98 (m, 1H, Ar-*H*), 2.62-2.44 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.82-1.49 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 1H), 1.28 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 1.13-0.99 (m, 1H), 0.85 (dd, *J* = 17.0, 7.4 Hz, 3H, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 62.8 (d, *J*_{P-P} = 2.82 Hz, *P*(V)=O), -14.6 (d, *J*_{P-P} = 2.8 Hz, *P*(III)).

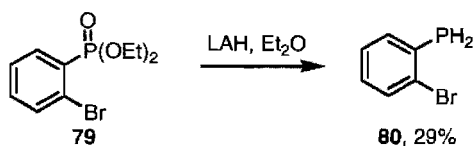


Diethyl 2-bromophenylphosphonate (79)

Palladium acetate (449 mg, 2.0 mmol), triphenylphosphine (5.2 g, 20.0 mmol), 1-bromo-2-iodobenzene (12.8 mL, 100.0 mmol), diethylphosphite (64.4 mL, 500.0 mmol), distilled *N,N*-diisopropylethylamine (108.9 mL, 625.0 mmol) and distilled/degassed ethanol (400 mL) were placed in a 1 L flask equipped with a condenser. The reaction was heated to reflux for 48 h (monitored by TLC). The reaction was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (200 mL), washed with a 1 M solution of hydrochloric acid. The aqueous

layer was then extracted three times with diethyl ether (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with a 2.5 M solution of sodium hydroxide (50 mL), brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following eluent hexane:acetone:triethylamine (70:29:1) to afford diethyl 2-bromophenylphosphonate (**79**) as a pale yellow oil (21.8 g, 74%).

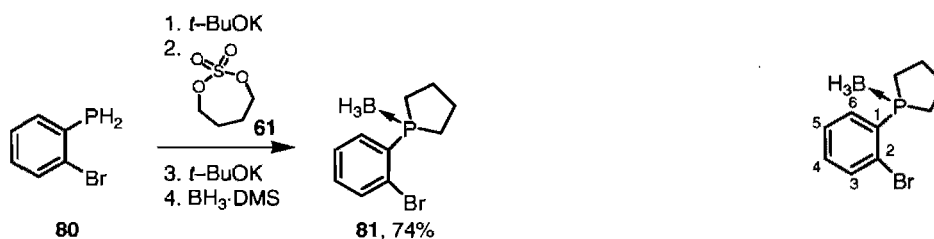
R_f 0.23 (30% acetone in hexane). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.96 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.70-7.62 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.43-7.33 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 4.28-4.04 (m, 4H, OCH₂CH₃), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, OCH₂CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (d, *J*_{C-P} = 8.3 Hz, Ar-6-CH), 134.2 (d, *J*_{C-P} = 11.2 Hz, Ar-4-CH), 133.5 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz, Ar-3-CH), 129.3 (d, *J*_{C-P} = 192.0 Hz, Ar-1-qC), 126.8 (d, *J*_{C-P} = 13.6 Hz, Ar-5-CH), 125.1 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz, Ar-2-qC), 62.5 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz, OCH₂CH₃), 16.2 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, OCH₂CH₃). **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 15.4. **IR** (neat) 2981, 2905, 1579, 1422, 1244, 1140, 1017, 967, 759 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₀H₁₅BrO₃P (M+H)⁺: 292.99367. Found 292.99401.



(2-Bromophenyl)phosphine (**80**)

A solution of diethyl 2-bromophenylphosphonate (**79**) (7.9 g, 27.0 mmol) in dry diethyl ether (30 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (2.6 g, 67.4 mmol) in dry diethyl ether (100 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h. The mixture was cannulated over sodium sulfate decahydrate (65 g) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered under argon and washed with diethyl ether. Diethyl ether was distilled off and the residue was finally distilled (50 °C, 0.1 mmHg) to afford (2-bromophenyl)phosphine (**80**) as a colourless oil (1.5 g, 29%).

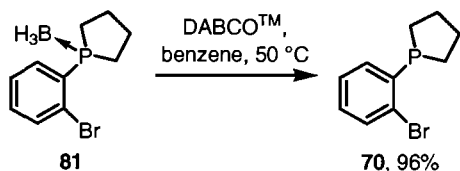
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.21-7.13 (m, 1H, Ar-*H*), 7.03-6.96 (m, 1H, Ar-*H*), 6.68-6.60 (m, 1H, Ar-*H*), 6.57-6.49 (m, 1H, Ar-*H*), 3.88 (dd, *J*_{P-H, H-H} = 203.8, 1.9 Hz, 2H, P-*H*₂). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ -119.0.



[1-(2-Bromophenyl)phospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (81)

Potassium *tert*-butoxide (374 mg, 3.3 mmol) was added to a solution of (2-bromophenyl)phosphine (**80**) (600 mg, 3.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (32 mL) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (internal temperature). The orange solution was allowed to warm slowly to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h) and was cannulated to a solution of 1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**61**) (483 mg, 3.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.2 mL) at room temperature and stirred for 2 h. Potassium *tert*-butoxide (374 mg, 3.3 mmol) was added to the solution at room temperature and the reaction was stirred for 48 h. The resulting yellow solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 480 μL , 4.7 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford [1-(2-bromophenyl)phospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**81**) as a white solid (572 mg, 74%).

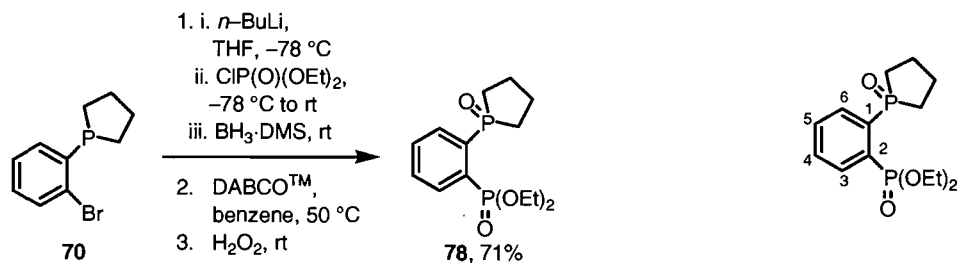
R_f 0.19 (5% EtOAc in hexane). **mp** 82–84 $^{\circ}\text{C}$. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (ddd, $J = 11.4, 7.6, 1.8\text{ Hz}$, 1H, Ar-6-*H*), 7.64 (ddd, $J = 7.9, 2.7, 1.2\text{ Hz}$, 1H, Ar-3-*H*), 7.39 (tt, $J = 7.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H, Ar-5-*H*), 7.32 (tt, $J = 7.8, 1.4\text{ Hz}$, 1H, Ar-4-*H*), 2.52–2.37 (m, 2H, CH_2), 2.19–1.99 (m, 6H, CH_2), 1.36–0.37 (br m, 3H, BH_3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.2\text{ Hz}$, Ar-6-CH), 134.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3\text{ Hz}$, Ar-3-CH), 132.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.7\text{ Hz}$, Ar-4-CH), 130.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 44.3\text{ Hz}$, Ar-1-qC), 127.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.3\text{ Hz}$, Ar-5-CH), 126.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9\text{ Hz}$, Ar-2-qC), 26.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8\text{ Hz}$, CH_2), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl_3) δ 38.0 (br d_{app} , $J_{\text{P-B}} = 63.3\text{ Hz}$, PBH_3). **IR** (neat) 2955, 2406, 2325, 1452, 1425, 1408, 1127, 1112, 1050, 1022, 858, 733, 702 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BBrNaP}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 279.00890. Found 279.00800. **Anal.** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BBrP}$: C 46.75, H 5.88. Found: C 46.91, H 5.81.



1-(2-Bromophenyl)phospholane (70)

DABCOTM (375 mg, 3.3 mmol) and [1-(2-bromophenyl)phospholan-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**81**) (572 mg, 2.2 mmol) were placed in a 50 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (20 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 20 h. The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford 1-(2-bromophenyl)phospholane (**70**) as a colourless oil (521 mg, 96%).

R_f 0.29 (5% EtOAc in hexane). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.37 (ddd, $J = 7.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.93 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.85 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.69-6.63 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 1.89-1.64 (m, 4H, CH₂), 1.50-1.32 (m, 4H, CH₂). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ -10.7.



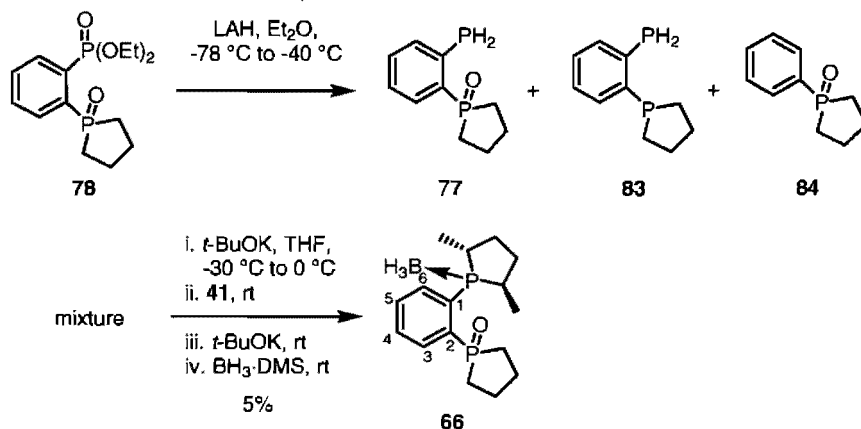
Diethyl 2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenylphosphonate (78)

n-Buthyllithium (3.05 M in hexane, 767 μ L, 2.3 mmol) was added dropwise to a solution of 1-(2-bromophenyl)phospholane (**70**) (542 mg, 2.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (22 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The yellow solution was stirred 30 min at -78 °C. Diethyl chlorophosphate (354 μ L, 2.4 mmol) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The resulting solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was treated

with BH_3DMS (10 M, 450 μL , 4.5 mmol) at room temperature and stirred for 1 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:1.5) then (1:1) to afford the borane adduct as a colourless oil (540 mg, 77%).

DABCO[™] (290 mg, 2.6 mmol) and the borane adduct (540 mg, 1.7 mmol) were placed in a 50 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (17 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 16 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was taken up in tetrahydrofuran (15 mL) and hydrogen peroxide (34% in water) (240 μL , 2.6 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 2 h, then slowly quenched with a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL) and transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:2.3) to afford diethyl 2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenylphosphonate (**78**) as a white solid (500 mg, 92%).

R_f 0.32 (30% MeOH in EtOAc). **mp** 77-79 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.97 (m, 1H, Ar-6-H), 7.92-7.84 (m, 1H, Ar-3-H), 7.57-7.44 (m, 2H, Ar-4-H, Ar-5-H), 4.16-3.99 (m, 4H, OCH_2CH_3), 2.44-2.28 (m, 2H, CH_2), 2.10-1.82 (m, 6H, CH_2), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 137.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 80.9, 14.2$ Hz, Ar-1-qC), 134.2 (t_{app} , $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, Ar-3-CH), 133.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 14.9, 9.5$ Hz, Ar-6-CH), 131.6 (dd, $J_{\text{C-P}} = 10.4, 2.7$ Hz, Ar-5-CH), 130.7 (dd, $J_{\text{C-P}} = 13.5, 1.9$ Hz, Ar-4-CH), 130.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 187.8, 8.9$ Hz, Ar-2-qC), 62.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, OCH_2CH_3), 29.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 69.2$ Hz, CH_2), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.5$ Hz, CH_2), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, OCH_2CH_3). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl_3) δ 63.6 (d, $J_{\text{P-P}} = 9.5$ Hz, $\text{P}=\text{O}$), 16.3 (d, $J_{\text{P-P}} = 9.5$ Hz, $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$). **IR** (neat) 2952, 1449, 1403, 1256, 1171, 1139, 1130, 1010, 968, 852, 794, 776, 710, 679 cm^{-1} . **LRMS** (APCI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 317.1. Found 317.1. **Anal.** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}_2$: C 53.17, H 7.01. Found: C 53.11, H 6.96.



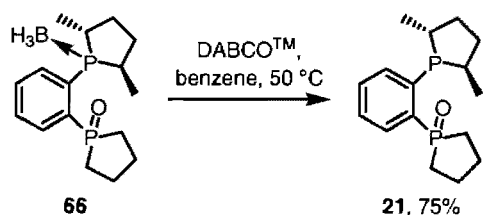
{(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholanium-1-yl} (trihydrido)borate(1-) (66**)**

A solution of diethyl 2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenylphosphonate (**78**) (450 mg, 1.4 mmol) in dry tetrahydrofuran (2 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (135 mg, 3.5 mmol) in dry diethyl ether (12 mL) at -78 °C. The resulting suspension was allowed to warm to -45 °C (internal temperature) and stirred for 30 min at -45 °C. (It was crucial to maintain the internal temperature below -40 °C to avoid excessive reduction and decomposition). The mixture was cannulated over sodium sulfate decahydrate (3 g) at -78 °C and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered under argon and washed with diethyl ether. The solvent was pumped off to yield a colourless oil and distilled tetrahydrofuran (2 mL) was added. An aliquot was taken: a mixture of starting material (~35%), **77** (~35%), **83** (~18%) and **84** (~12%) was obtained (³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 60.6 (d, *J* = 5.2 Hz, *P*(V)=O (**77**)), -115.1 (*P*(III) (**77**)); 58.7 (d, *J* = 9.1 Hz, *P*=O (SM)), 16.2 (d, *J* = 9.1 Hz, *P*(O)(OEt)₂ (SM)); 54.2 (**84**); -20.9 (d, *J* = 99.3 Hz, *P*(III) (**83**)), -126.2 (d, *J* = 99.2 Hz, PH₂ (**83**))).

Potassium *tert*-butoxide (159 mg, 1.4 mmol) was added to the mixture of phosphines (1.4 mmol) in distilled tetrahydrofuran (15 mL) at -30 °C (internal temperature). The orange solution was allowed to warm slowly to 0 °C (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (255 mg, 1.4 mmol) in distilled tetrahydrofuran (2 mL) at room temperature and stirred for 2 h. Potassium *tert*-butoxide (159 mg, 1.4 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The

resulting white solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 200 μL , 2.0 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1.5:1) then (9:1) then 100% ethyl acetate then ethyl acetate:methanol (19:1) to afford $\{(2R,5R)\text{-}2,5\text{-dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl] phospholanium-1-yl}\}$ (trihydrido)borate(1-) (**66**) as a white solid (20.8 mg, 5%).

R_f 0.15 (100% EtOAc). mp 100-102 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -101.8 (*c* 1.7, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (t_{app} , $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.61-7.41 (m, 3H, Ar-*H*), 3.15-2.86 (m, 2H, CHCH_3 , CH_2), 2.54-1.78 (m, 10H, CHCH_3 , CH_2), 1.73-1.52 (m, 2H, CH_2), 1.34 (dd, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.98 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.08-0.27 (br m, 3H, BH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0 (dd, $J_{\text{C-P}} = 85.5, 7.8$ Hz, Ar-1-*qC*), 134.8 (t_{app} , $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, Ar-6-*CH*), 133.3 (dd, $J_{\text{C-P}} = 34.8, 7.4$ Hz, Ar-2-*qC*), 131.0 (dd, $J_{\text{C-P}} = 8.2, 2.8$ Hz, Ar-3-*CH*), 130.9 (dd, $J_{\text{C-P}} = 12.2, 6.3$ Hz, Ar-5-*CH*), 130.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 11.9, 2.1$ Hz, Ar-4-*CH*), 33.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 37.0$ Hz, CHCH_3), 32.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.2$ Hz, CH_2), 31.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 36.7, 6.0$ Hz, 2 $\text{CH}_2(\text{P=O})$), 31.0 (CH_2), 29.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 35.0$ Hz, CHCH_3), 25.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 20.3, 8.4$ Hz, 2 $\text{CH}_2(\text{P=O})$), 18.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, CHCH_3), 13.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 64.1 (d, $J_{\text{P-P}} = 5.8$ Hz, P(V)=O), 49.6 (br d_{app} , $J_{\text{P-P}} = 59.3$ Hz, P(III)). IR (neat) 2922, 2852, 2355, 1455, 1262, 1162, 1125, 1058, 753, 680, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BONaP}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 331.15340. Found 331.15224.

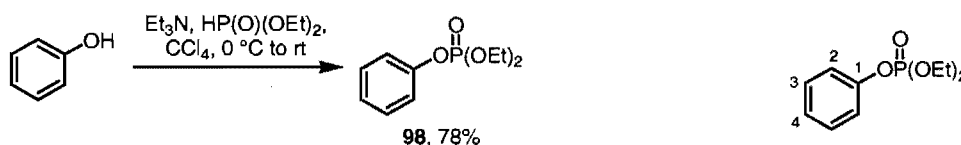


(2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholane (21)

DABCO^{TM} (12 mg, 0.11 mmol) and $\{(2R,5R)\text{-}2,5\text{-dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholanium-1-yl}\}$ (trihydrido)borate(1-) (**66**) (21 mg, 0.07 mmol) were placed in a 5 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1 mL) was then added

and the reaction was stirred at 50 °C for 8 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature. Concentration under vacuo (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) gave the crude material which was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: degassed ethyl acetate:methanol (19:1) then (9:1) to afford (2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-[2-(1-oxidophospholan-1-yl)phenyl]phospholane (**21**) as a sticky oil (14.9 mg, 75%).

R_f 0.24 (100% EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.88-7.77 (m, 1H, Ar-*H*), 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.14-7.03 (m, 2H, Ar-*H*), 2.54-2.34 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 1H), 2.16-1.43 (m, 9H), 1.43-1.28 (m, 1H), 1.21 (dd, $J = 18.4, 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.88 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 58.2 (d, $J = 10.3$ Hz, P(V)=O), 2.0 (d, $J = 10.3$ Hz, P(III)).



Diethyl phenyl phosphate (**98**)¹⁷

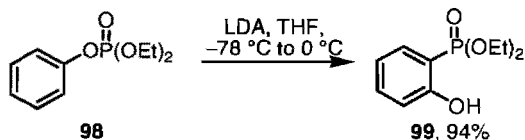
Triethylamine (23.3 mL, 167 mmol) was added dropwise to a solution of phenol (15 g, 159.0 mmol) in carbon tetrachloride (45 mL) at 0 °C. Diethylphosphite (23 g, 167.0 mmol) was then added very carefully (highly exothermic) at 0 °C and stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with distilled water and transferred to a separatory funnel. The layers were separated. The organic layer was washed with a 10% solution of hydrochloric acid (100 mL), brine (100 mL) and distilled water (100 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by distillation (130 °C, 0.1 mmHg) to afford diethyl phenyl phosphate (**98**) as a pale yellow oil (28.6 g, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 2H, Ar-*H*), 7.21 (m, 2H, Ar-*H*), 7.16 (m, 1H, Ar-*H*), 4.27-4.15 (m, 4H, OCH₂CH₃), 1.34 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1, 1.0$ Hz, 6H, OCH₂CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 150.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz, Ph-1-qC), 129.6 (2 Ph-3-CH), 124.9 (Ph-4-

¹⁷ Kenner, G. W.; Williams, N. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 522-525.

CH), 119.9 (d, $J_{C-P} = 4.9$ Hz, 2 Ph-2-CH), 64.5 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz, OCH₂CH₃), 16.0 (d, $J_{C-P} = 6.7$ Hz, OCH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -5.1.

All spectral data are consistent with the literature values.¹⁸

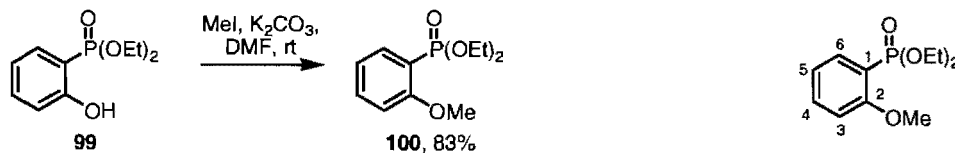


Diethyl 2-hydroxyphenylphosphonate (**99**)¹⁹

n-Butyllithium (1.39 M in hexane, 31 mL, 43.3 mmol) was slowly added to a solution of diisopropylamine (2.56 g, 43.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (60 mL) at -78 °C and stirred for 15 min. Then, a degassed solution of diethyl phenyl phosphate (**98**) (10 g, 43.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (60 mL) was slowly added at -78 °C and stirred for 1 h then 5 h at 0 °C. The reaction was then quenched with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL), extracted three times with diethyl ether (3 x 100 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2-hydroxyphenylphosphonate (**99**) as a colourless oil (9.4 g, 94%).

R_f 0.29 (20% EtOAc in hexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H, OH), 7.44 (br t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.37 (ddd, $J = 14.4, 7.7, 1.8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.00-6.88 (m, 2H, Ar-*H*), 4.23-3.96 (m, 4H, OCH₂CH₃), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH₂CH₃). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 23.2.

All spectral data are consistent with the literature values.²⁰



Diethyl 2-methoxyphenylphosphonate (**100**)

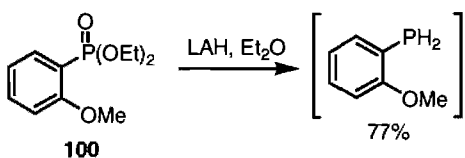
¹⁸ Bargota, R. S.; Akhtar, M.; Biggadike, K.; Gani, D.; Allemann, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1623-1626.

¹⁹ Melvin, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3375-3376.

²⁰ Li, S.; Wang, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *61*, 119-129.

Anhydrous potassium carbonate (1.9 g, 13.6 mmol) was added to a solution of diethyl 2-hydroxyphenylphosphonate (**99**) (2.1 g, 9.0 mmol) in dry dimethylformamide (18 mL) and stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (1.1 mL, 18.0 mmol) was then added and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with distilled water (20 mL), extracted three times with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 x 50 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave diethyl 2-methoxyphenylphosphonate (**100**) as a pale yellow oil (1.8 g, 83%).

R_f 0.35 (100% EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dddd, $J = 14.8, 7.5, 1.8, 0.3$ Hz, 1H, Ar-6-CH), 7.50 (dddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, Ar-4-CH), 7.01 (tdd, $J = 7.5, 3.4, 0.9$ Hz, 1H, Ar-5-CH), 6.98-6.91 (m, 1H, Ar-3-CH), 4.25-4.06 (m, 4H, OCH_2CH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 1.33 (td, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 6H, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz, Ar-2-qC), 134.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz, Ar-6-CH), 134.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz, Ar-4-CH), 120.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.5$ Hz, Ar-5-CH), 116.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 187.7$ Hz, Ar-1-qC), 110.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.4$ Hz, Ar-3-CH), 61.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, OCH_2CH_3), 55.5 (OCH_3), 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, OCH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 17.9. IR (neat) 2981, 1592, 1480, 1278, 1248, 1016, 955, 804, 757 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 245.09372. Found 245.09430.

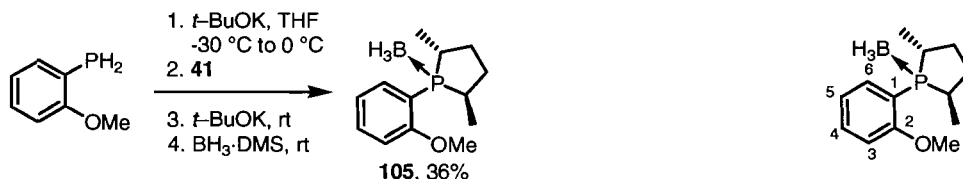


(2-Methoxyphenyl)phosphine

A solution of diethyl 2-methoxyphenylphosphonate (**100**) (739 mg, 3.0 mmol) in dry diethyl ether (3 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (285 mg, 7.5 mmol) in dry diethyl ether (11 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h to yield a green suspension. The mixture was quenched by adding a degassed (at least for 24 h) solution of ammonium chloride (~ 400 μL). The mixture was pumped off and water was removed by azeotrope with dry benzene (2 x 2.5 mL). The resulting solid was washed with dry hexane and filtered under argon. Hexane was pumped off to afford (2-

methoxyphenyl)phosphine as a colourless oil (323 mg, 77%) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 88% pure by ^{31}P NMR.

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ -140.0.

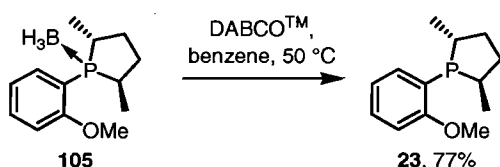


[(2*R*,5*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydro)borate (1-) (105)

Potassium *tert*-butoxide (271 mg, 2.4 mmol) was added to a solution of (2-methoxyphenyl)phosphine (323 mg, 2.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (23 mL) at -30 °C (internal temperature). The yellow solution was allowed to warm slowly to 0 °C (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (415 mg, 2.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (2.3 mL) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was diluted with distilled tetrahydrofuran (23 mL) and potassium *tert*-butoxide (271 mg, 2.4 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The resulting white solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 345 μL , 3.4 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford [(2*R*,5*R*)-1-(2-methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl] (trihydro)borate(1-) (**105**) as a white solid (198 mg, 36%).

R_f 0.14 (2% EtOAc in hexane). mp 81-82 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -34.8 (c 2.57, benzene). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.36-8.25 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.19-7.07 (m, 1H, Ar-4-*H*), 6.78 (t_{app} , J = 7.0 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 6.41 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 2.95-2.78 (m, 1H, CHCH_3), 2.43-2.27 (m, 1H, CHCH_3), 2.02-1.70 (m, 2H, CH_2), 2.00-0.95 (br, 3H, BH_3), 1.69-1.31 (m, 2H, CH_2), 1.22 (dd, J = 16.6, 7.0 Hz, 3H, CHCH_3), 0.84 (dd, J = 14.7, 7.1 Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 161.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.5 Hz, Ar-2-*qC*),

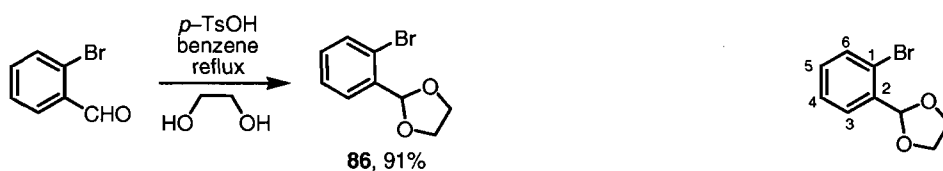
138.6 (d, J_{C-P} = 15.6 Hz, Ar-6-CH), 133.8 (d, J_{C-P} = 2.1 Hz, Ar-4-CH), 121.5 (d, J_{C-P} = 12.1 Hz, Ar-5-CH), 115.1 (d, J_{C-P} = 38.6 Hz, Ar-1-qC), 110.6 (d, J_{C-P} = 3.8 Hz, Ar-3-CH), 54.5 (OCH₃), 35.8 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, CH₂), 35.5 (d, J_{C-P} = 39.7 Hz, CHCH₃), 35.2 (CH₂), 30.7 (d, J_{C-P} = 36.3 Hz, CHCH₃), 14.5 (d, J_{C-P} = 5.1 Hz, CHCH₃), 13.9 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 40.5 (br d, J_{P-B} = 68.8 Hz). IR (neat) 2953, 2929, 2860, 2375, 1587, 1573, 1479, 1467, 1456, 1430, 1278, 1248, 1054, 1016, 765, 687 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₃H₂₂BONaP (M+Na)⁺: 259.13940. Found 259.13935.



(2*R*,5*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholane (23)

DABCO[™] (142 mg, 1.3 mmol) and [(2*R*,5*R*)-1-(2-methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**105**) (198 mg, 0.84 mmol) were placed in a 25 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (8 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 72 h (2 x 146 mg of DABCO[™] were added every 24 h, monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-(2-methoxyphenyl)-2,5-dimethylphospholane (**23**) as a colourless oil (142 mg, 77%).

R_f 0.32 (5% EtOAc in hexane). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.40-7.31 (m, 1H, Ar-*H*), 7.19-7.09 (m, 1H, Ar-*H*), 6.88 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.50 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 2.70-2.56 (m, 1H, CHCH₃), 2.44-2.26 (m, 1H, CHCH₃), 2.14-1.99 (m, 1H, CH₂), 1.95-1.82 (m, 1H, CH₂), 1.49-1.19 (m, 2H, CH₂), 1.29 (dd, J = 18.6, 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 0.95 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 1.5.

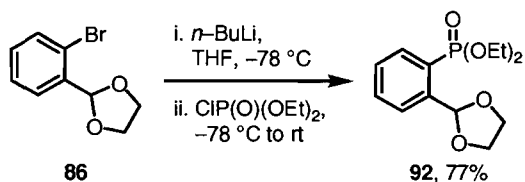


2-(2-Bromophenyl)-1,3-dioxolane (**86**)²¹

To a solution of 2-bromobenzaldehyde (21.3 g, 115.0 mmol) and ethylene glycol (7.7 mL, 138.0 mmol) in benzene (61 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (219 mg, 1.1 mmol). The resulting solution was heated under reflux with Dean-Stark trap for 12 h. The reaction mixture was poured into a saturated solution of sodium bicarbonate (150 mL) and extracted three times with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by distillation (98 °C, 0.1 mmHg) to afford 2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxolane (**86**) as a colourless oil (23.9 g, 91%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J*_{H-H} = 7.7, 1.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.57 (dd, *J*_{H-H} = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.34 (tdd, *J*_{H-H} = 7.7, 1.3, 0.4 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.26-7.19 (m, 1H, Ar-*H*), 6.11 (s, 1H, CH), 4.16 (ddd, *J*_{H-H} = 10.0, 7.3, 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (ddd, *J*_{H-H} = 7.8, 7.2, 5.6 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (Ar-2-qC), 132.9 (Ar-6-CH), 130.6 (Ar-5-CH), 127.8 (Ar-3-CH), 127.4 (Ar-4-CH), 122.9 (Ar-1-qC), 102.6 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 65.5 (CH₂).

All spectral data are consistent with the literature values.²¹



Diethyl 2-[1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**92**)

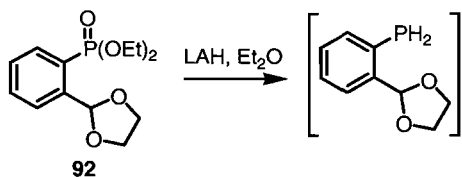
n-Butyllithium (1.37 M in hexane, 35 mL, 48.1 mmol) was added dropwise (over 45 min) to a degassed solution of 2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxolane (**86**) (10 g, 43.7 mmol) in dry tetrahydrofuran (65 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The orange solution was stirred 15 min at -78 °C. Diethyl chlorophosphate (6.95 mL, 48.1

²¹ Zhang, A.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515-1517.

mmol) was then added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while keeping the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 50 mL), washed with brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 80% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2-[1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**92**) as a colourless oil (9.65 g, 77%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 8.29 (ddd, $J = 13.8, 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.19 (tdd, $J = 7.5, 3.3, 0.9$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.96 (s, 1H, CH), 4.20-4.07 (m, 2H, CH_2), 4.07-3.96 (m, 2H, CH_2), 3.81-3.73 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.65-3.59 (m, 2H, OCH_2CH_3), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 18.9.

All spectral data are consistent with the literature values.²¹

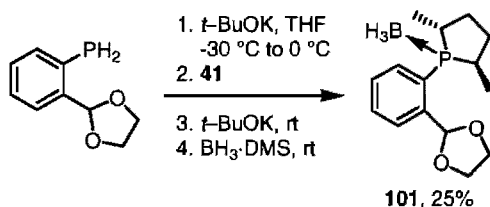


[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]phosphine²¹

A solution of diethyl 2-[1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**92**) (500 mg, 1.7 mmol) in dry diethyl ether (2 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (166 mg, 4.4 mmol) in dry diethyl ether (6 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting suspension was stirred for 2 h. The mixture was quenched by adding a degassed (at least for 24 h) solution of ammonium chloride ($\sim 400\text{ }\mu\text{L}$). The mixture was pumped off and water was removed by azeotrope with dry benzene (2 x 5 mL). The resulting solid was washed with dry hexane and filtered. The solvent was pumped off to afford [2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]phosphine as a colourless oil (190 mg, 60%) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 53% pure by $^{31}\text{P NMR}$.

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ -128.6 .

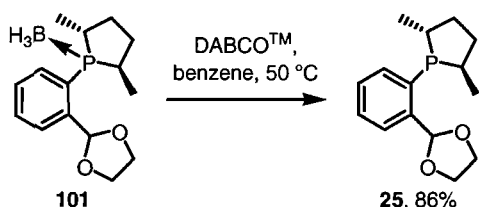
All spectral data are consistent with the literature values.²¹



{(2*R*,5*R*)-1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl} (trihydrido)borate(1-) (101)

Potassium *tert*-butoxide (123 mg, 1.1 mmol) was added to a solution of [2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]phosphine (190 mg, 1.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (42 mL) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (internal temperature). The yellow solution was allowed to warm slowly to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (187 mg, 1.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (4.2 mL) at room temperature and stirred for 2 h. Potassium *tert*-butoxide (123 mg, 1.1 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The resulting white solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 200 μL , 5.4 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 15% ethyl acetate in hexane to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**101**) as a white solid (39 mg, 25% based on starting material purity).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (ddd, $J = 7.8, 3.3, 1.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.64 (ddd, $J = 10.3, 7.8, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.56 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.45 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.37 (s, 1H, CH), 4.25-4.13 (m, 2H, CH_2), 4.12-4.02 (m, 2H, CH_2), 2.80 (m, 1H, CHCH₃), 2.59-2.46 (m, 1H, CHCH₃), 2.43-2.07 (m, 2H, CH_2), 1.85-1.69 (m, 1H, CH_2), 1.61-1.43 (m, 1H, CH_2), 1.35 (dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.29-0.27 (m, 3H, BH_3), 0.93 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 3H, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 38.3 (d, $J_{\text{P-B}} = 69.4$ Hz).

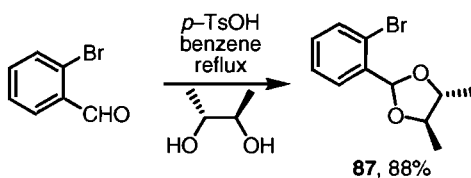


2-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-1,3-dioxolane (25)

DABCOTM (24 mg, 0.21 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-2,5-dimethylphospholan-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**101**) (39 mg, 0.14 mmol) were placed in a 5 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.4 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 14 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and pumped off. The crude material was purified under argon by flash chromatography on silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford 2-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-1,3-dioxolane (**25**) as a colourless oil (32 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.97-7.87 (m, 1H, Ar-*H*), 7.37-7.31 (m, 1H, Ar-*H*), 7.21 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.16-7.09 (m, 1H, Ar-*H*), 6.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 3.73-3.61 (m, 2H, CH₂), 3.55-3.47 (m, 2H, CH₂), 2.58-2.43 (m, 1H, CHCH₃), 2.39-2.21 (m, 1H, CHCH₃), 2.09-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.88-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.51-1.37 (m, 1H, CH₂), 1.24 (dd, *J* = 19.0, 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 1.26-1.14 (m, 1H, CH₂), 0.89 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ -5.9.

All spectral data are consistent with the literature values.²¹



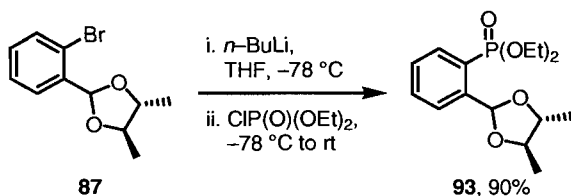
(4*R*,5*R*)-2-(2-Bromophenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (87)²¹

To a solution of 2-bromobenzaldehyde (1.85 g, 10.0 mmol) and (2*R*,3*R*)-butanediol (996 μL, 11.0 mmol) in benzene (5 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (19 mg, 0.1 mmol). The resulting solution was heated under reflux with Dean-Stark trap for 8 h. The reaction mixture was poured into a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL) and extracted three times with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over

magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford (4*R*,5*R*)-2-(2-bromophenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (**87**) as a colourless oil (2.3 g, 88%).

$[\alpha]_D^{20}$ -17.7 (*c* 1.0, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.55 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.21 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.24 (s, 1H, CH), 3.91-3.75 (m, 1H, OCHCH₃), 1.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, OCHCH₃), 1.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, OCHCH₃).

All spectral data are consistent with the literature values.²¹



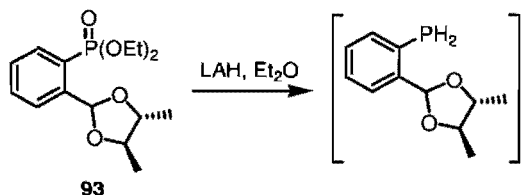
Diethyl 2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**93**)

n-Butyllithium (1.87 M in hexane, 5.2 mL, 9.7 mmol) was added dropwise (over 15 min) to a degassed solution of (4*R*,5*R*)-2-(2-bromophenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (**87**) (2.3 g, 8.8 mmol) in dry tetrahydrofuran (12.6 mL) at -78°C while keeping the internal temperature below -75°C . The orange solution was stirred for 15 min at -78°C . Diethyl chlorophosphate (1.4 mL, 9.7 mmol) was then added at -78°C while keeping the internal temperature below -75°C . The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 25 mL), washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**93**) as a colourless oil (2.5 g, 91%).

$[\alpha]_D^{20}$ -14.1 (*c* 1.0, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (ddd, $J = 14.0, 7.6, 0.9$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.78 (dd, $J = 7.0, 6.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.55 (t_{app}, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.39 (tdd, $J = 7.6, 3.5, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.50 (s, 1H, CH), 4.18-3.94 (m, 4H, OCH₂CH₃),

3.83-3.74 (m, 2H, OCHCH₃), 1.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, OCHCH₃), 1.27 (m, 9H, OCH₂CH₃).
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 18.2.

All spectral data are consistent with the literature values.²¹

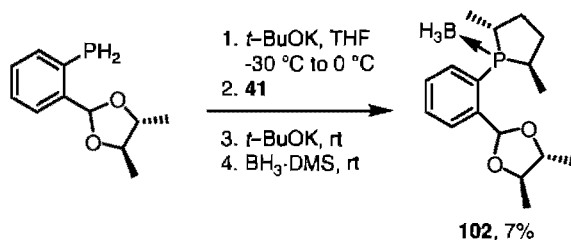


{2-[(4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}phosphine²¹

A solution of 2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenylphosphonate (**93**) (2.5 g, 7.9 mmol) in dry diethyl ether (8 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (755 mg, 19.9 mmol) in dry diethyl ether (30 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 2 h. The mixture was quenched by adding a degassed (at least for 24 h) solution of ammonium chloride (~ 500 μL). The mixture was pumped off and water was removed by azeotrope with dry benzene (2 x 10 mL). The resulting solid was washed with dry hexane and filtered under argon. The solvent was pumped off to afford {2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}phosphine as a colourless oil (903 mg, 54%) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 50% pure by ³¹P NMR.

³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ -128.8.

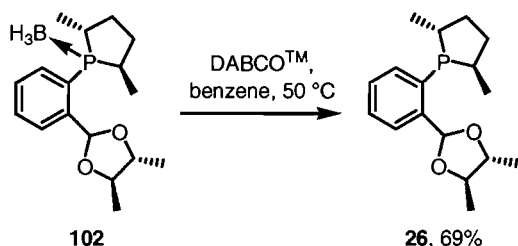
All spectral data are consistent with the literature values.²¹



((2*R*,5*R*)-1-{2-[(4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**102**)

Potassium *tert*-butoxide (506 mg, 4.5 mmol) was added to a solution of {2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}phosphine (903 mg, 4.3 mmol) in distilled

tetrahydrofuran (150 mL) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (internal temperature). The orange solution was allowed to warm slowly to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (724 mg, 4.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (20 mL) at room temperature and stirred for 2 h. Potassium *tert*-butoxide (506 mg, 4.5 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The resulting white solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 645 μL , 6.4 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in hexane to afford ((2*R*,5*R*)-1-{2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholan-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**102**) as a white solid (48 mg, 7% based on starting material purity). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (ddd, $J = 7.9, 3.2, 1.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.65 (ddd, $J = 10.6, 7.9, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.56 (t_{app} , $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.48-7.40 (m, 1H, Ar-*H*), 6.47 (s, 1H, CH), 3.92-3.79 (m, 2H, OCHCH₃), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.41-2.08 (m, 2H), 1.86-1.45 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 9H, OCHCH₃, CHCH₃), 0.94 (dd, $J = 14.35, 7.26$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.48-0.13 (br m, 3H, BH₃). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 39.1 (br d, $J_{\text{P-B}} = 58.6$ Hz).

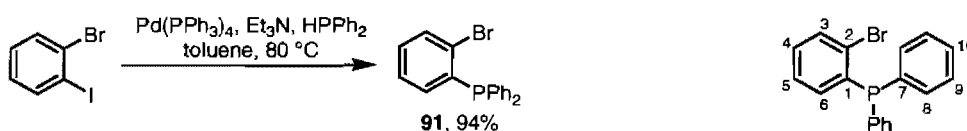


(4*R*,5*R*)-2-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (26)

DABCO[™] (26.4 mg, 0.24 mmol) and ((2*R*,5*R*)-1-{2-[(4*R*,5*R*)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholan-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**102**) (48 mg, 0.16 mmol) were placed in a 5 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.6 mL) was then added and the reaction was stirred at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 13 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and pumped off. The crude material was

purified under argon by flash chromatography on silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford (4*R*,5*R*)-2-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane (**26**) as a colourless oil (31.5 mg, 69%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 8.01 (ddd, $J = 7.7, 3.3, 1.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.37-7.33 (m, 1H, Ar-*H*), 7.24 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.18-7.10 (m, 2H, Ar-*H*, CH), 3.65-3.51 (m, 2H, OCHCH₃), 2.58-2.43 (m, 1H, CHCH₃), 2.39-2.22 (m, 1H, CHCH₃), 2.09-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.88-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.52-1.38 (m, 1H, CH₂), 1.25 (dd, $J = 19.0, 7.2$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.27-1.14 (m, 1H, CH₂), 1.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, OCHCH₃), 1.04 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, OCHCH₃), 0.92 (dd, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ -6.1. All spectral data are consistent with the literature values.²¹



(2-Bromophenyl)(diphenyl)phosphine (**91**)²⁴

Distilled triethylamine (1.1 g, 11.0 mmol), diphenylphosphine²² (1.75 mL, 10 mmol), 2-bromoiodobenzene (1.28 mL, 10 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium²³ (53 mg, 0.046 mmol) and dry toluene (25 mL) were heated to 80 °C for 14 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (50 mL), washed two times with distilled water (2 x 25 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 3% ethyl acetate in hexane to afford (2-bromophenyl)(diphenyl)phosphine (**91**) as a white solid (3.2 g, 94%).

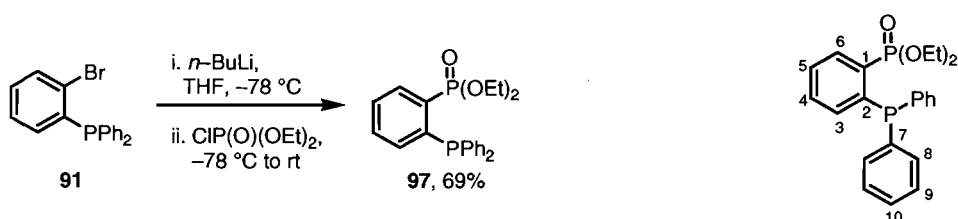
R_f 0.17 (3% EtOAc in hexane). mp 102-104 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.54 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.41-7.24 (m, 10H, Ar-*H*), 7.22-7.17 (m, 2H, Ar-8-*H*), 6.81-6.69 (m, 1H, Ar-6-*H*). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.6$ Hz, Ar-1-*qC*), 135.7 (d, $J_{\text{C-P}} =$

²² This material was synthesized according to the literature procedure using 40 g of diphenylphosphinous chloride and 6.9 g of lithium aluminum hydride to give 23 g (68%) of diphenylphosphine. Busacca, C. A.; Lorenz, J. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Hrapchak, M.; Latli, B.; Lee, H.; Sabila, P.; Saha, A.; Sarvestani, M.; Shen, S.; Varsolona, R.; Wei, X.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4277-4280.

²³ This material was synthesized according to the literature procedure using 1 g of palladium chloride, 7.4 g of triphenylphosphine and 1.1 mL of hydrazine monohydrate to give 6.3 g (97%) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium. Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

10.7 Hz, 2 Ph-7-qC), 134.3 (d, $J_{C-P} = 0.8$ Hz, Ar-6-CH), 133.9 (d, $J_{C-P} = 20.3$ Hz, 4 Ph-8-CH), 132.8 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz, Ar-3-CH), 130.0 (Ar-4-CH), 129.6 (Ar-2-qC), 128.9 (2 Ph-10-CH), 128.6 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz, 4 Ph-9-CH), 127.3 (Ar-5-CH). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ -4.4. IR (neat) 3051, 1554, 1474, 1430, 1422, 1094, 1014, 742, 693 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{79}\text{BrOP}$ ($\text{M}(\text{O})+\text{H}^+$): 357.0. Found 357.0. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{81}\text{BrOP}$ ($\text{M}(\text{O})+\text{H}^+$): 359.0. Found 359.0.

All spectral data are consistent with the literature values.²⁴



Diethyl 2-(diphenylphosphino)phenylphosphonate (**97**)

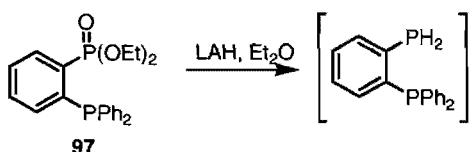
n-Butyllithium (3.03 M in hexane, 1.7 mL, 5.2 mmol) was added dropwise to a solution of (2-bromophenyl)(diphenyl)phosphine (**91**) (1.7 g, 5.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (50 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The yellow solution was stirred for 10 min at -78 °C. Diethyl chlorophosphate (759 μL , 5.2 mmol) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (15 mL). The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 20 mL), washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 80% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2-(diphenylphosphino)phenylphosphonate (**97**) as a white solid (1.4 g, 69%).

R_f 0.26 (70% EtOAc in hexane). mp 72-74 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24-8.11 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.49-7.38 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 7.37-7.29 (m, 6H, Ph-9-*H*, Ph-10-*H*), 7.28-7.21 (m, 4H, Ph-8-*H*), 7.19-7.14 (m, 1H, Ar-3-*H*), 4.18-4.06 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.03-3.89 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ

²⁴ Brauer, D. J.; Hingst, M.; Kottsieper, K. W.; Liek, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W. S. *J. Organometallic Chem.* **2002**, *645*, 14-26.

141.1 (dd, $J_{C-P} = 24.8, 12.9$ Hz, Ar-2-qC), 137.3 (d, $J_{C-P} = 12.7$ Hz, Ar-1-qC), 135.6 (dd, $J_{C-P} = 15.3, 1.4$ Hz, Ar-3-CH), 135.1 (d, $J_{C-P} = 32.1$ Hz, Ar-7-qC), 134.5 (dd, $J_{C-P} = 10.8, 7.8$ Hz, Ar-6-CH), 133.4 (d, $J_{C-P} = 19.9$ Hz, 4 Ph-8-CH), 133.3 (d, $J_{C-P} = 32.2$ Hz, Ar-7-qC), 131.9 (d, $J_{C-P} = 3.1$ Hz, Ar-4-CH), 128.4-128.1 (m, Ar-5-CH, 4 Ph-9-CH, 2 Ph-10-CH), 61.9 (dd, $J_{C-P} = 5.6, 1.0$ Hz, CH_2CH_3), 15.9 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz, CH_2CH_3). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 18.4 (d, $J_{P-P} = 1.8$ Hz, $P(V)=O$), -8.8 (d, $J_{P-P} = 1.8$ Hz, $P(III)$). IR (neat) 2982, 2901, 1435, 1233, 1022, 976, 954, 769, 748, 699 cm^{-1} . HRMS (APCI) Calcd for $C_{22}H_{25}O_3P_2$ ($M+H$) $^+$: 399.12860. Found 399.12734. Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}O_3P_2$: C 66.33, H 6.07. Found: C 66.22, H 6.32.

All spectral data are consistent with the literature values.²⁵

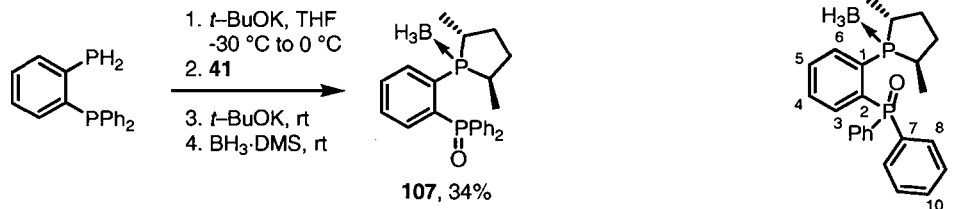


Diphenyl(2-phosphinophenyl)phosphine

A solution of diethyl 2-(diphenylphosphino)phenylphosphonate (**97**) (1.2 g, 2.9 mmol) in dry benzene (3 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (276 mg, 7.3 mmol) in dry diethyl ether (11 mL) at 0 °C. The resulting yellow-green suspension was stirred for 1 h at room temperature to yield a brown suspension. The mixture was cannulated over sodium sulfate decahydrate (12 g) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered under argon and washed with diethyl ether. The solvent was pumped off to afford diphenyl(2-phosphinophenyl)phosphine as a colourless oil (853 mg, quantitative) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 67% pure by ^{31}P NMR.

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ -10.2 (d, $J_{P-P} = 94.4$ Hz, PPh_2), -126.1 (d, $J_{P-P} = 94.4$ Hz, PH_2).

²⁵ Schull, T. L.; Fetting, J. C.; Knight, D. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6717-6723.



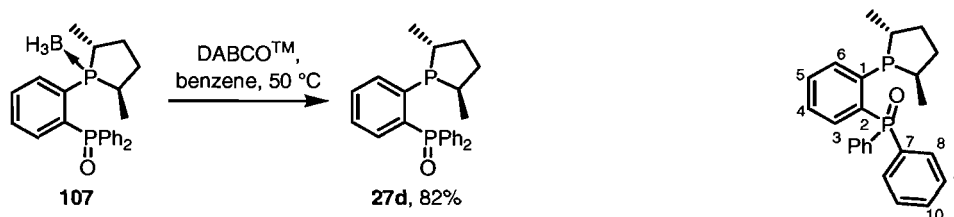
**{(2*R*,5*R*)-1-[2-(Diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}
(trihydrido)borate(1-) (**107**)**

Potassium *tert*-butoxide (342 mg, 3.0 mmol) was added to a solution of diphenyl(2-phosphinophenyl)phosphine (853 mg, 2.9 mmol) in distilled tetrahydrofuran (30 mL) at –30 °C (internal temperature). The orange solution was allowed to warm slowly to 0 °C (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (523 mg, 2.9 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3 mL) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was diluted with distilled tetrahydrofuran (30 mL) and potassium *tert*-butoxide (342 mg, 3.0 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The resulting white solution was treated with BH₃·DMS (10 M, 580 μL, 5.8 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. Concentration under vacuo gave the crude material which was taken up in tetrahydrofuran and stirred with silica gel for 7 h. Concentration under vacuo gave a dry pack which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in hexane to afford the borane adduct **110** as a white solid (400 mg, 34%).

The borane adduct **110** (100 mg, 0.26 mmol) was then dissolved in tetrahydrofuran (3 mL) and hydrogen peroxide (34% in water) (72 μL, 0.65 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred at room temperature until completion. Then sodium bisulfite was slowly added at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The suspension was then filtered and washed with ethyl acetate. Concentration under vacuo gave { (2*R*,5*R*)-1-[2-(diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl } (trihydrido)borate(1-) (**107**) as a white solid (105 mg, quantitative).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (ddd, *J* = 12.2, 7.4, 3.7 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 7.68-7.34 (m, 12H, Ar-*H*), 7.25-7.12 (m, 1H, Ar-3-*H*), 3.71-3.50 (m, 1H, CHCH₃), 2.62-2.46 (m, 1H, CHCH₃), 2.25-1.89 (m, 3H, CH₂), 1.74-1.53 (m, 1H, CH₂), 1.05 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 0.58 (dd, *J* = 16.1, 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 1.21-0.19 (br m, 3H, BH₃). ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 139.5 (dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz, Ar-6-CH), 135.2 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, Ar-3-CH), 135.6 (d, $J = 97.6$ Hz, Ar-1-qC), 133.9 (d, $J = 13.4$ Hz, Ar-2-qC), 132.9 (d, $J = 35.7$ Hz, Ph-7-qC), 132.7 (d, $J = 8.6$ Hz, Ph-7-qC), 132.2 (d, $J = 9.7$ Hz, 2 Ph-8-CH), 132.1-131.9 (m, Ar-5-CH), 131.6 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 Ph-8-CH), 131.6-131.4 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 2 Ph-10-CH), 129.7 (dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, Ar-4-CH), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz, 2 Ph-9-CH), 128.5 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 Ph-9-CH), 35.1 (d, $J = 37.8$ Hz, CHCH₃), 34.1 (d, $J = 10.0$ Hz, CH₂), 32.8 (CH₂), 31.0 (d, $J = 33.7$ Hz, CHCH₃), 16.4 (d, $J = 4.1$ Hz, CHCH₃), 12.2 (d, $J = 3.9$ Hz, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 52.0-50.0 (br m, PBH₃), 33.7 (d, $J = 4.9$ Hz, P(V)).

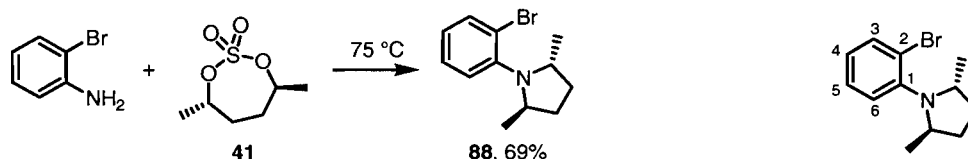


(2*R*,5*R*)-1-[2-(Diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27d)

DABCO[™] (40 mg, 0.35 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**107**) (95 mg, 0.23 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (2.3 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 17 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with degassed 70% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-[2-(diphenylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (**27d**) as a white solid (74.3 mg, 82%).

R_f 0.36 (70% EtOAc in hexane). **mp** 124-126 °C. [α]_D²⁰ -12.8 (*c* 1.8, benzene). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.88-7.75 (m, 4H, Ph-8-*H*), 7.52-7.38 (m, 2H, Ar-3-*H*, Ar-6-*H*), 7.13-6.96 (m, 7H, Ar-5-*H*, 4 Ph-9-*H*, 2 Ph-10-*H*), 6.93-6.86 (m, 1H, Ar-4-*H*), 2.58-2.29 (m, 2H, 2 CHCH₃), 1.98-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.25 (m, 1H, CH₂), 1.16-1.05 (m, 1H, CH₂), 1.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.99 (dd, $J = 10.2, 7.4$ Hz, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 144.5 (dd, $J_{C-P} = 40.2, 11.0$ Hz, Ar-1-qC), 141.7 (dd, $J_{C-P} = 102.9, 30.9$ Hz, Ar-2-qC), 136.5 (dd, $J_{C-P} = 104.0, 2.1$ Hz, Ph-7-qC), 135.5 (d, $J_{C-P} = 102.4$ Hz, Ph-7-qC),

134.7 (dd, $J_{C-P} = 11.3, 2.7$ Hz, Ar-6-CH), 134.1 (dd, $J_{C-P} = 13.3, 8.7$ Hz, Ar-3-CH), 132.9 (dd, $J_{C-P} = 9.1, 0.6$ Hz, 2 Ph-8-CH), 132.1 (dd, $J_{C-P} = 9.6, 3.3$ Hz, 2 Ph-8-CH), 131.2 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, Ar-5-CH), 130.7 (dd, $J_{C-P} = 12.6, 2.5$ Hz, 2 Ph-10-CH), 128.4 (d, $J_{C-P} = 11.7$ Hz, 2 Ph-9-CH), 128.2 (d, $J_{C-P} = 12.2$ Hz, 2 Ph-9-CH), 127.7 (d, $J_{C-P} = 12.4$ Hz, Ar-4-CH), 36.9 (d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz, CH_2), 36.5 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, CH_2), 35.4 (d, $J_{C-P} = 13.0$ Hz, $CHCH_3$), 35.1 (d, $J_{C-P} = 15.2$ Hz, $CHCH_3$), 20.0 (d, $J_{C-P} = 37.1$ Hz, $CHCH_3$), 17.5 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz, $CHCH_3$). ^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ 28.3 (d, $J_{P-P} = 15.6$ Hz, $P(V)=O$), 3.1 (d, $J_{P-P} = 15.6$ Hz, $P(III)$). IR (neat) 3053, 2920, 2860, 1479, 1436, 1193, 1113, 729, 717, 693, 678 cm^{-1} . LRMS (APCI) Calcd for $C_{24}H_{27}O_2P_2$ ($M(O)+H$) $^+$: 409.1. Found 409.1. Anal. Calcd for $C_{24}H_{26}OP_2$: C 73.46, H 6.68. Found: C 73.19, H 6.70.

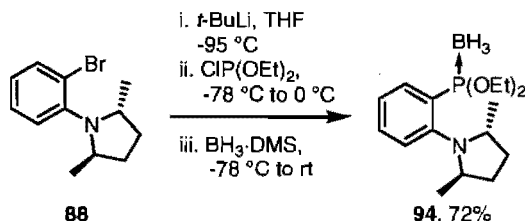


(2*R*,5*R*)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylpyrrolidine (88)

(4*S*,7*S*)-4,7-Dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (2.5 g, 13.9 mmol) was mixed with 2-bromoaniline (12 g, 69.4 mmol). The flask was degassed (three vacuum/argon cycles) and then heated for 14 h at 75 °C. The reaction was then cooled to room temperature and the resulting solid was treated with a 5 M solution of sodium hydroxide (100 mL), followed by extraction four times with hexane (4 x 80 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylpyrrolidine (**88**) (2.4 g, 69%) as a colourless oil.

R_f 0.78 (100% hexane). $[\alpha]_D^{20} +132.9$ (c 1.0, chloroform). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, $J_{H-H} = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.20 (ddd, $J_{H-H} = 8.0, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, Ar-5-*H*), 6.97 (dd, $J_{H-H} = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, Ar-4-*H*), 6.81 (ddd, $J_{H-H} = 7.9, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, Ar-6-*H*), 4.44 (br s, 1H, $CHCH_3$), 3.78 (br s, 1H, $CHCH_3$), 2.37-1.99 (br m, 2H, CH_2), 1.68-1.35 (br m, 2H, CH_2), 1.06 (br s, 3H, $CHCH_3$), 0.74 (br s, 3H, $CHCH_3$).

All spectral data are consistent with the literature values.²⁶



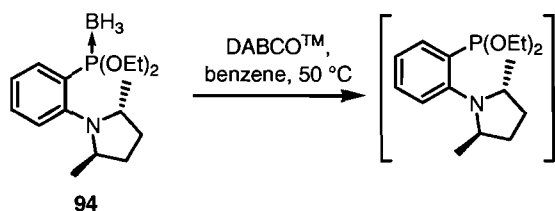
[{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}(diethoxy)phosphonio](trihydrido)borate(1-) (94**)**

t-Butyllithium (1.57 M in pentane, 8 mL, 12.5 mmol) was added dropwise at $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylpyrrolidine (**88**) (1.4 g, 5.7 mmol) in dry diethyl ether (30 mL). The mixture was stirred for 45 min, then diethyl chlorophosphite (990 μL , 6.8 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 4.5 h while the temperature was allowed to slowly raise to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The flask was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 684 μL , 6.8 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL), extracted three times with ethyl acetate (3 x 20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: toluene:hexane (1:4) then (1:1.5) to afford [{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}(diethoxy)phosphonio](trihydrido)borate(1-) (**94**) as a colourless oil (1.3 g, 72%).

R_f 0.35 (20% toluene in hexane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.03 (m, 2H), 4.22 (br m, 1H, CHCH_3), 4.20-3.96 (m, 4H, OCH_2CH_3), 3.86-3.69 (m, 1H, CHCH_3), 2.33-2.21 (m, 1H, CH_2), 2.14-2.02 (m, 1H, CH_2), 1.72-1.57 (m, 1H, CH_2), 1.49-1.40 (m, 1H, CH_2), 1.34 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 6H, OCH_2CH_3), 1.27-0.33 (br m, 3H, BH_3), 1.07 (d, $J = 5.90\text{ Hz}$, 3H, CHCH_3), 0.76 (d, $J = 6.44\text{ Hz}$, 3H, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 129.4 (br m).

All spectral data are consistent with the literature values.²⁶

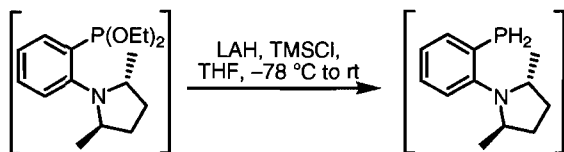
²⁶ Vasse, J.-L.; Stranne, R.; Zalubovskis, R.; Gayet, C.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3258-3270.



Diethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenylphosphonite

DABCO[™] (690 mg, 6.1 mmol) and [{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}(diethoxy)phosphonio](trihydrido)borate(1-) (**94**) (1.3 g, 4.1 mmol) were placed in a 25 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (40 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 22 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature. Benzene was pumped off to give the crude material which was washed with dry hexane and filtered under argon. The filtrate was evaporated under vacuo to give diethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenylphosphonite as an air-sensitive oil which was used without further purification.

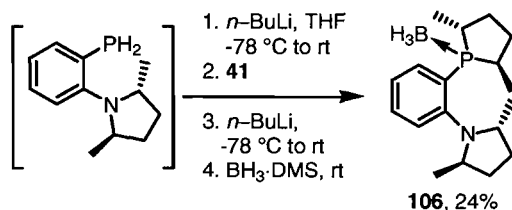
³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 149.9.



(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-(2-phosfinophenyl)pyrrolidine

Chlorotrimethylsilane (1.6 mL, 12.3 mmol) was added dropwise to a slurry of lithium aluminum hydride (466 mg, 12.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (41 mL) at -78 °C. The suspension was stirred for 3 h at room temperature. A solution of diethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenylphosphonite (1.2 g, 4.1 mmol) in distilled tetrahydrofuran (8.2 mL) was slowly added at -78 °C. The reaction was allowed to warm slowly to room temperature overnight. The reaction was quenched with a degassed (at least for 24 h) solution of ammonium chloride (400 μL) at 0 °C and pumped off. Water was removed by azeotrope with dry benzene (2 x 10 mL). The residue was washed with dry hexane (70 mL) and filtered under argon. Hexane was removed under vacuum. The crude (2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-(2-phosfinophenyl) pyrrolidine (623 mg, 73%) was then dissolved in distilled tetrahydrofuran (5 mL). An aliquot was taken: it was judged to be 75% pure by ³¹P NMR.

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ -128.3.

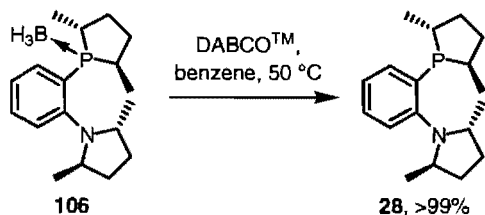


((2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (106)

n-Butyllithium (1.87 M in hexane, 1.8 mL, 3.3 mmol) was added to a solution of (2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-(2-phosphenophenyl)pyrrolidine (623 mg, 3.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (30 mL) at -78 °C. The resulting yellow solution was stirred for 1 h at room temperature. The solution was then cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (542 mg, 3.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3 mL) at -78 °C. The solution was stirred at room temperature for 1.5 h. *n*-Butyllithium (1.87 M in hexane, 1.8 mL, 3.3 mmol) was added at -78 °C. The yellow solution was then stirred at room temperature overnight. $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 450 μL , 4.5 mmol) was added at room temperature and the reaction was stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 3% ethyl acetate in hexane to afford ((2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**106**) as a white solid (220 mg, 24%).

R_f 0.43 (3% EtOAc in hexane). mp 113-114 °C $[\alpha]_D^{20}$ +38.5 (*c* 1.0, chloroform). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (ddd, $J = 12.4, 8.1, 1.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.43-7.35 (m, 1H, Ar-*H*), 7.18-7.08 (m, 2H, Ar-*H*), 4.02-3.86 (m, 1H, CHCH₃), 3.78-3.61 (m, 1H, CHCH₃), 3.56-3.32 (m, 1H, CHCH₃), 2.62-2.40 (m, 1H, CHCH₃), 2.35-2.02 (m, 4H, CH₂), 1.76-1.42 (m, 4H, CH₂), 1.36 (dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 3H, CH(P)CH₃), 1.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH(N)CH₃), 0.88 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 3H, CH(P)CH₃), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH(N)CH₃), 1.14-0.11 (br m, 3H, BH₃). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 41.2 (br m).

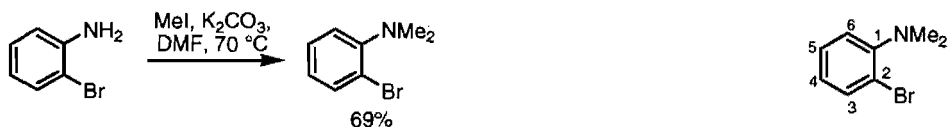
All spectral data are consistent with the literature values.²⁶



(2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylpyrrolidine (28)

DABCO™ (25.4 mg, 0.23 mmol) and ((2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholan-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (**106**) (46 mg, 0.15 mmol) were placed in a 5 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.5 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 16 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated to afford the crude material which was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylpyrrolidine (**28**) as a colourless oil (quantitative yield).

R_f 0.53 (3% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.19-7.13 (m, 1H, Ar-*H*), 6.97-6.91 (m, 1H, Ar-*H*), 6.86 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H, Ar-*H*), 5.09-4.97 (m, 1H, CH(N)CH₃), 3.61-3.49 (m, 1H, CH(N)CH₃), 2.59-2.42 (m, 1H, CH(P)CH₃), 2.42-2.25 (m, 1H, CH(P)CH₃), 2.18-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.18 (m, 4H, CH₂), 1.35 (dd, $J = 18.1, 7.1$ Hz, 3H, CH(P)CH₃), 1.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH(N)CH₃), 0.81 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 3H, CH(P)CH₃), 0.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH(N)CH₃). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 3.4.



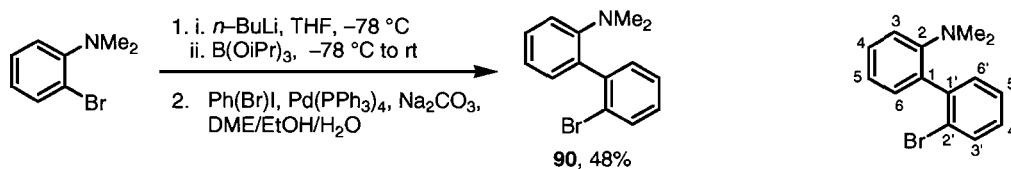
2-Bromo-*N,N*-dimethylaniline

2-Bromoaniline (4.0 g, 23.3 mmol), anhydrous potassium carbonate (16.1 g, 116.5 mmol), methyl iodide (7.3 mL, 116.5 mmol) and dry dimethylformamide (50 mL) were placed in a 250 mL flask equipped with a condenser and warmed to 70 °C for 3 h (monitored by TLC).

The reaction was cooled to room temperature, diluted with distilled water (100 mL) and diethyl ether (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed five times with brine (5 x 50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% diethyl ether in hexane to afford 2-bromo-*N,N*-dimethylaniline as a pale yellow oil (2.7 g, 69%).

R_f 0.13 (3% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.47 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.9$, 1.5 Hz., 1H, Ar-3-*H*), 7.35-7.18 (m, 1H, Ar-5-*H*), 7.18-7.02 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz., 1H, Ar-4-*H*), 6.97-6.81 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.8$, 1.6 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 2.81 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 151.8 (Ar-1-*qC*), 133.8 (Ar-3-*CH*), 128.0 (Ar-5-*CH*), 123.8 (Ar-4-*CH*), 120.4 (Ar-6-*CH*), 119.1 (Ar-2-*qC*), 44.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$). **IR** (neat) 2942, 2829, 2779, 1587, 1479, 1452, 1321, 1024, 946, 757 cm^{-1} . **GCMS** (EI) Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9^{79}\text{BrN}$ (M-*H*) $^+$: 198. Found 198. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9^{81}\text{BrN}$ (M-*H*) $^+$: 200. Found 200.

All spectral data are consistent with the literature values.²⁷



2'-Bromo-*N,N*-dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (90)²⁸

n-Butyllithium (3.0 M in hexane, 7.0 mL, 21.0 mmol) was added dropwise (over 30 min) to a solution of 2-bromo-*N,N*-dimethylaniline (4.0 g, 20.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (20 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -70 °C. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 75 min during which time a white precipitate formed. An additional 70 mL of distilled tetrahydrofuran was added and the aryllithium solution was transferred via cannula to a separate flask containing $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (9.2 mL, 40.0 mmol) in distilled tetrahydrofuran (20 mL) previously cooled to -78 °C. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h, then warmed to room temperature and stirred for 48

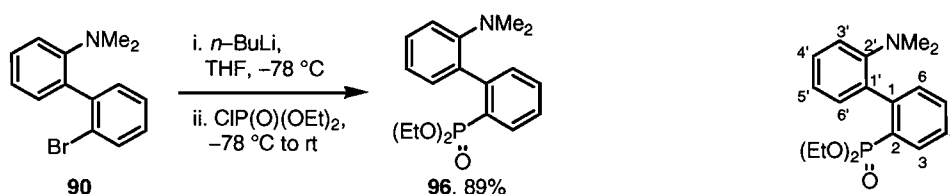
²⁷ Kelly, D. P.; Bateman, S. A.; Hook, R. J.; Martin, R. F.; Reum, M. E.; Rose, M.; Whittaker, A. R. D. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1751-1769.

²⁸ Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.

h. The reaction was quenched with a 1 M solution of hydrochloric acid (250 mL) and stirred for 20 min. The pH of the mixture was adjusted with a 6 M solution of sodium hydroxide and transferred to a separatory funnel. The mixture was extracted three times with diethyl ether (3 x 150 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material as a beige foam (3.3 g) which was used without further purification.

The crude boronic acid was taken up in distilled ethanol (9 mL) and was added to a flask containing a solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium²³ (1.1 g, 1.0 mmol) and 1-bromo-2-iodobenzene (3.3 mL, 25.7 mmol) in distilled dimethoxyethane (100 mL). A solution of sodium carbonate (11.3 g, 106.9 mmol) in degassed water (53 mL) was added to the reaction and the mixture was heated to reflux for 48 h. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (100 mL) and poured into a separatory funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a 1 M solution of sodium hydroxide (50 mL). The organic layers were then extracted four times with a 1 M solution of hydrochloric acid (4 x 50 mL). The organic layer was discarded and the combined aqueous acid extracts were basified to pH 14 with a 6 M solution of sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted four times with diethyl ether (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 2% diethyl ether in hexane to afford 2'-bromo-*N,N*-dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (**90**) as a white solid (2.6 g, 48%).

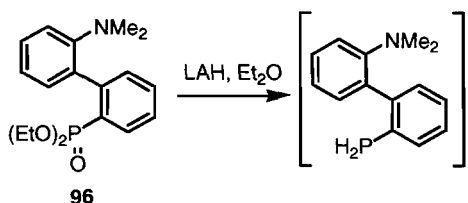
R_f 0.43 (5% Et₂O in hexane). **mp** 55-57 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-3'-*H*), 7.48-7.33 (m, 3H, Ar-6-*H*, Ar-5'-*H*, Ar-6'-*H*), 7.25-7.16 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-4'-*H*), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 2.59 (s, 6H, N(CH₃)₂). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 151.4 (Ar-2-qC), 142.5 (Ar-1'-qC), 133.6 (Ar-2'-qC), 132.9 (Ar-3'-CH), 131.8 (Ar-6'-CH), 131.8 (Ar-4'-CH), 128.7 (Ar-6-CH), 128.1 (Ar-4-CH), 127.1 (Ar-5'-CH), 123.9 (Ar-1-qC), 120.8 (Ar-5-CH), 117.8 (Ar-3-CH), 43.2 (N(CH₃)₂). **IR** (neat) 2945, 2835, 2793, 1595, 1497, 1462, 1449, 1418, 1315, 1047, 940, 745 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₄H₁₅BrN (M+H)⁺: 276.03824. Found 276.03886.



Diethyl 2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**96**)

n-Butyllithium (3.0 M in hexane, 1.3 mL, 3.8 mmol) was added dropwise to a solution of 2'-bromo-*N,N*-dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (**90**) (1.0 g, 3.6 mmol) in dry tetrahydrofuran (36 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The yellow solution was stirred 30 min at -78 °C. Diethyl chlorophosphate (549 μ L, 3.8 mmol) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL). The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 20 mL), washed with brine (25 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 70% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**96**) as a white solid (1.1 g, 89%).

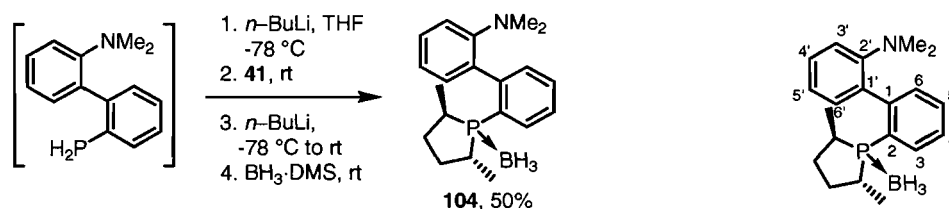
R_f 0.30 (70% EtOAc in hexane). **mp** 69-71 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (ddd, $J = 14.3, 7.7, 0.8$ Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.55-7.33 (m, 3H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*, Ar-6-*H*), 7.32-7.22 (m, 2H, Ar-4'-*H*, Ar-6'-*H*), 7.04-6.93 (m, 2H, Ar-3'-*H*, Ar-5'-*H*), 4.05-3.86 (m, 3H, OCH_2CH_3), 3.77-3.63 (m, 1H, OCH_2CH_3), 2.50 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 150.8 (Ar-2'-qC), 145.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz, Ar-1-qC), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz, Ar-1'-qC), 133.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, Ar-3-CH), 132.0 (Ar-6'-CH), 131.8 (Ar-5-CH), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, Ar-6-CH), 128.4 (Ar-4'-CH), 127.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 190.1$ Hz, Ar-2-qC), 126.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.7$ Hz, Ar-4-CH), 120.3 (Ar-5'-CH), 117.4 (Ar-3'-CH), 61.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz, OCH_2CH_3), 61.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, OCH_2CH_3), 43.1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.6$ Hz, OCH_2CH_3), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.1$ Hz, OCH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ 18.7. **IR** (neat) 2987, 2903, 2844, 2788, 1594, 1498, 1465, 1428, 1236, 1028, 945, 754 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 334.15770. Found 334.15665.



N,N-Dimethyl-*N*-(2'-phosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)amine

A solution of diethyl 2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**96**) (1.1 g, 3.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.2 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (305 mg, 8.0 mmol) in distilled diethyl ether (11.5 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 1 h at room temperature to yield a brown suspension. The mixture was cannulated over sodium sulfate decahydrate (10 g) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and washed with dry diethyl ether. The solvent was pumped off to afford *N,N*-dimethyl-*N*-(2'-phosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)amine as a colourless oil (733 mg, quantitative) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 60% pure by ³¹P NMR.

³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ -129.1.



{(2*R*,5*R*)-1-[2'-(Dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-yl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**104**)

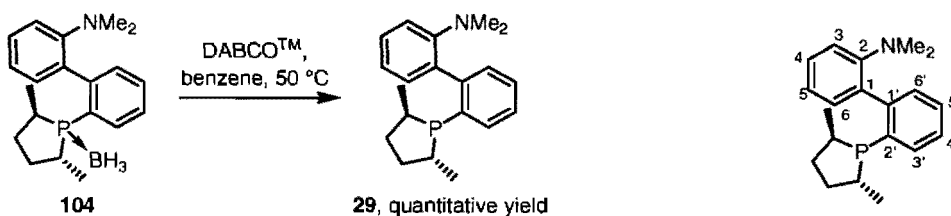
n-Butyllithium (3.0 M in hexane, 1.1 mL, 3.4 mmol) was added to a solution of *N,N*-dimethyl-*N*-(2'-phosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)amine (733 mg, 3.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (32 mL) at -78 °C. The red solution was stirred at -78 °C for 1 h and then cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (578 mg, 3.2 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.2 mL) at room temperature and stirred for 1 h. The reaction was diluted with distilled tetrahydrofuran (32 mL), cooled at -78 °C and *n*-Butyllithium (3.0 M in hexane, 1.1 mL, 3.4 mmol) was added to the solution at -78 °C and

the reaction was allowed to warm to room temperature overnight. The resulting pale yellow solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 480 μL , 4.8 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by two successive flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-yl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**104**) as a pale yellow solid (522 mg, 50%).

Note: the compound was isolated as a mixture of isomers (1:1.3). The following notation * stands for the minor isomer.

R_f 0.31 (5% EtOAc in hexane). **mp** 84-87 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -55.9 (*c* 2.35, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (ddd, *J* = 12.7, 7.8, 1.3 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.80 (ddd, *J* = 11.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H, Ar-3-*H**), 7.48 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 7.46-7.38 (m, 3H, Ar-4-*H*, Ar-4-*H**, Ar-5-*H**), 7.37-7.27 (m, 4H, Ar-6-*H*, Ar-6'-*H*), 7.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-4'-*H**), 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, Ar-4'-*H*), 6.99 (m, 2H, Ar-3'-*H*, Ar-5'-*H*), 6.96 (m, 2H, Ar-3'-*H**, Ar-5'-*H**), 2.55 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.44-2.29 (m, 2H, CHCH_3), 2.28-2.02 (m, 3H, 2 CHCH_3 , 1 CH_2), 1.99-1.66 (m, 3H, CH_2), 1.52-1.24 (m, 3H, CH_2), 1.13-1.01 (m, 1H, CH_2), 1.12 (dd, *J* = 16.4, 7.0 Hz, 3H, CHCH_3), 1.03 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 3H, CHCH_3), 0.96-0.86 (m, 6H, CHCH_3 , CHCH_3), 0.85-0.02 (br, 6H, BH_3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 151.5 (Ar-2'-qC), 150.8 (Ar-2'-qC*), 146.2 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, Ar-1-qC), 146.0 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, Ar-1-qC*), 136.0 (d, *J*_{C-P} = 13.5 Hz, Ar-3-CH), 135.1 (d, *J*_{C-P} = 10.9 Hz, Ar-3-C*H), 133.9 (d, *J*_{C-P} = 2.3 Hz, Ar-1'-qC*), 133.7 (d, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, Ar-1'-qC), 132.7 (d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz, Ar-6'-CH), 132.6 (d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz, Ar-6'-C*H), 132.3 (Ar-4'-C*H), 132.1 (Ar-4'-CH), 130.4 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz, Ar-5-CH), 129.7 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz, Ar-5-C*H), 129.1 (Ar-6-CH), 129.0 (Ar-6-C*H), 126.6 (d, *J*_{C-P} = 10.9 Hz, Ar-4-CH), 126.5 (d, *J*_{C-P} = 10.0 Hz, Ar-4-C*H), 126.5 (d, *J*_{C-P} = 40.4 Hz, Ar-2-qC*), 125.9 (d, *J*_{C-P} = 37.5 Hz, Ar-2-qC), 121.1 (Ar-5'-C*H), 120.5 (Ar-5'-CH), 117.5 (Ar-3'-CH), 117.4 (Ar-3'-C*H), 43.4 ($\text{N}(\text{C}^*\text{H}_3)_2$), 43.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 36.3 (d, *J*_{C-P} = 37.1 Hz, CHCH_3), 35.8 (d, *J*_{C-P} = 36.5 Hz, C^*HCH_3), 34.3 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz, CH_2), 34.3 (d, *J*_{C-P} = 5.2 Hz, CH_2), 34.0 (d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz, C^*H_2), 33.3 (d, *J*_{C-P} = 7.0 Hz, C^*H_2), 31.1 (d, *J*_{C-P} = 34.3 Hz, CHCH_3), 30.4 (d,

$J_{C-P} = 34.1$ Hz, C^*HCH_3), 16.2 (d, $J_{C-P} = 4.1$ Hz, CHC^*H_3), 15.1 (d, $J_{C-P} = 3.2$ Hz, $CHCH_3$), 14.9 (d, $J_{C-P} = 4.5$ Hz, $CHCH_3$), 14.4 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, CHC^*H_3). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 45.2 (d, $J_{P-B} = 69.9$ Hz, P^*), 43.4 (d, $J_{P-B} = 74.3$ Hz, P). IR (neat) 2928, 2862, 2374, 1594, 1495, 1451, 1316, 1052, 944, 749, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{30}BNP$ ($M+H$) $^+$: 326.2218. Found 326.22034.



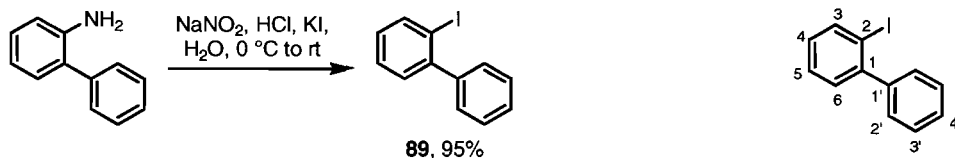
2'-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethylphospholan-1-yl]-*N,N*-dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (29)

DABCOTM (51.7 mg, 0.46 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl-2-yl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (**104**) (100 mg, 0.31 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (3.1 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 20 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford 2'-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]-*N,N*-dimethyl-1,1'-biphenyl-2-amine (**29**) as a colourless oil (96.3 mg, quantitative).

Note: the compound was isolated as a mixture of isomers (1:2). The following notation * stands for the minor isomer.

R_f 0.44 (5% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20} -154.7$ (c 1.0, benzene). 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-3'- H^*), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-3'- H), 7.30 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 1H, Ar-6- H^*), 7.30-7.27 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 1H, Ar-6- H), 7.25-7.10 (m, 8H, Ar- H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar-5- H , Ar-5- H^*), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-3- H , Ar-3- H^*), 2.64-2.53 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.41 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.34 (s, 6H, $N(CH^*_3)_2$), 2.38-2.24 (m, 1H, CH^*CH_3), 2.13-1.84 (m, 4H, $CHCH_3$, CH^*CH_3 , CH_2), 1.81-1.68 (m, 1H, CH_2), 1.65-1.52 (m, 1H, CH^*_2), 1.52-1.38 (m, 1H, CH_2), 1.29 (dd, $J = 18.3, 7.1$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.25-1.09 (m, 3H, CH_2), 1.13-1.01 (m, 6H, $CHCH^*_3$), 0.74 (dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz, 3H, $CHCH_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 152.3 (d, $J_{C-P} = 2.4$ Hz, Ar-2- qC^*), 151.9 (d, J_{C-P}

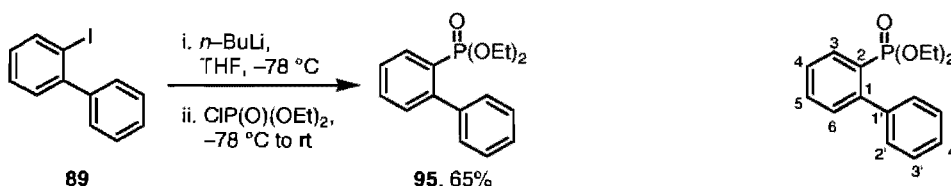
= 1.7 Hz, Ar-2-qC), 150.2 (d, J_{C-P} = 33.3 Hz, Ar-1'-qC*), 149.8 (d, J_{C-P} = 31.4 Hz, Ar-1'-qC), 138.1 (d, J_{C-P} = 31.2 Hz, Ar-2'-qC*), 137.4 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz, Ar-1-qC*), 137.4 (d, J_{C-P} = 30.8 Hz, Ar-2'-qC), 136.8 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, Ar-1-qC), 135.5 (d, J_{C-P} = 4.3 Hz, Ar-3'-C*H), 133.5 (d, J_{C-P} = 3.9 Hz, Ar-3'-CH), 132.4 (Ar-4-CH), 132.4 (Ar-4-C*H), 130.7 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, Ar-6-CH), 130.6 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, Ar-6-C*H), 128.9 (Ar-5'-C*H), 128.8 (Ar-5'-CH), 128.5 (Ar-6'-CH), 128.4 (Ar-6'-C*H), 128.3 (Ar-4'-C*H), 126.3 (Ar-4'-CH), 122.3 (Ar-5-C*H), 121.7 (Ar-5-CH), 118.5 (Ar-3-CH), 118.1 (Ar-3-C*H), 43.5 (N(C*H₃)₂), 43.4 (N(CH₃)₂), 40.6 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C*HCH₃), 38.4 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz, C*H₂), 37.2 (d, J_{C-P} = 1.7 Hz, CH₂), 37.1 (d, J_{C-P} = 3.9 Hz, C*H₂), 37.0 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, CH₂), 36.5 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CHCH₃), 35.6 (d, J_{C-P} = 14.5 Hz, CHCH₃), 34.4 (d, J_{C-P} = 15.7 Hz, C*HCH₃), 21.3 (d, J_{C-P} = 37.9 Hz, CHCH₃), 20.0 (d, J_{C-P} = 37.0 Hz, CHC*H₃), 16.6 (d, J_{C-P} = 1.0 Hz, CHCH₃), 16.1 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, CHC*H₃). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ -0.0 (P), -1.3 (P*). **IR** (neat) 2920, 2860, 1595, 1494, 1451, 1319, 946, 745, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₀H₂₇NP (M+H)⁺: 312.18860. Found 312.18756.



2-Iodo-1,1'-biphenyl (**89**)²⁹

A solution of sodium nitrite (978 mg, 14.2 mmol) in distilled water (3 mL) was added slowly to a suspension of 2-aminobiphenyl (2.0 g, 11.8 mmol) and hydrochloric acid (12 M, 2.4 mL) in distilled water (12 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 45 min at 0 °C and a solution of potassium iodide (3.9 g, 23.6 mmol) in distilled water (3 mL) was added. The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was transferred to a separatory funnel and extracted four times with diethyl ether (4 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a 3 M solution of hydrochloric acid (20 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL), brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% hexane to afford 2-iodo-1,1'-biphenyl (**89**) as a purple oil (3.2 g, 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.00 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.61-7.33 (m, 7H, Ar-*H*), 7.17-7.04 (m, 1H, Ar-4-*H*). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.4 (Ar-1-*qC*), 144.0 (Ph-1'-*qC*), 139.3 (Ar-3-*CH*), 130.0 (Ar-6-*CH*), 129.1 (2 Ph-3'-*CH*), 128.7 (Ar-4-*CH*), 128.0 (Ar-5-*CH*), 127.8 (2 Ph-2'-*CH*), 127.5 (Ph-4'-*CH*), 98.6 (Ar-2-*CH*). IR (neat) 3051, 1459, 1016, 1004, 745, 699 cm^{-1} . GCMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{I}$ (M^+): 280. Found 280. All spectral data are consistent with the literature values.²⁹



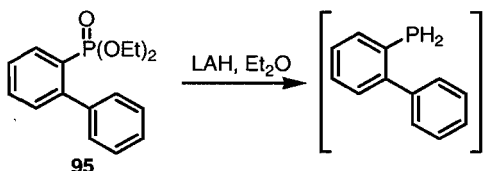
Diethyl 1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**95**)

n-Butyllithium (2.96 M in hexane, 2.0 mL, 6.0 mmol) was added dropwise to a degassed solution of 2-iodo-1,1'-biphenyl (**89**) (1.6 g, 5.7 mmol) in dry tetrahydrofuran (57 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The yellow solution was stirred for 10 min at -78 °C. Diethyl chlorophosphate (867 μL , 6.0 mmol) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL). The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 30 mL), washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 80% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**95**) as a white solid (1.1 g, 65%).

R_f 0.23 (70% EtOAc in hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (ddd, $J = 14.3, 7.7, 1.4$ Hz, 1H, Ar-6-*H*), 7.52 (tt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, Ar-5-*H*), 7.45-7.26 (m, 7H, Ar-*H*), 3.96-3.74 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, Ph-1'-*qC*), 141.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz, Ar-1-*qC*), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz, Ar-3-*CH*), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, Ar-5-*CH*), 131.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.1$ Hz, Ar-6-*CH*), 129.1 (2 Ph-3'-*CH*), 127.3 (2 Ph-2'-*CH*), 127.2 (Ph-4'-*CH*), 126.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 187.0$ Hz, Ar-

²⁹ Poriel, C.; Ferrand, Y.; Juillard, S.; Le Maux, P.; Simmoneaux, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 145-158.

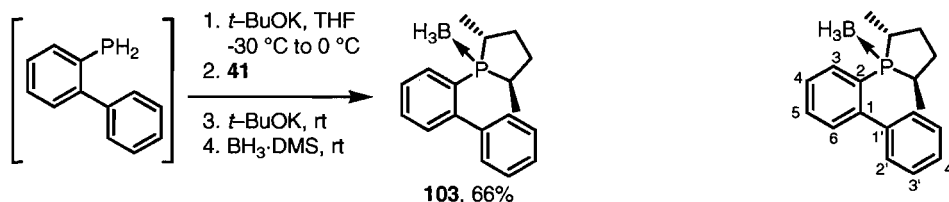
2-qC), 126.7 (d, $J_{C-P} = 14.6$ Hz, Ar-4-CH), 61.6 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz, CH_2CH_3), 15.9 (d, $J_{C-P} = 6.8$ Hz, CH_2CH_3). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 18.5. IR (neat) 2980, 1468, 1242, 1055, 1023, 962, 777, 757, 702, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $C_{16}H_{20}O_3P$ (M+H) $^+$: 291.11446. Found 291.11453.



1,1'-Biphenyl-2-ylphosphine

A solution of diethyl 1,1'-biphenyl-2-ylphosphonate (**95**) (1.0 g, 3.6 mmol) in dry diethyl ether (3.6 mL) was cannulated to a suspension of lithium aluminum hydride (340 mg, 9.0 mmol) in dry diethyl ether (12.8 mL) at 0 °C. The resulting green suspension was stirred for 1 h to yield a brown suspension. The mixture was cannulated over sodium sulfate decahydrate (12 g) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered under argon and washed with dry diethyl ether. The solvent was pumped off to afford 1,1'-biphenyl-2-ylphosphine as a colourless oil (691 mg, quantitative) and distilled tetrahydrofuran (5 mL) was added. An aliquot was taken: the product was judged to be 90% pure by ^{31}P NMR.

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ -124.6.

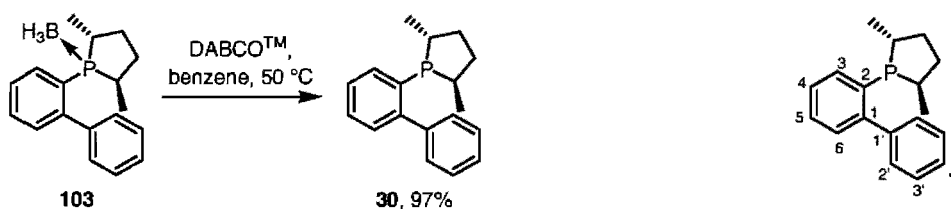


[(2*R*,5*R*)-1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate (1-) (**103**)

Potassium *tert*-butoxide (423 mg, 3.8 mmol) was added to a solution of 1,1'-biphenyl-2-ylphosphine (691 mg, 3.6 mmol) in distilled tetrahydrofuran (36 mL) at -30 °C (internal temperature). The red solution was allowed to warm slowly to 0 °C (1 h) and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (647

mg, 3.6 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.6 mL) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was diluted with distilled tetrahydrofuran (35 mL) and potassium *tert*-butoxide (271 mg, 2.4 mmol) was added to the solution at room temperature and stirred for 48 h. The resulting white solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 540 μL , 5.4 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:19) then (1:9) to afford [(2*R*,5*R*)-1-(1,1'-biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**103**) as a white solid (655 mg, 66%).

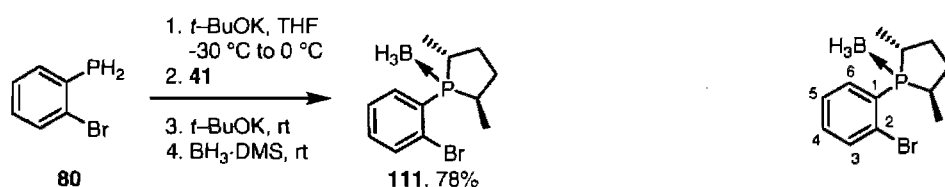
R_f 0.44 (5% EtOAc in hexane). **mp** 98-100 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -104.0 (*c* 1.7, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.81 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.43-7.36 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-6-*H*), 7.36-7.29 (m, 3H, Ph-*H*), 7.29-7.22 (m, 2H, Ph-*H*), 7.20-7.14 (m, 1H, Ar-5-*H*), 2.19-2.04 (m, 1H, CHCH_3), 2.02-1.85 (m, 2H, $\text{CH}'\text{CH}_3$, CH_2), 1.80-1.64 (m, 1H, CH_2), 1.40-1.27 (m, 1H, CH_2), 1.16-1.00 (m, 1H, CH_2), 1.03 (dd, *J* = 16.1, 7.0 Hz, 3H, CHCH'_3), 0.83 (dd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 3H, CHCH_3), 0.98-0.03 (br, 3H, BH_3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz, Ar-1-*qC*), 141.6 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz, Ar-2-*qC*), 134.9 (d, *J*_{C-P} = 12.8 Hz, Ar-3-*CH*), 131.5 (d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz, Ar-5-*CH*), 130.1 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz, Ar-6-*CH*), 129.4 (2 Ph-3'-*CH*), 128.0 (Ph-4'-*CH*), 127.8 (2 Ph-2'-*CH*), 127.3 (d, *J*_{C-P} = 10.6 Hz, Ar-4-*CH*), 126.0 (d, *J*_{C-P} = 37.5 Hz, Ph-1'-*qC*), 35.0 (d, *J*_{C-P} = 36.4 Hz, CHCH_3), 33.4 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, CH_2), 33.1 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz, CH_2), 30.2 (d, *J*_{C-P} = 34.8 Hz, $\text{C}'\text{HCH}_3$), 16.2 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, CHCH_3), 14.4 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz, CHC'_3). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl_3) δ 44.7 (br d, *J*_{P-B} = 72.5 Hz). **IR** (neat) 2958, 2924, 2855, 2375, 2359, 1465, 1446, 1427, 1065, 1048, 1007, 771, 705, 674 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BNaP}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 305.16210. Found 305.16063. **Anal.** Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BP}$: C 76.62, H 8.57. Found: C 76.25, H 8.37.



(2*R*,5*R*)-1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholane (30)

DABCO™ (159 mg, 1.4 mmol) and [(2*R*,5*R*)-1-(1,1'-biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**103**) (200 mg, 0.71 mmol) were placed in a 25 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (7 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 13 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-(1,1'-biphenyl-2-yl)-2,5-dimethylphospholane (**30**) as a colourless oil (185 mg, 97%).

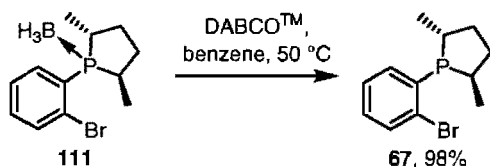
R_f 0.23 (5% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -244.1 (c 1.1, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.47 (m, 2H, Ar-*H*), 7.43-7.38 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.28-7.19 (m, 3H, Ar-*H*), 7.17-7.09 (m, 3H, Ar-*H*), 2.47 (m, 1H, $\text{CH}'\text{CH}_3$), 2.06-1.84 (m, 2H, CHCH_3 , CH_2), 1.78-1.66 (m, 1H, CH_2), 1.45-1.29 (m, 1H, CH_2), 1.21 (dd, $J = 18.5, 7.2$ Hz, 3H, CHCH'_3), 1.21-1.07 (m, 1H, CH_2), 0.74 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 149.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 26.5$ Hz, Ar-1- $q\text{C}$), 143.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.6$ Hz, Ar-2- $q\text{C}$), 136.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 33.2$ Hz, Ph-1'- $q\text{C}$), 132.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, Ar-3- CH), 130.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.9$ Hz, Ar-5- CH), 130.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz, Ar-6- CH), 128.8 (2 Ph-3'- CH), 128.2 (2 Ph-2'- CH), 127.1 (Ph-4'- CH), 126.9 (Ar-4- CH), 36.4 (CH_2), 36.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz, CH_2), 34.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.8$ Hz, CHCH_3), 34.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.5$ Hz, CHCH_3), 21.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 36.4$ Hz, $\text{CHC}'\text{H}_3$), 17.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.7$ Hz, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ -0.4. IR (neat) 2922, 2861, 1460, 746, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 269.14520. Found 269.14536.

**[(2*R*,5*R*)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (111)**

Potassium *tert*-butoxide (623 mg, 5.6 mmol) was added to a solution of (2-bromophenyl)phosphine (**80**) (1.0 g, 5.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (53 mL) at -30 °C (internal temperature). The orange solution was allowed to warm slowly to 0 °C (1 h)

and was cannulated to a solution of (4*S*,7*S*)-4,7-dimethyl-1,3,2-dioxathiepane 2,2-dioxide (**41**) (953 mg, 5.3 mmol) in distilled tetrahydrofuran (5.3 mL) at room temperature and stirred for 2 h. Potassium *tert*-butoxide (623 mg, 5.6 mmol) was added to the solution at room temperature and the reaction was stirred for 48 h. The resulting yellow solution was treated with BH₃·DMS (10 M, 600 μL, 6.0 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford [(2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**111**) as a white solid (1.2 g, 78%).

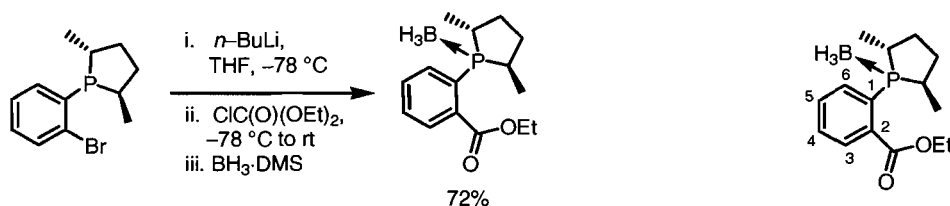
R_f 0.28 (5% EtOAc in hexane). **mp** 65-68 °C. [α]_D²⁰ -40.7 (*c* 2.87, methanol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (ddd, *J* = 12.8, 7.7, 1.6 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 7.66 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.3 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.42 (tt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 7.38-7.32 (m, 1H, Ar-4-*H*), 3.50-3.33 (m, 1H, CHCH₃), 2.68-2.51 (m, 1H, CHCH₃), 2.40-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.11-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.62 (m, 1H, CH₂), 1.28 (dd, *J* = 16.4, 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 1.10 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 3H, CHCH₃), 1.03-0.25 (br, 3H, BH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (d, *J*_{C-P} = 14.8 Hz, Ar-6-CH), 134.6 (d, *J*_{C-P} = 4.8 Hz, Ar-3-CH), 132.8 (d, *J*_{C-P} = 1.9 Hz, Ar-4-CH), 128.0 (d, *J*_{C-P} = 38.0 Hz, Ar-1-qC), 127.5 (d, *J*_{C-P} = 10.6 Hz, Ar-5-CH), 127.2 (Ar-2-qC), 35.0 (d, *J*_{C-P} = 37.6 Hz, CHCH₃), 34.3 (d, *J*_{C-P} = 15.4 Hz, CH₂), 34.2 (d, *J*_{C-P} = 9.5 Hz, CH₂), 29.5 (d, *J*_{C-P} = 35.2 Hz, CHCH₃), 14.9 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, CHCH₃), 14.3 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, CHCH₃). **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃) δ 49.5 (br dd_{app}, *J* = 117.5, 47.6 Hz). **IR** (neat) 2928, 2868, 2373, 1451, 1416, 1051, 1022, 747, 673 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₁₂H₁₇⁷⁹BrP (M(-BH₃)+H)⁺: 271.0. Found 271.1. Calcd for C₁₂H₁₇⁸¹BrP (M(-BH₃)+H)⁺: 273.0. Found 273.1. **Anal.** Calcd for C₁₂H₁₉BBrP: C 50.58, H 6.72. Found: C 50.80, H 6.86.



(2*R*,5*R*)-1-(2-Bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (67)

DABCO™ (410 mg, 3.7 mmol) and [(2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydro)borate(1-) (**111**) (695 mg, 2.4 mmol) were placed in a 50 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (24 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 12 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (**67**) as a colourless oil (647 mg, 98%).

R_f 0.83 (5% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.44-7.39 (m, 1H, Ar-*H*), 7.07 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.90 (br t, $J = 7.43$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6.73-6.67 (br t, $J = 7.64$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2.39-2.20 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.19 (dd, $J = 18.7, 7.2$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.30-1.10 (m, 2H), 0.87 (dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 13.1.

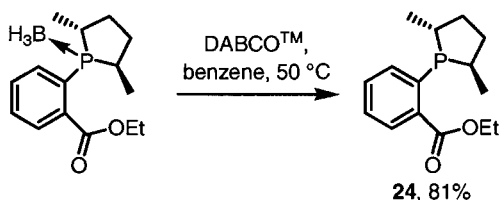


{(2*R*,5*R*)-1-[2-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydro)borate(1-)

n-Butyllithium (2.95 M in hexane, 330 μL , 1.0 mmol) was added dropwise to a solution of (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (**67**) (250 mg, 0.92 mmol) in distilled tetrahydrofuran (9.2 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The yellow solution was stirred for 30 min at -78 °C. Distilled ethyl chloroformate (100 μL , 1.0 mmol) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 150 μL , 1.5 mmol) was then added and the reaction was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite®. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel

eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:19) then (1: 9) to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2-(ethoxycarbonyl)phenyl]-2,5-dimethylphospholan-1-yl}(trihydrido)borate(1-) as a colourless oil (185 mg, 72%).

R_f 0.40 (5% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -12.2 (c 1.83, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.73 (m, 1H, Ar-3-*H*), 7.53-7.45 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.08-6.95 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 4.31-4.19 (m, 1H, OCH_2CH_3), 4.17-4.06 (m, 1H, OCH_2CH_3), 2.85 (m, 1H, CHCH_3), 2.46-2.29 (m, 1H, CHCH_3), 2.08-1.93 (m, 1H, CH_2), 1.90-0.95 (br, 3H, BH_3), 1.84-1.64 (m, 1H, CH_2), 1.26 (dd, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.04 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.89 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 167.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz, $\text{qC}(\text{O})\text{OEt}$), 136.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, Ar-2- qC), 133.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, Ar-6- CH), 131.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz, Ar-5- CH), 131.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, Ar-3- CH), 130.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz, Ar-4- CH), 129.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 34.5$ Hz, Ar-1- qC), 61.9 (OCH_2CH_3), 34.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 37.0$ Hz, CHCH_3), 32.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.0$ Hz, CH_2), 32.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 22.0$ Hz, CH_2), 29.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 35.1$ Hz, CHCH_3), 18.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, CHCH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 14.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.2$ Hz, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 47.8 (br d_{app} , $J_{\text{P-B}} = 58.8$ Hz). **IR** (neat) 2931, 2868, 2368, 1720, 1455, 1366, 1278, 1115, 1056, 743, 679 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BO}_2\text{NaP}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 301.15080. Found 301.14992.

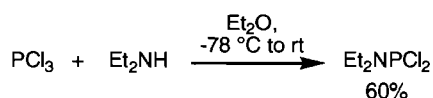


Ethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]benzoate (**24**)

DABCO[™] (112 mg, 1.0 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(ethoxycarbonyl)phenyl]-2,5-dimethylphospholan-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (185 mg, 0.66 mmol) were placed in a 25 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (6 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 17 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified by filtering quickly (care should be taken at that stage to avoid oxidation of the ligand by air) through a short

pad of silica gel eluting with degassed 5% ethyl acetate in hexane to afford ethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]benzoate (**24**) as a yellow oil (166 mg, 95%).

R_f 0.29 (5% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.98-7.92 (dddd, $J = 7.7, 3.1, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.38 (m, 1H, Ar-*H*), 7.10 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 4.14 (qd, $J = 7.1, 0.7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.75 (dq, $J = 24.4, 7.2$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.40-2.29 (m, 1H, CHCH_3), 2.03-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.46-1.21 (m, 2H, CH_2), 1.25 (dd, $J = 17.3, 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.89 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 13.2.

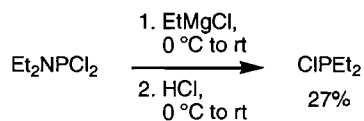


Diethylphosphoramidous dichloride³⁰

Distilled phosphorus trichloride (87.2 mL, 1.0 mol) and dry diethyl ether (600 mL) were placed in a 2 L three-necked flask equipped with a vacuum adapter and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Distilled diethylamine (207.0 mL, 2.0 mol) was carefully added via syringe at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. (The reaction was highly exothermic and the white fumes allowed to vent via the vacuum adapter). The reaction was then stirred for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then put to room temperature and stirred overnight. The white solution was quickly filtered on Celite[®] and washed with dry diethyl ether (500 mL). Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by two distillations under vacuum ($127\text{ }^\circ\text{C}$, 20 mmHg) to afford diethylphosphoramidous dichloride as a colourless oil (105 g, 60%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 2.83 (m, 4H, NCH_2CH_3), 0.69 (td, $J = 7.1, 0.4$ Hz, 6H, NCH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 162.7.

All spectral data are consistent with the literature values.³¹



³⁰ Perich, J. W.; Johns, R. B. *Synthesis* **1988**, 142-144.

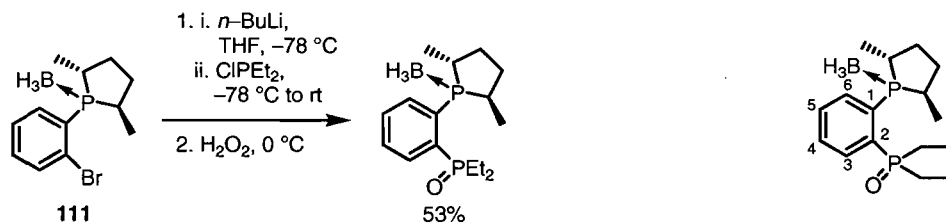
³¹ Landis, M. S.; Turro, N. J.; Bhanthumnavin, W.; Bentrude, W. G. *J. Organometallic Chem.* **2002**, *646*, 239-246.

Diethylchlorophosphine

Diethylphosphoramidous dichloride (12.2 g, 70.0 mmol) and distilled diethyl ether (70 mL) were placed in a 250 mL three-necked flask equipped with a fritted adapter connected to a 250 mL three-necked flask and cooled to 0 °C. Ethylmagnesium bromide (2.93 M in diethyl ether, 50.2 mL, 147.0 mmol) was added slowly at 0 °C. (A white precipitate crashes out instantaneously). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 h. The solution was filtered under argon and washed with distilled diethyl ether (100 mL). Then a 2 M solution of hydrochloric acid (50 mL) in diethyl ether was added at 0 °C and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. The white precipitate was filtered under argon and the solvent was distilled off. The pale yellow residue was distilled under vacuum to afford diethylchlorophosphine as a colourless oil (2.4 g, 27%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 1.44 (br s, 4H, CH_2CH_3), 0.93 (dt, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 6H, CH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, C_6D_6) δ 119.2.

All spectral data are consistent with the literature values.³²



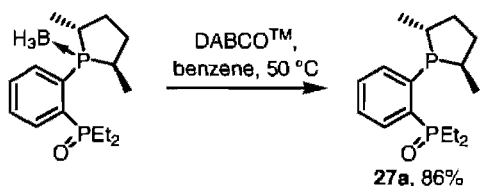
{(2*R*,5*R*)-1-[2-(Diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl} (trihydrido)borate(1-)

n-Butyllithium (3.03 M in hexane, 122 μL , 0.37 mmol) was added dropwise to a solution of [(2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**111**) (100 mg, 0.35 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.5 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The purple solution was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of diethylchlorophosphine (48 mg, 0.38 mmol) in distilled tetrahydrofuran (1 mL) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The resulting yellow solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium

³² Wolfsberger, W. *J. Organometallic Chem.* **1986**, 317, 167-173.

chloride (5 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL), washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was redissolved in tetrahydrofuran (3 mL) and hydrogen peroxide (34% in water) (43 μ L, 0.42 mmol) was added at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature until completion (2 h). Then a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL) was slowly added at 0 °C and stirred for 10 min. The mixture was then transferred to a separatory funnel where the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (9:1) then 100% ethyl acetate to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido) borate(1-) as a white solid (57 mg, 53%).

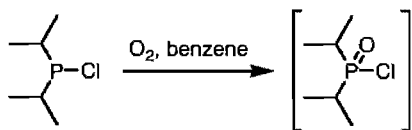
R_f 0.25 (90% EtOAc in hexane). **mp** 117 °C (dec.). **[α]_D²⁰** -75.5 (*c* 1.02, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 7.59-7.49 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 7.48-7.41 (m, 1H, Ar-3-*H*), 3.27-3.06 (m, 1H, CHCH₃), 2.89 (m, 1H, CH'CH₃), 2.30-1.76 (m, 7H, CH₂, CH₂CH₃), 1.74-1.60 (m, 1H, CH₂), 1.29 (dd, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 1.23-0.19 (br m, 3H, BH₃), 1.15 (dt, *J* = 17.5, 7.8 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.07 (dt, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.96 (dd, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 3H, CHCH'₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (dd, *J*_{C-P} = 87.6, 6.5 Hz, Ar-1-*qC*), 136.3-135.8 (br m, Ar-6-*CH*), 133.6 (dd, *J*_{C-P} = 33.9, 6.8 Hz, Ar-2-*qC*), 131.8 (dd, *J*_{C-P} = 12.6, 7.6 Hz, Ar-3-*CH*), 131.0 (dd, *J*_{C-P} = 9.1, 2.6 Hz, Ar-5-*CH*), 130.0 (dd, *J*_{C-P} = 11.5, 2.2 Hz, Ar-4-*CH*), 33.9 (d, *J*_{C-P} = 37.4 Hz, CH'), 32.5 (d, *J*_{C-P} = 13.0 Hz, CH₂), 32.2 (d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, -CH₂), 30.7 (d, *J*_{C-P} = 34.9 Hz, CH), 24.1 (d, *J*_{C-P} = 69.1 Hz, CH₂CH₃), 22.8 (d, *J*_{C-P} = 68.7 Hz, CH₂CH₃), 18.4 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C'HCH₃), 13.7 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz, CHCH₃), 6.1 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz, CH₂CH₃), 5.7 (d, *J*_{C-P} = 5.2 Hz, CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 50.2 (br d, *J*_{P-B} = 68.2 Hz, PBH₃), 47.0 (d, *J*_{P-P} = 4.7 Hz, P(V)=O). **IR** (neat) 2937, 2865, 2428, 2351, 1455, 1188, 1176, 1056, 754, 701, 676 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₆H₂₉BONaP₂ (M+Na)⁺: 333.16789. Found 333.16840.



(2*R*,5*R*)-1-[2-(Diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27a)

DABCOTM (31 mg, 0.27 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) (57 mg, 0.18 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.8 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 23 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:19) to afford (2*R*,5*R*)-1-[2-(diethylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27a) as a white solid (45.7 mg, 86%).

R_f 0.27 (5% MeOH in EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.67 (tt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.38-7.30 (m, 1H, Ar-*H*), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.12 (dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2.41-2.26 (m, 2H, CHCH₃, CH₂CH₃), 2.26-2.06 (m, 4H, CHCH₃, CH₂CH₃), 1.98-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.84-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.45-1.31 (m, 1H, CH₂), 1.18-1.01 (m, 10H, CH₂, CHCH₃, CH₂CH₃), 0.70 (dd, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 42.0 (d, $J = 4.2$ Hz, P(V)=O), -2.7 (d, $J = 4.1$ Hz, P(III)).



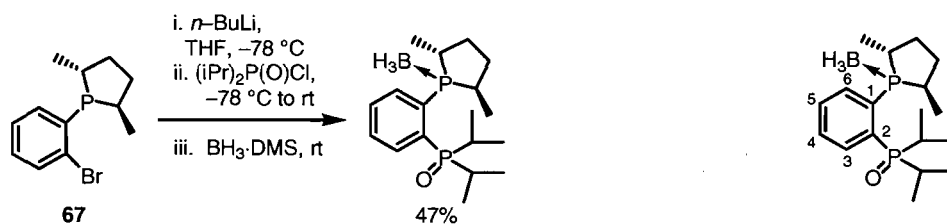
Diisopropylphosphinic chloride

Diisopropylchlorophosphine (127 mg, 0.83 mmol) was dissolved in dry benzene (5 mL) and cooled to 0 °C. Dry oxygen was bubbled through the solution for 30 min. Then the solution was quickly evaporated, purged with argon and used without any purification.

³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 84.0 (78% pure).

All spectral data are consistent with the literature values.³³

³³ Ramage, R.; Atrash, B.; Hopton, D.; Parrott, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1985, 1217-1226.

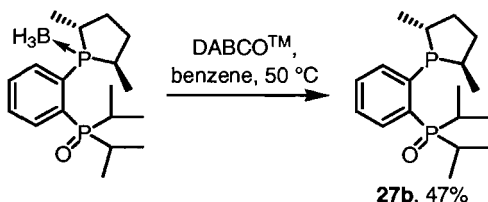


**{(2*R*,5*R*)-1-[2-(diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}
(trihydrido)borate(1-)**

n-Butyllithium (3.0 M in hexane, 180 μ L, 0.54 mmol) was added dropwise to a solution of (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (**67**) (136 mg, 0.50 mmol) in distilled tetrahydrofuran (5.1 mL) at -78 $^{\circ}$ C while keeping the internal temperature below -75 $^{\circ}$ C. The yellow solution was stirred for 15 min at -78 $^{\circ}$ C. A solution of diisopropylphosphinic chloride (101 mg, 0.60 mmol) in distilled tetrahydrofuran (1 mL) was then added at -78 $^{\circ}$ C while keeping the internal temperature below -75 $^{\circ}$ C. The resulting yellow solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 75 μ L, 0.75 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:1.5) then (1:1) to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate(1-) as a white solid (80.3 mg, 47%).

R_f 0.17 (40% EtOAc in hexane). mp 175 $^{\circ}$ C (dec.). $[\alpha]_D^{20}$ -49.3 (c 1.49, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.05 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.58-7.42 (m, 3H, Ar-3-*H*, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 3.55-3.25 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.90-2.71 (m, 1H, CHCH_3), 2.62-2.47 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.33 (m, 1H, $\text{CH}'\text{CH}_3$), 2.22-2.00 (m, 2H, CH_2), 1.89-1.70 (m, 1H, CH_2), 1.44-0.23 (br m, 3H, BH_3), 1.33-1.12 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 3H, CHCH'_3), 0.94 (dd, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.4 (br s, Ar-6-CH), 136.2 (dd, $J_{\text{C-P}} = 82.2, 4.5$ Hz, Ar-1-qC), 133.6 (dd, $J_{\text{C-P}} = 32.6, 5.8$ Hz, Ar-2-qC), 131.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 11.5, 7.5$ Hz, Ar-3-CH), 130.8 (dd, $J_{\text{C-P}} = 9.9, 2.6$ Hz, Ar-5-CH), 129.6 (dd, $J_{\text{C-P}} = 11.0, 2.3$ Hz, Ar-4-CH), 34.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 37.7$ Hz, CHCH_3), 32.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.4$ Hz, CH_2), 32.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, CH_2), 30.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 34.6$ Hz, CHCH_3), 28.0

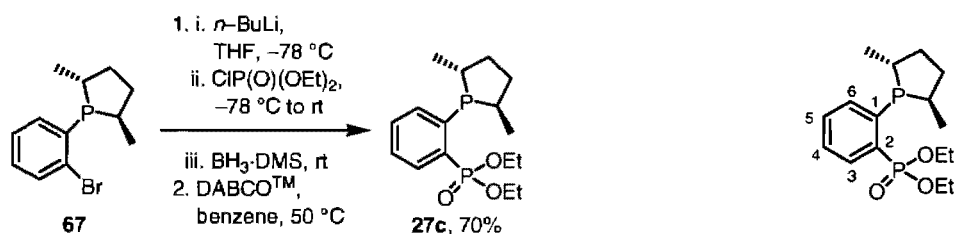
(d, $J_{C-P} = 65.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 27.3 (d, $J_{C-P} = 65.1$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 17.8 (br s, $CH(CH_3)_2$), 16.8 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz, $CHCH_3$), 16.6 (d, $J_{C-P} = 3.5$ Hz, $CHCH_3$), 15.97-15.80 (m, $CH(CH_3)_2$), 13.7 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, $CH(CH_3)_2$). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 53.3 (s, $P(V)=O$), 52.1-49.6 (br m, PBH_3). IR (neat) 2963, 2926, 2871, 2359, 1463, 1189, 1181, 1061, 745, 680, 662 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $C_{18}H_{33}BONaP_2$ ($M+Na$) $^+$: 361.19919. Found 361.19967.



(2*R*,5*R*)-1-[2-(Diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (27b)

DABCO[™] (47 mg, 0.42 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido) borate (1-) (94 mg, 0.28 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (2.8 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 15 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:19) to afford (2*R*,5*R*)-1-[2-(diisopropylphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholane (**27b**) as a white solid (83 mg, 91%).

R_f 0.15 (100% EtOAc). 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.39-7.32 (m, 1H, Ar-*H*), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2.96-2.80 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.79-2.67 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.38-2.18 (m, 2H, $CHCH_3$), 2.00-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.47-1.35 (m, 1H, CH_2), 1.39 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.36 (dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.17 (dd, $J = 18.0, 7.0$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.23-1.10 (m, 1H, CH_2), 0.98 (dd, $J = 15.5, 7.1$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.92 (dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.78 (dd, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 3H, $CHCH_3$). ^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ 51.2 (s, $P(V)=O$), -1.4 (br s, $P(III)$).



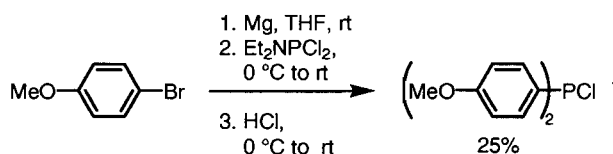
Diethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenylphosphonate (**27c**)

n-Butyllithium (3.03 M in hexane, 64 μL , 0.19 mmol) was added dropwise to a solution of (2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholane (**67**) (50 mg, 0.18 mmol) in distilled tetrahydrofuran (1.8 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while keeping the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The yellow solution was stirred for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Diethyl chlorophosphate (29 μL , 0.20 mmol) was then added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while keeping the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was treated with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10 M, 30 μL , 0.27 mmol) at room temperature and stirred for 2 h. The reaction was then concentrated under vacuo to give a solid residue which was triturated with dichloromethane and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:2.3) then (1:1) to afford {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diethoxyphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate (1-) as a white solid (41.8 mg, 66%).

DABCOTM (20.5 mg, 0.18 mmol) and {(2*R*,5*R*)-1-[2-(diethoxyphosphoryl)phenyl]-2,5-dimethylphospholanium-1-yl}(trihydrido)borate (1-) (41.8 mg, 0.12 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.2 mL) was then added and the reaction was stirred at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2.5 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford diethyl 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholan-1-yl]phenylphosphonate (**27c**) as a colourless oil (27.9 mg, 70%).

R_f 0.41 (50% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -149.5 (c 2.32, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 8.22-8.12 (ddt, $J = 13.5, 7.4, 2.1$ Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.42-7.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, Ar-6-*H*), 7.13-7.01 (m, 2H, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 4.31-4.19 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.17-3.96 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.68-2.50 (m, 1H, CHCH_3), 2.49-2.38 (m, 1H, $\text{CH}'\text{CH}_3$), 2.03-1.81 (m,

2H, CH₂), 1.43-1.21 (m, 2H, CH₂), 1.26 (dd, *J* = 18.3, 7.1 Hz, 3H, CHCH'₃), 1.12 (dt, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 0.93 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.0 (dd, *J*_{C-P} = 40.9, 14.7 Hz, Ar-1-qC), 137.5 (dd, *J*_{C-P} = 188.3, 31.5 Hz, Ar-2-qC), 133.9 (dd, *J*_{C-P} = 10.1, 7.8 Hz, Ar-3-CH), 133.6 (dd, *J*_{C-P} = 16.5, 2.8 Hz, Ar-6-CH), 130.9 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz, Ar-5-CH), 127.9 (d, *J*_{C-P} = 14.4 Hz, Ar-4-CH), 62.3 (t_{app}, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, OCH₂CH₃), 61.6 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, OCH₂CH₃), 36.7 (d, *J*_{C-P} = 1.6 Hz, CH₂), 36.3 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz, CH₂), 34.8 (t_{app}, *J*_{C-P} = 13.6 Hz, CHCH₃), 20.5 (d, *J*_{C-P} = 37.3 Hz, CHC'H₃), 17.2 (d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz, CHCH₃), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz, OCH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 18.0 (s, *P*(V)=O), 7.7 (s, *P*(III)). IR (neat) 2923, 2862, 1450, 1242, 1062, 1024, 960, 761, 631 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₆H₂₇O₃P₂ (M+H)⁺: 329.14299. Found 329.14264.



Bis(4-methoxyphenyl)phosphinous chloride³⁴

Magnesium turnings (mechanically activated) (3.9 g, 160.0 mmol) were placed in a 250 mL three-necked flask equipped with a condenser and a pressure-equalizer dropping funnel filled with a solution of 4-bromoanisole (12.5 mL, 100.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (100 mL). The addition of the solution of 4-bromoanisole was completed in 5 h and the solution was heated at reflux for 3 h. The Grignard reagent was titrated with salicylaldehyde phenylhydrazone³⁵ (0.8 M, 80%).

Diethylphosphoramidous dichloride (6.3 g, 36.4 mmol) and dry tetrahydrofuran (30 mL) were placed in a 500 mL flask and cooled to 0 °C. Bromo(4-methoxyphenyl)magnesium (0.8 M, 100 mL) was added slowly at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. The solution was diluted with dry hexane (200 mL), filtered quickly on Celite[®] and washed with dry hexane. Concentration under vacuo gave the crude material which was redissolved in dry hexane (300 mL) and cooled to 0 °C. Then, a 2 M solution of

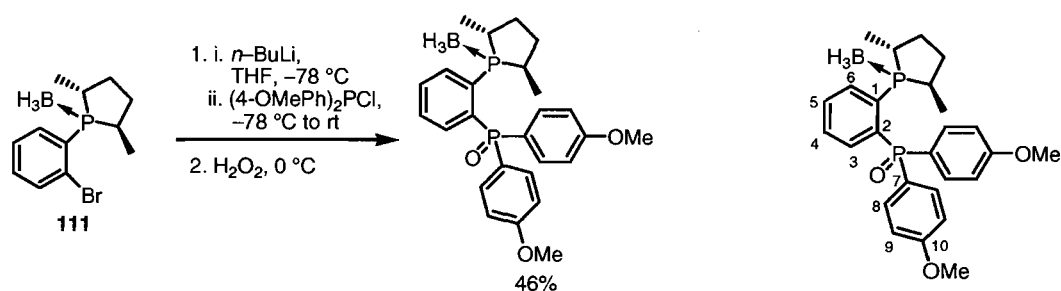
³⁴ Casalnuovo, A. L.; Rajanbabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882.

³⁵ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

hydrochloric acid (40 mL) in diethyl ether was added at 0 °C and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. The white precipitate was quickly filtered on Celite® and washed with dry hexane. The pale yellow residue was distilled two times under vacuum (164-166 °C, 0.1 mmHg) to afford bis(4-methoxyphenyl)phosphinous chloride as a white solid (2.6 g, 25%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.59-7.48 (m, 4H, Ar-H), 6.69-6.62 (m, 4H, Ar-H), 3.17 (s, 6H, OCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 85.2.

All spectral data are consistent with the literature values.³⁴

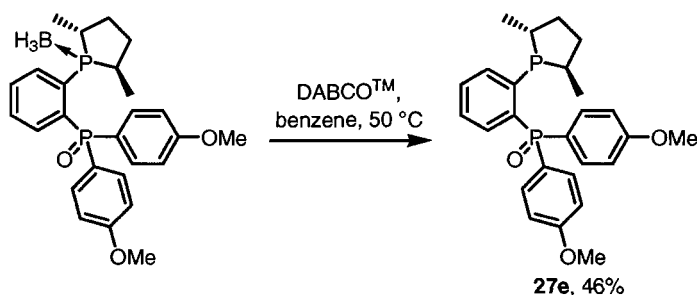


((2*R*,5*R*)-1-(2-[Bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-)

n-Butyllithium (3.03 M in hexane, 122 μL, 0.37 mmol) was added dropwise to a solution of [(2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**111**) (100 mg, 0.35 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.5 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The purple solution was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of bis(4-methoxyphenyl)phosphinous chloride (108 mg, 0.38 mmol) in distilled tetrahydrofuran (1 mL) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The resulting yellow solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (5 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL), washed with brine (10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was redissolved in tetrahydrofuran (3 mL) and hydrogen peroxide (34% in water) (43 μL, 0.42 mmol) was added at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature until completion (2 h). Then a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL) was slowly added at 0 °C and stirred for 10

min. The mixture was then transferred to a separatory funnel where the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:1.5) then (1:1) to afford ((2*R*,5*R*)-1-{2-[bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydro)borate (1-) as a white solid (74.5 mg, 46%).

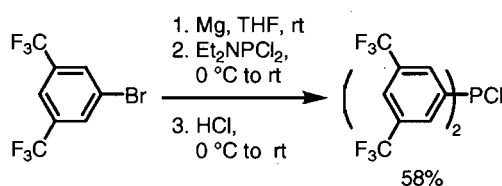
R_f 0.28 (50% EtOAc in hexane). **mp** 73-75 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -123.9 (*c* 1.26, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.42 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 7.52-7.31 (m, 5H, Ar-4-*H*, Ar-8-*H*), 7.18 (dd, *J* = 13.9, 7.7 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.03-6.90 (m, 4H, Ar-9-*H*), 3.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H, OCH₃), 3.79-3.61 (m, 1H, CH'CH₃), 2.65-2.44 (m, 1H, CHCH₃), 2.29-1.87 (m, 3H, CH₂), 1.75-1.56 (m, 1H, CH₂), 1.13-0.26 (br m, 3H, BH₃), 1.03 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 0.63 (dd, *J* = 16.1, 6.9 Hz, 3H, CHCH'₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz, 2 Ar-10-qC), 139.5 (dd, *J*_{C-P} = 17.5, 10.7 Hz, Ar-6-CH), 136.6 (d, *J*_{C-P} = 101.6 Hz, Ar-1-qC), 135.1 (dd, *J*_{C-P} = 14.0, 6.1 Hz, Ar-3-CH), 134.1 (d, *J*_{C-P} = 11.0 Hz, 2 Ar-8-CH), 133.5 (d, *J*_{C-P} = 11.2 Hz, 2 Ar-8-CH), 132.7 (dd, *J*_{C-P} = 31.5, 8.7 Hz, Ar-2-qC), 131.3 (dd, *J*_{C-P} = 11.7, 2.5 Hz, Ar-5-CH), 129.6 (dd, *J*_{C-P} = 12.5, 2.0 Hz, Ar-4-CH), 125.5 (Ar-7-qC), 124.3 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz, Ar-7-qC), 114.2 (d, *J*_{C-P} = 18.5 Hz, 2 Ar-9-CH), 114.0 (d, *J*_{C-P} = 18.8 Hz, 2 Ar-9-CH), 55.3 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, 2 OCH₃), 35.2 (d, *J*_{C-P} = 38.0 Hz, CHCH₃), 34.2 (d, *J*_{C-P} = 9.8 Hz, CH₂), 32.9 (CH₂), 31.0 (d, *J*_{C-P} = 33.8 Hz, C'HCH₃), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz, CHCH₃), 12.5 (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz, C'HCH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 52.30-49.65 (br s, PBH₃), 33.1 (d, *J*_{P-P} = 4.8 Hz, P(V)=O). **IR** (neat) 2928, 2374, 1595, 1502, 1455, 1293, 1253, 1177, 1113, 1059, 1023, 829, 801, 742, 659 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₆H₃₃BO₃NaP₂ (M+Na)⁺: 489.18902. Found 489.18936.



**(2*R*,5*R*)-1-{2-[Bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane
(27e)**

DABCO[™] (27 mg, 0.24 mmol) and ((2*R*,5*R*)-1-{2-[bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholanium-1-yl)(trihydrido)borate(1-) (74 mg, 0.16 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.6 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 23 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:19) to afford (2*R*,5*R*)-1-{2-[bis(4-methoxyphenyl)phosphoryl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane (**27e**) as a white solid (69.5 mg, 96%).

R_f 0.26 (100% EtOAc). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.82-7.71 (m, 4H, Ar-8-*H*), 7.57-7.47 (m, 2H, Ar-*H*), 7.21-7.11 (m, 1H, Ar-*H*), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.68 (ddd, *J* = 13.7, 8.7, 1.9 Hz, 4H, Ar-9-*H*), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 2.68-2.49 (m, 1H, CHCH₃), 2.47-2.34 (m, 1H, CHCH₃), 1.98-1.76 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.29 (m, 1H, CH₂), 1.23-1.11 (m, 1H, CH₂), 1.08 (dd, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 1.05 (dd, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 3H, CHCH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ 28.3 (d, *J* = 14.6 Hz, *P*(V)=O), 3.5 (d, *J* = 14.5 Hz, *P*(III)).



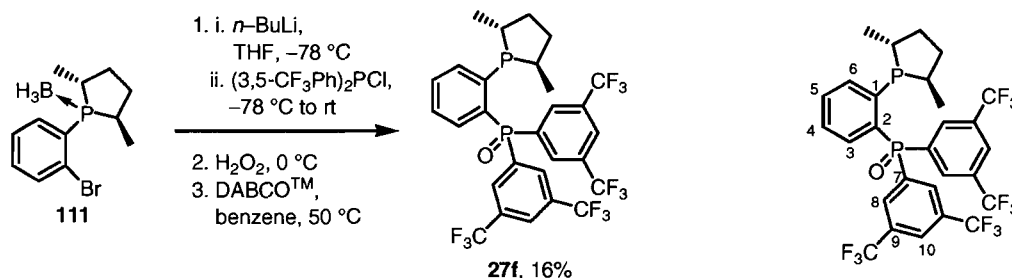
Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphinous chloride³⁴

Magnesium turnings (mechanically activated) (3.9 g, 160.0 mmol) were placed in a 250 mL three-necked flask equipped with a condenser and a pressure-equalizer dropping funnel filled with a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene (17.2 mL, 100.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (100 mL). The addition of the solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene was completed in 5 h and the solution was stirred at room temperature for 3 h. The Grignard reagent was titrated with salicylaldehyde phenylhydrazone³⁵ (0.76 M, 76%).

Diethylphosphoramidous dichloride (6.0 g, 34.8 mmol) and dry tetrahydrofuran (34 mL) were placed in a 500 mL flask and cooled to 0 °C. [3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](bromo) magnesium (0.76 M, 100 mL) was added slowly at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. The solution was diluted with dry hexane (200 mL) and filtered quickly on Celite[®] and washed with dry hexane. Concentration under vacuo gave the crude material which was redissolved in dry hexane (300 mL) and cooled to 0 °C. Then, a 2 M solution of hydrochloric acid (40 mL) in diethyl ether was added at 0 °C and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. The white precipitate was quickly filtered on Celite[®] and washed with dry hexane. The orange residue was distilled under vacuum (97-99 °C, 0.1 mmHg) to afford bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphinous chloride as a colourless oil (10 g, 58%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, Ar-*o*-H), 7.53 (s, 2H, Ar-*p*-H). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 69.5.

All spectral data are consistent with the literature values.³⁴



(2*R*,5*R*)-1-(2-{Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphoryl}phenyl)-2,5-dimethylphospholane (27f)

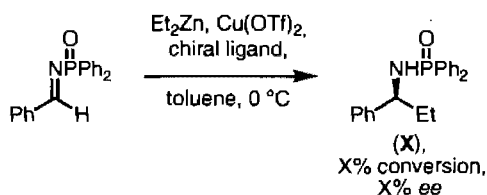
n-Butyllithium (3.03 M in hexane, 122 μL, 0.37 mmol) was added dropwise to a solution of [(2*R*,5*R*)-1-(2-bromophenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (**111**) (100 mg, 0.35 mmol) in distilled tetrahydrofuran (3.5 mL) at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The purple solution was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphinous chloride (190 mg, 0.38 mmol) in distilled tetrahydrofuran (1 mL) was then added at -78 °C while keeping the internal temperature below -75 °C. The resulting solution was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with a saturated

solution of ammonium chloride (5 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL), washed with brine (10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was redissolved in tetrahydrofuran (3 mL) and hydrogen peroxide (34% in water) (43 μ L, 0.42 mmol) was added at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature until completion (2 h). Then a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL) was slowly added at 0 °C and stirred for 10 min. The mixture was then transferred to a separatory funnel where the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:1.5) then (1:9) to afford [(2*R*,5*R*)-1-(2-{bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphoryl}phenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl] (trihydrido)borate(1-) as a white solid (52.4 mg, 22%).

DABCO[™] (25.3 mg, 0.23 mmol) and [(2*R*,5*R*)-1-(2-{bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphoryl}phenyl)-2,5-dimethylphospholanium-1-yl](trihydrido)borate(1-) (102 mg, 0.15 mmol) were placed in a 10 mL flask which was purged with argon. Dry benzene (1.5 mL) was then added and the reaction was stirred at 50 °C for 15 h (monitored by TLC). The reaction was then cooled to room temperature and evaporated. The crude material was purified quickly by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient : ethyl acetate:hexane (1:9) then (1:5.6) to afford (2*R*,5*R*)-1-(2-{bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphoryl}phenyl)-2,5-dimethylphospholane (**27f**) as a white solid (71.7 mg, 72%).

R_f 0.15 (10% EtOAc in hexane). **mp** 113-115 °C. [α]_D²⁰ -16.2 (*c* 1.05, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 8.39 (dd, *J* = 19.4, 11.4 Hz, 4H, Ar-8-*H*), 7.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H, Ar-10-*H*), 7.47 (dddd, *J* = 13.9, 7.7, 2.2, 1.2 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.31-7.24 (m, 1H, Ar-6-*H*), 7.03 (tt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, Ar-5-*H*), 6.90-6.83 (m, 1H, Ar-4-*H*), 2.26-1.94 (m, 2H, CHCH₃), 1.82-1.67 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.53 (m, 1H, CH₂), 1.22-1.05 (m, 1H, CH₂), 0.96-0.79 (m, 1H, CH₂), 0.84 (dd, *J* = 18.8, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃), 0.65 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 3H, CHCH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 143.3 (dd, *J*_{C-P} = 35.8, 12.3 Hz, Ar-1-qC), 139.6 (dd, *J*_{C-P} = 103.8, 2.9 Hz, Ar-7-qC), 137.9 (dd, *J*_{C-P} = 109.3, 32.1 Hz, Ar-2-qC), 137.3 (d, *J*_{C-P} = 101.7

Hz, Ar-7-qC), 135.7 (dd, $J_{C-P} = 12.1, 2.6$ Hz, Ar-6-CH), 134.1 (dd, $J_{C-P} = 13.2, 9.6$ Hz, Ar-3-CH), 133.1-131.7 (m, Ar-5-CH, 4 Ar-8-CH, 4 Ar-9-qC), 129.2 (d, $J_{C-P} = 12.9$ Hz, Ar-4-CH), 126.0-125.5 (m, Ar-10-CH), 125.4-125.0 (m, Ar-10-CH), 123.2 (qd, $J_{C-P} = 273.7, 8.6$ Hz, 4 Ar-qC-CF₃), 37.1 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz, CH₂), 36.4 (d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, CH₂), 36.4 (d, $J_{C-P} = 10.8$ Hz, CHCH₃), 35.2 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, CHCH₃), 19.4 (d, $J_{C-P} = 35.1$ Hz, CHCH₃), 16.3 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, CHCH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 23.8 (d, $J_{P-P} = 19.1$ Hz, P(V)=O), 2.1 (d, $J_{P-P} = 19.1$ Hz, P(III)). IR (neat) 2927, 1619, 1455, 1359, 1276, 1176, 1123, 900, 701, 681 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₂₈H₂₃F₁₂OP₂ (M+H)⁺: 665.10120. Found 665.10270.

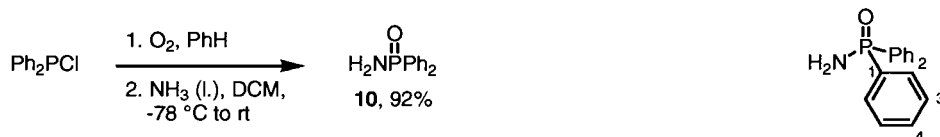


General procedure for the addition of diethylzinc to *N*-[(Phenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide

Neat diethylzinc (34-100 μL , 0.33-0.96 mmol, 2.00 equiv) was added to a solution of Cu(OTf)₂ (2.9-10.5 mg, 0.008-0.029 mmol, 0.05 equiv) in dry toluene (500 μL) at -45 $^\circ\text{C}$. The resulting yellow solution was stirred and kept below -40 $^\circ\text{C}$ for 15 min. A solution of the chiral ligand (0.008-0.014 mmol, 0.05 equiv) in dry toluene (500 μL) was added at -40 $^\circ\text{C}$ and the resulting solution was warmed slowly to room temperature for 50 min. The solution was then cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and a suspension of *N*-[(Phenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide³⁶ (50-147 mg, 0.16-0.48 mmol, 1.00 equiv) in dry toluene (1-4 mL) was cannulated (Teflon cannula). After stirring for 12 h at 0 $^\circ\text{C}$, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) (0.1 M in benzene, 200 μL) was added. The reaction was then quenched with a saturated solution of ammonium chloride (5 mL) and the aqueous layer was extracted rapidly three times with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined

³⁶ This material was synthesized according to the literature procedure using 3.2 g of benzaldehyde, 4.3 g of *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) and 4.7 g of *p*-toluenesulfonic acid to give 4.5 g (81%) of *N*-[(Phenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide. Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5-17.

organic layers were dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was analyzed by ^1H NMR. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel eluting with 90% ethyl acetate in hexane. Enantiomeric excess was determined either by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 80:20 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) $t_r = 9.6$ min, (minor enantiomer) $t_r = 12.7$ min or by SFC analysis (Chiralpak) AD, 200 bar, 2 mL/min, 40 °C, modifier 30% *i*-PrOH: (minor enantiomer) $t_r = 5.6$ min, (major enantiomer) $t_r = 7.7$ min.

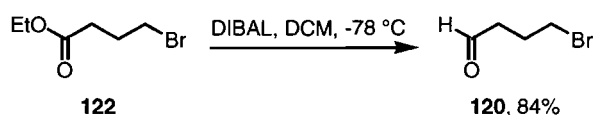


***P,P*-Diphenylphosphinic amide (10)**

Dry oxygen was bubbled through a solution of diphenylphosphinous chloride (20.0 g, 90.6 mmol) in benzene (130 mL) at room temperature for 5 h (the oxidation was monitored by ^{31}P NMR). Then, the resulting mixture was concentrated under vacuo and the flask was purged with argon. Dry dichloromethane (650 mL) was added to the flask and ammonia (~20 mL) was condensed at -78°C . The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. At room temperature, the ammonium chloride precipitated and was filtered off and washed with dichloromethane. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by recrystallization from toluene to afford *P,P*-diphenylphosphinic amide (10) as a white solid (18 g, 92%).

mp 154-155 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 4H, Ph-2-*H*), 7.56-7.36 (m, 6H, Ph-3-*H*, Ph-4-*H*), 3.33-3.15 (br, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 129.6$ Hz, 2 Ph-1-*qC*), 131.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz, 4 Ph-2-*CH*), 131.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz, 2 Ph-4-*CH*), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.7$ Hz, 2 Ph-3-*CH*). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ 23.2.

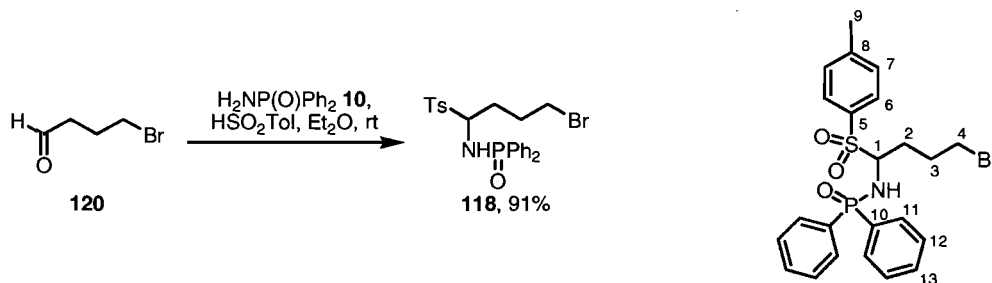
All spectral data are consistent with the literature values.³⁶



4-Bromobutanal (120)³⁷

Ethyl 4-bromobutanoate (**122**) (4.3 mL, 30.0 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (54 mL). Neat diisobutylaluminum hydride (6.1 mL, 34.5 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while keeping the internal temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction was poured into a 10% solution of hydrochloric acid at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 1 h. The reaction was transferred to a separatory funnel. The layers were then separated and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with distilled water (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude aldehyde (3.8 g, 84%) which was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.83-9.80 (m, 1H, CHO), 3.46 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H, CH₂Br), 2.68 (td, $J = 7.0, 0.9\text{ Hz}$, 2H, CH₂CHO), 2.18 (m, 2H, CH₂).

***N*-{4-Bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (118)**

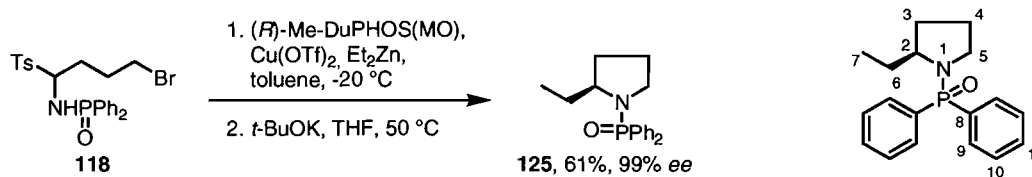
4-Bromobutanal (**120**) (920 mg, 6.1 mmol) was mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (881 mg, 4.0 mmol) and *p*-toluenesulfinic acid³⁸ (953 mg, 6.1 mmol) in diethyl ether (41 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 48 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether to give *N*-{4-bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**118**) as a white solid (1.8 g, 91%).

mp 117-118 $^{\circ}\text{C}$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77-7.63 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.63-7.33 (m, 10H, Ar-*H*), 7.28 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H, Ph-11-*H*), 6.42 (t, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H, CHN), 4.48

³⁷ Canan Koch, S. S.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725-2737.

³⁸ This material was synthesized according to the literature procedure using 40 g of *p*-toluenesulfinic acid monohydrate to give 23.2 g of *p*-toluenesulfinic acid. Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198-202.

(qd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 1H, NH), 3.48-3.37 (m, 2H, CH₂Br), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.19-2.05 (m, 1H, CH₂), 2.00-1.67 (m, 3H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.3 (Ar-8-qC), 134.0 (d, $J = 124.3$ Hz, Ph-10-qC), 133.3 (Ar-5-qC), 133.1 (d, $J = 127.3$ Hz, Ph-10-qC), 131.6 (d, $J = 1.9$ Hz, Ph-13-CH), 131.4 (Ph-13-CH), 131.0 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 Ph-11-CH), 130.8 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 Ph-11-CH), 129.5 (Ar-7-CH), 129.0 (Ar-6-CH), 128.4 (d, $J = 12.4$ Hz, 2 Ph-12-CH), 128.3 (d, $J = 12.5$ Hz, 2 Ph-12-CH), 71.4 (CHN), 33.9 (CH₂Br), 28.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 21.1 (Ar-CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.7. IR (neat) 3214, 1435, 1290, 1191, 1143, 1116, 1087, 983, 874, 750, 721, 692, 664 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₁₆H₁₇⁷⁹BrNOP (M)⁺: 350.2. Found 350.1. Calcd for C₁₆H₁₇⁸¹BrNOP (M)⁺: 352.2. Found 352.1. Anal. Calcd for C₂₃H₂₅BrNO₃PS: C 54.55, H 4.98, N 2.77, S 6.33. Found: C 54.51, H 4.92, N 2.93, S 6.52.

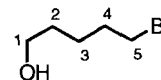
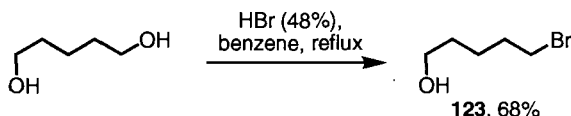
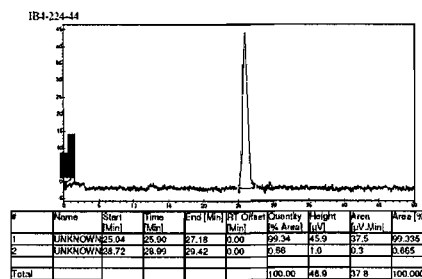
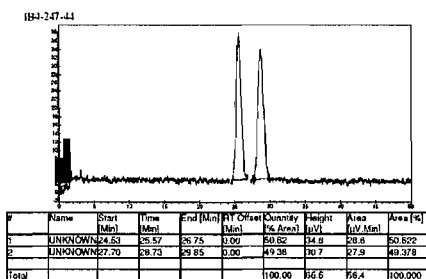


(2S)-1-(Diphenylphosphoryl)-2-ethylpyrrolidine (125)

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (7.6 mg, 0.023 mmol) and Cu(OTf)₂ (7.6 mg, 0.021 mmol) were dissolved in dry toluene (2 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (123 μ L, 1.2 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at -20 °C. *N*-{4-bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**118**) (238 mg, 0.47 mmol) was added followed by dry toluene (2.7 mL) to the catalyst solution. After stirring for 19 h at -20 °C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL), brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material as a sensitive oil which was used without further purification.

The crude material was dissolved in dry tetrahydrofuran (47 mL). Potassium *tert*-butoxide (53.0 mg, 0.47 mmol) was added and the reaction was heated to 50 °C for 4 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL), washed with brine (10 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% ethyl acetate to afford (2*S*)-1-(diphenylphosphoryl)-2-ethylpyrrolidine (**125**) as a colourless oil (85 mg, 61%). Enantiomeric excess (99% *ee*) was determined by SFC analysis (Chiralpak) AD, 180 bar, 2 mL/min, 26 °C, modifier 10% *i*-PrOH: (major enantiomer) t_r = 25.9 min, (minor enantiomer) t_r = 29.0 min.

R_f 0.32 (80% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -26.0 (c 1.17, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.75 (m, 4H, Ph-9-*H*), 7.51-7.32 (m, 6H, Ph-*H*), 3.59-3.44 (m, 1H, C2-*H*), 3.21-2.98 (m, 2H, C5-*H*₂), 2.01-1.89 (m, 1H, C3-*H*₂), 1.87-1.75 (m, 2H, C4-*H*₂), 1.66-1.56 (m, 1H, C3-*H*₂), 1.47-1.33 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.32-1.17 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.62 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 129.2 Hz, Ph-8-*qC*), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.1 Hz, 2 Ph-9-*CH*), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.3 Hz, 2 Ph-9-*CH*), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 128.5 Hz, Ph-8-*qC*), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.6 Hz, Ph-11-*CH*), 131.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.6 Hz, Ph-11-*CH*), 128.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.3 Hz, 2 Ph-10-*CH*), 128.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.5 Hz, 2 Ph-10-*CH*), 60.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.4 Hz, C2-*H*), 47.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz, C5-*H*₂), 30.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.5 Hz, C3-*H*₂), 28.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.4 Hz, CH_2CH_3), 25.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.3 Hz, C4-*H*₂), 10.4 (CH_2CH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 26.6. IR (neat) 2962, 2872, 1437, 1188, 1116, 1071, 994, 723, 697 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 300.14990. Found 300.15117.

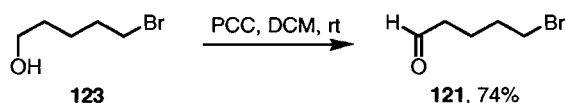


5-Bromopentan-1-ol (123)³⁹

1,5-Pentanediol (5.2 mL, 50.0 mmol) and a 48% solution of hydrobromic acid (6.2 mL, 55.0 mmol) were mixed with benzene (100 mL). The resulting solution was heated under reflux with a Dean-Stark trap for 15 h. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether (150 mL), washed with a 2.5 M solution of sodium hydroxide (100 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford 5-bromopentan-1-ol (**123**) as a yellow oil (5.7 g, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86-3.69 (br, 1H, OH), 3.71 (t, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 2H, CH₂OH), 3.42 (t, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 1.97-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.47 (m, 4H, CH₂).

All spectral data are consistent with the literature values.³⁹

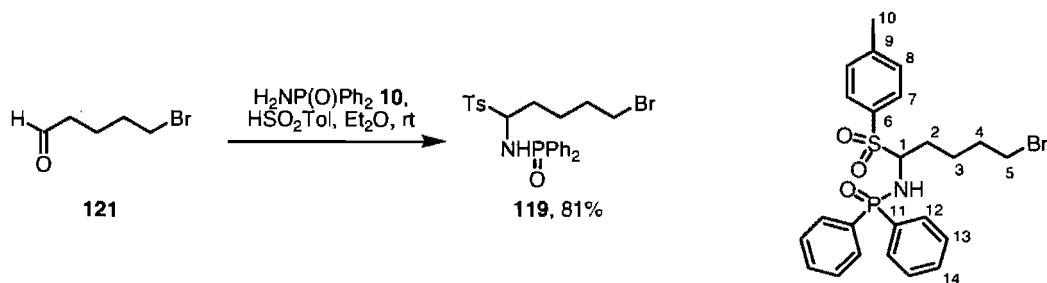
**5-Bromopentanal (121)**³⁹

5-Bromopentan-1-ol (**123**) (2.8 g, 16.7 mmol) was added to a slurry of PCC (5.4 g, 25.1 mmol) in dichloromethane (84 mL) at room temperature. The reaction was then stirred for 3 h. The reaction was diluted with diethyl ether (120 mL) and filtered through a pad of Florisil[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in hexane to afford 5-bromopentanal (**121**) as a yellow oil (2 g, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, CHO), 3.42 (t, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 2H, CH₂Br), 2.50 (td, *J*_{H-H} = 7.0, 1.4 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.98-1.72 (m, 4H, CH₂).

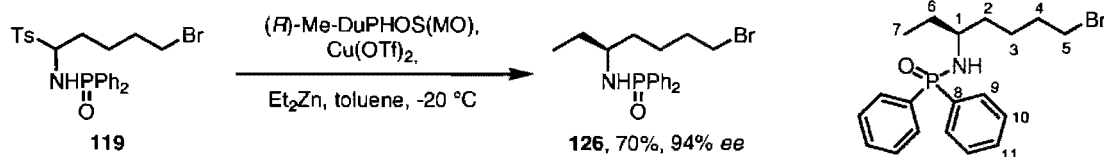
All spectral data are consistent with the literature values.³⁹

³⁹ Kelkar, S. V.; Joshi, G. S.; Reddy, G. B.; Kulkarni, G. H. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1369-1379.



***N*-{5-Bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (119)**
 5-Bromopentanal (**121**) (2.0 g, 12.6 mmol) was mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (1.8 g, 8.4 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid³⁸ (2.0 g, 12.6 mmol) in diethyl ether (84 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 24 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether to give *N*-{5-bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**119**) as a white solid (3.8 g, 88%).

mp 121-123 °C. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (dd, *J* = 11.9, 8.0 Hz, 2H, Ph-12-*H*), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.56-7.35 (m, 8H, Ar-*H*), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-*H*), 6.35 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H, CHN), 4.45 (qd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H, NH), 3.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.06-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.68 (m, 3H, CH₂), 1.54-1.41 (m, 1H, CH₂), 1.35-1.19 (m, 1H, CH₂). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.1 (Ar-qC-CH₃), 134.2 (d, *J*_{C-P} = 123.7 Hz, Ph-11-qC), 133.4 (Ar-qC-SO₂), 133.4 (d, *J*_{C-P} = 127.3 Hz, Ph-11-qC), 131.5 (d, *J*_{C-P} = 1.9 Hz, Ph-14-CH), 131.3 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz, Ph-14-CH), 131.0 (d, *J*_{C-P} = 10.1 Hz, 2 Ph-12-CH), 130.9 (d, *J*_{C-P} = 10.4 Hz, 2 Ph-12-CH), 129.4 (Ar-8-CH), 129.1 (Ar-7-CH), 128.2 (d, *J*_{C-P} = 12.4 Hz, 2 Ph-13-CH), 127.9 (d, *J*_{C-P} = 12.6 Hz, 2 Ph-13-CH), 71.9 (CHN), 34.2 (CH₂Br), 31.2 (CH₂CH₂Br), 27.7 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz, CH₂CHN), 23.6 (C(3)H₂), 21.1 (Ar-CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.6. **IR** (neat) 3206, 2952, 1596, 1437, 1289, 1191, 1145, 1124, 1109, 1087, 722, 692, 666 cm⁻¹. **LRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₂₀⁷⁹BrNOP (M-Ts+H)⁺: 364.0. Found 364.1. **LRMS** (ESI) Calcd for C₁₇H₂₀⁸¹BrNOP (M-Ts+H)⁺: 366.0. Found 366.1. **Anal.** Calcd for C₂₄H₂₇BrNO₃PS: C 55.39, H 5.23, N 2.69, S 6.16. Found: C 55.23, H 5.26, N 2.79, S 6.23.

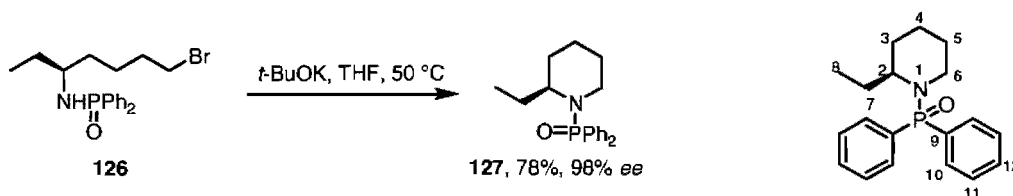
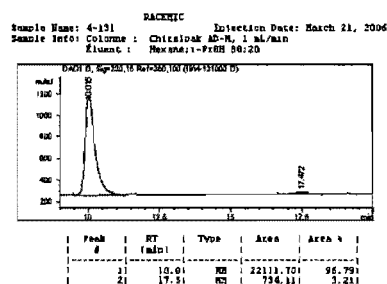
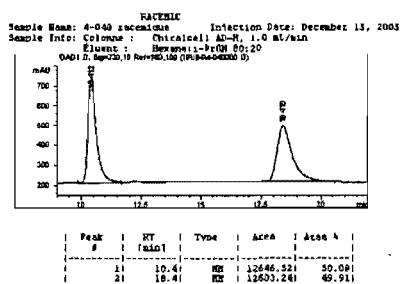


***N*-[(1*S*)-5-bromo-1-ethylpentyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**126**)**

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (4.8 mg, 0.015 mmol) and Cu(OTf)₂ (4.9 mg, 0.014 mmol) were dissolved in dry toluene (1.5 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (80 μ L, 0.75 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at -20 $^\circ\text{C}$. *N*-{5-bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**119**) (156 mg, 0.30 mmol) was added followed by dry toluene (1.5 mL) to the catalyst solution. After stirring for 19 h at -20 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL), brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 100% ethyl acetate to afford *N*-[(1*S*)-5-bromo-1-ethylpentyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**126**) as a white solid (83 mg, 70%). Enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 80:20 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) t_r = 10.0 min, (minor enantiomer) t_r = 15.5 min.

R_f 0.52 (100% EtOAc). **mp** 112-115 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.8 (c 1.05, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.85 (m, 4H, Ph-9-*H*), 7.53-7.39 (m, 6H, Ph-*H*), 3.37 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 3.07-2.94 (br, 1H, CHN), 2.77-2.64 (br, 1H, NH), 1.85-1.72 (m, 2H, CH₂CH₂Br), 1.62-1.36 (m, 6H, CH₂), 0.90 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 133.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 129.2 Hz, Ph-8-*qC*), 132.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 128.8 Hz, Ph-8-*qC*), 132.2 (t_{app} , J = 8.5 Hz, 2 Ph-9-*CH*), 131.7 (2 Ph-11-*CH*), 128.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.5 Hz, 4 Ph-10-*CH*), 52.4 (CHN), 35.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.6 Hz, CH₂CHN), 33.8 (CH₂Br), 32.4 (CH₂CH₂Br), 29.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.0 Hz, CH₂CH₃), 24.0 (*C*(3)H₂), 9.7 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 22.0. **IR** (neat) 3138, 2932, 2865, 1452, 1437, 1194, 1181, 1106, 1045, 907, 721, 697 cm^{-1} .

LRMS (APCI) Calcd for $C_{19}H_{25}^{79}BrNOP$ (M)⁺: 394.3. Found 394.1. Calcd for $C_{19}H_{25}^{81}BrNOP$ (M)⁺: 396.3. Found 396.2. **Anal.** Calcd for $C_{19}H_{25}BrNOP$: C 57.88, H 6.39, N 3.55. Found: C 57.75, H 6.20, N 3.50.

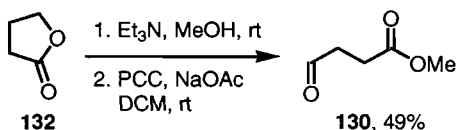
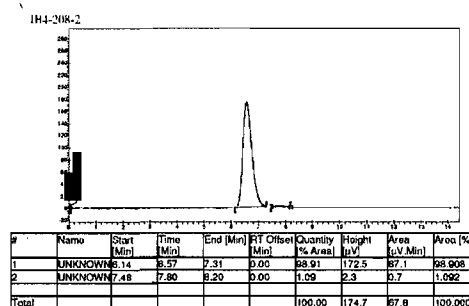
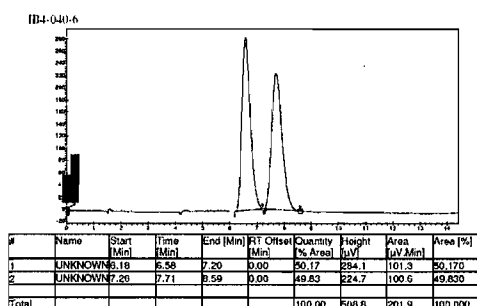


(2S)-1-(Diphenylphosphoryl)-2-ethylpiperidine (127)

N-[(1*S*)-5-Bromo-1-ethylpentyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**126**) (83 mg, 0.21 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (20 mL). Potassium *tert*-butoxide (23.2 mg, 0.21 mmol) was added and the reaction was heated to 50 °C for 2 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL), washed with brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 100% ethyl acetate to afford (2*S*)-1-(diphenylphosphoryl)-2-ethylpiperidine (**127**) as a white solid (51.5 mg, 78%). Enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by SFC analysis (Chiralpak) AS, 180 bar, 2 mL/min, 40 °C, modifier 10% *i*-PrOH: (major enantiomer) t_r = 6.6 min, (minor enantiomer) t_r = 7.8 min.

R_f 0.4 (100% EtOAc). **mp** 110-113 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -21.0 (c 1.0, chloroform). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.83 (m, 4H, Ph-10-*H*), 7.51-7.39 (m, 6H, Ph-*H*), 3.26-3.14 (m, 1H, C2-*H*), 3.12-2.94 (m, 2H, C6-*H*₂), 1.84-1.67 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.66-1.43 (m, 6H, CH_2), 0.78 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 129.9 Hz, Ph-9-*qC*), 132.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 129.7 Hz, Ph-9-*qC*), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.0 Hz, 4 Ph-10-*CH*), 131.4 (t_{app} , $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz, Ph-12-*CH*), 128.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.3 Hz, 2 Ph-11-*CH*), 128.3

(d, $J_{C-P} = 12.3$ Hz, 2 Ph-11-CH), 53.1 (d, $J_{C-P} = 0.9$ Hz, C2-H), 39.9 (d, $J_{C-P} = 2.1$ Hz, C6-H₂), 27.7 (d, $J_{C-P} = 4.2$ Hz, CH₂), 26.0 (d, $J_{C-P} = 4.0$ Hz, CH₂), 22.8 (d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, CH₂CH₃), 18.7 (CH₂), 11.3 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 28.9. IR (neat) 3052, 2923, 2847, 1443, 1434, 1203, 1113, 1105, 954, 722, 702 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₂₅NOP (M+H)⁺: 314.2. Found 314.2. Anal. Calcd for C₁₉H₂₄NOP: C 72.82, H 7.72, N 4.47. Found: C 72.65, H 7.77, N 4.49.

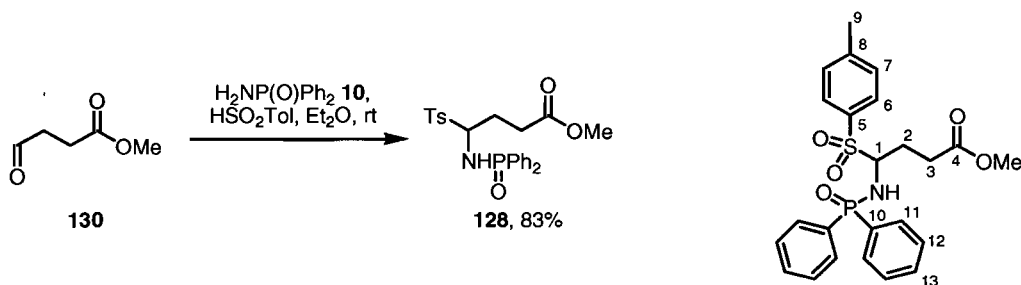


Methyl 4-oxobutanoate (**130**)⁴⁰

Triethylamine (25.0 mL, 180.0 mmol) was added to a solution of γ -butyrolactone (**132**) (2.3 mL, 30.0 mmol) in dry methanol (150 mL). The reaction was stirred for 24 h at room temperature. Concentration under vacuo gave the crude methyl 4-hydroxybutanoate (**134**) which was used without further purification. PCC (9.6 g, 45.0 mmol) was added to a solution of methyl 4-hydroxybutanoate (**134**) (30.0 mmol) and sodium acetate (246 mg, 3 mmol) in dichloromethane (150 mL). The reaction was stirred for 5 h at room temperature. The reaction was diluted with diethyl ether (200 mL) and filtered through a pad of Florisil[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate in hexane to afford methyl 4-oxobutanoate (**130**) as a colourless oil (1.7 g, 49%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H, CHO), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂CO₂Me), 2.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂CHO).

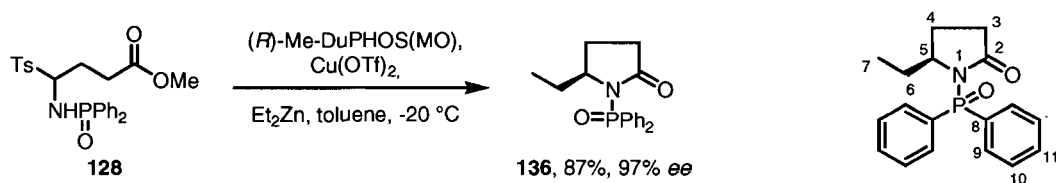
All spectral data are consistent with the literature values.⁴⁰



Methyl 4-[(diphenylphosphoryl)amino]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butanoate (**128**)

Methyl 4-oxobutanoate (**130**) (1.7 g, 14.6 mmol) was mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (2.1 g, 9.7 mmol) and *p*-toluenesulfinic acid³⁸ (2.3 g, 14.6 mmol) in diethyl ether (150 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 24 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether to give methyl 4-[(diphenylphosphoryl)amino]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butanoate (**128**) as a white solid (3.8 g, 83%).

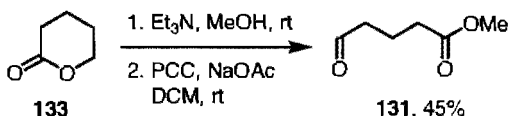
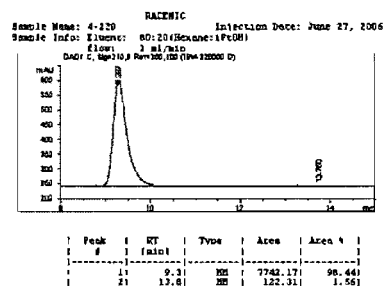
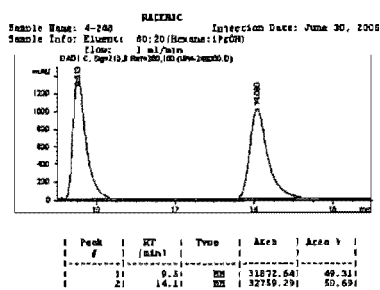
mp 121-123 °C. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78-7.67 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.63-7.45 (m, 6H, Ar-*H*), 7.45-7.30 (m, 6H, Ar-*H*), 6.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHN), 4.46 (qd, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1H, NH), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 2.48-2.43 (m, 2H, CH₂CO₂Me), 2.39 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.27-2.14 (m, 1H, CH₂), 1.93-1.77 (m, 1H, CH₂). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.3 (qC=O), 144.4 (Ar-qC-CH₃), 133.4 (Ar-qC-SO₂), 133.6 (d, *J* = 125.9 Hz, Ph-10-qC), 132.5 (d, *J* = 127.4 Hz, Ph-10-qC), 131.6 (Ph-13-CH), 131.4 (Ph-13-CH), 131.1 (t_{app}, *J* = 9.1 Hz, 2 Ph-11-CH), 129.5 (Ar-7-CH), 129.0 (Ar-6-CH), 128.3 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 Ph-12-CH), 128.0 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 Ph-12-CH), 71.5 (CHN), 51.2 (CO₂CH₃), 28.8 (CH₂CO₂CH₃), 24.4 (CH₂CHN), 21.0 (Ar-CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.3. **IR** (neat) 3163, 2953, 1732, 1436, 1290, 1189, 1144, 1121, 1085, 968, 720, 695, 669 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₄H₂₆NNaO₅PS (M+Na)⁺: 494.11615. Found 494.11394.



(5*S*)-1-(Diphenylphosphoryl)-5-ethylpyrrolidin-2-one (**136**)

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (6.8 mg, 0.021 mmol) and Cu(OTf)₂ (6.8 mg, 0.019 mmol) were dissolved in dry toluene (1.5 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (110 μ L, 1.0 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at -20 $^{\circ}$ C. A suspension of methyl 4-[(diphenylphosphoryl)amino]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]butanoate (**128**) (200 mg, 0.42 mmol) in dry toluene (2.7 mL) was cannulated (Teflon cannula) to the catalyst solution. After stirring for 24 h at -20 $^{\circ}$ C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% ethyl acetate to afford (*5S*)-1-(diphenylphosphoryl)-5-ethylpyrrolidin-2-one (**136**) as a white solid (115 mg, 87%). Enantiomeric excess (97% ee) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 80:20 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) t_r = 9.3 min, (minor enantiomer) t_r = 13.8 min.

R_f 0.30 (80% EtOAc in hexane). **mp** 166-169 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{20}$ +169.3 (*c* 1.36, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.88 (m, 2H, Ph-9-*H*), 7.77-7.67 (m, 2H, Ph-9-*H*), 7.63-7.39 (m, 6H, Ph-*H*), 4.44-4.29 (m, 1H, C5-*H*), 2.68-2.51 (m, 1H, C3-*H*₂), 2.43-2.19 (m, 2H, C3-*H*₂, C4-*H*₂), 2.02-1.85 (m, 2H, C4-*H*₂, CH₂CH₃), 1.67-1.50 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.86 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 3H CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz, qC=O), 132.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz, Ph-11-CH), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz, Ph-11-CH), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.2$ Hz, 2 Ph-9-CH), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz, 2 Ph-9-CH), 131.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 125.9$ Hz, Ph-8-qC), 130.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 126.2$ Hz, Ph-8-qC), 128.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.8$ Hz, 2 Ph-10-CH), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz, 2 Ph-10-CH), 60.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz, C5-H), 31.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, C3-*H*₂), 28.4 (CH₂CH₃), 24.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, C4-*H*₂), 9.7 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 27.5. **IR** (neat) 2963, 1709, 1689, 1438, 1207, 1120, 964, 757, 725, 695 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for C₁₈H₂₁NO₂P (M+H)⁺: 314.13044. Found 314.13089.



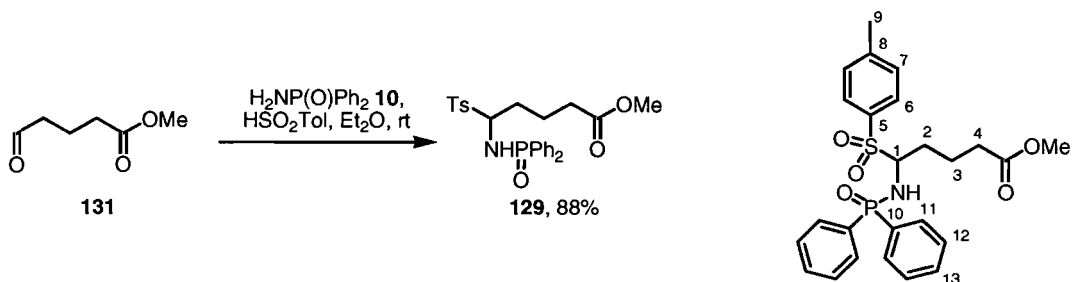
Methyl 5-oxopentanoate (**131**)⁴⁰

Triethylamine (25.0 mL, 180.0 mmol) was added to a solution of δ -valerolactone (**133**) (3.0 g, 30.0 mmol) in dry methanol (150 mL). The reaction was stirred for 22 h at room temperature. The resulting white mixture was then filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was used without further purification. PCC (9.6 g, 45.0 mmol) was added to a solution of methyl 5-hydroxypentanoate (**135**) (30.0 mmol) and sodium acetate (246 mg, 3 mmol) in dichloromethane (150 mL) at room temperature and the reaction was stirred for 2 h. The reaction was diluted with diethyl ether (200 mL) and filtered through a pad of Florisil[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate in hexane to afford methyl 5-oxopentanoate (**131**) as a colourless oil (1.7 g, 45%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, CHO), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.52 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H, CH₂CO₂Me), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CHO), 1.94 (p, $J = 7.4, 7.2$ Hz, 2H, CH₂).

All spectral data are consistent with the literature values.⁴⁰

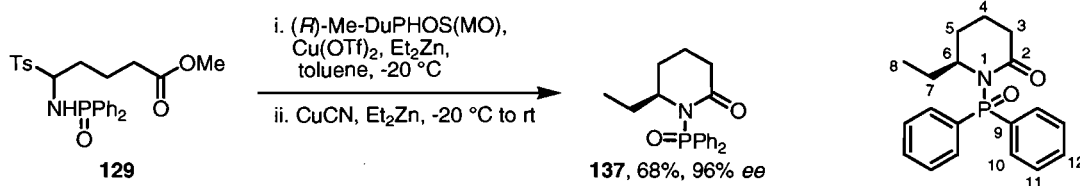
⁴⁰ Gannett, P. M.; Nagel, D. L.; Reilly, P. J.; Lawson, T.; Sharpe, J.; Toth, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064-1071.



Methyl 5-[(diphenylphosphoryl)amino]-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentanoate (129)

Methyl 5-oxopentanoate (**131**) (1.7 g, 13.0 mmol) was mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (1.9 g, 8.9 mmol) and *p*-toluenesulfinic acid³⁸ (2.0 g, 13.0 mmol) in diethyl ether (90 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 30 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether to give methyl 5-[(diphenylphosphoryl)amino]-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentanoate (**129**) as a white solid (3.8 g, 88%).

mp 119-121 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.68 (dd, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 2H, Ph-11-*H*), 7.62-7.35 (m, 10H, Ar-*H*), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-*H*), 6.37 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHN), 4.46 (qd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H, NH), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.27-2.14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.04-1.90 (m, 1H, CH_2), 1.79-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.52-1.36 (m, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.6 (qC=O), 144.1 (Ar-qC- CH_3), 134.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 124.0$ Hz, Ph-10-qC), 133.4 (Ar-qC- SO_2), 133.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 127.3$ Hz, Ph-10-qC), 131.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, Ph-13-CH), 131.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, Ph-13-CH), 131.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, 2 Ph-11-CH), 130.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz, 2 Ph-11-CH), 129.4 (Ar-7-CH), 129.0 (Ar-6-CH), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz, 2 Ph-12-CH), 127.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.7$ Hz, 2 Ph-12-CH), 71.8 (CHN), 51.2 (CO_2CH_3), 32.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 27.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, CH_2CHN), 21.1 (Ar- CH_3), 20.5 (CH_2). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 23.7. **IR** (neat) 3200, 2933, 1732, 1437, 1289, 1191, 1148, 1123, 1109, 1087, 751, 723, 694, 665 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NNaO}_5\text{PS}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 508.53180. Found 508.12985.

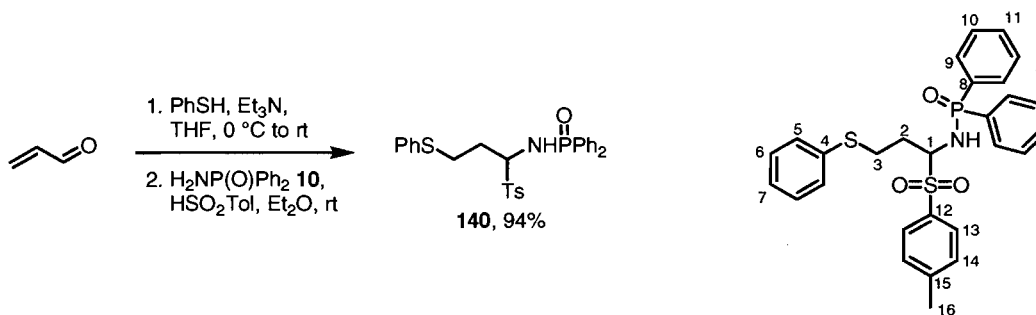
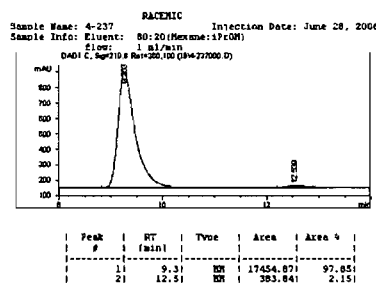
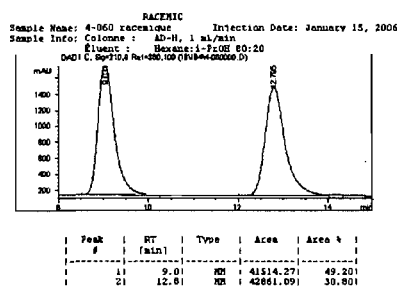


(6*S*)-1-(Diphenylphosphoryl)-6-ethylpiperidin-2-one (**137**)

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (16.1 mg, 0.05 mmol) and Cu(OTf)₂ (16.3 mg, 0.045 mmol) were dissolved in dry toluene (2 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (262 μL, 2.5 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at -20 °C. A suspension of methyl 5-[(diphenylphosphoryl)amino]-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pentanoate (**129**) (486 mg, 1.0 mmol) in dry toluene (10 mL) was cannulated to the catalyst solution. After stirring for 26 h at -20 °C, the reaction was diluted with dry toluene (10 mL). Copper cyanide (134 mg, 1.5 mmol) and neat diethylzinc (160 μL, 1.5 mmol) were then added at -20 °C and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h (monitored by MS). The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% ethyl acetate to afford (6*S*)-1-(diphenylphosphoryl)-6-ethylpiperidin-2-one (**137**) as a white solid (223 mg, 68%). Enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 80:20 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (major enantiomer) *t*_r = 9.3 min, (minor enantiomer) *t*_r = 12.5 min.

R_f 0.36 (80% EtOAc in hexane). **mp** 104-106 °C. [**α**]_D²⁰ +131.8 (*c* 1.49, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.88 (m, 2H, Ph-10-*H*), 7.73-7.64 (m, 2H, Ph-10-*H*), 7.59-7.36 (m, 6H, Ph-*H*), 4.54-4.39 (m, 1H, C6-*H*), 2.51-2.26 (m, 2H, C3-*H*₂), 2.11-2.00 (m, 1H, C5-*H*₂), 2.00-1.73 (m, 4H, 2 C4-*H*₂, C5-*H*₂, CH₂CH₃), 1.65-1.50 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.88 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (qC=O), 132.4 (d, *J*_{C-P} = 11.1 Hz, 2 Ph-10-CH), 132.1 (d, *J*_{C-P} = 128.1 Hz, Ph-9-qC), 132.0 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz, Ph-12-CH), 131.8 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz, Ph-12-CH), 131.3 (d, *J*_{C-P} = 11.2 Hz, 2 Ph-10-CH), 131.0

(d, $J_{C-P} = 126.7$ Hz, Ph-9-qC), 128.1 (d, $J_{C-P} = 13.7$ Hz, 2 Ph-11-CH), 128.0 (d, $J_{C-P} = 13.9$ Hz, 2 Ph-11-CH), 54.3 (d, $J_{C-P} = 1.4$ Hz, C6-H), 32.5 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz, C3-H₂), 28.2 (CH₂CH₃), 24.4 (d, $J_{C-P} = 3.9$ Hz, C5-H₂), 15.7 (C4-H₂), 10.6 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 32.1. IR (neat) 2968, 1651, 1436, 1392, 1274, 1201, 1122, 1098, 755, 728, 692 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₁₉H₂₃NO₂P (M+H)⁺: 328.1. Found 328.2. Anal. Calcd for C₁₉H₂₂NO₂P: C 69.71, H 6.77, N 4.28. Found: C 69.37, H 6.78, N 4.19.



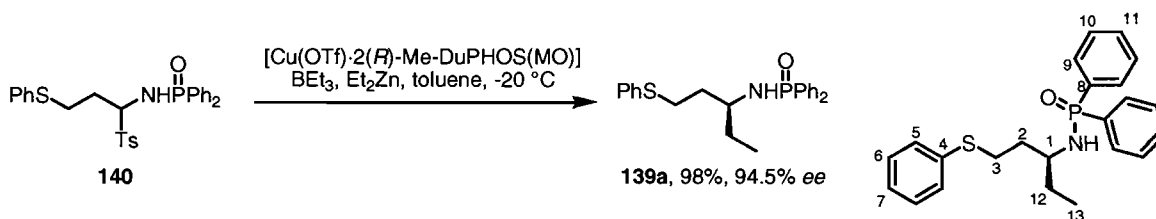
N[1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (140)

Thiophenol (2.0 mL, 20.0 mmol) was added to a solution of acrolein (1.3 mL, 20.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at 0 °C followed by a few drops of triethylamine. The reaction was then stirred at room temperature for 5 h. The resulting mixture was then diluted with diethyl ether and transferred to a separatory funnel. The organic layer was washed twice with a 2.5 M solution of sodium hydroxyde (10 mL), distilled water (10 mL), brine (10 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude aldehyde as a pale yellow oil which was judged to be >95% pure by ¹H NMR.⁴¹ The crude aldehyde was then mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (10) (2.9 g, 13.3 mmol) and *p*-

⁴¹ Ono, N.; Matsumoto, K.; Ogawa, T.; Tani, H.; Uno, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1905-1910.

toluenesulfonic acid³⁸ (3.1 g, 20.0 mmol) in diethyl ether (140 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 48 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether (400 mL) to give *N*[1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**140**) as a white solid (6.5 g, 94%).

mp 134-135 °C. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 2H, Ph-9-*H*), 7.62-7.09 (m, 17H, Ar-*H*), 6.48 (t, *J*_{H-H} = 10.9 Hz, 1H, CHN), 4.69-4.56 (m, 1H, NH), 3.14-3.02 (m, 1H, CH₂S), 2.96-2.84 (m, 1H, CH₂S), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.18-1.92 (m, 2H, CH₂CHN). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.4 (Ar-15-qC), 134.8 (Ph-4-qC), 133.8 (d, *J*_{C-P} = 119.8 Hz, Ph-8-qC), 132.5 (d, *J*_{C-P} = 121.5 Hz, Ph-8-qC), 132.2 (Ar-12-qC), 131.7 (d, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, Ph-11-CH), 131.5 (d, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, Ph-11-CH), 131.3 (d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.2 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz, 2 Ph-9-CH), 129.6 (Ar-6-CH), 129.0 (Ar-14-CH), 128.4 (Ar-13-CH), 128.3 (d, *J*_{C-P} = 12.4 Hz, 2 Ph-10-CH), 128.0 (d, *J*_{C-P} = 12.6 Hz, 2 Ph-10-CH), 125.8 (Ar-CH), 71.2 (CHN), 28.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.1 (Ar-CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.5. **IR** (neat) 3117, 2894, 1595, 1437, 1309, 1302, 1190, 1165, 1145, 1125, 967, 736, 723, 661, 581 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₂₁H₂₁NOPS (M+H)⁺: 366.4. Found 366.2. **Anal.** Calcd for C₂₈H₂₈NO₃PS₂: C 64.47, H 5.41, N 2.69, S 12.29. Found: C 64.19, H 5.58, N 2.87, S 12.18.



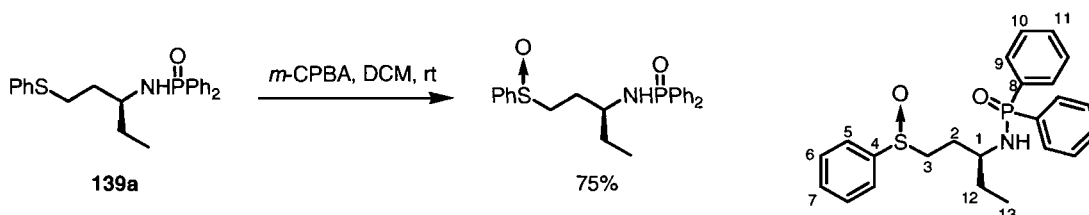
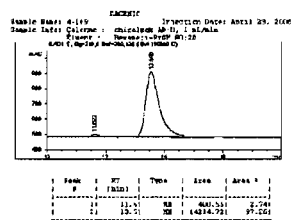
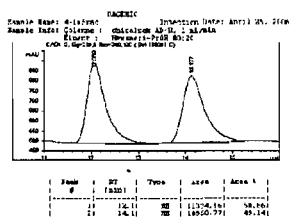
N-[(1*S*)-1-Ethyl-3-(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**139a**)

The [Cu(OTf)₂Me-DuPHOS(MO)] complex⁴² (85.7 mg, 0.10 mmol) was charged in a 100 mL flask with dry toluene (15 mL). The neat diethylzinc (1.3 mL, 12.0 mmol) was added at room temperature and the resulting solution was stirred for 20 min at room temperature and another 10 min at -20 °C. In a separate flask, *N*[1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-

⁴² This material was synthesized according to the literature procedure in 93% yield: Côté, A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10864-10867.

(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**140**) (1.0 g, 2.0 mmol) and triethylboron (290 μ L, 2.0 mmol) were mixed with dry toluene (20 mL) and the flask was cooled to -20 $^{\circ}$ C and stirred for 5 min. This suspension was then cannulated (Teflon cannula) to the catalyst solution at -20 $^{\circ}$ C. After stirring for 39 h at -20 $^{\circ}$ C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (100 mL), brine (100 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (diluted with dichloromethane:methanol (19:1)) eluting with 100% ethyl acetate to afford *N*-[(1*S*)-1-ethyl-3-(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**139a**) as a white solid (772 mg, 98% yield). Enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 80:20 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (minor enantiomer) t_r = 11.6 min, (major enantiomer) t_r = 13.5 min.

R_f 0.38 (80% EtOAc in hexane). **mp** 159-162 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{20}$ -11.5 (*c* 1.12, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.82 (m, 4H, Ph-9-*H*), 7.52-7.36 (m, 6H, Ph-10-*H*, Ph-11-*H*), 7.31-7.20 (m, 4H, Ph-5-*H*, Ph-6-*H*), 7.18-7.11 (m, 1H, Ph-7-*H*), 3.19-3.05 (br, 1H, CHN), 3.07 (ddd, J_{H-H} = 13.0, 9.1, 5.6 Hz, 1H, CH₂S), 2.93 (ddd, J_{H-H} = 12.9, 9.1, 6.6 Hz, 1H, CH₂S), 2.88-2.76 (br, 1H, NH), 1.91-1.68 (m, 2H, CH₂CHN), 1.66-1.50 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.87 (t, J_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (Ph-4-qC), 133.4 (Ph-8-qC), 133.3 (Ph-8-qC), 132.1 (d, J_{C-P} = 9.4 Hz, 2 Ph-9-CH), 132.1 (d, J_{C-P} = 9.3 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.7 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, 2 Ph-11-CH), 128.9 (Ph-CH), 128.8 (Ph-CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, 2 Ph-10-CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, 2 Ph-10-CH), 125.8 (Ph-7-CH), 52.1 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz, CHN), 35.4 (d, J_{C-P} = 5.3 Hz, CH₂CHN), 30.0 (CH₂S), 29.8 (d, J_{C-P} = 4.2 Hz, CH₂CH₃), 9.7 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 22.2. **IR** (neat) 3191, 2957, 2924, 2894, 1583, 1479, 1430, 1185, 1121, 1108, 1066, 1023, 732, 721, 698 cm^{-1} . **LRMS** (APCI) Calcd for C₂₃H₂₇NO₂PS (M(O)+H)⁺: 412.1. Found 412.2. **Anal.** Calcd for C₂₃H₂₆NOPS: C 69.85, H 6.63, N 3.54. Found: C 69.68, H 6.52, N 3.51.



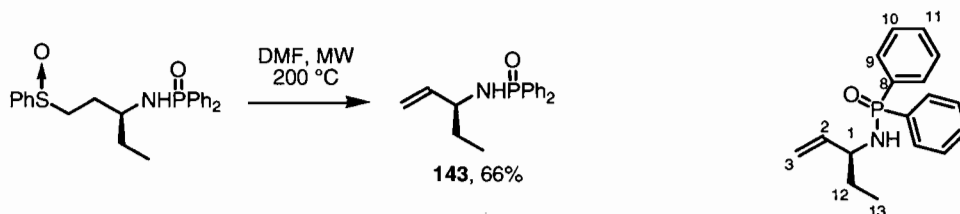
N-[(1*S*)-1-Ethyl-3-(phenylsulfinyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide

N-[(1*S*)-1-Ethyl-3-(phenylthio)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**139a**) (270 mg, 0.68 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (6.8 mL). *m*-CPBA (141 mg, 0.82 mmol) was added at room temperature and the reaction was stirred for 2 h. The reaction was then quenched by a slow addition of a saturated solution of sodium bisulfite (5 mL), extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: 100% ethyl acetate then methanol:ethyl acetate (1:19) to afford *N*-[(1*S*)-1-ethyl-3-(phenylsulfinyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide as a white solid (210 mg, 75%).

Note: the compound was isolated as a mixture of diastereoisomers (1:1). The following notation (*) stands for the other isomer.

R_f 0.2 (90% EtOAc in hexane). **mp** 132-134 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.78 (m, 8H, Ph-*H*), 7.71-7.66 (m, 2H, Ph-*H*), 7.61-7.57 (m, 2H, Ph-*H*), 7.53-7.36 (m, 18H, Ph-*H*), 3.28-3.07 (m, 4H, 2 CH₂S, CHN, NH), 3.05-2.84 (m, 3H, CH₂S, NH, CHN), 2.75 (ddd, *J* = 13.5, 9.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂S), 2.13-2.00 (m, 1H, CH₂CHN), 1.92-1.74 (m, 2H, CH₂CHN), 1.67-1.43 (m, 5H, CH₂CHN, CH₂CH₃, CH*₂CH₃), 0.87 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.81 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH*₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (Ph-4-qC), 143.4 (Ph-4-qC*), 133.5 (Ph-qC), 133.4 (Ph-qC), 133.1 (Ph-qC), 132.9 (d, *J*_{C-P} = 38.5 Hz, Ph-8-qC), 132.7 (Ph-qC), 132.4-131.9 (m, Ph-CH), 131.9-131.5 (m, Ph-CH), 131.4 (Ph-qC), 130.6 (Ph-CH), 130.5 (Ph-C*₃H), 128.4 (Ph-CH), 128.3 (d, *J*_{C-P} = 12.6 Hz,

Ph-10-CH), 128.3 (Ph-C*H), 128.2 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, Ph-10-CH), 123.9 (Ph-CH), 123.9 (Ph-C*H), 53.3 (CH₂S), 52.9 (C*H₂S), 51.8 (d, $J_{C-P} = 1.4$ Hz, CHN), 51.3 (d, $J_{C-P} = 1.6$ Hz, C*HN), 30.3 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz, CH₂CH₃), 30.0 (d, $J_{C-P} = 4.8$ Hz, C*H₂CH₃), 28.4 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz, CH₂CHN), 27.7 (d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, C*H₂CHN), 9.9 (CH₂CH₃), 9.7 (CH₂C*H₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 22.8, 22.5. IR (neat) 3164, 2960, 2921, 1434, 1185, 1122, 1107, 1034, 996, 744, 721, 701 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₂₃H₂₇NO₂PS (M+H)⁺: 412.1. Found 412.2. Anal. Calcd for C₂₃H₂₆NO₂PS: C 67.13, H 6.37, N 3.40, S 7.79. Found: C 67.22, H 6.19, N 3.44, S 7.95.

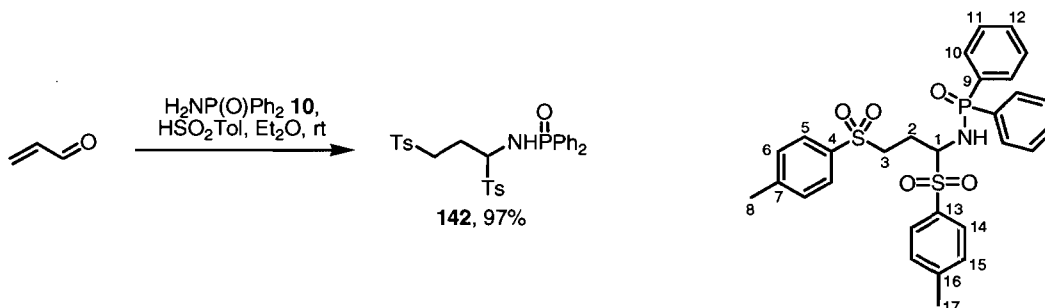
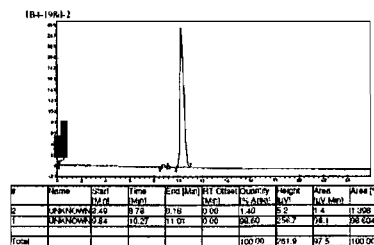
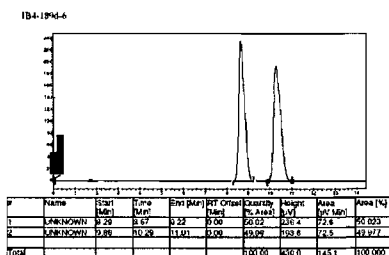


N-[(1*S*)-1-Ethylprop-2-enyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**143**)

N-[(1*S*)-1-Ethyl-3-(phenylsulfinyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (188 mg, 0.46 mmol) was charged in a microwave vial with dry dimethylformamide (4.5 mL). The microwave was set as the following: 200 °C, high absorption, 20 min. The resulting brown mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed three times with brine (3 x 20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 100% ethyl acetate to afford *N*-[(1*S*)-1-ethylprop-2-enyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**143**) as a white solid (85 mg, 66%). Enantiomeric excess (97% *ee*) was confirmed by SFC analysis of the corresponding allyl derivative (Chiralpak) AD, 180 bar, 2 mL/min, 40 °C, modifier 5% *i*-PrOH: (minor enantiomer) $t_r = 8.8$ min, (major enantiomer) $t_r = 10.3$ min.

R_f 0.43 (100% EtOAc). mp 122-123 °C. $[\alpha]_D^{20} +11.6$ (c 1.06, chloroform). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.84 (m, 4H, Ph-9-*H*), 7.52-7.38 (m, 6H, Ph-10-*H*, Ph-11-*H*), 5.79 (ddd, $J_{H-H} = 17.1, 10.3, 6.0$ Hz, 1H, CH₂=CH), 5.14 (dt_{app}, $J_{H-H} = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, CH₂=CH (H_{trans})), 5.09 (dt_{app}, $J_{H-H} = 10.4, 1.3$ Hz, 1H, CH₂=CH (H_{cis})), 3.56 (br, 1H, CHN), 2.88 (br, 1H, NH), 1.71 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.65-1.53 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.88 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (d, $J_{C-P} = 6.1$ Hz,

CH₂=CH), 133.0 (d, J_{C-P} = 128.7 Hz, Ph-8-qC), 132.3 (d, J_{C-P} = 9.4 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.9 (d, J_{C-P} = 9.4 Hz, 2 Ph-9-CH), 132.5 (d, J_{C-P} = 130.7 Hz, Ph-8-qC), 131.7 (t_{app} , J_{C-P} = 2.3 Hz, 2 Ph-11-CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, 2 Ph-10-CH), 128.3 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, 2 Ph-10-CH), 114.7 (CH₂=CH), 55.0 (d, J_{C-P} = 1.1 Hz, CHN), 30.4 (d, J_{C-P} = 4.2 Hz, CH₂CH₃), 9.8 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 22.5. IR (neat) 3118, 2967, 2870, 1437, 1198, 1182, 1107, 1069, 1014, 904, 720, 693 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₇H₂₀NNaOP (M+Na)⁺: 308.11747. Found 308.11799.

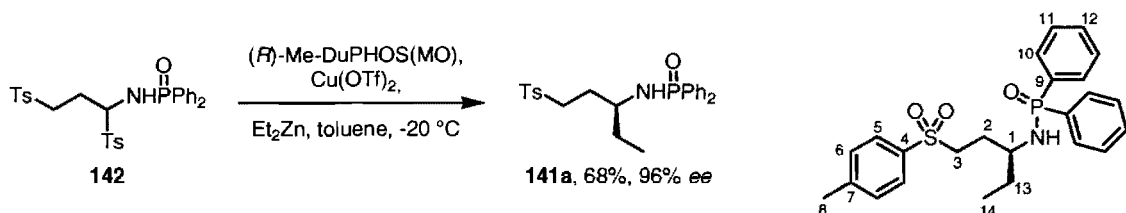


N-{1,3-Bis [(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**142**)

Acrolein (1.3 mL, 20.0 mmol) was mixed with *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (2.9 g, 13.3 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid³⁸ (6.4 g, 41.0 mmol) in diethyl ether (140 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 48 h. The white precipitate was then filtered through a fine sintered funnel and washed with diethyl ether (400 mL) to give *N*-{1,3-bis [(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**142**) as a white solid (7.3 g, 97%).

mp 124-126 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75-7.29 (m, 18H, Ar-*H*), 6.50 (dd, J = 11.3, 9.6 Hz, 1H, CHN), 4.57 (qd_{app}, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H, NH), 3.59-3.45 (m, 1H, CH₂SO₂), 3.36-3.23 (m, 1H, CH₂SO₂), 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.40 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.27-2.16 (m, 1H, CH₂CHN), 2.09-1.95 (m, 1H, CH₂CHN). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 144.7 (Ar-qC-CH₃), 144.5 (Ar-qC-CH₃), 135.5 (Ar-qC-SO₂), 133.3 (d, J_{C-P} = 126.1 Hz, Ph-9-qC), 133.0 (Ar-qC-SO₂), 131.9 (d, J_{C-P} = 127.7 Hz, Ph-9-qC), 131.8 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz, Ph-12-CH), 131.4 (d, J_{C-P} = 1.9 Hz, Ph-12-CH), 131.2 (t_{app} , J_{C-P} = 10.6 Hz, 4 Ph-10-CH), 129.9 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 12.4 Hz, 2 Ph-11-CH), 128.0 (Ar-CH), 128.0 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, 2 Ph-11-CH), 127.6 (Ar-CH), 125.5 (Ar-CH), 70.4 (CHN), 51.0 (CH₂SO₂), 23.1 (CH₂CHN), 21.1 (Ar-CH₃), 21.1 (Ar-CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.5. IR (neat) 3154, 1595, 1437, 1312, 1197, 1147, 1118, 724, 692, 663 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₂₉H₃₁NO₅PS₂ (M+H)⁺: 568.13758. Found 568.13729.

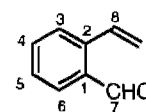
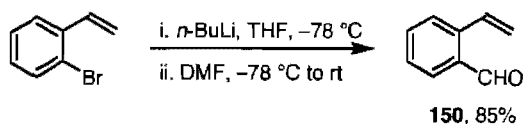
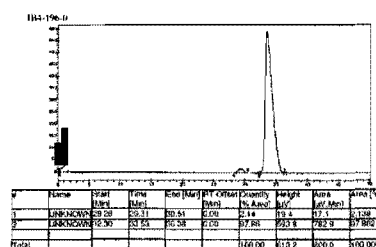
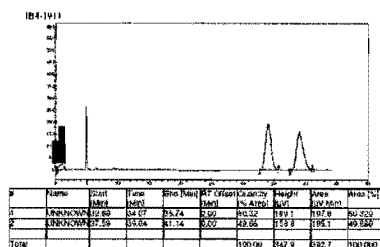


***N*-{[(1*S*)-1-Ethyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl]}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (141a)**

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (32.2 mg, 0.10 mmol) and Cu(OTf)₂ (33.0 mg, 0.09 mmol) were dissolved in dry toluene (10 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (523 μ L, 5.0 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at -20 °C. *N*-{1,3-bis [(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**142**) (1.1 g, 2.0 mmol) was added followed by dry toluene (10 mL) to the catalyst solution. After stirring for 39 h at -20 °C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL), brine (50 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dilution with dichloromethane) eluting with 100% ethyl acetate to afford *N*-{[(1*S*)-1-ethyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]propyl]}-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**141a**) as a white solid (600

mg, 68%). Enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by SFC analysis of the corresponding allyl derivative (Chiralpak) AD, 200 bar, 2 mL/min, 60 °C, modifier 20% *i*-PrOH: (minor enantiomer) $t_r = 29.3$ min, (major enantiomer) $t_r = 33.5$ min.

R_f 0.48 (100% EtOAc). **mp** 174-176 °C. $[\alpha]_D^{20} -14.6$ (*c* 1.1, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.78 (m, 4H, Ph-10-*H*), 7.75 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 2H, Ar-5-*H*), 7.54-7.36 (m, 6H, Ph-11-*H*, Ph-12-*H*), 7.33 (d, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, 2H, Ar-6-*H*), 3.52-3.41 (m, 1H, CH₂SO₂), 3.13 (m, 1H, CH₂SO₂), 3.08-2.96 (br, 1H, CHN), 2.94-2.83 (br, 1H, NH), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.03-1.90 (m, 1H, CH₂CHN), 1.85-1.72 (m, 1H, CH₂CHN), 1.65-1.46 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.85 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (Ar-7-*qC*), 136.1 (Ar-4-*qC*), 132.6 (d, $J_{C-P} = 129.0$ Hz, Ph-9-*qC*), 132.2 (d, $J_{C-P} = 129.3$ Hz, 2 Ph-12-*CH*), 132.1 (d, $J_{C-P} = 9.5$ Hz, 2 Ph-10-*CH*), 131.8 (d, $J_{C-P} = 35.8$ Hz, Ph-9-*qC*), 131.7 (d, $J_{C-P} = 9.4$ Hz, 2 Ph-10-*CH*), 129.8 (Ar-6-*CH*), 128.4 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, 2 Ph-11-*CH*), 128.3 (d, $J_{C-P} = 12.6$ Hz, 2 Ph-11-*CH*), 127.9 (Ar-5-*CH*), 53.1 (CH₂SO₂), 51.4 (d, $J_{C-P} = 1.2$ Hz, CHN), 30.2 (d, $J_{C-P} = 4.6$ Hz, CH₂CH₃), 28.6 (d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, CH₂CHN), 21.5 (Ar-CH₃), 9.7 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 22.5. **IR** (neat) 3215, 2927, 1593, 1437, 1298, 1273, 1190, 1138, 1122, 1107, 1086, 750, 692 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₂₄H₂₉NO₃PS (M+H)⁺: 442.1. Found 442.2. **Anal.** Calcd for C₂₄H₂₈NO₃PS: C 65.29, H 6.39, N 3.17, S 7.26. Found: C 65.05, H 6.24, N 3.20, S 7.30.



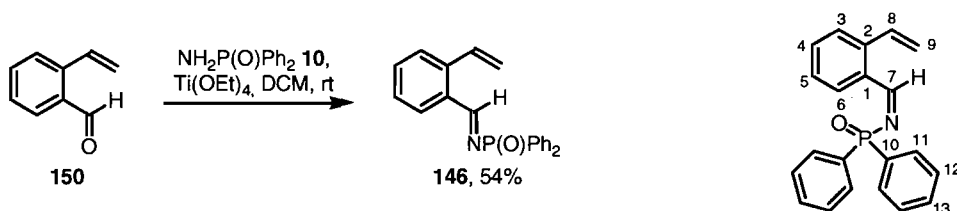
2-Vinylbenzaldehyde (150)

n-Butyllithium (1.87 M, 5.9 mL, 11.0 mmol) was added dropwise to a degassed solution of 2-bromostyrene (the commercial product was purified by flash chromatography eluting with 100% hexane) (1.83 g, 10.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (50 mL) at -78 °C while

keeping the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The yellow solution was stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of dimethylformamide (852 μL , 11.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (4 mL) was then added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while keeping the internal temperature below $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting colourless mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL). The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 20 mL), washed with brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to afford 2-vinylbenzaldehyde (**150**) as a pale yellow oil (1.1 g, 85%).

R_f 0.25 (5% EtOAc in hexane). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.30 (s, 1H, CHO), 7.84 (dt, 1H, $J_{\text{H-H}} = 7.6, 0.9$ Hz, Ar-6-H), 7.61-7.40 (m, 4H, Ar-H and CH=CH₂), 5.71 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 17.4, 1.2$ Hz, CH=CH₂ (H_{trans})), 5.52 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 11.0, 1.1$ Hz, CH=CH₂ (H_{cis})). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.5 (CHO), 140.6 (Ar-2-qC), 133.9 (Ar-4-CH), 133.5 (Ar-CH=CH₂), 133.0 (Ar-1-qC), 131.4 (Ar-6-CH), 128.0 (Ar-5-CH), 127.5 (Ar-3-CH), 119.5 (CH=CH₂). IR (neat) 3064, 2851, 2735, 1690, 1596, 1565, 1205, 1186, 770, 741 cm^{-1} .

All spectral data are consistent with the literature values.⁴³



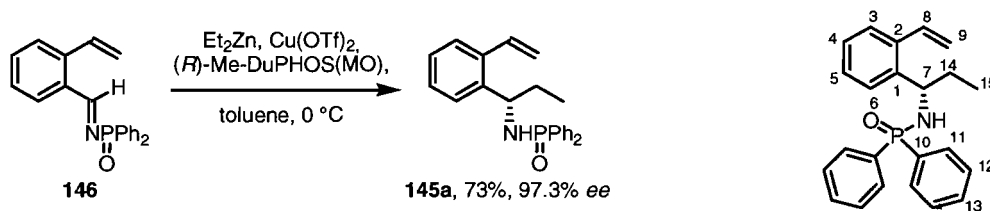
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1Z)-(2-vinylphenyl)methylene]phosphinic amide (146)**

To a solution of 2-vinylbenzaldehyde (**150**) (1.1 g, 8.3 mmol) in dry dichloromethane (38 mL) were added successively *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (1.6 g, 7.6 mmol) and distilled titanium(IV) ethoxide (3.8 g, 16.6 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was then diluted with a tenfold of dichloromethane (350 mL) and poured into an erlenmeyer flask containing 38 g of a 2:1 powdered mixture of sand/sodium sulfate decahydrate (5 g/mmol of imine). The mixture

⁴³ Hibino, S.; Sugino, E.; Adachi, Y.; Nomi, K.; Sato, K. *Heterocycles* **1989**, *28*, 275-282.

was stirred for 1.5 h at room temperature, then filtered on a sintered funnel and washed with dichloromethane. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1:1) then (4:1) to afford *P,P*-diphenyl-*N*-[(1*Z*)-(2-vinylphenyl) methylene] phosphinic amide (**146**) as a white solid (1.3 g, 54%).

R_f 0.31 (60% EtOAc in hexane). mp 108-110 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 9.88 (d, 1H, $J_{\text{H-P}} = 32.0$ Hz, CHN), 8.22-8.15 (m, 4H, Ph-11-*H*), 8.05 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz, Ar-6-*H*), 7.13-6.92 (m, 10H, Ar-*H* and $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 17.3, 1.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$ (H_{trans})), 5.04 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 11.0, 1.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$ (H_{cis})). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 172.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz, CHN), 141.4 (Ar-2-*qC*), 134.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 125.8$ Hz, 2 Ph-10-*qC*), 133.5 (Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.2 (Ar-1-*qC*), 133.0 (Ar-4-*CH*), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.9$ Hz, 4 Ph-11-*CH*), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz, Ph-13-*CH*), 129.2 (Ar-6-*CH*), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz, 4 Ph-12-*CH*), 128.3 (Ar-5-*CH*), 127.3 (Ar-3-*CH*), 118.9 (Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, C_6D_6) δ 23.3. IR (neat) 3056, 1610, 1588, 1437, 1201, 1122, 1106, 837, 747, 723, 691 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 332.11988. Found 332.11934.

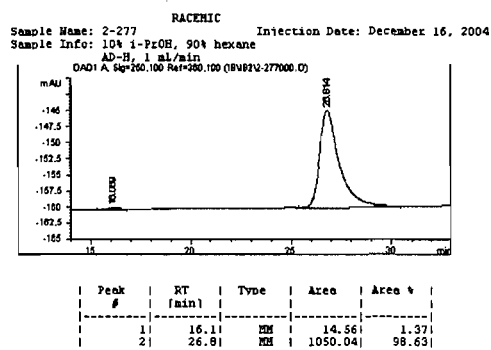
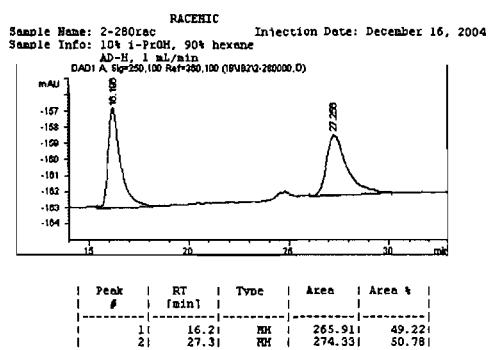


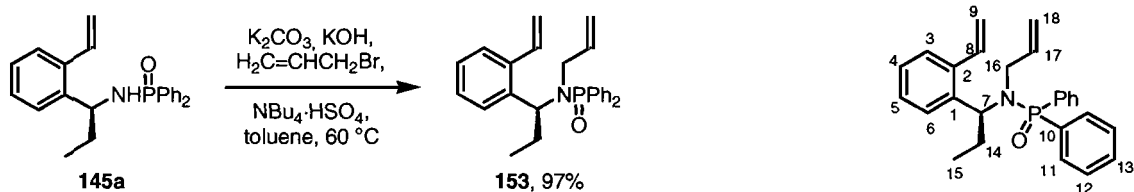
P,P-Diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**145a**)

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (9.7 mg, 0.03 mmol) and $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (21.7 mg, 0.06 mmol) were dissolved in dry toluene (5 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (210 μL , 2.0 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at 0 °C. A solution of *P,P*-diphenyl-*N*-[(1*Z*)-(2-vinylphenyl)methylene]phosphinic amide (**146**) (331 mg, 1.0 mmol) in dry toluene (5 mL) was cannulated to the catalyst solution. After stirring for 25 h at 0 °C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 10 mL). The combined organic

layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL), brine (50 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 100% ethyl acetate to afford *P,P*-diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**145a**) as a white solid (264 mg, 73%). Enantiomeric excess (97% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (minor enantiomer) $t_r = 16.1$ min, (major enantiomer) $t_r = 26.8$ min.

R_f 0.30 (100% EtOAc). **mp** 117-120 °C. $[\alpha]_D^{20} +85.1$ (*c* 2.51, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.85 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.76-7.68 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.55-7.19 (m, 10H, Ar-*H*), 6.58 (dd, $J_{H-H} = 17.2, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.41 (dd, $J_{H-H} = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, C=CH₂ (H_{trans})), 5.12 (dd, $J_{H-H} = 10.9, 1.40$ Hz, 1H, C=CH₂ (H_{cis})), 4.53-4.40 (m, 1H, CHN), 3.43-3.30 (m, 1H, NH), 2.03-1.75 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (d, $J_{C-P} = 5.4$ Hz, Ar-2-*qC*), 136.3 (Ar-1-*qC*), 134.3 (Ar-CH=CH₂), 133.2 (d, $J_{C-P} = 127.8$ Hz, Ph-10-*qC*), 132.6 (d, $J_{C-P} = 9.7$ Hz, 2 Ph-11-CH), 131.9 (d, $J_{C-P} = 9.6$ Hz, 2 Ph-11-CH), 131.9 (d, $J_{C-P} = 130.9$ Hz, Ph-10-*qC*), 131.8 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, Ph-13-CH), 131.6 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, Ph-13-CH), 128.5 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, 2 Ph-12-CH), 128.3 (d, $J_{C-P} = 12.7$ Hz, 2 Ph-12-CH), 128.1 (Ar-5-CH), 127.0 (Ar-6-CH), 126.5 (Ar-3-CH), 125.8 (Ar-4-CH), 116.8 (Ar-CH=CH₂), 52.7 (Ar-CHN), 32.8 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz, CH₂CH₃), 10.7 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 22.9. **IR** (neat) 3154, 3057, 2965, 2930, 2873, 1437, 1196, 1182, 1108, 899, 751, 720, 694 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₂₃H₂₅NOP (M+H)⁺: 362.2. Found 362.2. **Anal.** Calcd for C₂₃H₂₄NOP: C 76.43, H 6.69, N 3.88. Found: C 76.10, H 6.59, N 3.83.



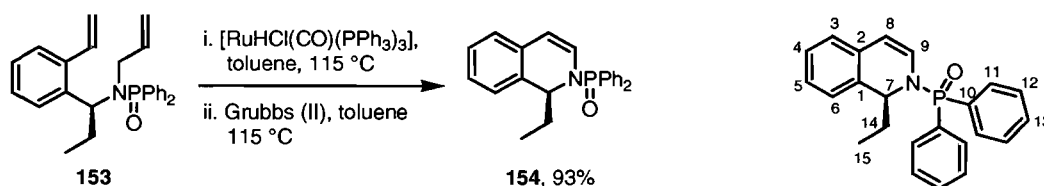


***N*-Allyl-*P,P*-diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**153**)**

P,P-Diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**145a**) (400 mg, 1.1 mmol) was added to a suspension of potassium carbonate (191 mg, 1.4 mmol), potassium hydroxide (187 mg, 3.3 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (38 mg, 0.1 mmol) in toluene (14 mL). The resulting mixture was stirred for 5 min at room temperature. Distilled allyl bromide (120 μ L, 1.4 mmol) was then added at room temperature. The reaction was warmed gradually to 60 °C and stirred for 13 h at 60 °C. After cooling to room temperature, a 10% solution of hydrochloric acid was carefully added at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with distilled water (20 mL), brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (4:1) then (9:1) to afford *N*-allyl-*P,P*-diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**153**) as a colourless oil (431 mg, 97%).

R_f 0.41 (80% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ +111.0 (c 3.4, benzene). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.95-7.85 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.83-7.75 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.57 (dd, $J_{\text{H-H}} = 17.2$, 10.9 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.52-7.45 (m, 2H, Ar-4-*H* and Ar-6-*H*), 7.13-6.96 (m, 8H, Ar-*H*), 5.51 (dd, $J_{\text{H-H}} = 17.2$, 1.6 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$ (H_{trans})), 5.56-5.44 (m, 1H, C(17) $\text{H}=\text{CH}_2$), 5.29 (q_{app} , $J = 8.0$ Hz, 1H, CHN), 5.15 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.9$, 1.6 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$ (H_{cis})), 4.66-4.58 (m, 2H, $\text{CH}=\text{C}(18)\text{H}_2$), 3.59-3.34 (m, 2H, C(16) H_2), 2.25 (p_{app} , $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 0.73 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 138.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 90.1$ Hz, Ar-2- $q\text{C}$), 138.2 (C(17) $\text{H}=\text{CH}_2$), 137.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, Ar-1- $q\text{C}$), 135.8 (Ar- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 123.9$ Hz, Ph-10- $q\text{C}$), 134.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 123.1$ Hz, Ph-10- $q\text{C}$), 132.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.5$ Hz, 2 Ph-11- CH), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.9$ Hz, 2 Ph-11- CH), 131.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz, Ph-13- CH), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz, Ph-13- CH), 128.8 (Ar-6- CH), 128.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz, 2 Ph-12- CH), 128.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz, 2 Ph-12- CH)

127.9 (Ar-5-CH), 127.5 (Ar-3-CH), 126.8 (Ar-4-CH), 116.3 (Ar-CH=CH₂), 115.4 (CH=C(18)H₂), 57.2 (d, J_{C-P} = 3.3 Hz, Ar-CHN), 47.5 (d, J_{C-P} = 5.0 Hz, C(16)H₂), 27.8 (CH₂CH₃), 11.7 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 30.6. IR (neat) 3057, 2967, 2874, 1736, 1436, 1200, 1118, 1104, 915, 890, 746, 722, 697 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₂₉NOP (M+H)⁺: 402.19813. Found 402.19848.



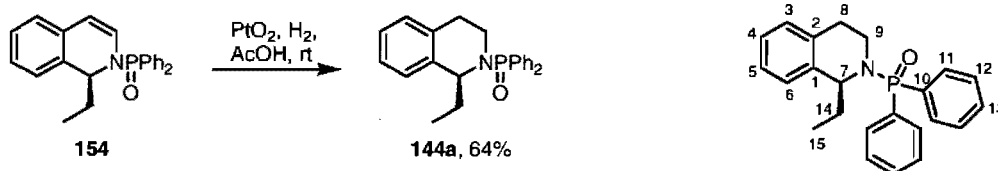
(1S)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2-dihydroisoquinoline (154)

RuH(CO)(PPh₃)₃⁴⁴ (10 mg, 0.010 mmol) was added to a solution of *N*-allyl-*P,P*-diphenyl-*N*-[(1S)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**153**) (300 mg, 0.75 mmol) in toluene (38 mL). The resulting mixture was warmed to 115 °C for 9 h and three other portions of RuH(CO)(PPh₃)₃ (10 mg) were added every 2 h during that time. After completion of the isomerisation (monitored by TLC), Grubbs (II) catalyst (32 mg, 0.037 mmol) was added in one portion to the same flask at 115 °C. The reaction was then stirred at 115 °C for 2 h (monitored by MS). After cooling to room temperature, the reaction was concentrated under vacuo. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 65% ethyl acetate in hexane to afford (1S)-2-(diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2-dihydroisoquinoline (**154**) as a colourless oil (251 mg, 93%).

R_f 0.32 (65% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ +552.8 (c 2.2, benzene). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.94-7.71 (m, 4H, Ph-11-*H*), 7.09-6.84 (m, 9H, Ar-*H*), 6.55 (d, J = 7.40 Hz, 1H, Ph-12-*H*), 6.20-6.12 (m, 1H, Ar-CH=CHN), 5.59 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 4.80 (q_{app}, J = 7.1 Hz, 1H, Ar-CHN), 2.12-1.87 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.78 (t, J_{H-H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 132.8 (d, J_{C-P} = 127.0 Hz, Ph-10-qC), 132.8 (d, J_{C-P} = 9.7 Hz, 2 Ph-11-CH), 132.8 (d, J_{C-P} = 9.7 Hz, 2 Ph-11-CH), 132.0 (d, J_{C-P} = 2.1 Hz, 2 Ph-13-CH), 131.9 (d, J_{C-P} = 124.2 Hz, Ph-10-qC), 131.5 (m, Ar-1-qC, Ar-2-qC),

⁴⁴ This material was synthesized according to the literature procedure using 210 mg of ruthenium(III) chloride, 1.6 g of triphenylphosphine and 20 mL of aqueous formaldehyde to give 410 mg of catalyst (43%). Ahmed, N.; Levison, J. J.; Robinson, S. D.; Uttley, M. F. *Inorg. Synth.* **1974**, *15*, 48.

129.2 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, Ar-CH=CH), 128.7 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, 2 Ph-12-CH), 128.3 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 126.6 (d, $J_{C-P} = 16.6$ Hz, 2 Ph-12-CH), 124.4 (Ar-CH), 107.4 (d, $J_{C-P} = 8.1$ Hz, Ar-CH=CH), 58.3 (d, $J_{C-P} = 3.3$ Hz, Ar-CHN), 28.5 (CH_2CH_3), 10.4 (CH_2CH_3). ^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ 25.4. IR (neat) 3057, 2964, 2873, 1618, 1437, 1211, 1120, 1043, 930, 773, 725, 701, 680 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $C_{23}H_{23}NOP$ (M+H) $^+$: 360.15118. Found 360.15264.

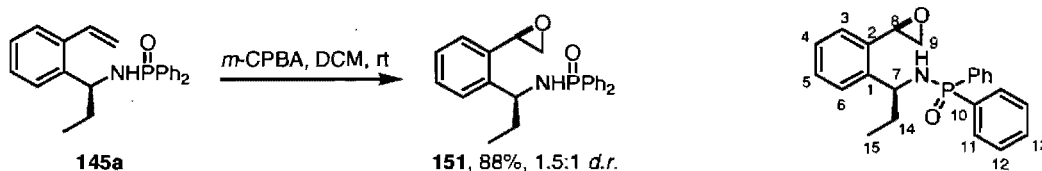


(1S)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (144a)

Platinum(IV) oxide (30 mg, 0.13 mmol), (1S)-2-(diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2-dihydroisoquinoline (**154**) (118 mg, 0.33 mmol) and anhydrous acetic acid (3 mL) were loaded in an hydrogen bomb which was purged with hydrogen. The reaction was then stirred for 24 h at room temperature with an hydrogen pressure of 400 psi. The hydrogen was then evacuated and the reaction was diluted with dichloromethane (10 mL) and transferred to a separatory funnel. The organic layer was washed with distilled water (10 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with the following gradient: ethyl acetate:hexane (1.5:1) then 100% ethyl acetate to afford (1S)-2-(diphenylphosphoryl)-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**144a**) as a colourless oil (76.3 mg, 64%).

R_f 0.32 (100% EtOAc). $[\alpha]_D^{20} -14.6$ (c 4.7, methanol). 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.05-7.93 (m, 4H, Ph-11-*H*), 7.09-6.86 (m, 9H, Ar-*H*), 6.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 4.37-4.26 (m, 1H, Ar-*CHN*), 3.36-3.22 (m, 1H, Ar- CH_2CH_2N), 3.21-3.07 (m, 1H, Ar- CH_2CH_2N), 2.98-2.84 (m, 1H, Ar- CH_2CH_2N), 2.15 (dd, $J_{H-H} = 16.7, 3.7$ Hz, 1H, Ar- CH_2CH_2N), 1.96-1.82 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.62-1.48 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.99 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 139.2 (d, $J_{C-P} = 5.0$ Hz, Ar-2-qC), 134.1 (Ar-1-qC), 134.0 (d, $J_{C-P} = 128.6$ Hz, Ph-10-qC), 133.6 (d, $J_{C-P} = 127.5$ Hz, Ph-10-qC), 133.5 (d, $J_{C-P} = 8.9$ Hz, 2 Ph-11-CH), 133.3 (d, $J_{C-P} = 9.0$ Hz, 2 Ph-11-CH), 131.9 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, Ph-13-CH),

131.8 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, Ph-13-CH), 129.7 (Ar-6-CH), 129.0 (d, $J_{C-P} = 12.2$ Hz, 2 Ph-12-CH), 128.9 (d, $J_{C-P} = 12.3$ Hz, 2 Ph-12-CH), 127.2 (Ar-3-CH), 126.7 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 57.1 (d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz, Ar-CHN), 37.6 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz, Ar-CH₂CH₂N), 30.4 (d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz, CH₂CH₃), 28.4 (d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, Ar-CH₂CH₂N), 12.1 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 26.3. IR (neat) 3056, 2929, 2872, 1734, 1437, 1197, 1117, 1104, 1061, 933, 755, 723, 696 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₂₃H₂₄NNaOP (M+Na)⁺: 384.14877. Found 384.14847.



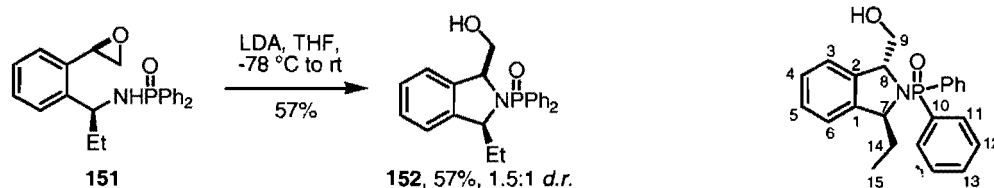
N-[(1*S*)-1-(2-Oxiran-2-ylphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**151**)

To a solution of *P,P*-diphenyl-*N*-[(1*S*)-(2-vinylphenyl)propyl]phosphinic amide (**145a**) (200 mg, 0.55 mmol) in dry dichloromethane (5.5 mL) was added *m*-CPBA (379 mg, 2.2 mmol) in two portions (2 x 190 mg) with an interval of 2 h between each addition at room temperature. The reaction was then stirred for 6 h and quenched by a slow addition of a saturated solution of sodium bisulfite. The mixture was then transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 1% triethylamine in ethyl acetate to afford *N*-[(1*S*)-1-(2-oxiran-2-ylphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**151**) as a white solid (183 mg, 88%).

Note: the compound was isolated as a mixture of diastereoisomers (1.5:1). The following notation (*) stands for the minor isomer.

R_f 0.44 (100% EtOAc). **mp** 86-89 °C. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.05-7.95 (m, 4H, 2 Ph-11-*H*, 2 Ph-11-*H**), 7.93-7.85 (m, 2H, Ph-11-*H**), 7.83-7.75 (m, 2H, Ph-11-*H*), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-3-*H**), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.21-6.81 (m, 18H, Ar-*H*), 4.60-4.45 (m, 2H, CHN, CH*N), 3.74-3.64 (m, 2H, NH, NH*), 3.59 (dd, $J_{H-H} = 3.8, 2.8$ Hz, 1H, Ar-CHO), 3.50-3.46 (t_{app}, $J_{H-H} = 3.5$ Hz, 1H, Ar-CH*O), 2.40 (dd, $J = 5.8, 4.1$ Hz,

1H, CH₂O), 2.40 (dd, *J* = 6.1, 4.1 Hz, 1H, CH*₂O), 2.05 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H, CH*₂O), 1.93 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H, CH₂O), 1.99-1.87 (m, 1H, CH*₂CH₃), 1.84-1.73 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.73-1.60 (m, 2H, CH₂CH₃, CH*₂CH₃), 0.88 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.72 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH*₃). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 144.2 (d, *J*_{C-P} = 5.0 Hz, Ar-2-qC), 143.3 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, Ar-2-qC*), 135.5 (Ar-1-qC*), 135.0 (Ar-1-qC), 134.8 (d, *J*_{C-P} = 95.0 Hz, Ph-10-qC*), 134.7 (d, *J*_{C-P} = 126.8 Hz, Ph-10-qC), 134.0 (d, *J*_{C-P} = 129.3 Hz, Ph-10-qC), 133.5 (d, *J*_{C-P} = 98.7 Hz, Ph-10-qC*), 133.0 (d, *J*_{C-P} = 9.3 Hz, 2 Ph-11-CH), 132.9 (d, *J*_{C-P} = 8.4 Hz, 2 Ph-11-C*H), 132.5 (d, *J*_{C-P} = 9.3 Hz, 2 Ph-11-C*H), 132.5 (d, *J*_{C-P} = 9.3 Hz, 2 Ph-11-CH), 131.6-131.4 (m, Ph-13-CH, 2 Ph-13-C*H), 131.3 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz, Ph-13-CH), 128.6-128.1 (m, 4 Ph-12-CH, 4 Ph-12-C*H, Ar-5-CH, Ar-5-C*H), 127.3 (Ar-6-C*H), 127.1 (Ar-6-CH), 126.4 (Ar-4-CH), 126.2 (Ar-4-C*H), 124.8 (Ar-3-CH), 124.1 (Ar-3-C*H), 53.0 (CHN), 52.7 (C*HN), 50.4 (C*H₂O), 50.0 (Ar-CHO), 49.7 (Ar-C*HO), 49.5 (CH₂O), 33.2 (d, *J*_{C-P} = 3.3 Hz, C*H₂CH₃), 33.1 (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz, CH₂CH₃), 11.4 (CH₂CH₃), 11.3 (CH₂C*H₃). ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 21.8 (minor), 21.3 (major). IR (neat) 3165, 3055, 2964, 2932, 2875, 1734, 1437, 1196, 1182, 1107, 1056, 884, 751, 720, 694 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₂₃H₂₅NO₂P (M+H)⁺: 378.16174. Found 378.16106. Anal. Calcd for C₂₃H₂₄NO₂P: C 73.19, H 6.41, N 3.71. Found: C 72.77, H 6.19, N 3.69.



[(3*S*)-2-(Diphenylphosphoryl)-3-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]methanol (**152**)

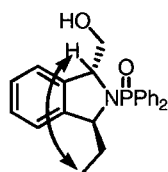
A freshly made solution of lithium diisopropylamide (1 M, 170 μL, 0.17 mmol) was added to a solution of *N*-[(1*S*)-1-(2-oxiran-2-ylphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**151**) (58.1 mg, 0.15 mmol) in dry tetrahydrofuran (1.6 mL) at -78 °C. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h (monitored by TLC). The resulting mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (3 mL). The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 10 mL),

washed with brine (10 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 70% ethyl acetate in hexane to afford the two diastereoisomers of [(3*S*)-2-(diphenylphosphoryl)-3-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]methanol (**152**) as white solids (33.4 mg, 57%). The first fraction (9.4 mg, minor diastereoisomer) was identified as the trans isomer by NOESY experiment. The second fraction (24 mg, major diastereoisomer) was identified as the cis isomer by NOESY experiment.

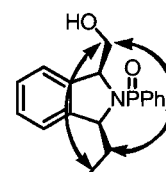
For the minor isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (ddd, $J = 11.9, 8.0, 1.4$ Hz, 2H, Ar-11- H^*), 7.80 (ddd, $J = 12.5, 8.1, 1.1$ Hz, 2H, Ar-11- H^*), 7.69-7.40 (m, 6H, Ar- H^*), 7.32-7.21 (m, 2H, Ar- H^*), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar- H^*), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar- H^*), 5.08 (m, 1H, C7 H^*N), 4.89-4.85 (m, 1H, C8 H^*N), 3.89 (dd, $J = 13.4, 2.2$ Hz, 1H, C9 H_2^*), 3.72 (dd, $J = 13.5, 2.4$ Hz, 1H, C9 H_2^*), 3.08-2.87 (br m, 1H, OH *), 1.37-1.23 (m, 1H, C14 H_2^*), 1.02-0.86 (m, 1H, C14 H_2^*), 0.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH $_3^*$). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 26.8.

For the major isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.78 (m, 2H, Ar-11- H), 7.73-7.66 (m, 2H, Ar-11- H), 7.60-7.39 (m, 6H, Ar- H), 7.33-7.29 (m, 2H, Ar- H), 7.24-7.15 (m, 2H, Ar- H), 4.99-4.93 (m, 1H, C8HN), 4.72 (ddd, $J = 8.2, 4.5, 3.6$ Hz, 1H, C7HN), 4.31-4.09 (br m, 1H, OH), 3.80 (dd, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H, C9 H_2), 3.67 (dd, $J = 11.7, 9.0$ Hz, 1H, C9 H_2), 1.60-1.45 (m, 1H, C14 H_2), 1.28-1.16 (m, 1H, C14 H_2), 0.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH $_3$). $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 26.8 (minor), 29.4 (major).

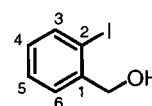
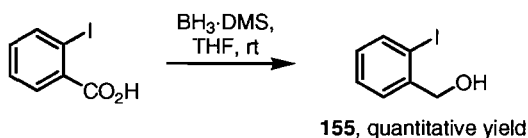
NOESY correlations:



minor isomer



major isomer



(2-Iodophenyl)methanol (**155**)

BH₃·DMS (10 M, 6 mL, 72 mmol) was added to a solution of 2-iodobenzoic acid (7.4 g, 30.0 mmol) at room temperature. After stirring for 24 h, the reaction was quenched by slow addition of methanol at 0 °C. The reaction was then concentrated under vacuo to yield the crude material which was triturated with diethyl ether and filtered on Celite[®]. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by recrystallization from dichloromethane:hexane (1:9) to afford (2-iodophenyl)methanol (**155**) as a white solid (quantitative yield).

mp 88-89 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.46 (d, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.37 (t, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.00 (t, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 4.68 (s, 2H, CH₂), 2.07-1.79 (br, 1H, OH).

All spectral data are consistent with the literature values.⁴⁵



2-Iodobenzaldehyde (**156**)⁴⁶

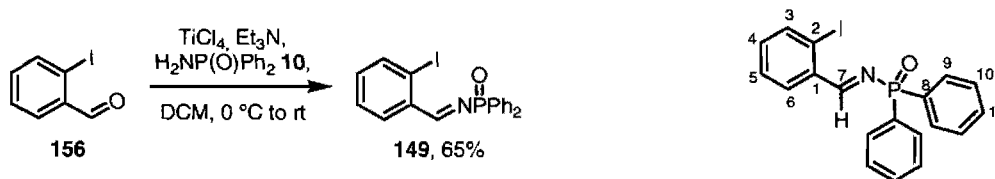
(2-Iodophenyl)methanol (**155**) (2.3 g, 10.0 mmol) was added to a slurry of PCC (3.2 g, 15.0 mmol) and silica gel (6.7 g) in dichloromethane (40 mL) at room temperature. After stirring for 4 h, the reaction was filtered through a pad of Florisil[®] and washed with diethyl ether. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in hexane to afford 2-iodobenzaldehyde (**156**) as a yellow solid (2.0 g, 87%).

mp 33-34 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (d, *J*_{H-H} = 0.7 Hz, 1H, CHO), 7.95 (dd, *J*_{H-H} = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.88 (dd, *J*_{H-H} = 7.7, 1.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.46 (tt, *J*_{H-H} = 7.5, 0.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.28 (m, 1H, Ar-*H*).

All spectral data are consistent with the literature values.⁴⁶

⁴⁵ Yoon, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.

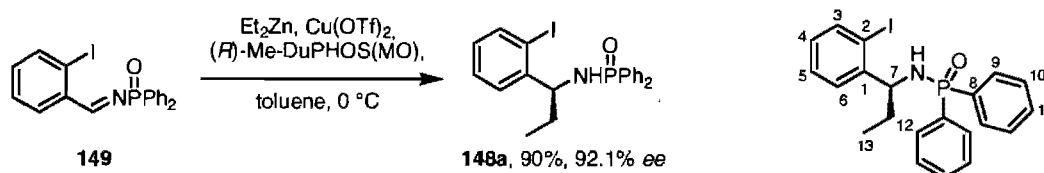
⁴⁶ Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1791-1801.



***N*-[(1*E*)-(2-Iodophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (149)**

A solution of titanium(IV) chloride (242 μ L, 1.7 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) was added dropwise to a solution of 2-iodobenzaldehyde (**156**) (920 mg, 4.0 mmol), *P,P*-diphenylphosphinic amide (**10**) (869 mg, 4.0 mmol) and distilled triethylamine (1.7 mL, 3.0 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 15 min at 0 °C, warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was then diluted with diethyl ether (100 mL), stirred for 10 min, filtered on Celite[®] and washed with diethyl ether. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 70% ethyl acetate in hexane to afford *N*-[(1*E*)-(2-iodophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**149**) as a white solid (1.1 g, 65%).

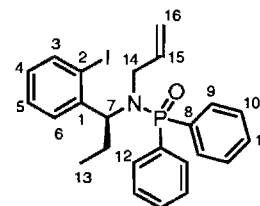
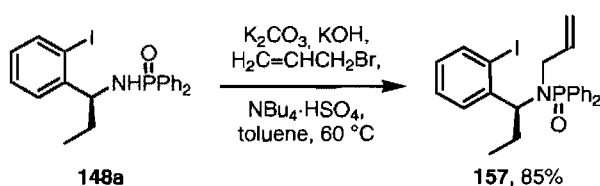
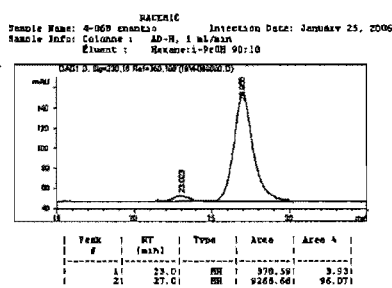
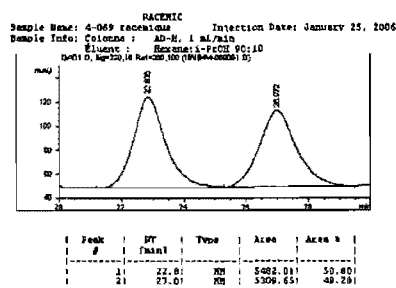
R_f 0.31 (60% EtOAc in hexane). **mp** 135-137 °C. **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 9.74 (d, $J_{\text{H-P}} = 31.0$ Hz, CHN), 8.19-8.08 (m, 4H, Ph-9-*H*), 8.00 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, Ar-3-*H*), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-5-*H*), 7.11-7.00 (m, 6H, Ph-*H*), 6.86-6.79 (m, 1H, Ar-6-*H*), 6.52-6.45 (m, 1H, Ar-4-*H*). **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 176.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, CHN), 140.5 (Ar-3-CH), 136.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 24.7$ Hz, Ar-1-qC), 134.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 125.6$ Hz, 2 Ph-8-qC), 134.1 (Ar-4-CH), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, 4 Ph-9-CH), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz, 2 Ph-11-CH), 130.1 (Ar-6-CH), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz, 4 Ph-10-CH), 128.2 (Ar-5-CH), 103.1 (Ar-2-qC). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ 25.1. **IR** (neat) 1601, 1437, 1266, 1192, 1126, 1105, 1017, 825, 754, 727, 693 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₁₉H₁₆INOP (M+H)⁺: 432.0. Found 432.0. **Anal.** Calcd for C₁₉H₁₅INOP: C 52.92, H 3.51, N 3.25. Found: C 52.88, H 3.44, N 3.18.



***N*-[(1*S*)-1-(2-Iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (148a)**

In the same flask, (*R*)-Me-DuPHOS(MO) (22 mg, 0.07 mmol) and Cu(OTf)₂ (49.5 mg, 0.14 mmol) were dissolved in dry toluene (11 mL). The resulting dark green heterogeneous solution was stirred for 1 h at room temperature. The neat diethylzinc (477 μ L, 4.6 mmol) was added at room temperature and the resulting dark brown suspension was stirred for 20 min at room temperature and an additional 10 min at 0 °C. *N*-[(1*E*)-(2-iodophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**149**) (980 mg, 2.3 mmol) was added followed by dry toluene (12 mL) to the catalyst solution. After stirring for 25 h at 0 °C, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (20 mL) and the aqueous layer was extracted four times with dichloromethane (4 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL), brine (50 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 100% ethyl acetate to afford *N*-[(1*S*)-1-(2-iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**148a**) as a white solid (946 mg, 90%). Enantiomeric excess (92% *ee*) was determined by HPLC analysis (Chiralpak) AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (minor enantiomer) $t_r = 23.0$ min, (major enantiomer) $t_r = 27.0$ min.

R_f 0.37 (100% EtOAc). **mp** 153-155 °C. **[α]_D²⁰** +51.5 (*c* 1.23, chloroform). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.82 (m, 2H, Ph-9-*H*), 7.75-7.68 (m, 3H, 2 Ph-9-*H*, Ar-3-*H*), 7.52-7.26 (m, 8H, Ar-*H*), 6.91 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 2.2 Hz, 1H, Ar-6-*H*), 4.42-4.32 (m, 1H, CHN), 3.55-3.42 (br, 1H, NH), 1.89-1.73 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.93 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 146.0 (Ar-1-qC), 139.5 (Ar-3-CH), 132.7 (d, *J*_{C-P} = 128.1 Hz, Ph-8-qC), 132.5 (d, *J*_{C-P} = 9.7 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.8 (d, *J*_{C-P} = 9.8 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.7 (Ph-11-CH), 131.6 (d, *J*_{C-P} = 1.90 Hz, Ph-11-CH), 131.4 (d, *J*_{C-P} = 131.0 Hz, Ph-8-qC), 128.5 (d, *J*_{C-P} = 13.7 Hz, 2 Ph-10-CH), 128.4 (d, *J*_{C-P} = 12.8 Hz, 2 Ph-10-CH), 128.4 (Ar-6-CH), 128.2 (Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 98.7 (Ar-2-qC), 60.4 (Ar-CHN), 32.3 (CH₂CH₃), 10.5 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ 22.8. **IR** (neat) 3139, 2868, 1452, 1437, 1196, 1180, 1124, 1108, 1058, 1005, 903, 747, 721, 693 cm⁻¹. **LRMS** (APCI) Calcd for C₂₁H₂₂INOP (M+H)⁺: 462.0. Found 462.1. **Anal.** Calcd for C₂₁H₂₁INOP: C 54.68, H 4.59, N 3.04. Found: C 54.53, H 4.55, N 3.01.

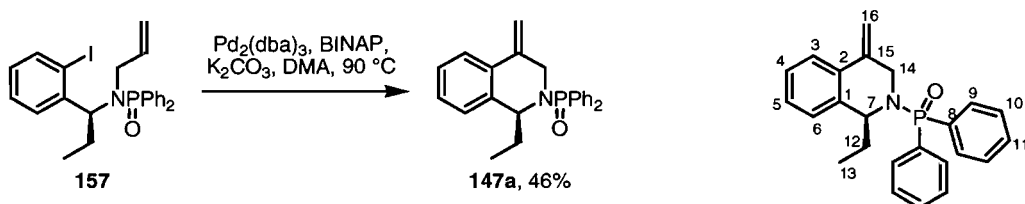


N-Allyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**157**)

N-[(1*S*)-1-(2-Iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**148a**) (400 mg, 0.87 mmol) was added to a suspension of potassium carbonate (150 mg, 1.1 mmol), potassium hydroxide (147 mg, 2.6 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (30 mg, 0.09 mmol) in toluene (11 mL). The resulting mixture was stirred for 5 min at room temperature. Distilled allyl bromide (100 μ L, 1.1 mmol) was then added at room temperature. The reaction was warmed gradually to 60 $^{\circ}$ C and stirred for 5 h at 60 $^{\circ}$ C. After cooling to room temperature, a 10% solution of hydrochloric acid was carefully added at 0 $^{\circ}$ C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with distilled water (20 mL), brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel (dry pack) eluting with 90% ethyl acetate in hexane to afford *N*-allyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**157**) as a white solid (370 mg, 85%).

R_f 0.37 (90% EtOAc in hexane). mp 77-79 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{20}$ +56.3 (*c* 1.28, chloroform). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.76 (m, 4H, 2 Ph-9-*H*, Ar-3-*H*, Ar-6-*H*), 7.73-7.66 (m, 2H, 2 Ph-9-*H*), 7.54-7.30 (m, 7H, Ar-*H*), 6.92 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 5.57 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 16.8, 10.5, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.91-4.76 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.54 (ddd, $J = 10.9, 9.9, 5.7$ Hz, 1H, CHN), 3.69-3.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.35-2.06 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.75 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz,

Ar-1-qC), 139.7 (Ar-3-CH), 136.5 (CH=CH₂), 133.0 (d, J_{C-P} = 126.4 Hz, Ph-8-qC), 132.9 (d, J_{C-P} = 126.1 Hz, Ph-8-qC), 132.5 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, 2 Ph-9-CH), 132.4 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, 2 Ph-9-CH), 131.6 (d, J_{C-P} = 2.4 Hz, Ph-11-CH), 131.5 (d, J_{C-P} = 2.4 Hz, Ph-11-CH), 130.1 (Ar-6-CH), 129.0 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.2 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, 4 Ph-10-CH), 116.5 (CH=CH₂), 102.5 (Ar-2-qC), 67.7 (Ar-CHN), 49.5 (d, J_{C-P} = 5.0 Hz, CH₂CH=CH₂), 28.7 (CH₂CH₃), 11.5 (CH₂CH₃). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 32.9. IR (neat) 3056, 2968, 1463, 1437, 1199, 1118, 1104, 1009, 922, 749, 723, 696 cm⁻¹. LRMS (APCI) Calcd for C₂₄H₂₆INOP (M+H)⁺: 502.1. Found 502.2. Anal. Calcd for C₂₄H₂₅INOP: C 57.50, H 5.03, N 2.79. Found: C 57.36, H 5.05, N 2.84.



**(1S)-2-(Diphenylphosphoryl)-1-ethyl-4-methylene-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
(147a)**

N-Allyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-iodophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**157**) (137 mg, 0.27 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (12.5 mg, 0.014 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (16.8 mg, 0.027 mmol), potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol) were mixed together in dry dimethylacetamide (6 mL). The mixture was then heated to 90 °C and stirred for 23 h. The reaction was then allowed to cool to room temperature, diluted with diethyl ether (12 mL) and distilled water (12 mL), and a 10% solution of hydrochloric acid was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. Concentration under vacuo gave the crude material which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 90% ethyl acetate in hexane to afford (1*S*)-2-(diphenylphosphoryl)-1-ethyl-4-methylene-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**147a**) as an air sensitive colourless oil (60 mg, 60%).

R_f 0.34 (90% EtOAc in hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -69.5 (*c* 3.45, benzene). **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 8.05-7.96 (m, 2H, 2 Ph-9-*H*), 7.94-7.86 (m, 2H, 2 Ph-9-*H*), 7.53 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.08-6.90 (m, 8H, Ar-*H*), 6.55 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 5.38 (s, 1H, Ar-qC=CH₂), 4.47 (s, 1H, Ar-qC=CH₂), 4.34 (q_{app}, $J = 6.5$ Hz, 1H, Ar-CHN), 4.06-3.90 (m, 2H, CH₂N), 1.92 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.59-1.44 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.02 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 139.2 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz, Ar-qC=CH₂), 138.3 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz, Ar-2-qC), 133.4 (d, $J_{C-P} = 129.4$ Hz, Ph-8-qC), 133.1 (d, $J_{C-P} = 9.2$ Hz, 2 Ph-9-CH), 133.0 (d, $J_{C-P} = 9.3$ Hz, 2 Ph-9-CH), 133.2 (d, $J_{C-P} = 127.0$ Hz, Ph-8-qC), 132.0 (Ar-1-qC), 131.5 (t_{app}, $J_{C-P} = 2.1$ Hz, 2 Ph-11-CH), 128.5 (d, $J_{C-P} = 12.3$ Hz, 2 Ph-10-CH), 128.5 (d, $J_{C-P} = 12.3$ Hz, 2 Ph-10-CH), 127.3 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 124.5 (Ar-CH), 107.8 (Ar-qC=CH₂), 58.4 (d, $J_{C-P} = 2.4$ Hz, Ar-CHN), 44.3 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz, CH₂C=CH₂), 28.6 (d, $J_{C-P} = 1.5$ Hz, CH₂CH₃), 12.0 (CH₂CH₃). **³¹P NMR** (162 MHz, C₆D₆) δ 26.6. **IR** (neat) 3057, 2965, 1438, 1203, 1120, 1107, 1058, 754, 724, 699, 630 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) Calcd for C₂₄H₂₅NOP (M+H)⁺: 374.15955. Found 374.16693.