

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 14 mars 2022 par

Alexis DESPALLE

Développement de nouveaux outils et
de nouvelles approches synthétiques pour le contrôle
des chiralités centrale, axiale et hélicoïdale.

Discipline

Sciences Chimiques

Spécialité

Chimie organique

École doctorale

ED 250
SCIENCES CHIMIQUES
DE MARSEILLE

Laboratoire

Aix-Marseille Université
iSm2 - UMR 7313
Equipe STeRéO

Composition du jury

Dr. Xavier GUINCHARD

Directeur de recherche CNRS à ICSN

Rapporteur

Dr. Armen PANOSSIAN

Chargé de recherche à Université de Strasbourg, LIMA

Rapporteur

Dr. Julie BROGGI

Maîtresse de conférence à Aix-Marseille Université, ICR

Examinatrice

Pr. Jean-Marc CAMPAGNE

Professeur des universités à ENSCM, ICGM

Président du jury

Dr. Damien BONNE

Maître de conférence à Aix-Marseille Université, iSm2

Directeur de thèse

Pr. Jean RODRIGUEZ

Professeur des universités à Aix-Marseille Université, iSm2

Co-directeur de thèse

Je soussigné, Alexis Despalle, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de [Prénom Nom], dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille le 28/01/2022



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Liste de publications et participation aux conférences

Liste des publications réalisées dans le cadre du projet de thèse :

1. *Review : Enantioselective Synthesis of Molecules with Multiple Stereogenic Elements*, manuscrit en préparation
2. *Synthesis and Organocatalytic activity of New P-Stereogenic Brønsted Acids*, manuscrit en préparation
3. *Expeditious Synthesis of Dihetero[4]helicenoids*, manuscrit en préparation

Participation aux conférences et écoles d'été au cours de la période de thèse :

1. 26ème Journée de la Chimie 2019 à Nice
2. Les Journées de la Chimie Organique (JCO) 2019 à Palaiseau
3. 58e édition de la Semaine d'Etudes en Chimie Organique (SECO58) à Bussang, avec une communication orale

Résumé

La chiralité est omniprésente dans le domaine du vivant et possède rôle primordial dans l'activité biologique de nombreuses substances, y-compris les médicaments. A cause de tristes exemples, les chimistes et les biologistes ont appris que l'énantiomère d'une molécule aux propriétés thérapeutiques peut provoquer des effets néfastes voire graves. Ainsi, le développement de nouveaux outils et de nouvelles méthodes pour le contrôle de la chiralité en général revêt une importance capitale.

Depuis les travaux pionniers d'Akiyama et Terada en 2004 sur l'utilisation d'organocatalyseurs acides phosphoriques chiraux, de nombreux efforts ont été déployés pour le développement de catalyseurs C_2 -symétriques à chiralité axiale. Bien qu'efficaces dans de nombreuses transformations, le développement industriel de cette famille de catalyseurs est entravé par un accès synthétique fastidieux et multi-étapes. Dans ce contexte, un nouveau design de catalyseurs acides de Brønsted *P*-stéréogènes facilement accessibles, modulables et configurationnellement stables a été proposé. La synthèse de huit catalyseurs acides thiophosphiniques et d'un acide thiophosphonique *P*-stéréogènes originaux a été réalisée avec des séquences diastéréosélectives à partir de substrats chiraux commercialement disponibles et bon marché. Ces catalyseurs ont ensuite été évalués dans une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective et ont montré des résultats préliminaires encourageants.

Longtemps délaissés à cause de leur stéréochimie dynamique, les composés atropisomères connaissent depuis quelques années un intérêt grandissant depuis les travaux de Noyori (Prix Nobel de Chimie en 2001) sur l'hydrogénation énantiosélective à l'aide d'un ligand atropisomère chiral. Par la suite, de très nombreux composés présentant de l'atropisométrie ont été utilisés dans différents domaines, impliquant le besoin de développer de nouvelles méthodes atroposélectives de construction d'axes stéréogènes. Nous avons d'abord tenté de développer une nouvelle réaction d'arylation organocatalysée énantiosélective afin d'obtenir des nouveaux atropisomères coumarine-aryle. Malgré des résultats préliminaires prometteurs, les différentes tentatives d'optimisation n'ont pas permis de résoudre les problèmes de chimio- et énantiosélectivités. Dans un second temps, nous avons souhaité développer une méthode de synthèse stéréosélective de furanes possédant deux axes atropisomères par conversion de chiralité. Ainsi, nous avons d'abord réalisé la synthèse énantiosélective de dihydrofuranes par hétéroannulation. Des résultats très encourageants ont été obtenus

avec deux types de nucléophiles arylacétyles par activation avec des organocatalyseurs bifonctionnels ou avec un complexe catalytique de Ni(II) et de diamine chirale.

Au fil des années, des molécules [*n*]hélicéniques de structures variées ont été utilisés dans des applications diverses, notamment en catalyse énantiosélective, en chimie des matériaux ou même en biologie. En particulier, la synthèse de (hétéro)[4]hélicènes configurationnellement stables constitue un défi synthétique dans la mesure où ces molécules racémisent rapidement à température ambiante. Deux hétéro[4]hélicènes encombrés sur les positions *ortho* ont été obtenus en deux étapes incluant une hydroarylation intramoléculaire d'alcyne catalysée à l'or. Une valeur de barrière d'énantiomérisation a été mesurée expérimentalement à 37,2 kcal/mol indiquant la forte stabilité configurationnelle de ces structures. Nous avons également tenté la synthèse de composés [4]hélicéniques par double réaction de Friedel-Crafts organocatalysée par un acide de Brønsted. Cependant, les produits souhaités n'ont jamais pu être isolés.

Abstract

Chirality is omnipresent in living nature and play an essential part in the biological activity of numerous substances, including drugs. Due to some example, chemists and biologists learned that the enantiomer of a molecule with therapeutics properties can induce severe complications. Thus, the development of new tools and approaches for the control of chirality appears to be essential.

Since the pioneering work of Akiyama and Terada in 2004 on the use of chiral phosphoric acid as organocatalysts, a huge amount of efforts has been devoted to the development of C_2 -axially chiral catalysts. Despite being successful in many transformations, the potential industrial development of this family of catalysts is hampered by a tedious multisteps synthetic access. In this context, a new design of easily accessible, tunable and configurationally stable *P*-stereogenic Brønsted acids catalysts has been proposed. The synthesis of original eight thiophosphinic acid catalysts and one thiophosphonic acid catalyst was achieved with diastereoselective routes starting from cheap and commercially available chiral substrates. As a preliminary experiment, these catalysts were engaged in an enantioselective Pictet-Spengler reaction showing very encouraging results.

Left aside due to their dynamic stereochemistry, atropisomeric compounds have received a growing interest since the work of Noyori (2001 Nobel Prize in Chemistry) on the enantioselective catalytic hydrogenation with a chiral atropisomeric ligand. Subsequently, numerous compounds displaying atropisomerism were used for different applications, implying the need of new enantioselective methods for the construction of atropisomeric axis. First, we tried to develop a new organocatalyzed enantioselective arylation reaction to obtain new coumarin-aryl atropisomers. Despite promising first results, the different attempts of optimisation or substrates modification did not allow us to solve the regio- and enantioselectivity issues. Then, we aimed at developing a new method for the stereoselective synthesis of furans displaying two atropisomeric axis by chirality conversion strategy. We first performed the enantioselective synthesis of dihydrofurans by a heteroannulation. Very promising results were obtained with two types of arylacetyl nucleophiles activated by a bifonctionnal organocatalyst or by a catalytic complex of Ni(II) and chiral diamine.

During the last decades, different [*n*]helicenic structures were used in many applications, including enantioselective catalysis, materials chemistry or even biology. In particular, the synthesis of configura-

tionally stable (hetero)[4]helicenes constitutes a synthetic challenge since these molecules rapidly racemize at room temperature. Two hetero[4]helicenes sterically congestionned in *ortho* positions were obtained in two steps including a Au-promoted alkynes intramolecular hydroarylation. A value of 37.2 kcal/mol for the enantiomerisation barrier was determined experimentally, indicating the strong configurationnal stability of these structures. We also tried to synthesize [4]helicenic compounds by Brønsted acid organocatalized double Friedel-Crafts reaction. However, the desired products could not be isolated.

Sommaire

Affidavit	2
Liste de publications et participation aux conférences	3
Résumé	4
Abstract	6
Sommaire	12
Abréviations	13
1 Conception, synthèse et application d'organocatalyseurs P-stéréogènes originaux	18
1.1 Les acides phosphoriques chiraux en organocatalyse	18
1.1.1 Présentation générale des acides phosphoriques chiraux	18
1.1.1.1 Un premier design d'acides de Brønsted chiraux	18
1.1.1.2 Utilisation en tant qu'organocatalyseurs acides de Brønsted	19
1.1.2 Mécanismes d'activation des acides phosphoriques chiraux	21
1.1.2.1 Activation par paire d'ions ou par liaisons hydrogène ?	21
1.1.2.2 Activation bifonctionnelle	22
1.1.2.3 Activation duale	23
1.1.2.4 Mono-activation	23
1.1.3 Facteurs stéréodéterminants des acides phosphoriques chiraux	24
1.1.3.1 Importance de l'environnement stérique	24
1.1.3.2 Importance de l'acidité des catalyseurs	26
1.1.3.3 Importance des interactions non covalentes	29
1.1.4 Synthèses d'acides phosphoriques chiraux et stratégies de modulation	29
1.1.4.1 Synthèse des acides phosphoriques chiraux basés sur le BINOL	30

1.1.4.2	Modulation de l'acidité des catalyseurs	31
1.1.4.3	Modulation de la copule chirale	31
1.1.4.4	Conclusions sur les stratégies de modulations actuelles et problématique	34
1.2	Changement de paradigme : vers un design original de catalyseurs acides de Brønsted . . .	35
1.2.1	Projet <i>P</i> -ChiroCat : modèle original de catalyseurs <i>P</i> -stéréogènes	35
1.2.2	Stabilité configurationnelle des catalyseurs <i>P</i> -stéréogènes	36
1.3	Etat de l'art : utilisations d'organocatalyseurs <i>P</i> -stéréogènes	39
1.3.1	Différents types d'organocatalyseurs acides de Brønsted	
	<i>P</i> -stéréogènes et leur utilisation	39
1.3.1.1	Organocatalyseurs dérivés de sels de phosphoniums <i>P</i> -spiranniques . . .	40
1.3.1.2	Acides thiophosphoniques et thiophosphiniques <i>P</i> -stéréogènes	41
1.3.1.3	Catalyseurs dérivés de phosphinamides <i>P</i> -stéréogènes	44
1.3.2	Utilisation d'organocatalyseurs <i>P</i> -stéréogènes aux propriétés basiques	47
1.4	Synthèse d'organocatalyseurs acides de Brønsted <i>P</i> -stéréogènes	48
1.4.1	Dédoublage d'acides thiophosphiniques racémiques	48
1.4.2	Hydrolyse de thiophosphoesters <i>P</i> -stéréogènes	50
1.4.2.1	Hydrolyse de <i>O</i> -thiophosphoesters	51
1.4.2.2	Hydrolyse de <i>S</i> -thiophosphoesters	51
1.4.3	Désymétrisation de phosphinamides prochiraux	52
1.4.4	Synthèse et conversion d'oxydes de phosphines secondaires (OPS) ou de phosphinamides primaires <i>P</i> -stéréogènes	54
1.4.4.1	Conversion d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) en catalyseurs acides thiophosphiniques et phosphinamides	54
1.4.4.2	Dédoublages d'oxydes de phosphine secondaires	56
1.4.4.3	Synthèse stéréospécifique d'OPS <i>P</i> -stéréogènes	58
1.4.4.4	Résultats : synthèse d'acides thiophosphiniques <i>P</i> -stéréogènes	62
1.4.5	Synthèse par transfert de chiralité axiale à centrale	66
1.4.5.1	Synthèse d'acides de Brønsted <i>P</i> -chiraux par transfert de chiralité	66
1.4.5.2	Résultats : synthèse de catalyseurs acides thiophosphoniques <i>P</i> -stéréogènes	68
1.5	Application des organocatalyseurs <i>P</i> -stéréogènes acides de Brønsted originaux	70
1.5.1	Réduction énantiosélective de quinoline par hydrogénation par transfert	70
1.5.2	Réaction énantiosélective de Pictet-Spengler	71
1.6	Conclusion générale	77

2 Synthèse organocatalysée énantiosélective d'atropisomères	79
2.1 Introduction : chiralité axiale et atropisomères	79
2.1.1 Définition de la chiralité axiale et de l'atropisomérisation	79
2.1.2 Applications et catégories des atropisomères	81
2.1.3 Enantiomérisation et barrière rotationnelle des atropisomères	84
2.1.3.1 Stabilité configurationnelle et énantiomérisation	84
2.1.3.2 Influence des substituants <i>ortho</i>	84
2.1.3.3 Autres paramètres	86
2.2 Stratégie de synthèse d'atropisomères en organocatalyse	88
2.2.1 Construction de l'axe stéréogène par arylation C–H organocatalysée	89
2.2.2 Construction de l'axe stéréogène par formation de cycle organocatalysée	90
2.2.2.1 Formation directe par cyclisation	90
2.2.2.2 Formation séquentielle par cyclisation puis conversion de chiralité	91
2.2.3 Fonctionnalisation organocatalysée atroposélective de biaryles	92
2.2.3.1 Désymétrisation	92
2.2.3.2 Dédoublage cinétique dynamique	93
2.3 Synthèse atroposélective de coumarines par voie organocatalytique	94
2.3.1 Description du projet	94
2.3.2 Etat de l'art : synthèses atroposélectives organocatalysées par arylation	95
2.3.2.1 Utilisation de dérivés type azonaphtalène	95
2.3.2.2 Utilisation de dérivés type benzoquinone	99
2.3.2.3 Utilisation d'autres dérivés électrophiles	101
2.3.3 Résultats : synthèse d'atropisomères de coumarines par arylation	102
2.3.3.1 Arylation avec le 2-naphtol	102
2.3.3.2 Modification du nucléophile	106
2.3.3.3 Modification de l'électrophile	110
2.3.4 Conclusion	112
2.4 Synthèse énantiosélectives de furanes atropisomères	113
2.4.1 Présentation du projet	113
2.4.2 Etat de l'art : synthèses organocatalytiques atroposélectives par conversion de chiralité	114
2.4.2.1 Synthèses d'atropisomères (hétéro)biaryles	114
2.4.2.2 Synthèses d'atropisomères hétérobiaryles multi-axes	118
2.4.3 Synthèse de nitrodihydrofuranes par voie organocatalytique	120

2.4.3.1	Etat de l'art : additions organocatalysées d'arylcétones activées sur des nitroalcènes	121
2.4.3.2	Résultats : Synthèse organocatalysée de nitrodihydrofuranes à partir d'arylcétones activées	124
2.4.3.3	Discussion et conclusion	130
2.4.4	Synthèse de nitrodihydrofuranes par voie métallocatalytique	131
2.4.4.1	Réactivité des acyl- <i>C</i> -imidazoles vis-à-vis de nitroalcènes	131
2.4.4.2	Résultats : synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl- <i>C</i> -imidazoles	133
2.5	Conclusion générale	144
3	Synthèse énantiosélective d'hétéro[4]hélicènes	148
3.1	Généralités sur les hélicènes	148
3.1.1	Introduction : origine de l'hélicité	148
3.1.2	Applications des [<i>n</i>]hélicènes	150
3.1.3	Chiralité des hélicènes	152
3.1.3.1	Chiralité hélicoïdale : mécanisme d'énantiomérisation	152
3.1.3.2	Facteurs structuraux et barrière d'énantiomérisation	154
3.2	Synthèse de [4]hélicènes	157
3.2.1	Synthèses non catalytiques de [4]hélicènes	157
3.2.2	Synthèses énantiosélectives de [4]hélicènes par voie métallocatalytique	159
3.2.2.1	Introduction : ensemble des synthèses métallocatalysées de [<i>n</i>]hélicènes	159
3.2.2.2	Synthèses de [4]hélicènes par cycloisomérisation et hydroarylation d'alcyne	161
3.2.2.3	Projet de synthèse d'hétéro[4]hélicènes par voie métallocatalysée	164
3.2.2.4	Résultats : synthèse d'hétéro[4]hélicènes par voie métallocatalysée	165
3.2.3	Synthèse énantiosélective de [4]hélicènes par voie organocatalytique	168
3.2.3.1	Etat de l'art : synthèse de [<i>n</i>]hélicènes par organocatalyse	168
3.2.3.2	Projet de synthèse organocatalysée d'hétéro[4]hélicènes	171
3.2.3.3	Résultats : Synthèse d'hétéro[4]hélicènes par voie organocatalysée	172
3.2.4	Conclusion générale	182
4	Partie expérimentale	186
4.1	General informations	186
4.2	Chapter 1 : Synthesis and application of original <i>P</i> -stereogenic Brønsted acid catalysts	188
4.2.1	Synthesis of <i>P</i> -stereogenic thiophosphinic acid catalysts	188

4.2.2	Synthesis of <i>P</i> -stereogenic thiophosphonic acid catalysts	202
4.2.3	Application of <i>P</i> -stereogenic catalysts	206
4.3	Chapter 2 : Enantioselective synthesis of atropisomeric coumarines and furanes	210
4.3.1	Atroposelective synthesis of coumarine derivatives	210
4.3.2	Organocatalyzed enantioselective synthesis of nitrodihydrofuranes	220
4.3.3	Nickel-catalyzed enantioselective synthesis of nitrodihydrofuranes	235
4.4	Chapter 3 : Synthesis of configurationnally stable hetero[4]helicenic derivatives	249
4.4.1	Gold-catalyzed synthesis of hetero[4]helicenic derivatives	249
4.4.2	Organocatalyzed synthesis of hetero[4]helicenic derivatives	253

Abréviations

(DHQD)₂PHAL diéther de 1,4-phthalazinediyl-hydroquinidine.	DCC dicyclohexylcarbodiimide.
N-Me-Im <i>N</i> -méthylimidazole.	DDQ 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.
m-CPBA acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque.	DFT <i>Density Functional Theory</i> ou théorie de la fonctionnelle de la densité.
1-Np 1-naphthyle.	DIAD azodicarboxylate de di- <i>iso</i> -propyle.
4-DMAP 4-diméthylaminopyridine.	DIPEA <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine.
ADN acide désoxyribonucléique.	DME diméthoxyéthane.
APTS acide <i>para</i> -toluènesulfonique.	DMF diméthylformamide.
Ar aryle.	DMP périodinane de Dess-Martin.
BDPP 2,4-bis(diphénylphosphino)pentane.	DMSO diméthylsulfoxyde.
BINAP 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle.	DTBA acide 2,3-dibenzoyltartarique.
BINOL 1,1'-bi-2-naphtol.	ee excès énantiomérique.
Boc <i>tert</i> -butoxycarbonyle.	EWG <i>electron withdrawing group</i> ou groupement électroattracteur.
BOx ligand bisoxazoline.	HPLC <i>high performance liquid chromatography</i> ou chromatographie en phase liquide à haute performance.
CCM chromatographie sur couche mince.	IUPAC <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> ou Union internationale de chimie pure et appliquée.
CD dichroïsme circulaire.	LiHMDS bis(triméthylsilyl)amidure de lithium.
CIP Cahn-Ingold-Prélog.	LUMO <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> ou orbitale moléculaire la plus basse vacante.
cp <i>conversion percentage</i> ou pourcentage de conversion.	MeCN acétonitrile.
CPME méthoxycyclopentane.	
DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.	
DABN 2,2'-diamino-1,1'-binaphthalene.	
dba dibenzylidèneacétone.	
DBAD azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle.	
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène.	

Men menthyl.	S_N2@P Substitution nucléophile d'ordre 2 sur un atome de phosphore.
Mes mésityle.	S_NAr substitution nucléophile aromatique.
MOM méthoxyméthyle.	SPINOL 2,2',3,3'-tétrahydro-1,1'-spirobi[indène]-7,7'-diol.
MS <i>molecular sieves</i> ou tamis moléculaire.	SPOs <i>secondary phosphine oxides</i> ou oxydes de phosphine secondaires.
MTBE méthyl <i>tert</i> -butyl éther.	t.a. température ambiante.
NBS <i>N</i> -bromo succinimide.	TADDOL 2,2-diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraphényldioxolane-4,5-diméthanol.
NHC <i>N-heterocyclic carbene</i> ou carbène <i>N</i> -hétérocyclique.	TBHP hydropéroxyde de <i>tert</i> -butyle.
NIS <i>N</i> -iodo succinimide.	TEA triéthylamine.
NMP <i>N</i> -méthylpyrrolidone.	TFA acide trifluoroacétique.
NOBIN 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthalene.	THF tétrahydrofurane.
Np naphtalényle.	TMEDA N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine.
OLED <i>diode électroluminescente organique</i> .	Tmob 2,4,6-triméthoxybenzyle.
OPS oxyde de phosphine secondaire.	TMS triméthylsilyle.
PA acide phosphorique.	Tr trityle.
PE petroleum ether.	UV ultraviolet.
pKa potentiel d'acidité.	VAPOL 2,2'-diphényl-(4-biphénanthrol).
PPA acide polyphosphorique.	VCD dichroïsme circulaire vibrationnel.
rd ratio diastéréomérique.	VQM micro-ondes.
RMN résonance magnétique nucléaire.	VQM vinylidène de méthylure d' <i>ortho</i> -quinone.
S_N1 substitution nucléophile d'ordre 1.	

Introduction générale

Dans notre société actuelle, la chimie revêt une importance capitale avec des enjeux économiques de poids dans de nombreux secteurs industriels en ayant permis de grandes avancées techniques. Depuis quelques années, une réflexion sur une réforme de la pratique de la chimie s'est engagée notamment, depuis les années 1990 avec l'émergence du principe de chimie verte. Ainsi, de nombreux travaux de recherche sont menés pour répondre à l'un des défis majeurs du 21^e siècle, l'écologie, afin de développer une pratique de la chimie plus efficace, plus sûre et moins polluante. En particulier, le savoir-faire du chimiste organicien est par exemple sollicité par les industries pharmaceutiques et agrochimiques pour concevoir des molécules biologiquement actives aux structures complexes. L'enjeu actuel est ainsi d'y parvenir par le développement de méthodes synthétiques nécessitant le moins d'étapes possibles, de façon simple et efficace tout en répondant au maximum aux différents concepts de la chimie durable.

Par ailleurs, un intérêt grandissant pour la chiralité des molécules a également émergé au sein des communautés académiques et industrielles. Découvert par Louis Pasteur en 1848, ce concept correspond à une propriété de certaines molécules qui existent sous deux formes énantiomères possibles, images symétriques non superposables l'une de l'autre dans un miroir plan. Dans le monde du vivant, la plupart des molécules biologiques sont chirales mais n'existent que sous une seule forme énantiomère privilégiée : c'est l'homochiralité de la Nature, dont l'origine est toujours débattue. Pour l'industrie pharmaceutique particulièrement, cette propriété constitue une importance primordiale. En effet, si deux énantiomères possèdent des propriétés physico-chimiques identiques (à l'exception de leur pouvoir rotatoire spécifique), leurs propriétés biologiques sont bien différentes. Comme le corps humain est construit à partir de molécules chirales (protéines, sucres, ...), les interactions et donc les effets biologiques seront différentes selon la forme énantiomère d'une substance avec nos récepteurs biologiques chiraux. Des exemples dramatiques illustrent la différence de ces propriétés, tel que le thalidomide, commercialisé sous forme racémique dans les années 1950 et 1960, qui était un médicament analgésique largement prescrit pour les femmes enceintes. L'énantiomère *S* de cette molécule possédait bien les effets thérapeutiques escomptés, l'autre énantiomère s'est avéré être responsable de malformations fœtales.

De nos jours, avant la mise sur le marché de substances, il est obligatoire pour l'industrie pharmaceutique

de tester les propriétés biologiques de l'ensemble des stéréoisomères. Cependant, les méthodes de synthèse classiques ne permettent pas de séparer les racémiques et d'accéder à l'un des énantiomères à cause de leurs propriétés physiques identiques. C'est la raison pour laquelle plusieurs méthodes synthétiques ont ainsi été développées pour surmonter ce problème. Ainsi, les dédoublements de racémiques ainsi que les synthèses diastéréosélectives à partir de molécules énantiopures commerciales issues du *pool chiral* ont longtemps constitué les méthodes de choix pour la synthèse de composés énantioenrichis. Depuis quelques années, les efforts de la recherche se sont cependant davantage intéressés au développement de méthodes énantiosélectives dans lesquelles un ou des substrats achiraux ou prochiraux sont convertis en produit chiral énantioenrichi à l'aide d'une molécule de catalyseur chirale.

Trois grandes approches ont particulièrement été développées pour la catalyse énantiosélective : la biocatalyse enzymatique, la métallocatalyse et l'organocatalyse.

- Dans la mesure où de nombreuses réactions stéréosélectives sont catalysées dans le corps humain par des enzymes, la stratégie de biocatalyse a été logiquement l'une des premières à faire l'objet de nombreux travaux de recherche afin de copier et tirer profit de l'efficacité des enzymes. Par ailleurs, les conditions réactionnelles douces pour l'utilisation de ces catalyseurs naturels constituent également un atout, s'inscrivant dans les principes de chimie verte. Cependant, les enzymes demeurent des structures moléculaires complexes et peu simples à isoler, ce qui freine leur développement.
- Depuis la seconde moitié du 20^e siècle, la catalyse par des métaux de transition a été très largement investiguée avec une évolution exponentielle d'études dans la littérature. Cette chimie a en effet fait ses preuves, notamment grâce à sa robustesse, sa polyvalence et sa grande efficacité dans de nombreuses transformations chimiques énantiosélectives. Cependant, la métallocatalyse possède plusieurs inconvénients, tels que la nécessité des conditions réactionnelles dures (haute température), l'utilisation d'espèces métalliques souvent toxiques et onéreuses ou encore l'incompatibilité avec l'humidité et l'air qui limitent très fortement les applications en industrie.
- Développée plus tardivement que les deux premières approches, l'organocatalyse connaît toutefois un engouement récent très important, notamment grâce à plusieurs avantages intéressants tels que l'utilisation de petites molécules organiques chirales facilement disponibles et peu coûteuses, une éco-compatibilité et une grande efficacité. Le Prix Nobel de Chimie 2021, décerné aux lauréats Benjamin List et David MacMillan, récompense en particulier leurs travaux sur l'organocatalyse énantiosélective et son développement industriel.

Le contrôle de la chiralité par voie organocatalytique s'inscrit donc dans une dynamique de recherche en plein essor. Dans cette étude, l'idée a donc été de développer de nouvelles méthodes en catalyse

énantiosélective.

Dans le premier chapitre, nous avons proposé une alternative aux organocatalyseurs acides phosphoriques chiraux C_2 -symétriques sous la forme d'un nouveau design de catalyseurs acides de Brønsted *P*-stéréogènes facilement accessibles, modulables et configurationnellement stables. Les différentes voies de synthèse pour accéder à différents catalyseurs acides thiophosphiniques et thiophosphoniques ont été présentées ainsi que l'application de ces nouveaux catalyseurs dans une réaction énantiosélective de Pictet-Spengler.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles méthodes de synthèse atroposélective. Les concepts d'axes stéréogènes et d'atropisomérisation ainsi que les différentes stratégies de synthèses organocatalysées de ce type de composés seront d'abord introduits. Dans un premier projet, les résultats obtenus dans le développement d'une nouvelle réaction d'arylation organocatalysée atroposélective de composés coumarine-aryle seront détaillés. Dans un second projet, nous avons souhaité développer une méthode de synthèse stéréosélective de furanes atropisomères possédant deux axes stéréogènes par conversion de chiralité. Les résultats obtenus dans la synthèse énantiosélective de dihydrofuranes par hétéroannélation avec deux types de nucléophiles arylacétyles par activation avec des organocatalyseurs bifonctionnels ou avec un complexe catalytique de Ni(II) et de diamine chirale seront présentés.

Dans le troisième et dernier chapitre, nous nous sommes attaqués au défi synthétique que représente la synthèse d'(hétéro)[4]hélicènes configurationnellement stables qui sont des molécules qui racémisent rapidement à température ambiante. Nous présenterons d'abord les résultats préliminaires de la synthèse expéditive de deux hétéro[4]hélicènes obtenus avec une forte stabilité configurationnelle et en seulement deux étapes incluant une hydroarylation intramoléculaire d'alcyne catalysée à l'or. Les tentatives de synthèse de composés [4]hélicéniques par voie organocatalytique seront également détaillées.

Chapitre 1

Conception, synthèse et application d'organocatalyseurs P-stéréogènes originaux

1.1 Les acides phosphoriques chiraux en organocatalyse

1.1.1 Présentation générale des acides phosphoriques chiraux

1.1.1.1 Un premier design d'acides de Brønsted chiraux

Bien avant l'utilisation actuelle et désormais répandue des acides phosphoriques C_2 -symétriques, Sir Cornforth avait cherché le premier à la fin des années 80 à concevoir des organocatalyseurs acides de Brønsted en souhaitant imiter la "précision stéréochimique avec laquelle les enzymes manipulent leur substrat". Dans le but de procéder à des synthèses énantiosélectives, il avait alors proposé un design totalement original d'acides phosphiniques chiraux¹ **1** dont certaines propriétés structurales pourront rappeler les catalyseurs acides phosphoriques dérivés du BINOL **2** largement employés de nos jours ([Figure 1](#)).

¹Cornforth, J. *Proc. R. Soc. Lond. B.* **1978**, 203, 101–117.

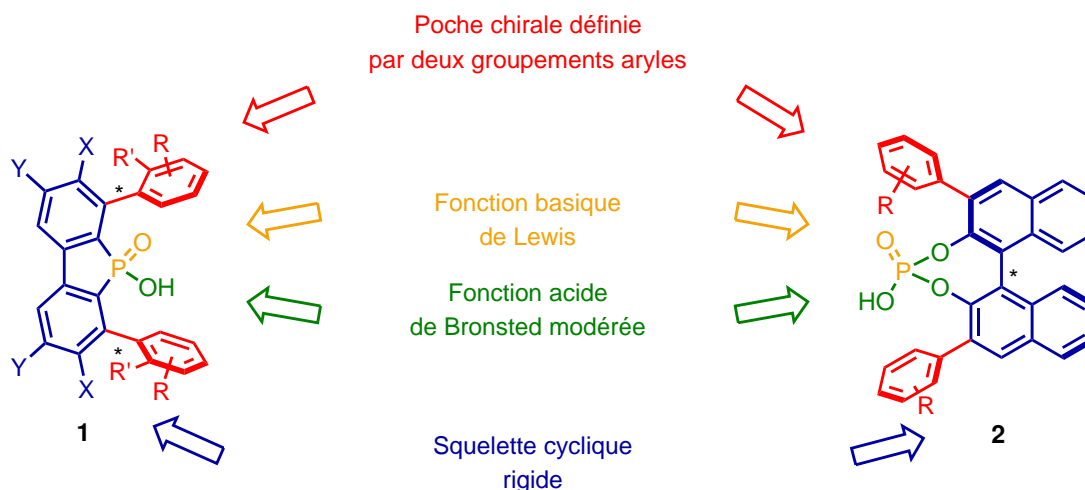


Figure 1 – Design original de catalyseurs acides phosphiniques chiraux de Cornforth comparés aux acides phosphoriques chiraux

Dans ce cas, le squelette dibenzophosphole a été choisi en tant que système cyclique fortement rigide avec une poche chirale formée par deux groupes aryles bloqués par atropisométrie qui permet d'accueillir le substrat activé en interaction avec la fonction acide. Bien que montrant une excellente réactivité dans la réaction d'hydratation stéréospécifique d'alcènes,² des résultats sur l'énantiosélectivité n'ont cependant jamais été publiés. Les idées originelles derrière le design de Cornforth étaient pionnières dans ce domaine d'organocatalyse et montrent la difficulté de proposer des nouveaux design d'organocatalyseurs.

1.1.1.2 Utilisation en tant qu'organocatalyseurs acides de Brønsted

Les acides phosphoriques chiraux basés sur le BINOL ont tout d'abord été utilisés pour le dédoublement d'amines chirales avec une excellente efficacité dans plusieurs exemples décrits par les groupes de Fouquey,³ Ihmof⁴ et Wilen.⁵ L'usage des catalyseurs acides phosphoriques basés sur des BINOLs substitués est en réalité récent depuis 2004 avec les travaux des groupes d'Akiyama⁶ puis de Terada⁷ qui ont utilisé pour la première fois ces espèces en tant qu'organocatalyseurs acide de Brønsted dans des réactions de Mannich énantiosélectives. L'addition de deux différents types de nucléophiles, des acétals mixtes de cétènes **3** ou l'acétylacétone **4** respectivement sur les imines **5** et **6**, ont été rapportées avec des très bons rendements et des sélectivités excellentes dans les deux cas (Figure 2 et Figure 3).

²Cornforth, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2889–2893.

³Jacques, J.; Fouquey, C.; Viterbo, R. *Tetrahedron Letters* **1971**, 12, 4617–4620.

⁴Arnold, W.; Daly, J. J.; Ihmof, R.; Kyburz, E. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 343–346.

⁵Wilén, S. H.; Qi, J. Z.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 485–487.

⁶Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568.

⁷Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357.

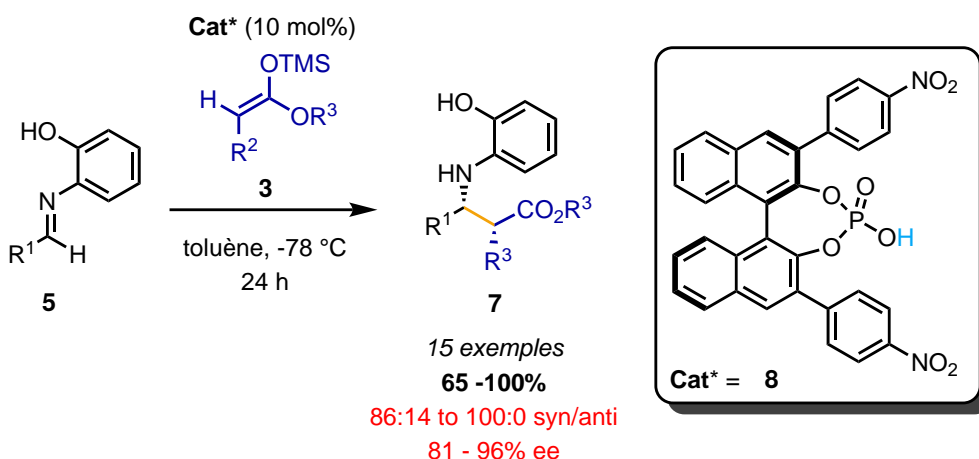


Figure 2 – Premier exemple d'Akiyama d'une réaction de Mannich énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral

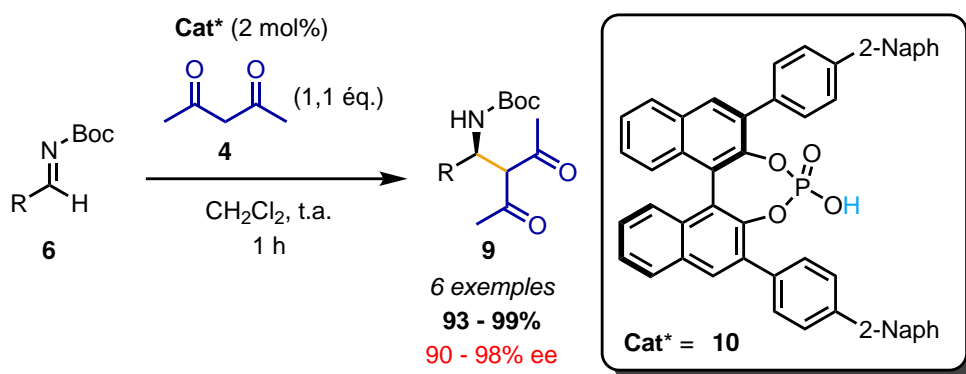


Figure 3 – Premier exemple de Terada d'une réaction de Mannich énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral

En première approche, ces deux groupes ont en effet envisagé ce design de catalyseurs comme idéal dans l'organocatalyse énantiosélective par un acide de Brønsted pour les raisons suivantes (Figure 1) :⁸

- le squelette BINOL forme un système cyclique rigide avec des substituants encombrants et modulables en positions 3 et 3' qui fournissent un environnement bien défini pour l'induction chirale.
- le catalyseur possède une fonction acide de Brønsted avec la liaison O–H et un site basique de Lewis avec la liaison P=O, ce qui lui permet de fonctionner en tant que catalyseur bifonctionnel permettant plusieurs interactions dans l'état de transition.

Dans les parties suivantes, ces facteurs et leur rôle dans la stéréoinduction seront davantage détaillés.

Après l'émergence de ces travaux, les acides phosphoriques sont devenus de plus en plus populaires avec de nombreuses transformations variées rapportées en version énantiosélective, telles que des réactions de Friedel-Crafts, de Mannich, d'hydrogénation par transfert, de cycloadditions et bien d'autres encore.^{9–10}

⁸Mori, K.; Akiyama, T. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2013, pp 289–314.

⁹Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.

¹⁰Li, X.; Song, Q. *Chinese Chemical Letters* **2018**, *29*, 1181–1192.

Ces dernières années, certaines réactions plus spécifiques catalysées par ces espèces ont même fait l'objet de revues comme par exemple les réactions multicomposants,^{11–12} de désaromatisations,¹³ de substitutions nucléophiles S_N1,¹⁴ de cycloadditions¹⁵ ou encore pour la synthèse d'espèces atropisomères.¹⁶ Par ailleurs, l'utilisation de ces espèces a également été étendue à la photocatalyse¹⁷ ainsi qu'en combinaison avec des catalyseurs métalliques.^{18–19}

1.1.2 Mécanismes d'activation des acides phosphoriques chiraux

Au fil de ces dernières années, les acides phosphoriques chiraux C₂-symétriques ont donc montré une importante efficacité en particulier du point de vue du contrôle de l'énantiosélectivité. Cependant la compréhension des modes d'activations et des origines de la sélectivité par ces catalyseurs dans certaines réactions demeure toujours un défi.

1.1.2.1 Activation par paire d'ions ou par liaisons hydrogène ?

L'activation par les acides de Brønsted a lieu grâce à la capacité du catalyseur d'abaisser le niveau d'énergie de l'orbitale frontière la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile soit par protonation soit par liaison hydrogène avec la fonction O–H acide. Bien que les premiers modèles décrivent une activation par protonation puis formation d'une paire d'ions, une étude de Rueping et Gschwind a montré que la réalité est en fait plus complexe.²⁰ Dans le mélange entre une imine et l'acide diphénylphosphorique, différentes espèces ont pu être identifiées par spectroscopie RMN ¹H et ¹⁵N à différentes températures grâce à l'observation des signaux qui correspondent au proton acide et à l'atome d'azote de l'imine. Celles-ci correspondent au complexe entre l'acide et l'imine liés par une liaison hydrogène **11**, à la paire d'ions associés **12** ainsi qu'à la paire d'ions complètement dissociés **13** (Figure 4).

¹¹Wu, X.; Gong, L.-Z. In *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2014, pp 439–470.

¹²Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J. (; Houk, K. N.; Tan, B. *Science* **2018**, *361*, eaas8707.

¹³Xia, Z.-L.; Xu-Xu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 286–300.

¹⁴Gualandi, A.; Rodeghiero, G.; Cozzi, P. G. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1957–1981.

¹⁵Varlet, T.; Masson, G. **2021**, *57*, 4089–4105.

¹⁶Da, B.-C.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Tan, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1787–1796.

¹⁷Li, S.; Xiang, S.-H.; Tan, B. **2020**, *38*, 213–214.

¹⁸Fang, G.-C.; Cheng, Y.-F.; Yu, Z.-L.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Top Curr Chem (Z)* **2019**, *377*, 23.

¹⁹Tran, V. T.; Nimmagadda, S. K.; Liu, M.; Engle, K. M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 618–637.

²⁰Fleischmann, M.; Drettwan, D.; Sugiono, E.; Rueping, M.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364–6369.

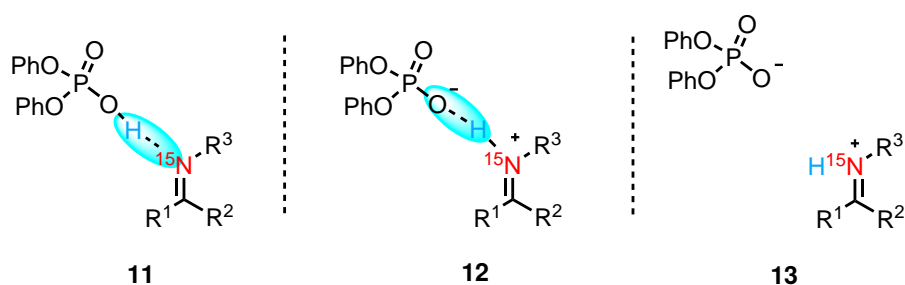


Figure 4 – Espèces observées dans un mélange entre un acide de Brønsted et une imine

La preuve de la formation de complexes par liaisons hydrogène en plus de paires d'ions entre les 2 composés permet de montrer que ces deux modèles d'activation en catalyse acide de Brønsted sont possibles voire même qu'ils peuvent coexister en étant tous les deux impliqués tour à tour au cours d'une même réaction. Les conclusions de cette étude ont par ailleurs mis en lumière les facteurs qui influent sur la proportion de paires d'ions et de liaisons hydrogène :

- plus le solvant sera polaire et plus la température sera basse, plus la proportion de paires d'ions augmentera dans la mesure où l'espèce ionique sera davantage stabilisée;
- plus le pKa du catalyseur sera faible et plus les substituants de l'imine seront électrodonneurs, plus la proportions de paire d'ions augmentera également car la réaction de transfert de proton sera davantage favorisée.

Les paramètres étant nombreux, il est donc assez difficile de prévoir la nature des états de transition, paires d'ions ou complexe de liaisons hydrogènes, sans mener plus d'investigations mécanistiques.

1.1.2.2 Activation bifonctionnelle

Les catalyseurs acides phosphoriques sont bifonctionnels grâce aux groupements O–H et P=O respectivement acide de Brønsted et base de Lewis. Si la fonction acide permet d'activer le substrat électrophile, la fonction basique permet quant à elle d'offrir une deuxième interaction en formant une liaison hydrogène supplémentaire avec le nucléophile si celui-ci possède un proton suffisamment acide. Il s'agit alors d'un mode d'activation bifonctionnel qui est par exemple le modèle d'activation dans la réaction de Mannich énantiosélective de Terada (voir [1.1.1.2, 20](#)) dans laquelle le catalyseur forme deux liaisons hydrogène avec le doublet non liant de l'imine électrophile et avec l'énol de l'acétylacétone ([Figure 5](#)).

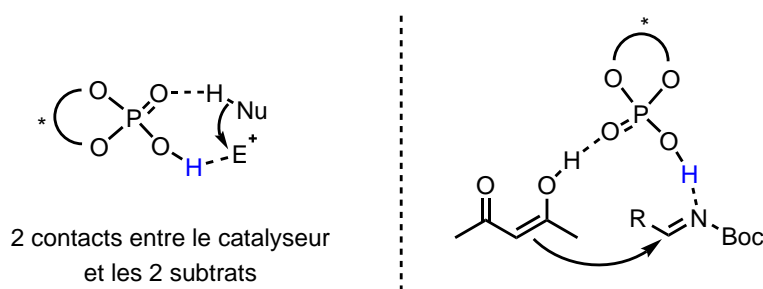


Figure 5 – Mode d'activation bifonctionnelle : exemple d'un état de transition

C'est le modèle d'activation qui est le plus souvent plébiscité dans une grande majorité de réactions énantiosélectives car celui-ci permet d'expliquer assez simplement en première instance la sélectivité observée.^{21–22}

1.1.2.3 Activation duale

Dans certains cas, d'autres modes d'activation sont également possibles en fonction de la structure des espèces électrophiles et nucléophiles mises en jeu. Par exemple, le catalyseur peut former deux interactions avec l'électrophile uniquement si ce dernier possède plusieurs sites donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène. Par exemple, dans la réaction de Mannich énantiosélective d'Akiyama présentée précédemment (voir 1.1.1.2, 19), le catalyseur forme deux liaisons hydrogènes avec le doublet non liant de l'atome d'azote et le phénol de l'imine électrophile (Figure 6).

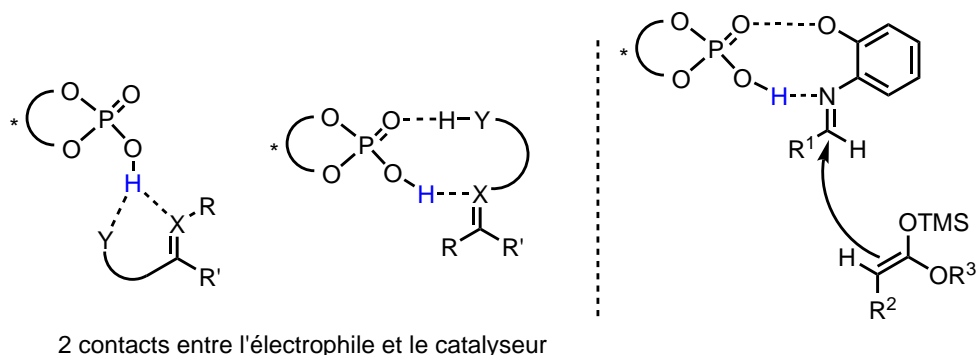


Figure 6 – Mode d'activation duale : exemple d'un état de transition

1.1.2.4 Mono-activation

De plus, même si généralement l'activation par les acides phosphoriques chiraux implique deux points de contact grâce à leur bifonctionnalité, il existe dans la littérature de nombreux exemples de réactions avec des états de transition avec un seul point de coordination entre le substrat et la fonction O–H acide du catalyseur. Dans ce type de cas, l'interaction avec la fonction P=O est absente dans l'état de transition majoritaire car

²¹Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1775–1788.

²²Grayson, M. N. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13631–13635.

la formation de cette deuxième liaison hydrogène avec le substrat électrophile n'est pas ou peu établie. La géométrie qu'elle impose ne permet donc pas de suffisamment stabiliser ou de minimiser la gêne stérique par rapport à d'autres interactions non covalentes de nature différente qui seront alors les plus stabilisantes. Par exemple, dans une réaction de Povarov énantiosélective du groupe de F. Rodríguez,²³ le catalyseur ne forme qu'une seule liaison hydrogène avec l'imine électrophile et la bonne énantiosélectivité observée est alors due aux interactions d'empilement π plus favorables (Figure 7).

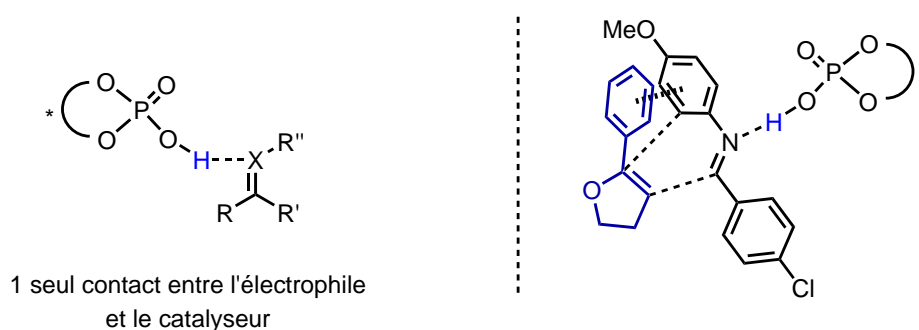


Figure 7 – Mode de mono-activation : exemple d'un état de transition

1.1.3 Facteurs stéréodéterminants des acides phosphoriques chiraux

Comme décrit précédemment, de nombreuses réactions différentes catalysées par les acides phosphoriques chiraux ont été rapportées avec une très grande diversité de conditions expérimentales et des structures de catalyseurs utilisés uniques pour chaque système. La sélection du catalyseur adéquat demeure en effet compliquée *a priori* à cause des nombreux paramètres entrant en compte (température, solvant, nature des espèces en jeu, ...) et des résultats de stéréochimie difficiles à prédire. Quelques études récentes ont investigués l'origine de la stéréosélectivité pour certaines réactions spécifiques uniquement au travers d'études computationnelles.^{24–25–26} Dans le but de proposer un design original de catalyseur acide de Brønsted, il convient d'abord de bien comprendre l'ensemble des paramètres entrant en jeu lors de l'énantioinduction dans le modèle actuel des acides phosphoriques C_2 -symétriques.

1.1.3.1 Importance de l'environnement stérique

L'environnement stérique induit par le squelette chiral sur lequel se base l'acide phosphorique est considéré comme le facteur prédominant qui guide la sélectivité. En effet, ces catalyseurs sont formés d'un système hétérocyclique avec peu de degrés de liberté qui sécurise et assure la rigidité et la stabilité d'un environnement

²³Calleja, J.; González-Pérez, A. B.; de Lera, Á. R.; Álvarez, R.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 996–1007.

²⁴Ermanis, K.; Colgan, A. C.; Proctor, R. S. J.; Hadrys, B. W.; Phipps, R. J.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 21091–21101.

²⁵Kanomata, K.; Nagasawa, Y.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Egawa, F.; Kikuchi, J.; Terada, M. *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26, 3364–3372.

²⁶Wang, H.; Jain, P.; Antilla, J. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1208–1215.

chiral défini par les substituants introduits sur les positions 3 et 3' du squelette. Généralement, la présence d'un encombrement stérique important est requis pour obtenir une énantiosélectivité élevée dans la mesure où un état de transition est moins déstabilisé par la gêne stérique par rapport aux autres en compétition, ce qui induit le blocage de l'une des faces du substrat prochiral (Figure 8). Il convient également de sélectionner des substituants de la taille adéquate, ni trop petits ni trop volumineux car une gêne stérique trop excessive sur les positions 3 et 3' peut provoquer une forte baisse de la réactivité et de la sélectivité dans certains cas.²⁷

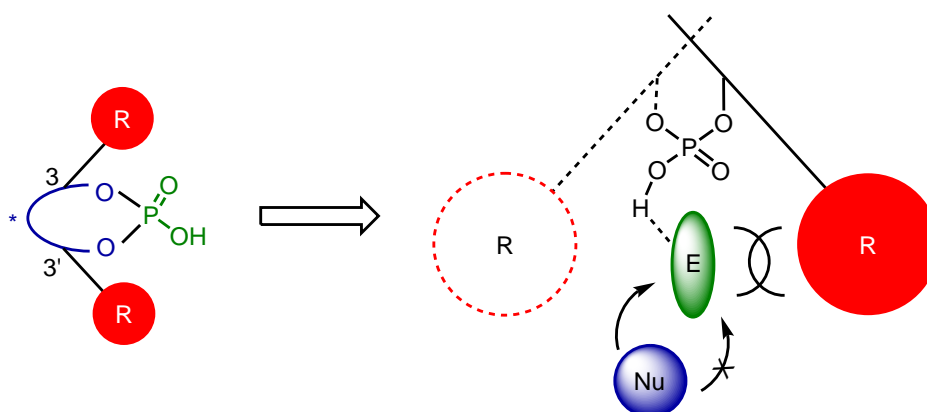


Figure 8 – Modèle simple de sélectivité guidée par les interactions stériques

Par ailleurs, en plus de sa taille, la forme de la poche chirale induit des effets significatifs de distorsion du catalyseur ainsi que du substrat pour éviter le choc stérique avec les substituants 3 et 3'. La déstabilisation des états de transition selon la géométrie et la rigidité du squelette chiral permet notamment d'expliquer les différences parfois importantes de sélectivité observées.²⁸ C'est par exemple le cas des catalyseurs basés sur le SPINOL, beaucoup plus rigide que le BINOL,²⁹ avec lesquels des résultats d'énantiosélectivité très différents peuvent être obtenus à substitution 3 et 3' égale. C'est en effet le cas dans les exemples décrits par le groupe de Sun³⁰ et le groupe de Tan³¹ (Figure 9). Dans la réaction d'addition du pyrrole **15** sur le précurseur de méthylure *para*-quinone **14**, la meilleure énantiosélectivité est observée lors de l'utilisation du catalyseur acide phosphorique basé sur le SPINOL **23** loin devant celles obtenues avec les catalyseurs basés sur le BINOL et le H8-BINOL avec les mêmes substituants 9-anthryles sur les positions 3 et 3' (82% contre 48% et 43%). C'est le contraire dans la réaction multicomposant de Passerini entre l'aldéhyde **17**, l'isocyanate **18** et l'acide carboxylique **19** où les meilleurs excès énantiomériques ont été observés avec le catalyseur basé sur le BINOL loin devant ceux obtenus avec les catalyseurs basés sur le H8-BINOL et le SPINOL (89% contre 50% et 44%).

²⁷Saha, S.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2348–2352.

²⁸Zhu, L.; Mohamed, H.; Yuan, H.; Zhang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 6482–6491.

²⁹Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 32–41.

³⁰Wang, Z.; Wong, Y. F.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13711–13714.

³¹Zhang, J.; Lin, S.-X.; Cheng, D.-J.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039–14042.

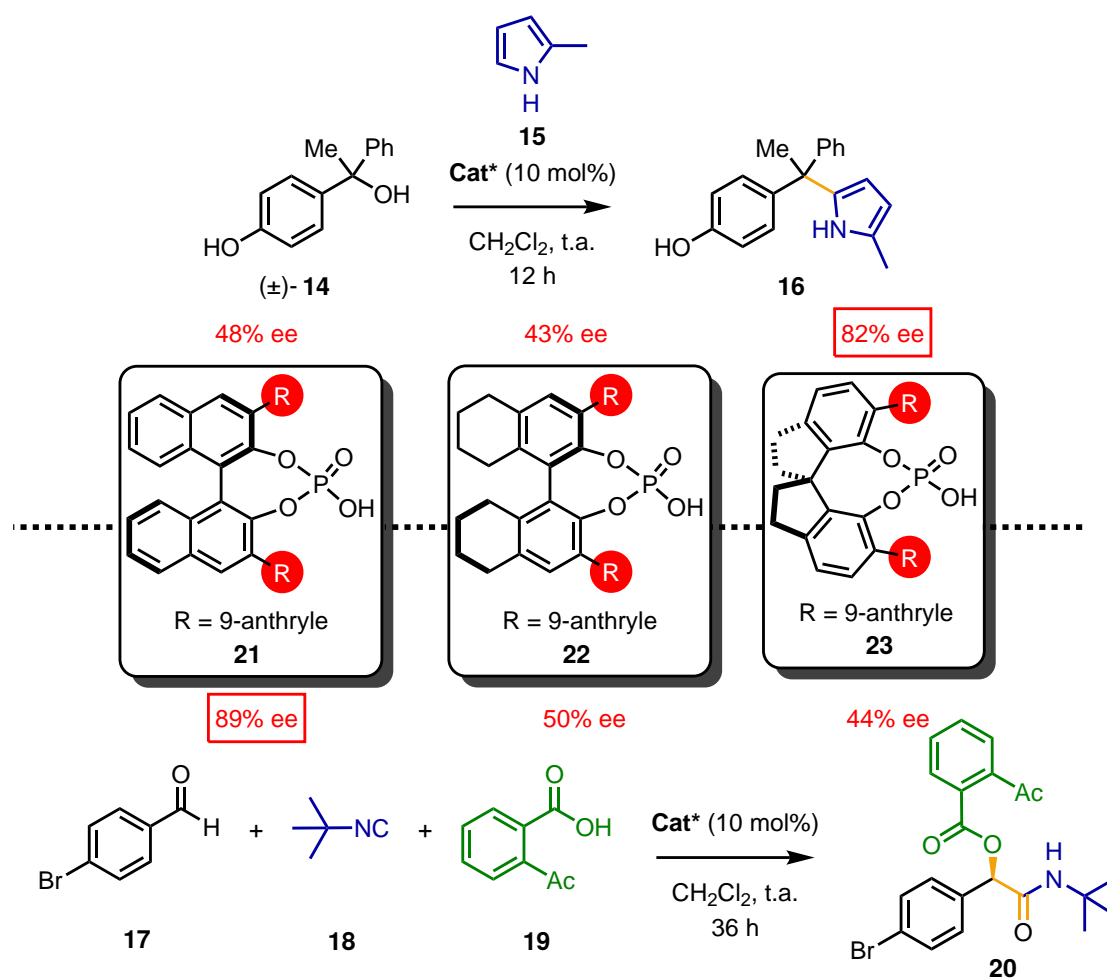


Figure 9 – Différence d'énantiosélectivité entre différents squelettes chiraux usuels : BINOL, H8-BINOL et SPINOL

Les récentes études computationnelles, dont celle de Goodman³², permettent de rationaliser les effets stériques des substituants 3 et 3' et fournissent des modèles de prédiction intéressants dans le choix du catalyseur optimal. Le facteur de gêne stérique est souvent à tort considéré comme étant le seul stéréodéterminant et dans certains cas il ne permet pas d'expliquer seul la sélectivité observée. Il faut en effet considérer d'autres paramètres comme l'acidité du catalyseur et les interactions non covalentes qui complexifient le modèle de prédiction stéréochimique.

1.1.3.2 Importance de l'acidité des catalyseurs

L'acidité modérée mais toutefois suffisamment forte des acides phosphoriques permet d'activer une gamme importante d'espèces à des températures opératoires allant de cryogéniques à relativement douces, dans l'optique d'un contrôle fin de la sélectivité. Les groupes de Rueping et Leito ont montré que l'acidité du catalyseur était directement corrélée à la vitesse de la réaction grâce à des études cinétiques de la réaction de Nazarov de la diènone **24** avec des catalyseurs acides phosphoriques de pKa différents (Figure 10).³³ Une

³²Reid, J. P.; Goodman, J. M. *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 14248–14260.

³³Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569–11572.

corrélation entre l'activité catalytique de ces acides de Brønsted et leur acidité a ainsi été démontrée, avec une constante de vitesse de réaction d'autant plus élevée que le pKa du catalyseur est faible.

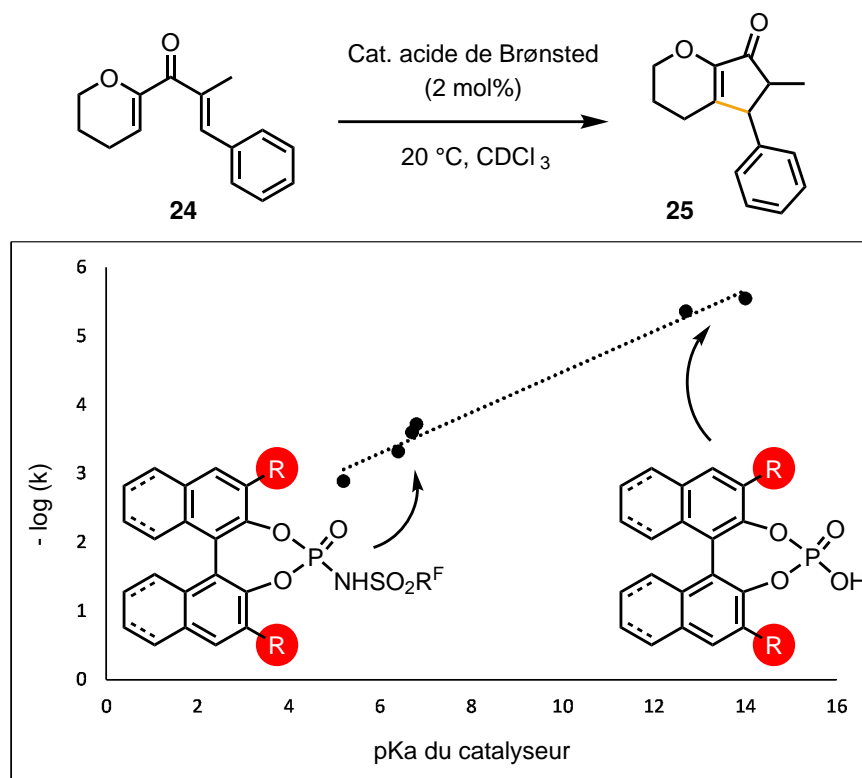


Figure 10 – Etude cinétique d'une cyclisation de Nazarov : corrélation entre acidité du catalyseur et vitesse de réaction

L'association de la paire d'ions état de transition est alors directement impactée par l'acidité du catalyseur et pour une réaction donnée, le choix d'un catalyseur avec un pKa en dehors d'une gamme idéale induit des effets néfastes sur le rendement ainsi que la sélectivité. En effet, une dissociation trop rapide ou une mauvaise association de la paire d'ions à cause de l'acidité du catalyseur trop ou pas assez importante peut grandement impacter l'énantiosélectivité dans certains cas. Dans l'exemple d'hydroamination intramoléculaire du composé thiourée **26** proposé par le groupe de Tan (Figure 11), des plus hauts niveaux d'énantiosélectivité ont pu être atteints avec le catalyseur **29** plus acides que le catalyseur acide phosphorique **28**.³⁴

³⁴Lin, J.-S.; Yu, P.; Huang, L.; Zhang, P.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7847–7851.

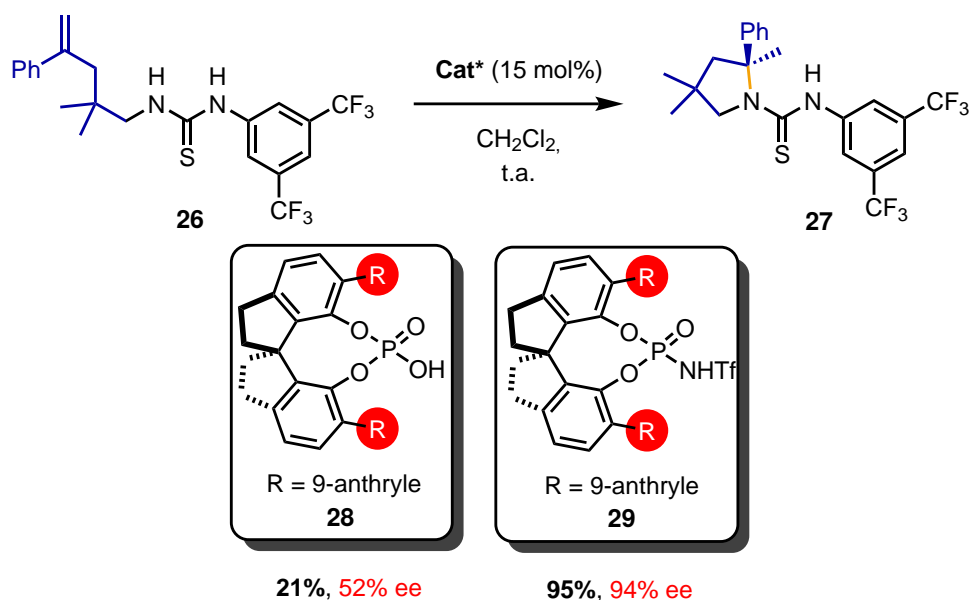


Figure 11 – Effets de l’acidité du catalyseur dans la réaction d’hydroamination intramoléculaire d’alcènes

Comme l’activité catalytique varie grandement en fonction de la nature du catalyseur utilisé, quelques études ont été menées pour déterminer le pK_a d’une grande variété d’acides phosphoriques et dérivés. Des échelles d’acidité ont pu être proposées par différents groupes par des méthodes de spectrophotométrie UV-visible³⁵ ou computationnelles.³⁶ Celles-ci pourraient ainsi faciliter les potentielles études futures sur les relations structure-activité des catalyseurs acides phosphoriques. Les acides phosphoriques couramment employés possèdent une gamme de pK_a comprise entre 2 et 6 et leurs dérivés *N*-trifliques proche de 3,3 dans le DMSO (Figure 12). Les dérivés thiolés et dithiolés sont quant à eux plus acides et demeurent peu utilisés dans la littérature.

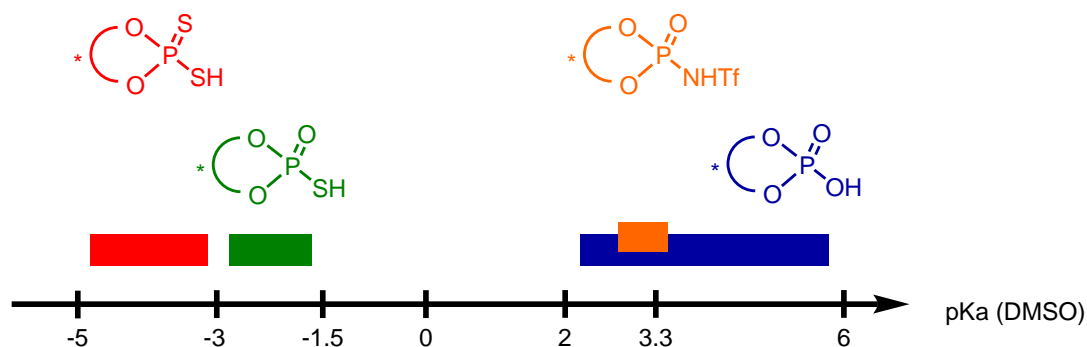


Figure 12 – Echelle de pK_a générale pour des familles de catalyseurs de différentes fonctions acides

³⁵Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O’Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8524–8528.

³⁶Yang, C.; Xue, X.-S.; Jin, J.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7076–7085.

1.1.3.3 Importance des interactions non covalentes

Les interactions non covalentes pouvant être établies par les catalyseurs acides phosphoriques constituent également un élément clé du design (Figure 13). Par exemple, la formation de liaisons hydrogène avec le site basique de Lewis de la fonction P=O ou avec le site acide de Brønsted de la liaison O–H a un impact important dans l'état de transition stéréodéterminant. Il en est de même avec des interactions non covalentes de nature différentes selon la structure des substituants 3 et 3' (empilement π si ce sont des aryles par exemple).

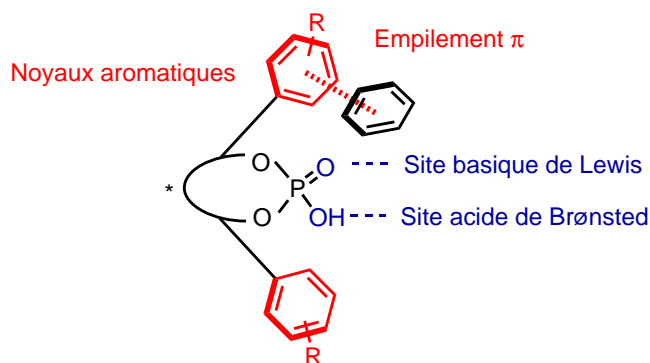


Figure 13 – Sites d'interactions non covalentes sur les catalyseurs acides phosphoriques

L'état de transition le plus favorisé sera celui avec les interactions non covalentes qui sont les plus stabilisantes tout en minimisant les interactions stériques le plus possible. Dans la mesure où des interactions stabilisantes non covalentes de différentes natures entrent en compétition, leur rôle dans l'induction stéréochimique peut être un élément clé dans certaines réactions comme l'ont montré différentes études computationnelles.^{37–38–39}

1.1.4 Synthèses d'acides phosphoriques chiraux et stratégies de modulation

Les multiples possibilités de variations structurales constituent l'un des avantages majeurs des catalyseurs acides de Brønsted chiraux C_2 -symétriques notamment au niveau du type de copule chirale utilisée, des substituants permettant de former la poche chirale ainsi que de la fonction acide. Le choix du catalyseur adéquat peut cependant vite devenir une tâche ardue lors de l'optimisation de l'énantiosélectivité d'une réaction.

³⁷Toste, F. D.; Sigman, M. S.; Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 609–615.

³⁸Seguin, T. J.; Lu, T.; Wheeler, S. E. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3066–3069.

³⁹Changotra, A.; Das, S.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2354–2357.

1.1.4.1 Synthèse des acides phosphoriques chiraux basés sur le BINOL

Les acides phosphoriques basés sur un squelette chiral de type BINOL possédant des groupements encombrants sur les positions 3 et 3' constituent les premiers catalyseurs décrits et les plus utilisés. Initialement décrit par par Jørgensen,⁴⁰ leur accès synthétique n'a que très peu changé au cours des années (Figure 14) et débute à partir du BINOL **30**, dont les deux énantiomères sont disponibles commercialement et peu chers. La séquence complète implique notamment des étapes de protections et déprotections ainsi que des couplages métallocatalysés pour obtenir le diol chiral C_2 -symétrique **31** avant de procéder à la réaction de phosphorylation pour obtenir les catalyseurs finaux **32**.⁴¹

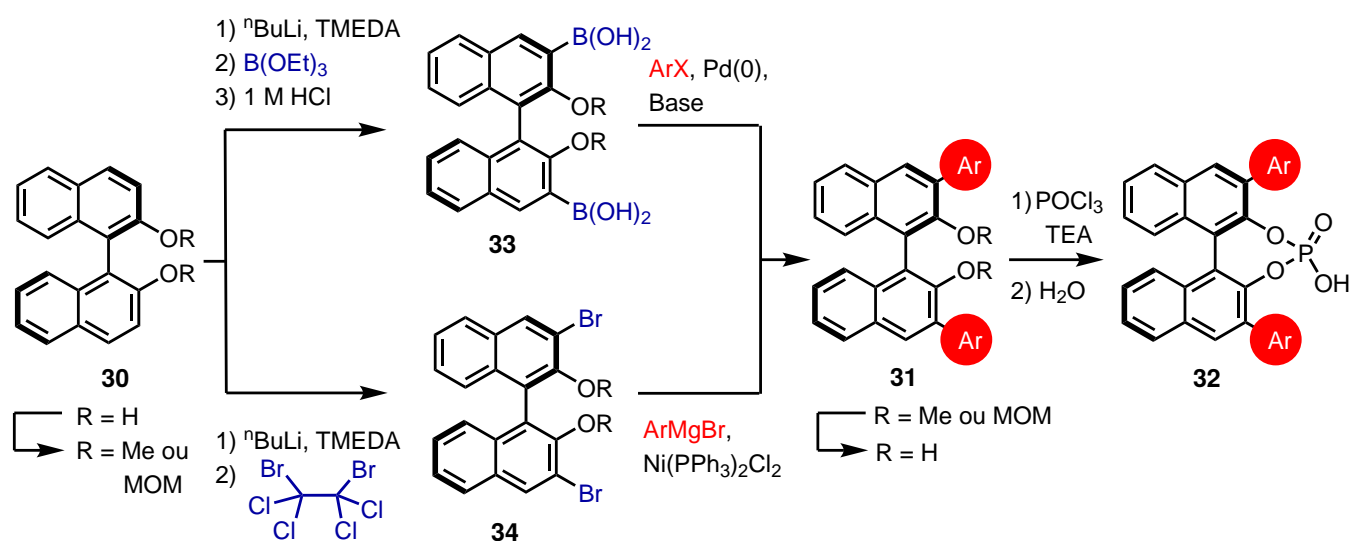


Figure 14 – Accès synthétiques aux copules chirales type BINOL substituées en position 3 et 3'

En dépit de différentes tentatives d'amélioration,^{42–43} les rendements globaux modestes ainsi que la nature des différentes réactions mises en jeu lors de cette séquence multi-étapes demeurent cependant un frein lors de l'optimisation d'une réaction ou au développement industriel de ces catalyseurs.

Dans certaines réactions, des réactivités et énantiosélectivités moyennes voire médiocres avec ces catalyseurs peuvent être observées et la seule modification des substituants 3 et 3' n'est pas suffisante pour améliorer ces résultats. Pour pallier cette problématique, différentes stratégies de modulation ont alors émergées jouant sur différents paramètres structuraux des catalyseurs pour trouver le design adéquat pour améliorer les sélectivités.

⁴⁰Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7536–7538.

⁴¹Ankireddy, A. R.; Paidikondala, K.; Syed, R.; Gundla, R.; Reddy, C. V. R.; Ganapathi, T. *Russ J Gen Chem* **2020**, 90, 1507–1517.

⁴²Ankireddy, A. R.; Paidikondala, K.; Gundla, R.; Balaraju, T.; Pagadala, R.; Banothu, V. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 5563–5569.

⁴³Li, B.; Chiu, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3932–3937.

1.1.4.2 Modulation de l'acidité des catalyseurs

Dans le cas où l'acidité des dérivés acides phosphoriques **36** n'est pas suffisante pour activer certains substrats, la préparation des équivalents dithiolés **38** par Blanchet⁴⁴ ou des dérivés phosphoramides *N*-trifliques **37** par Yamamoto⁴⁵ bien plus acides a permis d'offrir davantage de perspectives, notamment dans la catalyse énantiosélective de certaines réactions (Figure 15). Comme l'introduction des diverses fonctions acides possibles a lieu en fin de séquence synthétique, le pKa des catalyseurs constituent un paramètre facilement modulable en fonction de la réactivité souhaitée. De par la facilité de mise en œuvre, l'acidité est donc un paramètre intéressant à moduler d'un point de vue stratégique et synthétique.

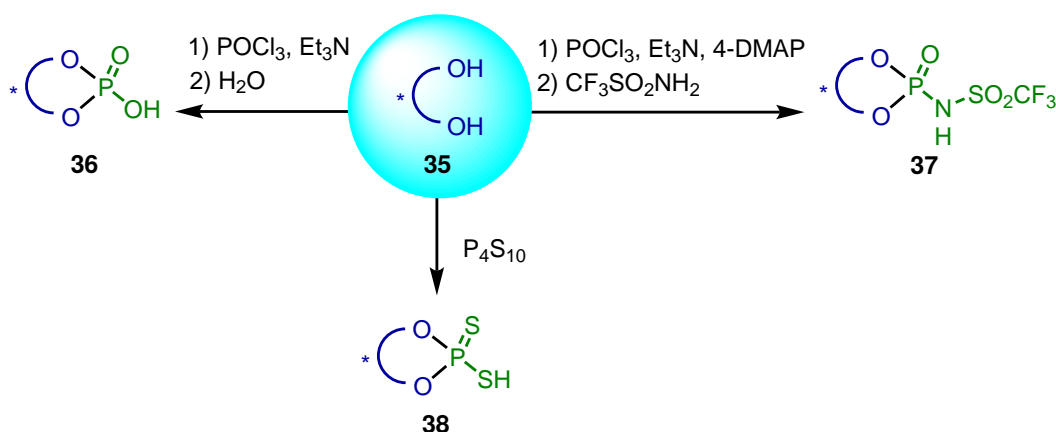


Figure 15 – Voies d'obtention de catalyseurs avec des fonctions acides de Brønsted différentes

1.1.4.3 Modulation de la copule chirale

Une autre stratégie de modulation possible est apparue avec la synthèse de nouvelles copules chirales C_2 -symétriques, telles que le H8-BINOL **39**, le TADDOL **40**, le SPINOL **41** ou encore le VAPOL **42** pour induire des modifications géométriques de l'état de transition selon la rigidité du squelette du catalyseur (Figure 16).

⁴⁴Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10617–10622.

⁴⁵Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627.

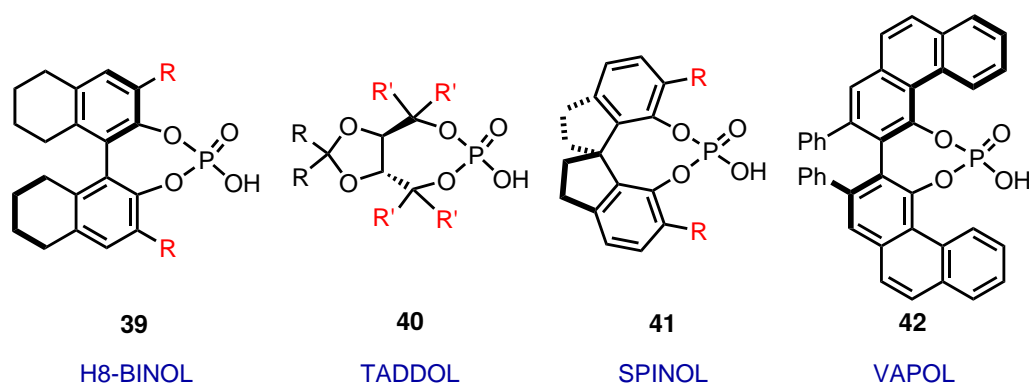


Figure 16 – Exemples d'autres copules chirales classiquement utilisées pour les acides phosphoriques chiraux

Introduits par Gong,⁴⁶ les catalyseurs basés sur le H8-BINOL **45** sont facilement synthétisables car directement accessibles depuis le BINOL correspondant **43** par hydrogénation (Figure 17).⁴⁷

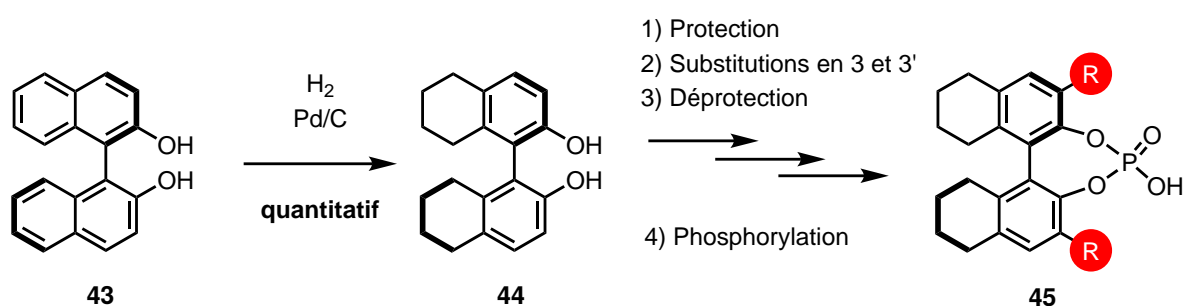


Figure 17 – Accès synthétique aux acides phosphoriques basés sur le H8-BINOL

Bien que moins utilisés, les catalyseurs acides de Brønsted basés sur le TADDOL même s'ils ont démontrés leur efficacité dans certaines transformations énantiosélectives.⁴⁸ Les copules chirales basées sur le TADDOL **48** sont relativement simple d'accès à partir de l'acide *L*-tartarique **46** commercialement disponible à bas coût et avec une séquence synthétique rapide aux rendements élevés (Figure 18).⁴⁹

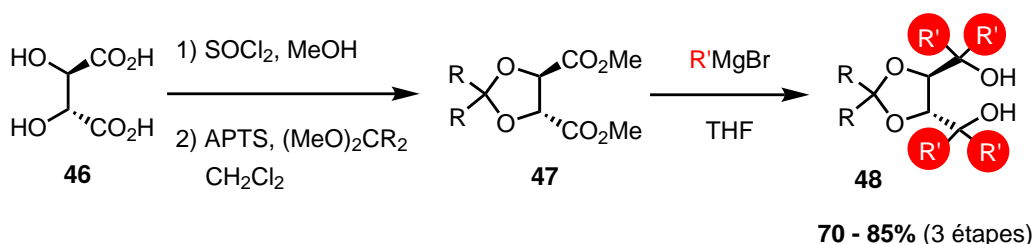


Figure 18 – Accès synthétique aux acides phosphoriques basés sur le TADDOL

Les catalyseurs acides phosphoriques SPINOLs basés sur un spirobiindane sont utilisés en alternative de ceux basés sur le BINOL dans la mesure où ils ont montré de très bonnes sélectivités dans de nombreuses

⁴⁶Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803.

⁴⁷Korostylev, A.; Tararov, V. I.; Fischer, C.; Monsees, A.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3220–3221.

⁴⁸Budragchaa, T.; Abraham, M.; Schöffberger, W.; Roller, A.; Widhalm, M. *Asymmetric Catal.* **2016**, *3*.

⁴⁹Gao, X.; Han, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4596–4599.

réactions.⁵⁰ Contrairement aux squelettes BINOLs qui sont disponibles commercialement énantio purs et dont il faut "seulement" fonctionnaliser les positions 3 et 3', l'accès aux catalyseurs dérivés de SPINOLs est fastidieux comme décrit initialement par Birman et Lam.⁵¹ L'ensemble de la séquence synthétique nécessite 6 étapes avec rendement global faible pour accéder au SPINOL racémique rac-**53** (Figure 19). Le SPINOL **53** énantiomériquement pur est ensuite obtenu par dédoublement.⁵² Finalement, il faut procéder à la séquence de fonctionnalisation des positions 3 et 3' puis à la phosphorylation pour enfin obtenir le catalyseur acide de Brønsted.

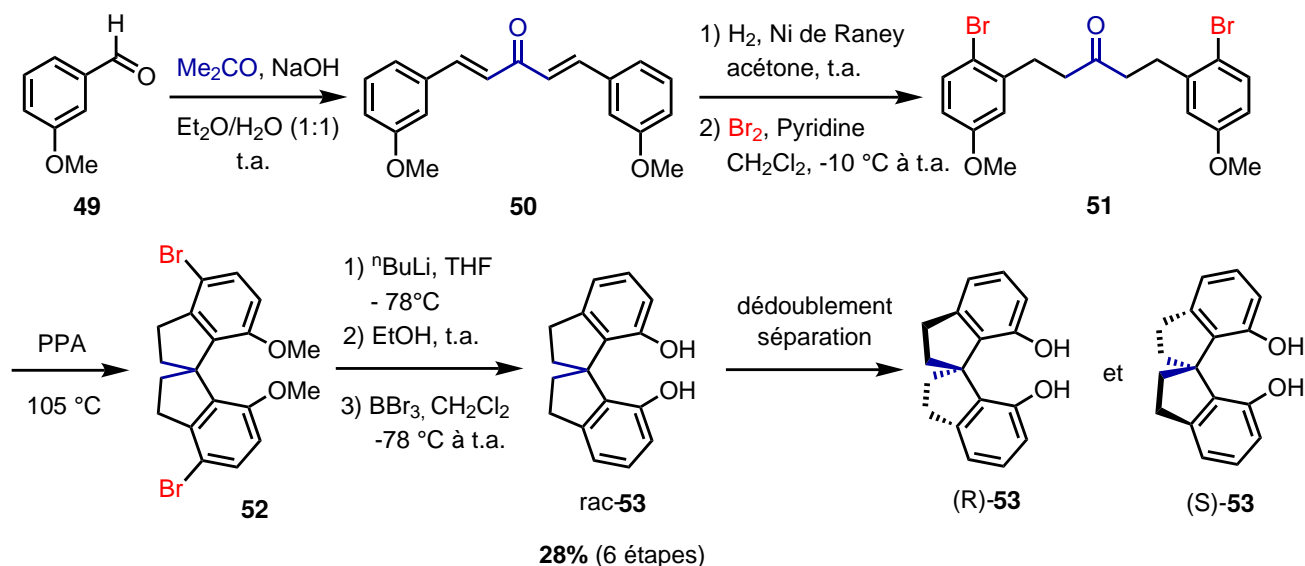


Figure 19 – Accès synthétique aux copules chirales spirobiindaniques de type SPINOL

Récemment, le groupe de Tan a développé une méthode organocatalytique qui permet d'accéder plus facilement et directement à de nombreux dérivés de SPINOL énantiomériquement enrichis **55** dont certains déjà substitués en position 3 et 3' (Figure 20).⁵³ Cette méthode rend l'accès aux catalyseurs dérivés de SPINOL beaucoup plus simple même si la synthèse requiert elle-même les acides phosphoriques chiraux dérivés de SPINOLs **56** en tant que catalyseurs.

⁵⁰Rahman, A.; Lin, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4753–4777.

⁵¹Birman, V. B.; L. Rheingold, A.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 125–131.

⁵²Zhang, J.-H.; Liao, J.; Cui, X.; Yu, K.-B.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L.; Chung, L. W.; Ye, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1363–1366.

⁵³Li, S.; Zhang, J.-W.; Li, X.-L.; Cheng, D.-J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561–16566.

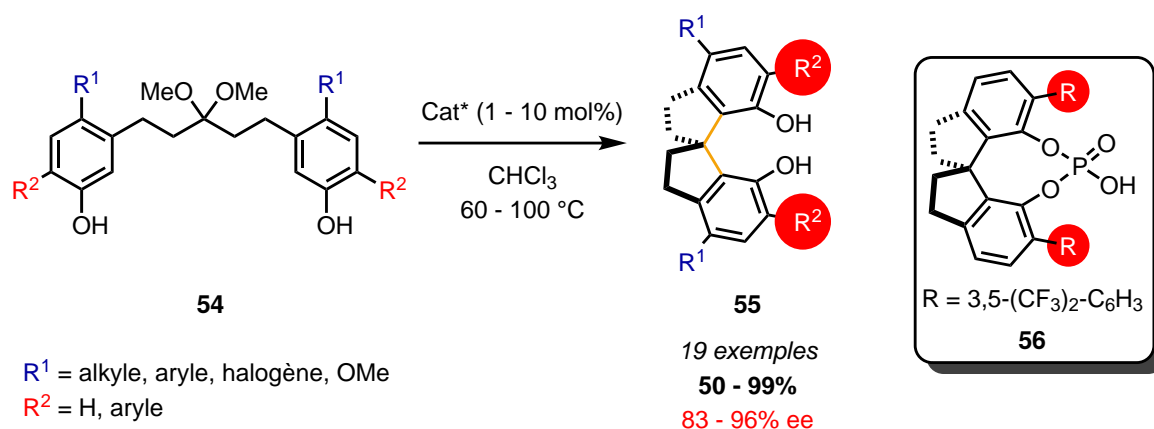


Figure 20 – Voie d'accès organocatalytique aux copules chirales spirobiindaniques de type SPINOL

Améliorer ou trouver une nouvelle voie d'accès aux copules chirales reste cependant difficile et peu commun dans la littérature. Ainsi, de nombreux groupes essayent de développer leurs propres copules chirales sous forme de diols C_2 -symétriques avec une rigidité et une taille de poche chirale différentes. On peut citer les exemples très récents des EBINOLs **57**,⁵⁴ des BPOLs **58**,⁵⁵ des diols [5]oxahélicénoïdaux **59**⁵⁶ et des SPHENOLs **60**⁵⁷ (Figure 21). Après fonctionnalisation pour former la poche chirale puis phosphorylation, les catalyseurs finaux obtenus ont tous démontrés une excellente réactivité avec une sélectivité très correcte dans des réactions tests.

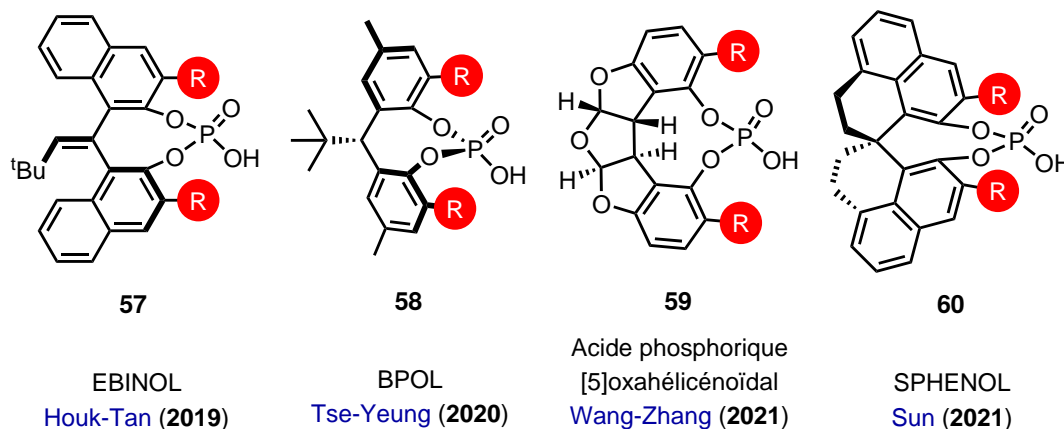


Figure 21 – Nouvelles copules chirales C_2 -symétriques pour catalyseurs acides phosphoriques

1.1.4.4 Conclusions sur les stratégies de modulations actuelles et problématique

Toutes ces différentes stratégies de modulation ont émergé ces dernières années pour apporter des solutions aux problèmes de réactivité et de sélectivité observés dans certains cas avec les catalyseurs acides phosphoriques chiraux de type BINOL. Souvent couronnées de succès, ces investigations confèrent à ces catalyseurs

⁵⁴Wang, Y.-B.; Yu, P.; Zhou, Z.-P.; Zhang, J.; Wang, J. J.; Luo, S.-H.; Gu, Q.-S.; Houk, K. N.; Tan, B. *Nat Catal* **2019**, 2, 504–513.

⁵⁵Xiong, X.; Zheng, T.; Wang, X.; Tse, Y.-L. S.; Yeung, Y.-Y. *Chem* **2020**, 6, 919–932.

⁵⁶Sun, G.; Wang, Z.; Deng, Z.; Luo, Z.; Zhang, J. *Tetrahedron Letters* **2021**, 71, 153026.

⁵⁷Zhang, R.; Ge, S.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 12445–12449.

une importante diversité et de nombreuses perspectives d'utilisation. Néanmoins, pour les catalyseurs acides phosphoriques chiraux C_2 -symétriques, la montée en échelle et le développement pour la recherche et l'industrie demeurent entravés par leur accès synthétique multi-étapes, long et fastidieux en partie à cause de l'introduction toujours indispensable de groupements sur les positions 3 et 3'. Si les deux énantiomères du BINOL sont disponibles commercialement à un prix raisonnable, ceci est loin d'être le cas pour les autres copules chirales qui nécessitent alors des étapes de synthèse supplémentaires.

1.2 Changement de paradigme : vers un design original de catalyseurs acides de Brønsted

1.2.1 Projet *P*-ChiroCat : modèle original de catalyseurs *P*-stéréogènes

La synthèse fastidieuse des catalyseurs C_2 -symétriques est le point de départ du projet *P*-ChiroCat, financé par le programme ANR JCJC 2017, qui à l'ambition de changer le paradigme bien établi de ces catalyseurs en introduisant de nouveaux acides de Brønsted chiraux plus facilement accessibles synthétiquement. Ce design original se base sur des acides de Brønsted dont la chiralité est centrée sur l'atome de phosphore, les acides thiophosphiniques et thiophosphoniques dont la nomenclature diffère selon les substituants. Comme pour les catalyseurs acides phosphoriques C_2 -symétriques, ce design permettrait de combiner des effets électroniques bénéfiques avec un arrangement spatial favorable pour une activation duale ou bifonctionnelle efficace initiée *via* liaison hydrogène ou paire d'ions (Figure 22).

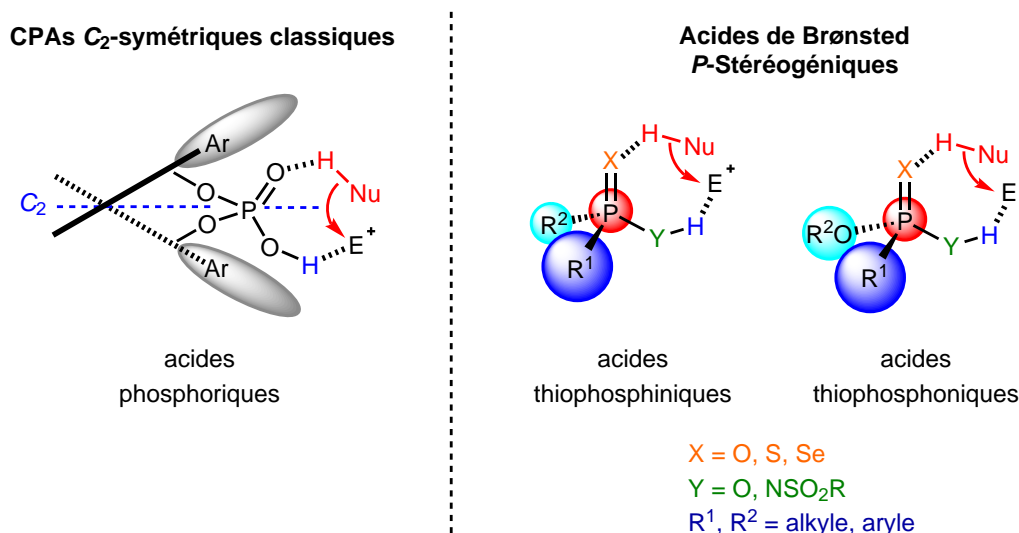


Figure 22 – Design d'acides de Brønsted *P*-stéréogènes originaux comparés aux acides phosphoriques C_2 -symétriques classiques

Par ailleurs, les possibilités de modulation de la structure de ces catalyseurs sont possibles :

- Les groupements R^1 et R^2 directement connectés à l'atome de phosphore peuvent être modulés pour augmenter ou diminuer la gêne stérique. Leur modification serait plus facile à mettre en œuvre que la modification des substituants 3 et 3' des acides C_2 -symétriques.
- Les interactions non covalentes seraient également modulables par introduction de groupements porteurs de sites accepteurs ou donneurs de liaisons hydrogène sur les groupements R^1 et R^2 .
- La fonction acide peut être facilement modulée en modifiant les fonctions X et Y. Cela permet de couvrir une gamme de pKa entre 3 et 5 (dans le DMSO) correspondant aux valeurs de pKa typiques des acides phosphoriques C_2 -symétriques (Figure 23).

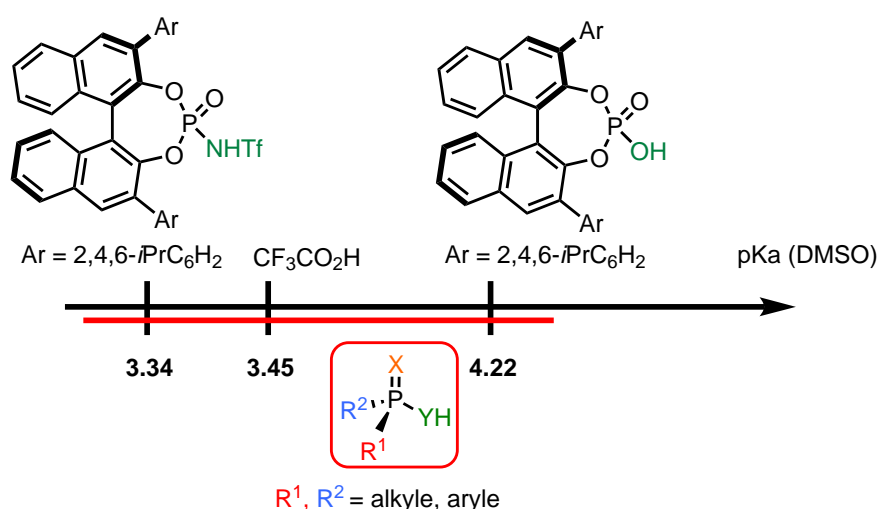


Figure 23 – Echelle de pKa pour les dérivés d'acides thiophosphiniques comparés aux dérivés d'acides phosphoriques C_2 -symétriques

1.2.2 Stabilité configurationnelle des catalyseurs P-stéréogènes

La fonction acide thiophosphinique revêt également un rôle indispensable dans la mesure où elle est à l'origine de la stabilité configurationnelle de ces catalyseurs. Les acides phosphoriques, phosphoniques et phosphiniques ainsi que leur dérivés dithiolés tautomérisent rapidement à température ambiante signifiant dans ce cas une instabilité configurationnelle du centre phosphore stéréogène. Contrairement à ces espèces, les acides thiophosphoriques, thiophosphoniques et thiophosphiniques existent sous deux structures tautomériques distinctes, acide thionique et acide thiolique. L'équilibre entre les deux formes dépend principalement des effets stériques et électroniques des substituants ainsi que des conditions réactionnelles, telles que la nature du solvant ou la température (Figure 24).⁵⁸

⁵⁸Mikołajczyk, M.; Leitloff, M. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, *44*, 670.

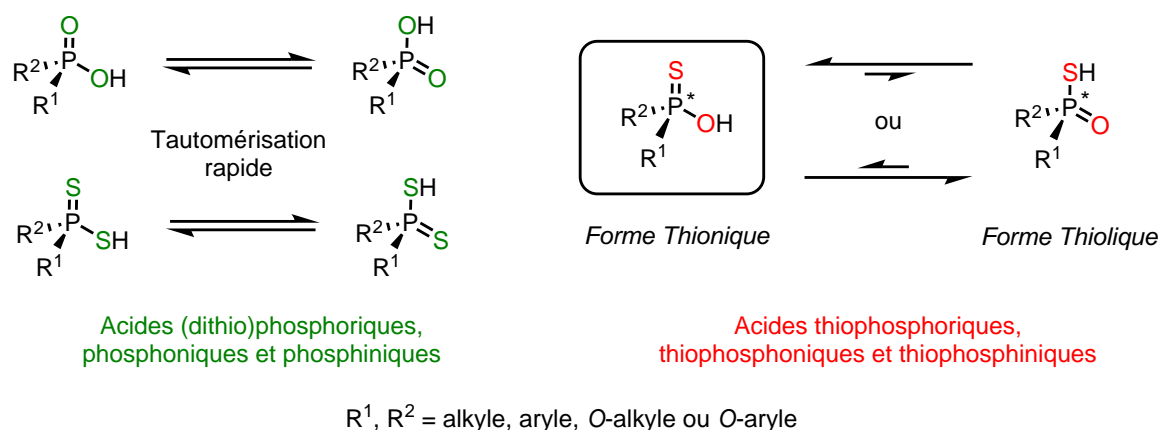


Figure 24 – Equilibres tautomériques des différentes espèces acides phosphoriques

Une étude du groupe de Kabachnik a montré vers quelle forme majoritaire était déplacé cet équilibre tautomérique pour chacun des 3 cas évoqués précédemment en mesurant expérimentalement le pKa de différentes espèces avec différents substituants.⁵⁹ Les constantes d'équilibre tautomériques et donc le ratio entre les deux formes ont pu être déterminées analytiquement (Figure 25). Dans le cas des acides thiophosphoriques **61**, les formes thionique et thiolique coexistent en solvant organique, montrant une interconversion facile entre les deux formes tautomériques de cet équilibre : la stabilité configurationnelle de ces espèces est donc a priori faible. Au contraire, pour les acides thiophosphoniques **62** et thiophosphiniques **63**, la forme thionique est globalement très majoritaire en solvant organique. On peut observer la tendance suivante en fonction des substituants : la substitution par des groupements aryles décale l'équilibre vers la forme thiolique tandis que la présence de groupements alkyles et très particulièrement *tert*-butyle favorise très fortement la forme thionique. De plus, dans ce dernier cas, l'interconversion entre les deux formes est lente conférant une excellente stabilité configurationnelle à l'atome de phosphore.

Ce même groupe a également étudié les spectres infrarouges de ces différentes espèces, en observant particulièrement les bandes correspondant aux liaisons P=S et O–H tout en notant l'absence des bandes correspondant à des liaisons P=O et S–H, et est donc arrivé à des résultats qui corroborent les conclusions obtenues lors de l'étude précédente.⁶⁰

⁵⁹Kabachnik, M. I.; Mastrukova, T. A.; Shipov, A. E.; Melentyeva, T. A. *Tetrahedron* **1960**, 9, 10–28.

⁶⁰Popov, E. M.; Kabachnik, M. I.; Mayants, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1961**, 30, 362.

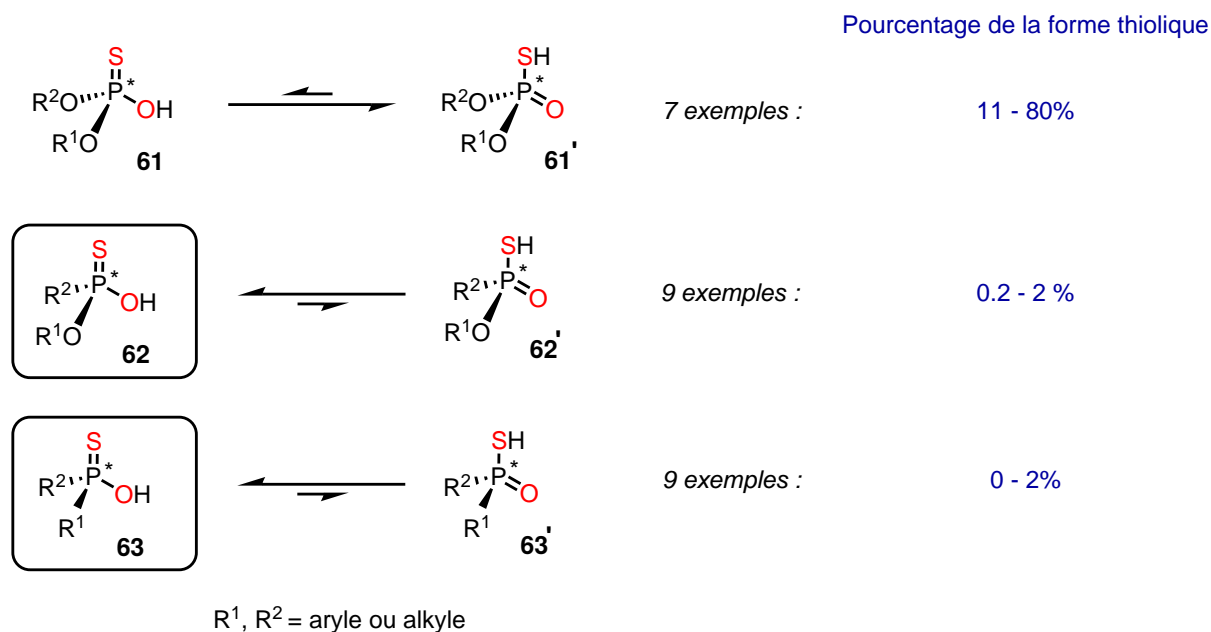


Figure 25 – Ratio entre les formes tautomères pour les acides thiophosphoriques, thiophosphoniques et thiophosphiniques

Récemment, les conformations des structures tautomères de l'acide *tert*-butylphénylthiophosphinique ont été investiguées par les groupes de Polaravapu et Drabowicz.⁶¹ Les spectres de dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) de ces espèces ont été prédits par mesure de densité fonctionnelle avec différentes bases puis ont été comparés directement avec les spectres VCD expérimentaux. Leurs résultats ont permis de confirmer la forme tautomérique thionique prédominante A avec la conformation majoritaire a1 (Figure 26).

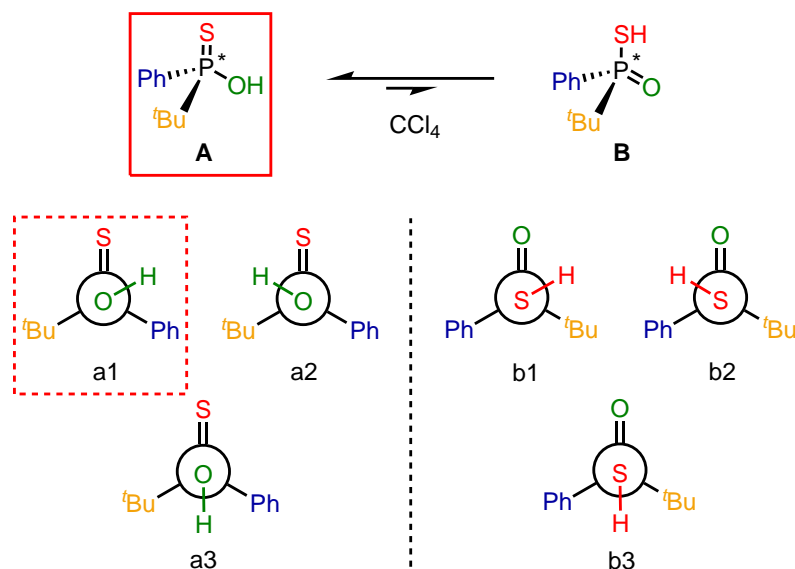


Figure 26 – Forme et conformation majoritaires de l'acide *tert*-butylphénylphosphinothioïque dans CCl₄

⁶¹Wang, F.; Polavarapu, P. L.; Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M.; Łyżwa, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9015–9019.

Le choix des fonctions acide thiophosphonique et acide thiophosphinique pour un design original de catalyseur acide de Brønsted *P*-stéréogène est donc également motivé par une importante stabilité configurationnelle de l'atome de phosphore dans ces composés. Par ailleurs, la présence d'un groupement *tert*-butyle parmi les substituants de notre catalyseur constituerait un choix intéressant car il permettrait de stabiliser fortement la configuration de nos catalyseurs en plus de générer une poche chirale fortement encombrée.

1.3 Etat de l'art : utilisations d'organocatalyseurs *P*-stéréogènes

L'accès à des espèces organophosphorées présentant un atome de phosphore stéréogène a toujours été considéré comme un sujet d'intérêt en chimie organique ainsi qu'en industrie. Ces molécules présentent en effet de nombreuses propriétés et trouvent aujourd'hui des applications dans des domaines variés en particulier en agrochimie (**64**), en médecine (**65**) et en catalyse (**66**) (Figure 27).⁶² Dans le domaine de la catalyse énantiosélective et bien que ces espèces aient été très majoritairement utilisées en tant que ligand en chimie organométalliques, l'utilisation d'espèces *P*-stéréogènes dans les processus organocatalytiques a augmenté ces dernières années.⁶³

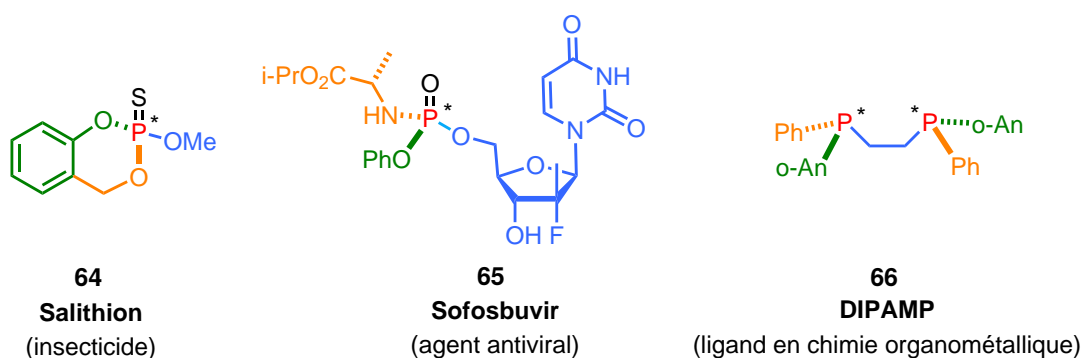


Figure 27 – Exemples de molécules *P*-stéréogènes utilisées en recherche et en industrie

1.3.1 Différents types d'organocatalyseurs acides de Brønsted

P-stéréogènes et leur utilisation

Du fait de l'efficacité en termes de réactivité et d'énantiosélectivité des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL dans de nombreuses transformations, l'utilisation d'espèces acides de Brønsted *P*-stéréogènes est très récente et peu développée.

⁶²Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5771–5794.

⁶³Ye, X.; Peng, L.; Bao, X.; Tan, C.-H.; Wang, H. *Green Synthesis and Catalysis* **2021**, 2, 6–18.

1.3.1.1 Organocatalyseurs dérivés de sels de phosphoniums *P*-spiranniques

Dès 2007, le groupe de Ooi a synthétisé les premiers exemples de catalyseurs *P*-stéréogènes acides de Brønsted sous la forme d'un cation phosphonium *P*-spirannique avec une poche chirale dérivée de BINAM et d'un contre-anion.^{64–65} Bien que principalement utilisés en tant que catalyseurs par transfert de phase⁶⁶, la faible acidité de ces catalyseurs, dont le pKa est estimé environ entre 12,5 et 16,5 (CH₃CN), a été suffisante pour pouvoir activer des espèces neutres électrophiles dans des réactions énantiosélectives d'additions conjuguées^{67–68} et de protonation d'acétals de cétones disilylés **67** (Figure 28).⁶⁹ En effet, agissant en tant que donneur chiral de proton, le catalyseur *P*-spiro barfate de phosphonium **69** en combinaison avec un phénol comme source de proton stœchiométrique a permis d'obtenir les acides carboxyliques **68** avec des rendements ainsi que des excès énantiomériques excellents.⁷⁰

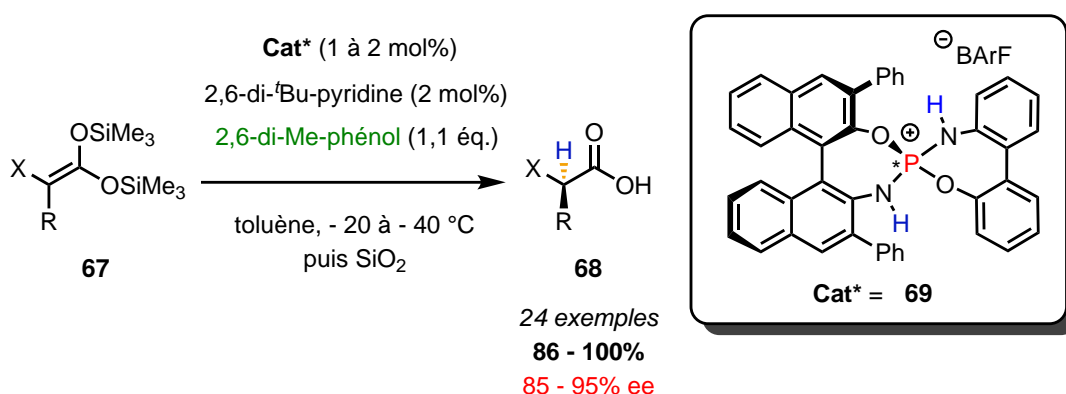


Figure 28 – Protonation énantiosélective d'acétals de cétones disilylés catalysée par un *P*-spiro barfate de phosphonium

L'utilisation d'une base organique en quantité catalytique suggère un mécanisme d'activation par catalyse acido-basique synergique :⁷¹ le cation phosphonium et la base activent respectivement les espèces électrophile et nucléophile et interagissent entre elles sous la forme d'une paire d'ions permettant la réactivité en plus d'une bonne sélectivité. Bien que fournissant des résultats très intéressants en termes de réactivité et de sélectivité, la faible modulation possible de la structure de ces catalyseurs ainsi que la synthèse fastidieuse des dérivés NOBINs et BINAMs⁷² de la poche chirale constituent une forte limitation pour un design de catalyseurs *P*-stéréogènes.

⁶⁴Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392–12393.

⁶⁵Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088–14089.

⁶⁶Liu, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S. *Green Chem.* **2016**, *18*, 331–341.

⁶⁷Uraguchi, D.; Nakashima, D.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7242–7243.

⁶⁸Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Nakashima, D.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3161.

⁶⁹Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240–12242.

⁷⁰Uraguchi, D.; Kizu, T.; Ohira, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13489–13491.

⁷¹Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633.

⁷²Yoshimura, M.; Muraoka, T.; Nakatsuka, H.; Huang, H.; Kitamura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4315–4318.

1.3.1.2 Acides thiophosphoniques et thiophosphiniques *P*-stéréogènes

Le premier exemple d'acide de Brønsted *P*-chiral neutre utilisé dans une synthèse énantiosélective a été rapporté par Guinchard et Voituriez en 2014.⁷³ Dans leur approche, le catalyseur acide thiophosphonique **72**, basé sur un squelette chiral dérivé de la série des sucres ainsi qu'un centre *P*-stéréogène, a été testé dans la réaction d'hydrogénation par transfert organocatalytique sur la quinoline **70** (Figure 29) à partir des conditions développées par Rueping en 2006.⁷⁴ La tétrahydroquinoline **71** désirée a été obtenue avec des rendements excellents démontrant l'efficacité réactionnelle de ces catalyseurs. Un maximum d'excès énantiomérique de 68%, loin de l'excès obtenu avec l'acide phosphorique chiral **73**, a pu être atteint mais ce premier résultat valide toutefois la preuve de concept et constitue un premier jalon important dans la synthèse énantiosélective par des acides de Brønsted *P*-stéréogènes.

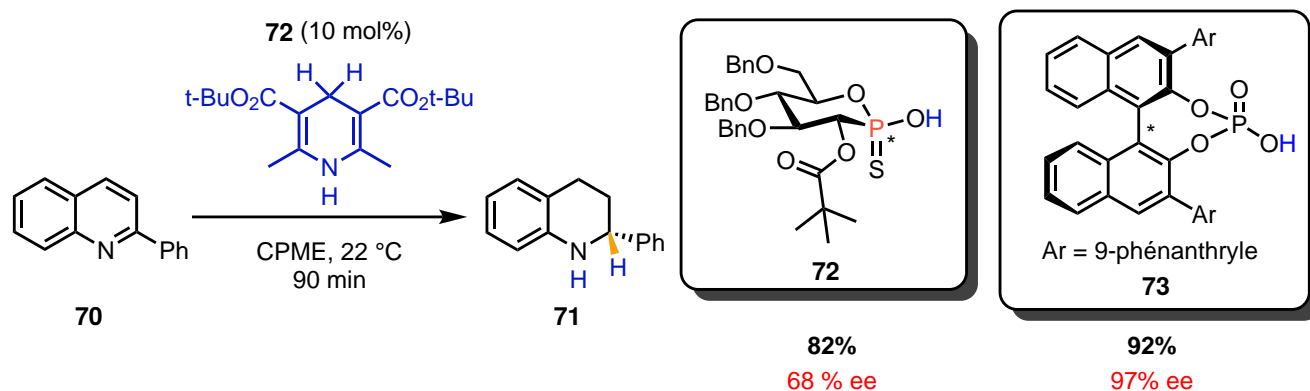


Figure 29 – Hydrogénation par transfert avec l'acide thiophosphonique *P*-stéréogène de Guinchard et Voituriez et comparaison avec les résultats de Rueping

En effet, ce résultat a montré l'importance de la stéréogénicité de l'atome de phosphore dans la mesure où l'utilisation de l'équivalent acide phosphonique **75** a conduit à des excès énantiomériques bien inférieurs à ceux obtenus avec l'acide thiophosphonique **74** (Figure 30a). L'état de transition proposé montre la forte influence de la configuration de l'atome de phosphore qui permet une interaction combinée par liaisons hydrogène entre l'ester de Hantzsch, la fonction P=S et le groupement pivaloyle en *syn* (Figure 30b). Cette étude a ouvert une nouvelle approche possible dans la catalyse par les acides de Brønsted chiraux mais nécessite de concevoir un design totalement nouveau dans la mesure où la faible variabilité possible de la partie chirale limite les applications et constitue un inconvénient majeur.

⁷³Ferry, A.; Stemper, J.; Marinetti, A.; Voituriez, A.; Guinchard, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 188–193.

⁷⁴Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. **2006**, 45, 3683–3686.

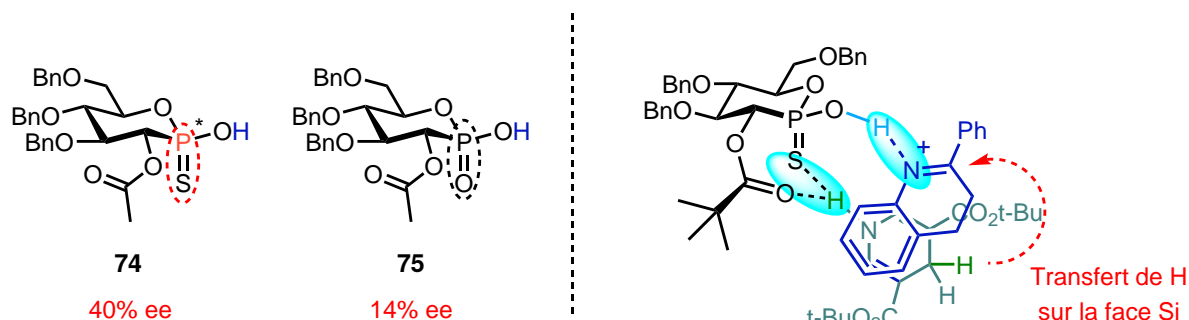


Figure 30 – Importance du *P*-chiral : (a) Comparaison entre acide thiophosphonique et phosphonique (b) Etat de transition proposé

Par la suite, le groupe de Murai a également synthétisé des catalyseurs acides thiophosphoniques **79** basés sur un atome de phosphore chiral substitué par un groupement encombrant ainsi qu'un BINOL possédant lui-même un axe stéréogène. Ces acides de Brønsted diastéréomériquement et énantiomériquement purs ont été testés dans la réaction du 2-aminobenzamide **76** avec le benzaldéhyde **77** permettant de former la dihydroquinazolinone **78** obtenue avec une excellente réactivité et des excès énantiomériques prometteurs⁷⁵ en particulier comparés à ceux obtenus par Rueping en 2009 avec l'acide phosphorique chiral *C*₂-symétrique **73** (Figure 31).⁷⁶ S'agissant uniquement d'une étude préliminaire, de nombreux paramètres n'ont pas encore été étudiés pour l'instant tels que l'influence du groupement O–H libre, de la chiralité axiale ou encore de la diastéréoisométrie induites par le groupement BINOL chiral de ce type de catalyseur.

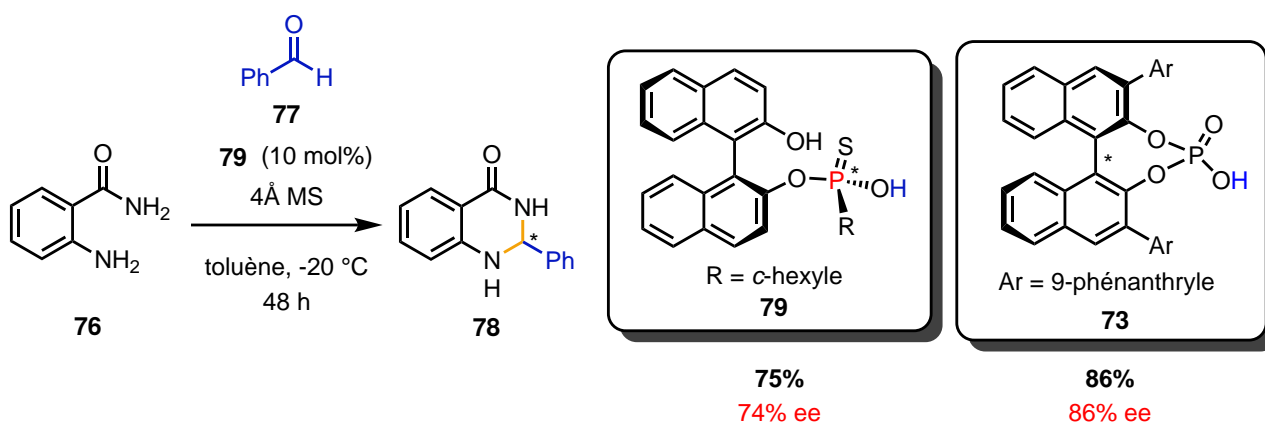


Figure 31 – Amination du benzaldéhyde catalysé par l'acide thiophosphonique *P*-chiral de Murai

Les acides thiophosphiniques et thiophosphoniques *P*-stéréogènes ont également été utilisés en tant qu'agent de dédoublement de racémiques exploitant les propriétés acide de Brønsted et basique de Lewis de la bifonction P(S)–OH qui permet de former des complexes de solvation diastéréomères avec des molécules optiquement actives possédant des hétéroatomes. Ces interactions sont visualisables par une non-équivalence spectrale en spectroscopie RMN et permettent de déterminer les ratios énantiomériques

⁷⁵Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Murai, T. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131152.

⁷⁶Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Sugiono, E.; Grenader, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 908–910.

d'un mélange d'espèces chirales. Les composés **80**, introduit par Harger⁷⁷, et **81** *P*-stéréogènes ont été décrits pour l'analyse énantiomérique de mélange de nombreuses espèces, telles que les phosphinamides **82**,⁷⁸ les sulfoxides **83**,⁷⁹ les *N*-oxydes **84**,⁸⁰ les amines **85**⁸¹ ou encore les alcools et thiols **86** ainsi que les diols et leurs dérivés **87** (Figure 32).⁸²

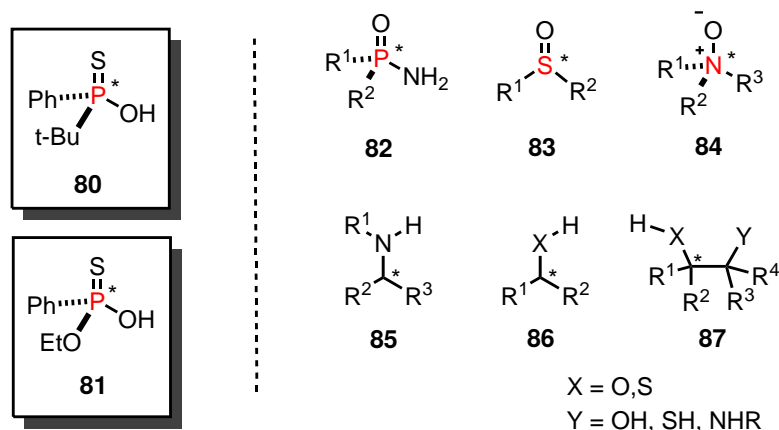


Figure 32 – Exemples d'espèces *P*-stéréogène agent de dédoublement chiral et d'espèces basiques optiquement actives discriminables

Par exemple, le groupe de Murai a pu utiliser avec succès ses espèces *P*-stéréogènes dérivés du BINOL pour discriminer des racémiques de certaines amines aliphatiques chirales.⁸³ Le spectre RMN du mélange 1:1 de l'acide thiophosphonique **88** et de l'amine racémique **89** permet en effet de mettre en évidence les sels diastéromères, en montrant clairement 2 doublets pour le groupement méthyle porté par le carbone stéréogène de l'amine (Figure 33).

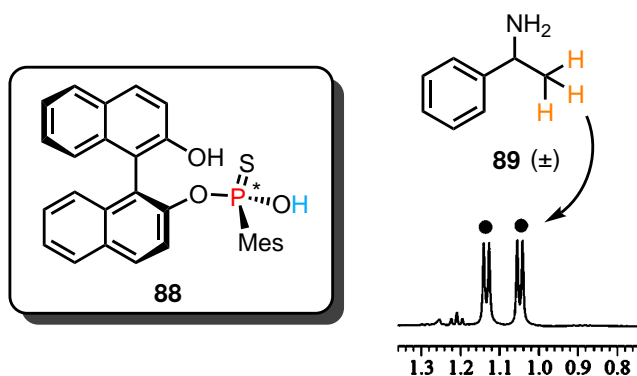


Figure 33 – Formation de sels diastéromères du mélange 1:1 entre **88** et **89** visualisée par spectroscopie RMN du proton

⁷⁷Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 326.

⁷⁸Harger, M. J. P. *Tetrahedron Letters* **1978**, 19, 2927–2928.

⁷⁹Drabowicz, J.; Dadziński, B.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1231–1234.

⁸⁰Drabowicz, J.; Dudziński, B.; Mikołajczyk, M.; Colonna, S.; Gaggero, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2267–2270.

⁸¹Vu, V. H.; Louafi, F.; Girard, N.; Marion, R.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3358–3373.

⁸²Omelańczuk, J.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2687–2694.

⁸³Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Murai, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1375–1379.

1.3.1.3 Catalyseurs dérivés de phosphinamides *P*-stéréogènes

Plus récemment en 2019, le groupe de Han et Senanayake a proposé une nouvelle classe de catalyseur acide de Brønsted *P*-stéréogène dérivé de phosphinamides dans laquelle l'acidité du proton N–H ainsi que l'environnement chiral sont hautement modulables par modification des substituants de l'atome de phosphore chiral ainsi que du groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote (Figure 34).⁸⁴

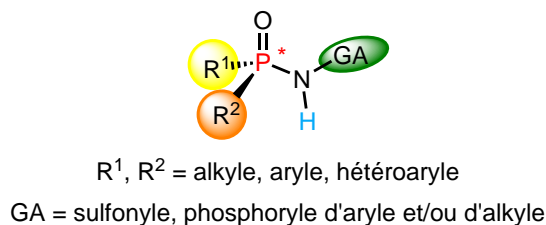


Figure 34 – Design des catalyseurs phosphinamides *P*-stéréogènes de Han et Senanayake

La réactivité ainsi que l'énantiosélectivité de ce type de catalyseurs ont été ensuite évaluées dans la même réaction de réduction de quinoline ou de 2H-1,4-benzoxazine **90** par hydrogénation par transfert d'hydruure. L'ensemble des catalyseurs synthétisés ont montré une bonne à excellente réactivité mais les meilleures sélectivités ont été obtenues avec les catalyseurs **92** et **93** fortement encombrés au niveau du centre stéréogène phosphore et sur le groupement électroattracteur sulfonyle. Bien que les excès énantiomériques obtenus soient modestes, les résultats demeurent très encourageants tant le potentiel de modulation de ces catalyseurs est important. Par exemple, il serait possible d'introduire d'autres groupes fonctionnels qui pourraient avoir des effets synergiques sur la réactivité et la sélectivité.

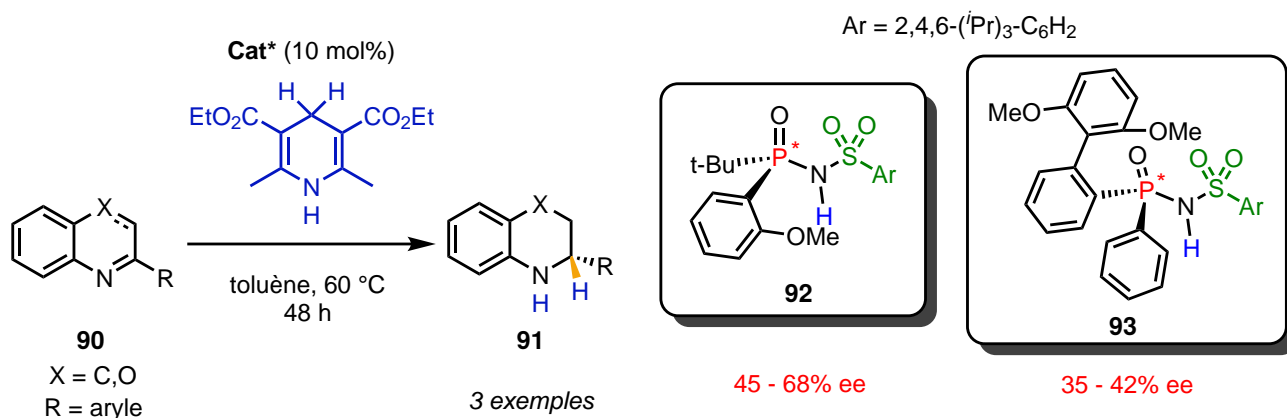


Figure 35 – Hydrogénation par transfert avec les catalyseurs phosphinamides *P*-chiraux de Han et Senanayake

C'est la stratégie adoptée par le groupe de Tsantrizos qui a utilisé ces mêmes espèces phosphinamides *P*-chirales en explorant l'impact d'une liaison non-covalente intramoléculaire.⁸⁵ Dans leur design pour le

⁸⁴Han, Z. S.; Wu, H.; Qu, B.; Wang, Y.; Wu, L.; Zhang, L.; Xu, Y.; Wu, L.; Zhang, Y.; Lee, H.; Roschangar, F.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1834–1837.

⁸⁵Yuan, M.; Mbaezue, I. I.; Zhou, Z.; Topic, F.; Tsantrizos, Y. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8690–8694.

catalyseur **96**, celle-ci prend la forme d'une liaison hydrogène entre un groupement hydroxyle phénolique et le N-H acide dont la présence a été confirmée par la structure obtenue par diffraction des rayons X et mise en évidence par la faible énantiosélectivité obtenu pour **95a** avec le catalyseur **92** dépourvu de fonction O-H libre. Les résultats obtenus dans la réaction d'hydrogénation par transfert sur les quinolines **94** montrent une énantiosélectivité accrue par rapport aux travaux précédents mais cependant irrégulière selon le substrat (Figure 36).

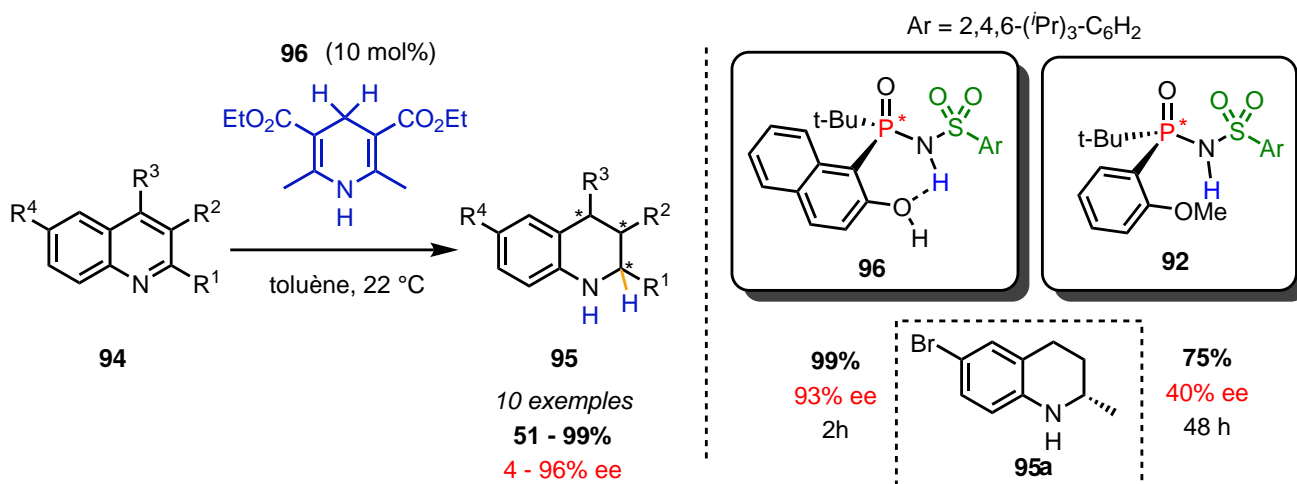


Figure 36 – Hydrogénation par transfert avec les catalyseurs phosphinamides *P*-chiraux Tsanzizos

Dans ce design de catalyseurs, la liaison hydrogène permise par l'introduction d'un groupe phénolique est donc un élément structurel clé car elle permet :

- d'augmenter l'acidité du catalyseur et la vitesse de réaction,
- de stabiliser les états de transition et de rigidifier la cavité chirale,
- de fournir un centre d'interaction supplémentaire en particulier pour guider l'approche de l'ester de Hantzsch (Figure 37).

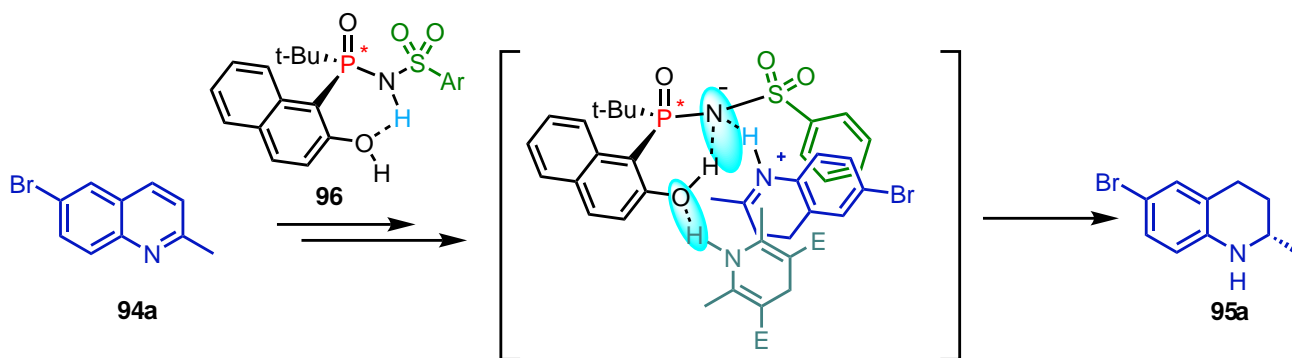


Figure 37 – Importance de la liaison hydrogène entre O-H et N-H acide dans l'intermédiaire réactionnel

Enfin, en 2021, le groupe de Han a également synthétisé des catalyseurs phosphinamides *P*-chiraux de conception relativement similaire : l'environnement chiral autour de l'atome de phosphore est contrôlé par un groupement *ortho*-biaryle et un groupement aryle tandis que l'acidité du proton N–H est exacerbée par le groupement attracteur phényle perfluoré.⁸⁶ Pour tester ce design de catalyseurs, la réaction de réduction avec un borane donneur d'hydrure a été choisie dans la mesure où de nombreux exemples de cette réaction ont été rapportés et étudiés avec les acides phosphoriques chiraux *C*₂-symétriques pour réduire des cétones⁸⁷, des α -céto-esters⁸⁸, des imines⁸⁹ ou encore des indoles⁹⁰ avec d'excellentes réactivités et énantiosélectivités. L'efficacité du catalyseur *P*-stéréogène **101** a pu être montrée au travers de la réduction désymétrisante énantiosélective par le catécholborane de 1,3-dicétones **97** et **99** en 3-hydroxy-cétones respectives **98** et **100** avec des bons rendements ainsi qu'une sélectivité excellente tant en termes d'excès énantiomériques que de ratios diastéréomériques (Figure 38).

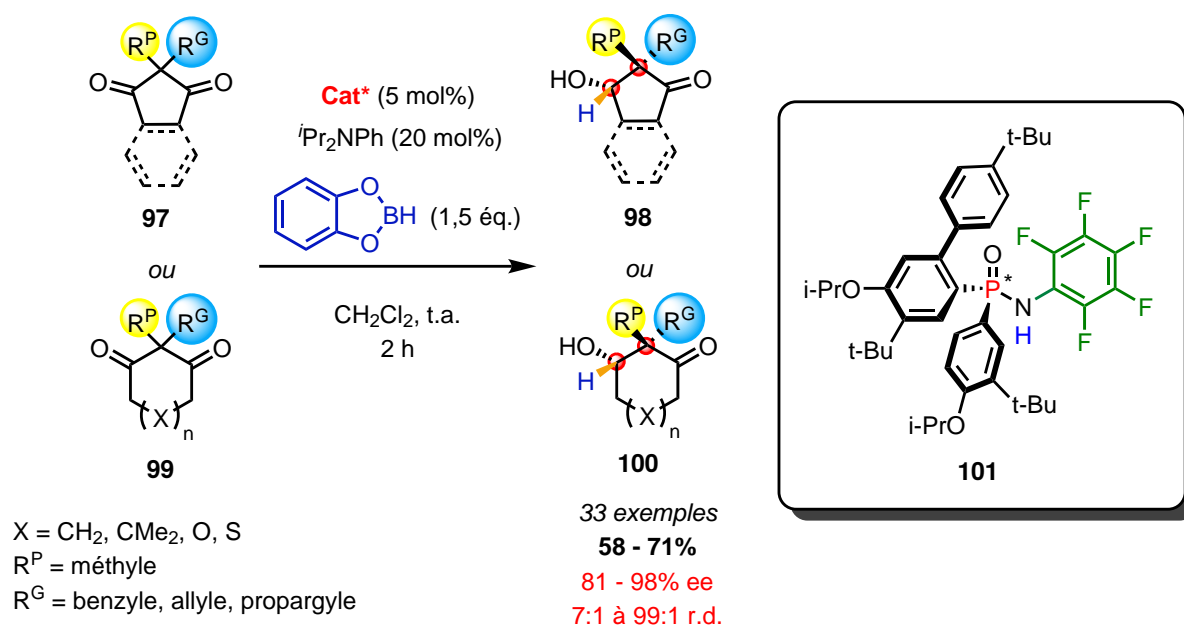


Figure 38 – Réduction dissymétrique énantiosélective de 1,3-dicétones cycliques avec un organocatalyseur phosphinamide *P*-stéréogène

Le rôle de la *P*-stéréogénicité des catalyseurs dans l'énantiosélectivité de la réaction a été expliqué par le mécanisme suivant (Figure 39). Le phosphinamide **101** forme un précatalyseur ionique avec la base organique qui réagit avec le borane en libérant du H₂ pour former un complexe boronique chiral bifonctionnel **A**. L'acidité de Lewis de l'atome de bore exacerbée par le phosphonate et la base organique permet d'activer la cétone **99** tandis que la liaison P=O, base de Lewis, guide l'approche et active un second équivalent

⁸⁶Qin, X.-L.; Li, A.; Han, F.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2994–3002.

⁸⁷Zhang, Z.; Jain, P.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10961–10964.

⁸⁸Enders, D.; Stöckel, B. A.; Rembiak, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4489–4491.

⁸⁹He, H.; Tang, X.; Cao, Y.; Antilla, J. C. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4336–4345.

⁹⁰Yang, K.; Lou, Y.; Wang, C.; Qi, L.-W.; Fang, T.; Zhang, F.; Xu, H.; Zhou, L.; Li, W.; Zhang, G.; Yu, P.; Song, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3294–3299.

de borane donneur d'hydruure. Dans ce cas, la stéréosélectivité est induite par la chiralité de l'atome de phosphore selon l'état de transition **B1** favorisé par rapport à **B2** car il minimise les interactions stériques entre groupements encombrants du catalyseur et de la 1,3-dicétone **99**.

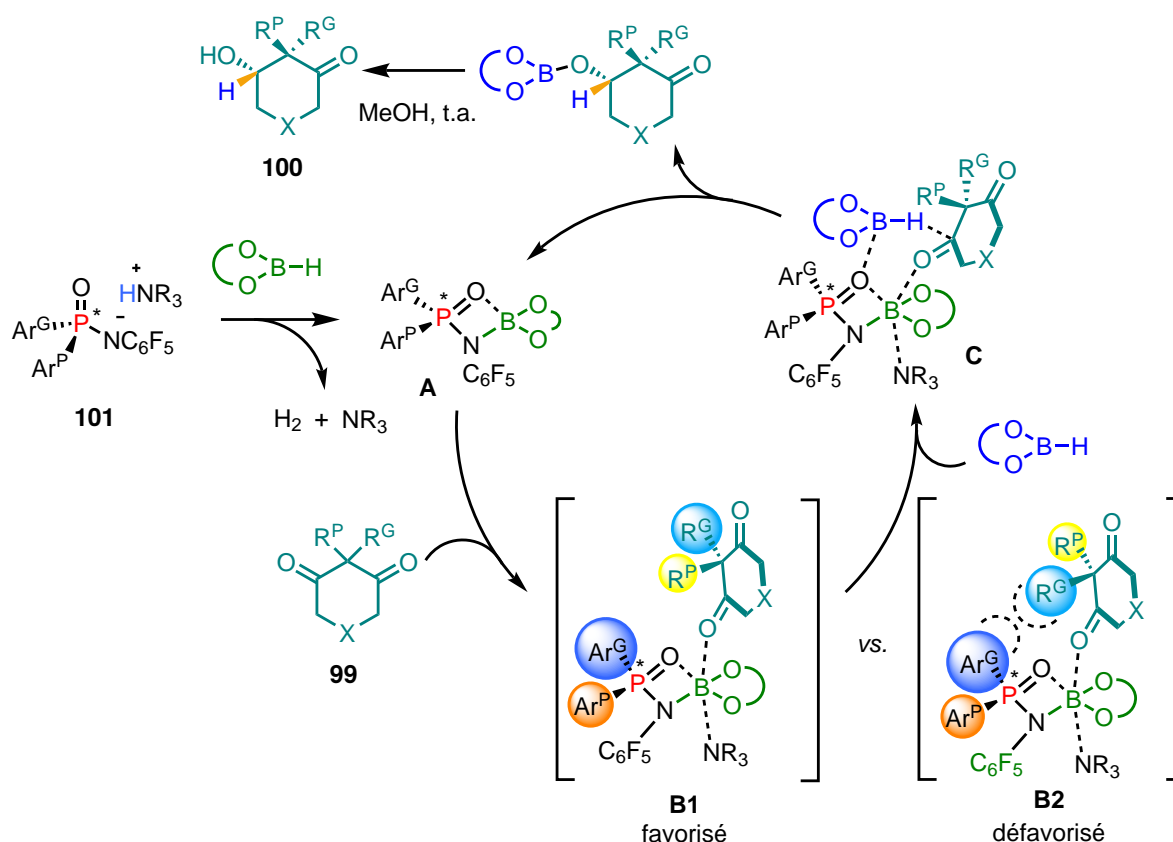


Figure 39 – Mécanisme de réduction dissymétrique énantiosélective de 1,3-dicétones cycliques : rôle de la *P*-stéréogénicité du catalyseur phosphinamide

Les résultats obtenus à l'aide d'acides de Brønsted dérivés de phosphinamides sont donc globalement encourageants et très prometteurs : ils permettent de concevoir un design de catalyseurs inspirés de la structure de ces espèces.

1.3.2 Utilisation d'organocatalyseurs *P*-stéréogènes aux propriétés basiques

L'utilisation de bases de Lewis *P*-stéréogènes en organocatalyse est, quant à elle, plus documentée dans la littérature avec beaucoup d'exemples de phosphines ou phosphoramides *P*-stéréogènes notamment dans des réactions énantiosélectives de réductions de cétones et d'allylations d'aldéhydes.⁹¹ Bien que la réactivité de ces espèces diffère de celle des catalyseurs acides de Brønsted, la similarité structurale ou les éléments stéréo-déterminants de certains exemples peuvent être utilisés comme source d'inspiration pour concevoir nos catalyseurs.

⁹¹Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560–1638.

C'est par exemple le cas des dérivés de phosphinamides secondaires comme **102** synthétisés par le groupe de Han et Senanayake utilisés pour la réduction de chalcones **103** (Figure 40).⁹² Dans cette étude, les produits **104** issus de la réduction ont été obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. En particulier, le groupement biphenyle di-*ortho*-substitué par des groupements alcoxyles a permis d'obtenir ces hauts niveaux de sélectivité.

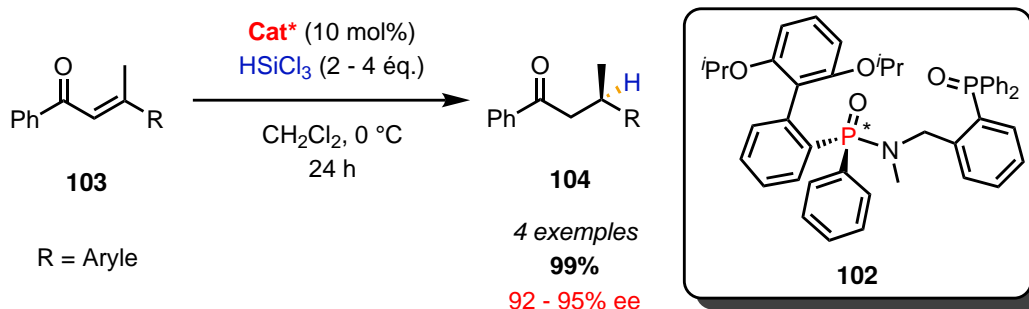


Figure 40 – Réduction énantiosélective catalysée par des phosphinamides bases de Lewis *P*-chiraux

1.4 Synthèse d'organocatalyseurs acides de Brønsted *P*-stéréogènes

1.4.1 Dédoublément d'acides thiophosphiniques racémiques

En premier lieu, les dédoublements optiques des acides méthyl- et *tert*-butyl-phénylthiophosphiniques **105** et **106** à l'aide de différentes bases chirales, telles que la brucine **107**, la quinine **108** ou l' α -méthylbenzylamine **109** ont été décrits par la suite avec succès par Benschop et Van den Berg⁹³ et Bechtolsheimer⁹⁴ respectivement (Figure 41). Les bons résultats obtenus ainsi que la facilité de mise en œuvre ont rendu cette méthode attractive et c'est pourquoi elle a été reprise par les groupes de Michalski⁹⁵, Haynes et Vonwiller⁹⁶ et Drabowicz⁹⁷ leur permettant de mener plusieurs études sur la réactivité et la stabilité configurationnelle de l'atome de phosphore de ces espèces.

⁹²Han, Z. S.; Zhang, L.; Xu, Y.; Sieber, J. D.; Marsini, M. A.; Li, Z.; Reeves, J. T.; Fandrick, K. R.; Patel, N. D.; Desrosiers, J.-N.; Qu, B.; Chen, A.; Rudzinski, D. M.; Samankumara, L. P.; Ma, S.; Grinberg, N.; Roschangar, F.; Yee, N. K.; Wang, G.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5474–5477.

⁹³Benschop, H. P.; van den Berg, G. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 362–364.

⁹⁴Luckenbach, R.; Bechtolsheimer, H.-H. *Z. Für Naturforschung B* **1977**, *32*, 584–588.

⁹⁵Michalski, J.; Radziejewski, C.; Skrzypczynski, Z.; Dabkowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7974–7976.

⁹⁶Haynes, R. K.; Freeman, R. N.; Mitchell, C. R.; Vonwiller, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2919–2921.

⁹⁷Drabowicz, J.; Pokora-Sobczak, P.; Krasowska, D.; Czarnocki, Z. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 977–991.

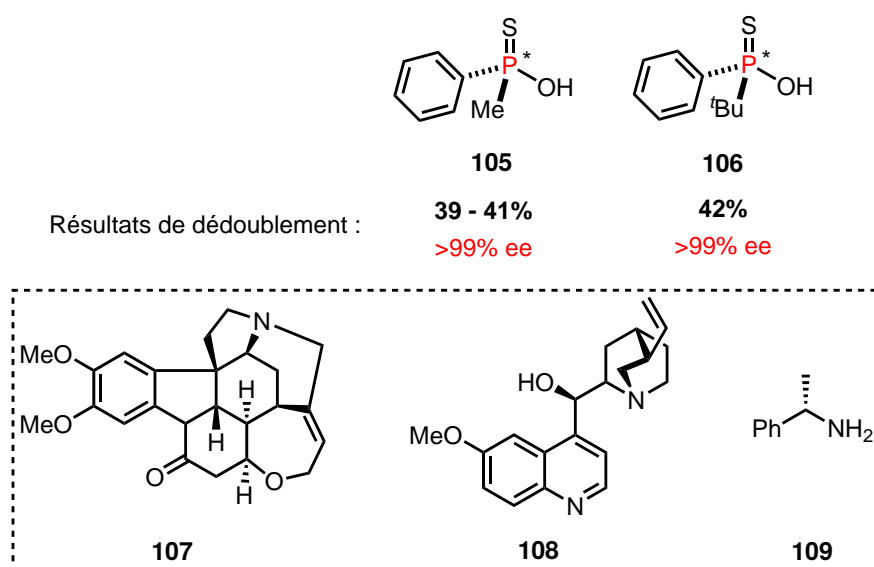


Figure 41 – Dédoublment optique de deux acides thiophosphiniques avec diverses amines chirales

Une étude de Saigo a montré par analyse cristallographique aux rayons X que les cristaux des sels diastéréomères entre des aryléthylamines chirales et des acides *P*-chiraux s'arrangeaient selon un réseau de liaisons hydrogène.⁹⁸ Le schéma de ce dernier est déterminé par la structure des acides thiophosphiniques qui va donc fortement influencer la solubilité du sel de manière générale. L'exemple du groupe de Drabowicz, qui a essayé d'étendre la méthodologie de dédoublement optique à l'acide *tert*-butyl-1-naphtylthiophosphinique **110**,⁹⁹ illustre l'importance de ce dernier point sur l'efficacité de la séparation. Malgré différentes bases aminées chirales et plusieurs systèmes de solvants testés, la formation et la recristallisation des sels diastéréomères conduit toujours à un ratio diastéréomérique de 1:1 ne permettant pas d'isoler chacun des énantiomères de cet acide thiophosphinique (Figure 42). Le manque de réussite de cette étude a donc montré que des changements structuraux qui peuvent paraître minimes au premier abord sont en réalité conséquents sur la solubilité des sels et donc leur séparation.

⁹⁸Kobayashi, Y.; Handa, H.; Maeda, J.; Saigo, K. *Chirality* **2008**, 20, 577–584.

⁹⁹Pokora-Sobczak, P.; Mielniczak, G.; Krasowska, D.; Chrzanowski, J.; Zajac, A.; Drabowicz, J. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2015**, 190, 694–699.

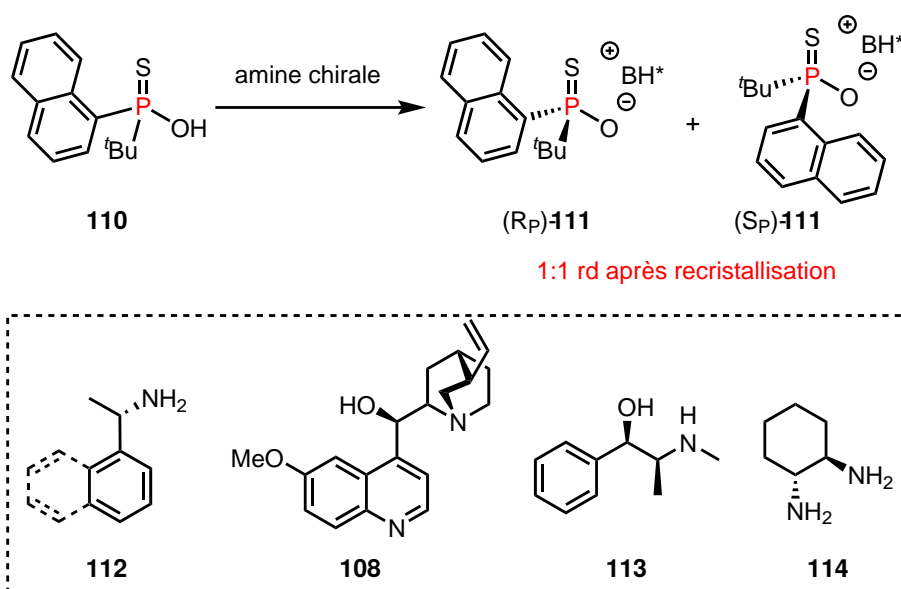


Figure 42 – Dédoublément optique échoué de l'acide tert-butyl-1-naphtylphosphinothioïque

La méthode de dédoublement optique apparaît donc comme très intéressante pour synthétiser deux acides thiophosphiniques particuliers. Dans l'optique de synthétiser des catalyseurs qui sont modulables, cette méthode est cependant rendue caduque par l'impossibilité de moduler les groupements directement liés à l'atome de phosphore.

1.4.2 Hydrolyse de thiophosphoesters *P*-stéréogènes

Une autre méthode, largement employée, est la conversion de *O*- ou de *S*-thiophosphoesters **115** ou **116** par déalkylation pour obtenir l'acide thiophosphonique ou thiophosphinique **117** (Figure 43).

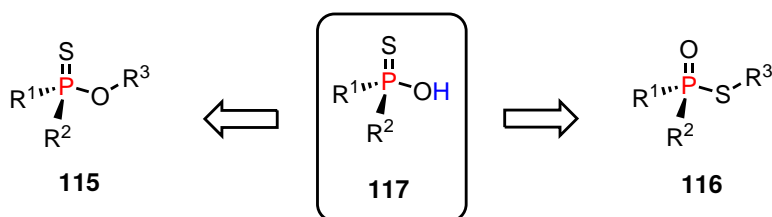


Figure 43 – Stratégie générale de synthèse puis déalkylation de *O*-thiophosphoesters

1.4.2.1 Hydrolyse de *O*-thiophosphoesters

Outre les nombreux exemples existants en version racémique,^{100–101} un exemple d'hydrolyse basique de *O*-thiophosphoesters diastéréomériquement purs a été décrite par le groupes de Guinchard et Voituriez^{102–103} avec l'ester **118** (Figure 44). Dans ce cas, l'hydrolyse à l'aide d'une base organique a permis d'obtenir l'acide thiophosphonique correspondant **119** diastéréomériquement purs avec une rétention complète de la chiralité de l'atome de phosphore.

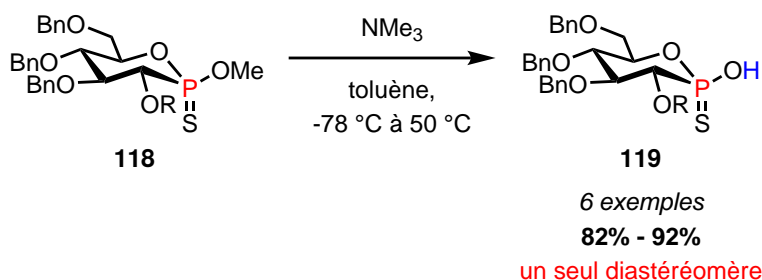


Figure 44 – Hydrolyse de *O*-thiophosphoesters diastéréomériquement purs en conditions basiques

Le groupe de Murai a également proposé la débenzylation du *O*-thiophosphoester **120** avec l'acide de Lewis fort BCl_3 mais l'acide thiophosphonique **121** a été obtenu avec un rendement médiocre et une mauvaise conservation de l'information stéréogène de l'atome de phosphore dans ces conditions.¹⁰⁴ A cause de ce résultat peu encourageant, cette stratégie n'a pas semblé être la plus intéressante pour la synthèse de nos catalyseurs *P*-stéréogènes.

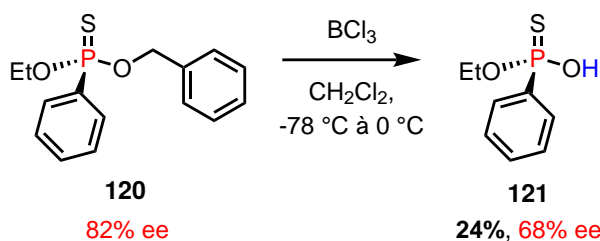


Figure 45 – Déalkylation d'un *O*-thiophosphoester *P*-chiral par un acide de Lewis

1.4.2.2 Hydrolyse de *S*-thiophosphoesters

Le groupe de Montchamp a quant à lui opté pour la stratégie de déalkylation de *S*-thiophosphoesters pour former des acides thiophosphoniques et thiophosphiniques.¹⁰⁵ S'inspirant de conditions développées par

¹⁰⁰Xu, Y.; Jiang, G.; Tsukahara, R.; Fujiwara, Y.; Tigyi, G.; Prestwich, G. D. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5309–5315.

¹⁰¹Vassiliou, S.; Tzouma, E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10069–10076.

¹⁰²Ferry, A.; Stemper, J.; Marinetti, A.; Voituriez, A.; Guinchard, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 188–193.

¹⁰³Febvay, J.; Demmer, C. S.; Retaillieu, P.; Crassous, J.; Abella, L.; Autschbach, J.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. – Eur. J.* **2019**, 25, 15609–15614.

¹⁰⁴Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Maruyama, T.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14446–14455.

¹⁰⁵Winters, K. R.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14545–14558.

Manthey en 1998¹⁰⁶, le *S*-phosphoester de 2,4,6-triméthoxybenzyle (Tmob) **122** est facilement hydrolysé en conditions acides pour former l'acide thiophosphinique **123** avec un excellent rendement (Figure 46a). En parallèle, la méthode de clivage du thiophosphoester de *n*-dodécyle **124** par réduction avec le naphthaléniure de sodium a également été examinée (Figure 46b).

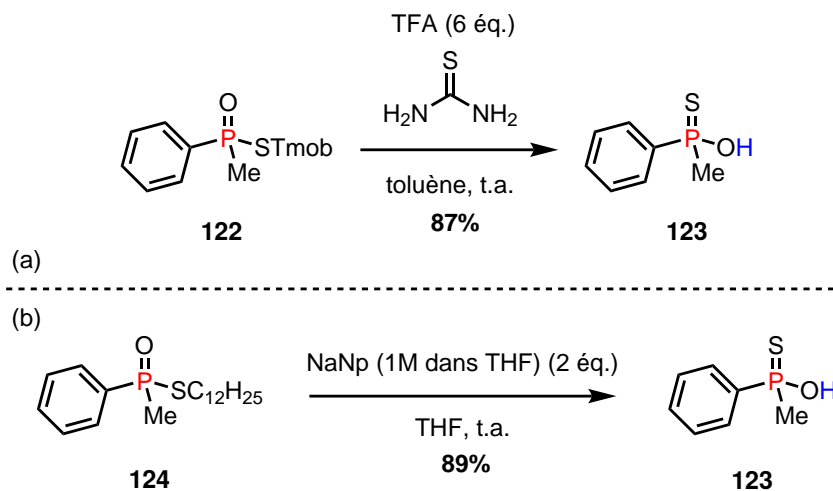


Figure 46 – Méthodes de déalkylation de *S*-thiophosphoester en acides thiophosphoniques en conditions acides (a) et réductrices (b)

Bien que permettant d'obtenir l'acide thiophosphinique **123** avec d'excellents rendements, ces méthodes présentent quelques inconvénients une mauvaise économie d'atomes. De plus, la synthèse des *S*-thiophosphoesters et leurs conversions en acides *P*-stéréogènes n'ont cependant été rapportées qu'en version racémique. La problématique de la rétention de configuration de l'atome de phosphore n'a pas été abordée dans cette étude.

1.4.3 Désymétrisation de phosphinamides prochiraux

La désymétrisation de dérivés phosphorés prochiraux est apparue depuis ces dernières années comme une stratégie intéressante pour la formation de divers composés *P*-chiraux mais rarement des acides de Brønsted.¹⁰⁷ Le seul exemple de la littérature est celui du groupe de Han qui a décrit la désymétrisation de diarylphosphinamides prochiraux **125** par une réaction d'*ortho*-arylation par activation de liaison C–H catalysée au palladium.¹⁰⁸ Cette méthode offre l'avantage d'accéder directement à des phosphinamides *P*-stéréogènes **127** qui sont acides de Brønsted grâce à un substituant aryle perfluorés électroattracteur et qui sont obtenus avec des bons rendements et une très bonne énantiosélectivité (Figure 47). Par la suite, ces phosphinamides ont été utilisés en tant que catalyseurs acides de Brønsted (voir 1.3.1.3, page 46).

¹⁰⁶Manthey, M. K.; Huang, D. T. C.; Bubbs, W. A.; Christopherson, R. I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4550–4555.

¹⁰⁷Ye, X.; Peng, L.; Bao, X.; Tan, C.-H.; Wang, H. *Green Synthesis and Catalysis* **2021**, *2*, 6–18.

¹⁰⁸Du, Z.-J.; Guan, J.; Wu, G.-J.; Xu, P.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 632–635.

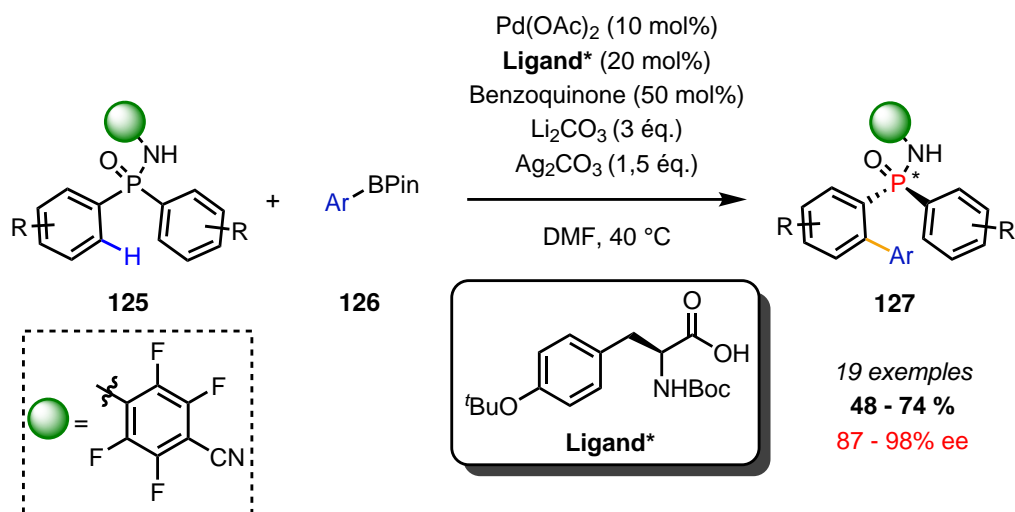


Figure 47 – Synthèse de phosphinamides *P*-chiraux acides de Brønsted par ortho-arylation désymétrisante catalysée au Pd

Cette étude décrit également la thionation énantiospécifique avec rétention configurationnelle des phosphoramidates *P*-chiraux **128** avec le réactif de Lawesson. Le thiophosphinamide correspondant **129** a été obtenu avec un bon rendement et une excellente rétention de configuration (Figure 48), en accord avec un autre exemple de la littérature.¹⁰⁹ Ces exemples offrent ainsi la perspective de synthétiser très facilement des espèces *P*-stéréogènes plus acides ce qui augmente la possibilité de modulation de tels catalyseurs.

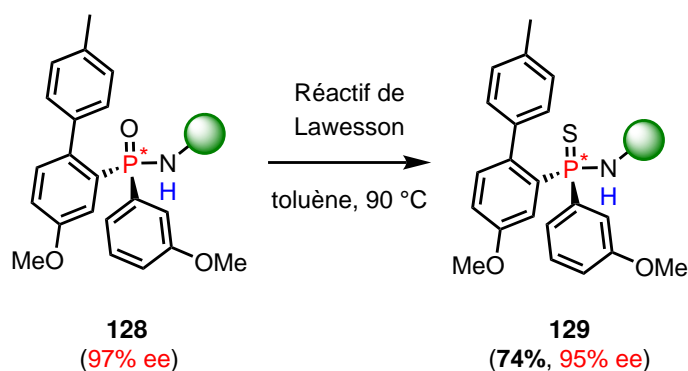


Figure 48 – Conversion énantiospécifique de phosphinamides *P*-chiraux en thiophosphinamides

La stratégie de désymétrisation possède donc plusieurs avantages, parmi lesquels une facilité d'accès grâce à la formation du centre stéréogène phosphoré uniquement en dernière étape de synthèse. Cependant, la nature des substituants des phosphinamides prochiraux utilisés reste limitée aux groupements aryles, ce qui constitue une importante limitation en particulier pour le design que nous avons souhaité développer.

¹⁰⁹Sun, Y.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2981–2985.

1.4.4 Synthèse et conversion d'oxydes de phosphines secondaires (OPS) ou de phosphinamides primaires *P*-stéréogènes

Une autre voie d'accès aux catalyseurs acides thiophosphiniques ou phosphinamides existe à travers la conversion stéréospécifique de certains composés *P*-stéréogènes qui sont facilement accessibles d'après l'étude d'exemples dans la littérature.

1.4.4.1 Conversion d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) en catalyseurs acides thiophosphiniques et phosphinamides

La conversion d'oxydes de phosphines secondaires en acides thiophosphiniques est relativement simple d'un point de vue synthétique (Figure 49). Les OPS (**130** par exemple) peuvent en effet réagir avec le soufre élémentaire S₈ pour être convertis en acides thiophosphiniques (**131**) avec rétention de configuration et aucune perte d'excès énantiomérique. Ainsi, à l'aide d'une méthode de synthèse d'OPS énantioenrichis, il est possible d'accéder très simplement à des catalyseurs *P*-stéréogènes.^{110–111} Cette stratégie est d'autant plus intéressante que les méthodes d'accès aux OPS énantioenrichis sont très documentées dans la littérature (*vide infra*) car ils constituent des précurseurs de nombreux composés *P*-stéréogènes différents, tels que les oxydes de phosphine et phosphines tertiaires. Par ailleurs, ces composés présentent l'avantage d'être configurationnellement stable à l'air et à l'humidité ce qui est un atout pour leur synthèse et leur conservation au laboratoire.

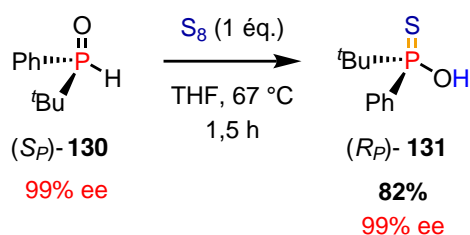


Figure 49 – Conversion énantiospécifique d'oxydes de phosphine secondaires en acides thiophosphiniques

Les OPSs pourraient également nous permettre d'accéder aux catalyseurs phosphinamides acides de Brønsted par une stratégie également très simple (Figure 50). Quelques études ont décrit la transformation énantiospécifique de OPS **132** en chlorures organophosphorés **133** avec rétention de configuration de l'atome de phosphore.¹¹² Ces espèces peuvent ensuite réagir avec des nucléophiles variés,¹¹³ notamment des amines, avec inversion de configuration de l'atome de phosphore selon un mécanisme S_N2@P.¹¹⁴

¹¹⁰Michalski, J.; Skrzypczynski, Z. *Journal of Organometallic Chemistry* **1975**, 97, C31–C32.

¹¹¹Krawiecka, B.; Michalski, J.; Wojna-Tadeusiak, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4201–4208.

¹¹²Zhou, Y.; Wang, G.; Saga, Y.; Shen, R.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7924–7927.

¹¹³Wang, G.; Shen, R.; Xu, Q.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3890–3892.

¹¹⁴Kolodiazhnyi, O. I.; Kolodiazhna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1651–1674.

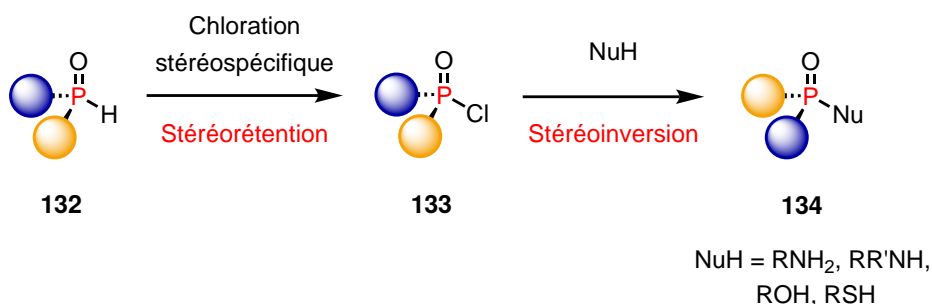


Figure 50 – Synthèse de dérivés *P*-stéréogènes via chloration et substitution nucléophile stéréospécifiques

Cette stratégie peut notamment être appliquée pour la synthèse de nos catalyseurs (Figure 51).^{115–116} A partir d'OPS **135** dans les conditions réactionnelles d'Atherton-Todd, le phosphinamide primaire **136** peut être obtenu énantiospécifiquement avec des bons rendements avec inversion de configuration de l'atome de phosphore. A l'aide d'une base forte, le phosphinamide a réagi avec un chlorure de sulfonyle permettant d'obtenir les espèces acides de Brønsted *P*-stéréogènes.

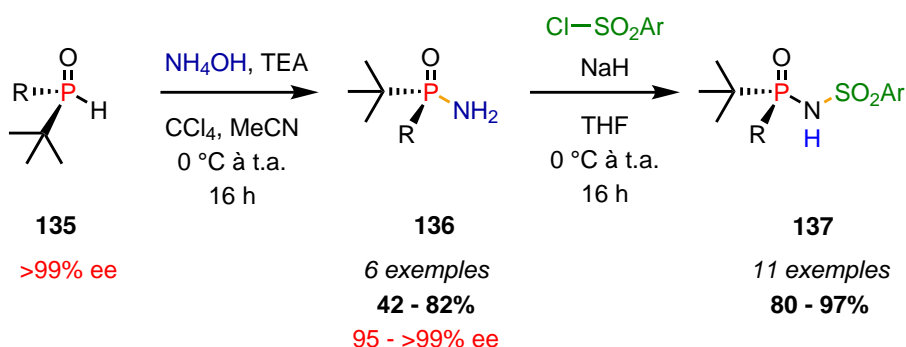


Figure 51 – Stratégie stéréospécifique d'accès aux catalyseurs phosphinamides *P*-stéréogène *N*-sulfonyle via la réaction d'Atherton-Todd

La réaction de Wadsworth-Emmons-Stec¹¹⁷ peut également être utilisée pour convertir directement des phosphinamides secondaires **138** en acides thiophosphiniques **139** de manière stéréospécifique avec rétention de configuration. La mise en œuvre expérimentale est également relativement simple dans la mesure où elle nécessite seulement l'ajout d'une base forte (NaH, LiHMDS, *n*-BuLi, ...) et du disulfure de carbone CS₂ pour récupérer l'acide thiophosphinique **139** après hydrolyse (Figure 52). Malgré une approche intéressante, cette stratégie a cependant été toutefois très peu investiguée dans la littérature pour la synthèse de composés *P*-stéréogènes sauf dans une récente étude du groupe de Montchamp.¹¹⁸

¹¹⁵Han, Z. S.; Wu, H.; Qu, B.; Wang, Y.; Wu, L.; Zhang, L.; Xu, Y.; Wu, L.; Zhang, Y.; Lee, H.; Roschangar, F.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Letters* **2019**, 60, 1834–1837.

¹¹⁶Yuan, M.; Mbaezue, I. I.; Zhou, Z.; Topic, F.; Tsantrizos, Y. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8690–8694.

¹¹⁷Stec, W. J. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 411–417.

¹¹⁸Winters, K. R.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14545–14558.

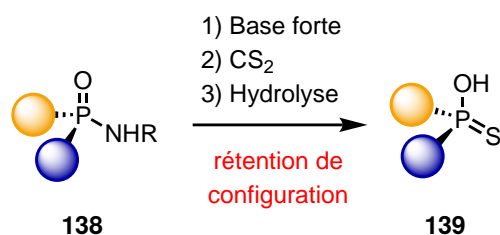


Figure 52 – Stratégie stéréospécifique d'accès aux catalyseurs acides thiophosphiniques par réaction de Wadsworth-Emmons-Stec

Dans cette partie, la synthèse d'OPSs et de phosphinamides en tant qu'intermédiaires clés pour la synthèse de nos catalyseurs est détaillée. La stratégie de conversion de ces composés pour la synthèse de nos catalyseurs semble en effet particulièrement intéressante dans la mesure où les étapes de conversion sont énantiospécifiques et simples à mettre en œuvre.

1.4.4.2 Dédoubléments d'oxydes de phosphine secondaires

De même que pour le cas des acides thiophosphiniques, le dédoublement optique par séparation de sels diastéréomères a été la première méthode développée pour l'énantioséparation des oxydes de phosphine secondaires **132**. Cependant, les études de Drabowicz,¹¹⁹ Pietrusiewicz¹²⁰ et Minnard¹²¹ se sont concentrées uniquement sur le dédoublement de l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine, effectué avec succès avec différents agents de dédoublement chiraux. Le groupe de Bagi¹²² a mené très récemment le dédoublement de plusieurs oxydes de phosphine différents à l'aide d'un dérivé du TADDOL mais seuls 6 composés testés sur 14 ont pu être isolés avec un excès énantiométrique acceptable supérieur à 90% (Figure 53). Comme les acides thiophosphiniques, le dédoublement optique de ces espèces est fortement dépendant de la substitution autour de l'atome de phosphore chiral, ce qui constitue une limitation importante.

¹¹⁹Drabowicz, J.; Łyżwa, P.; Omelańczuk, J.; Pietrusiewicz, K.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2757–2763.

¹²⁰Holt, J.; Maj, A.; Schudde, E.; Pietrusiewicz, K.; Sieroń, L.; Wieczorek, W.; Jerphagnon, T.; Arends, I.; Hanefeld, U.; Minnaard, A. *Synthesis* **2009**, 12, 2061–2065.

¹²¹Kortmann, F. A.; Chang, M.-C.; Otten, E.; Couzijn, E. P. A.; Lutz, M.; Minnaard, A. J. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1322.

¹²²Varga, B.; Szemesi, P.; Nagy, P.; Herbay, R.; Holczbauer, T.; Fogassy, E.; Keglevich, G.; Bagi, P. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 14493–14507.

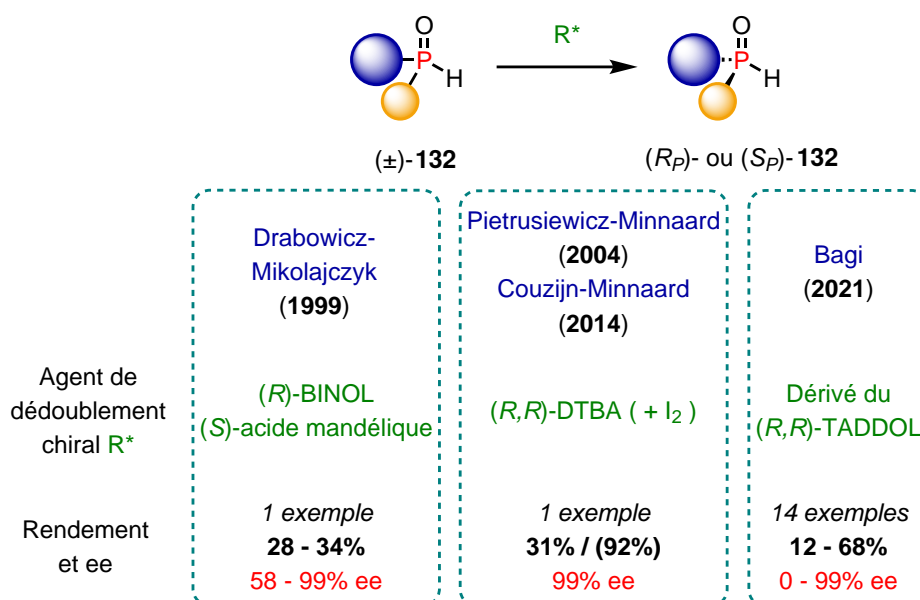


Figure 53 – Exemple de dédoublements d'oxydes de phosphines secondaires par formation de sels diastéréomères

Une autre méthode de séparation d'OPS racémiques **132** par dédoublement cinétique est également apparue très récemment.¹²³ Les exemples de la littérature décrivent principalement l'obtention d'oxydes de phosphine tertiaires *P*-stéréogènes **140** dans des réactions catalysées par des métaux sur des OPS, telles qu'une allylation par Q.-W. Zhang¹²⁴ ainsi qu'une alcynation¹²⁵ et une arylation¹²⁶ par J. Zhang. Toutefois, la récupération de l'énantiomère de l'oxyde de phosphine qui n'a pas réagi demeure peu ou pas investiguée dans ces rapports (Figure 54). Contrairement à tous ces exemples, le groupe de J. Zhang a décrit l'isolement de nombreux oxydes de phosphines secondaires, obtenus en plus des oxydes de phosphines tertiaires lors d'un dédoublement cinétique par une réaction de Morita-Baylis-Hillman organocatalysée par une phosphine chirale (Le-Phos).¹²⁷ Les oxydes de phosphines secondaires ont été isolés avec des énantiosélectivités globalement bonnes mais parfois modestes pour certains exemples. L'inconstance des quelques résultats décrits dans la littérature ainsi qu'un rendement plafonné à 50% pour les oxydes de phosphines secondaires rendent cette méthode toutefois peu attractive pour la synthèse de ces espèces.

¹²³Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011–3030.

¹²⁴Liu, X.-T.; Zhang, Y.-Q.; Han, X.-Y.; Sun, S.-P.; Zhang, Q.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16584–16589.

¹²⁵Dai, Q.; Liu, L.; Qian, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20645–20650.

¹²⁶Dai, Q.; Li, W.; Li, Z.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20556–20564.

¹²⁷Qiu, H.; Dai, Q.; He, J.; Li, W.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9983–9988.

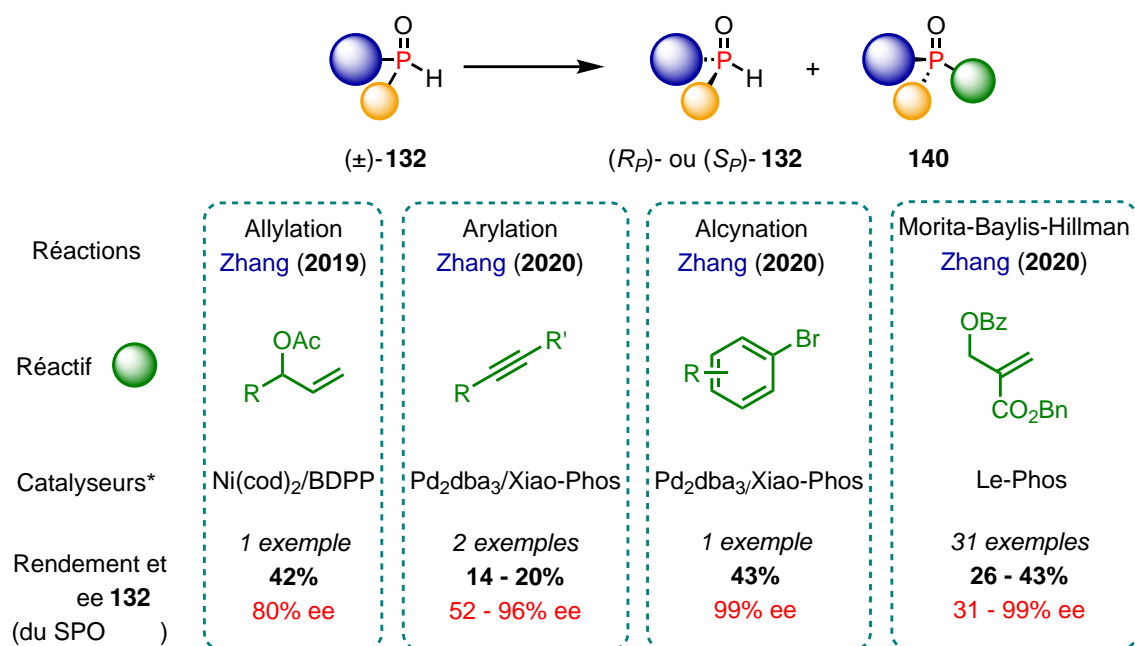


Figure 54 – Exemples de dédoublements cinétiques d'oxydes de phosphines secondaires

1.4.4.3 Synthèse stéréospécifique d'OPS *P*-stéréogènes

La grande majorité des synthèses énantiospécifiques d'oxydes de phosphines secondaires est basée sur la synthèse et la conversion d'un précurseur dont l'atome de phosphore est lié à un auxiliaire chiral.

Auxiliaire alcool : Initialement décrit par Mislow, le (*L*)-(-)-menthol, qui est disponible commercialement à bas coût, est le premier auxiliaire qui a été utilisé pour la préparation d'un précurseur diastéréomériquement pur par recristallisation.¹²⁸ La réaction du précurseur (-)-menthyl-(*R_P*)-phényl-H-phosphinate **141** avec des réactifs organométalliques a notamment été étudiée au travers de différentes études.^{129–130} La substitution de l'auxiliaire chiral mentholate par un réactif organométallique a permis d'obtenir les oxydes de phosphines secondaires après hydrolyse avec de très bons rendements et énantiosélectivités. En particulier, l'étude de Giordano et Buono a montré que de bien meilleurs résultats sont obtenus si des organolithiens sont utilisés au lieu des réactifs de Grignard. Cette stratégie nécessite cependant d'obtenir les précurseurs menthyl-H-phosphinates par une voie synthétique nécessitant plusieurs recristallisations comme décrit par Mislow. En complément, le groupe de Montchamp a décrit une autre voie d'accès à ces précurseurs par préparation de l'hydroxyméthyl-H-phosphinate.¹³¹

¹²⁸Farnham, W. B.; Murray, R. K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5809–5810.

¹²⁹Leyris, A.; Bigeault, J.; Nuel, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 5247–5250.

¹³⁰Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12648–12655.

¹³¹Berger, O.; Montchamp, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7552–7562.

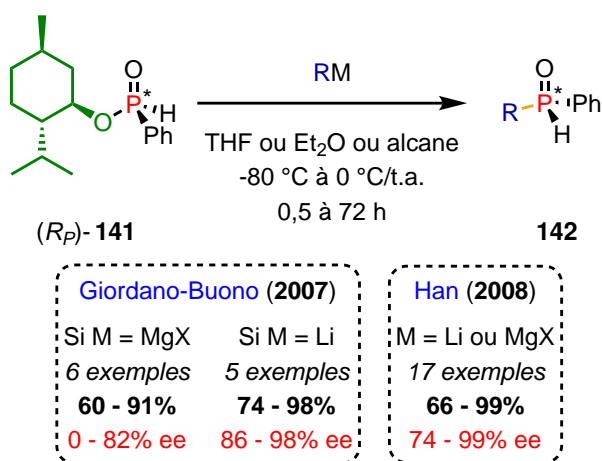


Figure 55 – Synthèse d'OPS énantioenrichis par substitution nucléophile énantiospécifique de menthyl-H-phosphinates

Le mécanisme proposé permet notamment d'expliquer la sélectivité et l'inversion de configuration observée (Figure 56). Un équivalent de réactif organométallique est d'abord nécessaire pour déprotoner le H-phosphinate **141** et former l'intermédiaire P(III) **A** avec rétention de configuration. Celui-ci peut alors subir une substitution nucléophile $S_N2@P$ par un deuxième équivalent de réactif organométallique avec inversion de la configuration de l'atome de phosphore. L'hydrolyse finale de l'intermédiaire **B** avec rétention de la configuration permet alors d'obtenir l'oxyde de phosphine secondaire **142**. L'épimérisation de l'intermédiaire **A** peut être principalement mise en cause dans la perte de sélectivité observée. Elle peut être due notamment à un excès trop important de réactif organométallique ou à un encombrement stérique trop important du nucléophile organométallique (cas du *tert*-butyle ou des aryles *ortho*-substitués par exemple). En effet dans ce second cas, la nucléophilie est moins importante et la cinétique de la substitution nucléophile devient alors similaire ou plus lente que l'épimérisation.

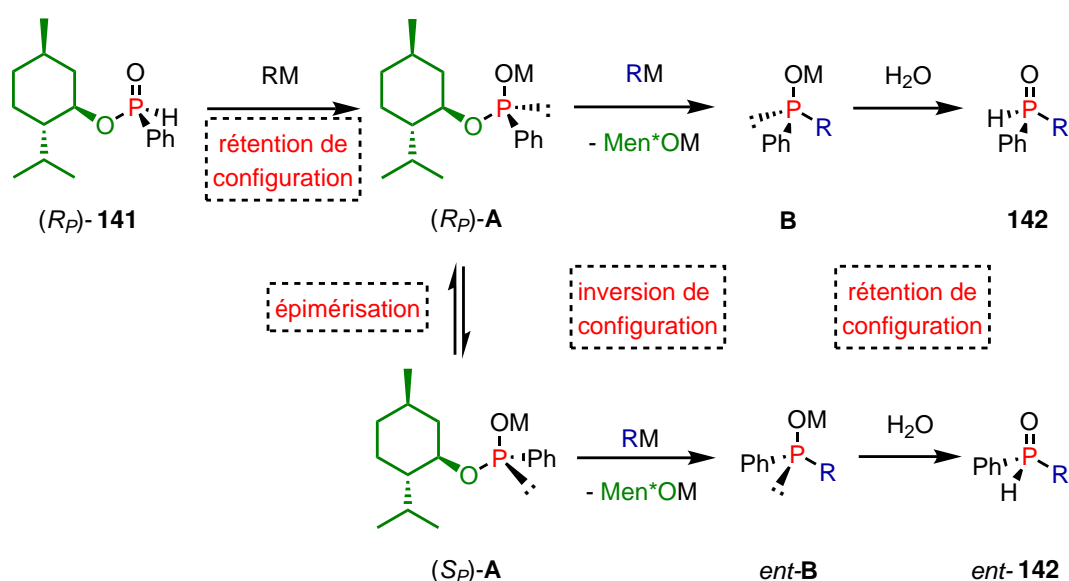


Figure 56 – Mécanisme de la substitution nucléophile de menthyl-H-phosphinates par un réactif organométallique

Récemment, une nouvelle méthodologie simple et robuste basée sur le dédoublement de précurseurs

H-adamantylphosphinates a été développée au sein de notre institut par le groupe de Giordano et Leclaire permettant la préparation de chacun des deux énantiomères *P*-stéréogènes d'un oxyde de phosphine secondaire **146** (Figure 57).¹³² Le précurseur racémique adamantyle **145** est stable à l'air et à l'humidité et peut être préparé selon deux méthodes différentes à partir de dichlorophosphines **143** ou du dichlorophosphinite **144**. Les deux énantiomères de ce précurseur peuvent être facilement séparés par HPLC semi-préparative à l'échelle du gramme et peuvent ensuite être utilisés pour des transformations stéréosélectives. La substitution de ces précurseurs par des réactifs organolithiens a été étudiée et des oxydes de phosphine secondaires ont pu être obtenus avec de très bons rendements et excès énantiomériques.

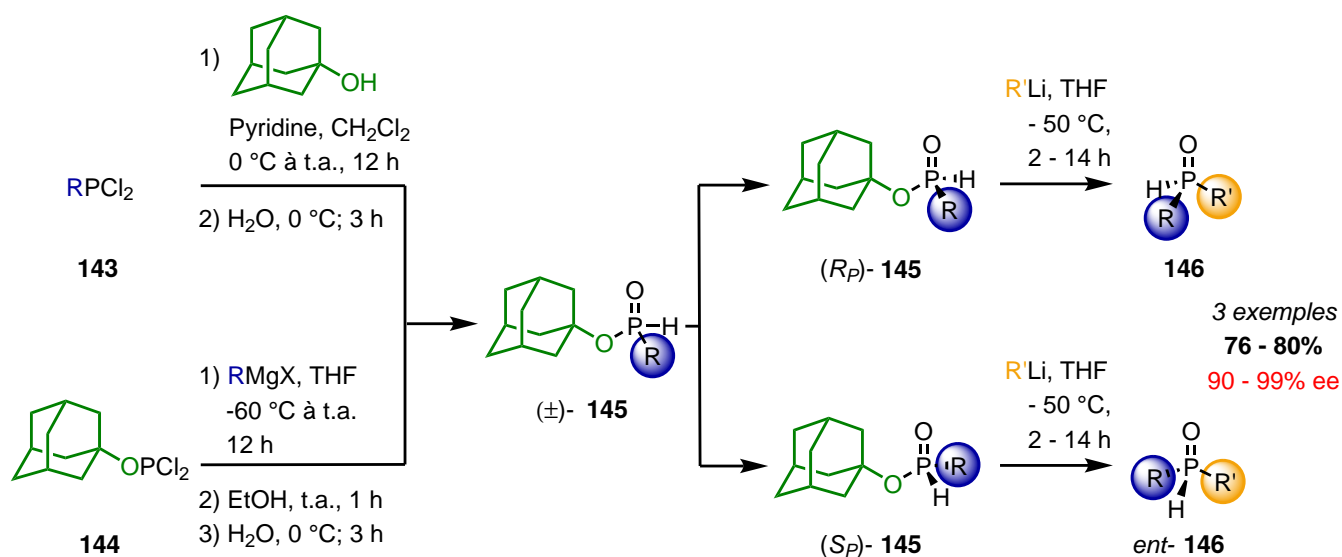


Figure 57 – Synthèse d'OPS énantioenrichis par séparation par HPLC chirale semi-préparative d'adamantyl-*H*-phosphinates

Auxiliaire aminoalcool : Les aminoalcools ont également été utilisés en tant qu'auxiliaires chiraux pour la synthèse de composés *P*-stéréogènes en particulier dès les années 1990s par le groupe de Jugé.¹³³ Depuis ces travaux pionniers, plusieurs auxiliaires aminoalcools différents ont été utilisés pour la synthèse stéréospécifique d'oxydes de phosphine secondaires (Figure 58). Le groupe de Buono a décrit les premiers l'ouverture d'oxazaphospholidine cyclique dérivée du prolinol **148** par le *tert*-butyllithium avec rétention de configuration suivie d'une hydrolyse acide permettant d'obtenir un seul oxyde de phosphine secondaire avec des rendements excellents et une bonne énantiosélectivité.¹³⁴ Par la suite, les groupe de Framery et Andrioletti¹³⁵ puis de Han, Senanayake et Tsantrizos^{136–137} ont décrit différentes copules sulfonamidoalcools utilisées pour la synthèse énantiospécifique de nombreux exemples d'oxydes de phosphines secondaires avec

¹³²Gatineau, D.; Nguyen, D. H.; Hérault, D.; Vanthuyne, N.; Leclaire, J.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4132–4141.

¹³³Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 6357–6360.

¹³⁴Leyris, A.; Nuel, D.; Giordano, L.; Achard, M.; Buono, G. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8677–8680.

¹³⁵Copey, L.; Jean-Gérard, L.; Andrioletti, B.; Framery, E. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 543–545.

¹³⁶Han, Z. S.; Wu, H.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Qu, B.; Li, Z.; Caldwell, D. R.; Fandrick, K. R.; Zhang, L.; Roschangar, F.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1796–1799.

¹³⁷Li, S.-G.; Yuan, M.; Topic, F.; Han, Z. S.; Senanayake, C. H.; Tsantrizos, Y. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7291–7302.

globalement de très bons rendements et de bons excès énantiomériques. Dans certains exemples, la sélectivité est cependant impactée par la présence de certains groupements comportant des hétéroatomes.

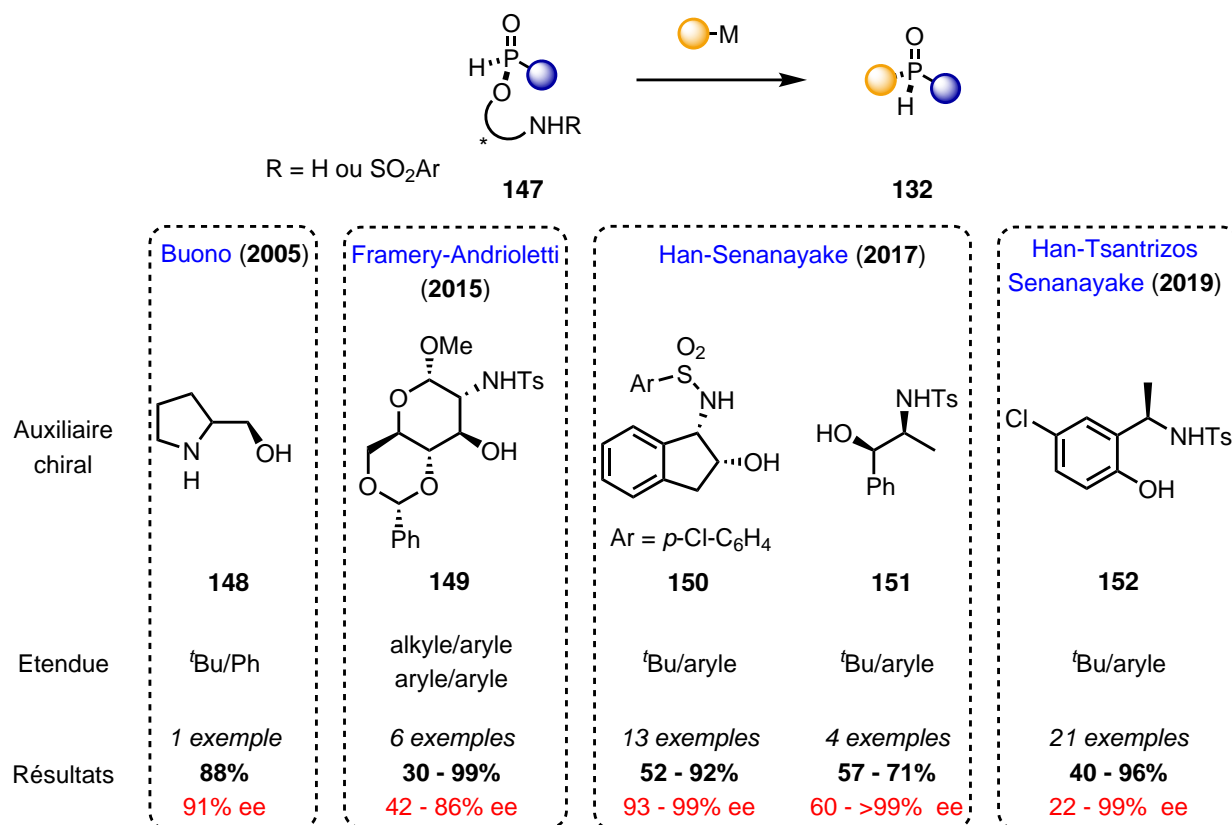


Figure 58 – Synthèse stéréospécifique d'oxydes de phosphine secondaires à l'aide d'un auxiliaire chiral aminoalcool

Le mécanisme de ces réactions de synthèse énantiospécifique à l'aide d'un auxiliaire chiral permet de comprendre les origines des hautes sélectivités obtenues (Figure 59). La copule chirale aminoindanol **150**, qui est facilement accessible, réagit avec la dichlorophosphine PhPCl_2 à basse température permettant d'obtenir l'intermédiaire phosphine **153** avec un haut ratio diastéréomérique et dont la liaison P–N peut être considérée comme une liaison P–Cl masquée dans le cas de ces espèces. L'hydrolyse de cette espèce permet d'obtenir l'espèce H-phosphinate **154** sous la forme d'un seul diastéréomère après purification. La séquence de substitution nucléophile avec un réactif organométallique suivie d'une hydrolyse permet de synthétiser l'oxyde de phosphine secondaire **130** avec un excellent excès énantiomérique mais permet également de récupérer l'auxiliaire chiral **150** après purification. Par ailleurs, le premier intermédiaire **153** peut aussi être oxydé pour conduire à l'oxyde de phosphine **155** qui est un précurseur permettant de synthétiser des oxydes de phosphines tertiaires après double substitution par des réactifs organométalliques^{138–139} ou des phosphinamides énantioenrichis après substitution par un réactif organométallique et d'un amidure de

¹³⁸Han, Z. S.; Goyal, N.; Herbage, M. A.; Sieber, J. D.; Qu, B.; Xu, Y.; Li, Z.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J.-N.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Mangunuru, H. P. R.; Zhang, Y.; Krishnamurthy, D.; Lu, B. Z.; Song, J. J.; Wang, G.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474–2477.

¹³⁹D'Onofrio, A.; Copey, L.; Jean-Gérard, L.; Goux-Henry, C.; Pilet, G.; Andrioletti, B.; Framery, E. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9029–9034.

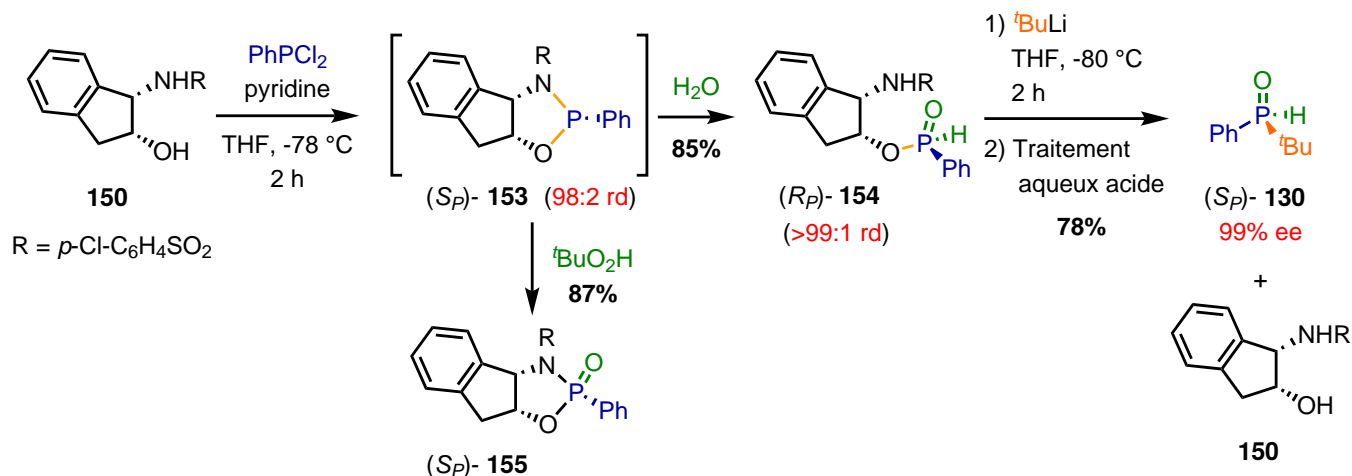


Figure 59 – Exemple de synthèse stéréospécifique de l'oxyde de phosphine secondaire **130** à l'aide de l'auxiliaire aminoin-danol **150**

Ces stratégies sont également apparues comme intéressantes dans la mesure où elles permettent un accès élégant et efficace à de nombreux exemples d'oxydes de phosphine secondaires possédant les groupements *tert*-butyle et aryle que nous souhaitons pour le design de nos catalyseurs. Malgré ces avantages, la séquence synthétique requiert toutefois plusieurs étapes avec un contrôle minutieux et important (température, ajout des réactifs,...) pour éviter la racémisation.

1.4.4.4 Résultats : synthèse d'acides thiophosphiniques *P*-stéréogènes

Dans un premier temps, la synthèse de catalyseurs acides thiophosphoniques *P*-stéréogènes encombrés a été tentée par la méthode distéréosélective de Han-Tsantrizos-Senanayake à l'aide de l'auxiliaire chiral **152**. En effet, cette méthode présente l'avantage de synthétiser un seul précurseur *tert*-butyl-H-phosphinate pour la synthèse de différents oxydes de phosphines secondaires énantipurs avec différents réactifs organométalliques en plus d'éviter l'usage du *tert*-butyllithium pyrophorique. Cependant, lors de la mise en œuvre expérimentale, il est apparu que l'intermédiaire **156** était extrêmement sensible à l'oxydation et à l'humidité. Le produit H-phosphinate désiré **157** a été obtenu avec deux autres sous-produits, **159** issu de l'oxydation directe de l'intermédiaire **156** et **158** issu de l'oxydation du produit **157** sous forme P(III). Malgré les précautions prises (atmosphère inerte, dégazage des solvants et hydrolyse avec de l'eau dégazée grade HPLC), le meilleur ratio des différents produits obtenus étaient 50:15:35 (**157**:**158**:**159**). La purification par chromatographie sur colonne de silice n'a pas permis de séparer ces différents produits.

¹⁴⁰Han, Z. S.; Zhang, L.; Xu, Y.; Sieber, J. D.; Marsini, M. A.; Li, Z.; Reeves, J. T.; Fandrick, K. R.; Patel, N. D.; Desrosiers, J.-N.; Qu, B.; Chen, A.; Rudzinski, D. M.; Samankumara, L. P.; Ma, S.; Grinberg, N.; Roschangar, F.; Yee, N. K.; Wang, G.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5474–5477.

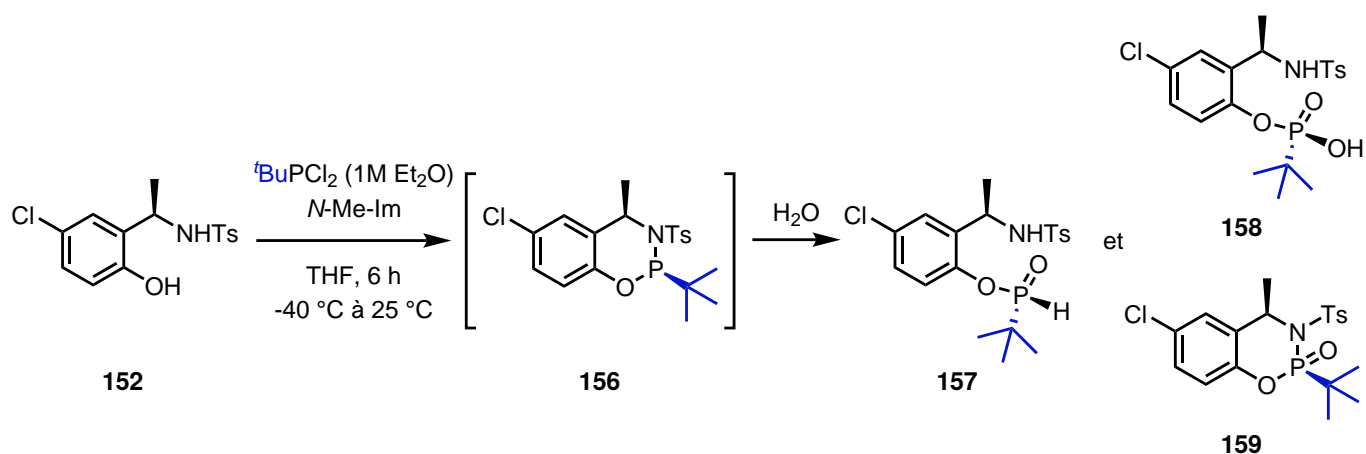


Figure 60 – Synthèse diastéréosélective du précurseur **157** à l'aide la copule chirale phénol **152**

Les catalyseurs acides thiophosphiniques ont alors été synthétisés selon la voie diastéréosélective de Giordano/Han en utilisant le *L*-(-)-menthol en tant qu'auxiliaire chiral (**Figure 61**). Ces travaux ont été effectués en collaboration avec le Dr. Xiaoze Bao, en stage post-doctoral dans notre laboratoire (2018-2019). Pour cela, différents précurseurs menthyl-H-phosphinates **162** ont pu être obtenus à partir de la réaction entre le dichloromenthylphosphite **161** et un réactif organométallique (organolithien ou réactif de Grignard). Ces précurseurs peuvent également être préparés à l'aide du *L*-menthol **160** et d'une dichlorophosphine **143** dans le cas où celle-ci est commerciale (ce qui est le cas pour $\text{R} = \text{phényle}$ ou *tert*-butyle). La préparation de ces composés RPCl_2 est en effet fastidieuse dans la mesure où ils sont très sensibles à une exposition à l'air et à l'humidité contrairement au dichloromenthylphosphite plus stable. Les précurseurs menthyl-H-phosphinates **164**, **165** et **166** ont pu être obtenus diastéréomériquement enrichis après une ou plusieurs recristallisations. Dans le cas du composé **167**, les différentes tentatives de recristallisation n'ont pas permis d'obtenir le composé avec un ratio diastéréomérique suffisant.

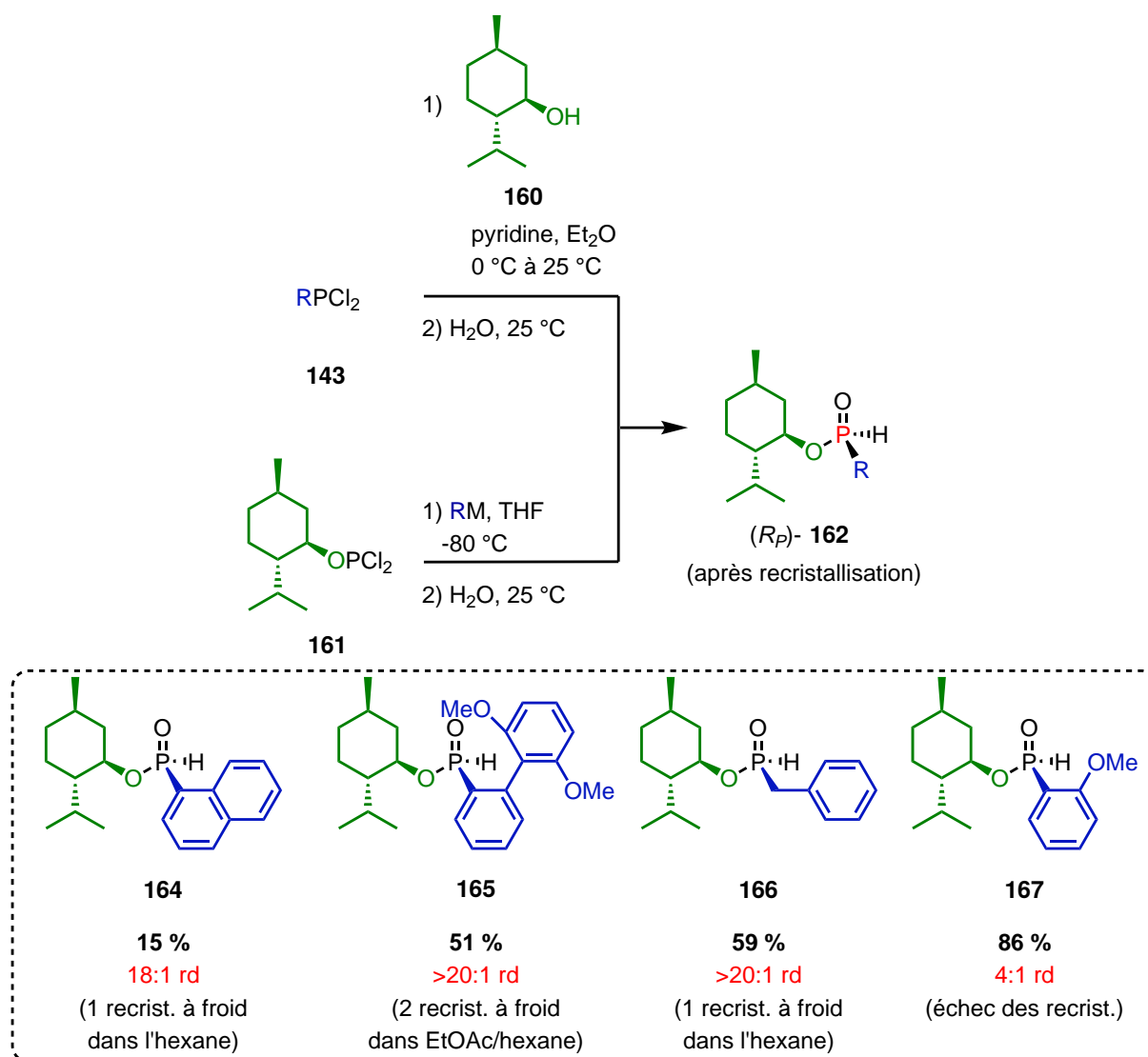


Figure 61 – Synthèse des précurseurs menthyl-*H*-phosphinates diastéréomériquement pur

Les oxydes de phosphines secondaires ont alors pu être synthétisés par substitution de l'auxiliaire mentholate par un réactif organolithié à basse température suivie d'une hydrolyse (Figure 62). Les composés **168** à **174** avec différents substituants ont pu être obtenus avec des rendements moyens et des excès énantiomériques globalement très bons. Dans le cas des composés **173** et **174**, les oxydes de phosphines secondaires racémiques ont été synthétisés et les deux énantiomères ont été séparés et isolés par HPLC chirale.

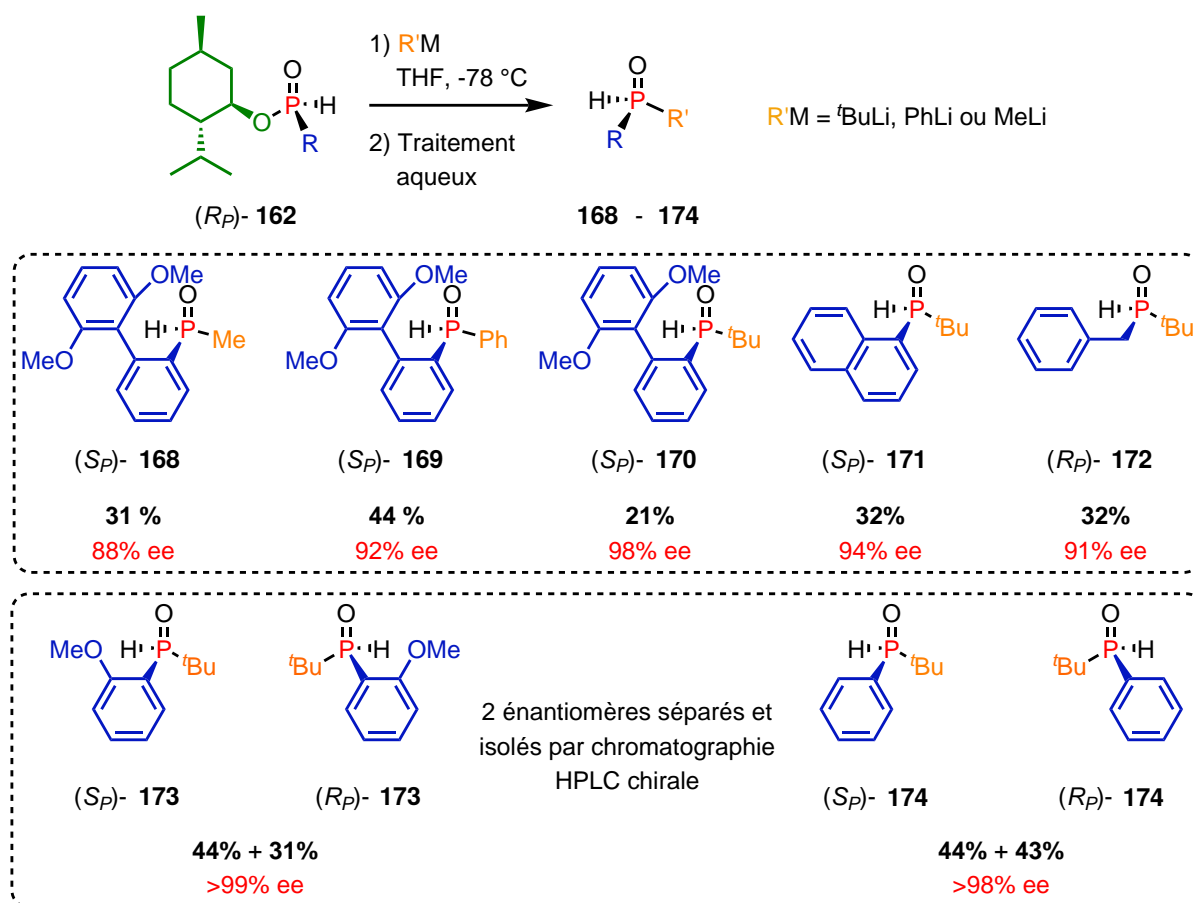


Figure 62 – Synthèse stéréospécifique des oxydes de phosphine secondaires par substitution avec un réactif organométallique

Enfin, la conversion des oxydes de phosphine secondaires énantiopurs **168** à **174** en catalyseurs acides thiophosphiniques (et sélénophosphiniques dans un cas) a été accomplie à l'aide du soufre élémentaire (ou du sélénium) (Figure 63). Dans tous les cas, les catalyseurs finaux **175** à **182** ont été obtenus avec des rendements modestes à excellents dans certains cas avec des excès énantiomériques excellents grâce à une conservation parfaite de l'information stéréogène.

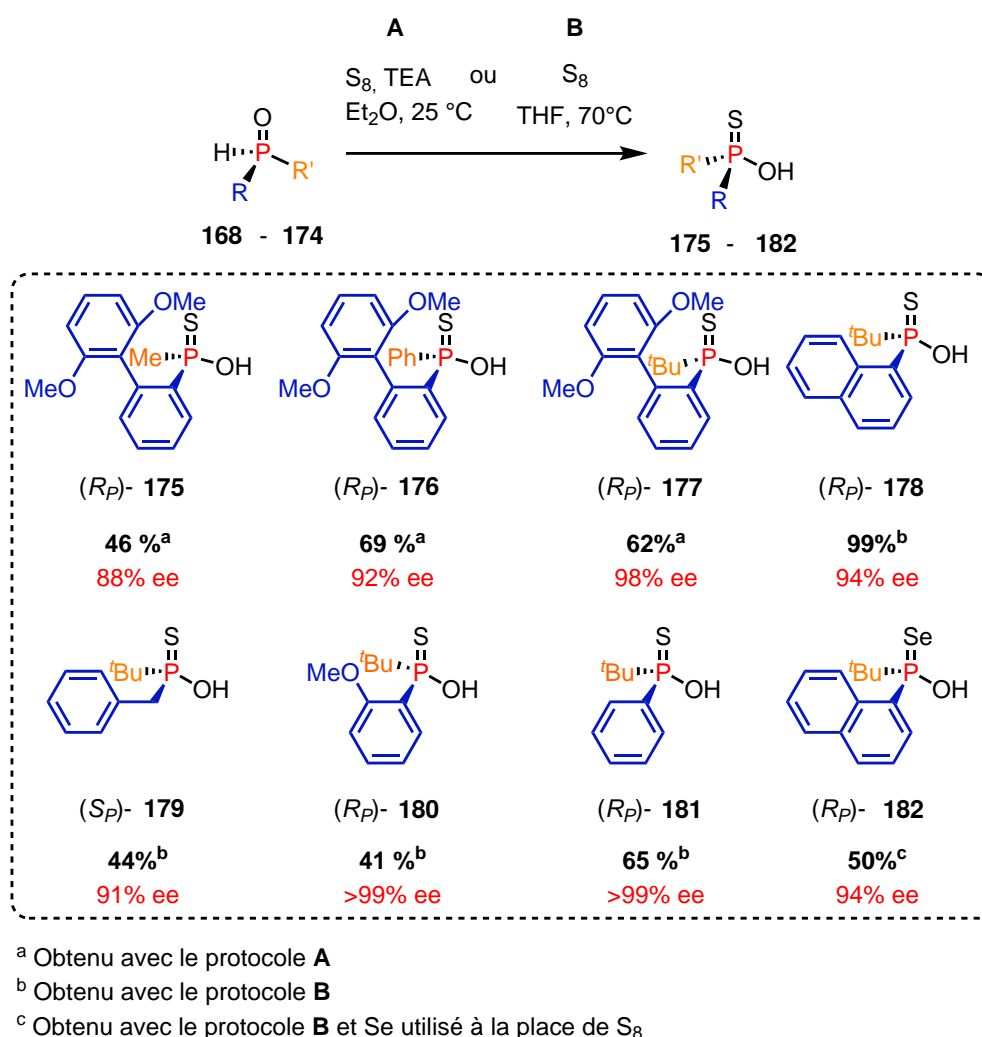


Figure 63 – Conversion stéréospécifique des oxydes de phosphine secondaires énantiomériquement enrichis en catalyseurs finaux acides thiophosphiniques (et sélénophosphiniques)

Les différents catalyseurs thiophosphiniques obtenus pourront alors être testés dans des transformations énantiosélectives afin de comparer leur réactivité et leur efficacité dans l'énantiocontrôle, en comparaison des catalyseurs acides phosphoriques C_2 -symétriques.

1.4.5 Synthèse par transfert de chiralité axiale à centrale

1.4.5.1 Synthèse d'acides de Brønsted *P*-chiraux par transfert de chiralité

En 2014, le groupe de Murai a décrit la formation d'espèces *P*-chirales par hydrolyse fluorinative stéréospécifique d'*O*-esters d'acides phosphorothioïques synthétisés à partir du BINOL énantiomériquement pur.¹⁴¹ L'ouverture de l'ester d'acide thiophosphororrique cyclique **183** par un fluorure suivi d'un traitement aqueux conduit à la formation de sels d'acides phosphorothioïques monofluorés *P*-chiraux **184** avec de bons rendements et un excellent stéréocontrôle du nouveau centre chiral formé (Figure 64). Dans ce cas, l'addition du

¹⁴¹Murai, T.; Hayashi, T.; Yamada, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12473–12475.

fluorure et donc la chiralité de l'atome de phosphore est totalement induite par la chiralité axiale portée par le BINOL et indépendante de la chiralité de l'alcool utilisé pour former le thiophosphoroester.

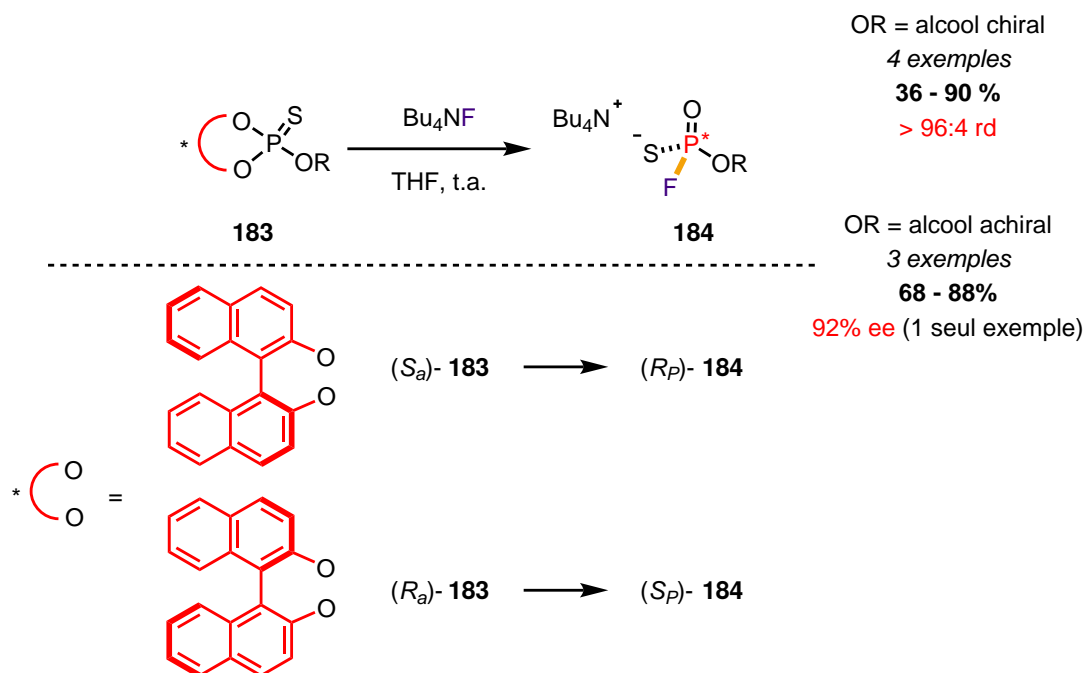


Figure 64 – Synthèse de sels d'acides thiophosphoriques monofluorés *P*-chiraux par transfert de chiralité axiale à centrale

Cette stratégie efficace de transfert de chiralité axiale à centrale sera par la suite reprise par ce même groupe et appliquée à des phosphonates toujours formés à partir du BINOL. Les réactions de substitution des groupements naphtyloxyes par des réactifs de Grignard¹⁴² ou par des alcoolates¹⁴³ permet par exemple d'accéder respectivement à des phosphinates ou des phosphonates *P*-chiraux avec un bon contrôle de la sélectivité. Par ailleurs, une étude de 2018 décrit l'hydrolyse basique des dérivés thiophosphonates cycliques **185** permettant d'obtenir les dérivés d'acides thiophosphoniques *P*-chiraux **186** (Figure 65).¹⁴⁴ Ces derniers sont obtenus globalement avec de bons rendements mais avec une diastéréosélectivité variable selon la taille du substituant R du phosphonate.

¹⁴²Maekawa, Y.; Kuwabara, K.; Sugiyama, A.; Iwata, K.; Maruyama, T.; Murai, T. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1068–1071.

¹⁴³Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Maruyama, T.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14446–14455.

¹⁴⁴Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Murai, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1375–1379.

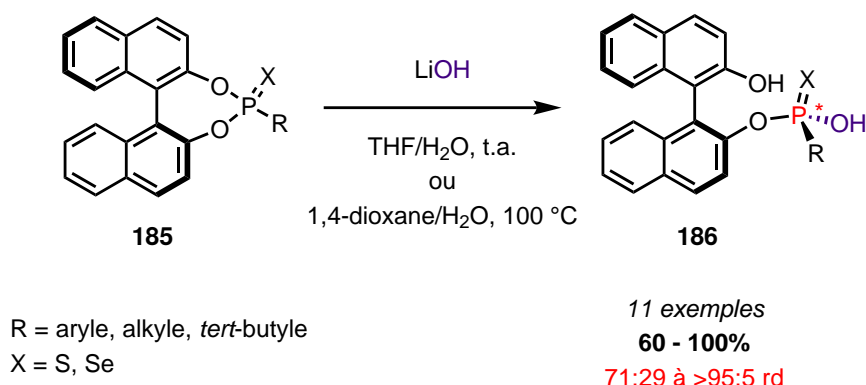


Figure 65 – Synthèse d'acides thiophosphoniques *P*-chiraux par transfert de chiralité axiale à centrale

Cette seconde méthodologie possède plusieurs atouts particulièrement intéressants dans le cadre de notre travail :

- elle permet l'accès à des acides thiophosphoniques et à leurs équivalents séléniques *P*-chiraux très facilement.
- la synthèse d'acides thiophosphoniques avec des groupements très encombrants (*tert*-butyle, mésityle,...) est possible en durcissant les conditions et procède avec une diastéréosélectivité excellente.
- le groupement BINOL permet d'introduire un élément stéréogène supplémentaire sous la forme d'un axe de chiralité ainsi qu'une fonction hydroxyle libre et site supplémentaire d'interactions de type liaison hydrogène. Ces deux éléments peuvent influencer grandement le contrôle de la sélectivité d'une réaction comme l'ont prouvé les designs de sels de phosphoniums *P*-chiraux de Ooi (voir 1.3.1.1, page 40) ou des phosphinamides de Tsantrizos (voir 1.3.1.3, page 44).

1.4.5.2 Résultats : synthèse de catalyseurs acides thiophosphoniques *P*-stéréogènes

Les catalyseurs acides thiophosphoniques ont pu être synthétisés simplement en deux étapes (Figure 66). A partir du (*R*)-BINOL **43** et de *tert*-BuPCl₂ commercialement disponibles, le thiophosphonate **187** encombré est facilement accessible avec des rendements de réaction élevés. Comme décrit dans les travaux de Murai, l'ouverture de ce thiophosphonate cyclique par LiOH à haute température permet d'obtenir l'acide thiophosphonique encombré **188** avec de très bons rendements ainsi qu'un ratio diastéréomérique excellent.

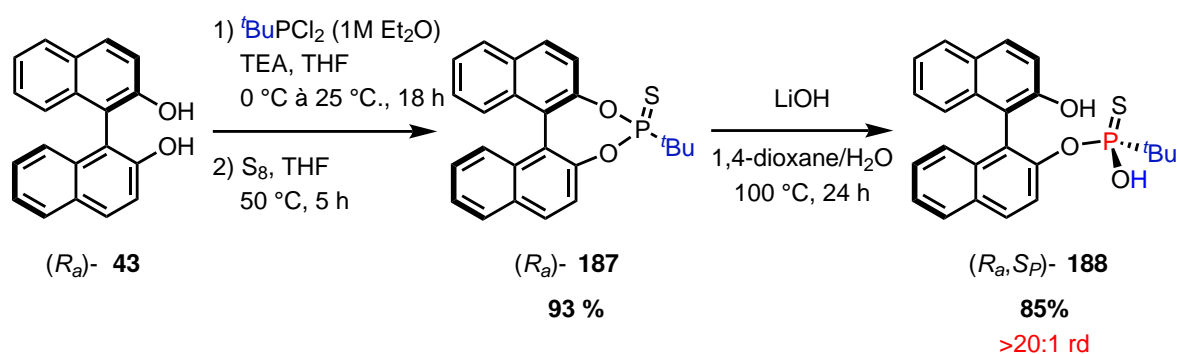


Figure 66 – Synthèse d'un catalyseur acide thiophosphonique *P*-stéréogène par la stratégie transfert de chiralité axiale à centrale

Avec la même séquence synthétique, un catalyseur thiophosphonique avec un groupement phényle **190** a également été synthétisé facilement dans la mesure où PhPCl_2 est commercialement accessible (Figure 67). Dans ce cas, comme décrit dans l'étude de Murai, le ratio diastéréomérique obtenu de l'acide thiophosphonique final est très modeste. En effet, sur cette base, nous souhaitons séparer les deux diastéréomères pour pouvoir mesurer l'impact de la diastéréométrie de ces catalyseurs sur l'énantiosélectivité d'une réaction organocatalysée par ceux-ci comme par exemple la formation de paire *match/mismatch* dans l'état de transition. Les deux diastéréomères de l'espèce n'ont cependant pas pu être séparées en HPLC préparative car ces espèces sont instables sur les colonnes de purification. La flash chromatographie sur colonne de silice n'a également pas permis de séparer les deux diastéréomères.

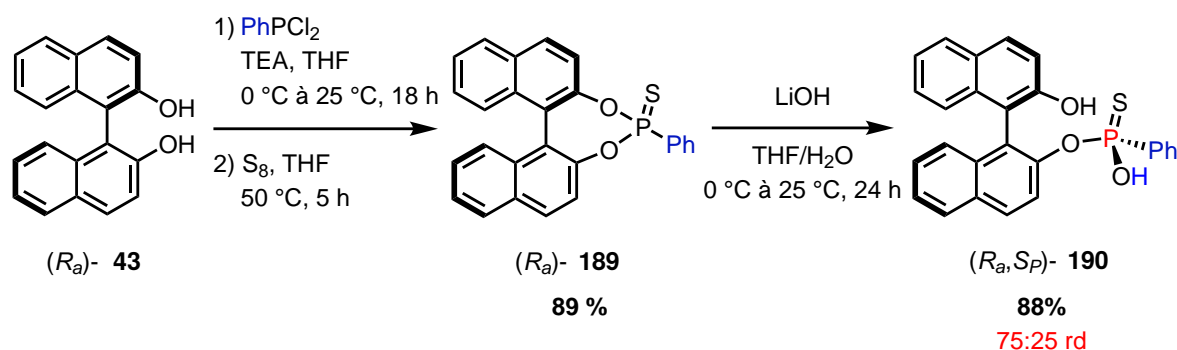


Figure 67 – Synthèse d'un catalyseur acide thiophosphonique *P*-stéréogène par la stratégie transfert de chiralité axiale à centrale

En parallèle, l'acide thiophosphonique racémique **193** a été synthétisé selon la même séquence à partir du biphenol **191** (Figure 68). Dans ce cas, nous avons pour but de séparer les deux énantiomères par HPLC chirale pour mesurer l'impact de la chiralité axiale de ces catalyseurs sur l'énantiosélectivité. Pour les mêmes raisons que précédemment, ceux-ci n'ont cependant pas pu être séparés et isolés. Une autre méthode de séparation, notamment par dédoublement optique avec une base chirale, pourrait être développée pour isoler ces catalyseurs *P*-stéréogènes sous forme énantiopure.

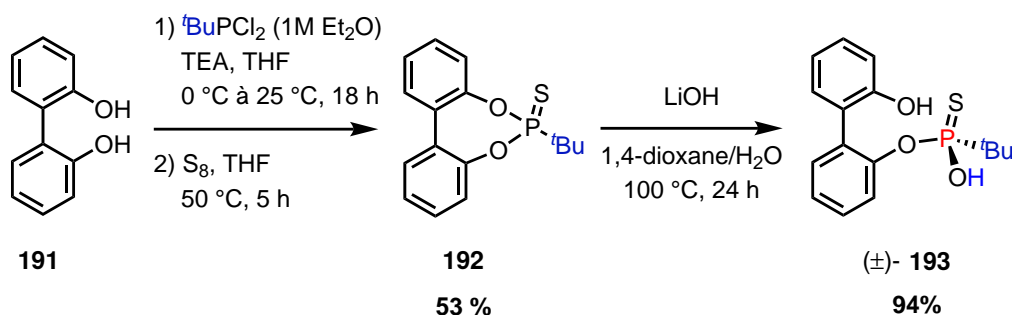


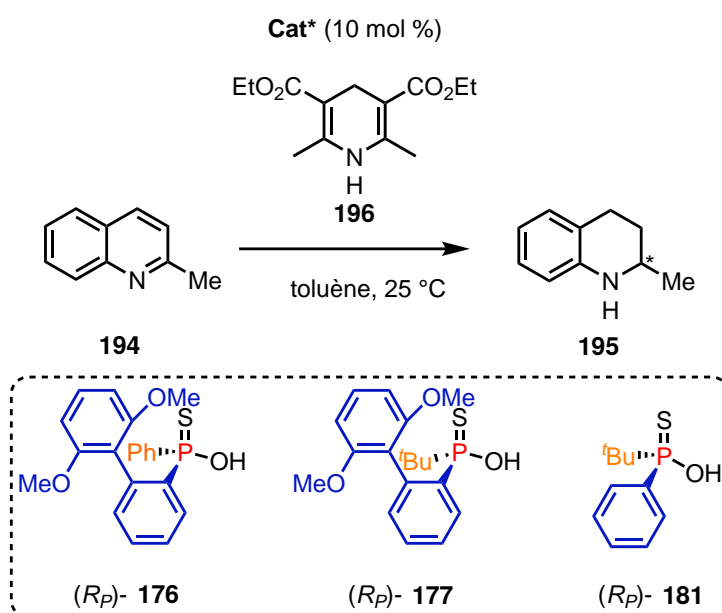
Figure 68 – Synthèse d'un catalyseur acide thiophosphonique *P*-stéréogène

Avec cette méthode, un catalyseur *P*-stéréogène encombré a pu être synthétisé très facilement et pourra être testé dans des réactions énantiosélectives avec les catalyseurs acides thiophosphiniques synthétisés précédemment.

1.5 Application des organocatalyseurs *P*-stéréogènes acides de Brønsted originaux

1.5.1 Réduction énantiosélective de quinoline par hydrogénation par transfert

En premier lieu, l'activité catalytiques des acides thiophosphiniques **176** et **177** a été évaluée dans la réaction de réduction de quinolines par hydrogénation par transfert qui a souvent été utilisée en réaction modèle dans le cas des catalyseurs *P*-stéréogènes comme discuté précédemment (Figure 69). De mauvais résultats ont cependant été obtenus pour la réduction de la quinaldine **194** dans la mesure où aucune réactivité n'a été observée avec ces catalyseurs après 24 h de réaction probablement à cause de leur acidité insuffisante dans ce cas (entrées 1 et 2). L'utilisation de l'acide thiophosphonique **181** comme catalyseur a permis d'obtenir le produit tétrahydroquinoline **195** avec un excès énantiomérique très faible et un rendement très modeste à cause d'une conversion incomplète après 48 h de réaction (entrée 3). D'autres investigations n'ont pas été menées pour cette réaction à cause de ces mauvais premiers résultats.



Entrée	Cat	Conversion	Rdt.	ee
1	176	0% ^a	-	-
2	177	0% ^a	-	-
3	181	50% ^b	28%	10%

^a Pas de réaction observée après 24 h. ^b Après 48 h de réaction

Figure 69 – Activité catalytique des catalyseurs acides P-stéréogènes dans la réduction énantiosélective de quinolines

1.5.2 Réaction énantiosélective de Pictet-Spengler

L'activité catalytique des acides thiophosphiniques a ensuite été évaluée dans une version énantiosélective connue de la réaction de Pictet-Spengler. En effet, cette réaction a été décrite par Lin et Wang en 2012 pour la synthèse de composé tétrahydro- β -carboline **199** à partir des dérivés de tryptamines **197** et d'aldéhydes **198** aliphatiques ou (hétéro)aryliques et par organocatalyse avec l'acide phosphorique chiral dérivé de SPINOL **200** (Figure 70).¹⁴⁵ Les produits ont été globalement obtenus avec des rendements et énantiosélectivités excellents sauf pour quelques rares exemples.

¹⁴⁵Huang, D.; Xu, F.; Lin, X.; Wang, Y. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3148–3152.

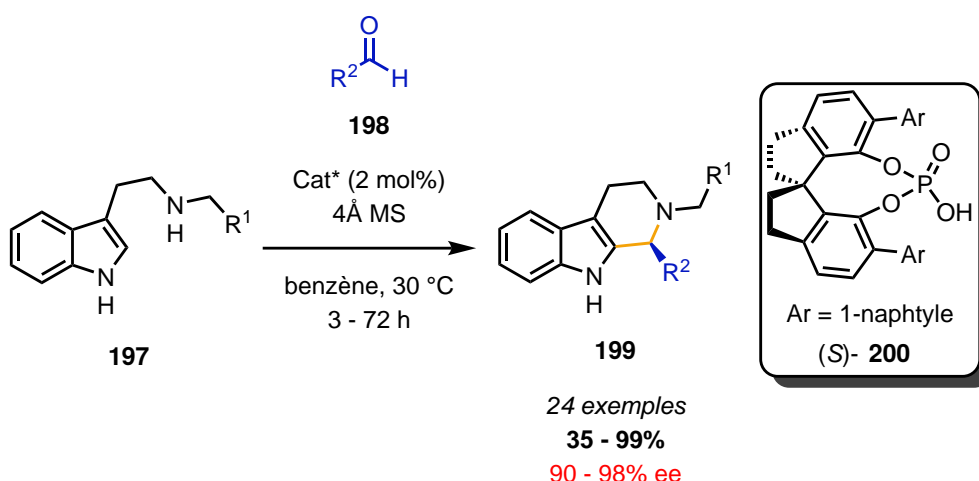
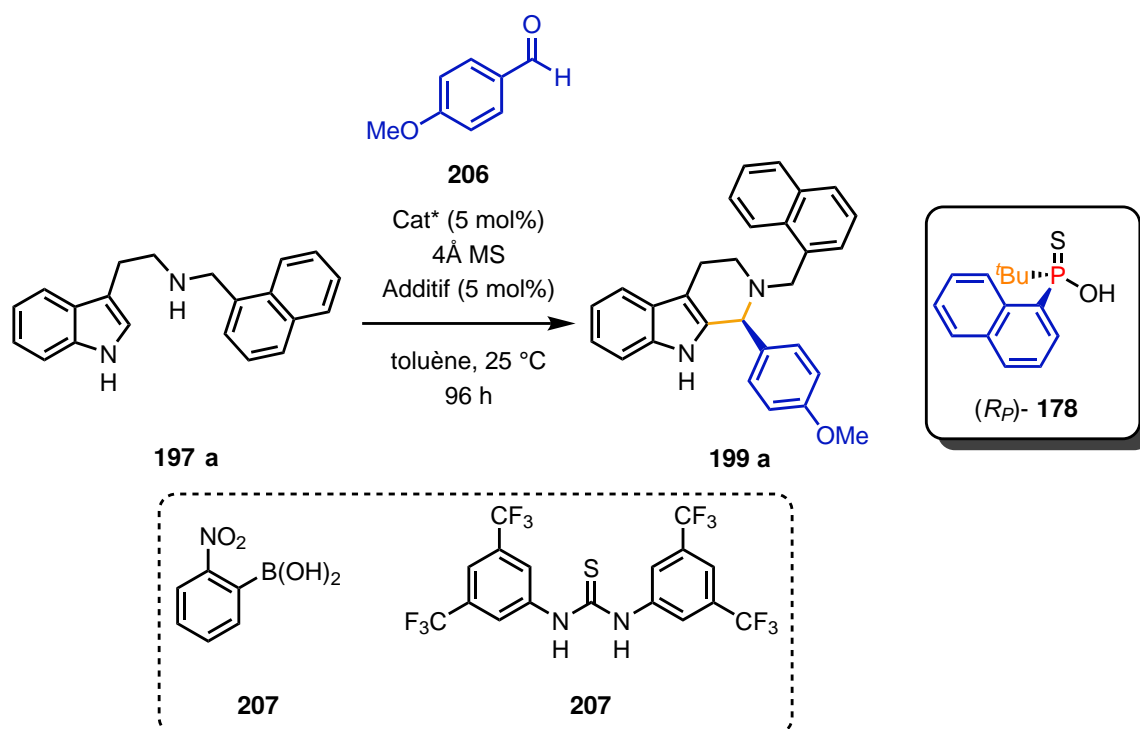


Figure 70 – Réaction énantiosélective de Pictet-Spengler catalysée par un acide phosphorique chiral C_2 -symétrique

S’inspirant des conditions développées dans l’étude précédemment citée, nous avons évalué nos catalyseurs *P*-stéréogènes acides thiophosphiniques dans la réaction énantiosélective de Pictet-Spengler entre le dérivé de tryptamine **201** et le *p*-anisaldéhyde **202** (Figure 71). Les premiers essais avec les catalyseurs **175** et **176** ont permis d’obtenir le produit souhaité avec de bons rendements mais de faibles excès énantiomériques (entrées 1 et 2). Avec le catalyseur **177** plus encombré, un rendement plus faible mais une énantiosélectivité accrue et encourageante ont été observés (entrée 3). Il semblerait que le groupement *tert*-butyle joue effectivement un rôle crucial dans la stéréodifférenciation des faces de l’intermédiaire iminium. Les autres catalyseurs porteurs d’un groupement *tert*-butyle ont donc été testés permettant d’obtenir le produit désiré avec d’excellents rendements mais sans améliorer l’énantiosélectivité (entrées 4 à 7). Des catalyseurs plus acides ont également été testés : avec l’acide sélénophosphinique **182**, des résultats presque inchangés ont été obtenus (entrée 8) tandis qu’avec les précurseurs acides thiophosphoniques **204** et **205**, des rendements et énantiosélectivités moins bons ont été observés (entrées 9 et 10). En effet, dans ce deuxième cas, l’encombrement stérique autour de l’atome de phosphore est considérablement diminué par l’incorporation du groupement alcoxyle à la place d’un groupement benzyle ou aryle.

également évalué (Figure 72) dans la mesure où une augmentation de la réactivité et de l'énantiosélectivité a été observée avec l'ajout de ce type d'espèces dans certains exemples de la littérature.^{146–147} L'emploi d'un sel de lithium en tant que contre-cation coordonnant avec le catalyseur après déprotonation a eu un impact légèrement négatif sur le rendement et l'excès énantiomérique (entrée 1). Des résultats similaires ou pires ont été observés avec l'utilisation de différents acides de Lewis (entrées 2 à 4). Au contraire, l'ajout de différents acides de Brønsted faibles ont permis d'obtenir des résultats encourageants avec de très bons rendements de réaction et une légère amélioration de l'énantiosélectivité qui atteint 48% avec la thiourée de Schreiner **208** (entrées 5 à 8). Toutefois, les excès énantiomériques restent moyens et globalement l'ajout de différentes espèces acides n'a pas permis d'améliorer significativement la situation initiale.



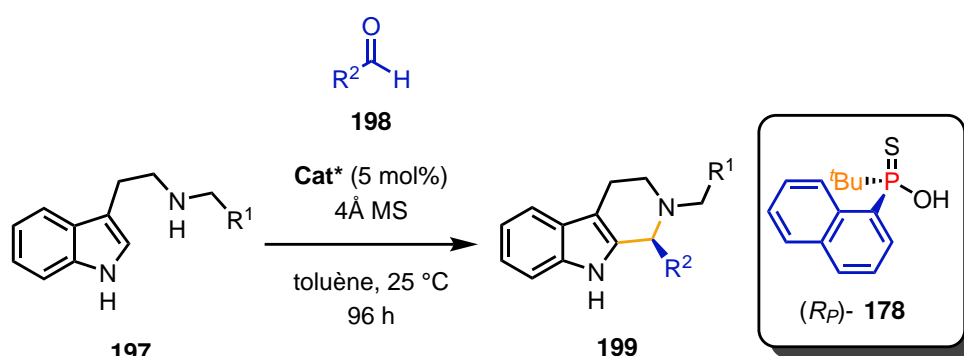
Entrée	Additif (5 mol%)	Rdt.	ee
1	-	97%	40%
1	LiCl	91%	34%
2	BF ₃ ·OEt ₂	81%	36%
3	Fe(OTf) ₃	76%	34%
4	In(OTf) ₂	27%	10%
5	AcOH	91%	37%
6	PhCO ₂ H	92%	46%
7	207	88%	43%
8	208	96%	48%

Figure 72 – Impact de différents additifs sur l'énantiosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler catalysée par l'acide thio-phosphinique *P*-stéréogène **178**

¹⁴⁶Lee, Y.; Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5564–5567.

¹⁴⁷Maskeri, M. A.; O'Connor, M. J.; Jaworski, A. A.; Bay, A. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17225–17229.

Par la suite, nous avons essayé différentes combinaisons de substituants pour espérer observer une amélioration par rapport au meilleur résultat précédemment obtenu sans additif dans un premier temps (entrée 1) dans la mesure où l'impact de ces derniers sur l'énantiosélectivité n'était pas significatif (Figure 73). Tout d'abord la méthylation de l'indole a eu un effet néfaste sur l'énantiosélectivité (entrée 2) indiquant le rôle essentiel du proton de l'indole dans l'établissement d'une liaison hydrogène avec le catalyseur acide thiophosphinique pour guider l'énantiosélectivité. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés à la substitution de l'aldéhyde. L'utilisation d'un aldéhyde aliphatique ou appauvri électroniquement n'a pas permis d'améliorer la sélectivité (entrées 3 et 4) et une absence de réactivité a été observée lors de l'utilisation du salicylaldéhyde avec un groupement hydroxy libre pouvant permettre d'établir des liaisons non covalentes supplémentaires avec le catalyseur (entrée 5). Ensuite, la substitution de la partie tryptamine a été étudiée mais une chute de rendement ainsi que de l'excès énantiomérique a été observée pour plusieurs groupements différents (entrées 6 à 9). Enfin, la combinaison de groupements électroattracteurs sur la tryptamine et l'aldéhyde ($R^1 = R^2 = p\text{-NO}_2\text{-Ph}$) a été évaluée permettant d'obtenir le produit désiré avec un très bon rendement ainsi qu'un bien meilleur excès énantiomérique de 70% très encourageant (entrée 10). Il semble donc dans ce cas que la substitution ait un impact direct sur l'état transition paire d'ion entre le catalyseur et l'intermédiaire iminium.

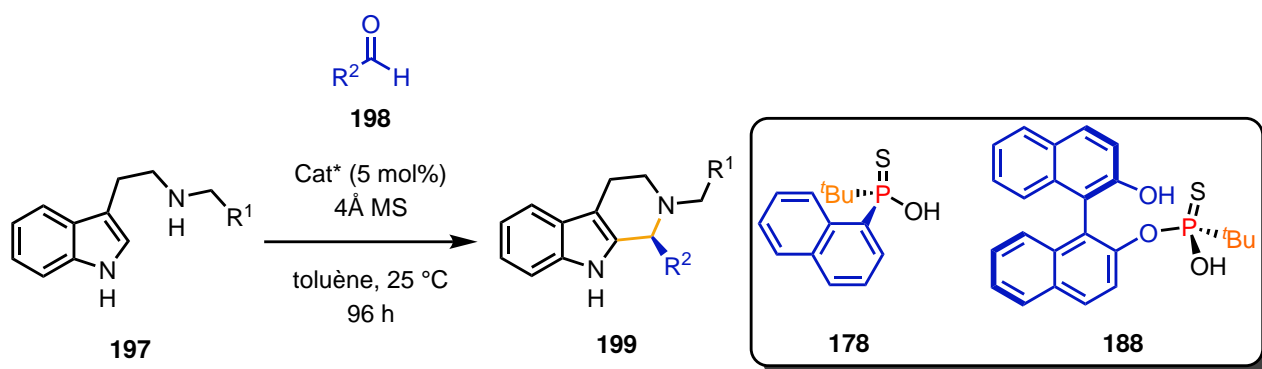


Entrée	R^1	R^2	R^3	Rdt.	ee
1	α -naphtyl	H	<i>p</i> -OMe-Ph	97%	40%
2	α -naphtyl	Me	<i>p</i> -OMe-Ph	46%	0%
3	α -naphtyl	H	Cyclohexyle	93%	37%
4	α -naphtyl	H	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	91%	39%
5	α -naphtyl	H	<i>o</i> -OH-Ph	- ^a	-
6	Ph	H	<i>p</i> -OMe-Ph	68%	14%
7	<i>o</i> -OH-Ph	H	<i>p</i> -OMe-Ph	- ^a	-
8	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	H	<i>p</i> -OMe-Ph	61%	23%
9	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	<i>p</i> -OMe-Ph	72%	33%
10	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	90%	70%

^a Pas de réaction observée

Figure 73 – Impact des substituants des substrats sur l'énantiosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler catalysée par l'acide thiophosphinique *P*-stéréogène **178**

Enfin, l'activité du catalyseur acide thiophosphonique *P*-stéréogène **188** obtenu par transfert de chiralité axiale à centrale par la stratégie de Murai a été comparée directement à l'acide thiophosphinique **178** (Figure 74). Dans un premier cas, où l'énantiosélectivité obtenue était modeste avec **178** (entrée 1), l'utilisation du catalyseur **188** n'a pas permis d'améliorer significativement les rendement et l'excès énantiomérique qui sont restés du même niveau (entrée 2). Toutefois, dans le cas de notre meilleur résultat précédemment obtenu (entrée 3), l'utilisation du catalyseur **188** a permis d'améliorer grandement l'énantiosélectivité et d'obtenir un excès énantiomérique excellent de 97% au prix d'un rendement légèrement diminué (entrée 4).



Entrée	R ¹	R ²	Catalyseur	Rdt.	ee
1	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	178	72%	33%
2	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	188	78%	34%
3	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	178	90%	70%
4	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	188	70%	97%

Figure 74 – Essai des catalyseurs acides thiophosphoniques réaction de Pictet-Spengler catalysée par l'acide thiophosphinique *P*-stéréogène **178**

L'étude de la réactivité de nos catalyseurs acides de Brønsted *P*-stéréogènes dans une réaction énantiosélective de Pictet-Spengler a permis d'obtenir des résultats globalement très encourageants. En premier lieu, l'activation efficace des différents substrats par les catalyseurs acides thiophosphiniques a permis d'obtenir des rendements bons voire élevés dans certains cas. Malgré une étude d'optimisation en étudiant l'impact des substituants, de l'ajout d'additifs ou de la structure des catalyseurs, le meilleur résultat d'excès énantiomérique obtenu s'élevait à 70% avec **178**. Avec le catalyseur acide thiophosphonique dérivé du BINOL **188**, ce résultat encourageant a pu être grandement amélioré pour obtenir un excès énantiomérique de 97%. Malgré cet excellent résultat, il semble que cette réaction soit particulièrement sensible aux effets électroniques des différents substituants qui ont probablement un impact sur l'intermédiaire iminium et l'état de transition.

1.6 Conclusion générale

Notre projet a pour but de changer le paradigme pourtant bien établi des catalyseurs acides phosphoriques C_2 -symétriques en introduisant de nouveaux acides de Brønsted chiraux plus facilement accessibles d'un point de vue synthétique. Le design original que nous avons proposé prend la forme d'acides thiophosphiniques ou thiophosphoniques dont la chiralité est centrée sur l'atome de phosphore. Différents catalyseurs P -stéréogènes énantioenrichis ont pu être synthétisés à l'issue de ces travaux (Figure 75). La synthèse de huit catalyseurs acides thiophosphiniques P -stéréogènes énantioenrichis a été effectuée par conversion énantiospécifique d'oxydes de phosphine secondaires P -stéréogènes obtenus en 3 étapes selon une voie diastéréosélective à partir du L-(–)-menthol disponible commercialement et peu cher. De plus, la synthèse d'un catalyseur acide thiophosphonique énantioenrichi P -stéréogène et porteur de la chiralité axiale a également pu être accomplie par stratégie de transfert de chiralité axiale à centrale en 3 étapes à partir du (*R*)-BINOL non substitué également disponible commercialement à moindre coût.

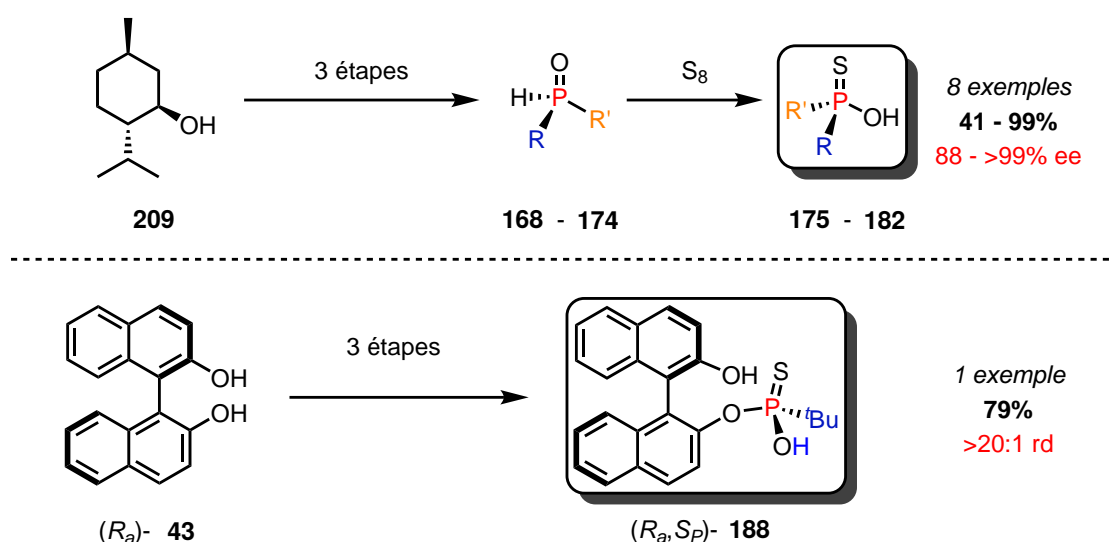


Figure 75 – Bilan des voies de synthèses utilisées et des catalyseurs obtenus

Des résultats d'énantiosélectivité encourageants ont été obtenus, validant une preuve de concept. En effet, l'activité catalytique de nos acides thiophosphiniques et thiophosphoniques a pu être évaluée dans la réaction énantiosélective de Pictet-Spengler permettant d'obtenir des tétrahydrocarboline avec des rendements bons voire élevés. L'énantiosélectivité de la réaction s'est avérée cependant modestes avec les acides thiophosphiniques P -stéréogènes malgré les différentes tentatives d'optimisation avec un excès énantiomérique maximal de 70% obtenu avec le catalyseur **178** (Figure 76). L'utilisation du catalyseur acide thiophosphonique P -stéréogène **188** a quant à lui permis d'améliorer ce résultat et d'obtenir un excellent excès énantiomérique de 97%. Cependant une forte limitation est apparue avec la nécessité de certaines propriétés électroniques des substituants pour obtenir un bon énantiocontrôle.

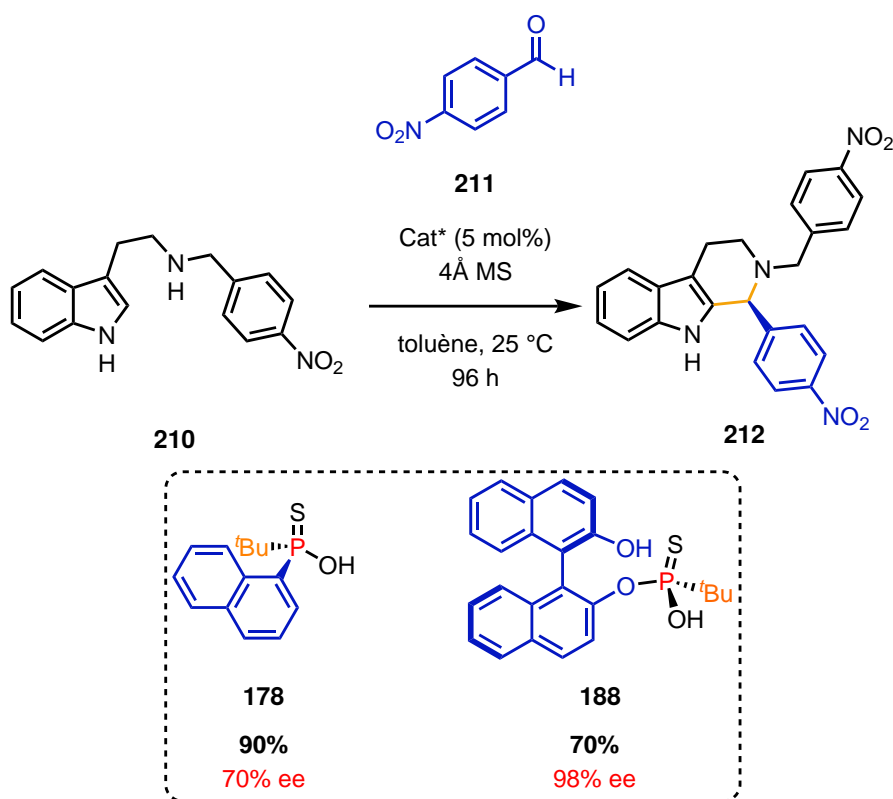


Figure 76 – Meilleurs résultats d'énantiosélectivité obtenus lors de l'étude d'optimisation de la réaction énantiosélective de Pictet-Spengler catalysée par des acides de Brønsted *P*-stéréogènes

Des investigations supplémentaires doivent être menées quant au rôle de la chiralité axiale ainsi que de la diastéréométrie du catalyseur acide thiophosphonique de type **188** sur le contrôle de l'énantiosélectivité. Par ailleurs, l'optimisation de l'énantiosélectivité peut encore être menée en modifiant davantage la structure des catalyseurs, notamment en introduisant différentes autres fonctions acides ou des sites basiques de Lewis qui permettraient d'augmenter la stéréo-différenciation dans l'état de transition (Figure 77). D'autres transformations énantiosélectives avec d'autres modes d'activation peuvent également être choisie afin d'évaluer l'activité de nos premiers catalyseurs *P*-stéréogènes.

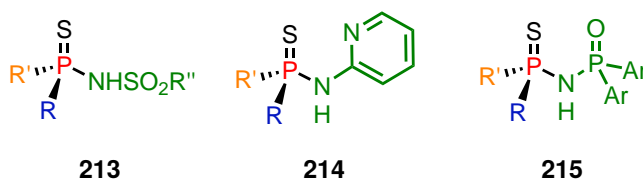


Figure 77 – Perspectives de structures de nouveaux acides *P*-stéréogènes

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés au contrôle de la chiralité axiale dans les composés atropisomères biaryles dont les propriétés générales seront présentées dans une première partie introductive. Ensuite, les différentes stratégies de synthèse énantiosélective en organocatalyse de ce type de composés seront décrites avant d'introduire nos deux projets de synthèses atroposélectives de composés coumarines et furanes avec deux approches stratégiques différentes.

Chapitre 2

Synthèse organocatalysée énantiosélective d'atropisomères

2.1 Introduction : chiralité axiale et atropisomères

Le contrôle de la chiralité est aujourd'hui d'une importance capitale pour le développement de molécules biologiquement actives dans le secteur pharmaceutique, comme de tristes exemples ont pu le prouver. Au contraire des composés à chiralité centrale qui est aujourd'hui bien établie, les composés qui présentent une chiralité axiale ont longtemps été délaissés en particulier par l'industrie pharmaceutique à cause de leur stéréochimie dynamique. Très récemment, et notamment grâce aux travaux pionniers de LaPlante, un intérêt grandissant s'est porté sur les atropisomères en tant que nouvelles solutions thérapeutiques malgré les nombreux défis que représentent ces molécules.¹⁻² Ainsi, le développement de méthodes énantiosélectives pour le contrôle de la chiralité axiale s'inscrit dans une dynamique de recherche en plein essor et d'une grande importance pour l'avenir.

2.1.1 Définition de la chiralité axiale et de l'atropisométrie

D'après la définition IUPAC sur les terminologies basiques en stéréochimie, la chiralité axiale résulte de l'arrangement non planaire de 4 groupements dans une disposition spatiale fixe autour d'un axe.³ Différentes familles de molécules peuvent présenter ce cas particulier de chiralité, notamment les allènes, les spiranes ainsi que les biraryles qui possèdent un axe de symétrie C_2 (Figure 78).⁴

¹LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7005–7022.

²Toenjes, S. T.; Gustafson, J. L. *Future Med Chem* **2018**, 10, 409–422.

³Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193–2222.

⁴Eliel, E.L.; Wilen, S.; Mander, L.N. In *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley Interscience: New York, USA, 1994, pp 1119–1190.

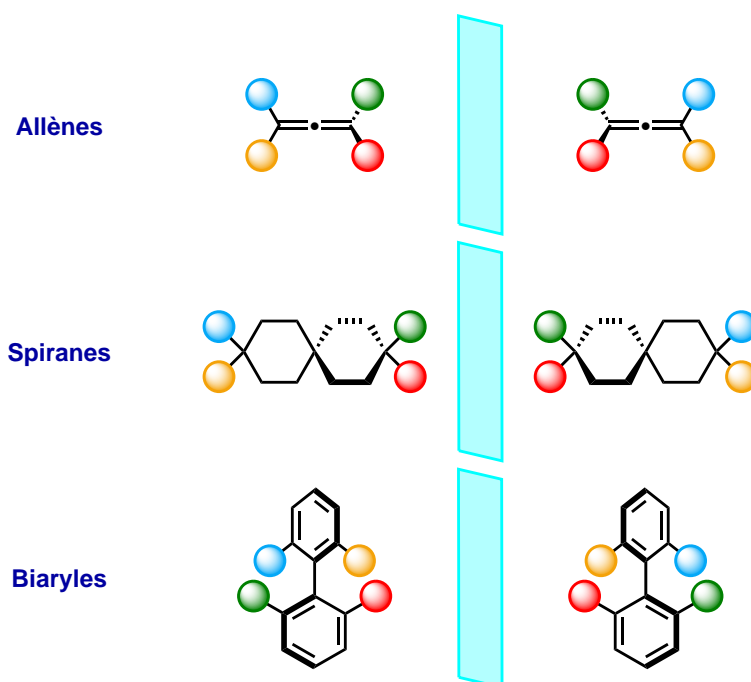


Figure 78 – Différentes familles de composés présentant de la chiralité axiale

Parmi ces différents composés, seuls les biaryles peuvent cependant être considérés comme des atropisomères, dont le terme est dérivé du grec *atropos* signifiant "ne tourne pas".⁵ En effet, l'atropisomérisation constitue un cas particulier de chiralité axiale qui est induite dans ce cas par le blocage de la rotation physique autour de la liaison σ entre les deux groupements aryles (rotamérie). Pour ces molécules atropisomères, la configuration axiale absolue peut être déterminée par l'analyse de la projection de Newman le long de l'axe biarylique (Figure 79). Un ordre de priorité pour chacune des deux paires de groupements *ortho* des deux aryles est assigné grâce aux règles de Cahn-Ingold-Prélog ($a > b$ et $a' > b'$ dans ce cas). Ensuite, le sens de rotation des groupements de a vers b vers a' permet de déterminer la configuration absolue de l'axe stéréogène : (R_a) pour un sens de rotation horaire et (S_a) pour un sens anti-horaire.

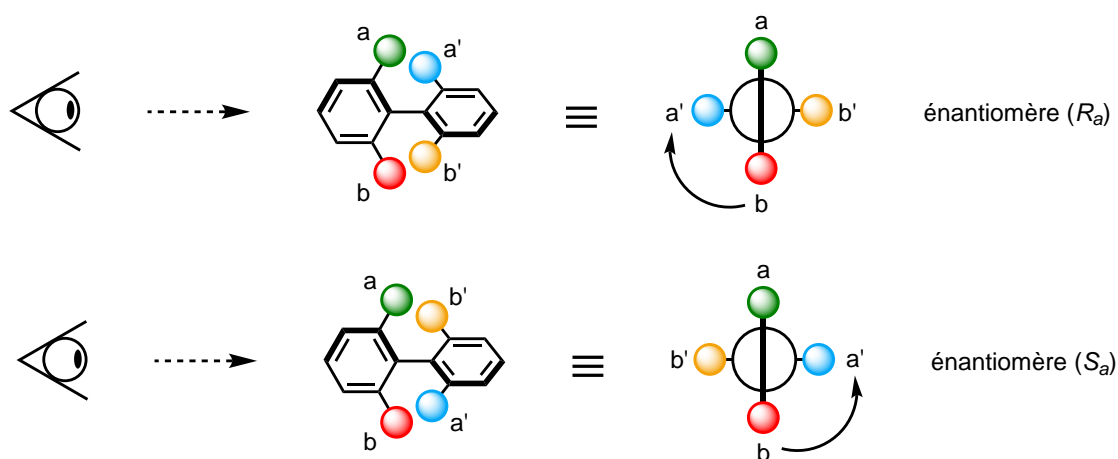


Figure 79 – Règles CIP pour la détermination de la configuration axiale absolue

⁵Kuhn, R. In *Stereochemie*, Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig-Wien, Germany, 1933, pp 803–824.

Ce phénomène a pour la première fois été observé par Christie et Kenner qui ont pu isoler les premiers les deux énantiomères de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique **216** par dédoublement des sels diastéréomères obtenus à l'aide de la brucine (Figure 80).⁶

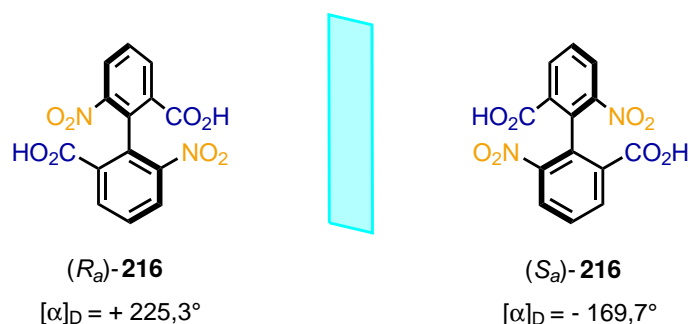


Figure 80 – Premier exemple d'atropisomères isolés énantiomériquement purs

2.1.2 Applications et catégories des atropisomères

L'intérêt pour les molécules atropisomères n'a cessé de croître en particulier depuis les travaux de Noyori, récompensé par le prix Nobel de chimie en 2001, sur l'hydrogénation énantiosélective catalytique à l'aide d'un ligand atropisomère chiral, le BINAP **217**.⁷ Par la suite, de nombreux ligands et catalyseurs présentant de l'atropisométrie ont été décrits et utilisés dans de nombreuses transformations, comme par exemple les acides phosphoriques chiraux **218** dont nous avons discuté dans le précédent chapitre. Par ailleurs, l'utilisation des atropisomères connaît également un important essor en chimie des matériaux où ils sont utilisés en tant que machines moléculaires (**219** par exemple),⁸ interrupteurs chiroptiques (**220** par exemple),⁹ dopants,¹⁰ détecteurs fluorescents,¹¹ et bien d'autres encore.

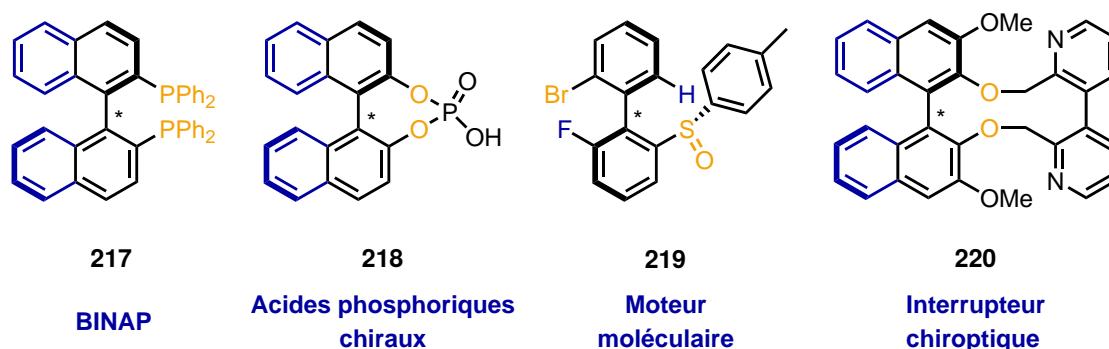


Figure 81 – Sélection d'exemples de molécules atropisomères avec des applications en catalyse et en chimie des matériaux

Enfin, il est notable que l'atropisométrie est également présente dans plusieurs composés bioactifs

⁶Christie, G. H.; Kenner, J. J. *Chem. Soc., Trans.* **1922**, 121, 614–620.

⁷Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934.

⁸Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 10081–10206.

⁹Takaishi, K.; Yasui, M.; Ema, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5334–5338.

¹⁰Hartley, C. S.; Lazar, C.; Wand, M. D.; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13513–13518.

¹¹Wen, K.; Yu, S.; Huang, Z.; Chen, L.; Xiao, M.; Yu, X.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4517–4524.

d'origine naturelle qui ont fait l'objet de plusieurs études en synthèse totale, comme par exemple la vancomycine **221**,¹² la murrastifoline F **222**¹³ ou la korupensamine B **223**¹⁴ parmi d'autres. De plus en plus d'études sur la synthèse et les applications de molécules atropisomères sont menées, faisant désormais de l'atropisométrie un domaine de la chimie à part entière.

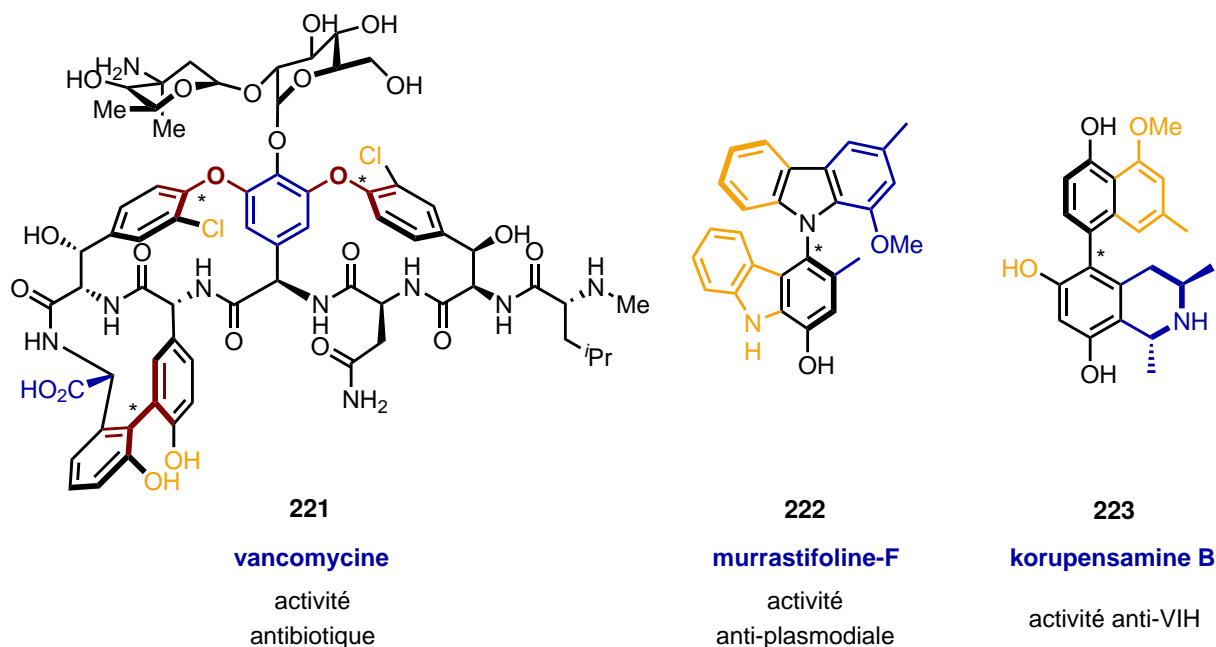


Figure 82 – Sélection d'exemples de produits naturels présentant de l'atropisométrie

Les premiers atropisomères qui ont fait l'objet de nombreuses études et qui ont été largement développés étaient les biaryles possédant un axe stéréogène C–C **224**.¹⁵ L'introduction d'hétéroatomes sur ces structures a permis le développement des atropisomères hétérobiaryles possédant des structures différentes et variées **225** (atropisomères C–C et C–N, avec des (hétéro)cycles à 5 ou 6 chaînons)¹⁶ ainsi que des atropisomères C–N particuliers, bicycliques mais non biaryliques **226** ou **227**.¹⁷

¹²Moore, M. J.; Qu, S.; Tan, C.; Cai, Y.; Mogi, Y.; Jamin Keith, D.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16039–16050.

¹³Bringmann, G.; Tasler, S.; Endress, H.; Kraus, J.; Messer, K.; Wohlfarth, M.; Lobin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703–2711.

¹⁴Huang, S.; Petersen, T. B.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021–14023.

¹⁵Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.

¹⁶Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2417–2431.

¹⁷Corti, V.; Bertuzzi, G. *Synthesis* **2020**, *52*, 2450–2468.

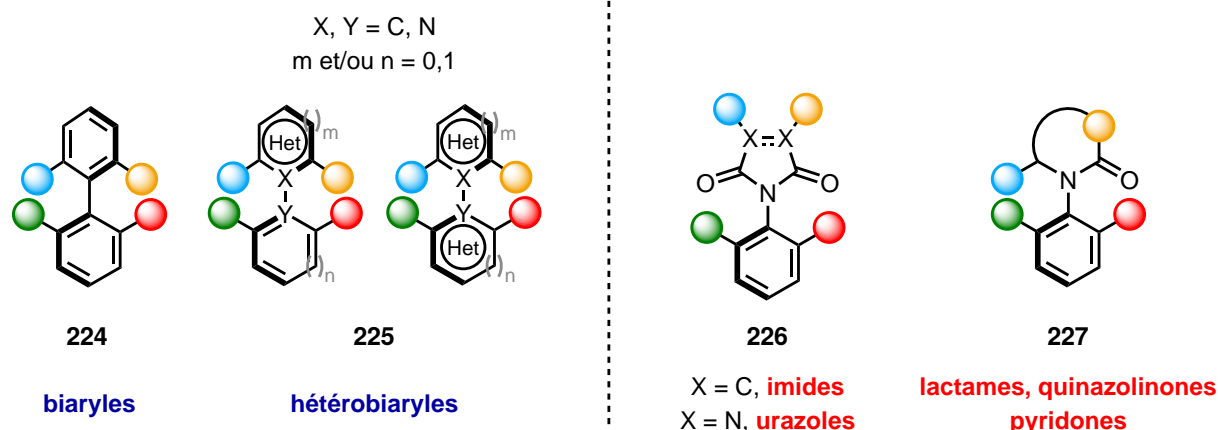


Figure 83 – Exemples de structures bicycliques présentant de l'atropisométrie

Plus remarquablement, de nombreuses et récentes études ont été menées pour la synthèse énantiosélective de composés non bicycliques ou non biaryliques présentant un axe de chiralité, tels que les benzamides tertiaires **228**,¹⁸ les arylstyrènes **229**,¹⁹ les anilindines et carbamates **230**,²⁰ les diaryléthers **231**²¹ et les diarylsulfones **232**²² ou encore très récemment les arylboranes **233**²³ et les atropisomères d'axes N–N **234**.²⁴

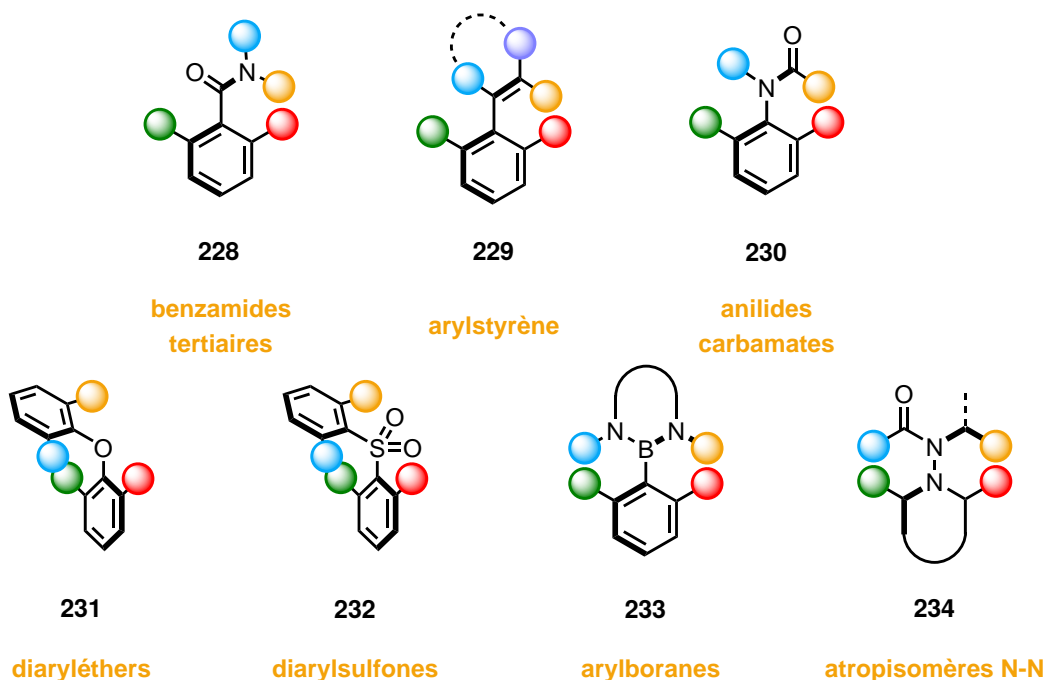


Figure 84 – Exemples de structures non biaryles présentant de l'atropisométrie

¹⁸Barrett, K. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2963–2966.

¹⁹Feng, J.; Gu, Z. *SynOpen* **2021**, *05*, 68–85.

²⁰Yao, Q.-J.; Xie, P.-P.; Wu, Y.-J.; Feng, Y.-L.; Teng, M.-Y.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18266–18276.

²¹Dinh, A. N.; Noorbehesht, R. R.; Toenjes, S. T.; Jackson, A. C.; Saputra, M. A.; Maddox, S. M.; Gustafson, J. L. *Synlett* **2018**, *29*, 2155–2160.

²²Clayden, J.; Senior, J.; Helliwell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6270–6273.

²³Yang, K.; Mao, Y.; Xu, J.; Wang, H.; He, Y.; Li, W.; Song, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10048–10053.

²⁴Pan, M.; Shao, Y.-B.; Zhao, Q.; Li, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 374–378.

2.1.3 Enantiomérisation et barrière rotationnelle des atropisomères

2.1.3.1 Stabilité configurationnelle et énantiomérisation

Dans la mesure où la stabilité configurationnelle des atropisomères dépend d'une simple rotation physique autour d'une liaison σ , l'atropoisomérisation est considérée comme une stéréochimie dynamique. Des études computationnelles ont montré que le procédé d'énantiomérisation se produisait avec un état de transition légèrement tordu et non planaire dans lesquels les liaisons des substituants des positions *ortho* du biaryle sont distordues.²⁵⁻²⁶⁻²⁷ La barrière rotationnelle (notée $\Delta G_{rot}^\ddagger(T)$ en kcal/mol ou kJ/mol et T en Kelvin ou °C) constitue la grandeur énergétique permettant de mesurer la stabilité configurationnelle d'un axe et quantifie l'énergie nécessaire pour surmonter la gêne stérique entre les substituants *ortho* des deux aryles quand ceux-ci sont dans le même plan afin d'achever une rotation complète autour de la liaison biarylique (Figure 85). Le temps de demi-vie (noté $t_{1/2}$ souvent mesuré ou calculé à 25 °C) correspond à la durée au bout de laquelle la moitié d'un échantillon énantiopur s'est racémisé. Si la barrière de rotation possède une valeur trop élevée, les substituants *ortho* ne peuvent pas se "croiser" dans l'état de transition : la rotation est bloquée ce qui constitue de l'atropoisomérisation.

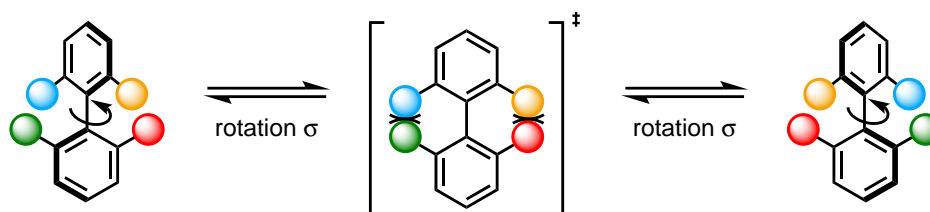


Figure 85 – Enantiomérisation des biaryles atropisomères : blocage de rotation autour de la liaison biarylique

Selon le critère arbitraire défini par Ōki, pour être considérées comme des espèces physiquement séparables, des molécules atropisomères doivent posséder une durée de demi-vie de racémisation de 1000 secondes à une température donnée, correspondant à une barrière rotationnelle de $\Delta G_{rot}^\ddagger(300\text{ K}) = 93,5\text{ kJ/mol} = 22,3\text{ kcal/mol}$ à 27 °C.²⁸

2.1.3.2 Influence des substituants *ortho*

Les substituants des positions *ortho* possèdent une influence majeure sur la barrière rotationnelle à cause de la répulsion stérique occasionnée entre ces groupements lors de la rotation autour de la liaison biarylique.

²⁵Ling, C. C. K.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1825–1835.

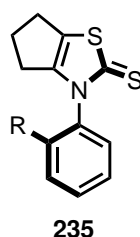
²⁶Bringmann, G.; Busse, H.; Dauer, U.; Güssregen, S.; Stahl, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3149–3158.

²⁷Van Duin, A. C. T.; Hollanders, B.; Smits, R. A.; Baas, J. M. A.; Van de Graaf, B.; Koopmans, M. P.; Damste, J. S. S.; De Leeuw, J. W. *Organic Geochemistry* **1996**, *24*, 587–591.

²⁸Ōki, M. In *Topics in Stereochemistry*, Allinger, N. L., Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1983, pp 1–81.

Ainsi, ce sont souvent les effets de substituants (taille et nombre) qui sont utilisés pour rationaliser en première instance les valeurs de barrière de rotation.

Plusieurs études ont été menées pour construire et fournir une échelle stérique des substituants pour la détermination et la comparaison des barrières rotationnelles au sein des molécules atropisomères, telles que les études des groupes de Sternhell²⁹ et de Ruzziconi, Mazzanti et Schlosser³⁰ basées sur des mesures par RMN dynamique. Plus récemment, le groupe de Farran et Roussel a également mené une étude basée sur les cinétiques de racémisation thermique des composés **235** (Figure 86).³¹ De manière générale, toutes les échelles s'accordent sauf dans quelques cas spécifiques et concluent que la taille des atomes des substituants *ortho* constituent le principal facteur influençant la barrière rotationnelle : plus leur rayon de Van der Waals³² augmente, plus la barrière rotationnelle sera élevée (I > Br > Cl > F ou SMe > OMe ou PPh₂ > NMe₂).



R	F	Cl	Br	I	OMe	SMe	NMe ₂	PPh ₂	POPh ₂
$\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ (en kcal/mol)	19,7	31,8	34,8	37,1	25,0	34,7	30,6	35,2	36,5

Figure 86 – Influence de la taille des substituants *ortho* sur la barrière rotationnelle (1)

De plus, les effets de certains groupes peuvent être mesurés selon une approche basée sur "l'angle de cône" des substituants (Figure 87) :³³ plus celui-ci sera large, plus la barrière rotationnelle sera élevée (Ph < Me < *i*Pr < CF₃ < *t*Bu). Cette valeur d'angle dépend de l'hybridation de l'atome ainsi que de la taille des substituants directs. Par ailleurs, la diminution des degrés de libertés des substituants *ortho* peut également être considérée en particulier quand ceux-ci sont impliqués dans un système cyclique, comme par exemple dans le composé naphthyle **236**. Dans ce cas, la barrière rotationnelle augmente significativement lors de la rotation autour de la liaison biarylique à cause d'une interaction stérique importante inévitable entre les substituants *ortho* et le proton C_{naphthyl}(8)-H bloqué dans le système cyclique.

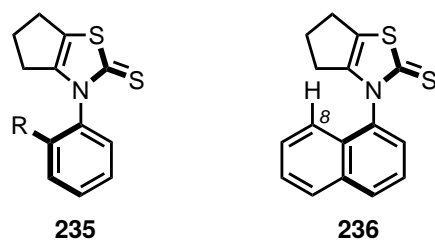
²⁹Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618–5626.

³⁰Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2645–2652.

³¹Belot, V.; Farran, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10188–10200.

³²Mantina, M.; Chamberlin, A. C.; Valero, R.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5806–5812.

³³Datta, D.; Majumdar, D. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 611–617.



R	Ph	<i>i</i> Pr	Me	CF ₃	1-naphthyl
$\Delta G^\ddagger(298\text{ K})$ (en kcal/mol)	31,7	36,7	33,7	37,5	34,1

Figure 87 – Influence de la taille des substituents *ortho* sur la barrière rotationnelle (2)

Le nombre de substituents *ortho* peut également être considéré. De manière générale, les atropisomères biaryliques tétrasubstitués possèdent une barrière rotationnelle plus élevée que les biaryles trisubstitués et disubstitués (**237** < **239** < **241** dans la Figure 88). Il est cependant important de toujours garder à l'esprit la taille des substituents : en effet, un atropisomère possédant 3 substituents *ortho* de taille moyenne sera plus stable qu'un atropisomère avec 4 substituents *ortho* de taille plus modeste (**238** < **239**).³⁴

	237	238	239	241
$\Delta G^\ddagger_{\text{rot}} (T)$	24,1 kcal/mol (317 K)	25,8 kcal/mol (358 K)	29,9 kcal/mol (383 K)	37,8 kcal/mol (493 K)
$t_{1/2} (298\text{ K})$	7,3 h	5 jours	15 années	$9 \cdot 10^6$ années

Figure 88 – Influence du nombre de substituents *ortho* sur la barrière rotationnelle

2.1.3.3 Autres paramètres

D'autres paramètres liés à la structure de la molécule peuvent également avoir une influence sur la barrière rotationnelle. L'ajout de substituents sur les positions *meta* des biaryles augmentent la barrière rotationnelle par effet de contrefort ou *buttressing effect* en limitant la distorsion des liaisons des groupements *ortho* dans l'état de transition (Figure 89).³⁵

³⁴Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.

³⁵Rieger, M.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 19–28.

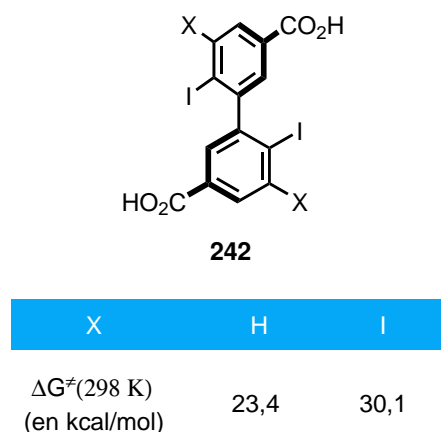


Figure 89 – Influence des effets de contrefort sur la barrière rotationnelle

De plus, la longueur de la liaison biarylique constitue également un facteur qui influe sur la valeur de la barrière rotationnelle. Plus celle-ci sera courte, plus les substituents *ortho* seront rapprochés dans l'état de transition, augmentant ainsi la gêne stérique et la valeur énergétique de la barrière de rotation. C'est par exemple le cas des atropisomères C–N qui présentent de manière générale une stabilité configurationnelle axiale plus importante comparativement à des atropisomères C–C de structures et substitutions comparables (Figure 90),^{36–37} dans la mesure où la liaison C–N (1,37 Å) est plus courte que la liaison C–C (1,49 Å).³⁸

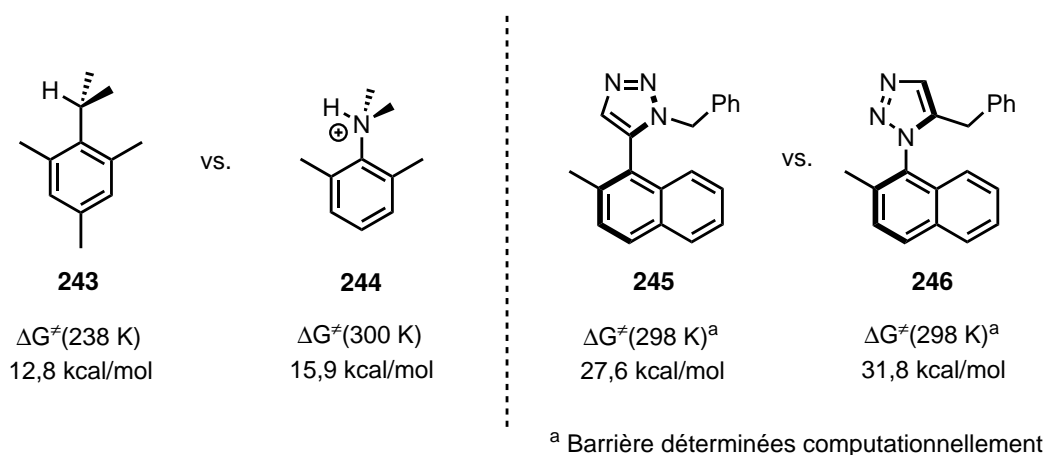


Figure 90 – Influence de la longueur de liaison de l'axe de rotation sur la barrière rotationnelle

D'autres paramètres plus spécifiques peuvent également être considérés, tels que les effets électroniques donneurs ou attracteurs des substituents qui influent légèrement sur la barrière rotationnelle,³⁹ le pH du milieu⁴⁰ ou la possibilité de former une liaison hydrogène⁴¹ pour des structures bien spécifiques. Par ailleurs,

³⁶Mannschreck, A.; Ernst, L. *Tetrahedron Letters* **1968**, 9, 5939–5940.

³⁷Meloni, F.; Brittain, W. D. G.; Male, L.; Duff, C. S. L.; Buckley, B. R.; Leach, A. G.; Fossey, J. S. *Tetrahedron Chem* **2022**, 1, DOI: [10.1016/j.tchem.2021.100004](https://doi.org/10.1016/j.tchem.2021.100004).

³⁸Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1–S19.

³⁹Wolf, C.; Hochmuth, D. H.; A. König, W.; Roussel, C. *Liebigs Ann.* **1996**, 1996, 357–363.

⁴⁰Kyba, E. P.; Gokel, G. W.; De Jong, F.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Kaplan, L.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4173–4184.

⁴¹Dial, B. E.; Pellechia, P. J.; Smith, M. D.; Shimizu, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3675–3678.

la température joue également un rôle crucial dans la stabilité configurationnelle dynamique inhérente aux atropisomères. En effet, des composés stables à température ambiante peuvent racémiser en élevant la température qui est un paramètre important à prendre en compte en particulier lors de la synthèse des atropisomères. La synthèse organocatalytique énantiosélective apparaît donc comme une stratégie intéressante pour la formation d'atropisomères dans la mesure où les conditions développées sont douces voire cryogéniques.

2.2 Stratégie de synthèse d'atropisomères en organocatalyse

Durant les dernières années et avec l'intérêt grandissant pour les atropisomères, de nombreux progrès ont été accomplis dans la synthèse atroposélective de biaryles. En plus de l'approche classique de couplage direct aryle-aryle métallocatalysé, de nouvelles stratégies ont émergé aussi bien en métallocatalyse^{42–43} qu'en organocatalyse.^{44–45} Cette dernière a notamment permis le développement d'approches nouvelles et complémentaires dans les stratégies existantes qui peuvent être divisées en 3 catégories et qui ont fait l'objet d'une importante revue ainsi que d'un ouvrage (Figure 91):^{46–47}

- la construction de l'axe stéréogène par couplage direct (A),
- la formation de l'un des cycles de l'(hétéro)biaryle par cyclisation directe ou par cyclisation suivie de conversion de chiralité (B),
- la post-fonctionnalisation d'un biaryle permettant de "révéler" l'axe stéréogène par désymétrisation ou par dédoublement cinétique (dynamique) (C).

⁴²Loxq, P.; Manoury, E.; Poli, R.; Deydier, E.; Labande, A. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *308*, 131–190.

⁴³Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *SynOpen* **2020**, *04*, 107–115.

⁴⁴Renzi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506–4516.

⁴⁵Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534–547.

⁴⁶Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805–4902.

⁴⁷Tan, B. In *Axially Chiral Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd: 2021.

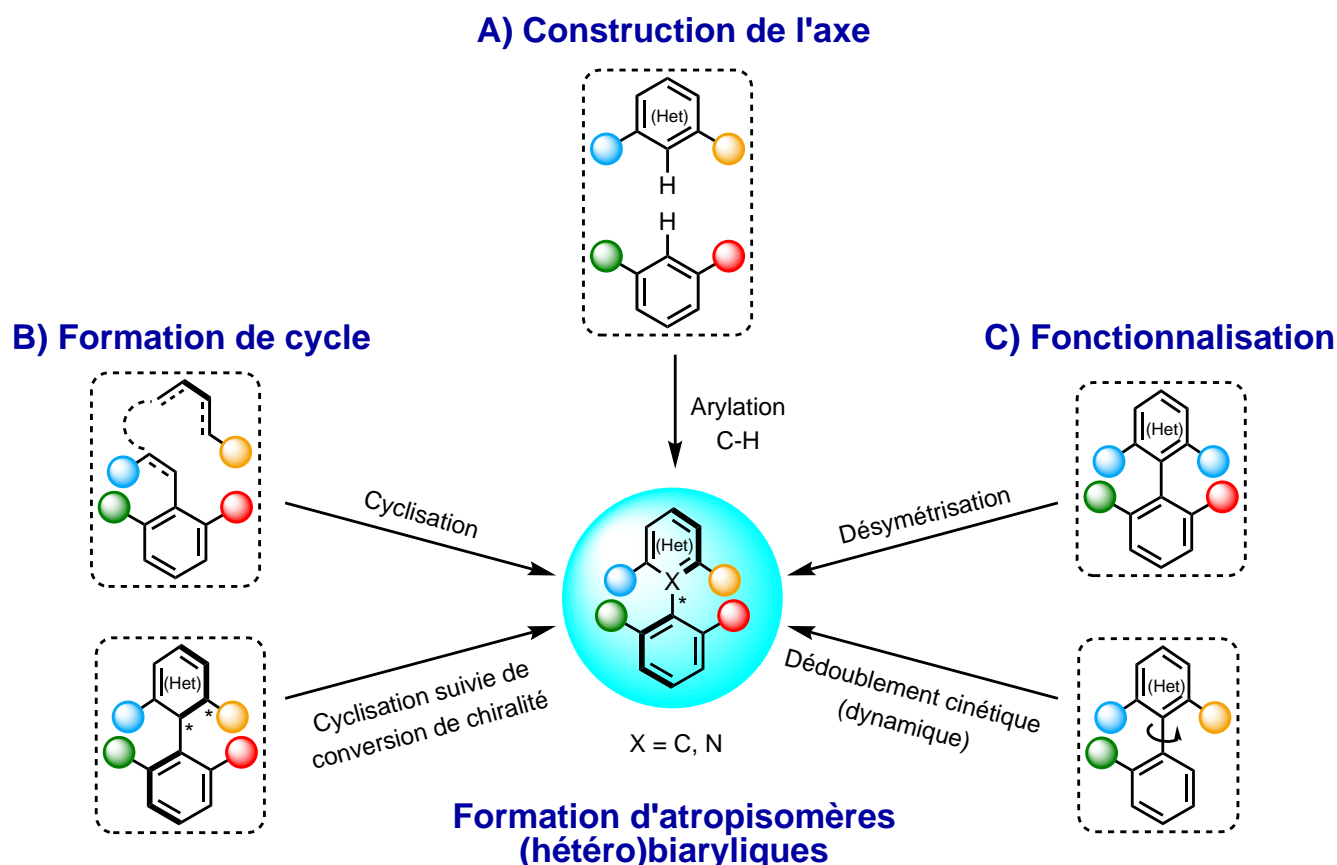


Figure 91 – Récapitulatif des stratégies de synthèse d'atropisomères (hétéro)biaryliques en organocatalyse

Des stratégies de synthèse différentes existent pour la synthèse organocatalysée d'atropisomères non bicycliques et non biaryliques (styrènes, amides, ...) mais ne seront pas abordées dans la suite de ce chapitre.⁴⁸

2.2.1 Construction de l'axe stéréogène par arylation C–H organocatalysée

Largement développée en métallocatalyse pour la synthèse des biaryles atropisomères, la stratégie de C–H arylation a connu un essor très important en organocatalyse en particulier pour la synthèse atroposélective d'hétérobiaryles qui est toujours très peu décrite par voie métallocatalytique.^{49–50–51} Les arylation organocatalysées atroposélectives capitalisent effectivement sur la présence d'hétéroatomes et la mise en place d'interactions non covalentes (liaisons hydrogène principalement) pour le contrôle de la chiralité. De manière générale, l'addition organocatalysée du nucléophile sur l'électrophile permet de générer un intermédiaire énantioenrichi présentant un ou deux centres stéréogènes (**249** dans l'exemple de la Figure 92).⁵² De par la structure des espèces en jeu, une réaromatisation rapide se produit *in situ* avec conversion de

⁴⁸Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.

⁴⁹Shen, D.; Xu, Y.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14938–14945.

⁵⁰Shaaban, S.; Li, H.; Otte, F.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9199–9202.

⁵¹Nguyen, Q.-H.; Guo, S.-M.; Royal, T.; Baudoin, O.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2161–2167.

⁵²Chen, Y.-H.; Cheng, D.-J.; Zhang, J.; Wang, Y.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15062–15065.

chiralité centrale à axiale permettant de former l'axe stéréogène. Cette stratégie fait l'objet d'une partie plus détaillée dans la suite du chapitre (2.3.2, 95).

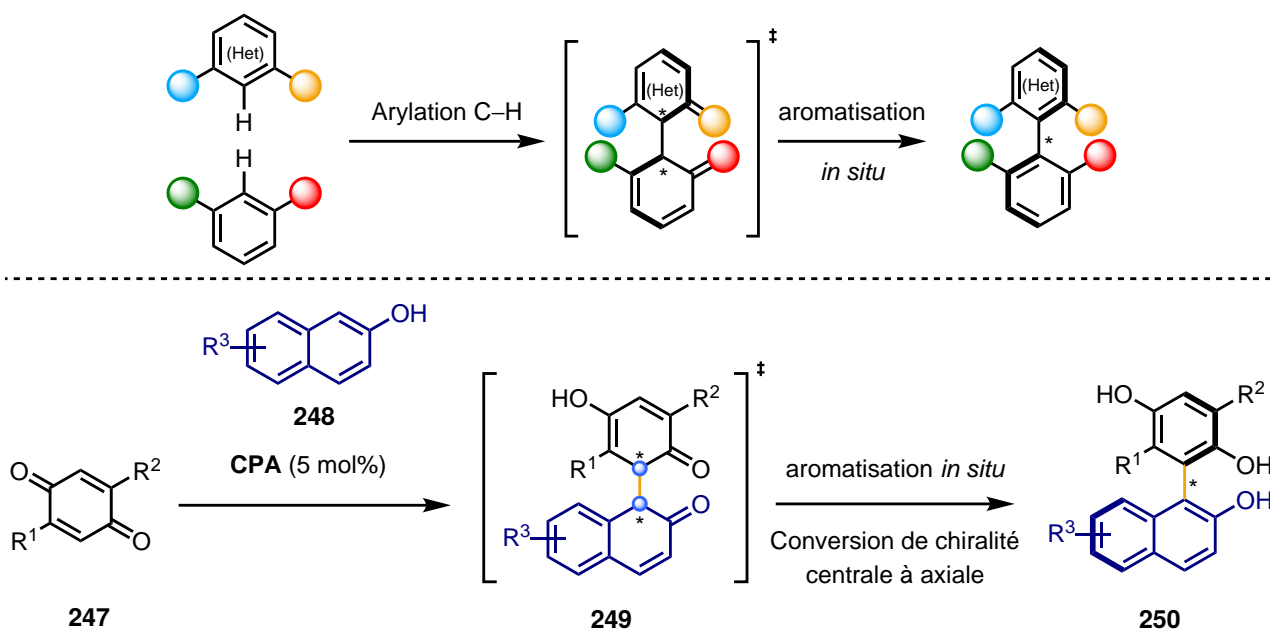


Figure 92 – Exemple de construction d'axes stéréogènes en organocatalyse par arylation C–H

2.2.2 Construction de l'axe stéréogène par formation de cycle organocatalysée

Une seconde approche largement employée pour la synthèse d'atropisomères est la formation *de novo* de l'un des arènes du futur biaryle atropisomère en particulier par voie métallocatalytiques.⁵³ L'organocatalyse permet principalement la construction *de novo* d'hétéroaryles et la formation de l'axe stéréogène soit de manière directe, soit séquentiellement par conversion de chiralité.

2.2.2.1 Formation directe par cyclisation

Dans de nombreux exemples, les réactions de cyclisations organocatalysées permettent de construire le second cycle de l'hétérobiaryle en plus de former l'axe stéréogène en une seule étape. La formation de cycle peut être intra- ou intermoléculaire faisant de cette stratégie une option très intéressante pour la construction d'atropisomères.⁵⁴ Par exemple, le groupe de Yan a synthétisé des naphthyl-C2-indoles **252** atropisomères par cyclisation d'*ortho*-alcynylanilines **251** par formation atroposélective de l'hétérocycle indole activée par un catalyseur thiourée bifonctionnel **253** (Figure 93).⁵⁵

⁵³Link, A.; Sparr, C. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 3804–3815.

⁵⁴Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4805–4902.

⁵⁵Peng, L.; Li, K.; Xie, C.; Li, S.; Xu, D.; Qin, W.; Yan, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 17199–17204.

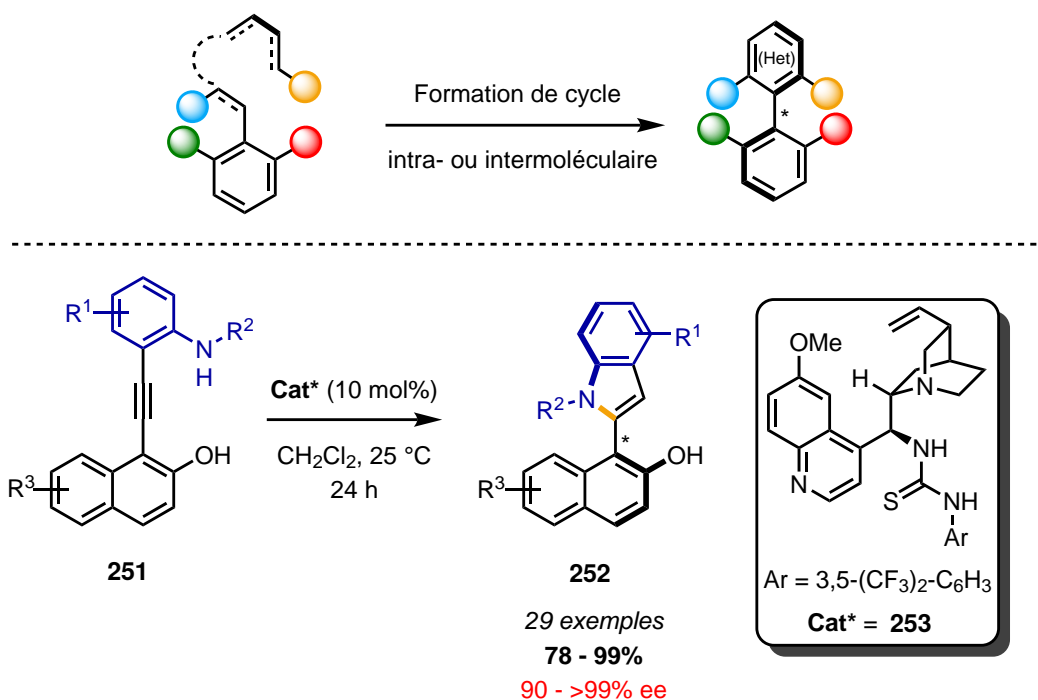


Figure 93 – Exemple de formation d'axes stéréogènes en organocatalyse par cyclisation

2.2.2.2 Formation séquentielle par cyclisation puis conversion de chiralité

Dans certains cas, les réactions de cyclisations organocatalysées permettent d'obtenir un intermédiaire stable énantioenrichi possédant un centre stéréogène impliqué dans la liaison qui sera le futur axe stéréogène. Une transformation (souvent par oxydation ou élimination) permet de former l'axe stéréogène par la perte du centre stéréogène résultant en une conversion de chiralité centrale à axiale (Figure 94). On peut définir dans ce cas le pourcentage de conversion (noté cp) :

$$cp = \frac{ee_{\text{produit}}}{ee_{\text{substrat}}} \times 100 \quad (2.1)$$

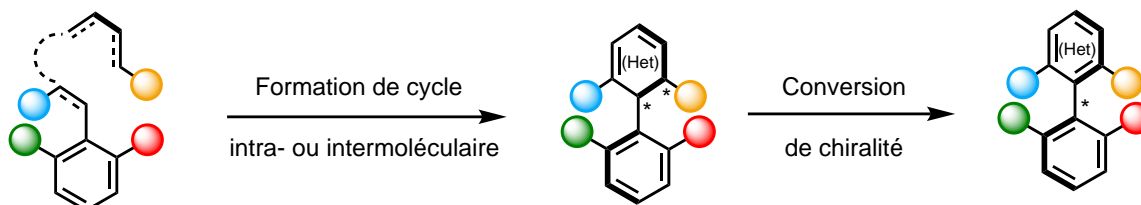


Figure 94 – Formation d'axes stéréogènes en organocatalyse par cyclisation suivi de conversion de chiralité centrale à axiale

Initialement investiguée par les travaux de Berson⁵⁶ et puis Meyers,⁵⁷ cette stratégie relativement récente a été décrite dans de nombreux exemples de formation atroposélective de composés (hétéro)biaryles avec

⁵⁶Berson, J. A.; Brown, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 450–453.

⁵⁷Meyers, A. I.; Wettlaufer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1135–1136.

succès.⁵⁸ Quelques exemples de cette stratégie sont détaillés dans la suite du chapitre (2.4.2, page 114).

2.2.3 Fonctionnalisation organocatalysée atroposélective de biaryles

Enfin, les *post*-fonctionnalisations organocatalysées d'(hétéro)biaryles avec un axe de chiralité déjà formé constituent un autre moyen d'accès à des molécules atropisomères. Ces fonctionnalisations peuvent être divisées en 2 catégories : les désymétrisations et les dédoublements cinétiques dynamiques.

2.2.3.1 Désymétrisation

La désymétrisation organocatalytique énantiosélective de composés *meso* ou achiraux a été largement employée comme puissante stratégie pour la synthèse de molécules complexes énantioenrichies possédant des centres stéréogènes quaternaires.⁵⁹ Cette stratégie peut être utilisée pour la synthèse atroposélective à partir de composés prochiraux avec un axe de chiralité dont la barrière de rotation doit être suffisamment élevée au préalable. La désymétrisation permet alors de "révéler" la chiralité de l'axe biarylique dans la mesure où la fonctionnalisation n'impacte pas directement l'axe stéréogène (Figure 95).

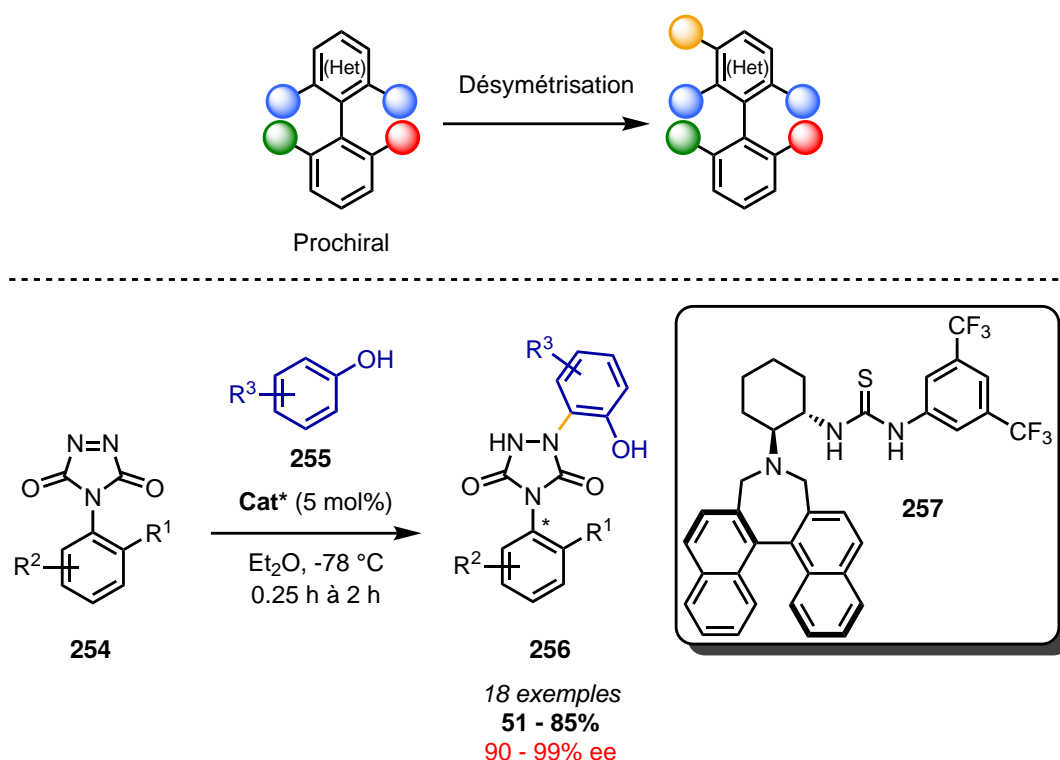


Figure 95 – Exemple de construction d'axes stéréogènes en organocatalyse par désymétrisation

C'est le cas dans l'exemple du groupe de Tan qui a procédé à la désymétrisation énantiosélective de dérivés 4-aryl-1,2,4-triazole-3,5-dione prochiraux **254** par l'addition nucléophile de phénols **255**

⁵⁸Nguyen, T. T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6952–6963.

⁵⁹Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5474–5540.

organocatalysée par la thiourée bifonctionnelle **257**.⁶⁰ les produits urazoles **256** désymétriques atropisomères ont été obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

2.2.3.2 Dédoublément cinétique dynamique

Les dédoubléments cinétiques correspondent à un procédé dans lequel deux énantiomères d'un racémique sont séparés par une réaction chimique qui est favorisée cinétiquement pour l'un des deux énantiomères à l'aide d'un agent chiral, fixant le rendement théorique maximum à 50%. Dans le cas où l'interconversion configurationnelle entre les deux énantiomères du racémique de départ est possible et suffisamment rapide, le procédé est appelé dédoublément cinétique dynamique permettant de convertir les deux énantiomères et ainsi d'augmenter le rendement théorique maximal à 100%.^{61–62} Ce dernier est particulièrement intéressant et pratique dans le cas des atropisomères dont la stéréochimie dynamique est basée sur une simple rotation de liaison. Ainsi à partir d'un composé racémique possédant une faible barrière rotationnelle, de nombreuses transformations de *post*-fonctionnalisations ont été décrites pour la synthèse atroposélective en augmentant l'encombrement stérique autour de l'axe de chiralité par ajout d'un substituant *ortho* supplémentaire ou modification d'un substituant *ortho* déjà présent. Par exemple, le groupe de Miller a utilisé cette stratégie pour synthétiser les dérivés **259** atropisomères par bromation énantiosélective des produits phénols **258**, dont l'axe n'est pas bloqué, par organocatalyse avec le peptide **260** (Figure 96).⁶³

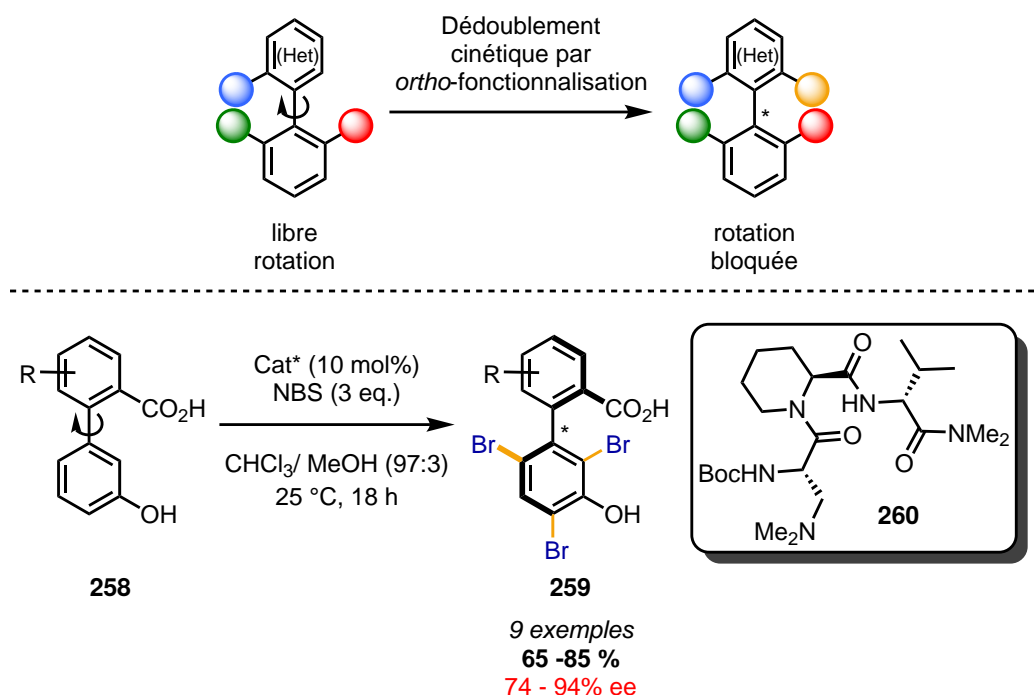


Figure 96 – Exemple de construction d'axes stéréogènes en organocatalyse par dédoublément cinétique dynamique

⁶⁰Zhang, J.-W.; Xu, J.-H.; Cheng, D.-J.; Shi, C.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 10677.

⁶¹Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 659–676.

⁶²Li, P.; Hu, X.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Molecules* **2016**, 21, 1327.

⁶³Gustafson, J. L.; Lim, D.; Miller, S. J. *Science* **2010**, 358, 1251–1255.

Ainsi, il existe différentes stratégies pour accéder à des atropisomères énantioenrichis de structures variées par voie organocatalytique. A notre tour, nous avons essayés de développer deux différentes méthodologies de synthèse d'atropisomères énantioenrichis selon deux stratégies différentes parmi celles qui ont déjà été décrites dans cette partie. Tout d'abord, la synthèse d'atropisomères de coumarines-aryles par stratégie d'arylation énantiosélective organocatalysée sera introduite dans un premier projet. Par la suite, la synthèse de furanes atropisomères par formation du dihydrofurane par hétérocyclisation énantiosélective suivie de conversion de chiralité sera présentée dans un second projet.

2.3 Synthèse atroposélective de coumarines par voie organocatalytique

2.3.1 Description du projet

Le but de ce premier projet porte sur le développement d'une réaction originale atroposélective par arylation qui demeure une stratégie intéressante de construction d'atropisomères en une seule étape. Pour le développement de cette réaction, la 4-Cl-3-NO₂-coumarine **261** disponible commercialement a été choisie dans un premier temps en tant qu'électrophile. La réactivité de cette espèce a déjà été étudiée dans la littérature en particulier vis-à-vis des hétéronucléophiles, tels que des amines ou des thiols⁶⁴ ou des C-nucléophiles tels que des composés 1,3-dicarbonylés⁶⁵ ou énamines.⁶⁶ Dans la grande majorité des cas, le nucléophile se substitue à l'atome de chlore de la position 4 selon une réaction de type S_NAr en 2 étapes : l'addition du nucléophile sur la position 4 pour former un intermédiaire de type Meisenheimer **262** suivie de l'élimination rapide de l'atome de chlore et réaromatisation pour former le produit final de substitution **263** (Figure 97).

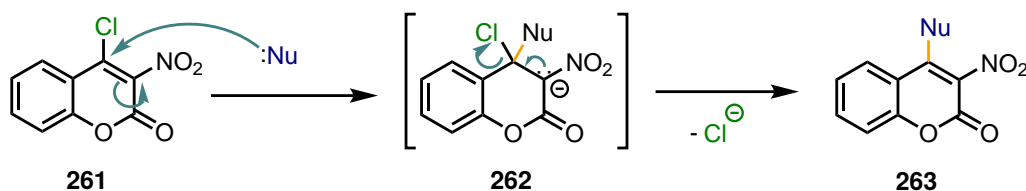


Figure 97 – Réactivité générale la 4-Cl-3-NO₂-coumarine **261** vis-à-vis des nucléophiles

Ainsi, des atropisomères pourraient être formés énantiosélectivement par activation de cette coumarine électrophile à l'aide de catalyseurs chiraux bifonctionnels à liaisons hydrogène de type squaramide en combinaison avec des nucléophiles classiquement utilisés dans les réactions d'arylation C–H atroposélectives

⁶⁴Tabaković, K.; Tabaković, I.; Trkovnik, M.; Trinajstić, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1983, 1901–1909.

⁶⁵Zeeshan, M.; Iaroshenko, V. O.; Dudkin, S.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 3897–3898.

⁶⁶Wu, C.-K.; Weng, Z.; Yang, D.-Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5225–5228.

décrites dans la littérature (Figure 98). Cela constituerait notamment un exemple de réaction d'arylation par substitution nucléophile aromatique atroposélective.

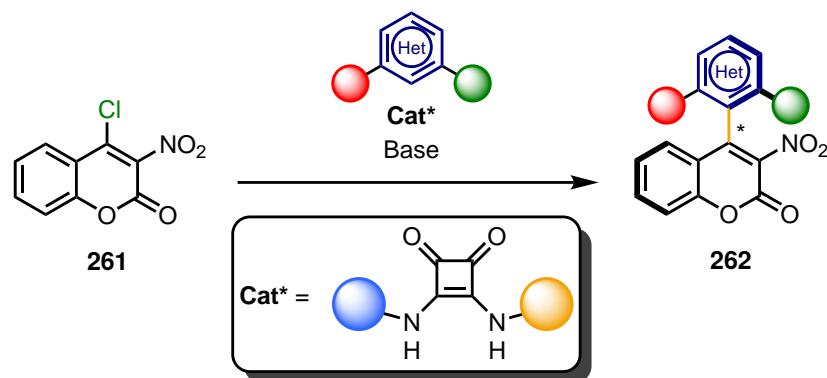


Figure 98 – Projet de synthèse énantiosélective de coumarines atropisomères par arylation organocatalysée

2.3.2 Etat de l'art : synthèses atroposélectives organocatalysées par arylation

Cette partie présente les principaux exemples de réactions d'arylation C–H atroposélectives et organocatalysées rapportées dans la littérature et triées en fonction du type de substrat électrophile utilisé. Cette étude permet notamment de s'inspirer des nucléophiles classiquement utilisés pour ce type de réaction.

2.3.2.1 Utilisation de dérivés type azonaphtalène

Initialement, le groupement azo a beaucoup été utilisé en tant que groupement directeur pour des réactions d'arylation métallocatalysées par activation de liaisons C–H.^{67–68} Le groupe de Tan a montré que ce groupement pouvait également être utilisé en tant que groupement activant et directeur en organocatalyse avec l'exemple de la réaction d'arylation entre des azonaphtalènes **265** et des indoles **264** par catalyse avec des acides phosphoriques chiraux **268** et **269** (Figure 99).⁶⁹ Selon le groupement de la position 2 de l'indole, des produits différents **266** et **267** ont été obtenus avec, dans tous les cas, une bonne stabilité configurationnelle ainsi que des bons résultats au niveau des rendements et énantiosélectivités. Une barrière rotationnelle a notamment été mesurée dans le cas d'un produit **267** : $\Delta G_{rot}^\ddagger(60\text{ }^\circ\text{C}) = 28,6\text{ kcal/mol}$ et $t_{1/2} = 3,5\text{ ans}$ dans l'isopropanol. Une version de cette même réaction a également développée avec succès utilisant des nitrosonaphtalènes en tant qu'électrophiles.⁷⁰

⁶⁷Miyamura, S.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, 693, 2438–2442.

⁶⁸Yan, S.; Xia, W.; Li, S.; Song, Q.; Xiang, S.-H.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7322–7327.

⁶⁹Qi, L.-W.; Mao, J.-H.; Zhang, J.; Tan, B. *Nature Chem* **2018**, 10, 58–64.

⁷⁰Ding, W.-Y.; Yu, P.; An, Q.-J.; Bay, K. L.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Chen, Y.; Houk, K. N.; Tan, B. *Chem* **2020**, 6, 2046–2059.

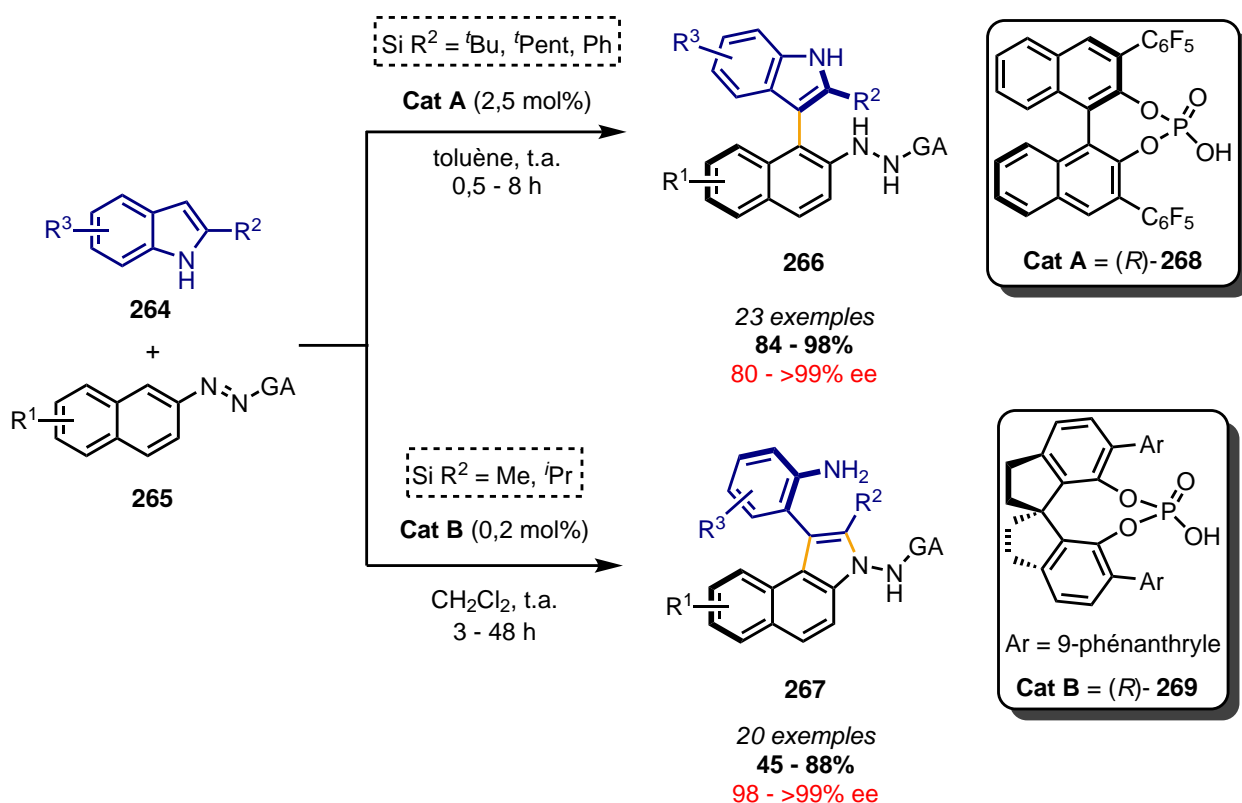


Figure 99 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives d'indoles et d'anilines-indoles atropisomères

Un mécanisme a alors été proposé pour expliquer la formation des produits et plus particulièrement celles des atropisomères anilines-indoles **267** inattendus (Figure 100). L'acide phosphorique chiral active les deux substrats de départ **270** et **271** par formation de liaisons hydrogène et promeut l'addition nucléophile pour former l'intermédiaire **A** dont l'aromatisation *in situ* permet de générer l'intermédiaire **B**. Les deux types de produits atropisomères sont obtenus selon les différentes voies suivantes :

- Si l'encombrement stérique au niveau de la position 2 de l'indole est suffisamment faible, une addition nucléophile du groupement hydrazine sur l'iminium a lieu conduisant à l'intermédiaire **C**. L'atropisomère aniline-indole **272** est alors produit par élimination β -hydride et clivage de liaison C–N.
- Si l'encombrement stérique au niveau de la position 2 de l'indole est trop important, la cyclisation est alors inhibée et l'aromatisation devient alors plus favorable permettant d'obtenir les atropisomères naphtyles-indoles **273** par conversion de chiralité centrale à axiale.

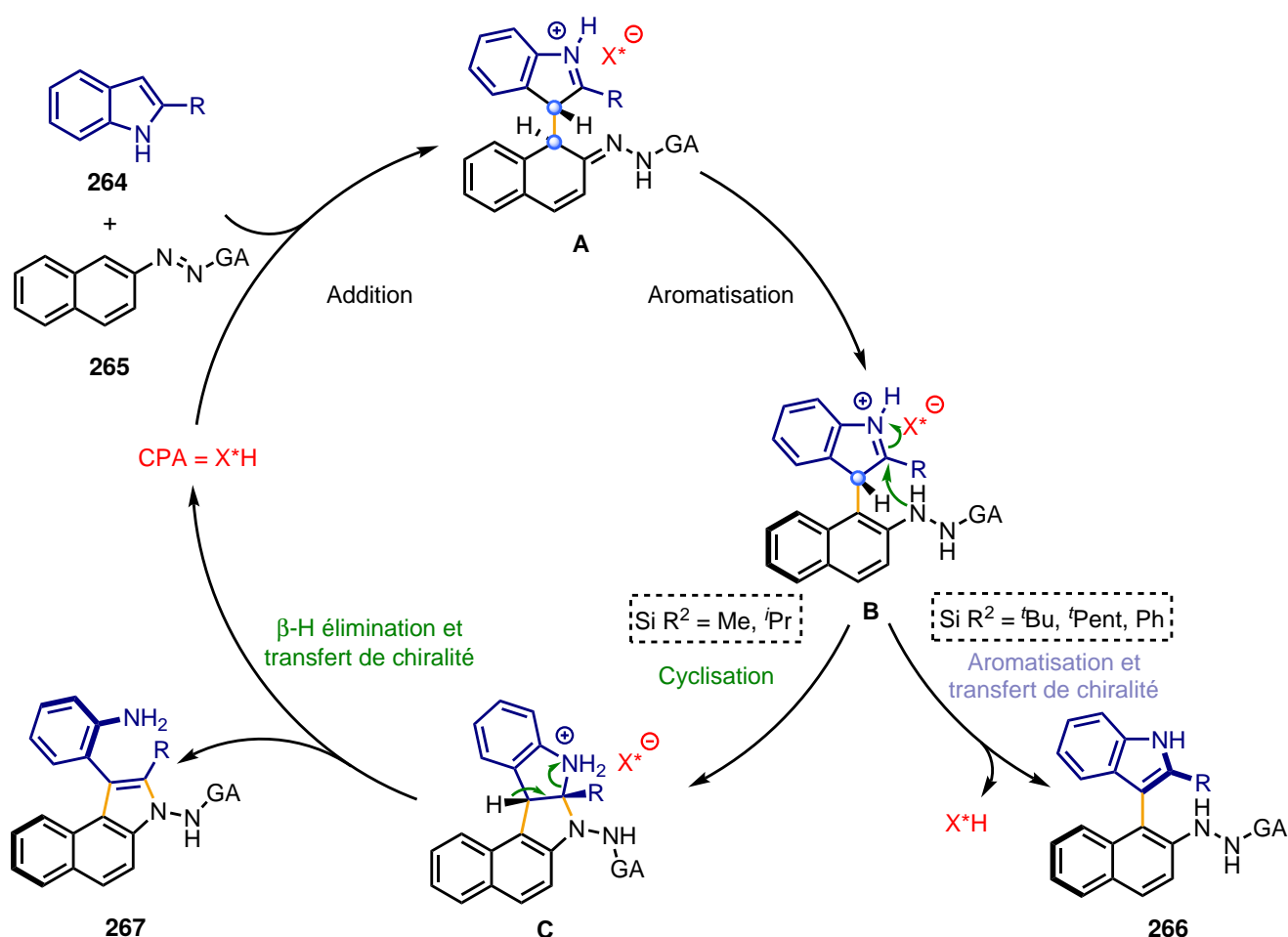


Figure 100 – Mécanisme proposé pour la formation atroposélective d'indoles et d'anilines-indoles

Ce même groupe a également développé une réaction d'arylation organocatalysée par des acides phosphoriques chiraux en utilisant les azonaphthalènes **265** en combinaison avec des carbazoles dissymétriques **274** ou des indoles substitués en position 3 **276** en tant que *N*-nucléophiles (Figure 101).⁷¹ Les produits respectifs atropisomères C–N **275** et **277** ont été obtenus dans les deux cas avec de bons rendements ainsi que d'excellentes énantiosélectivités. L'utilisation de ces réactifs est tout à fait remarquable dans le domaine de l'organocatalyse où ils sont plutôt considérés comme de mauvais nucléophiles azotés. Par ailleurs, dans le cas des indoles habituellement *C*-nucléophiles en position 2, la régiosélectivité est assurée par un groupement très encombrant (pentényle) en position 3.

⁷¹Xia, W.; An, Q.-J.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Wang, Y.-B.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6775–6779.

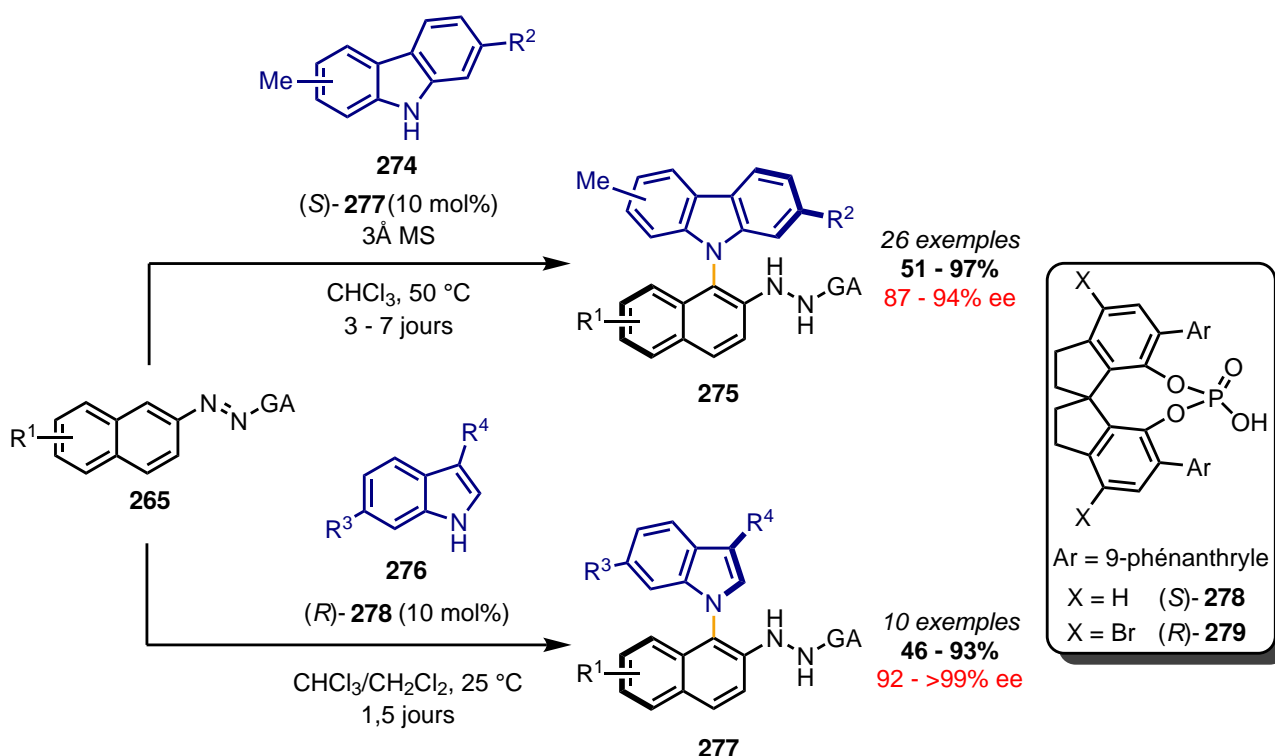


Figure 101 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives d'indoles et de carbazoles atropisomères C–N

Le groupe de Li a utilisé les pyrazolones **281** en tant que C-nucléophiles dans une réaction d'arylation atroposélective avec des dérivés azonaphtalènes **280** (Figure 102).⁷² La catalyse par l'acide phosphorique chiral **283** permet de faciliter le transfert de proton entre la forme énon de la pyrazolone et la liaison N=N de l'azonaphtalène. Les produits **282**, obtenus avec des rendements et des énantiosélectivités excellentes, possèdent également une bonne stabilité conformationnelle avec une barrière rotationnelle mesurée de 27,3 kcal/mol pour un exemple.

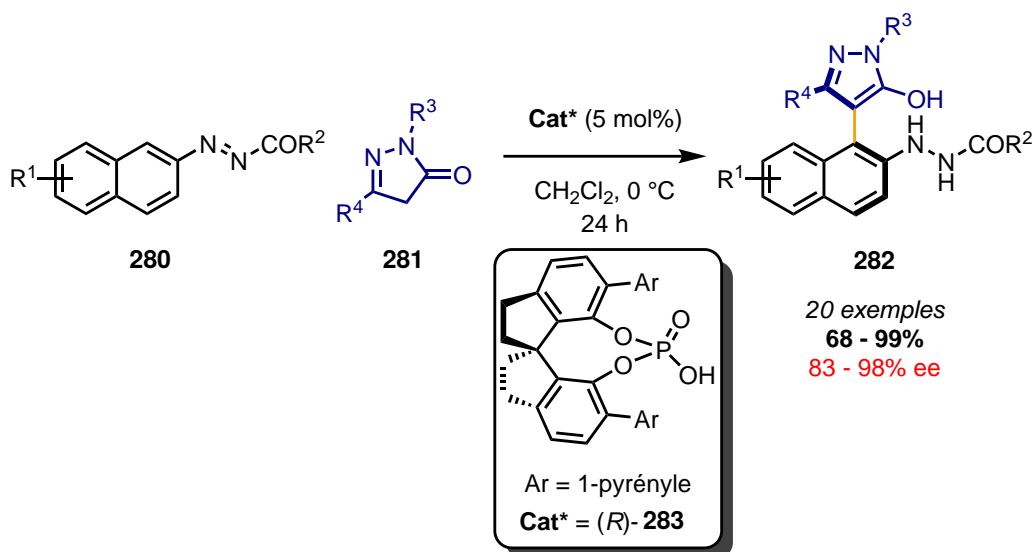


Figure 102 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives de pyrazolones atropisomères

⁷²Yuan, H.; Li, Y.; Zhao, H.; Yang, Z.; Li, X.; Li, W. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12715–12718.

2.3.2.2 Utilisation de dérivés type benzoquinone

Les dérivés quinones constituent également d'excellents électrophiles pour la stratégie d'arylation en organocatalyse. Le groupe de Tan a décrit la réaction atroposélective d'addition 1,4 de dérivés 2-naphtols **248** sur des *para*-benzoquinones par catalyse avec l'acide phosphorique chiral **285** (Figure 103).⁷³ L'aromatisation *in situ* de l'intermédiaire permet d'obtenir les produits biaryldiols dissymétriques atropisomères **250** avec de bons rendements ainsi que d'excellents excès énantiomériques par conversion de chiralité centrale à axiale. Pour cette même réaction, d'autres systèmes catalytiques tels que la quinine⁷⁴ ou un catalyseur peptide,⁷⁵ ou d'autres nucléophiles, tels que les indoles **264** pour obtenir les produits **284**,⁷⁶ ont été utilisés avec succès.

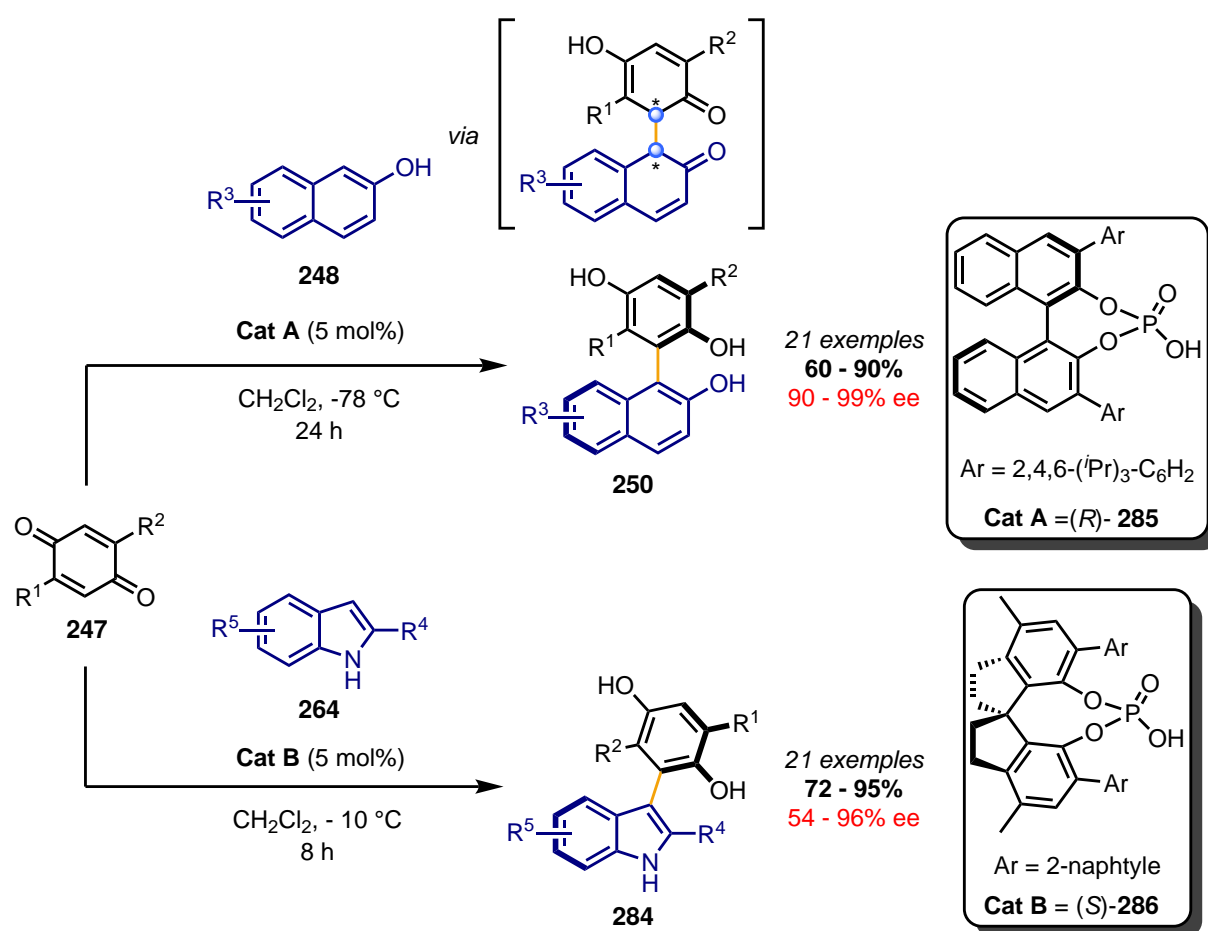


Figure 103 – Synthèses organocatalytiques atroposélectives à partir de benzoquinones

Par ailleurs, le groupe de Tan a aussi décrit la même réaction avec une modification supplémentaire : l'oxydation en «one-pot» des diols a permis de reformer des *para*-benzoquinones atropisomères et a ouvert la

⁷³Chen, Y.-H.; Cheng, D.-J.; Zhang, J.; Wang, Y.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15062–15065.

⁷⁴Moliterno, M.; Cari, R.; Puglisi, A.; Antenucci, A.; Sperandio, C.; Moretti, E.; Di Sabato, A.; Salvio, R.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6525–6529.

⁷⁵Coombs, G.; Sak, M. H.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2875–2880.

⁷⁶Lu, D.-L.; Chen, Y.-H.; Xiang, S.-H.; Yu, P.; Tan, B.; Li, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6000–6004.

voie à des transformations chimiques supplémentaires, telles que l'addition-1,4 d'un second nucléophile.⁷⁷ D'autres variantes avec l'utilisation d'iminoquinones en tant qu'électrophiles^{78–79} ont également été décrites avec de bons résultats faisant de ce type d'électrophiles l'un des plus utilisés pour les réactions d'arylation C–H atroposélectives.

Le groupe de Tan a également décrit l'addition de différents nucléophiles aromatiques (2-naphtols **248**, 2-aminonaphtalène **292** ou indole substitués en position 2 **293**) sur des dérivés d'*ortho*-naphtoquinones **287** par catalyse avec l'acide phosphorique chiral **289** (Figure 104).⁸⁰ Dans tous les cas, les arylquinones atropiomères **288** ont été obtenues avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. L'addition 1,4 permet d'obtenir le premier intermédiaire énantioenrichi **290** dont l'aromatisation avec conversion de chiralité centrale à axiale génère l'intermédiaire diol atropisomère énantioenrichi **291** qui s'oxyde *in situ* à l'air pour conduire aux produits finaux arylquinones.

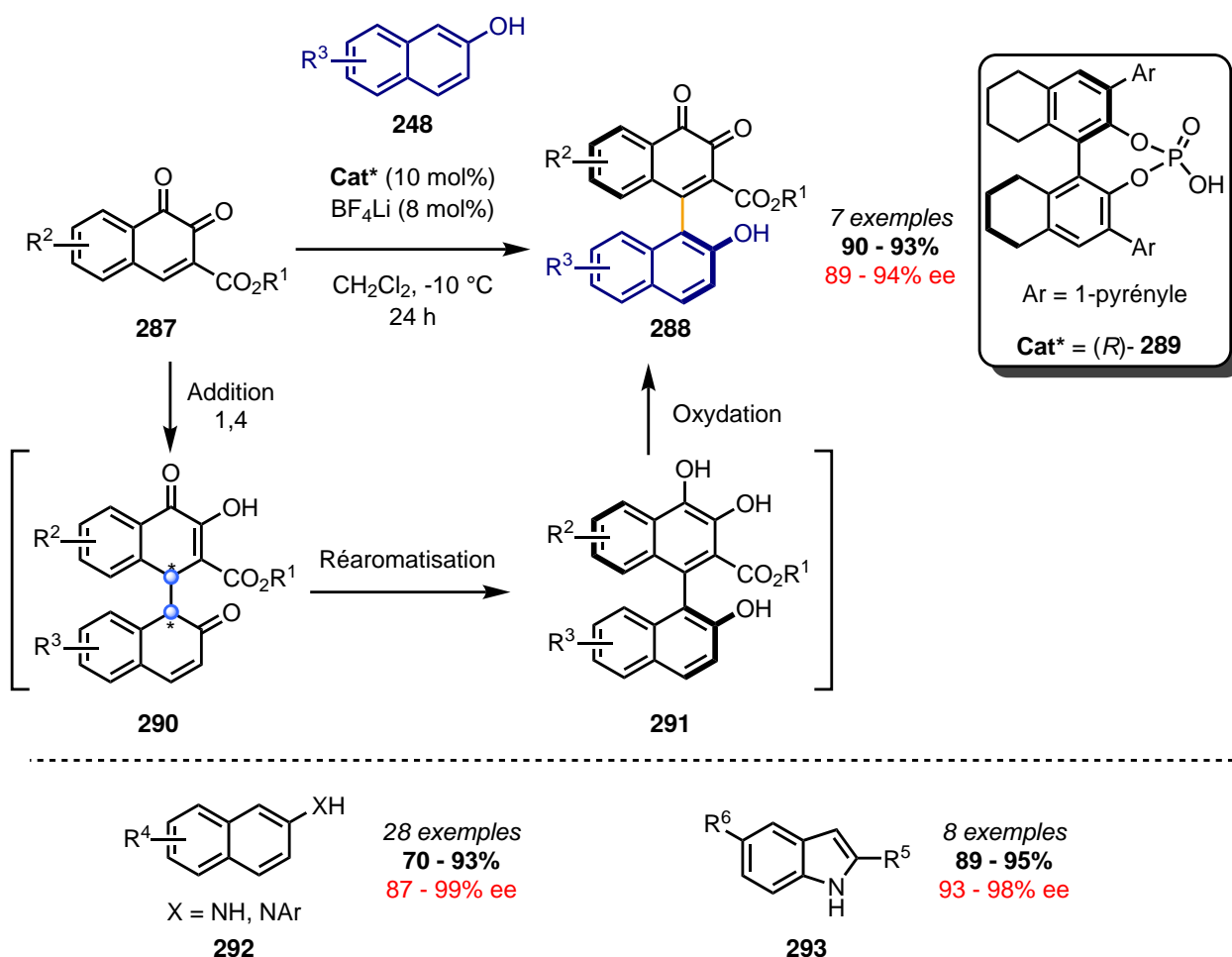


Figure 104 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives d'arylquinones atropisomères

⁷⁷Chen, Y.-H.; Li, H.-H.; Zhang, X.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11374–11378.

⁷⁸Wang, J.-Z.; Zhou, J.; Xu, C.; Sun, H.; Kürti, L.; Xu, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5202–5205.

⁷⁹Chen, Y.-H.; Qi, L.-W.; Fang, F.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16308–16312.

⁸⁰Zhu, S.; Chen, Y.-H.; Wang, Y.-B.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Xiang, S.-H.; Wang, J.-Q.; Xiao, J.; Tan, B. *Nat Commun* **2019**, 10, 4268.

2.3.2.3 Utilisation d'autres dérivés électrophiles

Le groupe de Shi a quant à lui exploité la réactivité électrophile des composés indolylméthanol **294** pour la réaction d'arylation atroposélective catalysée par l'acide phosphorique chiral **298** avec des dérivés 2-naphtols **248** et phénols **296** (Figure 105).⁸¹ Les produits indoles atropisomères **295** et **297** respectifs ont été obtenus avec des bons rendements et énantiosélectivités. Toutefois, des excès énantiomériques plus faibles ont été observés dans le cas des dérivés phénols ce qui est attribuable à un encombrement stérique et une stabilité axiale moindre. Le catalyseur acide permet l'élimination d'une molécule d'eau pour générer un carbocation fortement stabilisé (comparable aux cations trityliums) et délocalisé sur la position 3 du groupement indole. L'axe stéréogène est généré par aromatisation *in situ* de l'intermédiaire obtenu par l'addition du nucléophile sur le carbocation et par conversion de chiralité centrale vers axiale. Les excellentes régiosélectivité et énantiosélectivité observées sont dues aux deux groupements aryles de l'indolylméthanol fortement encombrants stériquement ainsi qu'aux liaisons hydrogène formées entre l'acide phosphorique et les liaisons N-H de l'indole et O-H du 2-naphtol.

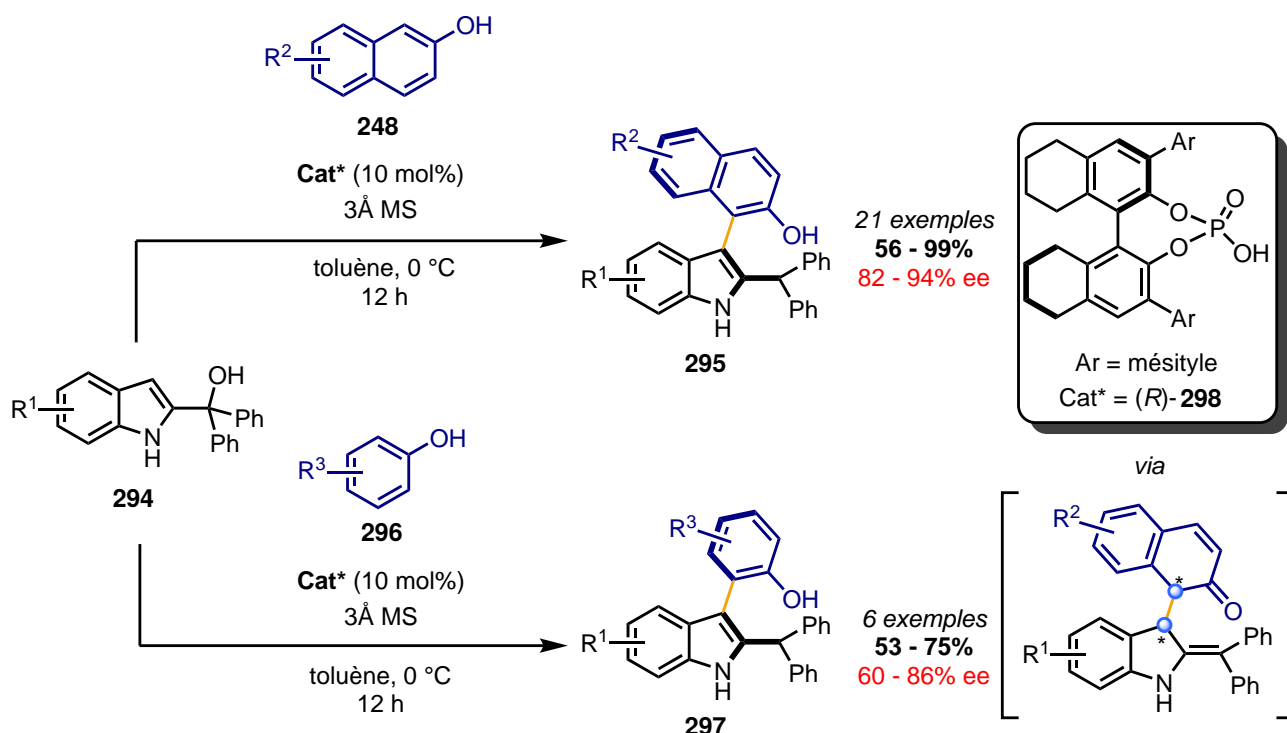


Figure 105 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives de naphthyle-indoles atropisomères

Le groupe de Zhang a également décrit l'addition de *N*-aryl-2-naphtylamines **299** sur l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DBAD) **300** par organocatalyse avec l'acide phosphorique chiral **302** pour former des atropoisomères C–N non biaryliques **301** avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (Figure 106).⁸² Les groupements Boc se sont révélés nécessaires pour obtenir de bonnes sélectivités grâce

⁸¹Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Li, C.; Mei, G.-J.; Li, Y.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 116–121.

⁸²Bai, H.-Y.; Tan, F.-X.; Liu, T.-Q.; Zhu, G.-D.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3063.

à leur fort encombrement stérique mais également dans la stabilisation de l'axe stéréogène par liaison hydrogène intramoléculaire comme montré pour le produit **303** et confirmé par diffraction des rayons X. L'absence de cette interaction conduit en effet à une forte chute de la stabilité de l'axe stéréogène et du temps de demi-vie de racémisation par comparaison avec le produit **304** pour lequel cette interaction n'a pas été détectée.

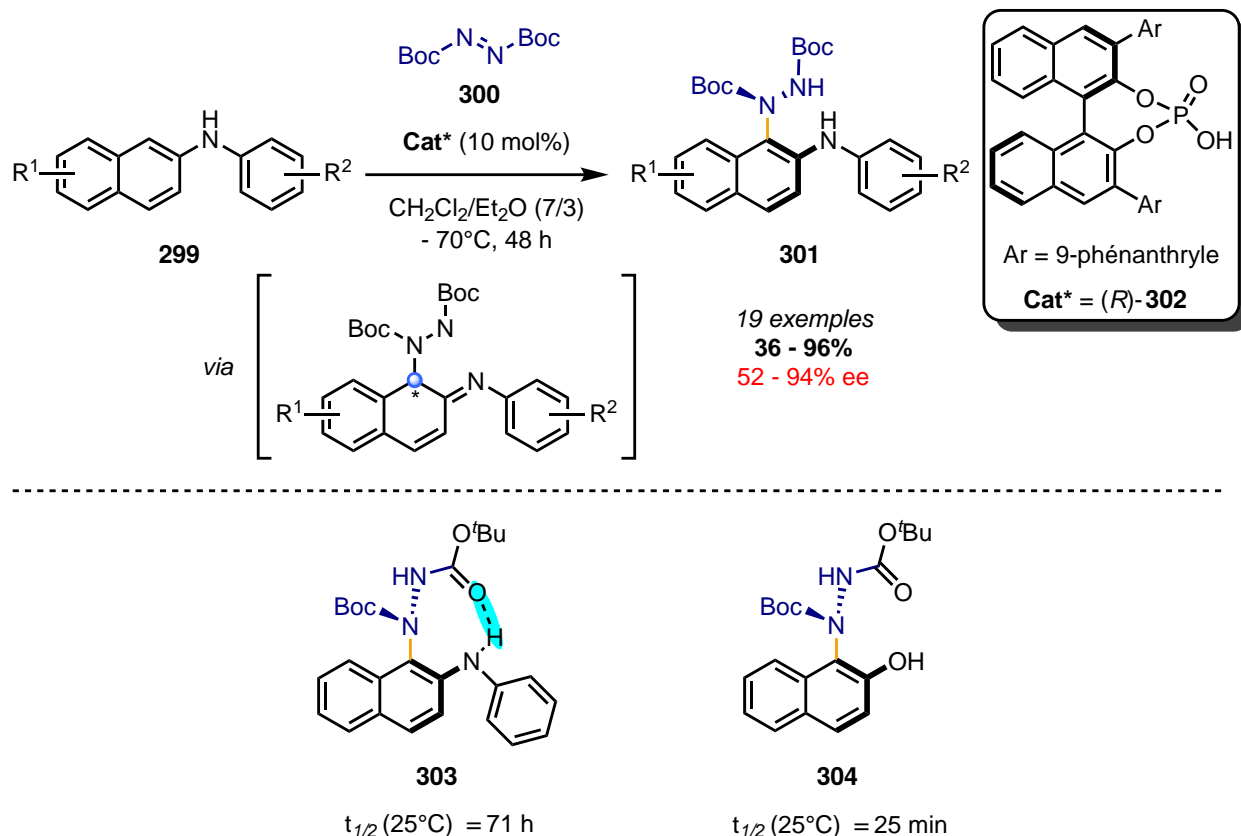


Figure 106 – Synthèses organocatalytiques énantiosélectives d'atropisomères C–N non biaryliques

2.3.3 Résultats : synthèse d'atropoisomères de coumarines par arylation

2.3.3.1 Arylation avec le 2-naphtol

Le premier essai a été conduit avec le 2-naphtol **305** en tant que C-nucléophile, souvent utilisé dans les réactions d'arylation directe atroposélective, en présence d'une base inorganique faible K_2HPO_4 qui permet de promouvoir la réaction en plus de « capturer » le HCl formé au cours de réaction (Figure 107). Un premier résultat mitigé a été obtenu avec le catalyseur bifonctionnel **308** : une conversion totale des substrats a été observée mais le produit de *O*-arylation **307** a également été formé avec le produit de *C*-arylation souhaité **306** selon un ratio 1/1. Chacun des deux produits a toutefois pu être isolé avec de très bons rendements si l'on considère un rendement de 50% comme étant théoriquement le maximum possible. De plus, le produit atropisomère a pu être obtenu avec un premier excès énantiomérique encourageant de 45%.

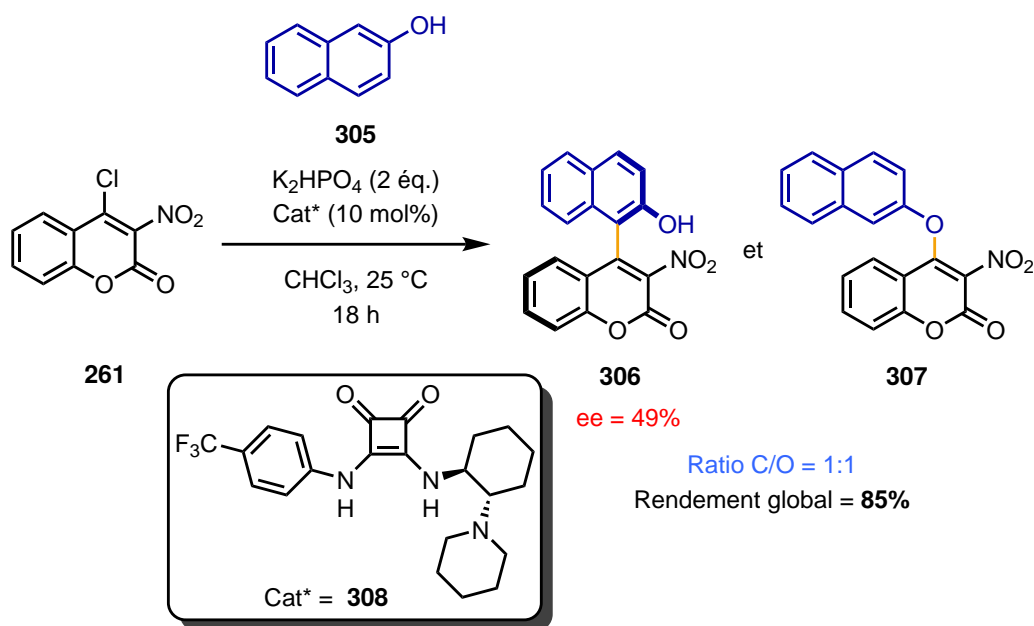
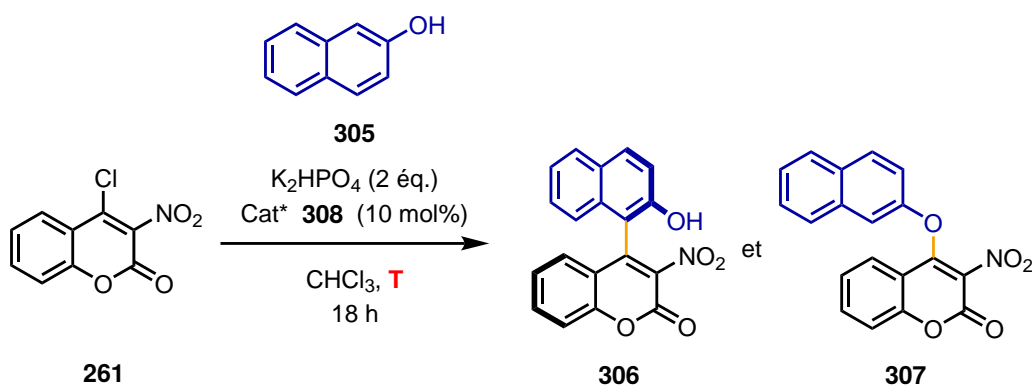


Figure 107 – Premier résultat pour la réaction d'arylation atroposélective entre la coumarine **261** et le 2-naphtol **305**

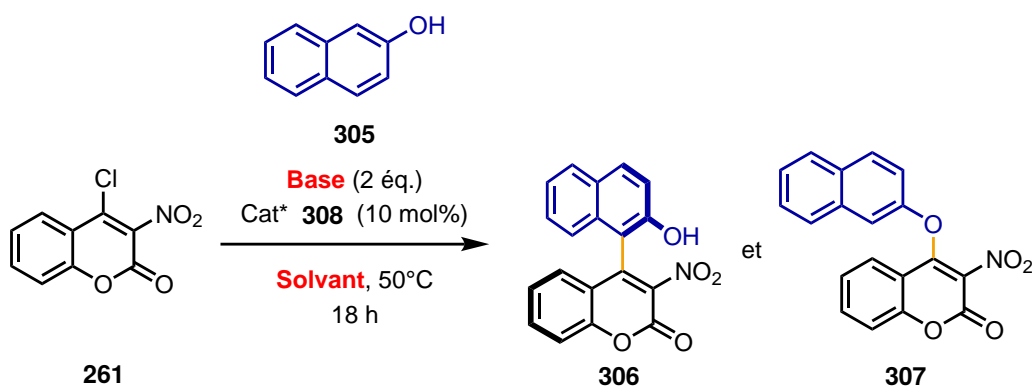
Pour optimiser cette réaction, un défi supplémentaire se présente donc : augmenter le ratio C-/O-arylation en faveur du produit atropisomère en plus de l'énantiosélectivité et le rendement. Le paramètre de la température a été modifié dans un premier temps afin de mesurer les impacts sur les chimio- et énantiomériques (Figure 108). Il est notable que l'excès énantiomérique du produit a pu être amélioré jusqu'à 58% en augmentant la température à 50 °C (entrée 2). Une augmentation trop importante ou la diminution de ce paramètre a conduit à une baisse de l'énantiosélectivité (entrées 3 et 4). Dans tous les cas, aucune modification significative de la chimiosélectivité n'a cependant été observée.



Entrée	T	Ratio 306/307	Rdt.(306)	ee (306)
1	25 °C	1:1	43%	49%
2	50 °C	1:1	48%	58%
3	0 °C	1:1	38%	34%
4	80 °C	1:1	45%	47%

Figure 108 – Effet de la température sur les régio- et énantiomériques de la réaction d'arylation atroposélective entre **261** et **305**

Le choix de la base et du solvant a ensuite été investigué (**Figure 109**) dans la mesure où ceux-ci pourraient avoir une grande influence sur la chimiosélectivité *C/O*, notamment par analogie avec la chimie des énolates de lithium. Des bases très similaires possédant des contre-cations sodium et lithium ont été testées dans un premier temps : dans le cas de NaH_2PO_4 et Na_2CO_3 aucune amélioration n'a été observée sur les sélectivités (entrées 2 et 3) tandis que l'utilisation de Li_2CO_3 et Li_3PO_4 a conduit à l'absence totale de réactivité (entrées 4 et 5). Plusieurs solvants ont également été testés : les solvants de propriétés similaires ont tous conduits à une baisse de sélectivité en défaveur du produit souhaité **306** (entrées 6 à 9) sauf dans le cas du dichlorométhane résultant en une énantiosélectivité identique (entrée 6). L'utilisation des solvants aprotiques plus polaires tels que le THF et l'acétonitrile ont conduit à la formation du seul produit de *O*-arylation **307** (entrée 10).



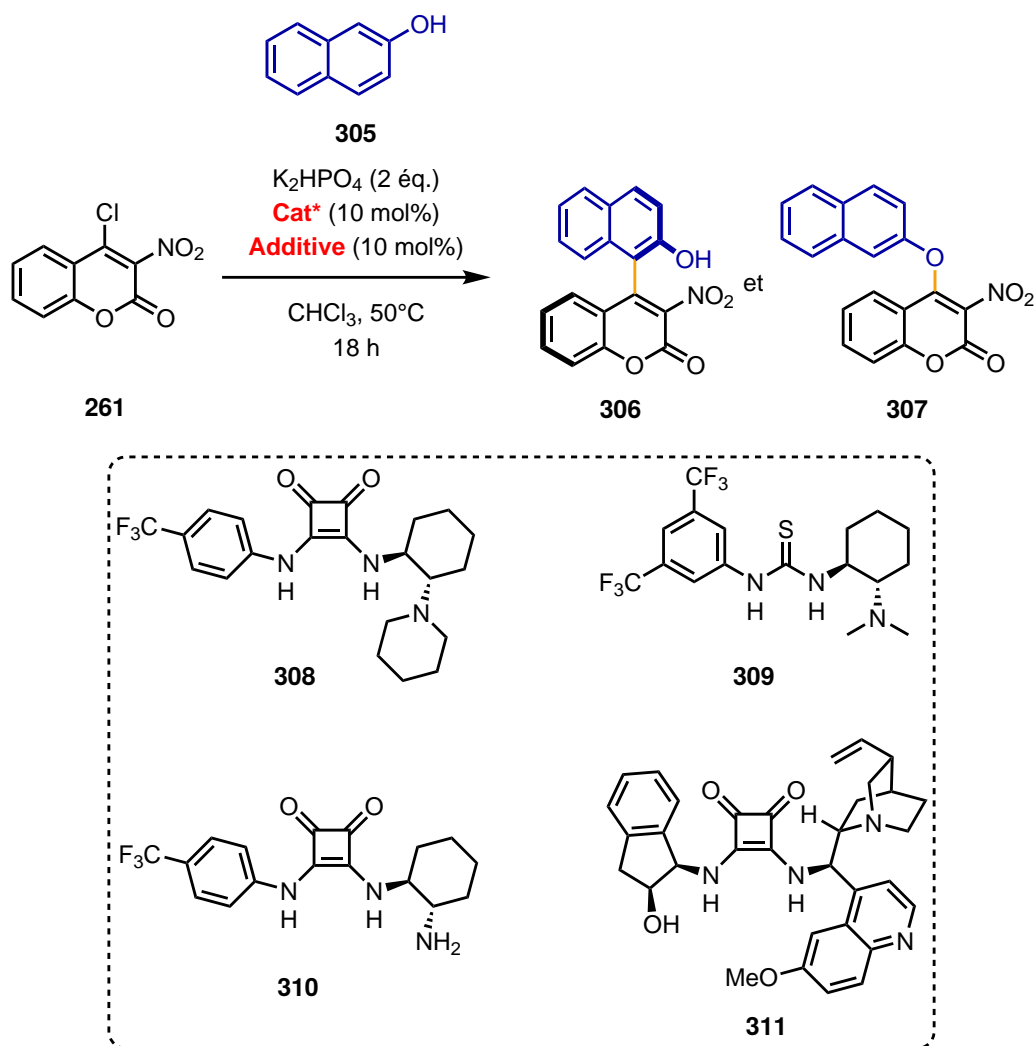
Entrée	Base	Solvant	Ratio 306/307	Rdt.(306)	ee (306)
1	K_2HPO_4	CHCl_3	1:1		58%
2	Na_2HPO_4	CHCl_3	1:1	37%	54%
3	Na_2CO_3	CHCl_3	1:1	31%	48%
4	Li_3PO_4	CHCl_3	-	^a	-
5	Li_2CO_3	CHCl_3	-	^a	-
6	K_2HPO_4	CH_2Cl_2	1:1,5	34%	58%
7	K_2HPO_4	$(\text{CHCl}_2)_2$	1:1,5	27%	46%
8	K_2HPO_4	toluène	1:1,5	40%	40%
9	K_2HPO_4	PhCl	1:1,5	28%	41%
10	K_2HPO_4	CH_3CN ou THF	0:1	0%	-

^a Pas de réaction observée

Figure 109 – Effet de la base et du solvant sur les régio- et énantiosélectivités de la réaction d'arylation atroposélective entre **261** et **305**

Le système catalytique a ensuite été investigué avec la modification du catalyseur utilisé ainsi que l'ajout potentiel d'un additif pour diriger les différentes sélectivités (**Figure 110**). La thiourée de Takemoto **309** ainsi que le squaramide **310** ont conduit à de moins bons résultats (entrées 2 et 3). Le squaramide **311** a permis d'améliorer très légèrement la chimiosélectivité en faveur du produit atropisomère **306** mais au prix d'une énantiosélectivité moins bonne (entrée 4). L'ajout de différents additifs avec le squaramide **308** pour

observer l'effet sur la régiosélectivité a été essayé mais soit sans aucun effet notable (entrées 5 à 7), soit un mélange très complexe sans aucun des deux produits a été formé (entrée 8).



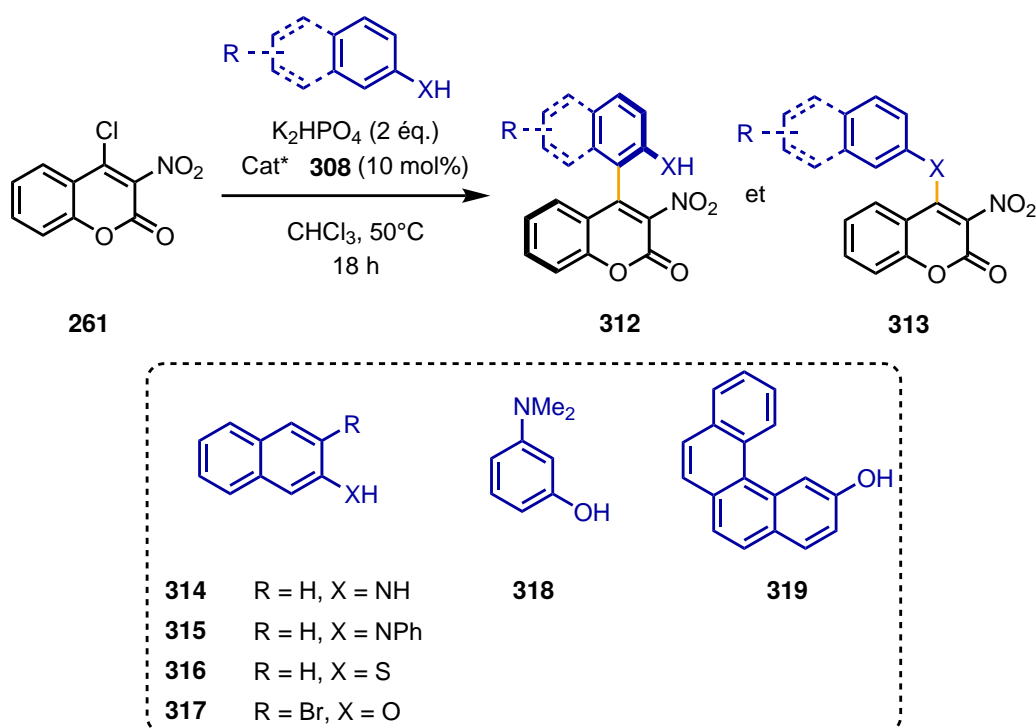
Entrée	Catalyseur	Additif	Ratio 306/307	Rdt.(306)	ee (306)
1	308	-	1:1	43%	58%
2	309	-	1:2,3	34%	8%
3	310	-	1:1	27%	4%
4	311	-	1,5:1	21%	41%
5	308	BF_4Li	1:1	- ^a	-
6	308	$CuCl_2$	-	- ^b	-
7	308	$PdCl_2$	1:1	- ^a	-
8	308	$PdCl_2(CH_3CN)_2$	1:1	- ^a	-

^a Produit **306** non isolé. ^b Mélange complexe obtenu

Figure 110 – Effet du système catalytique sur les régio- et énantiosélectivités de la réaction d'arylation atroposélective entre **261** et **305**

2.3.3.2 Modification du nucléophile

Différents nucléophiles aryliques similaires au 2-naphtol ont alors été testés pour observer les effets sur la sélectivité (Figure 111). L'ensemble des différents nucléophiles naphthaléniques 2-hétérosubstitués **314**, **315** et **316** ont uniquement conduit à la formation du produit d'hétéroarylation **313** avec de bons rendements dans tous les cas (entrées 1 à 3). L'utilisation du naphtol 4-hélicénique **319** a également conduit à un résultat similaire à cause de la gêne stérique importante (entrée 4). Par ailleurs, le 3-bromo-2-naphtol **317** et l'aminophénol enrichi **318** ont été testés pour essayer de limiter potentiellement la réaction de *O*-arylation et favoriser de fait la *C*-arylation, sans aucun succès dans les deux cas (entrées 5 et 6).



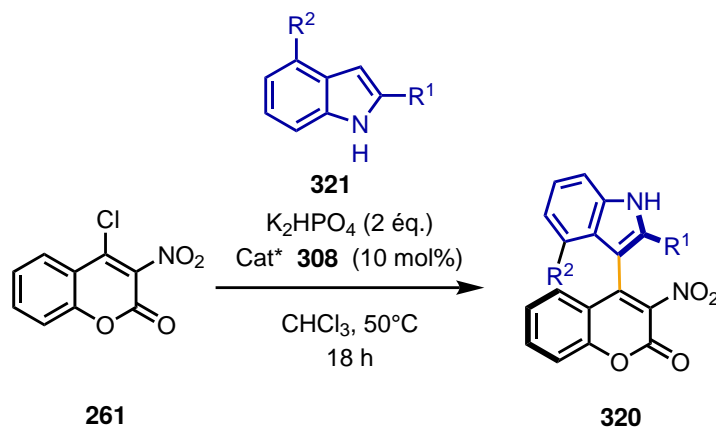
Entrée	Nucléophile	Ratio 312 / 313	Rdt.(312)	Rdt.(313)
1	314	0:1	-	96%
2	315	0:1	-	78%
3	316	0:1	-	57%
4	319	0:1	-	^a
5	317	1:1	22%	^a
6	318	1:1	32%	^a

^a Produit **313** non isolé

Figure 111 – Essais de différents nucléophiles aryliques pour la réaction d'arylation atroposélective

Les indoles ayant également été beaucoup utilisés en tant que *C*-nucléophiles dans les réactions d'arylation directe atroposélective, des essais ont été conduits avec des indoles substitués en position 2 (Figure 112). Le premier essai avec le 2-Me-indole a été très encourageant permettant d'obtenir le produit **320** avec un bon rendement (entrée 1). Cependant un excès énantiomérique nul a été mesuré qui a pu

être expliqué par la trop faible barrière d'énantiomérisation du produit (ΔG_{exp}^\ddagger (25 °C) = 22,2 kcal/mol et $t_{1/2exp}$ (25 °C) = 18 min). Des essais supplémentaires avec des indoles plus encombrés stériquement sur les positions 2 et 4 ont été conduits mais dans les deux cas aucune réactivité n'a été observée à cause de la gêne stérique.

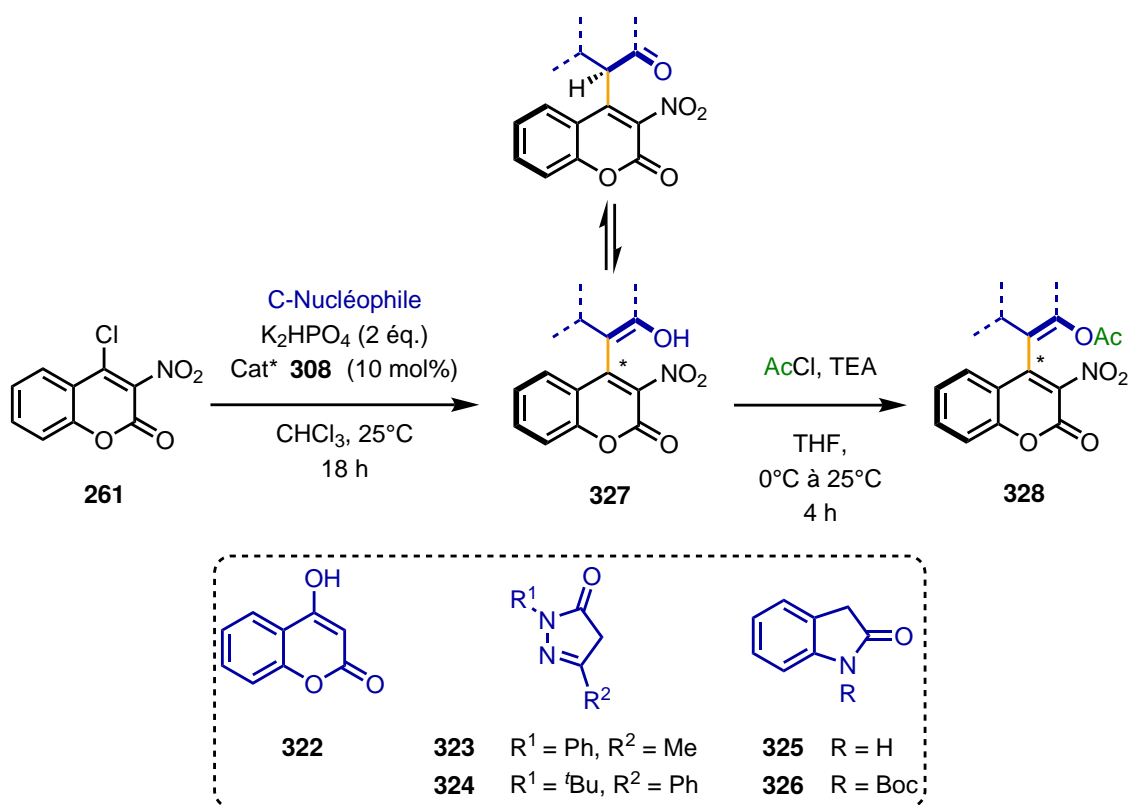


Entrée	R ¹	R ²	Rdt.(320)	ee(320)
1	Me	H	70%	0% ^a
2	^t Bu	H	- ^b	-
3	Me	Me	- ^b	-

^a Barrière d'énantiomérisation trop faible ^b Pas de réaction observée

Figure 112 – Essais de nucléophiles indoles pour la réaction d'arylation atroposélective

Enfin d'autres C-nucléophiles largement utilisés en organocatalyse ont été essayés (Figure 113) en particulier les pyrazolones déjà employées dans un exemple d'arylation atroposélective. Une réaction très rapide entre la coumarine **261** avec la 4-OH-coumarine **322** et l'édaravone **323** a été observée dans un premier temps et les produits de C-arylation correspondants **327** ont pu être obtenus avec un bon rendement (entrées 1 et 2). Cependant, les excès énantiomériques de ces composés n'ont pas pu être déterminés par HPLC chirale, probablement à cause de la fonction énol libre. La réaction a été répétée avec la pyrazolone **324** suivie directement d'une acétylation pour obtenir le produit **328** avec un bon rendement mais cependant sans aucune énantiosélectivité (entrée 3). Un abaissement de la température à 0 °C a également été essayé mais une baisse importante de la conversion a seulement été observée. Dans ce cas, l'hypothèse suivante peut être énoncée : une racémisation rapide du produit atropisomère **327** a lieu à cause d'un équilibre tautomérique céto-énolique trop rapide et réversible. Avec les 2-oxindoles **325** et **326**, aucune réactivité n'a pu être observée (entrées 4 et 5).

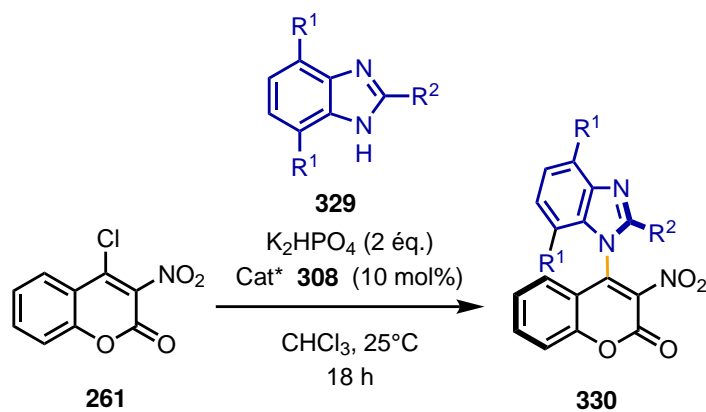


Entrée	Nucléophile	Rdt.	ee
1	322	71% (327)	- ^a
2	323	78% (327)	- ^a
3	324	69% (328)	0% (328)
4	325	- ^b	-
5	326	- ^b	-

^a ee n'ayant pas pu être déterminé. ^b Pas de réaction observée.

Figure 113 – Essais de C-nucléophiles pour la réaction d'arylation atroposélective

Les benzimidazoles **329** ont également été essayés en tant que *N*-nucléophiles pour obtenir des atropi-somères C–N par arylation directe (Figure 114). De la même façon que précédemment, le produit **330** a été obtenu avec un excellent rendement mais sous forme racémique. Les tests à blanc ont montré que la réaction n'avait pas besoin ni de base ni du catalyseur pour avoir lieu à température ambiante. Une baisse de la température à 0 °C a uniquement conduit à une quasi-absence de conversion (< 10%). Les différents essais pour limiter la réactivité du benzimidazole par ajout de groupements attracteurs (entrée 2) ou encombrants stériquement (entrées 3 et 4) ont seulement résulté en une absence totale de réactivité.



Entrée	R ¹	R ²	Rdt.(328)	ee(328)
1	H	Me	71%	0%
2	H	CF ₃	- ^a	-
3	H	2,6-diOMe-C ₆ H ₃	- ^a	-
4	Br	Me	- ^a	-

^a Pas de réaction observée

Figure 114 – Essais de benzimidazoles nucléophiles pour la réaction d'arylation atroposélective

D'autres *N*-nucléophiles ont été également essayés pour cette réaction, tels qu'un indole substitué en position 3 **331**, la phénothiazine **332**, le carbazole **333**, l'isatine **334**, le 2-oxindole disubstitué en position 3 **335** et la dihydroquinoline **336** (Figure 115). Dans tous les cas, aucune réactivité n'a été observée même en augmentant la température raisonnablement ou avec une base plus forte (K_3PO_4 , DABCO, ...).

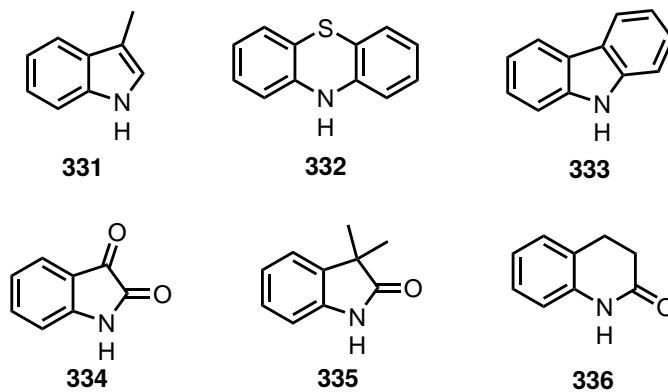


Figure 115 – Absence de réaction avec les nucléophiles azotés suivants dans l'arylation directe atroposélective avec la coumarine **261**

2.3.3.3 Modification de l'électrophile

Dans un premier temps, des modifications de la coumarine ont été essayées à la fois sur le groupement partant de la position 4 ainsi que sur le groupement électroattracteur de la position 3 (Figure 116).

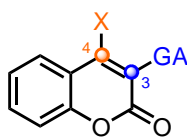
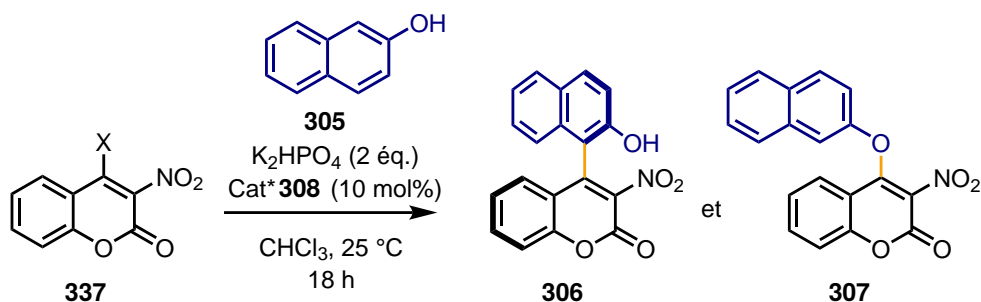


Figure 116 – Modification des groupements de l'électrophile coumarine

Le groupement partant de la position 3 peut être remplacé par un autre atome d'halogène ou par un groupement de type sulfonate. Le remplacement de l'atome de chlore par un atome d'iode n'a eu aucun impact sur la sélectivité mais a conduit à une baisse importante de l'énantiosélectivité (entrée 1). L'utilisation d'un groupement partant tosylate est très largement en faveur du produit de *O*-arylation **307** non souhaité.



Entrée	X	Ratio 306/307	Rdt.(306)	ee (306)
1	I	1:1	35%	17%
2	OTs	1:9	- ^a	-

^a Produit **306** non isolé

Figure 117 – Effet de la modification du groupement partant de la position 3 de la coumarine

Nos efforts se sont ensuite concentrés sur la modification du groupement électroattracteur de la position 3. Dans un premier temps, le groupement NO₂ a été remplacé par un groupement de type sulfone moins électroattracteur mais pouvant apporter un encombrement stérique plus important pour le futur axe stéréogène potentiel. Les coumarines électrophiles ont été générées en 3 étapes simples avec de bons rendements globaux à partir de la 4-hydroxycoumarine commercialement disponible. Celles-ci ont ensuite été engagées dans la réaction d'arylation atroposélective avec deux nucléophiles différents, le 2-naphtol **305** (Figure 118a) et le 2-méthylindole **342** (Figure 118b). Cependant, dans les deux cas, aucune réactivité n'a été observée probablement dû au fait que la sulfone n'est pas un groupement électroattracteur activant suffisant. De plus, une augmentation de la température de réaction à 40 °C a été tentée et a conduit au début de dégradation des coumarines électrophiles qui sont peu stables.

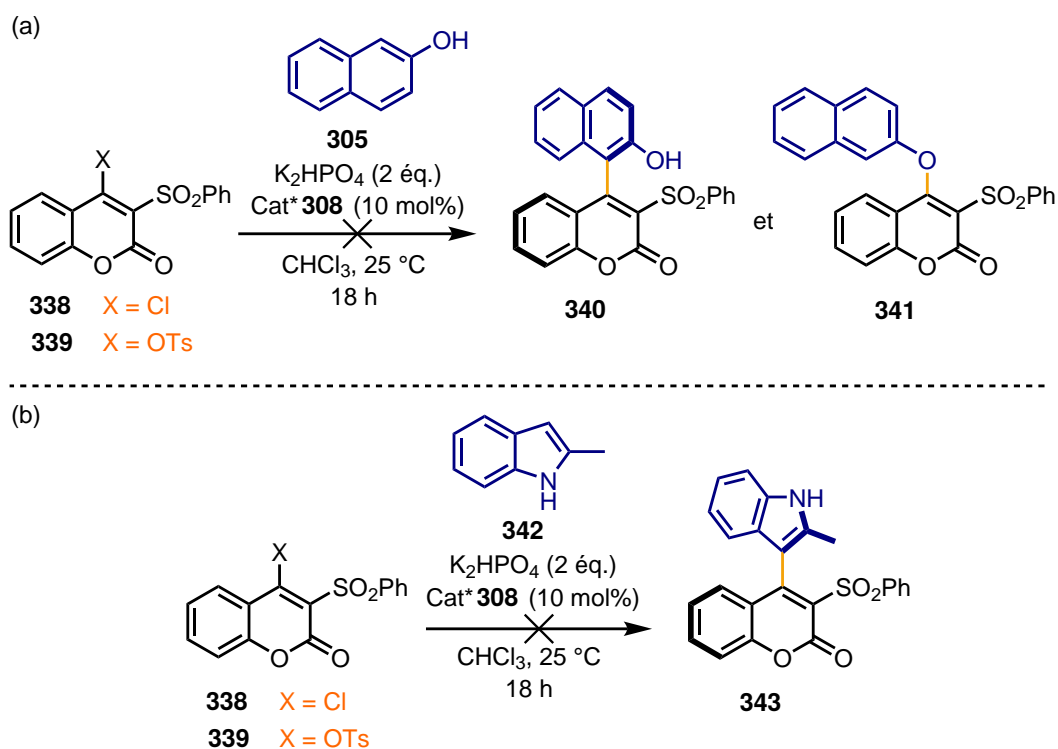


Figure 118 – Réaction d'arylation atroposélective entre les 3-sulfonylcoumarine et différents nucléophiles

Enfin, nous avons également essayé la réaction d'arylation à partir des 4-chloro-3-formylcoumarine **344** facilement synthétisables à partir des 4-hydroxy coumarine par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold.⁸³ Plusieurs catalyseurs différents ont été essayés : le catalyseur squaramide **308** ainsi que les catalyseurs à liaisons covalentes, la *L*-proline **348** et le catalyseur de Hayashi-Jørgensen **349** pour profiter du groupement aldéhyde. Cependant, dans tous les cas, seul le produit de *O*-arylation **346** a été observé dans le brut réactionnel par analyse RMN.

⁸³Li, K.-T.; Lin, Y.-B.; Yang, D.-Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1190–1193.

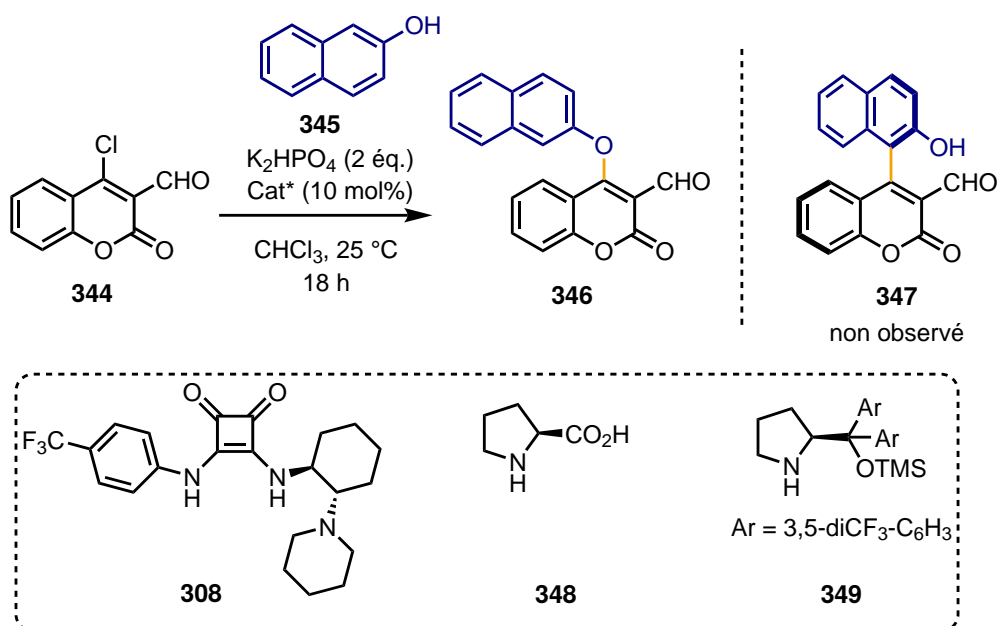


Figure 119 – Réaction d'arylation atroposélective entre la 4-chloro-3-formylcoumarine **344** et le 2-naphtol **345**

Les modifications apportées à la coumarine électrophile n'ont globalement pas porté leurs fruits et aucune amélioration significative par rapport à la partie précédente et la modification du nucléophile n'a émergé malgré les différentes tentatives.

2.3.4 Conclusion

Dans une première partie, nous avons tenté de développer une nouvelle réaction d'arylation organocatalysée atroposélective basée sur la 4-chloro-3-nitrocoumarine en tant que réactif électrophile original. Des résultats prometteurs initiaux avaient été obtenus dans l'arylation avec le 2-naphtol mais les tentatives d'optimisation sur différents paramètres n'ont pas permis de surmonter les problèmes de chimiosélectivité et d'améliorer significativement l'énantiosélectivité. D'autres réactifs nucléophiles usuellement utilisés dans les exemples de la littérature ont été utilisés mais aucun n'a permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La coumarine électrophile a également été modifiée dans l'espoir d'observer une modification de la sélectivité mais, encore une fois, aucune amélioration des résultats initiaux n'a pu être apportée. Ainsi, malgré les différentes tentatives, seuls des résultats modestes ont pu être obtenus lors du développement de cette réaction d'arylation atroposélective.

2.4 Synthèse énantiosélectives de furanes atropisomères

2.4.1 Présentation du projet

Le second projet présenté dans ce chapitre porte sur la synthèse énantiosélective de nouveaux nitrofuranes atropisomères à partir de dihydrofuranes énatioenrichis par une stratégie de conversion de chiralité centrale à axiale (2.2.2.2, page 91). La chimie ainsi que la synthèse de ce type de composés ne sont pas inconnues pour notre laboratoire qui a publié plusieurs études au cours de ces dernières années (*vide infra*). La réaction entre un α -chloronitroalcène bis-électrophile **350** et un bis-nucléophile de type arylacétone **351** permettrait l'accès aux nitrodihydrofuranes **352** possédant 2 groupements aryles sur les positions 3 et 4 par une réaction d'hétéroannélation impliquant une addition de Michael suivie d'une *O*-alkylation (Figure 120). L'oxydation de ces furanes tétrasubstitués de cette façon permettrait de former les nitrofuranes atropisomères **353** ou **354** possédant un axe stéréogène différent. A terme, le but serait d'utiliser deux substrats avec les deux groupements phényles *ortho*-substitués pour accéder à des nitrofuranes atropisomères **355** possédant deux axes stéréogènes et décrire un nouvel exemple de composés avec plusieurs axes stéréogènes.⁸⁴

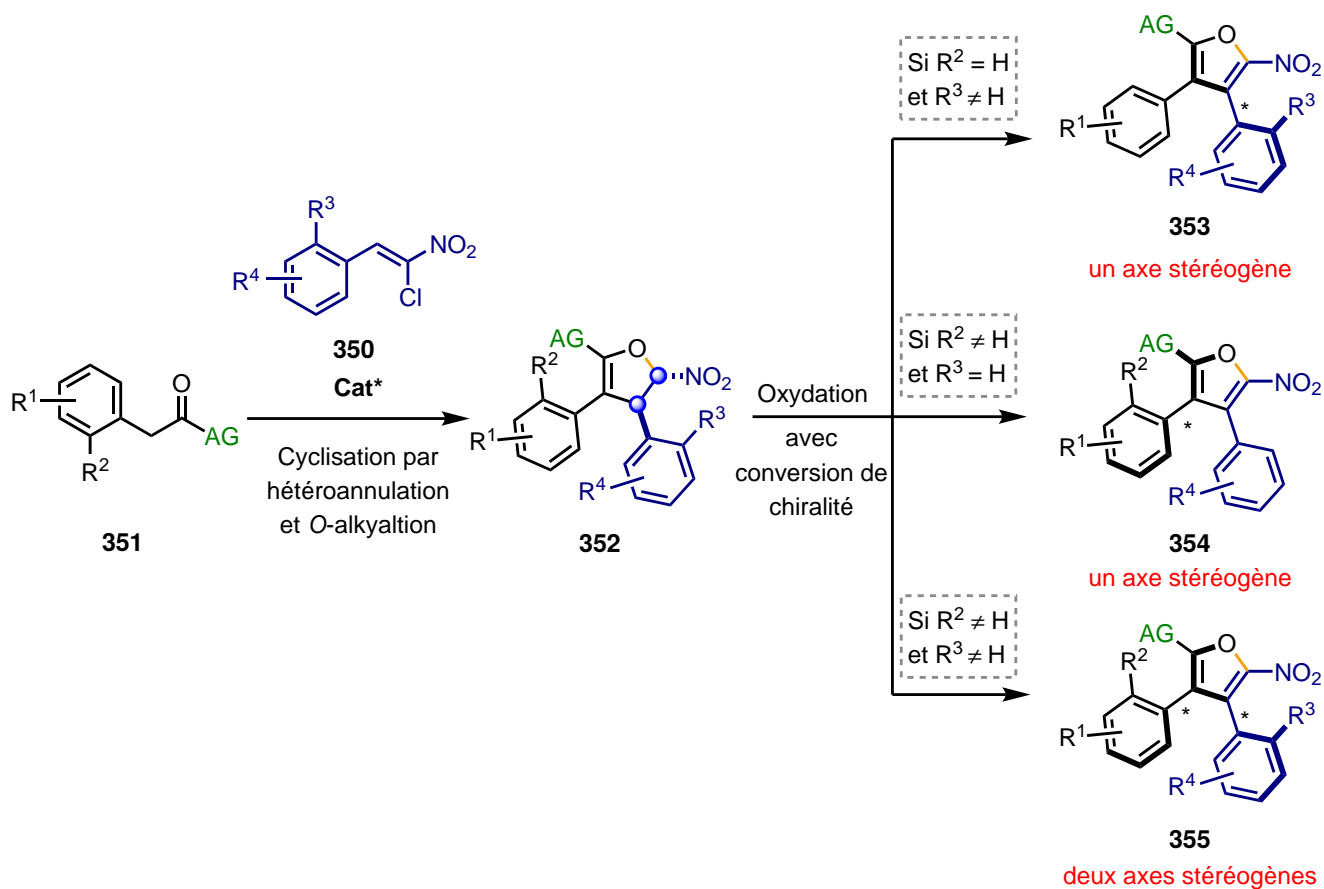


Figure 120 – Projet : synthèse de 3,4-diarylfurane avec un ou deux axes stéréogènes par stratégie de conversion de chiralité atroposélective

⁸⁴Bao, X.; Rodriguez, J.; Bonne, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12623–12634.

La partie suivante présente quelques exemples de la littérature de synthèses énantiosélectives de composés atropisomères par voie organocatalytique.

2.4.2 Etat de l'art : synthèses organocatalytiques atroposélectives par conversion de chiralité

2.4.2.1 Synthèses d'atropisomères (hétéro)biaryles

L'un des exemples le plus pertinent pour notre projet est celui de la synthèse organocatalysée atroposélective de nitrofuranes décrite au sein de notre laboratoire dans plusieurs études.^{85–86} La réaction entre un 2-naphtol **248** et un α -chloronitroalcène **356** *ortho*-substitué par séquence hétéroannélation/*O*-alkylation organocatalysée par le squaramide bifonctionnel à liaisons hydrogène **308** a conduit à la formation de dihydronitrofuranes **357** avec de bons rendements et d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Figure 121). Ces composés ont ensuite été convertis par oxydation avec MnO_2 en nitrofuranes **358** possédant un axe stéréogène avec de bons rendements, d'excellentes énantiosélectivités et conversions de chiralité centrale à axiale. Par ailleurs, les barrières rotationnelles des atropisomères obtenus ont été mesurées pour tous les exemples et montrent globalement une bonne voire excellente stabilité configurationnelle avec un $\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger > 26$ kcal/mol.

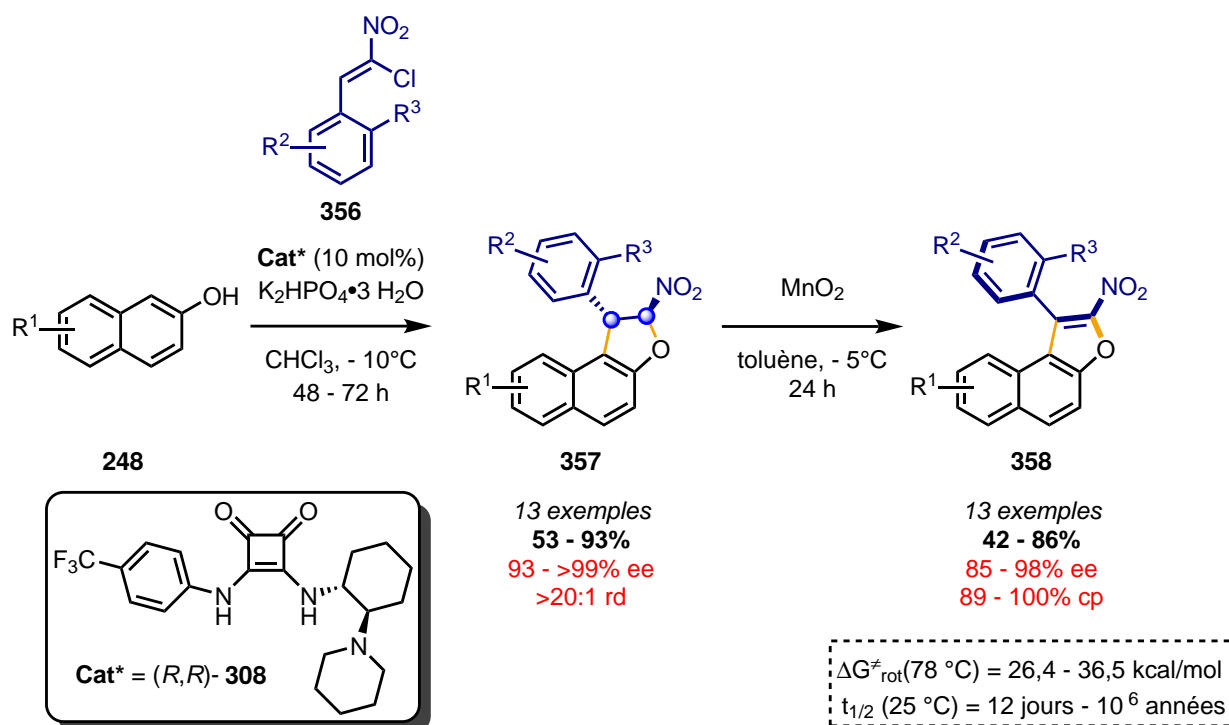


Figure 121 – Synthèse organocatalytique atroposélective de nitrofuranes par hétéroannélation

⁸⁵Raut, V. S.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2140–2143.

⁸⁶Bao, X.; Rodriguez, J.; Bonne, D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 403–408.

La configuration absolue ainsi que la conversion de chiralité ont pu être expliquées par le mécanisme de l'oxydation des dihydronitrofuranes **357** par le MnO_2 (Figure 122). Ces composés peuvent être présents sous la forme des rotamères A ou B en équilibre rapide dans la mesure où la rotation autour de la liaison $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ est peu bloquée. En présence de MnO_2 , le transfert d'hydrure a préférentiellement lieu à partir de la conformation **357-B** dans la mesure où l'atome d'hydrogène est plus accessible vis-à-vis de la gêne stérique occasionnée par le substituant *ortho* de l'aryle. Ensuite, la déprotonation de l'intermédiaire oxonium **Int B** obtenu conduit au composé **358** de configuration absolue (S_A) observée expérimentalement par analyse des cristaux par diffraction aux rayons X.

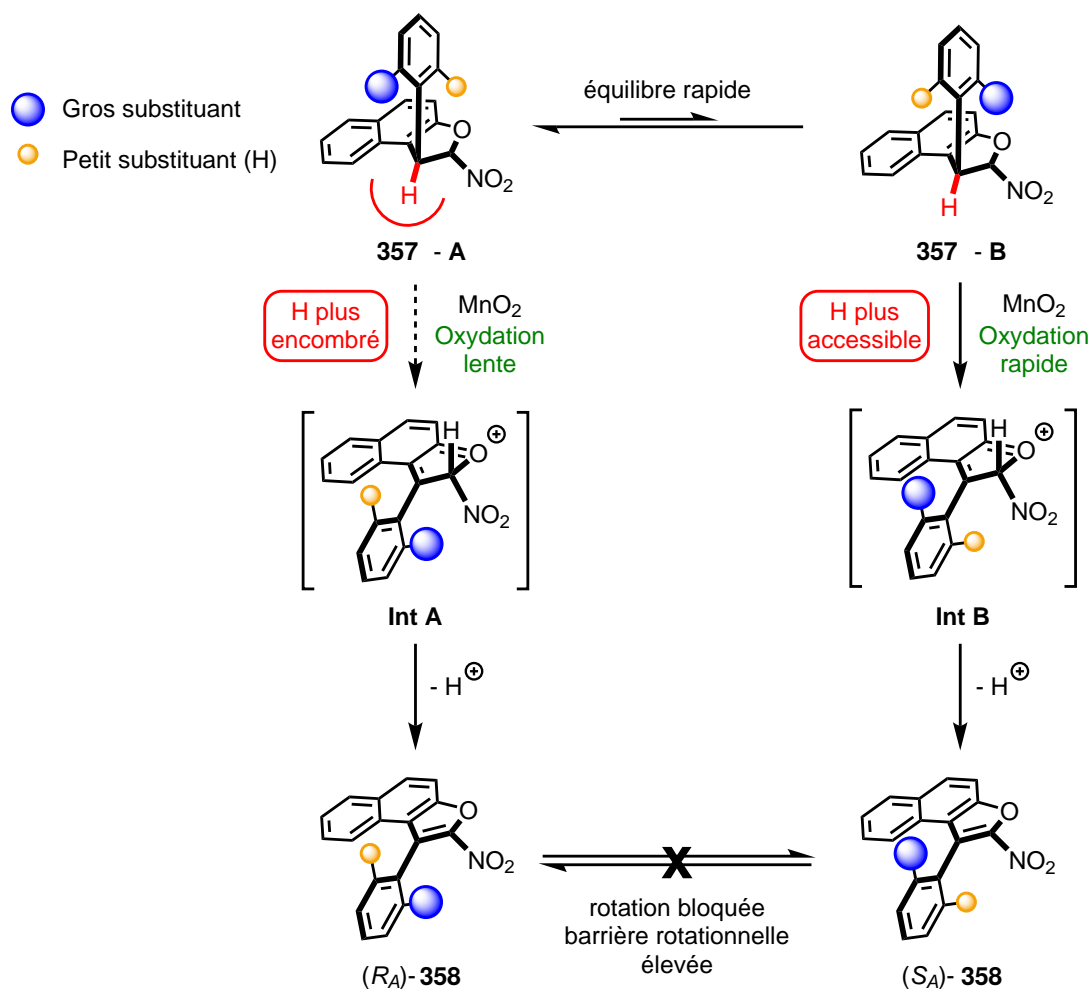


Figure 122 – Mécanisme d'oxydation : origine de la conversion de chiralité des dihydrofuranes aux furanes atropisomères

D'autres hétérobiaryles atropisomères ont également été synthétisés dans notre laboratoire capitalisant sur la même stratégie de conversion de chiralité (Figure 123).⁸⁷ Des 1,4-dihydropyridines **361** ont été synthétisées par addition de Michael énantiosélective organocatalysée puis converties par oxydation en 4-arylpypyridines atropisomères **362** s'appuyant sur les travaux pionniers de Straub pour ce type de structure.⁸⁸

⁸⁷Quinonero, O.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1401–1405.

⁸⁸Straub, A.; Goehrt, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2662–2664.

Les composés à chiralité axiale ont été obtenus avec des rendements et des énantiosélectivités variables dépendant fortement des substituants de l'électrophile **359** de départ.

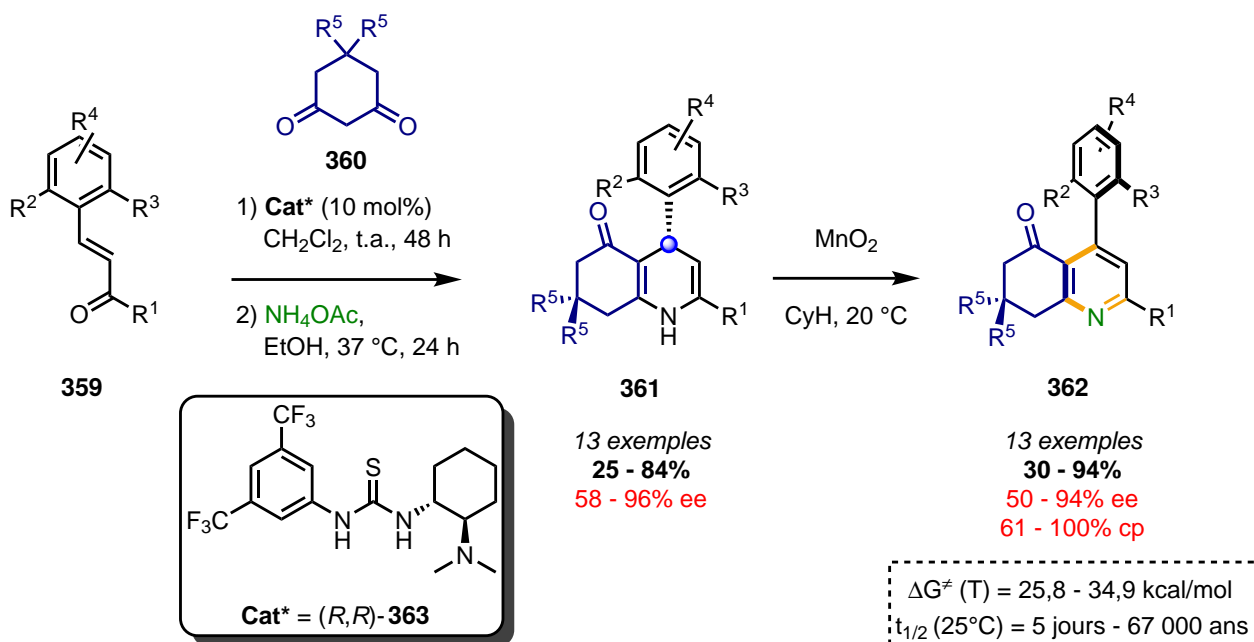


Figure 123 – Synthèse organocatalytique atroposélective de pyridines par réaction de type-Hantzsch

Un autre exemple de furane atropisomère a également été décrit par le groupe de Tong à l'aide d'un organocatalyseur à liaisons covalentes de type phosphine chirale **364** (Figure 124).⁸⁹ La réaction d'annélation (3+2) entre le 2-naphtol **305** et un δ -allénoate **365** avec un groupement aryle *ortho*-substitué a permis d'obtenir les dihydrofuranes **366** et **367** avec une excellente énantiosélectivité. Dans les deux exemples, l'oxydation avec le DDQ a permis d'obtenir les furanes atropisomères **368** et **369** avec des rendements modérés. Une conversion de chiralité parfaite a été observée dans le cas du groupement *ortho* volumineux iodo mais celle-ci diminue dans le cas du groupement méthyle, imputable à l'encombrement stérique moindre de ce substituant. D'autres exemples avec d'autres substituants n'ont pas été étudiés dans l'étendue de la réaction.

⁸⁹Wang, D.; Tong, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6392–6395.

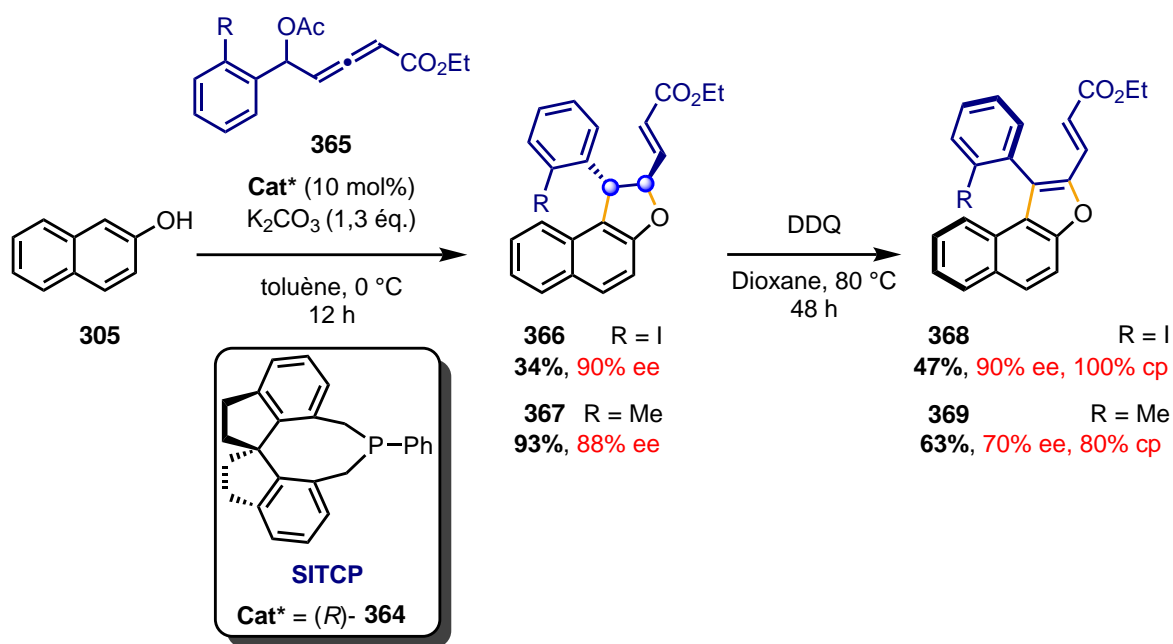


Figure 124 – Synthèse atroposélective de furanes avec un organocatalyseur phosphine chirale

Très récemment, d'autres exemples de conversion de chiralité centrale à axiale pour l'obtention de biaryles par voie organocatalytique ont également été décrits. Par exemple, le groupe de Hayashi a développé la synthèse énantiodivergente de biphényles atropisomères en "one-pot" (Figure 125).⁹⁰ La réaction domino de Michael et condensation aldolique catalysée par le catalyseur de Hayashi-Jørgensen **370** suivie de la conversion de chiralité centrale à axiale de l'intermédiaire **371** obtenu en conditions basiques a permis d'obtenir les biaryles atropisomères **372**. Selon les conditions et réactifs utilisés, les deux énantiomères de l'atropisomère ont pu être isolés avec des excès énantiomériques bons à excellents dans les deux cas. La synthèse atroposélective de biaryles a également été décrite avec la formation de l'arène par annélation (4+2) à l'aide du catalyseur NHC de Bode et conversion de chiralité de l'intermédiaire par oxydation au DDQ.⁹¹

⁹⁰Koshino, S.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Kwon, E.; Hayashi, Y. *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 15786–15794.

⁹¹Zhang, C.-L.; Gao, Y.-Y.; Wang, H.-Y.; Zhou, B.-A.; Ye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 13918–13922.

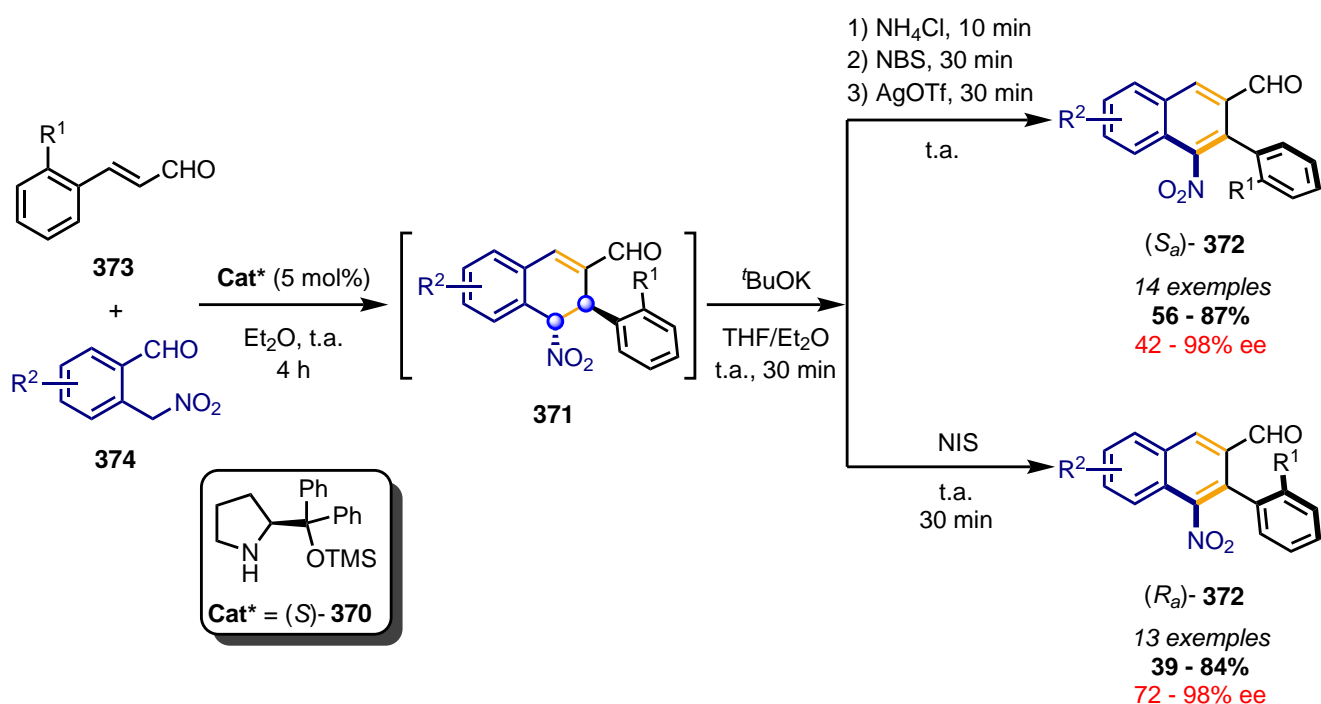


Figure 125 – Synthèse énantiodivergente atroposélective organocatalysée de biaryles

2.4.2.2 Synthèses d'atropisomères hétérobiaryles multi-axes

Le groupe de Zhou a rapporté la réaction de cycloaddition (3+2) formelle entre un styrylnaphtol **376** et un azonaphtalène **375** organocatalysée par un acide phosphorique **285** permettant d'obtenir les composés type dibenzoindoles **377** sous la forme d'un seul diastéréomère avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Figure 126).⁹² Selon la substitution du styrylnaphtol, l'oxydation avec le DDQ a permis d'obtenir des indoles atropisomères avec un ou deux axes stéréogènes **378** ou **379** avec d'excellents rendements et conversions de chiralité. Dans le cas des indoles avec deux axes, il est également notable que le ratio diastéréomérique est aussi excellent. Une étude complémentaire du même groupe sur cette réaction avec des composés similaires et cette stratégie de conversion de chiralité a également été publiée.⁹³

⁹²Hu, Y.-L.; Wang, Z.; Yang, H.; Chen, J.; Wu, Z.-B.; Lei, Y.; Zhou, L. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6777–6784.

⁹³Yang, H.; Xu, W.-L.; Zeng, X.-Y.; Chen, J.; Yu, L.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9315–9320.

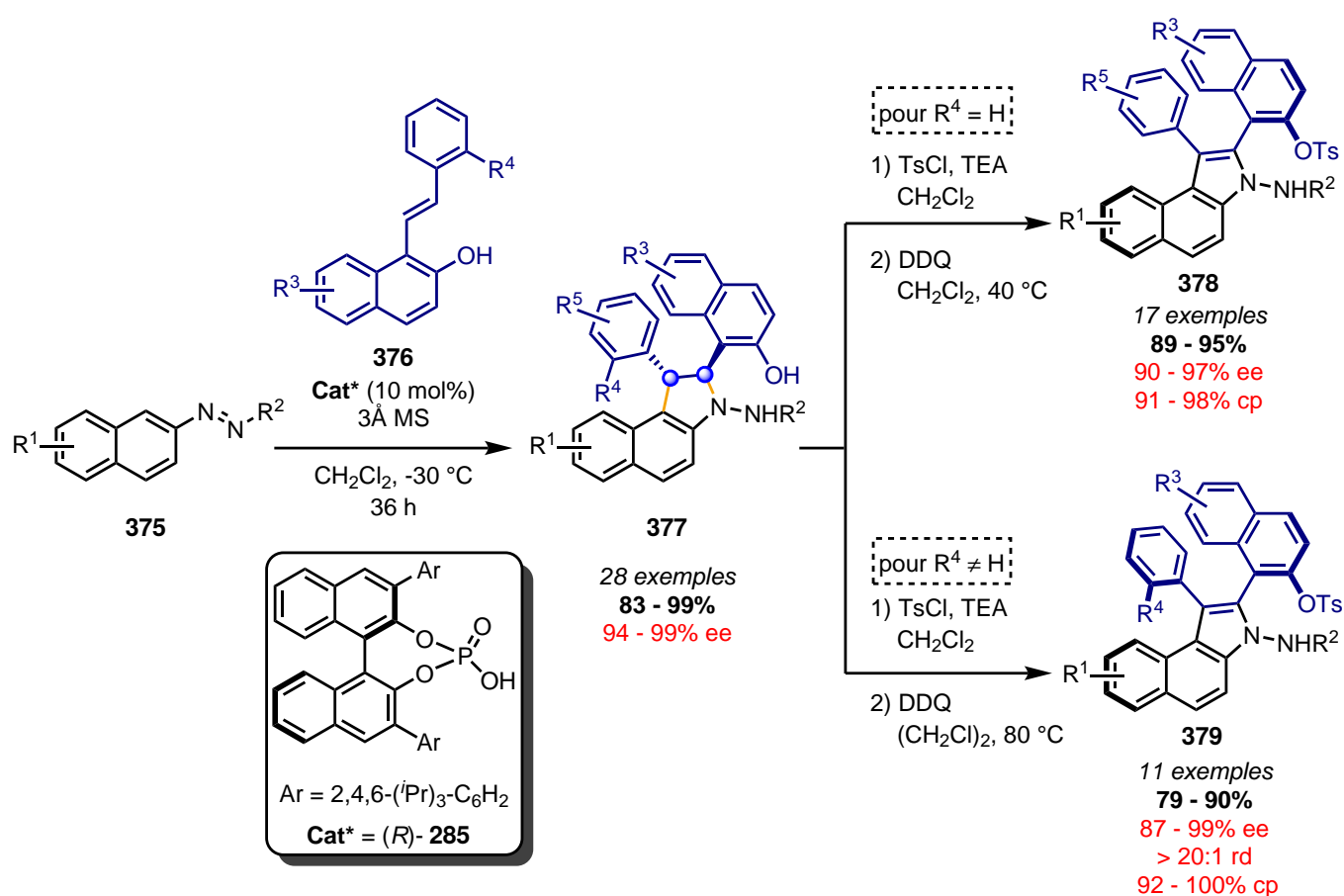


Figure 126 – Synthèse organocatalytique d'indoles avec un ou deux axes de chiralité par cycloaddition (3+2) formelle

Par ailleurs, ce groupe a aussi décrit la réaction multicomposés de Povarov entre un styrylnaphthol **380**, une aniline **381** et un aldéhyde **198** organocatalysée par l'acide phosphorique chiral **385** permettant d'obtenir les tétrahydropyridines **382** sous la forme d'un seul diastéréomère avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Figure 127).⁹⁴ Selon la substitution du styrylnaphthol, des quinolines avec un seul ou deux axes stéréogènes **383** et **384** ont pu être obtenues finalement par oxydation avec le DDQ avec d'excellents rendements et conversions de chiralité dans les deux cas de figure. Les quinolines avec deux axes stéréogènes ont également été obtenues avec une excellente diastéréosélectivité. Le groupe de Corti a également décrit une version très similaire de cette réaction de Povarov pour l'obtention de quinolines avec un ou deux axes stéréogènes en utilisant des styrylindoles.⁹⁵

⁹⁴Wang, S.-J.; Wang, Z.; Tang, Y.; Chen, J.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8894–8898.

⁹⁵Bisag, G. D.; Pecorari, D.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Fochi, M.; Bencivenni, G.; Bertuzzi, G.; Corti, V. *Chem. – Eur. J.* **2019**, 25, 15694–15701.

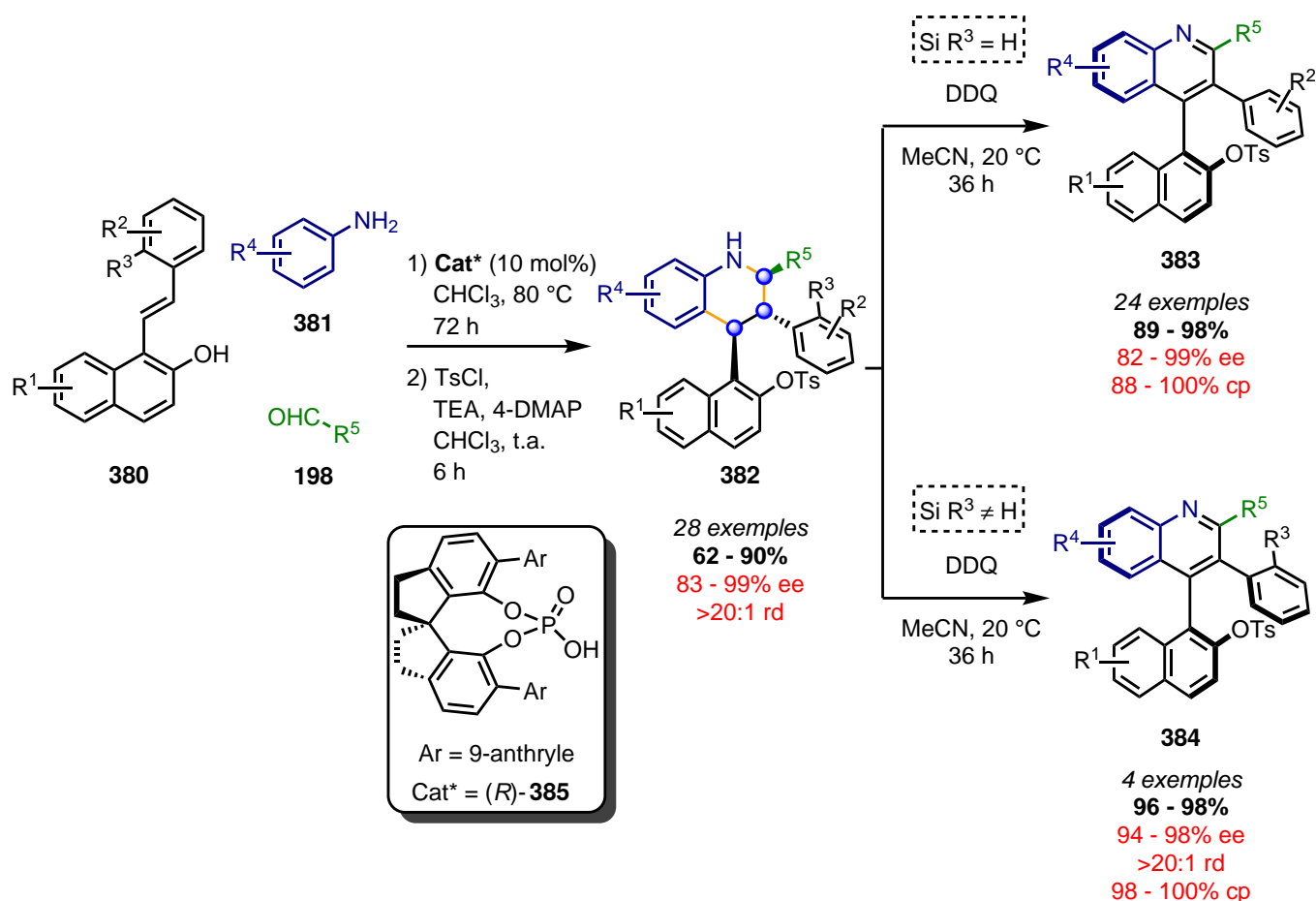


Figure 127 – Synthèse organocatalytique atroposélective de quinolines par réaction de Povarov

Bien que n'étant pas la stratégie la plus employée pour la synthèse organocatalysée atroposélective, la conversion de chiralité centrale à axiale dispose d'un potentiel intéressant en particulier pour l'obtention de systèmes multi-axes.

2.4.3 Synthèse de nitrodihydrofuranes par voie organocatalytique

Pour la première partie de ce projet, il est nécessaire de développer la synthèse des nitrodihydrofuranes à partir des bis-électrophiles α -halogénonitroalcènes avec un réactif pronucléophile de la forme d'une arylcétone **351** (Figure 128). Dans la littérature, aucun exemple de cette réaction avec ce design de substrats n'a été décrit malgré les nombreux exemples de synthèse de nitrodihydrofuranes qui existent en version énantiosélective et par organocatalyse avec des catalyseurs bifonctionnels à liaisons hydrogène (squaramide ou thiourée). En effet, dans tous les cas, le pronucléophile utilisé est de la forme **386** avec un groupement attracteur EWG, tels que des composés 1,3-dicarbonylés.⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸

⁹⁶Rueping, M.; Parra, A.; Uria, U.; Besselièvre, F.; Merino, E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5680–5683.

⁹⁷Fan, L.-P.; Li, P.; Li, X.-S.; Xu, D.-C.; Ge, M.-M.; Zhu, W.-D.; Xie, J.-W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8716–8719.

⁹⁸Dong, X.; Wang, W.; Li, H.; Xu, Q.; Ye, L.; Li, X.; Zhao, Z.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3260–3267.

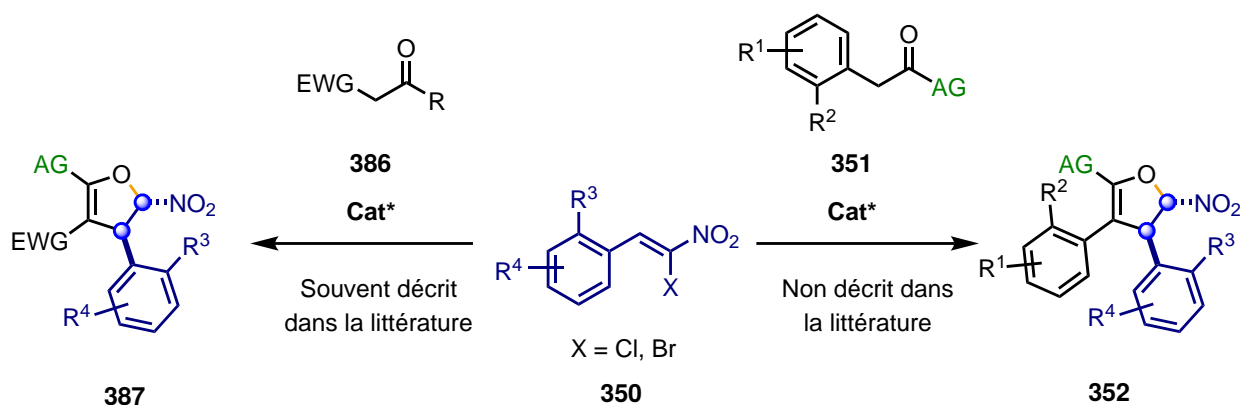


Figure 128 – Synthèse organocatalysée de nitrodihydrofuranes à partir des α -halogénonitroalcènes : exemples de la littérature vs. design nécessaire pour le projet

2.4.3.1 Etat de l’art : additions organocatalysées d’arylcétones activées sur des nitroalcènes

Dans un premier temps, nous avons donc recherché dans la littérature des réactifs de type arylcétones utilisés dans des réactions organocatalysées d’addition sur des nitroalcènes électrophiles. De manière générale, il est apparu que le groupement cétone nécessitait un groupement activant supplémentaire particulier comme montré dans plusieurs exemples plus ou moins récents (Figure 129). Les α -cétoamides **391**,⁹⁹ les trifluorométhylcétones **392**,¹⁰⁰ les α -hydroxycétones **393**¹⁰¹ ainsi que les propargylcétones **394**¹⁰² ont été utilisés par différents groupes (dont le nôtre) dans des additions organocatalysées par des catalyseurs bifonctionnels thiourée ou squaramide sur des nitroalcènes **389**. Dans tous les cas, des arylcétones activées **388** ($\text{R}^1 = \text{aryle}$) ont été utilisées et les produits **390** ont été obtenus avec des rendements et énantiosélectivités bons à excellents.

⁹⁹Baslé, O.; Raimondi, W.; Duque, M. d. M. S.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5246–5249.

¹⁰⁰Corbett, M. T.; Xu, Q.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2362–2365.

¹⁰¹Olaizola, I.; Campano, T. E.; Iriarte, I.; Vera, S.; Mielgo, A.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Oiárbide, M.; Palomo, C. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 3893–3901.

¹⁰²Campano, T. E.; Iriarte, I.; Olaizola, O.; Etxabe, J.; Mielgo, A.; Ganboa, I.; Odriozola, J. M.; García, J. M.; Oiárbide, M.; Palomo, C. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 4390–4397.

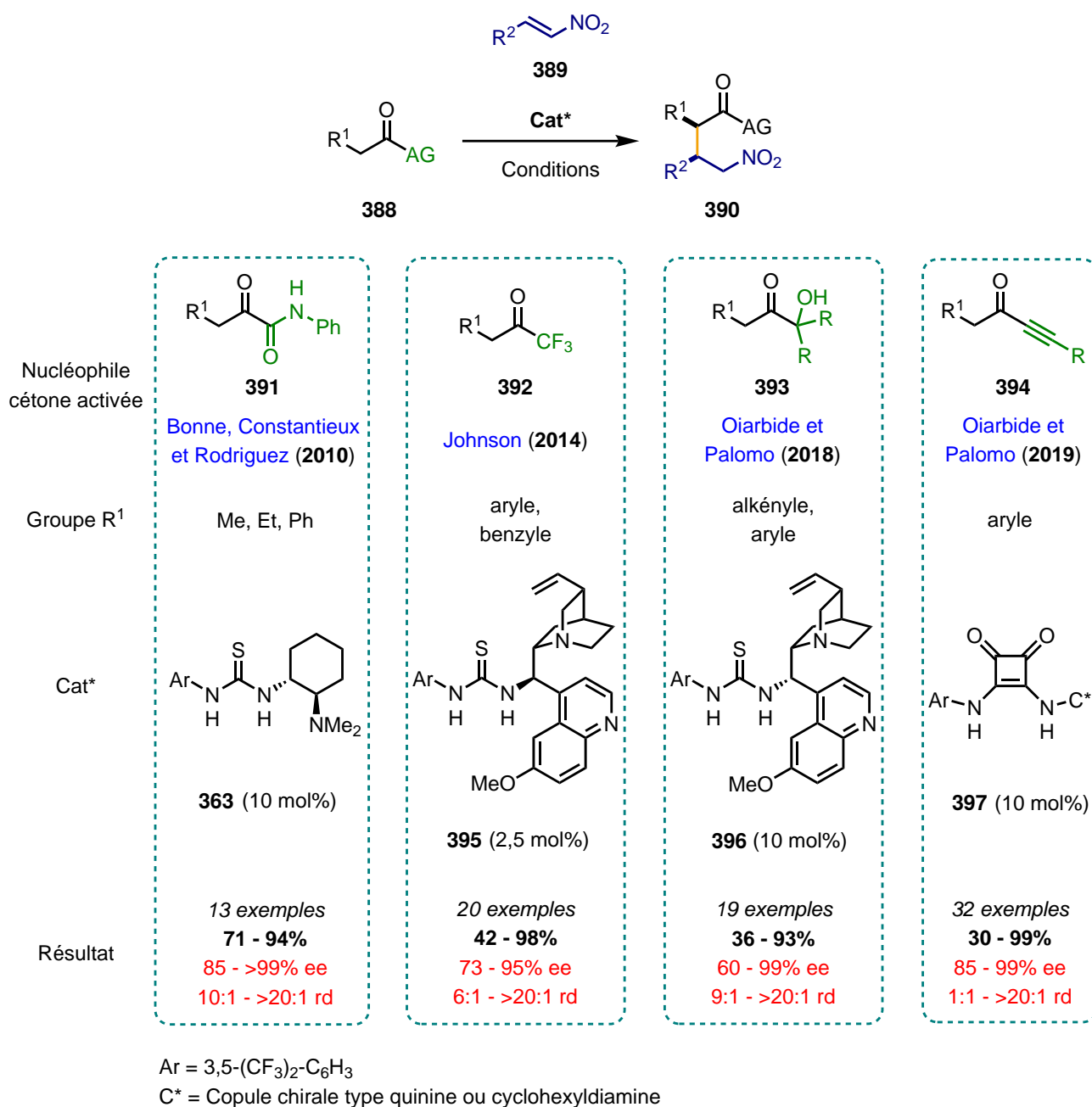


Figure 129 – Additions énantiosélectives organocatalysées d'arylcétone activées sur des nitroalcènes

Enfin deux types de composés ont particulièrement retenu notre attention : les acylpyrazoles et les arylacétylphosphonates. Les premiers (**398**) ont été développés par le groupe de Barbas III et ont été utilisés dans la même réaction d'addition sur des nitroalcènes **389** organocatalysée par l'urée bifonctionnelle **400** (Figure 130a).¹⁰³ L'étendue de la réaction a également permis de montrer que des acylpyrazoles possédant différents aryles (R^1) avec des propriétés électroniques différentes et modulées par la présence de groupements électrodonneurs et électroattracteurs ont pu être utilisés avec succès. Globalement, les produits **399** ont été obtenus avec des rendements excellents sauf dans les cas où R^1 est un aryle enrichi et avec de bonnes à excellentes énantiosélectivités.

¹⁰³Tan, B.; Hernández-Torres, G.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5381–5385.

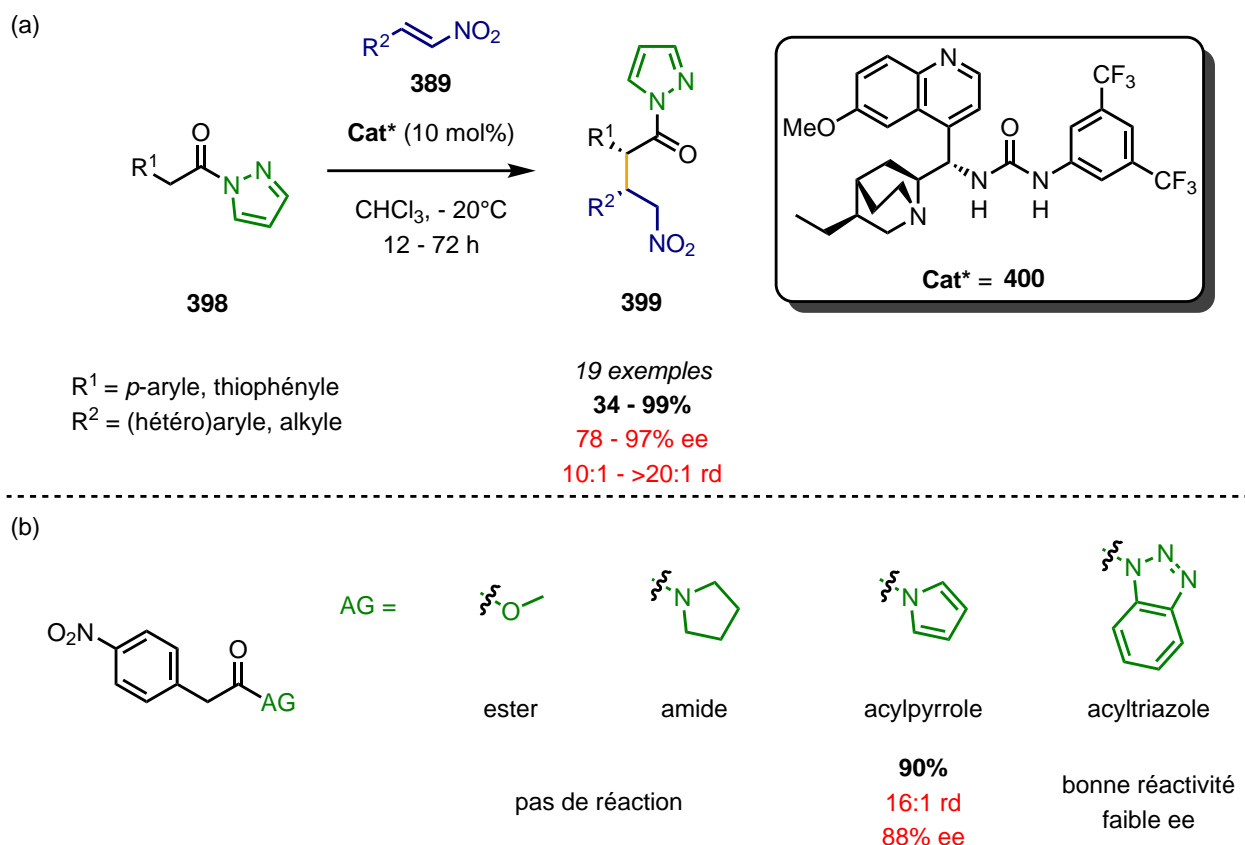


Figure 130 – Addition énantiosélective organocatalysée d'arylamides pyrazoles (a) ou d'autres groupements activants (b) sur des nitroalcènes

Des variations sur le groupement activant du pronucléophile (AG) ont aussi été testées dans cette étude (Figure 130b). Une absence complète de réactivité a été observée dans le cas des esters et amides classiques montrant la nécessité du groupement activant et directeur. Avec un groupement activant pyrrole de très bons résultats similaires ont été obtenus élargissant les possibilités de design tandis qu'avec un groupement activant triazole une bonne réactivité a été observée, mais au prix de l'énantiosélectivité. Il est également notable que d'autres études ont également présentés l'utilisation de ces acylpyrazoles dans des réactions énantiosélectives organocatalysées.^{104–105}

Les arylacétylphosphonates sont également apparus comme un bon design pour notre réaction dans la mesure où ils possèdent une structure similaire à des cétoesters qui ont été utilisés précédemment par notre groupe dans la synthèse organocatalysée de nitrodihydrofuranes à partir d' α -chloronitroalcènes.¹⁰⁶ L'utilisation des arylacétylphosphonates **401** a aussi été rapportée par plusieurs groupes dans l'addition sur des nitroalcènes **389** organocatalysée par des thiourées bifonctionnelles **402** et **403** (Figure 131).^{107–108} Les produits d'addition obtenus **404** ont été convertis directement après réaction en "one-pot" en esters ou en

¹⁰⁴Agrawal, S.; Molleti, N.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9793–9796.

¹⁰⁵Luo, Y.; Xie, K.-X.; Yue, D.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2017**, 73, 6217–6222.

¹⁰⁶Becerra, D.; Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2017**, 49, 195–201.

¹⁰⁷Guang, J.; Zhao, J. C.-G. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 5703–5706.

¹⁰⁸Zhang, M.-L.; Chen, L.; You, Y.; Wang, Z.-H.; Yue, D.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2677–2682.

amides **405**, plus simples à purifier et isoler, avec de bons rendements dans les deux cas. Les énantiosélectivités obtenues sont variables selon l'exemple mais demeurent globalement bonnes voire excellentes.

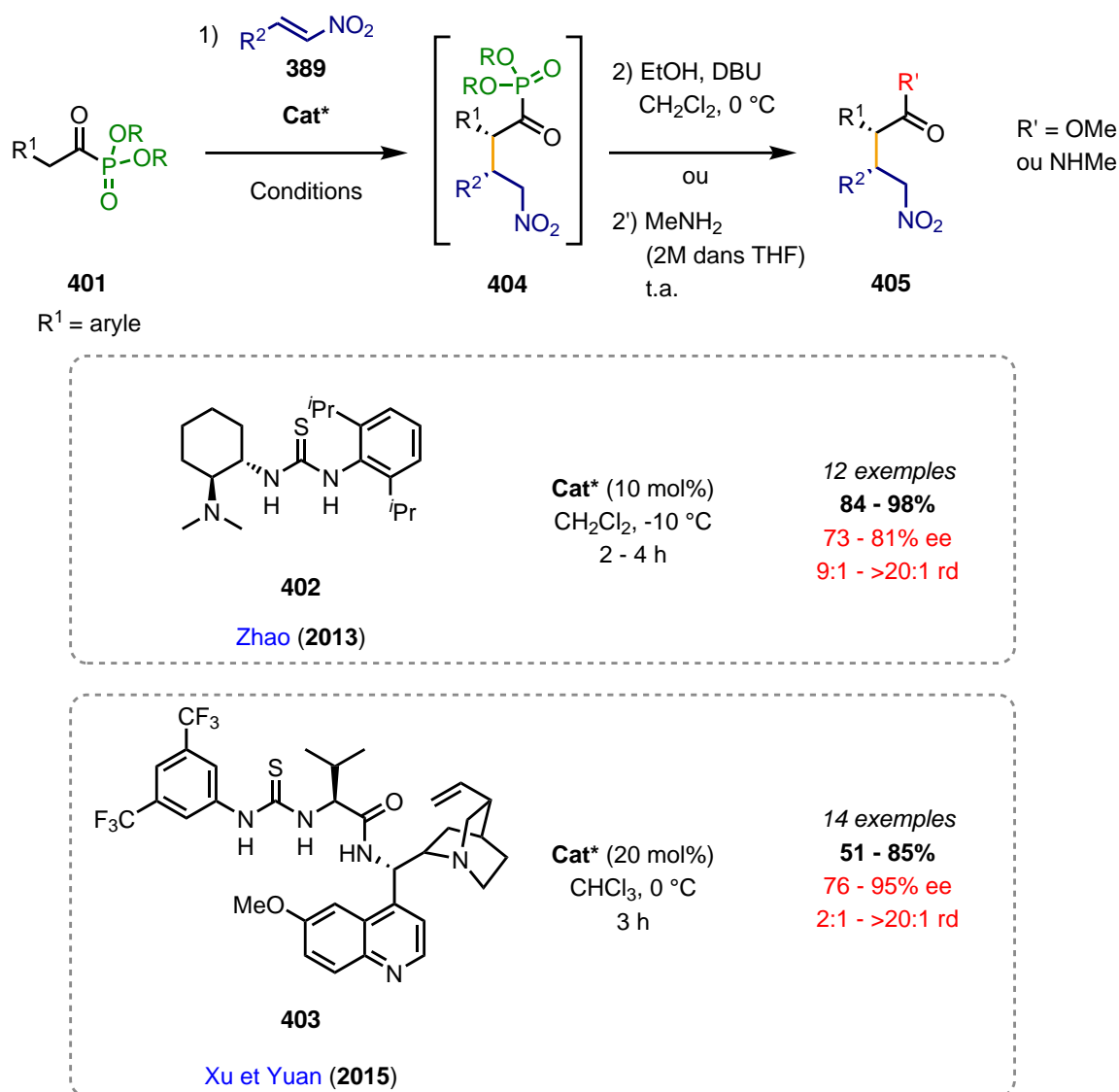


Figure 131 – Addition énantiosélective organocatalysée d'arylacétylphosphonates sur des nitroalcènes

En s'inspirant de ces exemples, nous avons donc étudiés la réaction d'addition organocatalysée de différents pronucléophiles parmi ceux présentés dans cet état de l'art sur des α -chloronitroalcènes dans le but d'obtenir les nitrodihydrofuranes énantioenrichis.

2.4.3.2 Résultats : Synthèse organocatalysée de nitrodihydrofuranes à partir d'arylcétone activées

Pour le premier essai de synthèse de nitrodihydrofuranes avec une arylcétone activée, la trifluorométhylphényl-lacétone **406** a été testée dans la mesure où il s'agit d'un réactif disponible commercialement (Figure 132). Cependant, dans des conditions douces et utilisées classiquement pour ce type de réactions, seule de la dégradation des substrats ou des produits obtenus a été observée. L'abaissement de la température de réaction n'a provoqué aucun changement sauf à partir de -20 °C où plus aucune conversion n'a été observée.

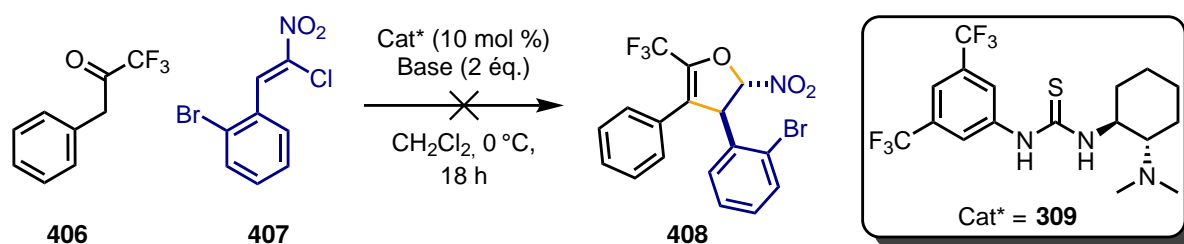
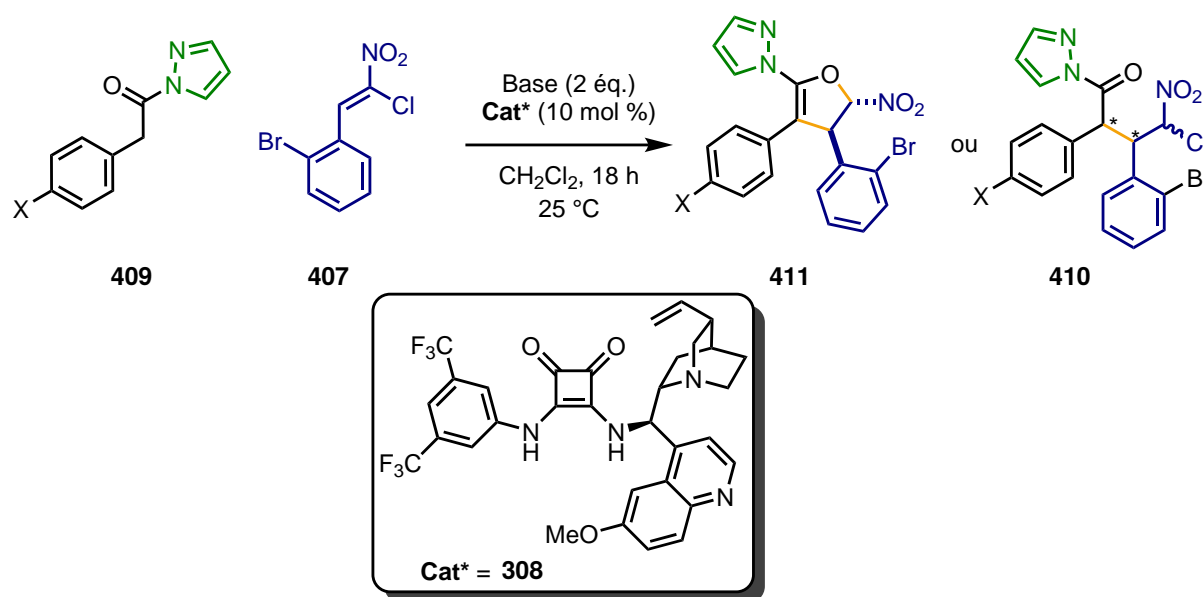


Figure 132 – Essai de synthèse de dihydrofuranes avec les nucléophiles trifluorométhylcétones par hétéroannulation énantiosélective organocatalysée

Ensuite, les composés de type acylpyrazole **409** ont été testés dans la réaction d'addition de Michael/*O*-alkylation avec l' α -chloronitroalcène **407** organocatalysée par le squaramide **308** (Figure 133). Avec l'acylpyrazole substitué par le *para*-NO₂-phényle, seul le produit d'addition de Michael **410** a été obtenu avec un rendement correct (entrée 1). Cependant, dans l'expérience menée en parallèle avec l'acylpyrazole substitué par le *para*-fluorophényle, aucune conversion n'a été observée (entrée 2) même en employant des bases organiques plus fortes pour des essais de réactivité en conditions racémiques (entrée 3). Ces résultats suggèrent que le pKa des protons CH₂ en α des groupements aryle et acylpyrazole doit être suffisamment bas pour pouvoir observer de la réactivité dans cette réaction¹⁰⁹ et que le groupement aryle de l'acylpyrazole doit obligatoirement être substitué par des groupements électroattracteurs ce qui constitue une limitation importante. De plus, diverses conditions ont été essayées pour promouvoir la cyclisation de l'adduit de Michael **410** pour obtenir le dihydrofurane souhaité **411**. En conditions basiques (DABCO, DBU ou NaH),^{110–111} oxydatives (KI, TBHP)¹¹² ou silylantes (Me₃SiBr et TEA),¹¹³ aucune conversion de l'adduit **410** n'a pu être observée.



¹⁰⁹Volpe, C.; Meninno, S.; Capobianco, A.; Vigliotta, G.; Lattanzi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1018–1022.

¹¹⁰Raimondi, W.; Baslé, O.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 563–568.

¹¹¹Becerra, D.; Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2016**, 49, 195–201.

¹¹²Zheng, Y.-Y.; Feng, K.-X.; Xia, A.-B.; Liu, J.; Tang, C.-K.; Zhou, Z.-Y.; Xu, D.-Q. **2019**, 9, 9770–9776.

¹¹³Birin, K. P.; Tishkov, A. A.; Ioffe, S. L.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. **2003**, 34, 647–658.

Entrée	X	Catalyseur	Base	Conversion (409)	Produit obtenu (Rdt.)
1	NO ₂	308	K ₂ CO ₃	100%	410 (60%)
2	F	308	K ₂ CO ₃	0%	-
3	F	-	DABCO ou DBU	0%	-

Figure 133 – Essai de synthèse de dihydrofuranes avec les nucléophiles acylpyrazoles par hétéroannélation énantiosélective organocatalysée

Face à l'impossibilité de cycliser et de former les dihydrofuranes souhaités, les arylacétylphosphonates ont finalement été testés. Pour la synthèse de ces composés, différentes méthodes de la littérature ont été essayées mais la purification de ces composés s'est révélée problématique par chromatographie sur colonne car ils ne sont pas stables sur silice et alumine ainsi que par distillation sous vide car leur point d'ébullition est très élevé. Dans tous les cas, de la dégradation a été observée et une méthode de synthèse originale a dû être développée (**Figure 134**). La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons de dérivés de benzaldéhyde **412** permet d'obtenir les arylvinylphosphonates **413**¹¹⁴ qui seront engagés dans une transformation d'hydroboration/oxydation de Brown pour former les α -hydroxyarylphosphonates **414**.¹¹⁵ L'oxydation finale à l'aide du périodine de Dess-Martin permet d'obtenir les arylacétylphosphonates désirés **401** de façon propre sans nécessité de purification avec des bons rendements globaux dans plusieurs cas.¹¹⁶

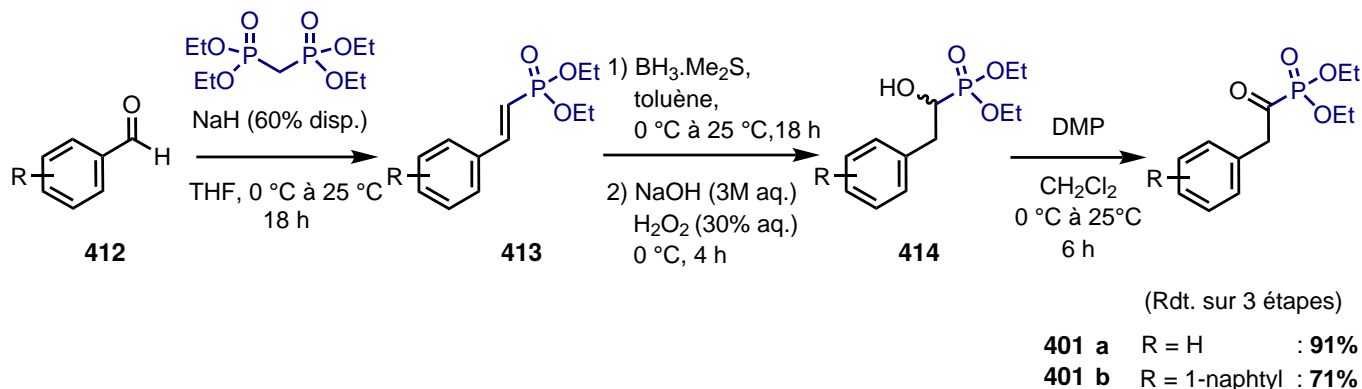


Figure 134 – Synthèse des nucléophiles de type acylphosphonate

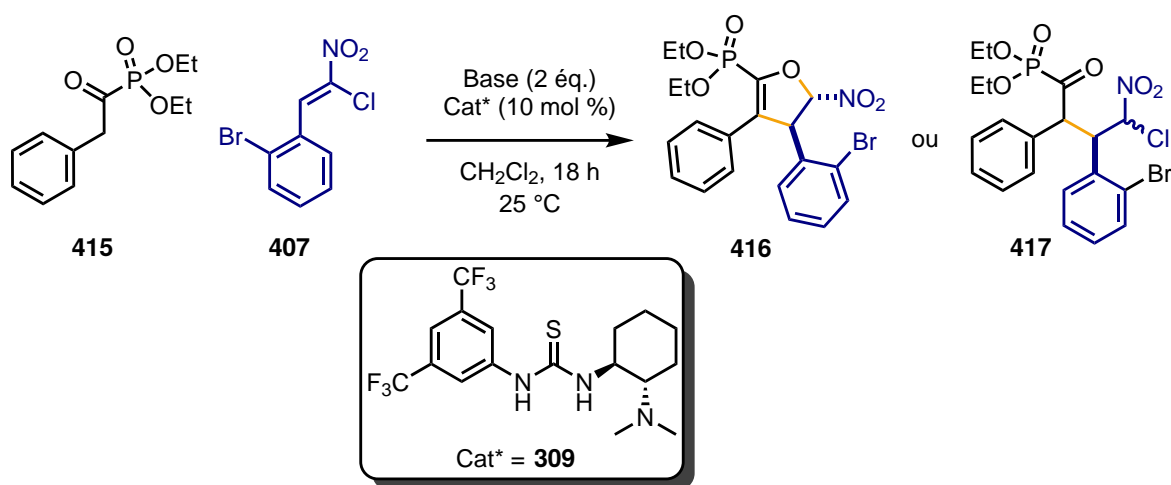
Une fois en main, le phénylacétylphosphonate **415** a été engagé en réaction avec l'*ortho*-bromophényl- α -chloronitroalcène **407** pour des premiers essais de réactivité (**Figure 135**). Dans un premier temps, seul un suivi par analyse RMN des bruts réactionnels a été mené pour déterminer qualitativement la nature du produit de réaction observé. En présence d'une base inorganique faible et du catalyseur thiourée de Takemoto **309**, le produit attendu nitrodihydrofurane **416** a bien été obtenu (entrée 1). Cependant, les tests à blanc ont montré que le catalyseur et la base étaient bien nécessaires à la réactivité (entrée 2), que le

¹¹⁴Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887–4889.

¹¹⁵Šušak, A.; Šušak, A.; Jeretin, E.; Kitanovski, Z. (EN-FIST center odliĀnosti, Kemijski inĀtitut). Postopek za pripravo alfa-hidroksifosfonatov iz nenasiĀenih fosfonatnih izhodnih spojin z regioselektivno hidroboracijo pat., SI24684A (SI), 2015.

¹¹⁶Corbett, M. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 594–597.

catalyseur permettait de promouvoir l'addition de Michael énantiosélective mais pas la cyclisation (entrée 3) mais également que la base seule promouvait à la fois l'addition de Michael et la cyclisation (entrée 4). La température de la réaction a été abaissée à 0 °C et des bases inorganiques plus faibles que K₂CO₃ ont été utilisées (entrées 4 à 7) mais dans tous les cas, la formation du dihydrofurane a été observée. Afin d'être certain que l'addition de Michael s'effectue énantiosélectivement à l'aide du catalyseur, un protocole de réaction séquentiel a été mis en place. L'addition de Michael est effectuée à l'aide du catalyseur durant 6 h à 0 °C puis la base est ensuite ajoutée à 0 °C pour promouvoir la cyclisation de l'adduit de Michael **417** obtenu. Cette étape a été effectuée à basse température dans la mesure où la dégradation de l'adduit de Michael a été observée en cas d'ajout et cyclisation à température ambiante (30 °C).



Entrée	Catalyseur	Base	T	Produit obtenu
1	309	K ₂ CO ₃	25 °C	416
2	-	-	25 °C	- ^a
3	309	-	25 °C	417
4	-	K ₂ CO ₃	25 °C	416
5	-	K ₂ CO ₃	0 °C	416
6	-	Na ₂ CO ₃	0 °C	416
7	-	K ₂ HPO ₄	0 °C	416 ^b

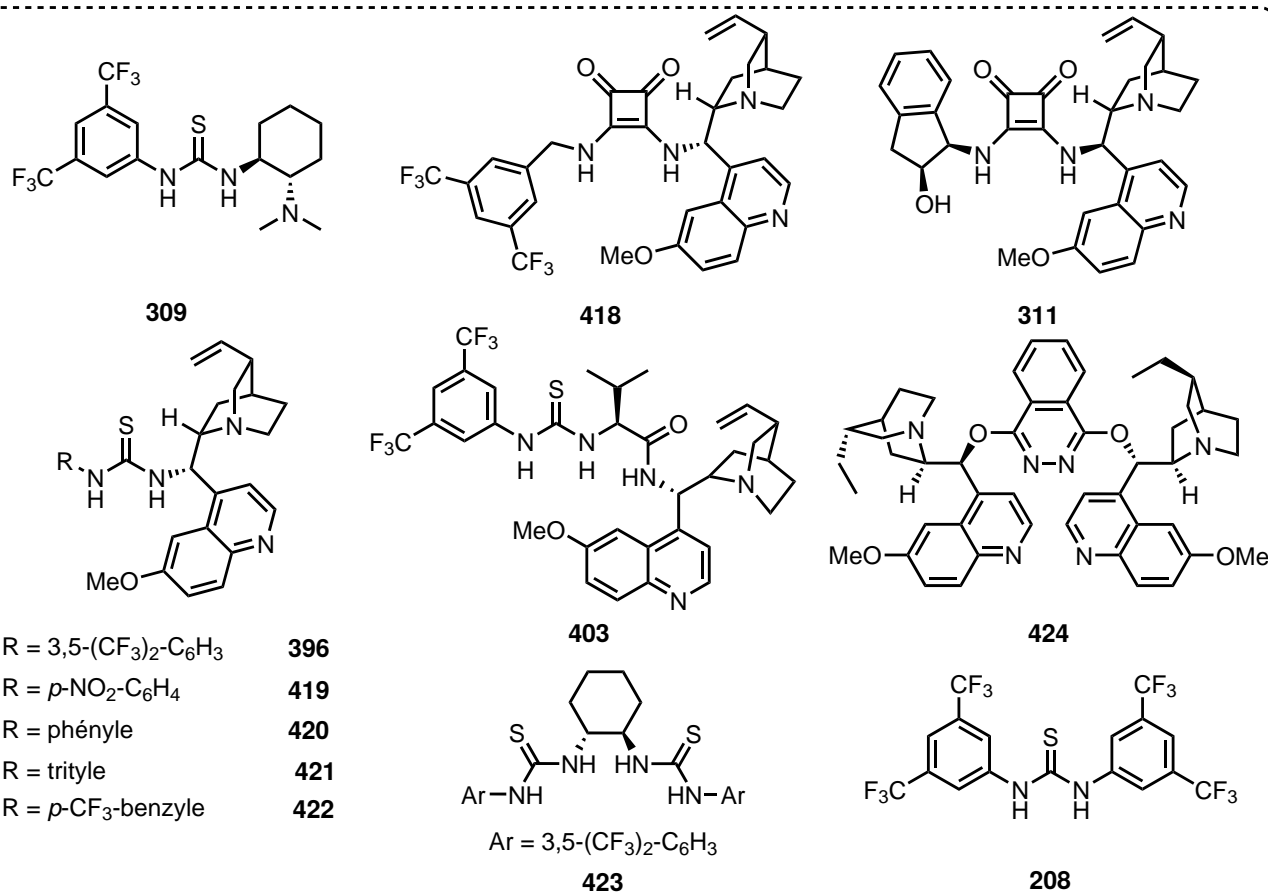
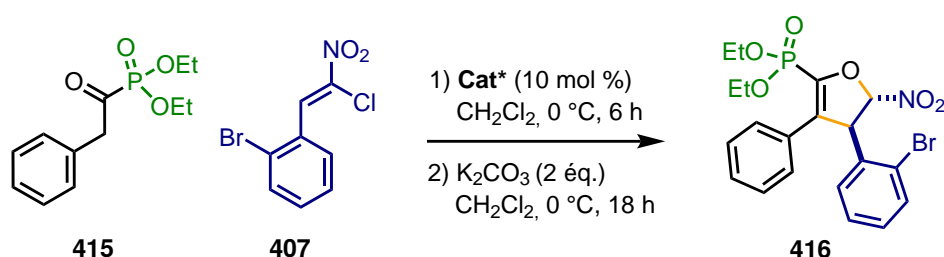
^a Pas de réaction observée. ^b Conversion incomplète des substrats de départ

Figure 135 – Premier essai de synthèse de dihydrofurane avec les nucléophiles acylphosphonates par hétéroannulation énantiosélective organocatalysée

Avec ce protocole mis en place, les énantiosélectivités ont été mesurées et l'influence de la structure du catalyseur a été testée (Figure 136). Dans le premier essai avec le catalyseur de Takemoto **309**, de bons rendements ainsi qu'un excès énantiomérique encourageant de 46% a été obtenu (entrée 1). Ainsi, d'autres catalyseurs squaramides et thiourées ont été essayés parmi les plus communs et ceux disponibles au laboratoire. Les réactions effectuées avec les catalyseurs squaramide **418** (catalyseur de Rawal)¹¹⁷ et

¹¹⁷Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

311 ont permis d'isoler le produit avec de bons rendements mais, de manière surprenante, avec des excès énantiomériques très faibles (entrées 2 et 3). Avec les catalyseurs thiourées **403** et **396** (catalyseur de Soós),¹¹⁸ le produit a été obtenu avec des rendements moins bons mais avec une meilleure énantiosélectivité très encourageante de 71 et 73% (entrées 4 et 5). D'autres catalyseurs thiourées **419**, **420**, **421** et **422** avec une variation de la partie non chirale du catalyseur ainsi que le catalyseur C_2 -symétrique de Nagasawa¹¹⁹ ont été synthétisés mais dans tous ces cas aucune réactivité n'a été observée probablement due à la baisse de l'acidité du catalyseur (entrées 6 à 10). Enfin, s'inspirant de conditions développées récemment,¹²⁰ un essai de catalyse duale coopérative avec le système composé de la (DHQD)₂PHAL **424** et de la thiourée de Schreiner **208** a permis d'obtenir le produit avec un rendement et un excès énantiomérique moindres (entrée 11) comparativement au meilleur résultat obtenu avec le catalyseur de Soós (entrée 4).



¹¹⁸Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967–1969.

¹¹⁹Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 5589–5592.

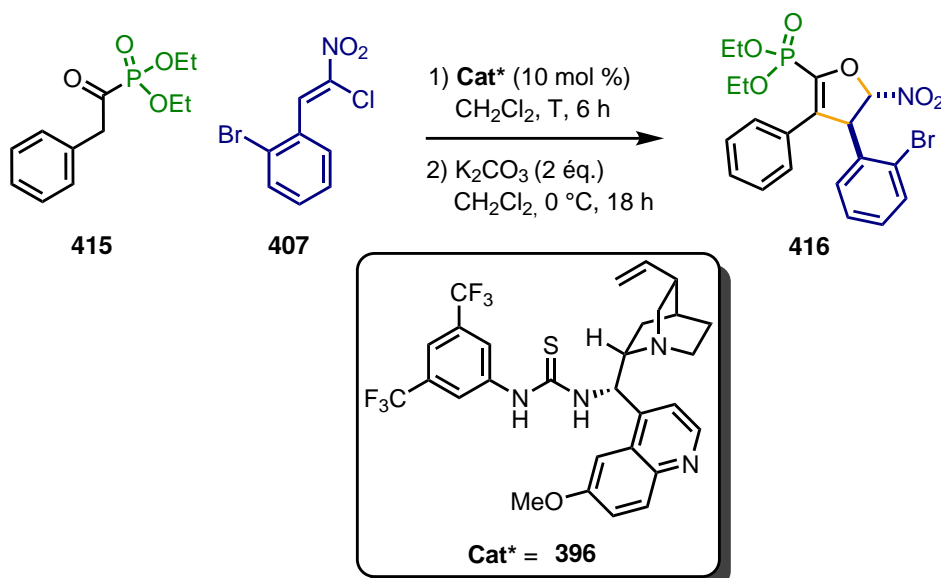
¹²⁰Zhu, D.-y.; Zhang, X.-j.; Yan, M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4228–4232.

Entrée	Catalyseur	Rendement	ee
1	309	74%	46%
2	418	73%	<1%
3	311	78%	10%
4	396	56%	73%
5	403	63%	71%
6	419	- ^a	-
7	420	- ^a	-
8	421	- ^a	-
9	422	- ^a	-
10	423	- ^a	-
11	424 (20 mol%) et 208 (20 mol%)	47%	52%

^a Pas de réaction observée

Figure 136 – Test de différents catalyseurs pour la formation organocatalysée de nitrodihydrofuranes

Enfin, le paramètre de la température et son influence sur le rendement et l'énantiosélectivité a également été examiné (**Figure 137**) par rapport au meilleur résultat obtenu précédemment (entrée 1). L'abaissement de la température à -10 °C a permis d'augmenter le rendement de réaction mais une mauvaise énantiosélectivité a été obtenue (entrée 2). Avec l'abaissement de la température à -20 °C, un temps de réaction beaucoup plus long est requis afin d'avoir une conversion complète et des résultats similaires à ceux obtenus à 0 °C ont été obtenus concernant le rendement et la sélectivité (entrée 3). L'irrégularité des résultats en fonction de la température nous a poussés à reproduire l'expérience à -10 °C mais le résultat obtenu a été confirmé. Il est donc difficile *a priori* d'expliquer les effets de la température sur la sélectivité même si la tendance semble indiquer qu'un abaissement de la température conduit à de moins bonnes énantiosélectivités.



Entrée	Température	Rendement	ee
1	0 °C	56%	73%
2	-10 °C	74%	40% ^b
3	-20 °C	57% ^a	66%

^a Conversion complète après 5 jours de réaction. ^b Résultats reproduits deux fois

Figure 137 – Test de différentes températures de réaction pour la formation organocatalysée de nitrodihydrofuranes

2.4.3.3 Discussion et conclusion

Les catalyseurs squaramides ne conviennent pas pour une approche énantiosélective de cette réaction par rapport aux catalyseurs thiourées ce qui constitue un résultat très surprenant. En effet, de manière générale, de légères variations d'énantiosélectivités peuvent être observées dans les réactions catalysées par ce type d'espèces qui impliquent des nitrocalcènes mais une différence aussi marquée est rare. Il semble donc que le mode d'activation et le modèle d'énantiosélectivité de cette réaction soient différents de ceux décrits par Takemoto et communément admis pour les réactions catalysées par des espèces bifonctionnelles (Figure 138).¹²¹ Dans ce cas précis, on peut donc émettre l'hypothèse d'un mode d'activation différent, tel que celui avancé par Soós et Pápai,¹²² dans la mesure où le nucléophile acylphosphonate utilisé est différent des dérivés 1,3-dicarbonylés souvent employés dans les réactions de Michael organocatalysées.

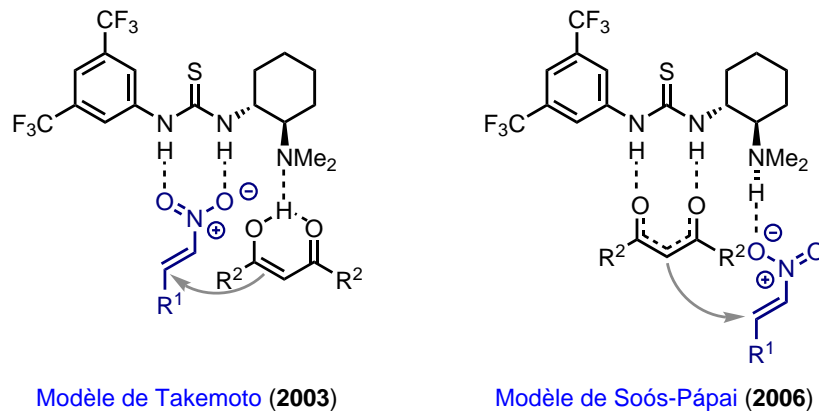


Figure 138 – Modèles d'activation et d'énantiosélectivité pour les additions de Michaël organocatalysées par des catalyseurs bifonctionnels à liaisons hydrogène

Outre ces questionnements mécanistiques, des résultats encourageants ont été obtenus pour cette réaction dont le meilleur avec le catalyseur de Soós **396** ayant permis d'obtenir le nitrodihydrofurane **416** avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 73%. Les modifications sur le catalyseur ou sur la température n'ont pas permis d'améliorer ce résultat mais d'autres essais pourront être conduits en modulant le solvant ou la copule chirale portée par le catalyseur thiourée.

¹²¹Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

¹²²Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.

2.4.4 Synthèse de nitrodihydrofuranes par voie métallocatalytique

Un autre type de nucléophile de type arylcétone a également attiré notre attention pour la synthèse des nitrodihydrofuranes : les acyl-*C*-imidazoles. Initialement rapportés par Okamoto en 1988¹²³ et depuis leur première utilisation par Evans dans une réaction de Friedel-Crafts énantiosélective,¹²⁴ ces composés ont été largement utilisés en tant que substitués d'esters et amides dans de nombreuses réaction énantiosélectives métallo- ou organocatalysées.¹²⁵

2.4.4.1 Réactivité des acyl-*C*-imidazoles vis-à-vis de nitroalcènes

Dans la littérature, l'utilisation des acyl-*C*-imidazoles **425** en tant que nucléophiles dans des réactions d'additions énantiosélectives métallocatalysées sur des nitroalcènes **389** a été décrite (Figure 139). Deux exemples ressemblant au design souhaité ont été rapportés par le groupe de Wang avec un système catalytique au Ni(II) et un ligand chiral dibenzylcyclohexyldiamine **427**¹²⁶ et par le groupe de Kang avec un catalyseur "chiral-at-metal" au Rh(III) **428**.¹²⁷ Dans le cas des produits d'addition **426** où R^1 est un aryle, des résultats différents ont été obtenus. Avec le système catalytique au Ni(II), un seul exemple a été décrit avec un excellent rendement mais une énantiosélectivité très modeste tandis qu'avec le catalyseur au Rh(III), d'excellents rendements et excès énantiomériques ont été obtenus dans les quelques exemples décrits.

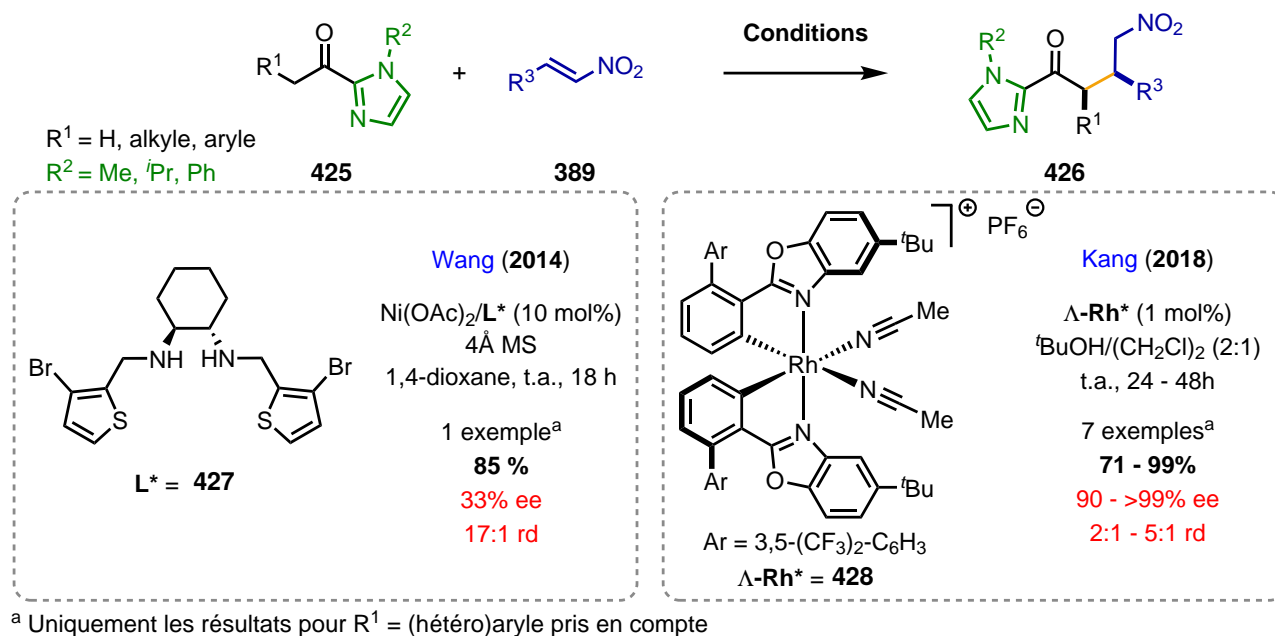


Figure 139 – Addition énantiosélective métallocatalysée d'acyl-imidazoles sur des nitroalcènes

¹²³Ohta, S.; Hayakawa, S.; Michiue, T.; Okamoto, M.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **1988**, 27, 457.

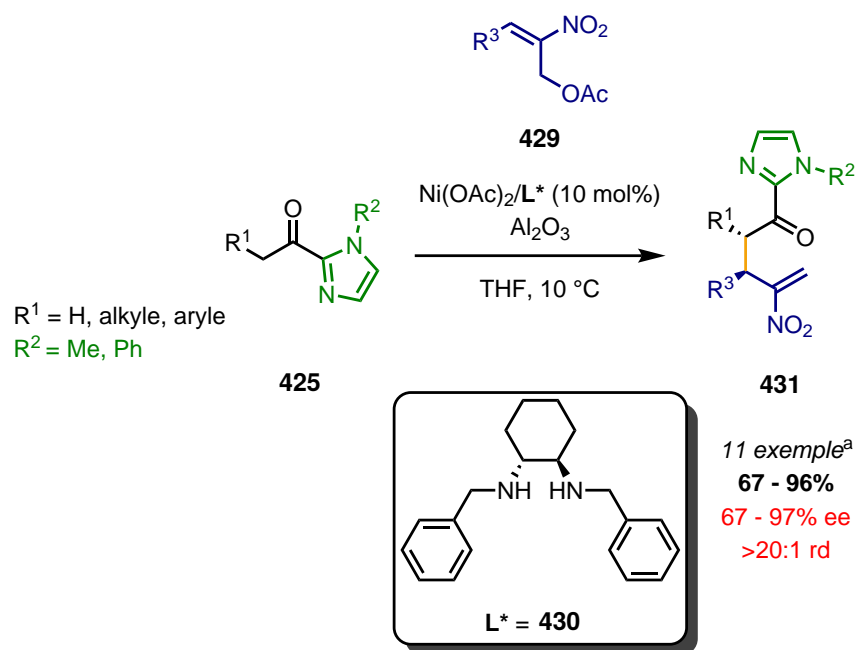
¹²⁴Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8942–8943.

¹²⁵Lauberteaux, J.; Pichon, D.; Baslé, O.; Mauduit, M.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *ChemCatChem* **2019**, 11, 5705–5722.

¹²⁶Yang, D.; Wang, L.; Li, D.; Han, F.; Zhao, D.; Wang, R. *Chem. – Eur. J.* **2015**, 21, 1458–1462.

¹²⁷Thota, G. K.; Sun, G.-J.; Deng, T.; Li, Y.; Kang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1094–1098.

Un autre exemple également décrit par le groupe de Wang présente l'addition d'acyl-*C*-imidazoles **425** sur des acétates nitroallyliques **429** avec le système catalytique au Ni(II) et ligand chiral dibenzylcyclohexyldiamine **430** similaire au cas décrit précédemment (Figure 140).¹²⁸ Toutefois, dans ce cas, le produit d'addition **431** est obtenu avec des rendements et des excès énantiomériques bons à excellents.



^aUniquement les résultats pour $R^1 = (\text{hétéro})\text{aryle}$ pris en compte

Figure 140 – Addition énantiosélective d'acyl-imidazoles sur des acétates nitroallyliques par catalyse au Ni(II)

Initialement investigué par Evans dès 2005^{129–130}, le système catalytique au Ni(II) avec les ligands dibenzylcyclohexyldiamine très particulièrement a été utilisé dans de nombreux exemples d'additions de Michael avec des 1,2-cétoesters pronucléophiles au cours de ces dernières années dans des études méthodologiques^{131–132–133}. Quelques exemples de ce type de catalyseurs existent également en synthèse totale^{134–135}. En 2021, un exemple d'addition de Michael de composés 1,3-dicarbonylés **432** sur des α -bromonitroalcènes **433** a même été décrit pour la synthèse séquentielle de nitrodihydrofuranes **435** à l'aide du catalyseur de Evans **436** (Figure 141).¹³⁶ Ceux-ci ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

¹²⁸Wang, J.; Wang, P.; Wang, L.; Li, D.; Wang, K.; Wang, Y.; Zhu, H.; Yang, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4826–4829.

¹²⁹Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958–9959.

¹³⁰Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583–11592.

¹³¹Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036–4037.

¹³²Chen, L.; Yang, W.-L.; Shen, J.-H.; Deng, W.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4611–4622.

¹³³Yang, W.-L.; Sun, Z.-T.; Sun, H.; Deng, W.-P. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 216–220.

¹³⁴Reznikov, A. N.; Kapranov, L. E.; Ivankina, V. V.; Sibiryakova, A. E.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Y. N. *Helv. Chim. Acta* **2018**, *101*, e1800170.

¹³⁵Zhao, Y.; Zhu, Y.; Ma, G.; Wei, Q.; Yang, S.; Zeng, X.; Zhang, H.; Chen, J. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9452–9457.

¹³⁶Nikero, D. S.; Ashatkina, M. A.; Shiryayev, V. A.; Tkachenko, I. M.; Rybakov, V. B.; Reznikov, A. N.; Klimochkin, Y. N. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132029.

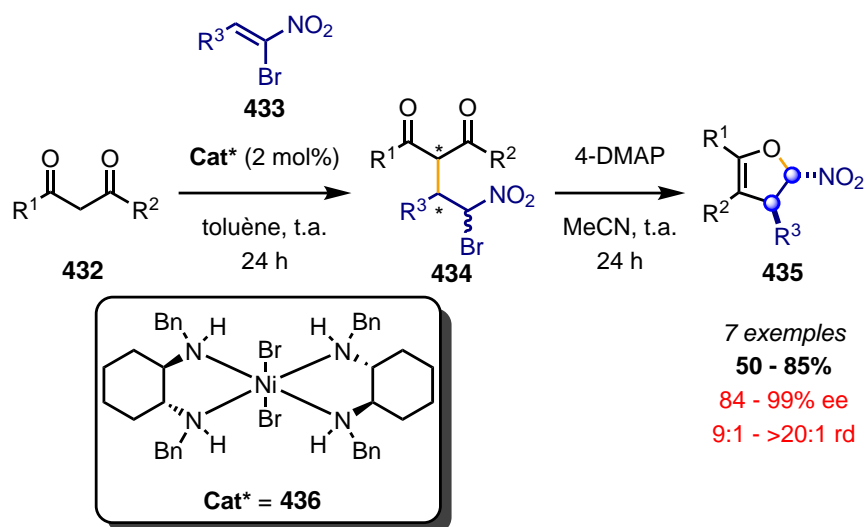


Figure 141 – Synthèse de nitrodihydrofuranes par addition de Michael énantiosélective catalysée au Ni(II) et cyclisation

Compte tenu des deux derniers exemples (Figure 140 et Figure 141) ainsi que d'autres présents dans la littérature sur des systèmes proches^{137–138–139} où le système catalytique basé sur du Ni(II) a conduit à de très bons résultats, nous avons choisi de développer notre réaction de formation de nitrodihydrofuranes avec ce type de catalyseur au Ni(II). De plus, le très faible coût des précurseurs de nickel (par exemple pour Ni(OAc)₂·4H₂O, 1 g = 0,5€ chez Merck) ainsi que la facilité d'accès synthétique aux ligands diamines constituent des avantages supplémentaires fortement intéressants.

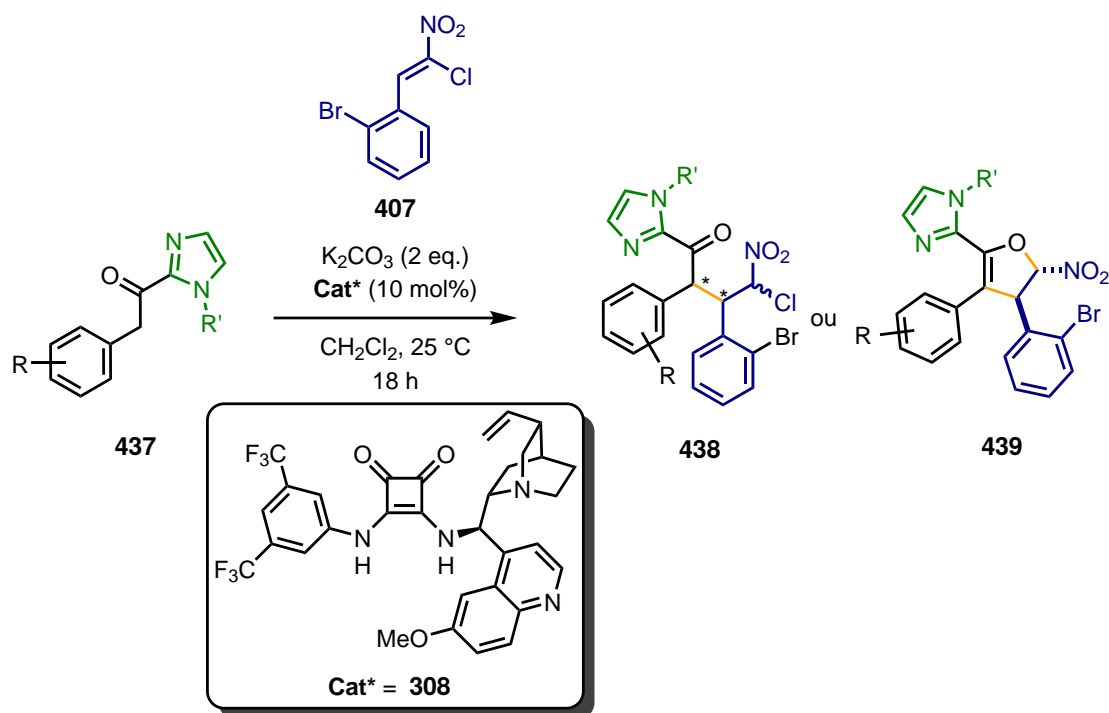
2.4.4.2 Résultats : synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles

Avant les essais en métallocatalyse, la séquence d'addition de Michael/*O*-alkylation de différents acyl-*C*-imidazoles **437a** et **437b** sur l' α -chloronitroalcène **407** a été essayée par voie organocatalytique à l'aide du squaramide **308** (Figure 142). Des résultats analogues à ceux obtenus dans le cas des acylpyrazoles (Figure 133) ont été observés. Dans le cas où l'aryle est substitué par un groupement NO₂ électroattracteur fort, seul le produit d'addition de Michael **438** a été observé (entrée 1). Dans le cas où l'aryle est substitué par le groupement fluoro moins électroattracteur, aucune réactivité n'a été observée probablement dû au pK_a trop élevé des protons CH₂ en α de l'aryle et de l'acyl-*C*-imidazole (entrée 2). Par ailleurs, la cyclisation de l'adduit de Michael obtenu en conditions basiques ou oxydatives n'a pas pu être accomplie de la même façon que dans le cas des acylpyrazoles.

¹³⁷Simpson, A. J.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2586–2589.

¹³⁸Yang, D.; Li, D.; Wang, L.; Zhao, D.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4336–4348.

¹³⁹Yu, X.; Bai, H.; Wang, D.; Qin, Z.; Li, J.-Q.; Fu, B. *RSC Adv.* **2018**, 8, 19402–19408.



Entrée	437 R/R'	Conversion (437)	Produit obtenu
1	437a (R = <i>p</i> -NO ₂ , R' = Me)	100%	438
2	437b (R = <i>p</i> -F, R' = Me)	0%	-

Figure 142 – Synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles : essai en organocatalyse

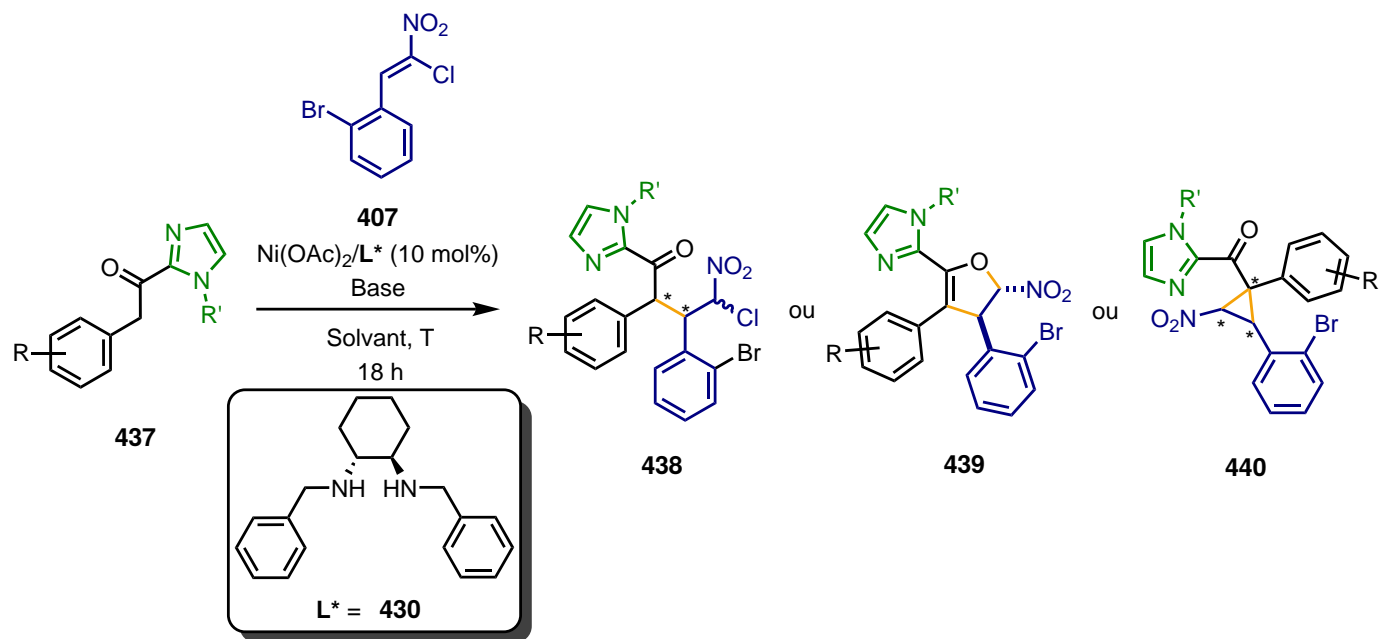
La réaction de formation du nitrodihydrofurane a ensuite été conduite à l'aide d'un catalyseur $Ni(OAc)_2/L^*$ préformé par réaction entre $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ et le ligand chiral dibenzylecyclohexyldiamine synthétisé **430** (Figure 143). La réaction entre le phénylacétyl-C-imidazole **437c** et l' α -chloronitroalcène **407** avec la catalyse au Ni(II) a permis d'obtenir seulement le produit de l'addition de Michael **438** avec 100% de conversion (entrée 1). Dans la littérature, comme ce type de système catalytique est tout fait compatible avec des bases inorganiques et organiques faibles, la même réaction a été conduite en présence de K_2CO_3 (entrée 2). L'analyse RMN du produit brut a permis de conclure en la présence d'un mélange entre le produit d'addition de **438** et le dihydrofurane souhaité **439** mais aussi un troisième composé non attendu sous la forme du cyclopropane **440**. Ce produit est issu de l'étape de cyclisation par une C-alkylation au lieu de la O-alkylation attendue et a déjà été observé dans certains exemples de réactions avec les électrophiles α -halogénonitroalcènes.^{140–141–142} L'augmentation de la température de réaction à 40 °C pour achever l'étape de cyclisation a permis d'obtenir la complète conversion du produit intermédiaire **438** mais un mélange des deux isomères a été obtenu avec un ratio de 45/55 en faveur du cyclopropane (entrée 3). Différents acyl-C-imidazole **437** avec des substituants aryles aux propriétés stériques et électroniques différentes ont alors été

¹⁴⁰Dou, X.; Lu, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8315–8319.

¹⁴¹Luis-Barrera, J.; Mas-Ballesté, R.; Alemán, J. *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 1595–1600.

¹⁴²Feng, J.; Yuan, X.; Luo, W.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15650–15653.

essayés (entrées 4 à 6) dans l'espoir d'observer un changement de chimiosélectivité lors de la cyclisation. Un changement remarquable a été noté avec le 1-naphtylacétyl-*C*-imidazole **437e** qui a permis d'obtenir seulement le produit désiré **439** avec un bon rendement et un excès énantiomérique très encourageant de 75%. On peut émettre l'hypothèse que la chimiosélectivité totale plutôt surprenante peut être expliquée par le fort encombrement stérique généré par le groupement naphthyle qui limite la nucléophilie du centre carboné.

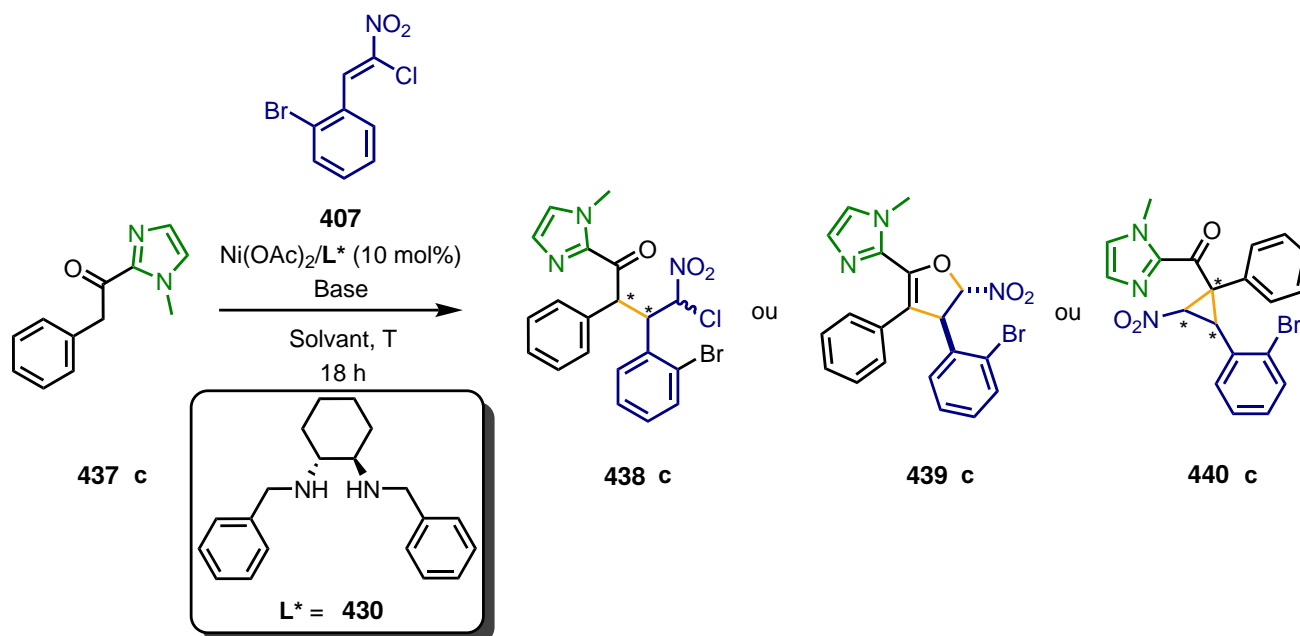


Entrée	R/R'	Base (1,5 éq.)	T	Produit obtenu et ratio
1	437c (R = H, R' = Me)	-	25 °C	438 seulement
2	437c (R = H, R' = Me)	K ₂ CO ₃	25 °C	438, 439 et 440 (50 / 20 / 30)
3	437c (R = H, R' = Me)	K ₂ CO ₃	40 °C	439 et 440 (0 / 45 / 55)
4	437b (R = <i>p</i> -F, R' = Me)	K ₂ CO ₃	40 °C	439 et 440 (0 / 50 / 50)
5	437d (R = <i>o</i> -OMe, R' = Me)	K ₂ CO ₃	40 °C	439 et 440 (0 / 55 / 45)
6	437e (R = 1-Np, R' = Me)	K ₂ CO ₃	40 °C	439 (Rdt = 67% et 75% ee)

Figure 143 – Synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl-*C*-imidazoles : premier essai avec le catalyseur Ni(II)

Dans un premier temps, pour résoudre le problème de sélectivité entre *O*- et *C*-alkylation, la modification du solvant a été examinée par rapport au résultat de base obtenu avec **437c** (entrée 1 de la Figure 144). Tout d'abord, des solvants aux propriétés différentes ont été testés. Le toluène et le dichlorométhane n'ont pas conduit à l'amélioration de la chimiosélectivité pour le dihydrofurane souhaité **439c** (entrées 2 et 3) tandis que la dégradation des substrats a été observée dans le DMF (entrée 4). L'utilisation de l'acétonitrile et de l'isopropanol a conduit au résultat intéressant d'une chimiosélectivité quasi-totale en faveur du cyclopropane **440c** (entrées 5 et 6). il est intéressant de noter que dans le cas de l'isopropanol, solvant protique polaire, le cyclopropane **440c** est obtenu avec un ratio diastéréomérique très élevé (rd >20:1) d'après l'analyse du

spectre RMN. Ce résultat a été mis de côté pour l'instant mais dans le futur, il pourra être optimisé et fournir un complément intéressant. Dans la mesure où le meilleur ratio en faveur du dihydrofurane a été obtenu dans le THF, d'autres solvants similaires ont alors été essayés (entrées 7 à 11). Le ratio en faveur du produit **439c** souhaité n'a pas pu être amélioré que dans le DME avec la valeur de 70/30 ce qui constitue un résultat encourageant mais toujours insuffisant.



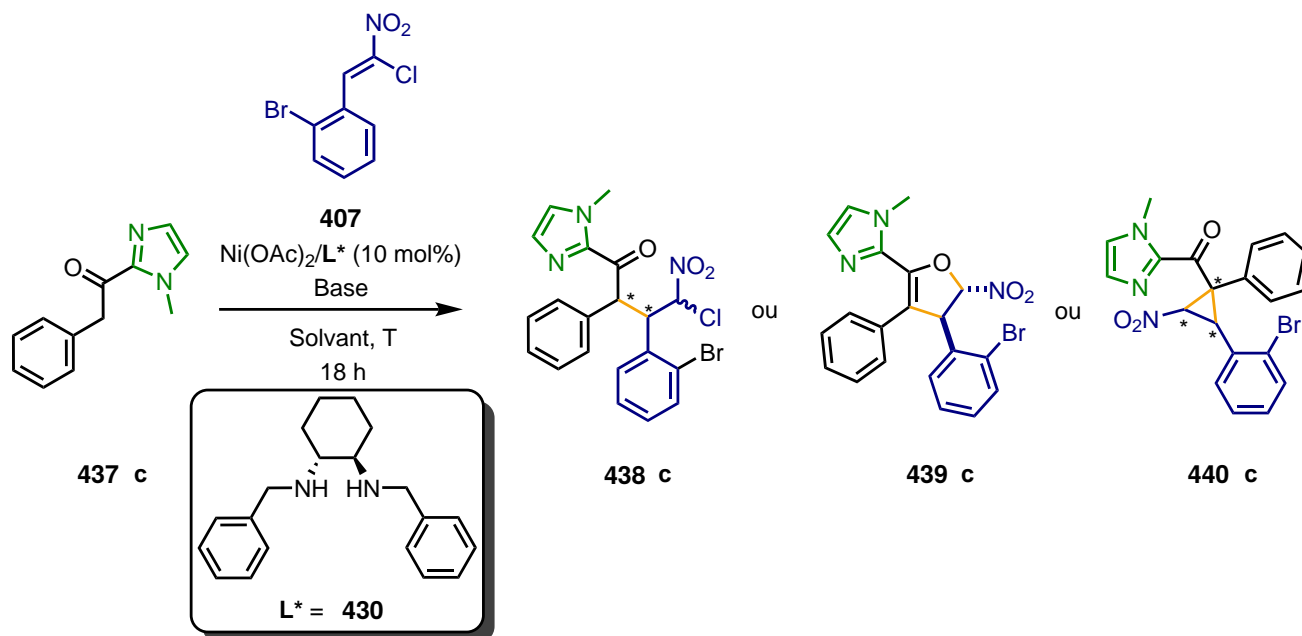
Entrée	Base (1,5 éq.)	Solvant	Ratio des produits(438 / 439 / 440)
1	K_2CO_3	THF	0 / 45 / 55
2	K_2CO_3	toluène	0 / 12 / 88
3	K_2CO_3	CH_2Cl_2	0 / 13 / 87
4	K_2CO_3	DMF	- ^a
5	K_2CO_3	MeCN	0 / 0 / 100 ^b
6	K_2CO_3	$i\text{PrOH}$	0 / 5 / 95 ^c
7	K_3PO_4	Et_2O	0 / 25 / 75
8	K_3PO_4	1,4-dioxane	0 / 20 / 80
9	K_3PO_4	MTBE	0 / 15 / 85
10	K_3PO_4	DME	0 / 70 / 30
11	K_3PO_4	EtOAc	0 / 40 / 60

^a Dégradation des substrats observées. ^b rd (**440**)= 4,3:1 ^c rd (**440**)= >20:1

Figure 144 – Synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles catalysée au Ni(II): modification du solvant dans l'optimisation de la régiosélectivité

L'influence de la base a ensuite été testée par rapport au premier résultat obtenu (entrée 1 de la Figure 145). Avec l'utilisation de Cs_2CO_3 base inorganique plus forte, la dégradation des substrats a été observée (entrée 2). L'utilisation de K_3PO_4 également base inorganique plus forte a permis d'améliorer la sélectivité en faveur du dihydrofurane souhaité **439c** (entrée 3). Différentes bases inorganiques plus faibles ont été testées mais dans tous les cas, un mélange entre l'adduit de Michael **438c**, le dihydrofurane souhaité **439c** et le

cyclopropane **440c** a été observé (entrées 4 à 7). Dans tous les cas, même en ne prenant pas compte de l'adduit de Michael, le ratio entre les deux produits finaux n'a pas été amélioré. Des résultats similaires ont été obtenus avec les bases organiques (entrée 8 à 13). Aucune amélioration significative n'a été observée en changeant la base sauf avec K_3PO_4 qui a permis d'améliorer favorablement le ratio mais de manière toujours insuffisante.



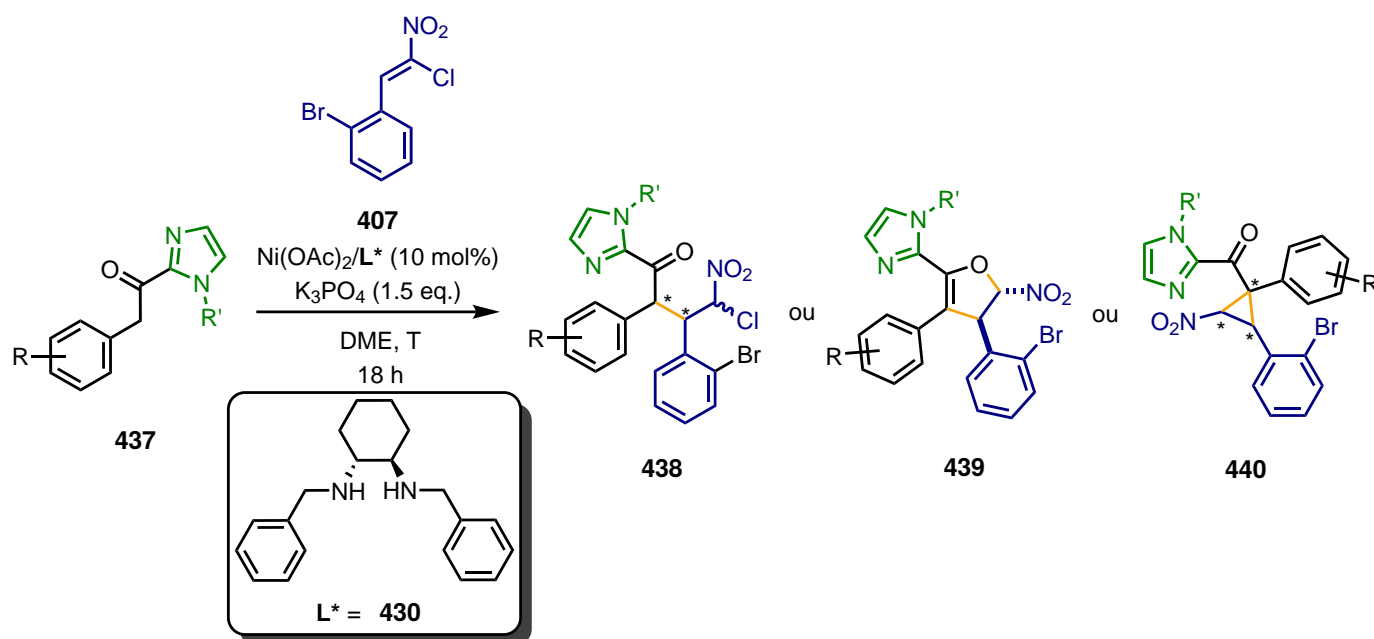
Entrée	Base (1,5 éq.)	Solvant	Ratio des produits (438/439/440)
1	K_2CO_3	THF	0 / 45 / 55
2	CS_2CO_3	THF	- ^a
3	K_3PO_4	THF	0 / 61 / 39
4	KOAc	DME	42 / 43 / 15
5	$NaHCO_3$	DME	23 / 45 / 32
6	K_2HPO_4	DME	38 / 31 / 31
7	Li_2CO_3	DME	20 / 48 / 32
8	TEA	THF	27 / 55 / 18
9	DIPEA	DME	35 / 50 / 15
10	DABCO	DME	28 / 37 / 35
11	TMEDA	DME	86 / 9 / 5
12	DMAP	DME	35 / 40 / 25
13	2,6-lutidine	DME	52 / 34 / 14

^a Dégradation des substrats observées ^b Température de réaction = 60 °C

Figure 145 – Synthèse de nitro-dihydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles catalysée au Ni(II): modification de la base dans l'optimisation de la régiosélectivité

Enfin, l'influence du substituant du groupe activant imidazole a été observée (Figure 146). En combinant les meilleurs résultats obtenus pour le solvant et la base des deux études précédentes (K_3PO_4 et le DME), le ratio de base entre le dihydrofurane **439** et le cyclopropane **440** a été amélioré à 70/30 (entrée 1). Dans les mêmes conditions réactionnelles et en utilisant le nucléophile *N*-phénylimidazole au lieu du *N*-

méthylimidazole, la sélectivité a pu être améliorée en faveur du dihydrofurane **439**. Cependant celui-ci a été obtenu avec des rendements très faibles probablement dû à la légère dégradation de ce nucléophile à cette température. L'abaissement de la température à 10 °C a permis dans ce cas d'améliorer encore la sélectivité ainsi que le rendement. L'excès énantiomérique du nitrodihydrofurane **439c'** (R = H, R' = Ph) a été mesuré à 62% ce qui constitue un résultat encourageant. L'optimisation sur la température ainsi que sur le ligand chiral permettra potentiellement d'améliorer ce résultat.



Entrée	R/R'	Température	Ratio des produits (438/439/440)	Rdt (ee)
1	437c (R = H, R' = Me)	40 °C	0 / 70 / 30	- ^a
2	437c' (R = H, R' = Ph)	40 °C	0 / 83 / 17	16% (-) ^b
3	437c' (R = H, R' = Ph)	10 °C	0 / 90 / 10	48% (62%)

^a Produits non isolés. ^b Excès énantiomérique non mesuré.

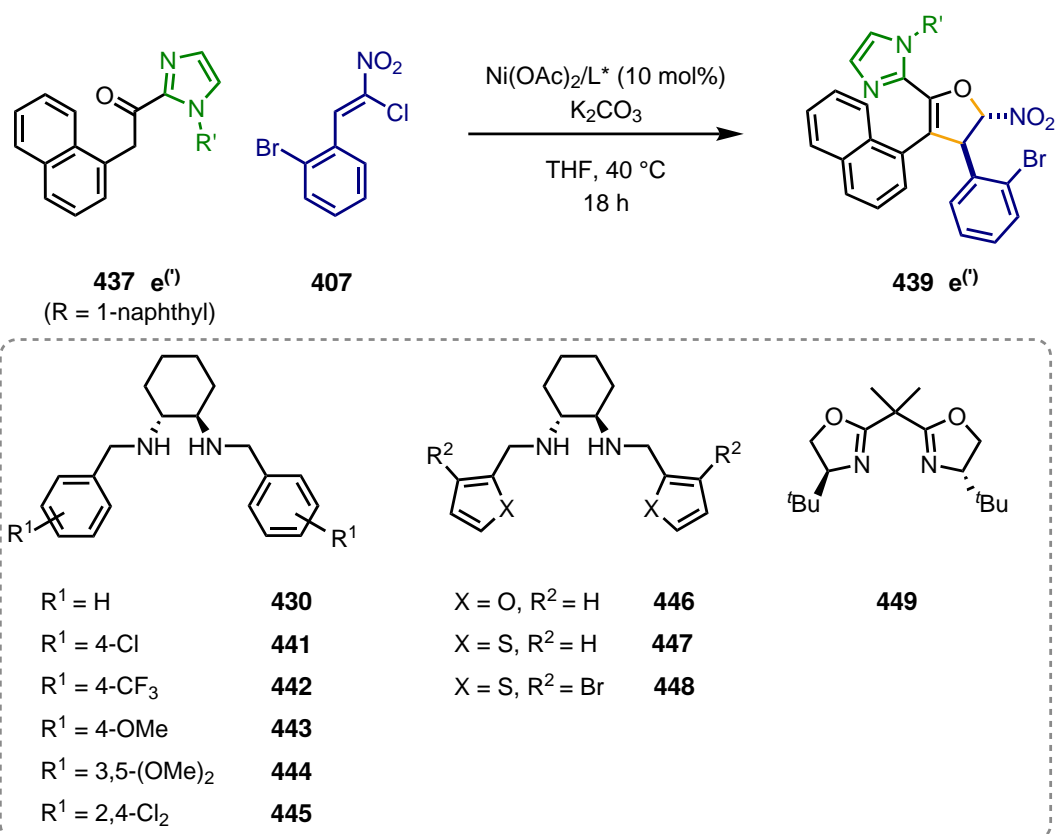
Figure 146 – Influence de la modification du groupe imidazole activant et de la température sur la régiosélectivité de la réaction

En parallèle, l'optimisation de l'énantiosélectivité de la réaction a été menée en utilisant le naphtylacétyl-C-imidazole **437e** (R = 1-Np, R' = Me) pour s'affranchir du problème de chimiosélectivité dans la mesure où seul le dihydrofurane **439** a été observé avec ce nucléophile et qu'il a été obtenu avec un résultat prometteur de 75% d'excès énantiomérique (entrée 1). Ainsi, différents ligands ont été synthétisés et les complexes de Ni(II) avec un ligand chiral ont été préformés et testés dans la réaction de synthèse des dihydronitrofuranes (Figure 147). Dans la mesure où la base est nécessaire pour la cyclisation de l'adduit de Michael, le protocole a également été essayé de façon séquentielle avec l'ajout de la base après 24 h de réaction (entrée 2). Comme aucune différence significative n'a été notée, la preuve que la base n'a aucun rôle parasite dans l'énantiosélectivité de l'addition de Michael a été apportée. Par ailleurs, l'influence de la température

de réaction a également été examinée avec l'abaissement de celle-ci à 10 °C et l'utilisation d'une base inorganique légèrement plus forte (entrée 3). Dans ce cas, une conversion complète a été observée et seul le dihydrofurane **439** a été obtenu avec une légère baisse d'énantiosélectivité à 71%. S'agissant ici d'un résultat préliminaire, l'étude de ce paramètre est pour l'instant incomplète mais d'autres températures de réaction en combinaison avec d'autres bases doivent encore être essayées.

Dans l'exemple de Wang *et al.* décrit précédemment,¹⁴³ l'utilisation du groupement activant *N*-phénylimidazole au lieu du *N*-méthylimidazole a montré une amélioration à la fois au niveau des rendements et de l'énantiosélectivité. Toutefois, dans cette réaction, des rendements et des excès énantiomériques moins bons ont été obtenus avec le composé **437e'** (R = 1-naphthyle, R' = Ph) (entrée 4). L'influence de différents substituants sur les groupements benzyles du ligands ont ensuite été analysés (entrées 5 à 7). Des résultats comparables mais moins bons ont été obtenus avec le ligand "*para*-chlorobenzyle" **441** tandis que l'utilisation du ligand "*para*-CF₃-benzyle" **442** a permis d'améliorer légèrement l'énantiosélectivité mais au prix du rendement. Enfin grâce au ligand "*para*-OMe-benzyle" **443**, un meilleur excès énantiomérique de 85% a été obtenu avec un rendement correct. En première approche, il semble qu'un substituant avec un groupement électrodonneur permet d'améliorer l'énantiosélectivité au contraire de groupements désactivants ou électroattracteurs. Cependant avec le ligand "3,5-diOMe-benzyle" **444** de bien moins bonnes énantiosélectivités ont été mesurées (entrée 8) tandis qu'avec le ligand "2,4-diCl-benzyle" **445** de bons excès ont tout de même été obtenus (entrée 9). L'utilisation des ligands hétéroaryles "furyle" **446** et "thiophényle" **447** ont quant à eux conduit à la baisse des rendements et des énantiosélectivités (entrées 10 et 11) et le ligand "*ortho*-bromothiophényle" **448** n'a pas permis d'améliorer les résultats précédents (entrée 12). Avec un complexe formé *in situ* avec le ligand BOx **449** de très mauvais résultats ont été obtenus (entrée 13) montrant que ce système ne convient pas pour cette réaction.

¹⁴³Wang, J.; Wang, P.; Wang, L.; Li, D.; Wang, K.; Wang, Y.; Zhu, H.; Yang, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4826–4829.



Entrée	R	Ligand	Rendement	ee
1	Me	430	67%	75%
2 ^a	Me	430	70%	74%
3 ^b	Me	430	48%	71%
4 ^c	Ph	430	60%	55%
5	Me	441	47%	72%
6	Me	442	25%	77%
7	Me	443	57%	85%
8	Me	444	63%	61%
9	Me	445	48%	80%
10	Me	446	31%	28%
11	Me	447	28%	68%
12	Me	448	21%	80%
13 ^d	Me	449	18%	3%

^a Base ajoutée après 24 h de réaction. ^b Réaction avec T = 10 °C et base = K₃PO₄. ^c Réaction à 10 °C ^d Complexe catalytique formé *in situ*.

Figure 147 – Synthèse de nitroindanes à partir d'acyl-C-imidazoles catalysée au Ni(II): modification du ligand chiral

Bien que difficile à rationaliser, les effets du ligand peuvent être récapitulés empiriquement :

- la présence de groupements sur les positions *para* et *ortho* des aryles améliorent l'énantiosélectivité tandis que la présence de groupements sur les positions *meta* semble néfaste
- les effets électroniques et stériques de ces groupements sont également importants : en première approche des substituants avec des groupements électrodonneurs et encombrants améliorent l'énantio-

sélectivité. Pour vérifier cela, il faudrait synthétiser des ligands possédant des groupements *tert*-butyle par exemple.

- l'utilisation de substituants hétéroaryles est déconseillée car conduisant à de mauvais rendements.

Le complexe bimétallique zinc-ProPhenol qui, après formation *in situ*, constitue un catalyseur avec un site acide de Lewis et un site basique de Brønsted permettant d'activer les deux substrats électrophiles et nucléophiles dans le même environnement chiral.¹⁴⁴ Bien que rarement utilisé en combinaison avec les acyl-*C*-imidazoles, ce système catalytique a permis d'activer des acyl-*C*-imidazoles α,β -insaturés dans une réaction d'addition de Michael énantiosélective.¹⁴⁵ Ainsi, sur la base de cet exemple et la facilité de mise en œuvre expérimentale, ce système catalytique a été évalué dans la réaction de synthèse des nitrodihydrofuranes à partir des acyl-*C*-imidazoles **437e** (Figure 148). A l'issue de la réaction, seul le produit d'addition de Michael **438e** a été obtenu. La cyclisation en dihydrofuranes **439** a été essayée à l'aide de différentes bases inorganiques et organiques mais le produit souhaité n'a pas été observé. Au regard des conditions précédentes, l'utilisation d'une quantité catalytique de Ni(OAc)₂·4H₂O en combinaison avec K₂CO₃ a permis de former le produit de cyclisation **439e** avec un bon rendement mais une énantiosélectivité très faible. Bien que ce système catalytique ne convienne pas pour le contrôle de l'énantiosélectivité de cette réaction, cette expérience a permis de confirmer le rôle essentiel du Ni(II) dans la cyclisation.

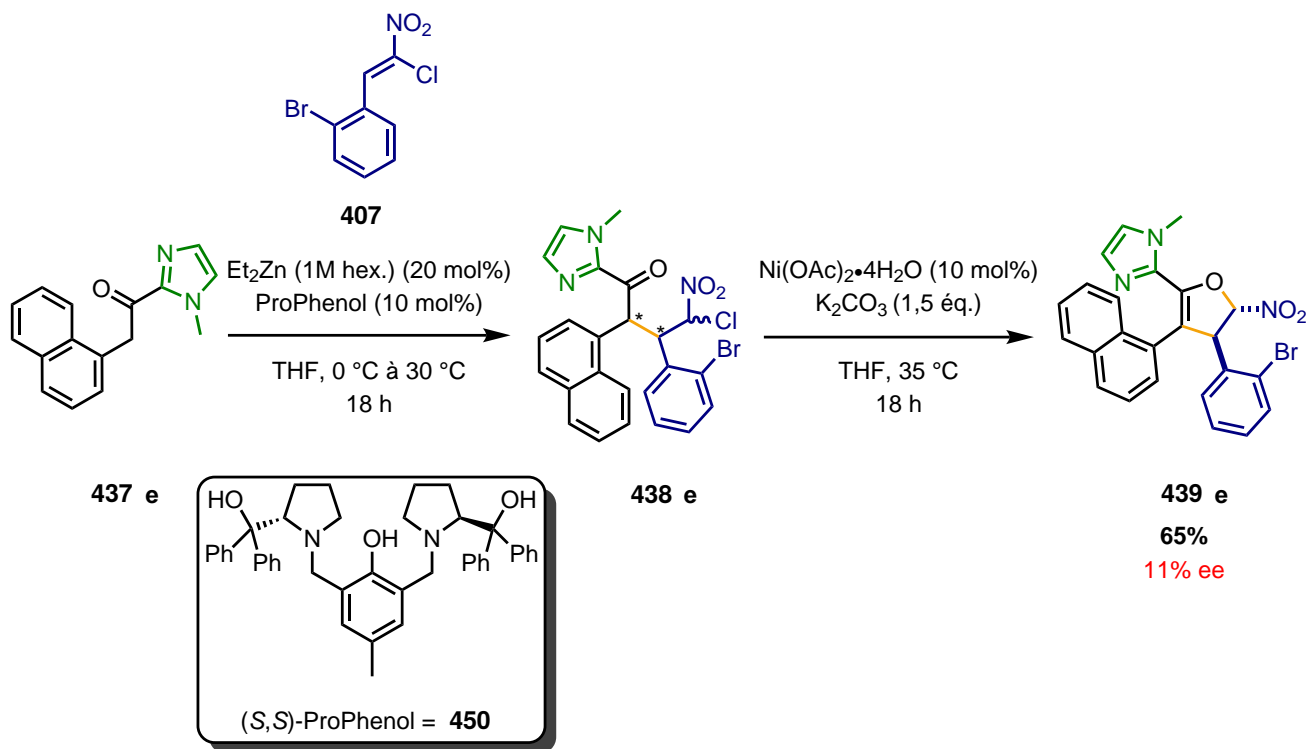


Figure 148 – Synthèse de nitrodihydrofuranes à partir d'acyl-*C*-imidazoles catalysée au Ni(II): essai par catalyse bimétallique coopérative

¹⁴⁴Trost, B. M.; Hung, C.-I. (; Mata, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 4240–4261.

¹⁴⁵Zhang, B.; Han, F.; Wang, L.; Li, D.; Yang, D.; Yang, X.; Yang, J.; Li, X.; Zhao, D.; Wang, R. **2015**, 21, 17234–17238.

Pour expliquer la formation des deux isomères dihydrofurane et cyclopropane ainsi que le rôle du catalyseur Ni(II), un mécanisme a alors été proposé (Figure 149a). Dans le cas des 2-acylazaarènes, le complexe métallique chiral Ni(II) peut se coordonner aux fonctions carbonyle et *N*-hétérocyclique (imidazole dans ce cas) par analogie avec les composés 1,2-dicarbonylés dans les réactions catalysées par ce système catalytique au Ni(II).^{146–147}

L'activation de type acide de Lewis par le métal permet de faciliter l' α -déprotonation à l'aide du contre-anion acétate du nickel en tant que base endogène et conduit ainsi à la formation d'un énolate de nickel chiral **451**. Pour des raisons stériques, il est attendu que cet énolate possède plutôt une géométrie (*Z*) favorisée. L'addition nucléophile de cet énolate chiral sur la face *Si* de l'électrophile α -chloronitroalcène **452** permet de former le produit d'addition de Michael énantioenrichi **453**. L'état de transition proposé (et sa projection de Newman) correspond à celui pour lequel les interactions stériques déstabilisantes sont minimisées et qui prend en compte l'établissement d'une interaction non covalente stabilisante entre le catalyseur métallique et la fonction nitro.

Une seconde activation avec le catalyseur nickel (II) permet de former le nouvel énolate de nickel **454** qui, en présence d'une base, peut subir une cyclisation *5-énolendo-exo-tet* pour former le nitrodihydrofurane **455** par *O*-alkylation ou une cyclisation *3-énolexo-exo-tet* pour former le cyclopropane **456** par *C*-alkylation (Figure 149b).

¹⁴⁶Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036–4037.

¹⁴⁷Simpson, A. J.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2586–2589.

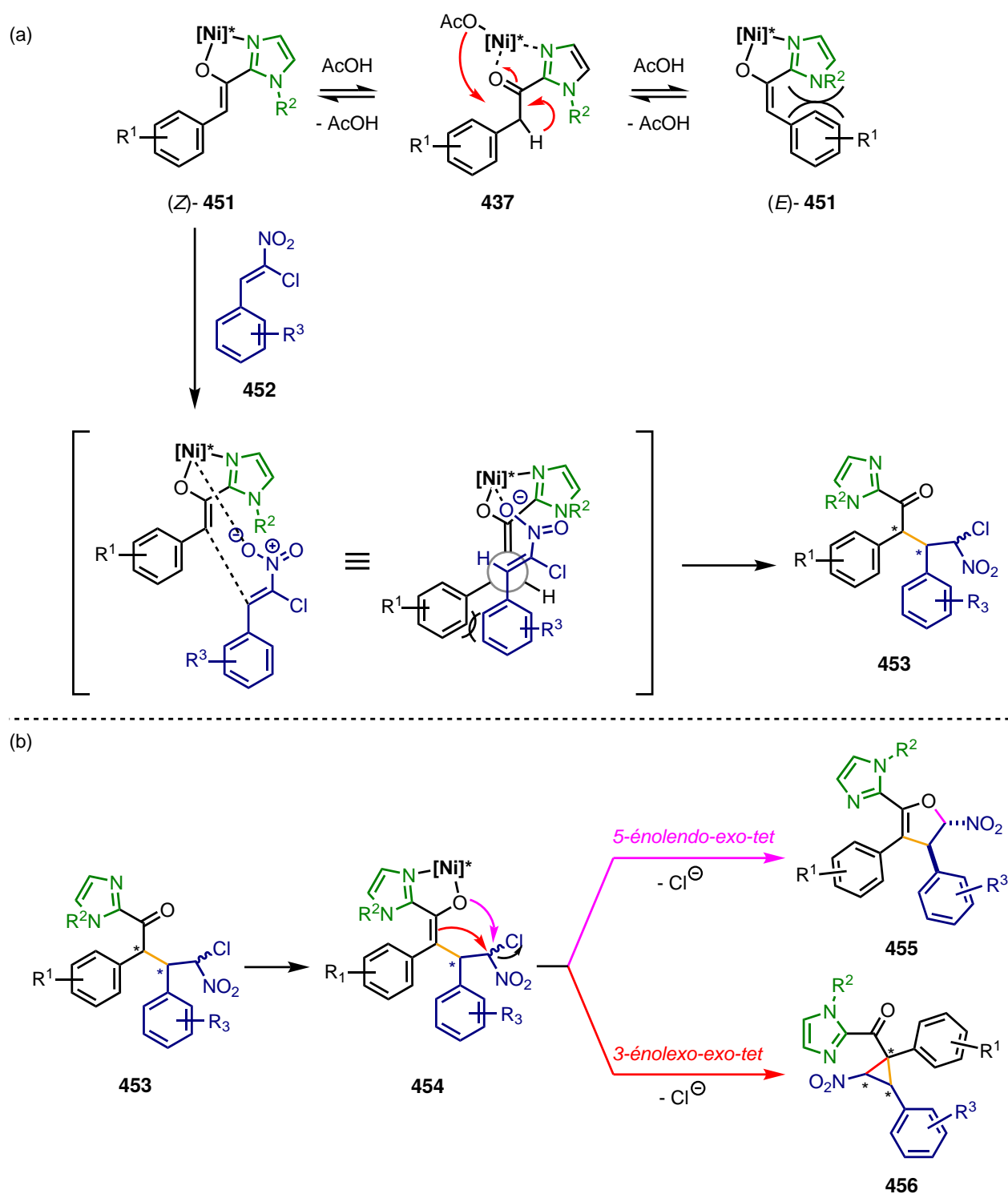


Figure 149 – Mécanisme proposé pour l'hétéroannélation et la formation des nitrodihydrofuranes et cyclopropanes par catalyse au Ni(II) : addition de Michael (a) et O/C-alkylation (b)

2.5 Conclusion générale

Dans une première partie, nous avons tenté de développer une nouvelle réaction d'arylation organocatalysée atroposélective basée sur la 4-chloro-3-nitrocoumarine en tant que réactif électrophile original. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans l'arylation avec le 2-naphtol mais les tentatives d'optimisation sur différents paramètres n'ont pas permis de surmonter les problèmes de chimiosélectivité et d'améliorer significativement l'énantiosélectivité (Figure 150). D'autres réactifs nucléophiles usuellement utilisés dans les exemples de la littérature n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La coumarine électrophile a également été modifiée dans l'espoir d'observer une modification de la sélectivité mais, encore une fois, aucune amélioration des résultats initiaux n'a pu être apportée. Ainsi, malgré les différentes tentatives, seuls des résultats modestes ont pu être obtenus lors du développement de cette réaction d'arylation atroposélective.

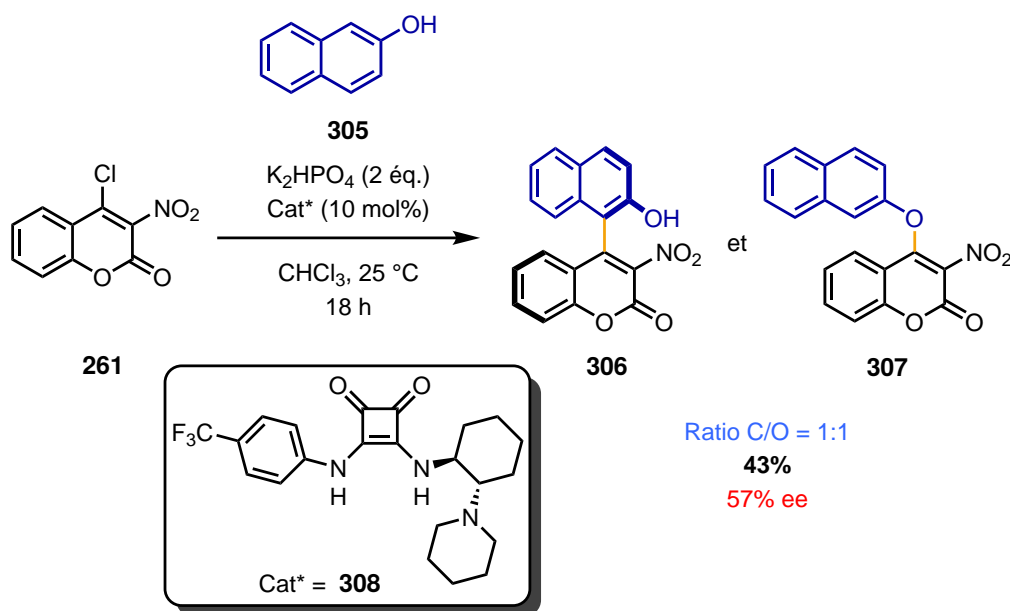


Figure 150 – Meilleur résultat obtenu dans la réaction d'arylation C–H atroposélective organocatalysée entre la 4-chloro-3-nitro-coumarine et le 2-naphtol

Dans une seconde partie, nous avons tenté de synthétiser des dihydrofuranes possédant deux groupements aryles en position 3 et 4 afin de pouvoir construire des furanes atropisomères avec deux axes stéréogènes par stratégie de conversion de chiralité centrale à axiale. Dans un premier temps, nous avons synthétisés des nucléophiles arylacétylphosphonates nous permettant d'obtenir des nitrodihydrofuranes par la réaction d'hétéroannélation avec des α -chloronitroalcènes organocatalysée par des thiourées bifonctionnelles à liaisons hydrogène. Des résultats encourageants ont été obtenus pour cette réaction dont le meilleur avec le catalyseur de Soós **396** ayant permis d'obtenir le nitrodihydrofurane **416** avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 73% (Figure 151). Les modifications sur le catalyseur ou sur la température n'ont pas permis d'améliorer ce résultat mais d'autres essais pourront être conduits en modulant le solvant ou la

copule chirale portée par le catalyseur thiourée.

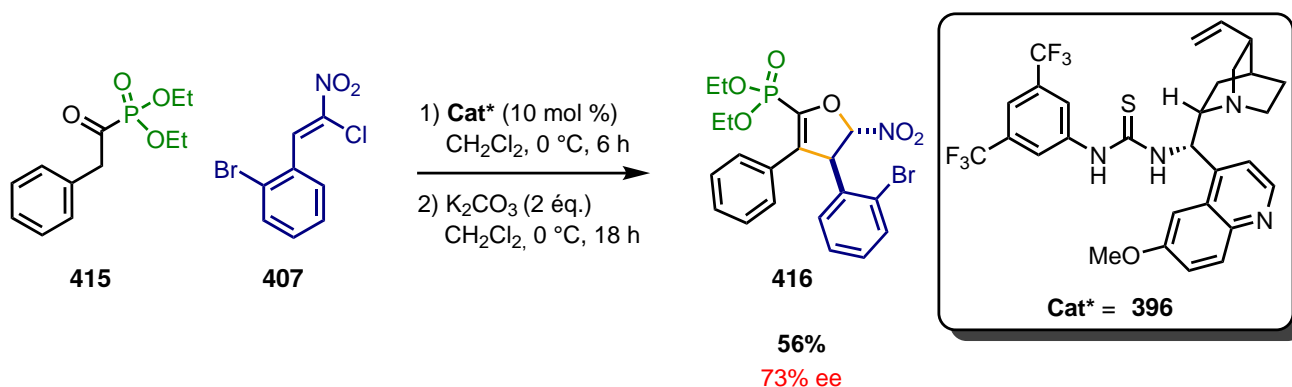


Figure 151 – Meilleur résultat obtenu dans la synthèse organocatalysée énantiosélective de nitrodihydrofuranes à partir d'arylacétylphosphonates

En parallèle, nous avons développé la synthèse énantiosélective de nitrohydrofuranes à partir des α -chloronitroalcènes bisélectrophiles et des bisnucléophiles de type acyl-*C*-imidazole **437** à l'aide d'un complexe métallique de Ni(II) avec un ligand chiral de type dibenzylcyclohexyldiamine. Des conversions totales ont été observées lors de nos tests préliminaires mais des problèmes de chimiosélectivité limitent cependant l'optimisation et le développement de cette réaction. En effet, deux isomères, le dihydrofurane souhaité **439** et un composé cyclopropane **440**, peuvent être obtenus au cours de l'étape de cyclisation avec la base. Avec une étude sur les effets des solvants, de la base ainsi que sur la substitution du groupe imidazole, la chimiosélectivité a pu être grandement améliorée (jusqu'à 9:1) en utilisant K_3PO_4 en tant que base, le DME en tant que solvant et un groupement activant *N*-phénylimidazole (Figure 152). Des études complémentaires doivent être menées notamment sur la température pour pouvoir encore améliorer ce résultat.

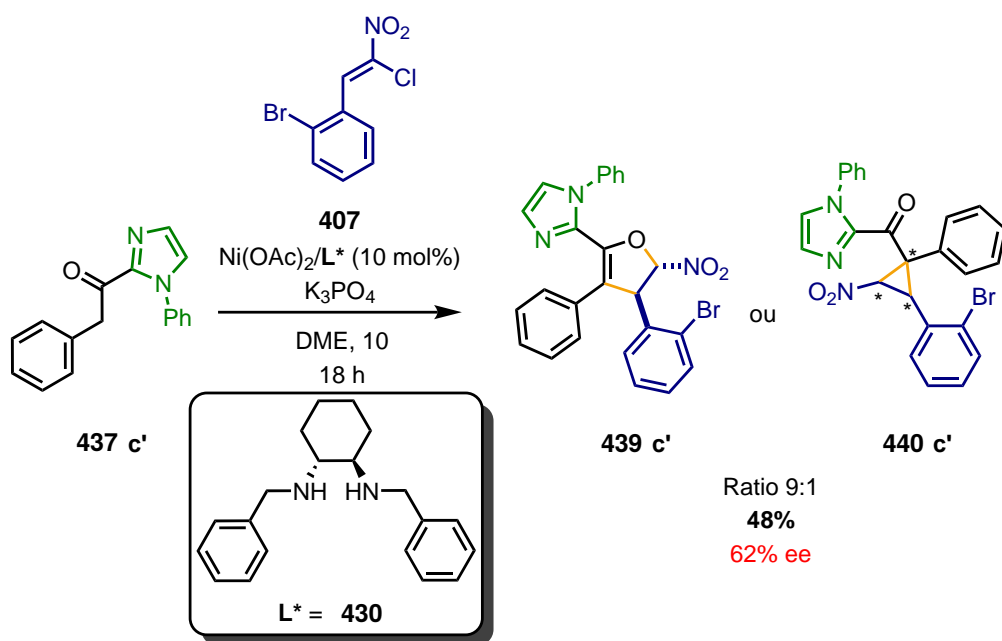


Figure 152 – Meilleur résultat de régiosélectivité obtenu dans la synthèse métallocatalysée énantiosélective de nitrohydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles

D'un autre côté, dans un cas particulier où une chimiosélectivité parfaite a été obtenue et sur la base d'un premier résultat d'excès énantiomérique très encourageant, une optimisation de l'énantiosélectivité a été menée en modifiant le ligand chiral utilisé. Un excès énantiomérique maximal de 85% a été obtenu avec le ligand **443** et constitue un résultat très prometteur (Figure 153). Une étude supplémentaire d'optimisation doit être également menée pour mesurer l'influence de la base, du solvant et de la température sur l'énantiosélectivité.

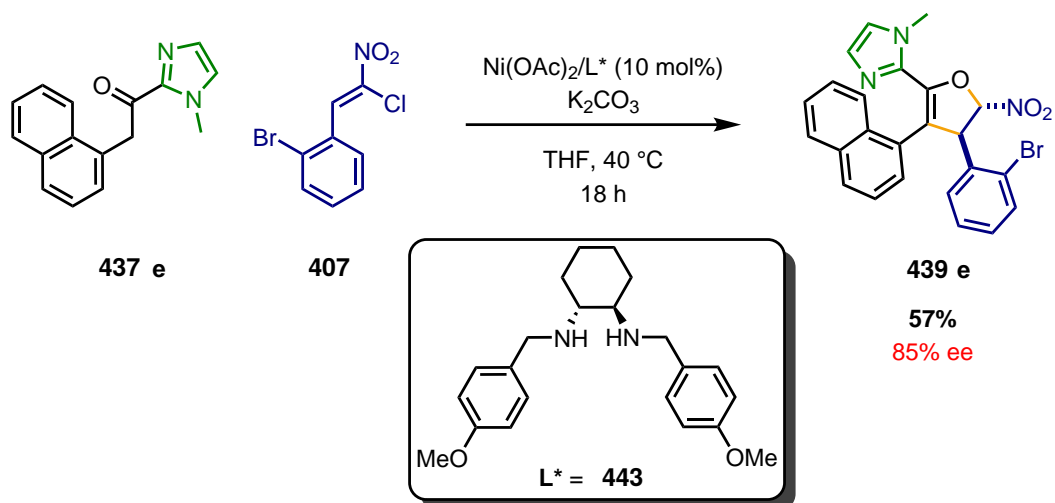


Figure 153 – Meilleur résultat d'énantiosélectivité obtenu dans la synthèse métallocatalysée énantiosélective de nitrohydrofuranes à partir d'acyl-C-imidazoles

Malgré de nombreux obstacles, des résultats prometteurs ont donc été obtenus sur ce projet nous permettant d'obtenir le nitrodihydrofurane souhaité **439**. En plus d'améliorer les résultats encourageants

précédemment obtenus, d'autres perspectives peuvent également être investiguées (Figure 154). Par exemple, en modifiant seulement le solvant, le cyclopropane **440** a pu être obtenu chimiosélectivement avec un ratio diastéréomérique élevé. Ce composé pourra faire l'objet d'une étude complémentaire et d'une optimisation de l'énantiosélectivité. Par ailleurs, l'oxydation du nitrodihydrofurane **439** énantiomériquement enrichi obtenu en furane **457** à l'aide de méthodes connues (MnO_2 , DDQ, ...) pourra également être tentée afin d'évaluer la conversion de chiralité et éventuellement la ou les barrières rotationnelles des axes de ces nouveaux furanes atropisomères.

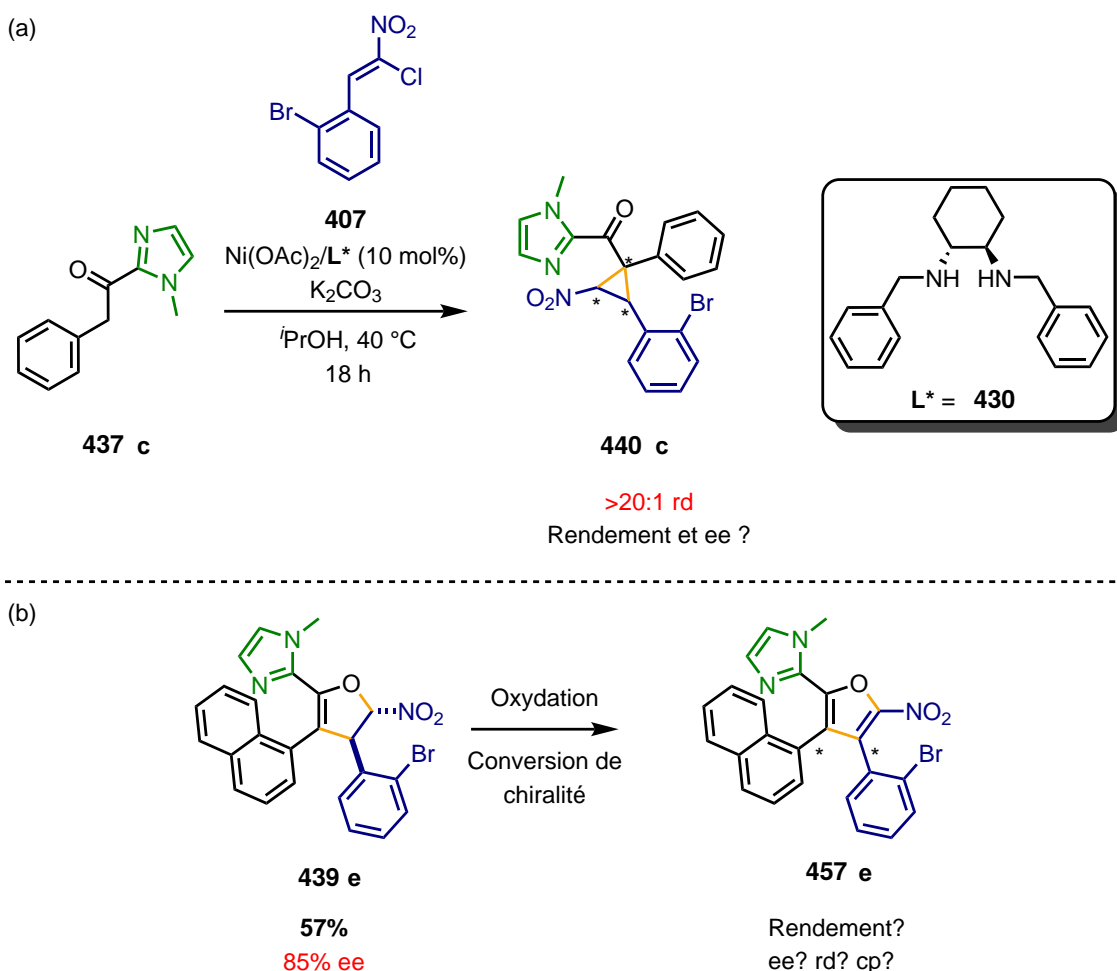


Figure 154 – Perspectives : optimisation de la réaction permettant d'obtenir le cyclopropane (a) et évaluation de la conversion de chiralité par oxydation (b)

Chapitre 3

Synthèse énantiosélective d'hétéro[4]hélicènes

3.1 Généralités sur les hélicènes

3.1.1 Introduction : origine de l'hélicité

Bien que moins établie que la chiralité centrale, la chiralité hélicoïdale revêt une importance majeure dans la nature dont l'exemple le plus connu en chimie supramoléculaire est la double-hélice droite des molécules d'ADN. Dans cette partie, nous nous intéressons particulièrement aux hélicènes qui sont des molécules possédant un squelette formé par plusieurs cycles aromatiques et/ou hétéroaromatiques *ortho*-fusionnés et qui adoptent remarquablement une structure non planaire pour des raisons stériques. Afin de simplifier l'appellation IUPAC de ces molécules, Newman et Lednicer ont proposé une nomenclature simplifiée où le nombre de noyaux aromatiques n de l'hélice apparaît entre crochets avant le nom de l'hélicène : $[n]$ hélicène.¹ Par ailleurs, si l'hélice possède des cycles hétéroaromatiques, un préfixe correspondant à l'hétéroatome ou l'hétérocycle présent sera également ajouté : oxa-, aza-, thia-, bora- ou phospho[n]hélicène. La numérotation commence à partir du premier atome de carbone d'un cycle terminal de l'hélice interne comme montré sur le composé **458** (Figure 155).

¹Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765–4770.

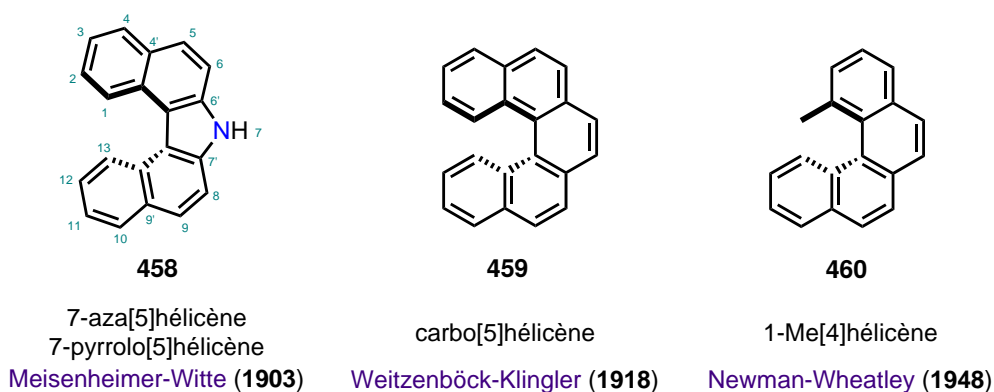


Figure 155 – Sélection d'exemples de premiers hélicènes synthétisés et leur nomenclature

L'origine de la chimie des hélicènes peut être retracée dès 1903 avec la synthèse de l'un des premiers hétérohélicènes, le 7-H-dibenzo[c,g]carbazole **458** par Meisenheimer et Witte.² Bien que rares jusqu'à la fin des années 1950s, d'autres synthèses de nouveaux hélicènes ont été rapportées, tels que les composés **459**³ et **460**⁴ (Figure 155). Par la suite, de nombreux progrès ont été accomplis dans le domaine de la synthèse de systèmes hélicoïdaux ainsi que dans la découverte et la compréhension de leurs propriétés.

A partir de $n = 4$, les noyaux aromatiques du squelette de ces composés ne peuvent pas être coplanaires dans la mesure où certains atomes des cycles terminaux se chevaucheraient. Cette importante gêne stérique survient donc avec l'enchaînement des cycles aromatiques les uns à la suite des autres aux positions *ortho* ainsi qu'avec les interactions de Van der Waals entre les atomes au sein de l'hélice intérieure. Ces interférences sont à l'origine de la torsion des jonctions de cycles et de la déformation observée de ces molécules qui s'arrangent alors sous une forme hélicoïdale tridimensionnelle. La distorsion de cette structure non planaire est en particulier caractérisée par deux grandeurs⁵ (Figure 156) :

- l'**angle interplanaire** Φ qui correspond à l'angle entre les deux cycles terminaux de l'hélice et réfère au degré de compression de l'hélice dans l'espace.
- les **angles de torsion** Ψ_i ($1 \leq i \leq n - 2$) réfèrent quant à eux au degré de torsion de l'hélice et correspondent aux angles entre 4 atomes successifs parmi les $n + 1$ atomes qui constituent l'"hélice intérieure" (indiqués en orange dans l'exemple de la Figure 156). Leur valeur n'est pas identique au sein d'un même hélicène suggérant que chacun des noyaux aromatiques composant l'hélice est distordu selon des degrés différents.⁶

²Meisenheimer, J.; Witte, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 4153–4164.

³Weitzenböck, R.; Klingler, A. *Monatshefte für Chemie* **1918**, 39, 315–323.

⁴Newman, M. S.; Wheatley, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1913–1916.

⁵Chen, C.-F.; Shen, Y. In *Helicene Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017, pp 19–40.

⁶Ogawa, Y.; Toyama, M.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Uyehara, T. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 2167–2170.

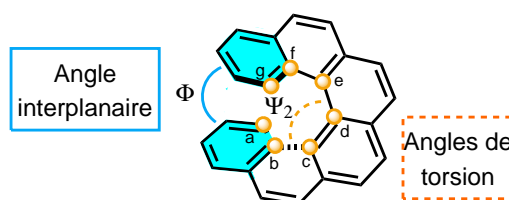
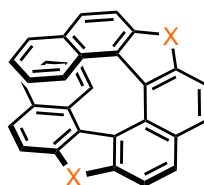


Figure 156 – Représentation de l'angle interplanaire et d'un angle de torsion pour le [6]hélécène

Ces deux valeurs, déterminées par analyse cristallographique aux rayons X des composés hélécéniques, sont principalement dépendantes de la longueur, de la constitution ainsi que des substituants de l'hélice. Elles sont par exemple affectées significativement par la taille des hétéroatomes introduits (Figure 157).⁷⁻⁸



X =	O	NH	CR ₂ ^b	S	SO ₂	carbo[8]hélécène
Somme des angles de torsions Ψ_m	73,8°	84,6°	95,5°	100,2°	99,6°	(138,5°) ^a
Angle interplanaire Φ	34,0°	38,5°	21,0°	20,6°	21,1°	(7,1°) ^a

^a Valeurs estimées sur des calculs DFT

^b R₂ = Fluorène

Figure 157 – Angle interplanaire Φ et somme des angles de torsion Ψ_m mesurés pour différents dihétero[8]hélécènes selon l'hétéroatome

3.1.2 Applications des [n]hélécènes

Au fil des années, les [n]hélécènes ont été utilisés dans des applications diverses et variées (Figure 158).⁹ Par ailleurs, la présence d'un ou plusieurs hétéroatomes dans une hélice chirale induit des modifications structurales pouvant résulter en des changements des propriétés physico-chimiques (électroniques, chiroptiques ou photochimiques par exemple).¹⁰ Une modulation fine de ces propriétés est également possible par simple modification de la nature ou de la position du ou des hétéroatomes au sein de la structure. Par exemple, de récents développements ont été accomplis dans différents domaines : en tant que catalyseurs

⁷Murai, M.; Okada, R.; Nishiyama, A.; Takai, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4380–4383.

⁸Yanagi, T.; Tanaka, T.; Yorimitsu, H. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2784–2793.

⁹Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535.

¹⁰Dhbaibi, K.; Favereau, L.; Crassous, J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8846–8953.

ou ligands (**461**¹¹) dans la synthèse énantiosélective,^{12–13} en chimie supramoléculaire (**465**),¹⁴ en tant que polymères¹⁵ ou matériaux électroniques organiques/OLEDs (**462**), en reconnaissance moléculaire (**463**), en tant que détecteur (**464**) ou encore en tant qu'agents actifs biologiques.¹⁶

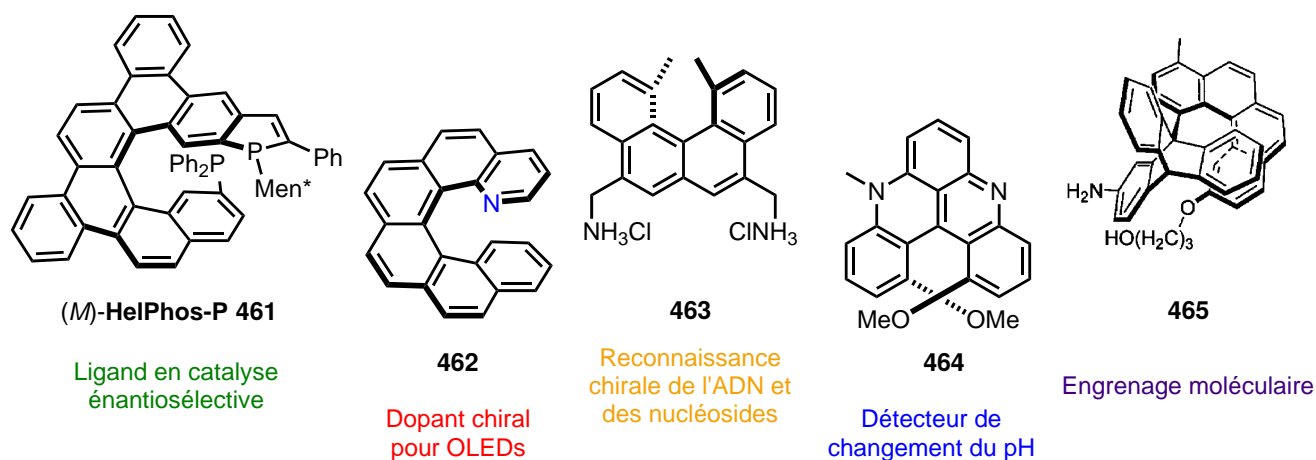


Figure 158 – Exemples d'applications de [n]hélicènes dans différents domaines

Par ailleurs, des groupements hétéro[n]hélicènes peuvent être trouvés dans certains composés naturels issus d'éponges marines. Quelques rares exemples ont été décrits en synthèse totale, tels que des 7-aza[5]hélicènes, la ningaline D **466** et la purpurone **467**, par le groupe de Boger¹⁷ ou des 5,8-diaza[4]hélicènes, les dictyodendrines B **468**, C **469** et E **470**, par le groupe de Fürstner^{18–19} (Figure 159).

¹¹Magné, V.; Sanogo, Y.; Demmer, C. S.; Retailleau, P.; Marinetti, A.; Guinchard, X.; Voituriez, A. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8141–8148.

¹²Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Transactions* **2014**, *43*, 15263–15278.

¹³Chen, C.-F.; Shen, Y. In *Helicene Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017, pp 187–199.

¹⁴Isla, H.; Crassous, J. *Comptes Rendus Chimie* **2016**, *19*, 39–49.

¹⁵Dhbaibi, K.; Shen, C.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roisnel, T.; Górecki, M.; Jamoussi, B.; Favereau, L.; Crassous, J. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 237.

¹⁶Chen, C.-F.; Shen, Y. In *Helicene Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017, pp 201–245.

¹⁷Hamasaki, A.; Zimpleman, J. M.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10767–10770.

¹⁸Fürstner, A.; Domostoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11620–11621.

¹⁹Fürstner, A.; Domostoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8087–8094.

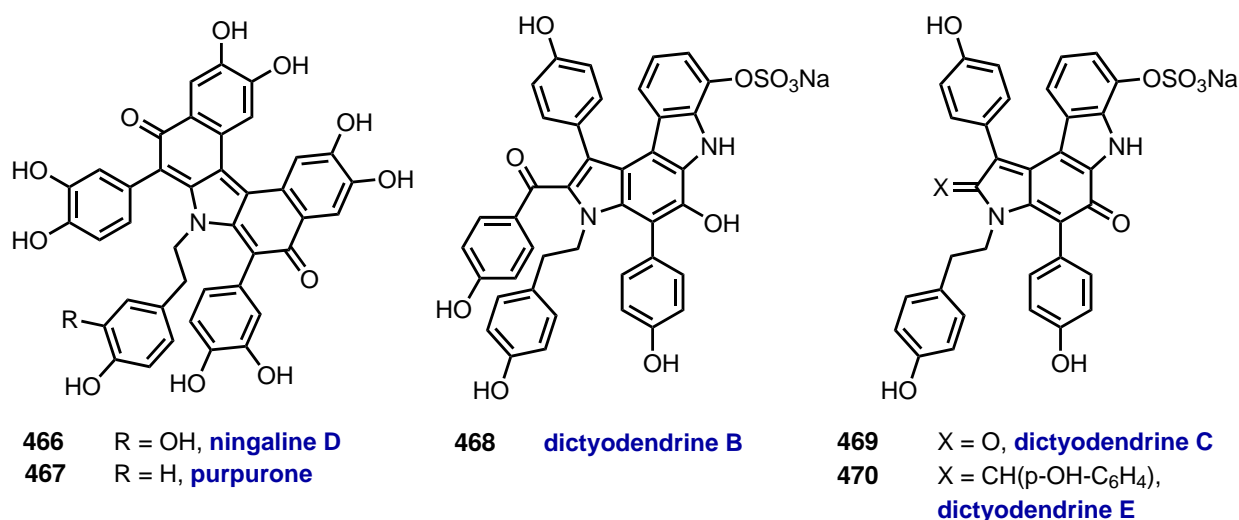


Figure 159 – Exemples de produits naturels hétéro[n]hélicéniques

3.1.3 Chiralité des hélicènes

3.1.3.1 Chiralité hélicoïdale : mécanisme d'énantiomérisation

La configuration particulière de ces molécules leur confère une structure relativement stable dont la forme permet de générer deux énantiomères distingués par le sens d'enroulement de la spirale selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog. L'hélicène ayant un pas d'hélice gauche ou anti-horaire sera nommé l'énantiomère *M* (*minus*) tandis que l'énantiomère *P* (*plus*) correspondra à la spirale avec un pas d'hélice droit ou horaire (Figure 160).²⁰ Il est également notable que les hélicènes possèdent un pouvoir rotatoire spécifique particulièrement élevé et qu'il a été montré empiriquement par dichroïsme circulaire (CD) que les *P*- et *M*-hélicènes étaient respectivement dextrogyres et lévogyres.²¹

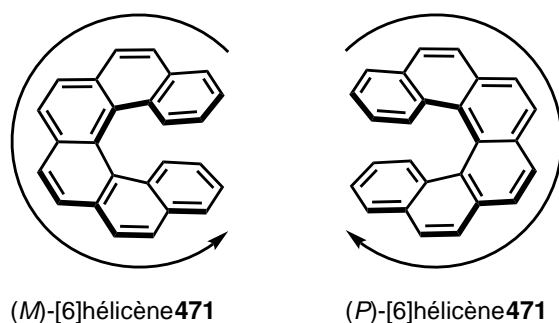


Figure 160 – Représentation et nomenclature des énantiomères *P* et *M* du [6]hélicène

Bien que composée de cycles aromatiques, la structure des [n]hélicènes n'est pas complètement rigide et l'interconversion entre les deux formes énantiomères est tout à fait possible. Pour expliquer ce phénomène d'énantiomérisation, Martin *et al.* avaient proposé 3 mécanismes différents : la formation d'un di-radical

²⁰Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385–415.

²¹Chen, C.-F.; Shen, Y. In *Helicene Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017, pp 19–40.

instable par rupture de liaison C–C, par réaction de Diels-Alder entre les deux cycles terminaux ou une déformation conformationnelle.²² Les deux premières hypothèses ont pu être réfutées expérimentalement tandis que la dernière a été démontrée et corroborée par plusieurs études conformationnelles des groupes de Lindner²³, de Grimme et Peyerhimhoff²⁴ ainsi que de Haufe²⁵. Il a ainsi été montré que les $[n]$ héliènes pouvaient se déformer en une structure achirale de symétrie C_S . La décompression stérique de cet état de transition tendu donne à la molécule des probabilités égales de retourner aux deux états fondamentaux possibles de configuration absolue opposée P ou M (Figure 161).

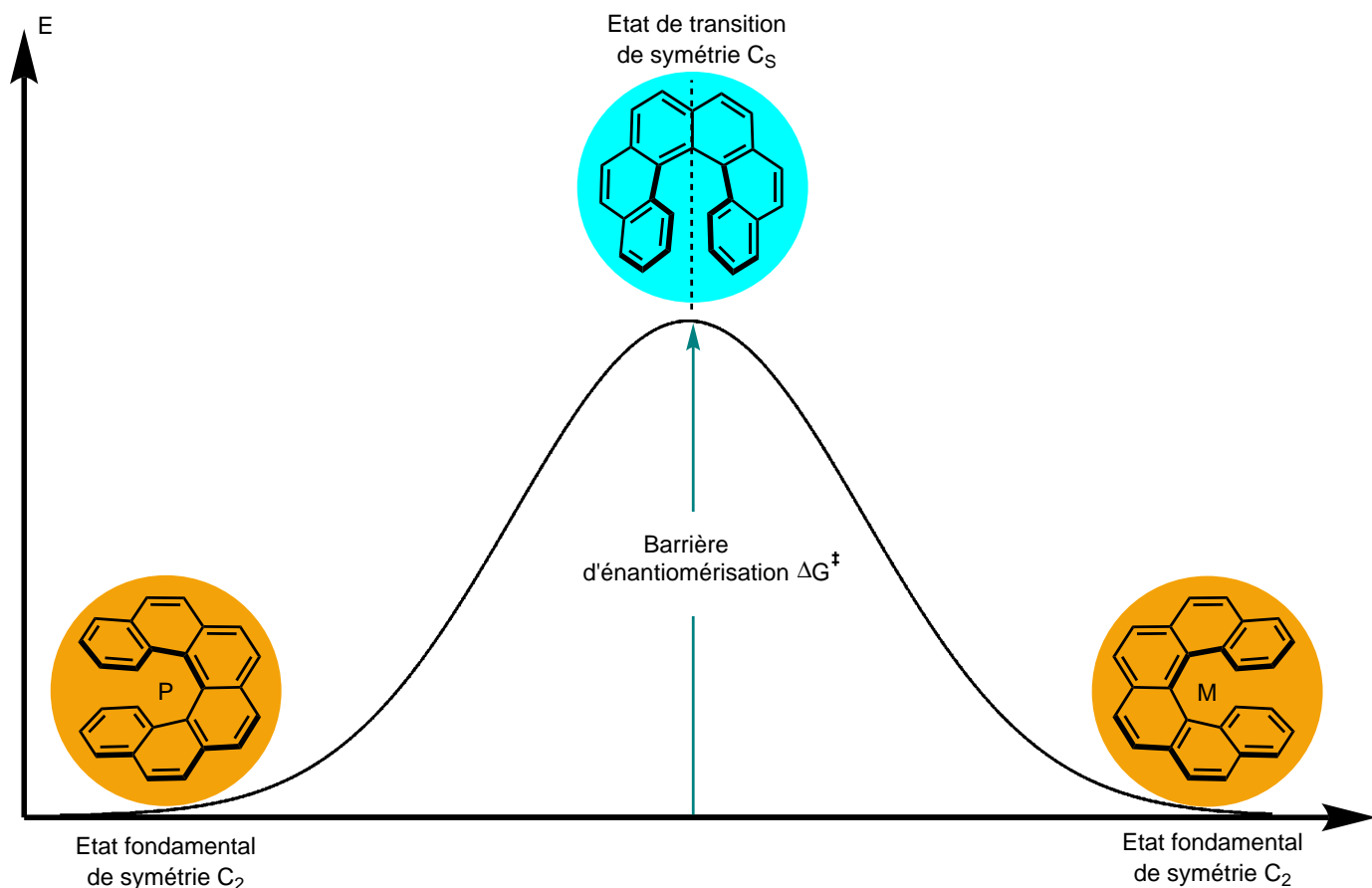


Figure 161 – Processus de déformation conformationnelle pour l'énantiomérisation du [6]héliène

La différence d'énergie nécessaire à l'héliène pour passer de son état fondamental à l'état de transition de géométrie distordue est appelée barrière énergétique d'énantiomérisation (notée ΔG^\ddagger en kcal/mol) et la durée nécessaire pour que la moitié d'un échantillon énantiopur se racémise est nommée temps de demi-vie de racémisation (notée $t_{1/2}$ en s). Ces deux valeurs dépendent de plusieurs paramètres tels que la température, le solvant ainsi que la structure de l'héliène.

²²Martin, R. H.; Marchant, M. J. *Tetrahedron* **1974**, 30, 347–349.

²³Lindner, H. J. *Tetrahedron* **1975**, 31, 281–284.

²⁴Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chemical Physics* **1996**, 204, 411–417.

²⁵Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6031–6035.

3.1.3.2 Facteurs structuraux et barrière d'énantiomérisation

Les mesures et les calculs des barrières de racémisation de plusieurs composés hélicéniques ont permis de définir empiriquement quatre facteurs structuraux clés affectant les barrières d'énantiomérisation des $[n]$ hélicènes :²⁶

- plus la **longueur** du $[n]$ hélicène augmente, plus la valeur de ΔG^\ddagger sera élevée (Figure 162).²⁷

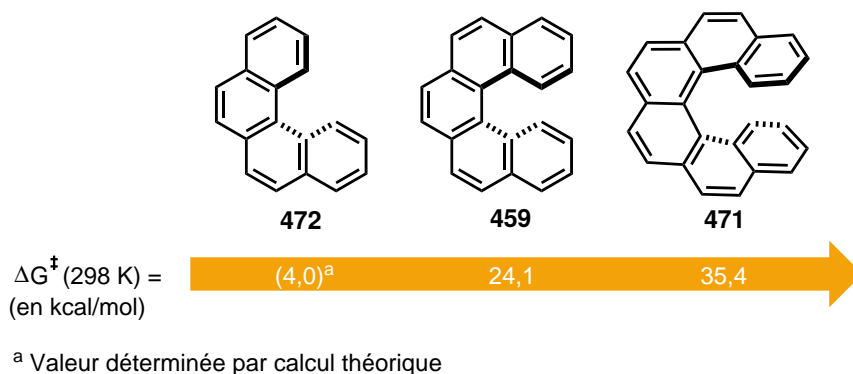


Figure 162 – Variation mesurée de la barrière d'énantiomérisation en fonction de la longueur n de l'hélicène

- la présence de substituants sur les positions *ortho* des cycles terminaux au niveau de l'hélice intérieure induit des **effets stériques à distance** (*remote steric effects*) importants. D'abord mis en évidence et étudiés par le groupe de Newman,²⁸ ces effets feront l'objet d'études plus précises par les groupes de Juríček²⁹ et Usui³⁰ sur des dérivés de [5]hélicènes. Une augmentation significative de la barrière d'énantiomérisation avec la taille des substituants a été calculée (Figure 163).

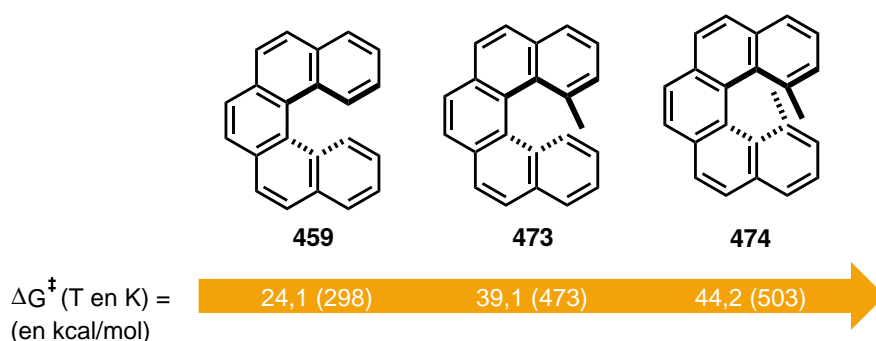


Figure 163 – Variation de la barrière d'énantiomérisation en fonction de la substitution des positions de l'hélice intérieure

- les substituants sur les positions adjacentes aux groupements de l'hélice intérieure ont un effet stérique modéré et exercent également un **effet de contrefort** (*buttressing effect*)³¹ sur les groupements *ortho*

²⁶Ravat, P. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 3957–3967.

²⁷Chen, C.-F.; Shen, Y. In *Helicene Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017, pp 19–40.

²⁸Newman, M. S.; Mentzer, R. G.; Slomp, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 4018–4020.

²⁹Ravat, P.; Hinkelmann, R.; Steinebrunner, D.; Prescimone, A.; Bodoky, I.; Juríček, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3707–3710.

³⁰Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1806–1809.

³¹Theilacker, W.; Böhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 251–251.

conduisant à une légère augmentation de la barrière d'énantiomérisation (Figure 164).³² La présence de substituants sur n'importe quelle autre position ne montre aucun effet réellement significatif sur la valeur de ΔG^\ddagger .

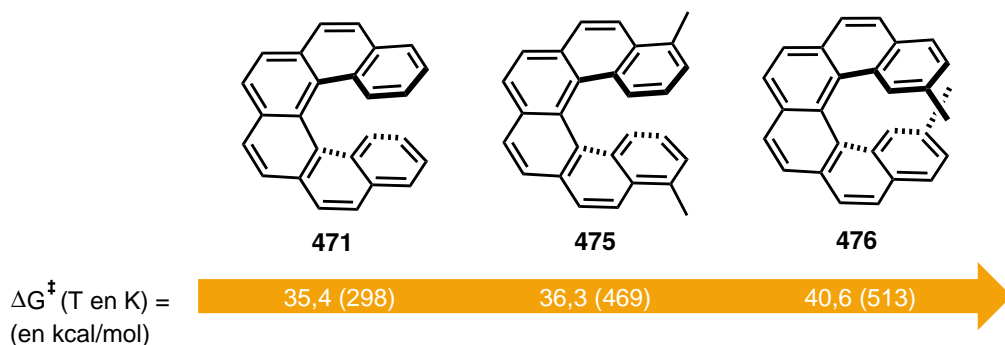


Figure 164 – Variation de la barrière d'énantiomérisation en fonction de la substitution des positions de l'hélice extérieure et de l'effet buttressing

- l'incorporation d'hétérocycles à 5 chaînons au sein de l'hélice provoque une baisse importante de la valeur de ΔG^\ddagger par modification de l'arrangement spatial des noyaux aromatiques de la structure. L'impact sur la structure hélicénique globale est appelé **effet de défaut de cycles** (*cycles defect*) (Figure 165).³³

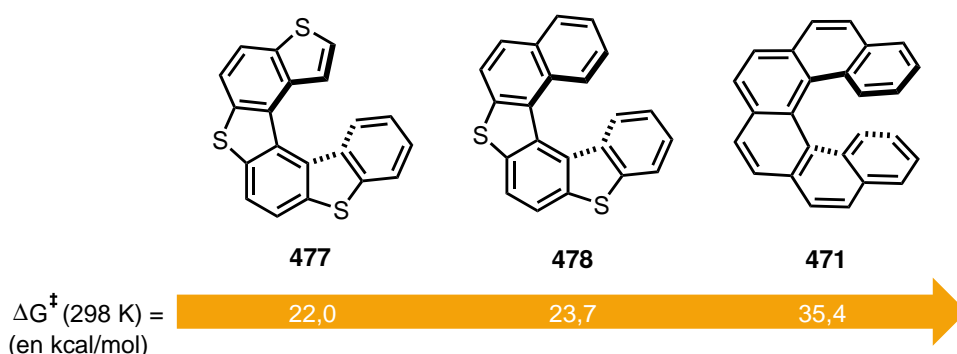


Figure 165 – Variation de la barrière d'énantiomérisation de [6]helicènes en fonction du nombre de cycle à 5 chaînons incorporés dans l'hélice

Cet effet de défaut de cycles peut être quantifié par un angle d'ouverture ou de *in-plane turn* (noté θ) plus faible dans le cas des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons par rapport à un cycle benzénique (Figure 166).³⁴

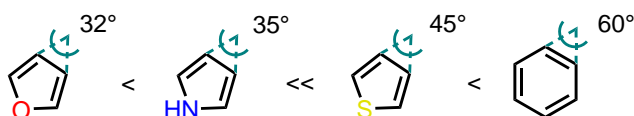


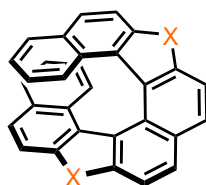
Figure 166 – Comparaison des angles d'ouverture entre le furane, le pyrrole, le thiophène et le benzène

³²Borkent, J. H.; Laarhoven, W. H. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2565–2567.

³³Wynberg, H.; Groen, M. B. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 964.

³⁴Wynberg, H.; Groen, M. B.; Schadenberg, H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2797–2809.

Les calculs et mesures de barrières énergétiques montrent que la stabilité configurationnelle augmente avec l'ouverture de l'angle θ et le rayon de Van der Waals de l'hétéroatome selon l'ordre $O < N < S$ avec des effets bénéfiques allant jusqu'à 11-12 kcal/mol dans certains cas (Figure 167).^{35–36} D'autres facteurs peuvent également être pris en compte selon l'hétéroatome, tels que le degré d'oxydation pour le soufre ou la substitution dans le cas d'un atome de carbone sp^3 ou d'azote.³⁷



X =	O	NH	CR ₂ ^b	S	SO ₂	carbo[8]hélécène
Barrière d'énantiomérisation ΔG^\ddagger (533 K) en kcal/mol	44,3	46,3	46,2	48,7	(49,3) ^a	43,5
$t_{1/2}$ (533 K) en h	13	90	104	850	-	7

^a Valeur estimée sur des calculs DFT

^b R₂ = Fluorène

Figure 167 – Barrières d'énantiomérisation et temps de demi-vie de racémisation pour différents dérivés dihétero[8]hélécènes

A cause de facteurs géométriques, la synthèse énantiosélective de $[n]$ hélécènes courts ($n < 6$) qui incorporent des hétérocycles à 5 chaînons demeure donc un défi en raison de leur faible stabilité configurationnelle. Toutefois, cette difficulté peut être surmontée en modulant certains paramètres évoqués précédemment parmi lesquels l'incorporation d'hétérocycles soufrés et l'ajout de substituants sur certaines positions pour profiter d'effets stériques à distance et de contrefort. Dans la partie suivante, les quelques exemples existants de synthèse de [4]hélécènes racémiques et énantioenrichis seront présentés.

³⁵Elm, J.; Lykkebo, J.; Sørensen, T. J.; Laursen, B. W.; Mikkelsen, K. V. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12025–12033.

³⁶Pieters, G.; Gaucher, A.; Marque, S.; Maurel, F.; Lesot, P.; Prim, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2096–2098.

³⁷Arae, S.; Mori, T.; Kawatsu, T.; Ueda, D.; Shigeta, Y.; Hamamoto, N.; Fujimoto, H.; Sumimoto, M.; Imahori, T.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Punniyamurthy, T.; Irie, R. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1214–1216.

3.2 Synthèse de [4]héliènes

3.2.1 Synthèses non catalytiques de [4]héliènes

En 1912, Weitzenböck et Lieb ont décrit la première synthèse racémique du carbo[4]héliène **472** avec un rendement modeste par la séquence suivante : formation d'un sel de diazonium, cyclisation de Pschorr en présence de cuivre puis décarboxylation (Figure 168).³⁸

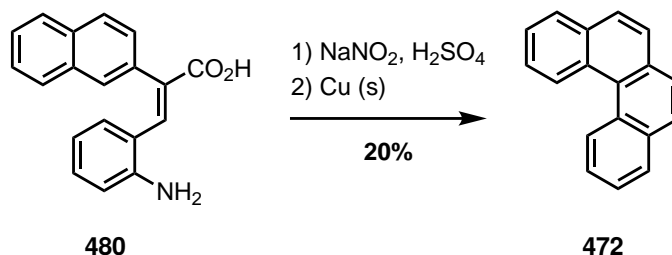


Figure 168 – Première synthèse du carbo[4]héliène par réaction de Pschorr

Par la suite, différentes méthodes de synthèse des [4]héliènes plus efficaces, principalement en version racémique, ont été décrites dans la littérature :

- Les **réactions de Friedel-Crafts** font partie des premières méthodes utilisées, notamment par Newman à partir de 1938 (Figure 169).^{39–40} Par ailleurs, les premiers [4]héliènes énantiomériquement enrichis ont été obtenus par cette méthode et par dédoublement optique avec formation de sels diastéréomères à l'aide du L-menthol,⁴¹ de la quinine⁴² ou de la brucine.⁴³

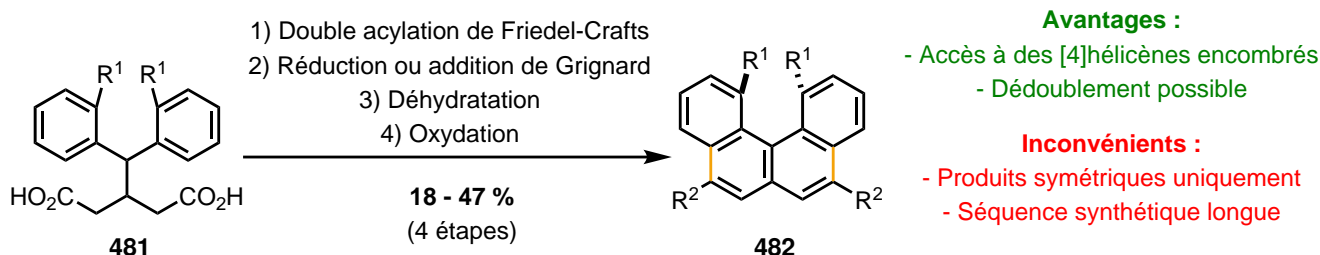


Figure 169 – Stratégies de synthèse de [4]héliènes basée sur une double acylation de Friedel-Crafts

- La **photocyclisation oxydative** ou réaction de Mallory⁴⁴ est devenue l'une des voies de synthèse les plus utilisées pour la synthèse de [n]héliènes de taille variée depuis un premier rapport par le

³⁸Weitzenböck, R.; Lieb, H. *Monatshefte für Chemie* **1912**, 33, 549–565.

³⁹Newman, M. S.; Joshel, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 485–488.

⁴⁰Newman, M. S.; Wolf, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3225–3228.

⁴¹Newman, M. S.; Wheatley, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1913–1916.

⁴²Okubo, H.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9500–9509.

⁴³Sugiura, H.; Sakai, D.; Otani, H.; Teranishi, K.; Takahira, Y.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 72–73.

⁴⁴Mallory, F. B.; Mallory, C. W. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd: 2005, pp 1–456.

groupe de Martin en 1967,⁴⁵ dont la synthèse a été améliorée par les travaux du groupe de Katz.⁴⁶ La synthèse de [4]héliènes par cette voie reste toutefois peu décrite avec seuls quelques exemples récents en version racémique (Figure 170).^{47–48}

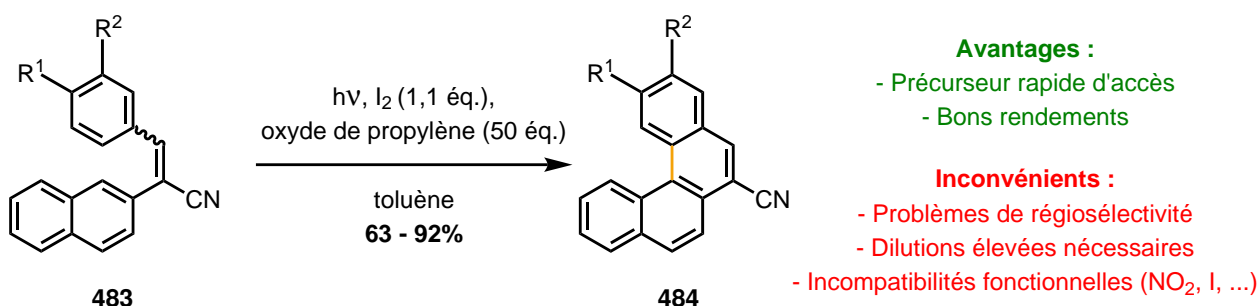


Figure 170 – Exemple de synthèse de [4]héliènes par photocyclisation oxydative

- Les **réactions de Diels-Alder** ont également été utilisées pour la synthèse diastérosélective de dérivés de quinones et bisquinones énantioenrichies particulièrement au travers des travaux pionniers des groupes de Katz⁴⁹ puis de Urbano et Carreño.⁵⁰ Plus particulièrement, les premiers exemples de composés [4]- et [5]héliéniques configurationnellement stables et possédant un axe de chiralité ont pu être synthétisés sous la forme d'un seul diastéromère avec des bons rendement et excès énantiomérique (Figure 171).⁵¹

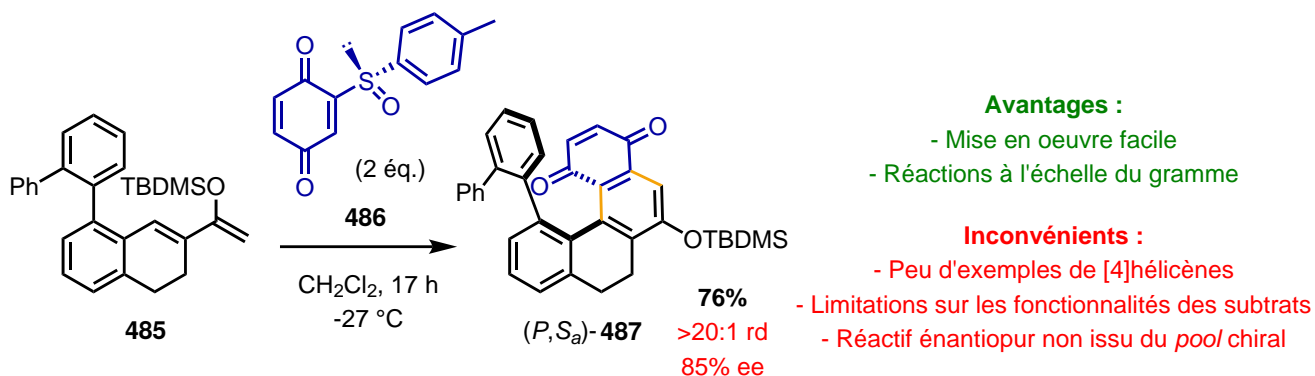


Figure 171 – Synthèse diastérosélective de [4]héliènes contenant un axe stéréogène par réaction de Diels-Alder

- La **synthèse de composés triaryles bipontés** a initialement été investiguée par les travaux de Hellwink avec la synthèse de [4]héliènes et [4]héliéniums avec des barrières d'énantiomérisation trop faibles (entre 15 et 22 kcal/mol).⁵² Par la suite, des [4]hétérohéliéniums cationiques racémiques

⁴⁵Flammang-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R. H. *Tetrahedron Letters* **1967**, 8, 743–744.

⁴⁶Sudhakar, A.; Katz, T. J. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 2231–2234.

⁴⁷Hafedh, N.; Aloui, F.; Raouafi, S.; Dorcet, V.; Hassine, B. B. *Journal of Molecular Liquids* **2018**, 262, 310–316.

⁴⁸Martin, K.; Melan, C.; Cauchy, T.; Avarvari, N. *ChemPhotoChem* **2021**, 5, 1–11.

⁴⁹Willmore, N. D.; Liu, L.; Katz, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1093–1095.

⁵⁰Urbano, A.; Carreño, M. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 699–708.

⁵¹Latorre, A.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Chem. Commun.* **2009**, 6652.

⁵²Hellwink, D.; Aulmich, G. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2602–2608.

configurationnellement stables grâce à un encombrement stérique augmenté ont été synthétisés par le groupe de Lacour en 2003 (Figure 172).⁵³ Ces espèces ont pu être obtenues énantioenrichies par dédoublement du racémique (HPLC chirale⁵⁴ ou cristallisation).⁵⁵

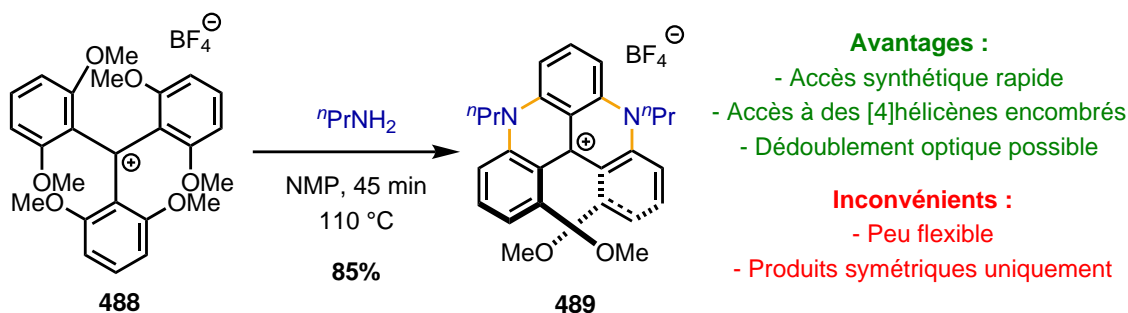


Figure 172 – Synthèse d'un cation [4]helicénium triaryle biponté par substitutions nucléophiles aromatiques

3.2.2 Synthèses énantiosélectives de [4]helicènes par voie métallocatalytique

L'approche organométallique pour la synthèse de [n]helicènes a également connu un intérêt grandissant depuis ces dernières années, notamment grâce à sa robustesse et à la possibilité de construire plusieurs cycles en une seule étape menant à des architectures helicéniques parfois très complexes. En plus de ces nombreux avantages, les possibilités d'introduction de ligands chiraux et d'énantiocontrôle de l'hélicité ont fait de cette voie synthétique l'une des plus utilisées pour la synthèse de [n]helicènes énantioenrichis.

3.2.2.1 Introduction : ensemble des synthèses métallocatalysées de [n]helicènes

Différentes voies synthétiques existent pour l'accès à des [n]helicènes racémiques ou énantioenrichis (Figure 173):

- Les **cyclotrimérisations (2+2+2) d'alcynes (A)** métallocatalysées par le nickel, le cobalt ou le rhodium constituent le plus vaste nombre d'exemples de la littérature en versions racémique et énantiosélective^{56–57}.
- Les **post-cyclisations** de composés possédant un axe permettent de former des [n]helicènes par des réactions de couplage. Des versions permettant d'obtenir des [n]helicènes énantio-purs ont été développées qui se basent sur une conversion de chiralité axiale à hélicoïdale à partir d'un composé

⁵³Herse, C.; Bas, D.; Krebs, F. C.; Bürgi, T.; Weber, J.; Wesolowski, T.; Laursen, B. W.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3162–3166.

⁵⁴Guin, J.; Besnard, C.; Lacour, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1748–1751.

⁵⁵Laleu, B.; Mobian, P.; Herse, C.; Laursen, B. W.; Hopfgartner, G.; Bernardinelli, G.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1879–1883.

⁵⁶Stará, I. G.; Starý, I. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 144–158.

⁵⁷Tanaka, K.; Kimura, Y.; Murayama, K. *BCSJ* **2015**, 88, 375–385.

de départ atropisomère énantio pur (**B**).^{58–59} Cette stratégie a également été accomplie par métathèse cyclisante (RCM) en version racémique⁶⁰ et énantioenrichie (**C**).^{61–62}

- D’autres exemples plus spécifiques ont été rapportés en version énantiosélective dans la littérature, tels qu’un couplage oxydatif de dérivés naphthols catalysé au vanadium (**D**)⁶³ ou encore une annélation par activation de liaisons C–H au rhodium (**E**).⁶⁴

Il est cependant nécessaire de souligner qu’il n’existe à ce jour aucun exemple de synthèse d’hétéro- et carbo[4]hélicènes racémiques ou énantioenrichis par l’ensemble de ces différentes voies synthétiques.

- Les **cycloisomérisations** et **hydroarylations d’alcynes** intramoléculaires constituent quant à elles une voie synthétique qui a permis l’accès à des hétéro- et carbo[*n*]hélicènes courts ($n \leq 5$) en version racémique et énantiosélective (**F**), c’est pourquoi celles-ci sont davantage détaillées dans la partie suivante (*vide infra*).

⁵⁸Kaneko, E.; Matsumoto, Y.; Kamikawa, K. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 11837–11841.

⁵⁹Murai, M.; Okada, R.; Nishiyama, A.; Takai, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4380–4383.

⁶⁰Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923–2926.

⁶¹Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329.

⁶²Dhawa, U.; Tian, C.; Wdowik, T.; Oliveira, J. C. A.; Hao, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13451–13457.

⁶³Sako, M.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Kodera, J.; Kawano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481–11484.

⁶⁴Wang, Q.; Zhang, W.-W.; Zheng, C.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 114–120.

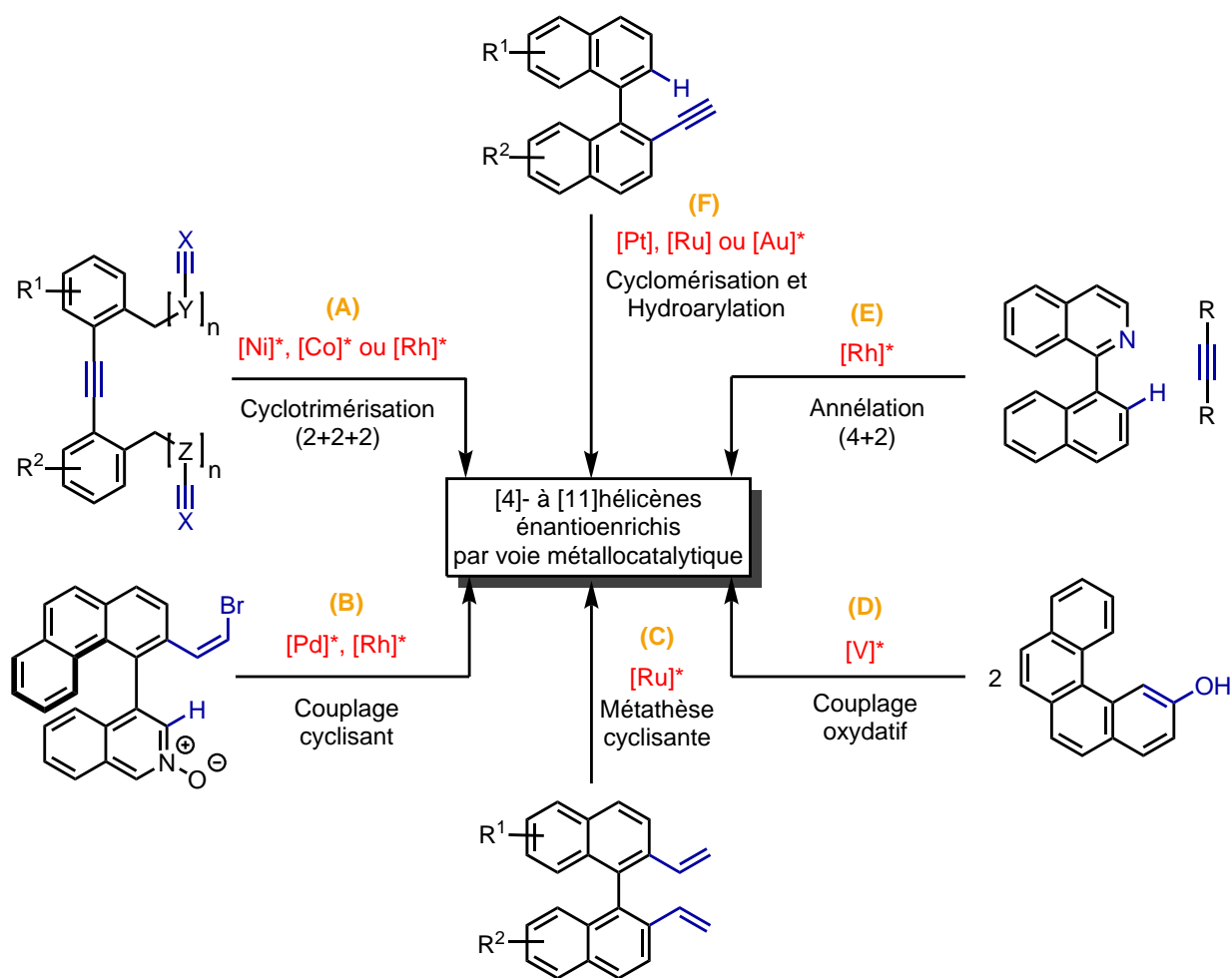


Figure 173 – Approches métallocatalysées à des (hétéro)[n]hélicènes racémiques et énantioenrichis

3.2.2.2 Synthèses de [4]hélicènes par cycloisomérisation et hydroarylation d’alcynes

En 2004, la synthèse de [4]hélicènes par cycloisomérisation catalysée au platine a été décrite pour la première fois par le groupe de Fürstner en version racémique.⁶⁵ Le composé alcyinique **490** est converti en composé [4]hélicénique **472** en présence de PtCl₂ dans le toluène avec des bons rendements (Figure 174a). En parallèle, le groupe de Donovan et Scott a également décrit la double cycloisomérisation du composé ènediène **491** pour accéder au [4]hélicène racémique **492** en présence d’un catalyseur au ruthénium avec de bons rendements (Figure 174b).⁶⁶

⁶⁵Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575.

⁶⁶Donovan, P. M.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3108–3112.

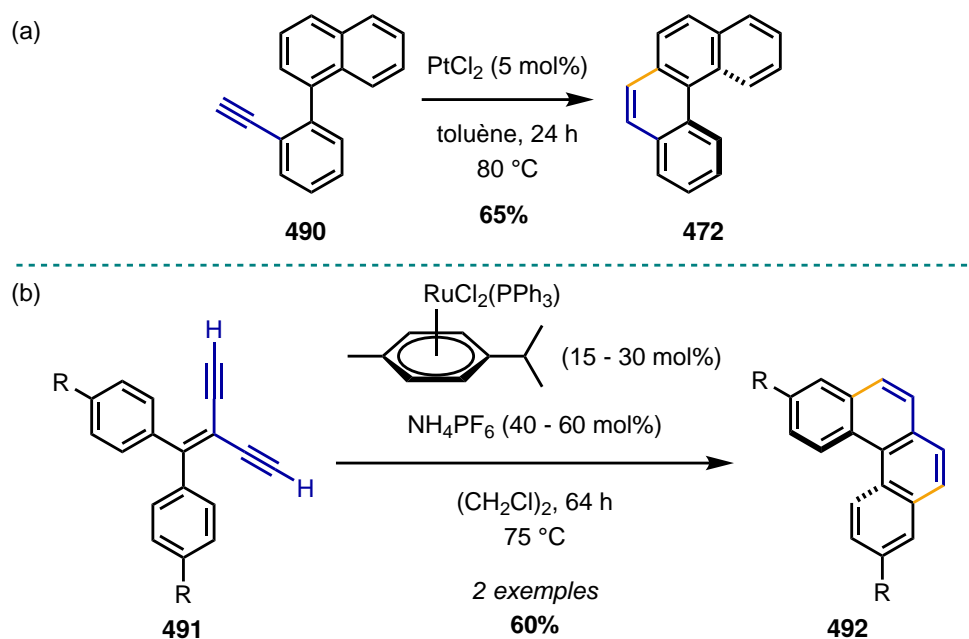


Figure 174 – Premières synthèses de [4]héliènes par cycloisomérisation catalysée au platine (a) et au ruthénium (b)

Beaucoup plus récemment, l'hydroarylation intramoléculaire d'alcynes est apparue comme une stratégie intéressante pour la synthèse énantiosélective d'hétéro[4]- et [5]héliènes. S'inspirant de conditions développées au préalable pour la formation de molécules atropisomères⁶⁷, le groupe de Tanaka a développé une méthodologie pour promouvoir la double hydroarylation intramoléculaire d'alcynes au sein du composé **493** par catalyse à l'or et à l'argent avec un ligand phosphine chiral (Figure 175).⁶⁸ La première hydroarylation permet de former un intermédiaire 2-quinolinone **494** possédant un axe stéréogène tandis que la deuxième hydroarylation forme le composé **495** héliénique par conversion de chiralité axiale à hélicoïdale. Avec cette stratégie, plusieurs hétéro[n]héliènes ($4 \leq n \leq 6$) ont été synthétisés avec des rendements bons à excellents mais des excès énantiomériques moyens ne dépassant pas 69%. Ce type de conditions a également été repris par ce même groupe pour la synthèse de carbo[6]héliènes avec des résultats similaires⁶⁹ ou d'aza[10]héliènes avec d'excellents résultats en terme d'énantiosélectivité.⁷⁰

⁶⁷ Shibuya, T.; Nakamura, K.; Tanaka, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 944–950.

⁶⁸ Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5555–5558.

⁶⁹ Satoh, M.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 5434–5438.

⁷⁰ Tanaka, M.; Shibata, Y.; Nakamura, K.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Nakazono, K.; Takata, T.; Tanaka, K. *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 9537–9541.

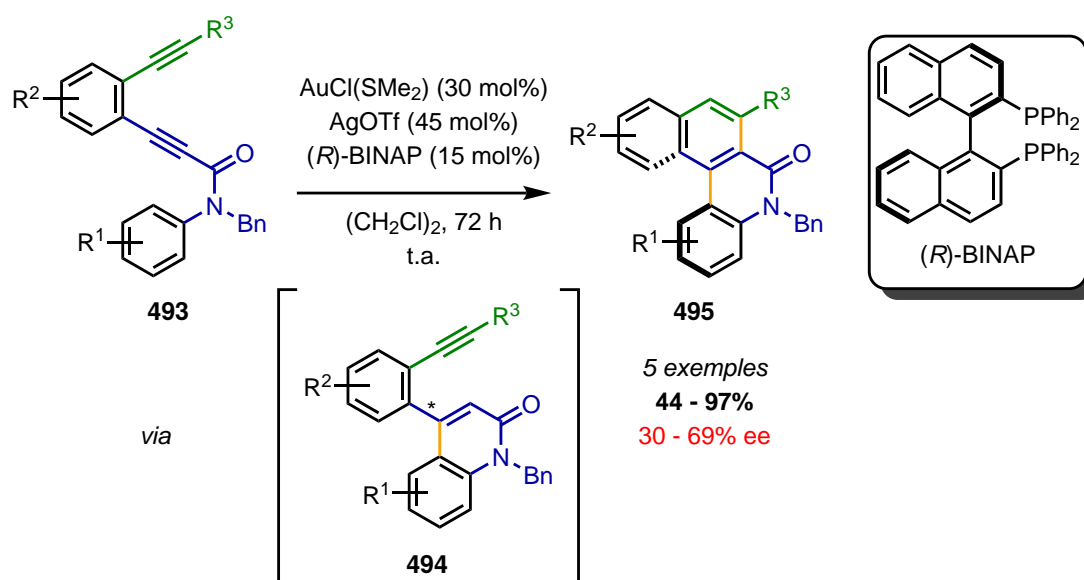


Figure 175 – Synthèse d'hétéro[n]héliques énantioenrichis par hydroarylation d'alcynes

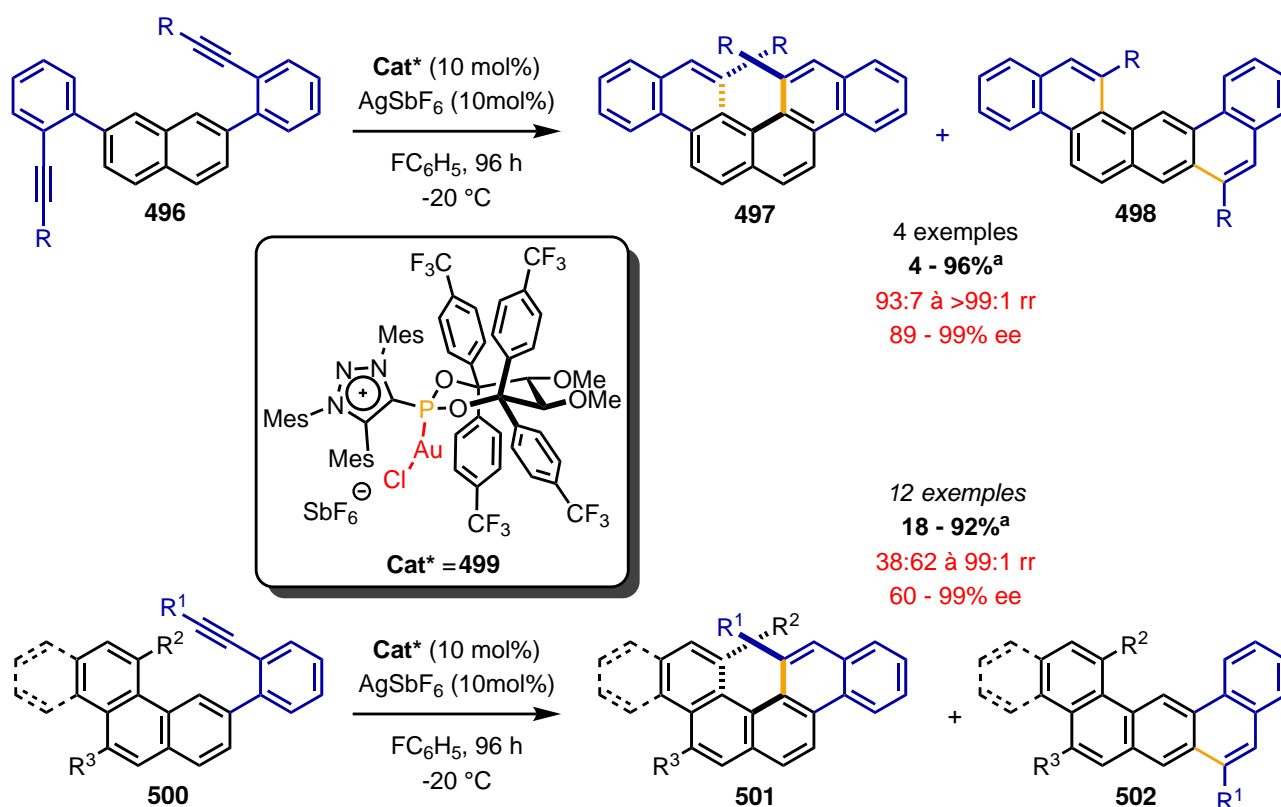
Le groupe d'Alcarazo a également utilisé une stratégie similaire pour la synthèse énantiosélective de carbo[n]héliques et plus particulièrement la synthèse de [4]héliques configurationnellement stables.⁷¹ Les hydroarylations intramoléculaires des deux fonctions alcynes du composé naphthalénique **496** permettent de former le composé héliquique **497** ou un régioisomère **498** achiral par activation à l'or avec un ligand phosphonite α -cationique d'un dérivé TADDOL énantio pur **499** (Figure 176). Cette méthodologie permet l'accès en premier lieu à des [4]héliques C_2 -symétriques avec d'excellents ratios régioisomériques et excès énantiomériques ainsi que d'excellents rendements, excepté pour un seul exemple pour lequel les deux cyclisations sont rendues trop difficiles par un substituant R fortement électroattracteur (*para*-CF₃-phényle). A partir d'un composé phénanthryle **500**, l'hydroarylation de la seule fonction alcyne permet l'accès à des [4]héliques potentiellement non C_2 -symétriques **501** ainsi que des composés régioisomères achiraux **502** dans les mêmes conditions. Dans ce cas, les rendements ainsi que les régio- et énantiosélectivités sont variables d'un exemple à l'autre mais restent globalement bons. Il est également notable que cette méthodologie a été utilisée pour la synthèse de 1-aryl[5]héliques⁷², de [6]héliques⁷³ ainsi que des dithia[5]héliques⁷⁴ avec d'excellents résultats.

⁷¹Hartung, T.; Machleid, R.; Simon, M.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5660–5664.

⁷²Redero, P.; Hartung, T.; Zhang, J.; Nicholls, L. D. M.; Zichen, G.; Simon, M.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 23527–23531.

⁷³Nicholls, L. D. M.; Marx, M.; Hartung, T.; González-Fernández, E.; Golz, C.; Alcarazo, M. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6079–6085.

⁷⁴Pelliccioli, V.; Hartung, T.; Simon, M.; Golz, C.; Licandro, E.; Cauteruccio, S.; Alcarazo, M. *Angew. Chem.*, n/a, e202114577.



^a Les rendements indiqués portent uniquement sur le composé hélicénique isolé

Figure 176 – Synthèse de carbo[4]hélicènes 1,12-disubstitués énantioenrichis par hydroarylation d'alcynes

Globalement, la synthèse de [4]hélicènes et plus particulièrement d'hétéro[4]hélicènes configurationnellement stables reste peu décrite et demeure donc un défi. C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité apporter des solutions à la synthèse de [4]hélicènes configurationnellement stables dans la mesure où les exemples dans la littérature demeurent très rares.

3.2.2.3 Projet de synthèse d'hétéro[4]hélicènes par voie métallocatalysée

Afin de synthétiser des hétéro[4]hélicènes de manière simple, nous avons opté pour une combinaison des stratégies précédemment décrites. La double hydroarylation d'un composé naphthalène substitué en position 2 et 7 par catalyse à l'or permettrait d'accéder à des hétéro[4]hélicènes en une seule étape comme montré par le groupe d'Alcarazo. Cependant, le substrat de départ serait sous la forme d'un diester d'acide propiolique **503**, facilement accessible et dont la réactivité a été investiguée par le groupe de Tanaka (Figure 177). La synthèse énantiosélective pourra également être essayée après investigation de la synthèse en voie racémique.

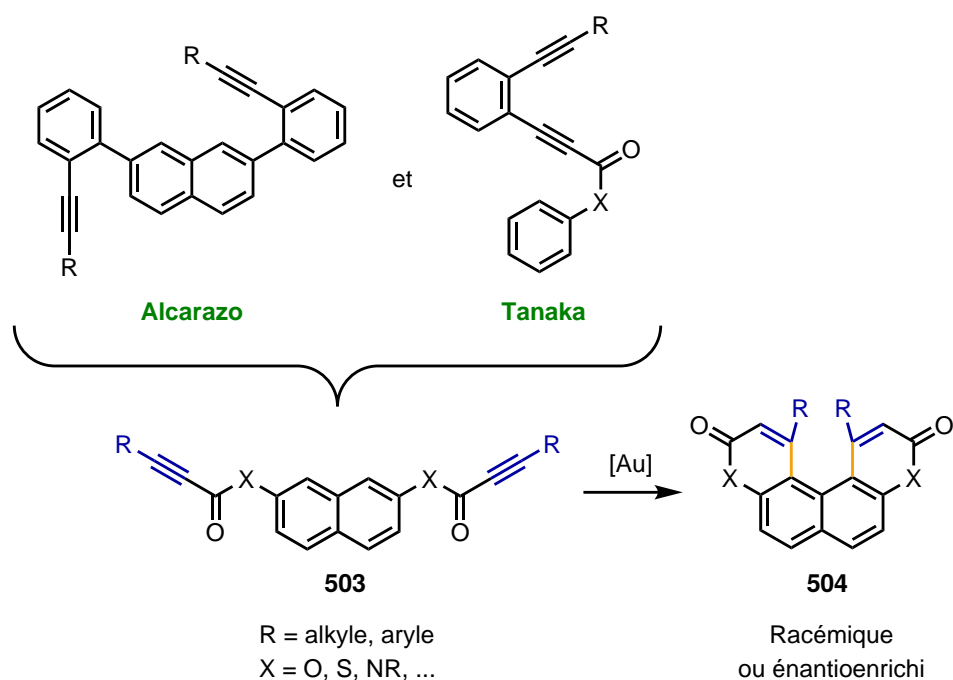


Figure 177 – Projet de synthèse d'hétéro[4]héliènes par hydroarylation catalysée à l'or

3.2.2.4 Résultats : synthèse d'hétéro[4]héliènes par voie métallocatalysée

Le substrat **507** a été obtenu par synthèse de Steglich à partir d'un dérivé naphthalénique 2,7-dihétérosubstitué **505** et de l'acide phénylpropiolique **506** qui s'est avérée moins efficace que prévue avec des rendements faibles pour le diester propiolique (Figure 178). Les dérivés correspondants de thioesters propioliques n'ont quant à eux pas pu être synthétisés par cette méthode due à la dégradation des substrats et produits au cours de la réaction. D'autres conditions réactionnelles doivent donc être essayées (formation de chlorure d'acyle, autres réactifs d'activation, ...)

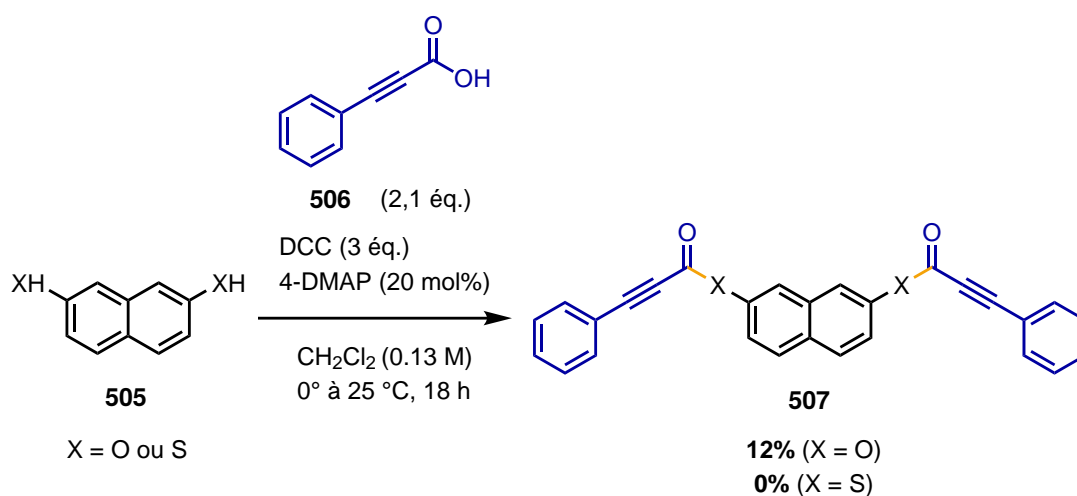


Figure 178 – Synthèse de diesters propioliques, précurseur de dicoumarino[4]héliènes

La cyclisation du diester propiolique **507** a ensuite été effectuée par hydroarylation à l'aide d'un catalyseur

d'or $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (I) en présence d'un sel d'argent AgSbF_6 et a permis d'obtenir le dicoumarino[4]hélécène **508** avec une durée de réaction courte. Par ailleurs, le produit hélécénique a été obtenu avec un rendement satisfaisant et amélioré à cause de la présence d'un sous-produit non identifié, potentiellement un régioisomère, formé au cours de la réaction. La barrière d'énantiomérisation du composé **508** racémique a été déterminée à $\Delta G^\ddagger(\text{th}) = 38,2$ kcal/mol et à $\Delta G^\ddagger(\text{exp}) = 37,2$ kcal (mesurée à 180 °C dans le 1,2-dichlorobenzène) soit un $t_{1/2}$ de racémisation de 3,4 millions d'années.

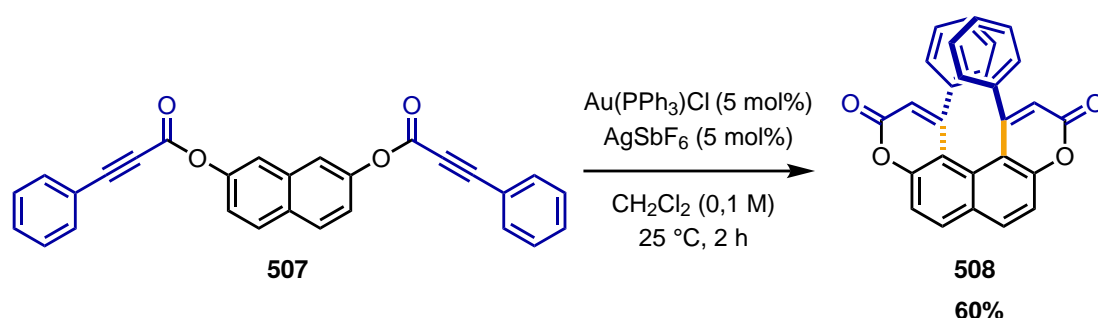


Figure 179 – Synthèse de dicoumarino[4]hélécène par double hydroarylation d'alcynes catalysée à l'or

En parallèle, la synthèse de dérivés de chromène pour la même stratégie d'hydroarylation intramoléculaire a également été envisagée sur la base de plusieurs exemples de la littérature^{75–76}. Les diéthers propargyliques de départ **510** ont été synthétisés en une seule étape par double réaction de Mitsunobu sur les dérivés 2,7-dihydroxy- et dithionpathalènes **505** avec l'alcool phénylpropargylique **509** avec des rendements corrects (Figure 180). La synthèse et la purification de ces composé sont globalement plus simples que celles des diesters propioliques **507** précédemment décrits.

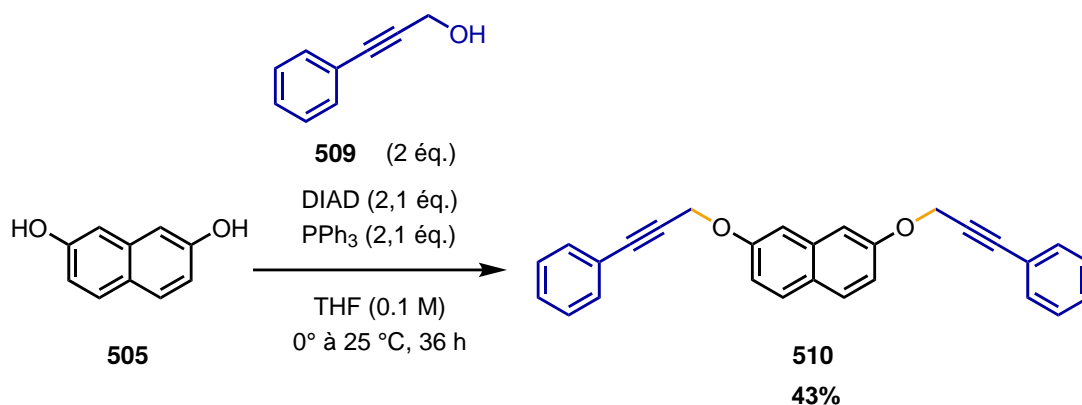


Figure 180 – Synthèse de diéthers propargyliques, précurseur de dichromano[4]hélécènes

De la même façon, la cyclisation du diéthers **510** a été opérée avec le même catalyseur à l'or $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (I) en présence du sel d'argent AgClO_4 , moins hygroscopique et plus facile à manipuler par rapport aux autres sels d'argent. Dans ce cas, le produit dichromano[4]hélécène **511** est obtenu plus rapidement et avec

⁷⁵Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8901–8903.

⁷⁶Mo, J.; Eom, D.; Lee, E.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3684–3687.

des meilleurs rendements. En effet, seules quelques impuretés mineures ont été générées au cours de la réaction et aucun autre sous-produit n'a été observé comme dans le cas précédent. Par ailleurs, contrairement aux exemples de la littérature, les motifs méthylfuranes très souvent obtenus avec des dérivés naphthaléniques (voir produit **512**) n'ont pas du tout été observés dans le produit brut final même si leur étude en tant que produit [4]hélécénique aurait pu être également intéressante. L'étude de la barrière d'énantiomérisation est en cours sur le composé **511**.

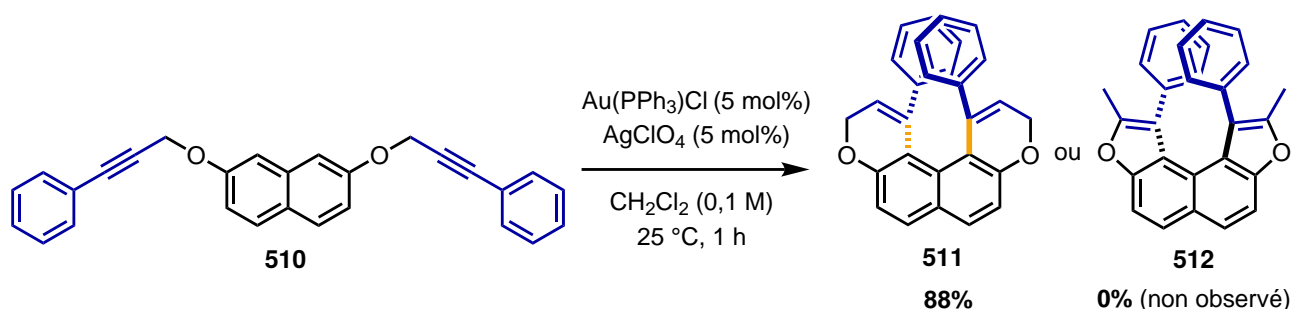


Figure 181 – Synthèse de dichromano[4]hélécène par double hydroarylation d'alcynes catalysée à l'or

Cette stratégie a permis un accès rapide, simple et efficace à des composés hétéro[4]hélécènes, en particulier dans le cas des dichromano[4]hélécènes. Dans le cas des dicoumarino[4]hélécènes, cette stratégie semble prometteuse mais nécessite d'être optimisée, particulièrement au niveau de la synthèse des substrats qui est limitée par le rendement et l'étendue ainsi qu'au niveau de la cyclisation finale. Les essais de synthèse énantiosélective seront en cours sur cette base encourageante, notamment avec le système catalytique à l'or $\text{Au(SMe}_2\text{)Cl}$ en présence d'un sel d'argent et d'un ligand chiral, tels que les ligands type BINAP **513**, type SEGPHOS **514** ou type BIPHEP **515** utilisés dans les exemples de Tanaka ou encore du groupe de Suemune⁷⁷ pour les composés hélécéniques synthétisés similairement (Figure 182). Les groupements R introduits par les dérivés alcyniques ainsi que l'hétéroatome X pourront également être modifiés pour mesurer l'impact sur la barrière d'énantiomérisation des composés hétéro[4]hélécéniques **516**.

⁷⁷Usui, K.; Yamamoto, K.; Ueno, Y.; Igawa, K.; Hagihara, R.; Masuda, T.; Ojida, A.; Karasawa, S.; Tomooka, K.; Hirai, G.; Suemune, H. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 14617–14621.

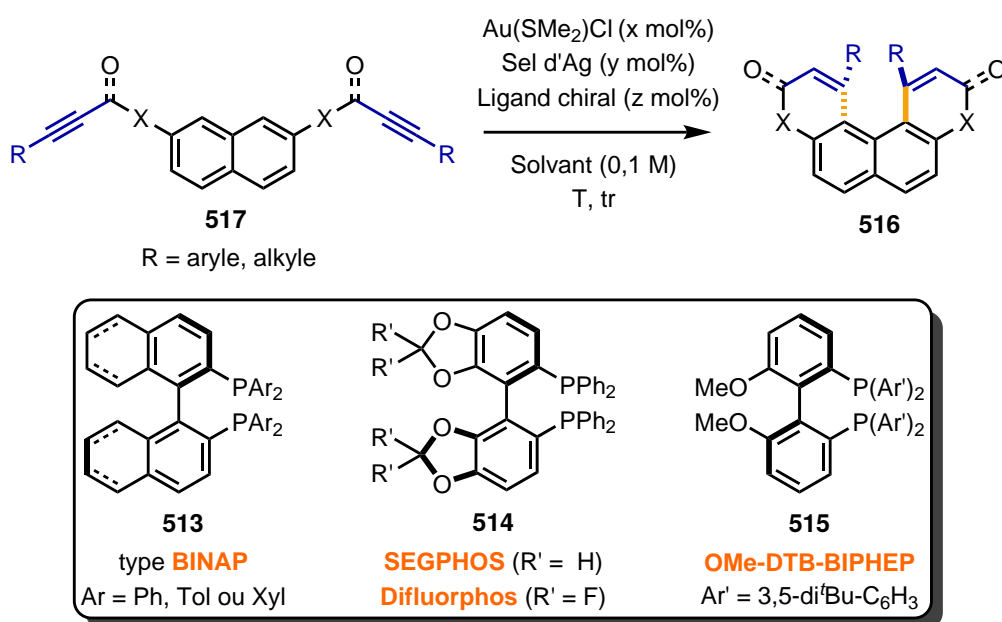


Figure 182 – Perspective de synthèse énantiosélective d'hétéro[4]hélécènes par double hydroarylation catalysée à l'or

3.2.3 Synthèse énantiosélective de [4]hélécènes par voie organocatalytique

Les approches énantiosélectives organocatalysées de formation de [*n*]hélécènes sont quant à elles beaucoup plus rares dans la littérature et ont été utilisées depuis quelques années uniquement. Parmi les avantages que possède l'organocatalyse, les conditions douces de réactions peuvent être un atout pour la synthèse de [4]hélécènes peu stables configurationnellement, en particulier à des températures trop élevées.

3.2.3.1 Etat de l'art : synthèse de [*n*]hélécènes par organocatalyse

Le groupe de List a décrit la première synthèse énantiosélective d'aza[6]hélécènes impliquant une indolisation de Fischer catalysée par un acide phosphorique dérivé de SPINOL.⁷⁸ Le réarrangement sigmatropique [3,3] de l'intermédiaire ènehydrazine permet d'obtenir l'indolo[6]hélécène avec des rendements et des excès énantiomériques moyens à excellents (**Figure 183**). Les hauts niveaux d'énantiosélectivité sont obtenus par installation d'interactions de type π -stacking grâce aux substituants aromatiques étendus des positions 3 et 3' de l'acide phosphorique qui permettent de diriger le sens du pas de l'hélice lors du réarrangement sigmatropique.

⁷⁸Kötzner, L.; Webber, M. J.; Martínez, A.; De Fusco, C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4980–4980.

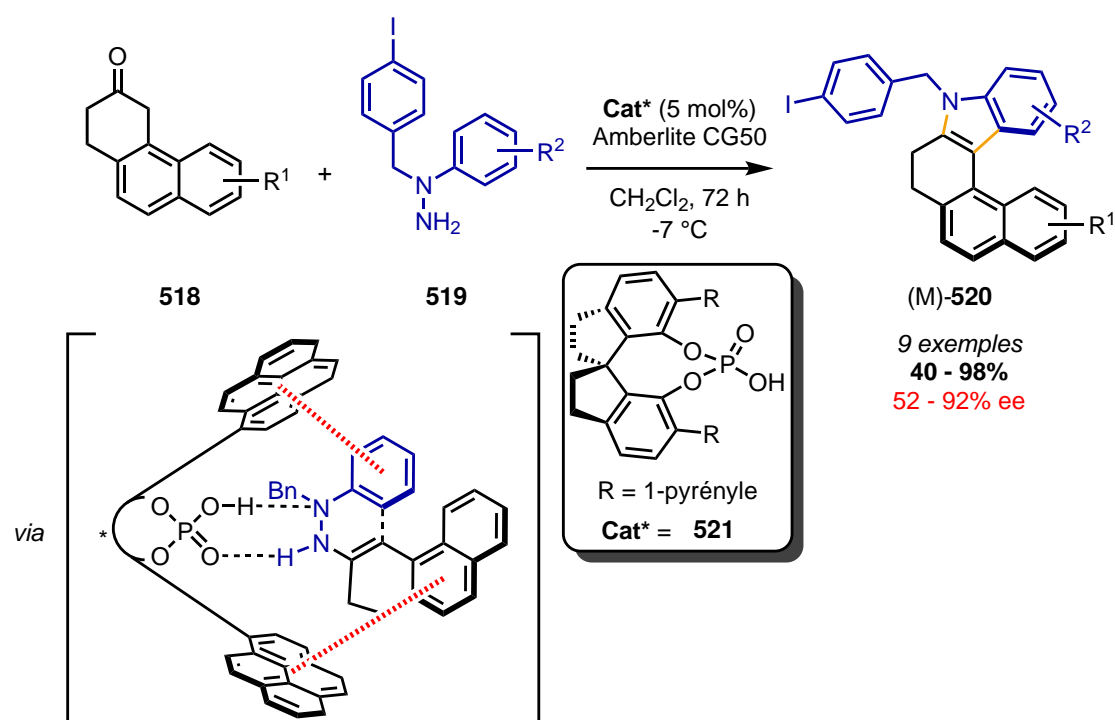


Figure 183 – Synthèse de Fischer énantiosélective d'indolohélicènes organocatalysée par un acide phosphorique chiral

Plus récemment, le groupe de Yan a proposé une synthèse énantiosélective pour la construction de carbo[6]hélicènes possédant deux axes stéréogènes sur l'hélice extérieure.⁷⁹ La stratégie utilisée se base sur deux cyclisations successives d'espèces de type VQM (*ortho* vinylidène quinone) générés par activation d'un motif alcynynaphtol des composés **522** à l'aide d'un catalyseur bifonctionnel squaramide **523** (Figure 184).⁸⁰ Il est tout à fait remarquable que l'ensemble des produits **524** a été obtenu avec des excès énantiomériques excellents ainsi que des rendements et ratios diastéréomériques globalement très bons.

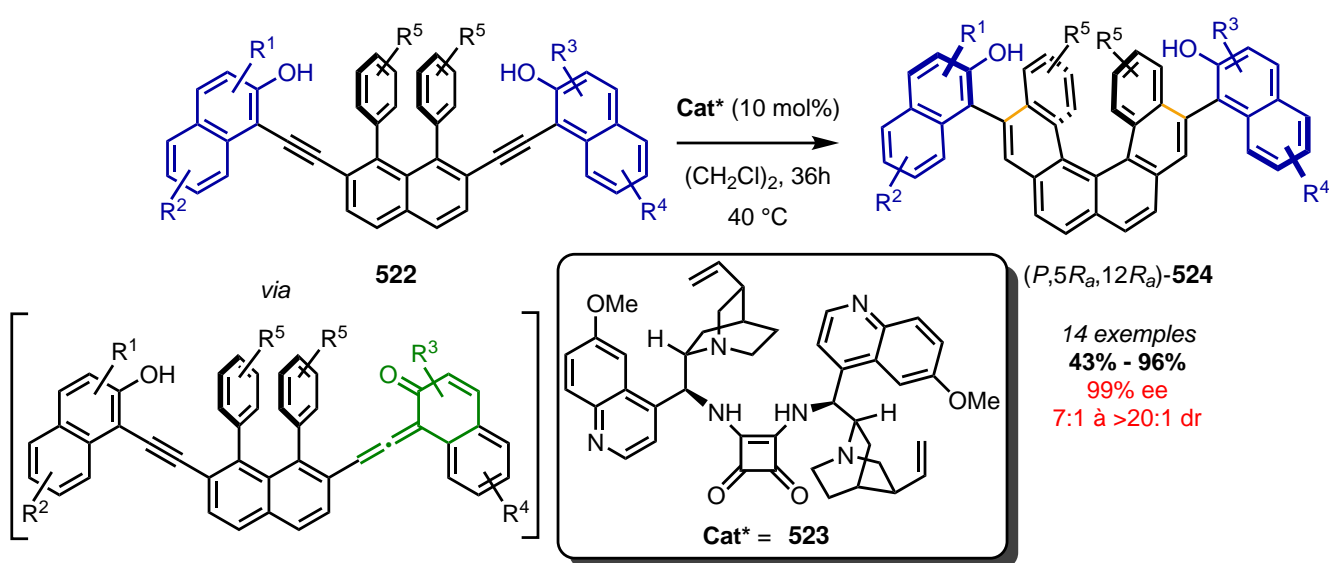


Figure 184 – Synthèse énantiosélective de [6]hélicènes avec 2 axes stéréogéniques chiraux

⁷⁹Jia, S.; Li, S.; Liu, Y.; Qin, W.; Yan, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 18496–18501.

⁸⁰Rodriguez, J.; Bonne, D. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11168–11170.

Notre laboratoire a également développé une méthode de synthèse énantiosélective de dioxo[6]helicènes par voie organocatalytique.⁸¹ La stratégie débute par l'hétérocyclisation entre un dérivé naphthol **525** bis-nucléophile et un chloronitroalcène **526** bisélectrophile activés par liaisons hydrogène par un catalyseur squaramide dérivé de quinine **527** (Figure 185). Le dihydronitrofurane **528**, présentant à la fois les chiralités centrale et hélicoïdale, est obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec de très bons rendements et une excellente énantiosélectivité. En outre, l'élimination aromatisante en milieu basique permet d'obtenir le dioxo[6]helicène **529** entièrement π -conjugué avec de bons rendements et une très bonne rétention de la chiralité malgré les conditions rudes. De manière générale, les dioxo[6]helicènes présentent une barrière d'énantiomérisation très faible ($\Delta G_{calc}^\ddagger = 17$ kcal/mol) et ne sont pas configurationnellement stables à température ambiante ($t_{1/2calc}(20^\circ\text{C}) = 0.25$ s). Cependant, l'installation d'un substituant (aryle dans ce cas) sur une position de l'hélice intérieure de **529** permet d'augmenter fortement l'énergie de barrière par effet stérique à distance ($\Delta G_{calc}^\ddagger = 32,7$ kcal/mol et $t_{1/2calc}(100^\circ\text{C}) = 7$ jours) et d'obtenir les hétérohelicènes configurationnellement stables.

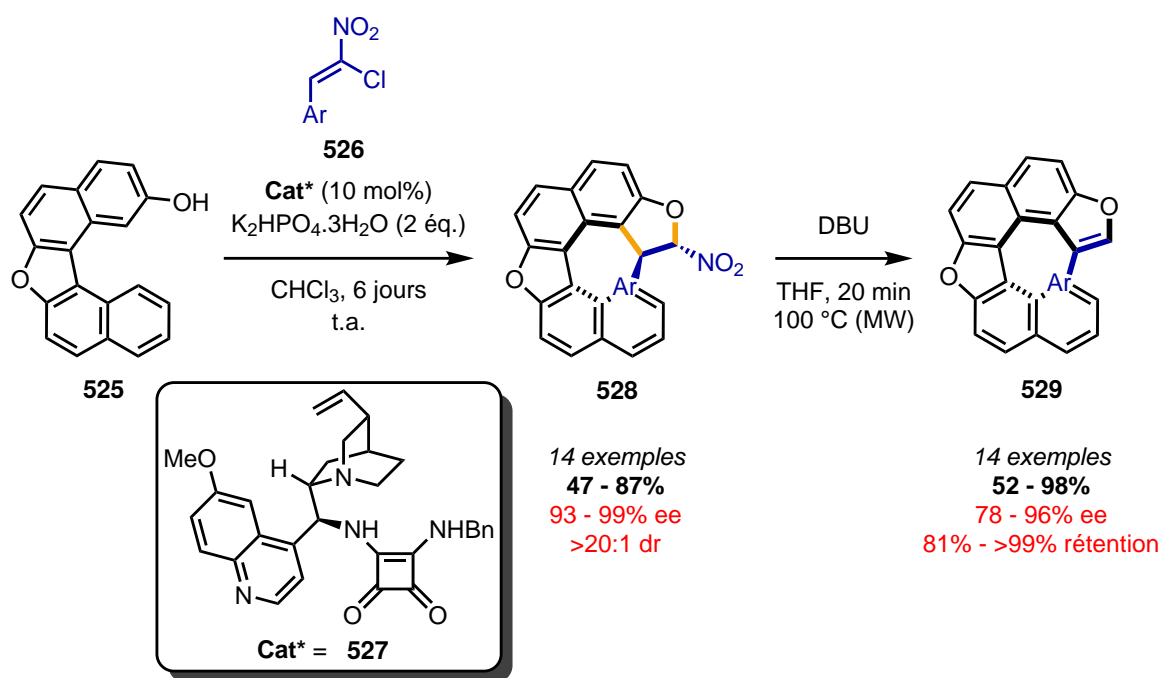


Figure 185 – Synthèse de dioxo[6]helicènes par hétéroannulation hélicosélective

Il est également notable que la synthèse de dioxo[5]helicène a également été essayée à partir du dérivé naphthol **530** et du chloronitroalcène **531** (Figure 186). Si l'intermédiaire dihydronitrofurane **532** est configurationnellement stable et obtenu avec une excellente énantiosélectivité, l'étape d'élimination aromatique fournit le dioxo[5]helicène **533** racémique avec un rendement moyen. Ce composé présente en effet une barrière énergétique faible ($\Delta G_{exp}^\ddagger = 24,6$ kcal/mol et $t_{1/2exp}(100^\circ\text{C}) = 10$ s) expliquant la racémisation

⁸¹Liu, P.; Bao, X.; Naubron, J.-V.; Chentouf, S.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Jean, M.; Giordano, L.; Rodriguez, J.; Bonne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16199–16204.

rapide de l'échantillon dans ces conditions d'élimination.

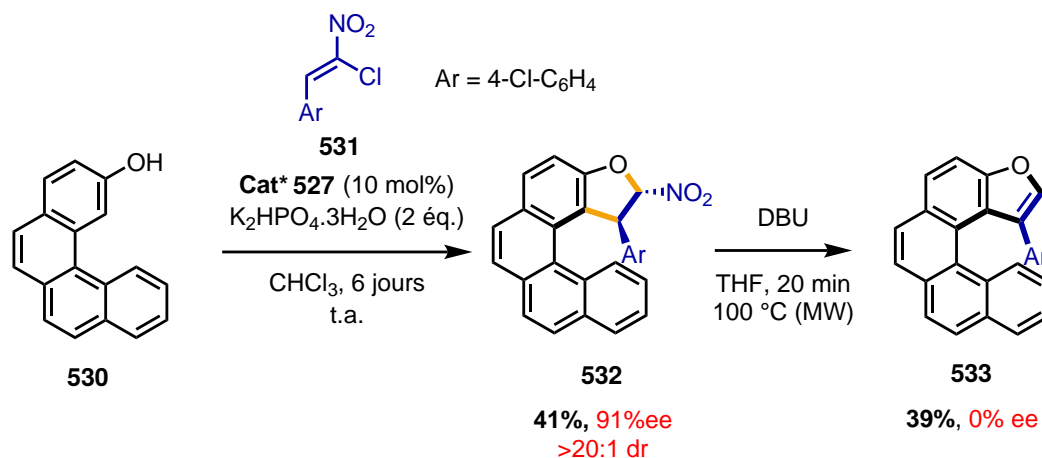


Figure 186 – Tentative de synthèse énantiosélective de dioxo[5]hélécènes

3.2.3.2 Projet de synthèse organocatalysée d'hétéro[4]hélécènes

Bien que l'organocatalyse semble être une voie intéressante pour la synthèse énantiosélective de [n]hélécènes courts notamment grâce aux conditions douces, il n'existe pas de voie d'accès à des (hétéro)[4]hélécènes énantioenrichis par voie organocatalytique et les seuls exemples décrits précédemment présentent uniquement la synthèse de [6]hélécènes. De plus, le dernier exemple montre et confirme le défi synthétique que représentent les hétéro[4]- et [5]hélécènes du fait de leur configuration très peu stable à température ambiante.

Quelques années auparavant, au sein de notre laboratoire, des composés difurano[4]hélécéniques C₂ symétriques ont été synthétisés avec une méthode organocatalytique.⁸² La réaction, entre le dihydronaphthalène **534** et un composé chloronitroalcène **535**, catalysée par le squaramide bifonctionnel **536** a permis d'obtenir le produit de double addition de type dihydrofurane **537** sous la forme d'un seul diastéréomère et des rendements faibles à très bons (Figure 187). Par ailleurs, une seule valeur d'excès énantiomérique a été mesurée pour le composé possédant des groupements phényles montrant une excellente énantiosélectivité pour cette réaction *a priori*. L'élimination dans des conditions basiques rudes a permis d'obtenir le composé difurano[4]hélécène **538** avec des rendements moyens à bons. Cependant, les valeurs de barrière énergétiques expérimentales pour ces composés sont comprises entre 14 et 16 kcal/mol malgré les tentatives d'augmentation de la gêne stérique par l'introduction de groupements sur les positions méta de l'aryle du chloronitroalcène. Une séparation HPLC des deux énantiomères est donc impossible due à la trop faible stabilité configurationnelle des ces composés à température ambiante.

⁸²Sasso d'Elia, C. Organocatalyse et Multiple Bond-Forming Transformations (MBFTs) Comme Outils Pour Le Contrôle de La Chiralité, These de doctorat, Aix-Marseille, 2017.

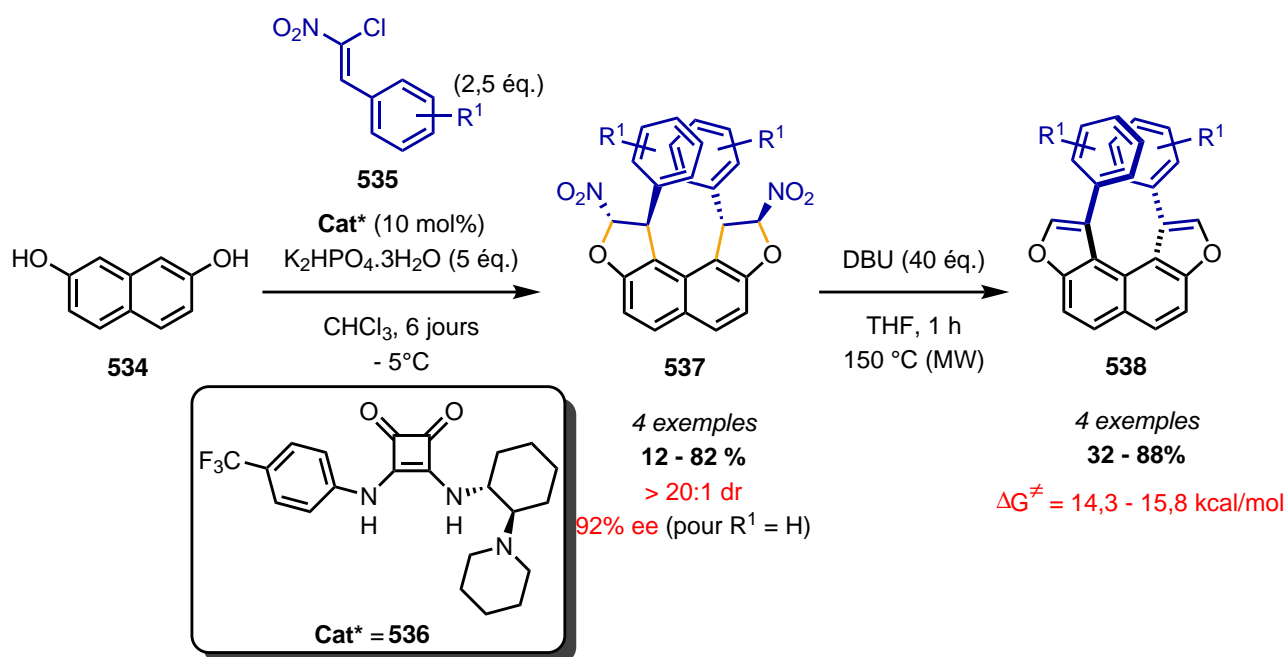


Figure 187 – Tentative de synthèse énantiosélective de difurano[4]hélécènes

Le but du second projet de cette partie est d'accomplir la synthèse organocatalysée et énantiosélective (si possible) d'hétéro[4]hélécènes possédant une structure similaire à celle des composés précédemment décrits avec des modifications dans le sens d'une augmentation de la barrière énergétique.

3.2.3.3 Résultats : Synthèse d'hétéro[4]hélécènes par voie organocatalysée

Synthèse de dithiophéno[4]hélécènes Dans un premier temps, la synthèse de composés de structure similaires aux difurano[4]hélécènes synthétisés au sein de notre laboratoire a été essayée en remplaçant les cycles furaniques par des thiophènes. En effet, comme discuté dans la première partie de ce chapitre (voir 3.1.3.2, page 156), l'incorporation d'un atome de soufre à la place d'un atome d'oxygène conduit à une forte augmentation de la barrière d'énantiomérisation : dans le cas des dihétero[4]hélécènes **539**, une augmentation de barrière théorique d'environ 20 kcal/mol a été calculée (Figure 188). Ainsi, contrairement aux difurano[4]hélécènes, les dithiophéno[4]hélécènes posséderaient une stabilité configurationnelle suffisante à température ambiante.

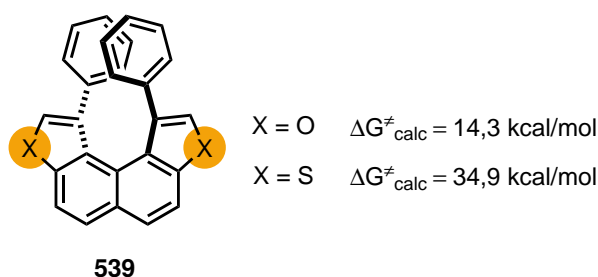


Figure 188 – Barrières énergétiques calculées des difurano- et dithiophéno[4]hélécènes

La synthèse de dithiophéno[4]hélécènes symétriques a donc été abordée dans un premier temps. Cependant, la précédente stratégie ne peut pas être appliquée à la synthèse de ces composés soufrés dans la mesure où la réactivité des 2-naphthols diffère de celle 2-thionaphtols : dans ces derniers, l'atome de soufre est le site le plus nucléophile devant l'atome de carbone de la position 1 contrairement aux 2-naphtols. Ainsi, la réactivité de ces composés soufrés est complètement différente vis-à-vis des chloronitroalcènes et ne pourrait pas promouvoir l'hétérocyclisation désirée comme précédemment. L'une des voies d'accès les plus simples au motif benzothiophène est la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire d'une α -thioarylacétophénone et catalysée par un acide de Lewis ou de Brønsted fort. Le substrat **543** a été préparé très facilement par double réaction de Williamson à partir du 2,7-dithionaphtalène **541** et deux équivalents d' α -bromo-acétophénone **542** (Figure 189).

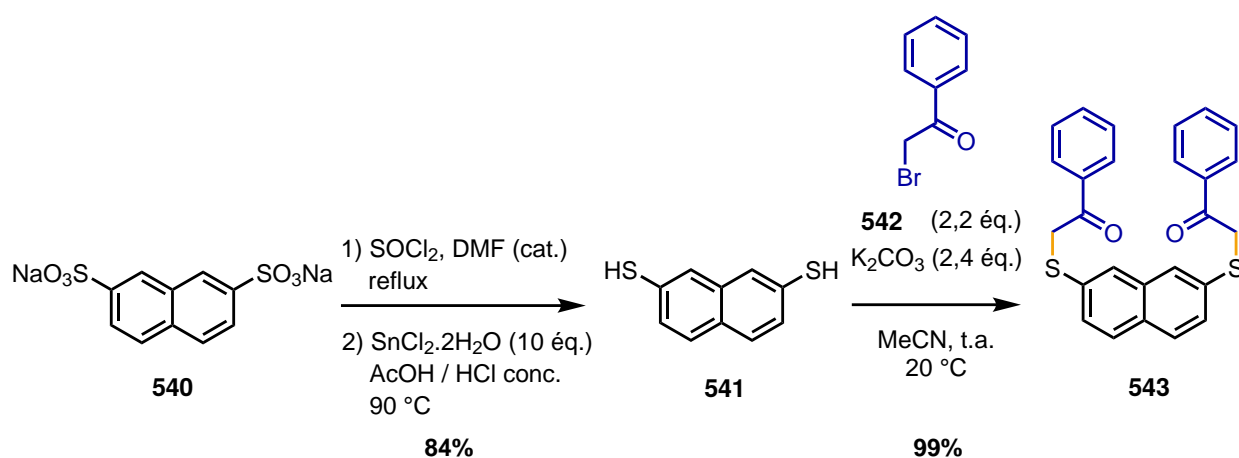


Figure 189 – Synthèse du substrat pour la synthèse de dithio[4]hélécène

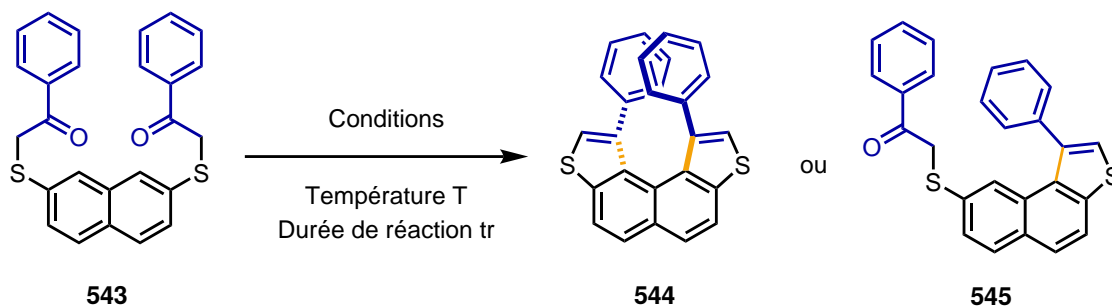
La double cyclisation du composé **543** a été tentée avec différentes conditions pour obtenir le dithiophéno[4]hélécène **544** (Figure 190). L'utilisation d'acides de Lewis a montré des conversions globalement faibles (entrées 1 et 2) mais l'emploi de l'acide polyphosphorique (PPA), largement employé pour ce type de réaction pour ces propriétés d'acide de Brønsted fort déshydratant, sans solvant et à température élevée⁸³⁻⁸⁴ a quant à lui montré des résultats plus prometteurs (entrées 3 et 4) même si le produit uniquement monocyclisé **545** a été obtenu. L'utilisation de conditions encore plus rudes au micro-onde n'a pas permis d'améliorer les résultats précédents, même après une exposition prolongée.

Il est possible que la seconde cyclisation sur la position 8 du noyau naphthalène soit trop difficile pour des raisons stériques même à très haute température. Il est donc nécessaire de réduire la gêne stérique apportée par la formation du premier cycle benzothiophène, c'est pourquoi nous avons opté pour la synthèse de motifs dihydrobenzothiophènes car moins contraignants stériquement pour permettre la seconde cyclisation. Dans ce cas, le groupement phényle serait sur un atome de carbone hybridé sp^3 et n'inhiberait pas la réactivité du

⁸³Benincori, T.; Gladiali, S.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5940–5942.

⁸⁴Aoyama, T.; Orito, M.; Takido, T.; Kodomari, M. *Synthesis* **2008**, 13, 2089–2099.

second site nucléophile du dithionaphthalène.

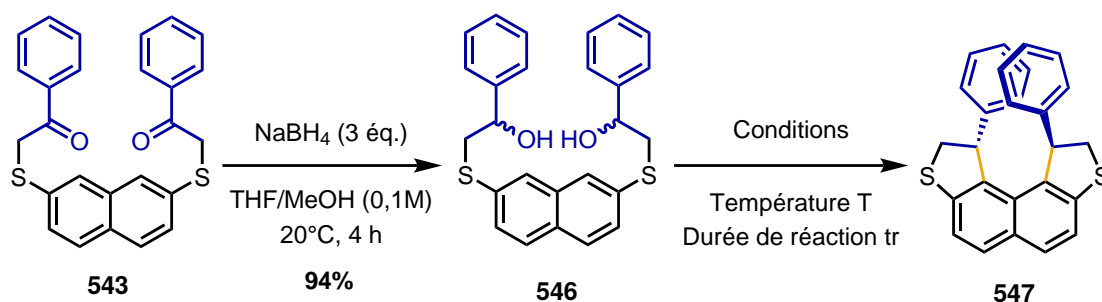


Entrée	Conditions	T	tr	Conv.	Rdt.(544)	Rdt.(545)
1	BF ₃ .OEt ₂ (80 éq.) sans solvant	20 °C	18 h	0%	0%	0%
2	AlCl ₃ (2,2 éq.) CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	20 °C	18 h	50%	0%	45%
3	PPA (1 g/mmol) sans solvant	80 °C	18 h	65%	0%	55%
4	PPA (1 g/mmol) PhCl (0,05 M)	135 °C	18 h	100%	0%	97%

^a produit final non isolé

Figure 190 – Conditions testées pour la double cyclisation de Friedel-Crafts du composé dicétone **543**

Pour l'obtention du dihydrobenzothiophène **547**, le composé dialcool **546**, préparé à partir de la dicétone **543** par réduction, a été soumis à diverses conditions pour promouvoir la double cyclisation de type Friedel-Crafts (Figure 191). Dans un premier essai avec le PPA, le produit a été obtenu en faible quantité avec de nombreuses impuretés probablement issues de la dégradation des substrats (entrée 1). En utilisant des conditions plus douces, le produit a été observé dans le brut réactionnel sous la forme d'un seul diastéréomère avec un meilleur rendement mais avec quelques impuretés (entrée 2). Malgré plusieurs tentatives de purification (chromatographie sur colonne de silice ou d'alumine, séparation par CCM préparative ou recristallisation), le produit de double cyclisation n'a jamais pu être isolé proprement. D'autres acides de Brønsted ont été essayés, dont le réactif de Eaton connu comme étant un équivalent non visqueux du PPA, mais ceux-ci ont tous conduit à de pires résultats avec uniquement des produits de dégradation (entrées 3 et 4). L'emploi de l'acide phosphorique dérivé du BINOL **548** ainsi que son dérivé *N*-triflique **549**, qui auraient permis de développer une méthode énantiosélective, n'ont quant à eux pas permis la conversion des substrats (entrée 5). Différents acides de Lewis n'ont pas permis d'améliorer les résultats précédemment observés (entrée 6).



Entrée	Conditions	T	tr	Rdt. ^a (547)	Observations
1	PPA (1 g/mmol) (CH ₂ Cl ₂) ₂ (0,1 M)	80 °C	18 h	19%	Nombreuses impuretés Non purifiable
2	PPA (1 g/mmol) CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	40 °C	18 h	80%	Quelques impuretés Non purifiable
3	Réactif de Eaton ^b sans solvant (0,1 M)	40 °C	8 h	0%	Dégradation
4	TFA ou p-TsOH (20 mol%) CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	25 °C	18 h	0%	Dégradation et conversion incomplète
5	PA 548 ou 549 (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	25 °C	18 h	0%	Aucune conversion observée
6	BF ₃ .OEt ₂ ou AlCl ₃ (2 éq.) CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	25 °C	8 h	0%	Dégradation

^aRendement RMN avec une référence interne (diméthylsulfone) ^bRéactif de Eaton = P₂O₅ (7,7% wt) in MsOH

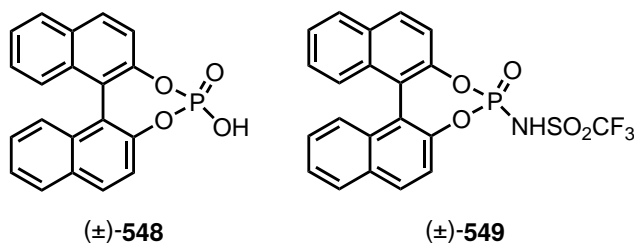


Figure 191 – Conditions testées pour la double cyclisation de Friedel-Crafts du composé dialcool **546**

Devant les difficultés rencontrées lors de la purification du composé **547**, nous avons tenté différentes oxydations du produit brut afin d'obtenir un composé plus facilement isolable (Figure 192). Dans les deux cas, le substrat **547** a été entièrement consommé et les composés correspondants dithiophéno[4]hélécéniques **544** et disulfone **550** ont pu être observés dans les bruts réactionnels en RMN. Cependant, malgré plusieurs tentatives de purification, les impuretés provenant de la réaction de double cyclisation n'ont jamais pu être éliminées et les produits souhaités n'ont pas pu être isolés. Une tentative de purification par HPLC a également été tentée pour le [4]hélécène **544** mais elle s'est révélée infructueuse. Il est possible que ce type de composé pourrait souffrir de problèmes de stabilité qui empêchent leur isolement.

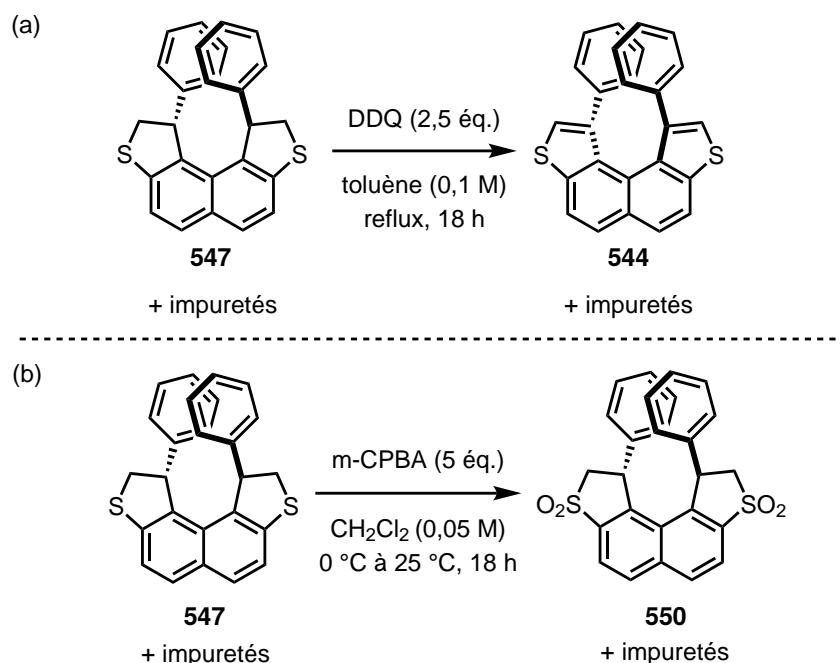


Figure 192 – Différentes oxydations effectuées sur le produit brut de double cyclisation de Friedel-Crafts **546**

Enfin, une combinaison des deux méthodes de cyclisation précédentes a été tentée (**Figure 193**). Le composé alcool **551**, synthétisé par réduction à partir de **545**, a ensuite été soumis aux conditions de cyclisation de Friedel-Crafts ayant donné les meilleurs résultats (*vide supra*). En effet, comme la formation des dihydrobenzothiophènes a lieu dans des conditions de réaction moins rudes et semble donc plus facile que celle des benzothiophènes, nous avons supposé alors possible la seconde cyclisation dans ce cas de figure malgré l'importante gêne stérique. Cependant, le produit souhaité **552** n'a jamais été obtenu et la dégradation du substrat a été observée dans les conditions utilisées. Ce résultat n'a cependant pas pu être amélioré dans la mesure où soit de la dégradation, soit une absence de réactivité ont été observées lors d'essai avec d'autres acides de Brønsted et de Lewis.

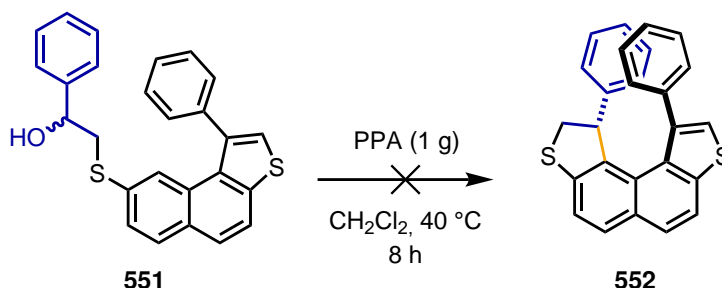


Figure 193 – Tentative de cyclisation de Friedel-Crafts de l'alcool **551**

En théorie simple, l'incorporation de l'atome de soufre à la place de l'atome d'oxygène dans les structures préparées précédemment s'est avérée difficile à mettre en place d'un point de vue synthétique. La formation directe du dithiophéno[4]hélicènes n'a pas abouti pour des raisons stériques. La seconde voie de synthèse, proposée initialement pour contourner ce problème de gêne stérique, a permis d'observer des précurseurs

possibles du dithio[4]hélécène désiré. Cependant, ces derniers n'ont jamais pu être isolés malgré différentes méthodes de purification.

Synthèse de dithioxanthénio[4]hélécéniums dicationiques A la suite de ce premier projet, les thioxanthènes et leur dérivés cationiques benzothiopyriliums ont attiré notre attention pour former des composés hétéro[4]hélécéniques. Le but du second projet de cette partie est donc de présenter la synthèse des dithioxanthénio[4]hélécéniums dicationiques **553** qui possèdent une structure inédite en chimie des [n]hélécènes et qui pourraient présenter des barrières d'énantiomérisation élevée. Ceux-ci seraient accessibles à partir du composé dithioxanthène **554**, lui-même synthétisé à partir du 2,7-dithionaphtalène **541** en tant produit de départ de la séquence synthétique.

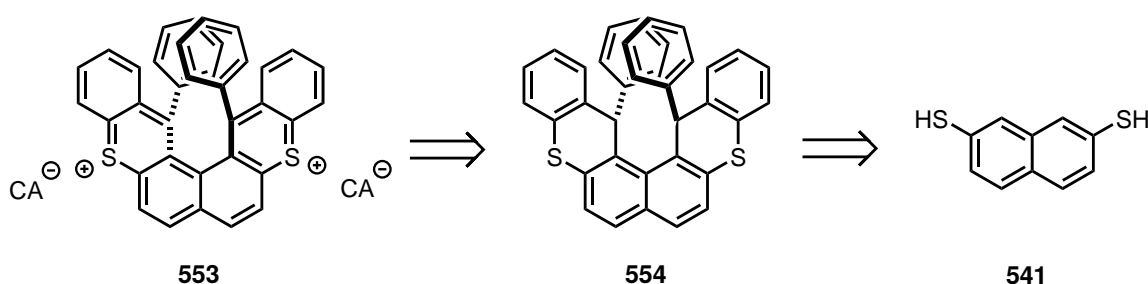


Figure 194 – Projet de synthèse de dithioxanthénio[4]hélécéniums dicationiques : rétrosynthèse et substrats-clés

Ce choix particulier a principalement été motivé par une récente méthodologie de Yildiz qui a présenté la synthèse de thioxanthènes **556** catalysée par un acide phosphorique *N*-triflique avec d'excellents rendements pour la majorité des exemples (Figure 195).⁸⁵ Pour les besoins de notre stratégie, cet exemple présente de nombreux avantages : une bonne réactivité, un accès synthétique simple et rapide aux substrats ainsi que l'éventuelle possibilité de développer une version énantiosélective avec des catalyseurs acides phosphoriques chiraux.

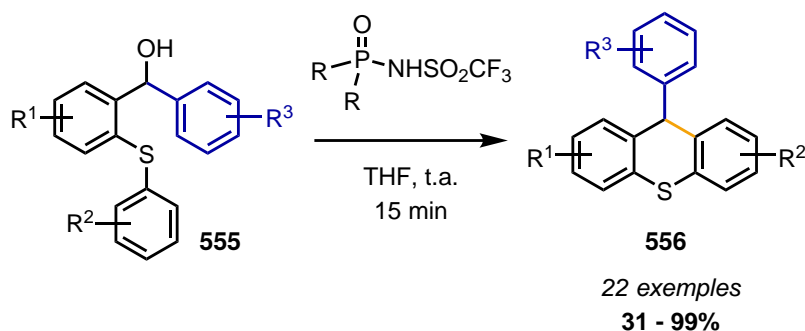


Figure 195 – Méthode de synthèse organocatalytique de thioxanthènes par réaction de Friedel-Crafts

Le précurseur nécessaire à l'obtention d'un composé de type [4]hélécénium **553** a été synthétisé selon la simple séquence suivante : double réactions de S_NAr entre le 2,7-dithionaphtalène **541** et le 2-fluoro-

⁸⁵Yildiz, T. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 2177–2188.

benzaldéhyde **557** suivies d'une double addition d'un réactif de Grignard arylique pour former le diol **558**. La double cyclisation de Friedel-Crafts en présence d'une quantité substœchiométrique de TFA en tant que promoteur acide permet d'obtenir le dithioxanthène **559** sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement global moyen.

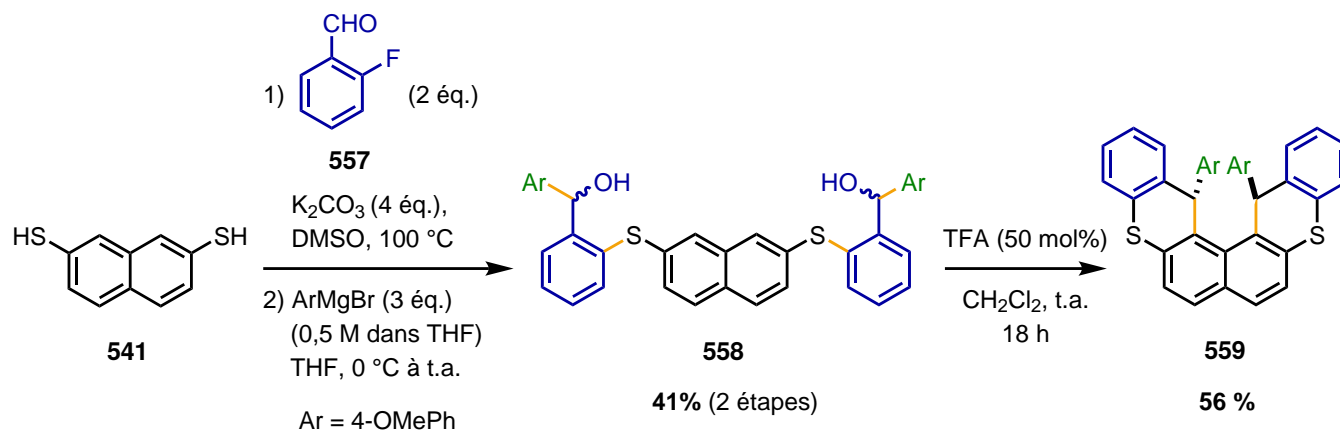
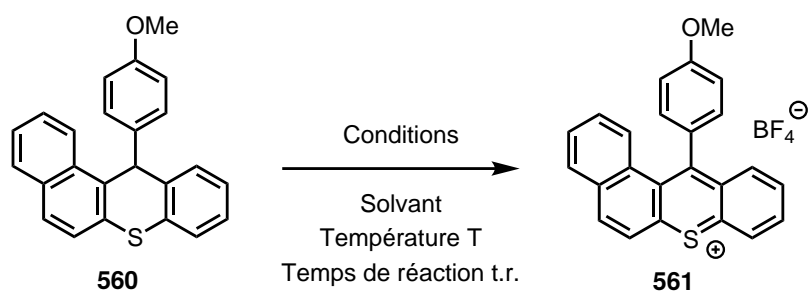


Figure 196 – Synthèse d'un dithioxanthène en tant que précurseur d'un dithioxanthénio[4]hélicénium

Ensuite, les conditions de transformations des thioxanthènes obtenus en thioxanthéliums cationiques ont été étudiées notamment à partir d'exemples existants dans la littérature pour l'obtention de dérivés de sels de benzothiopyrylium avec un contre-anion volumineux, communément ClO_4^- , BF_4^- ou plus rarement PF_6^- .⁸⁶ Dans un premier temps, une méthode directe de déhydrogénation a été essayée en utilisant le sel de tétrafluoroborate de tritylium $TrBF_4$, espèce accepteur d'hydrure et capable d'échanger son contre-anion BF_4^- avec l'espèce cationique nouvellement formée en une seule étape (Figure 197).

Les essais ont tout d'abord été conduits sur le monoxanthène **560** pour observer la réactivité avant d'être appliqué aux espèces dithioxanthènes. La réaction de déhydrogénation a tout d'abord été conduite à température ambiante dans l'acide acétique sans qu'aucune réactivité n'ait été observée (entrée 1). Avec un durcissement des conditions, en augmentant la température de réaction jusqu'au reflux, une réaction a été observée mais il s'agissait seulement de dégradation (entrée 2). Enfin d'autres solvants usuels pour cette transformation ont été testés mais aucune amélioration n'a été observée, même en augmentant progressivement la température de réaction par paliers (entrées 3 et 4).

⁸⁶Category 2, *Hetarenes and Related Ring Systems: Six-Membered Hetarenes with One Chalcogen*; Thomas, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2003, pp 719–770.



Entrée	Conditions	Solvant	T et t.r.	Conversion	Observations
1	TrBF ₄ (1,5 éq.)	AcOH (0,15 M)	25 °C 18 h	0%	Pas de réactivité observée
2	TrBF ₄ (1,5 éq.)	AcOH (0,15 M)	reflux 18 h	env. 50%	Dégradation 561 non observé
3	TrBF ₄ (1,5 éq.)	CH ₂ Cl ₂ (0,15 M)	25 à 40 °C 18 h	0%	Pas de réactivité observée
4	TrBF ₄ (1,5 éq.)	MeCN ou MeNO ₂ (0,15 M)	25 à 80°C 18 h	< 10%	Trace de dégradation

Figure 197 – Synthèse par du sel de thioxanthélium par déhydrogénation

Au regard de la littérature, il est apparu que les composés (thio)xanthéliums **563** sont le plus souvent obtenus à partir des composés (thio)xanthènes **562** possédant une fonction hydroxyle sur la position 9 par déshydratation en milieu acide (Figure 198).^{87–88}

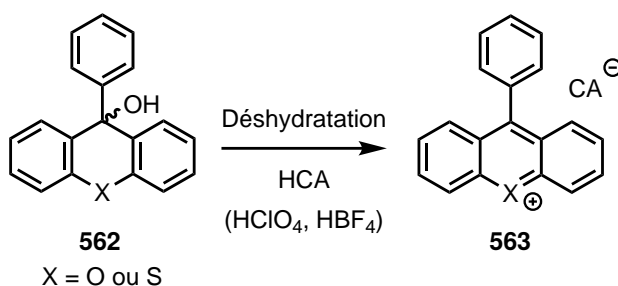


Figure 198 – Obtention d'un sel de (thio)xanthélium à partir du (thio)xanthène par déshydratation en milieu acide

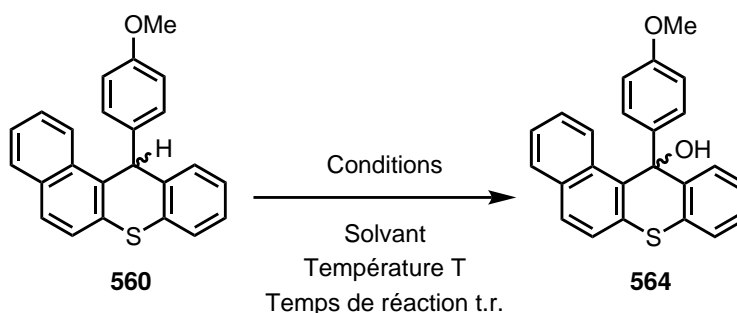
La formation de l'espèce **564** a tout d'abord été essayée avec des conditions issues de la littérature pour des composés similaires avec l'oxyde de plomb PbO₂ (II) dans l'acide acétique à reflux (entrée 1).⁸⁹ Dans la mesure où un mélange complexe a été obtenu, les mêmes conditions ont été essayées à plus basse température mais le même résultat a été observé (entrée 2). Enfin la réaction avec le DDQ en tant qu'oxydant suivie d'un traitement aqueux a été essayée pour cette transformation avec des résultats plus encourageants, le produit **564** ayant pu être observé dans le mélange réactionnel brut (entrée 3). Cependant, une légère dégradation a été observée avec l'utilisation d'une solution de NaHCO₃ saturée aqueuse ou de CH₂Cl₂ en

⁸⁷Erabi, T.; Asahara, M.; Miyamoto, M.; Goto, K.; Wada, M. *BCSJ* **2002**, 75, 1325–1332.

⁸⁸Poleschner, H.; Seppelt, K. *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, 120, 49–58.

⁸⁹Wu, D.; Pisula, W.; Haberecht, M. C.; Feng, X.; Müllen, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5686–5689.

tant que solvant (entrées 3 et 4). Le meilleur résultat a pu être obtenu dans les conditions de l'entrée 5 ayant permis d'isoler le produit souhaité **564** avec un bon rendement après purification.

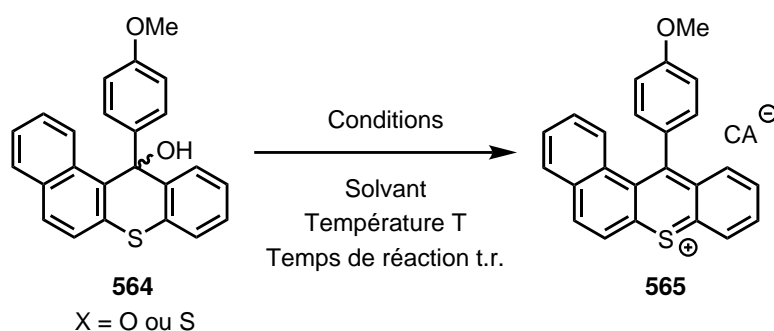


Entrée	Conditions	Solvant	T et t.r.	Rdt.(564)	Observations
1	PbO ₂ (1,5 éq.)	AcOH (0,1 M)	reflux 18 h	-	Mélange complexe obtenu
2	PbO ₂ (1,5 éq.)	AcOH (0,1 M)	25 °C 18 h	-	Mélange complexe obtenu
3	DDQ (2 éq.) Traitement NaHCO ₃ sat.	CH ₂ Cl ₂ ou DMF (0,1 M)	25 °C 18 h	^a	564 observé Légère dégradation
4	DDQ (2 éq.) Traitement H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ (0,1 M)	25 °C 18 h	^a	564 observé Légère dégradation
5	DDQ (2 éq.) Traitement H ₂ O	DMF (0,1 M)	25 °C 18 h	76%	Pas de dégradation observée

^a produit **564** non isolé

Figure 199 – Conversion du thioxanthène en 9-hydroxythioxanthène

La conversion du 9-hydroxythioxanthène **564** en sel de thioxanthélium **565** a ensuite été investiguée avec les conditions de la littérature. Cette transformation a tout d'abord été essayée avec l'acide perchlorique aqueux dans différents solvants mais aucune conversion n'a été observée (entrées 1 et 2). L'hypothèse d'un sel de thioxanthélium peu stable et qui ne précipiterait pas a alors été émise et l'utilisation d'un autre acide, le complexe HBF₄·Et₂O, sous argon, a alors été essayée pour espérer obtenir un sel plus stable (entrée 3) mais cependant, encore une fois, aucune conversion n'a été observée. Pour les composés possédant ce type de structure, le sel de thioxanthélium correspondant est probablement trop instable pour des raisons électroniques et stériques. En effet, la gêne stérique occasionnée par la partie naphtyle forcerait la rotation du groupement *para*-OMe-phényle et empêcherait la stabilisation orbitale optimale pour le carbocation obtenu. Avec les mauvais résultats obtenus, aucune tentative n'a été effectuée sur le composé dithioxanthène **559** obtenu précédemment.



Entrée	Conditions	Solvant	T et t.r.	Conversion
1	HClO ₄ (10 éq.) (60 % aq.)	Me ₂ CO (0,1 M)	25 °C 18 h	0%
2	HClO ₄ (10 éq.) (60 % aq.)	Et ₂ O (0,1 M)	25 °C 18 h	0%
3	HBF ₄ · Et ₂ O (54% w/w) (3 éq.) Ac ₂ O (2 éq.)	Et ₂ O (0,25 M)	-78 °C à 25°C 18 h	0%

Figure 200 – Conversion du 9-hydrothioxanthène en sel de thioxanthélium par déshydratation en milieu acide

Comme dans la partie précédente décrivant les tentatives d'obtention de dithiophéno[4]hélécènes, les composés [4]hélécéniques de type sel de thioxanthélium désirés n'ont pas pu être synthétisés en particulier à cause de l'impossibilité de former les sels probablement due à la trop grande instabilité de ceux-ci. Toutefois, il est possible d'imaginer la synthèse de dithioxanthènes similaires avec l'aide d'un dérivé de benzaldehyde porteur d'un groupement méthoxy **566** qui pourra être déprotégé en groupement hydroxyle en fin de synthèse [Figure 201](#). Ainsi l'oxydation finale permettrait de former des composés **567** qui pourraient potentiellement être plus stables que les sels de thioxanthéliums que nous avons cherchés à synthétiser.

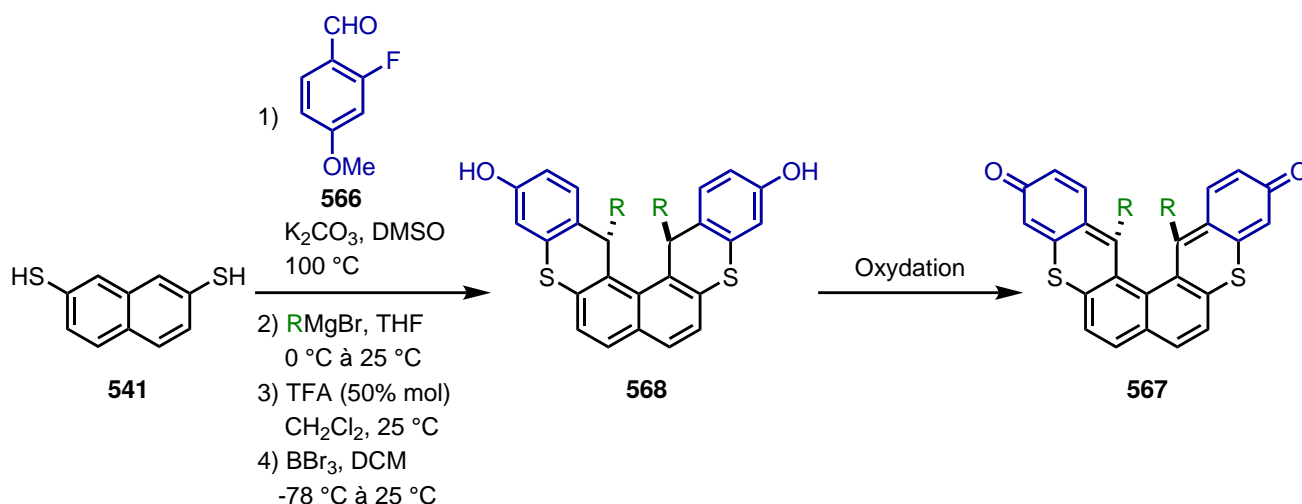


Figure 201 – Perspective de synthèse de dithioxanthéno[4]hélécènes

3.2.4 Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous avons pour but de synthétiser des hétéro[4]hélécènes de manière énantiosélective par métal- ou organocatalyse. Généralement, les molécules [4]hélécéniques sont des molécules possédant une faible barrière d'énantiomérisation et de fait une faible stabilité configurationnelle à température ambiante. L'incorporation d'hétérocycles à 5 chaînons constitue également un défi supplémentaire en terme de design dans la mesure où ils impactent et diminuent également la stabilité configurationnelle par effet de défaut de cycle. La difficulté de ce projet réside donc en la nécessité de trouver un design de structure permettant de surmonter les difficultés précédemment citées. La synthèse de [4]hélécènes possédant des groupements sur les position *ortho* des cycles terminaux a été choisie comme solution.

Avec l'étude des quelques exemples de la littérature portant sur la synthèse énantiosélective de [4]-hélécènes, nous nous sommes tournés vers la métallocatalyse pour synthétiser des dicoumarino- et dichromano[4]hélécènes symétriques. Pour l'instant, la synthèse de deux hétéro[4]hélécènes a pu être accomplie avec succès en version racémique par hydroarylation catalysée à l'or (Figure 202). La barrière d'énantiomérisation a été déterminée expérimentalement pour le premier hélécène obtenu avec une valeur de 37,2 kcal/mol, montrant que ce type de composé [4]hélécéniques possède une stabilité configurationnelle importante. A la suite de ces résultats, des essais avec des ligands chiraux vont être menés afin d'obtenir des [4]hélécènes énantioenrichis par cette voie métallocatalytiques.

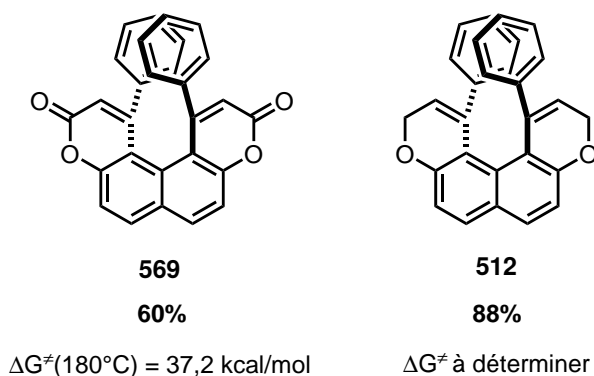
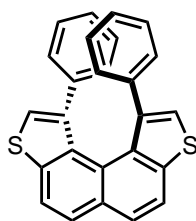


Figure 202 – Dicoumarino- et dichromano[4]hélécènes racémiques obtenus par hydroarylation catalysée à l'or

Enfin, dans la mesure où des difurano[4]hélécènes ont déjà été synthétisés au sein de notre laboratoire, la synthèse énantiosélective de [4]hélécènes par voie organocatalytique a également été essayée. Cependant, ces difurano[4]hélécènes possèdent une faible barrière d'énantiomérisation et ont donc été obtenus sous forme de racémique à température ambiante. Encouragés par des calculs DFT, nous avons donc à synthétiser des [4]hélécènes de structure similaire en incorporant des cycles thiophènes à la place des furanes afin d'augmenter la stabilité configurationnelle de ce type de composés (Figure 203). Il est également notable que la synthèse de [4]hélécènes n'est pas décrite par voie organocatalytique ce qui constitue un défi supplé-

mentaire. Nous avons tenté la synthèse des dithiophéno[4]hélécènes par double réaction de Friedel-Crafts en milieu acide fort mais malgré tous nos efforts, le produit souhaité n'a jamais pu être isolé.



544

non isolé

Figure 203 – Structure dithiophéno[4]hélécènes ciblées

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux structures de type thioxanthènes dont la synthèse en voie racémique à l'aide d'un dérivé d'acide phosphorique *N*-triflique a récemment été décrite. Nous avons pu obtenir une structure dithioxanthènes par double réaction de Friedel-Crafts (Figure 204). Afin d'obtenir un [4]hélécène, la conversion finale de ces composés en sels de dithioxanthélium a été essayée par diverses méthodes mais les sels n'ont jamais pu être isolés. Dans notre cas, la structure géométrique particulière est probablement à l'origine de l'instabilité de ces composés. Dans la mesure où la synthèse des dithioxanthènes a été accomplie avec succès et seule l'étape de conversion finale a posé de réels problèmes, il est toutefois possible d'imaginer des designs différents basés sur ce type de motif afin d'obtenir dans le futur des [4]hélécènes par voie organocatalytique.

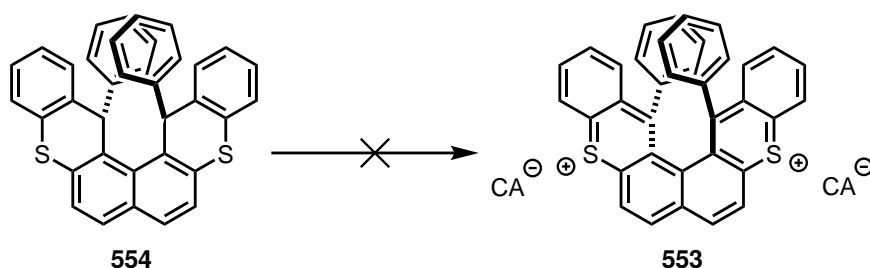


Figure 204 – Structure dithioxanthéno[4]hélécénium ciblées

Conclusion générale

Dans l'ensemble des différents travaux proposés dans ce manuscrit, nous avons proposé de nouvelles approches de contrôle de la chiralité par la synthèse énantiosélective, soit par le développement de nouveaux organocatalyseurs, soit par le contrôle des chiralités axiale et hélicoïdale.

Dans le premier chapitre, nous avons pour projet de changer le paradigme pourtant bien établi des catalyseurs acides phosphoriques C_2 -symétriques en introduisant de nouveaux acides de Brønsted chiraux *P*-stéréogènes plus facilement accessibles d'un point de vue synthétique. La synthèse de huit catalyseurs acides thiophosphiniques *P*-stéréogènes énantioenrichis a été effectuée par conversion énantiospécifique d'oxydes de phosphine secondaires *P*-stéréogène obtenus en 3 étapes selon une voie diastéréosélective à partir du L-(-)-menthol disponible commercialement et peu cher. De plus, la synthèse d'un catalyseur acide thiophosphonique énantioenrichi *P*-stéréogène et porteur de la chiralité axiale a également pu être accomplie par stratégie de transfert de chiralité axiale à centrale en 3 étapes à partir du (*R*)-BINOL non substitué également disponible commercialement à moindre coût. Ensuite, l'activité catalytique de nos acides thiophosphiniques et thiophosphoniques a pu être évaluée dans la réaction énantiosélective de Pictet-Spengler permettant d'obtenir des tétrahydrocarbolines avec de très bons rendements et des résultats d'excès énantiomériques très encourageants jusqu'à 97% avec le catalyseur acide thiophosphonique dérivé du BINOL. Des investigations supplémentaires doivent être menées quant au rôle de la chiralité axiale ainsi que de la diastéréométrie de ce catalyseur sur le contrôle de l'énantiosélectivité. D'autres perspectives sont également possibles en modifiant la structure des catalyseurs en introduisant différentes autres fonctions acides ou des sites basiques de Lewis qui permettraient d'augmenter la stéréo-différenciation dans l'état de transition ou en testant nos catalyseurs dans d'autres transformations énantiosélectives.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés au contrôle de la chiralité axiale dans les structures atropisomères. Nous avons d'abord tenté de développer une nouvelle réaction d'arylation organocatalysée énantiosélective afin d'obtenir des nouveaux atropisomères coumarine-aryle. Malgré des résultats préliminaires prometteurs avec un excès énantiomérique de 58%, les différentes tentatives d'optimisation n'ont pas permis de résoudre les problèmes de chimio- et énantiosélectivités. D'autres réactifs nucléophiles usuellement utilisés dans les exemples de la littérature ainsi que les modifications structurales

de la coumarine électrophile n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Par la suite, nous avons souhaité développer une méthode de synthèse stéréosélective de furanes atropisomères possédant deux axes stéréogènes par conversion de chiralité. Dans un premier temps, nous avons d'abord investigué la synthèse de dihydrofuranes. Avec les réactifs pronucléophiles arylacétylphosphonates et les α -chloronitroalcènes, les nitrodihydrofuranes ont été obtenus par réaction d'hétéroannélation organocatalysée par des thiourées bifonctionnelles à liaisons hydrogène. Des résultats encourageants ont été obtenus avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 73%. Les modifications sur le catalyseur ou sur la température n'ont pas permis d'améliorer ce résultat mais d'autres essais pourront être conduits en modulant le solvant ou la copule chirale portée par le catalyseur thiourée. Avec les réactifs pronucléophiles acyl-C-imidazoles et les α -chloronitroalcènes, la réaction d'hétéroannélation catalysée par un complexe métallique de Ni(II) avec un ligand chiral de type dibenzylcyclohexyldiamine a permis d'obtenir le produit nitrodihydrofurane souhaité mais également un composé isomère cyclopropane. Toutefois, la chimiosélectivité a pu être grandement améliorée (jusqu'à 9:1 en faveur du dihydrofurane). D'un autre côté, une optimisation de l'énantiosélectivité a été menée en modifiant le ligand chiral utilisé. Un excès énantiomérique très prometteur de 85% a été obtenu et une étude supplémentaire d'optimisation doit être également menée pour mesurer l'influence de la base, du solvant et de la température sur l'énantiosélectivité. Par la suite, la seconde partie de cette stratégie doit également être investiguée à savoir l'oxydation du nitrodihydrofurane énantioenrichi obtenu en furane par oxydation et conversion de chiralité.

Dans le troisième chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de (hétéro)[4]hélécènes configurationnellement stables qui, usuellement, racémisent rapidement à température ambiante. Deux hétéro[4]hélécènes encombrés sur les positions *ortho* ont été obtenus de manière expéditive en deux étapes incluant une hydroarylation intramoléculaire d'alcynes catalysée à l'or. Une valeur de barrière d'énantiomérisation a été mesurée expérimentalement à 37,2 kcal/mol indiquant la forte stabilité configurationnelle de ces structures. Par la suite, des essais avec des ligands chiraux vont être menés afin d'obtenir des [4]hélécènes énantioenrichis par cette voie métallocatalytiques. Par ailleurs, des difurano[4]hélécènes ont déjà été synthétisés au sein de notre laboratoire par voie organocatalytiques mais ces composés possèdent une faible barrière d'énantiomérisation et ont donc été obtenus sous forme de racémique à température ambiante. Encouragés par des calculs DFT, nous avons tenté la synthèse des dithiophéno[4]hélécènes par double réaction de Friedel-Crafts en milieu acide fort mais malgré tous nos efforts, le produit souhaité n'a jamais pu être isolé. En parallèle, une structure dithioxanthènes a été obtenue par double réaction de Friedel-Crafts mais la conversion finale en sels de dithioxanthélium [4]hélécéniques n'a pas pu être accomplie.

Au cours de ces différents travaux, différents types de chiralité et de catalyse énantiosélective ont donc été investigués avec des résultats prometteurs et de nombreuses perspectives qui peuvent être dégagées des différents projets accomplis.

Chapitre 4

Partie expérimentale

4.1 General informations

Solvents : All anhydrous solvents were dried using a M-Braun SPS-800 solvent purification system or purchased from Carlo Erba, Merck or Acros and used as received.

Reagents : All commercially-available reagents were purchased from Merck, TCI Europe, Fluorochem or Acros and used as received.

Reactions : When it is indicated, reactions were carried out in oven-dried glassware under an atmosphere of argon and were monitored by TLC or by ^1H NMR as appropriate. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F254 aluminum plates (Macherey-Nagel) containing a 254 nm fluorescent indicator. TLC plates were visualized by exposure to short wave ultraviolet light (254 nm) and further visualization was achieved by staining *p*-anisaldehyde and heating by a hot air gun. Organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 from Merck.

Chromatography : Flash column chromatography was performed using silica gel (35–70 μm , 60 Å, Acros) or with Biotage® Isolera™ One 3.3.0. using columns Chromabond® Flash RS 40 SiOH, 40–63 μm , 4 g, 15 g, 25 g or 40 g.

Data collection : Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded with a Bruker AV 300 and AV 400 spectrometer. Proton chemical shifts are reported in parts per million (δ scale), and are referenced using residual protium in the NMR solvent (CDCl_3 : δ 7.26 (CHCl_3)). Data are reported as follows: chemical shift (multiplicity (s = singlet, brs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sept = septuplet, m = multiplet), coupling constant(s) (Hz), integration).

Carbon-13 nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded with Bruker AV 300 and AV 400 MHz spectrometers. Carbon chemical shifts are reported in parts per million (δ scale), and are referenced using the carbon resonances of the solvent (δ 77.16 (CHCl_3)). Data are reported as follows: chemical shift (δ scale). The temperature of the acquisition of the NMR spectra was $298 \pm 3\text{K}$. DEPT135 and 2-dimensional experiments (COSY, HSQC, HMBC, HMQC and NOESY) were used to support assignments where appropriate but are not included in this document.

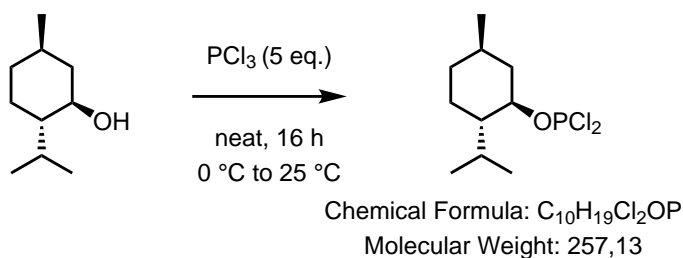
HPLC analyses for the determination of enantiomeric excesses were performed on a Merck-Hitachi system equipped with Chiralpak AZ-H ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak IA ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak IB ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak IC ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak ID ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak IE ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Chiralpak IF ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$), Lux-Cellulose-2 ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$) and Lux-Cellulose-4 ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$) or on a VWR LaChromElite apparatus equipped with a Hitachi Diode Array L-2455, a Hitachi L-2130 pump and an AutoSampler Hitachi L-2200, using Chiralpak AD-H ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 250\text{ mm}$) or OJ-RH ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{ mm}$).

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Waters Synapt G2 HDMS apparatus using a positive electrospray (ESI) ionization source.

4.2 Chapter 1 : Synthesis and application of original *P*-stereogenic Brønsted acid catalysts

4.2.1 Synthesis of *P*-stereogenic thiophosphinic acid catalysts

dichloro(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)phosphane (161)

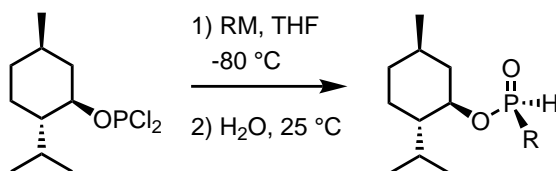


Protocol:¹

Under an argon atmosphere, in a round bottom flask, PCl₃ (8.7 mL, 100 mmol, 5 eq.) was cooled to 0 °C. *L*-menthol (3.12 g, 20 mmol, 1 eq.) was added slowly in portions over 20 min. After completion of the addition, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at 25 °C during 16 h. The extra amount of PCl₃ was removed under vacuum and the solid residue was used in the next step without further purification (5.1 g, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.50 (dtd, *J* = 13.7, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 2.36 (dddd, *J* = 12.3, 4.9, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 2.03 (dq, *J* = 13.9, 7.1, 2.3 Hz, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.48 (tdq, *J* = 12.8, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.38 (dddd, *J* = 12.5, 10.4, 3.5, 2.1 Hz, 1H), 1.23 (td, *J* = 12.3, 10.9 Hz, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 1H), 0.93 (m, 7H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 176.07.

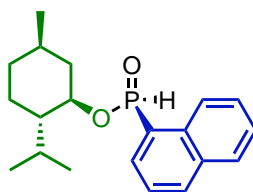
Synthesis of *P*-stereogenic H-menthylphosphinates²



¹Bauer, S.; Tschirschwitz, S.; Lönnecke, P.; Frank, R.; Kirchner, B.; Clarke, M. L.; Hey-Hawkins, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 2776–2788.

²Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10728–10731.

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (*R_P*)-naphthalen-1-ylphosphinate (164)



Chemical Formula: C₂₀H₂₇O₂P

Molecular Weight: 330,41

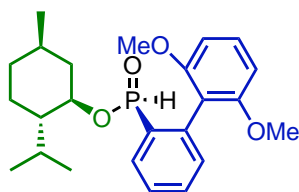
Protocol:

Under an argon atmosphere, a suspension of Mg turnings (528 mg, 22 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (20 mL) was heated at 70 °C. 1-bromonaphthalene (2.8 mL, 20 mmol, 1 eq.) was then added slowly and the resulting mixture was heated at reflux during 2 h. The reaction mixture was then cooled to 25 °C. The solution of Grignard reagent was then added dropwise to a solution of MenOPCl₂ **161** (5.2 g, 20 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (20 mL) cooled to -78 °C under an argon atmosphere. 20 mL of anhydrous THF was added to dissolve the observed precipitate. After completion of the addition, the resulting mixture was stirred at 25 °C during 15 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to -78 °C and H₂O (4 mL) was added slowly to quench the reaction. The reaction was then warmed up to 25 °C slowly. The resulting mixture was extracted twice with Et₂O then the combined organic layers were washed with NaHCO₃ (sat. aq. sol.), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product which was recrystallized from cold EtOAc/*n*-hexane to get the purified product as white solid (990 mg, 15%).

dr = 18:1 (according to ³¹P NMR); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.56 – 8.48 (m, 1H), 8.11 – 7.87 (m, 3H), 7.98 (d, J_{H-P} = 554.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 3H), 4.37 (qd, J = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 2.27 (ddt, J = 12.2, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 2.16 (qt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 3H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.26 (td, J = 12.2, 10.8 Hz, 1H), 1.15 – 0.96 (m, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.15 (maj.), 23.07 (min.).

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (R_P)-(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphinate (165)



Chemical Formula: $C_{24}H_{33}O_4P$

Molecular Weight: 416,50

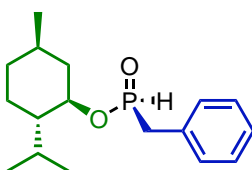
Protocol:

Under an argon atmosphere, to a suspension of 2'-bromo-2,6-dimethoxy-1,1'-biphenyl (2.93 g, 10 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et_2O (50 mL) was added $nBuLi$ (2 M in hexane, 5 mL, 10 mmol, 1 eq.) dropwise at 0 °C. After completion of the addition, the resulting yellow suspension was stirred at 25 °C during 5 h. The resulting suspension was cooled to -78 °C and a solution of $MenOPCl_2$ **161** (2.6 g, 10 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et_2O (20 mL) was added dropwise over 5 min. The resulting mixture was then warmed up to 25 °C and stirred for 17 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to -78 °C and H_2O (5 mL) was added slowly to quench the reaction. The reaction was then warmed up to 25 °C slowly. The solvent was then evaporated under vacuum to get the crude product which was recrystallized from cold $EtOAc/n$ -hexane to get the purified product as white solid (2.1 g, 51%).

dr = >20:1 (according to ^{31}P NMR); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.05 (dddd, J = 13.2, 7.8, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.58 (tt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J_{H-P} = 569.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.62 (ddd, J = 12.4, 8.3, 0.9 Hz, 2H), 4.02 (qd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.57 (tq, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 1.41 (ddtd, J = 29.6, 12.2, 6.8, 3.0 Hz, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 1H), 0.94 - 0.80 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 24.70.

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (R_P)-benzylphosphinate (166)



Chemical Formula: $C_{17}H_{27}O_2P$

Molecular Weight: 294,37

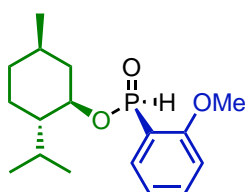
Protocol:

Under an argon atmosphere, to a solution of MenOPCl₂ **161** (2.57 g, 10 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O cooled at -78 °C was added dropwise Grignard reagent (1 M in THF, 10 mL, 10 mmol, 1 eq.). After completion of the addition, the resulting mixture was stirred at 25 °C during 15 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction white suspension was cooled to -78 °C and H₂O (2 mL) was added slowly to quench the reaction. The reaction was then warmed up to 25 °C slowly. The resulting mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc then the organic layer was washed with NaHCO₃ (sat. aq. sol.), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product which was recrystallized from cold *n*-hexane to get the purified product as white solid (1.7 g, 59%).

dr = >20:1 (according to ³¹P NMR); (10.7 g, 86%). The **dr** could not be improved after different attempts of recrystallization. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 37.04.

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (R_P)-(2-methoxyphenyl)phosphinate (167)



Chemical Formula: C₁₇H₂₇O₃P
Molecular Weight: 310,37

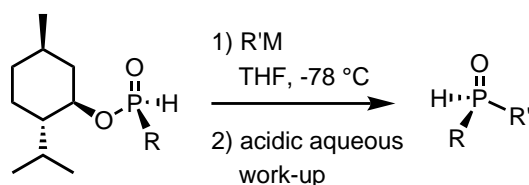
Protocol:

Under an argon atmosphere, a suspension of Mg turnings (1.05 g, 44 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (40 mL) was heated at 70 °C. 2-bromoanisole (7.48 g, 40 mmol, 1 eq.) was then added slowly and the resulting mixture was heated at reflux during 2 h. The reaction mixture was then cooled to 25 °C. The solution of Grignard reagent was then added dropwise to a solution of MenOPCl₂ **161** (10.3 g, 40 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (80 mL) cooled to -78 °C under an argon atmosphere. After completion of the addition, the resulting white suspension was stirred at 25 °C during 15.5 h.

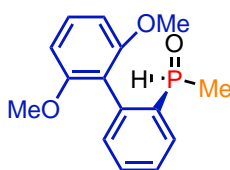
After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to -78 °C and H₂O (10 mL) was added slowly to quench the reaction. The reaction was then warmed up to 25 °C slowly. The solvent was then evaporated under vacuum to get the crude product which was recrystallized from different solvent to get the product as brown solid (10.7 g, 86%). The **dr** could not be improved after different attempts of recrystallization.

dr = 4:1 (according to ³¹P NMR) ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.80 (maj.), 18.0 (min.).

Synthesis of *P*-stereogenic enantioenriched SPOs³



(*S_P*)-(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)(methyl)phosphine oxide (**168**)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇O₃P
Molecular Weight: 276,27

Protocol:

Under an argon atmosphere, a solution of MeLi (1.6 M in Et₂O, 1.9 mL, 3 mmol, 3 eq.) was cooled to -78 °C, then a solution of **165** (416 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (1 mL) was added dropwise to the mixture which was then stirred at this temperature during 12 h.

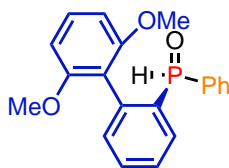
After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was allowed to warm up to 25 °C and was stirred for 4 h. After cooling to -10 °C, degassed NH₄Cl (sat. aq. sol.) and H₂SO₄ (1 M aq. sol.) were added to quench the reaction which was then warmed to 25 °C. The reaction mixture was extracted three times with CHCl₃, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by neutral alumina column chromatography eluting with PE-CH₂Cl₂-MeOH 1:1:0 to 0:200:1 to get the purified product as white solid (86 mg, 31%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.07 (ddd, *J* = 12.7, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dddd, *J* = 15.0, 7.6, 5.6, 3.8 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.19 (dq, *J* = 486.8, 3.7 Hz, 1H), 6.71 – 6.54 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.38 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 3H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.99; **HPLC** (Chiralpak IG, Heptane/Ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254 nm): *t*_{major} = 11.41 min, *t*_{minor} = 13.35 min, ee = 88%.

³Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731.

(S_P)-(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)(phenyl)phosphine oxide (169)



Chemical Formula: C₂₀H₁₉O₃P

Molecular Weight: 338,34

Protocol:

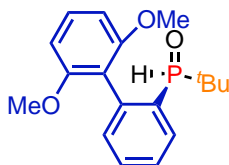
Under an argon atmosphere, a solution of ⁿBuLi (2.2 M in hexane, 1.44 mL, 3.2 mmol, 3.2 eq.) was added slowly to a solution of bromobenzene (549 mg, 3.5 mmol, 3.5 eq.) in anhydrous Et₂O (2 mL) at 0 °C then the resulting mixture was stirred for 1 h. After cooling to -78 °C, a solution of **165** (416 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise to the mixture which was then stirred at this temperature during 15 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), degassed NH₄Cl (sat. aq. sol.) was added at -78 °C to quench the reaction which was then warmed up to 25 °C slowly. The reaction mixture was extracted three times with CHCl₃, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by neutral alumina column chromatography eluting with CH₂Cl₂-MeOH 200:1 to get the purified product as white solid (148 mg, 44%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.27 – 8.06 (m, 1H), 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.63 (d, J = 496 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.11 (m, 5H), 6.60 (dq, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.31 (dq, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19.25; **HPLC** (Chiralpak AZ-H, Heptane/Ethanol (60/40), flowrate = 1 mL/min, λ = 230 nm): t_{major} = 7.57 min, t_{minor} = 8.71 min, ee = 92%.

(S_P)-tert-butyl(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine oxide (170)



Chemical Formula: C₁₈H₂₃O₃P

Molecular Weight: 318,35

Protocol:

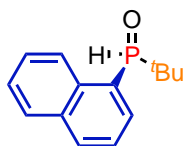
Under an argon atmosphere, a solution of *t*BuLi (1.5 M in pentane, 2 mL, 3 mmol, 3 eq.) was cooled to -78 °C, then a solution of **165** (416 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise to the mixture which was then stirred at this temperature during 14 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was slowly warmed up to 25 °C. Degassed NH₄Cl (sat. aq. sol.) was added to quench the reaction. The reaction mixture was then diluted with H₂O, extracted twice with CHCl₃, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by deactivated silica gel (with 10% H₂O) column chromatography eluting with CH₂Cl₂-MeOH 50:1 to get the purified product as white solid (68 mg, 21%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02 – 7.90 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 474.4 Hz, 1H), 6.61 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 0.96 (d, J = 16.5 Hz, 9H); **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 41.41; **HPLC** (Chiralpak IG, Heptane/Ethanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 254 nm): *t*_{major} = 14.86 min, *t*_{minor} = 13.67 min, ee = 98%.

(S_P)-tert-butyl(naphthalen-1-yl)phosphine oxide (171)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇OP
Molecular Weight: 232,26

Protocol:

Under an argon atmosphere, a solution of *t*BuLi (1.7 M in pentane, 1.2 mL, 2.1 mmol, 2.1 eq.) was cooled to -78 °C, then a solution of **164** (330 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise to the mixture which was then warmed up to 25 °C and stirred during 15 h.

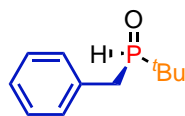
After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to -78 °C. Degassed NH₄Cl (sat. aq. sol.) was added dropwise to quench the reaction. The reaction mixture was then warmed up to 25 °C, extracted twice with CH₂Cl₂, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by recrystallization from CH₂Cl₂/*m*hexane to get the purified product as white solid (130 mg, 32%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.78 – 8.67 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.2,

1.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 17.7, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 456.7$ Hz, 1H) 1.19 (d, $J = 16.6$ Hz, 9H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 52.33; HPLC (Chiralpak IB, Heptane/Ethanol (70/30), flowrate = 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm): $t_{\text{major.}}$ = 4.77 min, $t_{\text{minor.}}$ = 5.56 min, ee = 94%.

(*R*_P)-benzyl(tert-butyl)phosphine oxide (172)



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{OP}$

Molecular Weight: 196,23

Protocol:

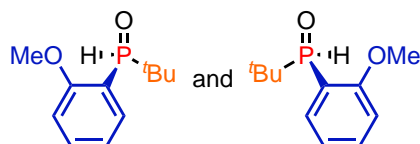
Under an argon atmosphere, a solution of $t\text{BuLi}$ (1.7 M in pentane, 1.3 mL, 2.2 mmol, 2.2 eq.) was cooled to -78 °C, then a solution of **166** (330 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise to the mixture which was then stirred at this temperature during 15 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was warmed up to 25 °C for 30 min than cooled again at -78 °C. Degassed NH_4Cl (sat. aq. sol.) was added dropwise to quench the reaction. The reaction mixture was then warmed up to 25 °C, extracted twice with CH_2Cl_2 , then the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by recrystallization from CH_2Cl_2 /hexane to get the purified product as white solid (62 mg, 32%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33 – 7.14 (m, 5H), 6.45 (ddd, $J = 461.2, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 9H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 52.08. HPLC (Lux-Amylose-1, Heptane/isopropanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm): $t_{\text{major.}}$ = 8.49 min, $t_{\text{minor.}}$ = 14.02 min, ee = 90%.

(*S*_P)-tert-butyl(2-methoxyphenyl)phosphine oxide (173)



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 212,23

Protocol:

Under an argon atmosphere, a solution of $t\text{BuMgCl}$ (2.0 M in THF, 7.5 mL, 15 mmol, 3 eq.) was cooled to

0 °C, then a solution of **167** (1.58 g, 5 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (5 mL) was added dropwise to the mixture which was then stirred at 25 °C during 3 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to 0 °C. Degassed NH₄Cl (sat. aq. sol.) was added dropwise to quench the reaction. The reaction mixture was then diluted with H₂O, extracted twice with CH₂Cl₂, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

The crude was purified by deactivated silica gel (with 10% H₂O) column chromatography eluting with PE-Et₂O 1:1 to 0:1 to get the purified product as white solid (880 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (ddd, J = 12.6, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J = 476.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.15 (d, J = 16.9 Hz, 9H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 36.42; **HPLC** (Chiralpak IA, Heptane/ethanol (80/20), flowrate = 5 mL/min, λ = 254 nm): About 870 mg of compound **173** is dissolved in 5 mL of ethanol, injections (stacked): 13 times 400 μL, every 9.5 minutes, 468 mg of the first eluted (t = 5.14 min) with ee > 99% and 325 mg of the second eluted (t = 9.07 min) with ee > 99.5%.

(S_P)-tert-butyl(phenyl)phosphine oxide (**174**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₅OP

Molecular Weight: 182,20

Protocol:

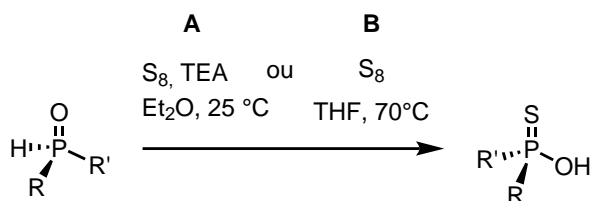
Under an argon atmosphere, a solution of ^tBuMgCl (2.0 M in THF, 5 mL, 10 mmol, 1 eq.) was added to a solution of PhPCl₂ (1.4 mL, 10 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (10 mL) cooled to -78 °C.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to 0 °C. H₂SO₄ (1 M aq. sol.) was added slowly to quench the reaction which was stirred during 1 h. The reaction mixture was then diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂, then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (dddd, J = 8.2, 5.6, 2.8, 1.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 452.5 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 16.6 Hz, 9H). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 47.46; **HPLC** ((S,S)-Whelk-O1, Heptane/ethanol (70/30), flowrate = 5 mL/min, λ = 254 nm): About 1.9 g of compound **174** are dissolved in 6.2 mL of Hexane/Ethanol 70/30, injections (stacked): 78 times 80 μL, every 5.8 minutes, 800 mg of the first eluted (t = 7.43 min) with ee >98.5% and 785 mg of the

second eluted ($t = 8.99$ min) with $ee > 98\%$.

Synthesis of *P*-stereogenic enantioenriched thiophosphinic acids



General Procedure I.1 A:⁴

Under an argon atmosphere, to a solution of SPO (1 eq.) and S₈ (1.5 eq.) in anhydrous Et₂O was added TEA (1 eq.) at 25 °C.

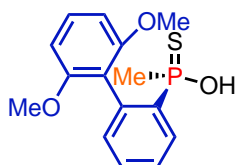
After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ to dissolve the formed solid and Et₂O. The reaction mixture was extracted three times with NaOH (10% aq. sol.). The aqueous layer was washed once with Et₂O then the pH was adjusted to 2 with HCl (1 M aq. sol.). After extraction three times with CH₂Cl₂ then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product with no further purification.

General Procedure I.1 B:⁵

Under an argon atmosphere, a solution of SPO (1 eq.) and S₈ (1 eq.) in anhydrous THF was heated at 70 °C. The solvent was removed under argon to give the crude product with no further purification.

N.B.: The thiophosphinic acids could not be analyzed by chiral HPLC due to the acidic function. According to literature for this enantiospecific reaction, the given ee of thiophosphinic acids correspond to the ee of SPOs.

(*R_P*)-(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)(methyl)phosphinothioic O-acid (175)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇O₃PS
Molecular Weight: 308,33

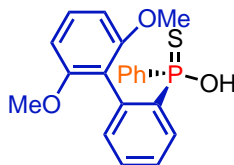
⁴Nishiyama, Y.; Hosoya, T.; Yoshida, S. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5771–5774.

⁵Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12648–12655.

Synthesized according to general procedure I.1 **A** using SPO **168** (70 mg, 0.27 mmol, 1 eq.), S₈ (8.6 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq), TEA (37.6 μ L, 0.27 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (1 mL) during 3 h. The crude product was obtained as white solid (43.6 mg, 46%).

¹H NMR (300 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 8.45 (ddd, *J* = 16.2, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 1.66 (d, *J* = 14.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 157.83, 157.13, 136.29 (d, *J* = 8.8 Hz), 134.64, 133.86 (d, *J* = 13.9 Hz), 133.38, 132.09 (d, *J* = 10.7 Hz), 131.80 (d, *J* = 2.1 Hz), 130.22, 127.33 (d, *J* = 13.5 Hz), 118.85 (d, *J* = 3.3 Hz), 104.57, 56.19, 55.74, 23.90 (d, *J* = 78.6 Hz); **³¹P NMR** (121 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 83.04.

(R_P)-(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)(phenyl)phosphinothioic O-acid (176)

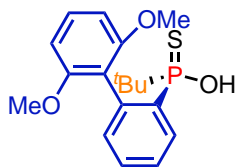


Chemical Formula: C₂₀H₁₉O₃PS
Molecular Weight: 370,40

Synthesized according to general procedure I.1 **A** using SPO **169** (108 mg, 0.33 mmol, 1 eq.), S₈ (16 mg, 0.5 mmol, 1.5 eq), TEA (46 μ L, 0.33 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (2 mL) during 11 h. The crude product was obtained as white solid (83 mg, 69%).

¹H NMR (300 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 8.81 – 8.54 (m, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.17 (m, 4H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 157.40, 155.84, 136.45 (d, *J* = 49.2 Hz), 135.65 (d, *J* = 55.4 Hz), 134.67 (d, *J* = 14.6 Hz), 133.73 (d, *J* = 94.7 Hz), 132.25 (d, *J* = 10.4 Hz), 132.06 (d, *J* = 2.8 Hz), 130.12 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.01 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.87, 127.43 (d, *J* = 13.9 Hz), 127.36 (d, *J* = 4.9 Hz), 118.89, 104.85 (d, *J* = 8.5 Hz), 56.79, 55.02; **³¹P NMR** (121 MHz, **CDCl**₃): δ (ppm) = 76.12.

(R_P)-tert-butyl(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphinothioic O-acid (177)



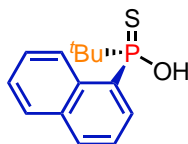
Chemical Formula: C₁₈H₂₃O₃PS

Molecular Weight: 350,41

Synthesized according to general procedure I.1 **A** using SPO **170** (55 mg, 0.17 mmol, 1 eq.), S₈ (8.3 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq), TEA (24 μL, 0.17 mmol, 1 eq.) in anhydrous Et₂O (2 mL) during 3 h. The crude product was obtained as white solid (36.7 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.45 – 8.14 (m, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.1, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 18.1 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 17.5 Hz, 9H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 105.34.

(R_P)-tert-butyl(naphthalen-1-yl)phosphinothioic O-acid (178)



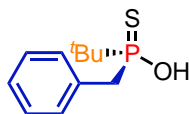
Chemical Formula: C₁₄H₁₇OPS

Molecular Weight: 264,32

Synthesized according to general procedure I.1 **B** using SPO **171** (69 mg, 0.3 mmol, 1 eq.), S₈ (9.6 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) during 2 h. The crude product was obtained as white solid (78.4 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.03 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.5, 3.8 Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 1.16 (d, J = 17.8 Hz, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.96 (d, J = 9.3 Hz), 133.82 (d, J = 10.3 Hz), 133.34, 133.23 (d, J = 3.4 Hz), 128.74, 128.13, 127.91 (d, J = 2.7 Hz), 126.50, 125.92, 123.94 (d, J = 13.7 Hz), 38.13 (d, J = 72.0 Hz), 24.88 (d, J = 2.2 Hz); **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 99.15.

(S_P)-benzyl(tert-butyl)phosphinothioic O-acid (179)



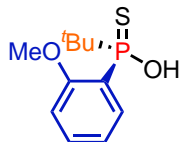
Chemical Formula: C₁₁H₁₇OPS

Molecular Weight: 228,29

Synthesized according to general procedure I.1 **B** using SPO **172** (60 mg, 0.3 mmol, 1 eq.), S₈ (9.6 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) during 3 h. The crude product was obtained as white solid (29 mg, 44%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 – 7.15 (m, 5H), 3.39 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 17.1 Hz, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 131.50 (d, J = 9.1 Hz), 130.64 (d, J = 5.3 Hz), 128.26 (d, J = 3.0 Hz), 127.03 (d, J = 3.3 Hz), 37.49 (d, J = 58.1 Hz), 36.29 (d, J = 67.3 Hz), 24.64; ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 104.86.

(R_P)-tert-butyl(2-methoxyphenyl)phosphinothioic O-acid (180)



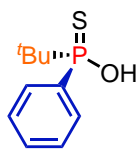
Chemical Formula: C₁₁H₁₇O₂PS

Molecular Weight: 244,29

Synthesized according to general procedure I.1 **B** using SPO **173** (63.6 mg, 0.3 mmol, 1 eq.), S₈ (9.6 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) during 2.5 h. The crude product was then purified by recrystallization from "hexane at 25 °C to give the purified product as white solid (30 mg, 41%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.04 (ddd, J = 14.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dddd, J = 8.5, 7.4, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (tdd, J = 7.5, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.18 (d, J = 17.9 Hz, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.30 (d, J = 2.6 Hz), 137.25 (d, J = 9.9 Hz), 133.90 (d, J = 2.5 Hz), 121.71 (d, J = 12.2 Hz), 119.55 (d, J = 81.7 Hz), 111.13 (d, J = 6.5 Hz), 56.09, 38.29 (d, J = 72.3 Hz), 24.59 (d, J = 2.1 Hz); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 105.50.

(R_P)-tert-butyl(phenyl)phosphinothioic O-acid (181)



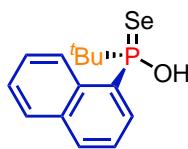
Chemical Formula: C₁₀H₁₅OPS

Molecular Weight: 214,26

Synthesized according to general procedure I.1 **B** using SPO **174** (270 mg, 1.5 mmol, 1 eq.), S₈ (48 mg, 1.5 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (4 mL) during 2 h. The crude product was then purified by recrystallization from *n*-hexane at 25 °C to give the purified product as white solid (210 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.36 (dddd, J = 8.2, 6.5, 3.2, 1.3 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 17.6 Hz, 9H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 132.33 (d, J = 10.2 Hz), 131.48 (d, J = 3.2 Hz), 127.72 (d, J = 12.3 Hz), 36.31 (d, J = 73.0 Hz), 24.25 (d, J = 1.7 Hz). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 98.62.

(R_P)-tert-butyl(naphthalen-1-yl)phosphinoselenoic O-acid (182)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇OPSe

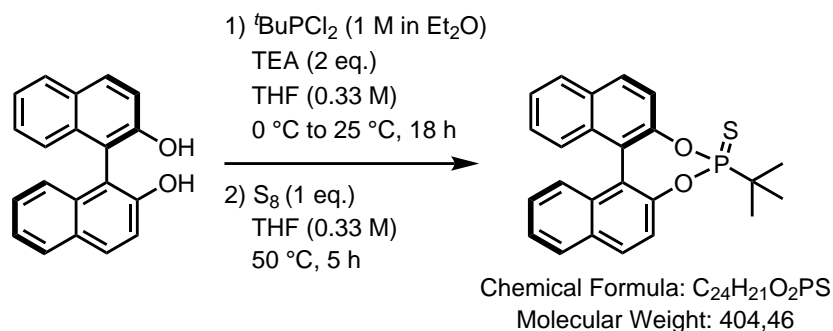
Molecular Weight: 311,22

Synthesized according to general procedure I.1 **B** using SPO **171** (25 mg, 0.108 mmol, 1 eq.), Se (8.6 mg, 0.108 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (2 mL) during 3 h. The crude product was obtained as white solid (13 mg, 50%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.13 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 8.31 – 8.12 (m, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.1, 7.2, 2.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 18.2 Hz, 9H).; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.17, 133.80 (d, J = 9.2 Hz), 133.32 (d, J = 8.7 Hz), 133.00, 128.62, 127.92, 126.38, 125.96, 123.88, 123.74, 38.69 (d, J = 60.8 Hz), 25.14. **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 98.69 (br. s).

4.2.2 Synthesis of *P*-stereogenic thiophosphonic acid catalysts

4-(*tert*-butyl)dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepine 4-sulfide (187)



Protocol:⁶

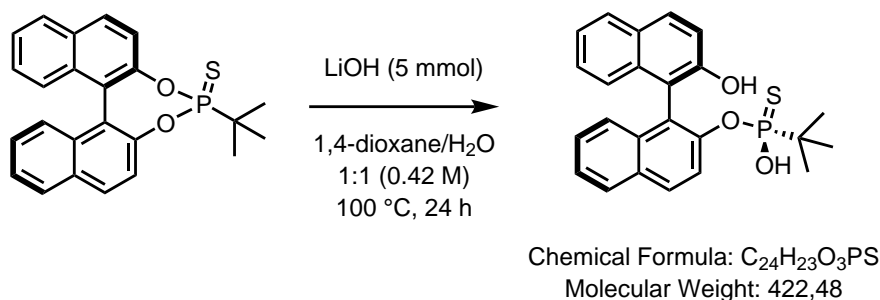
In a flame dried Schlenk flask, under an argon atmosphere, to a solution of (*R*)-BINOL (573 mg, 2 mmol, 1 eq.) in anhydrous degassed THF (6 mL) was added TEA (0.54 mL, 4 mmol, 2 eq.) at 0 °C. Then $t\text{BuPCl}_2$ (1 M in Et_2O , 2.1 mL, 2.1 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 25 °C during 18 h. Elemental sulfur (64.1 mg, 2 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C during 5 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then diluted with H_2O then the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude as white powder (748 mg, 93%). The crude product was used in the next step without further purification.

R_f = 0.72 (PE-EtOAc = 4:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.07 – 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.36 – 7.16 (m, 4H), 1.35 (d, J = 18.9 Hz, 9H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 128.12.

⁶Drabowicz, J.; Krasowska, D.; Łopusiński, A.; Aftyka, A.; Pokora-Sobczak, P.; Urbaniak, M.; Szyrej, M.; Wieczorek, W. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 681–690.

O-(2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl) O-hydrogen (*S_P*)-tert-butylphosphonothioate (188)



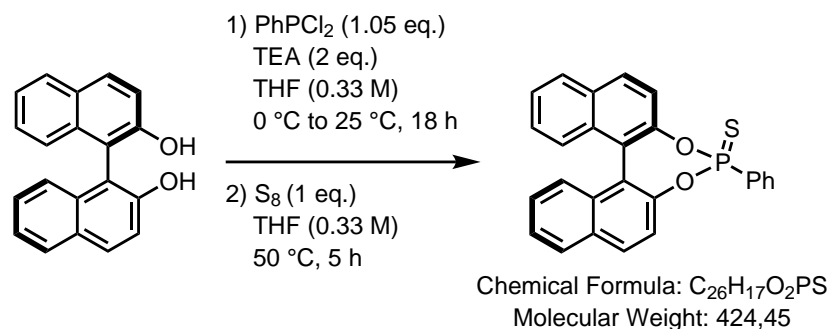
Protocol:⁷

To a solution of **187** (202 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) in 1,4-dioxane/H₂O (0.6 mL / 0.6 mL) was added LiOH in one portion (60 mg, 2.5 mmol, 5 eq.). The reaction mixture was then stirred at 100 °C during 24 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), HCL (1M aq. sol.) was added to the reaction mixture until pH = 1. The aqueous layer was then extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as dark green oil. The crude product was purified by reversed phase column chromatography using silica gel C18 (solid deposit) and eluting with acetone/H₂O to get the purified product as green solid (180 mg, 85%).

R_f = 0.19 (CH₂Cl₂-MeOH); **dr** (*R_a*,*S_P*):(*R_a*,*R_P*) = >20:1 **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02 – 7.80 (m, 5H), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 19.2 Hz, 9H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.31, 148.22, 148.10, 133.78, 133.68, 131.53, 130.32, 129.24, 128.39, 127.93, 127.43, 126.73, 125.90, 125.75, 125.22, 123.69, 122.04, 122.00, 117.77, 115.02, 36.60 (d, ¹*J*_{C-P} = 106.6 Hz), 23.87; **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 102.93.

4-phenyldinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-sulfide (189)



⁷Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Murai, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1375–1379.

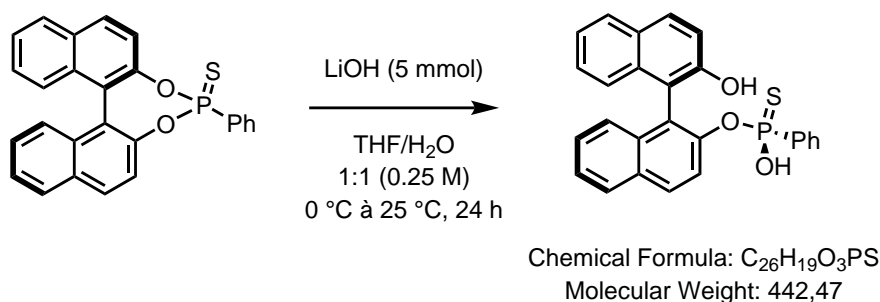
Protocol:

In a flame dried Schlenk flask, under an argon atmosphere, to a solution of (*R*)-BINOL (1.43 g, 5 mmol, 1 eq.) in anhydrous degassed THF (15 mL) was added TEA (1.35 mL, 10 mmol, 2 eq.) at 0 °C. Then PhPCl₂ (0.71 mL, 5.25 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 25 °C during 18 h. Elemental sulfur (160 mg, 5 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C during 5 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then diluted with H₂O then the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed once with NaHCO₃ (sat. aq. sol.) and once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as white powder (1.89 g, 89%). The crude product was used in the next step without further purification.

R_f = 0.74 (PE-EtOAc = 4:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.2, 6.2, 4.9 Hz, 3H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 1H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 100.48.

O-(2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl) O-hydrogen (*S_P*)-phenylphosphonothioate (190)



Protocol:

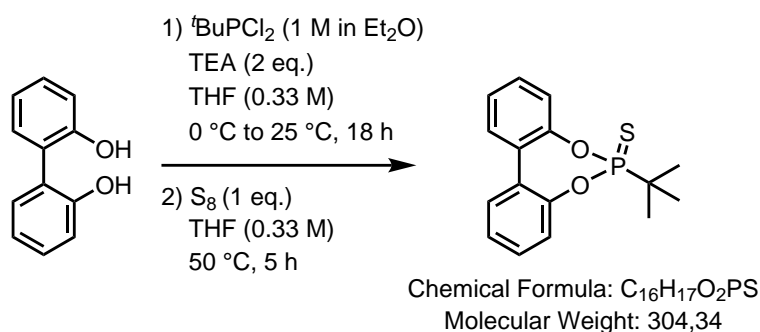
To a solution of **189** (424 mg, 1 mmol, 1 eq.) in THF/H₂O (2 mL / 2 mL) was added LiOH in one portion (120 mg, 5 mmol, 5 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 25 °C during 24 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), HCL (1M aq. sol.) was added to the reaction mixture until pH = 1. The aqueous layer was then extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as white solid (389 mg, 88%). The crude product was used without no further purification.

R_f = 0.22 (CH₂Cl₂-MeOH); **dr** (*R_a*,*S_P*):(*R_a*,*R_P*) = 75:25 (ratio measured according to ³¹P) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.04 – 7.91 (m, 3H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H),

7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (m, 7H), 7.16 – 7.02 (m, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 80.61 (min), 79.88 (maj).

6-(tert-butyl)dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphepine 6-sulfide (192)



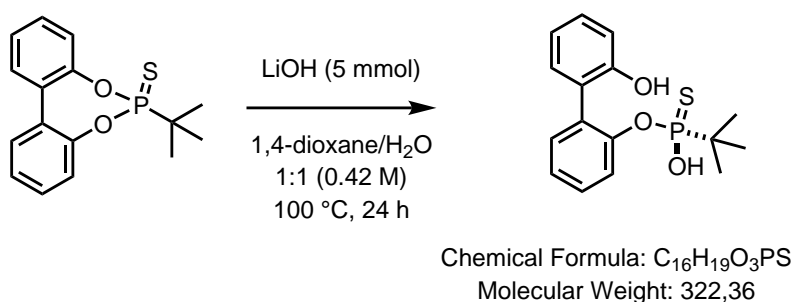
Protocol:

In a flame dried Schlenk flask, under an argon atmosphere, to a solution of 2,2'-biphenol (466 mg, 2.5 mmol, 1 eq.) in anhydrous degassed THF (10 mL) was added TEA (0.7 mL, 5 mmol, 2 eq.) at 0 °C. Then $t\text{BuPCl}_2$ (1 M in Et_2O , 3 mL, 3 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 25 °C during 18 h. Elemental sulfur (80 mg, 2.5 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C during 5 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then diluted with H_2O then the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed once with NaHCO_3 (sat. aq. sol.) and once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude as light green oil (400 mg, 53%). The crude product was used in the next step without further purification.

R_f = 0.82 (PE-EtOAc = 4:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.4, 6.3, 1.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 1.40 (d, J = 18.9 Hz, 9H). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 126.49.

O-(2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl) O-hydrogen tert-butylphosphonothioate (193)



Protocol:

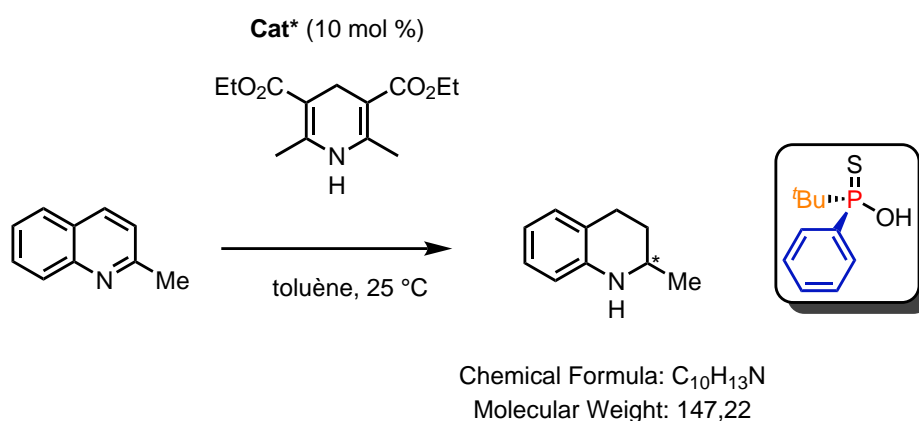
To a solution of **192** (304 mg, 1 mmol, 1 eq.) in 1,4-dioxane/H₂O (2 mL / 2mL) was added LiOH in one portion (120 mg, 5 mmol, 5 eq.). The reaction mixture was then stirred at 100 °C during 24 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), HCL (1M aq. sol.) was added to the reaction mixture until pH = 1. The aqueous layer was then extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as light green solid (303 mg, 94%). The crude was used with no further purification.

R_f = 0.25 (CH₂Cl₂-MeOH) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 1.07 (d, J = 19.3 Hz, 9H). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 103.76.

4.2.3 Application of *P*-stereogenic catalysts

2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (195)



Protocol:⁸

Under an argon atmosphere, to a solution of quinaldine **194** (27 μ L, 0.2 mmol, 1 eq.) in anhydrous toluene (1 mL) was added Hantzsch ester (152 mg, 0.6 mmol, 3 eq.) and the thiophosphinic acid catalyst **181** (4.3 mg, 0.02 mmol, 10 mol%). The reaction mixture was stirred at 25 °C during 48 h.

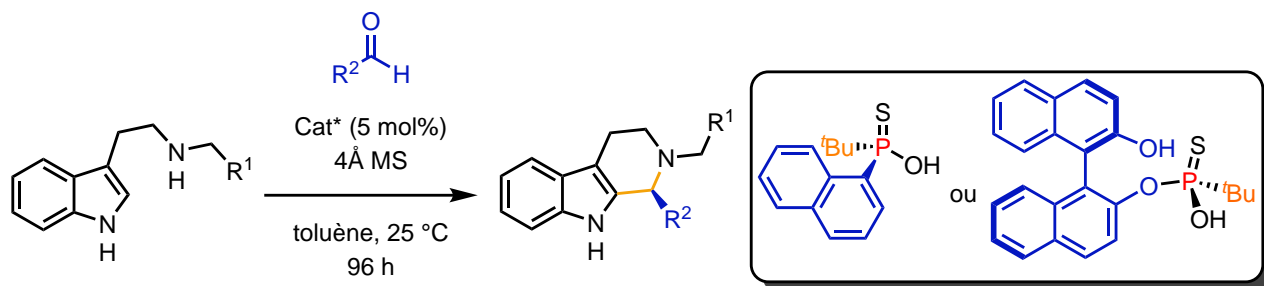
The reaction mixture was redissolved with CH₂Cl₂ and concentrated under vacuum to get the crude product as light green solid. The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 100:0 - 97:3 to get the purified product as colorless oil (7 mg, 24%).

R_f = 0.97 (PE:EtOAc = 7:3) – yellow spot with *p*-anisaldehyde; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.61 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.52 – 6.41 (m, 1H), 3.97 – 3.49 (m, 1H), 3.41 (dq, J = 10.0, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.84 (dddt, J = 17.2, 11.4, 5.7, 1.1 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 16.4, 5.3, 3.5 Hz,

⁸Yuan, M.; Mbaezue, I. I.; Zhou, Z.; Topic, F.; Tsantrizos, Y. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8690–8694.

1H), 1.93 (dddd, J = 12.8, 5.7, 3.5, 2.8 Hz, 1H), 1.68 – 1.49 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H); **HPLC** (Lux-Cellulose-3, Heptane/Ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): t_{major} = 6.58 min, t_{minor} = 7.18 min, ee = 10%.

Enantioselective Pictet-Spengler reaction⁹

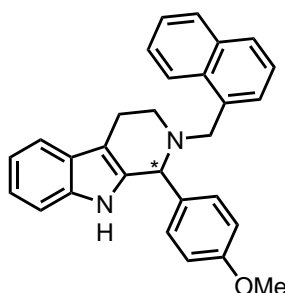


General procedure I.1 C:

Under an argon atmosphere, to a solution of tryptamine derivative (1 eq.) in anhydrous toluene (0.1 M) was added *P*-stereogenic acid catalyst (5 mol%) and 4 Å MS (1.5 g/ mmol) then the reaction mixture was stirred at 25 °C during 15 min. Then, the aldehyde (1.5 eq.) was added to the reaction mixture which was stirred at 25 °C during 96 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was filtered by suction (washing with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated under vacuum to give the crude product which was then purified by silica gel column chromatography.

1-(4-methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (199a)



Chemical Formula: C₂₉H₂₆N₂O
Molecular Weight: 418,54

Synthesized according to general procedure I.1 C using *N*-(naphthalen-1-yl)-tryptamine (60 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), *p*-anisaldehyde (36 μ L, 0.3 mmol, 1.5 eq.), 4 Å MS (300 mg) and thiophosphinic acid catalyst **570**

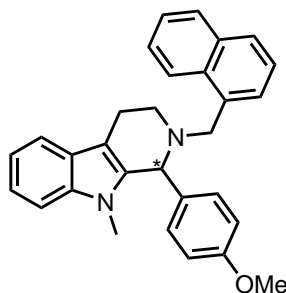
⁹Huang, D.; Xu, F.; Lin, X.; Wang, Y. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3148–3152.

(2.64 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) in anhydrous toluene (2 mL).

The crude was purified by silica gel column chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 25:1 to 9:1 to give the purified product as yellow solid (81.2 mg, 97%).

R_f = 0.43 (PE:EtOAc = 10:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.04 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (pd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 4.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.22 (dt, J = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 2.82 (dtd, J = 13.1, 4.9, 2.7 Hz, 2H), 2.69 (ddd, J = 11.7, 9.0, 4.4 Hz, 1H); **HPLC** (Chiralpak IA, Heptane/Ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): $t_{\text{major.}}$ = 6.41 min, $t_{\text{minor.}}$ = 7.49 min, ee = 40%.

1-(4-methoxyphenyl)-9-methyl-2-(naphthalen-1-ylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (199b)



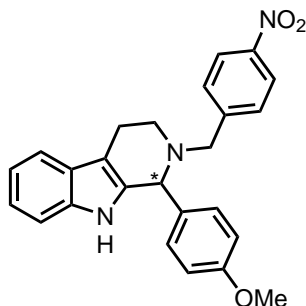
Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$
Molecular Weight: 432.57

Synthesized according to general procedure I.1 C using *N*-(naphthalen-1-yl)-*N*-Me-tryptamine (47 mg, 0.15 mmol, 1 eq.), *p*-anisaldehyde (28 μL , 0.23 mmol, 1.5 eq.), 4 Å MS (225 mg) and thiophosphinic acid catalyst **570** (2.0 mg, 0.008 mmol, 5 mol%) in anhydrous toluene (1.5 mL).

The crude was purified by silica gel column chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 16:1 to give the purified product as green oil (29.8 mg, 46%).

R_f = 0.65 (PE:EtOAc = 10:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.43 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 6.93 (m, 3H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 6.62 – 6.53 (m, 2H), 4.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.57 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.08 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.63 – 2.46 (m, 1H); **HPLC** (Lux-Amylose-1, Heptane/isopropanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): $t_{\text{major.}}$ = 4.44 min, $t_{\text{minor.}}$ = 4.83 min, ee = 0%.

1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrobenzyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (199c)



Chemical Formula: C₂₅H₂₃N₃O₃

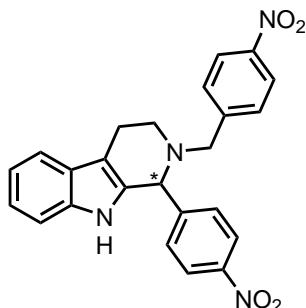
Molecular Weight: 413,48

Synthesized according to general procedure I.1 C using *N*-(4-NO₂-benzyl)-tryptamine (59 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), *p*-anisaldehyde (36 μL, 0.3 mmol, 1.5 eq.), 4 Å MS (300 mg) and thiophosphonic acid catalyst **570** (2.64 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) in anhydrous toluene (2 mL).

The crude was purified by silica gel column chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 10:1 to 7:3 to give the purified product as yellow solid (59 mg, 72%).

R_f = 0.30 (PE:EtOAc = 10:1) – pink spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.22 – 8.12 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (tt, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 11.6, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 2.94 (dddd, *J* = 15.1, 9.8, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 11.5, 9.8, 4.2 Hz, 1H); **HPLC** (Lux-Cellulose-2, Heptane/ethanol (70/30), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): *t*_{major} = 6.41 min, *t*_{minor} = 5.66 min, ee = 33%.

2-(4-nitrobenzyl)-1-(4-nitrophenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (199d)



Chemical Formula: C₂₄H₂₀N₄O₄

Molecular Weight: 428,45

Synthesized according to general procedure I.1 C using *N*-(4-NO₂-benzyl)-tryptamine (59 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), 4-NO₂-benzaldehyde (45 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.), 4 Å MS (300 mg) and thiophosphonic acid catalyst

188 (2.64 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) in anhydrous toluene (2 mL).

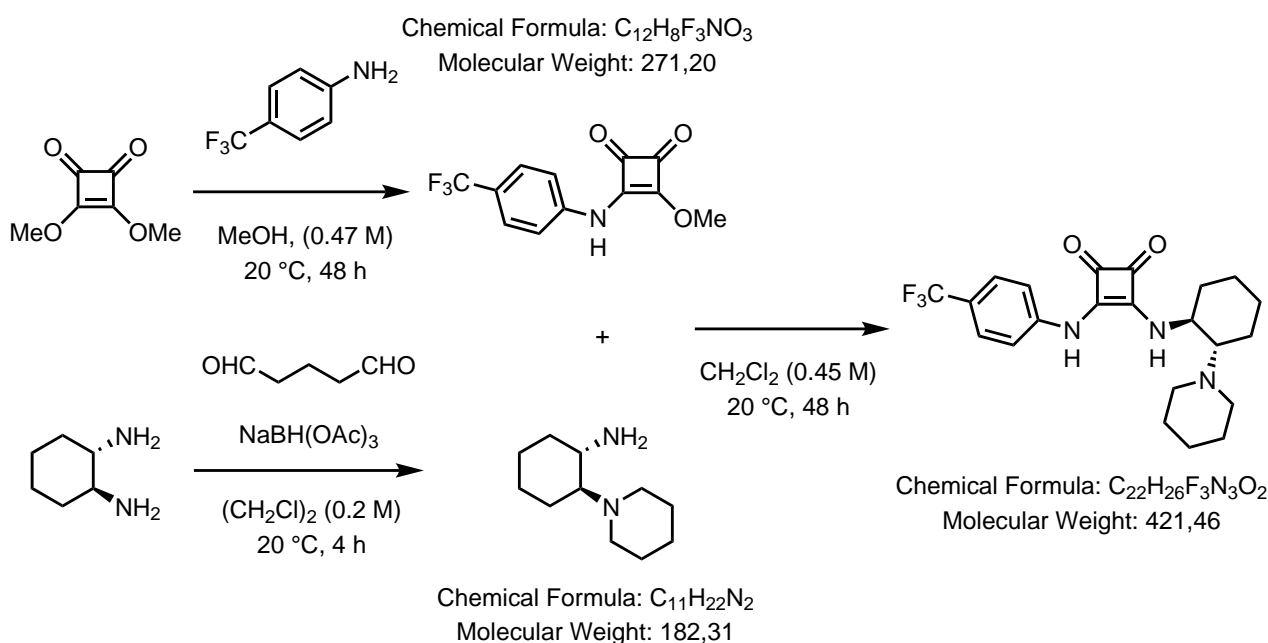
The crude was purified by silica gel column chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 9:1 to 7:3 to give the purified product as yellow solid (60 mg, 70%).

R_f = 0.41 (PE:EtOAc = 10:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.30 – 8.13 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 4.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.63 (m, 3H); **HPLC** (Lux-Cellulose-4, Heptane/ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): t_{major} = 11.12 min, t_{minor} = 8.39 min, ee = 97%.

4.3 Chapter 2 : Enantioselective synthesis of atropisomeric coumarines and furanes

4.3.1 Atroposelective synthesis of coumarine derivatives

3-(((1S,2S)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-cyclobut-3-ene-1,2-dione (**308**)



Protocol (bifunctional squaramide catalyst synthesis):¹⁰

"Left part": To a solution of dimethyl squarate (1.0 g, 7.0 mmol, 1 eq.) in MeOH (15 mL) was added *p*-CF₃-aniline (1.12 g, 7 mmol, 1 eq.). The resulting yellow mixture was stirred at 20 °C for 48 h.

¹⁰Yang, W.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241–1246.

The resulting suspension was filtered and the solid was washed with MeOH and dried to yield the crude product as light yellow solid (1.54 g, 81%). The crude product was used in the next step without further purification.

"Right part": To a suspension of (*S,S*)-dicyclohexyldiamine (1.14g, 10 mmol, 1 eq.) and NaBH(OAc)₃ (8.4 g, 40 mmol, 4 eq.) in (CH₂Cl)₂ (50 mL) was added dropwise glutaraldehyde (25% in H₂O) (4.2g, 10.5 mmol, 1.05 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was then stirred at 20 °C for 4 h.

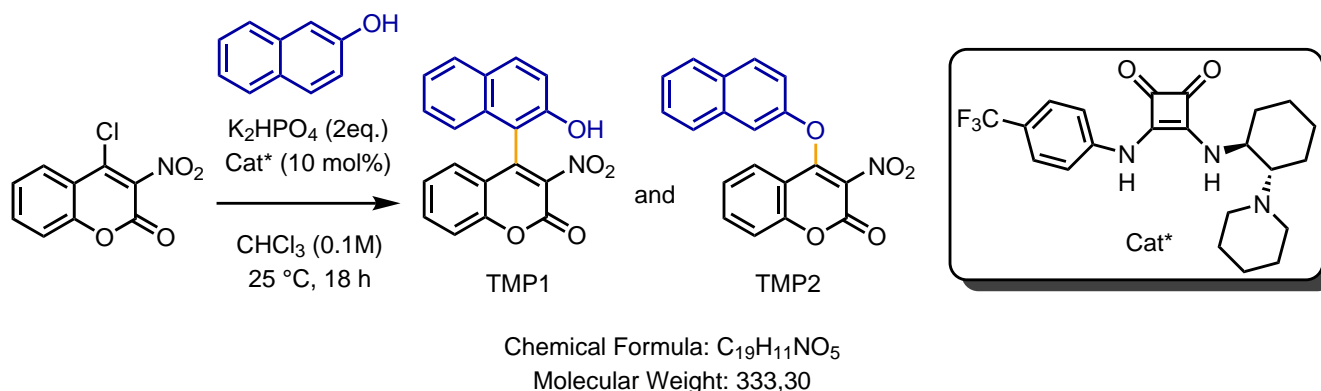
After cooling to 0 °C, 30mL of NaOH (6M aq. solution) to quench the reaction. After extraction twice with CH₂Cl₂ (2x20mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as brown oil (1.67 g, 91%). The crude product was used in the next step without further purification.

Final coupling: The two previously described crude products (1.54 g, 5.7 mmol, 1 eq. and 1.67, 9 mmol, 1.6 eq.) were dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and the resulting mixture was stirred at 20 °C during 48 h. The suspension was filtered and the solid was washed with CH₂Cl₂ and Et₂O to give the crude product as yellow solid (770 mg, 32%). The crude product was used with no further purification.

¹H NMR spectrum is in accordance with the spectra found in the litterature.

4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3-nitro-2H-chromen-2-one (306) et

4-(naphthalen-2-yloxy)-3-nitro-2H-chromen-2-one (307)



Protocol (Organocatalyzed arylation): To a solution of 4-chloro-3-nitrocoumarin (45.1 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and 2-naphthol (34.6 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) in CHCl₃ (2 mL) was added squaramide catalyst **571** (8.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) and K₂HPO₄ (70 mg, 0.4 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was stirred at 25 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 80:20 to 70:30. Each of the two different products could be isolated as orange powders (**306** : 28.7 mg, 43%

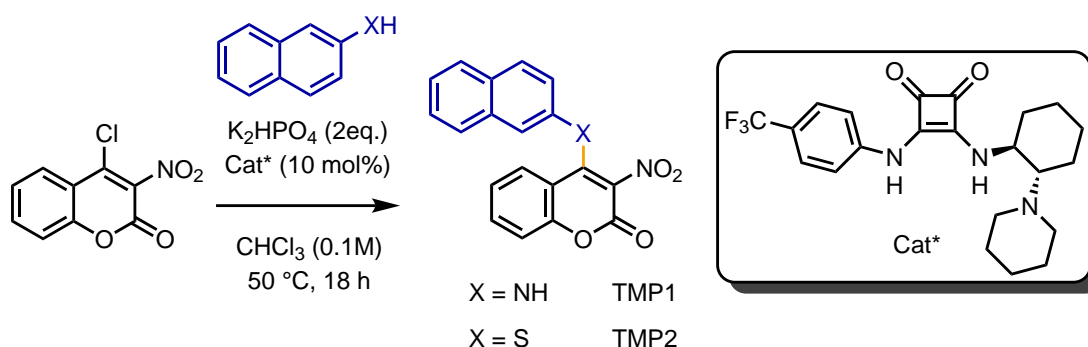
and **307** : 28 mg, 42%).

306: R_f = 0.41 (PE-EtOAc = 7:3) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 154.80, 153.93, 153.08, 146.34, 135.46, 133.28, 132.70, 129.57, 129.26, 129.07, 128.55, 126.61, 124.90, 124.39, 118.90, 118.64, 118.07, 109.19; **HPLC** (Lux-Amylose-1, Heptane/ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): $t_{\text{major.}}$ = 9.69 min, $t_{\text{minor.}}$ = 6.94 min, ee = 58%.

307: R_f = 0.75 (PE-EtOAc = 7:3) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.94 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.46, 154.86, 152.84, 152.23, 135.21, 133.63, 131.35, 130.89, 128.12, 127.74, 127.62, 126.39, 125.89, 125.66, 117.66, 114.82, 114.09. **HRMS** (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_5^+$ 334.0710, found 334.0713.

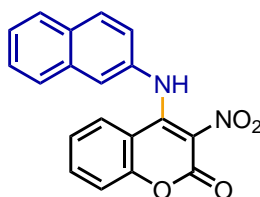
N.B. : All the optimisation reactions were performed by using this protocol by changing the solvent, the base, the temperature or the additive.

Other aryl nucleophiles tried in the organocatalyzed atropselective arylation



General Procedure I.2 A : To a solution of 4-chloro-3-nitro-coumarin (45.1 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and aryl nucleophile (0.24 mmol, 1.2 eq.) in CHCl_3 (2 mL) was added squaramide catalyst **571** (8.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) and K_2HPO_4 (70 mg, 0.4 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was stirred at 50 °C during 18 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under vacuum. The crude product was then purified by silica gel column chromatography.

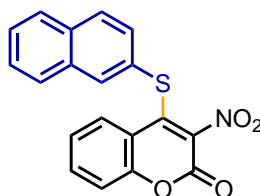
4-(naphthalen-2-ylamino)-3-nitro-2H-chromen-2-one (313a)



Chemical Formula: C₁₉H₁₂N₂O₄
Molecular Weight: 332,32

Synthesized according to general procedure I.2 **A** by using 2-naphthylamine (34.4 mg). The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 75:25 to 50:50. The purified product was obtained as yellow powder (64 mg, 96%). **R_f** = 0.15 (PE-EtOAc = 4:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.49 (s, 1H), 8.04 – 7.70 (m, 4H), 7.68 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.15 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

4-(naphthalen-2-ylthio)-3-nitro-2H-chromen-2-one (313c)

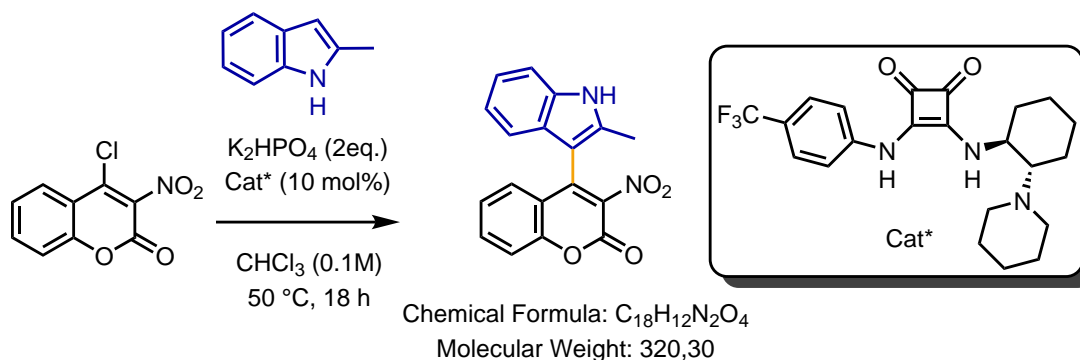


Chemical Formula: C₁₉H₁₁NO₄S
Molecular Weight: 349,36

Synthesized according to general procedure I.2 **A** by using 2-thionaphthalene (38.5 mg). The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 95:5 to 85:15. The purified product was obtained as yellow solid (40 mg, 57%).

R_f = 0.42 (PE-EtOAc = 4:1) – light orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.12 – 7.97 (m, 2H), 7.90 – 7.73 (m, 3H), 7.63 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (td, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13C NMR 152.54, 151.61, 144.87, 134.21, 133.46, 133.25, 132.89, 129.84, 128.60, 127.95, 127.87, 127.82, 127.79, 127.37, 125.59, 125.15, 117.60, 117.25, 29.71.

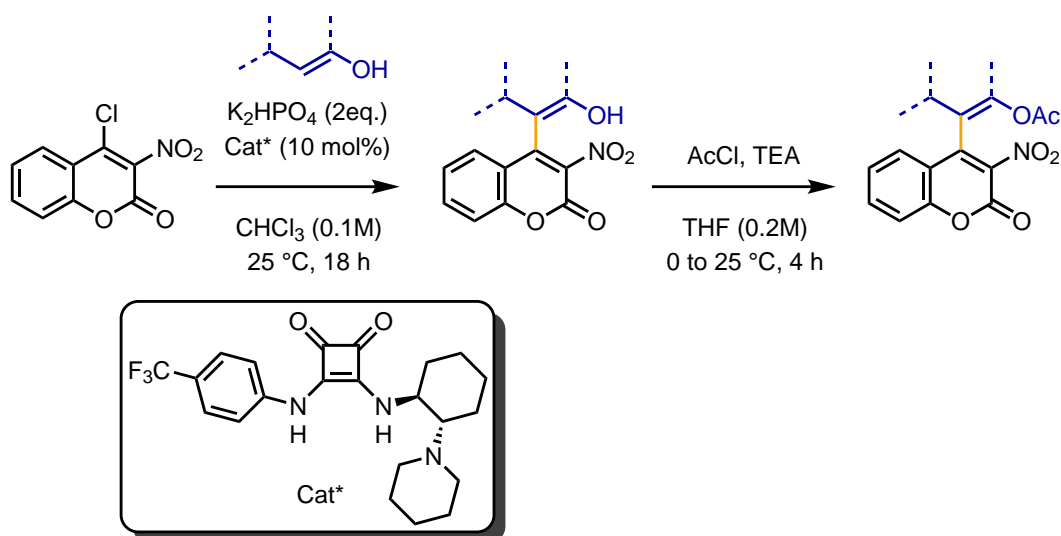
4-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-3-nitro-2H-chromen-2-one (320)



Synthesized according to general procedure I.2 **A** by using 2-Me-indole (31.5 mg). The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH_2Cl_2) eluting with PE-EtOAc 85:15 to 70:30. The purified product was obtained as red powder (45 mg, 70%).

R_f = 0.41 (PE-EtOAc = 7:3) – blue spot with *p*-anisaldehyde stain; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.36 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.10 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.62, 143.31, 135.57, 135.27, 133.94, 129.58, 127.43, 125.35, 122.85, 121.24, 118.71, 118.46, 118.18, 117.36, 110.91, 106.82, 102.15, 12.82; HPLC (Lux-Cellulose-2, Heptane/ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): t_{major} = 8.82 min, t_{minor} = 12.14 min, ee = 0%, ΔG_{rot}^\ddagger = 93 kJ/mol = 22.2 kcal/mol, $t_{1/2}$ = 18 min.

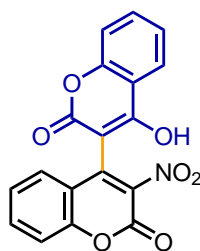
Other C-nucleophiles tried in the organocatalyzed atroposelective arylation



General Procedure I.2 B: To a solution of 4-chloro-3-nitro-coumarine (45.1 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and C-nucleophile (0.24 mmol, 1.2 eq.) in CHCl_3 (2 mL) was added squaramide catalyst **571** (8.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) and K_2HPO_4 (70 mg, 0.4 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was stirred at 25 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under vacuum. The crude product was then purified by silica gel column chromatography.

4-hydroxy-3'-nitro-2H,2'H-[3,4'-bichromene]-2,2'-dione (328a)

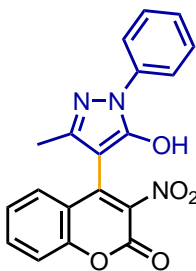


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{NO}_7$
Molecular Weight: 351,27

Synthesized according to general procedure I.2 **B** by using 4-OH-coumarin (32.4 mg). The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH_2Cl_2) eluting with PE-EtOAc 70:30 to 40:60. The purified product was obtained as beige powder (50 mg, 71%).

R_f = 0.26 (PE-EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.98 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 174.47, 163.89, 154.79, 154.13, 152.80, 146.67, 138.22, 133.26, 131.81, 129.14, 124.81, 124.73, 123.13, 121.40, 118.67, 116.37, 116.14, 90.56.

4-(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-2H-chromen-2-one (328b)

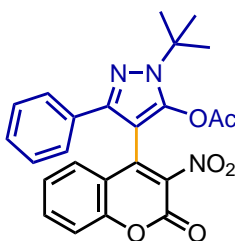


Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$
Molecular Weight: 363,33

Synthesized according to general procedure I.2 **B** by using 1-Ph-3-Me-4-pyrazol-5-one (31.5 mg). The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 70:30 to 30:70. The purified product was obtained as red powder (57 mg, 78%).

R_f = 0.05 (PE-EtOAc = 7:3) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 7.86 – 7.72 (m, 3H), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.11 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 154.98, 154.44, 153.59, 147.79, 141.48, 139.18, 138.94, 134.93, 130.22, 129.71, 126.55, 126.36, 121.48, 119.37, 117.82, 93.56, 13.27.

1-(tert-butyl)-4-(3-nitro-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl acetate (328c)



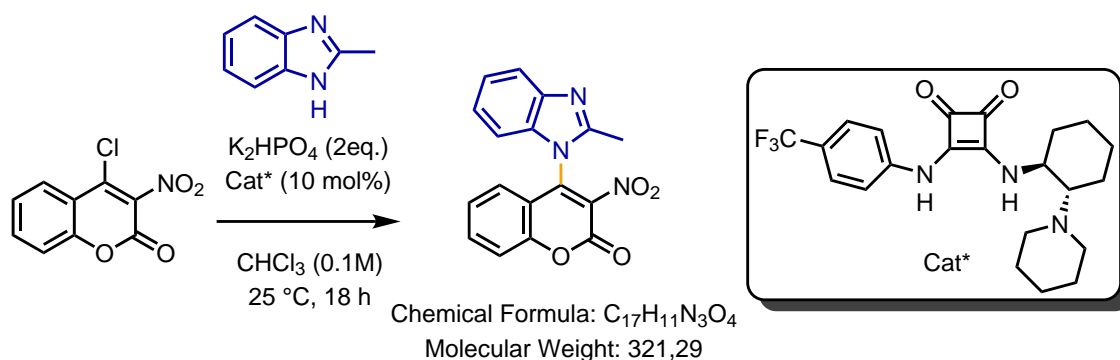
Chemical Formula: C₂₄H₂₁N₃O₆

Molecular Weight: 447,45

Synthesized according to general procedure I.2 **B** by using 1-*t*-Bu-3-Ph-4-pyrazol-5-one (31.5 mg). After concentration under vacuum, half of the crude product was directly engaged in acetylation reaction. It was dissolved in anhydrous THF (0.5 mL) and cooled to 0 °C. Then TEA (15 μ L, 0.11 mmol, 1.1 eq.) was added followed by dropwise addition of AcCl (8 μ L, 0.11 mmol, 1.1 eq.). The resulting mixture was then stirred at 25 °C during 4 h. After dilution with H₂O followed by three extractions with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 95:5 to 80:20. The purified product was obtained as yellow solid (31 mg, 69%).

R_f = 0.73 (PE-EtOAc = 4:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 8.0, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.23, 153.68, 152.63, 147.02, 142.68, 140.56, 137.12, 133.91, 132.24, 129.71, 128.64, 128.57, 128.40, 127.18, 125.16, 116.94, 116.53, 97.75, 61.45, 29.25, 20.49. **HPLC** (Chiralcel OD3, Heptane/ethanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 210.4 nm): *t*_{major} = 5.48 min, *t*_{minor} = 7.77 min, ee = 0%.

4-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-nitro-2H-chromen-2-one (330)



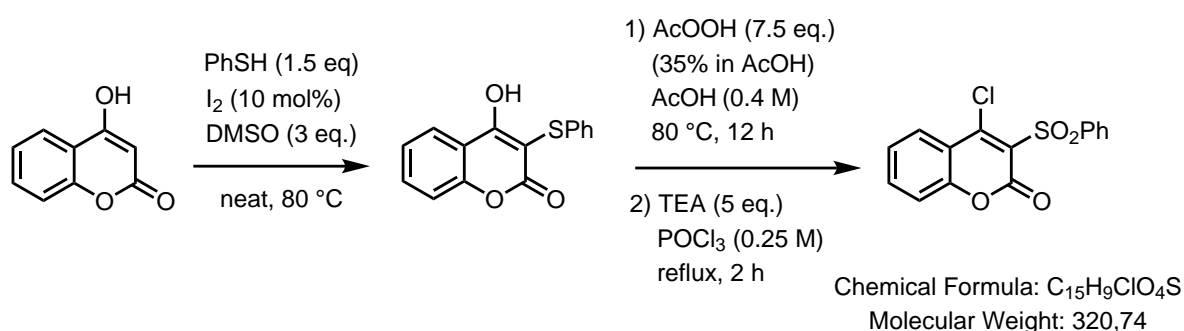
Protocol:

To a solution of 4-chloro-3-nitro-coumarin (45.1 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and 2-Me-benzimidazole (31.7 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) was added squaramide catalyst **571** (8.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) and K_2HPO_4 (70 mg, 0.4 mmol, 2 eq.). The resulting mixture was stirred at 25 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was removed under vacuum. The crude product was then purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH_2Cl_2) eluting with PE-EtOAc 35:65 to 15:85. The purified product was obtained as beige solid (46 mg, 71%).

R_f = 0.25 (PE-EtOAc = 1:4) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (338)



Protocol:

4-hydroxy-3-(phenylthio)-2H-chromen-2-one:¹¹ To a mixture of 4-OH-coumarin (314 mg, 2 mmol, 1 eq.) and thiophenol (0.31 mL, 3 mmol, 1.5 eq.) was added DMSO (0.4 mL, 6 mmol, 3 eq.) followed by I_2 (51

¹¹Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4068–4072.

mg, 0.2 mmol, 10 mol%). The resulting mixture was heated at 80 °C and stirred during 6 h. After cooling at 25 °C, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with Na₂S₂O₃ (sat. aq. sol.) and stirred until the disappearance of the red colour. After extraction twice with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as white solid (1 g, 95%). The crude was used in the next step without further purification.

R_f = 0.09 (PE-EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H).

4-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one:¹² To a solution of 4-OH-3-SPh-coumarin (1.1 g, 4 mmol, 1 eq.) previously synthesized in AcOH (10 mL) was added dropwise very slowly AcOOH (35% in AcOH) (6 mL, 31 mmol, 7.5 eq.). The resulting mixture was then heated at 80 °C during 12 h. The reaction mixture was poured into ice-water and a white solid precipitated instantly. After filtration with suction, the crude was obtained as white solid (670 mg, 55%). The crude was used in the next step without further purification.

R_f = 0 (PE-EtOAc = 7:3); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.55 (s, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 8.05 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 1.1, 0.5 Hz, 1H).

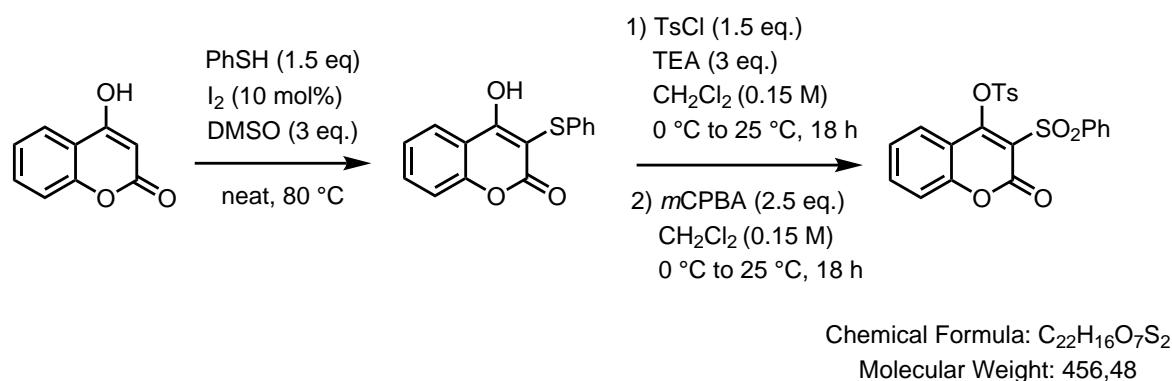
4-chloro-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one:¹³ To a solution of the crude 4-OH-3-SO₂-coumarin (302 mg, 1 mmol, 1 eq.) in POCl₃ (4 mL) was added TEA (0.68 mL, 5 mmol, 5 eq.). The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and poured into ice-water. The pH of the aqueous mixture was brought to 7 with NaHCO₃ (sat. aq. sol.). The obtained precipitate was filtered by suction and washed with H₂O. After drying, the crude solid was obtained as light grey solid (299 mg, 93%). The crude product was used with no further purification.

R_f = 0.51 (PE-EtOAc = 7:3); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.25 – 8.00 (m, 3H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.22 (m, 2H).

¹²Schnell, B.; Kappe, T. *Monatshefte fuer Chemie* **1999**, 130, 1147–1157.

¹³Täubel, A. E.; Langhans, K.; Kappe, T.; Stadlbauer, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1259–1264.

2-oxo-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-4-yl 4-methylbenzenesulfonate (339)



Protocol:

2-oxo-3-(phenylthio)-2H-chromen-4-yl 4-methylbenzenesulfonate:¹⁴ To a solution of 4-OH-3-SPh-coumarin (405 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) previously synthesized in CH₂Cl₂ (10 mL) was added TEA (0.62 mL, 4.5 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was then cooled to 0 °C and TsCl (429 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq.) was added slowly. The resulting mixture was then stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was washed twice with HCl (1M aq. sol.) then the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as dark green oil (700 mg, *qut.* yield). The crude was used in the next step without further purification.

R_f = 0.5 (PE-EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 5H), 2.50 (s, 3H).

2-oxo-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-4-yl 4-methylbenzenesulfonate:¹⁵ To a solution of 4-OTs-3-SPh-coumarin (637 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) at 0 °C in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) was added *m*-CPBA (77%) (840 mg, 3.75 mmol, 2.5 eq.) in several portions. The resulting mixture was then stirred at 25 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ then washed with NaHCO₃ (sat. aq. sol.). After extraction twice with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as yellow solid (600 mg, 88%). The crude was used with no further purification.

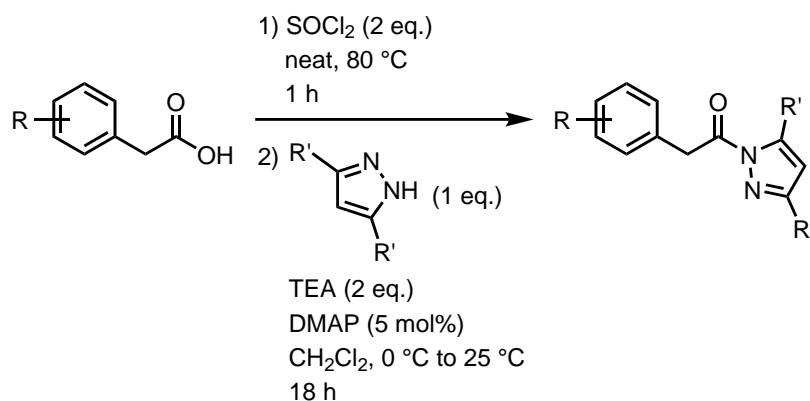
R_f = 0.67 (PE-EtOAc = 7:3) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14 – 8.07 (m, 2H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 2.40 (d, J = 25.6 Hz, 3H).

¹⁴Paul, S.; Shrestha, R.; Edison, T. N. J. I.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. **2016**, 358, 3050–3056.

¹⁵Padilha, G.; Birmann, P. T.; Domingues, M.; Kaufman, T. S.; Savegnago, L.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Letters* **2017**, 58, 985–990.

4.3.2 Organocatalyzed enantioselective synthesis of nitrodihydrofuranes

Synthesis of acylpyrazoles



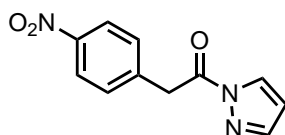
General procedure I.2 C:¹⁶

In a round bottom flask, the arylacetic acid (1 eq.) was slowly dissolved in SOCl_2 (2 eq.). The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h then cooled down to 25 °C. The excess of SOCl_2 was removed in vacuo and the resulting acyl chloride was used directly without further purification.

In a round bottom flask, pyrazole (1 eq.), TEA (2 eq.) and 4-DMAP (5 mol%) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 at 0 °C. The crude acyl chloride was added to the resulting mixture as solution in anhydrous CH_2Cl_2 . The reaction mixture was stirred at 25 °C during 18 h.

The reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (sat. aq. sol.) and extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude. The crude was then purified by silica gel column chromatography.

2-(4-nitrophenyl)-1-(1H-pyrazol-1-yl)ethan-1-one (409a)



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$
Molecular Weight: 231,21

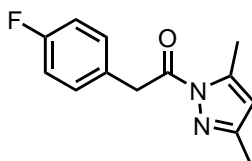
Synthesized according to general procedure I.2 C using *p*- NO_2 -phenylacetic acid (1,8 g, 10 mmol), SOCl_2 (1.5 mL) then pyrazole (681 mg, 10 mmol), TEA (2.8 mL, 20 mmol), 4-DMAP (60 mg, 0.5 mmol) in

¹⁶Young, C. M.; Stark, D. G.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14394–14399.

CH₂Cl₂ (50 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (silica solid deposit) eluting with PE-EtOAc 95:5 to 85:15 to get the purified product as brown solid (555 mg, 24%).

R_f = 0.63 (PE-EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H).

1-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-(4-fluorophenyl)ethan-1-one (409b)

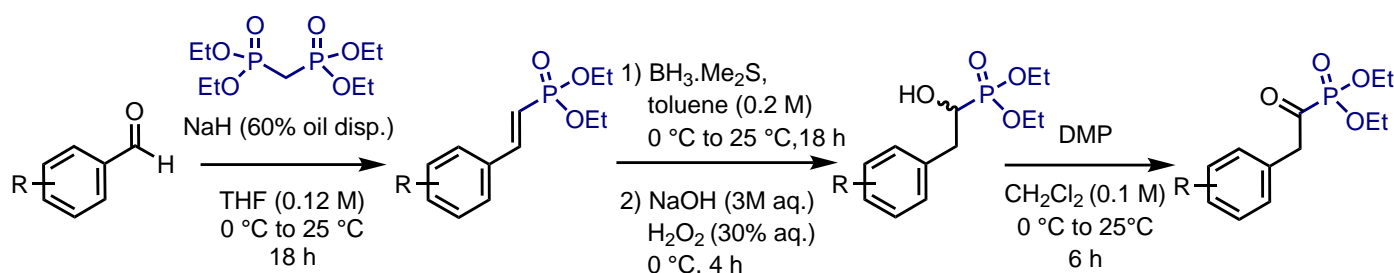


Chemical Formula: C₁₃H₁₃FN₂O
Molecular Weight: 232,26

Synthesized according to general procedure I.2 C using *p*-F-phenylacetic acid (770 mg, 5 mmol), SOCl₂ (0.7 mL) then 3,5-dimethylpyrazole (480 mg, 5 mmol), TEA (1.4 mL, 00 mmol), 4-DMAP (30 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (silica solid deposit) eluting with PE-EtOAc 99:1 to get the purified product as white solid (865 mg, 74%).

R_f = 0.28 (PE-EtOAc = 98:2); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 5.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.52 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H).

Synthesis of arylacetylphosphonate



General procedure I.2 D:

*Step 1 (Horner-Wadsworth-Emmons reaction):*¹⁷ Under an argon atmosphere, to a suspension of NaH (60% dispersion in oil) (1.2 eq.) in anhydrous THF (0.12 M) was added a solution of tetra-ethyl-methylene-diphosphonate (1.2 eq.) in anhydrous THF at 0 °C. After stirring for 0.5 h, a solution of benzaldehyde (1 eq.)

¹⁷Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887–4889.

in anhydrous THF was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 25 °C during 18 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O, then the organic layer was washed once with a solution of NaOH (1M aq.)/MeOH (7:3) (2 mL/mmol) then brine. After drying over Na₂SO₄, the organic layer was concentrated under vacuum to give the crude **413**. The crude product was used in the next step without further purification.

*Step 2 (Brown-oxidation reaction):*¹⁸ Under an argon atmosphere, to a solution of arylstyrylphosphonate **413** (1eq.) previously synthesized dissolved in anhydrous toluene (0.2 M) was added dropwise BH₃·Me₂S (5 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was then stirred at 25 °C during 18 h.

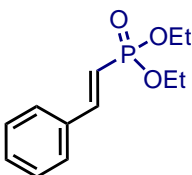
The reaction mixture was quenched very carefully with some drops of H₂O at 0 °C. Then a solution of 3M NaOH (aq. sol.)/H₂O₂ 30% w/w (1:1) (4 mL/mmol) was slowly added to the reaction mixture which was stirred at 0 °C during 4 h.

The resulting mixture was dissolved with EtOAc and H₂O. The organic layer was washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude **414**. The crude product was used in the next step without further purification.

*Step 3 (Dess-Martin oxidation):*¹⁹ To a solution of previously synthesized α-hydroxyphosphonate **414** (1 eq.) in CH₂Cl₂ (0.1 M) was added Dess-Martin periodinane (2 eq., purchased from Merck). The reaction was then stirred at 25 °C for 6 h.

The reaction mixture was diluted with Et₂O then the precipitated solid was filtered by suction. The filtrate was then washed three times with NaHCO₃ (sat. aq. sol.)/Na₂S₂O₃ (aq. sat. sol.) (1:1) and once with brine. The organic layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude **401**. The crude product was used with no further purification.

diethyl (E)-styrylphosphonate (**413a**)



Chemical Formula: C₁₂H₁₇O₃P
Molecular Weight: 240,24

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 1 (HWE) using benzaldehyde (0.51 mL, 5 mmol), NaH (240 mg, 6 mmol), tetra-ethyl-methylene-diphosphonate (1.48 mL, 6 mmol) in anhydrous THF (40

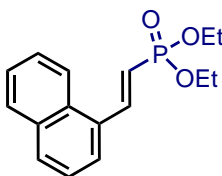
¹⁸Šušak, A.; Šušak, A.; Jeretin, E.; Kitanovski, Z. (EN-FIST center odličnosti, Kemijski inštitut). Postopek za pripravo alfa-hidroksifosfonatov iz nenasičenih fosfonatnih izhodnih spojin z regioselektivno hidroboracijo pat., SI24684A (SI), 2015.

¹⁹Corbett, M. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 594–597.

mL). The crude product was obtained as light green oil (1.2g, 99%).

$R_f = 0.15$ (PE-EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 6.23 (t, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.10 (dq, $J = 8.1, 7.1, 1.1$ Hz, 4H), 1.32 (td, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 6H).

diethyl (E)-(2-(naphthalen-1-yl)vinyl)phosphonate (413b)

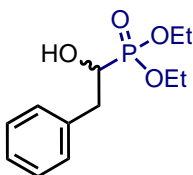


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 290,30

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 1 (HWE) using 1-naphthaldehyde (0.68 mL, 5 mmol), NaH (240 mg, 6 mmol), tetra-ethyl-methylene-diphosphonate (1.48 mL, 6 mmol) in anhydrous THF (40 mL). The crude product was obtained as green oil (1.44g, 99%).

$R_f = 0.17$ (PE-EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.42 – 8.12 (m, 2H), 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 3H), 6.37 (dd, $J = 18.9, 17.3$ Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 4H), 1.39 (td, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 6H).

diethyl (1-hydroxy-2-phenylethyl)phosphonate (414a)

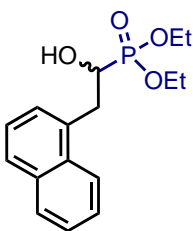


Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 258,25

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 2 (Brown-Ox.) using **413a** (1.2 g, 5 mmol), $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.4 mL, 5 mmol) in anhydrous toluene (25 mL). The crude product was obtained as white solid (1.3 g, 100%).

$R_f = 0.49$ (PE-EtOAc = 0:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32 – 7.16 (m, 5H), 4.23 – 3.99 (m, 5H), 3.07 (ddd, $J = 14.3, 6.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 1.28 (td, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 6H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.40.

diethyl (1-hydroxy-2-(naphthalen-1-yl)ethyl)phosphonate (**414b**)



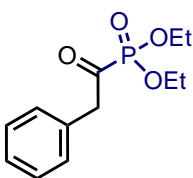
Chemical Formula: C₁₆H₂₁O₄P

Molecular Weight: 308,31

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 2 (Brown-Ox.) using **413b** (290 mg, 1 mmol), BH₃.Me₂S (0.48 mL, 5 mmol) in anhydrous toluene (5 mL). The crude product was obtained as white solid (305 mg, 99%).

R_f = 0.47 (PE-EtOAc = 0:1) – light yellow spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.37 (m, 4H), 4.30 – 4.07 (m, 5H), 3.73 (ddd, *J* = 14.6, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (dt, *J* = 14.6, 10.0 Hz, 1H), 1.34 (dt, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 6H); **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.11.

diethyl (2-phenylacetyl)phosphonate (**401a**)



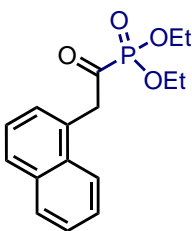
Chemical Formula: C₁₂H₁₇O₄P

Molecular Weight: 256,24

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 3 (DMP-Ox.) using **414a** (387 mg, 1.5 mmol), DMP (1.3 g, 3 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). The crude product was obtained as light orange oil (380 mg, 100%).

R_f = 0.59 (PE-EtOAc = 1:4); Ratio keto:enol form = 77:23 (according to ³¹P NMR spectrum); For **¹H NMR**, signals for some protons could not be discriminated between keto and enol forms. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1.6H), 4.21 – 4.08 (m, 6.8H), *keto form signals*: 1.32 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H). *enol form signals*: 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 0.4H), 6.12 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.2H), 1.38 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 1H). **³¹P NMR** (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19.86, -2.63.

diethyl (2-(naphthalen-1-yl)acetyl)phosphonate (**401b**)



Chemical Formula: C₁₆H₁₉O₄P

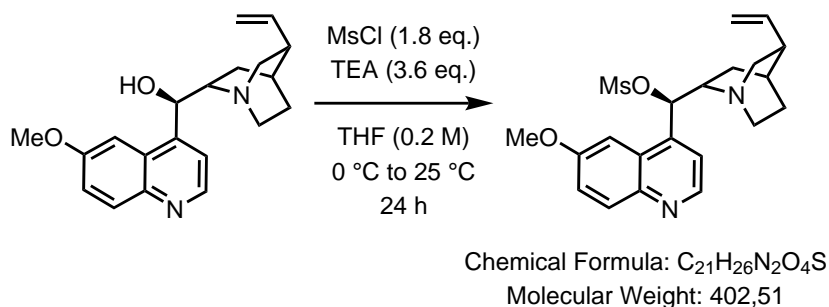
Molecular Weight: 306,30

Synthesized according to general procedure I.2 **D** Step 3 (DMP-Ox.) using **414b** (305 mg, 1 mmol), DMP (848 mg, 2 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). The crude product was obtained as orange oil (220 mg, 72%).

R_f = 0.54 (PE-EtOAc = 1:4) – yellow spot with *p*-anisaldehyde stain; Ratio keto:enol form = 81:19 (according to ³¹P NMR spectrum); For ¹H NMR, signals for aromatic protons could not be discriminated between keto and enol forms. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09 – 7.96 (m, 1H), 7.94 – 7.75 (m, 4H), 7.62 – 7.34 (m, 6H); *keto form signals*: 4.57 (s, 2H), 4.14 (dq, *J* = 8.2, 7.1, 3.1 Hz, 4H), 1.29 (td, *J* = 7.0, 0.5 Hz, 6H). *enol form signals*: 6.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.35H), 4.27 (dq, *J* = 8.2, 7.1, 2.8 Hz, 1.33H), 1.43 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 2H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.49, -2.52.

Synthesis of aminoquinine²⁰

(1R)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((2S)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl methanesulfonate (**572**)



Protocol:

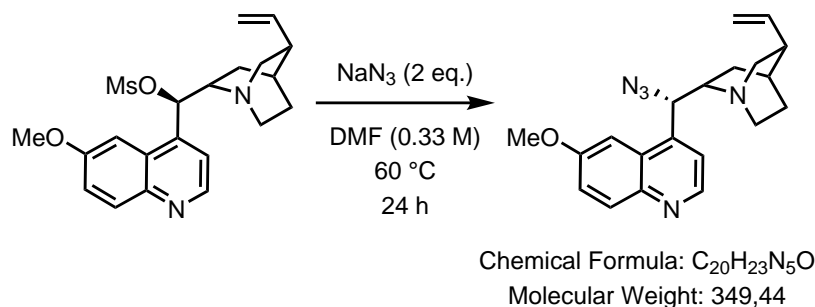
To a solution of quinine (3,2 g, 10 mmol, 1 eq.) and TEA (4.86 mL, 36 mmol, 3.6 eq.) in anhydrous THF (50 mL) was added dropwise MsCl (1.39 mL, 18 mmol, 1.8 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was then stirred at 25 °C during 24 h.

²⁰Del Pozo, S.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308–15311.

After completion of the reaction (monitored by TLC), H₂O was added and THF was removed by concentration in vacuo. Then the aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂ then the combined organic layer were washed once with NaHCO₃ (sat. aq. sol.) and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as light yellow sticky solid (4.0 g, 99%). The crude was used in the next step without further purification.

R_f = 0.22 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 10.2, 6.3 Hz, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.93 – 5.75 (m, 1H), 5.02 (ddt, J = 13.8, 3.8, 1.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.74 – 2.44 (m, 4H), 2.38 – 2.15 (m, 1H), 2.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.91 (dq, J = 8.4, 5.1, 4.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.48 (m, 4H).

(2S)-2-((S)-azido(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)-5-vinylquinuclidine (573)



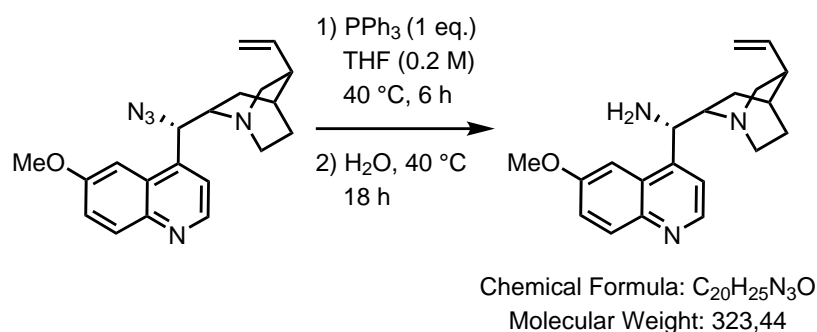
Protocol:

To a solution of **572** (4.0 g, 10 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF was added NaN₃ (1.3 g, 20 mmol, 2 eq.) portionwise at 0 °C. The reaction mixture was then heated at 60 °C and stirred during 24 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), H₂O was added then the aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layer were washed three times with H₂O and three times with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as orange oil (3.48 g, 99%). The crude was used in the next step without further purification.

R_f = 0.20 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.1, 0.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 17.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 5.12 – 4.89 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.45 – 3.12 (m, 3H), 2.88 (dddd, J = 24.1, 14.0, 5.0, 2.8 Hz, 2H), 2.29 (dtdd, J = 11.4, 5.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 1.61 (dddd, J = 22.5, 9.4, 6.0, 3.1 Hz, 3H), 1.40 (ddq, J = 13.2, 9.7, 3.5 Hz, 1H), 0.77 (ddt, J = 13.8, 7.6, 2.0 Hz, 1H).

(1S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((2S)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (574)



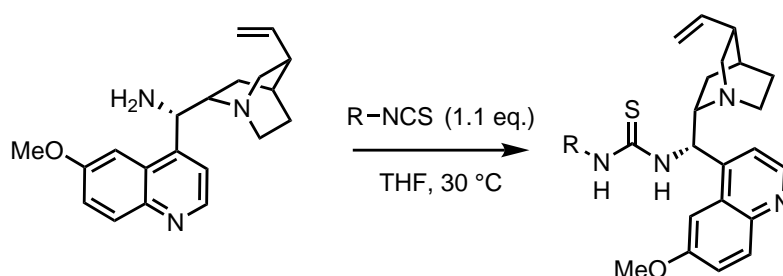
Protocol (Staudinger reaction):

To a solution of **573** (3.49 g, 10 mmol, 1 eq.) dissolved in THF (50 mL) was added PPh₃ (2.6 g, 10 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was then heated at 40 °C and stirred for 6 h (until there is no more gas evolution). Then H₂O (2 mL) was added and the resulting mixture was stirred at 40 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), THF was removed by concentration under vacuum. The residue was dissolved with CH₂Cl₂, HCl (6 M aq. sol.) was added then the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The aqueous layer was then cooled to 0 °C and basify to pH > 10 with NaOH (3 M aq. sol.). After extraction three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product as brown very sticky oil (3.0 g, 93%). The crude product was used with no further purification.

R_f = 0.03 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5), brown spot with ninhydrin stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 5.78 (ddd, J = 17.5, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.09 – 4.86 (m, 2H), 4.57 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.34 – 2.95 (m, 4H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.26 (dddq, J = 10.3, 6.2, 4.6, 2.8, 2.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.67 – 1.32 (m, 5H), 0.84 – 0.63 (m, 1H).

Synthesis of bifunctionnal thiourea catalysts²¹



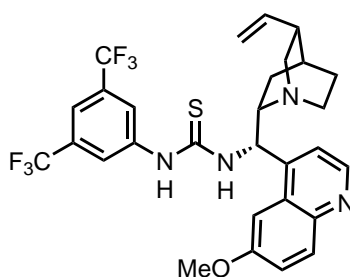
²¹ Wu, Y.-C.; Jhong, Y.; Lin, H.-J.; Swain, S. P.; Tsai, H.-H. G.; Hou, D.-R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4966–4982.

General procedure I.2 E:

To a solution of aminoquinine **574** (323 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (5 mL) was added the isothiocyanate (1.1 mmol, 1.1 eq.) at 0 °C; The resulting mixture was stirred at 30 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure.

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiourea (396)

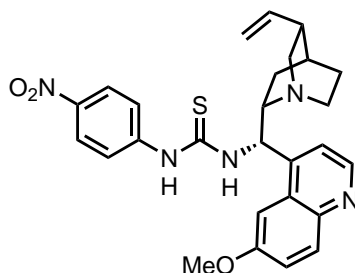


Chemical Formula: C₂₉H₂₈F₆N₄OS
Molecular Weight: 594,62

Synthesized according general procedure I.2 E with 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (895 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by silica gel column chromatography eluting with PE-EtOAc 80:20 to 0:100. The purified product was obtained as white solid (1.8 g, 99%).

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.83 – 5.55 (m, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.43 – 3.09 (m, 3H), 2.94 – 2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.48 – 1.33 (m, 1H), 0.87 (dd, J = 17.4, 9.5 Hz, 2H).

1-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-(4-nitrophenyl)-thiourea (419)

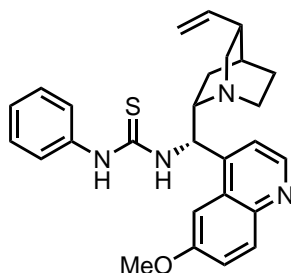


Chemical Formula: $C_{27}H_{29}N_5O_3S$
Molecular Weight: 503,62

Synthesized according general procedure I.2 **E** with 4-NO₂-phenyl isothiocyanate (180.2 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in acetone and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 90:10 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μ m, 15 g). The purified product was obtained as yellow powder (200 mg, 40%).

R_f = 0.28 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5), brown spot with ninhydrin stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.11 – 7.88 (m, 4H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.51 (m, 1H), 5.61 (ddd, J = 17.1, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.17 – 4.92 (m, 2H), 4.29 – 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 13.5, 10.4 Hz, 1H), 3.14 (dt, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 2.62 – 2.41 (m, 1H), 2.09 – 1.77 (m, 3H), 1.67 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.15 – 0.96 (m, 1H).

1-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-phenylthiourea (420)



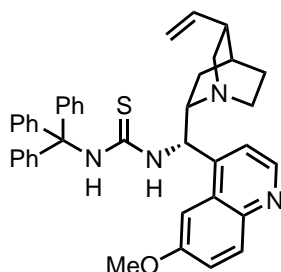
Chemical Formula: $C_{27}H_{30}N_4OS$
Molecular Weight: 458,62

Synthesized according general procedure I.2 **E** with phenyl isothiocyanate (0.13 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in acetone and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 90:10 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH,

40-63 μm , 15 g). The purified product was obtained as white solid (220 mg, 48%).

R_f = 0.35 (CH_2Cl_2 -MeOH = 95:5), brown spot with ninhydrin stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 – 8.59 (m, 1H), 8.13 – 7.89 (m, 2H), 7.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dp, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 7.14 – 6.98 (m, 1H), 6.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 1H), 5.12 – 4.80 (m, 2H), 4.22 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 3H), 3.49 (dt, J = 13.0, 2.0 Hz, 1H), 3.20 (dtd, J = 13.5, 10.8, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.93 (q, J = 7.6, 4.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 1H).

1-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-tritylthiourea (421)



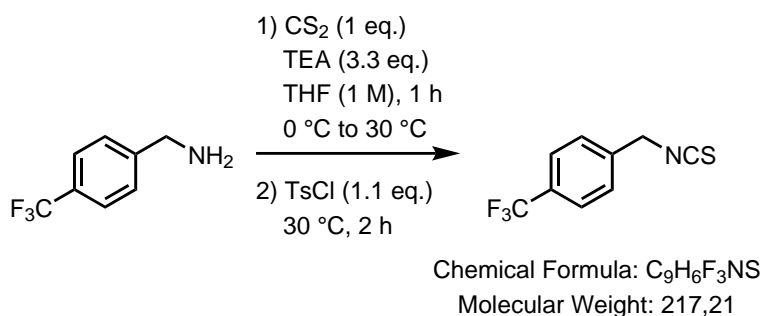
Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{OS}$

Molecular Weight: 624,85

Synthesized according general procedure I.2 **E** with trityl isothiocyanate (301.4 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH_2Cl_2 and eluting with CH_2Cl_2 -MeOH 100:0 to 90:10 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm , 15 g). The purified product was obtained as white powder (70 mg, 11%).

R_f = 0.42 (CH_2Cl_2 -MeOH = 95:5), brown spot with ninhydrin stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 17H), 6.64 (s, 1H), 6.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.68 – 5.42 (m, 2H), 4.94 – 4.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.83 (dd, J = 13.8, 10.1 Hz, 1H), 2.51 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.14 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 0.83 (dt, J = 14.2, 8.2 Hz, 2H).

1-(isothiocyanatomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (575)

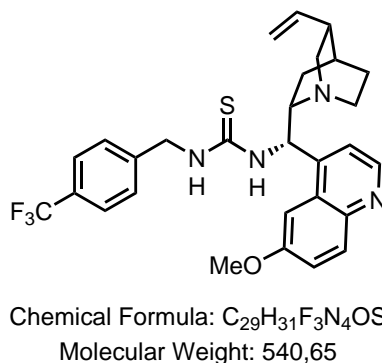


Under an argon atmosphere, to a solution of 4-CF₃-benzylamine (0.71 mL, 5 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (5 mL) was added TEA (2.29 mL, 16.5 mmol, 3.3 eq.) at 0 °C, then CS₂ (0.3 mL, 5 mmol, 1 eq.) was added dropwise over 30 min. After completion of addition, the resulting mixture was stirred at 30 °C during 1 h. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C and (1.05 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at 30 °C during 2 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), HCl (1 M aq. sol.) was added and MTBE was added. After extraction twice with MTBE, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as yellow liquid. The crude was then passed through a short silica plug using PE-EtOAc 95:5 as eluent. The filtrate was concentrated under vacuum to give the crude as light green oil (450 mg, 41%).

R_f = 0.87 (PE-EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 4.80 (d, J = 1.1 Hz, 2H); **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.70.

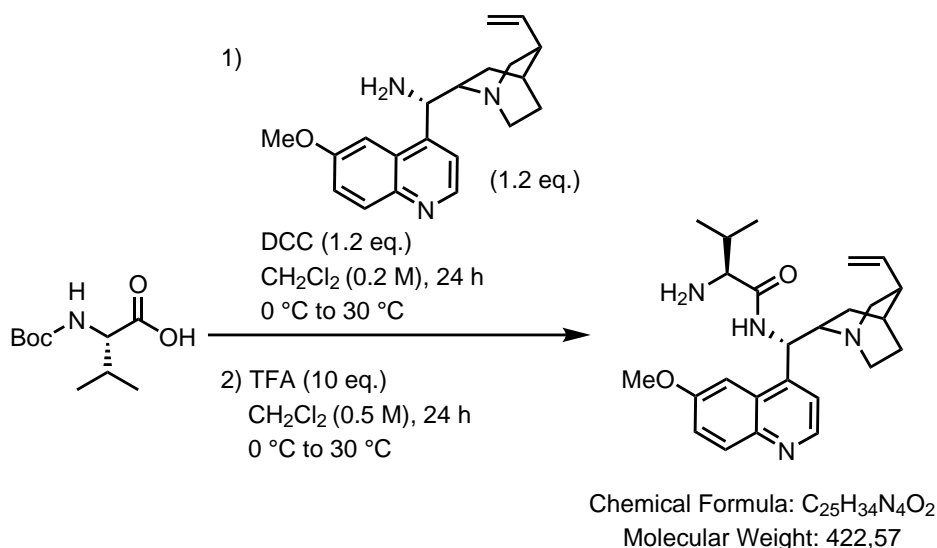
1-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)thiourea (422)



Synthesized according general procedure I.2 **E** with 4-CF₃-benzyl isothiocyanate **575** (239 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 90:10 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 15 g). The purified product was obtained as white powder (205 mg, 38%).

R_f = 0.41 (CH₂Cl₂-MeOH = 95:5);, **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.66 (ddd, J = 17.1, 10.6, 6.7 Hz, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 4.88 – 4.61 (m, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 10.7, 10.2 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.86 (m, 3H), 1.67 (dd, J = 14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.23 (dt, J = 16.4, 9.9 Hz, 2H).

(2S)-2-amino-N-((1S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((2S)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-methylbutanamide (576)



Protocol:²² To a solution of *N*-Boc-valine (651 mg, 3 mmol; 1 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added DCC (743 mg, 3.6 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. Then a solution of aminoquinine **577** (1.16 g, 3.6 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C, which was then stirred during 24 h at 30 °C.

After completion of reaction monitored by TLC, the resulting mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated under vacuum to give the crude as brown oil. The intermediate was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂ eluting with PE-EtOAc 40:60 to 10:90 to give the purified intermediate as light brown oil (1.04 g, 67%).

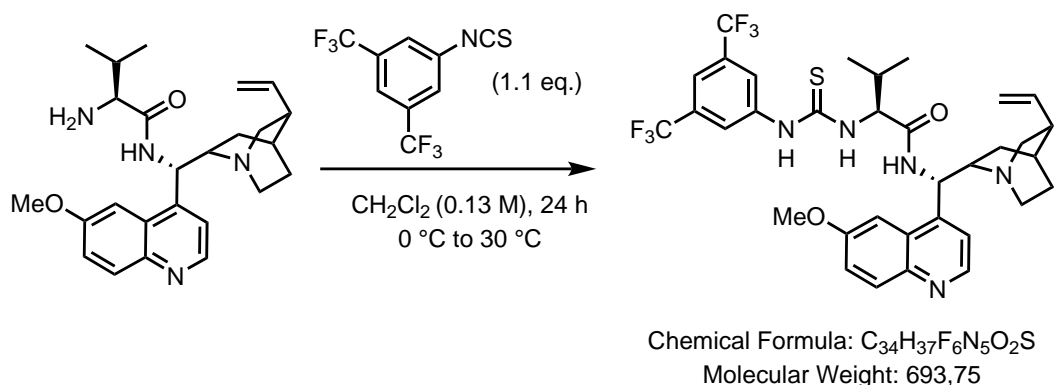
The purified intermediate (1.04 g, 2 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and TFA (1.53 mL, 20 mmol, 10 eq.) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 30 °C during 24 h.

²²Huang, W.-B.; Liu, Q.-W.; Zheng, L.-Y.; Zhang, S.-Q. *Catal Lett* **2011**, 141, 191–197.

After completion of the reaction monitored by TLC, the reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq. sol.) and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude as brown oil (844 mg, 99%). The crude product was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 5.92 – 5.70 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 3.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.16 (td, J = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 15.7 Hz, 5H), 1.65 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

(2S)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-N-((1S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((2S)-5-vinyl-quinuclidin-2-yl)methyl)-3-methylbutanamide (403)



Protocol:²³

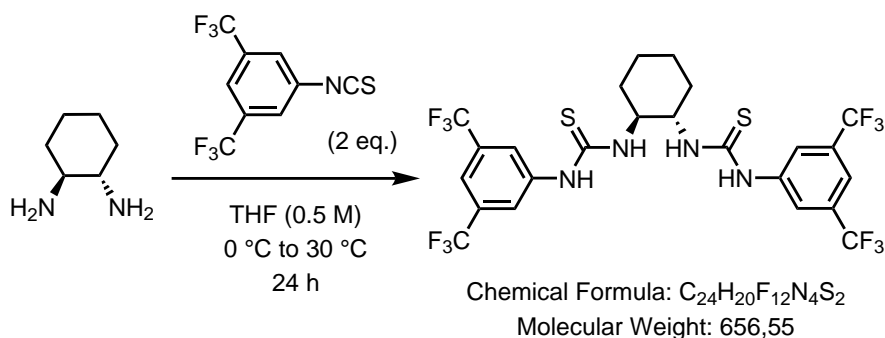
Under an argon atmosphere, to a solution of **576** previously synthesized (844 mg, 2 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (15 mL) was added dropwise 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (0.4 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was then stirred at 30 °C during 24 h.

After completion of the reaction monitored by TLC, the reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude residue was directly purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 0:1 to get the crude as yellow solid (568 mg, 41%).

R_f = 0.41 (CH₂Cl₂-MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 5.70 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 5.01 – 4.86 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 13.9, 10.1 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 70.0 Hz, 4H), 2.70 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 4H), 2.28 (s, 2H), 1.08 – 1.01 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

²³Zhu, Q.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7753–7756.

1,1'-((1S,2S)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea) (423)



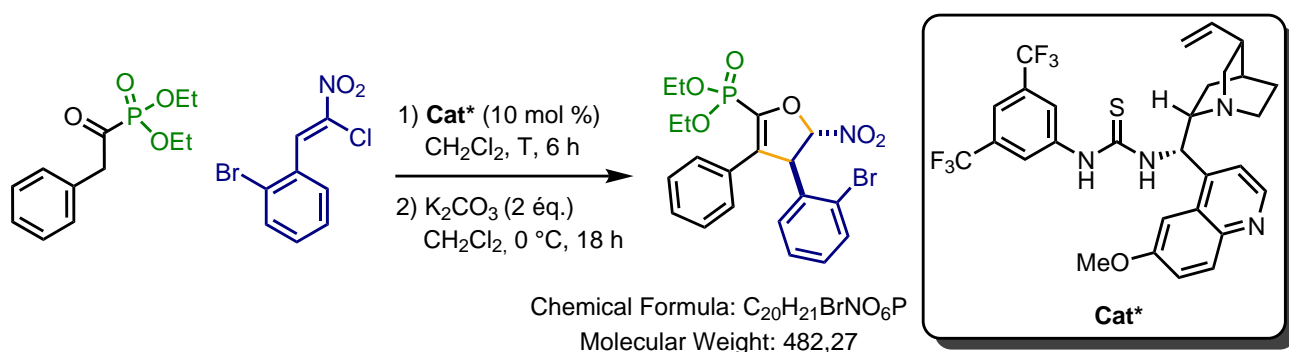
Protocol:²⁴

To a solution of (S,S)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (1.82 mL, 10 mmol, 2 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 30 °C during 24 h. After completion of the reaction monitored by TLC, the reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude residue was directly purified by silica gel column chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 9:1 to 8:2 to get the crude as white solid (1.91 g, 58%).

R_f = 0.42 (PE-EtOAc); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 7.71 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.83 (s, 0H), 1.38 (s, 4H).

Organocatalyzed enantioselective heteroannulation and formation of nitrodihydrofurans

diethyl ((4R,5S)-4-(2-bromophenyl)-5-nitro-3-phenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)phosphonate (416)



In a reaction tube, to a solution of **401a** and *ortho*-Br-phenyl- α -Cl- NO_2 -alcene **407** in anhydrous CH_2Cl_2 was added the chiral bifunctional catalyst (squaramide or thiourea) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 0 °C during 6 h. After this time, K_2CO_3 was added directly and the reaction mixture was stirred at 0 °C during 18 h.

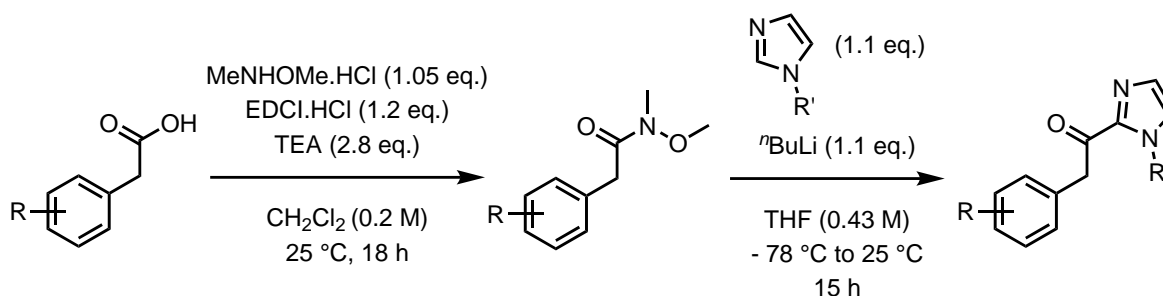
²⁴Mayr, F.; Brimiouille, R.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6965–6971.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was concentrated under vacuum to get the crude product which was directly purified by silica gel chromatography (solid deposit) eluting with PE-EtOAc 80:20 to 60:40. The purified product was obtained as yellow oil (37.1 mg, 56%).

R_f = 0.36 (PE-EtOAc = 7:3) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.54 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (pd, J = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.18, 141.95, 134.80, 133.67, 131.54, 130.31, 129.70, 129.17, 128.98, 128.67, 128.62, 128.30, 124.40, 109.68 (d, J = 10.4 Hz), 63.81 (dd, J = 16.6, 5.8 Hz), 58.95 (d, J = 11.1 Hz), 16.05 (dd, J = 36.0, 7.0 Hz); **HPLC** (Lux-Cellulose-4, Heptane/ethanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): $t_{\text{major.}}$ = 12.36 min, $t_{\text{minor.}}$ = 10.15 min, ee = 73%.

4.3.3 Nickel-catalyzed enantioselective synthesis of nitroimidazoles

Synthesis of acyl-*C*-imidazole (437)²⁵



General procedure I.2 F (Weinreb-Nahm synthesis):

Step 1: To a solution of arylacetic acid (1 eq.), TEA (2.8 eq.) and MeNHOMe.HCl (1.05 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.2 M) was added EDCI.HCl (1.2 eq.) in one portion. The resulting mixture was then stirred at 25 °C for 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the resulting mixture was quenched with H_2O and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed once with HCl (1 M aq. sol.) and once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude which was used in the next step without further purification.

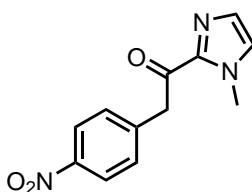
Step 2: Under an argon atmosphere, to a solution of *N*-substituted imidazole (1.1 eq.) in anhydrous THF (0.66 M) was added dropwise *n*-BuLi (1.1 eq., 2 M in hexane) at -78 °C. The resulting mixture was then stirred during 30 min at -78 °C then a solution of Weinreb amide previously synthesized (1 eq.) in anhydrous

²⁵Tan, Y.; Yuan, W.; Gong, L.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13045–13048.

THF (1.5 M) was added dropwise to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78 °C during 30 min then slowly warmed to 25 °C (about 5 h) and stirred at 25 °C during 15 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was quenched with AcOH and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed once with NaHCO₃ (sat. aq. sol.) and once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude. The crude product was then purified by silica gel column chromatography.

1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(4-nitrophenyl)ethan-1-one (437a)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁N₃O₃
Molecular Weight: 245,24

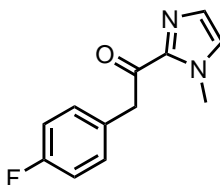
Synthesized according to general procedure I.2 F, using:

Step 1: 4-NO₂-phenylacetic acid (1.81 g, 10 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (1.02 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.), EDCI.HCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), TEA (3.8 mL, 28 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL). The crude product was obtained as light pink oil (2.2 g, 99%).

Step 2: Weinreb amide (1.1 g, 5 mmol, 1 eq.), *N*-Me-imidazole (0.43 mL, 5.5 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2M in hexane, 2.75 mL, 5.5 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (10 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 85:15 to 75:25. The purified product was obtained as colorless oil, solidifying into white solid upon standing still at 25 °C (200 mg, 16%).

*R*_f = 0.29 (PE-EtOAc = 70:30) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

2-(4-fluorophenyl)-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-one (437b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁FN₂O
Molecular Weight: 218,23

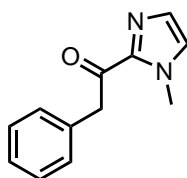
Synthesized according to general procedure I.2 F, using:

Step 1: 4-F-phenylacetic acid (1.54 g, 10 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (1.02 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.), EDCI.HCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), TEA (3.8 mL, 28 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL). The crude product was obtained as light green oil (1.97 g, 99%).

Step 2: Weinreb amide (1.97 g, 10 mmol, 1 eq.), *N*-Me-imidazole (0.8 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2M in hexane, 5.5 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (23 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 60:40. The purified product was obtained as white solid (579 mg, 27%).

R_f = 0.36 (PE-EtOAc = 60:40) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -116.28.

1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-phenylethan-1-one (437c)



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₂O
Molecular Weight: 200,24

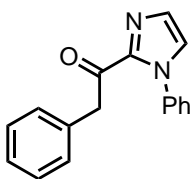
Synthesized according to general procedure I.2 F, using:

Step 1: phenylacetic acid (2.72 g, 20 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (2.05 g, 21 mmol, 1.05 eq.), EDCI.HCl (4.6 g, 24 mmol, 1.2 eq.), TEA (7.8 mL, 56 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL). The crude product was obtained as light green oil (3.0 g, 84%).

Step 2: Weinreb amide (1.79 g, 10 mmol, 1 eq.), *N*-Me-imidazole (0.8 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2.17 M in hexane, 5.1 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (23 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 85:15 to 75:25. The purified product was obtained as white solid (1.1 g, 55%).

R_f = 0.32 (PE-EtOAc = 80:20) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

2-phenyl-1-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-one (437c')



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂O

Molecular Weight: 262,31

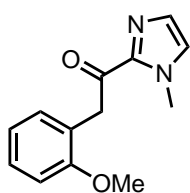
Synthesized according to general procedure I.2 F, using:

Step 1: phenylacetic acid (681 mg, 5 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (585 mg, 6 mmol, 1.2 eq.), EDCI.HCl (973 mg, 6 mmol, 1.2 eq.), TEA (2.1 mL, 15 mmol, 3 eq.) in CH₂Cl₂ (20 mL). The crude product was obtained as light green oil (650 mg, 73%).

Step 2: Weinreb amide (650 mg, 3.3 mmol, 1 eq.), *N*-Ph-imidazole (0.47 mL, 3.7 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2M in hexane, 1.85 mL, 3.7 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (9 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 95:5 to 85:15. The purified product was obtained as white solid (430 mg, 50%).

R_f = 0.37 (PE-EtOAc = 80:20) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H).

2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-one (437d)



Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂

Molecular Weight: 230,27

Synthesized according to general procedure I.2 F, using:

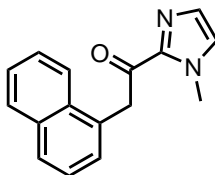
Step 1: 2-OMe-phenylacetic acid (1.66 g, 10 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (1.02 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.), EDCI.HCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), TEA (3.8 mL, 28 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL). The crude product was obtained as green oil (2.0 g, 98%).

Step 2: Weinreb amide (836 mg, 4 mmol, 1 eq.), *N*-Me-imidazole (0.32 mL, 4.4 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2M in hexane, 2.2 mL, 4.4 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (9 mL). The crude product was purified by silica

gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 60:40. The purified product was obtained as light green solid (428 mg, 47%).

R_f = 0.29 (PE-EtOAc = 60:40) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(naphthalen-1-yl)ethan-1-one (437e)



Chemical Formula: C₁₆H₁₄N₂O
Molecular Weight: 250,30

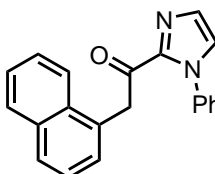
Synthesized according general procedure I.2 F, using:

Step 1: α -naphthalenic acid (1.85 g, 10 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (1.02 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.), EDCl.HCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), TEA (3.8 mL, 28 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL). The crude product was obtained as light green oil (1.6 g, 70%).

Step 2: Weinreb amide (688 mg, 3 mmol, 1 eq.), *N*-Me-imidazole (0.26 mL, 3.3 mmol, 1.1 eq.) ^{*n*}-BuLi (2M in hexane, 1.65 mL, 3.3 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (7 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 85:15 to 75:25. The purified product was obtained as colorless oil, solidifying into light green solid upon standing still at 25 °C (400 mg, 53%).

R_f = 0.31 (PE-EtOAc = 80:20) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.79 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

2-(naphthalen-1-yl)-1-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-one (437e')

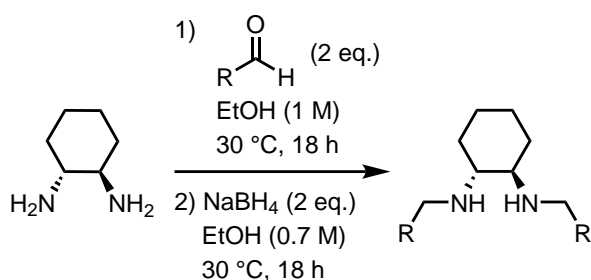


Chemical Formula: C₂₁H₁₆N₂O
Molecular Weight: 312,37

Step 1: α -naphthalenic acid (1.85 g, 10 mmol, 1 eq.), MeNHOMe.HCl (1.02 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.), EDCI.HCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), TEA (3.8 mL, 28 mmol, 2.8 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL). The crude product was obtained as light green oil (1.6 g, 70%).

Step 2: Weinreb amide (1.38 g, 6 mmol, 1 eq.), *N*-Ph-imidazole (0.83 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (2.15 M in hexane, 3.1 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (14 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 90:10 to 85:15. The purified product was obtained as yellow oil, solifying into orange solid upon standing still at 25 °C (640 mg, 34%). *R_f* = 0.51 (PE-EtOAc = 70:30) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.76 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddt, *J* = 5.1, 3.9, 2.7 Hz, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 4.94 (s, 2H).

Synthesis of chiral dibenzylcyclohexyldiamine ligand²⁶



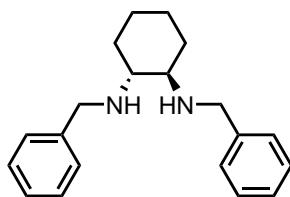
General procedure I.2 G (Reductive amination):

Step 1: Under an argon atmosphere, to a solution of (R,R)-cyclohexyldiamine (1 eq.) in absolute EtOH (0.7 M) was the aldehyde (2 eq.). The resulting mixture was stirred at 30 °C during 18 h.

Step 2: The reaction mixture was cooled to 0 °C then NaBH₄ was added in portions. The resulting mixture was stirred at 30 °C during 18 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to 0 °C then quenched very slowly with H₂O. After extraction three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product which was purified by silica gel column chromatography.

²⁶Li, H.-t.; Duan, W.-l.; Guo, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017, 4750–4756.

(1R,2R)-N1,N2-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine (430)

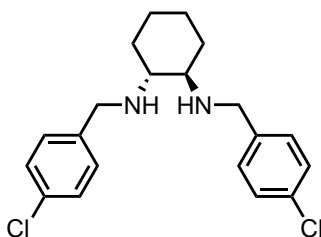


Chemical Formula: C₂₀H₂₆N₂
Molecular Weight: 294,44

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.), benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (15 mL), then NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 25 g). The purified product was obtained as colorless oil (1.4 g, 95%).

R_f = 0.42 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – white spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 – 7.19 (m, 10H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 2H), 1.35 – 1.14 (m, 2H), 1.06 (td, J = 13.3, 12.1, 6.5 Hz, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(4-chlorobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (441)



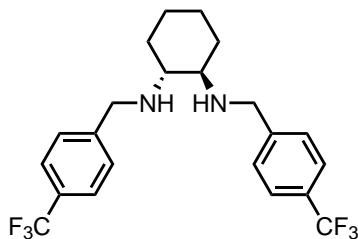
Chemical Formula: C₂₀H₂₄Cl₂N₂
Molecular Weight: 363,33

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.), 4-Cl-benzaldehyde (1.41 g, 10 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (15 mL), then NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 25 g). The purified product was obtained as colorless oil (1.1 g, 61%).

R_f = 0.38 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – white/light yellow spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 – 7.07 (m, 8H), 3.86 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.28 – 2.18

(m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.12 (m, 2H), 1.01 (dddd, J = 16.3, 8.7, 5.3, 2.6 Hz, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(4-(trifluoromethyl)benzyl)cyclohexane-1,2-diamine (442)

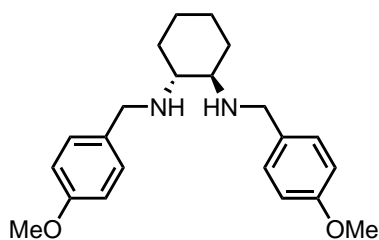


Chemical Formula: C₂₂H₂₄F₆N₂
Molecular Weight: 430,44

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (343 mg, 3 mmol, 1 eq.), 4-CF₃-benzaldehyde (0.82 mL, 6 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (9 mL), then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 15 g). The purified product was obtained as colorless oil (804 mg, 62%).

R_f = 0.29 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – white/light yellow spot with *p*-anisaldehyde stain; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (dt, J = 13.2, 2.6 Hz, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.73 (qt, J = 6.8, 3.0 Hz, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 2H), 1.13 – 0.95 (m, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(4-methoxybenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (443)



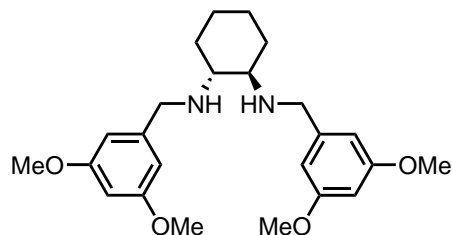
Chemical Formula: C₂₂H₃₀N₂O₂
Molecular Weight: 354,49

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (343 mg, 3 mmol, 1 eq.), *p*-anisaldehyde (0.73 mL, 6 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (9 mL), then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63

μm , 15 g). The purified product was obtained as colorless oil (949 mg, 89%).

$R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -MeOH = 97:3) – white spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.25 – 7.18 (m, 4H), 6.90 – 6.80 (m, 4H), 3.84 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.59 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (dt, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.33 – 1.13 (m, 2H), 1.12 – 0.93 (m, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(3,5-dimethoxybenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (444)

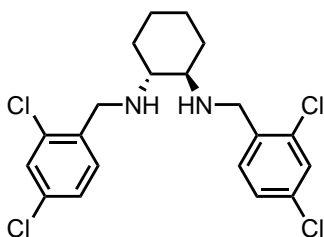


Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$
Molecular Weight: 414,55

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.), 3,5-diOMe-benzaldehyde (1.66 g, 10 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (15 mL), then NaBH_4 (378 mg, 10 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH_2Cl_2 and eluting with CH_2Cl_2 -MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm , 25 g). The purified product was obtained as colorless oil (1.5 g, 72%).

$R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 -MeOH = 97:3) – light yellow spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.49 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 4H), 6.33 (dt, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 12H), 3.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.34 – 1.14 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(2,4-dichlorobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (445)

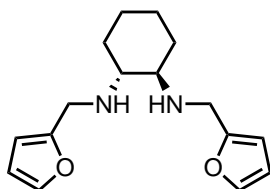


Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_2$
Molecular Weight: 432,21

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (343 mg, 3 mmol, 1 eq.), 2,4-diCl-benzaldehyde (1.05 g, 6 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (9 mL), then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 15 g). The purified product was obtained as colorless oil (220 mg, 20%).

R_f = 0.36 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – white spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 – 7.28 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.30 – 2.05 (m, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.74 (tt, *J* = 5.1, 2.8 Hz, 2H), 1.23 (ddt, *J* = 14.8, 11.0, 5.8 Hz, 2H), 1.07 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(furan-2-ylmethyl)cyclohexane-1,2-diamine (446)

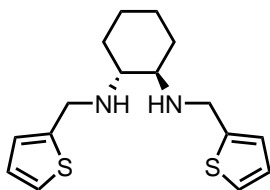


Chemical Formula: C₁₆H₂₂N₂O₂
Molecular Weight: 274,36

Synthesized according general procedure I.2 **G** using (R,R)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.), 2-furaldehyde (0.83 mL, 10 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (15 mL), then NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 25 g). The purified product was obtained as colorless oil (1.0 g, 73%).

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – dark blue spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 2H), 6.29 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 2H), 6.15 (dq, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 14.4, 0.8 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 14.4, 0.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.11 (m, 2H), 1.12 – 0.89 (m, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis(thiophen-2-ylmethyl)cyclohexane-1,2-diamine (447)

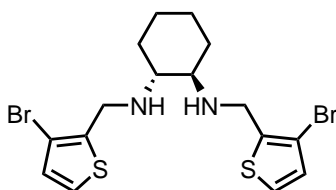


Chemical Formula: C₁₆H₂₂N₂S₂
Molecular Weight: 306,49

This ligand could not be obtained with general procedure I.2 G. A solution of (R,R)-cyclohexyldiamine (571 mg, 5 mmol, 1 eq.) and 2-thiophene carboxaldehyde (0.94 mL, 10 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (10 mL) was heated at 50 °C during 5 h. The formed precipitate was filtered and then suspended in EtOH (15 mL), cooled to 0 °C and NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 2 eq.) was added in portions to the resulting mixture. The reaction mixture was then heated at reflux for 6 h. Same work-up of general procedure I.2 G was then executed. The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 15 g). The purified product was obtained as colorless oil (362 mg, 24%).

R_f = 0.39 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – brown spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 4H), 4.11 (dd, J = 14.2, 0.9 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 14.1, 0.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.12 (m, 2H), 1.12 – 0.92 (m, 2H).

(1R,2R)-N1,N2-bis((3-bromothiophen-2-yl)methyl)cyclohexane-1,2-diamine (448)

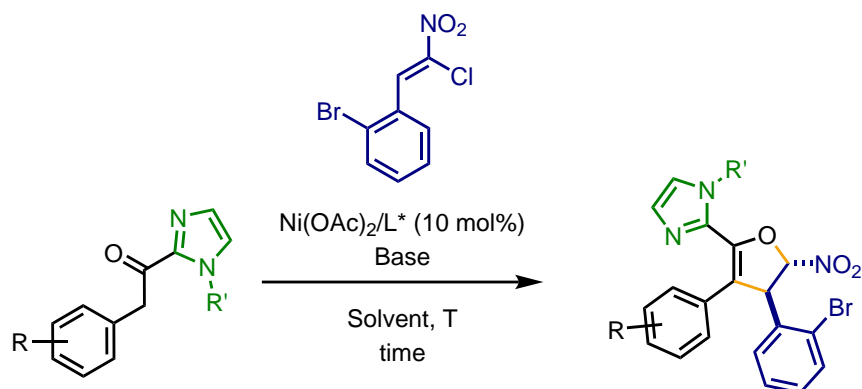


Chemical Formula: C₁₆H₂₀Br₂N₂S₂
Molecular Weight: 464,28

Synthesized according general procedure I.2 G using (R,R)-cyclohexyldiamine (228 mg, 2 mmol, 1 eq.), 3-bromothiophene-2-carboxaldehyde (0.44 mL, 4 mmol, 2 eq.) in abs. EtOH (6 mL), then NaBH₄ (151 mg, 4 mmol, 2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with CH₂Cl₂-MeOH 100:0 to 95:5 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 15 g). The purified product was obtained as colorless oil (60 mg, 9%).

R_f = 0.42 (CH₂Cl₂-MeOH = 97:3) – brown spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.18 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 2.18 (dt, J = 13.0, 2.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.74 (dq, J = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.14 (m, 2H), 1.13 – 0.92 (m, 2H).

Ni(II)-catalyzed enantioselective heteroannulation and formation of nitrodihydrofurans



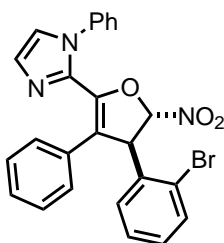
General procedure I.2 H (Heteroannulation):

The catalytic system was preformed by mixing $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (249mg, 1 mmol, 1 eq.) and the chiral ligand (1.05 mmol, 1.05 eq.) in absolute EtOH during 4 - 6 h at 25 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure, then the oily residue was diluted with CH_2Cl_2 and reconcentrated under vacuum. If the residue is still oily, a little amount of CH_2Cl_2 was added for dissolution followed n-pentane. The concentration with a strong vacuum give the solid preformed catalyst as turquoise blue solid.

To a solution of acyl-C-imidazole (0.1 mmol, 1 eq.) and *ortho*-Br-phenyl- α -Cl- NO_2 -alkene (27.6 mg, 0.105 mmol, 1.05 eq.) in anhydrous solvent was added the chiral Ni(II)/L* catalyst (0.01mmol, 10 mol%) and the base (0.2 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was then stirred at the given temperature during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude which was then purified by silica gel column chromatography.

2-((4R,5S)-4-(2-bromophenyl)-5-nitro-3-phenyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)-1-phenyl-1H-imidazole (439c)

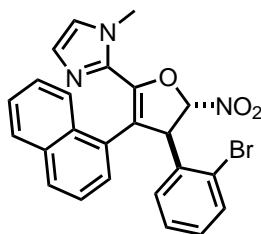


Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$
Molecular Weight: 488,34

Synthesized according to general procedure I.2 **H** using acyl-C-imidazole **437c** (26.2 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{L}^*(\mathbf{430})$ (5 mg, 0.01 mmol, 10 mol%), K_3PO_4 (42.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) in anhydrous DME

(1 mL) at 40 °C. The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with PE-EtOAc 90:10 to 70:30 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 4 g). The purified product was obtained as light yellow oil (23 mg, 48%). **R_f** = 0.37 (PE-EtOAc = 80:20) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.00 (m, 6H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 5.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.15, 136.81, 136.73, 135.90, 133.56, 130.59, 130.15, 129.73, 129.25, 129.19, 128.64, 128.58, 128.56, 127.99, 127.55, 125.33, 124.34, 123.02, 120.81, 109.60, 57.07; **HPLC** (Chiralcel OD3, Heptane/ethanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 230.4 nm): *t*_{major.} = 10.12 min, *t*_{minor.} = 8.83 min, ee = 63%.

2-((4R,5S)-4-(2-bromophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-5-nitro-4,5-dihydrofuran-2-yl)-1-methyl-1H-imidazole (439e)

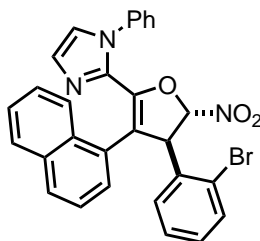


Chemical Formula: C₂₄H₁₈BrN₃O₃
Molecular Weight: 476,33

Synthesized according to general procedure I.2 **H** using acyl-*C*-imidazole **437e** (25 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Ni(OAc)₂/L*(**443**) (5.7 mg, 0.01 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ (27.6 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) in anhydrous THF (1 mL) at 40 °C. The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with PE-EtOAc 95:5 to 60:40 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 4 g). The purified product was obtained as light green oil (27 mg, 57%).

R_f = 0.34 (PE-EtOAc = 70:30) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.80, 136.76, 135.87, 133.59, 133.44, 131.57, 130.09, 129.65, 129.05, 128.94, 128.59, 127.03, 126.73, 125.94, 125.19, 124.37, 124.20, 122.94, 121.91, 118.58, 109.69, 59.58, 34.15; **HPLC** (Lux-Amylose-1, Heptane/ethanol (90/10), flowrate = 1 mL/min, λ = 254.4 nm): *t*_{major.} = 14.75 min, *t*_{minor.} = 12.32 min, ee = 85%.

2-((4R,5S)-4-(2-bromophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-5-nitro-4,5-dihydrofuran-2-yl)-1-phenyl-1H-imidazole (439e')



Chemical Formula: $C_{29}H_{20}BrN_3O_3$
Molecular Weight: 538,40

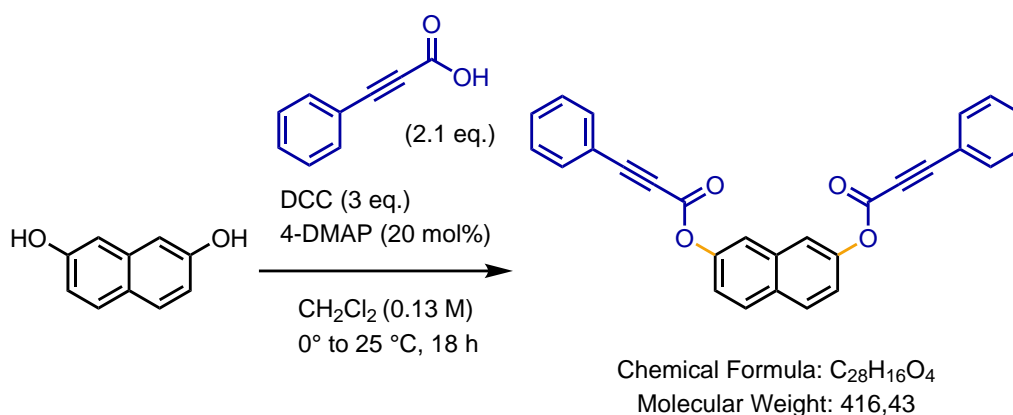
Synthesized according to general procedure I.2 **H** using acyl-*C*-imidazole **437e'** (25 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Ni(OAc)₂/L*(**430**) (5 mg, 0.01 mmol, 10 mol%), K₃PO₄ (42.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) in anhydrous DME (1 mL) at 10 °C. The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with PE-EtOAc 90:10 to 65:35 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 4 g). The purified product was obtained as green oil (31.8 mg, 60%).

R_f = 0.38 (PE-EtOAc = 70:30) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (ddt, J = 8.7, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 3H), 6.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.60 – 6.54 (m, 2H), 6.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.95, 136.28, 135.79, 133.47, 133.24, 132.76, 131.67, 130.13, 129.93, 128.78, 128.73, 128.44, 128.08, 127.96, 127.80, 127.65, 127.51, 126.76, 126.62, 126.20, 125.67, 124.93, 124.36, 124.07, 122.67, 118.93, 109.91, 59.41; **HPLC** (Lux-Amylose-1, Heptane/ethanol (80/20), flowrate = 1 mL/min, λ = 230.4 nm): **t_{major}** = 9.19 min, **t_{minor}** = 7.23 min, ee = 55%.

4.4 Chapter 3 : Synthesis of configurationnally stable hetero[4]helicenic derivatives

4.4.1 Gold-catalyzed synthesis of hetero[4]helicenic derivatives

naphthalene-2,7-diyl bis(3-phenylpropiolate) (507)



Protocol (Steglich esterification):²⁷

In a 50 mL round bottom flask, to a solution of 2,7-dihydroxynaphthalene (320 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) and phenylpropionic acid (614 mg, 4.2 mmol, 2.1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of DCC (1.24 g, 6.0 mmol, 3 eq.) and 4-DMAP (49 mg, 2 mmol, 20 mol%) in CH₂Cl₂ (5 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then at 25 °C during 18 h.

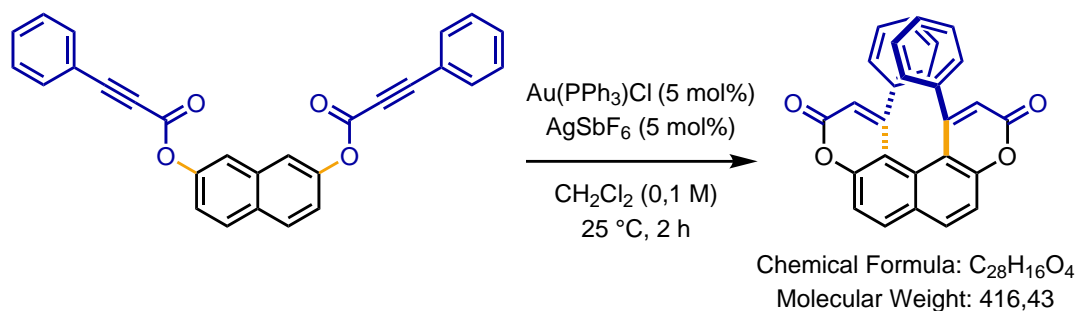
After completion of reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) and H₂O was added (20 mL). After separation of the two obtained layers, the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x15mL). The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to get the crude as dark orange oil (1,5 g).

The crude product was purified by flash chromatography (Biotage®Isolera™One 3.3.0.) with liquid deposit in CH₂Cl₂ and eluting with PE-EtOAc 95:5 to 75:25 (column = Chromabond®Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm, 25 g). The purified product was obtained as light yellow powder (100 mg, 12 %).

R_f = 0.56 (PE-EtOAc = 4:1) – light orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 6H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (ddt, J = 8.5, 6.7, 1.4 Hz, 4H), 7.35 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H).

²⁷Feng, S.; Xie, X.; Zhang, W.; Liu, L.; Zhong, Z.; Xu, D.; She, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3846–3849.

1,12-diphenyl-3H,10H-chromeno[5,6-f]chromene-3,10-dione (**508**)



Protocol (intramolecular alkyne hydroarylation):²⁸

Under an argon atmosphere, a suspension of AuPPh₃Cl (2.5 mg, 0.005, 5.0 mol%) and AgSbF₆ (1.7 mg, 0.005, 5.0 mol%) in anhydrous (CH₂Cl)₂ (1.0 mL) was stirred at room temperature for 10 min. To the reaction mixture was added **507** (41.6 mg, 0.10 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature.

The resulting mixture was filtered through Celite, washed with CH₂Cl₂ and the filtrate was concentrated under vacuum.

The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with PE-EtOAc (7:3) to afford the product as light yellow powder (25 mg, 60%).

R_f = 0.09 (PE-EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.77 (s, 4H), 5.86 (s, 2H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.85, 154.89, 153.45, 134.59, 132.63, 130.17, 129.82, 127.89, 127.53, 126.66, 117.19, 114.65, 112.75.

Enantiomerisation barrier measurement: The enantiomerisation barrier for helicenic compound **508** was obtained by kinetic of racemisation of an enantiomer (separation of the racemic by chiral HPLC). The slope of the first-order kinetic line gives the racemisation constant ($k_{\text{racemisation}} = 2 \times k_{\text{enantiomerisation}}$).

The enantiomerisation barrier $\Delta G^{\ddagger}_{\text{enantiomerisation}}$ (J.mol⁻¹) is given by the Eyring equation :

$$k_e = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp \frac{\Delta G^{\ddagger}}{RT} \quad (4.1)$$

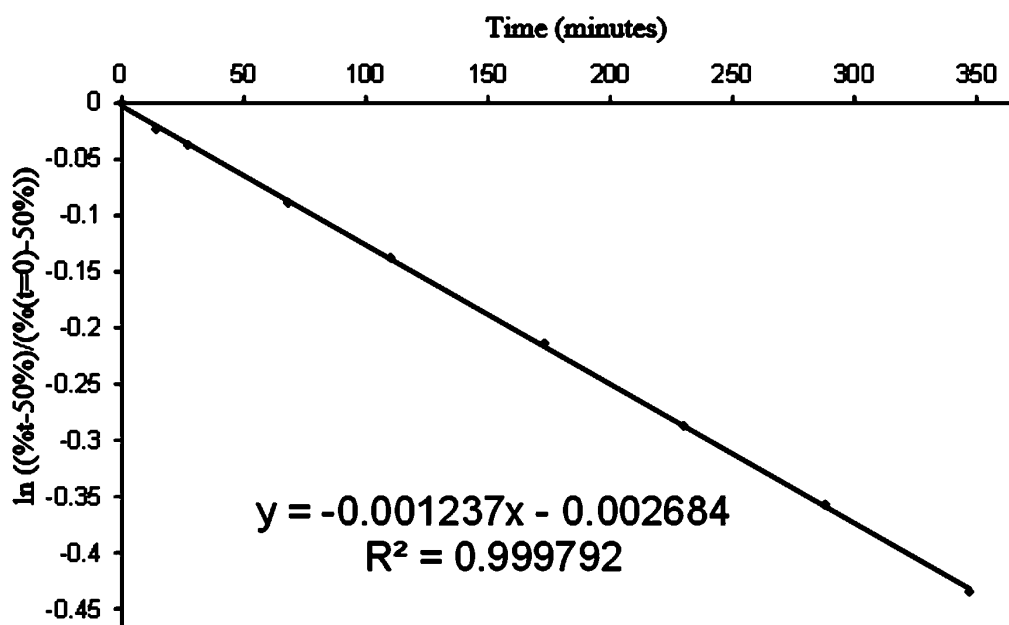
²⁸Usui, K.; Yamamoto, K.; Ueno, Y.; Igawa, K.; Hagihara, R.; Masuda, T.; Ojida, A.; Karasawa, S.; Tomooka, K.; Hirai, G.; Suemune, H. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 14617–14621.

- k_e : enantiomerisation kinetic constant (s^{-1})
 κ : transmission coefficient
 k_B : Boltzmann constant ($1.38066 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$)
 T : temperature (K)
 \hbar : Planck constant ($6.62608 \times 10^{-34} \text{ J.s}$)
 R : gas constant ($8.31451 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$)

The calculated values of $\Delta G_{\text{enantiomerisation}}^{\ddagger} \pm 0.5 \text{ kJ/mol}$. The given half-life time $t_{1/2}$ is the half-life time at 25°C , calculated with the hypothesis that the enantiomerisation barrier $\Delta G_{\text{enantiomerisation}}^{\ddagger}$ is independent of temperature.

Protocol of enantiomerisation: About 2 mg of the second eluted enantiomer of **508** is heated in about 15 mL of 1,2-dichlorobenzene at 180°C . 10 μL are taken and then injected on Chiralpak IF (60:20:20 heptane/ethanol/dichloromethane, 1 mL/min, UV 320 nm). The percentage decrease of the second eluted enantiomer is monitored.

Time (min)	% second eluted enantiomer (%t)	$\ln((\%t-50)/(\%t=0-50))$
0	98.318	0.00000
14	97.212	-0.02316
27	96.559	-0.03708
68	94.225	-0.08851
110	92.117	-0.13735
173	89.019	-0.21376
230	86.265	-0.28695
288	83.801	-0.35731
347	81.291	-0.43447



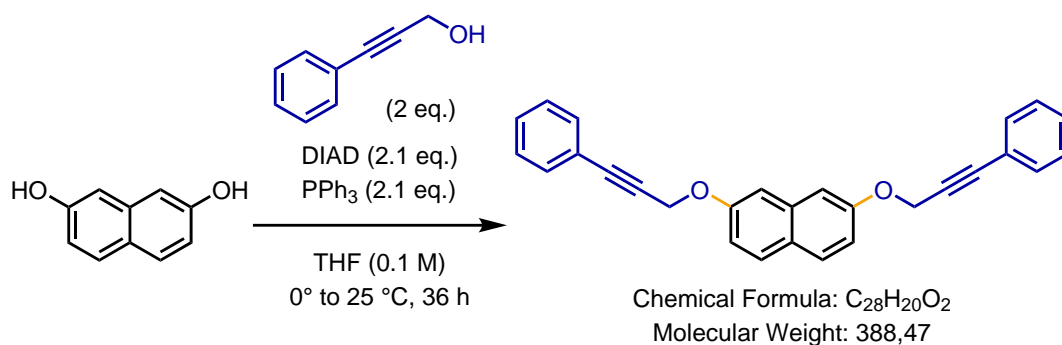
$k_{\text{enantiomerisation}} = 1.03 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (180°C, 1,2-dichlorobenzene)

$\Delta G^\ddagger = 155.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$ (180°C, 1,2-dichlorobenzene)

$t_{1/2} = 9.3 \text{ hours}$ (180°C, 1,2-dichlorobenzene)

$t_{1/2} = 3.5 \times 10^6 \text{ years}$ (25 °C)

2,7-bis((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)naphthalene (510)



Protocol (Mitsunobu reaction):²⁹

In a 100 mL round bottom flask, to a solution of 2,7-dihydroxynaphthalene (561 mg, 3.5 mmol, 1 eq.), phenyl-2-propyn-2-ol (0.87 mL, 7.0 mmol, 2 eq.) and PPh_3 (1.93 g, 7.35 mmol, 2.1 eq.) in anhydrous THF (40 mL) at 0 °C was added dropwise DIAD (1.16 mL, 7.35 mmol, 2.1 eq.). The resulting mixture was stirred at 25 °C during 36 h.

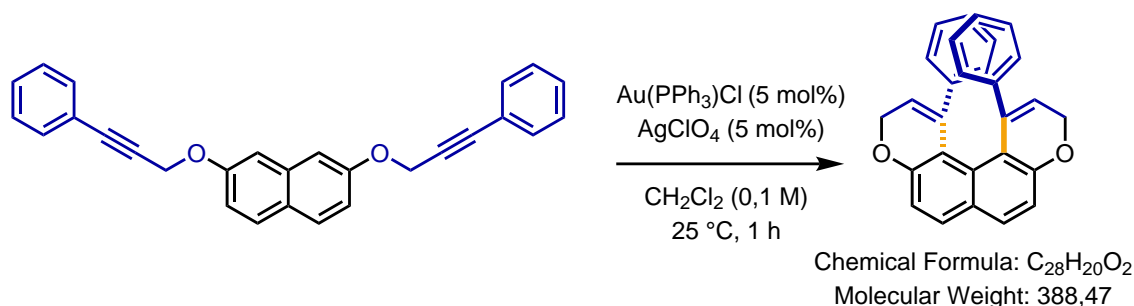
After completion of reaction (monitored by TLC), the resulting mixture was concentrated under vacuum to get the crude as orange oil.

The crude product was purified by flash chromatography (Biotage® Isolera™ One 3.3.0.) with liquid deposit in CH_2Cl_2 and eluting with PE-EtOAc 99:1 to 90:10 (column = Chromabond® Flash RS 40 SiOH, 40-63 μm , 40 g). The purified product was obtained as white solid (410 mg, 43 %).

$R_f = 0.59$ (PE-EtOAc = 4:1) – green spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.23 (m, 9H), 7.11 (dd, $J = 9.0, 2.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.03 (s, 4H).

²⁹Prasada Rao Lingam, V. S.; Dahale, D. H.; Mukkanti, K.; Gopalan, B.; Thomas, A. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 5695–5698.

1,12-diphenyl-3H,10H-chromeno[5,6-f]chromene (511)



Protocol (intramolecular alkyne hydroarylation):

Under an argon atmosphere, in a Schlenk flask, a suspension of AuPPh₃Cl (4.9 mg, 0.01 mmol, 5.0 mol%) and AgClO₄ (2.1 mg, 0.01 mmol, 5.0 mol%) in anhydrous (CH₂Cl₂ (0.8 mL) was stirred at room temperature for 10 min. To the reaction mixture was added a solution of **510** (78 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in anhydrous (CH₂Cl₂ (0.4 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at 30 °C.

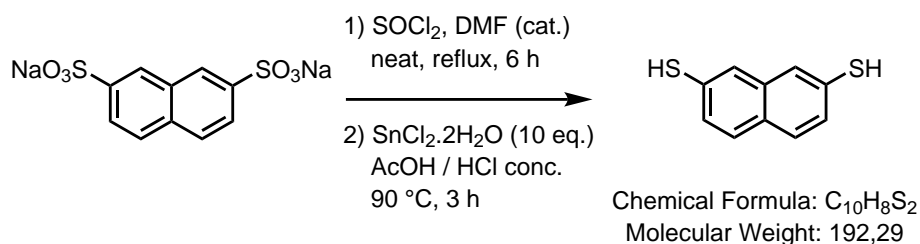
The resulting mixture was filtered through Celite, washed with CH₂Cl₂ and the filtrate was concentrated under vacuum.

The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with PE-EtOAc 100:0 to 99.5:0.5 to afford the product as light yellow powder (43.7 mg, 75%).

R_f = 0.71 (PE-EtOAc = 4:1) – light red spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (dq, *J* = 4.1, 2.8 Hz, 6H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 – 6.72 (m, 4H), 5.34 (dd, *J* = 6.4, 4.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, *J* = 12.0, 6.4 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.45, 138.41, 138.16, 130.96, 128.53, 127.56, 127.15, 126.59, 125.72, 118.37, 114.75, 114.63, 64.35.

4.4.2 Organocatalyzed synthesis of hetero[4]helicenic derivatives

naphthalene-2,7-dithiol (**541**)



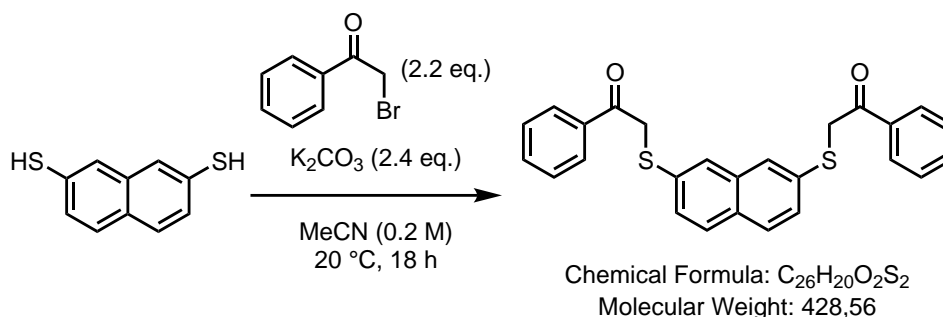
Protocol:^{30–31}

Under an argon atmosphere, to a solution of 2,7-naphthalene disulfonic acid disodium salt (1.33 g, 4 mmol, 1 eq.) in SOCl_2 (8 mL) was added DMF (about 0.4 mL). The reaction mixture was then refluxed during 6 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), cold H_2O was added carefully to the reaction mixture which was then extracted 4 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude as white solid (1.20 g, 93%). The crude was used in the next step without further purification.

At 0 °C, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.5 g, 20 mmol, 10 eq.) was suspended in a mixture of AcOH (32 mL) and conc. aq. HCl (8 mL) (2:1). Then the previously synthesized naphthalene-2,7-disulfonyl dichloride (651 mg, 2 mmol, 1 eq.) was added in portions to the reaction mixture, which was then stirred at 90 °C during 3 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with H_2O and carefully neutralized by NaHCO_3 (aq. sat. sol.). The aqueous layer was then extracted four times with CHCl_3 , then the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as light green solid (380 mg, 99%).

R_f = 0.63 (PE-EtOAc = 9:1) – burgundy spot with *p*-anisaldehyde stain; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 – 7.54 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.59 (s, 2H).

2,2'-(naphthalene-2,7-diylbis(sulfanediyl))bis(1-phenylethan-1-one) (543)



Protocol (Williamson thioether synthesis):³²

To a solution of naphthalene-2,7-dithiol **541** (192 mg, 1 mmol, 1 eq.) and 2-Br-acetophenone (438 mg, 2.2 mmol, 2.2 eq.) in MeCN (5 mL) was added K_2CO_3 (332 mg, 2.4 mmol, 2.4 eq.). The reaction mixture was then stirred at 20 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and the aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and

³⁰Kulkarni, S. S.; Hu, X.; Doi, K.; Wang, H.-G.; Manetsch, R. *ACS Chem. Biol.* **2011**, 6, 724–732.

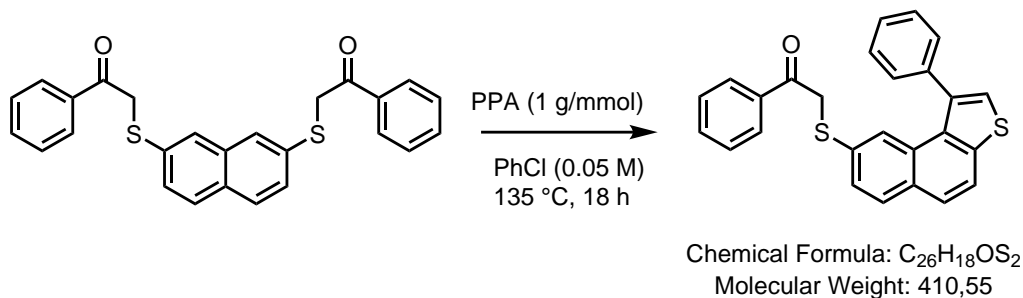
³¹Taniguchi, M.; Tsutsui, M.; Mogi, R.; Sugawara, T.; Tsuji, Y.; Yoshizawa, K.; Kawai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11426–11429.

³²Xu, X.-B.; Lin, Z.-H.; Liu, Y.; Guo, J.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2716–2720.

concentrated under vacuum to get the crude as orange solid (425 mg, 99%). The crude was used with no further purification.

R_f = 0.17 (PE-EtOAc = 9:1) – light orange spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.03 – 7.91 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 6H), 4.38 (s, 4H).

1-phenyl-2-((1-phenylnaphtho[2,1-b]thiophen-8-yl)thio)ethan-1-one (545)



Protocol (Friedel-Crafts reaction):³³

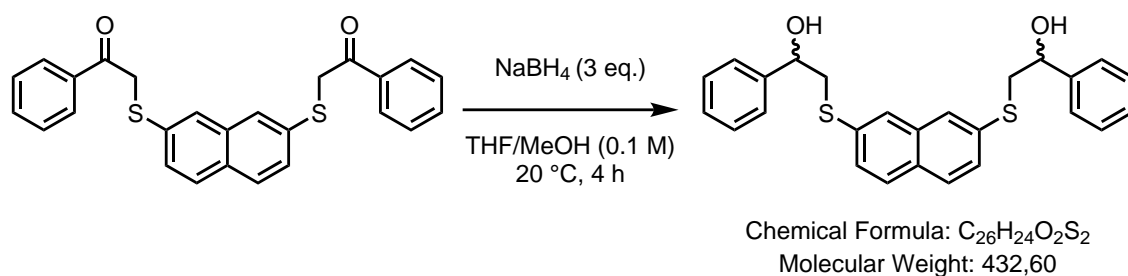
To a mixture of PPA (100 mg, 1 g/mmol) in PhCl (1.5 mL) was added **543** (43 mg, 0.1 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at 135 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and the very oily reaction mixture was triturated. After extraction twice with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as orange oil (38 mg, 97%). The crude product was not purified after NMR analysis.

R_f = 0.38 (PE-EtOAc = 95:5) – green spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.80 – 7.74 (m, 4H), 7.74 – 7.58 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 10H), 7.30 – 7.17 (m, 4H), 3.89 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 193.57, 140.00, 139.44, 138.96, 135.45, 133.96, 133.55, 132.97, 131.94, 130.25, 130.21, 129.75, 129.18, 128.94, 128.88, 128.72, 128.67, 128.62, 127.88, 126.71, 126.16, 125.42, 124.69, 122.70, 120.92, 40.26.

³³Aoyama, T.; Orito, M.; Takido, T.; Kodomari, M. *Synthesis* **2008**, 2008, 2089–2099.

2,2'-(naphthalene-2,7-diylbis(sulfaneydiyl))bis(1-phenylethan-1-ol) (**546**)



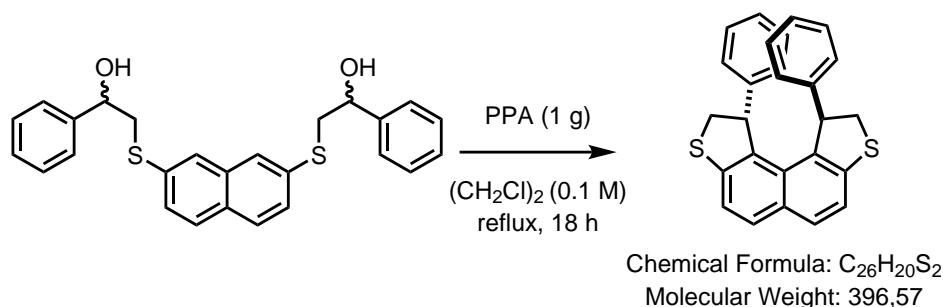
Protocol:³⁴

To a solution of $NaBH_4$ (78 mg, 2.05 mmol, 4.1 eq.) in MeOH (2 mL) was added slowly a solution of **543** (171 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) in THF (2 mL). The reaction mixture was then stirred at 20 °C during 4 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added slowly to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were washed once with $NaHCO_3$ (aq. sat. sol.) and once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as light orange oil (172 mg, 99%). The crude product was used in the next step without further purification.

R_f = 0.1 (PE-EtOAc = 9:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.74 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 4H), 7.46 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 4.81 (ddd, J = 9.2, 3.9, 2.7 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 13.8, 3.7 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 13.8, 9.2 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 2.6 Hz, 2H).

1,10-diphenyl-1,2,9,10-tetrahydronaphtho[2,1-b:7,8-b']dithiophene (**547**)



Protocol (Friedel-Crafts reaction):³⁵

To a solution of **546** (20 mg, 0.05 mmol, 1eq.) in anhydrous $(CH_2Cl)_2$ (0.5 mL) was added PPA (50mg, 1 g/mmol). The reaction mixture was then stirred at reflux during 18 h.

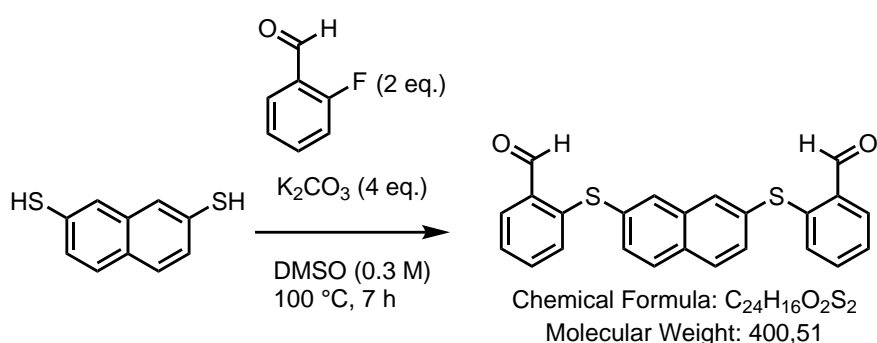
³⁴Aveniente, M.; Pinto, E. F.; Santos, L. S.; Rossi-Bergmann, B.; Barata, L. E. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 7337–7343.

³⁵Seo, D. Y.; Min, B. K.; Roh, H. J.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, 38, 1231–1234.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and the very oily reaction mixture was triturated. After extraction three times with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as green oil. The crude product could not be purified by silica or alumina gel column chromatography with different system of eluents.

$R_f = 0.6$ (PE-EtOAc = 9:1) – colorless spot with *p*-anisaldehyde stain; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (dt, $J = 24.5, 7.4$ Hz, 6H), 6.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 5.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H).

2,2'-(naphthalene-2,7-diylbis(sulfanediyl))dibenzaldehyde (578)



Protocol ($\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ reaction):³⁶

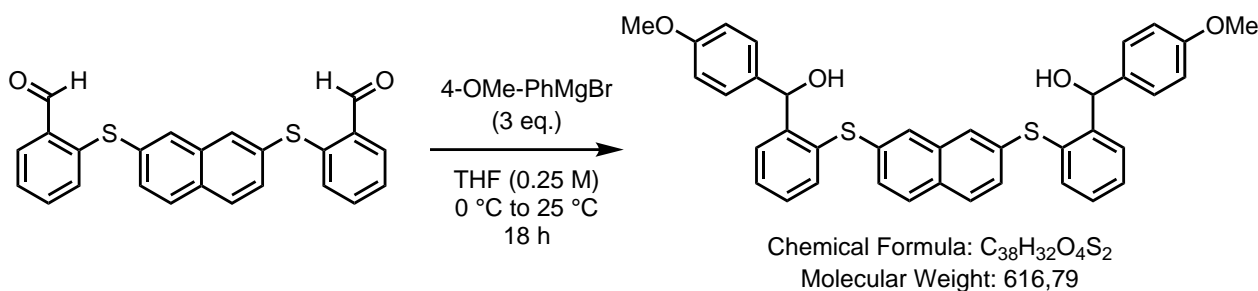
To a solution of naphthalene-2,7-dithiol **541** (57.7 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) and 2-F-benzaldehyde (0.064 mL, 0.6 mmol, 2 eq.) in DMSO (1 mL) was added K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol, 4 eq.). The reaction mixture was then stirred at 100 °C during 7 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as orange solid (92.1 mg, 77%). The crude product was used in the next step without further purification.

$R_f = 0.43$ (PE-EtOAc = 9:1) – burgundy spot with *p*-anisaldehyde stain; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.42 (s, 2H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 6H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 2H).

³⁶Zhang, H. Q.; Xia, Z.; Kolasa, T.; Dinges, J. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 8661–8663.

((naphthalene-2,7-diylbis(sulfanediyl))bis(2,1-phenylene))bis((4-methoxyphenyl)methanol) (558)



Protocol (Grignard addition):³⁷

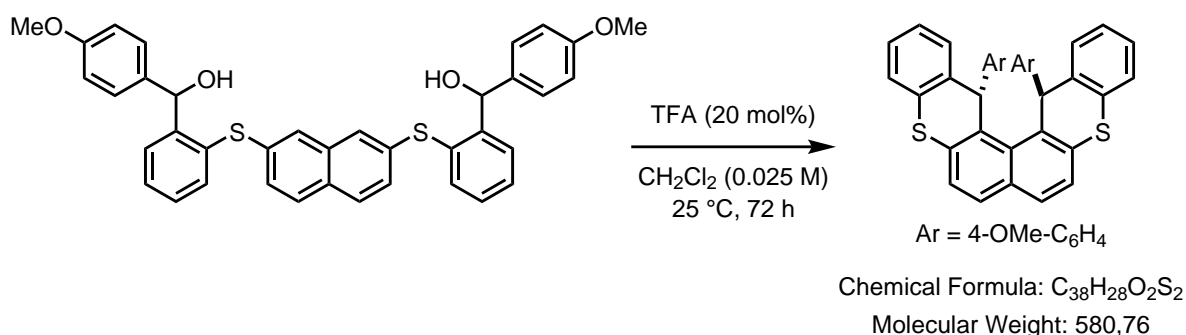
Under an argon atmosphere, to a solution of dibenzaldehyde **578** (92.1 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (1 mL) was added a solution of the Grignard reagent (0.5 M in THF, 1.4 mL, 0.7 mmol, 3 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 25 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), NH_4Cl (sat. aq. sol.) was added slowly for quenching and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as orange solid.

The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH_2Cl_2) eluting with PE-EtOAc 7:3 to give the purified product as colorless oil (75 mg, 53%).

R_f = 0.13 (PE-EtOAc = 4:1) – purple spot with *p*-anisaldehyde stain; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.34 – 7.24 (m, 10H), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 6.83 – 6.71 (m, 4H), 6.36 (s, 2H), 3.73 (d, J = 1.6 Hz, 6H).

15,16-bis(4-methoxyphenyl)-15,16-dihydrothioxantheno[1,2-a]thioxanthene (559)



Protocol (Friedel-Crafts reaction):³⁸

Under an argon atmosphere, to a solution of diol **558** (15 mg, 0.024 mmol, 1 eq.) dissolved in anhydrous

³⁷Das, S. K.; Singh, R.; Panda, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 4757–4761.

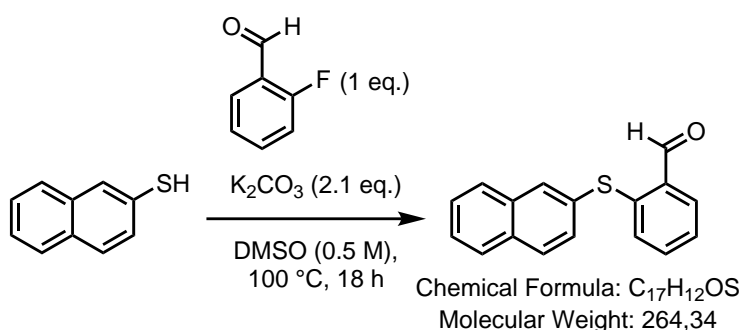
³⁸Yildiz, T. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 2177–2188.

CH₂Cl₂ (1 mL) was added TFA (1 μ L, 5 μ mol, 20 mol %). The reaction mixture was stirred at 25 °C during 72 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was evaporated under vacuum to get the crude as red oil. The crude product was then purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH₂Cl₂) eluting with PE-EtOAc 99:1 to 90:10 to get the purified product as red oil (7.8 mg, 56 %).

R_f = 0.73 (PE-EtOAc = 4:1) – purple spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 11.3, 7.6, 1.4 Hz, 4H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.59 – 6.53 (m, 4H), 6.53 – 6.48 (m, 4H), 6.32 (s, 2H), 3.62 (s, 6H).

2-(naphthalen-2-ylthio)benzaldehyde (579)



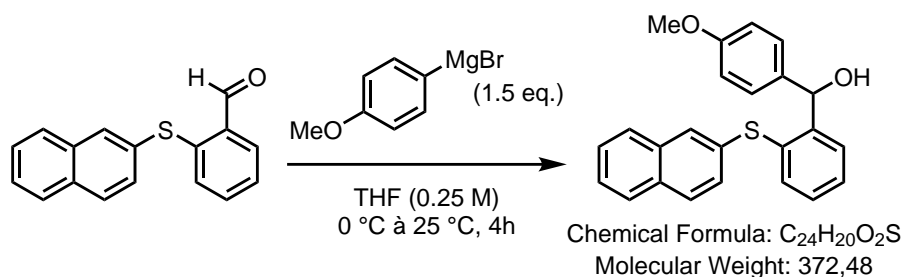
Protocol (S_NAr reaction):

To a solution of 2-thionaphthol (160 mg, 1 mmol, 1 eq.) and 2-F-benzaldehyde (0.11 mL, 1 mmol, 1 eq.) in DMSO (2 mL) was added K₂CO₃ (290 mg, 1.05 mmol, 2.1 eq.). The reaction mixture was then stirred at 100 °C during 18 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude as orange oil (318 mg, 99%). The crude product was used in the next step without further purification.

R_f = 0.44 (PE-EtOAc = 95:5) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.42 (s, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H).

(4-methoxyphenyl)(2-(naphthalen-2-ylthio)phenyl)methanol (**580**)



Protocol (Grignard addition):

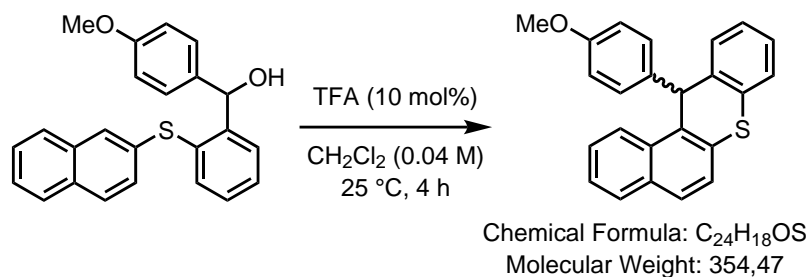
Under an argon atmosphere, to a solution of benzaldehyde **579** (46.3 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (1 mL) was added a solution of the Grignard reagent (0.5 M in THF, 0.53 mL, 0.26 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 25 °C during 4 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), NH_4Cl (sat. aq. sol.) was added slowly for quenching and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as green oil.

The crude product was purified by silica gel column chromatography (liquid deposit in CH_2Cl_2) eluting with PE-EtOAc 90:10 to 85:15 to give the purified product as colorless oil, solidifying into white solid upon standing still at room temperature (300 mg, 81%).

R_f = 0.26 (PE-EtOAc = 9:1) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 6.83 – 6.72 (m, 2H), 6.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.46 (d, J = 3.9 Hz, 1H).

12-(4-methoxyphenyl)-12H-benzo[a]thioxanthene (**560**)



Protocol (Friedel-Crafts reaction):

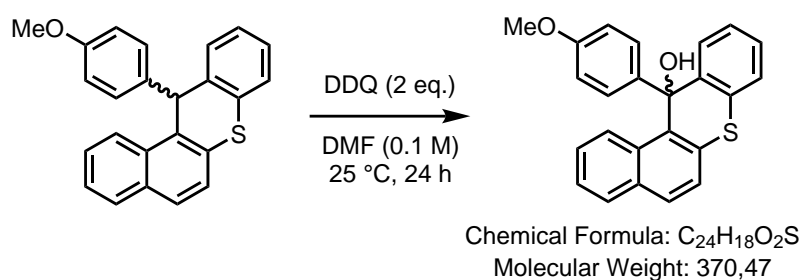
Under an argon atmosphere, to a solution of alcohol **580** (37.3 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) was added TFA (1 μ L, 0.01 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred at 25 °C

during 4 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), the solvent was evaporated under vacuum to get the crude as pink oil. The crude product was used in the next step without further purification (26.2 mg, 74 %).

R_f = 0.54 (PE-EtOAc = 95:5) – orange spot with *p*-anisaldehyde stain; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 5H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H).

12-(4-methoxyphenyl)-12H-benzo[a]thioxanthen-12-ol (**564**)



Protocol:

To a solution of thioxanthene **560** (35.4 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) dissolved in anhydrous DMF was added DDQ. The reaction mixture was stirred at 25 °C during 24 h.

After completion of the reaction (monitored by TLC), cold water was added and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to get the crude as red oil (28.1 mg, 76%). The crude product was used without no further purification.

R_f = 0.09 (PE-EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.38 – 8.28 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddt, J = 8.0, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 3.67 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.99 (ddq, J = 50.6, 8.9, 7.0 Hz, 1H).