



**HAL**  
open science

# Biphényles à chiralité axiale : vers la synthèse de paires de Lewis frustrées pour la catalyse énantiosélective

Julien Bortoluzzi

► **To cite this version:**

Julien Bortoluzzi. Biphényles à chiralité axiale : vers la synthèse de paires de Lewis frustrées pour la catalyse énantiosélective. Autre. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAF042 . tel-02083626

**HAL Id: tel-02083626**

**<https://theses.hal.science/tel-02083626>**

Submitted on 29 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE des SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042 – *Laboratoire d'Innovation Moléculaire & Applications*

**THÈSE** présentée par :

**Julien BORTOLUZZI**

soutenue le : **10 décembre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : **Chimie Moléculaire**

**Biphényles à chiralité axiale : vers la  
synthèse de paires de Lewis frustrées pour  
la catalyse énantiosélective**

THÈSE dirigée par :

**Dr Frédéric LEROUX**

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

**Dr Ghenwa BOUHADIR**

**Dr Sami LAKHDAR**

Maitre de conférences, Université Paul Sabatier, Toulouse  
Chargé de recherche CNRS, Université de Caen Normandie

MEMBRES DU JURY :

**Dr Angela MARINETTI**

**Pr Louis FENSTERBANK**

Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Saclay  
Professeur, Sorbonne Université



*« L'œil ne voit que ce que l'esprit est prêt à comprendre. »*

**Henri Bergson**



# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	7
ABRÉVIATIONS .....	13
AVANT-PROPOS.....	17
CHAPITRE I .....	21
CHAPITRE II .....	57
CHAPITRE III .....	117
CHAPITRE IV.....	183
CHAPITRE V.....	219
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	245
BIBLIOGRAPHIE .....	259
PRODUCTION SCIENTIFIQUE .....	275
LISTE DES MOLECULES .....	279



# REMERCIEMENTS





## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier le Dr Ghenwa Bouhadir, le Dr Angela Marinetti, le Dr Sami Lakhdar ainsi que le Pr Louis Fensterbank qui m'ont fait l'honneur d'être membres du Jury. Qu'ils en soient ici remerciés.

J'aimerais ensuite remercier le Dr Frédéric Leroux, mon directeur de thèse. Merci de ton aide et de ta confiance qui tout au long de ma thèse ne m'ont jamais fait défaut. Merci aussi de ta franchise qui a permis à toute ton équipe de toujours avoir foi en toi et que notre atmosphère de travail soit toujours aussi saine avec le temps. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère pouvoir trouver, par la suite, des supérieurs aussi ouverts et avenants que toi. J'aimerais enfin aussi te remercier pour m'avoir donné l'opportunité de faire des écarts dans ma chimie, cela a été un honneur de pouvoir mettre mes compétences secondaires au service de l'UMR et de l'équipe. J'espère avoir été à la hauteur.

Vient ensuite le tour du Dr Armen Panossian. Quelle joie d'avoir pu passer ces trois années à tes côtés. Une personne avec le cœur sur la main n'est encore qu'un doux euphémisme à côté de ce que tu es vraiment. Gentil, c'est sûr, mais surtout tu es toujours là, à chaque instant et tu arrives à jongler entre des doctorants qui tapent à la porte, des appels à projet, des blagues sur des espagnols, etc. J'aimerais te dire à quel point cela m'a rassuré de te savoir là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ton aide tout au long de ce périple. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes concernant ce projet qui je sais demeurera fort au sein de l'équipe avec une relève d'ores et déjà assurée. Merci d'avoir été toi.

Merci au dernier permanent arrivé, le Dr Morgan Donnard. Cela a été une joie de partager ces nombreux bons moments avec toi ces derniers mois ! Je n'oublierai pas nos discussions plus ou moins sérieuses et je te souhaite beaucoup de réussite dans cette nouvelle famille.

Que dire maintenant de mes chers collègues de chez COHA ? Quelle chance d'avoir atterri ici ☺ J'ai pu rencontrer des personnes fantastiques tout au long de ces trois années.

Merci Dr Fallia Aribi ou encore Jean-Michel exagération. Quelle belle aventure nous avons pu partager et quel bureau surtout ☺ Une gentillesse sans limite pourvu qu'elle n'ait pas dormi depuis 2 ans et demi. Heureusement qu'une pause s'imposait souvent ! J'ai même encore mon chronomètre pour la petite sieste de 5 minutes.

Merci à David Augros : j'ai grandement apprécié tous ces moments passés ensemble, de bonnes blagues en belge ou en suisse qu'on n'oubliera pas, car rire c'est bon pour la santé selon un dicton populaire !

Merci à Jordan Berreur : Eh oui la relève est clairement assurée. Merci d'avoir été mon stagiaire. Il est rare de trouver quelqu'un d'aussi complet et aussi jeune. Je pense que tu

## REMERCIEMENTS

possèdes d'immense qualités que tu as su me montrer mais aussi nous montrer. Bravo pour tout le travail que tu accomplis parmi nous.

Merci à Maria Cespedes : Merci pour les mignons ☺ J'espère qu'un jour un logiciel pourra les supprimer ! Merci pour ta bonne humeur sans limite malgré les pires vacheries de ma part.

Merci au Dr Bruno Commare : Merci pour la bonne ambiance que tu as su perpétrer au sein de notre équipe. Je n'oublierai pas nos échanges, plus ou moins sérieux, et nos débats de très haut niveau.

Merci à Jérémy Saiter, nouveau Pavarotti (avec quelques cordes vocales en moins) du R4N0. Tu es pour sûr un metteur d'ambiance hors-pair mais aussi un très bon chimiste en devenir. Bon courage pour la suite.

Merci au Dr Etienne Schmitt : découvrir une personne aussi formidable dont les expériences permettent toujours d'apprendre quelque chose pour soi-même. Merci de ton soutien et du soutien alsacien du bureau.

Merci à Thomas Guérin : quelle chance j'ai eu de te connaître ☺ Merci pour nos conversations, merci pour nos trajets maison-boulot. Je t'ai vu changer depuis ton master, toujours en bien ! Je te souhaite beaucoup de courage, surtout maintenant que l'on part tous. Tu as une immense culture qui m'aura toujours fait défaut (surtout au niveau de la nourriture), profite-en.

Merci à Chloé Batisse, mon binôme ! Qu'aurais-je fait sans toi durant ces trois années ? Tu es certainement la gentillesse à l'état pur. Comme je te l'ai déjà dit, il me faudrait toute une thèse, voire plus pour te remercier. Faisons bref en disant : Merci de m'avoir écouté et surtout supporté pendant ces longues années (après, moi aussi j'ai beaucoup écouté... ☺).

N'oublions pas aussi les petits nouveaux de l'équipe : Pierre Hansjacob, Augustin Manel (pas si neuf en fait...) et Laura Santos. Bon courage pour votre projet et perpétuez longtemps cette bonne ambiance qui nous porte tous.

Je remercie aussi le Dr Marie-Charlotte Belhomme, le Dr Mickael Fer, le Dr Alberto Gómez-Herrera, le Dr Vishwajeet Jha.

## REMERCIEMENTS

Un grand merci aussi aux membres de l'équipe SynCat avec qui j'ai eu la chance de pouvoir échanger tout au long de cette thèse: Percia Arockiam, Sabine Choppin, Françoise Colobert, Quentin Dherbassy, Johanna Frey, Stefania Gambaro, Lucas Guillemard, Gilles Hanquet, Matus Hlavac, Nicolas Jacob, Soufyan Jerhaoui, Ludivine Lebedel, Antonio Macchia, Paul Massé, Aabid Mohd, Rajesh Nomula, Pauline, Poutrel, James Rae, Clémence Rose, Lucie Schiavo, Ayyoub Selka, Peter Sramel, Joanna Wencel-Delord, Gaspard Hédouin.

Merci aussi aux autres membres de l'UMR 7042 ou anciennement UMR 7509 que j'ai pu côtoyer pendant ces dernières années, en particulier Nicolas Kern, Maciek Malinowski, Maëva Pichon, Franck Ulm. Chers amis je vous souhaite bonne route et j'espère que nous allons tous rester en contact et profiter longtemps de ces belles amitiés qui se sont tissées ici.

Je souhaite ensuite remercier les membres qui font tourner chaque jour le R2N2 : Sandrine Krauth, pour son aide de chaque instant et pour son courage qui ne désemplit jamais ; Didier Boettger, pour son aide chaque jour au bureau mais aussi au labo, que ferions-nous sans lui pour nos produits mais aussi sa bonne humeur ; Arlette Klein pour sa joie de vivre et ses nombreuses anecdotes et Virginie Maurin pour son aide. Un merci tout particulier à Karima Benchabane. Merci d'avoir été là pendant plus de deux ans et d'avoir pris sur toi tant de tâches. Tu m'as apporté ton aide à de nombreux moments, sois-en remerciée et sois sûre que nos liens ne s'effaceront jamais.

Je souhaiterais remercier Matthieu Chessé, Emeric Wasielewski, le service de spectrométrie de masse et celui de mesures physiques et de spectroscopie optique de l'Université pour le support analytique mis à disposition et la caractérisation des produits inclus dans ce manuscrit.

Enfin, j'aimerais adresser mes remerciements à la fondation pour la recherche en chimie de Strasbourg (icFRC) pour la bourse m'ayant permis de réaliser cette thèse.

Merci aux amis, toujours là et parfois depuis longtemps. Merci à ma famille sans qui je ne serais pas arrivé jusque-là ; merci pour leurs sacrifices et leur soutien sans bornes !



# ABRÉVIATIONS



ABRÉVIATIONS

Å : Ångström	LA : Acide de Lewis
$[\alpha]_D^{20}$ : Pouvoir rotatoire à 20°C (raie D <sub>1</sub> de Na)	$\lambda$ : Longueur d'onde (en nm)
Ac : Acétyle	LB : Base de Lewis
ACN : Acétonitrile	LDA : Diisopropylamidure de lithium
Anh. : Anhydre	LUMO : Orbitale moléculaire basse vacante
R / S : Stéréodescripteurs de la chiralité	m : Milli (10 <sup>-3</sup> )
aq. : Aqueux	m : Méta (position aromatique)
Ar : Aryl	M : Concentration en mole par litre
BBN : 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane	m/z : Rapport masse sur charge
BCF : Tris(pentafluorophényl)borane	Me : Méthyl
Bu : Butyl	Men : Menthyl
Bz : Benzoyl	Mes : 2,4,6-Triméthylphényl/mésityl
ca. : Environ	Mes* : 2,4,6-Tris( <i>tert</i> butyl)phényl
cal : Calorie	min : Minute
cat : Catécholato	m.p. : Point de fusion
CPHPLC : Chromatographie liquide à haute performance en phase chirale	mol : Mole
conv. : Conversion	mol% : Pourcentage molaire
Cy : Cyclohexyl	MO ou MW : Irradiation microonde
°C : Degré Celsius	n : Nano (10 <sup>-9</sup> )
DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	NIS : <i>N</i> -Iodosuccinimide
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	NMO : <i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
DCM : Dichlorométhane	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
DIPA : <i>N,N</i> -Diisopropylamine	o : Ortho (position aromatique)
DIPEA : <i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine	Ox. : Oxydation
DMF : <i>N,N</i> -Diméthylformamide	p : Para (position aromatique)
DMS : Diméthylsulfure	Ph : Phényl
d.r. ou r.d. : Rapport diastéréoisomérique	pin : Pinacolato
E <sup>+</sup> : Électrophile	PMP : 1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine
e.e. : Excès énantiomérique	Pr : Propyl
équiv. ou equiv. : Équivalent	quant. : Quantitatif
e.r. ou r.e. : Rapport énantiomérique	R : Résidu
Et : Ethyl	R <sub>F</sub> : Résidu fluoré
FIA : Énergie d'abstraction d'ion fluorure	R <sup>X</sup> : Résidu porté par l'atome X
FLP : <i>Frustrated Lewis Pair</i> (paire de Lewis frustrée)	rac : Mélange racémique
g : Gramme	Rdt : Rendement
GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	r.t. ou t.a. : Température ambiante
GP : Groupe partant	s : Singulet (RMN)
h : Heure	sat. : Saturée
Hal/X : Halogène	S <sub>N</sub> Ar : Substitution nucléophile aromatique
HFIP : Hexafluoroisopropanol	T : Température
HOMO : Orbitale moléculaire haute occupée	t : Temps
HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution	t <sub>R</sub> : Temps de rétention
Hz : Hertz	<i>tert</i> ou <i>t</i> : Tertio
iso ou <i>i</i> : Iso	Tf : Trifluorométhanesulfonyl
IR : Infrarouge (en cm <sup>-1</sup> )	THF : Tétrahydrofurane
k : Kilo (10 <sup>3</sup> )	TMS : Triméthylsilyle
L : Litre	Tol : Tolyl
	Tipp : 2,4,6-Triisopropylphényl
	Ts : Tosyl
	TS : État de transition
	μ : Micro (10 <sup>-6</sup> )





# AVANT-PROPOS



Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein de l'équipe *Chimie Organique & Hétérochimie Appliquées (COHA)* faisant partie de l'Unité Mixte de Recherche 7042 : *Laboratoire d'Innovation Moléculaire & Applications (LIMA)*. Ces derniers ont été effectués sous la direction du Dr Frédéric Leroux et du Dr Armen Panossian.

### Conditions générales de manipulation

Toutes les réactions ont été réalisées dans de la verrerie préalablement séchée sous vide. Les liquides et les solutions ont été transférés à l'aide de seringues. Les composés sensibles à l'air ou à l'humidité ont été stockés et manipulés dans des conditions garantissant leur protection et ont été manipulés sous atmosphère d'argon avec la verrerie appropriée.

Le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone. Les autres solvants anhydres ont été séchés par distillation sur un desséchant ou à l'aide de tamis moléculaire (4 Å) préalablement activé à haute température sous vide. Les solvants techniques pour les extractions et chromatographies (cyclohexane, dichlorométhane, pentane, éther diéthylique, toluène et acétate d'éthyle) ont été utilisés sans purification préalable sauf mention contraire.

Les produits chimiques commerciaux ont été achetés auprès de fournisseurs standards (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Apollo Scientific, Fluorochem, ABCR).

Le butyllithium et le *tert*-butyllithium ont été achetés chez Sigma-Aldrich sous la forme de solutions (1,6 M dans l'hexane pour BuLi et 1,7 M dans le pentane pour *t*BuLi) et leurs concentrations sont dosés à l'aide la méthode de double titration de Wittig-Harborth ((base totale) – (base résiduelle après réaction avec le 1,2-dibromoéthane)).<sup>1</sup> Le chlorure d'*isopropyl*magnésium a été acheté chez Sigma-Aldrich sous la forme d'une solution (2 M dans le THF ou l'éther diéthylique) et titré par la méthode de Love en utilisant la phénylhydrazone de salicyaldéhyde.<sup>2</sup>

Le (*S*)-*p*-tolylsulfinate de (-)-menthyle a été préparé par la méthode de Solladié.<sup>3</sup> Les purifications flash ont été réalisées sur silice (40–63 µm) vendue par Merck en utilisant les conditions précisées.

---

<sup>1</sup> a) G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, 77B, 315; b) H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 447-454.

<sup>2</sup> B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755-3756.

<sup>3</sup> C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* **1980**, 36, 227-236.

- Résonnance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  ont été réalisés dans le  $\text{CDCl}_3$  sauf mention contraire sur les spectromètres Bruker Ascend 400 ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{11}\text{B}$ : 128 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz,  $^{19}\text{F}$ : 376 MHz,  $^{31}\text{P}$ : 162 MHz) et Bruker Avance III HD 500 ( $^1\text{H}$ : 500 MHz,  $^{11}\text{B}$ : 160 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 126 MHz,  $^{19}\text{F}$ : 470 MHz,  $^{31}\text{P}$ : 202 MHz). Les déplacements chimiques sont reportés en partie par million (ppm) en référence au(x) pic(s) résiduel(s) du solvant deutéré ou de ses dérivés issus de l'échange proton/deutérium (pour  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  [ $^1\text{H}$ ] = 7.26 ppm  $\delta$  [ $^{13}\text{C}$ ] = 77.16 ppm). Les données sont reportées de la sorte : déplacement chimique, multiplicité (br s= singulet large ; s= singulet ; d= doublet ; t= triplet ; q= quadruplet ; quint= quintuplet ; m= multiplet), constante de couplage (Hz) et l'intégration.

- Autres équipements

- Réacteur microonde : réacteur Initiator™ de Biotage.
- Infra-rouge : Appareil Spectrum One™ de perkin Elmer (valeurs en  $\text{cm}^{-1}$ ).
- Polarimètre : Appareil Polarimeter 341 de Perkin Elmer (Angles de rotation mesurés par rapport à la raie  $D_1$  du sodium à 589 nm et à 20°C).
- HPLC à phase stationnaire chirale : Chromatographe Prominence de Shimadzu (utilisation de colonne chirales variées précisées dans la partie expérimentale des différents chapitres).
- Mesure du point de fusion : modèle M-560 de Büchi.
- GC-MS : Modèle 7820A GC-5977E MSD d'Agilent. Ionisation par impact électronique.

Les analyses par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) et les analyses élémentaires ont été réalisées par le service analytique de l'Université de Strasbourg (précision  $\leq 15$  ppm).

# CHAPITRE I

LES PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES : DÉCOUVERTE,  
AVANCÉES & PERSPECTIVES



## - SOMMAIRE -

I. LES PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES : D'ANCIENNES OBSERVATIONS REMISES AU GOUT DU JOUR .....	25
A. Acidité et basicité : des observations d'Arrhenius à la théorie de Lewis .....	25
B. La non-neutralisation, premiers exemples de mélanges frustrés .....	27
C. Généralisation et expansion du concept .....	29
II. ÉVOLUTIONS STRUCTURELLES DES PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES SANS METAL.....	30
A. Limites de ce manuscrit .....	30
B. Remarques préalables .....	30
C. Applications majeures et approche mécanistique .....	31
1. Étude de l'hydrogénation catalysée par les paires de Lewis frustrées .....	31
2. Étude de l'hydrosilylation catalysée par les paires de Lewis frustrées .....	32
D. Accès aux FLP achirales et non-stéréoenrichies : structures et applications .....	34
1. Catalyseurs bimoléculaires .....	34
2. Catalyseurs intramoléculaires.....	36
E. FLP stéréoenrichies, vers une utilisation en catalyse asymétrique.....	43
1. Chiralité portée par la base de Lewis .....	43
2. Chiralité portée par l'acide de Lewis .....	45
3. Les paires de Lewis frustrées chirales intramoléculaires .....	49
III. STRATEGIE ET OBJECTIFS DU PROJET DE THESE .....	52
A. Limitations actuelles .....	52
B. Intérêts du biphényle : architecture moléculaire hautement modulable et variations envisagées .....	53



## - LISTE DES EQUATIONS -

Équation I- 1 Dissociation d'un acide et d'une base au sens d'Arrhenius .....	25
Équation I- 2 Réaction acido-basique selon Brønsted/Lowry .....	26

## - LISTE DES SCHEMAS -

Schéma I- 1 Réaction entre une base de Lewis (bleu) et un acide de Lewis (rouge) conduisant à l'adduit .....	26
Schéma I- 2 Premiers exemples de non-neutralisation de mélanges acide/base de Lewis....	28
Schéma I- 3 Activation et relargage d'H <sub>2</sub> par la paire phosphine/borane de Stephan et al..	29
Schéma I- 4 Mécanisme proposé d'hydrogénation de dérivés carbonylés par les FLP .....	31
Schéma I- 5 Mécanisme proposé de l'hydrosilylation sans l'assistance d'une base de Lewis	33
Schéma I- 6 Nouvelles familles et structures de catalyseurs recherchées .....	54

## - LISTE DES TABLEAUX -

Tableau I- 1 Associations bimoléculaires d'acides et de bases non-stéréoenrichies, application et références.....	34
Tableau I- 2 Paires de Lewis frustrées intramoléculaires achirales/non-stéréoenrichies, applications et références .....	37
Tableau I- 3 FLP basée sur une base de Lewis stéréoenrichie, applications et références.....	44
Tableau I- 4 FLP basée sur un acide de Lewis stéréoenrichi, applications et références .....	45
Tableau I- 5 FLP intramoléculaires chirales/stéréoenrichies, applications et références .....	49

Depuis la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, la catalyse par les métaux de transition a pris une place prépondérante dans le domaine de la synthèse organique et l'on ne peut que constater les nombreux Prix Nobels liés au domaine. Du laboratoire jusqu'à la production industrielle, ces composés possèdent de nombreuses applications, notamment pour les couplages métallo-catalysés, les réductions, etc. Malgré les avantages non négligeables qu'ils offrent, des inconvénients subsistent, comme par exemple un coût d'extraction et de vente des métaux élevé, une toxicité et une persistance de traces dans les produits de réactions (applications dans le domaine de la santé limitées) sans oublier les problèmes de sur-réaction possibles. Des métaux tels que le palladium, le platine ou le rhodium qui deviennent de plus en plus rares doivent pouvoir tendre vers une utilisation raisonnée dans des domaines où leur utilisation ne peut être substituée par d'autres espèces tout aussi réactives.

Au début des années 2000, un engouement s'est installé pour le domaine de l'organocatalyse. Les organocatalyseurs sont des espèces ne comportant pas de métaux, disponibles en quantités importantes à bas coût, d'une toxicité généralement moins élevée pour un bénéfice global donc non négligeable vis-à-vis des catalyseurs précédemment cités.<sup>[1]</sup>

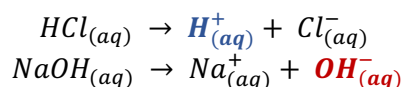
En 2006, de nouvelles espèces moléculaires récemment redécouvertes et consistant en l'association, stériquement contrainte, d'un acide et d'une base de Lewis ont donné naissance à la recherche concernant ce qui sera appelé, plus tard, les paires de Lewis frustrées (ou FLP pour l'anglais *frustrated Lewis pair*).<sup>[2]</sup>

Dans ce chapitre nous présenterons les concepts clés d'acidité et de basicité pour tendre vers une présentation des catalyseurs existants ainsi que leurs applications actuelles et terminer par la présentation des pistes que nous avons cherché à explorer au courant de cette thèse.

## I. Les paires de Lewis frustrées : d'anciennes observations remises au goût du jour

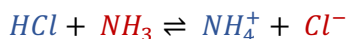
### A. Acidité et basicité : des observations d'Arrhenius à la théorie de Lewis

Dès 1887, Arrhenius (Prix Nobel de chimie 1903) propose une théorie concernant l'acidité et la basicité. Cette définition d'un acide et d'une base est proposée dans un contexte très restreint aux solutions aqueuses et à la structure de ces espèces chimiques une fois solvatées. Dans ce contexte, un acide est une espèce capable de libérer des ions H<sup>+</sup> et une base est une espèce capable de libérer des ions HO<sup>-</sup> en solution aqueuse. (Voir Équation I- 1)



Équation I- 1 Dissociation d'un acide et d'une base au sens d'Arrhenius

Dès 1923, Brønsted et Lowry énoncent indépendamment une nouvelle théorie.<sup>[3]</sup> Ils décrivent un acide comme une espèce capable de céder un ou plusieurs protons  $H^+$  alors que désormais une base est une espèce capable de capter un ou plusieurs protons. Dans ce nouveau modèle, il n'est plus question de dissociation d'une entité moléculaire dans l'eau mais d'un transfert simple et direct d'un proton d'un acide à une base (Voir Équation I- 2). De plus on généralise le concept de base à toute entité capable de fournir des électrons pour capter un/plusieurs proton(s). Cette nouvelle théorie intègre et généralise les premières observations par Arrhenius.



Équation I- 2 Réaction acido-basique selon Brønsted/Lowry

Enfin, la même année, Lewis publie *Valence and the structure of atoms and molecules*.<sup>[4]</sup> Il y généralise une dernière fois les différents concepts évoqués précédemment. L'acide est présenté comme une espèce possédant une lacune électronique et qui est capable d'accepter une paire d'électrons non-liants. Une base y est présentée comme une espèce capable de partager une paire d'électrons non liants. Une réaction acide/base est donc un partage d'électron via une liaison covalente de coordination (liaison dative) et la formation d'un adduit (Voir Schéma I- 1).

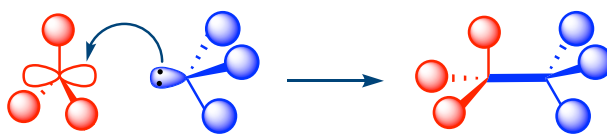


Schéma I- 1 Réaction entre une base de Lewis (bleu) et un acide de Lewis (rouge) conduisant à l'adduit

Cette théorie ne se limite pas aux échanges de protons précédents dont les résultats sont toujours valables mais il faut noter que cette théorie va plus loin et englobe de la même manière les composés possédant une acidité « électronique » liée à la présence d'orbitales vacantes sur l'élément étudié (orbitales p ou d). De plus amples détails sur l'acidité et la basicité au sens de Lewis seront donnés au fil de ce manuscrit.

## B. La non-neutralisation, premiers exemples de mélanges frustrés

Comme nous avons pu le voir précédemment, le mélange d'un acide et d'une base de Lewis conduit à la formation de l'adduit de Lewis comme par exemple en mélangeant de l'ammoniac et du trifluorure de bore (passage du bore  $sp^2$  à  $sp^3$  et modification structurale qui en découle).

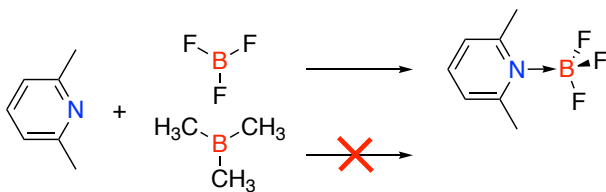
Des années 1940 à 1970, les groupes de Brown, Wittig et Tochtermann avaient montré la non-formation d'adduits standards de Lewis en mélangeant des acides et bases encombrés mais aussi l'activation de substrats tel le THF et son ouverture (voir Schéma I- 2).<sup>[5]</sup> Ces groupes ont étudié les différents paramètres qui expliqueraient ce genre d'observations. L'effet stérique induit par les substituants de l'acide et de la base rentre majoritairement en ligne de compte, mais d'autres effets, comme par exemple les modifications de la basicité de la pyridine ont aussi été étudiés. D'après leurs observations, ces deux phénomènes vont de concert mais ils n'avaient aucun outil permettant de quantifier l'effet de chaque phénomène. Du fait des limitations de leurs temps, les études en ce sens n'ont pas été poussées.

Brown a décrit les réactions de formation d'adduit (entre autres) de dérivés de la pyridine. Dès 1942, il montre la neutralisation par la formation d'adduit de la lutidine (2,6-diméthylpyridine) par le trifluorure de bore mais une neutralisation impossible lors de l'emploi de triméthylborane comme acide de Lewis (**I**).<sup>[5a]</sup>

Dans une étude parallèle Wittig montre, en 1950, la non formation d'un adduit stable entre le triphénylborane et l'anion trityle (1,1,1-triphénylméthyle).<sup>[5b]</sup> Ce mélange, en présence de THF, va agir de concert dans l'ouverture du cycle et la formation de 5-triphénylpentanol (**II**). En 1959, de nouvelles observations vont dans le sens d'une réactivité particulière de ces mélanges lorsque Wittig réalise l'addition d'une phosphine et d'un borane sur un benzyne. Le complexe phosphine/borane n'est pas obtenu et l'addition de chacun des groupements sur le benzyne conduit à une bétaine sous la forme d'un phényle portant un phosphonium et un borate en position *ortho* (**III**).<sup>[5c]</sup>

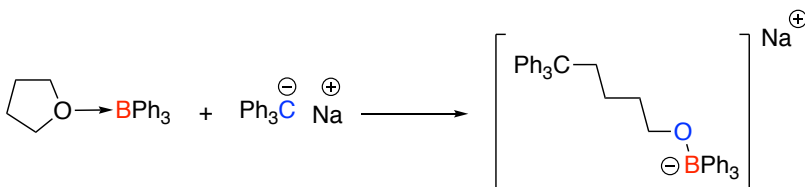
En 1966, Brown montre des résultats complémentaires à sa première étude en modifiant la base de Lewis. En utilisant la 2,6-di-*tert*-butylpyridine, l'adduit avec le trifluorure de bore n'est plus formé. De plus, la réaction de ce dérivé de pyridine avec le chlorure d'hydrogène conduit à un adduit très faible dont la décomplexation est favorisée (**IV**).<sup>[5d]</sup> La même année Tochtermann décrit l'addition du mélange  $NaCPh_3/BPh_3$  sur le 2,3-diméthylbut-1,3-diène. S'il pouvait attendre la polymérisation anionique du butadiène initiée par le trityl sodium ou la formation de l'adduit de Lewis, l'acide et la base de Lewis, non-neutralisés, s'additionnent finalement sur une des doubles liaisons (**V**).<sup>[5e]</sup>

Brown et al., 1942



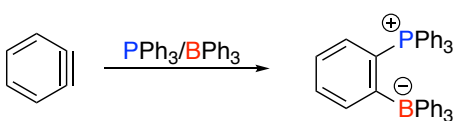
I

Wittig et al., 1950



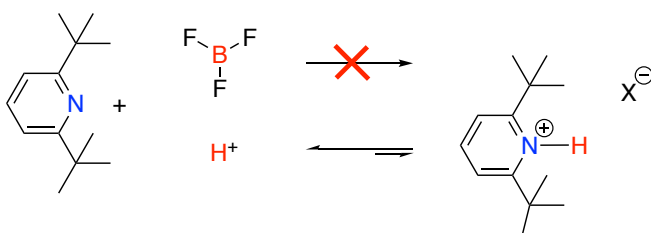
II

Wittig et al., 1959



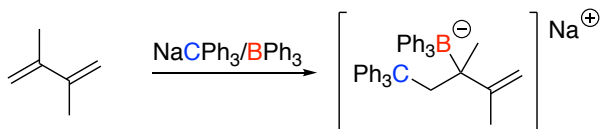
III

Brown et al., 1966



IV

Tochtermann, 1966



V

Schéma I-2 Premiers exemples de non-neutralisation de mélanges acide/base de Lewis

### C. Généralisation et expansion du concept

Après les travaux de Brown et Rückert, les expériences préliminaires conduisant à ces résultats non-conventionnels n'ont pas été poursuivies dans ce sens.

Trente ans plus tard, Piers met au point l'hydrosilylation d'aldéhydes, cétones et ester catalysée par le tris(pentafluorophényl)borane (BCF).<sup>[6]</sup> Cette nouvelle transformation implique l'utilisation d'un acide de Lewis hautement appauvri et encombré, un silane et un dérivé carbonyle (pouvant jouer ici le rôle de base de Lewis). Ces derniers ne sont pas impliqués dans la formation d'un adduit de Lewis avec l'acide mais sont réduits par l'action d'un silane pour former les alcools silylés correspondants.

Ces travaux sont précurseurs de ceux de Stephan qui remet au goût du jour cette réactivité très particulière en développant un composé aux propriétés prometteuses. L'étude publiée dans *Science* en 2006 montre un composé portant à la fois un groupement acide de Lewis (bis(pentafluorophényl)borane) et un groupement base de Lewis (dimésitylphosphine) en positions 1 et 4 d'un squelette tétrafluorophénylique (Voir Schéma I- 3).<sup>[7]</sup>

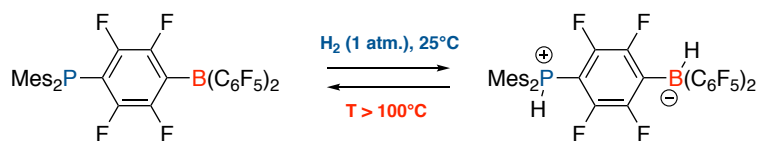


Schéma I- 3 Activation et relargage d' $H_2$  par la paire phosphine/borane de Stephan et al.

Les groupements portés par les deux atomes réactifs sont suffisamment gros et le squelette liant ces deux espèces est suffisamment rigide pour prévenir toute interaction entre ces centres et éviter la neutralisation de façon inter- ou intramoléculaire. Cette structure qui conserve donc ses propriétés acide et basique au sens de Lewis montre une réactivité toute particulière qui semble pouvoir être apparentée à celle des métaux de transition traditionnellement utilisés en chimie de synthèse. En effet, ce catalyseur est capable d'activer le dihydrogène à température ambiante et de le relarguer dans certaines conditions ( $T > 100\text{ }^\circ\text{C}$ ), réactivité qui est généralement réservée aux métaux de transition. Ces premiers résultats ont ouvert la porte à de nombreuses études concernant la structure de catalyseurs, les mécanismes réactionnels mais aussi les applications possibles de ces nouvelles entités moléculaires appelées paires de Lewis frustrées.<sup>[2]</sup>

## II. Évolutions structurales des paires de Lewis frustrées sans métal

### A. Limites de ce manuscrit

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux catalyseurs chiraux du type paire de Lewis frustrée. Les groupements principalement étudiés ici sont ceux qui ont été principalement employés dans le domaine de la catalyse par les paires de Lewis frustrées jusqu'alors, à savoir les boranes acides de Lewis et les phosphines bases de Lewis.

Dans ce domaine en forte expansion et comme nous pourrions le voir dans la suite de ce chapitre, des réactions standard sont utilisées dans le but de juger du potentiel de nouveaux catalyseurs et sont les réductions de composés insaturés. Si, à l'heure actuelle, de nouvelles transformations (ruptures de liaisons, activation C-H, etc.) peuvent être catalysées par ces entités moléculaires nous ne traiterons donc pas de ces dernières ici.

L'émergence du domaine des paires de Lewis frustrées est une opportunité de générer des catalyseurs non-basés sur les métaux. Nous nous limiterons donc aux exemples basés purement sur des espèces non métalliques dans une vision de catalyseur « vert ».

Par soucis de concision, les composés ayant subi l'« *umpolung* » de leurs propriétés intrinsèques normales par exemple des acides de Lewis basé sur le phosphore, le soufre ou l'azote ne seront pas non plus traités ici.

Enfin, dans les parties suivantes seront présentées les structures de paires de Lewis frustrées répertoriées dans la littérature jusqu'à fin août 2018

### B. Remarques préalables

Dès l'avènement des paires de Lewis frustrées, de nombreux groupes à travers le monde se sont intéressés à ce domaine. De nouvelles structures de catalyseurs ont été développées. Ces derniers présentent ou non un(des) élément(s) de chiralité et ont été étudiés pour connaître leurs propriétés vis-à-vis de réactions témoins (hydrogénation et hydrosilylation de composés insaturés par activation de H<sub>2</sub>, de silanes ou encore d'autres molécules qui seront présentées par la suite) ainsi que les mécanismes entrant en jeu dans ces réactions.

Dans ce domaine relativement vaste de l'organocatalyse, la réactivité de type « paire de Lewis frustrée » doit être correctement définie. Une paire de Lewis frustrée est l'association d'un acide de Lewis avec une base de Lewis suffisamment encombrés pour éviter la formation d'un adduit de Lewis non labile. Ces derniers réagissent alors avec une molécule tierce.

L'acide de Lewis est une molécule basée sur un atome possédant une lacune électronique accessible. Traditionnellement dans le domaine des FLP, c'est le bore qui est majoritairement employé. Le silicium, dont l'acidité repose justement sur ses orbitales  $d$ , l'est plus rarement. On s'intéressera plus amplement à ces éléments et leurs propriétés par la suite.

La base de Lewis est une molécule basée sur un atome possédant un doublet électronique disponible. Dans le domaine des FLP, ce sont les phosphines ainsi que les imines/amines qui sont employés le plus souvent. Il est important de noter que le substrat, le produit de la réaction ou éventuellement le solvant de la réaction peuvent également jouer le rôle de la base de Lewis (si azoté ou oxygéné).<sup>[8]</sup>

### C. Applications majeures et approche mécanistique

Les applications majeures des paires de Lewis frustrées sont l'hydrogénation ou l'hydrosilylation stéréosélectives ou non de composés insaturés. Les substrats insaturés étudiés vont des composés carbonylés et dérivés (cétones, aldéhydes, imines) à des substrats plus complexes (alcènes, alcynes, hétérocycles, etc.). On présentera ici l'application des FLP aux dérivés carbonylés.

#### 1. Étude de l'hydrogénation catalysée par les paires de Lewis frustrées

De nombreuses études théoriques traitent de l'activation de  $H_2$  par les paires de Lewis frustrées. Les travaux majeurs de Papaï complétés par les études de Grimme ont conduit à proposer le mécanisme de rupture hétérolytique de  $H_2$  présenté ci-dessous (voir Schéma I-4).<sup>[9]</sup>

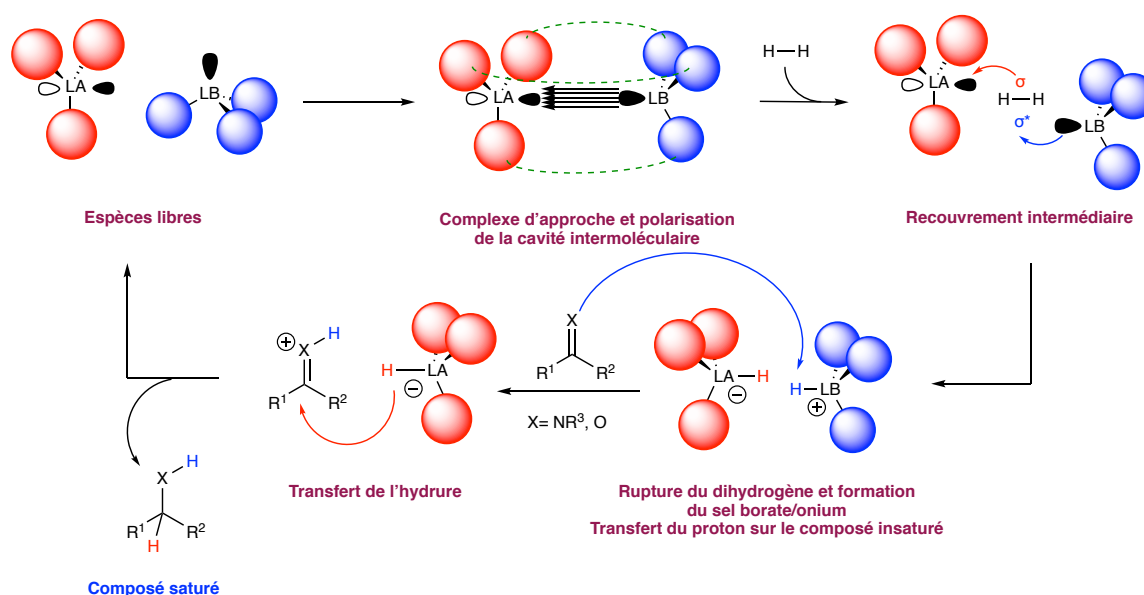


Schéma I-4 Mécanisme proposé d'hydrogénation de dérivés carbonylés par les FLP



La première étape consiste en la pré-organisation du catalyseur et la formation d'un complexe d'« approche » permettant une pré-polarisation de l'hydrogène. Ce dernier a pu être observé par RMN.<sup>[10]</sup> Par la suite, un recouvrement entre l'orbitale basse vacante (LUMO) de l'acide de Lewis avec l'orbitale haute occupée (HOMO) de H<sub>2</sub> et un recouvrement entre l'orbitale HOMO de la base avec la LUMO de H<sub>2</sub> conduit à la rupture hétérolytique de la liaison H-H et la formation du sel [LA-H][LB-H<sup>+</sup>]. La structure de ces sels a été élucidée à de nombreuses reprises que ce soit par des méthodes spectroscopiques ou encore par diffraction des rayons X.

Concernant la première étape de l'hydrogénation, il s'agit du transfert du proton de la base de Lewis au centre le plus riche du substrat. Enfin, l'attaque de l'hydrure (porté par l'acide de Lewis) sur le centre électrophile permet la formation du composé saturé recherché et la suite du cycle catalytique (Si X = NR'').

Plus récemment, les travaux de Stephan ont montré que dans certaines conditions (PMe<sub>3</sub>/B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> ou Al(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) il était possible de générer des radicaux de l'acide et de la base de Lewis. Ces observations, prouvées par formation de complexes à transfert de charge ou par le piégeage avec un précurseur de radical, montrent de nouvelles possibilités mécanistiques pour les FLP et ouvrent la voie à de nouvelles potentielles réactivités.<sup>[11]</sup> Les études de Müller vont dans le même sens en s'intéressant au transfert mono-électronique en un ion silylium et une phosphine.<sup>[12]</sup>

De la même manière, Privalov a pu calculer le potentiel de nouveaux mécanismes dans l'hydrogénation de dérivés carbonyles. Une interaction entre l'acide et la base de Lewis mais aussi le solvant et le dérivé carbonyle conduirait à la création d'un centre hautement acide de Lewis au pied du dérivé carbonyle étant alors le vrai acide de Lewis dans l'activation de l'hydrogène.<sup>[13]</sup>

Il est important de montrer que ces différentes études tendent à prouver que les mécanismes entrant en jeu sont fortement dépendants de l'acide et ou de la base de Lewis employés et devraient donc être réétudiés dans chaque cas.

## 2. Étude de l'hydrosilylation catalysée par les paires de Lewis frustrées

Concernant la réaction d'hydrosilylation, le mécanisme dépend de la présence ou non d'une base complémentaire au substrat de la réaction.

Lorsque l'on est en absence de base, le mécanisme implique un état de transition à trois centres qui se base sur une première interaction entre le silane et l'acide de Lewis, la création d'une liaison dative B-H et l'affaiblissement de la liaison Si-H. S'en suit le transfert du groupe

silylium sur le substrat de la réaction. On génère alors un silyonium et le borohydure correspondant. L'attaque de l'hydrure sur le centre électrophile du silyonium finalise la réaction avec la formation du composé silylé recherché (voir Schéma I- 5).<sup>[8, 14]</sup>

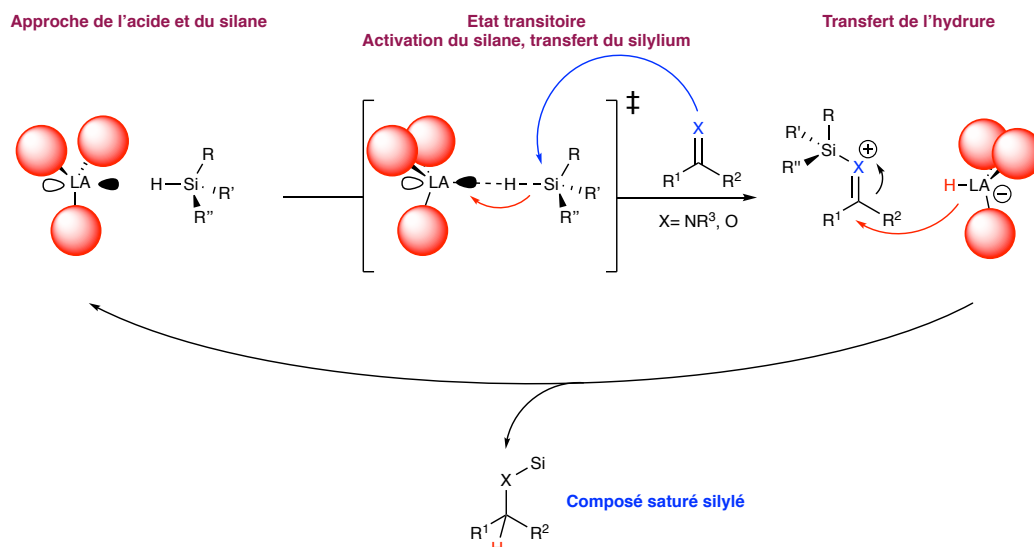


Schéma I- 5 Mécanisme proposé de l'hydrosilylation sans l'assistance d'une base de Lewis

Lorsqu'on est en présence d'une base de Lewis, nous sommes dans un cas similaire à l'activation de  $\text{H}_2$ . Oestreich et Klankermayer décrivent la formation rapide du sel silaphosphonium/borohydure qui peut être isolé et entièrement caractérisé.<sup>[15]</sup> Ce sel transfère alors tout d'abord l'hydrure puis le groupement silylé sur le substrat de la réaction. Ce mécanisme, démontré dans l'utilisation de boranes très acides de Lewis doit être nuancé dans l'utilisation d'espèces moins actives. Dans ce sens, Oestreich, en utilisant un borane portant un seul groupement  $\text{C}_6\text{F}_5$  qui allonge grandement le temps de la réaction a pu montrer l'existence d'espèces secondaires présentes dans le milieu réactionnel qui impliquent une plus grande complexité mécanistique dans la réaction d'hydrosilylation d'imines.<sup>[16]</sup>

Dans le cas particulier traité dans cette étude à savoir la réduction énantiosélective d'imines, Klankermayer présente l'effet direct de la phosphine dans la réaction. Cette dernière, malgré le fait de ralentir la réaction (vs. la vitesse en présence du seul borane) semble avoir un effet direct sur l'organisation spatiale des réactifs. En effet, la présence de la phosphine, bien qu'achirale, permet l'induction chirale de la part du borane. Sans présence de cette dernière, aucune induction n'est observée. Il est donc important de pouvoir comprendre ce phénomène de synergie entre les deux entités.

A nouveau, il est important de mettre en avant la nécessité de comprendre les variations mécanistiques entrant en jeu par la modification des partenaires étudiés.

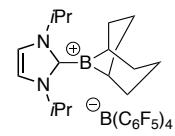
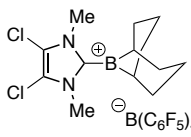
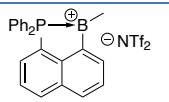
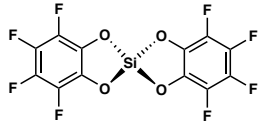
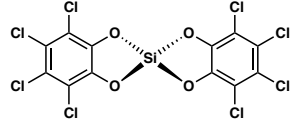
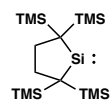
## D. Accès aux FLP achirales et non-stéréoenrichies : structures et applications

1. *Catalyseurs bimoléculaires*

Les paires de Lewis bimoléculaires achirales sont nombreuses de par la grande disponibilité commerciale de la majorité des composés nécessaires (acides comme bases de Lewis). Dans cette partie nous traitons globalement des grands types d'associations possible d'un acide (boré ou silylé) et d'une base (ou non) en détaillant les différentes activations et réductions possibles, le maximum de rendement atteint ainsi que les références majeures vers lesquelles se reporter pour plus de détails. Le Tableau I- 1 présente ce résumé.

Tableau I- 1 Associations bimoléculaires d'acides et de bases non-stéréoenrichies, application et références  
R<sub>F</sub> est un résidu aryle fluoré ; R est un résidu non fluoré

Acide de Lewis	Base de Lewis	Transformations	Rendement	Réf.(s)
B(R <sub>F</sub> ) <sub>3</sub>	PR <sub>3</sub>	Activation de substrats (H <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , RCO,...)	-	[17]
		Hydrogénation d'oléfines	jusqu'à 99%	[18]
		Hydrogénation d'alcynes	jusqu'à 99%	[19]
		Hydrogénation d'éthers d'énol silylés	jusqu'à 99%	[20]
		Hydrogénation d'ynones	99%	[21]
		Hydrogénation d'étones	jusqu'à 90%	[20b]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 82%	[22]
B(R <sub>F</sub> ) <sub>3</sub> -XR <sub>x</sub>	Amines, Ethers, substrat, -	Hydrogénation de composés carbonylés	jusqu'à 99%	[23]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 100%	[24]
		Hydrogénation de N-hétérocycles	jusqu'à 98%	[24d-f, 25]
		Hydrogénation de nitriles	jusqu'à 94%	[26]
		Hydrogénation d'imines chirales (e.d. jusqu'à 99%)	jusqu'à 100% conv.	[27]
		Hydrogénation d'oléfines	jusqu'à 95%	[28]
		Hydrogénation d'acrylates	jusqu'à 95%	[28b]
		Hydrogénation d'allènes	jusqu'à 94%	[28a]
		Hydrogénation de malonates	jusqu'à 96%	[28a]
		Hydrogénation d'anilines	jusqu'à 93%	[29]
		Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 92%	[24d]
		Hydrogénation d'ynones	94%	[24f]
		Hydrogénation d'oxymes	jusqu'à 99%	[30]
		Hydrogénation d'hydrazones	jusqu'à 99%	[30b]
		Hydrogénation d'acétales	jusqu'à 99%	[31]
		Hydrosilylation d'imines	jusqu'à 99%	[14, 24e, 32]
		Hydroboration d'imines	jusqu'à 99%	[33]
		Hydrosilylation de composés carbonylés	jusqu'à 96%	[6]
Réaction type Mannich (β-aminocarbonylés)	jusqu'à 98%	[34]		
α-amination de composés carbonylés	jusqu'à 98%	[35]		

$B(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{F}_4)_3$	-	Pas d'application jusqu'à présent – Super acide de Lewis	-	[36]	
$BPh_3$ , 9-Hex- BBN, HBMe <sub>2</sub>	Base de Verkade / Phosphazene	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	[37]	
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[25b]	
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 100%		
		Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 94%		
		Hydrogénation d'hétérocycles	27%		
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[38]	
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 100%		
		Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 91%		
		Hydrogénation d'hétérocycles	87%		
	tBu <sub>3</sub> P ou non	Activation de H <sub>2</sub>	-	[39]	
		Addition d'alcynes			
		Hydrosilylation d'aldéhydes	jusqu'à 95%	[40]	
		Silacyanations	jusqu'à 93%		
		Pas d'application jusqu'à présent – Super acide de Lewis	-	[41]	
$BPh_3$ , $BEt_3$		$PPh_3$ , $PEt_3$ , $NPh_3$ , $NEt_3$	Silylène ambiphile pouvant former une FLP avec un acide ou une base de Lewis	-	[42]

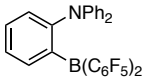
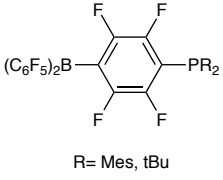
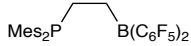
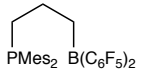
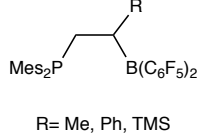
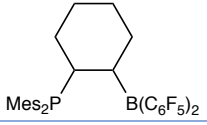
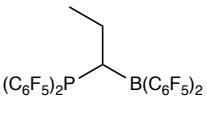
Par l'utilisation de réactifs commerciaux, nous remarquons qu'il est déjà possible d'atteindre d'excellents résultats dans les réductions de simples cétones voire de composés aromatiques. De nouvelles structures ont aussi été développées ; de boranes plus stables à l'utilisation et la synthèse de silanes hautement acides de Lewis. Comme présenté plus haut on remarque une multiplication des molécules activables par les FLP, de l'hydrogène aux alcynes par exemple. Cela étant, le travail ne s'arrête pas là car de nouvelles structures de catalyseurs sont toujours nécessaires pour apporter une diversité structurale ainsi que pour obtenir la meilleure activité possible dans les conditions les plus douces.

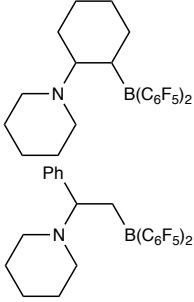
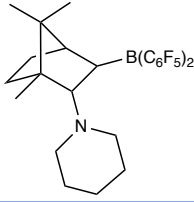
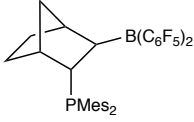
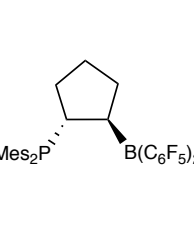
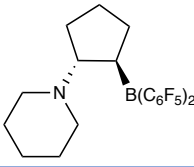
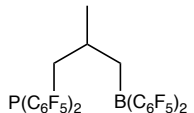
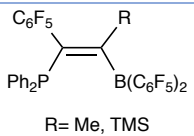
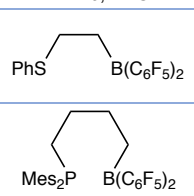
Par la suite nous nous intéresserons aux FLP intramoléculaires non-stéréoenrichies. Il est intéressant de pouvoir cerner l'effet qu'apporte la proximité des groupements acide et base de Lewis dans de telles molécules sur leur activité catalytique.

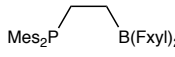
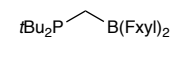
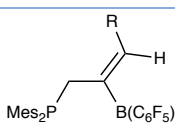
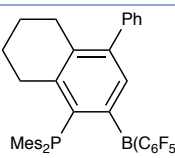
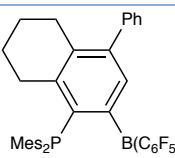
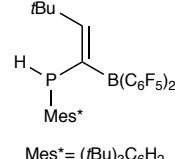
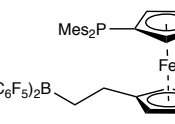
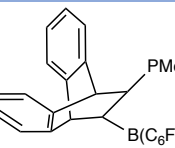
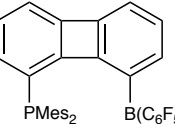
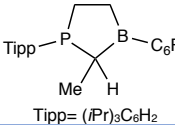
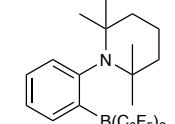
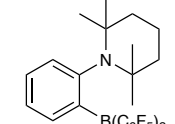
## 2. Catalyseurs intramoléculaires

Si nous avons simplifié les références précédentes en les regroupant dans différentes catégories, dans cette partie nous séparerons les différents catalyseurs achiraux qui ont été préparé en détaillant les applications principales de ces derniers dans les domaines de l'activation de petites molécules ou réduction de composés insaturés et en rappelant les meilleurs rendements et références des expériences (voir Tableau I- 2). Encore une fois ce sont les espèces possédant des acides de Lewis borés ou silylés qui seront détaillés.

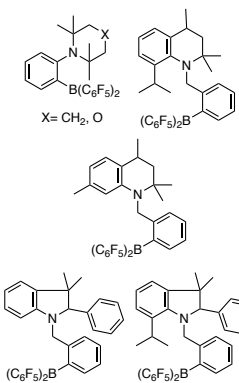
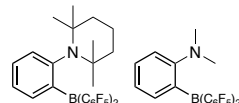
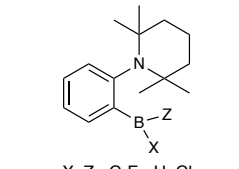
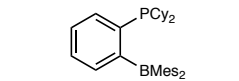
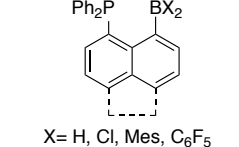
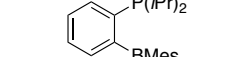
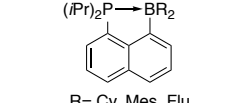
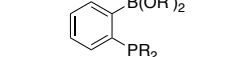
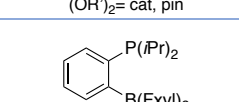
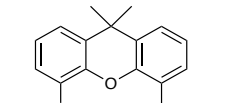
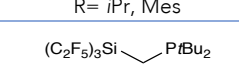



Tableau I- 2 Paires de Lewis frustrées intramoléculaires achirales/non-stéréoenrichies, applications et références

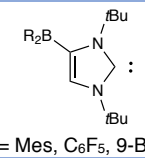
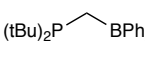

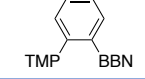
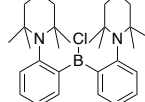
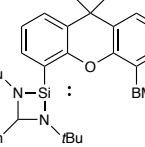
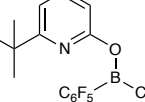
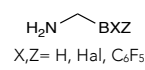
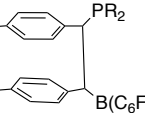
Catalyseur	Equipe	Transformations	Rendement	Réf.(s)
	<b>Piers</b>	Activation H <sub>2</sub> O, HCl	-	[43]
 R= Mes, tBu	<b>Stephan</b>	Activation de H <sub>2</sub>	-	[7]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 98%	[44]
		Hydrogénation de nitriles	jusqu'à 84%	
		Hydrogénation d'aziridines	jusqu'à 99%	
	<b>Erker</b>	Hydrogénation d'aldéhydes	-	[45]
		Réduction d'aldéhydes	-	[45-46]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 87%	[47]
		Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 100%	
		Activation de CO <sub>2</sub>	-	[17b]
		Activation de CO	-	[48]
		Activation d'alcynes	-	[49]
		Activation d'énals	-	
		Activation de RNCO, PhNO, PhN <sub>3</sub>	-	[46]
		Activation de NO	-	[50]
		Activation d'ynones	-	[51]
		Activation de dicétones	-	[51b]
		Activation de liaisons halogènes (Cl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> , SOCl <sub>2</sub> , HCl, RCOCl)	-	[52]
		Activation SO <sub>2</sub>	-	[53]
Activation de CH <sub>3</sub> I	-	[54]		
		-	-	[55]
 R= Me, Ph, TMS		Activation de H <sub>2</sub>	-	[55]
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[56]
		Activation d'isocyanates	-	
		Activation d'alcènes	-	[57]
		Activation d'alcynes		
		Activation d'isocyanates		
		Activation d'azotures		

		Activation de H <sub>2</sub>	-	[58]
		Activation d'alcyne		
		Hydrogénation d'énamine	jusqu'à 83%	
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[59]
		Activation de H <sub>2</sub> , CO, CO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , aldéhyde	-	[48, 60]
		Activation de CO	-	[48b]
	Erker	Hydrogénation d'oléfines	71%	[61]
		Hydrogénation d'alcynes	93%	
		Hydrogénation d'imines	100%	
		Hydrogénation d'énamines	100%	
		Activation de H <sub>2</sub> , alcynes	-	[62]
		Activation d'aldéhydes, d'alcynes	-	[63]
		Activation d'isonitriles, aldéhydes	-	[64]
		Activation d'alcynes	-	[65]
		Activation de H <sub>2</sub> , alcynes	-	[66]
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[67]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 86%	
		Hydrogénation d'étones	jusqu'à 60%	
		Hydrogénation d'éthers d'énol silylés	jusqu'à 62%	
		Hydrogénation de quinolines	jusqu'à 70%	

 $\text{Fxy} = (\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	Erker	Activation d'aldéhydes, NO, sulfonamides	-	[68]
		Activation de H <sub>2</sub> , silanes, CO <sub>2</sub> , CS <sub>2</sub> , cétones, nitriles, alcynes, CX <sub>4</sub> , BX <sub>3</sub> , N <sub>2</sub> O, BzBr	-	[69]
 $\text{R} = \text{H, Me, TMS}$		Activation d'aldéhydes, alcynes, NO	-	[70]
 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$		Hydrogénation d'imines	>99%	[70]
 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$		Activation de H <sub>2</sub> , NO	-	[71]
 $\text{Mes}^* = (\text{tBu})_3\text{C}_6\text{H}_2$		Activation du CO <sub>2</sub>	-	[72]
		Hydrogénation d'énamines	52%	
		Hydrogénation d'imines	46%	
		Activation de H <sub>2</sub>	-	[21]
		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	
	Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 99%		
	Hydrogénation d'énones	jusqu'à 50%		
 $\text{PMes}_2$ , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$	Hydrogénation d'ynones	jusqu'à 15%	[73]	
 $\text{PMes}_2$ , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$	Activation de H <sub>2</sub> , CO, NO, 1,2-dicétones	-	[74]	
 $\text{P}(\text{Mes}_2)$ , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$	Activation de H <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , alcynes	-	[75]	
 $\text{Tipp} = (\text{iPr})_3\text{C}_6\text{H}_2$	Activation de différents systèmes $\pi$	-	[75]	
 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$	Activation de H <sub>2</sub>	-	[76]	
	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%		
	Hydrogénation d'énones	jusqu'à 85%		



 <p>X = CH<sub>2</sub>, O (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>B</p>	<p><b>Repo</b></p>	<p>Hydrogénation d'imines</p>	<p>jusqu'à 100% de conv.</p>	<p>[77]</p>
 <p>B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub></p>		<p>Hydrogénation d'imines</p>	<p>jusqu'à 100%</p>	<p>[78]</p>
 <p>B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub></p>		<p>Hydrogénation d'énamines</p>	<p>jusqu'à 100%</p>	<p>[79]</p>
 <p>B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub></p>		<p>Hydrogénation <i>cis</i> d'alcynes</p>	<p>jusqu'à 98%</p>	<p>[80]</p>
 <p>X, Z = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, H, Cl</p>		<p>Activation de H<sub>2</sub></p>	<p>-</p>	<p>[80b]</p>
 <p>PCy<sub>2</sub> BMes<sub>2</sub></p>		<p>Hydrogénation <i>cis</i> d'alcynes</p>	<p>jusqu'à 90%</p>	<p>[81]</p>
 <p>Ph<sub>2</sub>P BX<sub>2</sub></p> <p>X = H, Cl, Mes, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub></p>	<p><b>Beckmann</b></p>	<p>Étude des interactions P/B</p>	<p>-</p>	<p>[82]</p>
 <p>P(<i>i</i>Pr)<sub>2</sub> BMes<sub>2</sub></p>	<p><b>Bourissou</b></p>	<p>Activation de HF</p>	<p>-</p>	<p>[83]</p>
 <p>(<i>i</i>Pr)<sub>2</sub>P BR<sub>2</sub></p> <p>R = Cy, Mes, Flu</p>		<p>Étude des interactions P/B</p>	<p>-</p>	<p>[84]</p>
 <p>B(OR')<sub>2</sub> PR<sub>2</sub></p> <p>R = <i>i</i>Pr, Ph (OR')<sub>2</sub> = cat, pin</p>		<p>Hydroboration de CO<sub>2</sub></p>	<p>-</p>	<p>[85]</p>
 <p>P(<i>i</i>Pr)<sub>2</sub> B(Fxy)<sub>2</sub></p>		<p>Déhydrogénation B-N &amp; relargage de H<sub>2</sub></p>	<p>-</p>	<p>[86]</p>
 <p>PR<sub>2</sub> B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub></p> <p>R = <i>i</i>Pr, Mes</p>		<p><b>Aldridge</b></p>	<p>Activation H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O</p>	<p>-</p>
 <p>(C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Si P(<i>t</i>Bu)<sub>2</sub></p>	<p><b>Mitzel</b></p>	<p>Déhydrogénation B-N</p>	<p>-</p>	<p>[88]</p>
 <p>(C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Si P(<i>t</i>Bu)<sub>2</sub></p>	<p><b>Mitzel</b></p>	<p>Activation de H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub></p>	<p>-</p>	<p>[89]</p>

 <p>R= Mes, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 9-BBN</p>	<b>Tamm</b>	Le borane est trop stabilisant et empêche la réactivité en mode FLP	-	[90]	
		Activation d'alcynes, nitriles, CO <sub>2</sub>	-	[91]	
	<b>Slotweg</b>	Activation de H <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , tBuNCO	-	[92]	
		Activation de nitriles et alcynes	-	[93]	
 <p>R= Mes, Mes*</p>	<b>Fontaine</b>	Hydrogénation de CO <sub>2</sub>	-	[94]	
			Activation de H <sub>2</sub> O, HCO <sub>2</sub> H, MeOH	-	[95]
			Activation de H <sub>2</sub>	-	[96]
	<b>Driess</b>	Activation de H <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O, S <sub>8</sub> , H <sub>2</sub> O	-	[97]	
	<b>Gellrich</b>	Activation de H <sub>2</sub>	-	[98]	
		Réduction d'aldéhydes	-	[99]	
	<b>Fernandez</b>	Activation de H <sub>2</sub> ( <i>in silico</i> )	-	[100]	
		Hydrogénation de composés insaturés ( <i>in silico</i> )			
	<b>Zhong</b>	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 94%	[22]	

Dans cette partie consacrée aux paires de Lewis frustrées intramoléculaires achirales ou non-stéréoenrichies, deux observations sont de mise :

- La première est que bon nombre des catalyseurs développés jusque-là n'ont pas été employés dans des réactions de réduction quantifiables. En effet, malgré quelques exemples atteignant de bons ou d'excellents rendements (travaux de Stephan, Erker, Repo), la plupart des groupes se sont concentrés sur l'étude de la réactivité des nouvelles espèces synthétisées. C'est bien entendu un apport considérable au domaine des paires de Lewis frustrées car ces travaux permettent d'élargir grandement le domaine d'application de ces espèces. Ils ont ainsi pu réaliser l'activation de dérivés halogéné et soufrés entre autres.<sup>[52, 97]</sup>
- La deuxième concerne la diversité structurelle qui découle de ces développements. Nous pouvons constater qu'une grande quantité de nouveaux catalyseurs ont été développés. On pourra remarquer ici le travail titanesque effectué par le groupe d'Erker avec plus de vingt nouvelles espèces isolées, caractérisées et testées. À la vue de différents squelettes employés ici sous la forme de racémates, nous avons pu très facilement envisager les perspectives de tels catalyseurs en version asymétrique.

En conclusion, un travail très important a d'ores et déjà été effectué par les équipes présentées plus haut dans le domaine de la catalyse par les FLP en version non-stéréosélective. Ces résultats montrent, par ailleurs, un large panel de réactions qui sont réalisables sans la présence de métal de transition et en version catalytique. Il est bien entendu que la littérature, très riche dans le domaine, promet de nouvelles découvertes, que ce soit de nouvelles activations, de nouvelles réactions catalysées par ces espèces, etc.

## E. FLP stéréoenrichies, vers une utilisation en catalyse asymétrique

Dès la naissance du domaine et à la vue des possibilités nouvelles apportées par les paires de Lewis frustrées, certains groupes se sont attelés à la synthèse, la caractérisation et l'application de nouvelles entités inter- ou intramoléculaires chirales en vue de l'entrée des FLP dans le domaine de la catalyse énantiosélective. Dans cette nouvelle partie, nous traiterons comme auparavant des associations AL/BL chirales en séparant ces espèces comme suit : tout d'abord nous détaillerons l'utilisation de bases de Lewis chirales (avec des acides achiraux), puis les acides de Lewis chiraux (avec ou sans base achirale) et enfin nous nous intéresserons aux FLP intramoléculaires chirales.

Il est à noter qu'il serait, dans le même esprit, possible d'utiliser un acide et une base tout deux chiraux et de pouvoir visualiser les effets de leurs stéréochimies respectives sur la réactivité et la stéréoinduction de la paire de Lewis. Pour le moment aucune étude ne traite de ces variations.<sup>[101]</sup>

### 1. Chiralité portée par la base de Lewis

Dans cette partie, et malgré la grande importance et disponibilité des phosphines chirales (commerciallement ou *via* leur synthèse), peu de résultats ont été produits et concernent les travaux des équipes de Stephan, Wasa et Du (voir Tableau I- 3).

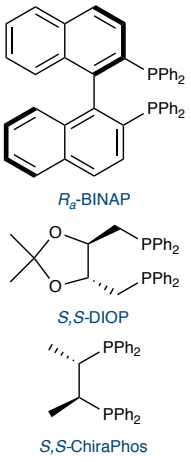
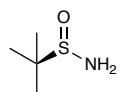
En 2011, Stephan rapporte l'utilisation de phosphines chirales énantio-pures conjointement avec le BCF pour la réduction de *N*-phénylimines. Le stéréoenrichissement des phosphines utilisées ne parvient pas à faire évoluer l'excès énantiomérique de l'amine correspondante au-delà de 25% et l'activité de ces paires n'est pas bonne (temps de réaction >200 h).<sup>[24e]</sup> La même année, il montre aussi la possibilité d'hydrogéner diastéréosélectivement des imines chirales en atteignant un excès diastéréoisomérique > 99% par la seule utilisation du BCF et de la chiralité inhérente à l'imine.<sup>[27]</sup>

En 2017, Wasa *et al.* rapportent l'utilisation conjointe du BCF avec différentes bases de Lewis, possédant un ou deux centres azotés. Ils parviennent à réaliser l' $\alpha$ -amination de différents composés carbonylés de types cétones, (thio)esters ou (thio)amide avec des stéréoinduction atteignant un maximum de 98% ee et 95% de rendement.<sup>[35]</sup>

Du développe par la suite et une nouvelle fois un exemple très simple d'une FLP chirale stéréoenrichie en mélangeant un *tert*-butylsulfonamide énantio-pur au borane de Piers  $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ .<sup>[102]</sup> Cette association produit une espèce active *in situ*, qui est capable d'hydrogéner des imines avec 85% d'e.e. et une faible conversion (si la réduction est effectuée par le  $\text{H}_2$ ) mais atteint 95% d'e.e. et 99% de rendement en utilisant le complexe amine/borane ( $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ ) comme source de  $\text{H}_2$ . Des résultats complémentaires montrent qu'il est possible d'atteindre

99% d'e.e. dans la réduction de quinoxalines avec de belles perspectives dans d'autres applications.<sup>[103]</sup>

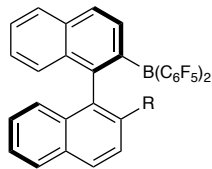
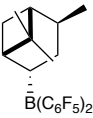
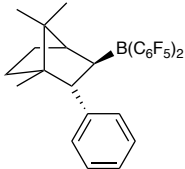
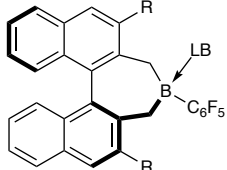
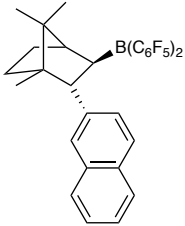
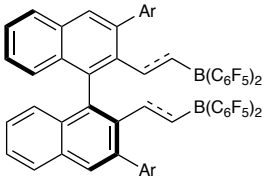
Tableau I- 3 FLP basée sur une base de Lewis stéréoenrichie, applications et références

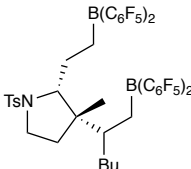
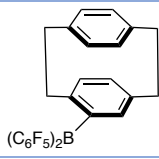
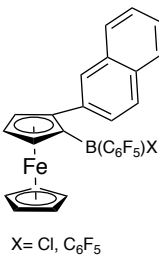
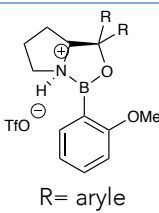
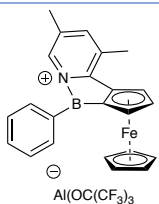
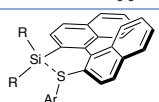
Acide de Lewis	Base de Lewis	Substrat et réaction	Rendement	e.e. (ou e.d)	Réf(s)
$B(C_6F_5)_3$	 <p><i>R,R</i>-BINAP <i>S,S</i>-DIOP <i>S,S</i>-ChiraPhos</p>	Hydrogénation de <i>N</i> -phénylimine	jusqu'à 99%	0-25%	[24e]
$B(C_6F_5)_3$	Amines ou diamines chirales	$\alpha$ -amination de carbonyles	jusqu'à 95%	jusqu'à 98%	[35]
$HB(C_6F_5)_2$		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	jusqu'à 95%	[102-103]
		Hydrogénation de quinoxalines	jusqu'à 93%	jusqu'à 99%	

2. Chiralité portée par l'acide de Lewis

Les acides de Lewis chiraux sont des espèces très présentes en synthèse asymétrique. Nous nous limitons ici à leur utilisation en catalyse par les FLP. Dès 2004, les premiers travaux de Piers ouvrent la voie au développement de la catalyse énantiosélective par les acides de Lewis forts basés sur l'élément bore (voir Tableau I- 4). De nombreux travaux concernant les applications asymétriques des paires de Lewis frustrées ont rapidement suivi le développement global de ces espèces.

Tableau I- 4 FLP basée sur un acide de Lewis stéréoenrichi, applications et références

ID	Acide de Lewis	Base de Lewis	Application(s)	Rdt	e.e.	Réf(s).
I		-	Allylstannation d'aldéhydes	>90%	jusqu'à 34%	[104]
II		-	Hydrogénation d'imines	Conv. >99%	13%	[24a]
III		tBu <sub>3</sub> P	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	jusqu'à 87%	[15b, 105]
IV	 R= H, Ph LB= DMS, THF	-	Hydrosilylation de cétones	jusqu'à 87%	jusqu'à 98%	[106]
			Hydrosilylation d'imines	jusqu'à 97%	jusqu'à 41%	[107]
V		tBu <sub>3</sub> P	Hydrosilylation d'imines	90%	jusqu'à 85%	[15b]
VI		-	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	jusqu'à 89%	[25d]
		(tBu <sub>3</sub> P)	Hydrogénation d'éthers d'énol silylés	jusqu'à 99%	jusqu'à 99%	[108]
		-	Hydrogénation de 1,2-dicarbonyles	jusqu'à 98%	jusqu'à 99%	[109]

		PMP	Formation de dérivés carbonylés $\beta$ -aminés	jusqu'à 99%	jusqu'à 96%	[110]
		-	Hydrogénation de <i>N</i> -hétérocycles (quinoxaline, benzoxazine, naphtyridine, quinoline)	jusqu'à 97%	jusqu'à 40%	[25e, f, 103b]
		-	Hydrogénation de diimines	jusqu'à 99% conv.	10%	[103b]
VII		-	Hydrogénation d'imines	100% conv.	jusqu'à 41%	[25d]
VIII		DABCO	Hydrogénation d'imines	jusqu'à 99%	-	[111]
IX		-	-	-	-	[112]
X		-	Hydrosilylation de cétones	jusqu'à 99%	jusqu'à 99%	[113]
XI			Hydrosilylation de l'acétophénone	60% conv	20%	[114]
XII			Pas d'application en réduction	-	-	[115]

La diversité des structures synthétisées est très grande. Le premier exemple est celui de Piers (I). Ce catalyseur basé sur un binaphthyle énantiopur a été utilisé en allylstannation d'aldéhyde et permet d'obtenir jusqu'à 34% e.e. tout en atteignant des rendements supérieurs à 90%.<sup>[104]</sup>

Après l'avènement de la chimie des FLP, les travaux de Klankermayer ont été pionniers dans le sous-domaine de la catalyse énantiosélective par les FLP.<sup>[15b, 24a, 105]</sup> Ces structures centrochirales énantiopures basées sur l' $\alpha$ -pinène ou le camphre permettent d'atteindre des

excès énantiomériques très bons (87% e.e. dans l'hydrogénation d'imines mais aussi 85% dans l'hydrosilylation d'imines) (**II**, **III**, **V**). Durant ces travaux, Klankermayer a pu montrer l'impact du couple AL/BL dans la réaction d'hydrosilylation d'imines par exemple. En effet, la présence seule du borane chiral énantio-pur ne permettait pas d'obtenir d'excès énantiomériques décents (<2% ee). L'adjonction d'une phosphine diminue certes l'activité du catalyseur mais permet d'atteindre les valeurs présentées plus tôt (Tableau I- 4– **III**). Il y a donc un impact non négligeable de la présence de la phosphine qui agit de concert avec le borane.

Parmi les travaux sur le développement de nouveaux acides de Lewis chiraux énantio-purs, Oestreich a pu développer des dérivés borépiniques du binaphtylborane de Piers (voir Tableau I- 4– **I**) (**IV**).<sup>[106-107, 116]</sup> Ce catalyseur qui ne présentait pas d'induction chirale au départ en raison du manque d'encombrement à proximité du site boré (plus éloigné de l'axe de chiralité) a rapidement évolué (introduction de groupements en *ortho* du cycle boré) pour présenter des excès allant jusqu'à 98% dans les réactions d'hydrosilylation de cétones. Ces travaux ont aussi contribué grandement à la compréhension des mécanismes impliqués dans ce domaine.

Par la suite, les travaux les plus remarquables ont été ceux de Du.<sup>[25d-f, 103b, 108-109]</sup> En développant des structures possédant des résidus du type alcène ou alcyne (**VI**, **VII**), il a, par sa méthode, rendu possible la génération *in situ* du catalyseur recherché par hydroboration à l'aide du borane de Piers (HB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>). Ces structures évitent ainsi la manipulation plus hasardeuse des espèces actives. De plus, par l'élaboration de structures très encombrées dans les positions *ortho* aux chaînes insaturées, ces catalyseurs ont présenté dès le départ des excès énantiomériques très hauts voir excellents (voir le détail dans le Tableau I- 4) et un domaine d'applications très large (de l'hydrogénation de dérivés carbonylés à celle d'hétérocycles). Wasa s'est aussi intéressé à ce type de structure en développant une réaction de type Mannich dans l'accès à des dérivés β-aminocarbonyles de façon stéréocontrôlée (jusqu'à 98% ee et 99% de rendement).<sup>[110]</sup>

La plupart des charpentes chirales employées en catalyse énantiosélective par des acides de Lewis forts non-métalliques sont porteuses de chiralité centrale ou axiale. Cependant, les groupes de Paradies et Jäkle ont introduit la chiralité planaire, respectivement à l'aide d'un squelette paracyclophane (**VIII**) et d'un ferrocène. Nous avons eu tout d'abord le développement d'un borane appauvri porté par un squelette *para*-cyclophane (**VIII**).<sup>[111]</sup> Ce dernier, développé par Paradies, possède une application très limitée. En effet, peu de bases de Lewis sont compatibles avec ce squelette (uniquement le DABCO) qui permet l'hydrogénation d'imines avec d'excellents rendements (jusqu'à 99%) mais l'absence de stéréoinduction en raison de la géométrie particulière de la charpente.



Une autre espèce pouvant présenter des caractéristiques intéressantes est un borane porté par une structure ferrocénique (**IX**).<sup>[114]</sup> Ces travaux de Jäkle n'ont pour l'instant pas d'applications.

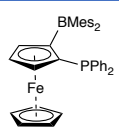
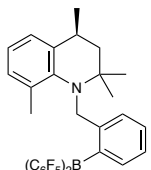
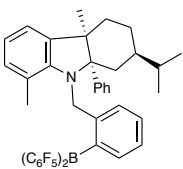
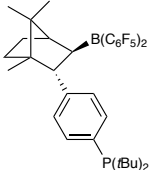
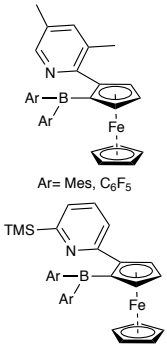
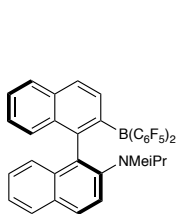
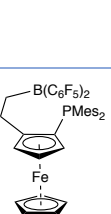
Par la suite, les récents travaux de l'équipe de Ryu (**X**) se sont intéressés aux dérivés d'oxazaborolidines et plus particulièrement un dérivé du catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata.<sup>[113]</sup> Ces derniers ont quaternarisé l'azote pour obtenir de puissants acides de Lewis qui permettent l'hydrosilylation de cétones présentant les meilleurs excès (jusqu'à 99%). D'autres applications de ce catalyseur hors réactivité FLP sont aussi présentées par l'équipe. Plusieurs groupes de recherche ont parallèlement décidé d'associer l'acide et la base de Lewis au sein d'une même charpente chirale. Ces FLP intramoléculaires chirales sont présentées dans la sous-partie suivante.

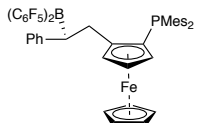
En 2013, l'équipe de Jäkle a développé des dérivés ferrocénique acides de Lewis. La structure **XI** permet l'hydrosilylation de l'acétophénone. Cela étant, la conversion est très moyenne (60%) et l'excès obtenu est négligeable (20% e.e.).<sup>[114]</sup>

Enfin, de récents catalyseurs développés par Oestreich (**XII**) sont basés sur une paire Si/S. S'il n'y a pas travaux rapportés quant à leur propriété prometteuses dans les réactions de réductions, l'équipe s'intéresse depuis de nombreuses années à la catalyse sans métaux de réaction de Diels-Alder.<sup>[115c]</sup>

3. *Les paires de Lewis frustrées chirales intramoléculaires*

Tableau I- 5 FLP intramoléculaires chirales/stéréoenrichies, applications et références

ID	Catalyseur	Applications	Rendement	e.e.	Réf(s).
I		-	-	-	[117]
II		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 100% conv.	jusqu'à 35%	[77]
		Hydrogénation de quinolines	jusqu'à 100% conv.	jusqu'à 37%	
III		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 70% conv.	jusqu'à 17%	[77]
IV		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 95%	jusqu'à 76%	[118]
V	 Ar = Mes, C6F5	-	-	-	[119]
VI		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 92%	jusqu'à 83%	[120]
		Hydrogénation d'énamines	jusqu'à 95%	jusqu'à 99%	
VII		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 76%	jusqu'à 22%	[66]
		Activation d'alcynes	-	-	

VIII		Hydrogénation d'imines	jusqu'à 61%	jusqu'à 69%	[121]
------	---	------------------------	-------------	-------------	-------

Concernant la synthèse de paires de Lewis intramoléculaires chirales et énanti enrichies, beaucoup de travail a été accompli. Les catalyseurs développés vont du plus simple aux structures plus difficiles d'accès.

Le premier exemple est le ferrocène d'Aldridge (**I**).<sup>[117a]</sup> Si la synthèse racémique du composé est décrite en 2009 il faudra attendre jusqu'à 2013 pour voir la synthèse énantiosélective effectuée par l'équipe de Thilagar.<sup>[117b]</sup> Malgré le travail effectué dans ce sens, il n'y a pour l'heure aucune application pour ce catalyseur.

Les premiers résultats en catalyse énantiosélective par les FLP sont publiés par Repo. Ce dernier décrit la synthèse énantio pure de catalyseurs précédemment racémiques (voir Tableau I- 2).<sup>[77]</sup> Les structures obtenues (**II/III**) permettent l'hydrogénation d'imines en atteignant les résultats prometteurs de 35% d'e.e. avec 100% de conversion (17% d'e.e. et 70% de conversion pour la version indoline). Il est aussi possible de procéder à l'hydrogénation de quinoline en atteignant cette fois-ci 37% d'e.e. (toujours avec 100% de conversion). La difficulté présente ici est majoritairement la synthèse des catalyseurs (éviter la racémisation des centres stéréogènes, basicité du centre azoté).

Klankermayer développe par la suite la version intramoléculaire d'un précédent mélange (Catalyseur **III** dans le Tableau I- 4).<sup>[118]</sup> Ce catalyseur (**IV**) permet l'hydrogénation d'imine en atteignant 76% d'e.e. et 95% de rendement (vs. 87% e.e. en version intermoléculaire). L'avantage majeur ici, en plus de l'accès aisé au catalyseur, est sa grande stabilité. En effet, il est possible de réutiliser (à l'inverse de la version intermoléculaire) le catalyseur jusqu'à 4 fois sans perte de rendement ni d'énantiosélectivité.

En 2014, les travaux supplémentaires de Jäkle ont permis de modifier les premières structures d'acides de Lewis (voir Tableau I- 4- **XI**) en variant les paramètres stériques de la base ainsi que de l'acide de Lewis et la richesse de ce dernier (**V**).<sup>[119]</sup> Ces nouvelles structures présentent des interactions N/B différentes dont un exemple concret de FLP. Ces dernières n'ont malheureusement pas été testées, pour l'heure, en catalyse.

Repo en 2015 développe le premier exemple de paires de Lewis frustrées atropoénantiopure.<sup>[120]</sup> Cette dernière (**VI**) se base sur le squelette binaphtylique et possède de part et d'autre de l'axe les groupements acide et basique. Cette structure permet l'hydrogénation d'imines en atteignant 83% d'e.e. et 92% de rendement mais les résultats sont encore plus intéressants quand il s'agit des premières hydrogénations énantiosélectives d'énamines par les FLP. Dans ce contexte, le catalyseur permet l'obtention de 99% d'e.e. pour 95% de rendement.

Les travaux suivants sont ceux de Erker. Tout d'abord il développe une variation du catalyseur d'Aldridge/Thilagar (**I**) en liant le borane par une chaîne en C<sub>2</sub>.<sup>[66]</sup> L'activité du catalyseur (**VII**) est basse ne permettant d'atteindre que 22% d'e.e. dans la réduction d'imine (avec un rendement maximum de 76%). La distance entre le centre boré, l'élément de chiralité et le centre phosphoré peut expliquer en partie la perte d'énantiosélectivité et d'activité. En 2017, une variation de ce catalyseur est envisagée en créant un centre stéréogène à proximité du borane (**VIII**).<sup>[121]</sup> Ce nouveau composé est de la même manière peu actif (ne permettant d'atteindre que 61% de rendement) mais le nouveau centre stéréogène à proximité du groupement acide de Lewis permet d'atteindre jusqu'à 69% d'e.e.

Le développement de nouveaux catalyseurs a permis de constater les grandes possibilités offertes pour la synthèse de paires de Lewis frustrées comme nouveaux catalyseurs sans métaux de transition. La diversité structurale actuelle ainsi que l'apport de la chiralité qu'elle soit centrale, axiale ou planaire (entre autres) ouvre maintenant la porte à la catalyse asymétrique pour laquelle de très bons résultats ont d'ores et déjà été obtenus.

De plus, nombre d'études ont consisté en la découverte de nouvelles réactivités des FLP qui ouvrent la voie pour de futurs développements dans ce domaine.

### III. Stratégie et objectifs du projet de thèse

#### A. Limitations actuelles

Si bon nombre de nouvelles structures du type paires de Lewis frustrées ont été développées, et que de nouvelles réactions sont et ont été mises au point au fil des années, l'application majeure de ces espèces reste la réduction des composés insaturés qui représente la réaction standard de ce domaine et la meilleure pour évaluer les nouveaux catalyseurs.

En outre, certains catalyseurs, présentant une chiralité centrale par exemple, peuvent être problématiques car ils pourraient s'épimériser dans certaines conditions. De plus, il est aussi important d'atteindre le meilleur équilibre possible entre la stabilité (de la chiralité, des substituants) et son activité catalytique (temps de réaction, conversion, etc.).

Nous pouvons tenter ici de dresser la liste des caractéristiques que devraient proposer un catalyseur de choix :

- Être basé sur un squelette hautement modulable : L'importance de ce paramètre, une fois le squelette trouvé, est de pouvoir varier finement la structure pour en modifier les paramètres stériques et électroniques qui influent directement sur les propriétés des groupements portés (acide de Lewis, base de Lewis ou composé ambiphile).
- Pouvoir accéder au squelette de façon hautement énantiosélective : Il faudra pouvoir trouver une charpente moléculaire synthétisable de façon hautement stéréosélective et veiller à conserver cet enrichissement lors de sa fonctionnalisation.
- Obtenir un catalyseur configurationnellement stable : Il est important que dans les conditions réactionnelles dans lesquelles ce catalyseur sera employé il n'y ait pas possibilité d'épimériser l'élément de chiralité.
- Éviter la dégradation du catalyseur : Il faut pouvoir accéder à un catalyseur hautement fonctionnalisé (groupements acides et ou basiques présents) le plus stable possible. Il faudra veiller à utiliser un squelette et des substituants résistants. Par exemple, en pensant à l'acide de Lewis, il faudrait trouver la balance entre les propriétés acide de Lewis, l'encombrement stérique généré et la stabilité de l'espèce.
- Présenter une structure du type paire de Lewis frustrée intramoléculaire : Combiner de la sorte les deux groupements réactifs et éventuellement la présence d'un même élément de chiralité. En rapprochant au maximum les groupements de la chiralité comme montré par le travail de Repo nous permettrions une meilleure stéréoinduction mais aussi la possibilité d'augmenter l'activité catalytique de ces entités.<sup>[120]</sup> En

considérant une substitution d'un biaryle aux deux positions *ortho* et *ortho'* on peut combiner deux effets. Un premier effet concerne la stéréoinduction, les deux groupements réactifs étant placés dans le même environnement chiral la réaction devrait s'organiser au plus proche de cet axe stéréocontrôlé (en considérant une réelle activation et réaction intramoléculaire). Le second effet concerne l'activité qui devrait être améliorée par la proximité des deux centres réactifs au sein de ces catalyseurs.

### B. Intérêts du biphenyle : architecture moléculaire hautement modulable et variations envisagées

En s'intéressant aux paramètres précisés plus haut et compte tenu de l'expérience développée au sein de l'équipe dans laquelle a été effectuée cette thèse, il a été envisagé de développer de nouveaux catalyseurs basés sur le squelette biphenylique.

Si ce motif s'apparente aux binaphtyles d'Oestreich, Du et Repo, il permet de plus grandes variations structurales. En considérant un acide de Lewis à base de bore et une base de Lewis à base de phosphore, nous pouvons établir une comparaison des positions facilement modulables sur le squelette biphenylique et le squelette binaphtylique (voir Figure I- 1).

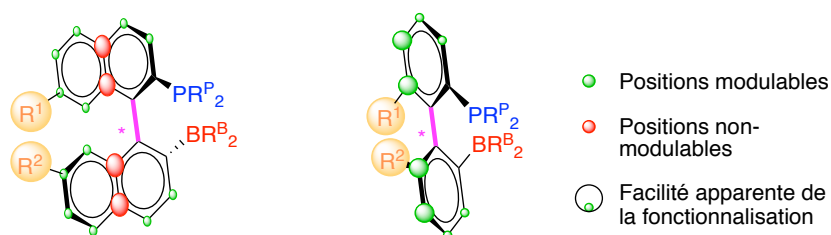


Figure I- 1 Comparaison des fonctionnalisations possibles et de leur facilité sur le binaphtyle et le biphenyle

Les détails de l'accès à ce type de structures sera détaillé par après mais l'on peut déjà souligner les avantages de cette charpente :

- Il est possible de moduler plutôt facilement le squelette en choisissant différents arènes de départ faciles d'accès ou commercialement disponibles et poly-fonctionnalisés. De plus, de nombreuses méthodes existent pour la fonctionnalisation d'arènes. On peut ainsi varier rapidement les propriétés du biphenyle.
- En fonction des substituants portés par la charpente moléculaire, il est possible d'installer une chiralité axiale. Par déracémisation, désymétrisation ou synthèse stéréosélective, il est possible d'accéder à des molécules hautement stéréoenrichies et conserver cet enrichissement tout au long du processus de post-fonctionnalisation.

- La stabilité de la chiralité axiale est fonction des substituants portés par la molécule ainsi que des conditions réactionnelles envisagées. Il faudra donc veiller à la stabilité de la configuration du biphenyle en fonction des substituant portés.

Dans le cadre de ce projet nous nous sommes donc intéressés à quatre familles de composés (voir Schéma I- 6 ci-dessous) répondant au cahier des charges énoncé plus haut. La famille **I** consiste en une biphénylmonophosphine chirale et énantiopure associée à un borane achiral. La famille **II** consiste en biphénylborane chirale et énantiopur associé à une phosphine achirale. La famille **III** combine un acide et une base de Lewis chiraux basés sur le biphenyles et vise à étudier l'effet de la synergie des deux composantes chirales. Enfin la famille **IV** repose sur le concept d'*atropo-frustration*. Ce dernier concept repose sur l'impossibilité de formation de l'adduit de Lewis intramoléculaire en raison de l'atropoisomérisation du biphenyle. Nos travaux ayant déjà débuté au moment de la publication des travaux de Repo, ces derniers répondaient déjà à ce concept sans le savoir.<sup>[120]</sup>

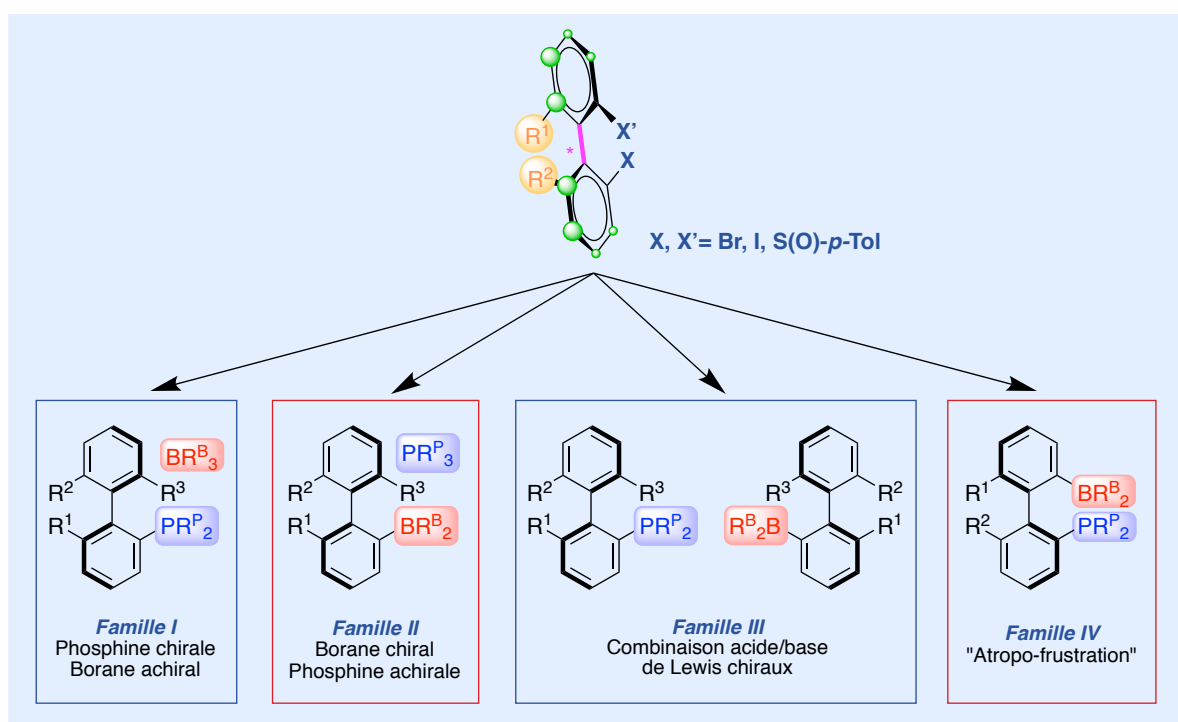


Schéma I- 6 Nouvelles familles et structures de catalyseurs recherchées

Ces molécules une fois synthétisées, caractérisées devront être testées du point de vue de leur activité catalytique dans les réactions modèle du domaine présentées dans les pages précédentes.

Dans la mise au point de nouvelles espèces catalytiques, il sera intéressant de pouvoir varier différents paramètres des structures présentées plus haut comme par exemple : 1) modifier les substituants de l'acide de Lewis (atteindre un bon équilibre entre acidité et stabilité) ou de la base de Lewis (prévenir l'oxydation du phosphore) ; 2) modifier les propriétés stériques et

électroniques des biphényles (en variant les substituants) pour voir leur impact sur les propriétés des catalyseurs (angle dièdre, prolongement de chiralité, etc.) ou 3) modifier les atomes réactifs (introduire un silane plutôt qu'un borane ou une amine plutôt qu'une phosphine).





## **CHAPITRE II**

LE BIPHÉNYLE, MOTIF HAUTEMENT MODULABLE



## - SOMMAIRE -

I. SYNTHÈSE D'HALOBIPHENYLES VIA LE COUPLAGE ARYNE ET POST-FONCTIONNALISATION – ÉTAT DE L'ART DU LABORATOIRE.....	63
A. <i>Couplage Aryne</i> .....	63
1. Découverte.....	63
2. Mécanisme proposé.....	64
3. Structures accessibles .....	65
B. <i>Synthèse et fonctionnalisations</i> .....	66
1. Synthèse d'halobiphényles, fonctionnalisations sélectives .....	66
a. <i>Synthèse des pronucléophiles</i> .....	66
b. <i>Synthèse de précurseurs d'aryne</i> .....	67
c. <i>Synthèse de biphényles</i> .....	67
d. <i>Fonctionnalisation sélective</i> .....	68
2. Déracémisation/désymétrisation d'halo-biphényles et post-fonctionnalisation.....	69
a. <i>Rappels sur la chiralité et la configuration axiale des biphényles</i> .....	69
b. <i>Déracémisation/désymétrisation</i> .....	70
II. DERACEMISATION D'HALOBIPHENYLES : VERS UN PROCÉDE STEREOSELECTIF .....	72
A. <i>Utilisation du 6-chloro-2,2'-diiodobiphényle et dédoublement cinétique de mélanges racémiques</i> .....	72
1. Étude préalable du choix de la base organométallique .....	74
2. Utilisation du chlorure d'isopropylmagnésium .....	74
a. <i>Étude de la durée de l'échange iode/magnésium</i> .....	77
b. <i>Étude de la durée de piégeage</i> .....	77
c. <i>Variation de la température du piégeage</i> .....	78
d. <i>Variation globale des températures de la réaction</i> .....	78
e. <i>Étude du nombre d'équivalents d'inducteur de chiralité</i> .....	78
f. <i>Modification de la base magnésinée et utilisation du Turbo Grignard <math>iPrMgCl \cdot LiCl</math></i> 79	
g. <i>Importance du squelette iodée dans le processus de déracémisation</i> .....	79
h. <i>Conclusion et conditions réactionnelles retenues</i> .....	80
B. <i>Extension de la méthodologie à d'autres biphényles racémiques</i> .....	81
1. Synthèse des biphényles de départ.....	81
a. <i>Par couplage pallado-catalysé</i> .....	81
b. <i>Par le couplage aryne</i> .....	81
2. Déracémisation et validation de la méthode .....	82

3.	Détermination du diastéréoisomère majoritaire.....	85
C.	<i>Post-fonctionnalisation de biphénylsulfoxydes iodés</i> .....	86
1.	Échange sulfoxyde/métal chimio- et régiosélectif et fonctionnalisation .....	86
a.	<i>Discrimination entre les différentes positions échangeables</i> .....	86
b.	<i>Effet de la base organométallique sur le processus</i> .....	86
c.	<i>Fonctionnalisation du sulfoxyde et synthèse d'ester biphénylboroniques énantiopurs</i> .....	87
2.	Discrimination entre l'ester boronique et l'iode dans la synthèse de terphényles énantiioenrichis.....	89
3.	Application des biphénylsulfoxydes iodés dans la catalyse par les $\lambda^3$ -iodanes.....	91
III.	CONCLUSION .....	93
IV.	PARTIE EXPERIMENTALE .....	94
A.	<i>Synthesis of the coupling partners</i> .....	94
B.	<i>Synthesis of the aryne precursors</i> .....	95
C.	<i>Synthesis of racemic or symmetrical biphenyls</i> .....	96
1.	Synthesis of biphenyl via aryne coupling .....	96
2.	Synthesis of biphenyl via modified Ullmann coupling .....	97
3.	Synthesis of biphenyl by Suzuki-Miyaura cross coupling .....	98
D.	<i>Functionalization of biphenyls</i> .....	100
1.	Trapping by methyl iodide.....	100
2.	Trappings by iodine .....	100
E.	<i>Synthesis of diastereoenriched biphenylsulfoxides</i> .....	103
F.	<i>Functionalization of diastereoenriched biphenylsulfoxides</i> .....	112

## - LISTE DES SCHEMAS -

Schéma II- 1	Homocouplage du 1,4-dibromobenzène .....	63
Schéma II- 2	Mécanisme proposé du couple aryne.....	64
Schéma II- 3	Synthèse des pronucléophiles .....	67
Schéma II- 4	Synthèse des précurseurs d'aryne .....	67
Schéma II- 5	Synthèse du 2,2'-dibromo-6-chlorobiphényle .....	68
Schéma II- 6	Obtention de biphényles hexahalogénés par couplage d'Ullmann modifié .....	68
Schéma II- 7	Rappels sur la chiralité des biphényles (A) et la configuration axiale (B) .....	69
Schéma II- 8	Déracémisation du composé 4a .....	70
Schéma II- 9	Synthèse du 6-chloro-2,2'-diiodobiphényle <b>4d</b> .....	73
Schéma II- 10	Essai de confirmation de l'ordre d'échange sur 4d .....	73
Schéma II- 11	Essais d'échange I/Li et piégeage par le réactif d'Andersen.....	74

Schéma II- 12 Conditions du premier essai d'utilisation d'iPrMgCl .....	75
Schéma II- 13 Variation des paramètres de la réaction d'échange iode/magnésium et sulfonylation.....	76
Schéma II- 14 Accès aux structures 4h et 4j par couplage pallado-catalysé.....	81
Schéma II- 15 Accès aux biphényles iodés 4l, n, p, q par couplage aryne et fonctionnalisation .....	82
Schéma II- 16 Rappel des conditions générales de déracémisation employées .....	82
Schéma II- 17 Comparaison du processus de déracémisation/désymétrisation dans l'obtention de 5a et 5g.....	84
Schéma II- 18 Essais de fonctionnalisation du composé 5b.....	87
Schéma II- 19 Échange sulfoxyde/magnésium et accès à l'ester biphénylboronique 6c.....	88
Schéma II- 20 Synthèse de 5b-S <sub>s</sub> ,S <sub>a</sub> par séquence couplage de Suzuki-Miyaura, iodation diastéréosélective .....	89
Schéma II- 21 Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura – Accès au composé 6d .....	90
Schéma II- 22 Comparaison des pré-catalyseurs dans la réaction d'oxytosylation de la propiophénone .....	92

## - LISTE DES TABLEAUX -

Tableau II- 1 Optimisation des conditions réactionnelles .....	76
Tableau II- 2 Déracémisation de iodobiphényles – Exemplification .....	83

## - LISTE DES FIGURES -

Figure II- 1 États de transitions dans le couplage C-C via la génération d'aryne .....	65
Figure II- 2 Biphénylesulfoxydes obtenus après déracémisation .....	83
Figure II- 3 Structures cristallographiques des diastéréomères majoritaires de 5b-c,f .....	85
Figure II- 4 Assignation des signaux et détermination de la structure du composé 6e .....	90
Figure II- 5 Bilan sur la déracémisation de biphényles .....	93

Le biphényle, en plus d'être un motif d'intérêt présent dans de nombreuses substances naturelles et bioactives<sup>[122]</sup>, apparaît comme une structure de choix à la vue de ses différentes caractéristiques. Il se trouve, en effet, en parfait accord avec le cahier des charges réalisé précédemment pour la mise au point de catalyseurs du type FLP. De nombreuses réactions ont été développées et appliquées à la synthèse de telles structures et les livres de Cepanec et Mortier permettent d'en avoir un excellent aperçu.<sup>[123]</sup>

La majorité des méthodes décrites sont basées sur des couplages croisés catalysés par les métaux de transition. Si ces méthodes sont très efficaces et tolérantes d'un grand nombre de groupements fonctionnels, la présence d'halogènes autres que ceux impliqués dans la réaction est souvent un problème entraînant des réactions secondaires non-désirées.

La méthode que nous présenterons dans ce chapitre et que nous emploierons au cours de cette thèse est basée sur le couplage entre un aryllithium et un aryne hautement réactif généré *in situ*. Nous verrons par la suite qu'il est possible de générer des biphényles polyhalogénés de structures très variées, chiraux ou symétriques, déracémisables ou désymétrisables et d'utiliser ces structures pour la synthèse de composés poly-fonctionnalisés et énantiométriques.

## I. Synthèse d'halobiphényles via le couplage ARYNE et post-fonctionnalisation – État de l'art du laboratoire

### A. Couplage Aryne

#### 1. Découverte

Dès 1957, Gilman décrit la formation de biphényle en partant de 1,2-dibromobenzène par traitement par un demi-équivalent de butyllithium. Il parvient à isoler le 2,2'-dibromo-1,1'-biphényle avec un rendement d'environ 70%. En 1983, Lau, après optimisation des conditions isole ce composé avec 81% de rendement. Gilman évoque la formation d'un « benzyne » comme intermédiaire de cette réaction et avance qu'une étude dans ce sens a été réalisée dans son équipe. Cela étant, les résultats de la publication de 1957 ne font mention du point de vue mécanistique que d'un couplage entre l'*ortho*-bromolithiobenzène et le 1,2-dibromobenzène (sans l'implication d'une benzyne) qui serait en accord avec une réaction du type substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ).<sup>[124]</sup>

Ce n'est qu'en réexaminant ces résultats préliminaires que Leroux et Schlosser montrent, en 2002, la possibilité d'existence d'un intermédiaire 1,2-didéhydrobenzène, *benzyne* ou plus généralement *aryne* dans la réaction. Cette observation est étayée de manière indirecte en montrant que la réaction apparentée partant du 1,4-dibromobenzène fournit 2 régioisomères ne pouvant être expliqués qu'en invoquant le passage par un *ortho*-aryne (voir Schéma II-1).<sup>[125]</sup> Gilman, qui avait déjà effectué cette expérience n'avait pas montré la formation de ce deuxième produit (dû probablement aux limitations analytiques de l'époque).

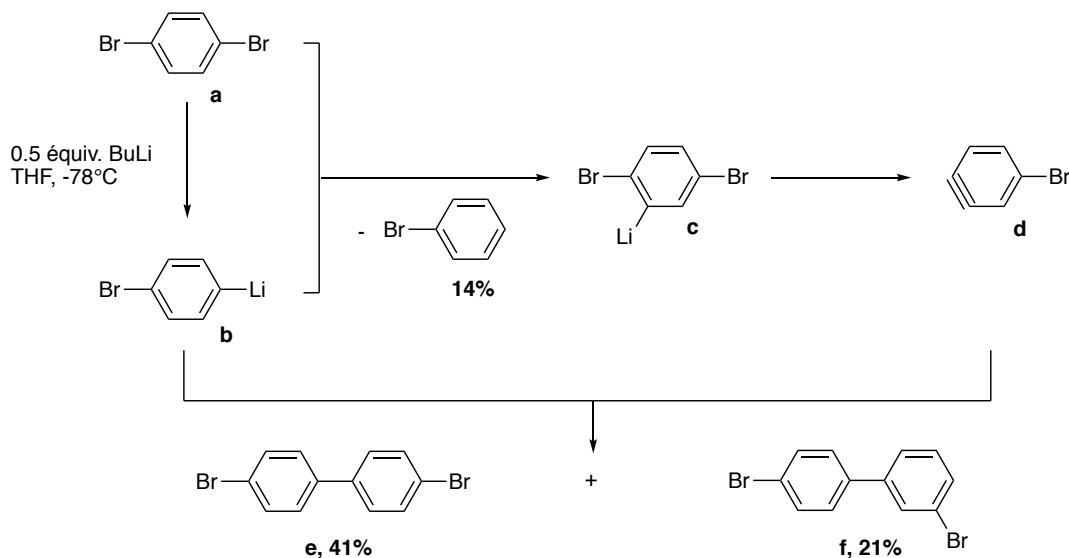
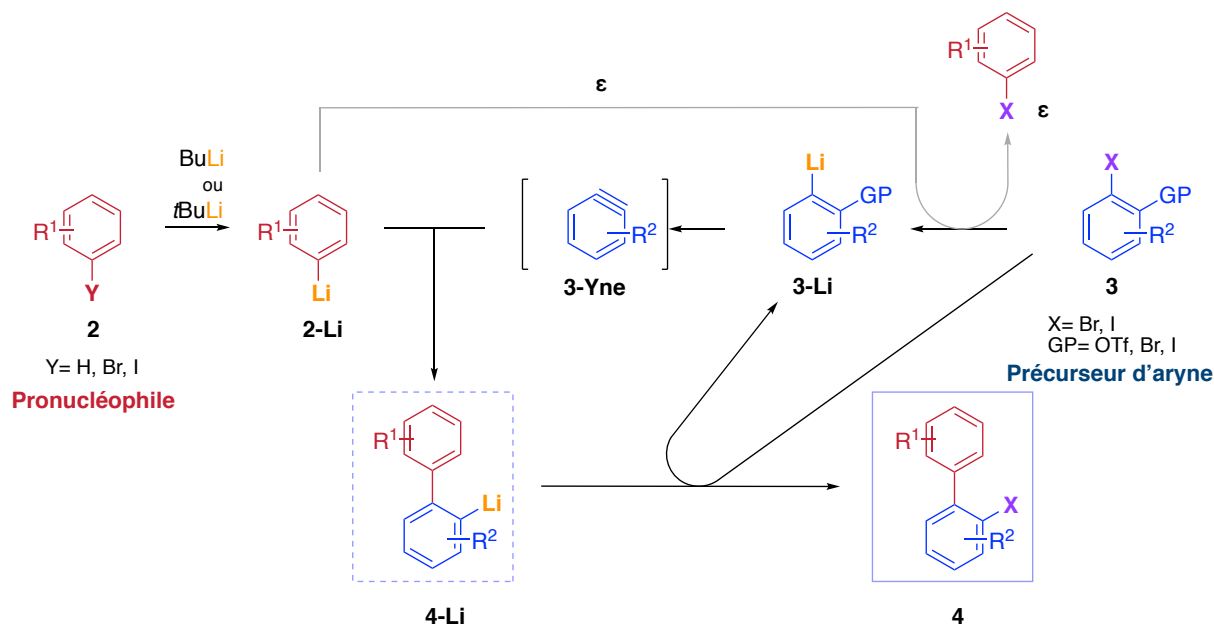


Schéma II- 1 Homocouplage du 1,4-dibromobenzène



2. Mécanisme proposé

Un mécanisme global a été proposé dès les premiers travaux de Leroux et Schlosser et est présenté dans le Schéma II- 2.



Le mécanisme retenu du couplage ARYNE se base sur une première lithiation directe ou un premier échange halogène/lithium en présence de *tert*-butyllithium (ou de butyllithium) de l'espèce **2**, aussi nommée pronucléophile. L'intermédiaire lithié **2-Li** va réagir en très faible quantité avec l'espèce **3** nommée précurseur d'aryne pour former l'espèce carbanionique **3-Li**. Cette espèce va, au-delà d'une certaine température éliminer spontanément le sel de lithium correspondant (LiGP dans cet exemple) pour conduire au benzyne hautement réactif **3-Yne**. Celui-ci, attaqué par l'intermédiaire lithié **2-Li** va former le biphényllithium **4-Li**. Enfin, cette espèce réalise un échange halogène/lithium avec l'espèce **3** menant au composé **3-Li** thermodynamiquement le plus stable, et produisant le biphényle *ortho*-halogéné **4** final.

Si d'autres mécanismes peuvent entrer en ligne de compte, il est possible de les rejeter un à un :

- La première possibilité était celle avancée par Gilman dès 1957 à savoir la possibilité d'une  $S_NAr$ . Cette possibilité a été écartée dès 2002 (voir Schéma II- 1) mais reste valable dans certains cas particuliers comme montrés par Mioskowski.<sup>[126]</sup>
- Il serait aussi possible d'imaginer un couplage radical/radical par décomposition de lithiens. Cette possibilité a été rejeté par Mioskowski par la réalisation d'expériences en l'absence de lumière et en présence de piègeurs de radicaux.<sup>[126-127]</sup>

De récentes études viennent appuyer le mécanisme proposé. Des calculs effectués sur les intermédiaires de la réaction mettent en évidence une espèce intermédiaire du type benzyne favorisée. Cela étant, il a été montré que l'espèce aryne, beaucoup trop haute en énergie à l'état libre pour être compatible avec la réactivité des autres espèces est en réalité générée sous la forme d'un complexe de plus basse énergie (voir Figure II- 1 *Int4-Ph* et *Int5A-Ph*).<sup>[128]</sup>

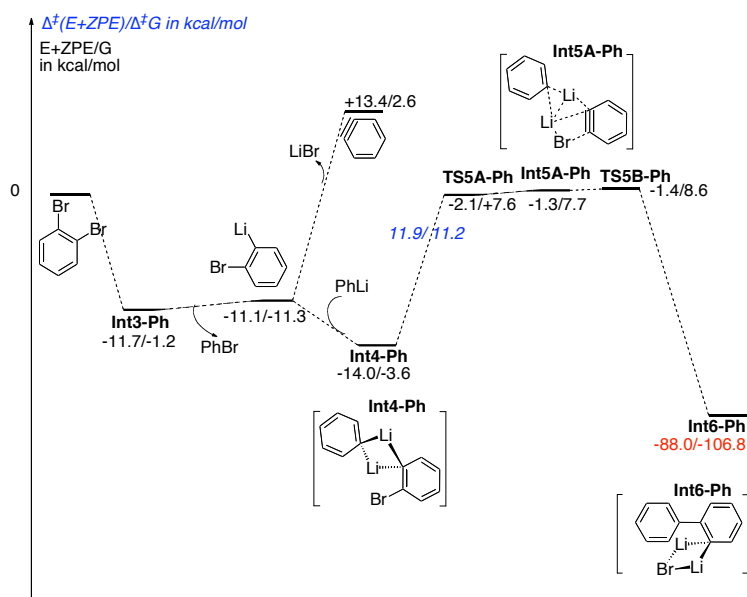


Figure II- 1 États de transitions dans le couplage C-C via la génération d'aryne

### 3. Structures accessibles

Dans le but de comprendre les différents paramètres entrant en ligne de compte dans cette réaction et de pouvoir prédire les résultats des réactions du point de vue de la régiosélectivité de la lithiation, de l'attaque sur l'aryne, diverses études ont été entreprises au sein de l'équipe ou en lien avec elle.

Les premières se sont intéressées à la stabilité des lithiens portés par les pronucléophiles. Ces études, effectuées par Schlosser, ont permis de déterminer des règles permettant d'estimer la régiosélectivité dans les réactions de lithiation d'haloarènes en fonction des substituants portés. La stabilité des lithiens obtenus dépend directement de ces derniers. Ces groupements (stabilisants ou déstabilisants) vont agir dans le but de former les lithiens de plus haute stabilité. Il faut noter à ce stade que l'effet d'un même substituant n'est pas le même en fonction de sa position sur l'aryllithien et que les incréments  $\Delta\Delta G$  calculés pour les différents groupements peuvent être utilisés dans le but de déterminer quel produit sera formé.<sup>[129]</sup>

Les groupements présents sur le précurseur d'aryne ont aussi un impact sur sa réactivité et sur l'attaque de l'aryllithien. Des études permettant de prédire la régiosélectivité de l'attaque ont aussi été effectuées.<sup>[130]</sup> L'effet global qui prédomine dans cette attaque sur l'aryne est l'effet stérique visant à réduire la congestion du biphenyle lithié obtenu. Cela étant, dans certains cas, il peut être accompagné d'un effet électronique visant à former un lithien plus stable dans la discrimination des deux positions d'attaque.

Via le couplage aryne et le contrôle des différents paramètres influant sur la régiosélectivité des différentes étapes, de nombreux nouveaux biphenyles ont pu être obtenus, qu'ils soient symétriques ou non, avec des substitutions variées incluant des biaryles très encombrés.<sup>[125, 130-131]</sup>

La grande diversité du motif biphenylique a permis diverses applications de ses dérivés au sein de l'équipe. Un intérêt majeur s'est établi pour la synthèse de ligands du type mono- ou diphosphine chirales<sup>[131c, 132]</sup>, la synthèse de ligands *P,S*<sup>[133]</sup> la synthèse de dibenzophospholes<sup>[134]</sup> ou encore l'utilisation du couplage aryne dans la synthèse de composés naturels possédant une activité biologique.<sup>[135]</sup>

## B. Synthèse et fonctionnalisations

Dans le cadre de l'étude qui a été menée tout au long de la thèse, différents biphenyles ont été utilisés ou envisagés. Nous détaillerons dans cette partie la méthodologie générale d'accès aux précurseurs nécessaires ainsi qu'aux produits de couplage.

### 1. Synthèse d'halobiphenyles, fonctionnalisations sélectives a. Synthèse des pronucléophiles

De nombreux haloarènes possédant une ou des positions échangeables sont commercialement disponibles. Nous avons choisi de synthétiser les composés présentés ci-après en partant de ces précurseurs et en choisissant précisément les positions que nous souhaitons par la suite voir substituées sur les biphenyles correspondants. Nous souhaitons des partenaires de couplage tri-halogénés permettant d'obtenir finalement des biphenyles fonctionnalisables d'une à trois fois (une à trois positions échangeables disponibles en *ortho* de l'axe du biphenyle).

La synthèse de ces partenaires, à partir de précurseurs commerciaux, s'effectue par l'*ortho*-lithiation en présence de diisopropylamide de lithium (LDA généré *in situ* par l'addition de butyllithium sur la diisopropylamine) et piégeage du lithien correspondant par l'iode moléculaire.<sup>[131d, 136]</sup> Les résultats sont présentés dans le Schéma II- 3. Les composés **2a-b** sont obtenus avec de très bons rendements.

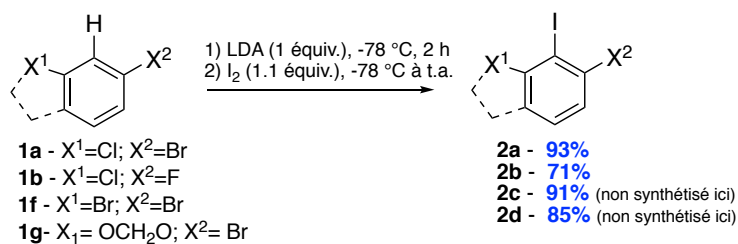


Schéma II- 3 Synthèse des pronucléophiles

### b. Synthèse de précurseurs d'aryne

La synthèse des précurseurs d'aryne s'effectue avec la même procédure que celle des pronucléophiles par *ortho*-lithiation et piégeage par un précurseur d'halogène. Dans le cas présent, l'électrophile pourra être soit l'iode moléculaire soit le 1,2-dibromo-1,1,2,2-tétrafluoroéthane (source de Br<sup>+</sup>).

Le précurseur d'aryne qui sera le plus couramment utilisé au courant de cette thèse est le 1,2-dibromobenzène (**3a**). D'autres structures ont été synthétisés et leur utilité sera présentée par la suite (voir Schéma II- 4).<sup>[131e]</sup>

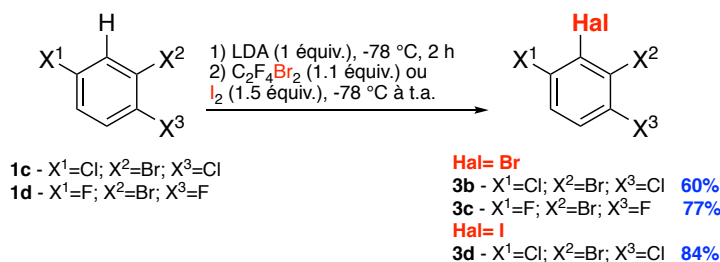


Schéma II- 4 Synthèse des précurseurs d'aryne

### c. Synthèse de biphényles

Comme présenté dans le mécanisme (voir Schéma II- 2), l'addition d'un alkylolithien permet la génération des dérivés lithiés des espèces **2**. Dès qu'une partie de ce lithien **2** aura réagi en partie avec le précurseur d'aryne **3** et que la dégradation du composé **3-Li** sera amorcée alors la réaction en chaîne sera lancée.

Nous avons choisi comme modèle le 2,2'-dibromo-6-chlorobiphényle (**4a**) dont la synthèse est présentée ci-dessous (Schéma II- 5). Ces mêmes conditions peuvent être employées pour l'accès à différents biphényles recherchés. Le contrôle précis des conditions réactionnelles doit prévenir la formation de tout produit secondaire (homocouplage du pronucléophile ou du précurseur d'aryne, réactions parasites dues à l'alkylolithien de départ, etc.).

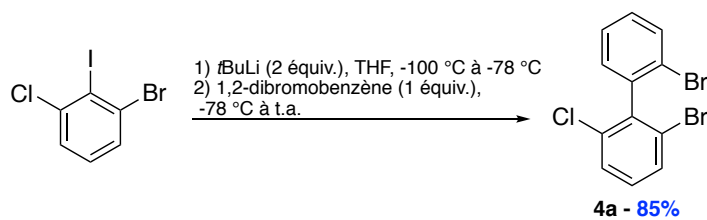


Schéma II- 5 Synthèse du 2,2'-dibromo-6-chlorobiphényle

Ce substrat sera employé pour la plupart des variations que nous avons envisagées durant ce projet car il permet l'introduction de deux substituants de part et d'autre de l'axe biphénylique. Quelques variations du squelette ont été envisagées (voir Schéma II- 6). Ces dernières portent des groupements halogénés non-échangeables en positions 3,3',6,6' et ont été obtenus *via* un couplage d'Ullmann modifié.<sup>[137]</sup> En effet, le couplage Aryne s'est montré inefficace dans ces cas particuliers vraisemblablement en raison de la trop grande stabilité de l'intermédiaire lithié l'empêchant d'éliminer LiBr pour former l'aryne. Ces derniers doivent permettre d'introduire de l'encombrement en *ortho* des positions échangeables. Leur utilité sera présentée le moment voulu dans ce manuscrit.

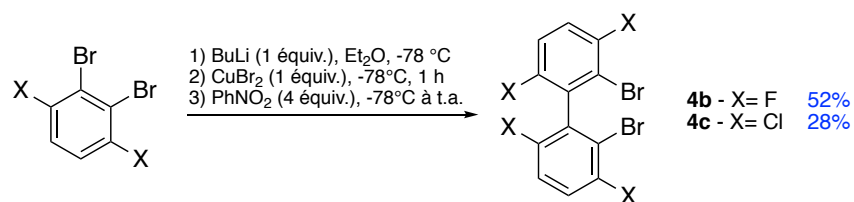


Schéma II- 6 Obtention de biphényles hexahalogénés par couplage d'Ullmann modifié

#### d. Fonctionnalisation sélective

Les travaux de Schlosser effectués sur la régiosélectivité de la lithiation de polyhaloarènes sont aussi applicables ici.<sup>[129]</sup> Il est en effet possible de prédire, dans le même esprit, l'ordre successif des lithiations sur les différents halobiphényles synthétisés comme cela a été démontré au laboratoire.<sup>[131a, b, 132c, e]</sup> Dans le cas modèle ici (2,2'-dibromo-6-chlorobiphényle), la première position bromée échangeable sera celle portée par le cycle le plus appauvri en électrons (portant le chlore, stabilisant le lithien en position *mé*ta), la seconde sera celle portée par le cycle le plus riche qui représente aussi la seule position échangeable restante.

## 2. Déracémisation/désymétrisation d'halo-biphényles et post-fonctionnalisation

### a. Rappels sur la chiralité et la configuration axiale des biphényles

Les biaryles sont des molécules formées de l'assemblage de deux sous-unités aromatiques ou hétéroaromatiques liées par une liaison simple. La détermination de leur configuration s'effectue en suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) en étudiant les substituants situés aux positions *ortho* et/ou *méta* de chaque sous-unité.<sup>[138]</sup> Nous nous intéresserons ici au système plus simple qu'est le biphenyle, aux conditions de sa chiralité et à la détermination de sa configuration axiale (voir Schéma II- 7).

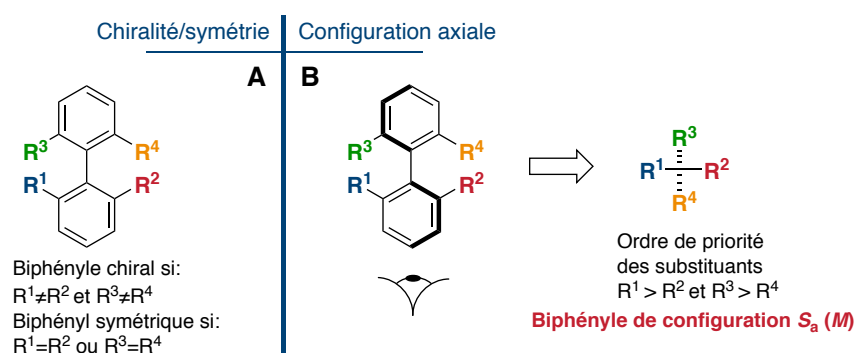


Schéma II- 7 Rappels sur la chiralité des biphényles (A) et la configuration axiale (B)

Le biphenyle présenté dans le Schéma II- 7- **A** est **chiral** si les substituants aux positions 2 et 6 de chaque cycle sont différents deux à deux. Si les substituants sont égaux sur l'un, l'autre ou les deux cycles, le biphenyle est **symétrique**.<sup>[139]</sup>

Si le biphenyle est **énantiopur** (voir Schéma II- 7- **B**), sa configuration peut être déterminée en classant les groupements de chaque cycle par ordre de priorité. En partant du cycle le plus proche de l'œil, on relie le substituant de moindre priorité au substituant de plus haute priorité du cycle le plus éloigné. Si le tracé suit une rotation anti-horaire, on aura une configuration  **$S_a$**  ou  **$M$** , si ce dernier va dans le sens horaire on aura une configuration  **$R_a$**  ou  **$P$** . Dans le cas présenté plus haut, le biphenyle est de configuration  **$S_a$**  (ou  **$M$** ).

Un paramètre additionnel est nécessaire concernant les biphényles énantiopurs, à savoir la **stabilité configurationnelle** de ces derniers. Bringmann a proposé, en 2005, des valeurs estimatives pour cette stabilité. Le biphenyle énantiopur peut être considéré comme configurationnellement stable s'il possède un temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes (environ 17 minutes). Cette valeur correspond à une barrière de rotation minimale, à température ambiante, d'environ 22 kcal/mol (15 kcal/mol à -78 °C). On peut alors employer les tailles relatives des substituants (valeurs B données en kcal/mol), comme définis par Schlosser, pour estimer la barrière de rotation des biphényles nouvellement synthétisés.<sup>[140]</sup>

b. Déracémisation/désymétrisation

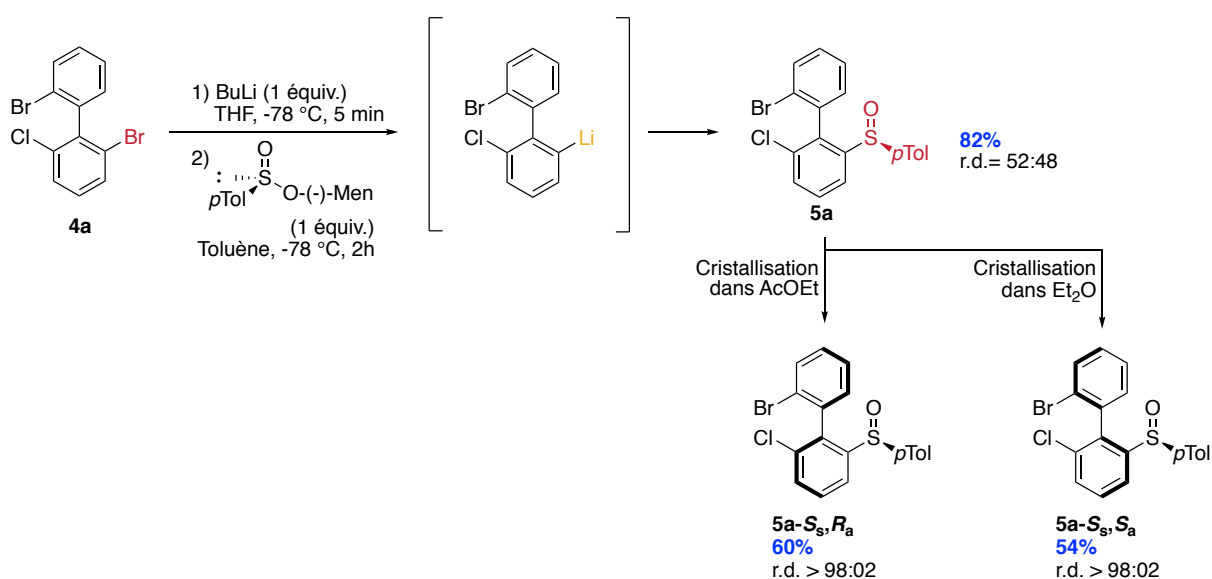
Comme présenté plus haut il est possible d'obtenir, par couplage aryne, une grande variété de biphényles chiraux et racémiques ou symétriques.

L'équipe a mis au point il y a quelques années une méthode permettant de déracerémiser ou désymétriser des biphényles par dédoublement de ces derniers à l'aide d'un inducteur de chiralité.

Cette technique similaire à celle utilisée dans la littérature pour d'autres squelettes permet, par l'utilisation de cet inducteur de créer deux diastéréomères du biphényle **4a**. L'inducteur de chiralité en question est un sulfoxyde énantiopur obtenu à partir du (*S*)-*p*-toluènesulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthyle **1e** (sulfinate d'Andersen).<sup>[141]</sup> Comme les précédents exemples de la littérature <sup>[142]</sup>, après la condensation du sulfinate sur une espèce carbométallique intermédiaire (ici le lithien du composé **4a** généré régiosélectivement après 5 minutes d'échange), un mélange 1 : 1 des deux diastéréomères (**5a**) est obtenu avec un très bon rendement (**82%**).

Aucun phénomène physique ne semble favoriser l'un ou l'autre des diastéréomères. En effet, par l'obtention d'un mélange 1 : 1 il semble qu'aucune espèce ne soit plus stable (dédoublement thermodynamique) ou formé plus rapidement que l'autre (dédoublement cinétique).

Il a été montré que les deux diastéréoisomères de ce mélange peuvent alors être sélectivement cristallisés dans un solvant différent (Ether diéthylique pour le **5a-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** et acétate d'éthyle pour le **5a-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>**). Sont alors obtenus les biphénylsulfoxydes correspondants avec des bons rendements de cristallisation et un parfait rapport diastéréomérique (r.d. > 98 : 02) et donc une parfaite déracerémisation du mélange initial (voir Schéma II- 8).<sup>[136]</sup>

Schéma II- 8 Déracémisation du composé **4a**

Ces biphénylsulfoxydes diastéréopurs sont par la suite fonctionnalisables (une à plusieurs fois) par lithiations successives (échanges sulfoxyde/métal et halogène/métal) et piégeage par divers électrophiles.<sup>[136]</sup> Le premier échange (sulfoxyde/lithium) est effectué à l'aide de deux équivalents de phényllithium ce qui permet d'avoir un échange propre et entièrement sélectif du sulfoxyde (vs. brome) à basse température. Les échanges suivants peuvent être entrepris avec des réactifs lithiés standards. Il faut néanmoins contrôler les conditions (température et temps de lithiation avant piégeage) pour éviter l'épimérisation de l'axe de chiralité.

Des expériences RMN réalisés par Ruzziconi, Mazzanti, Schlosser *et al.*, sur les barrières de rotation des biphényles en fonction des groupements fonctionnels portés en *ortho*<sup>[140]</sup> aident à mettre au point les synthèses. Du design du biphényle à sa fonctionnalisation le contrôle de la configuration axiale et la stabilité de cette dernière sont primordiaux.

Pour illustrer ces propos, il est, par exemple, possible d'accéder à de nombreuses structures après une à quatre étapes de fonctionnalisation de biphénylsulfoxydes diastéréopurs avec des rendements de l'ordre de 96% maximum et un rapport énantiomérique pouvant atteindre 99:01.<sup>[135e]</sup> Plus récemment, une variante du couplage aryne (employant un partenaire de couplage chiral) a permis le développement du couplage aryne atropodiastéréosélectif.<sup>[133, 135a-c, 143]</sup> Par ailleurs, des travaux du laboratoire menés parallèlement aux présents travaux de thèse ont porté sur une stratégie alternative, le couplage Aryne atropo-énantiosélectif. Dans ce dernier, les deux partenaires de couplage ne portent pas d'auxiliaires chiral, mais la stéréoinduction est effectuée par un ligand chiral du lithium. Le concept a été validé par l'obtention d'excès énantiomériques atteignant 17%.<sup>[144]</sup>



## II. Déracémisation d'halobiphényles : vers un procédé stéréosélectif

Si l'obtention des **familles I à III** (définies dans le **chapitre I**) peut s'envisager en partant des biphénylsulfoxydes bromés décrit précédemment, la nécessité d'une deuxième fonctionnalisation dans le cas de la **famille IV** complique le cahier des charges. En effet, si l'introduction préalable du groupement phosphoré sur le biphényle chiral et énantioenrichi ne devrait pas présenter de difficulté particulière, il est important de constater que la seconde fonctionnalisation devrait être plus difficile. La perspective de l'obtention d'un ambiphile phosphine/borane nous contraint dès lors de travailler dans un solvant non-coordinant (type toluène) permettant de ne pas neutraliser l'acide de Lewis qui sera ainsi introduit.

Dans le but d'éviter la racémisation de la charpente moléculaire lors de cette étape, il serait judicieux de pouvoir réaliser le second échange halogène/lithium à basse température et d'une manière rapide et efficace. La présence du brome, nécessitant des températures plus hautes pour fournir des conversions acceptables en lithien correspondant, ne va donc pas dans le sens de notre projet.

Pour mettre toutes les chances de notre côté, nous avons alors chercher à modifier la charpente biphénylique en souhaitant conserver un atome d'iode échangeable pour la seconde fonctionnalisation. En effet, l'atome d'iode possède une cinétique d'échange plus importante et permettrait donc de combiner : un échange plus rapide, une température plus basse pour éviter la racémisation des composés cibles ainsi qu'un panel plus important de bases organométalliques utilisables.<sup>[145]</sup>

Cette partie du projet a été réalisée en collaboration avec un stagiaire post-doctoral, le Dr. Vishwajeet Jha.

### A. Utilisation du 6-chloro-2,2'-diiodobiphényle et dédoublement cinétique de mélanges racémiques

Nous avons choisi ici d'employer comme substrat modèle le 6-chloro-2,2'-diiodobiphényle **4d** devant permettre après l'adjonction du groupement sulfoxyde de conserver le second atome d'iode.

En effet, comme nous l'avons évoqué, la présence d'un atome d'iode en position 2' est nécessaire pour la dernière étape de la synthèse envisagée conduisant aux FLPs intramoléculaires visés, i.e. l'introduction du substituant boré hautement acide de Lewis sans racémisation ni dégradation dudit substituant. La position 2 doit alors également être iodée pour éviter les problèmes de compétition entre échange brome/lithium et iode/lithium, qui

seraient en faveur de ce dernier et conduiraient donc à la perte du substituant nécessaire à la dernière étape de la synthèse.

Le composé **4d** a été préparé par double échange brome/lithium et double piégeage par l'iode moléculaire à partir du composé **4a** mentionné plus haut.

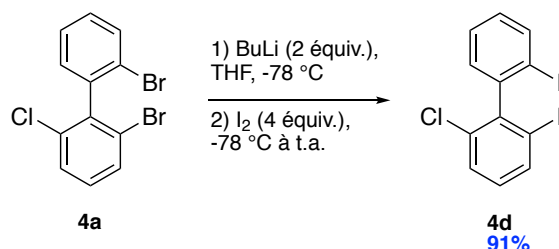


Schéma II- 9 Synthèse du 6-chloro-2,2'-diiodobiphényle **4d**

Nous avons ensuite déterminé si le biphényle **4d**, fonctionnalisé par des groupements iodés, possédait une réactivité similaire aux composé **4a** à savoir un ordre des positions échangeables équivalent (cf. Schéma II- 8). Nous avons donc réalisé un échange iode/lithium avec un équivalent de BuLi et piégé le lithien obtenu, après 5 minutes d'échange, par l'iodure de méthyle. En comparant cette fonctionnalisation directe du composé **4d** (Schéma II- 10- B) avec une méthode permettant de générer le composé attendu en partant de la molécule **4a** et conduisant sans faute aux composé **4f** (Schéma II- 10- A) nous avons pu montrer que la fonctionnalisation se déroulait bien à la bonne position. Nous avons donc pu confirmer que l'ordre des positions échangeables était équivalent

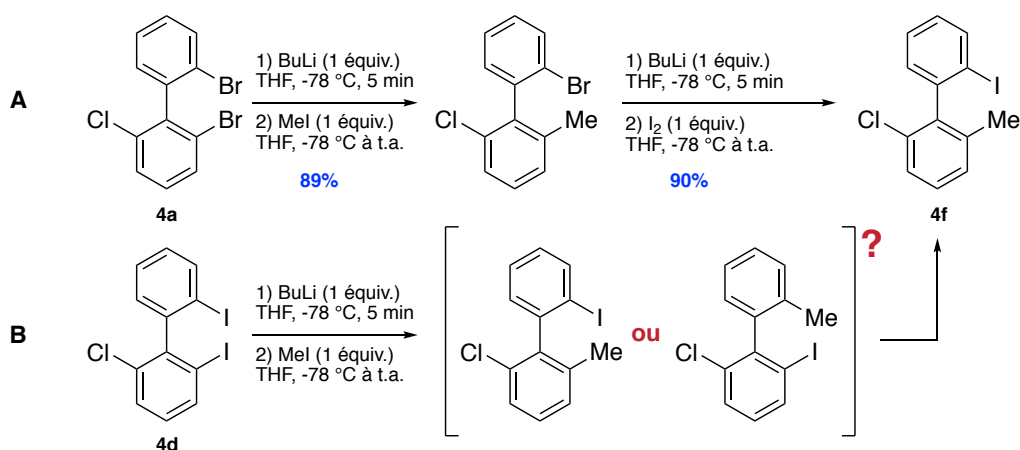


Schéma II- 10 Essai de confirmation de l'ordre d'échange sur **4d**

### 1. Étude préalable du choix de la base organométallique

Alors qu'en utilisant la méthode précédemment développée et utilisant des réactifs lithiés, l'échange brome/lithium s'effectue proprement en 5 minutes, dans le cas du substrat iodé il en est autrement.

En utilisant BuLi, s'il est possible de procéder à l'échange iode/lithium dans divers solvants (tels que le toluène, l'éther diéthylique ou le THF), le piégeage par le sulfinate **1e** en solution dans le toluène n'est pas efficace ici et conduit à moins de 15% du produit **5b** attendu. Le produit majeur formé est le biphenyle réduit **4e** dû certainement à la réaction secondaire avec le *n*-iodobutane servant de source de proton par  $\beta$ -élimination de l'iode (voir Schéma II- 11- A).

Par l'utilisation du *t*BuLi (voir Schéma II- 11-B) qui permettrait d'éviter la formation de *n*-iodobutane, la réaction n'est pas possible et le substrat **4d** n'est pas transformé. De précédentes études de l'équipe avaient montré la même difficulté de lithier un biphenyle portant un iode en *ortho* de l'axe à l'aide de *t*BuLi pour des raisons d'encombrement stérique.<sup>[143b]</sup>

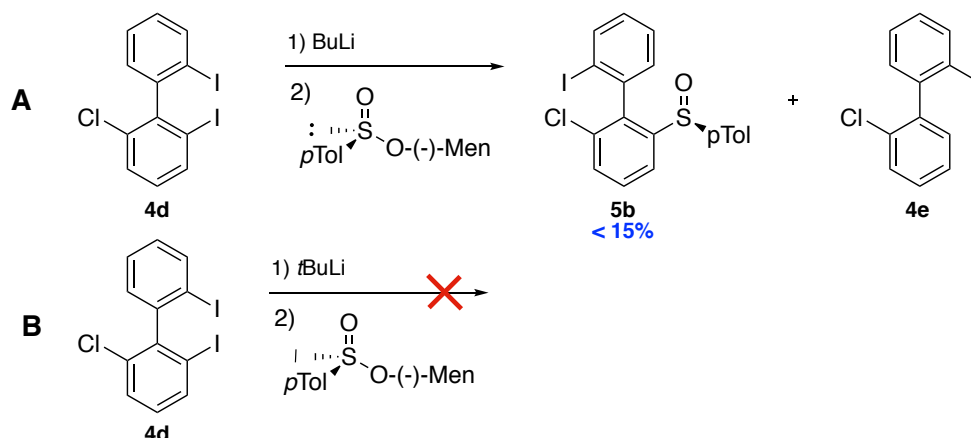


Schéma II- 11 Essais d'échange I/Li et piégeage par le réactif d'Andersen

Du fait de l'impossibilité de réaliser cette réaction en présence de base lithiée, nous nous sommes tournés vers les bases magnésiées et plus particulièrement vers le chlorure d'isopropylmagnésium.

### 2. Utilisation du chlorure d'isopropylmagnésium

Les méthodes de déracémisation ou désymétrisation citées plus haut permettent, par la condensation d'intermédiaires carbométalliques prochiraux ou chiraux racémiques sur un sulfinate énantiopur de créer un mélange 1 : 1 de deux diastéréomères qui sont par la suite séparables et fonctionnalisables par différentes méthodes.

En utilisant l'*i*PrMgCl comme base organométallique, nous avons réalisé un premier essai à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dû à la réactivité plus faible des réactifs de Grignard, la température de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  permet de conserver une température basse sans que l'échange iode/magnésium ne soit trop lent) en utilisant les conditions présentées dans le Schéma II- 12.

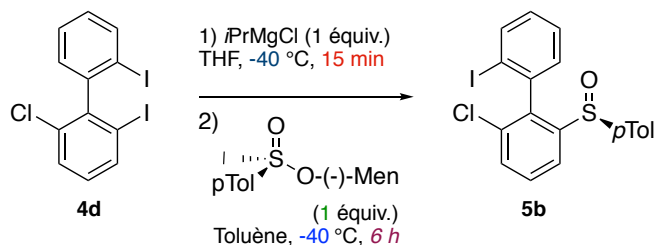


Schéma II- 12 Conditions du premier essai d'utilisation d'*i*PrMgCl

Dans ces conditions, nous avons un échange iode/magnésium efficace à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  et les conditions ont permis le piégeage efficace de l'intermédiaire magnésié par le sulfinate d'Andersen. Après le traitement de l'expérience, une analyse RMN a permis de mettre en évidence un ratio des deux diastéréoisomères différent du traditionnel 1 :1. Après purification, le contrôle du r.d. par RMN a permis de valider les observations préliminaires. Nous avons pu isoler le composé **5b** avec un rendement de 25% (par rapport au sulfinate de départ) et un r.d. = 92 :8. Nous avons donc pu accéder dans cet exemple à des conditions de déracémisation diastéréosélective.

Les seuls exemples de procédés stéréosélectifs avaient été rapportés par Clayden entre 2002 et 2009 et concernaient un dédoublement thermodynamique (et donc un équilibrage en fonction de leur stabilité) parfois dynamique de produits issus de la réaction de piégeage d'aryllithiens par le réactif d'Andersen. La lithiation en position *ortho* d'amides, d'éthers aromatiques ou encore d'hétérobiaryles suivie par le piégeage par le réactif d'Andersen ne conduisait à la formation que d'un seul diastéréomère. Du fait de l'encombrement généré par le groupement amide/éther/hétéroaryle et l'inducteur, ce seul diastéréomère (de configuration *anti*) était le produit thermodynamique du piégeage et le seul composé isolable.<sup>[142d, e, 146]</sup>

Dans le but de vérifier les résultats préliminaires obtenus, nous avons entrepris une étude permettant de comprendre les différents paramètres entrant en ligne de compte dans cette méthode. Deux paramètres ont été conservés par rapport à la méthodologie précédemment établie (utilisant les alkylolithiens), à savoir : le solvant de l'échange iode/magnésium reste le THF qui, étant un solvant coordinant, favorise la réaction d'échange (réaction plus lente en présence de réactifs de Grignard) et le solvant de piégeage qui reste ici le toluène.

Nous avons décidé de fixer par défaut un certain nombre de paramètres pour débiter à savoir :

- Le nombre d'équivalents de l'électrophile, ici l'inducteur de chiralité, à 0,7 équivalent. En effet, dans le cas où la réaction serait accompagnée d'un dédoublement cinétique dans le piégeage, on pourrait de ce fait avoir un meilleur compromis entre le rendement du produit obtenu et le rapport diastéréoisomérique de ce dernier.
- La température de l'échange à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  en souhaitant un échange à froid d'une durée raisonnable. De plus, cette température doit être dans le même ordre de grandeur que la température de piégeage pour ainsi éviter des variations dues à la température (différences dans les agrégats, dans l'approche des réactifs, etc.).
- La température du piégeage par l'électrophile à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Si ce travail s'effectue à basse température, il est envisageable de plus facilement discriminer la réactivité des deux biphénylmagnésiens intermédiaires (non valable pour la méthode employant les réactifs lithiés car même à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  il n'est pas possible d'influer sur le ratio des diastéréoisomères obtenus). Il est à noter que la solution de sulfinat dans le toluène est limpide de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  environ. Pour des températures plus basses, cette solution devient une suspension difficilement agitable. Heureusement, par l'ajout des premières gouttes de la solution de biphénylmagnésien, nous sommes à nouveau en présence d'une solution limpide.
- Le temps du piégeage est fixé à 6h.

La procédure globale suivie est celle présentée dans le Schéma II- 13. Les détails sont donnés dans le Tableau II- 1 et les explications détaillées par après.

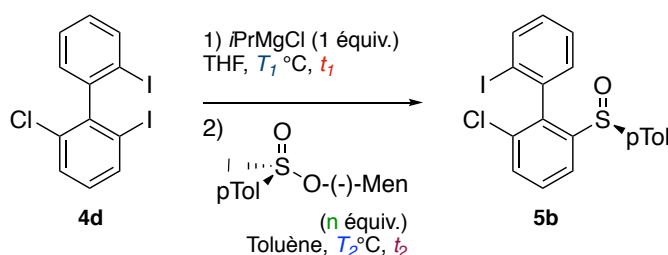


Schéma II- 13 Variation des paramètres de la réaction d'échange iode/magnésium et sulfonylation

Tableau II- 1 Optimisation des conditions réactionnelles

<sup>a</sup>Rdt<sub>B</sub> est le rendement par rapport au biphényle de départ ; <sup>b</sup>Rdt<sub>S</sub> est le rendement utilisé dans toute cette partie et calculé par rapport au sulfinat de départ ; <sup>c</sup> Rapport diastéréoisomérique calculé par RMN <sup>1</sup>H ; <sup>d</sup>Rdt<sub>DM</sub> est le rendement estimé du diastéréoisomère majoritaire par rapport au biphényle de départ.

GP	Entrée	T <sub>1</sub> (°C)	t <sub>1</sub> (min)	n	T <sub>2</sub> (°C)	t <sub>2</sub>	Rdt <sub>B</sub> (%) <sup>a</sup>	Rdt <sub>S</sub> (%) <sup>b</sup>	r.d. <sup>c</sup>	Rdt <sub>DM</sub> (%) <sup>d</sup>
A	1	-30	5	0,7	-30	6h	32	45	85 :15	30
	2	-30	15	0,7	-30	6h	53	75	85 :15	45
	3	-30	45	0,7	-30	6h	51	73	85 :15	43
	4	-30	60	0,7	-30	6h	50	72	85 :15	43

B	5	-30	15	0,7	-30	5 min	36	52	90.5 :9.5	33
	6	-30	15	0,7	-30	15 min	49	70	90 :10	44
	7	-30	15	0,7	-30	45 min	50	72	88 :12	44
	8	-30	15	0,7	-30	1h	51	73	88 :12	45
C	9	-30	15	0,7	0	1h	53	75	82.5 :17.5	43
D	10	-40	15	0,7	-40	6h	50	71	92 :8	46
	11	-50	15	0,7	-50	6h	43	61	95 :5	41
	12	-78	15	0,7	-78	6h	33	47	> 98 :2	47
E	13	-30	15	0,5	-30	1h	41	82	91 :9	37
	14	-40	15	1	-40	6h	25	25	92 :8	23
	15	-40	15	1,3	-40	6h	10	14	92 :8	9
F	16	-40	15	0,7	-40	6h	18	25	>98 :2	17
G	17	-40	15	0,7	-40	6h	0	0	/	0

a. *Étude de la durée de l'échange iode/magnésium*

En étudiant le temps d'échange (voir Tableau II- 1– **A**), nous avons pu déterminer, par les tests effectués par 5, 15, 45 ou 60 minutes d'échange, que 5 minutes n'étaient pas suffisantes (rendement isolé de l'espèce **5b** de 45%) mais que dès 15 minutes, les résultats obtenus étaient comparables en termes de rendement du produit (environ 70-75%). Nous avons donc pu définir 15 minutes comme le temps standard de la réaction d'échange. On peut aussi constater, par ces premiers résultats, que le rapport diastéréoisomérique n'est pas de 1 :1 mais que nous atteignons directement **85 :15** dans tous les cas et sommes donc en présence d'un processus stéréosélectif. Il faudra pouvoir trouver par la suite le meilleur compromis entre le rendement isolé Rdt<sub>s</sub> et le rapport diastéréoisomérique obtenus.

**Conclusion retenue : Présence d'un dédoublement stéréosélectif.**

**Paramètre retenu : durée de l'échange fixée à 15 minutes.**

b. *Étude de la durée de piégeage*

Vient ensuite l'étude du temps de piégeage par l'inducteur de chiralité en solution dans le toluène à -30 °C. Nous avons fait varier ce dernier en passant de 6h aux durées plus courtes de 5, 15, 45 et 60 minutes (voir Tableau II- 1– **B**). Nous pouvons constater par ces essais que plus le temps de piégeage augmente, plus l'on observe une augmentation significative du rendement en produit **5b** (de 52 à 73%) et cela au prix d'une faible chute du r.d. (de **90.5 :9.5** à **88 :12**). En comparant ces résultats à la partie précédente, on constate qu'avec des temps très longs de piégeage nous restons dans une fourchette de variation de 5% du r.d. qui n'est pas problématique et acceptable. On maintient donc un très bon r.d. et un excellent rendement.

**Conclusion retenue** : Une durée du piégeage longue (de 45 min à 6h) permet de combiner un très bon rendement et un très bon r.d.

c. *Variation de la température du piégeage*

Nous nous sommes ensuite intéressés à la température du piégeage (voir Tableau II- 1– C) en considérant les observations précédentes (possibilité d'utiliser 60 minutes de temps de piégeage pour des résultats « équivalents » dans le but d'optimiser les conditions). En modifiant la température de piégeage de -30 °C à 0 °C, nous pouvons constater, malgré des rendements constants (de l'ordre de 75%), une chute du r.d. de **88 :12 à 82.5 :17.5**.

**Conclusion retenue** : Une température de piégeage basse favorise le d.r.

d. *Variation globale des températures de la réaction*

Dans le but de quantifier l'effet des basses températures sur les résultats, nous avons cherché à varier la température globale de la réaction T<sub>1</sub> & T<sub>2</sub> (voir Tableau II- 1 – entrée 2 et groupe D). Nous pouvons dès lors confirmer que plus la température est basse plus le r.d. augmente pour être supérieur à **98 :2** à -78 °C mais cette augmentation se fait au détriment du rendement qui lui chute fortement pour atteindre 47% à -78 °C.

**Conclusion retenue** : Une température de piégeage basse favorise le r.d. mais défavorise le rendement

**Paramètre retenu** : la température globale de la réaction fixée à -40 °C.

e. *Étude du nombre d'équivalents d'inducteur de chiralité*

Le dernier paramètre, non modifié pour le moment ici est la stœchiométrie de l'inducteur de chiralité. En variant cette dernière (voir Tableau II- 1 – entrée 10 et groupe E) nous pouvons constater que l'augmentation de la quantité du sulfinat a un effet **négatif** sur le rendement qui chute fortement pour atteindre 14% lors de l'utilisation de 1,3 équivalents de sulfinat (alors qu'il est de 82% avec 0,5 équivalent) malgré la conservation d'un très bon r.d. (globalement **92 :8** de 0,5 à 1,3 équivalent).

**Paramètre retenu** : 0,7 équivalent de l'inducteur semble être le bon compromis entre le rendement et le r.d.

f. Modification de la base magnésinée et utilisation du turbo réactif de Grignard  $iPrMgCl \cdot LiCl$

Avec les différentes variations effectuées et les observations que nous avons pu en tirer, il semble que les conditions précisées dans l'entrée 10 (Rdt= 71% et r.d.= 92 :08) présentent un suffisamment bon compromis entre le rendement et le r.d. Nous prendrons dès à présent ces dernières comme standards. En appliquant les conditions nous avons cherché à connaître quel serait l'effet d'une autre base magnésinée dans cette réaction et avons choisi de réaliser un essai avec le complexe du chlorure d'isopropylmagnésium avec le chlorure de lithium (voir Tableau II- 1 – F). Si le rendement, dans les mêmes conditions, subit une chute sévère (passage de 71% pour l'entrée 10 à 25% par l'utilisation du turbo-réactif de Grignard d' $iPrMgCl$ ), le r.d. obtenu est quant à lui excellent (>98 :2).

**Paramètre non-modifié : la base utilisée restera le chlorure d'isopropylmagnésium.**

g. Importance du squelette iodée dans le processus de déracémisation

Pour constater l'importance du substituant iodo dans cette nouvelle méthode de déracémisation, nous avons dans le même but appliqué les meilleures conditions (Entrée 10) au précédent biphenyle modèle **4a** (2,2'-dibromo-6-chlorobiphenyle).

Par RMN du proton, nous avons pu constater que l'expérience ne conduisait pas au produit **5a** attendu mais nous avons aussi pu déterminer un ratio entre les produits **4a/1e/isopropyl p-tolyl sulfoxyde/menthol** de l'ordre de 1/0,3/0,45/0,45 avec des traces potentielles du produit de la réaction et d'autres intermédiaires biphenyliques mais qui ne sont pas attribuables ni quantifiables. Nous pouvons avancer les conclusions suivantes :

- L'échange brome/magnésium est trop lent à -40 °C et la seule espèce réactive présente dans le milieu est alors la base non-neutralisée.
- L'attaque de l' $iPrMgCl$  sur le sulfinate est alors possible et conduit en partie au produit de condensation ( $iPrS(O)pTol$ ). Le reste de la base peut aller potentiellement déprotonner le proton au pied du groupement isopropyle du sulfoxyde nouvellement formé (par analogie avec la réactivité du 2<sup>ème</sup> équivalent de  $tBuLi$  dans le couplage aryne) jusqu'à entière consommation.

**Conclusion retenue : le processus selon ces conditions doit se baser sur un échange iode/magnésium pour être faisable et sélectif.**



*h. Conclusion et conditions réactionnelles retenues*

À l'aide des différentes expériences réalisées, nous avons pu déterminer les différents points suivants :

- Si le temps de piégeage diminue, le rendement diminue et le r.d. augmente. On favorise donc le diastéréomère se formant le plus rapidement.
- Si la température de piégeage augmente, le rendement augmente et le r.d. diminue. Par l'augmentation de l'énergie, on augmente la vitesse de piégeage des deux intermédiaires biphénylmagnésiens énantiomères.
- Le rendement estimé du biphénylsulfoxyde majoritaire (déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ) est de maximum 47%.

Ces observations vont dans le sens d'un phénomène de dédoublement cinétique non dynamique et nous permettent de montrer qu'il est finalement possible d'influer sur le processus de déracémisation du biphényle de manière complémentaire à la méthode employant des réactifs lithiés qui, elle, n'était pas sélective.

S'il est intéressant de déracémiser sélectivement un substrat modèle, il faut pouvoir constater de l'utilité et de l'efficacité de la méthode sur d'autres structures biphényliques possédant des groupements différents et donc des propriétés différentes. Nous étudierons dans la suite de ce chapitre l'application des conditions dans la déracémisation de différents squelettes biphényliques.

## B. Extension de la méthodologie à d'autres biphényles racémiques

Dans le but de tester cette nouvelle méthodologie et concrétiser les premiers résultats prometteurs de cette étude, nous avons choisis de diversifier les biphényles déracémisables. Nous avons donc synthétisé différents iodobiphényles par couplage aryne ou par couplage pallado-catalysé.

### 1. Synthèse des biphényles de départ

#### a. Par couplage pallado-catalysé

Dans le but de synthétiser les composés **4h** et **4j** du Schéma II- 14 portant respectivement un groupement méthyl et méthoxy il n'est pas envisageable de dériver le composé **4d**. En effet, comme prouvé plus haut, la position iodée qui serait échangée la première est celle en position 2. Aussi, l'accès aux structures **4g** et **4i** s'effectue par couplage de Suzuki-Miyaura en partant du partenaire de couplage **2a** et en présence des acides boroniques correspondants (R= Me ou OMe). Les biphényles bromés recherchés sont obtenus avec des rendements de **52 à 78%** et leurs homologues iodés **4h** et **4j** sont synthétisés par un échange brome/lithium suivi du piégeage par l'iode avec des rendements de **88 à 93%** (voir Schéma II- 14).

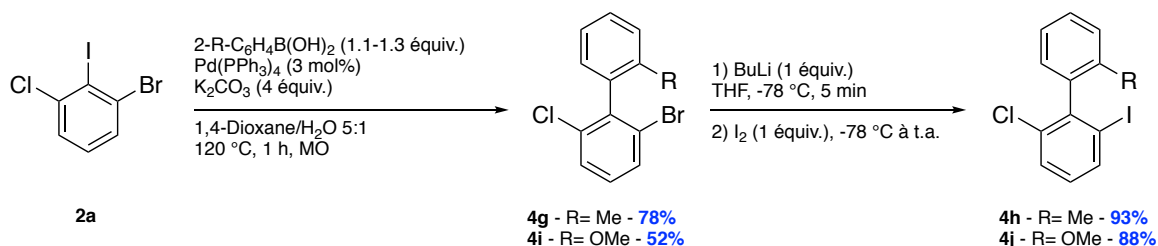


Schéma II- 14 Accès aux structures 4h et 4j par couplage pallado-catalysé

#### b. Par le couplage aryne

Dans le but d'étoffer encore la bibliothèque des biphényles déracémisables, les composés **4l**, **4n**, **4q** et **4p** ont été préparés. Les voies de synthèse employées ont toute été décrites précédemment par l'équipe. L'accès aux biphényles iodés est possible avec de très bons rendements de **83 à 93%** (voir Schéma II- 15).<sup>[132e, f, 136]</sup>

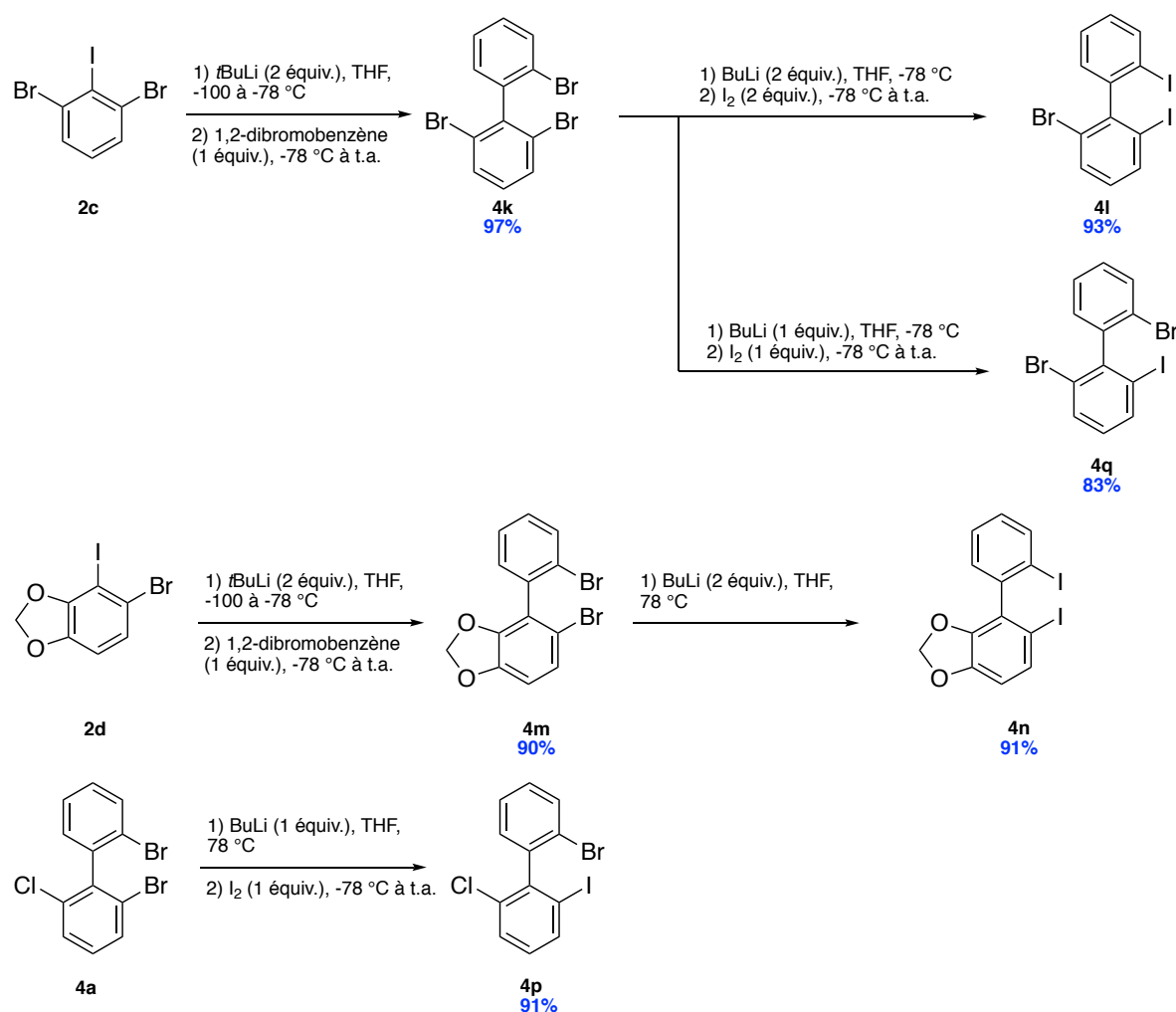


Schéma II- 15 Accès aux biphenyles iodés 4l, n, p, q par couplage aryne et fonctionnalisation

## 2. Déracémisation et validation de la méthode

Une fois les composés biphenyliques recherchés obtenus, ces derniers ont été engagés dans le processus de dérécémisation précédemment mis au point en conservant les conditions optimales déterminées plus tôt (pour rappel, Tableau II- 1, entrée 10).

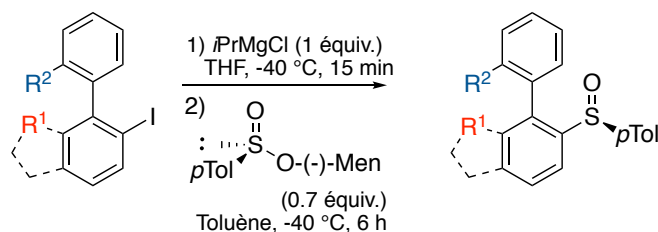


Schéma II- 16 Rappel des conditions générales de dérécémisation employées

Les résultats des réactions et les structures obtenues sont reportés dans le Tableau II- 2 et la Figure II- 2 ci-dessous.

Tableau II- 2 Déracémisation de iodobiphényles – Exemplification

<sup>a</sup>Rdt<sub>B</sub> est le rendement par rapport au biphenyle de départ ; <sup>b</sup>Rdt<sub>S</sub> est le rendement utilisé dans toute cette partie et calculé par rapport au sulfinate de départ ; <sup>c</sup> Rapport diastéréoisomérique calculé par RMN <sup>1</sup>H ; <sup>d</sup>Rdt<sub>DM</sub> est le rendement estimé du diastéréoisomère majoritaire rapporté au biphenyle de départ.

Entrée	Biphényle iodé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produit	Rdt <sub>B</sub> (%) <sup>a</sup>	Rdt <sub>S</sub> (%) <sup>b</sup>	r.d. <sup>c</sup>	Rdt <sub>DM</sub> (%) <sup>d</sup>
1	4d	Cl	I	5b	50	71	92 :08	46
2	4l	Br	I	5c	49	70	91 :09	45
3	4n	OCH <sub>2</sub> O	I	5d	46	65	73 :27	33
4	4h	Cl	Me	5e	53	75	89 :11	47
5	4j	Cl	OMe	5f	50	72	53 :47	27
6	4p	Cl	Br	5a	46	66	>98 :02	46
7	4q	Br	Br	5g	17	24	74 :26	12

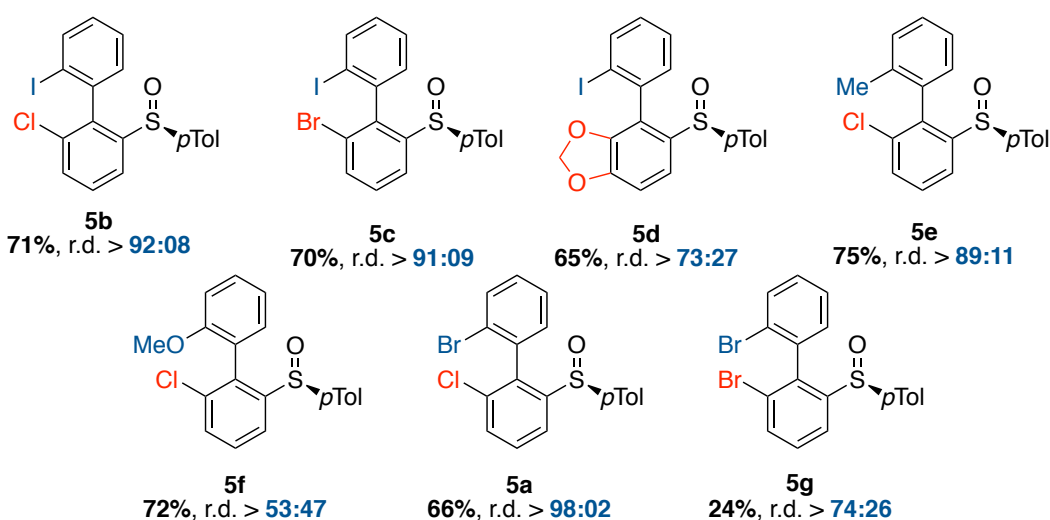


Figure II- 2 Biphenylsulfoxydes obtenus après déracémisation

Dans quasiment tous les cas présentés ici, la méthodologie permet d'influer sur la stéréosélectivité de la réaction de déracémisation.

Les biphenyles **5b-d** (Entrées 1-3) sont obtenus avec des rendements équivalents de l'ordre de 70%. Dans les trois cas dont nous tenons compte ici, les différents résidus R<sup>1</sup>, malgré leur distance du site réactionnel (i.e. le carbanion), ont un impact sur la diastéréosélectivité de la réaction. Nous pouvons constater que dans les cas où R<sup>1</sup> = Cl, Br, les r.d. obtenus sont équivalents (environ 9:1) mais que dans le cas de l'introduction du groupement méthylènedioxy, le r.d. chute pour s'établir à 73 :27. Dans le but d'expliquer cette observation, plusieurs hypothèses peuvent être avancées, sans aucune possibilité, à l'heure actuelle, d'en prouver une ou plusieurs :

- Il est possible que l'effet électronique du résidu méthylènedioxy influe sur la vitesse de piégeage par l'inducteur de chiralité entraînant une différence moins importante entre les deux énantiomères du biphenylmagnésien intermédiaire.

- L'angle dièdre du biphenyle pourrait être modifié entraînant une baisse de la stéréodifférenciation entre les états de transition d'attaque des 2 énantiomères du biphenylmagnésien sur le sulfinate.
- Enfin, la présence d'atome d'oxygène pourrait engendrer une variation des états d'agrégation de l'intermédiaire magnésié conduisant à ce résultat.

En comparant ensuite les résultats en fonction du substituant R<sup>2</sup> (Entrées 1, 4-6), un effet direct de la taille du substituant est visible. Si les rendements pour **5a,b,e,f** sont équivalents c'est encore une fois majoritairement le r.d. qui est modifié. On aurait pu s'attendre à un effet linéaire qui serait fonction de la taille relative des substituants R<sup>2</sup>. Comme présenté plus tôt dans ce chapitre, il a été possible d'établir un classement qui est fonction de taille effective des substituants en position *ortho* de l'axe biphenylique.<sup>[140d]</sup> Dans ce dernier l'ordre est le suivant : I>Br>Me>OMe. On constate que si cet ordre est suivi pour les composés **5b,e,f**, l'excellent résultat obtenu avec l'atome de brome (composé **5a**, r.d. >98 :2) n'est pour le moment pas explicable.

Enfin, penchons-nous sur le cas des composés **5a,g** (Entrées 6-7). Ces biphenylsulfoxydes sont également obtenables *via* la méthode « traditionnelle » de déracémisation partant des analogues bromés et utilisant les alkylolithiens (cf. section I.B.2.b.). La comparaison est présentée dans le Schéma II- 17.

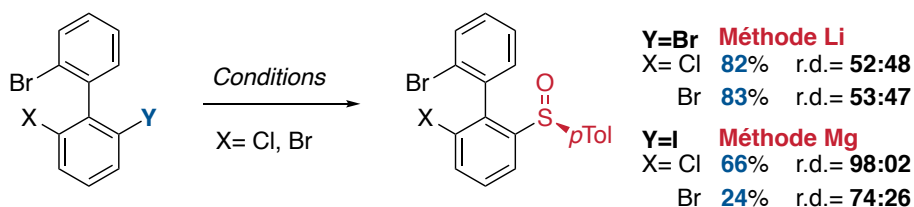


Schéma II- 17 Comparaison du processus de déracémisation/désymétrisation dans l'obtention de **5a** et **5g**

Si dans le cas du composé **5g**, le biphenylsulfoxyde est obtenu avec un rendement très faible de 24% on peut constater qu'il est tout de même possible d'atteindre un r.d. de 74 :26. Dans le cas de méthode traditionnelle le rendement était lui de 83% malgré un r.d. de 1 :1.

L'expérience la plus impressionnante est celle permettant d'accéder au composé **5a**. En effet, par cette nouvelle approche, le composé est obtenu avec un rendement de 66% et une diastéréosélectivité complète (r.d. >98 :02). Malgré l'étape supplémentaire nécessaire d'iodation, le rendement et surtout le r.d. sont bien supérieurs aux résultats précédents.

### 3. Détermination du diastéréoisomère majoritaire

Bien qu'il soit désormais possible d'agir sur la diastéréosélectivité de la réaction, peu d'exemples présentent une diastéréosélectivité complète (r.d. >98 :02). Cela étant, comme dans la méthode précédemment développée au sein du laboratoire, il est possible de cristalliser sélectivement les diastéréomères majoritaires des composés **5b-c, f**. Ces derniers cristallisent tous dans l'acétate d'éthyle.

Des monocristaux conformes pour une analyse par diffraction des rayons X ont permis de déterminer que dans chaque cas, les stéréoisomères ( $S_s, R_a$ ) sont obtenus (voir Figure II- 3).

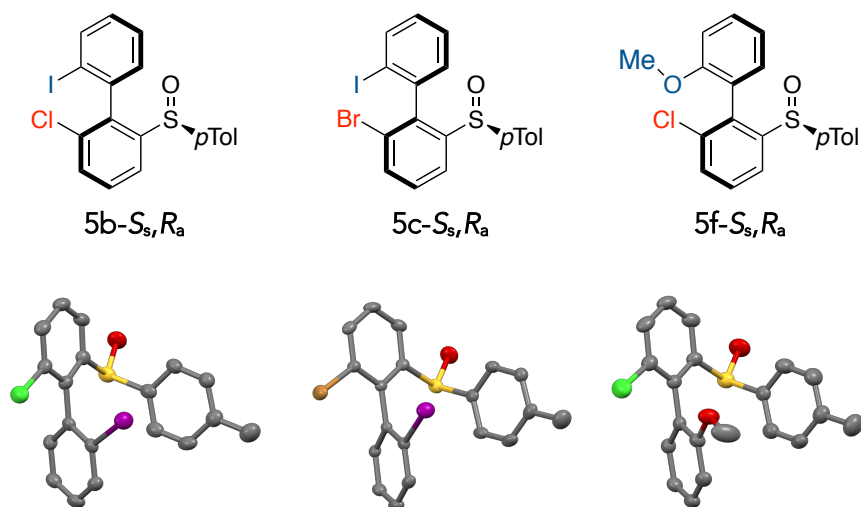


Figure II- 3 Structures cristallographiques des diastéréomères majoritaires de **5b-c,f**

De plus, pour les composés **5a,g**, nos précédentes études ont permis d'aller dans le même sens que les analyses de **5b-c,f**. Dans ces cas aussi, la même configuration majoritaire est obtenue. On peut donc émettre l'hypothèse que tous les composés possèdent la même configuration qui doit être déterminée par la configuration du sulfinate utilisé ainsi que la géométrie de l'état de transition.

### C. Post-fonctionnalisation de biphénylesulfoxydes iodés

Nous avons pu accéder, *via* un échange iode/magnésium et le piégeage par un sulfinate diastéréo- et énantio-pur, au développement d'une méthodologie de déracémisation de biphényles par dédoublement cinétique.

Nous avons pu montrer l'impact de cette nouvelle méthodologie sur la diastéréosélectivité de la réaction et obtenir un panel de biphénylesulfoxydes atteignant un r.d. >98 :02 (directement après la réaction, par cristallisation sélective ou par chromatographie). Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur la post-fonctionnalisation de ces espèces en nous intéressant particulièrement à la molécule **5b-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** qui servira ici de modèle.

#### 1. Échange sulfoxyde/métal chimio- et régiosélectif et fonctionnalisation

##### a. Discrimination entre les différentes positions échangeables

Dans la méthode « traditionnelle » de déracémisation ou désymétrisation (cf. section I.B.2.b), les composés **5a,g** peuvent être fonctionnalisés chimiosélectivement (par échange sulfoxyde/lithium sans échange brome/lithium) et stéréosélectivement (conservation du stéréoenrichissement). Avec le composé **5b**, en revanche, la chimiosélectivité de la fonctionnalisation pouvait être compromise. En effet, Furukawa et Knochel ont montré que l'iode et le groupe *p*-toluènesulfinyle ont des vitesses d'échange comparables par action d'une base organolithiée ou organomagnésinée.<sup>[147]</sup> La fonctionnalisation sélective de **5b** constituait donc un défi et un verrou à lever dans l'objectif d'accéder au remplacement chimiosélectif du groupement sulfoxyde et par la suite de pouvoir utiliser cette méthode pour accéder aux FLPs intramoléculaires visées.

##### b. Effet de la base organométallique sur le processus

Dans le cas de **5a,g**, les meilleures conditions pour réaliser l'échange sulfoxyde/métal chimiosélectif impliquaient l'emploi de phényllithium comme base organométallique. Nous avons utilisé, dans un premier temps, ces mêmes conditions suivies du piégeage par l'iodure de méthyle. Malheureusement, si un échange a bien lieu, il s'agit de l'échange iode/lithium non désiré (voir Schéma II- 18- **A**). Ce dernier conduit à la formation d'un produit de réarrangement du type terphényle **6a** déjà observé précédemment dans l'équipe.<sup>[135c]</sup> Ce réarrangement découle de la condensation du lithien sur le sulfoxyde et la réorganisation des ligands de ce dernier. L'emploi de méthyllithium s'est également révélé inefficace. Il apparaît ainsi crucial, dans les conditions de piégeage séquentiel, d'échanger le sulfoxyde plutôt que l'iode pour éviter la réaction parasite de formation du terphényle.

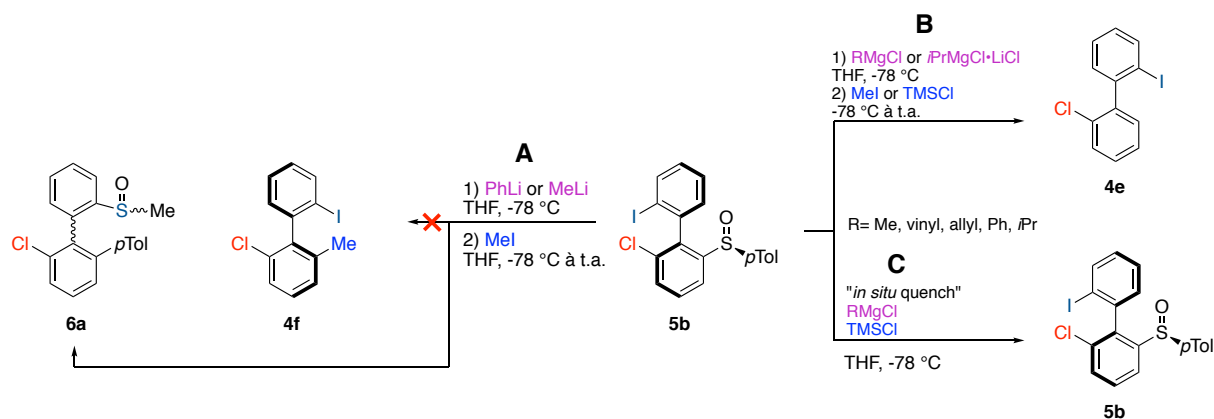


Schéma II- 18 Essais de fonctionnalisation du composé 5b

Nous nous sommes alors tournés à nouveau vers les bases organomagnésiées. Par l'addition de divers réactifs de Grignard sur le biphenyle **5b** et piégeage par l'iodure de méthyle ou le chlorure de triméthylsilyle, seul le produit réduit **4e** a été obtenu (voir Schéma II- 18 – B). Ainsi, on constate qu'un échange chimiosélectif du sulfoxyde a bien lieu mais que le piégeage par les électrophiles choisis s'est révélé inefficace.

Pour vérifier si la protonation survenait avant ou après le traitement aqueux du mélange réactionnel, nous avons entrepris la réaction dans des conditions de piégeage *in situ* (réactif de Grignard additionné sur le mélange **5b**/TMSCl (voir Schéma II- 18 – C). Cependant, dans ces conditions, l'échange n'a pas eu lieu, sans doute en raison du piégeage direct de la base par le chlorure de triméthylsilyle.

### c. Fonctionnalisation du sulfoxyde et synthèse d'ester biphenylboroniques énantiopurs

Les tentatives de fonctionnalisation s'étant montrées infructueuses, et étant donné la similarité de vitesse d'échange de l'iode et du groupe arènesulfinyle, nous avons cherché des conditions d'échange iode/métal et de piégeage *in situ* qui pourraient être transposables à l'échange sulfoxyde/métal (et piégeage *in situ*). Dans la littérature, des exemples d'échange iode/magnésium et piégeage *in situ* par un électrophile boré avaient été rapportés par Yu *et al.* et Chavant *et al.*<sup>[148]</sup> Les travaux de Yu montrent la nécessité de travailler à une température assez basse (<-40 °C), mais ne s'intéressent pas à conserver un énanti enrichissement et ne développent que très peu le piégeage *in situ*. Les travaux de Chavant quant à eux montrent la possibilité d'utiliser un réactif du type *i*PrOBR<sub>2</sub> en piégeage *in situ* à 0 °C.

Nous avons donc choisi de travailler à -20 °C qui est un bon compromis entre un échange rapide et un piégeage qui l'est potentiellement aussi. Nous avons utilisé l'isopropoxy-pinacolborane (manipulation, purification et caractérisation des produits plus aisées) comme précurseur d'ester boronique.



En procédant à l'addition d'un équivalent d'*i*PrMgCl à une solution du composé **5b** et d'un équivalent d'*i*PrOBpin dans le THF, nous avons remarqué la formation non désirée et majoritaire du composé réduit **4e**. Ainsi, l'échange sulfoxyde/magnésium est effectif et la réaction est donc chimiosélective. Au cours du processus, l'isopropyl-*p*-tolylsulfoxyde est formé. La présence du groupement sulfoxyde rend le proton en position 2 du résidu isopropyle très acide et l'intermédiaire biphénylmagnésien agira alors comme la base déprotonnant cette espèce expliquant ainsi la formation de **4e**. En employant 2 équivalents d'*i*PrMgCl, le problème est surmonté et permet d'accéder au produit **6b** recherché avec un rendement de 62% (voir Schéma II- 19).

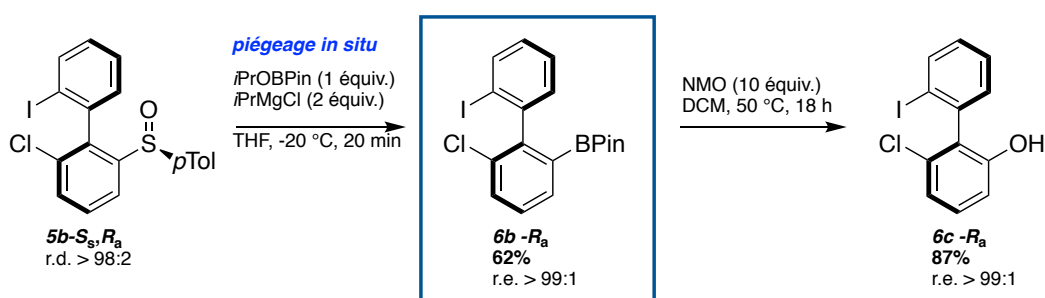


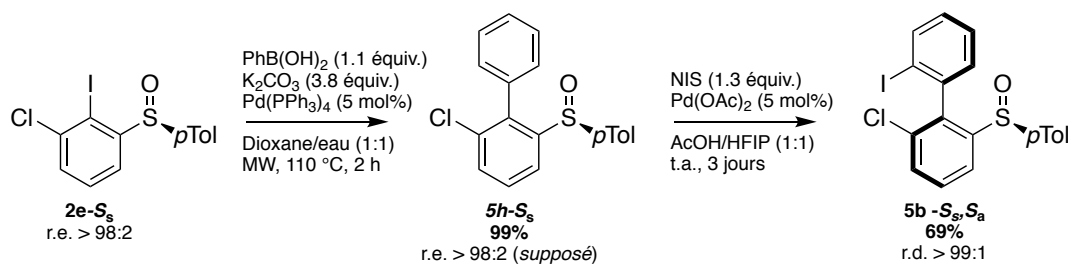
Schéma II- 19 Échange sulfoxyde/magnésium et accès à l'ester biphénylboronique **6c**

Après la validation de la chimiosélectivité dans la séquence échange/piégeage, nous souhaitons quantifier la stéréosélectivité de la réaction en déterminant la richesse énantiomérique de **6b**.

L'optimisation de cette quantification a été réalisée sur les composés racémiques **6b**. Du fait de la non-séparation des énantiomères de ce composé par HPLC en phase chirale, nous avons choisi d'oxyder l'ester boronique en phénol correspondant **6c** dont les énantiomères étaient séparables par HPLC en phase chirale.

Cette méthode validée, nous avons oxydé l'ester boronique **6b** en phénol **6c** (87%) ce qui nous a permis d'attester du parfait contrôle de la chiralité dans le processus d'échange/piégeage et l'obtention des composés **6b-R<sub>a</sub>** et **6c-R<sub>a</sub>** avec un r.e. >99 :01.

Nous avons par ailleurs souhaité appliquer cette séquence réactionnelle à l'autre diastéréoisomère **5b-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>**, afin d'accéder à l'autre énantiomère de **6c**. Cependant, **5b-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** est formé uniquement en quantité infime par la méthode d'échange iode/magnésium suivie du piégeage par le sulfinate d'Andersen (pour rappel, le r.d. est de >92:8 en faveur de **5b-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>**). Par conséquent, **5b-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** a été préparé par une voie alternative, développée par J. Wencel-Delord, F. Colobert et al. Cette méthode se base sur la réaction de C-H iodation atropo-diastéréosélective (voir Schéma II- 20).<sup>[149]</sup>

Schéma II- 20 Synthèse de  $\text{5b-S}_s, \text{S}_a$  par séquence couplage de Suzuki-Miyaura, iodation diastéréosélective

Le composé a donc été préparé par couplage de Suzuki-Miyaura du précurseur  $\text{2e-S}_s$  avec l'acide phénylboronique pour obtenir le composé  $\text{5h-S}_s$ . Ce dernier a été engagé dans une réaction d'iodation diastéréosélective. Cette séquence permet d'accéder au composé recherché  $\text{5b-S}_s, \text{S}_a$  avec un rendement de 69% et une parfaite stéréoinduction du sulfoxyde donnant l'accès à un r.d. >99 :01. Néanmoins, lorsque ce composé a été soumis aux conditions de borylation par échange sulfoxyde/métal et piégeage in situ par *i*PrOBpin, il a été récupéré intact. Il semble donc que cette réaction soit parfaitement diastéréospécifique.

## 2. Discrimination entre l'ester boronique et l'iode dans la synthèse de terphényles énatioenrichis

Par l'obtention du composé  $\text{6b-R}_a$  nous avons accès à une molécule grandement diversifiable. En effet, il est possible d'utiliser la position borylée dans diverses réactions de couplages croisés (C-C ou C-N). Il est aussi envisageable de l'oxyder et de transformer le phénol correspondant en divers groupements d'intérêt mais également de le soumettre à une halodéboronation, etc.

Nous avons décidé d'utiliser ce précurseur dans un couplage de Suzuki-Miyaura dans le but de constater s'il est possible de discriminer les positions borylée et iodée hautement réactives pouvant chacune jouer le rôle de partenaire de couplage mais aussi de juger du stéréoenrichissement de l'axe de chiralité obtenu après cette transformation.

Pour ne pas devoir tester de nombreuses conditions réactionnelles, nous nous sommes inspiré des travaux de l'équipe de Wang.<sup>[150]</sup> En effet ces derniers ont réussi à fonctionnaliser sélectivement la position borée d'esters iodophénylboroniques par couplage de Suzuki-Miyaura.

Ainsi nous avons effectué une arylation de  $\text{6b}$  par couplage de Suzuki-Miyaura dans les mêmes conditions que Wang *et al.* à l'aide du 3-iodonitrobenzène (voir Schéma II- 21). Après étude par RMN <sup>1</sup>H, par spectrométrie de masse et après purification du milieu réactionnel, l'absence de produit de couplage sur la position iodé ou de produits d'homocouplage est confirmée. La réaction s'est avérée complètement chimiosélective et le composé  $\text{6d}$  a été obtenu avec

un rendement de 45%. La formation de ce composé s'accompagne de traces non-séparables du triphénylène **6e**, sous-produit majeur de la réaction.

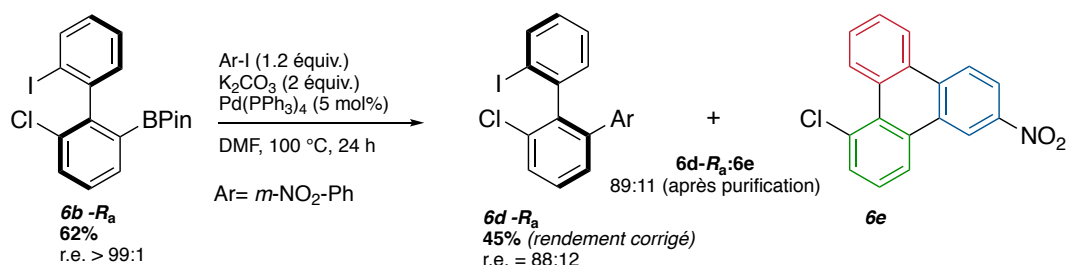


Schéma II- 21 Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura – Accès au composé **6d**

Dans le but de quantifier clairement la présence de ce sous-produit et de pouvoir proposer un rendement corrigé du composé **6d**, nous avons pu déterminer la structure exacte de l'impureté par RMN 1D et 2D en comparant un spectre RMN  $^1\text{H}$  après purification (**A**) et celui du produit après traitement par le  $\text{KHF}_2$  (**B**) (voir Figure II- 4). Les attributions sont effectuées sur le spectre **A'** par ronds colorés et se rapportent au composé **6e** (voir Schéma II- 21).

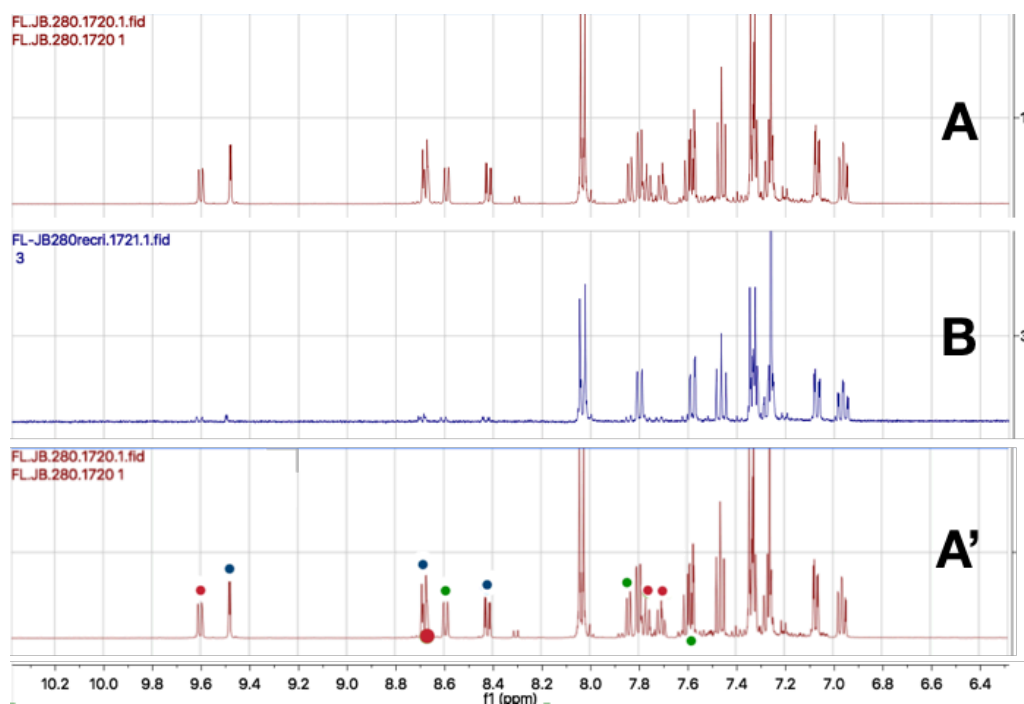


Figure II- 4 Attribution des signaux et détermination de la structure du composé **6e**

Spectre A : spectre de la fraction de colonne contenant le produit recherché ; Spectre B : spectre du mélange purifié après traitement au  $\text{KHF}_2$  ; Spectre A' : attribution des signaux de l'impureté **6e**.

On peut voir que ce sous-produit **6e** est très majoritaire dans la fraction contenant le produit après purification sur colonne (Figure II- 4– **A**). Nous avons choisi de traiter ce mélange par le bifluorure de potassium (éliminant éventuellement des traces résiduelles d'ester boronique de départ). A notre grande surprise, il a été possible par cette méthode d'éliminer une grande partie du sous-produit formé (sans explications de ce phénomène) et obtenir le spectre du milieu (**B**) correspondant au mélange final entre **6d-R<sub>a</sub>** et **6e** présentant un ratio de 89 :11 (voir Figure II- 4 -B).

Enfin, un dernier paramètre devait être vérifié, à savoir la richesse énantiomérique de **6d**. Par HPLC en phase chirale et après optimisation pour les composés racémiques, nous avons pu déterminer que le produit **6d-R<sub>a</sub>** possédait un r.e. de 88 :12. On constate une diminution du r.e. qui peut être attribuée aux conditions dures employées dans cette réaction (100 °C pendant 24h) et qui peuvent de la même manière expliquer la formation du composé **6e**.

### 3. Application des biphénylsulfoxydes iodés dans la catalyse par les $\lambda^3$ -iodanes

Un autre type de valorisation des produits issus de cette nouvelle méthode est l'utilisation des composés iodés énantio- ou diastéréopurs comme précurseurs de catalyseurs de type  $\lambda^3$ - iodane (basé sur un atome d'iode hypercoordiné au degré d'oxydation +III).

De nombreuses applications ont déjà été développées pour les catalyseurs basés sur un iode hypervalent. Nous souhaitons estimer le potentiel de nos 2'-iodobiphényl sulfoxydes à chiralité axiale dans des réactions d' $\alpha$ -oxydation de cétones.<sup>[151]</sup>

Nous avons dans ce but entamé depuis quelques années une collaboration avec l'équipe du Dr Géraldine Masson (ICSN, UPR 2301, Gif-sur-Yvette). Si l'impact de composés iodés axialement enrichis a déjà été estimé dans son équipe, de récents travaux conjoints ont permis d'étudier le potentiel de stéréoinduction de t-butyl biphényl sulfoxydes iodés dans les réactions d' $\alpha$ -sulfonyl- ou phosphoryloxylation. Les t-butyl biphényl sulfoxydes diastéréopurs permettent d'atteindre des rendements satisfaisants (jusqu'à 88%) et présentent les meilleures inductions chirales pour le moment en version catalytique (jusqu'à 65% e.e.).<sup>[152]</sup>

Les iodobiphényles **5b-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** et **5c-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** ont donc été évalués par l'équipe de G. Masson comme précatalyseurs dans l'oxytosylation de cétones. Les résultats obtenus sont présentés et comparés dans le Schéma II- 22.

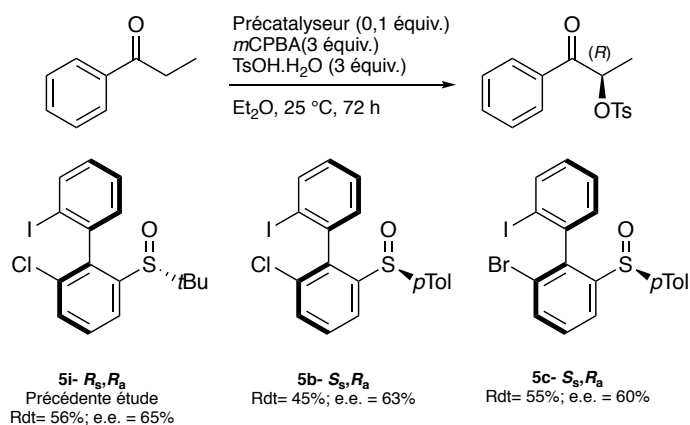


Schéma II- 22 Comparaison des pré-catalyseurs dans la réaction d'oxytosylation de la propiophénone

En comparant les résultats obtenus avec **5i-*R<sub>s</sub>*, *R<sub>a</sub>*** et **5b-*S<sub>s</sub>*, *R<sub>a</sub>***, et sachant que le sulfoxyde est oxydé en sulfone dans les conditions réactionnelles<sup>[152b]</sup>, il apparaît que la nature du substituant sur le soufre, *tert*-butyl ou *p*-tolyl n'a pas d'impact sur stéréoinduction. Il est donc vraisemblable que ce dernier soit assez éloigné de l'iode sous l'état de transition de l'étape stéréodéterminante. De plus, les résultats similaires obtenus avec **5b-*S<sub>s</sub>*, *R<sub>a</sub>*** et **5c-*S<sub>s</sub>*, *R<sub>a</sub>*** montrent que la taille de l'halogène (respectivement Cl et Br) en position *meta* du soufre n'a pas non plus d'influence sur la stéréosélectivité.

Des variations supplémentaires de la structure des pré-catalyseurs sont donc nécessaires pour mieux comprendre la stéréoinduction observée dans cette réaction.

### III. Conclusion

Dans ce chapitre, en plus d'un rappel des techniques existantes au sein du laboratoire concernant l'accès aux biphényles, leur déracémisation et leur fonctionnalisation, nous avons présenté une méthode alternative dans le domaine de la déracémisation de biphényles iodés facilement accessibles. Les conditions mises en place permettent d'influer sur la stéréosélectivité de la réaction de piégeage par le sulfinate énantiopur d'Andersen dans la plupart des cas et ainsi tendre vers une déracémisation par dédoublement cinétique, en atteignant dans certains cas et sans cristallisation préalable des rapports diastéréomériques de l'ordre de 98 :02 et de très bons rendements.

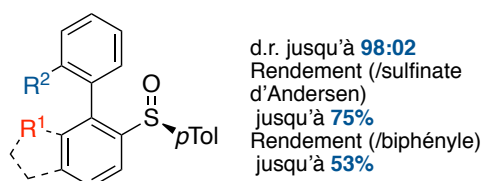


Figure II- 5 Bilan sur la déracémisation de biphényles

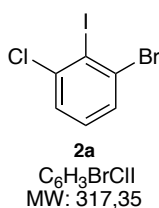
Les résultats sont d'ores et déjà encourageants et le potentiel de post-fonctionnalisation est très élevé. Comme nous l'avons montré, il est possible de transformer chimio- et stéréosélectivement ces biphénylsulfoxydes, notamment par échange sulfoxyde/métal et borylation. De nouvelles variations pourront être envisagées et étudiées par la suite au sein de l'équipe. La possibilité offerte par la présence supplémentaire d'un atome d'iode est très intéressante du point de vue de la fonctionnalisation de ces biphényles mais ouvre également la voie au développement de nouvelles structures dans le design d'organocatalyseurs originaux.

Le biphényle, plateforme hautement modulable, présente de nombreux avantages dans la synthèse de nouveaux composés atropo-enrichis et la modulation de leurs propriétés par une méthode de synthèse à la carte. Nous étudierons par la suite la fonctionnalisation de ce squelette dans l'accès aux composés d'intérêt recherchés, à savoir des acides de Lewis, des bases de Lewis ou une association intramoléculaire de ces deux entités.

## IV. Partie expérimentale

### A. Synthesis of the coupling partners

- Synthesis of 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (**2a**)<sup>[136]</sup>



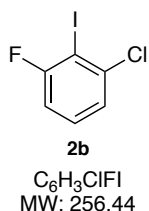
BuLi (1.02 equiv., 21.5 mL, 52.1 mmol) was added dropwise to a solution of DIPA (1.02 equiv., 5.27 g, 7.36 mL, 52.1 mmol) in dry THF (90 mL) at -78 °C. After 15 minutes 1-bromo-3-chlorobenzene (1 equiv., 9.78 g, 6 mL, 51.1 mmol) was added dropwise to give a light-yellow mixture that was stirred for 2 hours. A solution of I<sub>2</sub> (1.3 equiv., 16.85 g, 66.5 mmol) in dry THF (20 mL) was then added in one portion and the dark red solution was allowed to reach r.t. by removal of the cooling bath. The mixture was hydrolyzed using a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> until complete decoloration of residual iodine. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was crystallized in cold MeOH to afford the product as a white solid (15 g, 93%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[136]</sup>):

<sup>1</sup>H NMR δ 7.51 (dd, *J* = 8.0 Hz *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0 Hz *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 140.3, 131.6, 130.6, 130.0, 127.6, 106.6 ppm.

- Synthesis of 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (**2b**)<sup>[153]</sup>



BuLi (1 equiv., 1.62 M, 28.4 mL, 46 mmol) was added dropwise at -78 °C to a solution of DIPA (1 equiv., 4.65 g, 6.5 mL, 46 mmol) in 90 mL of dry THF. After 15 minutes, 1-chloro-3-fluorobenzene (1 equiv., 6 g, 4.92 mL, 46 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 2h. A solution of iodine (1.1 equiv., 12.8 g, 50.6 mmol) in 20 mL of dry THF was added and the dark red solution was allowed to reach r.t. by removal of the cooling bath. The mixture was hydrolyzed using a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> until complete decoloration of residual iodine and was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane) to afford the pure product as a yellow oil (8.324 g, 71%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[153]</sup>):

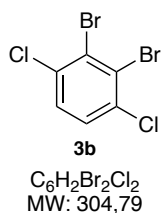
<sup>1</sup>H NMR δ 7.26 (m, 2H), 6.95 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 162.8 (d, *J* = 247.6 Hz), 140.1, 130.3 (d, *J* = 9.2 Hz), 125.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 113.6 (d, *J* = 18.1 Hz), 87.6 (d, *J* = 27.5 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -85.3 ppm.

B. Synthesis of the aryne precursors

- Synthesis of 2,3-dibromo-1,4-dichlorobenzene (**3b**)<sup>[131e]</sup>



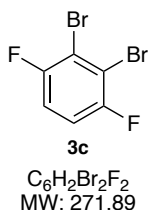
BuLi (1.2 equiv., 1.51 M, 14.1 mL, 21.2 mmol) was added dropwise to a solution of DIPA (1.2 equiv., 2.15 g, 3 mL, 21.2 mmol) in 55 mL of dry THF at -78 °C. After 25 minutes, a solution of 2-bromo-1,4-dichlorobenzene (1 equiv., 4 g, 17.7 mmol) in 10 mL of THF was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 2h before 1,2-dibromotetrafluoroethane (1.5 equiv., 6.9 g, 3.18 mL, 26.6 mmol) was added dropwise. The dark red mixture was allowed to reach r.t. before being hydrolyzed by addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was first purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane) and then recrystallized 3x in MeOH to afford the product as a white solid (3.26 g, 60%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[131e]</sup>):

<sup>1</sup>H NMR δ 7.38 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 134.4, 129.2, 127.4 ppm.

- Synthesis of 2,3-dibromo-1,4-difluorobenzene (**3c**)<sup>[131e]</sup>



BuLi (1.1 equiv., 1.6 M, 18.2 mL, 29.1 mmol) was added dropwise to a solution of DIPA (1.1 equiv., 2.94 g, 4.11 mL, 29.1 mmol) in 70 mL of dry THF at -78 °C. After 20 minutes, 1-bromo-2,5-difluorobenzene (1 equiv., 5.1 g, 3 mL, 26.4 mmol) was added dropwise into the mixture that was stirred for 2h at that temperature before 1,2-dibromotetrafluoroethane (2 equiv., 13.7 g, 6.3 mL, 52.9 mmol) was added. The mixture was allowed to reach r.t. and was hydrolyzed by a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl before being extracted with EtOAc (3x 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane) to afford the product as a white crystalline solid (5.50 g, 77%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[131e]</sup>):

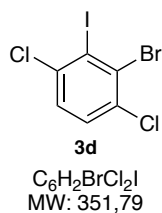
<sup>1</sup>H NMR δ 7.11 (t, *J* = 6 Hz, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 156.2 (d, *J* = 247.2 Hz), 115.4 (m), 114.2 ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -104.6 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 6 Hz, 2F) ppm.



- Synthesis of 2-bromo-1,4-dichloro-3-iodobenzene (**3d**)



BuLi (1 equiv., 1.59 M, 7.15 mL, 11.4 mmol) was added dropwise to a solution of DIPA (1 equiv., 1.15 g, 1.61 mL, 11.4 mmol) in 10 mL of dry THF (47 mL) at -78 °C. After 15 minutes, a solution of 2-bromo-1,4-dichlorobenzene (1 equiv., 2.57 g, 11.4 mmol) in 7 mL of dry THF was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 2h before the addition of a solution of iodine (1.1 equiv., 3.17 g, 3.11 mL, 12.5 mmol) in 15 mL of THF. The dark red mixture was allowed to reach r.t. before destruction of excess of iodine by the addition of a solution of  $Na_2S_2O_3$ . The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 50 mL). The organic layers were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane) to afford the product as a white crystalline solid (3.368 g, 84%).

Characterization:

m.p.= 65-67 °C.

IR (solid) 1409, 1328, 1162, 806, 717, 588  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.38 (ABq,  $\Delta\delta_{AB}$ = 0.045,  $J_{AB}$ = 8.6 Hz, 2H) ppm.

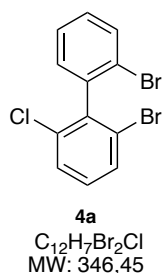
$^{13}C$  NMR  $\delta$  138.7, 132.7, 132.0, 130.3, 128.3, 108.4 ppm.

Elementary analysis calculated for  $C_6H_2BrCl_2I$ : C, 20.49; H, 0.57. Found : C, 20.49; H, 0.63.

C. Synthesis of racemic or symmetrical biphenyls

1. [Synthesis of biphenyl via aryne coupling](#)

- Synthesis of 2,2'-dibromo-6-chloro-1,1'-biphenyl (**4a**)<sup>[136]</sup>



At -100 °C, *t*BuLi (2 equiv., 1.7 M, 18.5 mL, 31.5 mmol) was added dropwise to a solution of 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (1 equiv., 5 g, 15.8 mmol) in THF (60 mL). After the addition, the flask was allowed to reach -78 °C and was stirred at that temp for 1h. 1,2-dibromobenzene (1.05 eq., 3.9 g, 2 mL, 16.5 mmol) was added dropwise (neat) into the mixture that was allowed to reach r.t. overnight. The mixture was hydrolyzed by the addition of a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$  and extracted with  $Et_2O$  (3x70 mL). The organic layers were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane) to afford the product as a white solid (4.5 g, 82%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[136]</sup>):

<sup>1</sup>H NMR δ 7.70 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (tfd, J= 7.5 Hz & J= 1.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H) ppm.

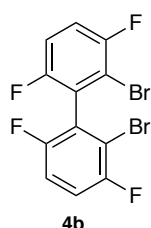
<sup>13</sup>C NMR δ 140.6, 140.1, 134.9, 132.7, 131.1, 130.7, 130.0, 129.8, 128.5, 127.5, 124.9, 123.5 ppm.

## 2. Synthesis of biphenyl via modified Ullmann coupling

### General procedure A: Synthesis of biphenyls via modified Ullmann coupling

BuLi (1.05 equiv.) was added dropwise to a solution of the precursor (1 equiv.) in dry Et<sub>2</sub>O (2 mL/mmol). Directly after the addition, copper dibromide (1 equiv.) was added neat into the mixture that was stirred for 45 minutes. Nitrobenzene (4 equiv.) was added and the mixture was allowed to reach r.t. over a 12 hours period. After hydrolysis by water, the mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> then extracted with EtOAc (3x80 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: Cyclohexane).

- Synthesis of 2,2'-dibromo-3,3',6,6'-tetrafluoro-1,1'-biphenyl (**4b**)



**4b**

C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>4</sub>  
MW: 383.97

Following procedure **A**

BuLi (1.05 equiv., 1.55 M, 1.25 mL, 1.93 mmol), 2,3-dibromo-1,4-difluorobenzene (1 equiv., 0.5 g, 1.84 mmol), CuBr<sub>2</sub> (0.411 g, 1.84 mmol), PhNO<sub>2</sub> (4 equiv., 0.90 g, 0.75 mL, 7.36 mmol).

Product obtained as a white solid (183 mg, 52%).

Characterization:

m.p.= 125-127 °C.

IR (film) 1430, 1156, 1022, 736, 552 cm<sup>-1</sup>.

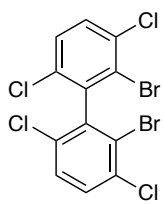
<sup>1</sup>H NMR δ 7.25 (m, 2H), 7,16 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 157.24, 154.81 (dfd, J= 9 Hz & 2.4 Hz), 124.9 (d, J= 21 Hz), 117.6 (dd, J= 25 Hz & 9 Hz), 115.7 (dd, J= 25 Hz & 8 Hz), 112.2 (dd, J= 24 Hz & 3 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -114.1 (m, 2F), -109,5 (m, 2F) ppm.

Elementary analysis calculated for C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>2</sub>: C, 37.54; H, 1.05. Found : C, 37.81; H, 1.10.

- Synthesis of 2,2'-dibromo-3,3',6,6'-tetrafluoro-1,1'-biphenyl (**4c**)


**4c**

$C_{12}H_4Br_2Cl_4$   
MW: 449,77

Following procedure **A**

BuLi (1.05 equiv., 1.55 M, 1.56 mL, 2.41 mmol), 2,3-dibromo-1,4-dichlorobenzene (0.7 g, 2.3 mmol),  $CuBr_2$  (0.51 g, 2.3 mmol),  $PhNO_2$  (1.13 g, 0.94 mL, 9.19 mmol).

Product obtained as a white solid (145 mg, 28%).

#### Characterization:

m.p. = 152-156 °C.

IR (solid) 1419, 1169, 1028, 812, 763, 552  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.47 (ABq,  $\Delta\delta_{AB}$  = 0.057,  $J_{AB}$  = 8.6 Hz, 4H).

$^{13}C$  NMR  $\delta$  140.9, 134.3, 132.7, 131.0, 129.4, 125.0.

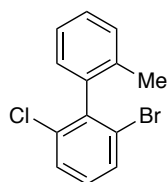
Elementary analysis calculated for  $C_{12}H_4Br_2Cl_4$ : C, 32.05; H, 0.90. Found : C, 32.23; H, 1.05.

### 3. Synthesis of biphenyl by Suzuki-Miyaura cross coupling

#### General procedure B: Synthesis of biphenyls via Suzuki-Miyaura coupling

In a microwave reaction vial were added the iodinated precursor (1 equiv.),  $Pd(PPh_3)_4$  (3 mol%),  $K_2CO_3$  (4 equiv.), the boronic acid (1.1 equiv.) and 1,4-dioxane/water (5:1) (4 mL/mmol). The reaction mixture was degassed by bubbling of argon and the mixture was heated to 120 °C for 1 h in a microwave reactor. The mixture was allowed to cool down to room temperature and was extracted with  $Et_2O$  (3x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Eluent: cyclohexane) to afford the product.

- Synthesis of 2-chloro-6-iodo-2'-methyl-1,1'-biphenyl (**4g**)


**4g**

$C_{13}H_{10}BrCl$   
MW: 281,58

Following procedure **B**

With: 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (952 mg, 3 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (104 mg, 0.09 mmol),  $K_2CO_3$  (1.66 g, 4 mmol, 4 equiv), *ortho*-tolueneboronic acid (449 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv.).

Product obtained as a colorless liquid (659 mg, 78%).

Characterization:

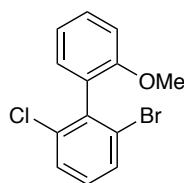
IR (film) 3062, 2921, 1551, 1424, 1189  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.58 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.13 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  141.1, 139.0, 135.9, 134.9, 131.2, 130.0, 129.5, 129.0, 128.6, 128.5, 125.9, 125.2, 19.5 ppm.

Elementary analysis calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrCl}$ : C, 55.45; H, 3.58; Found: C, 55.31; H, 3.72.

- Synthesis of 2-chloro-6-iodo-2'-methoxy-1,1'-biphenyl (**4g**)



**4i**

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrClO}$   
MW: 297,58

Following **Procedure B**

With: 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (952 mg, 3 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (104 mg, 0.09 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.66 g, 4 mmol, 4 equiv), 2-methoxybenzeneboronic acid (1.3 equiv., 592 mg, 3.9 mmol).

Product obtained as a colorless solid (659 mg, 78%).

Characterization:

IR (solid) 3005, 2923, 2837, 1552, 1497, 1421, 1281, 1021  $\text{cm}^{-1}$ .

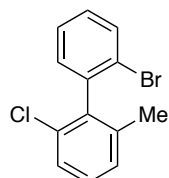
$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.60 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  156.6, 138.7, 135.4, 131.1, 130.7, 129.9, 129.5, 128.5, 128.3, 125.7, 120.6, 111.4, 55.9 ppm.

Elementary analysis calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrClO}$ : C, 52.47; H, 3.39; Found: C, 52.72; H, 3.54.

D. Functionalization of biphenyls1. Trapping by methyl iodide

- Synthesis of 2'-bromo-2-chloro-6-methyl-1,1'-biphenyl (**4o**)<sup>[136]</sup>

**4o**

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrCl  
MW: 281,58

BuLi (1 equiv., 1.52 M, 0.66 mL, 1 mmol) was added dropwise to a solution of 2,2'-dibromo-6-chloro-1,1'-biphenyl (1 equiv., 346 mg, 1 mmol) in dry THF (4 mL) at -78 °C. After 5 minutes, methyl iodide (1 equiv., 0.06 mL, 1 mmol) was added dropwise into the mixture that was allowed to reach r.t.

The mixture was hydrolyzed by addition of an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Eluent: cyclohexane) to afford the desired product as a white solid (251 mg, 89%)

Characterization (in accordance with previous data <sup>[136]</sup>):

<sup>1</sup>H NMR δ 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 1, H1), 7.40 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H), 7.33 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H), 7.22 (m, 4H, H), 2.04 (s, 3H, H8) ppm.

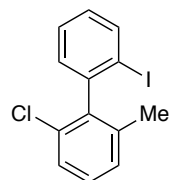
<sup>13</sup>C NMR δ 139.8, 139.5, 138.5, 133.6, 132.7, 130.7, 129.3, 128.8, 128.2, 127.6, 126.7, 123.8, 30.9 ppm.

2. Trappings by iodine

General procedures C: Bromine/iodine exchange

At -78 °C, BuLi (1 equiv.) was added to a solution of the bromobiphenyl (1 equiv.) in dry THF (4 mL/mmol). After 5 minutes, a solution of I<sub>2</sub> (1 equiv.) in THF was added in one portion, the cooling bath was immediately removed and the mixture was allowed to reach r.t. A saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added. The mixture was extracted by EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Eluent: cyclohexane) to afford the product.

- Synthesis of 2-chloro-2'-iodo-6-methyl-1,1'-biphenyl (**4f**)

**4f**

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClI  
MW: 328,58

Following procedure C

With: **4o** (1 equiv., 251 mg, 0.89 mmol), BuLi (1 equiv., 0.56 mL, 0.89 mmol), I<sub>2</sub> (1 equiv., 226 mg, 0.89 mmol).

Product is obtained as a white solid (263 mg, 90%).

Characterization:

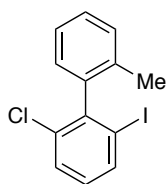
IR (film) 3004, 2938, 2834, 1545, 1497, 1418, 1229, 1049, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.48 (td,  $J = 7.6$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.12 (td,  $J = 7.9$  Hz, 1.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  144.1, 142.6, 139.2, 138.5, 133.6, 129.8, 129.3, 128.9, 128.6, 128.4, 126.9, 99.9, 20.8 ppm.

Elementary analysis calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClI}$ : C, 47.52; H, 3.07; Found: C, 47.38; H, 3.00.

- Synthesis of 2-chloro-6-iodo-2'-methyl-1,1'-biphenyl (**4h**)



**4h**

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClI}$   
MW: 328,58

Following procedure **C**

With: BuLi (1 equiv., 0.63 mL, 1 mmol), 2-bromo-6-chloro-2'-methyl-1,1'-biphenyl (1 equiv., 0.280 g, 1 mmol),  $\text{I}_2$  (1 equiv., 0.254 g, 1 mmol)

Product obtained as a colorless liquid (305 mg, 93%).

Characterization:

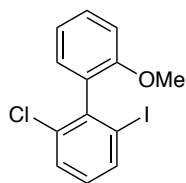
IR (film) 3060, 2919, 1546, 1418, 1189, 1064  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.80 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 6.98-96 (m, 1H), 6.93 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.0 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  144.7, 142.7, 137.6, 135.7, 133.5, 130.1, 130.0, 129.5, 128.9, 128.6, 126.1, 101.2, 19.6 ppm.

Elementary analysis calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClI}$ : C, 47.52; H, 3.07; Found: C, 47.56; H, 3.32.

- Synthesis of 2-chloro-6-iodo-2'-methoxy-1,1'-biphenyl (**4j**)



**4j**

$C_{13}H_{10}ClIO$   
MW: 344,58

Following procedure **C**

With: BuLi (1 equiv., 0.63 mL, 1 mmol), 2-bromo-6-chloro-2'-methoxy-1,1'-biphenyl (1 equiv., 0.297 g, 1 mmol),  $I_2$  (1 equiv., 0.254 g, 1 mmol)

Product obtained as a colorless viscous solid (303 mg, 88%).

Characterization:

IR (film) 3001, 2937, 2834, 1496, 1419, 1230, 1020  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm.

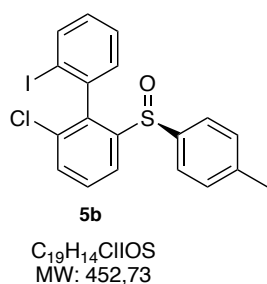
$^{13}C$  NMR  $\delta$  156.4, 142.4, 137.5, 133.9, 131.9, 130.7, 130.0, 129.9, 129.4, 120.7, 111.4, 101.8, 55.9 ppm.

Elementary analysis calculated for  $C_{13}H_{10}ClIO$ : C, 45.31; H, 2.93; Found: C, 46.50; H, 3.06.

E. Synthesis of diastereoenriched biphenylsulfoxidesGeneral procedure D: Synthesis of biphenylsulfoxide

To a solution of iodobiphenyl **4d,h,j,l,n,p-q** (1 mmol) in THF (2 mL, [iodobiphenyl] = 0.50 M) at -40 °C was added a solution of *i*PrMgCl (1 equiv., 1 mmol) in THF dropwise. After a period of 15 min, the solution of Grignard reagent was added slowly via cannula to a gel of (-)-menthyl (*S<sub>S</sub>*)-*para*-toluenesulfinate **1e** (0.7 equiv., 0.7 mmol) in toluene (2 mL, [**1e**] = 0.35 M) at -40 °C. After slow addition of the first few drops, the gel dissolved and cannulation could be continued dropwise with a faster flow. After 6 h of stirring at -40 °C, water (2 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 X 25 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography.

- Synthesis of 2-chloro-2'-iodo-6-((*S<sub>S</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5b**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 2-chloro-2',6'-diiodo-1,1'-biphenyl **4d** (1 equiv., 440 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be 92:08 by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude material and was confirmed after purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, which afforded **5b** as a mixture of atropo-diastereomers (d.r.= 92:08, 71%, 0.50 mmol). The major diastereomer **5b-S<sub>S</sub>,R<sub>a</sub>** was separated by crystallization from EtOAc by slow evaporation of the solvent to yield colorless crystals, which were suitable for X-ray diffraction crystallography and ascertained the absolute configuration of the major diastereomer.

Characterization:

m.p.: 162-164 °C.

IR (film) 2921, 2850, 1555, 1492, 1420, 1092, 1043 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 145.9, 142.6, 140.3, 139.4, 139.3, 134.9, 131.7, 131.1, 130.4, 130.3, 130.1, 128.5, 126.9, 122.9, 102.2, 21.7 ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -168.51 (c = 0.94, CHCl<sub>3</sub>).

Elementary analysis calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClIOS: C, 50.41; H, 3.12; Found: C, 50.50; H, 3.13.

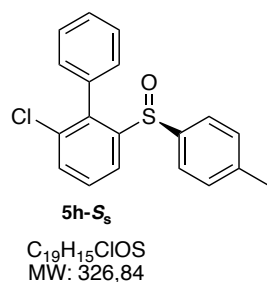


## Single crystal analysis

Parameter	Value
Formula	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClIOS
Configuration	S <sub>s</sub> , R <sub>a</sub>
M <sub>r</sub> (g.mol <sup>-1</sup> )	452.71
Description, color	Block colorless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	7.6988
b (Å)	14.3742
c (Å)	15.9878
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1769.28
Z	4
T (K)	173
Crystal size (mm)	0.30x0.20x0.15
ρ <sub>c</sub> (g.cm <sup>-3</sup> )	1.700
F(000)	888
θ	0.998°-27.485°
Reflection area	-9 ≤ h ≤ 7
	-18 ≤ k ≤ 17
	-20 ≤ l ≤ 20
μ (mm <sup>-1</sup> )	2.080
Absorption correction	MULscanABS in PLATON (Spek, 2003)
Wavelength	0.71073
Reflections collected	14312
Reflections unique	4006
R <sub>int</sub>	0.0512
Reflection obs. [F > 2σ(F)]	3460
Parameters	210
GOF	1.120
R <sub>1</sub> [I > 2σ(I)]	0.0342
wR <sub>2</sub>	0.0768

- Synthesis of (*S<sub>a</sub>*)-2-chloro-2'-iodo-6-((*S<sub>s</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5b-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>**)

Synthesis of (*S<sub>S</sub>*)-2-chloro-6-*p*-tolylsulfinyl-1,1'-biphenyl (**5h**)<sup>[149]</sup>



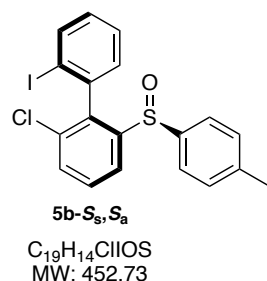
In a microwave vial, a mixture of compound **2e** (1 equiv., 1.4 g, 3.72 mmol), phenylboronic acid (1.1 equiv., 0.50 g, 4.08 mmol),  $K_2CO_3$  (3.8 equiv., 1.95 g, 7.06 mmol) and  $Pd(PPh_3)_4$  (5 %, 0.22 g, 0.18 mmol) in dioxane (6.30 mL) and water (5.6 mL) was heated at 110 °C for 2h (Absorption level: LOW). The mixture was diluted with water and extracted by  $Et_2O$  (3x50mL). The organic layers were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Eluent: CyH/EtOAc from 10:0 to 60:40) to afford the desired product as a yellow oil (1.20 g, 99%).

Characterization (in accordance with previous data <sup>[149]</sup>):

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  8.14 (dd,  $J = 6.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 (td,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.61 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz)  $\delta$  146.64, 141.99, 141.19, 138.34, 134.39, 134.31, 131.69, 130.88, 129.80, 129.72, 129.55, 128.72, 128.60, 128.33, 126.32, 122.60, 21.55 ppm.

Synthesis of (*S<sub>a</sub>*)-2-chloro-2'-iodo-6-((*S<sub>s</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl



A solution of **5h** (1 equiv., 700 mg, 2.14 mmol), NIS (1.3 equiv., 626 mg, 2.78 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (5 %, 24 mg, 0.107 mmol) in a mixture of acetic acid (8.6 mL) and HFIP (8.6 mL) was stirred at r.t. for 2 days until total consumption of the starting material. The mixture was quenched by a sat. sol. of  $NH_4Cl$  and extracted by  $Et_2O$  (3x70 mL). The organic layers were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Eluent: CyH/EtOAc from 10:0 to 6:4) to afford the product **5b-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** as a yellow solid (770 mg, 79%).

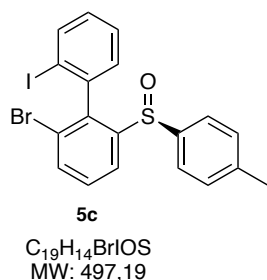
Characterization:

m.p. = 147-149 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  8.21 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.18 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.43 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz)  $\delta$  146.45, 142.42, 141.19, 139.90, 139.47, 139.41, 134.39, 131.89, 131.85, 130.28, 129.84, 127.95, 126.84, 122.63, 100.13, 21.62 ppm.

- Synthesis of 2-bromo-2'-iodo-6-((*S<sub>s</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5c**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 2-bromo-2',6-diiodo-1,1'-biphenyl **4l** (1 equiv., 484 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be 91:09 by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude material and was confirmed after purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, which afforded **5c** as a mixture of atropo-diastereomers (d.r. 91:09, 70%, 0.49 mmol). The major diastereomer **5c-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** was separated by crystallization from EtOAc by slow evaporation of the solvent to yield colorless crystals, which were suitable for X-ray diffraction crystallography and ascertained the absolute configuration of the major diastereomer.

#### Characterization:

m.p.: 172-174 °C.

IR (film) 2919, 2850, 1737, 1548, 1418, 1093, 1052 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 146.1, 142.6, 142.1, 140.8, 139.3, 134.8, 131.0, 130.6, 130.4, 130.1, 128.5, 126.9, 125.6, 123.6, 102.3, 21.6 ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -103.6 (*c* = 0.95, CHCl<sub>3</sub>).

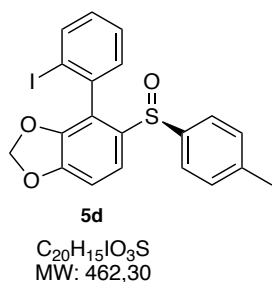
Elementary analysis calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrIOS: C, 45.90; H, 2.84; Found: C, 46.04.50; H, 2.97.

#### Single crystal analysis

Parameter	Value
Formula	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> BrIOS
Configuration	<i>S<sub>s</sub>, R<sub>a</sub></i>
M <sub>r</sub> (g.mol <sup>-1</sup> )	497.17
Description, color	Prism colorless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> (Å)	7.7451
<i>b</i> (Å)	14.5492
<i>c</i> (Å)	15.9101
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1792.83
Z	4
T (K)	173

Crystal size (mm)	0.30x0.24x0.16
$\rho_c$ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.842
F(000)	960
$\theta$	2.80°-29.89°
Reflection area	-7 ≤ h ≤ 10
	-20 ≤ k ≤ 19
	-16 ≤ l ≤ 22
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	4.132
Absorption correction	SADABS
Wavelength	0.71073
Reflections collected	12180
Reflections unique	5146
R <sub>int</sub>	0.0198
Reflection obs. [F > 2σ(F)]	3460
Parameters	209
GOF	0.939
R <sub>1</sub> [I > 2σ(I)]	0.0229
wR <sub>2</sub>	0.0445

- Synthesis of 4-(2-iodophenyl)-5-((S<sub>s</sub>)-*para*-tolylsulfinyl)benzo[d][1,3]dioxole (**5d**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 5-iodo-4-(2-iodophenyl)benzo[d][1,3]dioxole **4n** (1 equiv., 450 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be 73:27 by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude material and was confirmed after purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, which afforded **5d** as a mixture of atropo-diastereomers (d.r. 72:28, 65%, 0.46 mmol). It was possible to crystallize the major diastereomer.

#### Characterization (mixture):

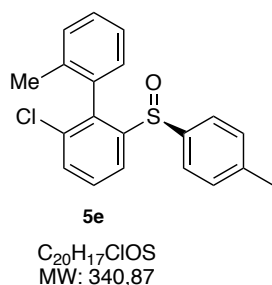
IR (film) 2919, 2884, 1732, 1594, 1445, 1238, 1091, 1027 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ (72:28 mixture of two atropo-diastereomers) 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.4H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2.4H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.4H), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.4H), 7.13-7.03 (m, 7.6H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.4H), 6.09-6.00 (m, 2.8H), 2.33 (s, 4.2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ (72:28 mixture of two atropo-diastereomers) 149.8, 148.2, 145.8, 145.6, 144.5, 141.9, 140.9, 140.7, 139.4, 136.7, 136.5, 135.2, 132.4, 131.9, 131.8, 130.7, 130.4, 130.0, 129.9, 129.8, 128.3, 126.2, 126.1, 125.9, 123.7, 123.5, 123.1, 119.1, 110.7, 109.0, 102.2, 102.1, 101.3, 89.8, 21.6 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>IO<sub>3</sub>S [M+ H]<sup>+</sup>: 462.9859 Found: 462.9859.

- Synthesis of 2-chloro-2'-methyl-6-((*S<sub>s</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5e**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 2-chloro-6-iodo-2'-methyl-1,1'-biphenyl **4h** (328 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (206 mg, 0.7 mmol, 0.7 equiv.). The d.r. was estimated to be 89:11 by means of  $^1H$  NMR of the crude material. After purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, **5e** was obtained as a mixture of atropo-diastereomers (d.r. 90:10, 75%, 0.53 mmol).

Characterization (mixture):

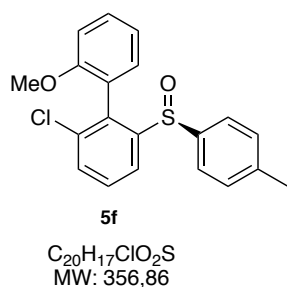
IR (film) 3052, 2921, 2853, 1492, 1424, 1088, 1043  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  (90:10 mixture of two atropo-diastereomers) 8.22 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 2.2 Hz, 0.1H), 7.61-7.53 (m, 2.3H), 7.40-7.16 (m, 3.4H), 7.11-6.94 (m, 3.6H), 6.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.34 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.1H), 2.32 (s, 0.3H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 0.3H), 1.18 (s, 3H) ppm.

$^{13}C$  NMR  $\delta$  (90:10 mixture of two atropo-diastereomers) 146.37, 142.30, 142.2, 140.32, 138.3, 137.7, 136.3, 134.8, 133.6, 131.9, 131.2, 130.9, 130.4, 130.2, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.0, 126.9, 126.6, 126.0, 125.7, 122.6, 122.2, 29.8, 21.6, 19.9, 18.5 ppm.

Elementary analysis calculated for  $C_{20}H_{17}ClOS$ : C, 70.47; H, 5.03; Found: C, 70.44; H, 5.08.

- Synthesis of 2-chloro-2'-methoxy-6-((*S<sub>s</sub>*)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5f**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 2-chloro-6-iodo-2'-methoxy-1,1'-biphenyl **4j** (1 equiv., 344 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be 53:47 by means of  $^1H$  NMR of the crude material. After purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, both the diastereomers **5f-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** and **5f-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** were separated. **5f-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** was isolated as a colorless crystalline solid (0.28 mmol, 40%). **5f-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>** was isolated as a colorless solid (0.23 mmol, 32.4%).

Characterization **5f-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>**:

m.p.: 86-88 °C.

IR (film) 2923, 2856, 1600, 1556, 1497, 1428, 1224, 1090, 1040  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  8.08-8.06 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm.

$^{13}C$  NMR  $\delta$  156.9, 146.5, 141.6, 141.1, 135.7, 135.5, 131.2, 130.9, 130.8, 129.4, 126.8, 123.3, 122.8, 120.5, 110.5, 54.7, 21.5 ppm.

$[\alpha]_D^{20}$ : -39.65 ( $c = 0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Elementary analysis calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{S}$ : C, 67.31; H, 4.80; Found: C, 67.09; H, 4.84.

### Single crystal analysis

Parameter	Value
Formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{S}$
Configuration	$S_s, R_a$
$M_r$ (g.mol <sup>-1</sup> )	356.85
Description, color	Block colorless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P 2_1 2_1 2_1$
a (Å)	7.8851
b (Å)	13.9461
c (Å)	16.1582
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1776.86
Z	4
T (K)	173
Crystal size (mm)	0.50x0.40x0.18
$\rho_c$ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.334
F(000)	755
$\theta$	0.998°-27.485°
Reflection area	-10 ≤ h ≤ 9
	-18 ≤ k ≤ 18
	-20 ≤ l ≤ 15
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.341
Absorption correction	MULscanABS in PLATON (Spek, 2003)
Wavelength	0.71073
Reflections collected	11520
Reflections unique	4079
$R_{int}$	0.0559
Reflection obs. [F > 2σ(F)]	3218
Parameters	220
GOF	1.070
$R_1$ [I > 2σ(I)]	0.0427
wR <sub>2</sub>	0.0906

Characterization 5f-S<sub>s</sub>,S<sub>a</sub>:

IR (film) 2923, 2853, 1581, 1497, 1429, 1257, 1090, 1040 cm<sup>-1</sup>.

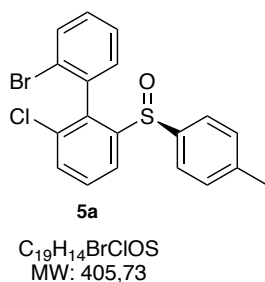
<sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.43 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 156.2, 147.4, 141.9, 141.8, 134.7, 134.6, 132.5, 131.8, 130.6, 129.6, 129.5, 126.0, 122.9, 121.9, 120.5, 111.4, 55.9, 21.6 ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -143.44 (c = 0.25, CHCl<sub>3</sub>).

Elementary analysis calculated for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>S: C, 67.31; H, 4.80; Found: C, 66.91; H, 4.83.

- Synthesis of 2'-bromo-2-chloro-6-((S<sub>s</sub>)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5a**)



The product was prepared according to procedure **D** starting from 2'-bromo-2-chloro-6-iodo-1,1'-biphenyl **4p** (1 equiv., 393 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be >98:2 by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude material. After purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, **5a-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** was obtained as colorless crystals (d.r. >98:02, 66%, 0.46 mmol).

Characterization:

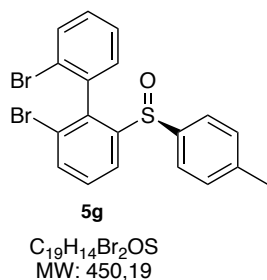
<sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 146.2, 142.4, 139.6, 137.5, 135.4, 135.0, 132.9, 131.7, 131.5, 130.6, 130.3, 129.9, 127.6, 126.6, 125.9, 122.9, 21.6 ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -234.6 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

Elementary analysis calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClBrOS: C, 56.25; H, 3.48; Found: C, 56.30; H, 3.54. These data were in agreement with our previous work.<sup>[136]</sup>

- Synthesis of 2,2'-dibromo-6-((*S*<sub>s</sub>)-*para*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**5g**)



The product was prepared according to the general procedure and starting from 2,2'-dibromo-6-iodo-1,1'-biphenyl **4q** (1 equiv., 437 mg, 1 mmol) and sulfinate **1e** (0.7 equiv., 206 mg, 0.7 mmol). The d.r. was estimated to be 74:26 by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude material. After purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (85:15) as eluent, **5g** was obtained as a mixture of atropo-diastereomers (dr 74:26, 24%, 0.17 mmol). The major diastereomer **5g-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** was separated by crystallization from EtOAc.

#### Characterization:

<sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 146.4, 142.4, 139.7, 139.4, 137.0, 134.7, 132.9, 131.6, 130.6, 130.5, 129.9, 127.7, 126.6, 125.9, 125.5, 123.6, 21.6 ppm.

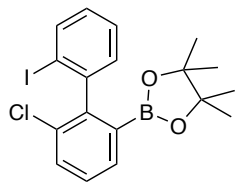
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -240.1 (c = 0.81, CHCl<sub>3</sub>).

**Elementary analysis** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>OS: C, 50.69; H, 3.13; Found: C, 50.88; H, 3.14. These data were in agreement with our previous work.<sup>[136]</sup>



F. Functionalization of diastereoenriched biphenylsulfoxides

- Synthesis of 2-(6-chloro-2'-iodo-1,1'-biphenyl-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**6b**)

**6b-±**

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BClIO<sub>2</sub>  
MW: 440,51

Method 1: A solution of *i*PrMgCl (2 equiv., 2 mL, 4 mmol) in THF was added to a -20 °C solution of **4d** (880 mg, 2 mmol) and *i*PrOBpin (1 equiv., 0.82 mL, 2 mmol) in THF (8 mL). After 30 min of stirring at -20 °C, the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. Water was added and the mixture was with Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: pentane/AcOEt (98/2)) affording **6b**

as a colorless liquid (616 mg, 70%).

Method 2: The compound could be prepared alternately by treatment of **4d** (1.5 g, 3.4 mmol) in THF (13.4 mL) at -20 °C with BuLi (2.20 mL, 1 mmol, 1 equiv.), followed after 25 minutes by addition of *i*PrOBpin (1.39 mL, 6.8 mmol, 2 equiv.) and warming to r.t. (1,1 g, 73% yield).

**Characterization :**

IR (film) 2977, 2924, 1728, 1583, 1482, 1423, 1351, 1140 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (m, 2 H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 1.09 (s, 12 H) ppm.

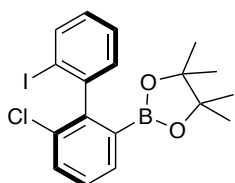
<sup>13</sup>C NMR δ 148.0, 145.5, 138.2, 133.5, 133.1, 131.6, 131.5, 130.3, 128.8, 128.7, 127.4, 100.3, 83.7, 24.8, 24.5 ppm.

<sup>11</sup>B NMR δ 30.44 ppm.

EA calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BClIO<sub>2</sub>: C, 49.08; H, 4.35; Found: C, 50.23; H, 4.38.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BClIKO<sub>2</sub> [M+ K]<sup>+</sup>: 478.9848 Found: 478.9846.

- Synthesis of (*R*<sub>a</sub>)-2-(6-chloro-2'-iodo-1,1'-biphenyl-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**6b-R<sub>a</sub>**)

**6b-R<sub>a</sub>**

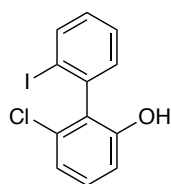
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BClIO<sub>2</sub>  
MW: 440,51

The compound was prepared analogously to **6b-±** (method 1), but starting from **5b-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** (50 mg, 0.11 mmol) by sulfoxide/magnesium exchange with *i*PrMgCl (1.75 M, 0.13 mL, 0.22 mmol, 2 equiv.) in the presence of *i*PrOBpin (23 μL, 0.11 mmol, 1 equiv) (*in situ* quench). **6b-R<sub>a</sub>** was obtained in 62% yield (30 mg).

Supplementary characterization:

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +36.85 (c = 0.90, CHCl<sub>3</sub>).

- Synthesis of 6-chloro-2'-iodo-1,1'-biphenyl-2-ol (**6c**)

**6c**(±)

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClIO  
MW: 330,55

This compound was obtained following Zhu and Falck's procedure.<sup>[154]</sup> In a vial were added NMO (10 equiv., 80 mg, 0.68 mmol) and DCM (0.6 mL). The boronic ester **6b** (1 equiv., 30 mg, 0.068 mmol) was then added in one portion. The vial was sealed and the mixture was warmed to 50 °C for 15 h. After cooling down to r.t., the mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a brown residue. After purification by flash chromatography (Eluent: cyclohexane/EtOAc (10:0 to 8:2 gradient)), **6c** was obtained as a dark

yellow sticky oil (19 mg, 86%).

#### Characterization:

IR (film) 3504, 1577, 1441, 1280, 902, 757 cm<sup>-1</sup>.

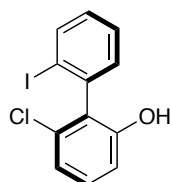
<sup>1</sup>H NMR δ 8.03 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.33–7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 153.7, 140.0, 139.0, 134.0, 131.4, 130.6, 130.2, 130.1, 129.2, 121.7, 114.3, 101.2 ppm.

GC-MS: 329.9 (M<sup>+</sup>), 203.0 ([M-I]<sup>+</sup>), 168.1 ([M-I-Cl]<sup>+</sup>).

Chiral HPLC (Chiralpak IA column; eluent: hexane/2-propanol 80:20; flow rate: 0.5 mL/min, λ<sup>max</sup>: 230 nm): t<sub>R</sub><sup>1</sup> = 16.53 min and t<sub>R</sub><sup>2</sup> = 18.34 min

- Synthesis of (*R*<sub>a</sub>)-6-chloro-2'-iodo-1,1'-biphenyl-2-ol (**6c-R<sub>a</sub>**)

**6c-R<sub>a</sub>**

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClIO  
MW: 330,55

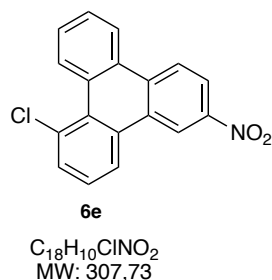
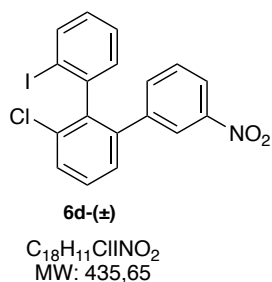
This compound was obtained analogously to **6c**, starting from **6b-R<sub>a</sub>** (50 mg, 0.11 mmol) and was obtained in 87% yield (33 mg).

#### Supplementary characterization:

Chiral HPLC (Chiralpak IA column; eluent: hexane/2-propanol 80:20; flow rate: 0.5 mL/min, λ<sup>max</sup>: 230 nm): t<sub>R</sub><sup>1</sup> = 16.53 min and t<sub>R</sub><sup>2</sup> = 18.34 min, e.r. = 0.5 : 99.5.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -8 (c = 0.5, DCM).

- Synthesis of 2-chloro-2'-iodo-6-(3-nitrophenyl)-1,1'-biphenyl (**6d**)



A mixture of (±)-2-(6-chloro-2'-iodo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **6b** (1 equiv., 70 mg, 0.159 mmol), 3-nitrophenyl iodide (1.2 equiv., 48 mg, 0.191 mmol),  $K_2CO_3$  (2 equiv, 44 mg, 0.318 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (5 mol%, 9.2 mg, 7.95  $\mu$ mol) and degassed DMF (0.79 mL) in a seal-capped tube was heated at 110 °C in an oil bath for 24h. The mixture was then extracted with  $Et_2O$  (3x 50 mL). The organic layers were combined, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford an orange residue. The crude material was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/ $EtOAc$ , 100:0 to 98:2 gradient). The fraction containing the product was taken up in methanol and a solution of potassium hydrogen fluoride (6 equiv, 75 mg, 0.953 mmol) in 1 mL of water was added. The mixture was stirred overnight, concentrated and taken up in acetone. The excess of  $KHF_2$  was filtered off and the filtrate was concentrated. The yellow solid was triturated in cyclohexane. The whole sample was filtered through a syringe filter. After concentration, the 92:8 mixture (as determined by  $^1H$  NMR) of **6d** and **6e** was obtained as a yellow oil (42 mg; corrected yield for **6d**= 55%, corrected yield for **6e** = 9%).

#### Characterization of **6d**:

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz)  $\delta$  147.69, 142.58, 141.82, 141.49, 140.79, 139.10, 135.55, 134.77, 131.34, 129.73, 129.58, 129.50, 128.69, 128.44, 128.08, 124.63, 122.18, 100.87 ppm.

GC-MS: 435.0 ( $M^{+}$ ), 308.0 ( $[M-I]^+$ ), 262.1 ( $[M-I-NO_2]^+$ ), 226.1 ( $[M-I-NO_2-Cl]^+$ ).

#### Characterization of **6e**:

$^1H$  NMR  $\delta$  9.60 (dd,  $J$  = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 9.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) ppm

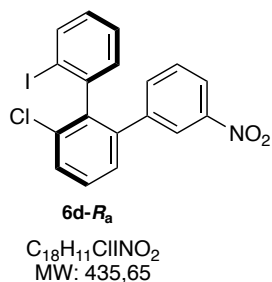
$^{13}C$  NMR  $\delta$  147.11, 134.24, 133.09, 132.37, 131.62, 130.91, 130.02, 129.19, 128.62, 128.60, 128.16, 127.54, 127.37, 125.32, 123.59, 123.28, 121.41, 119.26 ppm.

GC-MS (ESI): 307.0 ( $[M^{+}]$ ), 273.0 ( $[M-Cl]^+$ ), 262.0 ( $[M-NO_2]^+$ ), 228.1 ( $[M-Cl-NO_2]^+$ ).

IR (film) of **6d/6e** (92:8) mixture: 3504, 1577, 1441, 1280, 902, 757  $cm^{-1}$ .

Chiral HPLC (Chiralpak IA column; eluent: hexane/2-propanol 99:1; flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda^{max}$ : 250 nm) for **6d** (mixture with **6e**):  $t_R^1$  = 14.85 min and  $t_R^2$  = 15.80 min.

- Synthesis of (*R<sub>a</sub>*)-2-chloro-2'-iodo-6-(3-nitrophenyl)-1,1'-biphenyl (**6d-R<sub>a</sub>**)



The same procedure as for **6d** was applied to **6b-R<sub>a</sub>** (35 mg, 0.0795 mmol), using 3-nitrophenyl iodide (1.2 equiv., 24 mg, 0.0953 mmol),  $K_2CO_3$  (2 equiv., 22 mg, 0.159 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (5 mol%, 4.6 mg, 3.97  $\mu$ mol), degassed DMF (0.40 mL), and later on  $KHF_2$  (40 mg, 0.512 mmol). The mixture of **6d-R<sub>a</sub>** and **6g** (89:11 as determined by  $^1H$  NMR) was obtained as a yellow oil (18 mg; corrected yield for **6d-R<sub>a</sub>** = 45%, corrected yield for **6e** = 8%).

Supplementary characterization:

**Chiral HPLC** (Chiralpak IA column; eluent: hexane/2-propanol 99:1; flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda^{max}$ : 250 nm) for **6d-R<sub>a</sub>** (mixture with **6e**):  $t_R^1$  = 14.67 min and  $t_R^2$  = 15.60 min, **e.r.** = 12:88.



# CHAPITRE III

ACCÈS AUX BIPHÉNYLPHOSPHINES COMME BASES  
DE LEWIS



**- SOMMAIRE -**

I.	INTERET DES STRUCTURES BIARYLMONOPHOSPHINES ENANTIOPURES .....	125
A.	<i>Biarylmonophosphines à chiralité axiale</i> .....	125
1.	Travail d'Hayashi et al. ....	125
2.	Travail de Kawabata et al. ....	126
3.	Travail de Buchwald et al. ....	127
4.	Travaux de Beller et al. ....	127
5.	Travaux de Gladiali et al. ....	128
6.	Travaux de Higham et al. ....	128
7.	Travaux de Fu et al. ....	129
8.	Travaux de Qiu et al. ....	129
9.	Travaux de Zhou et al. ....	130
B.	<i>Biarylmonophosphines à chiralité centrale</i> .....	130
1.	Composés P-stéréogéniques .....	130
a.	Travaux d'Imamoto et al. ....	131
b.	Travaux de Font-Bardia et al. ....	131
c.	Travaux de Tang et al. ....	132
2.	Chiralité centrale à proximité du phosphore .....	132
a.	Travaux de Baudoin et al. ....	133
b.	Travaux de Charette et al. ....	133
c.	Travaux de Cramer et al. ....	134
C.	<i>Biarylmonophosphines possédant plus d'un élément de chiralité</i> .....	134
1.	Ligands à chiralité axiale et centrée sur le carbone .....	135
a.	Travaux de Beller et al. ....	135
b.	Travaux de Cramer et al. ....	135
2.	Ligands à chiralité axiale et centrée sur le phosphore .....	136
a.	Travaux de Buchwald et al. ....	136
b.	Travaux de Gilheany et al. ....	137
c.	Travaux de Lemaire et al. ....	137
3.	Ligands possédant trois chiralités .....	137
a.	Travaux de Mazet et al. ....	137
D.	<i>Conclusion</i> .....	138
II.	SYNTHESE DE BIPHENYLMONOPHOSPHINES ENANTIOPURES .....	140



A.	<i>Développement de la stratégie d'accès : voies racémiques</i> .....	140
1.	Biphénylmonophosphines de type I .....	141
2.	Biphénylmonophosphine de type II .....	142
B.	<i>Synthèse de phosphines énanti enrichies : voies stéréosélectives</i> .....	142
1.	Biphénylmonophosphines énanti enrichies de type I .....	143
2.	Biphénylmonophosphine énantiopure de type II .....	145
III.	APPLICATIONS EN CATALYSE PAR LES PAIRES DE LEWIS FRUSTREES.....	147
A.	<i>Interaction avec le tris(pentafluorophényl)borane : preuve de concept</i> .....	147
B.	<i>Application à la réduction de composés insaturés prochiraux</i> .....	148
C.	<i>Conclusion</i> .....	150
IV.	AUTRES VALORISATIONS DES BIPHENYLMONOPHOSPHINES ENANTIOPURES.....	151
A.	<i>Utilisation en organocatalyse</i> .....	151
1.	Application à la réaction d'annulation de Lu .....	151
2.	Application à la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hilman .....	152
3.	Application en borylation conjuguée.....	153
B.	<i>Application dans la réaction d'hydrosilylation d'alcènes par catalyse au palladium</i> ...	155
V.	CONCLUSION .....	158
VI.	PARTIE EXPERIMENTALE .....	160
A.	<i>Synthesis of biphenylmonophosphines 7a,c-d,f and 10</i> .....	160
B.	<i>Synthesis of terphenylmonophosphines 8a-b</i> .....	165
C.	<i>Oxidation of phosphines</i> .....	167
D.	<i>Use of biphenylphosphine as Lewis base in FLP chemistry</i> .....	174
1.	Proof of concept in the activation of silane by the biphenylphosphine/B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> association .....	174
a.	Phosphine 7a-R <sub>a</sub> .....	174
b.	Phosphine 7c-R <sub>a</sub> .....	176
c.	Phosphine 7d-R <sub>a</sub> .....	178
2.	Procedures for the hydrosilylation of unsaturated compounds.....	180
E.	<i>Procedures for the use of biphenylphosphines as organocatalysts</i> .....	180
F.	<i>Procedures for the use of phosphine as ligand in organometallic catalysis</i> .....	182

**- LISTE DES SCHEMAS -**

Schéma III- 1 Rétrosynthèse des biphenylmonophosphines étudiées en version racémique .....	140
Schéma III- 2 Synthèse des biphenylmonophosphines de type I racémiques .....	141
Schéma III- 3 Synthèse de la biphenylmonophosphine de type II racémique .....	142
Schéma III- 4 Rétrosynthèse des biphenylmonophosphines étudiées en version stéréosélective .....	143
Schéma III- 5 Synthèse des biphenylmonophosphines de type I énanti enrichies .....	143
Schéma III- 6 Synthèse de la biphenylmonophosphine de type II énanti enrichie .....	145
Schéma III- 7 Résumé des expériences d'association entre l'acide et la base de Lewis et addition du silane .....	147
Schéma III- 8 Conditions générales d'hydrosilylation de dérivés carbonylés.....	149
Schéma III- 9 Conditions réactionnelles de la réaction de cyclisation [3+2].....	151
Schéma III- 10 Conditions réactionnelles de la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman.....	153
Schéma III- 11 Conditions réactionnelles de la $\beta$ -borylation et de la conversion en groupement benzoyloxy.....	154
Schéma III- 12 Conditions réactionnelles pour l'hydrosilylation du styrène .....	155

**- LISTE DES FIGURES –**

Figure III- 1 Ligands X-MOP et dérivés développés par Hayashi .....	125
Figure III- 2 Ligand de Kawabata .....	126
Figure III- 3 Ligands KenPhos et dérivé .....	127
Figure III- 4 Ligands binépinés de Gladiali et Beller.....	127
Figure III- 5 Ligand d'Alberico .....	128
Figure III- 6 Ligands de Higham .....	128
Figure III- 7 Ligand de Fu .....	129
Figure III- 8 Ligands de Qiu.....	129
Figure III- 9 Ligands de Zhou .....	130
Figure III- 10 Ligands d'Imamoto.....	131
Figure III- 11 Ligand de Font-Bardia .....	131
Figure III- 12 Ligands de Tang .....	132
Figure III- 13 Ligands de Baudoin.....	133
Figure III- 14 Ligand de Charette.....	133
Figure III- 15 Ligands de Cramer .....	134
Figure III- 16 Ligand de Beller (Suite) .....	135
Figure III- 17 Ligands de Cramer (suite) .....	135
Figure III- 18 Ligands de Buchwald (Suite).....	136
Figure III- 19 Ligands de Gilheany.....	137
Figure III- 20 Ligands de Lemaire .....	137
Figure III- 21 Ligands de Mazet .....	138
Figure III- 22 Comparaison des effets stériques des substituants du biphenyle étudié.....	145
Figure III- 23 Utilisation de cages moléculaires chirales.....	150
Figure III- 24 Rigidification du squelette de la base de Lewis.....	150

Figure III- 25 Prolongement de la chiralité dans l'espace .....	151
Figure III- 26 Organisation spatiale supposée des ligands des phosphines .....	156
Figure III- 27 Organisation spatiale supposée du ligand 8b-R <sub>a</sub> .....	157
Figure III- 28 Comparaison de l'encombrement de 7f et 10 selon le modèle des quadrants	157

## - LISTE DES TABLEAUX –

Tableau III- 1 Obtention des composés 7x, 8x et 9x racémiques.....	141
Tableau III- 2 Obtention des composés 7x-R <sub>a</sub> , 8x-R <sub>a</sub> et 9x-R <sub>a</sub> énanti enrichis .....	144
Tableau III- 3 Résumé des interactions entre les phosphines et le BCF et addition du Me <sub>2</sub> PhSiH dans le C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> .....	148
Tableau III- 4 Résultats de l'hydrosilylation des composés 12c-d .....	149
Tableau III- 5 Résultats de la cyclisation [3+2] .....	152
Tableau III- 6 Résultats de la réaction d'aza-MBH .....	153
Tableau III- 7 Résultats de la β-borylation catalysée par les phosphines 7a,c-d-R <sub>a</sub> .....	154
Tableau III- 8 Résultats de l'hydrosilylation pallado-catalysée du styrène .....	155

Le développement des phosphines va de concert avec le développement de la catalyse organométallique. Il est aujourd'hui admis que ces dernières représentent la classe la plus importante de ligands.<sup>[155]</sup> En effet, ces espèces, ligands des métaux, sont capables d'agir sur l'environnement et les propriétés électroniques de ces derniers et ainsi sur les propriétés catalytiques du complexe. Par la personnalisation de ces ligands, les chercheurs ont été capables de varier finement les propriétés des centres métalliques et permis de faciliter ou de développer de nouvelles réactions.<sup>[156]</sup>

De nombreux composés du phosphore très simples ont été employés mais le développement de nouvelles transformations et de la catalyse asymétrique au début des années 1970 a nécessité la mise au point de nouvelles structures plus complexes.

Une grande partie des travaux effectués a consisté en l'étude et la synthèse de ligands bidentates de type diphosphines chirales. Ces ligands ont prouvé leur intérêt dès le développement des ligands DIOP de Kagan en 1971 et de nombreuses nouvelles structures ont été développées depuis et ne seront pas discutées ici.<sup>[157]</sup>

Pendant de nombreuses années, les ligands bidentates ont été favorisés. Cela étant, de plus en plus de travaux ont été effectués concernant l'accès aux ligands monodentates chiraux et énantiopurs basés sur le phosphore à l'état d'oxydation +III. La chiralité portée par ces phosphines peut être de deux types: <sup>[158]</sup>

- Elles peuvent porter une chiralité centrale sur l'atome de phosphore. En comparaison avec l'atome d'azote et sa barrière d'inversion bien plus faible (de l'ordre de 5-10 kcal/mol) expliquant la difficulté d'isoler une amine N-stéréogène énantiopure, le phosphore quant à lui possède une barrière plus haute établie aux alentours de 30 kcal/mol.<sup>[159]</sup> Dès 1968, Knowles utilise ce phénomène et décrit les premières phosphines P-stéréogéniques énantiopures, de la (-)-méthylpropylphénylphosphine (mppp) jusqu'aux bien connues PAMP et CAMP, et montre leur intérêt dans la réaction d'hydrogénation de dérivés de l'acide 2-aminoacrylique permettant d'atteindre des e.e. de 28% à 90%.<sup>[160]</sup>
- Elles peuvent porter un résidu chiral énantiopur (chiralité centrale d'un carbone, chiralité planaire, chiralité axiale ou chiralité hélicoïdale).

En plus de leur utilisation comme ligands des métaux de transition, ces dernières représentent une classe importante de composé en organocatalyse.

L'organocatalyse, c'est-à-dire l'utilisation de composés organiques en quantité substœchiométrique comme catalyseurs d'une transformation chimique n'est pas nouvelle. Si les premiers exemples datent de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, le premier exemple de l'utilisation de phosphine comme catalyseur remonte aux années 1950 et plus précisément les travaux d'Horner concernant l'utilisation de phosphines tertiaires comme catalyseurs dans la polymérisation d'oléfines.<sup>[161]</sup> Par la suite, si ce domaine a été laissé de côté pendant un temps, un nouvel engouement s'est installé pour ce type de transformation depuis le début des années 2000.<sup>[1]</sup>

Dès lors de nombreuses transformations ont été rendues possibles<sup>[162]</sup> et de nombreux groupes se sont attelés aux réactions d'organocatalyse nucléophile asymétriques catalysées par ce type de phosphines.<sup>[163]</sup>

Le domaine des paires de Lewis frustrées représente un sous-domaine de l'organocatalyse et, comme nous avons pu le voir dès le premier chapitre, les phosphines représentent les bases de Lewis les plus utilisées dans ce domaine. Malgré cela, peu de travail a été effectué concernant l'utilisation de phosphines chirales et énantiopures en tant que co-catalyseur dans les réactions catalysées par les FLP. Stephan avait employé, dès 2011, les ligands diphosphines (*R*)-BINAP, (*S,S*)-Chiraphos ou (*S,S*)-DIOP et n'avait obtenu que des excès énantiomériques faibles dans la réduction d'imines (jusqu'à 25% e.e.).<sup>[24e]</sup> Depuis lors, aucun groupe ne s'était attelé à des études complémentaires concernant l'utilisation de phosphines chirales et énantiopures dans un contexte de catalyse par les paires de Lewis frustrées. Nous avons voulu étudier l'influence qu'aurait le squelette biaryl chiral et énantiopur possédant un seul site base de Lewis et sans la présence d'un autre point d'ancrage.

Après les premiers résultats du laboratoire concernant la synthèse de biphényldiphosphines racémiques et énantiopures, l'accès aux ligands atropo-énantiopurs P,S et l'accès aux biphénylmonophosphines racémiques, nous allons nous intéresser, dans ce chapitre, à l'accès à de nouvelles biphénylmonophosphines monodentates chirales et énantiopures et à leurs applications.<sup>[131c, 132a-c, 132f-h, 133, 164]</sup>

## I. Intérêt des structures biarylmonophosphines énantiopures

Nous nous limiterons dans cette partie aux composés biaryliques ne possédant qu'un groupement phosphine et aucun autre point d'ancrage pouvant influencer l'état de transition avec le centre métallique (dans le cas des ligands pour la catalyse organométallique), ou le substrat (dans le cas de l'organocatalyse). Ce groupement est formé d'un atome de phosphore fonctionnalisé par trois résidus hydrocarbonés plus ou moins fonctionnalisés (l'atome liant le résidu au phosphore étant un carbone).

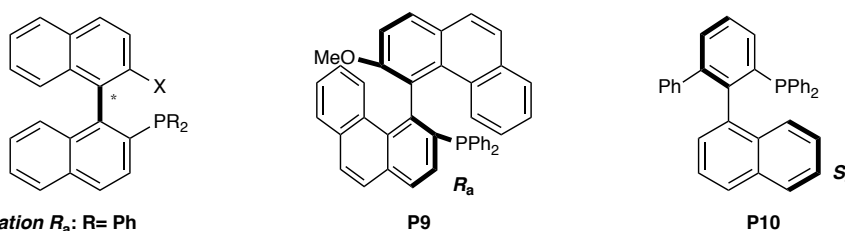
Du fait de la prépondérance des ligands bidentates chiraux, Kagan veut mettre en avant, dès 2000, le fort potentiel de développement des ligands monophosphines chiraux.<sup>[158]</sup>

Dans le but de souligner l'intérêt des biarylmonophosphines chirales et énantiopures, une étude bibliographique est présentée ci-après. Cette dernière recense les structures existantes ainsi que leurs applications, limitées au travail de l'équipe ayant initialement développé ces composés (bien que des phosphines développées initialement comme ligands en catalyse organométallique aient pu, par la suite, servir d'organocatalyseurs nucléophiles). Il est important de constater le potentiel de ce type de molécules ainsi que les structures déjà connues pour apporter de nouvelles variations à cette classe de composés.

### A. Biarylmonophosphines à chiralité axiale

#### 1. Travail d'Hayashi et al.

Dès le début des années 1990, Hayashi et son équipe ont amorcés le développement et les études des ligands MOPs (**P1-P10**) en tant que ligands monodentates.<sup>[165]</sup> Ces ligands dérivés du squelette binaphtylique possèdent en position 2 un groupement diarylphosphine et en position 2' un résidu alkoxy, alkyle ou aryle (voir Figure III- 1).



**Configuration  $R_a$ : R= Ph**

X= OMe (**P1**), O*i*Pr (**P2**), OBn (**P3**), Et (**P4**)  
H (**P5**), 3,5-Me<sub>2</sub>-4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**P6**)

**Configuration  $S_a$**

R= Ph  
X= OMe (**P1**), O*i*Pr (**P2**), OBn (**P3**), Et (**P4**)  
H (**P5**), OSiMe<sub>2</sub>*t*Bu (**P7**)

R= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
X= MeO (**P8**)

Figure III- 1 Ligands X-MOP et dérivés développés par Hayashi

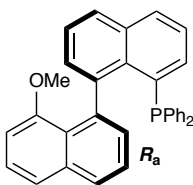
La première utilisation de ces ligands a concerné l'hydrosilylation d'alcènes pallado-catalysée et la formation favorable d'alcools secondaires après oxydation du silane correspondant.<sup>[165a, c, 166]</sup> Les rendements obtenus (100% en silane et 96% en alcool) sont très bons et la stéréoinduction atteint un excès énantiomérique de 97%. L'hydrosilylation a été appliquée à d'autres squelettes comme des bicyclics insaturés (jusqu'à 96% en alcool et un e.e. de 96%), des diènes (jusqu'à 100% en silane et un e.e. de 80%) ou encore des dihydrofuranes (jusqu'à 93% en alcool et e.e. de 95%).<sup>[167]</sup>

Diverses applications ont suivi comme :

- L'hydroboration pallado-catalysée de dérivés ènyne permettant la formation d'allènes axialement chiraux et énantioenrichis (jusqu'à un e.e. de 40%) et leur application dans la synthèse d'alcools énantioenrichis présentant un carbone quaternaire stéréocontrôlé en position  $\alpha$ .<sup>[168]</sup>
- La réduction pallado-catalysée de carbonates et esters d'allyle permettant la formation d'alcènes en atteignant des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques de l'ordre de 93%.<sup>[165d, 169]</sup> La synthèse d'allylsilanes *via* cette méthode a aussi été étudiée en atteignant 98% de rendement et des excès énantiomériques de l'ordre de 91%.<sup>[170]</sup>
- L'alkylation allylique pallado-catalysée permettant la création d'un centre quaternaire (jusqu'à 99% et un e.e. de 87%).<sup>[171]</sup>
- L'arylstannation d'imines ou d'imines  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée par le rhodium (jusqu'à 95% et un e.e. de 96%).<sup>[165g, 172]</sup>

## 2. Travail de Kawabata et al.

De 1997 à 2000, l'équipe de Kawabata s'est intéressée à la synthèse du composé **P11** qui est un dérivé des ligands MOPs en position 8,8'.<sup>[173]</sup>



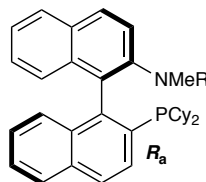
**P11**

Figure III- 2 Ligand de Kawabata

Ce dernier a été employé en hydrogénation pallado-catalysée d'esters d'allyle pour former des alcènes terminaux portant un centre stéréogène en position 3 (jusqu'à 80% de rendement et un e.e. de 86%).<sup>[174]</sup> L'alkylation allylique, qui est une réaction majeure en catalyse asymétrique, permet quant à elle d'atteindre 95% de rendement et un excès énantiomériques de 99% en améliorant donc grandement les résultats préliminaires d'Hayashi.<sup>[175]</sup>

### 3. Travail de Buchwald et al.

Buchwald, en parallèle du développement de ligands biphényles (et l'étude de leurs propriétés) s'est intéressé au développement de ligands chiraux et énantio-purs pour la catalyse asymétrique.



R= Me (**P12**), *i*Pr (**P13**)

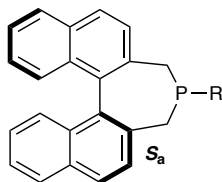
Figure III- 3 Ligands KenPhos et dérivé

Les composés **P12** et **P13** ont été appliqués au couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura asymétrique dans la synthèse de biaryles énantioenrichis (jusqu'à 96% de rendement et un e.e. de 94%).<sup>[176]</sup> De tels ligands ont aussi été employés dans l'accès à des squelettes de produits naturels par cyclisation désaromatisante et formation de dihydrobenzocarbazoles (jusqu'à 93% de rendement et un e.e. de 93%).<sup>[177]</sup>

### 4. Travaux de Beller et al.

Les premiers travaux de synthèse de dérivés du type binépine datent de 1994 avec les travaux de Gladiali et se sont intéressés à la désymétrisation de binépinés chirales à l'aide d'un complexe de palladium chiral énantio-pur.<sup>[178]</sup> L'utilisation de ce type de composés n'avait permis d'atteindre que des excès énantiomériques faibles de 20% dans l'hydroformylation du styrène.

Les travaux de Beller ont grandement contribué à l'intérêt de ces composés en catalyse organométallique. Dès 2002 et jusqu'à 2010 de nombreux ligands (**P14-P29**) sont développés en variant les groupements R (voir Figure III- 4).



R= Et (**P14**), *i*Pr (**L15**), *t*Bu (**P16**), Ph (**P17**), 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P18**), 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P19**), 3,5-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**P20**), 3,5-*t*Bu<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**P21**), 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P22**), 2-naphtyl (**P23**), 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P24**), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**P25**), 3,4,5-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**P26**), 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P27**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P28**), 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**P29**)

Figure III- 4 Ligands binépinés de Gladiali et Beller



Ces ligands sont tout d'abord employés dans l'hydrogénation asymétrique de dérivés énoate d'alkyle catalysée au rhodium en atteignant d'excellents rendements (jusqu'à 99%) et de très bonnes stéréoinductions (jusqu'à un e.e. de 95%).<sup>[179]</sup> S'en sont suivies l'hydrogénation d'énamides (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 93%)<sup>[180]</sup>, de carbamates d'énols (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 96%)<sup>[181]</sup>, de β-cétoesters (jusqu'à 100% de conv. et un e.e. de 95%)<sup>[182]</sup>, l'hydrosilylation du styrène (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 48%)<sup>[183]</sup>, de cétones (jusqu'à 91% de rendement et un e.e. de 87%)<sup>[184]</sup> et enfin l'alkylation allylique (jusqu'à 99% de conv. et un e.e. de 92%).<sup>[185]</sup>

### 5. [Travaux de Gladiali et al.](#)

En 2010, l'équipe de Gladiali développe l'accès à la biphénylphosphine **P30** (voir Figure III- 5) via la méthode précédemment développée pour les binaphtophosphines.

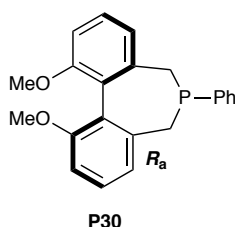
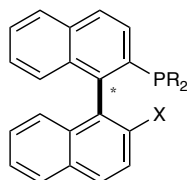


Figure III- 5 Ligand d'Alberico

Les applications de ce ligand concernent l'hydrogénation d'énoates d'alkyles (jusqu'à 99% de conv. et un e.e. de 96%) ainsi que l'alkylation allylique (jusqu'à 99% de conv. et un e.e. de 70%).<sup>[186]</sup>

### 6. [Travaux de Higham et al.](#)

L'équipe de Higham s'est tournée vers la synthèse d'un intermédiaire de type Ar-PH<sub>2</sub>. Cet intermédiaire hautement réactif et stable leur a permis de réaliser la synthèse des composés **P31** à **P34** (voir Figure III- 6) analogues des ligands de Hayashi.



R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 X= H **P31** (S<sub>a</sub>), OMe **P32** (R<sub>a</sub>)  
 R= Me  
 X= H **P33** (S<sub>a</sub>), OMe **P34** (R<sub>a</sub>)

Figure III- 6 Ligands de Higham

Ces derniers ont été employés dans l'hydrosilylation du styrène (jusqu'à 99% de rendement en silane et un e.e. de 86%) et en alkylation allylique (jusqu'à 98% de rendement et un e.e. de 41%).<sup>[187]</sup>

7. Travaux de Fu et al.

Les travaux de Fu et al. ont consisté en la synthèse d'une nouvelle variation **P35** dérivée des structures binépiques (voir Figure III- 7) de Gladiali-Beller.

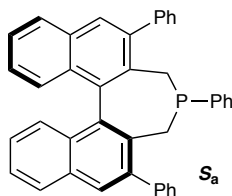
**P35**

Figure III- 7 Ligand de Fu

Au contraire des applications comme ligand des métaux de transition, ces travaux tendaient directement vers des applications en organocatalyse. Ce nouveau composé a été employé dans des réactions de cyclisations [3+2] entre des allènes et des alcènes dans la synthèse de cyclopentènes (jusqu'à 98% de rendement et 98% e.e.), dans l'arylthiolation et la trifluorométhylamidation asymétrique en position  $\gamma$  d'allénoates d'alkyles (jusqu'à 94% de rendement et 95% e.e.) et en cyclisation inter- ou intramolécule de nucléophiles azotés sur des ynoates d'alkyles (jusqu'à 78% de rendement et 95% e.e.).<sup>[188]</sup>

8. Travaux de Qiu et al.

Les travaux de Qiu concernent les ligands **P36** à **P42** qui sont obtenus à partir du tétrahydroxybiphényle désymétrisé à l'aide du (*R,R*)-dimésylate de butan-2,3-diol.

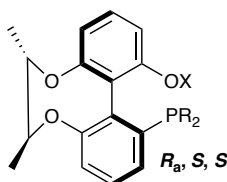
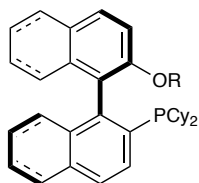
**R= Ph****X= Me (P36), Et (P37), *i*Pr (P38), Bn (P39)****R= 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X= Me (P40)****R= 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X= Me (P41)****R= 3,5-*t*Bu<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X= Me (P42)**

Figure III- 8 Ligands de Qiu

Ces ligands ont été employés en couplage asymétrique de Suzuki-Miyaura pour l'obtention de biarylphosphonates énantiométrisés (jusqu'à 98% de rendement et un e.e. de 97%).<sup>[189]</sup>

9. Travaux de Zhou et al.

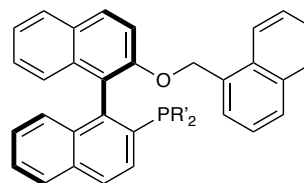
Les travaux de Zhou concernent des variations des MOPs de Hayashi (voir Figure III- 9). Les modulations ont été effectuées au niveau du squelette moléculaire, du groupement R du résidu éther (P43 à P53) ainsi qu'au niveau des groupements portés par le phosphore (P54 à P56) via une collaboration avec Hartwig.

**Octahydrobinaphthalène**

R= Me (P43)

R= CH<sub>2</sub>-Ar, Ar=Ph (P44), Ar= 2-napht (P45), Ar= 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (P46)R= CH<sub>2</sub>-(3,5-X<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), X= CF<sub>3</sub> (P47), X= CH<sub>3</sub> (P48), X= tBu (P49),

X= Ph (P50), X= OMe (P51)

**Binaphthalène**R= CH<sub>2</sub>-Ar, Ar= 2-napht (P52), Ar= 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (P53)

R' = cyclopentyl (P54), cyclohexyl (P55), cycloheptyl (P56)

Figure III- 9 Ligands de Zhou

Les ligands P43 à P53 ont été employés dans l' $\alpha$ -arylation d'acétals mixtes de cétène silylés cycliques ou acycliques (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 94%) et l' $\alpha$ -arylation d'acétates d'énols (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 94%).<sup>[190]</sup> Les ligands P54 à P56 issus de la collaboration avec Hartwig ont permis le développement de l' $\alpha$ -arylation d' $\alpha$ -fluorocétone (jusqu'à 98% de rendement et un e.e. de 97%).<sup>[191]</sup>

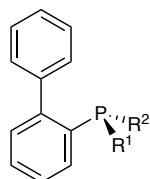
Ainsi, de nombreuses phosphines monodentates comportant un axe de chiralité stéréocontrôlé ont été développées. Deux classes majeures ont été exploitées : les MOPs et leurs dérivés (binaphtyliques et biphényliques), qui sont majoritaires, et les dérivés de binépiques.

B. Biarylmonophosphines à chiralité centrale1. Composés P-stéréogéniques

Le développement des biarylphosphines P-stéréogéniques énantio-pures a accompagné le développement des monophosphines à chiralité axiale. De nombreuses études présentent une comparaison entre de nouveaux ligands P-stéréogènes et les traditionnels MOPs ou dérivés. Le squelette principalement utilisé est le biphényle (ou des dérivés) employé ici comme simple résidu ou pour sa facilité de fonctionnalisation.

a. Travaux d'Imamoto et al.

Les premières phosphines biaryliques *P*-stéréogéniques ont été développées dès 2001 par Imamoto (**P57** à **P59**).



(*S*) R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *t*Bu (**P57**)

(*R*) R<sup>1</sup> = Cy, R<sup>2</sup> = Me (**P58**)

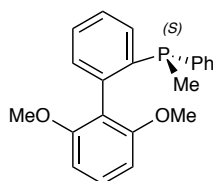
(*S*) R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**P59**)

Figure III- 10 Ligands d'Imamoto

Ces ligands ont été testés en alkylation allylique permettant d'atteindre jusqu'à 99% de rendement et une excellente stéréoinduction (jusqu'à un e.e. de 96%).<sup>[192]</sup>

b. Travaux de Font-Bardia et al.

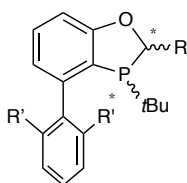
Le composé **P60** développé par Font-Bardia substitué par des groupes méthoxy en 2' et 6' peut être vu comme un analogue *P*-stéréogénique des ligands d'Hayashi et de Buchwald.



**P60**

Figure III- 11 Ligand de Font-Bardia

Ce ligand est le premier rapporté dans la littérature à avoir un effet négatif sur la réaction étudiée. Testé en hydrovinylation du styrène, ce dernier ne permet d'atteindre que 11% de conversion et l'excès énantiomérique obtenu est inférieur à 5%.<sup>[193]</sup> Ce ligand n'ayant pas été réutilisé par la suite, il est difficile de savoir si ce résultat était global ou simplement dû à la transformation étudiée.

c. Travaux de Tang et al.**Phosphore (S)****R' = OMe**R = H (**P61**), (*S*)-Me (**P62**), (*S*)-Bn (**P63**),  
(*S*)-CH<sub>2</sub>-(1-napht) (**P64**), (*S*)-*i*Pr (**P65**)**R' = 1.2-benzo**, R = H (**P66**)**Phosphore (R)****R' = OMe**R = (*R*)-Me (**P62**), (*R*)-Bn (**P63**), (*R*)-TMS (**P67**)**R' = 1.2-benzo**R = H (**P66**), R = Me (**P68**)R' = O(4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), R = H (**P69**)R' = OPh, R = H (**P70**)R' = O*i*Pr, R = (*R*)-*i*Pr (**P71**)

La majeure partie des ligands *P*-stéréogéniques développés l'a été par l'équipe de Tang (**P61-P71**). Ces ligands qui avaient déjà prouvé leur efficacité en version racémique présentent d'excellentes propriétés développées en fonction des réactions étudiées.<sup>[194]</sup>

La principale utilisation qui a été faite de ces ligands concerne la formation de biaryles très encombrés avec de très bons rendements par couplage asymétrique de Suzuki-Miyaura (jusqu'à 96%) et une très bonne induction asymétrique (jusqu'à un e.e. de 96%).<sup>[195]</sup> Ces ligands ont aussi été employés dans la synthèse totale de produits naturels comme les korupensamines A et B ainsi que la michellamine B atteignant 98% de rendement avec un parfait contrôle de la stéréochimie (jusqu'à un e.e. de 99%).<sup>[196]</sup>

Figure III- 12 Ligands de Tang

Les autres transformations étudiées concernent la cyclisation d'alcynones catalysée par le nickel permettant la formation de dérivés du THF avec des rendements atteignant 98% et une induction asymétrique atteignant un e.e. de 99%, ou encore la cyclisation désaromatisante pallado-catalysée permettant la synthèse de la triptoquinone H (jusqu'à 87% de rendement et un e.e. de 85%).<sup>[197]</sup>

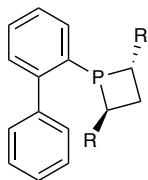
Les biarylmonophosphines *P*-stéréogéniques ainsi que les biarylmonophosphines à chiralité axiale semblent être tout autant capables d'exercer une bonne voire excellente induction asymétrique.

## 2. Chiralité centrale à proximité du phosphore

En parallèle des phosphines biaryliques à chiralité axiale ou de celles à chiralité centrée sur le phosphore, divers groupes ont mis au point des analogues porteuses de la chiralité centrale à proximité de cet atome.

a. Travaux de Baudoin et al.

La première équipe à développer des ligands biarylmonophosphines à chiralité centrale contrôlée est celle de Baudoin en 2003 (**P72-P73**).



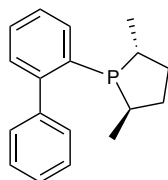
R= Me (*R,R*) (**P72**)  
R= Cy (*S,S*) (**P73**)

Figure III- 13 Ligands de Baudoin

Ces derniers ont été employés dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura asymétriques pour la formation de biaryles énanti enrichis. Les rendements sont faibles à modérés (jusqu'à 37%) et les inductions asymétriques sont très faibles (excès énantiomérique maximum de 40%).<sup>[198]</sup> Une comparaison est dressée avec d'autres ligands synthétisés (dérivés de KenPhos ou ligands ferrocéniques) qui sont plus efficaces dans ces transformations.

b. Travaux de Charette et al.

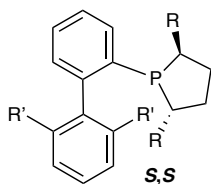
Charette et son équipe, en s'intéressant à la réduction d'imines *N*-phosphinylées, ont développé en plus de ligands hémilabiles, le dérivé **P74**.



(*R,R*) **P74**

Figure III- 14 Ligand de Charette

Ce dernier ligand, qui ne présente qu'un seul site d'accroche n'apporte aucune stéréoinduction dans cette réduction malgré une très bonne conversion de 97%.<sup>[199]</sup>

c. Travaux de Cramer et al.

**R' = OMe**

R = Me (**P75**), Et (**P76**), *i*Pr (**P77**)

**R' = O*i*Pr**

R = Me (**P78**), *i*Pr (**P79**)

**R' = OCy**

R = Et (**P80**), *i*Pr (**P81**)

**R = Me**

R' = 1,2-benzo (**P82**), NMe<sub>2</sub> (1x) (**P83**),

*i*Pr (*o,o,p*) (**P84**)

R' = (P85)



À partir de 2012, Cramer et son équipe développent les ligands SagePhos et dérivés **P75** à **P85** (voir Figure III- 15). Ces derniers combinent le squelette type des ligands de Buchwald à la présence d'un groupement phospholane stéréocontrôlé aux positions 2 et 5.

Ces ligands ont tout d'abord été employés dans des réactions d'activation de liaison C-H dans la formation d'indolines par couplage pallado-catalysé (jusqu'à 91% de rendement et un e.e. de 96%) mais aussi dans la synthèse de dérivés tétrahydroquinolines stéréoenrichies (rendement quasi-nul et absence de stéréoinduction).<sup>[200]</sup>

Figure III- 15 Ligands de Cramer

Des dérivés possédant un squelette binaphtylique énanti enrichi ont été développés par la suite et seront présentés dans la sous-partie suivante.

La présence d'une chiralité centrale à proximité de l'atome de phosphore au sein de biarylmonophosphines n'a pas été grandement étudiée dans la littérature et, hormis les travaux de Cramer, les résultats obtenus avec ce type de dérivés sont plutôt décevants.

### C. Biarylmonophosphines possédant plus d'un élément de chiralité

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux biarylmonophosphines possédant plus d'un élément de chiralité. Il sera intéressant de pouvoir juger de l'apport de cet(ces) élément(s) supplémentaire(s) dans les propriétés et résultats obtenus.

1. Ligands à chiralité axiale et centrée sur le carbonea. Travaux de Beller et al.

Beller, en parallèle des ligands **P14-P29**, entreprend une variation **P86** ci-dessous par méthylation stéréosélective du ligand **P17**.

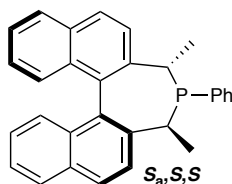
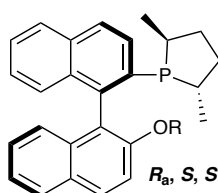
**P86**

Figure III- 16 Ligand de Beller (Suite)

Ce dérivé a été utilisé dans l'hydrogénation asymétrique de carbamates d'énols catalysée au rhodium. Il a prouvé être particulièrement intéressant en présence de substrats stériquement imposants (résidu *tert*-butyle sur l'énol ou groupements phényles sur l'amide) permettant d'atteindre 98% de rendement et un e.e. de 76%.<sup>[181]</sup> Dans les autres cas, si les conversions sont excellentes dans la plupart des cas, la stéréoinduction est inférieure à celle des ligands plus simples **P15-P29**. Il faut tout de même noter que l'introduction des groupements méthyles inverse totalement la stéréochimie précédemment obtenue avec le dérivé **P17**.

b. Travaux de Cramer et al.

En parallèle des travaux préliminaires effectués par son équipe sur les dérivés de la SagePhos, Cramer combine les effets déjà observés du résidu phospholane chiral au squelette énatioenrichi du binaphtyle pour créer les composés **P87** à **P92**.



R= Me (**P87**), *i*Pr (**P88**), cyclohexyl (**P89**)  
 Bn (**P90**), TBS (**P91**), TBDPS (**P92**)

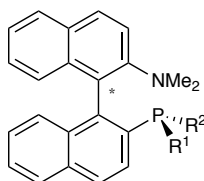
Figure III- 17 Ligands de Cramer (suite)

Ces ligands ont été employés dans la réaction d'activation C-H et la formation de dérivés d'isoindolines (jusqu'à 91% de rendement et un e.e. de 94%).<sup>[201]</sup>



2. Ligands à chiralité axiale et centrée sur le phosphorea. Travaux de Buchwald et al.

Dans le but d'introduire d'autres variations sur les dérivés du type KenPhos, Buchwald décide de remplacer le phosphore achiral par un phosphore *P*-stéréogène dans les composés **P93** et **P94**.



$R_a, R_p, R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{tBu}$  (**P93**)

$R_a, S_p, R^1 = \text{tBu}, R^2 = \text{Ph}$  (**P94**)

$S_a, S_p, R^1 = \text{tBu}, R^2 = \text{Ph}$  (**P95**)

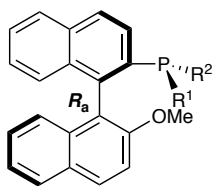
Figure III- 18 Ligands de Buchwald (Suite)

Ces ligands ont tout d'abord été employés en vinylation (jusqu'à 96% de rendement et un e.e. de 89%) et arylation (jusqu'à 83% de rendement et un e.e. de 10%) d'énolates.<sup>[202]</sup>

Ces premiers résultats montrent la complexité de la conjonction de plusieurs chiralités et cette publication est une des comparaisons les plus intéressantes. Si en vinylation d'énolates le ligand **P93** permet d'obtenir des résultats comparables au ligand KenPhos **P12** (95% de rendement et un e.e. de 90%), l'autre diastéomère **P94** quant à lui ne permet d'atteindre qu'un e.e. de 34%. L'application de ces nouveaux ligands est d'autant plus limitée en arylation d'énolates ne permettant pas de dépasser 10% e.e. alors que **P12** atteignait 60% e.e.

Le ligand **P95** a par la suite été employé en  $\alpha$ -vinylation ou arylation d'oxindoles (jusqu'à 79% de rendement et 96% e.e.). Il se montre largement supérieur au KenPhos. La même observation est de mise en arylation désaromatisante de phénols pour l'accès à des spirocyclohexanediones (jusqu'à 99% de rendement et un e.e. de 91%).<sup>[203]</sup>

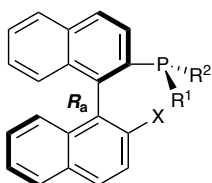
Si Buchwald met en évidence une forte variation des résultats entre les nouveaux ligands **P93** à **P95** et le précédant KenPhos **P12**, il est difficile d'appréhender la synergie des deux chiralités présentes sur les molécules et cela reste encore aujourd'hui un défi.

b. *Travaux de Gilheany et al.*


$R_P R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = o\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$  (**P96**)  
 $R^2 = \text{Ph}$   
 $S_P R^1 = o\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$  (**P97**)  
 $S_P R^1 = \text{cyclohexyl}$  (**P98**)  
 $R_P R^1 = p\text{Tol}$  (**P99**)  
 $S_P R^1 = \text{Me}$  (**P100**)

Figure III- 19 Ligands de Gilheany

De 2005 à 2011, Gilheany et son équipe se sont attelés à la synthèse de dérivés de MOP portant un phosphore stéréogène (**P96** à **P100**).<sup>[204]</sup> Ces derniers ont été employés en arylation d'aldéhydes catalysée par le rhodium (jusqu'à 47% de rendement et un e.e. de 46%) et permettent de légèrement améliorer la stéréosélectivité obtenue avec le MOP **P1** (42% d'e.e. mais 78% de rendement).<sup>[204b]</sup> Si par l'inversion de la configuration du phosphore entre **P96** et **P97** la stéréoinduction est inverse, l'activité du catalyseur est complètement différente et conduit à de gros écarts de rendements. Il est encore une fois difficile de comprendre l'effet combiné des deux éléments de chiralité.

 c. *Travaux de Lemaire et al.*


$X = \text{H}$   
 $R_P R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = 2,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**P101**)  
 $S_P R^1 = 2,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**P102**)  
 $X = \text{OMe}$   
 $R_P R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{cyclohexyl}$  (**P103**)  
 $S_P R^1 = \text{cyclohexyl}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**P98**)  
 $R_P R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = i\text{Pr}$  (**P104**)  
 $S_P R^1 = i\text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**P105**)

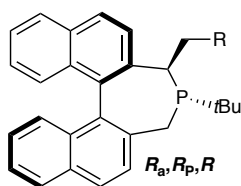
Figure III- 20 Ligands de Lemaire

L'équipe de Lemaire développe d'autres dérivés MOP *P*-stéréogènes de 2007 à 2012 (**P101** à **P105**). Ces derniers ont été employés dans la réduction de l'acétophénone catalysée par le ruthénium (jusqu'à 100% de conv. et un e.e. de 63%) avec l'utilisation d'un co-ligand du type diamine<sup>[205]</sup> ou encore dans l'hydrosilylation du styrène pallado-catalysée (jusqu'à 92% de rendement et 91% e.e.).<sup>[206]</sup> Ce dernier exemple met en avant l'effet de la configuration du phosphore sur la stéréoinduction par comparaison entre leurs ligands (jusqu'à 91% d'e.e.) et le (*R*)-MOP (36% d'e.e.).

 3. *Ligands possédant trois chiralités*

 a. *Travaux de Mazet et al.*

Dans le même esprit que Beller, Mazet et son équipe choisissent de diversifier les ligands binépinés en introduisant un résidu sur l'un des méthylènes de la binépine. Les ligands **P106** à **P112** possèdent trois éléments de chiralité contrôlés : l'axe de configuration *R*, le phosphore de configuration *R* et le méthylène de configuration *R*.



R= cyclohexyl (**P106**), Ph (**P107**), Mes (**P108**), Tripp (**P109**),  
2-napht (**P110**), 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**P111**), 3,5-tBu<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**P112**)

Figure III- 21 Ligands de Mazet

Ces ligands ont été employés dans deux réactions clés, l' $\alpha$ -arylation intramoléculaire d'aldéhydes pour la formation d'indanes (jusqu'à 95% de rendement et un e.e. de 35%) et la  $\gamma$ -arylation d'aldéhydes  $\gamma$ -fonctionnalisés (jusqu'à 91% de rendement et un e.e. de 26%).<sup>[207]</sup> Ces nouveaux ligands, hautement fonctionnalisés et possédant trois sources différentes de chiralité toutes contrôlées ne permettent malheureusement pas de stéréoinductions satisfaisantes.

#### D. Conclusion

Dans ces dernières pages, nous avons pu voir que depuis les travaux pionniers de Hayashi au début des années 1990, de nombreux groupes se sont attelés à la synthèse de biarylmonophosphines monodentates chirales et énantiopures. Si de nombreuses études ont été effectuées en employant des phosphines possédant un axe de chiralité stéréocontrôlé, de nouvelles espèces ont aussi été développées possédant une chiralité centrée sur le carbone et/ou le phosphore.

Malgré le nombre important de ces nouveaux composés phosphorés, il est difficile de rationaliser leurs effets, ces derniers étant rarement appliqués aux mêmes transformations. Il est, de la même manière, difficile de pouvoir comprendre l'effet de la présence de deux ou plus éléments de chiralité au sein du même ligand. Quelques équipes ont pu étudier ces effets. Cela étant, d'un type de ligand à un autre, d'une transformation à une autre, ces effets ne sont pas les mêmes et ainsi le développement de nouveaux ligands s'effectue encore par des tests globalement binaires (fonctionne/ ne fonctionne pas).

En 2002, une étude avait été réalisée par Lipkowitz et s'intéressait à la cartographie, au sein des catalyseurs, des régions de stéréoinduction maximale.<sup>[208]</sup> Malgré son potentiel, il semblerait que peu de chercheurs se basent, à l'heure actuelle, sur cette méthode.

L'utilisation de biarylmonophosphines *P*-stéréogéniques a déjà été décrite dans la littérature. Si les effets de ces dernières sont difficilement quantifiables, ce motif est d'une grande importance dans d'autres classes de composés.<sup>[209]</sup>

Comme nous avons pu le constater, les biarylmonophosphines possédant un seul centre d'ancrage base de Lewis sont peu présentes dans le domaine de l'organocatalyse, leur application concernant majoritairement, aujourd'hui encore, leur propriété de ligands en catalyse organométallique. En organocatalyse, comme présenté dans les travaux pionniers de Fu et Marinetti, les composés les plus employés font partie de la famille des binépins de Gladiali-Beller et permettent d'atteindre d'excellents rendements et stéréoinductions.<sup>[163a, 210]</sup> En parallèle de l'utilisation de ces composés, leurs analogues ou dérivés possédant plus d'un point d'ancrage comme dans le cas des biarylmonophosphines de Shi par exemple présentent à l'heure actuelle de très bonnes propriétés dues à la présence d'un donneur de liaison hydrogène (phénol, dérivés d'urée).<sup>[211]</sup>

Dans le cadre de ce projet de thèse, nous souhaitons tirer avantage d'une même plateforme modulable à chiralité axiale pour obtenir à la fois des bases et des acides de Lewis chiraux et énantiopurs. L'objectif était de pouvoir comparer efficacement le rôle de cette charpente chirale en fonction de sa présence sur l'acide ou la base de Lewis. À l'aide des méthodes de synthèse détaillées dans le chapitre II, nous avons donc, dans un premier temps visé l'accès aux phosphines chirales correspondantes, pour valider l'approche et pouvoir, ensuite, la transposer au cas plus délicat des boranes. Nos efforts dans la synthèse de biphénylmonophosphines à chiralité axiale sont décrits ci-après, ainsi que leurs applications en catalyse.

## II. Synthèse de biphenylmonophosphines énantiopures

L'équipe s'était déjà intéressée par le passé à la synthèse de biphenylphosphines de symétrie  $C_1$  et ces études ont consisté en la synthèse de diphosphines ou monophosphines racémiques.<sup>[132e, f, 133, 164, 212]</sup> Ces premiers travaux ont donc pu servir de base dans l'accès aux bases de Lewis chirales basées sur le squelette biphenylique.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont été réalisés en collaboration avec le Dr Mickaël Fer.

### A. Développement de la stratégie d'accès : voies racémiques

Dans le but de mettre au point les conditions réactionnelles mais aussi de pouvoir créer les références racémiques des phosphines d'intérêt, la stratégie qui a été suivie est présentée dans le Schéma III- 1.

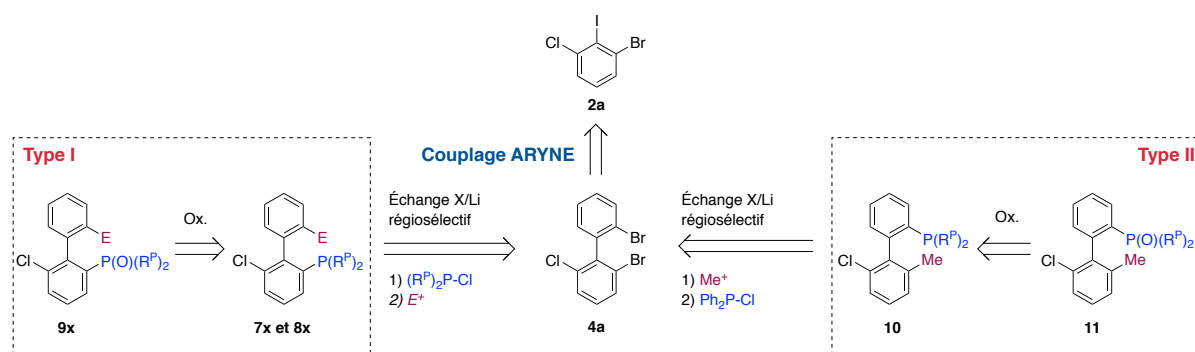


Schéma III- 1 Rétrosynthèse des biphenylmonophosphines étudiées en version racémique

Que ce soit en version racémique ou en version stéréosélective, le chemin employé s'appuie sur des échanges successifs halogène/métal ou sulfoxyde/métal. En version racémique, nous avons choisi comme plateforme de départ le biphenyle **4a** qui est obtenu à partir de **2a** via couplage aryne (voir chapitre II).

Ce dernier est fonctionnalisé en souhaitant accéder à deux variations de biphenylmonophosphines suivant la position du groupement phosphine (Type I en position 2 du cycle aromatique le plus appauvri en électrons et type II en position 2' sur le cycle aromatique le plus riche). Par la suite, les phosphines obtenues sont oxydées dans le but de pouvoir aisément les séparer par HPLC en phase chirale et quantifier leur richesse énantiomérique.

1. *Biphénylmonophosphines de type I*

Les composés de **type I**, i.e. les composés **7x** et **8x** sont obtenus par l'échange de l'atome de brome en position 2 avec un réactif lithié et le piégeage par une dialkyl- ou diarylchlorophosphine. Il est envisageable de fonctionnaliser la deuxième position bromée et dans notre cas introduire un résidu phényle par couplage de Suzuki-Miyaura. Enfin, dans le but de pouvoir quantifier par la suite l'enrichissement énantiomérique des composés dans la version stéréosélective, les phosphines **7x** et **8x** obtenues sont oxydées en formant les oxydes de phosphines **9x** qui sont plus facilement séparables par HPLC en phase stationnaire chirale. Ces résultats sont présentés dans le Schéma III- 2et le Tableau III- 1.

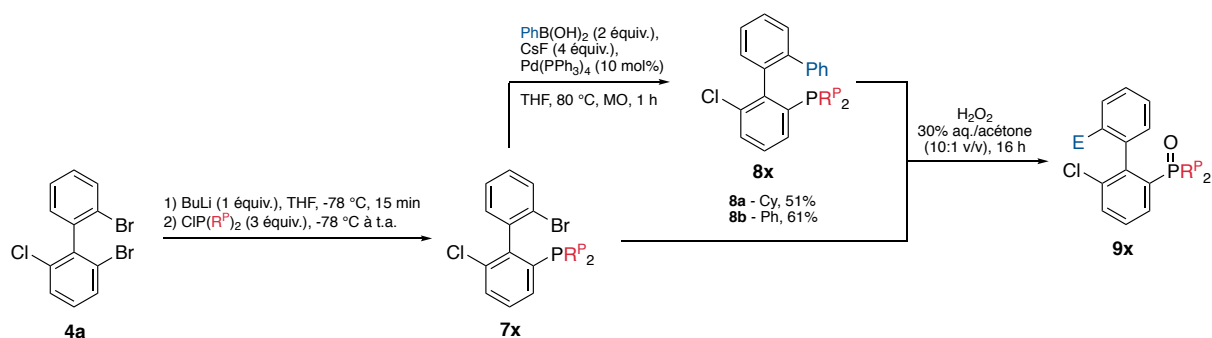


Schéma III- 2 Synthèse des biphénylmonophosphines de type I racémiques

Tableau III- 1 Obtention des composés 7x, 8x et 9x racémiques

<sup>a</sup> Composé sensible qui n'a pas pu être séparé à partir d'un mélange trop complexe, <sup>b</sup> Composé non purifiable

7x/8x	R <sup>P</sup>	Rendement 7x/8x (%)	9x	Rendement 9x (%)
<b>7a</b>	Cy	65	<b>9a</b>	76
<b>7b</b>	<i>i</i> Pr	- <sup>a</sup>	<b>9b</b>	-
<b>7c</b>	Ph	54	<b>9c</b>	82
<b>7d</b>	<i>o</i> -Tol	32	<b>9d</b>	85
<b>7e</b>	<i>p</i> -Tol	- <sup>b</sup>	<b>9e</b>	-
<b>7f</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	26	<b>9f</b>	86
<b>7g</b>	1-Napht	- <sup>b</sup>	<b>9g</b>	-
<b>8a</b>	Cy (E=Ph)	51	<b>9h</b>	76
<b>8b</b>	Ph (E=Ph)	61	<b>9i</b>	89

Ces phosphines sont obtenues pour la plupart avec des rendements moyens à satisfaisants de 26 à 65%. Certaines phosphines n'ont pas pu être purifiées car trop sensibles et/ou inséparables par chromatographie flash sur gel de silice (composés **7b**, **7e** et **7g**). De plus, il est important de purifier les milieux réactionnels rapidement afin de minimiser l'oxydation de la phosphine. Lors de la purification il est tout à fait possible de séparer le produit de son oxyde s'il s'est formé, l'oxyde étant bien plus polaire (nécessitant généralement au moins 40% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane) contrairement à la phosphine libre pouvant être éluée avec 10 à 20% de dichlorométhane dans le cyclohexane.

Les oxydes **9x** (quand ils sont recherchés) sont quant à eux obtenus avec de très bons rendements d'environ 80%.

## 2. Biphénylmonophosphine de type II

Un seul représentant des phosphines de type II a été préparé *via* un premier échange brome/lithium et piégeage par l'iodure de méthyle pour accéder au produit **4o** avec un rendement de 92%. Ce dernier subit un deuxième échange brome/lithium et le piégeage de l'intermédiaire lithié par la chlorodiphénylphosphine pour conduire au composé **10** avec un rendement de 42%. Ce dernier est, de la même manière que précédemment, oxydé pour donner le composé **11** avec 86% de rendement (voir Schéma III- 3).

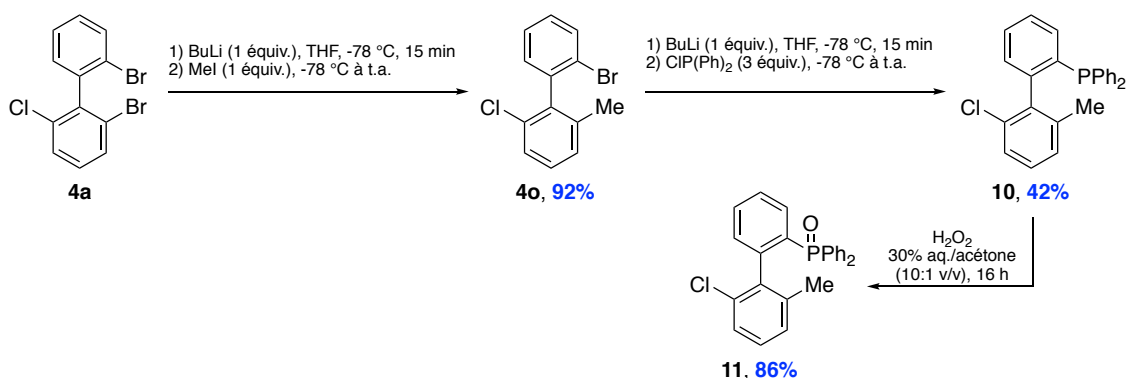
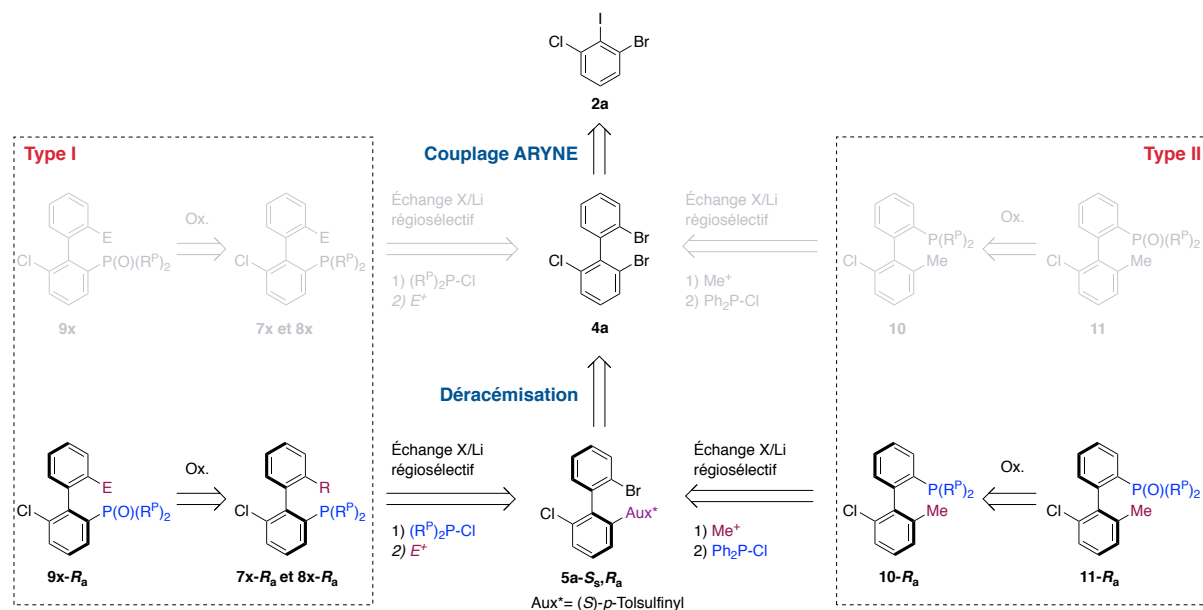


Schéma III- 3 Synthèse de la biphénylmonophosphine de type II racémique

Ainsi, les phosphines racémiques ont été obtenues avec de bons rendements et leur oxydes respectifs ont pu être analysés par HPLC en phase stationnaire chirale. Ces résultats en main, nous avons pu nous tourner vers la synthèse des analogues énantiométriques qui sont présentés dans la partie suivante.

## B. Synthèse de phosphines énantiométriques : voies stéréosélectives

L'accès aux analogues atropoénrichis des phosphines **7**, **8** et **10** a été effectué de la même manière que pour les composés racémiques correspondants, à ceci près que la synthèse impose le passage par l'intermédiaire biphénylsulfoxyde **5a-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** atropodiastéréopur (voir chapitre II) comme indiqué dans le Schéma III- 4.



Les fonctionnalisations sont entreprises en suivant les méthodes développées dans la partie précédente mais en remplaçant le BuLi par le PhLi qui permet de réaliser l'échange sulfoxyde/lithium de façon chimio- et régiosélectif. Les travaux précédents de l'équipe avaient déjà montré que divers électrophiles (MeI, CO<sub>2</sub>, DMF, I<sub>2</sub>, FB(OMe)<sub>2</sub>, etc.) pouvaient être employés pour le piégeage. Il nous fallait maintenant montrer que le piégeage par une chlorophosphine était tout aussi efficace.

### 1. Biphénylmonophosphines énanti enrichies de type I

Concernant les phosphines de **type I**, les résultats sont reportés dans le Schéma III- 5 et le Tableau III- 2.

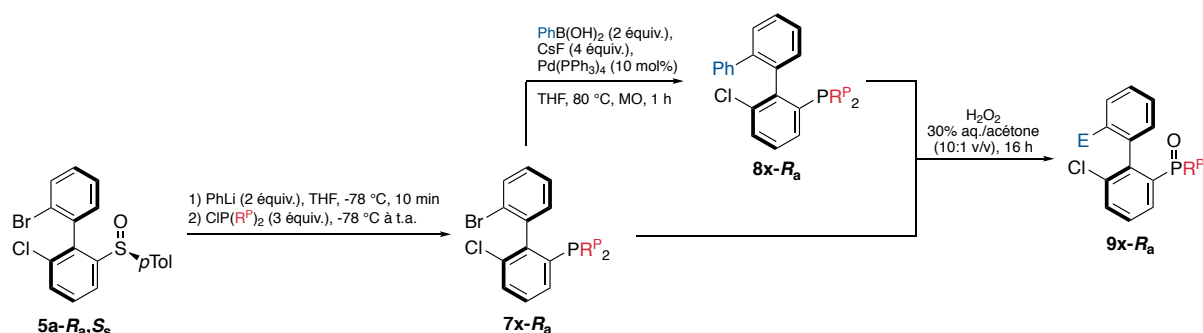




Tableau III- 2 Obtention des composés 7x-Ra, 8x-Ra et 9x-Ra énanti enrichis

7x-R <sub>a</sub> /8x-R <sub>a</sub>	R <sup>P</sup>	Rendement 7x-R <sub>a</sub> /8x-R <sub>a</sub> R <sub>a</sub> (%)	9x-R <sub>a</sub>	Rendement 9x-R <sub>a</sub> (%)	r.e.
7a	Cy	52	9a	76	>99:1
7c	Ph	55	9c	81	99:1
7d	o-Tol	26	9d	92	98:2
7f	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37	9f	76	98:2
8a	Cy (E=Ph)	54	9h	83	>99:1
8b	Ph (E= Ph)	62	9i	87	>99:1

Dans cette réaction c'est le temps d'échange ainsi que la température qui sont cruciaux dans le contrôle final de l'enrichissement énantiomérique. Le 2'-bromo-2-chloro-6-lithio-1,1'-biphényle est une espèce qui avait déjà été employée lors de précédentes études et nous avons pu déterminer qu'à -78 °C, avec un temps d'échange de 10 minutes, aucune épimérisation n'était observée.<sup>[136]</sup> Nous avons donc conservé ces paramètres ici. Comme présentés dans le Tableau III- 2, les rendements en phosphines 7x-R<sub>a</sub> et 8x-R<sub>a</sub> se situent dans la même gamme que ceux des phosphines racémiques, atteignant au maximum 55%.

Par la formation des oxydes de phosphines 9x-R<sub>a</sub> nous avons pu juger de l'efficacité de la séquence échange/piégeage et éventuellement de la deuxième fonctionnalisation. En effet, nous pouvons constater le parfait contrôle de l'enrichissement énantiomérique avec des r.e ≥98 :2 dans tous les cas. Il est intéressant de noter que dans le cas du couplage de Suzuki-Miyaura entrepris pour atteindre les composés 8a-b-R<sub>a</sub> aucune épimérisation n'est constatée et que l'on conserve des r.e >99:1. On peut penser que l'encombrement stérique généré par la présence du groupements phosphoré volumineux aide à conserver le stéréoenrichissement, malgré les conditions employées (1h, 80 °C, MO).

2. *Biphénylmonophosphine énantiopure de type II*

Dans le cas de l'obtention de la phosphine de type II, les résultats obtenus sont présentés dans le Schéma III- 6.

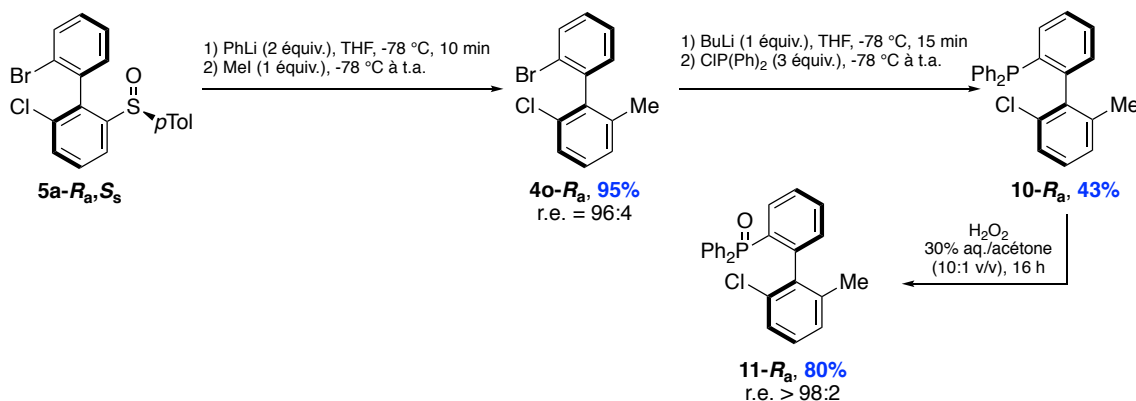


Schéma III- 6 Synthèse de la biphénylmonophosphine de type II énantiopurifiée

Dans cette séquence la première fonctionnalisation était l'échange sulfoxyde/lithium et le piégeage par l'iodure de méthyle pour former le composé **4o-R<sub>a</sub>**. Si cette étape était contrôlée et a permis de former le composé attendu **4o-R<sub>a</sub>** avec 95% de rendement et un r.e de 96 :4, c'est l'étape suivante qui n'était pour le moment pas connue.

En effet, après l'échange brome/lithium, le biphényle intermédiaire est substitué par 3 groupes relativement peu volumineux (Li, Me, Cl), ce qui pourrait compromettre sa stabilité configurationnelle.<sup>[140]</sup> En effet, par le passé nous nous étions déjà intéressés à la réaction de lithiation du 2'-bromo-2-méthoxy-6-méthyl-1,1-biphényle énantiopurifié. En comparant la congestion stérique induite par les substituants, nous pouvons constater que dans le cas du biphényle A (Figure III- 22), la valeur B du groupement méthoxy montre qu'il existe un effet stérique moins important que celui induit par le groupement chloro du biphényle B. Le premier biphényle était, après échange brome/lithium, configurationnellement instable après 5 minutes à -100 °C. Nous pouvons donc ouvertement nous demander si la taille légèrement plus importante du chlore dans notre cas pouvait nous aider à contrôler la configuration de notre composé.

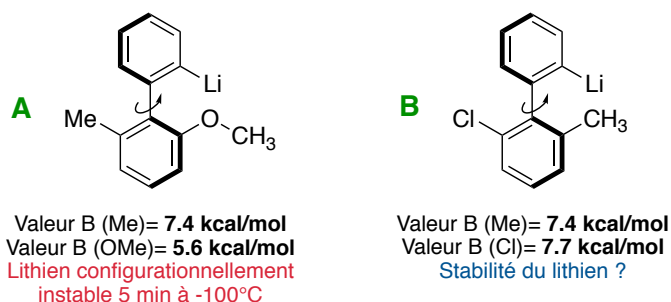


Figure III- 22 Comparaison des effets stériques des substituants du biphényle étudié

En réalisant un échange de 10 minutes à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et en piégeant l'intermédiaire lithié par la chlorodiphénylphosphine nous avons obtenu le composé **10- $R_a$**  qui a été dans un second temps oxydé pour donner l'oxyde **11- $R_a$** . Le contrôle par HPLC en phase chirale nous a permis de constater le parfait contrôle de la chiralité axiale. (r.e > 98 :2). Le biphényllithien intermédiaire est donc configurationnellement stable à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant au moins 10 minutes.

### III. Applications en catalyse par les paires de Lewis frustrées

Comme présenté dans le chapitre I, les bases utilisées dans les études de paires de Lewis frustrées de la littérature ne portent quasi jamais de chiralité à elles seules. Les seuls exemples concernent l'utilisation de diphosphines chirales énantio-pures et ont été décrits par Stephan.<sup>[24e]</sup>

Il est aussi envisageable d'utiliser des phosphines sur des catalyseurs du type paires de Lewis frustrées en version intramoléculaire chirale comme décrit à de nombreuses reprises dans la littérature.

Nous allons ici juger du potentiel des nouvelles phosphines synthétisées dans la partie précédente.

#### A. Interaction avec le tris(pentafluorophényl)borane : preuve de concept

Dans le domaine des paires de Lewis frustrées, le tris(pentafluorophényl)borane (BCF, **2a**) ou ses dérivés sont employés dans la majorité des travaux publiés comme l'acide de Lewis standard. Nous avons cherché à étudier les interactions de ce dernier avec un échantillon des phosphines synthétisées.<sup>[9h, 213]</sup>

Nous avons donc étudié par RMN, en suivant les expériences  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  (et éventuellement  $^{29}\text{Si}$ ), les interactions entre l'acide et la base de Lewis et avons suivi l'addition du diméthylphénylsilane (**12b**). Ces expériences ont été réalisées dans le dichlorométhane ainsi que le benzène deutérés et suivent l'ordre décrit dans le Schéma III- 7.

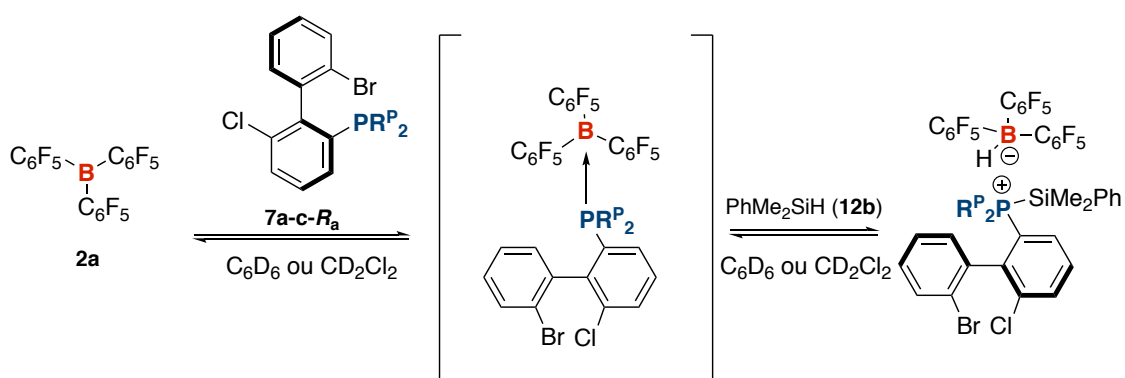


Schéma III- 7 Résumé des expériences d'association entre l'acide et la base de Lewis et addition du silane

Le résumé des interactions est présenté dans le Tableau III- 3. Le détail des spectres RMN est donné dans la partie expérimentale.

Tableau III- 3 Résumé des interactions entre les phosphines et le BCF et addition du Me<sub>2</sub>PhSiH dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>  
 Entre parenthèses les résultats obtenus dans d<sup>2</sup>-DCM. <sup>a</sup> Le signal n'est pas observé dans ce solvant (région d'absorption du verre).

<sup>11</sup> B BCF (1 équiv.)	Phosphine (1 équiv.)		Interaction P/B		Addition de 12b (2.5-3 équiv.)	
	7x-R <sub>a</sub>	<sup>31</sup> P (ppm)	<sup>11</sup> B (ppm)	<sup>31</sup> P (ppm)	<sup>11</sup> B (ppm)	<sup>31</sup> P (ppm)
brs, 60.1 (60.4)	a	-8.8 (-9.2)	<sup>a</sup> (s, -3.7)	19.8 (19.4)	brs -24.7 (d, -25.2, J <sub>BH</sub> = 91.5 Hz)	20.4 (20.1)
	b	-11.5 (-11.8)	<sup>a</sup> (s, -3.5)	2.2 (2.1)	brs -24.7 (d, -26.3, J <sub>BH</sub> = 93.6 Hz)	2.3 (3.1)
	c	-24.7 (-28.0)	<sup>a</sup> (s, -3.5)	-12.6 (-12.8)	brs -25.0 (d, -25.8, J <sub>BH</sub> = 92.7 Hz)	-10.2 (-10.8)

Dans la colonne correspondant à l'interaction P/B on constate la formation de l'adduit de Lewis toujours en équilibre avec les espèces libres (voir paragraphe VI.D.1) et le déplacement caractéristique en RMN <sup>11</sup>B aux alentours de -4 ppm accompagné d'un large déplacement en RMN <sup>31</sup>P.

Si l'adduit de Lewis est en équilibre avec les espèces libres, l'addition d'un excès d'hydrosilane **12b** conduit à observer la rupture de la liaison Si-H et la formation du borohydrure et son déplacement caractéristique à -26 ppm environ, avec la possibilité d'observer le couplage J<sup>1</sup><sub>BH</sub> de l'ordre de 93 Hz.

En revanche, la variation observée en RMN <sup>31</sup>P n'est pas très importante dans l'activation du silane. Cependant elle est plus flagrante par RMN <sup>29</sup>Si. En effet, l'analyse du mélange avec la phosphine **7c-R<sub>a</sub>** montre clairement les signaux du silane de départ à -17.11 ppm et du silaphosphonium à 16.42 ppm (voir partie expérimentale).

### B. Application à la réduction de composés insaturés prochiraux

Étant parvenus à activer les silanes conjointement avec le BCF, nous avons décidé d'appliquer ces systèmes à la réduction de cétones et imines prochirales en version catalytique. Comme présenté plus haut, si le peu d'exemples d'emploi de phosphines chirales énantio-pures se limite à l'utilisation de diphosphines, Klankermayer et Du rapportent l'importance de la présence de la phosphine.<sup>[15b, 20b, 24e, 105, 109]</sup> Dans leurs exemples, l'emploi d'une phosphine permet de clairement influencer l'énantiosélectivité de la réaction (e.e. moins bons sans la présence de phosphine, même achirale).

Deux substrats ont été utilisés dans cette étude, l'acétophénone (**12c**) et le dérivé *N*-phénylimine (**12d**). Nous avons pour cette étude utilisé les phosphines **7a-R<sub>a</sub>**, **7c-R<sub>a</sub>** et **7d-R<sub>a</sub>**.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Schéma III- 8 et le Tableau III- 4. Le borane et la phosphine ont été utilisés à hauteur de 10 mol% en présence de 1.2 équivalent du silane.

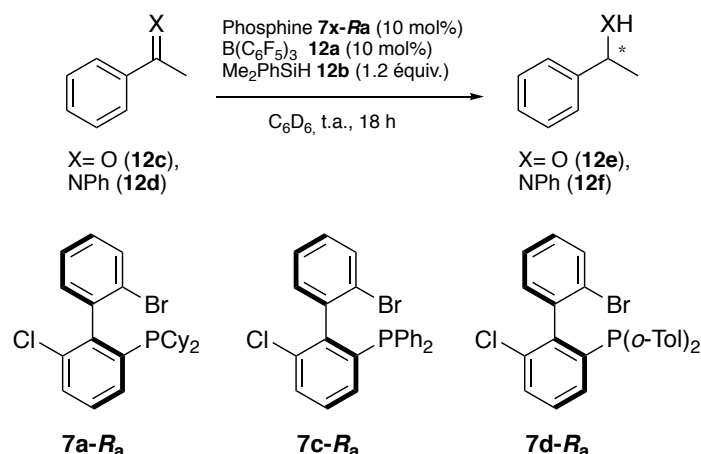


Schéma III- 8 Conditions générales d'hydrosilylation de dérivés carbonylés

Tableau III- 4 Résultats de l'hydrosilylation des composés 12c-d

X	Phosphine 7x- <i>R</i> <sub>a</sub>	Rendement (%)	r.e.
O	a	69	rac
	c	92	rac
	d	96	rac
NPh	a	51	rac
	c	55	rac
	d	52	rac

Nous pouvons constater d'après le Tableau III- ci-dessus de la grande efficacité des systèmes phosphine/borane qui sont capables de réduire jusqu'à 96% l'acétophénone et 55% la *N*-phénylimine correspondante. Néanmoins, l'induction asymétrique est nulle dans tous les cas.

Ces résultats étaient attendus. En effet, le mécanisme généralement admis et présenté dans le chapitre 1 nous rappelle que l'étape déterminante du point de vue de la stéréoinduction est le transfert de l'hydrure porté par l'acide de Lewis car, en supposant que l'information chirale n'est ni perdue ni détruite, c'est cette étape qui génère le centre stéréogène.<sup>[8, 16, 214]</sup> Cela étant, comme montré par Oestreich, il est parfois plus compliqué de comprendre réellement l'influence de chaque composante de la réaction sur le résultat observé.<sup>[16]</sup> Pour que la base de Lewis contrôle la chiralité du produit, il faudrait qu'il y ait un relai de stéréoinduction de la phosphine vers le silylium et du silylium vers le substrat prochiral avant l'attaque du borohydrure. La structure de nos phosphines entraînant un trop grand degré de liberté conformationnelle du complexe substrat-silylphosphonium.

Nos observations vont bien dans ce sens et il serait judicieux de réétudier les systèmes décrits par Stephan et plus particulièrement les intermédiaires réactionnels de ces transformations.<sup>[24e]</sup> La présence d'induction chirale doit justifier la création *in situ* d'un environnement favorisant le transfert de la chiralité des phosphines aux composés insaturés à réduire, mais la nature de ce transfert dans les travaux de Stephan reste, pour l'heure, indéterminée.

### C. Conclusion

L'application de ces nouvelles phosphines dans le domaine des paires de Lewis frustrées a été réalisée sur les réactions modèles d'hydrosilylation de l'acétophénone et de la *N*-phényl imine correspondante, en présence de BCF. De bonnes activités catalytiques ont été observées, mais aucune énantiosélectivité n'a été obtenue. Pour valoriser malgré tout les biphenylmonophosphines chirales synthétisées, nous avons choisi de les évaluer dans diverses transformations en organocatalyse ou en catalyse organométallique qui sont présentées par la suite.

Il serait aussi envisageable de modifier les structures de nos phosphines et voir si cela aurait un impact sur la réactivité et la stéréoinduction observée. Différents concepts pourraient être étudiés dont certains sont présentés ici :

- Insérer la phosphine dans une cavité chirale naturelle (une cyclodextrine ou un site actif d'enzyme modifié) ou en utilisant des phosphines portant plus d'un résidu chiral.

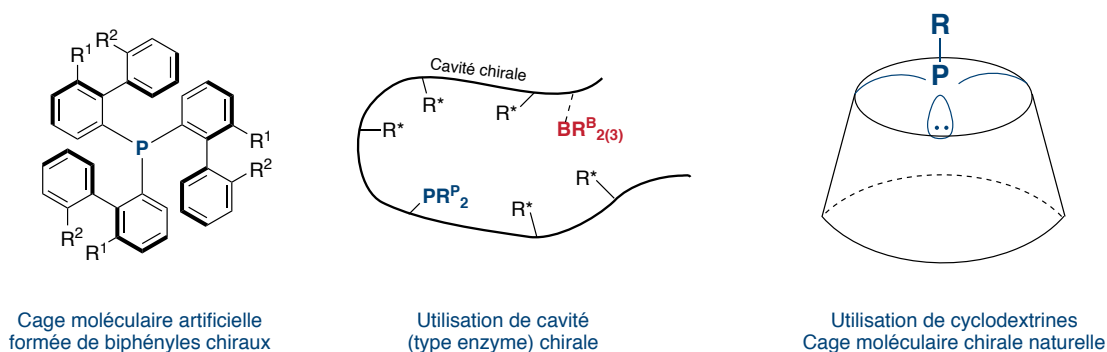


Figure III- 23 Utilisation de cages moléculaires chirales

- Nous pourrions aussi envisager l'introduction en position *ortho* de la phosphine des groupements encombrés permettant de figer la conformation des centres basiques vis-à-vis de la charpente chirale pour réduire la flexibilité du système.

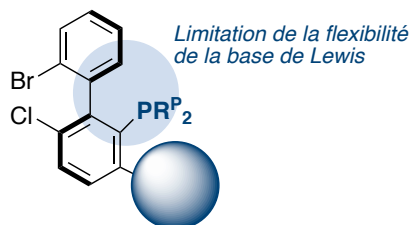


Figure III- 24 Rigidification du squelette de la base de Lewis

- Substituer le noyau aromatique ne portant pas le phosphore de telle manière à ce que la chiralité soit prolongée à la fois dans la même direction que l'axe biarylique (en s'éloignant du cycle portant le phosphore), mais aussi en s'éloignant dudit axe.

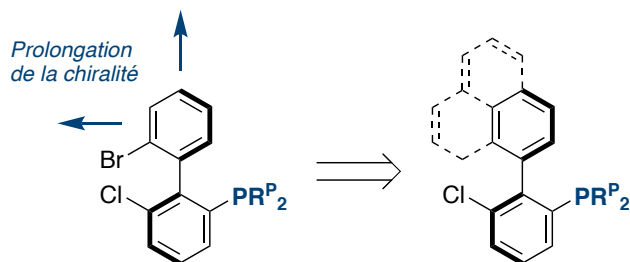


Figure III- 25 Prolongement de la chiralité dans l'espace

#### IV. Autres valorisations des biphénylmonophosphines énantiopures

##### A. Utilisation en organocatalyse

Nous avons choisi dans notre étude trois transformations clés pour juger du potentiel des nouvelles phosphines synthétisées : l'annulation de Lu, la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman et la borylation de composés  $\alpha,\beta$ -insaturés.

##### 1. Application à la réaction d'annulation de Lu

Développée dès 1995, la réaction d'annulation de Lu est une cyclisation [3+2] entre un allène ou un alcyne et une oléfine appauvrie (ou une imine) pour former des cycles à 5 chaînons.<sup>[215]</sup> De nombreux groupes se sont intéressés à l'accès au squelette cyclopentène en contrôlant la stéréochimie d'un ou deux centres chiraux nouvellement créés.<sup>[216]</sup>

Nous avons entrepris cette réaction en choisissant comme substrats modèles le buta-2,3-diénoate d'éthyle (**13a**) et le *trans*-fumarate de diéthyle (**13b**). Cette réaction conduit au cyclopent-3-ène-1,2,3-tricarboxylate de triéthyle (**13c**). Partant d'un alcène *trans*, le produit obtenu doit présenter la même configuration relative des carbones 1 et 2, et la réaction est donc diastéréospécifique. Le contrôle de l'addition du nucléophile (généralisé par l'addition de la phosphine sur l'allène) sur l'alcène doit donc fixer la configuration de ces 2 carbones pour rendre la réaction énantiosélective.

Les conditions employées ainsi que les résultats obtenus sont présentées dans le Schéma III-9 et le Tableau III-5.

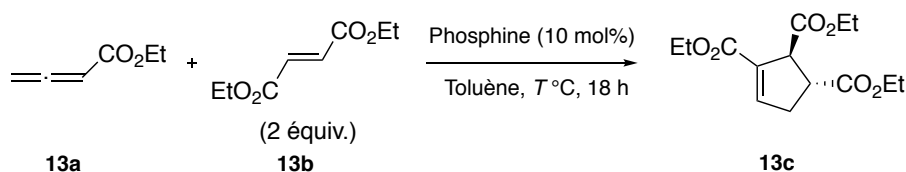


Schéma III- 9 Conditions réactionnelles de la réaction de cyclisation [3+2]



Tableau III- 5 Résultats de la cyclisation [3+2]

Température ( °C)	Phosphine	Rendement (%)	r.e.
25	7a-Ra	Pas de réaction	-
	7c-Ra	Pas de réaction	-
	7d-Ra	Pas de réaction	-
	10-Ra	Pas de réaction	-
60	7a-Ra	Pas de réaction	-
	7c-Ra	57	55 :45
	7d-Ra	60	56 :44
	10-Ra	62	rac

Si la transformation initiale était décrite à température ambiante pour une durée de 5 heures, dans notre cas, aucune réaction ne se produisait à température ambiante et il a fallu chauffer le milieu à 60 °C pour obtenir les résultats ci-dessus. Les rendements obtenus, de l'ordre de 60% sont moyens et la stéréoinduction des phosphines employées est très faible (au maximum 12% e.e.). Le dérivé **7a-Ra** ne permet pas de catalyser la réaction et la phosphine **10-Ra** n'apporte aucune stéréoinduction.

## 2. Application à la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hilman

Les premières observations de Morita en 1968 et de Baylis et Hilman en 1972 et 1973 concernaient la synthèse de dérivés de l'acide acrylique catalysée par des phosphines (Morita) ou par des amines tertiaires (Baylis et Hillman).<sup>[217]</sup> Cette réaction entre un dérivé  $\alpha,\beta$ -insaturé et un dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) conduit à la formation d'une liaison C-C et l'obtention de dérivés acryliques. Peu d'études ont été consacrées au développement de cette réaction jusqu'au début des années 2000.<sup>[218]</sup> Une variante employant des imines en remplacement des carbonyles a été introduite sous le nom aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH). A l'heure actuelle, les développements récents se concentrent sur le contrôle du centre stéréogène formé lors de cette réaction.<sup>[219]</sup>

Dans le même esprit que la réaction précédente nous avons décidé d'évaluer le potentiel des nouvelles biphénylmonophosphines synthétisées dans la version asymétrique de l'aza-MBH entre la méthylvinylcétone (**13e**) et la *N*-tosylbenzaldimine (**13d**) pour former le dérivé **13f**. Nous ne nous attendions, encore une fois, pas à de hautes stéréosélectivités puisque comme rappelé au début de ce chapitre, Shi a montré que les organocatalyseur de ce type nécessitent un groupe donneur de liaisons hydrogène en position 2' pour fournir de bonnes stéréoinduction.<sup>[163c]</sup>

Les conditions employées sont décrites dans le Schéma III- 10 et le Tableau III- 6.

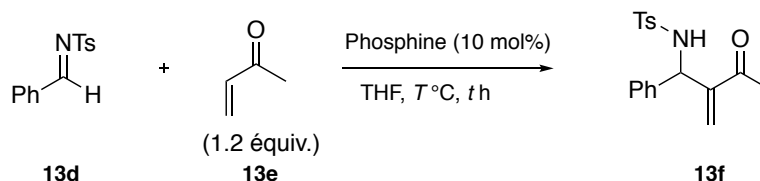


Schéma III- 10 Conditions réactionnelles de la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman

Tableau III- 6 Résultats de la réaction d'aza-MBH

Phosphine	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	r.e.
<b>7a-R<sub>a</sub></b>	25	48	85	rac
<b>7c-R<sub>a</sub></b>	25	24	Pas de réaction	
<b>7d-R<sub>a</sub></b>	25	24	Pas de réaction	
<b>7c-R<sub>a</sub></b>	60	72	77	56 :44
<b>7d-R<sub>a</sub></b>	60	72	Pas de réaction	

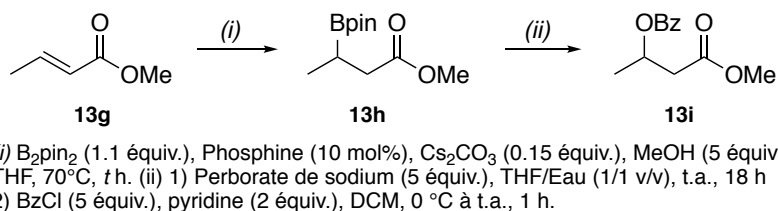
A l'inverse de la réaction présente, la phosphine **7a-R<sub>a</sub>** était ici le seul composé actif à température ambiante permettant d'accéder à la molécule recherchée **13f** avec un rendement de 85% mais sans stéréoinduction. Les autres phosphines, stériquement plus encombrées n'étaient pas réactives. En chauffant à 60 °C le milieu réactionnel on gagne en réactivité pour le système avec la phosphine **7c-R<sub>a</sub>** (77% et 12% e.e.) mais la phosphine **7d-R<sub>a</sub>** portant les résidus o-tolyle reste toujours inactive.

La différence de réactivité entre les phosphines **7a** et **7c-d** à 25 °C, combinée à la restauration de l'activité catalytique, à plus haute température, pour **7c** mais pas **7d**, souligne le rôle crucial des résidus portés par le phosphore dans la faisabilité de la réaction.

### 3. Application en borylation conjuguée

Une dernière application d'organocatalyse a été entreprise concernant la borylation conjuguée. Cette réaction, récemment développée par Fernandez en version asymétrique sans l'utilisation d'un métal de transition consiste en la borylation en position β de systèmes α,β-insaturés (cétone, ester, imine).<sup>[220]</sup> En testant différents composés phosphorés, il avait pu atteindre dès le départ un maximum de 93% e.e. dans la borylation du crotonate d'éthyle).

Dans notre cas, nous avons entrepris la borylation du crotonate de méthyle (**13g**) en employant à nouveau les phosphines **7a,c-d-R<sub>a</sub>**. Les conditions réactionnelles sont présentées dans le Schéma III- 11 et les résultats sont présentés dans le Tableau III- 7.

Schéma III- 11 Conditions réactionnelles de la  $\beta$ -borylation et de la conversion en groupement benzoyloxyTableau III- 7 Résultats de la  $\beta$ -borylation catalysée par les phosphines 7a,c-d- $R_a$ 

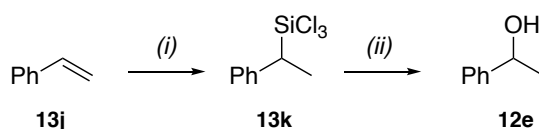
Phosphine 7x- $R_a$	t (h)	Conv. en 13h (% par RMN $^1H$ )	Rendement en 13i (%)	r.e.
<b>a</b>	6	>95	42	rac
<b>c</b>	18	> 95	36	rac
<b>d</b>	6	>95	47	rac

Dans cette réaction, si la conversion en dérivé **13h** est excellente (>95% dans tous les cas), la transformation en dérivé benzoyloxy **13i** ne l'est pas, avec des rendements de l'ordre de 40% et l'absence, encore une fois, de toute stéréoinduction.

Comme nous avons pu le voir, dans les trois applications des phosphines nouvellement synthétisées en organocatalyse les résultats sont globalement négatifs. De bons rendements sont globalement obtenus dans les différentes transformations étudiées, mais l'énantioenrichissement est moindre atteignant tout au plus 12% e.e. dans la réaction d'aza-MBH. Comme nous le supposions, l'absence d'un 2<sup>ème</sup> point d'interaction avec le substrat entraîne vraisemblablement une trop grande liberté de conformation de l'adduit phosphine-substrat, empêchant un transfert de chiralité efficace, comme dans le cas de l'hydrosilylation catalysée par le tandem phosphine/BCF. La structure trop simple de nos phosphines est donc inadaptée à l'organocatalyse, comme nous pouvions l'anticiper. Cependant, celles-ci paraissent prometteuses dans une application comme la pallado-catalyse. En effet, elles sont à la fois des analogues chiraux des ligands de Buchwald (BrettPhos, XPhos, SPhos, etc.)<sup>[221]</sup> et des analogues biphényliques des ligands binaphtyles de Hayashi (cf. section I.A.1.). Or ces phosphines se comportent comme des ligands bidentes ou hémilabiles, grâce à une interaction secondaire arène-palladium.<sup>[221]</sup> Par conséquent, nous nous attendions à obtenir un transfert de chiralité efficace de la phosphine au reste de la sphère de coordination du palladium, via une espèce possédant moins de degrés de libertés qu'en organocatalyse. Nous avons donc choisi d'évaluer nos phosphines dans l'hydrosilylation du styrène, pour laquelle les ligands MOPs de Hayashi se sont montrés remarquablement efficaces.<sup>[165a, 166c]</sup>

## B. Application dans la réaction d'hydrosilylation d'alcènes par catalyse au palladium

Nous avons donc étudié l'hydrosilylation pallado-catalysée du styrène **13j** pour former le composé trichlorosilylé **13k**. Ce dernier a alors été oxydé en alcool benzylique **12e** correspondant dans le but de pouvoir mesurer le rapport énantiomérique. Les conditions réactionnelles sont présentées dans le Schéma III- 12 et les résultats dans le Tableau III- 8.



(i) HSiCl<sub>3</sub> (2 équiv.), ligand (5 mol%), [Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mol%), 25 °C, t h

(ii) KF (6 équiv.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% dans H<sub>2</sub>O, 6 équiv.), MeOH/THF (1:1 v/v), 25 °C, 18 h

Schéma III- 12 Conditions réactionnelles pour l'hydrosilylation du styrène

Tableau III- 8 Résultats de l'hydrosilylation pallado-catalysée du styrène

Ligand	t (h)	Rendement 13k (%)	Rendement 12e (%)	r.e. (configuration de l'énantiomère majoritaire)
7a-R <sub>a</sub>	3	63	73	77 :23 (R)
7c-R <sub>a</sub>	3	90	91	77 :23 (R)
7d-R <sub>a</sub>	5	92	86	46 :54 (S)
7f-R <sub>a</sub>	3	85	82	71 :29 (R)
8a-R <sub>a</sub>	3	86	non déterminé	rac
8b-R <sub>a</sub>	3	82	non déterminé	rac
10-R <sub>a</sub>	3	89	87	29 :71 (S)

Avec tous les différents ligands testés et à l'inverse des résultats obtenus en organocatalyse, la réaction a été possible conduisant à de bons, voire très bons rendements (63 à 92%) qui sont dans la fourchette de ceux obtenus par Hayashi. Nos conditions, différentes de celles qu'il avait pu utiliser, permettent d'obtenir une conversion complète en 3 h de réaction, à l'inverse des 12 à 24 h nécessaires dans son cas.

De plus, nous pouvons constater la présence d'une stéréoinduction avec la plupart des phosphines employées et des ratios énantiomériques encourageants (jusqu'à 77:23 de r.e.).

Nous allons passer en revue les résultats du tableau en tentant de les rationaliser à l'aide de modélisation des structures.

*Note : les explications avancées ne se basent que sur des simulations de la conformation des ligands avec minimisation d'énergie (Molview - MMFF94), aucun complexe métal/phosphine n'a été étudié par diffraction des rayons X pour justifier les propos avancés.*

- Les phosphines de **type I** portant les résidus cyclohexyl ou phényl (**7a,c-R<sub>a</sub>**) ont le même potentiel de stéréoinduction conduisant à 54% e.e. et à l'énantiomère majoritaire de configuration (*R*).
- Quand le résidu porté par la phosphine est l'*o*-tolyle (**7d-R<sub>a</sub>**), la stéréoinduction chute pour s'établir à 8% e.e. et la formation majoritaire de l'énantiomère inverse de configuration (*S*). Il est possible qu'à nouveau, en présence de résidus trop encombrants l'information chirale ne puisse pas se transmettre correctement en raison de l'organisation des ligands du phosphore dans l'espace.

La comparaison dans l'organisation spatiale entre les phosphines **7c-R<sub>a</sub>** et **7d-R<sub>a</sub>** est présentée dans la Figure III- 26.

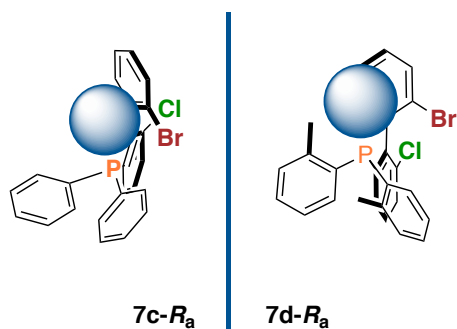
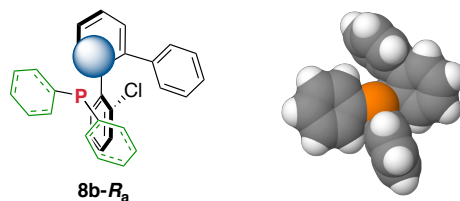


Figure III- 26 Organisation spatiale supposée des ligands des phosphines

On peut constater que dans le cas de la phosphine portant les résidus *o*-tolyl, la présence des groupements méthyles apporte un encombrement supplémentaire autour de l'atome de phosphore. Il est possible que l'agencement dans l'espace des substituants du phosphore laisse une fenêtre d'interaction Pd-P plus distante de la chiralité

- Dans le cas des ligands terphényliques **8a-b-R<sub>a</sub>** de bons rendements en **13k** sont atteints mais ce dernier est obtenu sous la forme d'un mélange racémique. Il est possible d'avancer des suppositions dans l'explication de ces résultats en s'intéressant au centre réactif et son environnement direct. Les seuls groupements présents autour du phosphore sont des dérivés phényles (ou bien deux phényles ou deux cyclohexyles) il y a donc peu de chance d'induire une chiralité dans cet environnement (voir Figure III- 27).


 Figure III- 27 Organisation spatiale supposée du ligand 8b-R<sub>a</sub>

- Enfin, les composés **7f-R<sub>a</sub>** et **10-R<sub>a</sub>** présentent globalement la même efficacité au niveau des rendements mais une stéréoinduction inverse qui peut être rationalisée par l'étude des positions des substituants sur les charpentes biphenylphosphines (respectivement 6, 2' et 2',6'). Cet effet d'inversion peut s'expliquer par la formation de « pseudo-énantiomères ». En considérant les phosphines comme des ligands hémilabiles (un point d'ancrage au niveau de la phosphine et un deuxième au niveau du carbone *ipso* en 1') en catalyse au palladium, les résidus dans les positions *ortho* des cycles aromatiques non-phosphinylés créent des encombrements relatifs (détermination par les travaux de Schlosser<sup>[140a, c, d]</sup> ou Br>H et Me>Cl) contraires (voir Figure III- 28) qui pourraient donc expliquer l'inversion de la configuration finale observée sur le produit **13k**.

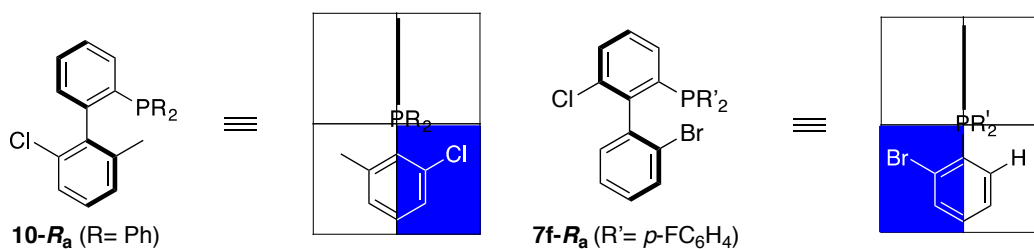


Figure III- 28 Comparaison de l'encombrement de 7f et 10 selon le modèle des quadrants

## V. Conclusion

Nous nous sommes intéressés ici à la synthèse et aux applications de nouvelles biphenylmonophosphines chirales et énantiorenrichies. Par l'application du couplage aryne et la déracémisation utilisant le réactif d'Andersen, nous sommes parvenus à parfaitement contrôler la formation de ces dernières.

Nous visions comme application principale de ces phosphines la réactivité du type paire de Lewis frustrée. Associées au  $B(C_6F_5)_3$ , les phosphines **7a,c-d-R<sub>a</sub>** ont permis une réduction efficace de l'acétophénone et de la *N*-phénylimine correspondante, mais n'ont pas permis d'observer de stéréoinduction du squelette biphenylique énantio pur sur l'alcool ou l'amine correspondante. Ces nouvelles observations *a contrario* des observations de Stephan vont dans le sens généralement admis dans la littérature, à savoir qu'une chiralité sur l'acide de Lewis est nécessaire à l'énantiosélectivité de ce type de réaction. Il serait tout de même intéressant de pouvoir comparer dans le futur l'induction asymétrique d'un acide de Lewis chiral avec et sans phosphine chirale et d'ainsi observer la synergie ou non de leurs effets.

Dans le but de les valoriser, ces dernières ont été évaluées dans d'autres transformations en organocatalyse ou en catalyse organométallique. En organocatalyse, ces phosphines ont été appliquées à la cyclisation de Lu, la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman et la  $\beta$ -borylation de composés  $\alpha,\beta$ -insaturés. S'il est possible d'atteindre des rendements décents à très bons, il n'a pas été possible de profiter de l'enrichissement des phosphines et les stéréoinductions dans ces réactions n'ont été que très faibles (12% e.e. en cyclisation de Lu, 12% e.e. en aza-MBH).

Enfin, en catalyse organométallique et plus précisément en hydrosilylation pallado-catalysée du styrène, les phosphines ont donné des résultats prometteurs en atteignant 54% e.e. et de très bons rendements dans l'accès à des silanes et alcools énantiorenrichis.

Comme présenté à la fin de la partie concernant la réactivité de type paire de Lewis frustrée des phosphines, l'adjonction d'un substituant volumineux en *ortho* du groupe phosphoré pourrait permettre la rigidification de la charpente améliorant éventuellement leurs propriétés. Des études en ce sens sont en cours au sein de l'équipe pour fonctionnaliser la position *ortho* de biphenylsulfoxydes par exemple. Il serait, dans le même esprit, possible d'apporter des modifications tendant à prolonger la chiralité axiale dans l'espace ou en incluant le groupement phosphoré dans un environnement chiral similaire à une cage.

Ainsi, la structure de nos phosphines n'a pas permis d'amplifier le potentiel des bases de Lewis chirales dans les réactions d'hydrosilylation catalysées par les paires de Lewis frustrées. En parallèle de ces travaux, nous nous sommes également intéressés à des acides de Lewis chiraux s'appuyant sur la même charpente biphénylique à chiralité axiale, qui feront l'objet du chapitre suivant.



## VI. Partie expérimentale

### A. Synthesis of biphenylmonophosphines 7a,c-d,f and 10

General procedure A: Introduction of dialkyl- and diarylphosphinyl groups on racemic or enantioenriched biphenyls

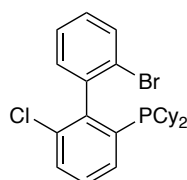
At -78 °C, BuLi (1 equiv.) was added dropwise to a solution of **4a** or **4o** or **4o-R<sub>a</sub>** in freshly distilled THF (0.5 M). After 10 min at -78 °C, the desired chlorodialkyl- or chlorodiarylphosphine (3 equiv.) was added dropwise if liquid, or as a THF solution if solid. The reaction mixture was allowed to reach 25 °C overnight and was then quenched by addition of a saturated solution of sodium thiosulfate. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 15 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel. When the air-sensitive compound was obtained as an oil, it could be taken up in pentane and concentrated repeatedly to turn into a more stable solid.

General procedure B: Introduction of dialkyl- and diarylphosphinyl groups on diastereoenriched biphenylsulfoxides

A pre-cooled solution of **5a-R<sub>a</sub>,S<sub>s</sub>** (1 equiv.) in dry THF (C = 0.1 M) was added to a solution of phenyllithium (2 equiv.) in Et<sub>2</sub>O at -78 °C. [Preparation of the phenyllithium solution: at -78 °C, *tert*-butyllithium (2 equiv.) was added dropwise to a solution of iodobenzene (1 equiv.) in dry Et<sub>2</sub>O (4 mL/mmol iodobenzene)]. The solution was stirred at -78 °C for 10 min then the desired chlorodialkyl- or chlorodiarylphosphine (3 equiv.) was added dropwise if liquid, or as a THF solution if solid. The reaction mixture was allowed to reach 25 °C overnight and was then quenched by addition of sodium thiosulfate. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 15 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel. When the air-sensitive compound was obtained as an oil, it could be taken up in pentane and concentrated repeatedly to turn into a more stable solid. The enantiomeric ratio of the phosphine was determined by chiral phase HPLC analysis of the corresponding phosphine oxide.

(2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DICYCLOHEXYLPHOSPHINE
---

- Racemic (**7a**)



**7a**  
C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrClP  
MW: 463,82

This compound was synthesized according to procedure **A** starting from **4a** (560 mg, 1.62 mmol, 1 equiv.) and chlorodicyclohexylphosphine (1.1 mL, 4.85 mmol, 3 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to:3) to yield **7a** as a white powder (490 mg, 65%).

Characterization:

m.p.: 71-73 °C.

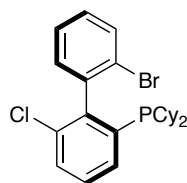
IR (film) 2922, 2849, 1719, 1414, 750.

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.60 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.40 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.0$  Hz), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.19 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.07 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.8$  Hz), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.76-1.49 (m, 10H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.28-0.85 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  147.0 (d,  $J = 31.3$  Hz), 140.6 (d,  $J = 6.5$  Hz), 138.4 (brs), 134.5 (d,  $J = 7.6$  Hz), 132.6 (d,  $J = 2.6$  Hz), 132.4, 131.3 (d,  $J = 1.8$  Hz), 129.8, 129.4, 128.4, 126.6, 124.5 (d,  $J = 1.8$  Hz), 35.7 (d,  $J = 14.9$  Hz), 34.1 (d,  $J = 12.7$  Hz), 30.9 (d,  $J = 15.0$  Hz), 30.3 (d,  $J = 12.4$  Hz), 30.0 (d,  $J = 17.2$  Hz), 29.4 (d,  $J = 6.2$  Hz), 27.6 (d,  $J = 4.7$  Hz), 27.5, 27.3 (d,  $J = 5.1$  Hz), 27.2 (d,  $J = 6.6$  Hz), 26.5 ppm.

 $^{31}\text{P NMR}$   $\delta$  -8.0 (s) ppm.HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrClP}^+$  ( $M + H$ ) $^+$ : 463.0952; found: 463.0964.

- Enantioenriched (**7a-R<sub>a</sub>**)



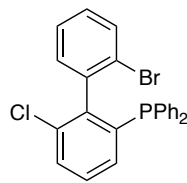
**7a-R<sub>a</sub>**  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrClP}$   
 MW: 463,82

This compound was synthesized according to procedure **B** starting from **5a-R<sub>a</sub>,S<sub>s</sub>** (400 mg, 0.98 mmol, 1 equiv.) and chlorodicyclohexylphosphine (653  $\mu\text{L}$ , 2.98 mmol, 3 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford the product as a white powder (238 mg, 52%).

Supplementary characterization: $[\alpha]_{\text{D}}$ : -80 ( $c = 1.0$ , DCM).

## (2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE

- Racemic (**7c**)



**7c**  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClP}$   
 MW: 451,73

This compound was synthesized according to procedure **A** starting from **4a** (500 mg, 1.44 mmol, 1 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (777  $\mu\text{L}$ , 4.33 mmol, 3 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to 7:3) to yield **7c** as a white powder (351 mg, 54%).

Characterization:

m.p.: 152-154 °C.

IR (film) 3056, 1587, 1463, 1428  $\text{cm}^{-1}$ .

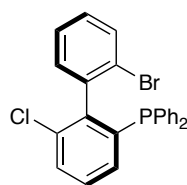
$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.59 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 7.41 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.26-7.07 (m, 12H), 7.04 (td, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 6.93 (ddd, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 6.68 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  144.9 (d,  $J = 31.7$  Hz), 140.5 (d,  $J = 14.6$  Hz), 139.4 (d,  $J = 6.9$  Hz), 136.8 (d,  $J = 12.4$  Hz), 136.1 (d,  $J = 11.7$  Hz), 134.5 (d,  $J = 7.0$  Hz), 134.1 (d,  $J = 20.4$  Hz, 2C), 133.8 (d,  $J = 19.7$  Hz, 2C), 132.5, 132.2, 132.1, 132.0, 129.7 (d,  $J = 30.6$  Hz, 2C), 129.1 (d,  $J = 28.1$  Hz, 2C), 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.8, 124.4 ppm.

$^{31}\text{PNMR}$   $\delta$  -8.6 (s) ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrClP}^+:(\text{M} + \text{H})^+$  451.0013; found : 451.0013.

- Enantioenriched (**7c-R<sub>a</sub>**)



**7c-R<sub>a</sub>**  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClP}$   
 MW: 451,73

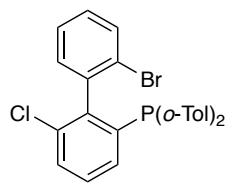
This compound was synthesized according to procedure **B** starting from **5a-R<sub>a</sub>,S<sub>s</sub>** (450 mg, 1.10 mmol, 1 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (597  $\mu\text{L}$ , 3.33 mmol, 3 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **7c-R<sub>a</sub>** as a white powder (276 mg, 55%).

Supplementary characterization:

$[\alpha]_{\text{D}}$  : -75 ( $c = 1.0$ , DCM).

(2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)-DI-ORTHO-TOLYLPHOSPHINE

- Racemic (**7d**)



**7d**  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrClP}$   
 MW: 479,78

This compound was synthesized according to procedure **A** starting from **4a** (418 mg, 1.21 mmol, 1 equiv.) and chloro(di-*o*-tolyl)phosphine (900 mg, 4.85 mmol, 3 equiv.) in THF (2 mL). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to 7:3) to yield **7d** as a white powder (185 mg, 32%).

Characterization:

m.p.: 139-141 °C.

IR (film) 3055, 1587, 1428, 754, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

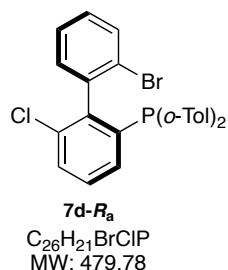
$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.67 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.07 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.01 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.0$  Hz), 6.86 (dd, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 3.6$  Hz), 6.72 (dd, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 4.0$  Hz), 6.50 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 2.37 (s, 3H), 2.06 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  144.8 (d,  $J = 32.0$  Hz), 143.4 (d,  $J = 28.4$  Hz), 143.0 (d,  $J = 25.9$  Hz), 139.7 (d,  $J = 14.6$  Hz), 139.2 (d,  $J = 6.9$  Hz), 135.0, 134.9 (d,  $J = 11.7$  Hz), 134.7 (d,  $J = 6.5$  Hz), 134.5 (d,  $J = 13.8$  Hz), 133.5, 132.4, 131.9 (2C), 131.6, 130.2 (d,  $J = 4.0$  Hz), 130.0 (d,  $J = 5.1$  Hz), 129.8, 129.3 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2C), 129.0, 128.8, 126.5, 126.1 (d,  $J = 6.5$  Hz), 124.6, 21.7 (d,  $J = 20.7$  Hz), 21.4 (d,  $J = 24.1$  Hz) ppm.

$^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  -27.7 (s) ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrClP}^+$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  : 479.0326; found :479.0368.

- Enantioenriched (**7d-R<sub>a</sub>**)



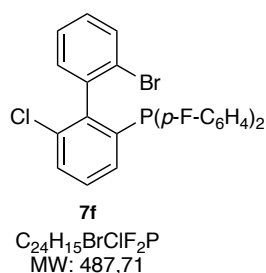
This compound was synthesized according to general procedure **B** starting from **5a-R<sub>a</sub>,S<sub>s</sub>** (450 mg, 1.10 mmol, 1 equiv.) and a solution of chlorodi-ortho-tolylphosphine (827 mg, 3.33 mmol, 3 equiv.) in THF (2 mL). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **7d-R<sub>a</sub>** as a white powder (276 mg, 26%).

Supplementary characterization:

$[\alpha]_{\text{D}}$  : -52 (c = 0.8, DCM).

(2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)-DI-PARA-FLUOROPHENYL)PHOSPHINE

- Racemic (**7f**)



This compound was synthesized according to general procedure **A** starting from **4a** (544 mg, 1.57 mmol, 1 equiv.) and a solution of chlorobis(*para*-fluorophenyl)phosphine (1.2 g, 4.71 mmol, 3 equiv.) in THF (2 mL). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to 7:3) to yield **7f** as a white powder (199 mg, 26%).

Characterization:

m.p.: 142-143 °C.

IR (film) 3056, 1586, 1492, 1221  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.80 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.63 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz), 7.43 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.15 (t, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 7.07 (ddd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 6.87 (ddd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 1.2$  Hz) ppm.

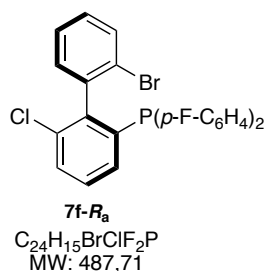
$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  164.8 (d,  $J = 8.4$  Hz), 162.3 (d,  $J = 8.4$  Hz), 144.7 (d,  $J = 31.7$  Hz), 140.1 (d,  $J = 14.2$  Hz), 139.6 (d,  $J = 6.9$  Hz), 136.2 (d,  $J = 8.0$  Hz), 135.9 (d,  $J = 8.1$  Hz), 135.8 (d,  $J = 7.6$  Hz), 135.6 (d,  $J = 8.0$  Hz), 134.7 (d,  $J = 7.0$  Hz), 132.6, 131.9, 131.9, 131.8, 131.7, 131.6, 131.5, 130.2, 129.8, 129.4, 126.8, 124.3, 116.1 (d,  $J = 7.7$  Hz), 115.8 (d,  $J = 7.7$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -111.6 (d,  $J_{\text{F-P}} = 4.8$  Hz), -112.2 (d,  $J_{\text{F-P}} = 4.8$  Hz).

$^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  -13.8 (t,  $J_{\text{P-F}} = 4.8$  Hz) ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrClF}_2\text{P}^+$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  : 486.9824; found : 486.9792.

- Enantioenriched (**7f-R<sub>a</sub>**)



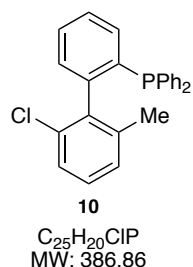
Product was synthesized according to general procedure **B** starting from **5a-R<sub>a</sub>,S<sub>s</sub>** (398 mg, 0.98 mmol, 1 equiv.) and chlorobis(*para*-fluorophenyl)phosphine (755 mg, 2.94 mmol, 3 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **7f-R<sub>a</sub>** as a white powder (177 mg, 37%).

Supplementary characterization:

**[α]<sub>D</sub>** : -26 (c = 1.0, DCM).

(2'-CHLORO-6-METHYL-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE

- Racemic (**10**)



This compound was synthesized according to general procedure **A** starting from **4o** (206 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (422 μL, 2.19 mmol, 3 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to 7:3) to yield **10** as a white powder (120 mg, 42%).

Characterization:

m.p. : 134-136 °C.

IR (film) 3051, 1430, 744, 691 cm<sup>-1</sup>.

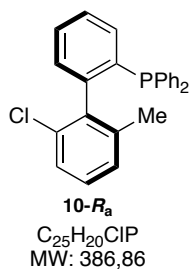
<sup>1</sup>H NMR δ 7.44 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.24 (m, 13H), 7.14 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, J = 7.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 1.76 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 145.2, 145.1, 140.0 (d, J = 6.8 Hz), 139.1, 137.6, 137.5 (d, J = 4.0 Hz), 137.3, 137.2, 136.8 (d, J = 12.3 Hz), 134.5, 134.3, 134.3, 134.2 (d, J = 20.8 Hz), 133.9, 133.6 (d, J = 20.1 Hz), 129.7 (d, J = 5.8 Hz), 129.5, 128.7 (d, J = 10.7 Hz), 128.5 (d, J = 7.3 Hz), 128.4, 128.3, 128.1 (d, J = 14.1 Hz), 128.0, 126.7, 29.9 ppm.

<sup>31</sup>P NMR δ -14.3 (s) ppm.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClP<sup>+</sup> (M + H)<sup>+</sup> : 387.1064; found : 387.1091.

- Enantioenriched (**10-R<sub>a</sub>**)



This compound was synthesized according to general procedure **A** starting from **4o-R<sub>a</sub>** (206 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (422  $\mu$ L, 2.19 mmol, 3 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/DCM 10:0 to 7:3) and **10-R<sub>a</sub>** was obtained as a slightly yellow solid (123 mg, 43%).

Supplementary characterization:

$[\alpha]_D^{25}$  : -18 (c = 1.0, DCM).

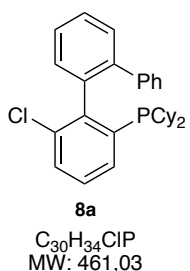
## B. Synthesis of terphenylmonophosphines 8a-b

### General procedure C: Introduction of a phenyl substituent by Suzuki-Miyaura coupling

An oven-dried microwave reaction vial was charged with the 2'-bromobiphenyl-2-ylphosphine (1 equiv.), phenylboronic acid (2 equiv.), caesium fluoride (4 equiv.) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%). The vial was purged with argon. Dry and degassed THF (15 mL) was added, and argon was bubbled for 5 minutes into the resulting yellow reaction medium, which was then stirred at 80 °C under microwave irradiation during 1 h. After cooling, the mixture was poured into 5% aq. HCl and extracted with DCM (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed twice with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired coupling product.

### (6-CHLORO-1,1':2',1''-TERPHEN-2-YL)DICYCLOHEXYLPHOSPHINE

- Racemic (**8a**)



This compound was synthesized according to general procedure **C** starting from **7a** (51 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 9:1) to furnish **8a** as a white film (25 mg, 51%).

Characterization:

IR (film) 3069, 1548, 1143, 746, 695 cm<sup>-1</sup>.

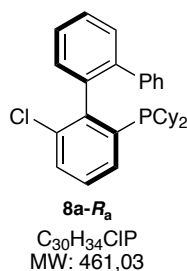
<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  7.50-7.39 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H) 7.17-7.09 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 6H), 1.48-1.22 (m, 6H), 1.17-0.88 (m, 10 H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR  $\delta$  147.6 (d,  $J$  = 31.3 Hz), 141.5, 141.0 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 137.7 (d,  $J$  = 6.6 Hz), 135.5 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 132.3, 131.5, 131.4, 130.0, 129.8 (2C), 129.5, 128.3, 127.9 (2C), 127.8, 126.5, 126.3, 36.8 (d,  $J$  = 16.7 Hz), 33.2 (d,  $J$  = 13.5 Hz), 30.7 (d,  $J$  = 13.5 Hz), 29.8, 29.0 (d,  $J$  = 6.2 Hz), 28.2 (d,  $J$  = 13.2 Hz), 27.7 (d,  $J$  = 10.1 Hz), 27.6, 27.0 (2C), 26.5, 26.4 ppm.

<sup>31</sup>P NMR  $\delta$  -8.6 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClP (M+H)<sup>+</sup> : 461.2159; found : 461.2146.

- Enantioenriched (**8a-R<sub>a</sub>**)

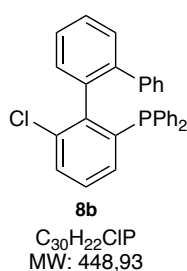


This compound was synthesized according to general procedure **C** starting from **7a-R<sub>a</sub>** (35 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 9:1) to furnish **8a-R<sub>a</sub>** a white film (19 mg, 54%).

Supplementary characterization:

$[\alpha]_D$  : -7 (c = 0.2, DCM).

(6-CHLORO-1,1':2',1''-TERPHEN-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE
--



This compound was synthesized according to general procedure **C** starting from **7c** (70 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 95:5) to furnish **8b** as a white film (42 mg, 61%).

Characterization:

IR (film) 3290, 1421, 1148, 730  $cm^{-1}$ .

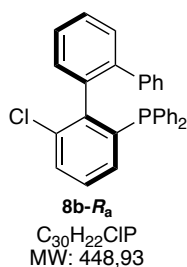
$^1H$  NMR  $\delta$  7.47 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 7H), 7.25-7.15 (m, 7H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 3H) ppm.

$^{13}C$  NMR  $\delta$  145.7 (d,  $J$  = 14.2 Hz), 141.4 (d,  $J$  = 15.0 Hz), 140.5 (d,  $J$  = 15.0 Hz), 138.0 (d,  $J$  = 14.3 Hz), 136.9 (d,  $J$  = 6.6 Hz), 136.6, 136.4, 135.1 (d,  $J$  = 7.3 Hz), 134.3, 134.1, 133.9, 133.8, 133.2, 132.9, 132.5, 131.3, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.8, 126.7 (d,  $J$  = 7.6 Hz) ppm.

$^{31}P$  NMR  $\delta$  -11.8 ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $C_{30}H_{23}ClP$  (M+H)<sup>+</sup> : 449.1220; found : 449.1188.

- Enantioenriched (**8b-R<sub>a</sub>**)



This compound was synthesized according to general procedure **C** starting from **7c-R<sub>a</sub>** (30 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 95:5) to furnish **8b-R<sub>a</sub>** as a white film (18.5 mg, 62%).

Supplementary characterization:

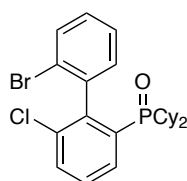
$[\alpha]_D$  : -15 (c = 0.5, DCM).

C. Oxidation of phosphinesGeneral procedure D: Oxidation of phosphines

The phosphine (1 equiv.) was stirred in a mixture of acetone/30% aqueous hydrogen peroxide solution (10:1 v/v, final concentration 0.25 M) at room temperature overnight. After addition of water (5 mL), the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 15 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

## (2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DICYCLOHEXYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9a**)

**9a**

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrClOP  
MW: 479,81

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7a** (57 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 5:5 to 3:7) to furnish **9a** as a white powder (45 mg, 76%).

Characterization:

m.p. : 128-130 °C.

IR (film) 2923, 2849, 1412, 1168, 754 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 7.84 (ddd, 1H, *J* = 11.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.8 Hz), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.48 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.42 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.32 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.6 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.6 Hz), 1.81-1.50 (m, 11H), 1.49-0.90 (m, 11H) ppm.

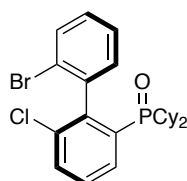
<sup>13</sup>C NMR δ 142.2 (d, *J* = 7.3 Hz), 140.5 (d, *J* = 14.6 Hz), 139.1 (d, *J* = 2.2 Hz), 136.3 (d, *J* = 11.7 Hz), 133.5, 132.7, 132.6, 132.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 131.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.7, 129.8, 128.9 (d, *J* = 10.9 Hz), 126.9, 125.1, 38.4 (d, *J* = 46.0 Hz), 37.2 (d, *J* = 46.3 Hz), 26.8-26.1 (6C), 25.8, 25.7 ppm.

<sup>31</sup>P NMR δ 50.6 (s) ppm.

**CPHPLC:** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub> 207 nm) t<sub>R1</sub> = 26.0 min and t<sub>R2</sub> = 29.1 min.

**HRMS** (ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrClOP<sup>+</sup> (M + H)<sup>+</sup> : 479.0901; found : 479.0913.

- Enantioenriched (**9a-R<sub>a</sub>**)

**9a-R<sub>a</sub>**

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrClOP  
MW: 479,81

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7a-R<sub>a</sub>** (57 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.). The crude was analogously purified as before to afford **9a-R<sub>a</sub>** as a white powder (45 mg, 76%).

Supplementary characterization:

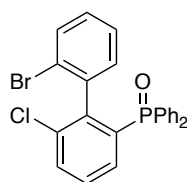
[α]<sub>D</sub> : -62 (c = 1.0, DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub>=207 nm) t<sub>R</sub> = 26,1 min, e.r. > 99:1.



## (2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9c**)

**9c**

$C_{24}H_{17}BrClOP$   
MW: 467,72

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7c** (110 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 5:5 to 3:7) to furnish **9c** as a white powder (93 mg, 82%).

Characterization:

m.p. :176-178 °C.

IR (film) 2990, 1581, 1431  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $C_6D_6$ )  $\delta$  7.75 (ddd, 2H,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.61 (ddd, 2H,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.43 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 7.30 (dd, 1H,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 7.6$  Hz), 7.24 (brd, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (brd, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.04-6.84 (m, 8H), 6.66 (td, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.4$  Hz), 6.58 (td, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.6$  Hz) ppm.

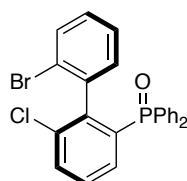
$^{13}C$  NMR ( $C_6D_6$ )  $\delta$  143.4 (d,  $J = 9.1$  Hz), 137.0 (d,  $J = 4.0$  Hz), 136.7 (d,  $J = 12.8$  Hz), 135.1, 134.1, 133.1, 133.1, 132.9, 132.6, 132.3, 132.2, 131.9, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 129.6, 128.8 (d,  $J = 13.5$  Hz), 128.5 (d,  $J = 16.1$  Hz), 128.2 (d,  $J = 12.1$  Hz), 126.4, 125.1 ppm.

$^{31}P$  NMR ( $C_6D_6$ )  $\delta$  26.6 (s) ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$  207 nm)  $t_{R1}$  = 48.9 and  $t_{R2}$  = 53.0 min.

**Elementary analysis** for  $C_{24}H_{17}BrClOP$ : C, 61.63; H, 3.66. Found: C, 61.56; H, 3.77.

- Enantioenriched (**9c-R<sub>a</sub>**)

**9c-R<sub>a</sub>**

$C_{24}H_{17}BrClOP$   
MW: 467,72

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7c-R<sub>a</sub>** (26 mg, 0.057 mmol, 1 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **9c-R<sub>a</sub>** as a white powder (21.8 mg, 81%).

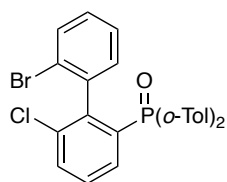
Supplementary characterization:

$[\alpha]_D$  : -48 (c = 1.0, DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$ =207 nm)  $t_R$  = 48,9 min, e.r. = 99:1.

## (2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DI-ORTHO-TOLYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9d**)

**9d**

$C_{26}H_{21}BrClOP$   
MW: 495,77

This compound was synthesized according to general procedure D starting from **7d** (40 mg, 0.081 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 6:4 to 3:7) to furnish **9d** as a white powder (35 mg, 85%).

Characterization:

m.p. : 168-170 °C.

IR (film) 2921, 2951, 1591, 1419, 754  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.71-7.07 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.13-6.93 (m, 5H), 6.85 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz), 6.80 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm.

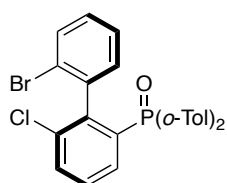
$^{13}C$  NMR  $\delta$  143.9-143.6 (m, 3C), 137.8 (d,  $J = 3.3$  Hz), 136.6 (d,  $J = 12.8$  Hz), 134.8, 133.8, 132.9-132.8 (m, 3C), 132.1-131.8 (m, 4C), 131.6-131.5 (m, 2C), 131.0 (d,  $J = 5.1$  Hz), 130.9, 130.1 (d,  $J = 4.8$  Hz), 129.2, 128.6 (d,  $J = 13.5$  Hz), 126.1, 125.2-125.0 (m, 2C), 22.2 (d,  $J = 3.7$  Hz), 22.1 (d,  $J = 3.3$  Hz) ppm.

$^{31}P$  NMR  $\delta$  33.8 (s) ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$  207 nm)  $t_{R1} = 28.0$  min and  $t_{R2} = 30.5$  min.

**HRMS** (ESI) calculated for  $C_{26}H_{22}BrClOP^+$  ( $M + H$ ) $^+$  : 495.0275; found : 495.0309.

- Enantioenriched (**9d-R<sub>a</sub>**)

**9d-R<sub>a</sub>**

$C_{26}H_{21}BrClOP$   
MW: 495,77

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7d-R<sub>a</sub>** (20 mg, 0.04 mmol, 1 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **9d-R<sub>a</sub>** as a white powder (19.1 mg, 92%).

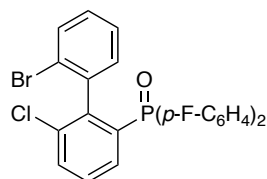
Supplementary characterization:

$[\alpha]_D$  : -62 ( $c = 1.0$ , DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max} = 207$  nm);  $t_R = 28.3$  min, e.r. = 98:2.

## (2'-BROMO-6-CHLORO-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DI(PARA-FLUOROPHENYL)PHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9f**)



**9f**  
 $C_{24}H_{15}BrClF_2OP$   
 MW: 503,70

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7f** (40 mg, 0.082 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 5:5 to 3:7) to furnish **9f** as a white powder (35 mg, 86%).

Characterization:

m.p. : 132-134 °C.

IR (film) 2912, 2906, 1594, 1390  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.70-7.60 (m, 3H), 7.51-7.36 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 3H) ppm.

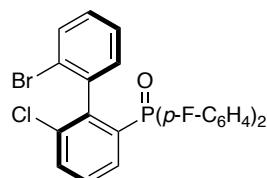
$^{13}C$  NMR  $\delta$  166.1 (dd,  $J = 24.0$  Hz,  $J = 2.9$  Hz), 163.6 (dd,  $J = 24.0$  Hz,  $J = 3.0$  Hz), 143.2 (d,  $J = 9.1$  Hz), 136.8, 136.8 (d,  $J = 11.3$  Hz), 134.6 (t,  $J = 11.6$  Hz), 133.8 (t,  $J = 9.1$  Hz), 133.5, 133.2, 133.1, 132.6, 132.1, 132.0, 132.1, 129.9, 129.1, 128.9, 128.7 (d,  $J = 2.9$  Hz), 128.1 (d,  $J = 2.9$  Hz), 127.6 (d,  $J = 2.9$  Hz), 127.1 (d,  $J = 2.9$  Hz), 126.6, 125.1, 116.2-115.6 (m) ppm.

$^{31}P$  NMR  $\delta$  25.5 (t,  $J_{P-F} = 2.6$  Hz) ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$  207 nm)  $t_{R1} = 39.0$  min and  $t_{R2} = 44.1$  min.

**HRMS** (ESI) calculated for  $C_{24}H_{16}BrClF_2OP^+$  ( $M + H$ ) $^+$  : 502.9773; found : 502.9811.

- Enantioenriched (**9f-R<sub>a</sub>**)



**9f-R<sub>a</sub>**  
 $C_{24}H_{15}BrClF_2OP$   
 MW: 503,70

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **7f-R<sub>a</sub>** (40 mg, 0.082 mmol, 1 equiv.). The crude was analogously purified as before to afford **9f-R<sub>a</sub>** as a white powder (35 mg, 76%).

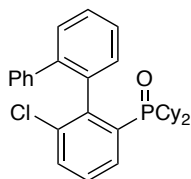
Supplementary characterization:

$[\alpha]_D$  : -13 (c 0.7, DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$ =207 nm)  $t_R = 38.1$  min, e.r. = 98:2.

## (6-CHLORO-1,1':2',1''-TERPHENYL-2-YL)DICYCLOHEXYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9h**)

**9h**

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClOP  
MW: 477,02

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **8a** (10 mg, 0.021 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was precipitated in pentane to furnish **9h** as a white film (7.9 mg, 76%).

Characterization:

IR (film) 2925, 2832, 1403, 1163, 748 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 8H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.23-0.72 (m, 12H) ppm.

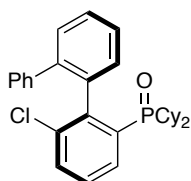
<sup>13</sup>C NMR δ 145.1, 140.9 (d, J = 26.3 Hz), 138.1, 135.6, 132.5, 131.1, 130.4, 130.1, 129.9, 129.8, 129.7 (2C), 128.9, 128.2, 128.1, 128.0 (2C), 126.6 (d, J = 10.5 Hz), 38.2 (d, J = 64.6 Hz), 36.5 (d, J = 65.1 Hz), 26.6-26.4 (3C), 25.8-25.7 (3C), 25.2, 24.8, 20.9, 20.8 ppm.

<sup>31</sup>P NMR δ 52.8 ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub> 207 nm) t<sub>R1</sub> = 16.5 min and t<sub>R2</sub> = 18.1 min.

**HRMS** (ESI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClOP (M+H)<sup>+</sup> : 477.2109; found : 477.2100.

- Enantioenriched (**9h-R<sub>a</sub>**)

**9h-R<sub>a</sub>**

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClOP  
MW: 477,02

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **8a-R<sub>a</sub>** (12 mg, 0.026 mmol, 1 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **9h-R<sub>a</sub>** as a white film (8.6 mg, 83%).

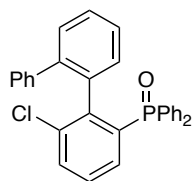
Supplementary characterization:

[α]<sub>D</sub> : -12 (c = 0.2, DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub> = 207 nm) t<sub>R</sub> = 16.5 min, e.r. > 99:1.

## (6-CHLORO-1,1':2',1''-TERPHENYL-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**9i**)

**9i**

$C_{30}H_{22}ClOP$   
MW: 464,92

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **8b** (9.7 mg, 0.021 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was precipitated in pentane to furnish **9i** as a white film (8.9 mg, 89%).

Characterization:

IR (film) 3292, 1439, 1161, 726  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.70-7.60 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 9H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.58 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz) ppm.

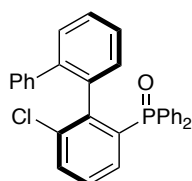
$^{13}C$  NMR  $\delta$  141.8, 140.9, 134.7 (d,  $J = 3.6$  Hz), 133.5 (d,  $J = 3.7$  Hz), 132.8, 132.8, 132.7, 132.6, 132.5, 132.3, 132.3, 132.2 (d,  $J = 5.9$  Hz), 132.1, 132.0 (d,  $J = 3.5$  Hz), 131.9 (d,  $J = 3.2$  Hz), 131.8, 131.7, 130.3, 129.9, 129.6 (2C), 129.0, 128.9, 128.9 (d,  $J = 13.2$  Hz), 128.5 (d,  $J = 12.1$  Hz), 128.1, 127.9, 127.5 (2C), 126.6 (d,  $J = 5.4$  Hz) ppm.

$^{31}P$  NMR  $\delta$  34.7 ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$  207 nm)  $t_{R1} = 71.0$  min and  $t_{R2} = 75.4$  min.

**HRMS** (ESI) calculated for  $C_{30}H_{23}ClOP$  (M+H) $^+$  : 465.1170; found : 465.1210.

- Enantioenriched (**9i-R<sub>a</sub>**)

**9i-R<sub>a</sub>**

$C_{30}H_{22}ClOP$   
MW: 464,92

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **8b-R<sub>a</sub>** (11 mg, 0.025 mmol, 1 equiv.). The crude was purified analogously to the racemic compound to afford **9i-R<sub>a</sub>** as a white film (9.9 mg, 87%).

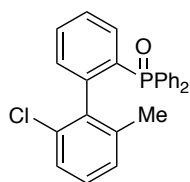
Supplementary characterization:

$[\alpha]_D$  : -8 (c = 0.1, DCM).

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max} = 207$  nm)  $t_R = 75.4$  min, e.r. > 99:1.

## (2'-CHLORO-6-METHYL-1,1'-BIPHENYL-2-YL)DIPHENYLPHOSPHINE OXIDE

- Racemic (**11**)

**11**

$C_{25}H_{20}ClOP$   
MW: 402,85

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **10** (30 mg, 0.078 mmol, 1 equiv.). After work up, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 10:0 to 6:4) to furnish **11** as a white film (27 mg, 86%).

Characterization:

IR (film) 3293, 1439, 1161, 719  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 7.68 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 7.61 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.46-7.42 (m, 9H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz), 6.99 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.9$  Hz), 2.00 (s, 3H) ppm.

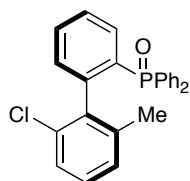
$^{13}C$  NMR  $\delta$  143.9 (d,  $J = 8.0$  Hz), 139.2, 137.9 (d,  $J = 3.3$  Hz), 134.5 (d,  $J = 13.1$  Hz), 133.4, 132.9, 132.5, 132.3, 132.2, 132.1, 132.0, 131.9, 131.8, 130.7, 130.3, 129.9, 129.1, 128.8 (d,  $J = 12.4$  Hz), 128.5 (d,  $J = 12.4$  Hz), 128.3, 127.6 (d,  $J = 12.4$  Hz), 126.4, 110.9, 109.7 (d,  $J = 5.1$  Hz), 20.7 ppm.

$^{31}P$  NMR  $\delta$  28.2 ppm.

**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max}$  207 nm)  $t_{R1} = 42.0$  min and  $t_{R2} = 54.0$  min.

**HRMS** (ESI) calculated for  $C_{25}H_{20}ClOP$  ( $M^+$ ): 402.0935; found : 402.0982.

- Enantioenriched (**11- $R_a$** )

**11- $R_a$** 

$C_{25}H_{20}ClOP$   
MW: 402,85

This compound was synthesized according to general procedure **D** starting from **10- $R_a$**  (35 mg, 0.090 mmol, 1 equiv.). The crude was analogously purified as before to afford **11- $R_a$**  as a white film (29 mg, 80%).

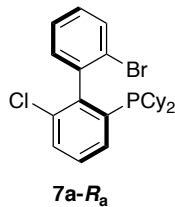
Supplementary characterization:

$[\alpha]_D^{25}$  : + 3 ( $c = 1.0$ , DCM).

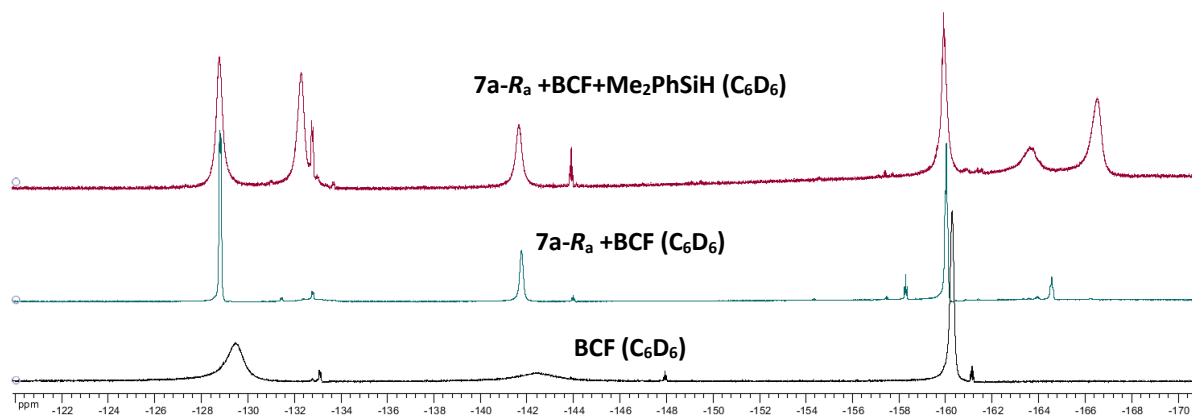
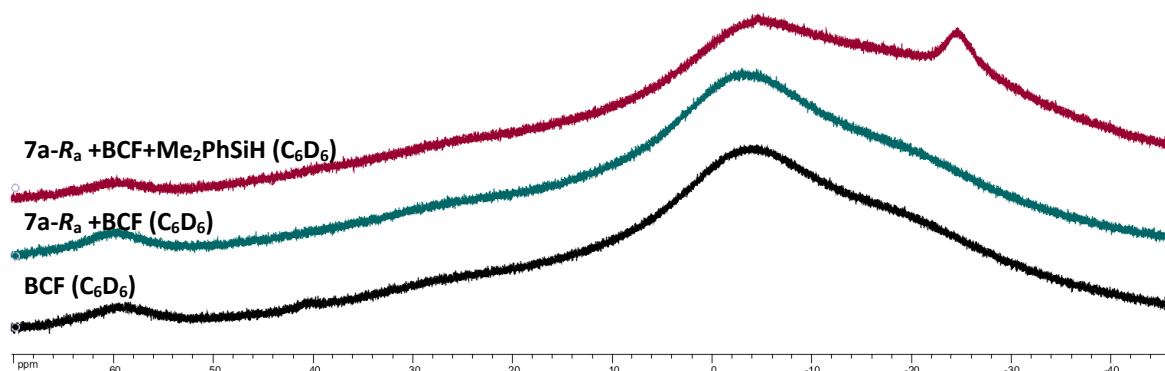
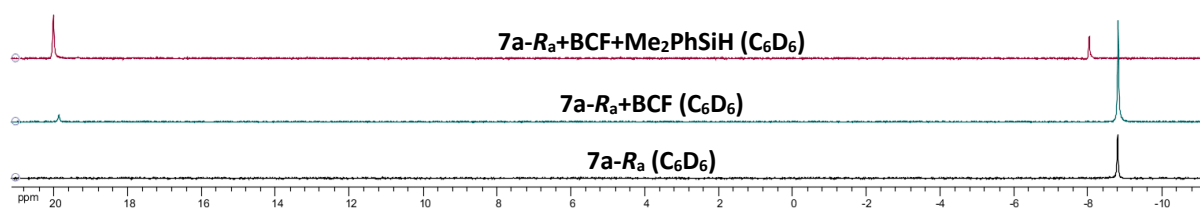
**CPHPLC** Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{max} = 207$  nm)  $t_R = 52.5$  min, e.r. = 98:2.

## D. Use of biphenylphosphine as Lewis base in FLP chemistry

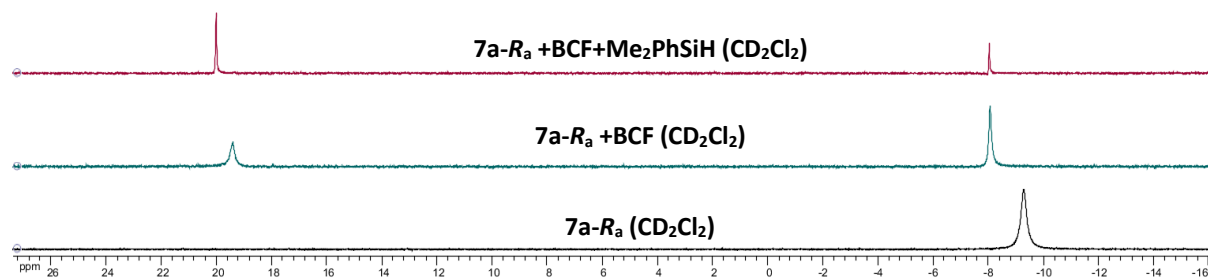
 1. *Proof of concept in the activation of silane by the biphenylphosphine/ $B(C_6F_5)_3$  association*

 a. *Phosphine 7a-R<sub>a</sub>*


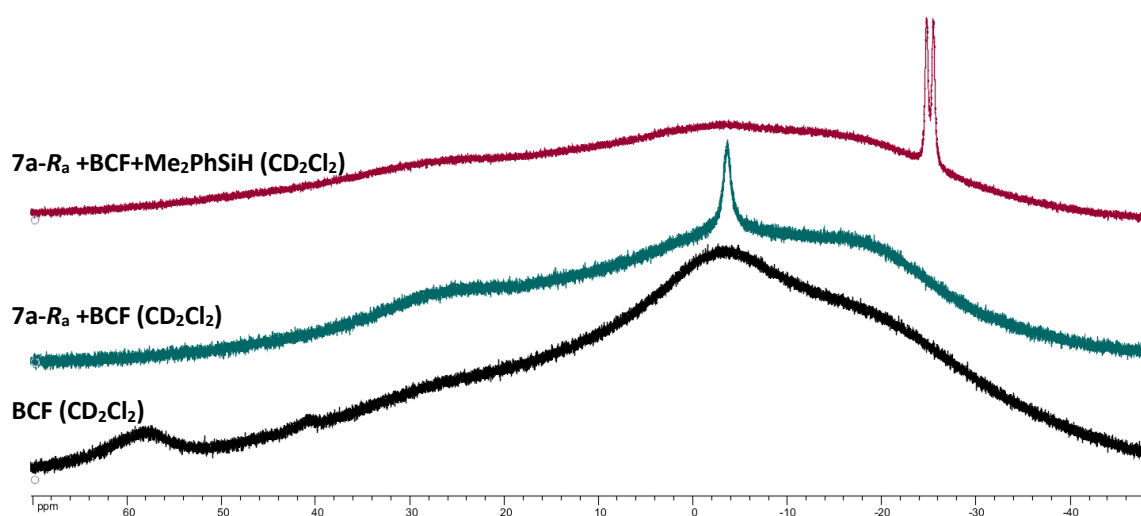
- NMR in  $C_6D_6$



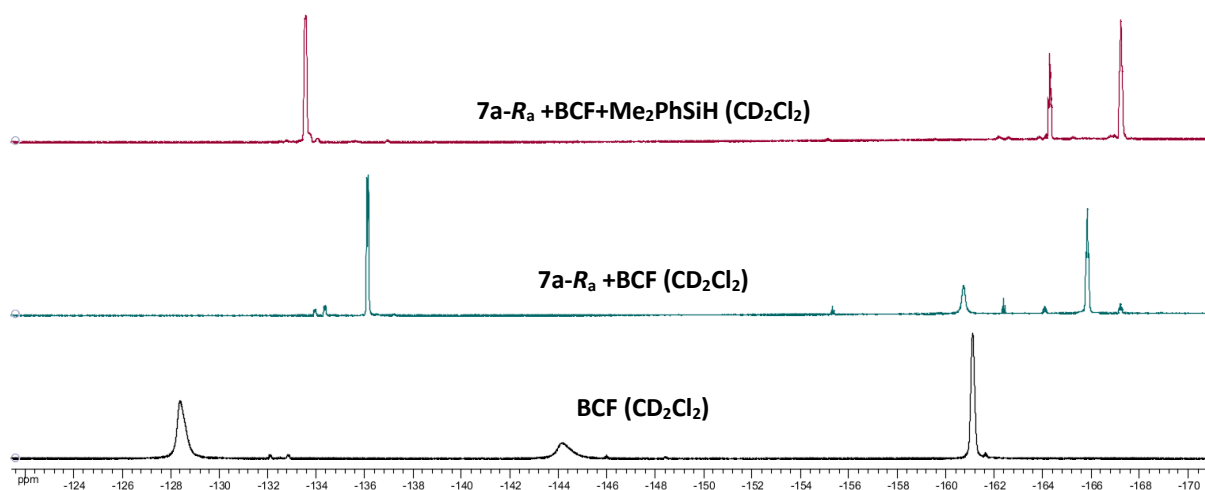
- NMR in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$



$^{31}\text{P}$  NMR Spectra for **7a-R<sub>a</sub>** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 172 MHz, 25 °C)



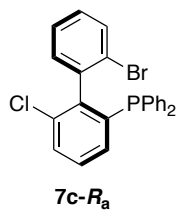
$^{11}\text{B}$  NMR Spectra for **7a-R<sub>a</sub>** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 128 MHz, 25 °C)



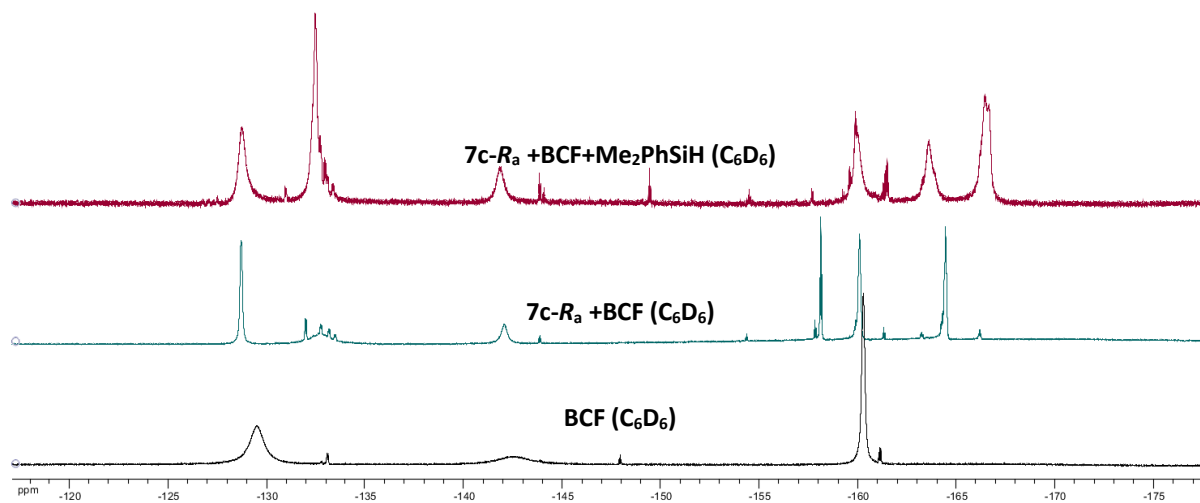
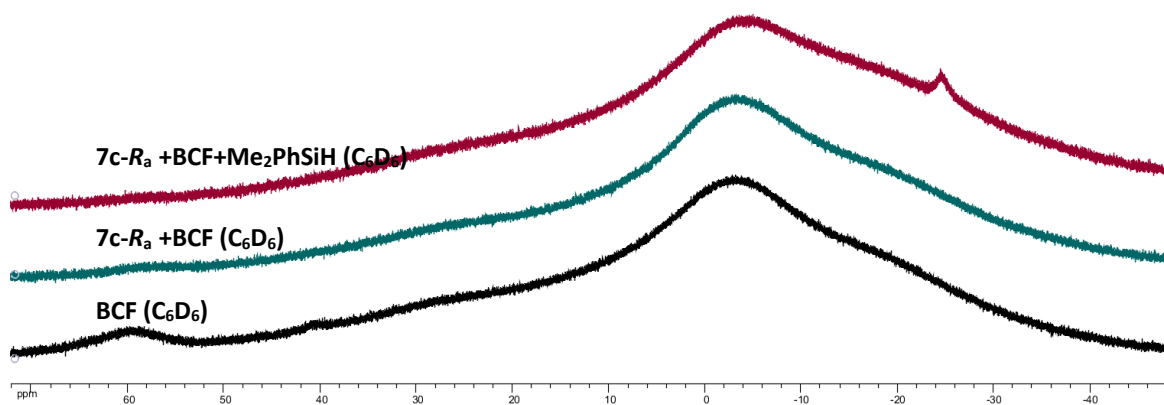
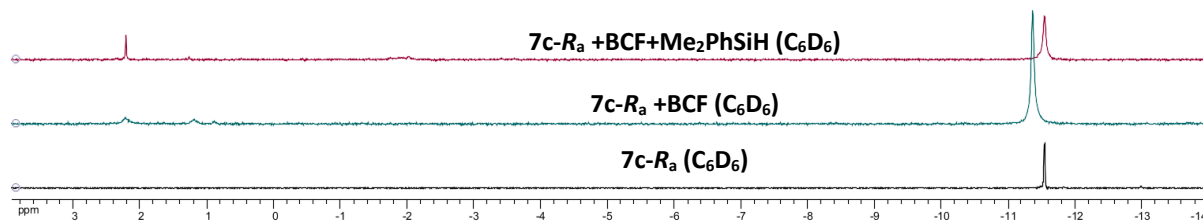
$^{19}\text{F}$  NMR Spectra for **7a-R<sub>a</sub>** ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 377 MHz, 25 °C)

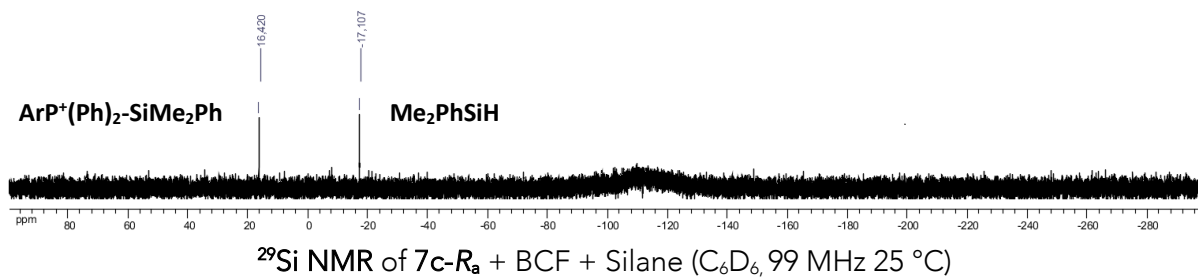


b. *Phosphine 7c-R<sub>a</sub>*

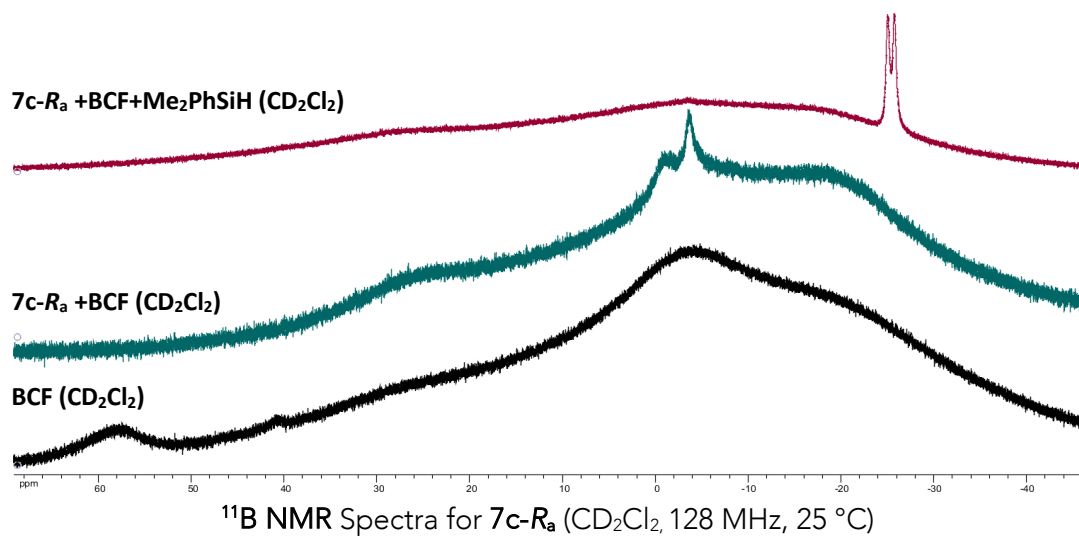
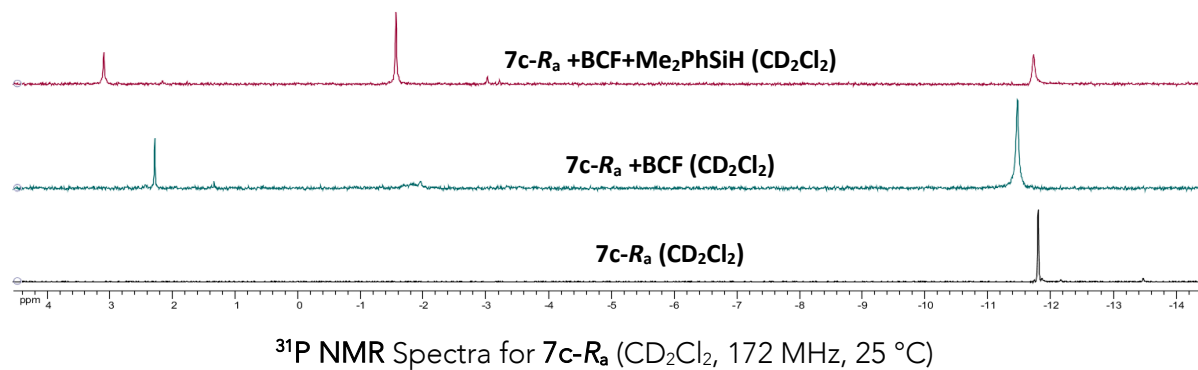


- NMR in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

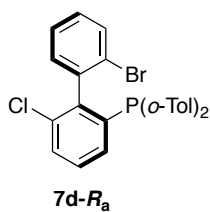




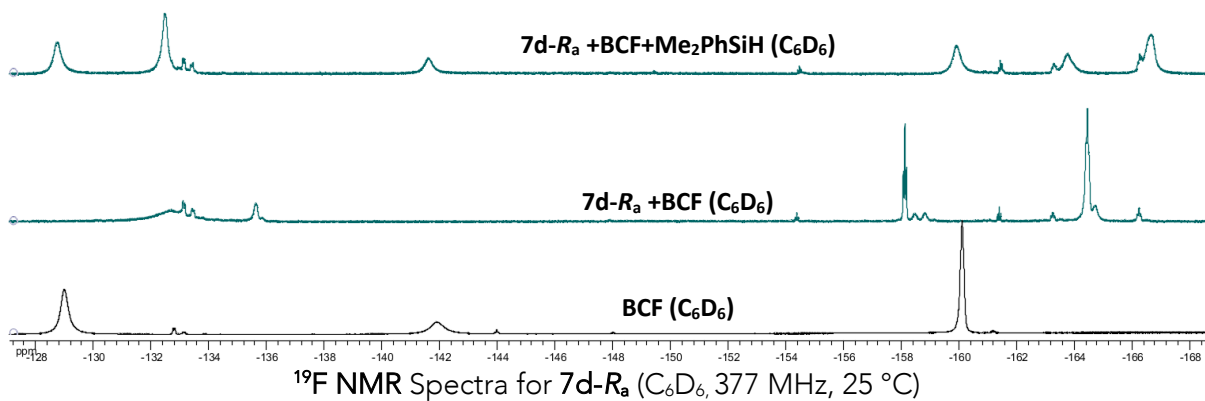
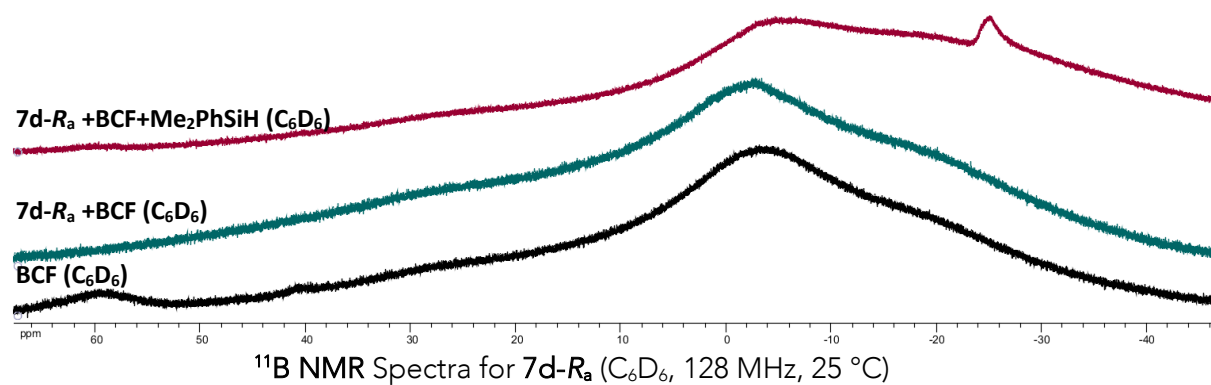
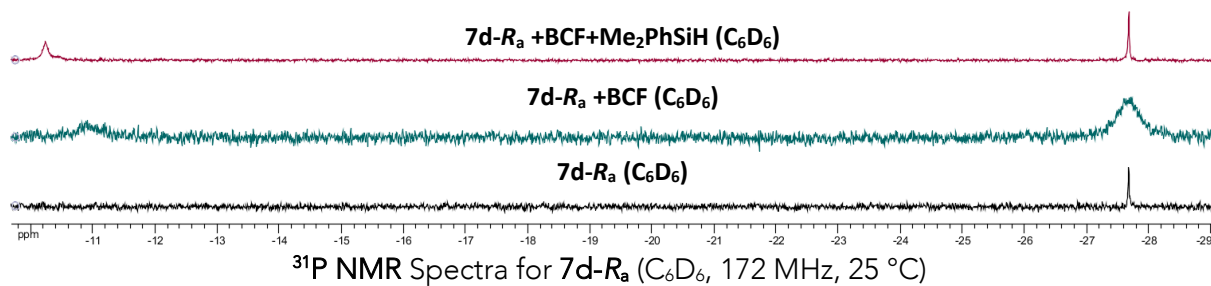
- NMR in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



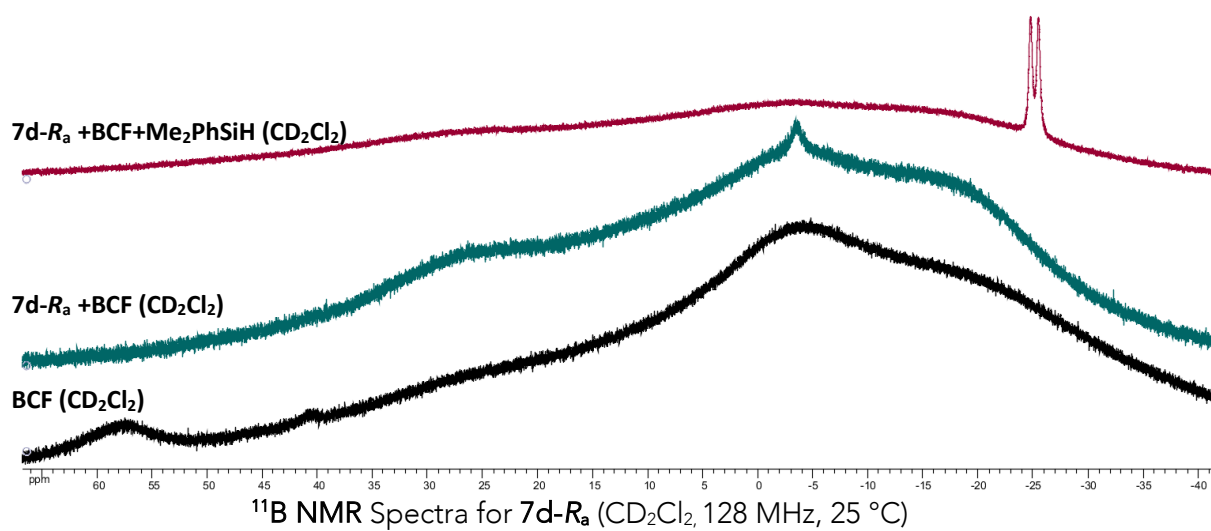
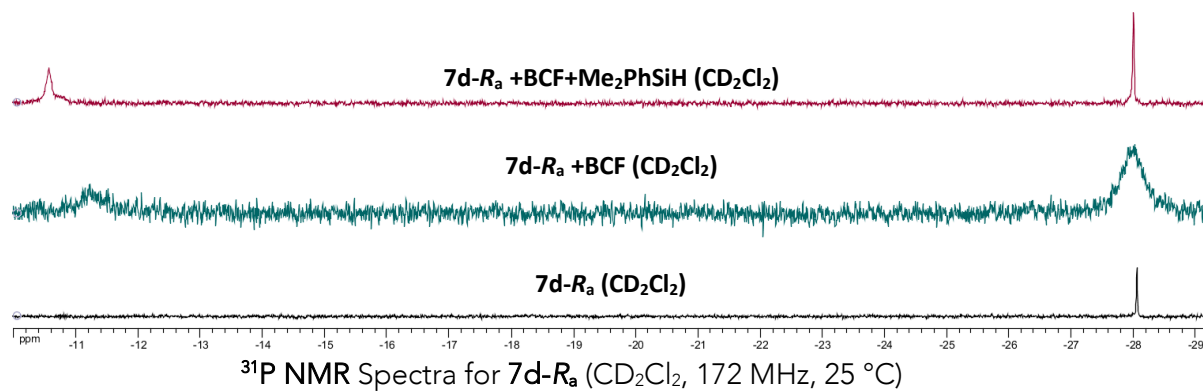
c. *Phosphine 7d-R<sub>a</sub>*



- NMR in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>



- NMR in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$



## 2. Procedures for the hydrosilylation of unsaturated compounds

### General procedure E: FLP-catalyzed hydrosilylation of acetophenone and acetophenone N-phenylimine

**Hydrosilylation of acetophenone:** A dry Schlenk tube was transferred into a glovebox under vacuum and was charged successively with tris(pentafluorophenyl)borane **12a** (22.4 mg, 0.044 mmol, 0.1 equiv.) and the appropriate phosphine (0.044 mmol, 0.1 equiv.). Acetophenone **12c** (53 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) was added as a solution in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (1 mL). The resulting solution was stirred for 10 min at room temperature and dimethylphenylsilane **12b** (80 μL, 0.53 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise resulting in an instantaneous slightly exothermic reaction. The solution was stirred at room temperature for 18 h. The crude mixture was quenched by addition of TBAF (1 M in THF, 1.32 mL, 1.32 mmol, 3 equiv.) at room temperature and stirring for 1 h. It was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9/1 to 8/2) to furnish 1-phenylethanol **12e** as a colorless oil (yields are reported in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[15b]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiracel OD-H column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub>=204 nm); t<sub>R1</sub>= 16.2 min, t<sub>R2</sub>= 18.2 min. All runs afforded the racemic product.

**Hydrosilylation of acetophenone N-phenylimine:** Carried out on a 0.16–0.47 mmol scale without notable changes on conversions or yields, following the same procedure as for acetophenone except for the TBAF quench which was avoided. After concentration of the crude under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/Et<sub>2</sub>O 5/1) to afford N-(1-phenylethyl)aniline **12f** as a colorless oil (yields are reported in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[105]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiralpak IB column (hexane/isopropanol 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub>=210 nm); t<sub>R1</sub>= 10.1 min, t<sub>R2</sub>= 12.5 min. All runs afforded the racemic product.

### E. Procedures for the use of biphenylphosphines as organocatalysts

#### General procedure F: Lu's [3+2] annulation of ethyl buta-2,3-dienoate with diethyl fumarate

In a dried Schlenk tube flushed with argon, to a mixture of diethyl fumarate **13b** (74 mg, 0.43 mmol, 2 equiv.) and the appropriate phosphine catalyst (0.02 mmol, 0.1 equiv.) in dried, degassed toluene (700 μL) was added under argon atmosphere ethyl buta-2,3-dienoate **13a** (25 μL, 0.22 mmol, 1 equiv.). The solution was stirred at room temperature or at 60 °C for 18 h. The crude mixture was concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9:1 to 8:2) to afford the annulation product **13c** as a colorless oil (yields are reported in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[215a]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiralpak IB column (hexane/isopropanol 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, λ<sub>max</sub> 211 nm); t<sub>R1</sub>= 12.5 min, t<sub>R2</sub>= 15.7 min.

General procedure G: Phosphine-catalyzed aza-Morita–Baylis–Hillman reaction of *N*-tosyl benzaldimine with methyl vinyl ketone

To a solution of *N*-tosyl benzaldimine **13d** (30.0 mg, 0.12 mmol) and the appropriate phosphine catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv.) in THF (1.0 mL) was added methyl vinyl ketone **13e** (11  $\mu$ L, 0.14 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature or 60 °C. When the reaction was completed, as monitored by  $^1\text{H}$  NMR, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9/1 to 7/3) to afford **13f** as a white solid (yields are reported in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[222]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 80/20, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{\text{max}}$ =208 nm);  $t_{\text{R1}}$  = 17.1 min,  $t_{\text{R2}}$  = 18.4 min.

General procedure H: Phosphine-catalyzed  $\beta$ -borylation of methyl crotonate and determination of enantiomeric excess

A dry Schlenk tube flushed with argon was charged with the appropriate phosphine catalyst (0.05 mmol, 0.1 equiv.), caesium carbonate (25 mg, 0.08 mmol, 0.15 equiv.) and bis(pinacolato)diboron (140 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.). Freshly distilled THF (2 mL) was then added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature to dissolve the phosphine and the borane reagents completely. Methyl crotonate **13g** (50 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) and MeOH (100  $\mu$ L, 2.5 mmol, 5 equiv.) were then successively added and the reaction mixture was stirred at 70 °C until complete conversion (followed by  $^1\text{H}$  NMR). The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. After filtration through a silica pad, the crude was engaged in the oxidation step for determination of the e.e.. Alternately, it could be purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95/5 to 8/2) to furnish methyl 3-(pinacolatoboranyl)butanoate **13h**. Spectral data were in agreement with literature.<sup>[220a]</sup>

For enantiomeric excess determination, the boronic ester was transformed into the corresponding benzoate **13i**:

To the crude borylation product (0.5 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) and water (2 mL), sodium perborate (769 mg, 2.5 mmol, 5 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred vigorously for 18 h at room temperature, diluted with water and then extracted with dichloromethane (3  $\times$  20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. At 0 °C, to a solution of crude methyl 3-hydroxybutanoate (0.5 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (5 mL), pyridine (100  $\mu$ L, 1.01 mmol, 2 equiv.) and benzoyl chloride (115  $\mu$ L, 2.5 mmol, 5 equiv.) were successively added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and was then quenched at 0 °C by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3  $\times$  15 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9/1 to 8/2) to afford methyl 3-(benzoyloxy)butanoate **13i** as a colorless oil (yields over 3 steps are reported in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[220a]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiralpak IB column (hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{\text{max}}$ =208 nm);  $t_{\text{R1}}$  = 12.8 min,  $t_{\text{R2}}$  = 13.3 min. All runs afforded the racemic product.

F. Procedures for the use of phosphine as ligand in organometallic catalysis

General procedure I: *Palladium-catalyzed hydrosilylation of styrene and determination of enantiomeric excess*

A dry Schlenk tube flushed with argon was charged with styrene **13j** (50 mg, 0.48 mmol, 1 equiv.), allylpalladium chloride dimer (4.4 mg, 0.012 mmol, 2.5 mol%) and the appropriate phosphine ligand (0.024 mmol, 5 mol%). The mixture was stirred for 20 minutes and quickly sonicated to furnish a clean yellow solution. Trichlorosilane (100  $\mu$ L, 0.96 mmol, 2 equiv.) was then slowly added and the mixture took instantaneously a black coloration. It was stirred until complete conversion (followed by  $^1\text{H}$  NMR) and concentrated under reduced pressure. The crude was redissolved in DCM, transferred into a 10 mL flask and volatiles were removed. The crude was purified by bulb-to-bulb distillation (high vacuum) to furnish the corresponding trichloro(1-phenylethyl)silane **13k** with 63-92% yields as a colorless oil. Spectral data were in agreement with literature.

For enantiomeric excess determination, the alkyltrichlorosilane was transformed into the corresponding alcohol by Fleming-Tamao oxidation; the reaction scale was based on the yield of the previous step:

*The reactions were launched on different scales of alkyltrichlorosilane from 72 to 105 mg (0.3-0.44 mmol)*

The freshly distilled alkyltrichlorosilane (1 equiv.) was dissolved in a mixture of THF (8 mL) and MeOH (8 mL).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6 equiv.), KF (6 equiv.) and 30% aqueous solution of hydrogen peroxide (300  $\mu$ L) were then successively added. The resulting suspension was vigorously stirred overnight. Water (10 mL) was then added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  15 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  8/2) to afford 1-phenylethanol **12e** as an oil (yields are given in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Spectral data were in agreement with literature.<sup>[223]</sup> The enantiomeric ratio was measured by **CPHPLC** on a Chiracel OD-H column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL/min,  $\lambda_{\text{max}}$ =204 nm);  $t_{\text{R}1}$ = 16.2 min,  $t_{\text{R}2}$ = 18.2 min.

# CHAPITRE IV

ACCÈS À DE NOUVEAUX ACIDES DE LEWIS À  
CHIRALITÉ AXIALE





**- SOMMAIRE -**

I.	LES ACIDES DE LEWIS, GENERALITES .....	188
A.	<i>Estimation de l'acidité de Lewis d'un composé</i> .....	188
1.	Méthodes de Gutman-Beckett et Childs .....	188
a.	<i>Méthode de Gutmann-Beckett</i> .....	188
b.	<i>Méthode de Childs</i> .....	189
2.	Méthode par affinité de fluorure .....	189
3.	Index global d'électrophile .....	189
II.	ACCES AUX ACIDES DE LEWIS BORES.....	191
A.	<i>Utilisation du bore en tant qu'acide de Lewis</i> .....	191
1.	Propriétés de l'élément bore et de ses substituants .....	191
2.	Avantages et inconvénients .....	191
B.	<i>Méthodes d'accès</i> .....	192
1.	Piégeage de boranes électrophiles (Voie A).....	193
2.	Introduction et fonctionnalisation de trifluoroborate de potassium (Voie B).....	194
a.	<i>Accès et purification</i> .....	194
b.	<i>Activation et fonctionnalisation</i> .....	196
3.	Application à la synthèse de biphénylboranes .....	200
a.	<i>Version racémique</i> .....	200
b.	<i>Vers une version énantioenrichie</i> .....	201
C.	<i>Conclusion</i> .....	202
III.	ACIDES DE LEWIS BASES SUR LES DERIVES DU SILICIUM.....	204
A.	<i>Propriétés de l'élément silicium</i> .....	204
1.	Généralités .....	204
2.	Acidité de Lewis .....	204
B.	<i>Methodologie de préparation dans la littérature</i> .....	206
1.	Utilisation du silicium dans le domaine des paires de Lewis frustrées .....	206
2.	Variations envisagées au sein du laboratoire.....	207
C.	<i>Conclusion</i> .....	210
IV.	CONCLUSION .....	211
V.	PARTIE EXPERIMENTALE .....	212
A.	<i>Synthesis of boronic ester</i> .....	212

B.	<i>Synthesis of potassium trifluoroborate salts</i> .....	212
C.	<i>Functionalization of potassium trifluoroborate salts</i> .....	215
D.	<i>Oxidation of organotrifluoroborates</i> .....	217
E.	<i>Synthesis of cyclic silane</i> .....	218

### - LISTE DES SCHEMAS –

Schéma IV- 1	Pyramidalisation du borane dans le complexe LA/LB .....	191
Schéma IV- 2	Accès aux triarylboranes .....	193
Schéma IV- 3	Obtention du chlorobis(pentafluorophényl)borane .....	193
Schéma IV- 4	Conditions réactionnelles de la synthèse des trifluoroborates de potassium .....	195
Schéma IV- 5	Utilisation du TMSCl pour l'activation des trifluoroborates .....	196
Schéma IV- 6	Utilisation du SiCl <sub>4</sub> .....	197
Schéma IV- 7	Fonctionnalisation de PhBF <sub>3</sub> K dans l'acétonitrile sans activateur .....	198
Schéma IV- 8	Conditions réactionnelles pour la fonctionnalisation de 15c dans divers solvants .....	199
Schéma IV- 9	Fonctionnalisation du composé 15b pour l'obtention de diaryl(biphényl)boranes .....	200
Schéma IV- 10	Accès au composé <b>15b</b> énantiomériquement enrichi et contrôle de sa pureté énantiomérique .....	201
Schéma IV- 11	Influence de la substitution en ortho du borane .....	203
Schéma IV- 12	Illustration du système cyclique contraint pour l'élaboration d'acides de Lewis silylés .....	206
Schéma IV- 13	Création du motif dioxasilolane .....	209

### - LISTE DES FIGURES –

Figure IV- 1	Complexe LA/crotonaldéhyde .....	189
Figure IV- 2	Trifluoroborates de potassium obtenus .....	195
Figure IV- 3	Échelle d'acidité de Lewis de silanes et d'acides types .....	205
Figure IV- 4	Acidité de Lewis par FIA des composés silylés A,B et C utilisés en chimie de type FLP .....	207
Figure IV- 5	Dérivés silylés recherchés .....	208

### - LISTE DES TABLEAUX –

Tableau IV- 1	Résultats des synthèses de 16b-c .....	199
---------------	--	-----

### - LISTE DES EQUATIONS –

Équation IV- 1	Calcul de l'AN par la méthode de Gutmann-Beckett .....	188
----------------	--	-----

Après avoir montré que nous étions capables de synthétiser les biphényles et de les personnaliser par échanges successifs halogène/lithium, nous avons appliqué ces méthodes à l'accès à de nouvelles biphénylmonophosphines en contrôlant parfaitement la configuration axiale de ces dernières. Néanmoins, aucune stéréoinduction n'a été obtenue en réactivité du type paire de Lewis frustrée lorsque la chiralité était portée par ces phosphines seules.

Dans un second volet du projet, nous comptons étudier des paires de Lewis frustrées chirales dont la chiralité serait portée par l'acide de Lewis (**famille II**, Schéma I- 6, chapitre I). Dans cette deuxième approche, nous nous attendions à obtenir de bien meilleures énantiosélectivités, pour peu que ces acides de Lewis chiraux soient accessibles. En effet, en accord avec le mécanisme réactionnel accepté jusqu'à présent, l'étape stéréodéterminante dans le système catalytique de réduction des composés insaturés et plus particulièrement de dérivés carbonylés est le transfert de l'hydrure porté par l'acide de Lewis. Si de nombreux travaux ont mis en lumière le fort potentiel des acides de Lewis chiraux dans les réductions stéréosélective de composés insaturés, d'autres montrent la nécessité d'une association acide de Lewis chiral et base de Lewis pour garantir une meilleure stéréoinduction.<sup>[15b, 25d]</sup>

Dans ce chapitre, nous allons nous tourner vers l'accès à des acides de Lewis portant une chiralité axiale. Nous nous concentrerons sur l'élaboration de méthodes permettant d'obtenir des composés achiraux portant des acides de Lewis originaux et tenterons de transposer ces derniers sur une charpente chirale (voire énantioenrichie), le biphényle.

Les objectifs à moyen terme de ce deuxième volet du projet étaient de comparer la stéréoinduction de ces systèmes acide chiral/base achirale à ceux où la base est chirale et l'acide achiral, mais aussi de servir de tremplin pour la synthèse et l'évaluation de FLP intramoléculaires chirales.

## I. Les acides de Lewis, généralités

Comme rappelé dans le premier chapitre de cette thèse, en accord avec la définition de Lewis, un acide de Lewis est une espèce possédant une orbitale électronique vacante capable d'accepter les électrons d'une orbitale occupée d'une autre espèce nommée base de Lewis.

Diverses méthodes ont été développées pour juger du caractère acide de Lewis d'un composé et nous présenterons ici les méthodes principalement employées.

### A. Estimation de l'acidité de Lewis d'un composé

#### 1. Méthodes de Gutmann-Beckett et Childs

Les méthodes les plus employées dans la détermination d'acidité de Lewis sont les méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs et se basent sur l'analyse par RMN d'un mélange entre l'acide de Lewis considéré et une base de Lewis utilisée comme sonde standard.<sup>[224]</sup>

##### a. Méthode de Gutmann-Beckett

Dans le cas de la méthode de Gutmann-Beckett, la mesure empirique de l'acidité est assimilée à une différence de déplacement en RMN  $^{31}\text{P}$ .<sup>[224a, b]</sup> On réalise un mélange de l'acide de Lewis étudié avec l'oxyde de triéthylphosphine dans un solvant deutéré chloré (dans la majorité des cas). Par analyse RMN on peut calculer le  $\Delta(\delta^{31}\text{P})$  qui correspond à la différence de déplacement chimique entre  $\text{OPEt}_3$  libre et le complexe  $\text{LA}\cdot\text{OPEt}_3$ .

Dans le but de classer les différents acides de Lewis testés par cette méthode, une nouvelle valeur est définie et correspond à un « Acceptor Number » ou AN.

$$AN = (\delta^{31}\text{P}_{LA} - \delta^{31}\text{P}_{Hexane}) \times \frac{100}{(\delta^{31}\text{P}_{\text{SbCl}_5} - \delta^{31}\text{P}_{Hexane})} = (\delta^{31}\text{P}_{LA} - 41) \times \frac{100}{(86.1 - 41)}$$

Équation IV- 1 Calcul de l'AN par la méthode de Gutmann-Beckett

Cette mesure permet d'encadrer les acidités de Lewis avec des valeurs allant de 0 pour l'hexane et une valeur de 100 pour le  $\text{SbCl}_5$ . Lors de la mise au point de cette méthode certaines valeurs dépassaient tout de même de l'échelle comme les trihaloboranes  $\text{BX}_3$  (X= Cl, AN=106 ; Br, AN= 109 ; I, AN= 115) par exemple.

### b. Méthode de Childs

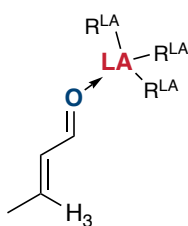


Figure IV- 1 Complexe LA/crotonaldéhyde

La méthode de Childs quant à elle s'intéresse à la variation du déplacement chimique d'un complexe entre l'acide de Lewis étudié et une autre base de Lewis, faible, à savoir le crotonaldéhyde et la mesure d'une variation de déplacement chimique non plus en RMN  $^{31}\text{P}$  mais en RMN  $^1\text{H}$ .<sup>[224c]</sup> Plus l'acide complexé est fort, plus le signal du proton H3 du crotonaldéhyde sera déblindé en prenant comme référence  $\delta_{\text{H}_3} = 6.93$  ppm (crotonaldéhyde libre).

Ces méthodes basées sur la mesure d'un déplacement chimique sont les plus simples à réaliser d'un point de vue pratique et permettent d'accéder rapidement à la grandeur souhaitée. Cela étant elles ne sont pas toujours fiables (donnant parfois des résultats inverses l'une de l'autre) et ne sont pas compatibles avec tous les acides de Lewis. En effet, selon la théorie HSAB, la méthode de Gutmann-Becket employant la base dure  $\text{Et}_3\text{PO}$  sera plus compatible avec les acides durs alors qu'à l'inverse le crotonaldéhyde de la méthode de Childs, qui est une base molle, réagira préférentiellement avec les bases molles. De plus, les résultats pourront aussi être influencés par l'utilisation d'acides de Lewis stériquement contraints.

### 2. Méthode par affinité de fluorure

La méthode de détermination de l'acidité de Lewis par affinité de fluorure (FIA) se base sur l'enthalpie de complexation d'un ion fluorure par un acide de Lewis étudié en phase gazeuse. Cette méthode se veut être la plus générale dans la détermination de l'acidité de Lewis. En effet, l'ion fluorure est une base de Lewis très forte (et un nucléophile dur) et de petite taille et est donc compatible avec la majorité des acides de Lewis étudiés dans le domaine de l'organocatalyse.

Si, au départ, ces valeurs étaient obtenues expérimentalement, il est désormais possible, avec l'aide de la chimoinformatique, de calculer ces valeurs de façon théorique et d'obtenir de bonnes corrélations théorie/expérimentation. Cette observation est particulièrement vraie pour les éléments des deux premières périodes de la classification périodique tendant même vers des valeurs exactes de l'acidité de Lewis.<sup>[225]</sup>

### 3. Index global d'électrophile

Plus récemment, l'équipe de Stephan, en tenant compte des précédentes études sur la détermination de l'index d'électrophilie par Parr a remis au goût du jour une variante de ce paramètre dans le but d'établir une autre échelle d'acidité de Lewis, l'Index Global d'Électrophilie (GEI ou *Global Electrophilicity Index*).<sup>[226]</sup> Ce dernier, fonction des énergies des orbitales HOMO et LUMO permet d'atteindre un ordre de précision comparable à la

technique de FIA. Cette technique est nouvelle dans le sens où elle permet des calculs ne dépendant que des propriétés intrinsèques des espèces considérées et s'éloignant donc des techniques standards se basant sur la définition de Lewis. Si l'acidité de Lewis est un paramètre thermodynamique basé sur un équilibre de complexation, l'électrophilie, quant à elle, est un paramètre cinétique. L'utilisation de ce concept est trompeur dans notre cas mais les études réalisées par Stephan vont bien dans le sens d'une méthode efficace pour estimer l'acidité de Lewis.

Les différentes méthodes présentées par avant sont bien sûr complémentaires. Une méthode sera plus facilement utilisable qu'une autre en fonction des situations présentées et il ne semble, pour l'heure, pas exister de méthode préférentielle de détermination de l'acidité.

## II. Accès aux acides de Lewis borés

### A. Utilisation du bore en tant qu'acide de Lewis

#### 1. Propriétés de l'élément bore et de ses substituants

L'élément bore appartient au groupe 13 de la classification périodique et dans ce groupe il est le seul non-métal. Du fait de sa configuration  $1s^2 2s^2 2p^1$ , il ne possède que 3 électrons de valence, il est donc trivalent et possède une hybridation  $sp^2$  expliquant sa géométrie trigonale plane. Il possède de plus une orbitale  $2p$  vacante (lacune électronique) perpendiculaire au plan des trois orbitales  $sp^2$ .

Lors de l'interaction avec un substrat possédant une orbitale pleine non-liante (une base de Lewis), le recouvrement orbitalaire entre cette orbitale non-liante et l'orbitale  $2p$  vacante induit le passage du bore de l'état d'hybridation  $sp^2$  à  $sp^3$  impliquant l'évolution de la géométrie de trigonal plan à tétraédrique. (voir Schéma IV- 1).

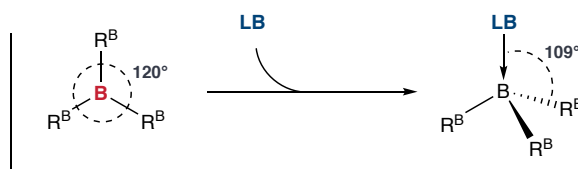


Schéma IV- 1 Pyramidalisation du borane dans le complexe LA/LB

L'atome de bore est un acide de Lewis par nature et ses propriétés sont fortement influencées par ses substituants. En effet, son acidité est d'autant plus grande que ses substituants sont électroattracteurs.

#### 2. Avantages et inconvénients

Dans le domaine des paires de Lewis frustrées, le borane utilisé par excellence est le BCF ( $B(C_6F_5)_3$ ). Ce dernier, utilisé en version non-stéréosélective, a été remplacé par le résidu - $B(C_6F_5)_2$  sur diverses charpentes intramoléculaires et/ou énantiométriques et permet de conserver d'excellentes propriétés acides de Lewis.

Si les boranes appauvris sont de très bons acides de Lewis ( $AN$  du BCF= 80.5), l'inconvénient majeur qu'ils présentent est leur stabilité (vis-à-vis de l'humidité) qui dépend fortement de la présence et du nombre de groupements/atomes électroattracteurs.

Dans certains cas, comme cela a été décrit par Krempner ou Slootweg par exemple, l'utilisation de boranes plus riches en électrons a été rendue possible par l'utilisation de bases de Lewis plus fortes ou l'emploi de superbases, les espèces obtenues présentant tout de même de bonnes propriétés en chimie des paires de Lewis frustrées.<sup>[37, 93-95, 117a, 227]</sup>

Les méthodes d'introduction des groupements borés seront présentées par la suite mais il est intéressant de noter la grande modularité de l'acidité de Lewis des boranes. Le but de ce



projet est d'obtenir à la fois une forte acidité de Lewis et une espèce robuste, il faudra donc pouvoir aisément varier les substituants de ces derniers.

Depuis quelques années, le groupe de Soós a été pionnier dans l'étude de nouveaux résidus acides de Lewis par la fonctionnalisation à souhait des boranes. Cette méthodologie sera présentée plus loin mais il est intéressant de voir que cette équipe base ses synthèses sur la fonctionnalisation de sels de trifluoroborate de potassium qui sont des intermédiaires simples d'accès et très stables. En effet, la synthèse de boranes ou de leurs précurseurs nécessite généralement des manipulations et un travail en conditions hautement protectrices ; cette nouvelle méthodologie représente un avantage très important pour les développements futurs en se basant sur l'utilisation d'un sel de grande stabilité et sa fonctionnalisation plus directe par l'addition de réactifs de Grignard.

En combinant cette méthode à la très grande diversité des résidus possibles et leur acidité respectives comme montré par Sivaev, il est alors possible d'envisager une personnalisation à souhait des boranes, du contrôle de leur acidité à celui de leur stabilité.<sup>[228]</sup>

## B. Méthodes d'accès

En cherchant à rester cohérent dans notre projet concernant le développement de nouveaux catalyseurs de type FLP sans métal de transition, il nous fallait employer des techniques de fonctionnalisation allant dans ce sens. Ainsi, dans le but d'introduire un résidu boré sur une molécule organique, deux méthodes sont envisageables : (1) l'addition d'un électrophile boré additionné sur un intermédiaire carbométallique ou (2) l'hydroboration d'une liaison insaturée.

Ces deux techniques ont été employées pour la synthèse de nouveaux catalyseurs du type FLP. L'hydroboration a été employée notamment par Erker et Du. L'addition d'un borane électrophile est quant à elle la technique la plus répandue employant dans la majorité des cas le chlorobis(pentafluorophényl)borane.

Dans le but de fonctionnaliser le biphenyle et accéder aux triarylboranes de la **famille II** ainsi qu'obtenir les meilleures stéréoinductions possibles nous nous sommes focalisés sur l'introduction d'électrophiles borés sur des intermédiaires organométalliques en position *ortho* de l'axe de chiralité. Peu d'exemples de ce motif sont présents dans les catalyseurs FLP. En effet, Piers a été le premier à proposer la synthèse de biarylboranes énantioenrichis. Ces derniers n'ont conduit qu'à 34% d'excès énantiomérique dans les réactions d'allylstannation d'aldéhydes.<sup>[104]</sup> Repo a, quant à lui, rapidement tendu vers la synthèse d'un catalyseur du type FLP intramoléculaire (ces travaux ont été publiés alors que notre projet avait d'ores et déjà débuté).<sup>[120]</sup> S'intéressant tout d'abord à l'accès aux acides de Lewis, nous avons décidé d'étudier l'apport du biphenyle sur les boranes correspondants.

Pour introduire le motif borane sur un aryllithien deux méthodes existent. Une première méthode (voie A du Schéma IV- 2) consiste en l'addition directe d'un borane électrophile sur le lithien généré et la formation en une étape du borane recherché. La deuxième (voie B du Schéma IV- 2) consiste en l'introduction d'un précurseur de borane du type acide ou ester boronique mais aussi trihaloborane par exemple, leur éventuelle conversion en sel de trifluoroborate de potassium et leur fonctionnalisation par l'addition d'intermédiaires carbométalliques.

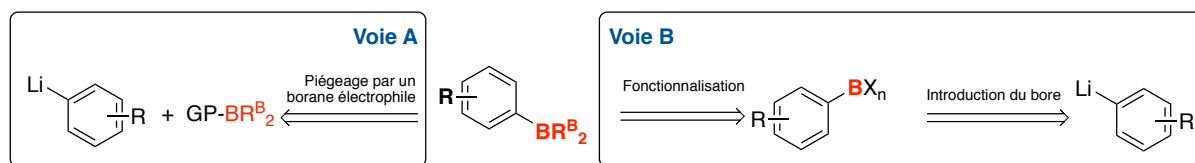


Schéma IV- 2 Accès aux triarylboranes

### 1. Piégeage de boranes électrophiles (Voie A)

L'utilisation de boranes électrophiles est très répandue dans la littérature comme indiqué précédemment. L'accès au chlorobis(pentafluorophényl)borane majoritairement utilisé dans les différents travaux en chimie des paires de Lewis frustrées est décrit par Chivers et Piers.<sup>[229]</sup> Cette méthode se base sur la synthèse d'un dérivé organostannique qui par échange Sn/B à l'aide du  $\text{BCl}_3$  permet l'obtention du chloroborane désiré. La synthèse du chloroborane a été reproduite par un précédent post-doctorant du laboratoire, le Dr Mickaël Fer (voir Schéma IV- 3).

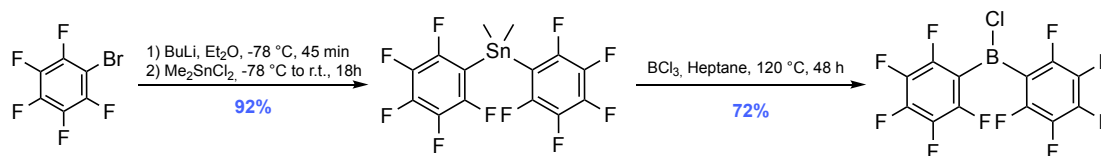


Schéma IV- 3 Obtention du chlorobis(pentafluorophényl)borane

La faible disponibilité commerciale des halodiarylboranes peut être expliquée par la méthode d'obtention plutôt ardue et leur stabilité réduite. Cette méthode est tout de même très utile car elle permet d'atteindre un grand nombre de structures d'haloboranes différentes en variant les propriétés acides de Lewis de ces derniers.

Les seules utilisations de cette voie d'introduction ainsi que la mise au point de conditions réactionnelles permettant la synthèse de FLP intramoléculaires chirales seront présentées dans le chapitre suivant.

En conclusion, cette méthode d'introduction présente l'avantage de pouvoir ajouter en une étape le groupement diarylborane sur l'arylmétal de choix. Cela étant, la faible disponibilité des boranes électrophiles correspondants ainsi que leur préparation plus ardue limite grandement l'utilisation de cette voie.

## 2. Introduction et fonctionnalisation de trifluoroborate de potassium (Voie B)

La première synthèse d'un sel de trifluoroborate remonte au début des années 1960 avec les travaux de Chambers. Ce dernier accédait au (trifluorométhyl)trifluoroborate de potassium obtenu par transfert entre le triméthylstannane correspondant et le trifluorure de bore gazeux.<sup>[230]</sup> S'en sont suivis la conversion en trifluoroborates de potassium de dihaloboranes par le fluorure de potassium étudiée par Kaufmann en 1988, et enfin la conversion d'acides boroniques par le bifluorure de potassium étudiée par Vedejs en 1995.<sup>[231]</sup> Cette méthode est à l'heure actuelle la plus employée.

Depuis lors, à la vue de la grande disponibilité commerciale d'acides ou d'ester boroniques ou de la facile synthèse de telles espèces et de leur facile conversion en trifluoroborates de potassium correspondants, l'utilisation du groupement R-BF<sub>3</sub>K n'a cessé d'augmenter.<sup>[232]</sup>

Au départ, l'utilité de ce groupement a concerné l'accès aisé aux acides de Lewis du type R-BF<sub>2</sub>. Rapidement, les avantages des trifluoroborates de potassium en comparaison des acides ou des esters boroniques, à savoir d'être basé sur un borane quaternaire qui n'est plus acide de Lewis, empêchant de cette manière les réactions secondaires (oxydation de la liaison C-B, stabilité accrue vis-à-vis de la protodéboronation) mais aussi la facilité d'accès et de purification à de tels composés, ont conduit à l'utiliser comme un groupement boré de choix dans les coupages croisés de Suzuki-Miyaura.<sup>[233]</sup>

Plus récemment, les trifluoroborates de potassium ont révélé un nouvel avantage, à savoir leur utilisation comme précurseurs stables de triarylboranes. Les premiers travaux de Piers mais en majorité ceux de Soós ont montré la polyvalence de ce groupement et sa fonctionnalisation aisée pour la synthèse de groupements borés acides de Lewis d'intérêt.<sup>[23d, 104, 234]</sup> Nous avons donc repris cette méthode pour accéder aux biphénylboranes souhaités.

### a. Accès et purification

La méthode la plus employée pour accéder aux trifluoroborates de potassium est l'addition d'une solution aqueuse saturée de bifluorure de potassium sur une solution d'un acide ou d'un ester boronique dans le méthanol. Nous avons, par cette méthode, entrepris la synthèse des composés **15x** en suivant les conditions présentées dans le Schéma IV- 4.

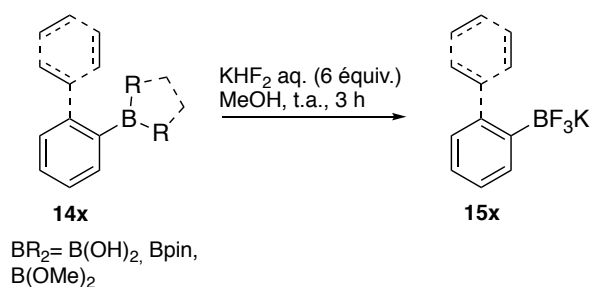


Schéma IV- 4 Conditions réactionnelles de la synthèse des trifluoroborates de potassium

Une fois l'addition du bifluorure de potassium dans la solution du précurseur **14x** dans le méthanol, la réaction nécessite de quelques minutes à quelques dizaines de minutes pour être complète. Dans un souci de généralisation, les expériences ont été réalisées sur une période de 3h. Les solvants (eau et méthanol) sont évaporés sous pression réduite et le résidu est dissous dans l'acétone. L'excès de  $\text{KHF}_2$ , insoluble dans ce solvant, est éliminé par filtration sur coton. Le filtrat, qui ne contient alors plus que des composés organiques résiduels ainsi que le trifluoroborate de potassium recherché est concentré sous pression réduite. Le résidu est finalement repris dans un solvant hydrocarboné (pentane, hexane ou heptane). Le produit recherché y est insoluble et peut être isolé par filtration sur un fritté. Par cette méthode, les différents composés **15x** recherché sont isolés rapidement avec une grande pureté. Ils sont présentés dans la Figure IV- 2.

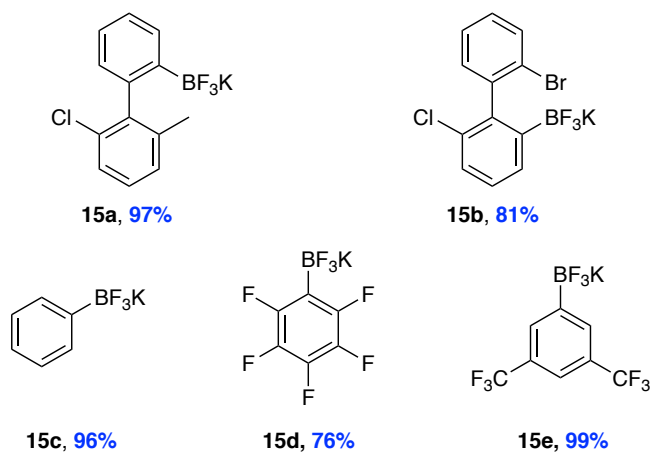


Figure IV- 2 Trifluoroborates de potassium obtenus

b. Activation et fonctionnalisation

Dans le but de mettre au point des conditions réactionnelles optimales pour la *B*-arylation de trifluoroborates de potassium, nous nous sommes concentrés sur un substrat type, le phényltrifluoroborate de potassium. Ce dernier a été employé dans diverses réactions de fonctionnalisation par le phényllithium ou le bromure de phénylmagnésium. Le résultat qualitatif était obtenu par analyse GC-MS du milieu réactionnel après filtration des sels.

i. Activation et formation *in situ* de dihaloboranes

- Utilisation du TMSCl

Dès les premières utilisations des sels de trifluoroborate de potassium, Vedejs rapporte l'activation de ces sels par l'addition de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl). Cette réaction permet l'abstraction d'un fluorure et l'obtention d'un intermédiaire du type R-BF<sub>2</sub> accompagnée de la formation de TMSF gazeux.<sup>[231b]</sup> Ce type d'activation a été réemployé dans d'autres cas pour la formation de triarylboranes par exemple. Dans cet exemple de Wagner, après l'addition de 2 équivalents d'un aryllithien, le TMSCl est employé pour l'abstraction du dernier fluorure et la formation du composé recherché.<sup>[235]</sup>

Nous avons employé cette technique dans la fonctionnalisation du composé **15c** (voir Schéma IV- 5) dans les conditions développées par Wagner, mais aucune trace du produit souhaité n'a été observée.

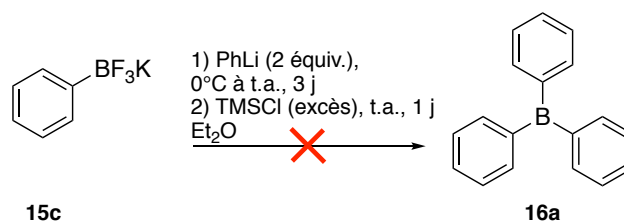


Schéma IV- 5 Utilisation du TMSCl pour l'activation des trifluoroborates

- Utilisation du  $\text{BF}_3$

Avec cet autre fluorophile, utilisé sous sa forme gazeuse, Piers a décrit l'activation d'un intermédiaire binaphtyltrifluoroborate de potassium chiral en difluoroborane correspondant et l'addition de 2 équivalents du réactif de Grignard portant le résidu  $\text{C}_6\text{F}_5$ .<sup>[104]</sup> L'activation dans ce cas se fait par métathèse de ligands. Nous n'avons pas testé cette méthode dans le cas de nos composés.

- Utilisation de  $\text{SiCl}_4$

Un autre activateur possible des sels de trifluoroborates est le tétrachlorosilane. L'affinité du silicium pour les fluorures permet la métathèse de ligands entre le bore et le silicium et la formation de l'intermédiaire  $\text{R-BCl}_2$ . Matteson a utilisé cette technique pour la synthèse de dérivés du 9-BBN par exemple.<sup>[236]</sup>

Différents solvants coordinants ont été utilisés dans nos travaux et après ces différents essais nous nous sommes tournés vers l'utilisation de l'acétonitrile, seul solvant à avoir permis d'observer une conversion non-nulle (voir Schéma IV- 6).

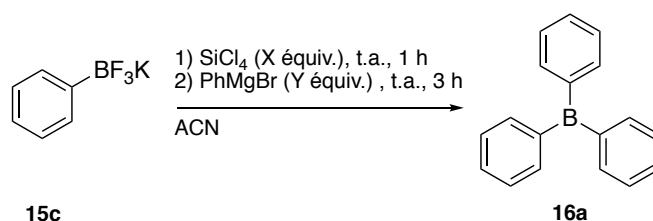


Schéma IV- 6 Utilisation du  $\text{SiCl}_4$

Dans un premier essai, nous avons utilisé **2 équivalents** de  $\text{SiCl}_4$  et **2 équivalents** de  $\text{PhMgBr}$ . Après une heure de réaction entre le composé **15c** et  $\text{SiCl}_4$ , le milieu a été concentré en partie pour ôter l'excès de l'activateur et 2 équivalents de  $\text{PhMgBr}$  ont été ajoutés.

Par analyse du brut de réaction, nous avons pu voir que l'évaporation de  $\text{SiCl}_4$  et de ses dérivés fluorés n'était pas suffisante car le réactif de Grignard a réagi majoritairement avec ces derniers et seules des traces de **16a** ont été observées. Cela étant, différents intermédiaires silylés ont pu être observés dont le difluorodiphénylsilane et le fluorotriphénylsilane. La présence de ces composés montre que  $\text{SiCl}_4$  a bien été converti par l'échange  $\text{Cl/F}$  et a donc bien effectué l'activation du trifluoroborate de potassium en dichloroborane correspondant.

En utilisant **0.5 équivalent** de  $\text{SiCl}_4$  et **4 équivalents** de  $\text{PhMgBr}$ , le ratio des réactifs doit permettre de substituer l'espèce active même si le réactif de Grignard réagit entièrement avec le silane. Dans ces conditions, le phényltrifluoroborate de potassium est entièrement converti et le produit **16a** est obtenu majoritairement dans le milieu.

ii. Fonctionnalisation des trifluoroborates de potassium – résultats préliminaires

Comme présenté précédemment, quelques méthodes existent dans le but d'activer le résidu  $\text{BF}_3\text{K}$  et le rendre plus réactif, et donc d'en faire un meilleur électrophile. La seule méthode testée qui, dans nos mains, permettait de fonctionnaliser le phényltrifluoroborate de potassium à l'aide du bromure de phénylmagnésium s'est avérée non-transposable à d'autres réactifs de Grignard (bromure de mésitylmagnésium par exemple).

Dès 2015, Soós montre qu'il est possible de fonctionnaliser les aryltrifluoroborates, sans besoin d'activateur, par l'addition de réactifs de Grignard sur une suspension du sel dans un solvant étheré.<sup>[23d, 234]</sup> Cette méthode lui permet d'accéder à différents triarylboranes.

Nous avons donc choisi d'étudier une variation de cette méthode et avons réalisé le premier test en additionnant 2 équivalents de bromure de mésitylmagnésium à une suspension du composé **15c** dans l'acétonitrile à température ambiante (voir Schéma IV- 7). Dans ces conditions il a été possible d'obtenir le dimésitylphénylborane **16b** (majoritaire par analyse GC-MS), isolé avec un rendement de 62%.

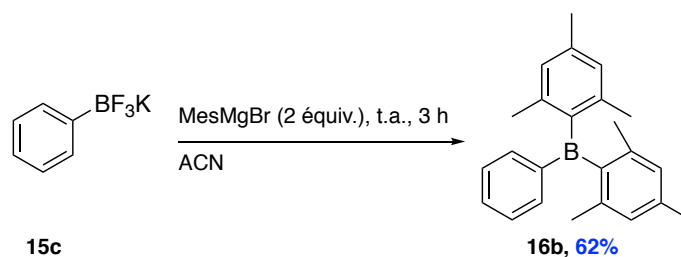


Schéma IV- 7 Fonctionnalisation de  $\text{PhBF}_3\text{K}$  dans l'acétonitrile sans activateur

iii. Extension de la méthodologie

Pour étendre ce résultat à différents solvants, nous avons choisi deux réactifs de Grignard d'intérêt, le bromure de mésitylmagnésium et le bromure de (2,3,5,6-tétrafluorophényl)magnésium. Il est bien entendu possible de varier très rapidement le réactif de Grignard et donc l'acidité de Lewis du borane obtenu en utilisant l'haloarène de notre choix. Le groupement mésityle permet la synthèse de boranes stériquement encombrés plus stables mais sous-utilisés dans le domaine de la chimie des paires de Lewis frustrées car présentant une acidité de Lewis plus faible.<sup>[117, 119]</sup> Le groupement 2,3,5,6-tétrafluorophényl quant à lui, représente une alternative viable au groupement  $\text{C}_6\text{F}_5$ . Malgré une acidité de Lewis légèrement plus faible (l'acidité de Lewis de  $\text{B}(\text{4-HC}_6\text{F}_4)_3$  est estimée à 97% de celle du BCF par la méthode de Gutmann-Becket ou de Childs<sup>[17c]</sup>) ce groupement offre un bon ratio acidité/stabilité. En effet, l'absence des atomes de fluor aux positions *para* permet de contrer les réactions parasites observées sur le BCF ( $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  par des phosphines par exemple).

En suivant les conditions décrites dans le Schéma IV- 8, les boranes **16b-c** ont pu être synthétisés dans différents solvants et les résultats sont reportés dans le Tableau IV- 1.

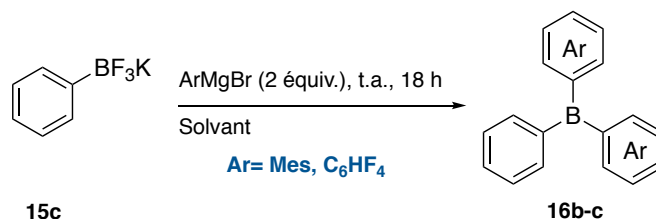


Schéma IV- 8 Conditions réactionnelles pour la fonctionnalisation de **15c** dans divers solvants

Tableau IV- 1 Résultats des synthèses de **16b-c**

\* : obtenu comme complexe du 3,3-diméthoxyoxétane (DMO)

Solvant	Addition de MesMgBr Rendement <b>16b</b> (%)	Addition de 4-H-C <sub>6</sub> F <sub>4</sub> MgBr Rendement <b>16c</b> (%)
THF	54	43
Éther diéthylique	41	20*
Acétonitrile	62	/
Toluène	54	80

Tandis que la solution de MesMgBr est achetée et titrée avant utilisation, le réactif de Grignard portant le résidu 4-H-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub> est préparé à partir du dérivé bromé par échange brome/magnésium réalisé avec une solution d'*i*PrMgCl dans un solvant étheré. Il faut noter que lors de l'utilisation d'une solution d'*i*PrMgCl dans le THF, après synthèse, le borane est complexé par une molécule de THF. Cette complexation peut être évitée par l'utilisation d'une solution de réactif de Grignard dans l'éther diéthylique.

La solution du réactif de Grignard est additionnée directement ou canulée (dans le cas d'un réactif de Grignard préparé fraîchement) sur une suspension du composé **15c** dans le solvant choisi. Après un temps standard de 18h, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est extrait au toluène dans le but d'éliminer les sels de magnésium par filtration sur Célite®. Le filtrat est alors à nouveau concentré sous pression réduite pour donner les composés recherchés sous la forme de solides. Si des impuretés subsistent (par analyse RMN), le solide est soumis à une sonication en présence d'hexane ou d'heptane sec et filtré sur verre fritté pour obtenir le borane purifié.

Des tests en présence de l'activateur SiCl<sub>4</sub> ont aussi été réalisés mais n'ont pas permis d'isoler les produits recherchés proprement.

Les rendements obtenus vont de bons à excellents et dépendent fortement des solvants et du réactif de Grignard utilisés. Il est intéressant de remarquer que s'il était possible d'obtenir le borane possédant les groupements mésityle dans l'acétonitrile (sans addition du bromure de mésitylmagnésium sur le nitrile) il en a été tout autrement en présence du réactif de Grignard dérivé de 4-H-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>.



Le toluène a aussi été testé. Ce dernier est un solvant non-coordinant et doit permettre par exemple de pouvoir éviter toute complexation avec le borane synthétisé. Dans ces conditions, il a été possible d'isoler les boranes recherchés par simple filtration du milieu réactionnel, les sels ayant précipité dans le milieu réactionnel et s'étant déposés sur les parois.

Nous nous sommes par la suite employés à appliquer cette méthodologie à la synthèse de boranes basés sur le biphényle.

### 3. Application à la synthèse de biphenylboranes

En souhaitant transposer cette méthodologie à la fonctionnalisation du biphenyltrifluoroborate de potassium **15b**, basé sur le squelette standard employé dans cette thèse, il a fallu légèrement modifier les conditions et chauffer le milieu réactionnel après l'addition du réactif de Grignard à 90 °C pendant 3 heures pour convertir entièrement le trifluoroborate de départ. Cette modification de procédure peut s'expliquer très probablement par la gêne stérique induite par ce nouveau squelette.

#### a. Version racémique

En version racémique, les conditions réactionnelles ainsi que les composés obtenus sont présentés dans le Schéma IV- 9. Ces exemples ont été réalisés dans le but de pouvoir justifier de l'utilité de cette méthode si elle était appliquée à la synthèse de nouveaux acides de Lewis chiraux. Il s'agit des premiers exemples d'application du passage par les sels de trifluoroborate de potassium pour la synthèse de boranes biphenyliques chiraux.

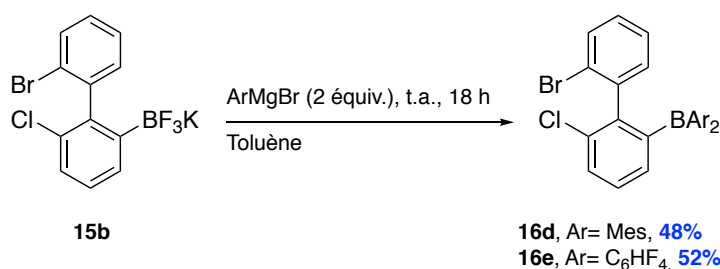


Schéma IV- 9 Fonctionnalisation du composé 15b pour l'obtention de diaryl(biphényl)boranes

Comme nous pouvons le constater, après des traitements identiques à ceux subis par les boranes **16b,c** achiraux et malgré la modification de la température globale de la réaction, les rendements sont tout à fait bons (de l'ordre de 50%) et cette méthode représente donc un accès intéressant aux diaryl(biphényl)boranes et leurs dérivés. Comme rappelé précédemment, un grand nombre d'haloarènes sont disponibles commercialement ou rapidement synthétisables pour servir de précurseurs de réactifs de Grignard et personnaliser les boranes en fonction des propriétés recherchées au niveau de la stabilité ou de l'acidité de Lewis.

b. Vers une version énanti enrichie

Malgré un manque de temps à l'approche de la fin de cette thèse et en ayant constaté le potentiel de cette méthode dans la synthèse de biphenylboranes chiraux, nous avons également pu la valider dans le cadre de l'obtention du composé **15b** en version énanti enrichie. Cette plateforme, ou d'autres molécules en dérivant, pourraient présenter un intérêt majeur dans cette niche synthétique d'utilisation des groupements BF<sub>3</sub>K en synthèse asymétrique de boranes.

Dans ce but nous avons entrepris les réactions présentées dans le Schéma IV- 10.

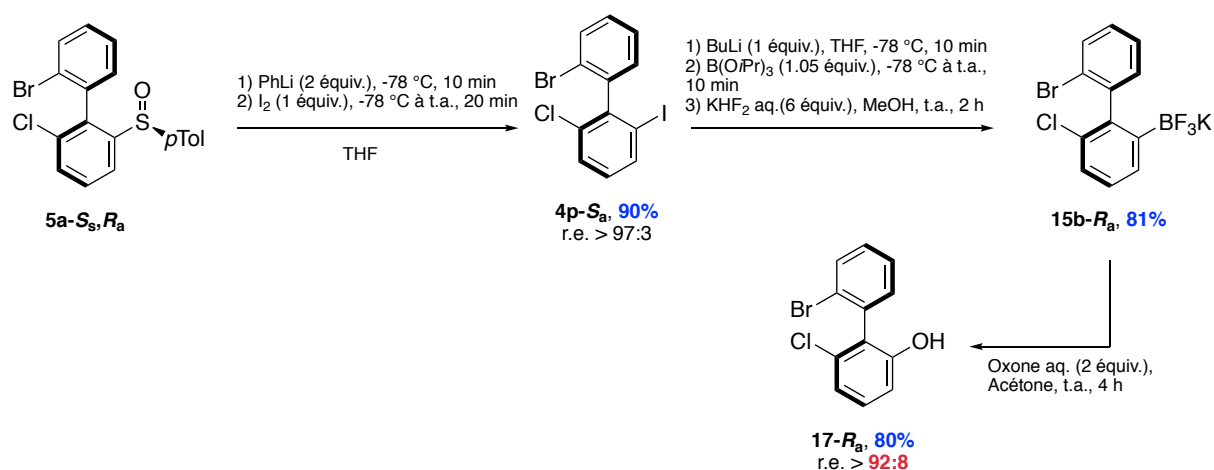


Schéma IV- 10 Accès au composé **15b** énanti enrichi et contrôle de sa pureté énantiomérique

L'obtention du composé **15b-Ra** nécessite une première fonctionnalisation du biphenylsulfoxyde **5a-S<sub>a</sub>, R<sub>a</sub>** par échange sulfoxyde/lithium et piégeage par un atome d'iode conduisant au produit **4p-S<sub>a</sub>**. Cet échange permet de ne pas être en présence d'un sulfoxyde résiduel dans le milieu réactionnel lors de la séquence échange sulfoxyde/lithium et piégeage par le précurseur d'acide boronique pouvant dans ce cas conduire à la formation de l'adduit sulfoxyde•borate. Le composé iodé est converti en trifluoroborate de potassium **15b** par la séquence échange iode/lithium et piégeage par le triisopropylborate puis traitement par le KHF<sub>2</sub>.

Dans le but de déterminer le ratio énantiomérique du mélange et savoir si la réaction était suffisamment rapide pour conserver l'enrichissement énantiomérique de l'axe, le composé **15b-R<sub>a</sub>** a été oxydé en phénol correspondant par l'action de l'oxone conduisant au composé **17-R<sub>a</sub>**. L'analyse du par HPLC en phase chirale et la comparaison avec un échantillon racémique obtenu de la même manière à partir du composé **15b**, ont montré que l'enrichissement était conservé avec un r.e. > 92:8. L'érosion modérée de l'énanti enrichissement (en comparaison de l'oxydation parfaitement contrôlée de l'ester boronique **6b** du chapitre II) peut potentiellement s'expliquer de deux manières :

- La première par le piégeage moins efficace du lithien intermédiaire par le précurseur  $B(OiPr)_3$ .
- La seconde par la plus grande difficulté d'oxyder les composés de type  $BF_3K$  (impossibilité d'oxyder le groupement en présence de NMO dans notre cas). L'utilisation de l'oxone procède peut-être par un mécanisme différent (plus lent) expliquant le phénomène de racémisation partielle.

Le composé **15b-R<sub>a</sub>** est donc le premier exemple de biphényltrifluoroborate de potassium énantiorenrichi. Par manque de temps, la dernière étape, d'arylation du bore, n'a pu être réalisée sur ce composé. Cette nouvelle plateforme pourra cependant potentiellement servir dans le futur dans l'élaboration de nouveaux biphénylboranes chiraux et énantiorenrichis.

### C. Conclusion

Dans cette partie consacrée aux acides de Lewis borés, nous avons pu montrer le fort potentiel de l'utilisation du groupement  $BF_3K$  comme précurseur d'acides de Lewis à acidité et stabilité contrôlées.

Nous avons pu accéder dans différents solvants aux deux diaryl(phényl)boranes modèles et montrer que cette méthodologie était transposable au squelette biphénylique par l'obtention avec de bons rendements (de l'ordre de 50%) des biphénylboranes recherchés **16d-e**.

L'étape suivante, à savoir l'obtention de boranes chiraux, est en cours de développement. Des résultats préliminaires prometteurs ont été obtenus en l'occurrence l'accès au composé **15b-R<sub>a</sub>**. Ce dernier est une plateforme originale pour l'accès à de nouveaux acides de Lewis chiraux et énantiopurs à substituants facilement modifiables et donc à acidité et stabilité contrôlées.

Dans le même esprit que le chapitre III, il est envisageable d'introduire dans ces composés un substituant volumineux en *ortho* du groupement boré. Ce dernier pourra servir à « orienter » la position de l'hydrure porté par le borane et l'approcher au maximum de la chiralité axiale (voir Schéma IV- 11). Des calculs préliminaires ont été réalisés par le Dr Gilles Frison (UMR 9168, Palaiseau) sur le borohydure dérivé du (2'-bromo-6-chloro-1,1'-biphényl-2-yl)bis(pentafluorophényl)borane. Ces calculs ont montré qu'en l'absence d'un second substituant en *ortho* du bore sur la charpente biphényle, les 2 conformères de plus basse énergie du borohydure sont ceux où l'hydrure et le brome sont soit antiparallèles (Cas B), soit parallèles (Cas A). Or ces deux conformères sont trop proches énergétiquement (1.3 kJ/mol de différence) pour espérer que l'un l'emporte largement sur l'autre en terme de stéréoinduction. Un second substituant en *ortho* du bore permettrait d'exacerber cette différence et de fixer la conformation du substituant boré.

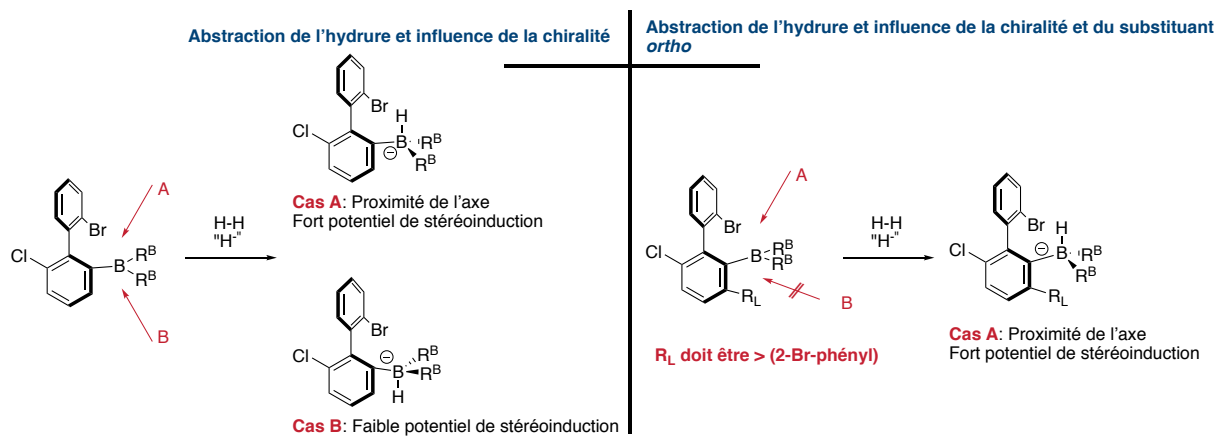


Schéma IV- 11 Influence de la substitution en *ortho* du borane

### III. Acides de Lewis basés sur les dérivés du silicium

Durant cette thèse de doctorat, nous avons pu nous intéresser brièvement aux silanes hautement acides de Lewis et plus particulièrement au silicium de valence IV. Nous souhaitons à court terme accéder à des biphénylsilanes chiraux acides de Lewis par analogie avec les biphénylboranes discutés plus haut et éventuellement, à plus long terme, accéder à des composés ambiphiles phosphine/silane. Les essais réalisés et les perspectives sont présentés ci-après.

#### A. Propriétés de l'élément silicium

##### 1. Généralités

Le silicium, deuxième élément le plus abondant de la croûte terrestre se situe en 3<sup>ème</sup> période et dans le groupe 14 de la classification périodique. Situé directement sous le carbone, il possède une configuration  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^2$  et possède après hybridation une géométrie tétraédrique (hybridation  $sp^3$ ). En comparaison de ce dernier, le silicium possède une affinité préférentielle pour l'oxygène (force de la liaison Si-O= 108 kcal/mol) et le fluor (force de la liaison Si-F= 135 kcal/mol) rendant ces interactions à la base de la chimie développée dans ce domaine.

Le silicium possède la capacité d'atteindre dans certaines conditions des états de coordination supérieurs (hypercoordination) en accédant aux états de coordination V (géométrie bipyramide trigonale) et éventuellement VI (géométrie octaédrique) modifiant l'hybridation et mettant en jeu les orbitales  $n$  non liantes des liaisons les plus polarisées.<sup>[237]</sup>

##### 2. Acidité de Lewis

Le silicium est un élément possédant une électronégativité de 1.9 sur l'échelle de Pauling. Il est bien plus électropositif que le carbone ( $\delta = 2.55$ ) ou encore le bore ( $\delta = 2.04$ ).

Associé à des groupements électroattracteurs, le caractère électropositif de l'atome de silicium est augmenté et l'acidité de Lewis en découlant est exaltée.

Au degré de coordination IV, le silicium est faiblement acide de Lewis. Cela étant, il est tout de même possible d'obtenir de très bons acides de Lewis à ce degré de coordination par l'utilisation de groupements fortement électroattracteurs comme par exemple le groupement triflate (OTf) ou encore bistriflimide (NTf<sub>2</sub>). On peut juger de l'exceptionnel caractère acide de Lewis conféré par ces derniers dans l'exemple de la Figure IV- 3.

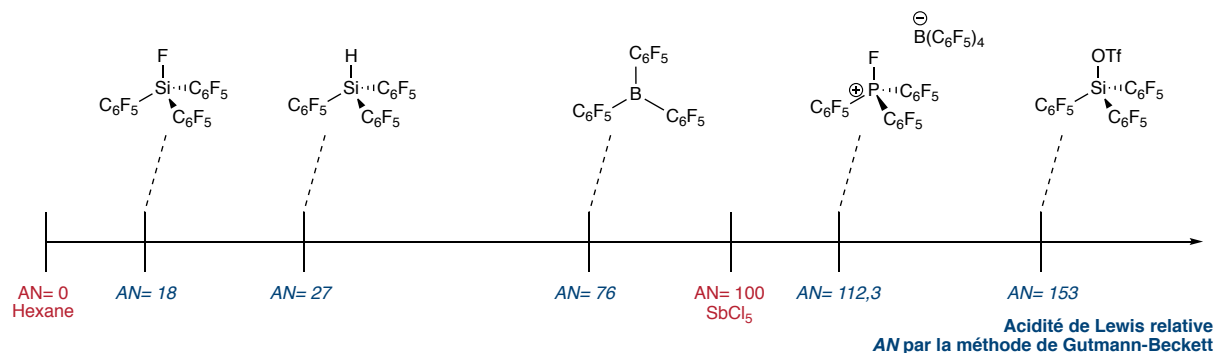


Figure IV- 3 Échelle d'acidité de Lewis de silanes et d'acides types

Comme nous pouvons le constater, les silanes portant trois groupements pentafluorophényl et un atome d'hydrogène ou de fluor sont de pauvres acides de Lewis et ce malgré la forte concentration de groupements électroattracteurs ( $AN= 18$  et  $27$  respectivement). La présence du groupement triflate va exalter l'acidité de Lewis du silane en la plaçant bien au-delà des acides de Lewis les plus forts et au-delà de la limite du  $SbCl_5$ . Ce silane peut donc être considéré comme un super acide de Lewis.<sup>[238]</sup> Cela étant ces derniers sont aussi hautement réactifs et tendent à se décomposer rapidement.

Une autre possibilité dans l'obtention d'acides de Lewis basés sur le silicium de valence IV est l'utilisation d'une contrainte cyclique. En effet, si les substituants sont normalement orientés à  $109,5^\circ$  l'un de l'autre en système tétraédrique, l'inclusion de l'atome de silicium dans un cycle de petite taille tend vers la modification et la diminution de cet angle pour atteindre au maximum  $90^\circ$  (cas des silacyclobutanes) et une géométrie hautement déformée. La molécule sera alors plus prompte à accepter un cinquième substituant, passant alors de la valence IV à la valence V, augmentant de ce fait le caractère acide de Lewis du silicium mais en relâchant la contrainte stérique permettant de retrouver une forme plus favorable thermodynamiquement (voir Schéma IV- 12). Décrit pour la première fois par Martin, ce phénomène a largement été développé par Myers et Denmark dès le début des années 1990.<sup>[239]</sup>

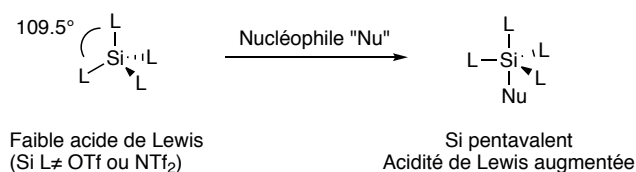
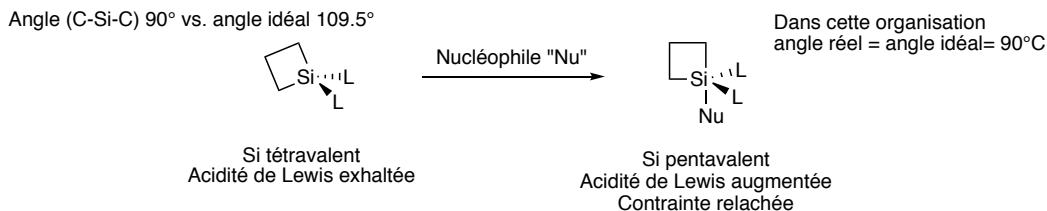
**Silane tétravalent - Système tétraédrique****Silane tétravalent - Système contraint et exemple du silétane**

Schéma IV- 12 Illustration du système cyclique contraint pour l'élaboration d'acides de Lewis silylés

Au degré de coordination V, le silicium possède une acidité de Lewis intrinsèque plus haute qu'à l'état de valence IV.<sup>[240]</sup> Cet état est surtout utilisé comme état « intermédiaire » dans les réactions en présence de silanes.

Cette valence possède une réactivité particulière à savoir de rendre très nucléophile un substituant carboné ou un atome d'hydrogène liés à l'atome de silicium. Les exemples types de ce genre de réactivité sont les agents d'allylation<sup>[241]</sup>, de trifluorométhylation<sup>[242]</sup> ou encore de perfluoroarylation<sup>[243]</sup> basés sur ce concept et répandus en synthèse organique. Cette réactivité peut aussi être d'une grande importance dans le domaine des paires de Lewis frustrées si l'on considère le passage de la valence IV à V par l'activation d'hydrogène et la possibilité de relarguer facilement l'hydrure.

**B. Méthodologie de préparation dans la littérature****1. Utilisation du silicium dans le domaine des paires de Lewis frustrées**

En tant qu'acides de Lewis forts, les silanes représentent une niche synthétique importante. Dans le domaine des paires de Lewis frustrées, leur utilisation est très limitée et seuls quelques exemples existent. Ces exemples sont basés sur l'utilisation de groupement électroattracteurs (perfluoroalkyl, perfluoroaryl et résidus bi-coordinants) présents sur le silicium de coordination IV.

Comme nous l'avons présenté dans le premier chapitre, il existe trois exemples majeurs dans l'utilisation des silanes acides de Lewis dans la littérature associée aux FLP, à savoir la paire intramoléculaire de Mitzel (voir Figure IV- 4-A) ainsi que les dérivés biscatécholatosilanes de Tilley et Greb (voir Figure IV- 4-B et C respectivement).<sup>[40-41, 89]</sup>

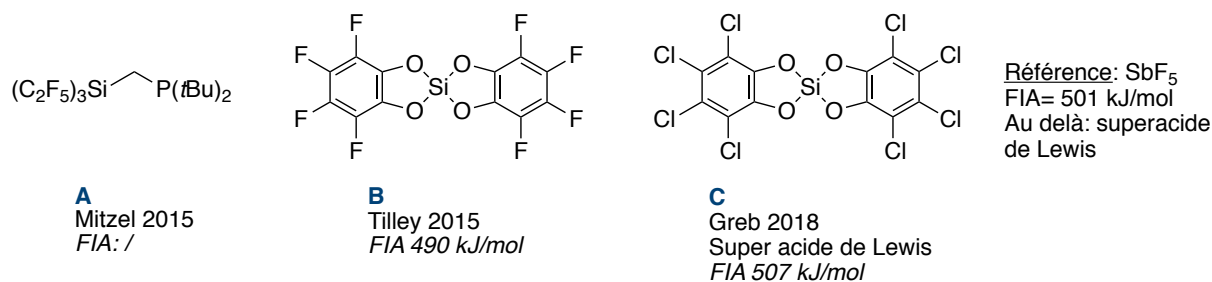


Figure IV- 4 Acidité de Lewis par FIA des composés silylés A,B et C utilisés en chimie de type FLP

Si peu de détails sont donnés sur le composé **A**, il est précisé que ce dernier active difficilement l'hydrogène (faible activation d'un mélange H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> conduisant à l'espèce HD dans un ratio 1 :1 :1) et permet la formation de deux adduits (avec SO<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>). La faible activité du catalyseur peut s'expliquer par le choix des ligands du silicium qui ne permettent pas d'atteindre aisément une acidité de Lewis suffisante.

Les silanes **B** et **C** sont les premiers exemples d'espèces neutres hautement acides de Lewis (voire super acide de Lewis dans le cas du composé **C**). La géométrie de ces composés est quasi plane, exacerbant au maximum l'acidité. L'avantage de ces espèces est aussi leur stabilité. Comme montré par Tilley<sup>[40]</sup>, le mécanisme en jeu concernant l'hydrosilylation, dans l'utilisation de ces composés, est différent de celui proposé pour le BCF, la réactivité de ces espèces n'est donc plus en totale adéquation avec une réactivité en mode FLP.

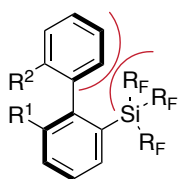
L'utilisation de l'espèce **B**, a déjà permis de réaliser des hydrosilylation ou des silylcyanation d'aldéhyde et l'espèce **C**, plus acide de Lewis encore, n'a pour l'instant pas trouvé d'application.

## 2. Variations envisagées au sein du laboratoire

Dans les différents exemples présentés dont seulement deux étaient déjà développés au commencement de cette thèse, la chiralité n'est pas présente. Nous avons essayé d'adapter quelques-uns des concepts présentés plus haut pour le développement de nouveaux acides de Lewis silylés à chiralité axiale en se basant sur le biphenyle.

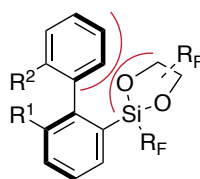


Nous avons cherché à accéder aux structures présentées dans la Figure IV- 5.



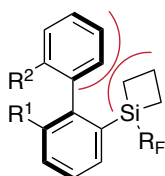
**Triaryl(biphényl)silane**

- Influence de la stérique et de la chiralité du biphényle
- Groupements électroattracteurs sur le silane



**Biphényldioxasilolane**

- Tension de cycle
- Influence de la stérique et de la chiralité du biphényle
- Groupements fluorés sur le diol et sur le silane



**Pespectives: Biphénylsilétane**

- Tension du silétane
- Influence de la stérique et de la chiralité du biphényle
- Présence d'un groupement fluoré

Figure IV- 5 Dérivés silylé recherchés

Dans le but de mettre au point les conditions d'accès aux molécules recherchées, différents essais ont été réalisés.

Concernant l'accès aux composés du type triaryl(biphényl)silanes, des essais ont été entrepris pour accéder aux électrophiles correspondants qui pourraient alors être employés sur des biphenyllithiens intermédiaires chiraux et énantiométriques. L'obtention difficile de ces composés allié aux faibles propriétés acides de Lewis de ce type de silanes nous ont amenés à renoncer à ce type de molécules.

Pour accéder aux composés du type biphenyldioxasilolane, nous avons tout d'abord mis au point des conditions de fonctionnalisation et sommes partis d'un trichloro- ou trialkoxysilane portant un résidu phényle (composés **18a-b**). Dans ce cas, il faut réaliser l'addition d'un seul équivalent d'un diol sur deux des positions chlorées. La difficulté ici est le contrôle de cette addition sachant que la réaction pourra tendre vers une polyaddition (pouvant conduire à des composés hypercoordinés portant 2 résidus diol) ou bien l'oligomérisation du silane.

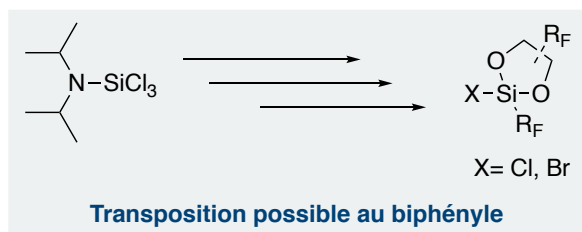
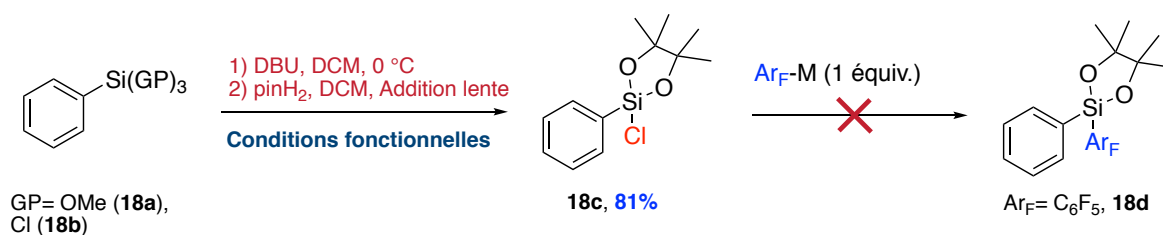


Schéma IV- 13 Création du motif dioxasilolane

Les conditions employées ont été adaptées des travaux de Frye, Leighton et Johnson.<sup>[244]</sup> Les groupements diols les plus simples ont été employés pour la mise au point des conditions à savoir le pinacol ou le catéchol. L'existence des analogues perfluorés de ces derniers présente l'avantage de pouvoir imposer une contrainte cyclique au silicium et de l'appauvrir dans le but d'exacerber son acidité de Lewis.

Les conditions décrites par Leighton nous ont permis d'obtenir le chlorophénylpinacolsilane **18c** avec un excellent rendement de 81%. La post-fonctionnalisation du groupement chloré par l'addition d'un intermédiaire organométallique (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) n'a pas permis de conduire au composé **18d** mais à l'oligomérisation du silane. Il est à noter que le composé **18c** qui semble très réactif s'est dégradé en moins de deux semaines sous atmosphère protectrice.

De plus, la transposition de cette méthode à d'autres diols, fluorés ou non, n'a pas été possible (malgré les nombreuses tentatives de remise au point des conditions opératoires) mettant un frein à ce développement. Il aurait été intéressant de pouvoir générer le silane électrophile de ce composé (présenté dans la partie grisée) et l'ajouter sur un squelette biphenyle chiral.

Il serait bon de pouvoir employer, dans le futur, un autre motif de silane cyclique, le motif silétane. Cette géométrie beaucoup plus contrainte est un motif non utilisé pour le moment dans le développement de nouveaux acides de Lewis silylés. Des difficultés de fonctionnalisation de ce motif ainsi que le potentiel de dégradation (groupement partant après activation dans les versions modifiée par Denmark du couplage d'Hiyama par exemple<sup>[239c]</sup>) de ce dernier en font un motif intéressant mais ayant un potentiel limité dans la synthèse de nouveaux acides.

### C. Conclusion

Les silanes acides de Lewis sont des espèces rares dans le domaine des paires de Lewis frustrées. Dans le but de créer des espèces stables et suffisamment acides de Lewis, divers groupes se sont tournés vers la mise en place de géométries cycliques contraintes et l'utilisation de la grande affinité du silicium pour l'oxygène et le fluor.

En souhaitant développer de nouvelles espèces acides de Lewis chirales, nous nous sommes heurtés à la synthèse de poly(perfluoroalkyl ou -aryl)silanes et de silacycles, qui s'appuient sur des réactifs polyfonctionnels et donc délicats à maîtriser.

De plus, il faut noter que la stabilité de ces espèces, si elles avaient été isolées, devrait être testée. En effet, à la vue des substituants que nous souhaitons installer sur le silane mais aussi de sa facilité à tendre vers l'hypercoordination, la combinaison biphényle/chiralité/silane serait peut-être très difficile à atteindre.

## IV. Conclusion

Dans ce chapitre consacré aux acides de Lewis et plus particulièrement aux acides de Lewis chiraux, nous nous sommes intéressés à deux éléments clés utilisés comme acides de Lewis, le bore et le silicium.

Les boranes acides de Lewis sont majoritairement utilisés dans le domaine des paires de Lewis frustrées. Ces groupements sont généralement introduits par piégeage d'un intermédiaire carbométallique par un électrophile boré ou par hydroboration d'une liaison insaturée.

Si, dans le cas de la synthèse de biphénylboranes portant le groupement boré en *ortho* de l'axe de chiralité, nous n'avons pas employé le piégeage d'électrophiles borés, une autre méthode a retenu notre attention, à savoir l'utilisation du groupement trifluoroborate de potassium. Ce groupement, comme rappelé précédemment, développé comme variation plus stable des acides ou esters boroniques, a récemment trouvé un nouvel intérêt comme intermédiaire clé dans la synthèse de boranes. Utilisé par Piers dès 2004 mais exemplifié par les travaux de Soós en 2015, ce groupement, rapidement et facilement diversifiable, représente une plateforme possédant un fort potentiel dans le développement d'une acidité de Lewis à la carte. En choisissant les groupements introduits, il est possible d'atteindre à terme un bon compromis entre l'acidité de Lewis recherchée mais aussi la stabilité du borane qui reste un défi actuel dans le domaine des paires de Lewis frustrées.

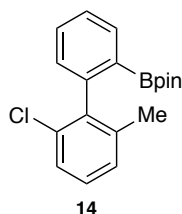
Nous avons pu montrer la puissance de cette méthode et le potentiel de cette dernière dans l'accès à de nouveaux biphénylboranes chiraux et énantio purs pour la catalyse par les acides de Lewis ou par les FLP par l'obtention du premier exemple de biphényltrifluoroborate de potassium **15b-R<sub>a</sub>** avec un ratio énantiomérique prometteur et facilement diversifiable comme nous l'avons montré en voie racémique avec la synthèse des composés **16d-e** avec de bons rendements de l'ordre de 50%.

Une deuxième partie, moins développée au courant de cette thèse, a été consacrée aux silanes acides de Lewis. Si le potentiel de ces espèces permettant d'accéder à des acides de Lewis forts, voire de super acides de Lewis, est très important, les variations que nous avons souhaité réaliser n'ont pas abouti en raison de la difficulté d'emploi d'espèces polyfonctionnelles hautement réactives. Il sera intéressant, dans le futur, de pouvoir introduire des éléments de chiralité sur le silicium ou d'utiliser des catalyseurs silylés chiraux existants et de juger de leur potentiel dans la chimie des paires de Lewis frustrées.

## V. Partie expérimentale

### A. Synthesis of boronic ester

Synthesis of 2-(2'-chloro-6'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**14**)



**14**  
C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BClO<sub>2</sub>  
MW: 328,64

At -78 °C, BuLi (1.05 equiv., 1.48 M, 0.77 mL, 1.14 mmol) was added dropwise to a solution of **4o** (1 equiv., 0.30 g, 1.09 mmol) in dry THF (3.6 mL). After 20 minutes, *i*PrOBpin (5 equiv., 1.11 mL, 5.43 mmol) was added dropwise to the yellow mixture that was allowed to reach r.t. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to hydrolyze the excess of borate. The mixture was extracted with EtOAc (3x30 mL). The organic layer was dried, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (Cyclohexane/DCM from 10:0 to 8:2) to afford **14** as a slightly yellow solid (197

mg, 55%).

Characterization:

m.p.= 78-80 °C.

IR (solid) 1352, 1313, 1142, 858, 769, 667 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR δ 7.84 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.50 (td, *J*= 7.5 Hz & 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J*= 7.4 Hz & 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.08 (s, 12H) ppm.

<sup>11</sup>B NMR δ 30.91 ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 145.1, 141.9, 138.7, 135.1, 133.8, 130.8, 128.9, 127.7, 127.6, 126.8, 126.1, 83.3, 31.1, 27.1, 24.7, 24.5, 21.2 ppm.

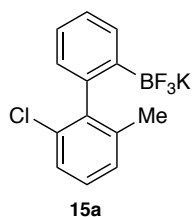
Elementary analysis for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BClO<sub>2</sub>: C, 69.44; H, 6.75; Found : C, 68.88; H, 6.72.

### B. Synthesis of potassium trifluoroborate salts

General procedure A: Conversion of boronic acids/esters into the corresponding trifluoroborate salts

A saturated aqueous solution of potassium hydrogen fluoride (5.62 equiv.) in water was added dropwise into a solution of the boronic species (1 equiv.) in methanol (4.13 mL/mmol). The mixture was stirred for 3 hours. The crude was evaporated under reduced pressure and was taken up in acetone. The KHF<sub>2</sub> salts remaining insoluble were separated from the liquid by filtration. The filtrate was concentrated to afford a solid that was triturated in cyclohexane. The mixture was filtered and dried under reduced pressure to afford the desired product.

- Synthesis of potassium 2-(2'-chloro-6'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)trifluoroborate (**15a**)



$C_{13}H_{10}BClF_3K$   
MW: 308,58

This compound was prepared by following procedure **A** starting from **14** (660 mg).

**15a** is obtained as a yellow solid (603 mg, 97%).

Characterization:

m.p. = 268-272 °C.

IR (solid) 1444, 1197, 945, 779, 747, 610  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CD_3CN$ )  $\delta$  7.62 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 6.77 (m, 1H) ppm.

$^{11}B$  NMR  $\delta$  2.90 (q,  $J = 53$  Hz) ppm.

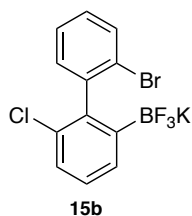
$^{13}C$  NMR  $\delta$  145.5, 143.3, 140.5, 134.7, 133.7, 128.7, 128.2, 127.8, 126.7, 126.6, 126.5, 21.5 ppm.

$^{19}F$  NMR  $\delta$  -140.2 (q,  $J = 48$  Hz) ppm.

HRMS (ESI) calculated. for  $C_{13}H_{10}BClF_3K^+ [M + K]^+$ : 346.9787; found: 346.9783.

Potassium 2-(2'-bromo-6'-chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)trifluoroborate

- Racemic (**15b**)



$C_{12}H_7BBrClF_3K$   
MW: 373,45

At -78 °C, BuLi (1 equiv., 2.4 M, 1.2 mL, 2.89 mmol) was added dropwise to a solution of **4a** in dry THF (10 mL). After 10 minutes, triisopropylborate (1.1 equiv., 0.597 g, 0.734 mL, 3.18 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to reach r.t. The solvent was removed by concentration under reduced pressure and the crude was engaged into procedure **A**.

**15b** was obtained as a white solid (640 mg, 60%).

Characterization:

m.p. = 240-242 °C.

IR (solid) 1467, 1227, 952, 766, 724, 609  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CD_3CN$ )  $\delta$  7.56 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 4H) ppm.

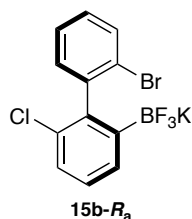
$^{11}B$  NMR  $\delta$  2.48 (q,  $J = 54.0$  Hz) ppm.

$^{13}C$  NMR  $\delta$  144.0, 143.1, 132.5, 131.7, 131.6, 131.5, 128.5, 128.3, 126.7, 126.6, 125.2 ppm.

$^{19}F$  NMR  $\delta$  -138.7 (m) ppm.

HRMS (ESI) calculated. for  $C_{12}H_7BBrClF_3^-$ : 332.9462; found: 332.9459.

- Enantioenriched (**15b-R<sub>a</sub>**)



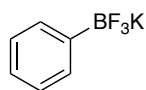
**15b-R<sub>a</sub>**  
 $C_{12}H_7BBrClF_3K$   
 MW: 373,45

Same procedure as for **15b** starting from:

**4p-S<sub>a</sub>** (150 mg, 0.38 mmol), BuLi (1 equiv., 0.25 mL, 1.5 M, 0.38 mmol), B(OiPr)<sub>3</sub> (1.1 equiv., 0.097 mL, 0.42 mmol).

**15b-R<sub>a</sub>** was obtained as a white solid (115 mg, 81%).

- Synthesis of potassium phenyltrifluoroborate (**15c**)<sup>[231b]</sup>



**15c**  
 $C_6H_5BF_3K$   
 MW: 184,01

This compound was prepared by following procedure **A** starting from PhB(OH)<sub>2</sub> (2.5 g).

**15c** was obtained as a white solid (3.63 g, 97%).

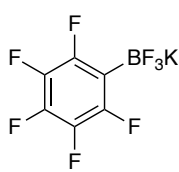
Characterization:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 7.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H) ppm.

<sup>11</sup>B NMR δ 3.49 (q, *J* = 56 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -142.3 (q, *J* = 56 Hz) ppm.

- Synthesis of potassium (pentafluorophenyl)trifluoroborate (**15d**)<sup>[245]</sup>



**15d**  
 $C_6F_5BF_3K$   
 MW: 273,96

This compound was prepared by following procedure **A** starting from C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>B(OH)<sub>2</sub> (1 g).

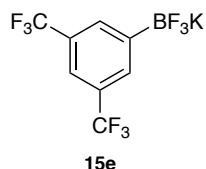
**15d** was obtained as a white solid (1 g, 76%).

Characterization:

<sup>11</sup>B NMR (*d*<sup>6</sup>-DMSO) δ 1.46 (q, *J* = 43 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -132.36 (m), -134.28 (m), -160.71 (t, *J* = 21.1 Hz), -165.13 (m) ppm.

- Synthesis of potassium 3,5-(ditrifluoromethyl)phenyltrifluoroborate (**15e**)<sup>[246]</sup>



**15e**  
 $C_8H_3BF_9K$   
 MW: 320,01

This compound was prepared by following procedure **A** starting from 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PhB(OH)<sub>2</sub> (1 g).

**15e** was obtained as a white solid (1.23 g, 99%).

Characterization:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 7.96 (s, 2H), 7.73 (s, 1H) ppm.

<sup>11</sup>B NMR δ 2.62 (q, *J* = 50 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F NMR δ -63.04 (s), -143.90 (m) ppm.

C. Functionalization of potassium trifluoroborate saltsGeneral procedure B: Addition of Grignard reagents onto potassium trifluoroborates

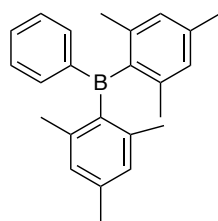
At r.t., a solution of Grignard reagent (2-2.1 equiv.) in an ethereal solvent was added dropwise to a suspension of potassium organotrifluoroborate in the solvent (2-2.5 mL/mmol of  $\text{RBF}_3\text{K}$ ). The mixture was stirred at that temperature for 18h. The solvent was concentrated under reduced pressure and the residue was taken up in toluene and filtered to remove the magnesium salts. The filtrate was concentrated and dried under high vacuum. When needed the solid was washed with pentane or hexane. The product was obtained as a solid.

NB:

(1) The **Grignard reagents**, if purchased, were used after titration. In the case of  $\text{C}_6\text{HF}_4\text{MgBr}$ , the latter was prepared one hour before its use by addition of a diethyl ether solution of  $i\text{PrMgCl}$  (1 equiv.) into a solution of the desired bromoarene in diethyl ether (4 mL/mmol) at r.t.

(2) The **solvents** used were described sooner in this chapter. In the experimental part we will describe the experiments in toluene.

- Synthesis of dimesitylphenylborane (**16b**)<sup>[247]</sup>



**16b**

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{B}$   
MW: 326,29

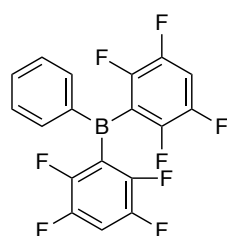
This compound was prepared according to procedure **B** starting from: **15c** (100 mg, 0.5 mmol) and  $\text{MesMgBr}$  (1.27 mL, 0.9 M, 2.1 equiv.). **16b** was obtained as a slightly yellow-green solid (95 mg, 54%).

Characterization:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.82 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.01 (s, 12H) ppm.

$^{11}\text{B NMR}$   $\delta$  74 (brs) ppm.

- Synthesis of di(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)phenylborane (**16c**)



**16c**

$\text{C}_{18}\text{H}_7\text{BF}_8$   
MW: 386,05

This compound was prepared according to procedure **B** starting from: **15c** (100 mg, 0.5 mmol),  $\text{C}_6\text{HF}_4\text{Br}$  (0.13 mL, 1.06 mmol, 2 equiv.) and  $i\text{PrMgCl}$  (0.606 mL, 1.75 M, 2 equiv.).

**16c** was obtained as a slightly white gummy solid (165 mg, 79%).

Characterization:

IR (Gum) 1460.1, 1215.8, 910.2, 540  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.35 (m, 2H) ppm.

$^{11}\text{B NMR}$   $\delta$  76 ppm.

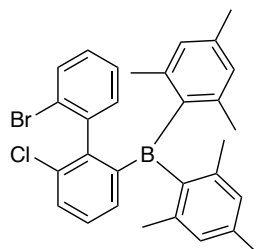


$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  148.4 (m), 147.4 (m), 146.4 (m), 145.3 (m), 135.4, 130.6, 128.0, 106.1 (t,  $J = 23$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -131.8 (m, 4F), -139.6 (m, 4F) ppm.

GC-MS (EI) 386.0 ( $[\text{M}^*]^+$ ), 366.0 ( $[\text{M-F}]^+$ ), 236.0 ( $[\text{M-F-C}_6\text{HF}_4]^+$ ).

- Synthesis of 2-(2'-bromo-6-chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)dimesitylborane (**16d**)



**16d**

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BBrCl}$   
MW: 515,73

This compound was prepared according to procedure **B** starting from: **15b** (150 mg, 0.402 mmol), MesMgBr (0.89 mL, 0.9M, 0.803 mmol, 2 equiv.).

**16d** was obtained as a slightly white micro-crystalline solid (100 mg, ca. 48%). Some impurities remained and could not be separated.

Characterization:

m.p. = 176-178 °C.

IR (Gum) 1605.7, 1412.0, 1027.8, 840.4, 785.02, 751.2  $\text{cm}^{-1}$ .

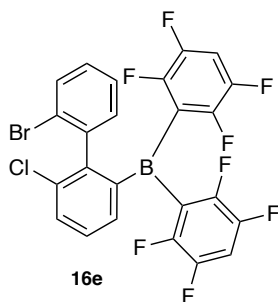
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.37 (m, 2H), 6.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.7 (m, 3H), 6.54 (td,  $J = 7.7$  Hz & 1.8 Hz, 2H) ppm.

$^{11}\text{B}$  NMR *Non-observable*.

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  135.4, 133.22, 131.6, 130.9, 128.8 (other signals superimposed with solvent or non-attributable) ppm.

GC-MS (EI) 516.2 ( $[\text{M}^*]^+$ ), 396.1 ( $[\text{M-Mes}]^+$ ), 315.2.0 ( $[\text{M-Mes-Br}]^+$ ), 279.2.0 ( $[\text{M-Mes-Br-Cl}]^+$ ).

- Synthesis of 2-(2'-bromo-6-chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)di(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)borane (**16e**)



**16e**

$\text{C}_{24}\text{H}_9\text{BBrClF}_8$   
MW: 575,49

This compound was prepared according to procedure **B** starting from: **15b** (150 mg, 0.402 mmol),  $\text{C}_6\text{HF}_4\text{Br}$  (0.100 mL, 0.82 mmol, 2 equiv.) and  $i\text{PrMgCl}$  (0.42 mL, 1.95 M, 0,82 mmol, 2 equiv.).

**16e** was obtained as a slightly pink gummy solid (120 mg, ca. 52%). Some impurities remained and could not be separated.

Characterization:

IR (Gum) 1458.1, 1230.7, 1172.3, 901.8, 742, 523.7  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) 7.31 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 6.71 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.52 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 6.27 (tt,  $J = 9.4, 7.5$  Hz, 2H).ppm.

$^{11}\text{B}$  NMR *Non-observable*.

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  146.9 (dm,  $J = 244$  Hz), 145.7 (dm,  $J = 250$  Hz), 143.5, 141.0, 140.1, 134.7, 132.8, 132.4, 131.91, 131.89, 131.1, 129.1, 128.8, 126.9, 124.2, 107.4 (t,  $J = 22$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -129.7, -139.1 ppm.

GC-MS (EI) 576.1 ( $[\text{M}^*]^+$ ), 460.1 ( $[\text{M}-\text{Br}-2\text{F}]^+$ ), 392.1 ( $[\text{M}-\text{Br}-\text{Cl}-4\text{F}]^+$ ).

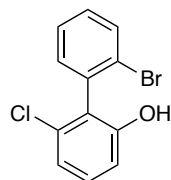
#### D. Oxidation of organotrifluoroborates

#### 2'-bromo-6-chloro-2-hydroxy-1,1'-biphenyl

##### General procedure C: oxidation of potassium organotrifluoroborates

A 1 M solution of oxone ( $\text{KHSO}_5$  considered for molarity) was added (3 equiv.) in one portion to a solution of the potassium organotrifluoroborate (1 equiv.) in acetone (3 mL/mmol). After 4h, the mixture was hydrolyzed by addition of a diluted solution of HCl (1 M) and extracted with DCM (3x30 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product that was purified by passing through a pad of silica using DCM as the eluent.

- Racemic (**17**)



**17**

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClO}$   
MW: 283,55

This compound was prepared according to procedure C starting from: **15b** (100 mg, 0.5 mmol).

**17** was obtained a slightly yellow oil (60 mg, 79%).

##### Characterization:

IR (Oil) 3543, 1534, 1406, 923, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

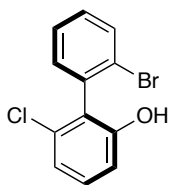
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.01 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.66 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  153.86, 134.75, 134.14, 133.62, 132.33, 130.77, 130.19, 128.32, 126.93, 125.28, 121.67, 114.25 ppm.

GC-MS (EI) 284.0 ( $[\text{M}^*]^+$ ), 203.1 ( $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ), 168.1 ( $[\text{M}-\text{Br}-\text{Cl}]^+$ ).

CPHPLC Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate= 0.5 mL/min,  $\lambda_{\text{max}} = 201$  nm);  $t_{\text{R}1} = 14.3$  min and  $t_{\text{R}2} = 17.0$  min.

- Enantioenriched (**17-R<sub>a</sub>**)



**17-R<sub>a</sub>**

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrClO  
MW: 283,55

This compound was prepared according to procedure **C** starting from:  
**15b-R<sub>a</sub>** (100 mg, 0.5 mmol).

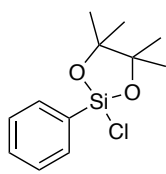
**17-R<sub>a</sub>** was obtained a slightly yellow oil (67 mg, 88%).

Supplementary characterization:

CPHPLC Chiralpak IA column (hexane/isopropanol 95/5, flow rate= 0.5 mL/min,  
 $\lambda_{\max}$ = 201 nm);  $t_{R1}$ = 14.3 min and  $t_{R2}$ = 17.0 min, e.r.=92:8.

### E. Synthesis of cyclic silane

- Synthesis of chlorophénylpinacolsilane



**18c**

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>Si  
MW: 256,80

DBU (2.47 equiv., 2.3 mL, 15.4 mmol) was added at 0 °C to a solution of phenyltrichlorosilane (1 equiv., 1 mL, 6.24 mmol) in 10 mL of dry DCM.

A solution of pinacol (1 equiv., 737 mg, 6.24 mmol) in 10 mL of dry DCM was slowly added into the mixture (0,13 mL/min). After the addition, the mixture was stirred at r.t. overnight to give a yellow liquid that was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in Et<sub>2</sub>O and stirred for 1h.

The DBU salts that precipitated were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford **18c** as a colorless oil that

crystallized (1.3 g, 81%).

Characterization:

m.p.= 87-91 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, J= 7.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 135.6, 130.9, 130.1, 127.9, 82.4, 26.0, 25.9 ppm.

GC-MS (ESI) 257.1 ([M<sup>+</sup>]).

# CHAPITRE V

VERS LA SYNTHÈSE DE PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES  
INTRAMOLÉCULAIRES



**- SOMMAIRE -**

I.	METHODOLOGIES D'ACCES AUX FLP INTRAMOLECULAIRES.....	224
A.	<i>Voie d'introduction I : acide de Lewis puis base de Lewis</i> .....	224
1.	Accès en un pot .....	225
2.	Accès en version séquentielle.....	226
B.	<i>Voie d'introduction II : base de Lewis puis acide de Lewis</i> .....	228
1.	Essais préliminaires .....	228
a.	Accès en un pot.....	228
b.	Accès en version séquentielle.....	230
II.	CONCLUSION .....	241
III.	PARTIE EXPERIMENTALE .....	242

**- LISTE DES SCHEMAS -**

Schéma V- 1	Voies possible d'accès aux composés ambiphiles recherchés.....	224
Schéma V- 2	Littérature utilisée dans l'accès aux composés de la voie I.....	225
Schéma V- 3	Piégeage in situ en un pot de l'iPrOBpin et de ClPCy <sub>2</sub> .....	225
Schéma V- 4	Travaux de Molander sur la fonctionnalisation d'haloorganotrifluoroborates.	226
Schéma V- 5	Essai de fonctionnalisation d'un biphényltrifluoroborate de potassium bromé .....	227
Schéma V- 6	Piégeage in situ en un pot de ClPCy <sub>2</sub> et de l'iPrOBpin.....	228
Schéma V- 7	Variations d'accès aux ambiphiles phosphine/borane.....	231
Schéma V- 8	Introduction du groupement BF <sub>3</sub> K sur la molécule 7a par piégeage in situ ....	231
Schéma V- 9	Fonctionnalisation du composé 20b par l'addition de réactifs de Grignard....	233
Schéma V- 10	Résumé des méthodes envisagées pour l'accès aux composés ambiphiles en version séquentielle .....	234

**- LISTE DES FIGURES -**

Figure V- 1	Chromatogramme obtenu après la séquence de fonctionnalisation en un pot (voie II).....	228
Figure V- 2	Détail de l'analyse MS du pic majoritaire.....	229
Figure V- 3	Analyses RMN <sup>1</sup> H, <sup>11</sup> B, <sup>19</sup> F du milieu réactionnel.....	229
Figure V- 4	Comparaison des expériences employant le composé 7a en variant la température - Détail de la région aromatique .....	236
Figure V- 5	Comparaison des expériences employant le composé 7a en variant la température .....	236
Figure V- 6	Lithiation/iodation de la phosphine 7a - Comparaison avec 7a et 7h.....	238

Figure V- 7 Comparaison des expériences RMN $^1\text{H}$ employant le composé 7h en variant la température.....	239
Figure V- 8 Comparaison des expériences RMN $^{31}\text{P}$ employant le composé 7h en variant la température.....	239

Dans le premier chapitre de cette thèse nous avons dressé un bilan des espèces du type FLP intramoléculaires existantes dans la littérature. Les composés achiraux ou non-stéréoenrichis sont les plus nombreux à avoir été développés.

Concernant les variations chirales et stéréoenrichies, la plupart des nouveaux catalyseurs qui ont été développés ont été basés sur une charpente possédant une chiralité centrale ou planaire et le seul catalyseur présentant une chiralité axiale a été synthétisé par l'équipe de Repo alors que nos propres travaux en ce sens avaient déjà été entamés.<sup>[120]</sup>

Ses travaux, qui n'étaient pas encore publiés au commencement de cette thèse, présentent plusieurs limites que nous avons prévu de pouvoir dépasser. Tout d'abord, le choix du motif binaphtylique entraîne une baisse des possibilités de variations du squelette (voir le projet de thèse du chapitre I). Le choix d'un groupement aminé présent dès le départ de la synthèse et qui doit être fonctionnalisé durant cette dernière limite aussi grandement son utilisation. Enfin, dans ces travaux, un seul catalyseur a été préparé (basé sur l'association B/N).

La partie de notre projet s'intéressant aux variations intramoléculaires des catalyseurs de type FLP se base sur les composés biphényliques de la **famille IV** basée sur le phénomène d'« atropofrustration » ou frustration par effet de l'axe de chiralité. Par la facilité de transformation du biphényle nous souhaitons pouvoir introduire des groupements acide et base de Lewis dans les positions 2 et 2' du biphényle, i.e. en *ortho* et *ortho'* de l'axe de chiralité de ce dernier.

Nous avons pu montrer dans les chapitres précédents qu'il était possible d'introduire des substituants phosphorés et borés de manière stéréocontrôlée dans lesdites positions. Il est éventuellement aussi envisageable de varier le groupement acide de Lewis (introduction d'un silane plutôt qu'un borane) ou de varier la base de Lewis (introduction d'une amine plutôt que d'une phosphine).

Dans ce chapitre nous allons nous intéresser à la mise au point des conditions d'accès aux biphényles portant à la fois un groupement phosphoré base de Lewis et boré acide de Lewis. Les méthodologies d'accès seront mises au point sur un squelette racémique.



## I. Méthodologies d'accès aux FLP intramoléculaires

Il est envisageable de procéder à l'introduction des groupements phosphorés et borés de deux manières. Une première voie permettrait d'introduire tout d'abord l'acide de Lewis et ensuite le groupement base de Lewis et la seconde voie procéderait inversement (voir Schéma V- 1).

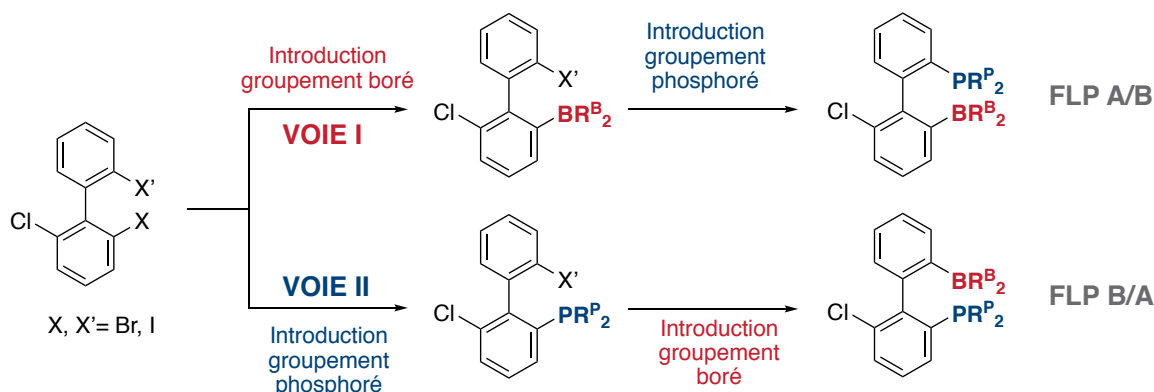


Schéma V- 1 Voies possible d'accès aux composés ambiphiles recherchés

### A. Voie d'introduction I : acide de Lewis puis base de Lewis

La **voie I** doit permettre d'introduire tout d'abord le groupement acide de Lewis ou un précurseur de ce dernier. Dans le but de mettre au point de possibles conditions réactionnelles nous avons choisi comme substrat modèle le composé **4a** (2,2'-dibromo-6-chloro-1,1'-biphényle).

En étudiant les travaux de Driess qui concernaient la synthèse d'une paire de Lewis frustrée basée sur un borane acide de Lewis et un silylène base de Lewis, nous pouvons d'ores et déjà voir qu'il est envisageable de lithier un squelette portant déjà un groupement acide de Lewis (voir Schéma V- 2-A).<sup>[97]</sup>

De plus, les travaux de Zhichkin en 2007 ont pu montrer que l'utilisation de l'isopropoxy-pinacolborane comme précurseur d'ester boronique permettait, *in situ*, de conserver et protéger (jusqu'à hydrolyse) le borane sous la forme d'un complexe *ate* par la présence du résidu isopropoxy et permettant alors une seconde lithiation et le piégeage par un électrophile (voir Schéma V- 2-B).<sup>[248]</sup>

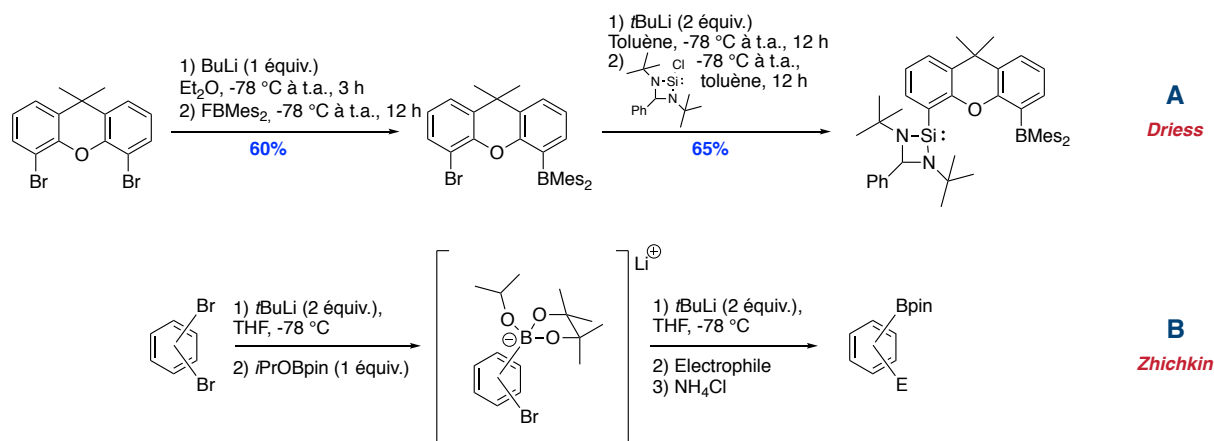
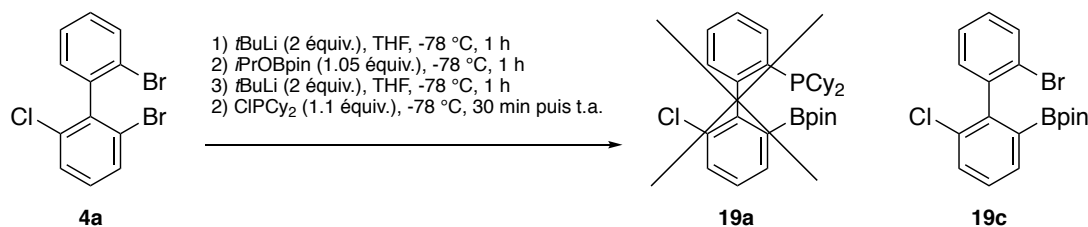


Schéma V- 2 Littérature utilisée dans l'accès aux composés de la voie I

Dans le but de mettre au point des conditions de fonctionnalisation, nous avons choisi de baser notre étude sur deux électrophiles de référence que sont la chlorodicyclohexylphosphine, permettant la formation d'une phosphine d'une plus grande stabilité (comme vu dans le chapitre III), et l'*isopropoxy-pinacolborane* pour introduire le résidu boré.

### 1. Accès en un pot

Comme montré par Zhichkin, il serait envisageable d'accéder en un pot au composé **19a** présentant la double fonctionnalisation P/B. Nous avons donc suivi les conditions réactionnelles présentées dans le Schéma V- 3.


 Schéma V- 3 Piégeage in situ en un pot de l'*iPrOBpin* et de *ClPCy2*

Après un premier échange brome/lithium réalisé avec 2 équivalents de *tBuLi*, le premier électrophile, à savoir l'*isopropoxy-pinacolborane*, est additionné. Après 1 heure de piégeage à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , un deuxième échange brome/lithium avec, à nouveau, 2 équivalents de *tBuLi* intervient. Dans les mêmes conditions, le piégeage du lithien est entrepris par la dicyclohexylchlorophosphine. Par le biais d'une analyse GC-MS ou RMN, nous avons pu remarquer que seule la première fonctionnalisation avait été effective en conduisant à la conversion complète de **4a** en biphenylpinacolborane **19c** correspondant.

Un essai supplémentaire a été réalisé en modifiant les conditions du second échange et en remplaçant le *tBuLi* par le *BuLi* (pour contrer l'éventuel problème dû à une question

d'encombrement stérique). Dans ces nouvelles conditions, le même résultat est obtenu avec l'identification de **19c**.

Si le concept proposé par Zhichkin est attirant et aurait conduit à une synthèse très élégante, il n'a pas employé dans ses travaux d'électrophiles phosphorés. Il n'a pas été possible d'obtenir le produit désiré **19a** par cette méthode en un pot. Il est probable que le second échange halogène/métal n'ait pas lieu dans ces conditions et qu'il ait fallu employer un excès de la base lithiée. Cela étant, il ne nous est pas possible, à l'heure actuelle, d'avancer un argument permettant de justifier les résultats obtenus.

## 2. Accès en version séquentielle

La version en un pot n'ayant pas permis d'accéder aux composés recherchés, nous savons tout de même qu'il est envisageable d'introduire séquentiellement chacun des groupements sur le biphenyle de façon séparée. L'emploi de la **voie I** en version séquentielle pose un problème supplémentaire à savoir la formation d'un biphenylborane lithié intermédiaire. En effet dans notre cas, sur le squelette biphenylique, la présence en *ortho* d'un groupement boré et en *ortho'* d'un carbanion lithié tendrait vers la cyclisation et la formation d'un complexe *ate* conduisant éventuellement au borafluorène correspondant. De telles attaques d'un carbanion lithié en position 2' du biphenyle sur un groupe fonctionnel en position 2 conduisant à des produits de réarrangement, ont déjà été observés au laboratoire.<sup>[135c, 249]</sup> Cette possibilité est diminuée dans les travaux de Driess avec une impossibilité géométrique (due à la charpente utilisée) de former ce sous-produit.<sup>[97]</sup>

Il nous a donc fallu trouver un moyen d'employer un groupement boré qui ne puisse pas prendre part à la formation du complexe *ate*. Comme rappelé dans le **chapitre IV**, le groupement trifluoroborate de potassium a permis d'augmenter la stabilité des espèces borés utilisées en couplage de Suzuki-Miyaura en saturant l'atome de bore. Cette transformation, qui limite les réactivités parasites secondaires (formation d'un complexe *ate* par exemple), permet tout de même de conserver un atome de bore réactif.

En utilisant ces indications, Molander a décrit, il y a quelques années, la fonctionnalisation d'halogènes (par échange halogène/métal) présents sur des sels de trifluoroborate de potassium avec différents électrophiles conduisant aux produits recherchés avec des rendements de 62 à 94% (mais sans utiliser de chlorophosphines).<sup>[250]</sup>

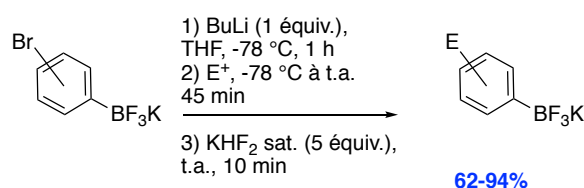


Schéma V- 4 Travaux de Molander sur la fonctionnalisation d'haloorganotrifluoroborates

Les conditions utilisées ont été employées sur le biphenyle **15b** obtenu précédemment.

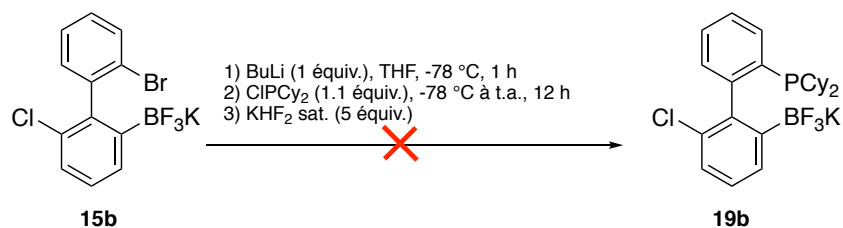


Schéma V- 5 Essai de fonctionnalisation d'un biphenyltrifluoroborate de potassium bromé

Malgré les bons rendements obtenus dans la littérature, à nouveau, la réaction n'a pas pu aboutir au composé **19b** recherché. Il est encore une fois probable que l'échange Br/Li soit très lent en raison de l'encombrement g\u00e9n\u00e9r\u00e9 par la fonction bor\u00e9e.

Les pistes int\u00e9ressantes existantes dans la litt\u00e9rature nous avaient ouvert des possibilit\u00e9s dans la fonctionnalisation de biphenyles en suivant la **voie I**. Cela \u00e9tant, cette derni\u00e8re a rapidement montr\u00e9 ses limites. Les diff\u00e9rents facteurs limitant cette voie sembleraient \u00eatre : la charpente utilis\u00e9e, l'ordre d'addition choisi et surtout les \u00e9changes halog\u00e8ne/m\u00e9tal inefficaces en raison de l'encombrement.

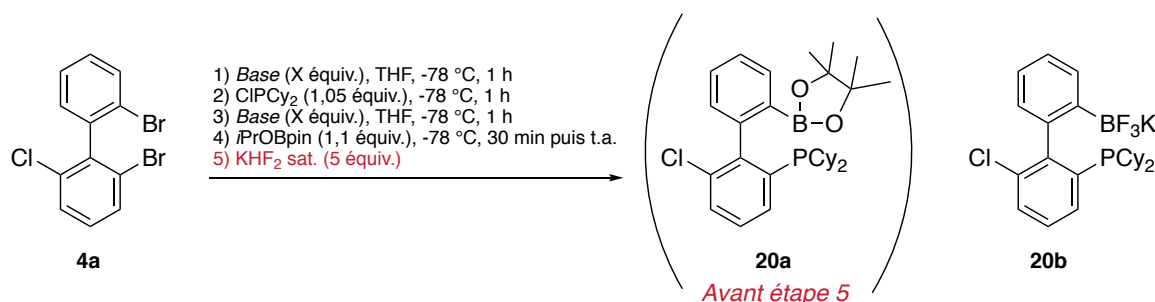
## B. Voie d'introduction II : base de Lewis puis acide de Lewis

En tenant compte des résultats préalablement présentés et de l'ordre d'introduction des groupements sur la charpente choisie, nous avons choisi de nous intéresser plus en détail à la **voie II** qui devrait pouvoir contourner certaines des limites préalablement établies.

1. Essais préliminairesa. Accès en un pot

Par analogie avec la **voie I** préalablement testée, nous avons souhaité évaluer le potentiel de la fonctionnalisation en un pot du biphenyle **4a** par l'introduction dans un premier temps du résidu dicyclohexylphosphinyl (par l'utilisation de  $\text{ClPCy}_2$ ) suivie de celle du résidu pinacolboranyl (par l'utilisation d' $i\text{PrOBpin}$ ).

Nous avons donc suivi les conditions décrites dans le Schéma V- 6 dont l'ordre est inversé par rapport à celui du Schéma V- 3).

Schéma V- 6 Piégeage in situ en un pot de  $\text{ClPCy}_2$  et de  $i\text{PrOBpin}$ 

Dans ces conditions, nous avons tout d'abord débuté par l'utilisation de  $t\text{BuLi}$  (2 équivalents de base). Avant l'étape 5 du Schéma V- 6, une analyse GC-MS a permis de mettre en évidence un signal de plus forte intensité au temps  $t_R = 12.44$  min (voir Figure V- 1).

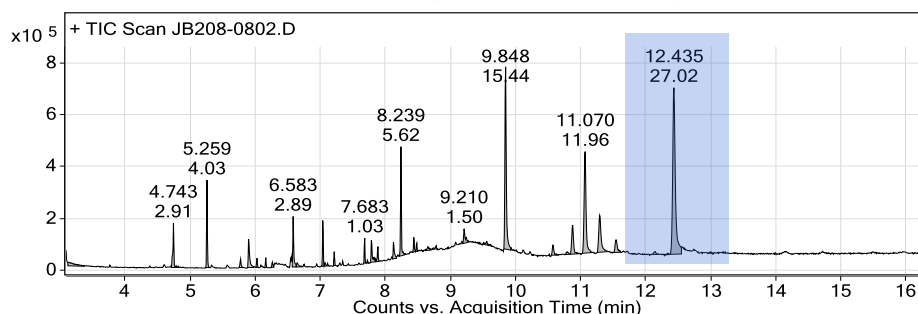


Figure V- 1 Chromatogramme obtenu après la séquence de fonctionnalisation en un pot (voie II)

Les détails donnés par le spectromètre de masse nous permettent de mettre en lumière que ce signal spécifique possède une masse d'ion moléculaire de 509.3  $m/z$  (voir Figure V- 2).

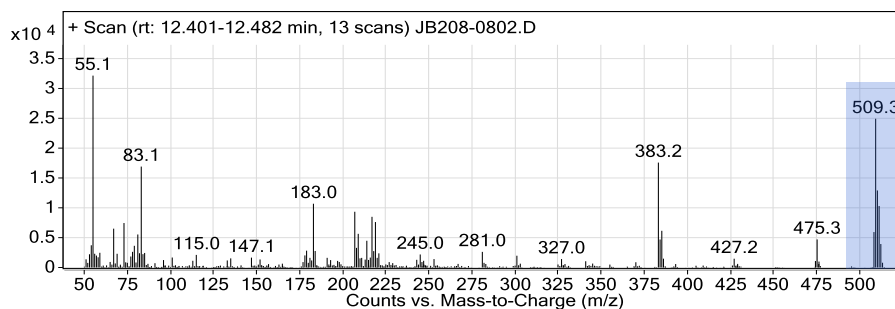
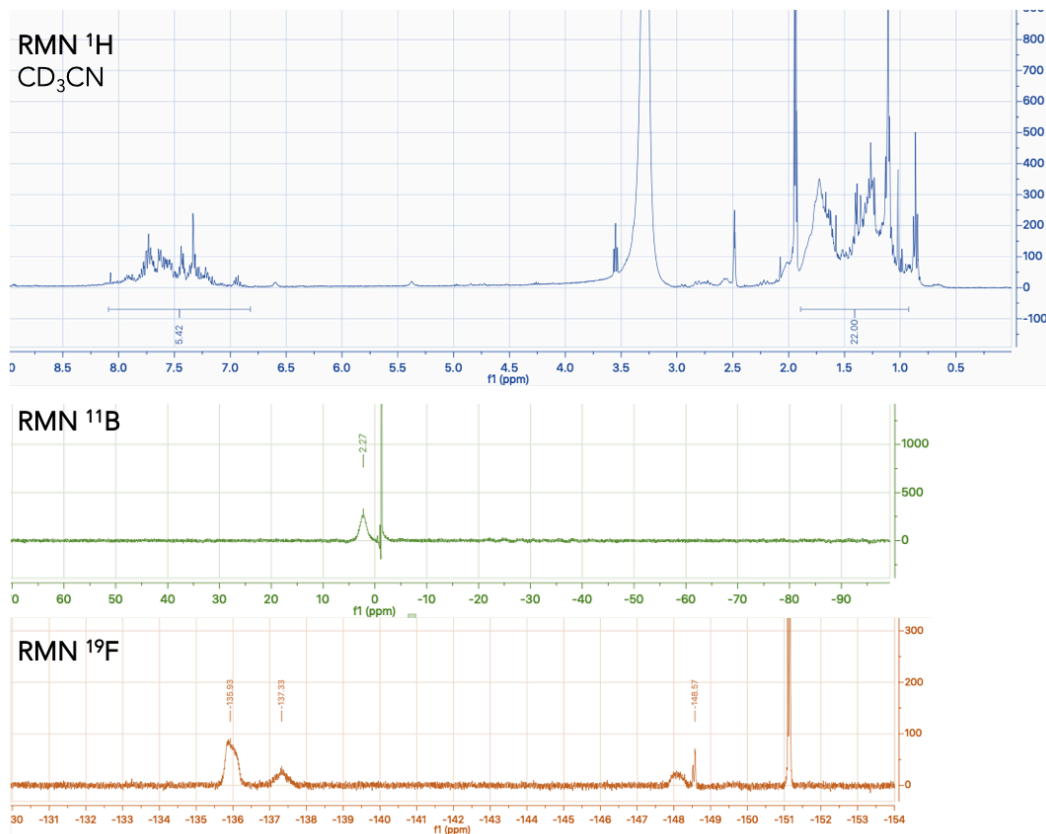


Figure V- 2 Détail de l'analyse MS du pic majoritaire

Cette masse coïncide avec la valeur  $[M+1]$  de la molécule **20a** recherchée. Pour rapidement vérifier ces observations préliminaires et à la vue du grand nombre d'espèces présentes dans le milieu, nous avons choisi de convertir une partie du mélange réactionnel brut par l'action du bifluorure de potassium. Le traitement de la moitié du brut réactionnel par l'action du  $\text{KHF}_2$  n'a permis d'isoler que 15 mg d'un composé solide jaune (réaction lancée sur une échelle de 0.9 mmol devant conduire à une masse maximale de 450 mg du composé **20a**).

L'analyse RMN de ce dernier révèle des signaux, en  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$  qui pourraient corroborer la formation du composé **20b** et donc la formation du composé **20a** recherché dans cette partie (malgré l'analyse d'un solide impur et l'obtention de signaux mal résolus).

Figure V- 3 Analyses RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$  du milieu réactionnel

En souhaitant connaître l'effet des bases lithiées employées, nous avons cherché à savoir si cette séquence réactionnelle était similaire lors de l'utilisation de BuLi (1 équivalent de base). Dans ces nouvelles conditions, aucune trace du produit recherché n'a été observée (GC-MS ou RMN). Il semble donc que l'utilisation du tBuLi soit, dans ce cas, nécessaire pour garantir le « succès » de la réaction.

Cette méthode permettant, semblerait-il, de former le produit **20a** recherché en un pot par double fonctionnalisation du biphényle **4a** ne permet que d'atteindre de faibles quantités présumées du produit désiré (isolé sous la forme d'un mélange impur contenant le sel **20b**). Ces deux observations nous ont amenés à étudier l'accès séquentiel à ce type de composé qui semble, de ce fait, bien plus prometteur que celui de la **voie I** et nous permettrait de mieux comprendre les résultats de la méthode en un pot.

*b. Accès en version séquentielle*

En version séquentielle, de précédents travaux réalisés au sein de l'équipe et qui concernaient la synthèse de biphényldiphosphines dissymétriques utilisaient un échange halogène/lithium efficace dans le toluène en partant d'une biphénylmonophosphine bromée.<sup>[132d]</sup> Ces travaux étaient donc de bon augure pour la transformation que nous cherchions à réaliser.

Pour accéder aux composés de la **voie II** (introduction des groupements dicyclohexylphosphinyl puis boré) en version séquentielle, nous avons entrepris deux variations. La première (voir Schéma V- 7) consiste en l'introduction du groupement trifluoroborate de potassium (via la conversion directe d'un groupement acide ou ester boronique) et l'utilisation du composé **20b** obtenu comme synthon de base pour la diversification des boranes et donc des composés ambiphiles. La deuxième variation est l'introduction directe d'un borane électrophile sur l'intermédiaire biphénylmonophosphine lithié. Dans ce deuxième cas, nous avons choisis le fluorodimésitylborane comme électrophile. Ce dernier est le seul composé de ce type commercialement disponible. De plus, étant stériquement imposant, son introduction réussie constituerait un précédent positif pour la fonctionnalisation par d'autres électrophiles borés moins encombrés. De plus, il conduirait à des composés ambiphiles plus stables.

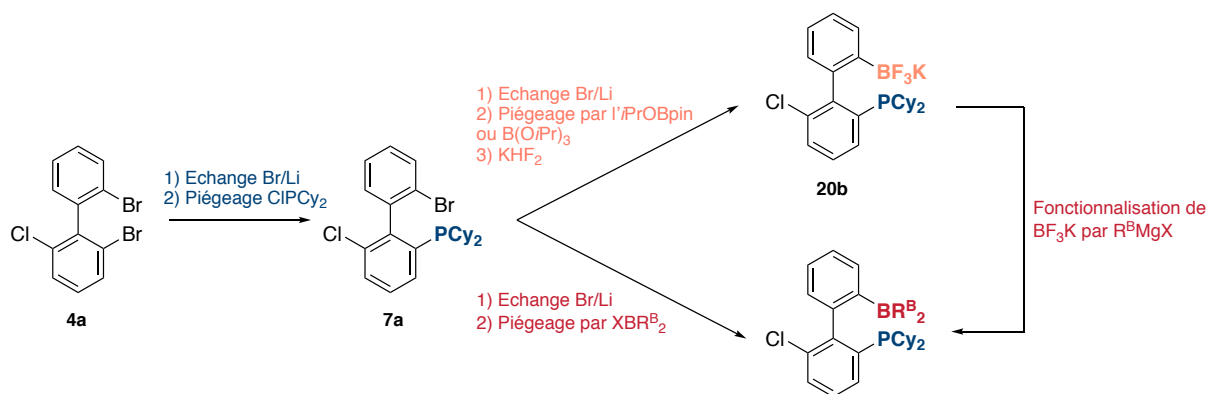


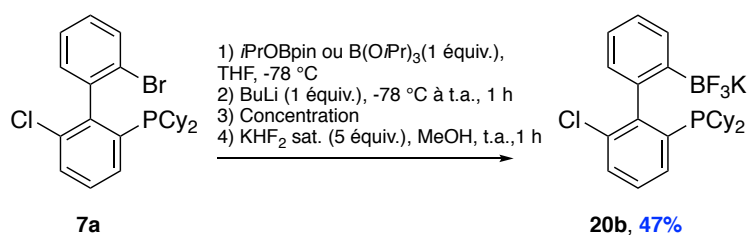
Schéma V- 7 Variations d'accès aux ambiphiles phosphine/borane

 i. Utilisation des sels de trifluoroborates

## • Synthèse

Le composé recherché ici est la molécule **20b**. Nous avons pu montrer dans le **chapitre IV** qu'il était possible de fonctionnaliser rapidement les sels de trifluoroborate de potassium par l'addition de réactifs de Grignards commerciaux ou préparés au laboratoire ouvrant la voie à une diversification très rapide.<sup>[228]</sup>

L'introduction du groupement BF<sub>3</sub>K a été effectuée ici par le piégeage *in situ* d'un précurseur d'acide ou d'ester boronique en présence de BuLi appliqué à la molécule **7a** (obtenue comme décrit dans le **chapitre III**) et sa conversion par l'action du KHF<sub>2</sub>. Pour faciliter la réaction, nous avons choisi de travailler dans un solvant étheré, ici le THF, favorisant l'échange brome/lithium. Les conditions suivies sont reportées dans le Schéma V- 8.


 Schéma V- 8 Introduction du groupement BF<sub>3</sub>K sur la molécule **7a** par piégeage *in situ*

Lors de l'addition de BuLi (l'électrophile boré étant déjà présent dans le milieu), le lithien formé est identifiable par sa couleur violet foncé (dans le THF). Une fois le piégeage effectué, le milieu se décolore et tend vers une couleur jaune (après 15 minutes). Après 1h de réaction, le milieu est concentré sous pression réduite et la rééquilibration de pression s'effectue avec de l'argon dans le but d'éviter l'oxydation du phosphore. Le résidu obtenu est dissous dans le méthanol et une solution aqueuse saturée de KHF<sub>2</sub> est additionnée. Après 20 minutes, le milieu est concentré sous pression réduite (avec rééquilibrage à l'argon). De l'acétone est additionnée et le KHF<sub>2</sub> résiduel est filtré sur coton. Le filtrat est reconcentré et le résidu solide



obtenu est lavé avec du pentane ou de l'hexane anhydre pour éliminer les dernières impuretés organiques résiduelles.

Cette expérience n'est malheureusement pas toujours reproductible et les rendements obtenus pour le produit **20b** sont de 28% à 47%, dans le meilleur des cas. Aucune différence entre les précurseurs d'acide ou d'ester boroniques n'a été constatée au cours de cette étude (*i*PrOBpin ou B(O*i*Pr)<sub>3</sub>). Une fois isolé, l'intermédiaire **20b** est conservé en boîte à gants pour éviter sa dégradation.

Le choix de l'utilisation du piégeage *in situ* (BuLi est additionné après l'électrophile boré) plutôt que suivant l'ordre normal (ajout de BuLi puis introduction de l'électrophile boré) est un avantage pour le futur. En effet, une fois qu'une méthode d'accès aux amphiphiles, en voie non-stéréosélective, sera développée, elle pourra facilement être transposable aux biphénylmonophosphines énantiorenrichies. En effet, l'utilisation de cette technique permet, dès la formation du lithien, de le piéger par l'électrophile boré et donc de minimiser la racémisation de l'axe de chiralité de la molécule.

- Fonctionnalisation

Le composé **20b** est, dès à présent, un intermédiaire clé de notre projet. Si la réactivité du groupement trifluoroborate de potassium est la même en présence du groupement phosphoré, ce composé est alors la dernière étape nous séparant des amphiphiles phosphine/borane recherchés et de leur diversification.

Dans le but d'étudier l'addition de réactifs de Grignard sur le composé **20b**, nous avons débuté notre étude par les conditions expérimentales utilisées, dans le chapitre précédant, pour la fonctionnalisation des RBF<sub>3</sub>K et plus précisément les conditions développées dans le toluène. En effet, si la réaction était effectuée dans un solvant étheré, le produit souhaité, i.e. la FLP intramoléculaire, pourrait subir une réaction parasite avec le solvant, par coordination de l'oxygène du solvant au groupe boré acide de Lewis, augmentant le caractère électropositif des atomes de carbone en alpha de l'oxygène du solvant, et les rendant susceptibles de subir l'attaque nucléophile par le groupement phosphoré basique de Lewis.

Nous avons entrepris l'addition de réactifs de Grignard sur le composé **20b** obtenu. Deux réactifs de Grignard ont été testés comme dans la méthodologie développée dans le chapitre précédant, possédant un groupement mésityle ou 2,3,5,6-tétrafluorophényl (voir Schéma V-9).

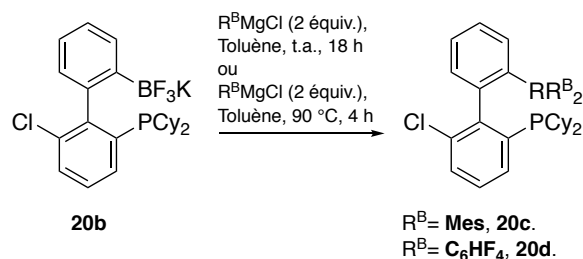


Schéma V- 9 Fonctionnalisation du composé 20b par l'addition de réactifs de Grignard

Le substrat **20b** étudié étant plus encombré que le biphenyle **15b** testé précédemment, nous avons commencé l'addition des réactifs de Grignard à température ambiante (25-30 °C). Dans ces conditions, en agitant le mélange 18 h sous atmosphère d'argon, aucune conversion n'a été obtenue en produits désirés **20c** ou **20d**. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{11}\text{B}$  n'est pas concluante. En effet, si les signaux du mélange brut obtenus en RMN  $^1\text{H}$  sont légèrement différents de ceux du produit de départ, les signaux obtenus en RMN  $^{11}\text{B}$  des groupements  $\text{BF}_3\text{K}$  disparaissent entièrement sans l'apparition de signaux correspondants aux triarylboranes espérés et ce même en utilisant des tubes en quartz permettant de diminuer les artefacts dus au tube RMN  $^{11}\text{B}$ .

En modifiant la température et en chauffant à 90 °C dans le toluène pendant 4 h après l'addition du réactif de Grignard, les mêmes conclusions sont de mise. Aucun produit (même monoarylé) n'est formé. Bien que le composé **20b** puisse être considéré comme un intermédiaire important dans l'accès aux ambiphiles recherchés, il n'a pour le moment pas pu être fonctionnalisé par l'addition d'organomagnésiens dans les conditions testées. Il sera important pour la suite du développement de cette méthode, de comprendre quel est le facteur limitant cette réaction. Nous présumons que l'encombrement à proximité du groupement à fonctionnaliser est, à nouveau, la cause de ces résultats décevants. En effet, nous avons vu dans le chapitre précédent que ces mêmes conditions réactionnelles ont permis l'accès aux diaryl(biphényl)boranes correspondants. Ici, la présence du groupe dicyclohexylphosphinyl en lieu et place du brome plus petit, semble inhiber complètement l'attaque du carbanion magnésié.

## ii. Utilisation de boranes électrophiles

A l'inverse de l'introduction de groupements phosphorés, l'introduction du borane est plus difficile à mettre en œuvre. Ce dernier, acide de Lewis, est apte à réagir avec les solvants éthers ; ceux-là même qui favorisent grandement les réactions d'échanges halogène/métal qui représentent la base de notre méthodologie et de notre projet. La plupart des groupes travaillant sur des structures ambiphiles se sont donc tournés vers l'utilisation de solvants non-coordinants (toluène, pentane, hexane), ont utilisé des solvants coordinants pour la formation du lithien qui a par la suite été transféré dans un solvant non-coordinant ou ont tout simplement travaillé dans des solvants coordinants et sont parvenus à isoler les produits

recherchés. Les résultats obtenus dans leurs conditions et sur leurs substrats sont tout à fait satisfaisants. [39, 74, 81-82, 84-87, 117a, 251] Dans le but de pouvoir obtenir les composés que nous recherchions, nous avons choisi d'effectuer les fonctionnalisations dans le toluène ayant déjà été utilisé avec succès par le passé comme rappelé plus haut. [132d]

Les différentes méthodes envisagées dans cette voie sont résumées dans le Schéma V- 10.

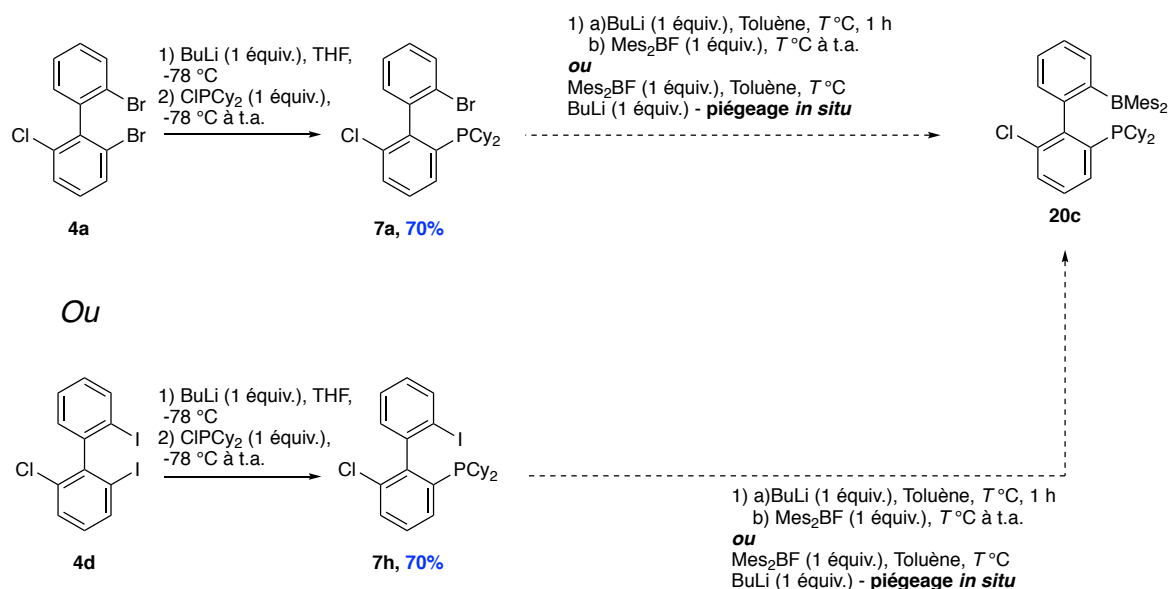


Schéma V- 10 Résumé des méthodes envisagées pour l'accès aux composés ambiphiles en version séquentielle

Dans le but de mettre au point des conditions réactionnelles permettant d'atteindre les ambiphiles phosphine/borane sur le squelette biphenylique nous avons étudié plusieurs variations du réactif de départ (composés **7a** et **7h**) et ces dernières seront présentées dans les paragraphes suivants.

Si une méthode de fonctionnalisation de ces phosphines est trouvée, il sera possible de l'appliquer aux phosphines énantiométriques. Il est possible de préparer le composé **7a** en version énantiopure (cf. chapitre III). Concernant le composé **7h**, la déracémisation des biphenyles iodés développée dans le chapitre II ne permet pour l'heure que la transformation du groupement sulfoxyde en un groupement ester boronique puis un phénol. Ce dernier peut tout de même être le précurseur d'une phosphine (*via* une phosphination catalytique par exemple).

- En partant de la phosphine bromée **7a**

La phosphine **7a** est préalablement synthétisée à partir du biphényle **4a** par un échange brome/lithium suivi du piégeage par la chlorodicyclohexylphosphine (70%). L'étape suivante doit être le second échange brome/lithium qui doit être effectué dans le toluène, non-coordinant. Le lithien intermédiaire obtenu doit être piégé par le fluorodimésitylborane pour conduire au composé modèle **20c**.

En partant des conditions fonctionnelles décrites par Laurence Bonnafoux, ancienne doctorante du laboratoire ayant développé l'accès à des biphényldiphosphines dissymétriques, nous avons fixé les paramètres suivants : l'utilisation du BuLi comme réactif de l'échange halogène/lithium, la durée de l'échange avant piégeage fixée à 1h et le solvant de l'échange devant être le toluène.<sup>[132d]</sup>

Nous avons commencé notre étude par la réalisation de cette transformation à -78 °C. Après 1 h d'échange brome/lithium, l'addition de l'électrophile (FBMes<sub>2</sub>), le retour à température ambiante et la concentration du milieu, une analyse du brut réactionnel n'a pas permis de mettre en évidence la présence du produit recherché mais seulement de constater la non-conversion du produit de départ **7a**. Le toluène qui est un solvant non-coordinant ne permet malheureusement pas un échange efficace à cette température et l'alkyllithien n'ayant pas réagi avec le substrat va s'ajouter sur l'électrophile formant le butyldimésitylborane.

En modifiant progressivement la température, nous avons alors réalisé l'expérience à -40 °C. A cette température, nous avons réalisé une première tentative en additionnant le BuLi et en laissant l'échange se dérouler 1 h puis en piégeant le lithien correspondant avec le fluorodimésitylborane ou en réalisant directement le piégeage *in situ* (réactions lancées en parallèle). Dans les deux cas, l'analyse par RMN montre à nouveau que la position bromée n'est pas échangée et que l'alkyllithien va s'ajouter sur l'électrophile entraînant la formation de BuBMes<sub>2</sub> (voir Figure V- 4 et Figure V- 5).

Une dernière tentative a été réalisée à 0 °C dans des conditions qui permettent de réaliser l'échange brome/lithium (conditions efficaces validées précédemment au laboratoire dans les travaux de thèse de L. Bonnafoux et de post-doctorat de M. Fer). Bien que les analyses RMN (<sup>1</sup>H, <sup>11</sup>B, <sup>31</sup>P) indiquent clairement une modification des signaux par rapport aux produits de départ, le produit recherché ne semble pas avoir été obtenu. Une analyse 2D ROESY est venue compléter nos investigations pour essayer de comprendre ces résultats et voir si, par exemple, il était possible de mettre en évidence des proximités spatiales entre les groupements mésityles du borane et les cyclohexyles de la phosphine. Aucune preuve définitive n'a pu être

obtenue, même par des essais de cristallisation d'un potentiel produit dans le pentane (voir Figure V- 4 et Figure V- 5).

Ce résultat pourra être réétudié dans le futur. Cela étant, dans ces conditions, s'il existe une possibilité de former le produit escompté, la faisabilité de la réaction en version énantioenrichie sera grandement limitée.

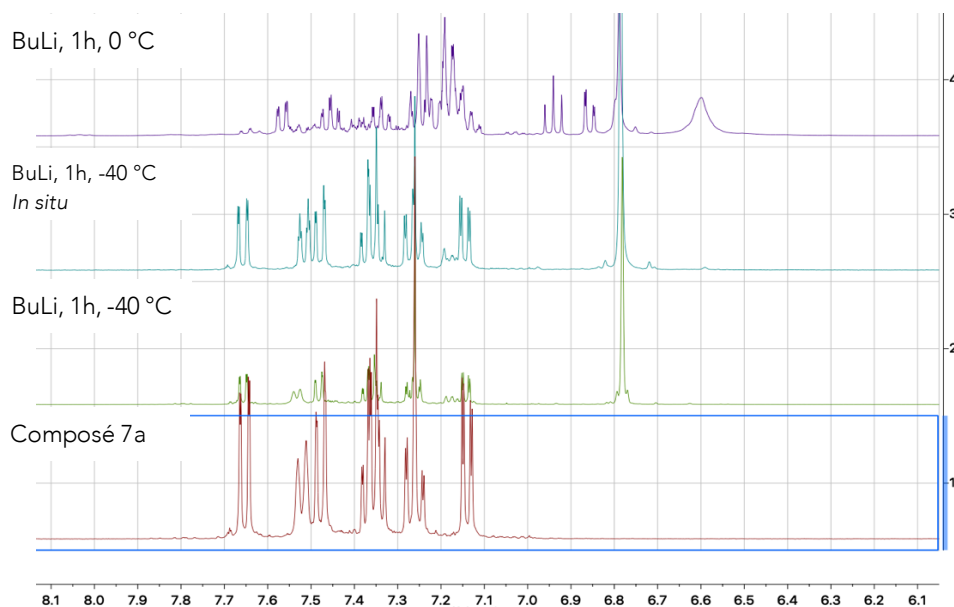


Figure V- 4 Comparaison des expériences employant le composé 7a en variant la température -  
Détail de la région aromatique

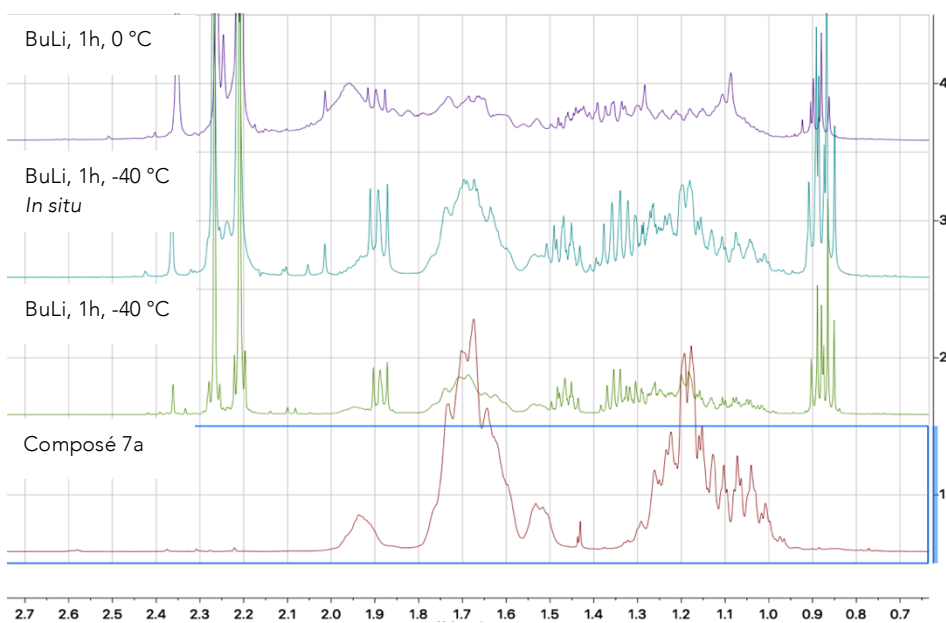


Figure V- 5 Comparaison des expériences employant le composé 7a en variant la température  
Détail de la région des groupements cyclohexyles

- En partant de la phosphine iodée **7h**

En souhaitant améliorer les conditions des échanges précédents, nous avons entrepris le remplacement de la phosphine **7a** par la phosphine **7h** possédant un atome d'iode plus rapidement échangeable qu'un atome de brome.<sup>[145]</sup>

Cette phosphine **7h** peut être obtenue de différentes manières. La première est la conversion du biphenyle dibromé **4a** en biphenyl diiodé **4d** qui peut être réalisée par un double échange brome/lithium et piégeage par l'iode moléculaire conduisant au produit avec un très bon rendement de 90%, ce dernier pouvant par la suite être engagé dans un échange iode/lithium et le piégeage par la chlorodicyclohexylphosphine correspondante pour mener au produit **7h** avec un rendement de 70%. L'inconvénient de cette méthode est, comme rappelé plus haut, qu'une fois les conditions réactionnelles d'accès aux ambiphiles recherchés trouvées, cette voie ne sera pas directement transposable en version énanti enrichie (en raison des limitations actuelles de la nouvelle procédure de déracémisation de biphenyles iodés développée dans le chapitre II, où seul l'échange sulfoxyde/magnésium et piégeage *in situ* par l'*i*PrOBpin est efficace).

Une voie alternative pourrait tout de même être employée. Il serait envisageable de réaliser un échange brome/lithium sur la phosphine bromée **7a** et piéger le lithien intermédiaire avec un équivalent d'un agent de iodation électrophile ( $I_2, C_2H_4I_2$ ). Cette méthode simplifierait alors peut-être l'accès aux biphenylmonophosphines énanti enrichies iodées. Des essais ont été entrepris en ce sens en s'inspirant des travaux d'Alexakis sur la diiodation de dibromo-diphosphino-biphenyles.<sup>[252]</sup> En traitant une solution de la bromophosphine **7a** dans le THF à -78 °C avec un équivalent de BuLi on observe une modification directe de la couleur du milieu de jaune à violet foncé (indication de la formation du lithien recherché). Après 15 minutes, le piégeage par 1 équivalent d'iode moléculaire conduit au composé souhaité **7h** (visualisation par RMN du brut, composé non isolé, voir Figure V- 6). Cette indication est de bon augure pour l'accès aux biphenylmonophosphines iodées énanti enrichies pour la suite du projet.

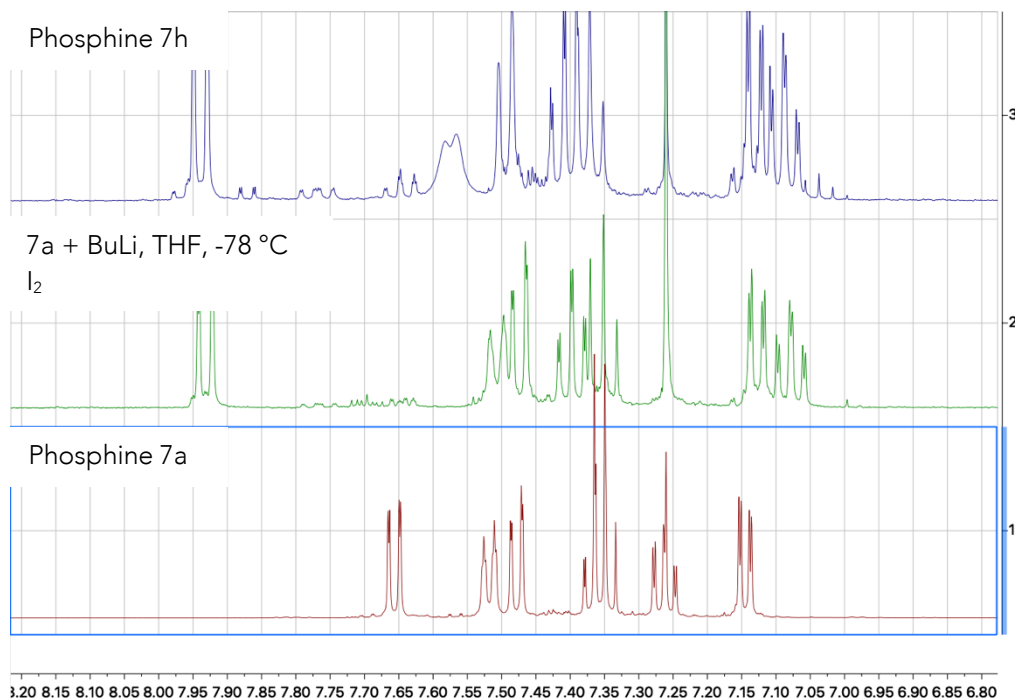


Figure V- 6 Lithiation/iodation de la phosphine 7a - Comparaison avec 7a et 7h

Avec la phosphine **7h** en main, nous avons pu tester une nouvelle fois différentes conditions de fonctionnalisation préalablement appliquées sur la phosphine **7a**.

A -78 °C, il avait été montré, dans de précédents travaux du Dr Mickaël Fer, que l'échange iode/lithium dans le toluène n'était pas efficace ; ces conditions n'ont donc pas été transposées sur notre substrat.

Nous avons dès lors effectué l'expérience à -40 °C. À cette température, nous avons réalisé comme précédemment une première tentative en additionnant le BuLi et en laissant l'échange iode/lithium se dérouler 1h avant de piéger l'intermédiaire réactionnel avec le FBMe<sub>2</sub> ou en réalisant le piégeage *in situ* (essais réalisés en parallèle). Dans les deux cas, l'analyse par RMN montre, à nouveau, que la position halogénée (ici iodée) n'est pas échangée et que l'alkyllithien va à nouveau s'ajouter sur l'électrophile entraînant la formation de BuBMe<sub>2</sub> (voir Figure V- 7 et Figure V- 8).

Les trois derniers essais réalisés ont permis de juger de l'efficacité du tBuLi à -40 °C (A), à 0 °C (B) et la comparaison avec l'expérience employant le BuLi à 0 °C (C). Ces trois essais voient la modification complète des signaux de la région aromatique.

Les signaux obtenus dans les cas d'utilisation de tBuLi sont similaires en tout point et dans les différents noyaux analysés (<sup>1</sup>H, <sup>11</sup>B, <sup>31</sup>P). L'expérience employant le BuLi suit globalement les mêmes observations par une modification des spectres et l'apparition de signaux intéressants

en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  mais qui ne sont, pour le moment, pas attribuables (voir Figure V- 7 et Figure V- 8).

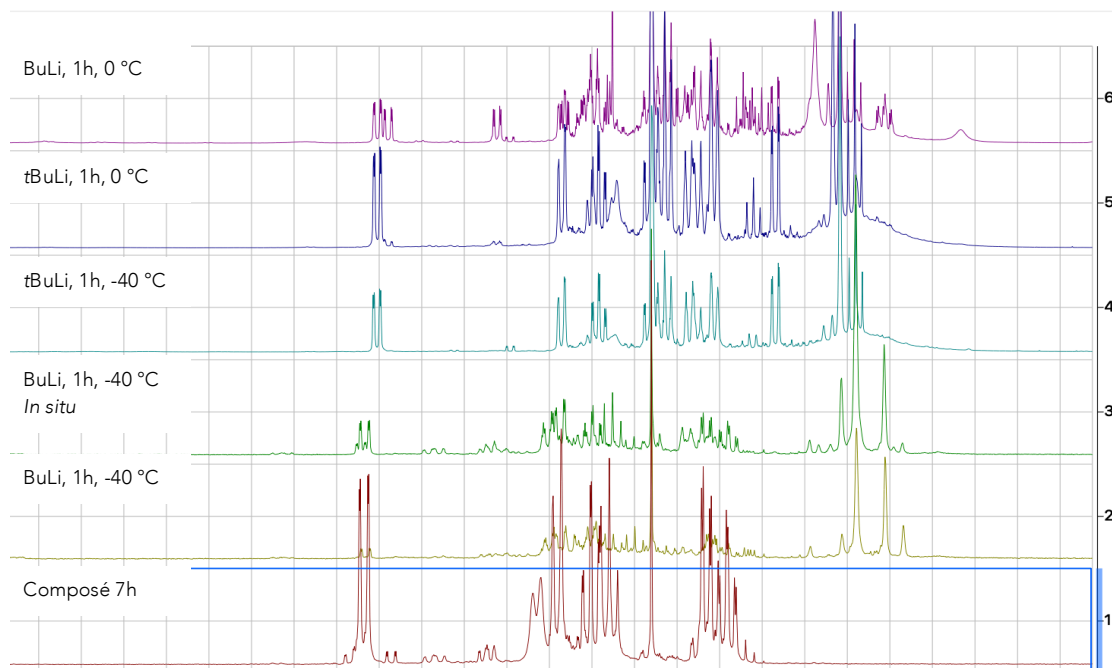


Figure V- 7 Comparaison des expériences RMN  $^1\text{H}$  employant le composé 7h en variant la température

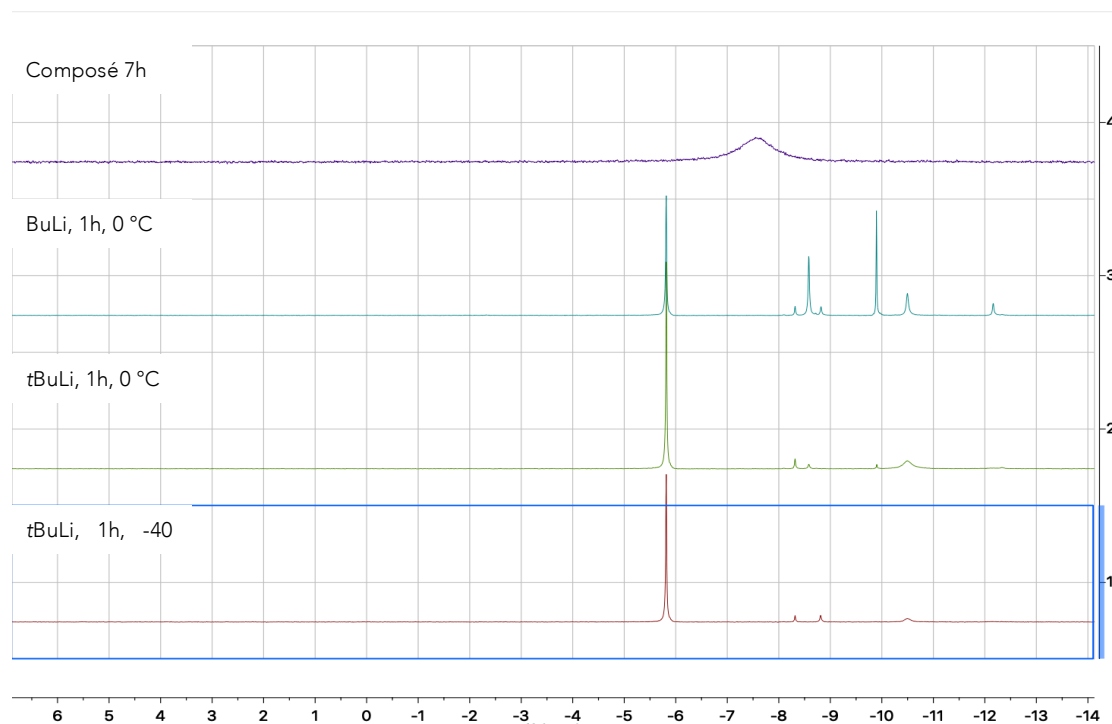


Figure V- 8 Comparaison des expériences RMN  $^{31}\text{P}$  employant le composé 7h en variant la température



La complexité du milieu réactionnel n'aide pas à juger de la transformation qui a pu se produire dans ces expériences. En cherchant à comprendre les résultats obtenus, différentes expériences complémentaires ont été effectuées (corrélations 2D) et nous avons, à nouveau, cherché à identifier des interactions spatiales par RMN 2D ROESY entre les groupements fonctionnels que devraient porter les ambiphiles obtenus mais sans succès dans les différents cas étudiés.

Dans le but d'identifier la ou les raison(s) de la variation des signaux obtenus par RMN, les milieux réactionnels ont été filtrés dans la boîte à gants à l'aide de pentane anhydre. Les filtrats obtenus ont été placés dans le congélateur dans le but de voir si le produit attendu ou une ou des éventuelle(s) impureté(s) pouvaient cristalliser (dans un but de purification et/ou de caractérisation). Ces expériences n'ont pas été concluantes.

Les différents essais réalisés en version séquentielle en partant des phosphines **7a** ou **7h** n'ont pour l'instant pas pu aboutir à la formation du produit modèle **20c** attendu. Malgré les diverses conditions testées, même les plus prometteuses ayant déjà, par le passé, été couronnées de succès n'ont pas permis l'obtention du composé recherché.

## II. Conclusion

En cherchant à développer la quatrième famille de catalyseurs désirée au courant de cette thèse, nous avons aussi cherché à compléter l'étude de Repo en nous intéressant à la fonctionnalisation de biphényles racémiques portant une phosphine et un groupement boré, pour plus de modularité au niveau de la charpente comme au niveau de la base de Lewis. Différentes approches étaient possibles, la synthèse séquentielle des composés, en introduisant d'abord la partie borée puis la phosphine ou l'inverse, ou la synthèse en un pot de l'ambiphile.

Les résultats préliminaires obtenus démontrent une plus grande facilité de travailler de façon séquentielle et de préférence en introduisant d'abord le phosphore, puis le bore. Le cahier des charges contraignant de la synthèse nous a amenés à conclure que le travail dans un solvant non-coordinant de type toluène est nécessaire mais a conduit à repenser les conditions réactionnelles pour éviter des réactions parasites. Cela étant, ces conditions ont aussi en partie contribué à la plus grande difficulté d'accès à ces composés.

Nous avons donc ouvert de nombreuses pistes étudiant les conditions de fonctionnalisation optimales basées sur l'échange halogène/lithium pour conserver une démarche sans l'emploi de métal de transition. Les résultats obtenus jusque-là non pas permis de mettre en évidence des possibilités d'obtention du composé modèle recherché que ce soit en partant des phosphines **7a** ou **7h** ou bien en partant de la plateforme phosphine/BF<sub>3</sub>K **20b**.

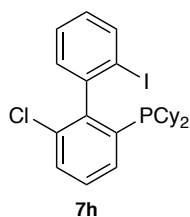
Concernant la borylation des biphénylphosphines, peut-être faudra-t-il envisager l'emploi d'un autre électrophile boré témoin. Même si le FBMe<sub>2</sub> a été employé dans de nombreuses publications et sur des systèmes moléculaires semblant encore plus contraints, il n'a pas pu être ajouté efficacement sur le biphényle et la raison est pour le moment inconnue. Une variation de la taille des substituants sera peut-être la clé de la fonctionnalisation. Des méthodes alternatives pourront dans le futur être testées dans le but d'accéder aux composés recherchés et introduire le résidu borane manquant comme par exemple la borylation catalytique<sup>[253]</sup>, l'emploi de silaboranes<sup>[254]</sup>, etc.

Concernant l'emploi du composé **20b** et la fonctionnalisation du résidu BF<sub>3</sub>K, il faudra pouvoir trouver une nouvelle méthode efficace de fonctionnalisation, les précédentes n'ayant pas pu être transposés à cette charpente moléculaire plus encombrée.

La finalité du projet sera bien sûr l'obtention, la purification, la caractérisation et la mise en lumière des nouvelles propriétés catalytiques des espèces obtenues en version racémique mais aussi l'exploration des propriétés de ces composés en version stéréoenrichie.

### III. Partie expérimentale

- Synthesis of (6-chloro-2'-iodo-1,1'-biphenyl-2-yl)dicyclohexylphosphine (**7h**)



**7h**  
C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClIP  
MW: 510,82

At -78 °C, BuLi (1 equiv., 2.42 M, 0.47 mL, 1.14 mmol) was added dropwise to a solution of **4d** (1 equiv., 500 mg, 1.14 mmol) in dry THF (5.27 mL). After 20 minutes, chlorodicyclohexylphosphine (1.03 equiv., 0.258 mL, 1.17 mmol) was added dropwise into the mixture that was allowed to reach r.t. overnight. After concentration of the solvent under reduced pressure, the crude was purified by flash chromatography (cyclohexane/DCM from 10:0 to 7:3) to afford **7h** as a colorless oil (408 mg, 70%).

#### Characterization:

IR (film): 2864, 1627, 1104, 510 cm<sup>-1</sup>.

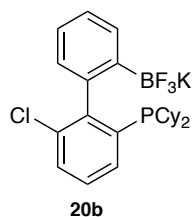
<sup>1</sup>H NMR δ 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.53 (m, 11H), 1.39 – 0.97 (m, 11H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR δ 149.45 (d, *J* = 30.9 Hz), 144.32 (d, *J* = 6.3 Hz), 138.91, 137.63, 134.62 (d, *J* = 7.5 Hz), 131.89 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.34, 129.95, 129.31, 128.49, 127.37, 101.27 (d, *J* = 2.9 Hz), 35.76 (d, *J* = 14.7 Hz), 33.83 (d, *J* = 12.5 Hz), 30.95 (d, *J* = 18.9 Hz), 30.84 (d, *J* = 19.9 Hz), 30.00, 29.85, 29.58 (d, *J* = 6.8 Hz), 27.70, 27.62 (d, *J* = 4.7 Hz), 27.37 (d), 27.24 (d, *J* = 14.1 Hz), 26.48 (d, *J* = 4.9 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P NMR δ -7.57 ppm.

Elementary analysis for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClIP: C, 56.43; H, 5.72. Found: C, 56.77; H, 5.92.

- Synthesis of potassium (2-chloro-6-dicyclohexylphosphinyl-1,1'-biphenyl-2'-yl)trifluoroborate (**20b**)



**20b**  
C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BClF<sub>3</sub>KP  
MW: 490,82

At -78 °C, BuLi (1.01 equiv., 1.56 M, 0.28 mL, 0.436 mmol) was added dropwise to a solution of **7a** (1 equiv., 200 mg, 0.431 mmol) and distilled *i*PrOBpin (2 equiv., 0.18 mL, 0.862 mmol) in dry THF (0.8 mL). After 10 minutes, the mixture was allowed to reach r.t. and was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 mL of MeOH and a solution of potassium hydrogen fluoride (5.6 equiv., 189 mg, 2.42 mmol) in water was added to the previous solution. After 20 minutes, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in acetone, the remaining KHF<sub>2</sub> salts were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a light-yellow solid that was washed with anhydrous hexane to afford **20b** (100 mg, 47%).

Characterization:

IR (solid): 2943, 1654, 1201, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 1.81 – 1.50 (m, 11H), 1.33 – 0.93 (m, 11H) ppm.

$^{11}\text{B}$  NMR  $\delta$  5.13 ( $q_{\text{B-F}}$ ,  $J=64.9$  Hz) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR Product degraded during long analysis.

$^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -136.80 (m) ppm.

$^{31}\text{P}$  NMR  $\delta$  -8.52 ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BClF}_3\text{P}^+$  (M-K) $^+$ : 451.1739; Found: 451.1728.



# **CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES**



La conclusion et les perspectives seront présentés par chapitre dans une volonté de clarté.

Durant cette thèse, nous avons choisi de nous atteler à la synthèse de nouveaux catalyseurs du type paire de Lewis frustrée. Pour ce projet, nous nous sommes tournés vers le biphenyle comme brique de base pour la synthèse de ces nouvelles espèces dans le but d'accéder à des acides de Lewis (basés sur le bore ou le silicium) ou bases de Lewis (basées sur le phosphore) chiraux ou en s'intéressant à des molécules amphiphiles chirales (simultanément porteuses d'acide et de base de Lewis). Le biphenyle, en comparaison d'autres charpentes chirales, et notamment de l'architecture binaphtylique plutôt répandue dans ce domaine, représente une brique hautement modulable en des positions clés, dont nous sommes capables de contrôler finement les propriétés stériques et électroniques afin d'accéder aux catalyseurs les plus intéressants (voir Figure 1).

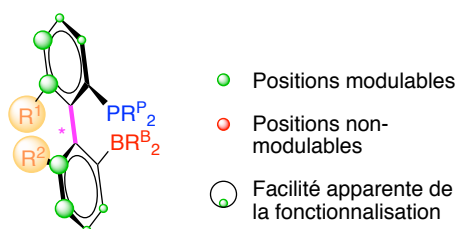


Figure 1 Positions modulable du biphenyle

Sur ce dernier, nous avons envisagé au départ la formation de 4 familles de catalyseurs qui sont rappelées dans la Figure 2. Ces catalyseurs sont basés sur une association base de Lewis chirale/acide de Lewis achiral (**Famille I**), acide de Lewis chirale/base achirale (**Famille II**), acide et base de Lewis chiraux (**Famille III**) ou enfin un biphenyle portant à la fois un résidu acide et un résidu basique ouvrant la voie au concept d'atropo-frustration (**Famille IV**).

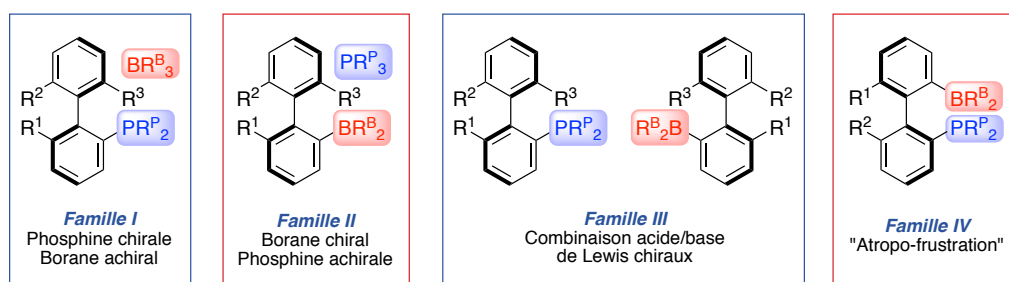


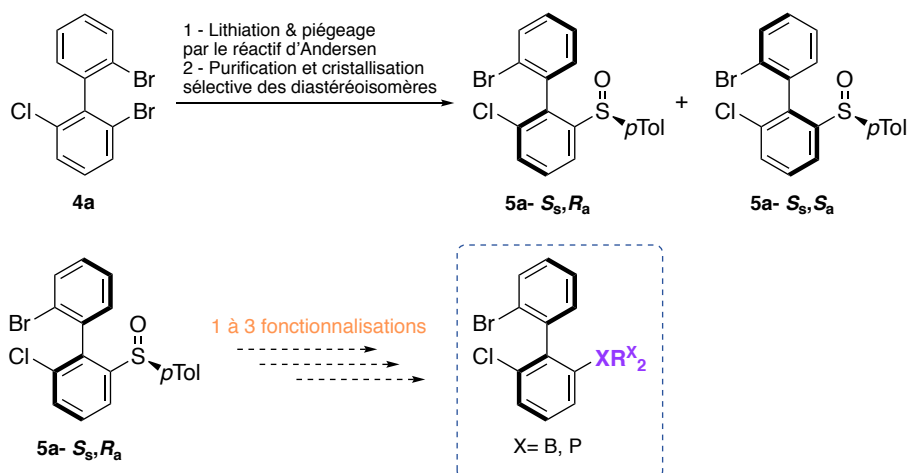
Figure 2 Familles de catalyseurs envisagées



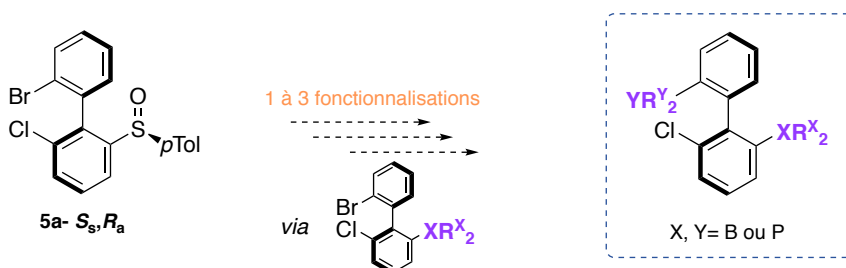
## LE BIPHÉNYLE, MOTIF HAUTEMENT MODULABLE

Nous souhaitons tout d'abord synthétiser des catalyseurs basés sur le biphenyle et ne portant qu'une seule fonctionnalité réactive (Familles I/II/III). Pour cela, nous nous sommes appuyés sur la méthodologie préalablement développée au sein du laboratoire et la fonctionnalisation aisée du composé **5a-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** (obtenu par déracémisation du composé **4a** obtenu par couplage aryne ; voir Schéma 1-A.<sup>[136]</sup>

## A Biphenyle chiral portant un groupement réactif (acide ou base de Lewis)



## B Biphenyle chiral portant deux groupements réactifs (acide ou base de Lewis)



*Br suffisamment réactif pour un échange rapide et efficace?  
Remplacement des atomes de brome par des atomes d'iode*

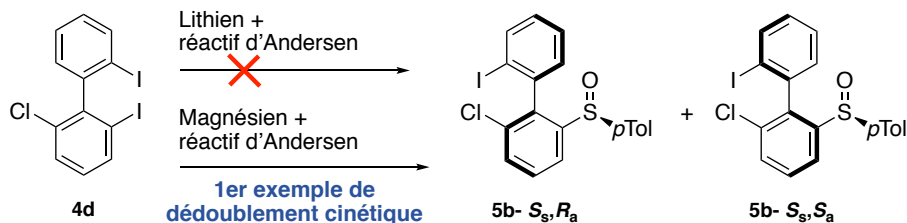


Schéma 1 Synthèse et fonctionnalisation globale de biphenylsulfoxydes

En prévoyant le plan d'accès aux composés de la **Famille IV**, nous nous sommes demandé si la présence et la réactivité de l'atome de brome sur les biphényles monofonctionnalisés (portant d'ores et déjà une phosphine ou un borane) intermédiaires serait suffisante pour pouvoir introduire le second substituant. Dans le but de garantir le succès de cette transformation, nous avons alors entrepris la synthèse du biphénylsulfoxyde modèle **5b** (voir Schéma 1-B).

La fonctionnalisation du composé **4d** utilisant des bases lithiées a conduit à des procédés non-contrôlés ou inefficaces. En se tournant vers des bases magnésiées de type réactif de Grignard (et plus particulièrement *i*-PrMgCl) nous avons pu mettre en évidence un effet combiné des précurseurs iodés, de la base magnésinée et du réactif d'Andersen conduisant dans ce cas à des résultats intéressants. Les différents essais réalisés allaient dans le sens d'un phénomène de dédoublement cinétique non-dynamique, jamais observé jusque-là sur ce type de composés.

Après l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons pu généraliser ces dernières à différents biphényles iodés en obtenant dans les différents cas testés des diastérosélectivités différentes du rapport 1 :1 obtenu par la méthode de déracémisation ou désymétrisation de biphényles bromés. Le même diastéreoisomère majoritaire (de configuration  $S_S, R_a$ ) a été obtenu dans chaque cas et a pu être isolé par cristallisation sélective ou par séparation par chromatographie sur colonne de silice (voir Schéma 2).

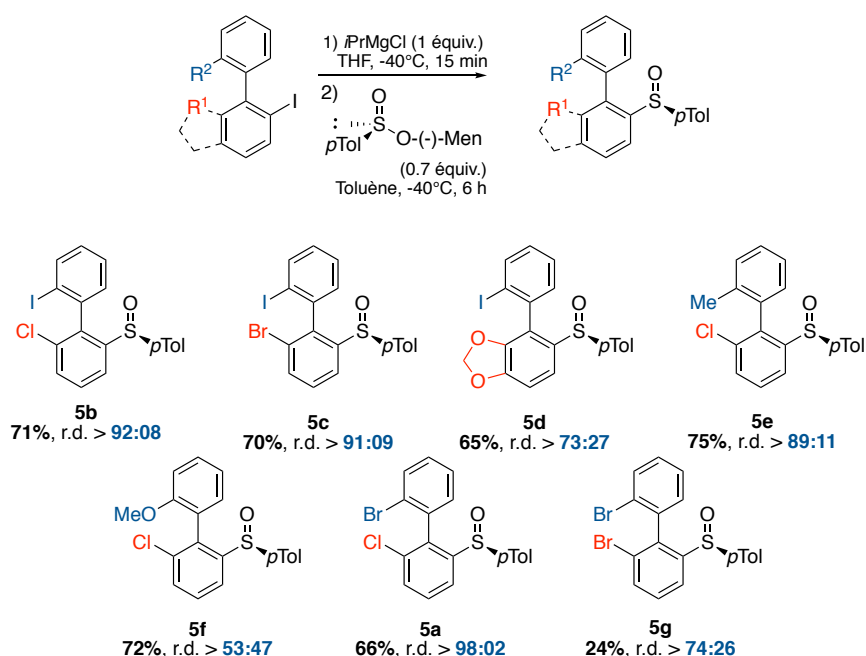


Schéma 2 Différents biphénylsulfoxydes et r.d. associés à la réaction

Le défi suivant était la fonctionnalisation du sulfoxyde en laissant intact l'éventuel atome d'iode résiduel (groupements généralement échangeables à la même vitesse.<sup>[147a]</sup> L'utilisation

du même réactif de Grignard,  $i\text{PrMgCl}$ , a permis, à nouveau, de réaliser l'échange mais seulement dans des conditions de piégeage *in situ* par un borate de trialkyle, et nous avons pu démontrer par la suite (par l'oxydation en phénol correspondant) que cet échange était suffisamment rapide pour éviter la racémisation de l'axe de chiralité. Enfin, une dernière étape a été entreprise sur le biphenyle énantiopur portant l'ester boronique et l'iode. Nous avons cherché à savoir si nous pouvions à nouveau être sélectifs entre le groupement boré et l'atome d'iode par un couplage de Suzuki-Miyaura comme dans les travaux de Wang.<sup>[150]</sup> Le terphenyle correspondant a été obtenu avec un rendement de 45% et une légère érosion du r.e. due aux conditions réactionnelles plus dures utilisées (100°C pendant 24 h). Aucun produit d'homocouplage n'a été obtenu de même qu'aucune trace de produit de couplage sur la position iodée.

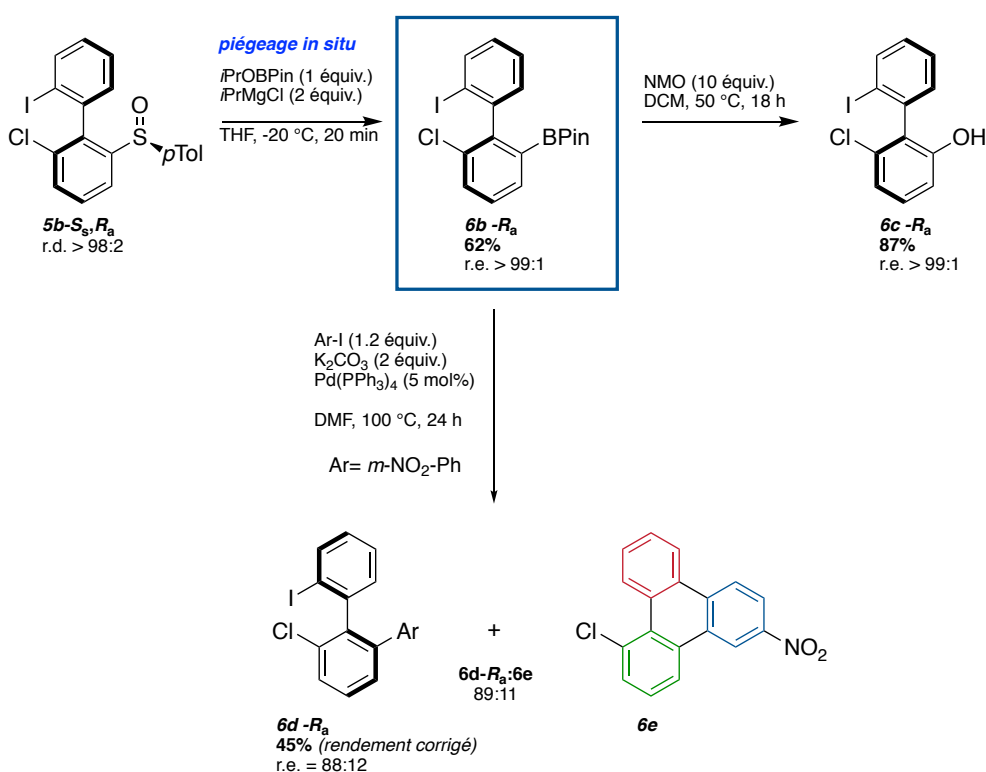


Schéma 3 Fonctionnalisation sélective du biphenylsulfoxyde iodé

Ainsi, nous avons pu montrer qu'il était possible d'influencer la déracémisation de biphenyles en tendant vers un dédoublement cinétique du procédé par l'emploi du chlorure d'isopropylmagnésium. Il est possible par cette méthode d'accéder à des biphenylsulfoxydes directement diastéréoenrichis voir diastéréopurs (sans nécessité de cristallisation), de les convertir en composés borylés énantiopurs qui peuvent servir de plateformes chirales pour de nombreuses autres fonctionnalisations avec, tout au long de la synthèse, possibilité de discriminer les positions réactives au profit des transformations recherchées.<sup>[249]</sup>

Dans le cadre de cette nouvelle méthodologie de déracémisation basée sur des biphenyles iodés, de belles perspectives s'ouvrent à nous. L'aspect majeur qu'il faudrait étudier est la

transformation du groupement sulfoxyde. La possibilité d'introduire un groupement ester pinacolboronique en contrôlant parfaitement l'enrichissement énantiomérique de l'axe de chiralité ouvre la porte à la synthèse de biphényles iodés variés portant le résidu  $BF_3K$  en tant que nouveaux précurseurs d'acides de Lewis chiraux et énantiopurs. L'oxydation de l'ester boronique en phénol contribue aussi à la diversification de cette plateforme et son importance dans différentes réactions de couplage par exemple. Dans l'objectif d'une méthodologie de synthèse la plus large possible, il faudrait pouvoir trouver des conditions compatibles avec l'introduction d'autres électrophiles (comme pour la transformation des biphénylsulfoxydes bromés) permettant de généraliser la méthode et de la valoriser au maximum.

## ACCES AUX BIPHENYLPHOSPHINES COMME BASES DE LEWIS

Disposant d'au moins deux méthodes pour accéder à des biphényles à chiralité axiale contrôlée, nous avons pu dès lors nous intéresser à l'introduction de groupements phosphorés afin d'obtenir les composés des Familles I/III de la Figure 2.

Le but était triple : déterminer s'il est possible d'utiliser des chlorophosphines en tant qu'électrophiles dans la fonctionnalisation de biphénylsulfoxydes ; déterminer s'il est possible de conserver l'enrichissement énantiomérique de l'axe de chiralité ; et enfin, déterminer si l'utilisation de chlorodiarylphosphines ne conduit pas à la formation de produits indésirables.

Nous sommes partis du composé **5a-S<sub>s</sub>,R<sub>a</sub>** pour la synthèse de phosphines énantiopures. Deux familles de biphénylphosphines ont été obtenues par cette méthode en fonction de la position du groupement phosphoré sur le squelette biphénylique (voir Figure 3). Les rendements étaient bons et les richesses énantiomériques obtenues étaient excellentes (r.e.  $\geq$  98 :2 dans tous les cas).

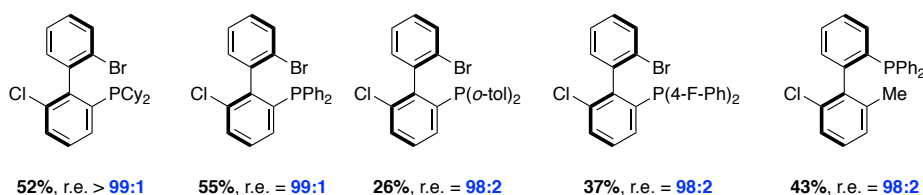


Figure 3 Biphénylphosphines énantiopures obtenues

Après avoir prouvé l'interaction possible entre nos phosphines avec un acide de Lewis standard (BCF=  $B(C_6F_5)_3$ ) ainsi que l'activation d'un silane par réactivité de type FLP, nous avons pu appliquer ces conditions à la réduction de composés insaturés (cétones, imines). Comme montré dans le chapitre III, seuls les composés racémiques ont été obtenus malgré de bons rendements en alcool et amine. Nous avons donc montré qu'à l'inverse des résultats préliminaires de Stephan (obtenus avec des diphosphines chirales et énantiopures), et conformément au mécanisme supposé de cette réaction, il n'y avait pas d'influence de la chiralité de nos phosphines sur la réduction des composés insaturés.<sup>[24e]</sup> Dans le but d'estimer

le potentiel général d'induction asymétrique des phosphines synthétisées, nous avons testé ces dernières dans différentes réactions d'organocatalyse (annulation de Lu, réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman, borylation conjuguée) ou en tant que ligand en catalyse organométallique et plus particulièrement en hydrosilylation pallado-catalysée du styrène. Malgré de bonnes activités catalytiques dans la plupart des réactions testées, des inductions asymétriques faibles voir inexistantes ont été obtenues dans la plupart des cas sauf en hydrosilylation pallado-catalysée avec des excès énantiomériques atteignant **54%** au maximum. Ces résultats, en terme d'énantiosélectivité, étaient prévisibles étant donné que dans les réactions d'organocatalyse étudiées, la phosphine interagit avec les réactifs avec un seul point d'encrage (le phosphore), ce qui autorise une rotation assez libre et diverses conformations lors de l'étape stéréodéterminante. En revanche, en hydrosilylation pallado-catalysée, avec nos phosphines se comportent comme des ligands hémilabiles en raison de l'interaction secondaire arène-Pd, comme le font les ligands de Buchwald ou de Hayashi, des résultats prometteurs ont été obtenus.<sup>[221, 255]</sup>

Nous avons donc pu décrire l'accès aux biphénylphosphines de la Famille I et le contrôle parfait de la chiralité axiale de ces dernières. Le potentiel de ces composés a été estimé dans différentes transformations ( en tant que base de Lewis, nucléophile ou ligand).<sup>[256]</sup>

Dès à présent, au sein du laboratoire, de nouvelles méthodes sont développées pour introduire efficacement des substituants en position ortho de l'halogène échangeable et fonctionnalisable (voir Schéma 4). Comme présenté plus haut, cette technique doit permettre, en créant une gêne stérique, de restreindre la liberté conformationnelle et d'obtenir des états de transition mieux définis, entraînant une meilleure stéréoinduction.<sup>[257]</sup> Il sera intéressant de voir l'effet de cette modification sur les propriétés d'ores et déjà observées en chimie des paires de Lewis frustrées mais aussi en organocatalyse et en catalyse organométallique.

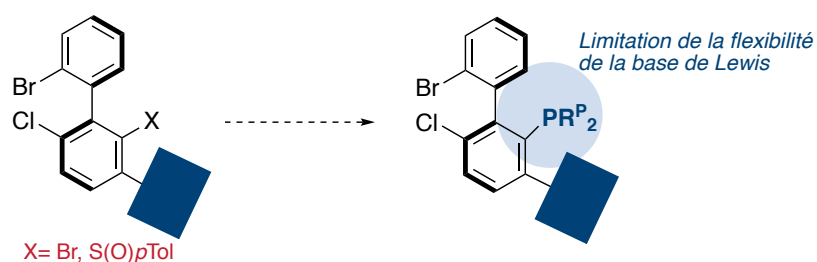


Schéma 4 Possibilités offertes par l'adjonction d'un groupement en ortho de X

Des pistes de réflexion parallèles à ce projet pour l'amélioration des propriétés des phosphines (dont des tests préliminaires ont été effectués sans succès pour le moment) concernaient l'accès à des phosphines portant plus d'un biphényle chiral énantiomériquement enrichi (voir Figure 4). On peut envisager par cette méthode la création de « cages chirales » entourant le centre phosphoré et amplifiant potentiellement la stéréoinduction. D'autres types de cages

moléculaires ou biologiques pourraient aussi être employées (cyclodextrine, site actif d'enzyme)

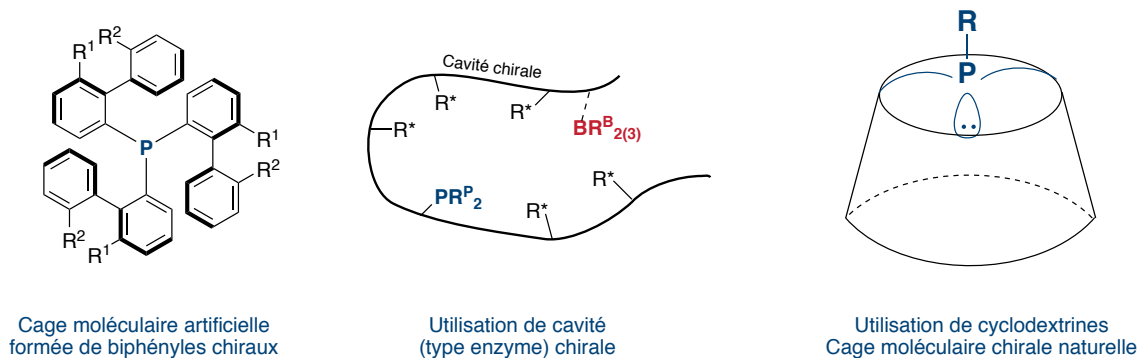


Figure 4 Accès à des structures permettant éventuellement d'amplifier la stéréoinduction

## ACCÈS À DE NOUVEAUX ACIDES DE LEWIS À CHIRALITÉ AXIALE

Malgré l'importance de la base de Lewis dans le mécanisme de réduction des composés insaturés, la chiralité de cette dernière n'a pas d'influence en termes d'induction asymétrique et nous avons pu le confirmer dans cette thèse. En avançant dans le projet, nous avons envisagé la synthèse de biphenyles chiraux portant des groupements acides de Lewis étant donné que l'étape stéréodéterminante dans les réactions de réduction catalysées par les FLP est le transfert de l'hydrure (porté par l'acide de Lewis). Nous nous sommes intéressés à deux éléments dans le but de former des acides de Lewis originaux, le bore et le silicium.

### Utilisation de groupements borés comme acides de Lewis

Dans le but d'introduire des groupements borés intéressants au sein des molécules d'intérêt, deux méthodes peuvent être employées : l'utilisation d'électrophiles borés commerciaux du type  $X-BR^B_2$  qui sont additionnés sur des intermédiaires carbométalliques, ou l'utilisation de groupements précurseurs de boranes du type sels de trifluoroborate de potassium, qui ouvrent la voie à la synthèse divergente de boranes.

Concernant l'utilisation de boranes électrophiles, cette voie de synthèse n'a pas été employée dans cette thèse, hormis l'utilisation du fluorodimésitylborane dans la synthèse d'ambiphiles phosphine/borane et l'utilisation du groupement  $BMe_2$  comme groupement acide de Lewis plus stable que les groupements traditionnellement employés.<sup>[84, 97, 117a]</sup>

La voie d'accès principalement étudiée durant cette thèse a consisté en l'utilisation des sels de trifluoroborate de potassium comme précurseurs de triarylboraanes comme étudiée par Piers et Soós.<sup>[23d, 104, 234]</sup> Ce groupement, rapidement et facilement accessible mais aussi fonctionnalisable et diversifiable (vs. l'utilisation de boranes électrophiles) présente un fort potentiel dans le développement d'une acidité de Lewis et une stabilité à la carte.<sup>[228]</sup>

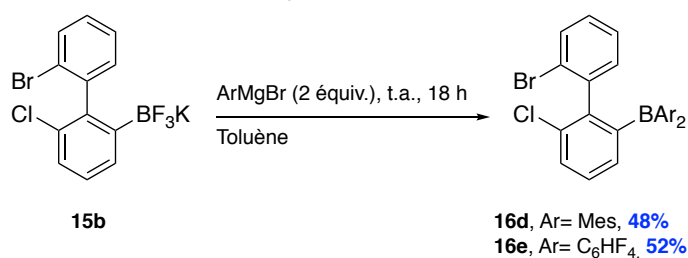
Nous avons pu montrer le fort intérêt de cette méthode et le potentiel de cette dernière dans l'accès à de nouveaux biphénylboranes chiraux (**16d-e**). Les rendements (de l'ordre de 50% sur deux exemples) sont aussi prometteurs pour la suite.

Malgré les travaux d'ores et déjà effectués dans ce domaine, la combinaison  $\text{BF}_3\text{K}$ / chiralité axiale/énantioenrichissement est peu développée dans la littérature (travaux de Piers).<sup>[104]</sup> Nous avons donc cherché à accéder en plus d'un biphényltrifluoroborate de potassium chiral, à son analogue énantioenrichi. Le composé **15b-R<sub>a</sub>** a été obtenu avec un rendement de 81% et un énantioenrichissement prometteur (r.e. >92 :8). Ce composé présente un fort potentiel dans sa diversification et représente le point de départ d'un accès aux biphénylboranes chiraux et énantiopurs des Familles II/III.

#### Dérivés phényl



#### Dérivés du biphényle 15b-R<sub>a</sub>



#### Formation du biphényle 15b-R<sub>a</sub>

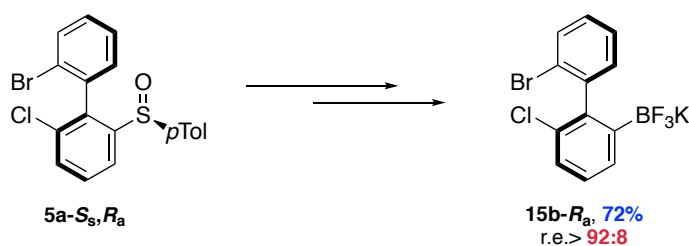


Schéma 5 Résumé des résultats dans la synthèse de boranes acides de Lewis

Si cette méthodologie employant les sels de trifluoroborate de potassium a été appliquée au biphényle « standard » **4a** utilisé dans cette thèse, il serait bien évidemment intéressant de pouvoir, par la suite, moduler à la fois les résidus du borane mais aussi la charpente de départ et d'étudier leur influence sur l'activité catalytique et la stéréosélectivité.

Par l'utilisation de ces composés et comme rappelé dans le chapitre IV, il est envisageable, lors de l'activation d'un silane ou de  $\text{H}_2$  et la pyramidalisation du bore, de créer « deux » borohydrures différents fonctions de l'orientation de la liaison B-H (voir rappels dans le

Schéma 6). Encore une fois, l'utilisation des nouvelles plateformes en cours de développement possédant un groupement positionné en ortho du bore permettrait de favoriser un conformère par rapport aux autres, tout en rapprochant potentiellement l'hydrure de l'axe de chiralité et favoriser une meilleure stéréoinduction.

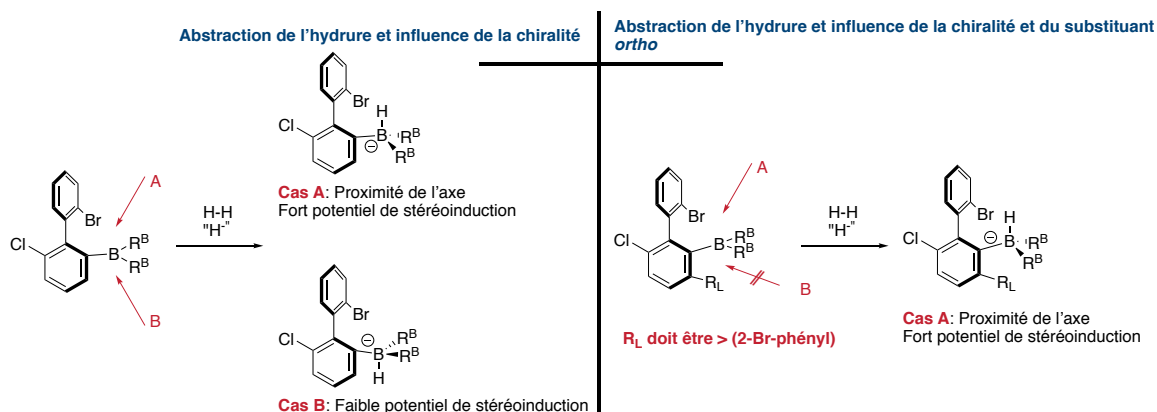


Schéma 6 Influence de la substitution du biphenyle sur la conformation du borohydruure

### Utilisation de groupements silylés comme acides de Lewis

En plus de l'utilisation de boranes acides de Lewis, nous avons pu nous intéresser dans une moindre mesure à l'utilisation de composés silylés acides de Lewis. Dans le domaine des paires de Lewis frustrées, le silicium, utilisé comme acide de Lewis, apparaît dans très peu de publications. Cette rareté peut s'expliquer par la trop grande polyvalence des dérivés du silicium en termes de réactivité (sur-réactions, dégradations de certains dérivés, oligomérisation). Cependant, des études récentes ont montré qu'il est possible d'accéder à des acides de Lewis silylés bien plus forts que ceux traditionnellement utilisés à base de bore. Dès la première année, nous avons donc souhaité préparer des silanes originaux fortement acides de Lewis portés par une charpente biphenylique chirale en profitant d'un effet de niche synthétique et en visant des applications asymétriques qui sont inexistantes pour le moment dans le domaine des FLP.

Nous nous sommes intéressés aux composés portant un résidu de type diol permettant la création d'une contrainte cyclique exaltant l'acidité de Lewis. Malgré les nombreuses conditions testées, cette voie n'a conduit qu'à un seul composé, le dérivé **18** (voir Schéma 7). Ce dernier était instable dans le temps et s'est rapidement dégradé sous atmosphère protectrice. De plus, il n'a pas été possible de diversifier le groupement diol utilisé en introduisant par exemple un diol perfluoré.

Il serait intéressant dans le futur de pouvoir améliorer les résultats primaires obtenus. On pourrait imaginer une première modification par l'ajout de groupements plus électroattracteurs sur le silicium. Ces derniers favoriseraient éventuellement



l'appauvrissement du silane et faciliteraient de ce fait la dernière substitution de l'atome de chlore restant.

Notre but étant la fonctionnalisation de biphényles, il serait intéressant, dans le but de transposer cette méthode à la création de silanes électrophiles hautement acides de Lewis, de prendre le problème en sens inverse en partant du  $\text{SiCl}_4$  très réactif (voir Schéma 7).

Après un éventuel masquage d'un atome de chlore (sous forme d'un aminosilane par exemple), la fonctionnalisation en un pot par l'addition d'un diol et d'un résidu hautement électroattracteur permettrait l'obtention d'un silane stériquement contraint et hautement électrodéficient. La déprotection du groupement amino et la fonctionnalisation du silane électrophile par un biphényle énantiométrique permettrait d'obtenir des aryl-biphényldioxasilolanes. Il faudrait alors pouvoir juger de la stabilité de ces espèces dans le temps mais aussi vis-à-vis de nucléophiles divers et estimer leurs propriétés en catalyse énantiosélective par des acides de Lewis ou des FLP.

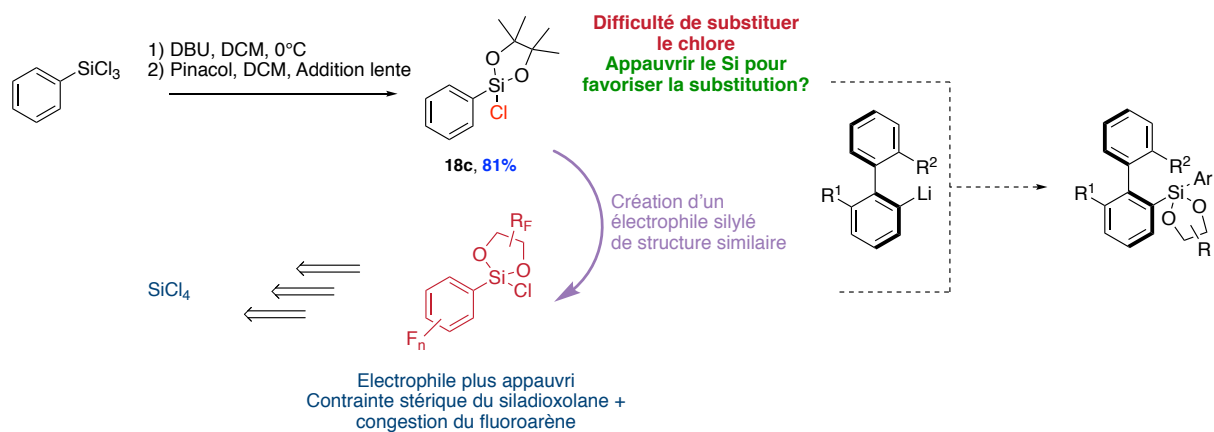
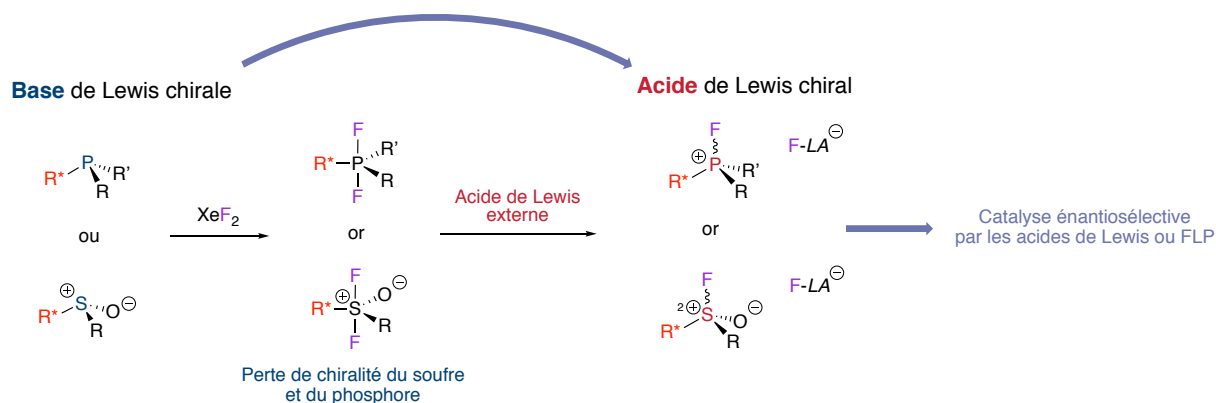


Schéma 7 Utilisation du composé 18 comme base d'une modification de la structure d'acides de Lewis silylés

Dans un autre registre, de nouvelles thématiques ont émergé en marge du travail sur les paires de Lewis frustrées traditionnelles. Dès 2012, l'équipe de Stephan s'est intéressée à la réalisation de l'Umpolung de bases de Lewis phosphorées et soufrées et leur conversion en acides de Lewis forts par l'action du difluorure de xénon. Si des bases de Lewis chirales sont disponibles commercialement, comme nous avons pu le montrer dans cette thèse, nous possédons les capacités de générer des phosphines chirales énantio-pures mais aussi de générer des biphénylsulfoxydes diastéréopurs et de les fonctionnalisés à notre guise. Des travaux sont donc actuellement en cours au sein du laboratoire visant à l'étude de la conversion de ces espèces facilement accessibles en acides de Lewis forts et leur utilisation en catalyse asymétrique par les acides de Lewis ou en réactivité du type FLP (voir Schéma 8).



## VERS LA SYNTHÈSE DE PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES INTRAMOLECULAIRES

Comme présenté précédemment et rappelé dans cette conclusion, nous avons pu, au courant de cette thèse, développer des méthodologies d'introduction de groupements acides de Lewis et basiques de Lewis.

La formation de paires de Lewis frustrées intramoléculaires a été décrite par divers groupes mais les exemples présentant un élément de chiralité n'aboutissent pour le moment qu'à des excès assez faibles, [66, 102-103, 118, 258] hormis dans le cas des travaux de l'équipe de Repo.<sup>[120]</sup> Cette dernière a synthétisé une FLP présentant un groupement boré acide de Lewis et une amine en tant que base de Lewis sur une structure binaphtylique énantio pure. Les résultats obtenus sont très prometteurs pour ce type de composé (en atteignant un excès énantiomérique = 99%). Nous avons cherché à compléter cette étude en nous intéressant à la fonctionnalisation de biphényles racémiques et énantio purs portant une phosphine et un groupement boré, pour plus de modularité au niveau de la charpente comme au niveau de la base de Lewis. Différentes approches étaient possibles, la synthèse séquentielle des composés, en introduisant d'abord la partie borée puis la phosphine ou l'inverse, ou la synthèse en un pot de l'ambiphile.

Les résultats préliminaires obtenus démontrent une plus grande facilité de travailler de façon séquentielle, et de préférence en introduisant d'abord le phosphore, puis le bore. Le cahier des charges contraignant de la synthèse nous a conduits à conclure que le travail dans un solvant non-coordinant de type toluène est préférable. Pour l'heure, en version racémique, que ce soit par la fonctionnalisation du composé **20b** possédant un résidu phosphine et un résidu BF<sub>3</sub>K (fonctionnalisable par l'addition de réactifs de Grignard) ou par l'introduction de boranes électrophiles sur les phosphines bromées (ou iodées), aucune expérience n'a pu aboutir.

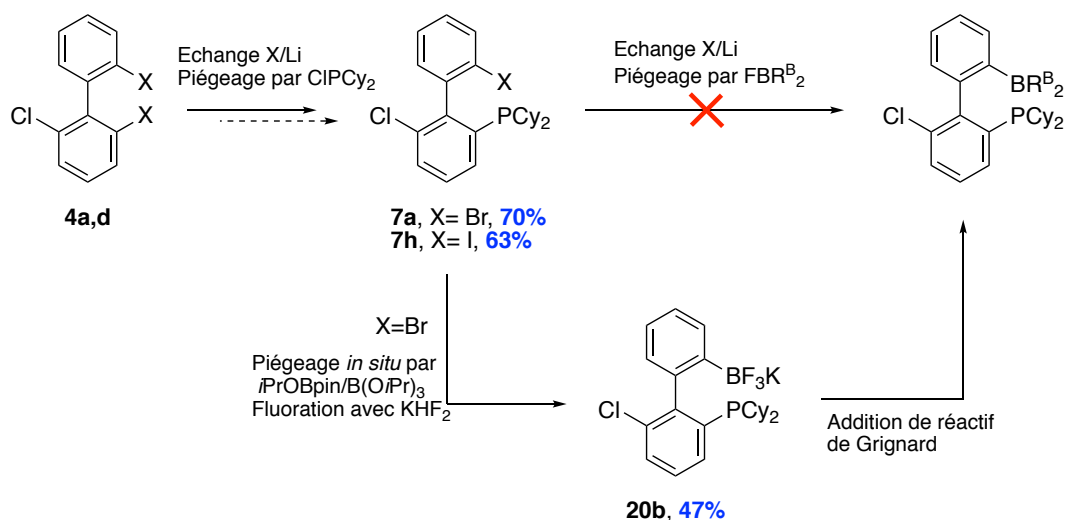


Schéma 9 Résumé des expériences dans l'obtention d'ambiphiles

Si l'intermédiaire **20b** reste un composé de grand intérêt, il faudra par la suite pouvoir remettre au point des conditions de fonctionnalisation du groupement  $\text{BF}_3\text{K}$  dans le cas particulier des trifluoroborates de potassium portés par une phosphine. Les groupements  $\text{BF}_3\text{K}$  étant introduits par piégeage *in situ* de borates d'alkyle puis fluoration, la transposition des méthodes d'accès à la version énanti enrichie est facilitée. En effet, l'utilisation de cette technique permet, dès la formation du lithien, de le piéger par l'électrophile boré et donc de minimiser la racémisation de l'axe de chiralité de la molécule. Une fois des conditions optimales mises au point, il devrait être aisé d'accéder rapidement à une librairie d'ambiphiles phosphine/boranes dont les propriétés pourront être testées, comparées et rationalisées.

Il faudra aussi pouvoir rationaliser, dans le futur, les résultats obtenus dans la fonctionnalisation d'halobiphénylphosphines par l'échange halogène/métal et le piégeage par un électrophile boré électrophile et trouver, peut-être, une méthode alternative dans l'accès à ces composés.

# BIBLIOGRAPHIE



- [1] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415.
- [2] G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407-3414.
- [3] a) J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718-728; b) T. M. Lowry, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1923**, *42*, 43-47.
- [4] G. N. Lewis, *Valence and the structure of atoms and molecules*, The Chemical Catalog Company, Inc., New-York, **1923**.
- [5] a) H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325-329; b) G. Wittig, A. Rückert, *Liebigs Ann.* **1950**, *566*, 101-113; c) G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1999-2013; d) H. C. Brown, B. Kanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 986-992; e) W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 351-371.
- [6] D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440-9441.
- [7] G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124-1126.
- [8] W. E. Piers, A. J. V. Marwitz, L. G. Mercier, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12252-12262.
- [9] a) T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435-2438; b) A. Stirling, A. Hamza, T. A. Rokob, I. Pápai, *Chem. Commun.* **2008**, 3148-3150; c) T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2029-2036; d) T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10701-10710; e) A. Hamza, A. Stirling, T. András Rokob, I. Pápai, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2416-2425; f) B. Schirmer, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7942-7944; g) S. Grimme, H. Kruse, L. Goerigk, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402-1405; h) G. Erker, D. W. Stephan, *Frustrated Lewis Pairs I - Uncovering and Understanding*, Springer Berlin Heidelberg, **2013**.
- [10] L. Rocchigiani, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, A. Macchioni, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 112-115.
- [11] L. Liu, L. L. Cao, Y. Shao, G. Ménard, D. W. Stephan, *Chem* **2017**, *3*, 259-267.
- [12] A. Merk, H. Großekappenberg, M. Schmidtman, M.-P. Luecke, C. Lorent, M. Driess, M. Oestreich, H. F. T. Klare, T. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15267-15271.
- [13] a) M. Heshmat, T. Privalov, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9098-9113; b) M. Heshmat, T. Privalov, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11489-11493.
- [14] J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921-3923.
- [15] a) D. T. Hog, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5047-5056; b) D. J. Chen, V. Leich, F. F. Pan, J. Klankermayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5184-5187.
- [16] J. Hermeke, M. Mewald, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17537-17546.
- [17] a) G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880-1881; b) C. M. Mömning, E. Otten, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6643-6646; c) M. Ullrich, A. J. Lough, D. W. Stephan, *Organometallics* **2010**, *29*, 3647-3654; d) J.-Y. Xing, J.-C. Buffet, N. H. Rees, P. Norby, D. O'Hare, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10478-10481; e) T. Johnstone, G. Wee, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5881-5884.
- [18] a) L. Greb, P. Oña-Burgos, B. Schirmer, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10164-10168; b) S. Tamke, C.-G. Daniliuc, J. Paradies, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9139-9144; c) S. Tussing, J. Paradies, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6124-6128.

- [19] K. C. Szeto, W. Sahyoun, N. Merle, J. L. Castelbou, N. Popoff, F. Lefebvre, J. Raynaud, C. Godard, C. Claver, L. Delevoye, R. M. Gauvin, M. Taoufik, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 882-889.
- [20] a) H. Wang, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2008**, 5966-5968; b) L. Greb, P. Ona-Burgos, A. Kubas, F. C. Falk, F. Breher, K. Fink, J. Paradies, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9056-9060.
- [21] Z. Jian, S. Krupski, K. Škoch, G. Kehr, C. G. Daniliuc, I. Císařová, P. Štěpnička, G. Erker, *Organometallics* **2017**, *36*, 2940-2946.
- [22] G. Wang, C. Chen, T. Du, W. Zhong, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1747-1752.
- [23] a) V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6001-6003; b) T. Mahdi, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15809-15812; c) D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15813-15816; d) Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5366-5372; e) M. Mehta, M. H. Holthausen, I. Mallov, M. Perez, Z. W. Qu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8250-8254; f) T. Mahdi, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8511-8514.
- [24] a) D. J. Chen, J. Klankermayer, *Chem. Commun.* **2008**, 2130-2131; b) C. Jiang, O. Blacque, H. Berke, *Chem. Commun.* **2009**, 5518-5520; c) G. Erős, H. Mehdi, I. Pápai, T. A. Rokob, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6559-6563; d) G. Erős, K. Nagy, H. Mehdi, I. Pápai, P. Nagy, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós, *Chem. Eur. J.* **2011**, *18*, 574-585; e) D. W. Stephan, S. Greenberg, T. W. Graham, P. Chase, J. J. Hastie, S. J. Geier, J. M. Farrell, C. C. Brown, Z. M. Heiden, G. C. Welch, M. Ullrich, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12338-12348; f) D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10218-10222; g) X. Zhu, H. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3106-3109; h) S. Tussing, K. Kaupmees, J. Paradies, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7422-7426.
- [25] a) S. J. Geier, P. A. Chase, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4884-4886; b) J. M. Farrell, J. A. Hatnean, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15728-15731; c) T. Mahdi, J. N. del Castillo, D. W. Stephan, *Organometallics* **2013**, *32*, 1971-1978; d) Y. B. Liu, H. F. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810-6813; e) Z. H. Zhang, H. F. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 623-626; f) S. Wei, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8026-8029; g) W. Wang, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6683-6686.
- [26] P. A. Chase, T. Jurca, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2008**, 1701-1703.
- [27] Z. M. Heiden, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5729-5731.
- [28] a) B. Inés, D. Palomas, S. Holle, S. Steinberg, J. A. Nicasio, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12367-12369; b) L. Greb, C. G. Daniliuc, K. Bergander, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5876-5879; c) L. J. Hounjet, C. Bannwarth, C. N. Garon, C. B. Caputo, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7492-7495; d) J. A. Nicasio, S. Steinberg, B. Inés, M. Alcarazo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11016-11020; e) Y. Wang, W. Chen, Z. Lu, Z. H. Li, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7496-7499.
- [29] a) T. Mahdi, Z. M. Heiden, S. Grimme, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4088-4091; b) G. Li, Y. Liu, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2875-2878.
- [30] a) J. Mohr, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13278-13281; b) J. Mohr, D. Porwal, I. Chatterjee, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17583-17586.
- [31] M. Bakos, A. Gyomöre, A. Domján, T. Soos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5217-5221.

- [32] V. Fasano, J. E. Radcliffe, M. J. Ingleson, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1793-1798.
- [33] Q. Yin, Y. Soltani, R. L. Melen, M. Oestreich, *Organometallics* **2017**, *36*, 2381-2384.
- [34] J. Z. Chan, W. Yao, B. T. Hastings, C. K. Lok, M. Wasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13877-13881.
- [35] M. Shang, X. Wang, S. M. Koo, J. Youn, J. Z. Chan, W. Yao, B. T. Hastings, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95-98.
- [36] N. W. Mitzel, J. Schwabedissen, L. Körte, M. Soffner, S. Blomeyer, C. Reuter, Y. Vishnevskiy, B. Neumann, G. Stammeler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8578-8582.
- [37] S. Mummadi, D. K. Unruh, J. Zhao, S. Li, C. Krempner, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3286-3289.
- [38] J. M. Farrell, R. T. Posaratnanathan, D. W. Stephan, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2010-2015.
- [39] M. Devillard, R. Brousses, K. Miqueu, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5814-5818.
- [40] A. L. Liberman-Martin, R. G. Bergman, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5328-5331.
- [41] R. Maskey, M. Schadler, C. Legler, L. Greb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1717-1720.
- [42] Z. Dong, Z. Li, X. Liu, C. Yan, N. Wei, M. Kira, T. Müller, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 1204-1207.
- [43] R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218-222.
- [44] P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8050-8053.
- [45] P. Spies, G. Erker, G. Kehr, K. Bergander, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2007**, 5072-5074.
- [46] C. M. Mömning, G. Kehr, B. Wibbeling, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7556-7564.
- [47] P. Spies, S. Schwendemann, S. Lange, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7543-7546.
- [48] a) M. Sajid, A. Lawzer, W. Dong, C. Rosorius, W. Sander, B. Schirmer, S. Grimme, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18567-18574; b) M. Sajid, L.-M. Elmer, C. Rosorius, C. G. Daniliuc, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2243-2246.
- [49] C. M. Mömning, S. Frömel, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12280-12289.
- [50] A. J. P. Cardenas, B. J. Culotta, T. H. Warren, S. Grimme, A. Stute, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7567-7571.
- [51] a) B.-H. Xu, G. Kehr, R. Fröhlich, B. Wibbeling, B. Schirmer, S. Grimme, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7183-7186; b) B.-H. Xu, R. A. A. Yanez, H. Nakatsuka, M. Kitamura, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1347-1356.
- [52] a) S. Frömel, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3774-3779; b) S. Frömel, G. Radermacher, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, T. H. Warren, G. Kehr, G. Erker, *Isr. J. Chem.* **2014**, *55*, 210-215.
- [53] M. Sajid, A. Klose, B. Birkmann, L. Liang, B. Schirmer, T. Wiegand, H. Eckert, A. J. Lough, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, S. Grimme, D. W. Stephan, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 213-219.
- [54] S. Fromel, C. G. Daniliuc, C. Bannwarth, S. Grimme, K. Busmann, G. Kehr, G. Erker, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 19230-19233.



- [55] P. Spies, G. Kehr, K. Bergander, B. Wibbeling, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2009**, 1534-1541.
- [56] K. V. Axenov, C. M. Mömning, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14069-14073.
- [57] A. Stute, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4288-4290.
- [58] S. Schwendemann, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1842-1849.
- [59] S. Schwendemann, S. Oishi, S. Saito, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 212-217.
- [60] a) M. Sajid, G. Kehr, T. Wiegand, H. Eckert, C. Schwickert, R. Pöttgen, A. J. P. Cardenas, T. H. Warren, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8882-8895; b) M. Sajid, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1118-1121.
- [61] L.-M. Elmer, G. Kehr, C. G. Daniliuc, M. Siedow, H. Eckert, M. Tesch, A. Studer, K. Williams, T. H. Warren, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **2016**, *23*, 6056-6068.
- [62] B.-H. Xu, K. Bussmann, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, J. G. Brandenburg, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2013**, *32*, 6745-6752.
- [63] A. Stute, G. Kehr, C. G. Daniliuc, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4487-4499.
- [64] O. Ekkert, G. Kehr, C. G. Daniliuc, R. Fröhlich, B. Wibbeling, J. L. Petersen, G. Erker, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 2455-2462.
- [65] C. Eller, K. Bussmann, G. Kehr, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, G. Erker, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1980-1982.
- [66] X. Wang, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3293-3303.
- [67] J. Yu, G. Kehr, C. G. Daniliuc, C. Bannwarth, S. Grimme, G. Erker, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5783-5792.
- [68] L. Wang, K. Samigullin, M. Wagner, A. C. McQuilken, T. H. Warren, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11015-11021.
- [69] K. Samigullin, I. Georg, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3478-3484.
- [70] C. Rosorius, J. Moericke, B. Wibbeling, A. C. McQuilken, T. H. Warren, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1103-1113.
- [71] T. Özgün, G.-Q. Chen, C. G. Daniliuc, A. C. McQuilken, T. H. Warren, R. Knitsch, H. Eckert, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2016**, *35*, 3667-3680.
- [72] G. Erker, Z. Jian, G. Kehr, C. G. Daniliuc, B. Wibbeling, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11715-11721.
- [73] K.-Y. Ye, C. G. Daniliuc, S. Dong, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2017**, *36*, 5003-5012.
- [74] J. Li, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6344-6347.
- [75] S. Dong, L. Wang, T. Wang, C. G. Daniliuc, M. Brinkkotter, H. Eckert, G. Kehr, G. Erker, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 4449-4454.
- [76] a) V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117-14119; b) I. P. Oliveri, G. Maccarrone, S. Di Bella, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8879-8884.
- [77] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093-2110.
- [78] K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9029-9032.

- [79] K. Chernichenko, Á. Madarász, I. Pápai, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 718.
- [80] a) K. Chernichenko, B. Kótai, I. Pápai, V. Zhivonitko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *54*, 1749-1753; b) K. Chernichenko, B. Kótai, M. Nieger, S. Heikkinen, I. Pápai, T. Repo, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 2263-2269.
- [81] K. Sorochkina, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Z. Naturforsch. B* **2017**, *72*, 903.
- [82] a) J. Beckmann, E. Hupf, E. Lork, S. Mebs, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11881-11888; b) S. Furan, E. Hupf, E. Lork, S. Mebs, J. Beckmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 3302-3311.
- [83] S. Moebis-Sanchez, N. Saffon, G. Bouhadir, L. Maron, D. Bourissou, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4417-4420.
- [84] S. Bontemps, M. Devillard, S. Mallet-Ladeira, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 4714-4720.
- [85] R. Declercq, G. Bouhadir, D. Bourissou, M.-A. Légaré, M.-A. Courtemanche, K. S. Nahi, N. Bouchard, F.-G. Fontaine, L. Maron, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2513-2520.
- [86] M. Boudjelel, E. D. Sosa Carrizo, S. Mallet-Ladeira, S. Massou, K. Miqueu, G. Bouhadir, D. Bourissou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4459-4464.
- [87] Z. Mo, E. L. Kolychev, A. Rit, J. Campos, H. Niu, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12227-12230.
- [88] Z. Mo, A. Rit, J. Campos, E. L. Kolychev, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3306-3309.
- [89] B. Waerder, M. Pieper, L. A. Körte, T. A. Kinder, A. Mix, B. Neumann, H.-G. Stammler, N. W. Mitzel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13416-13419.
- [90] A. Winkler, M. Freytag, P. G. Jones, M. Tamm, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *775*, 164-168.
- [91] A. Winkler, M. Freytag, P. G. Jones, M. Tamm, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2016**, *642*, 1295-1303.
- [92] F. Bertini, V. Lyaskovskyy, B. J. J. Timmer, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, K. Lammertsma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 201-204.
- [93] E. R. M. Habraken, L. C. Mens, M. Nieger, M. Lutz, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12284-12292.
- [94] M.-A. Courtemanche, A. P. Pulis, É. Rochette, M.-A. Légaré, D. W. Stephan, F.-G. Fontaine, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9797-9800.
- [95] E. Rochette, M. A. Courtemanche, A. P. Pulis, W. Bi, F. G. Fontaine, *Molecules* **2015**, *20*, 11902-11914.
- [96] M.-A. Courtemanche, E. Rochette, M.-A. Legare, W. Bi, F.-G. Fontaine, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6129-6135.
- [97] Z. Mo, T. Szilvási, Y.-P. Zhou, S. Yao, M. Driess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3699-3702.
- [98] U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4779-4782.
- [99] U. Gellrich, T. Müller, M. Hasenbeck, J. Becker, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI: 10.1002/ejoc.201800847.
- [100] D. Yepes, P. Jaque, I. Fernandez, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8833-8840.
- [101] L. Shi, Y.-G. Zhou, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 54-56.
- [102] S. Li, G. Li, W. Meng, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12956-12962.

- [103] a) S. Li, W. Meng, H. Du, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2604-2606; b) W. Meng, X. Feng, H. Du, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 191-201.
- [104] D. J. Morrison, W. E. Piers, M. Parvez, *Synlett* **2004**, 2429-2433.
- [105] D. J. Chen, Y. T. Wang, J. Klankermayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475-9478.
- [106] a) M. Mewald, R. Frohlich, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9406-9414; b) L. Süsse, J. Hermeke, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6940-6943.
- [107] M. Mewald, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14079-14084.
- [108] a) X. Feng, H. Du, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6959-6964; b) S. M. Wei, H. F. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12261-12264; c) X. Y. Ren, G. Li, S. M. Wei, H. F. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 990-993.
- [109] X. Ren, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 810-813.
- [110] M. Shang, M. Cao, Q. Wang, M. Wasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13338-13341.
- [111] L. Greb, J. Paradies, in *Frustrated Lewis Pairs II: Expanding the Scope* (Eds.: G. Erker, D. W. Stephan), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**, pp. 81-100.
- [112] J. Chen, K. Venkatasubbaiah, T. Pakkirisamy, A. Doshi, A. Yusupov, Y. Patel, R. A. Lalancette, F. Jäkle, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8861-8867.
- [113] B. C. Kang, S. H. Shin, J. Yun, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6316-6319.
- [114] J. W. Chen, R. A. Lalancette, F. Jakle, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4893-4895.
- [115] a) V. H. G. Rohde, M. F. Müller, M. Oestreich, *Organometallics* **2015**, *34*, 3358-3373; b) P. Shaykhutdinova, M. Oestreich, *Organometallics* **2016**, *35*, 2768-2771; c) P. Shaykhutdinova, S. Kemper, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2896-2901.
- [116] M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 494-499.
- [117] a) I. R. Morgan, A. Di Paolo, D. Vidovic, I. A. Fallis, S. Aldridge, *Chem. Commun.* **2009**, *47*, 7288-7290; b) P. Sudhakar, P. Thilagar, *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 41-49.
- [118] G. Ghattas, D. J. Chen, F. F. Pan, J. Klankermayer, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9026-9028.
- [119] J. Chen, R. A. Lalancette, F. Jäkle, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9120-9129.
- [120] M. Lindqvist, K. Borre, K. Axenov, B. Kotai, M. Nieger, M. Leskela, I. Papai, T. Repo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4038-4041.
- [121] K. Y. Ye, X. Wang, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 368-371.
- [122] G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624.
- [123] a) I. Cepanec, *Synthesis of Biaryls*, Elsevier Science, **2004**; b) J. Mortier, *Arene chemistry - Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*, Wiley ed., John Wiley & Sons, Inc., **2016**.
- [124] a) H. Gilman, B. Gaj, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 447-449; b) T. K. Dougherty, K. S. Y. Lau, F. L. Hedberg, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5273-5280.
- [125] F. R. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272-4274.
- [126] J.-M. Becht, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3209-3215.
- [127] J.-M. Becht, S. Ngouela, A. Wagner, C. Mioskowski, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6853-6857.
- [128] C. Demangeat, T. Saied, R. Ramozzi, F. Ingrosso, M. Ruiz-Lopez, A. Panossian, F. R. Leroux, Y. Fort, C. Comoy, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, Accepted manuscript.
- [129] a) J. Gorecka-Kobylinska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222-229; b) F. Mongin, C. Curty, E. Marzi, F. R. Leroux, M. Schlosser, *ARKIVOC* **2015**, 48-65.
- [130] V. Diemer, M. Begaud, F. R. Leroux, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 341-354.
- [131] a) L. Bonnafoux, N. Nicod, F. R. Leroux, B. Quissac, F. Colobert, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 165-169; b) F. R. Leroux, L. Bonnafoux, C. Heiss, F. Colobert, D. A. Lanfranchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2705-2713; c) F. Leroux, L. Bonnafoux, F. Colobert-

- Leuenberger, WO2008037440, Lonza AG, Université de Strasbourg, **2008**; d) L. Bonnafoux, F. Colobert, F. R. Leroux, *Synlett* **2010**, 2953-2955; e) V. Diemer, F. R. Leroux, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 327-340.
- [132] a) F. Leroux, H. Mettler, *Synlett* **2006**, 766-770; b) H. Mettler, F. Leroux, M. Schlosser, WO2006002731, Lonza AG, **2006**; c) F. R. Leroux, H. Mettler, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 323-336; d) L. Bonnafoux, Thèse en chimie organique, Université Louis Pasteur (Strasbourg), **2008**, 494 pp; e) L. Bonnafoux, F. R. Leroux, F. Colobert, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1278-1287; f) L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11008-11016; g) F. Leroux, L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert-Leuenberger, FR2952638, Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, **2011**; h) F. Leroux, F. Colobert-Leuenberger, L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, WO2011061439, Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, **2011**.
- [133] A. Berthelot-Brehier, A. Panossian, F. Colobert, F. R. Leroux, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 634-644.
- [134] a) V. Diemer, A. Berthelot, J. Bayardon, S. Jugé, F. R. Leroux, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6117-6127; b) J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J.-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5759-5769; c) A. Oukhrib, L. Bonnafoux, A. Panossian, S. Waifang, D. H. Nguyen, M. Urrutigoity, F. Colobert, M. Gouygou, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1431-1436.
- [135] a) B. Yalcouye, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6285-6294; b) B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, D. Augros, A. Panossian, S. Choppin, M. Chessé, F. Colobert, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725-732; c) D. Augros, B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, M. Chessé, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5208-5220; d) D. Augros, B. Yalcouye, S. Choppin, M. Chesse, A. Panossian, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 497-503; e) F. R. Leroux, A. Panossian, D. Augros, *C. R. Chimie* **2017**, 20, 682-692.
- [136] F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14232-14236.
- [137] F. R. Leroux, R. Simon, N. Nicod, *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 948-954.
- [138] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1966**, 5, 385-415.
- [139] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384-5427.
- [140] a) R. Ruzziconi, S. Spizzichino, L. Lunazzi, A. Mazzanti, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2645-2652; b) A. Mazzanti, L. Lunazzi, R. Ruzziconi, S. Spizzichino, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9186-9192; c) R. Ruzziconi, S. Spizzichino, A. Mazzanti, L. Lunazzi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4463-4471; d) L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, S. Lepri, R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1847-1855.
- [141] a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93-95; b) C. Mioskowski, G. Solladie, *Tetrahedron* **1980**, 36, 227-236.
- [142] a) H. J. Reich, K. E. Yelm, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5672-5679; b) J. G. Hansen, I. Søtofte, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 499-501; c) J. G. Hansen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1266-1274; d) J. Clayden, P. M. Kubinski, F. Sammiceli, M. Helliwell, L. Diorazio, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4387-4397; e) J. Clayden, S. P. Fletcher, J. J. McDouall, S. J. Rowbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5331-5343; f) P. Knochel, T. Thaler, F.

- Geittner, *Synlett* **2007**, 2655-2658; g) T. Thaler, L. N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3182-3185.
- [143] a) A. Berthelot-Bréhier, Thèse en chimie organique, Université de Strasbourg (Strasbourg), **2013**, 278 pp; b) D. Augros, B. Yalcouye, S. Choppin, M. Chessé, A. Panossian, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 497-503.
- [144] D. Augros, Thèse en chimie organique, Université de Strasbourg (Strasbourg), **2018**,
- [145] H. Gilman, W. Langham, F. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2327-2335.
- [146] a) J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266-5267; b) J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Synlett* **2005**, 1716-1720; c) J. Clayden, C. P. Worrall, W. J. Moran, M. Helliwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3234-3237.
- [147] a) N. Furukawa, T. Shibutani, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2727-2730; b) L. Shi, Y. Chu, P. Knochel, H. Mayr, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2602-2605.
- [148] a) S. E. Collibee, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4453-4455; b) E. Demory, V. r. Blandin, J. Einhorn, P. Y. Chavant, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 710-716.
- [149] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13871-13875.
- [150] D. Qiu, F. Mo, Z. Zheng, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5474-5477.
- [151] a) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, 517-538; b) D.-Q. Dong, S.-H. Hao, Z.-L. Wang, C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4278-4289.
- [152] a) M. Bekkaye, G. Masson, *Synthesis* **2016**, 48, 302-312; b) G. Levitre, A. Dumoulin, P. Retailleau, A. Panossian, F. R. Leroux, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11877-11883.
- [153] J. W. Coe, M. C. Wirtz, C. G. Bashore, J. Candler, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1589-1592.
- [154] C. Zhu, R. Wang, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3494-3497.
- [155] J. F. Hartwig, *Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis*, University Science Books, **2010**.
- [156] *Phosphorus(III) ligands in homogeneous catalysis: Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd., **2012**.
- [157] a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481-481; b) *Privileged chiral ligands and catalysts*, Wiley-VCH, **2011**.
- [158] F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 315-324.
- [159] C. D. Montgomery, *J. Chem. Educ.* **2013**, 90, 661-664.
- [160] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11; c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007.
- [161] L. Horner, W. Jurgeleit, K. Klüpfel, *Liebigs Ann.* **1955**, 591, 108-117.
- [162] H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, DOI: 10.1021/acs.chemrev.1028b00081.
- [163] a) A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, 174-194; b) Y. Xiao, Z. Sun, H. Guo, O. Kwon, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2089-2121; c) Y. Wei, M. Shi, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2720-2734.
- [164] C. Singh, J. Rathod, V. Jha, A. Panossian, P. Kumar, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6515-6525.
- [165] a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887-9888; b) Y. Uozumi, A. Tanahashi, S. Y. Lee, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945-1948; c) T. Hayashi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, 52, 900-911; d) T. Hayashi, H. Iwamura, Y. Uozumi, Y. Matsumoto, F. Ozawa, *Synthesis* **1994**, 526-532; e) Y. Uozumi, N. Suzuki, A. Ogiwara, T.

- Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4293-4302; f) T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101-9102; g) T. Hayashi, M. Ishigedani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589-2595.
- [166] a) Y. Uozumi, L. Sang-Yong, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185-7188; b) Y. Uozumi, K. Kitayama, T. Hayashi, K. Yanagi, E. Fukuyo, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1995**, *68*, 713-722; c) K. Kitayama, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1533-1534.
- [167] a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2335-2338; b) K. Kitayama, H. Tsuji, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4169-4172; c) T. Hayashi, Jin W. Han, A. Takeda, T. Tang, K. Nohmi, K. Mukaide, H. Tsuji, Y. Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 279-283.
- [168] Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1468-1469.
- [169] a) T. Hayashi, H. Iwamura, M. Naito, Y. Matsumoto, Y. Uozumi, M. Miki, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 775-776; b) T. Hayashi, M. Kawatsura, H. Iwamura, Y. Yamaura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1996**, 1767-1768.
- [170] T. Hayashi, H. Iwamura, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4813-4816.
- [171] a) T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1997**, 561-562; b) T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681-1687.
- [172] T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977.
- [173] K. Fuji, M. Sakurai, T. Kinoshita, T. Tada, A. Kuroda, T. Kawabata, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1524-1526.
- [174] K. Fuji, M. Sakurai, T. Kinoshita, T. Kawabata, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6323-6326.
- [175] K. Fuji, H. Ohnishi, S. Moriyama, K. Tanaka, T. Kawabata, K. Tsubaki, *Synlett* **2000**, 351-352.
- [176] a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052; b) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278-11287.
- [177] J. García-Fortanet, F. Kessler, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6676-6677.
- [178] S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 511-514.
- [179] a) K. Junge, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4977-4980; b) K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, A. Spannenberg, M. Michalik, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2621-2631.
- [180] S. Enthaler, B. Hagemann, K. Junge, G. Erre, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2912-2917.
- [181] S. Enthaler, G. Erre, K. Junge, D. Michalik, A. Spannenberg, F. Marras, S. Gladiali, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1288-1298.
- [182] E. Öchsner, K. Schneiders, K. Junge, M. Beller, P. Wasserscheid, *Appl. Catal., A* **2009**, *364*, 8-14.
- [183] G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, *280*, 148-155.
- [184] K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *16*, 68-73.
- [185] E. Alberico, S. Gladiali, R. Taras, K. Junge, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1406-1410.

- [186] E. Alberico, S. Karandikar, S. Gladiali, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1395-1398.
- [187] a) A. Ficks, I. Martinez-Botella, B. Stewart, R. W. Harrington, W. Clegg, L. J. Higham, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8274-8276; b) A. Ficks, W. Clegg, R. W. Harrington, L. J. Higham, *Organometallics* **2014**, *33*, 6319-6329.
- [188] a) Y. Fujiwara, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12293-12297; b) Y. Fujiwara, J. Sun, G. C. Fu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2196-2198; c) R. J. Lundgren, A. Wilsily, N. Marion, C. Ma, Y. K. Chung, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2525-2528.
- [189] a) S. Wang, J. Li, T. Miao, W. Wu, Q. Li, Y. Zhuang, Z. Zhou, L. Qiu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1966-1969; b) Y. Zhou, X. Zhang, H. Liang, Z. Cao, X. Zhao, Y. He, S. Wang, J. Pang, Z. Zhou, Z. Ke, L. Qiu, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1390-1397.
- [190] a) Z. Huang, L. H. Lim, Z. Chen, Y. Li, F. Zhou, H. Su, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4906-4911; b) Z. Huang, Z. Chen, L. H. Lim, G. C. P. Quang, H. Hirao, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5807-5812; c) J. Yang, J. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 365-367.
- [191] Z. Jiao, J. J. Beiger, Y. Jin, S. Ge, J. S. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15980-15986.
- [192] H. Tsuruta, T. Imamoto, *Synlett* **2001**, 999-1002.
- [193] A. Grabulosa, A. Mannu, G. Muller, T. Calvet, M. Font-Bardia, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2338-2345.
- [194] a) W. Tang, G. Capacci Andrew, X. Wei, W. Li, A. White, D. Patel Nitinchandra, J. Savoie, J. Gao Joe, S. Rodriguez, B. Qu, N. Haddad, Z. Lu Bruce, D. Krishnamurthy, K. Yee Nathan, H. Senanayake Chris *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5879-5883; b) G. Liu, G. Xu, R. Luo, W. Tang, *Synlett* **2013**, *24*, 2465-2471; c) Q. Zhao, C. Li, C. H. Senanayake, W. Tang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2261-2265.
- [195] W. Tang, N. D. Patel, G. Xu, X. Xu, J. Savoie, S. Ma, M.-H. Hao, S. Keshipeddy, A. G. Capacci, X. Wei, Y. Zhang, J. J. Gao, W. Li, S. Rodriguez, B. Z. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258-2261.
- [196] G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570-573.
- [197] a) W. Fu, M. Nie, A. Wang, Z. Cao, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2520-2524; b) Z. Cao, K. Du, J. Liu, W. Tang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1782-1786.
- [198] A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897-4905.
- [199] I. Bonnaventure, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330-6340.
- [200] a) T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2238-2242; b) T. Saget, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842-12845.
- [201] D. Grosheva, N. Cramer, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7417-7420.
- [202] T. Hamada, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999-1001.
- [203] a) A. M. Taylor, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900-9901; b) S. Rousseaux, J. García-Fortanet, M. A. Del Aguila Sanchez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282-9285.
- [204] a) L. J. Higham, E. F. Clarke, H. Müller-Bunz, D. G. Gilheany, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 211-219; b) E. F. Clarke, E. Rafter, H. Müller-Bunz, L. J. Higham, D. G. Gilheany, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3608-3615.
- [205] M. Jahjah, R. Jahjah, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1224-1232.

- [206] M.-C. Duclos, Y. Singjunla, C. Petit, A. Favre-Réguillon, E. Jeanneau, F. Popowycz, E. Métay, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5984-5986.
- [207] I. Franzoni, L. Guénée, C. Mazet, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4181-4190.
- [208] K. B. Lipkowitz, C. A. D'Hue, T. Sakamoto, J. N. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14255-14267.
- [209] K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79-101.
- [210] a) S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744-3763; b) C. Gomez, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *ChemCatChem* **2012**, *5*, 1055-1065; c) A. Voituriez, A. Marinetti, M. Gicquel, *Synlett* **2015**, *26*, 142-166.
- [211] a) Y. Wei, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005-1018; b) Y.-L. Sun, Y. Wei, M. Shi, *ChemCatChem* **2016**, *9*, 718-727.
- [212] P. Berdague, J.-E. Herbert-Pucheta, V. Jha, A. Panossian, F. R. Leroux, P. Lesot, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 9504-9517.
- [213] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400-6441.
- [214] M. Oestreich, J. Hermeke, J. Mohr, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202-2220.
- [215] a) C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908; b) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544.
- [216] a) Q.-Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724-1732; b) Z. Wang, X. Xu, O. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927-2940.
- [217] a) K.-i. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 2815-2815; b) M. E. Hillman, A. B. Baylis, DE-B 2155113, Celanese Corporation, **1972**; c) M. E. Hillman, A. B. Baylis, US 3743669, Celanese Corporation, **1973**.
- [218] a) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48; b) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
- [219] Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690.
- [220] a) A. Bonet, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5130-5134; b) C. Pubill-Ulldemolins, A. Bonet, H. Gulyás, C. Bo, E. Fernández, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9677-9682; c) E. L. Cascia, X. Sanz, C. Bo, A. Whiting, E. Fernandez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1328-1332.
- [221] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [222] M. Shi, Y.-M. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 696-701.
- [223] J. L. Nogueira Fernandes, M. C. de Souza, E. C. Souza Brenelli, J. A. Brenelli, *Synthesis* **2009**, 4058-4062.
- [224] a) U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1975**, *106*, 1235-1257; b) M. A. Beckett, G. C. Strickland, J. R. Holland, K. Sukumar Varma, *Polymer* **1996**, *37*, 4629-4631; c) R. F. Childs, D. L. Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801-808.
- [225] a) J. C. Haartz, D. H. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8562-8565; b) C. G. Krespan, D. A. Dixon, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 117-126; c) M. O'Keeffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4341-4343; d) K. O. Christe, D. A. Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 151-153.
- [226] a) R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922-1924; b) A. Jupp, T. Johnstone, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2018**.
- [227] C. Krempner, S. Mummadi, A. Brar, G. Wang, D. Kenefake, R. Diaz, D. Unruh, S. Li, *Chem. Eur. J.* **2018**, *0*.
- [228] I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270-271*, 75-88.



- [229] a) R. D. Chambers, T. Chivers, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3933-3939; b) D. J. Parks, W. E. Piers, G. P. A. Yap, *Organometallics* **1998**, *17*, 5492-5503.
- [230] R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298-5301.
- [231] a) G. Bir, W. Schacht, D. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267-271; b) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
- [232] A. J. J. Lennox, in *Organotrifluoroborate Preparation, Coupling and Hydrolysis*, **2013**, pp. 11-36.
- [233] a) A. J. J. Lennox, in *Organotrifluoroborate Preparation, Coupling and Hydrolysis* (Ed.: A. J. J. Lennox), Springer International Publishing, Cham, **2013**, pp. 37-80; b) N. Zhang, D. J. Hoffman, N. Gutsche, J. Gupta, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5956-5964.
- [234] T. Soos, É. Dorkó, M. Szabó, B. Kótai, I. Pápai, A. Domján, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9512-9516.
- [235] K. Schickedanz, T. Trageser, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15808-15810.
- [236] B. J. Kim, D. S. Matteson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3056-3058.
- [237] M. Karni, J. Kapp, P. v. R. Schleyer, Y. Apeloig, in *The chemistry of organic silicon compounds, Volume 3* (Eds.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 1-164.
- [238] S. A. Weicker, *Département de Chimie* **2015**, *Thèse de MSc.*
- [239] a) A. G. Myers, S. E. Kephart, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7922-7923; b) S. E. Denmark, B. D. Griedel, D. M. Coe, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 988-990; c) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835-846.
- [240] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.
- [241] A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772.
- [242] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
- [243] A. D. Dilman, V. V. Levin, M. Karni, Y. Apeloig, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7214-7223.
- [244] a) C. L. Frye, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2496-2499; b) X. Wang, Q. Meng, N. R. Perl, Y. Xu, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12806-12807; c) S. N. Greszler, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 827-830.
- [245] G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.
- [246] J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757-760.
- [247] N. M. D. Brown, F. Davidson, J. W. Wilson, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *209*, 1-11.
- [248] Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhichkin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6618-6620.
- [249] J. Bortoluzzi, V. Jha, G. Levitre, M. J. Fer, J. Berreur, G. Masson, A. Panossian, F. R. Leroux, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7751-7761.
- [250] G. A. Molander, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7491-7493.
- [251] a) S. Bontemps, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12056-12057; b) R. Chuong, K. A. Luck, R. L. Luck, L. P. Nguyen, D. Phan, L. R. Pignotti, E. Urnezius, E. J. Valente, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *724*, 45-50; c) C. Perrio, S. Schmitt, D. Pla, F. P. Gabbai, K. Chansaenpak, B. Mestre-Voegtle, E. Gras, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 340-343.
- [252] J. Graff, E. Łastawiecka, L. Guénée, F. Leroux, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2833-2839.
- [253] K. M. Crawford, T. R. Ramseyer, C. J. A. Daley, T. B. Clark, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7589-7593.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [254] E. Yamamoto, K. Izumi, R. Shishido, T. Seki, N. Tokodai, H. Ito, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17547-17551.
- [255] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.
- [256] M. J. Fer, J. Cinquandre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545-4553.
- [257] a) E. Gorobets, G.-R. Sun, B. M. M. Wheatley, M. Parvez, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3597-3601; b) G. Storch, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3580-3586.
- [258] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskela, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093-2110.



**PRODUCTION SCIENTIFIQUE**



## PRÉSENTATIONS PAR POSTERS

P1. Journées de Chimie Organique, Palaiseau - France, 7-9 septembre 2016  
 Axially chiral Lewis acids and bases for frustrated Lewis pair-type reactivity  
 M. J. Fer, J. Bortoluzzi, F. R. Leroux, A. Panossian

P2. International Conference on Phosphorus, Boron and Silicon 2017, Paris - France, 3-5 juillet 2017  
 Axially chiral biphenyls as scaffolds for frustrated Lewis pairs  
J. Bortoluzzi, F. R. Leroux, A. Panossian

P3. 37<sup>ème</sup> REGIO-Symposium, Liestal – Suisse, 6-8 septembre 2017  
 Axially chiral biphenyls as scaffolds for frustrated Lewis pairs  
J. Bortoluzzi, F. R. Leroux, A. Panossian

## PRÉSENTATIONS ORALES

O1. Journée des doctorants de l'ED222 – Strasbourg, 2 novembre 2016  
 Axially chiral Lewis acids and bases for frustrated Lewis pair-type reactivity  
J. Bortoluzzi, F. R. Leroux, A. Panossian

O2. Symposium de chimie organique ECPM – Strasbourg, 1er décembre 2017  
 Resolution of biphenyls by element/metal exchange – From a non-stereoselective process to a kinetic resolution  
J. Bortoluzzi, A. Panossian, F. R. Leroux

O3. 256<sup>ème</sup> congrès national de l'ACS – Boston, 19-23 août 2018  
 Towards biphenyl based frustrated Lewis pairs: From mono-functionalized to ambiphilic compounds  
J. Bortoluzzi, A. Panossian, F. R. Leroux

## PUBLICATIONS

### Publication 1:

M. J. Fer, J. Cinqualbre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, When Chirality Meets "Buchwald-Type" Phosphines: Synthesis and Evaluation in Frustrated Lewis Pair-, Lewis Base- and Palladium-Promoted Asymmetric Catalysis, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545-4553.

### Publication 2 :

J. Bortoluzzi, V. Jha, G. Levitre, M. J. Fer, J. Berreur, G. Masson, A. Panossian, F. R. Leroux, Stereoselectivity switch in the trapping of polar organometallics with Andersen's reagent — Access to highly stereo-enriched transformable biphenyls, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7751-7761.



# **LISTE DES MOLECULES**

*(Utilisées dans cette thèse hors bibliographie)*

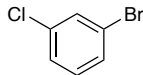
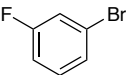
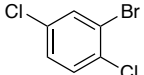
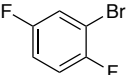
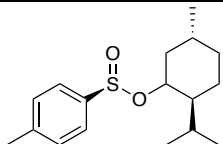
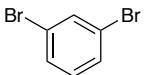
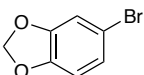




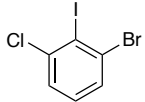
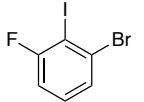
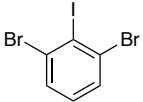
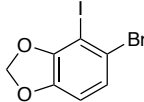
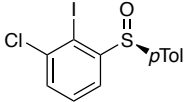
NOTE : Quand la numérotation ne contient pas d'indication de stéréochimie elle concerne le composé racémique.

## CHAPITRE II

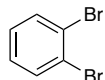
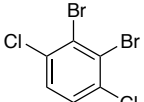
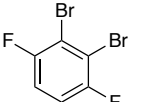
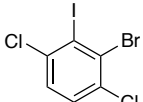
### Groupe 1 : composés commerciaux / généraux

1a	1b	1c	1d
			
1e	1f	1g	
			

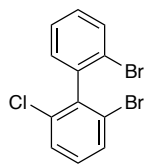
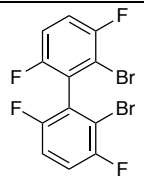
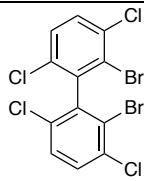
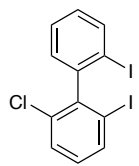
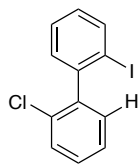
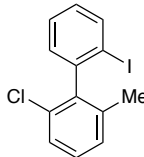
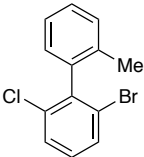
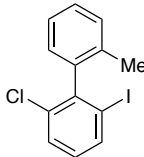
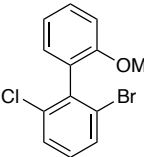
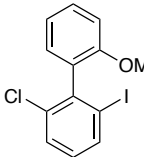
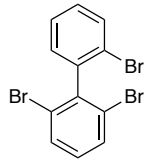
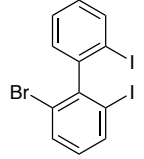
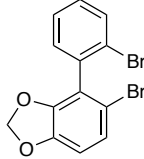
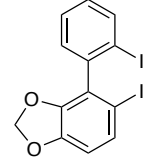
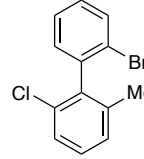
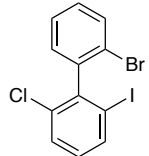
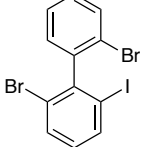
### Groupe 2 : Partenaires de couplage

2a	2b	2c	2d	2e
				

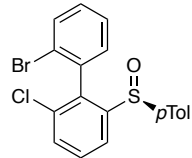
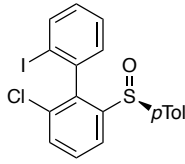
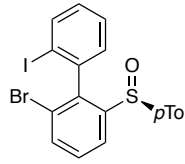
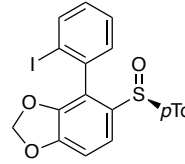
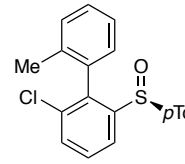
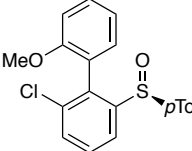
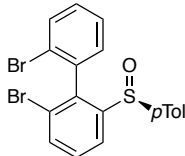
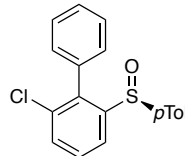
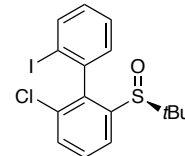
### Groupe 3 : Précurseurs d'aryne

3a	3b	3c	3d
			

## Groupe 4 : Biphényles fonctionnalisés, racémiques ou symétriques

4a	4b	4c	4d	4e
				
4f	4g	4h	4i	4j
				
4k	4l	4m	4n	4o
				
4p	4q			
				

## Groupe 5 : Biphénylsulfoxydes

5a	5b	5c	5d	5e
				
5f	5g	5h	5i	
				

## Groupe 6 : Fonctionnalisations des biphénylesulfoxydes du chapitre II

6a	6b	6c
6d	6e	

## CHAPITRES III (V)

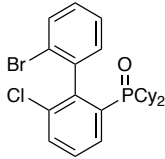
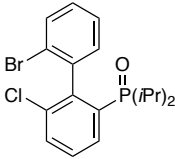
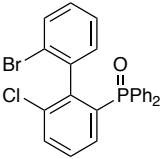
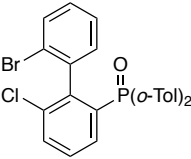
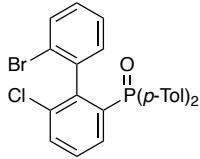
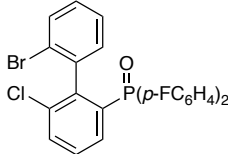
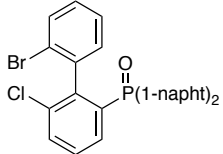
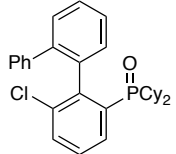
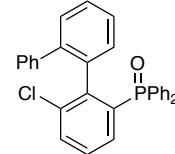
## Groupe 7 : Biphénylmonophosphines (type I)

7a	7b	7c	7d	7e
7f	7g	7h		

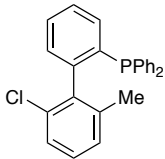
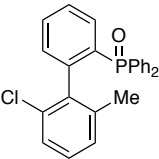
## Groupe 8 : Terphénylmonophosphines (type I)

8a	8b


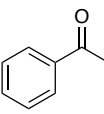
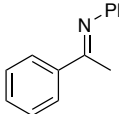
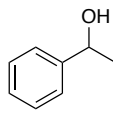
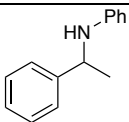
## Groupe 9 : Oxydes des biphénylmonophosphines de type I

9a	9b	9c	9d	9e
				
9f	9g	9h	9i	
				

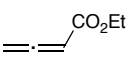
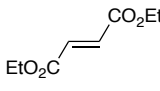
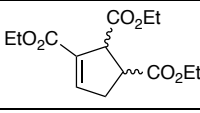
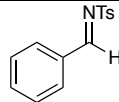

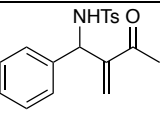
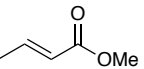
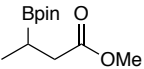
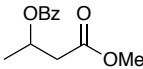
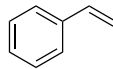
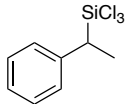
## Groupe 10 &amp; 11 : Biphénylmonophosphine de type II et son oxyde

10	11
	

## Groupe 12 : Catalyse par les FLPs

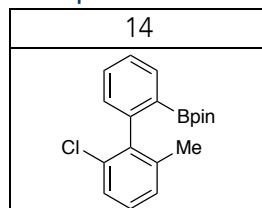
12a	12b	12c	12d	12e
$B(C_6F_5)_3$				
12f				
				

## Groupe 13 : Organocatalyse et catalyse organométallique

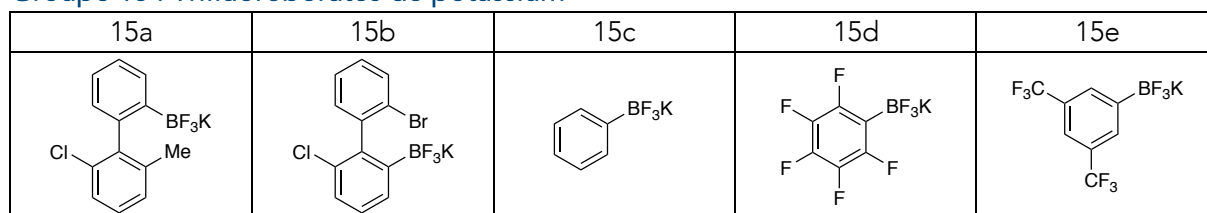
13a	13b	13c	13d	13e
				
13f	13g	13h	13i	13j
				
13k				
				

## CHAPITRE IV

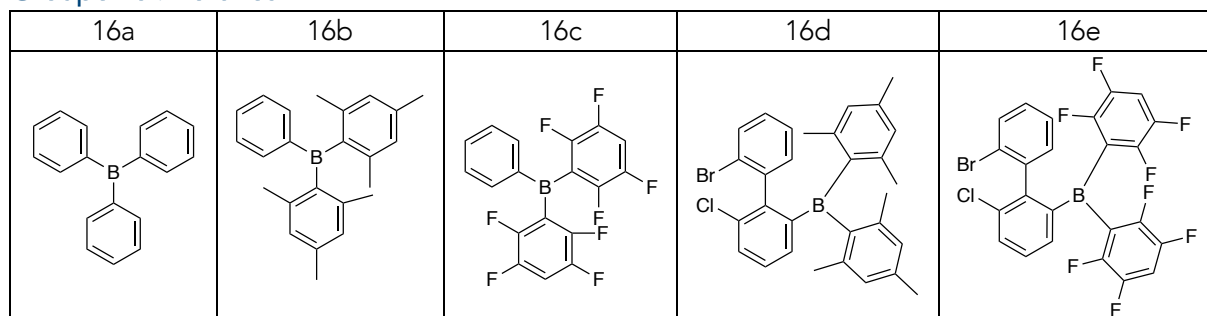
## Groupe 14 : Ester boronique



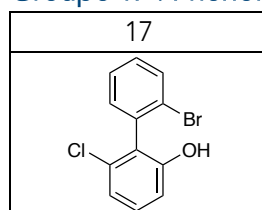
## Groupe 15 : Trifluoroborates de potassium



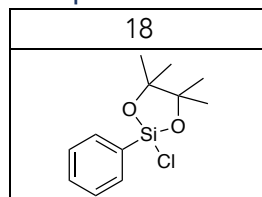
## Groupe 16 : Boranes



## Groupe 17 : Phénol

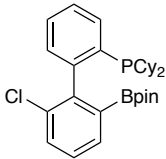
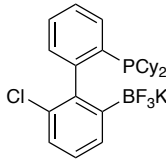


## Composé 18 : Silane

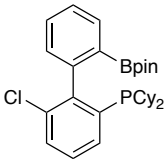
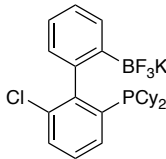
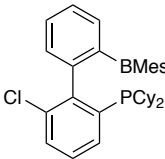
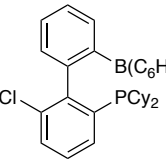


## CHAPITRE V

## Groupe 19 : Composés amphiphiles de la voie I

19a	19b
	

## Groupe 20 : Composés amphiphiles de la voie II

20a	20b	20c	20d
			

## Biphényles à chiralité axiale : vers la synthèse de paires de Lewis frustrées pour la catalyse énantiosélective

### Résumé

Après avoir pu développer une nouvelle méthode de déracémisation de biphényles iodés permettant, pour la première fois, d'influencer la diastéréosélectivité de la réaction de piégeage du réactif d'Andersen par dédoublement cinétique, nous avons obtenu de nombreuses informations et développé des méthodes permettant de lever différents verrous synthétiques pour accéder à des paires de Lewis frustrées basées sur le squelette biphénylique et portant simultanément ou non un groupement acide de Lewis et une base de Lewis.

Par la fonctionnalisation de ces biphényles, nous avons pu accéder à de nouvelles biphénylphosphines énantipures pouvant jouer le rôle de base de Lewis dans le domaine des paires de Lewis frustrées (FLP) mais aussi d'organocatalyseur nucléophile ou de ligand pour la catalyse organométallique. Différentes méthodes ont ensuite été (re)développées, pour accéder à des acides de Lewis : d'une part la synthèse de boranes par fonctionnalisation de sels d'organotrifluoroborate de potassium comme précurseurs polyvalents d'acides de Lewis chiraux et énantipurs et d'autre part l'utilisation de silanes électrophiles.

L'ensemble des informations et méthodes découlant de ce travail pourront être appliquées à la synthèse de molécules ambiphiles, nouvelles paires de Lewis atropo-frustrées.

Mots-clés : Acide et base de Lewis, biphényle, chiralité axiale, ligand ambiphile, paires de Lewis frustrées.

### Abstract

After having developed a new method of deracemization of iodinated biphenyls allowing us, for the first time, to influence the diastereoselectivity of the trapping by the Andersen reagent, we have turned our attention to the use of this molecular scaffold in the design of new frustrated Lewis pairs bearing either a Lewis acidic group, a Lewis basic group or simultaneously both groups.

We first accessed a new series of enantiopure biphenylphosphines that can find applications as Lewis base (including the field of frustrated Lewis pairs), as nucleophilic organocatalyst or as ligand in organometallic catalysis.

Then, various methods were (re)developed to access chiral biphenyl-based Lewis acids: firstly, the functionalization of biphenyltrifluoroborate salts as chiral and enantiopure borane precursors and secondly the use of electrophilic silanes.

The whole information and methodologies developed herein may be applied to the synthesis of new ambiphilic compounds as new atropo-frustrated Lewis pairs.

Keywords: Lewis acid and base, biphenyl, axial chirality, ambiphilic ligand, frustrated Lewis pairs.