



HAL
open science

Couplages C-N atroposélectifs catalysés au cuivre par utilisation d'iodes hypervalents

Johanna Frey

► **To cite this version:**

Johanna Frey. Couplages C-N atroposélectifs catalysés au cuivre par utilisation d'iodes hypervalents. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2020. Français. NNT : 2020STRAF043 . tel-03738122

HAL Id: tel-03738122

<https://theses.hal.science/tel-03738122>

Submitted on 25 Jul 2022

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 et Applications

THÈSE

présentée par :

Johanna Frey

soutenue le : 15 juillet 2020

pour obtenir le grade de : **Docteur de l’université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Couplages C-N atroposélectifs
catalysés au cuivre
par utilisation d’iodes hypervalents**

THÈSE dirigée par :

Pr. COLOBERT Françoise

Professeur, Université de Strasbourg

THÈSE encadrée par :

Dr WENCEL-DELORD Joanna

Chargée de recherche, Université de Strasbourg

Dr CHOPPIN Sabine

Maitre de conférence, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr. QUIDEAU Stéphane

Professeur, Université de Bordeaux

Pr. ALEXAKIS Alexandre

Professeur, Université de Genève

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr GOSMINI Corinne

Directrice de recherche, Ecole Polytechnique, Palaiseau

Dr BLANCHARD Nicolas

Directeur de recherche, Université de Haute-Alsace, Mulhouse

« La connaissance est notre plus grande richesse et l'amour d'autrui la plus belle valeur humaine. »

Jacques Dubochet (prix Nobel de chimie en 2017)

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier le **Pr. Stéphane Quideau**, le **Pr. Alexandre Alexakis**, le **Dr Corinne Gosmini** et le **Dr Nicolas Blanchard** pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'avoir pris le temps d'évaluer les travaux effectués au cours de ma thèse et de participer à ma soutenance.

Je remercie également le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche ainsi que l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de Strasbourg (ED 222) pour la bourse MENRT qui m'a permis de réaliser cette thèse. L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit ont été effectués à l'Université de Strasbourg, au sein de l'UMR CNRS 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (précédemment UMR CNRS 7049 – Laboratoire de Chimie Moléculaire), dans l'équipe de Synthèse et Catalyse Asymétrique, SynCat, sous la direction du Pr. Françoise Colobert et la supervision du Dr Joanna Wencel-Delord et du Dr Sabine Choppin.

Françoise, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir fait confiance pour ce sujet très intéressant et stimulant. Vous avez été d'une aide précieuse pour la préparation du concours pour la bourse MRT, ainsi que tout au long de cette thèse, pendant laquelle vous vous êtes toujours rendue disponible malgré votre emploi du temps bien chargé. Je vous suis également reconnaissante de m'avoir donné l'opportunité de participer à plusieurs congrès afin de partager mon travail avec d'autres chimistes.

Joanna, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée afin de mener à bien ce projet passionnant et enrichissant. Merci pour ta disponibilité, ton soutien et tes précieux conseils, sans oublier ton aide à la pailasse lorsque je ne pouvais pas ou plus y aller. Tu as su te montrer très présente à chaque étape de ma thèse et permettre un environnement de travail serein et propice à l'échange.

Sabine, tu as également été présente tout au long de mon aventure au sein de l'équipe SynCat. Malgré ta forte implication à l'ECPM, ta porte est toujours restée ouverte. Merci pour ton aide précieuse, pour m'avoir, tout en m'accompagnant au quotidien, accordé ta confiance et une certaine liberté qui a permis à cette expérience d'être encore plus enrichissante.

J'ai beaucoup appris durant cette thèse. Un grand merci de m'avoir incluse dans ce superbe projet. J'espère que les couplages C-N atroposélectifs couleront encore des jours heureux au sein de l'équipe.

Je voudrais également remercier **Gilles** ainsi que les permanents de l'équipe COHA pour leur gentillesse, leur bonne humeur et pour les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir, tant en

meeting qu'au coin café. Merci à **Frédéric** pour son rôle en tant que directeur du LIMA. **Armen**, le R2 ne serait certainement pas le même sans toi ! Un grand merci pour ton implication dans la vie du couloir (au sens large du terme, parole d'expatriée au R3), ta disponibilité, ton sourire permanent et tes conseils avisés tout au long de ma thèse. **Morgan**, merci pour ton accueil chaleureux dans ton bureau pour ces derniers mois (enfin les derniers passés au labo...) et pour avoir égayé cette période de rédaction par tes connaissances du monde de la chimie. Sans oublier, merci d'avoir été le premier à voir la chaussure rose ☺ (même si tu as été suivi de près par Armen).

Merci également à **Matthieu** et à **Emeric**, qui assurent le bon fonctionnement de la plateforme d'analyses mise à notre disposition et répondent présents en cas de besoin. Je tiens aussi à remercier l'équipe administrative de l'unité : **Karima**, **Sandrine**, **Virginie**, **Bouchra** et **Maxime**, pour leur aide précieuse tout au long de ma thèse. Mais aussi **Didier** pour son aide technique extrêmement utile, et **Arlette** pour son implication concernant la base de donnée des produits chimiques et son rôle d'assistante de prévention. D'autre part, je remercie les services de radiocristallographie et de spectrométrie de masse de l'Université de Strasbourg pour leurs analyses.

Je remercie également le **Pr. Philippe Compain** et le **Pr. Marine Desage-El Murr** pour leur participation à mon jury de mi-thèse, ainsi que tous les permanents du LIMA.

En l'espace de trois ans (presque quatre !), on voit de nombreux étudiants aller et venir au labo. Toujours des petits nouveaux, du sang neuf, mais aussi des départs réguliers, des personnes qui partagent notre quotidien, à qui on s'attache, et qui finissent par prendre leur envol ailleurs... Cette aventure n'aurait pas été la même sans les belles rencontres qui l'ont accompagnée !

Maria, un très très grand merci pour avoir été une formidable partenaire ! Quelqu'un sur qui on peut compter, toujours là pour les questions existentielles ☺ et avec d'excellents remèdes pour se motiver : nos petits amis à quatre pattes, et les bons verres de Mojito bien sûr (on s'est d'ailleurs diversifié au fil du temps avec de belles dégustations) ! On notera aussi notre talent inné pour les aventures de Mario... Merci aussi d'avoir été le meilleur des chauffeurs (sauf peut-être au niveau du faux rond-point ☺, et encore, c'est plus rapide comme ça !) quand mon poignet a décidé de suivre l'exemple de ton coude... Difficile de tout résumer en quelques lignes, et j'espère que nos aventures ne s'arrêteront pas là !

James, tu as été un fantastique guide pour mes débuts ! Merci pour le temps que tu m'as consacré pour partager tous les secrets que t'avaient livrés les iodes hypervalents, pour ta patience et ta confiance ! Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille !

Soufyan, j'ai débuté ma thèse en duo avec toi au R3. Merci pour ton accueil, ta disponibilité pour me montrer le labo et ton aide précieuse tout au long de notre collocation, en chimie comme en informatique ☺.

Pauline, avec Maria tu es venue rapidement agrandir notre super équipe du R3 ! On est presque jumelles, alors on ne pouvait que s'entendre ! Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés au labo 4 et en dehors, et de ne pas avoir oublié tes copines de Strasbourg ☺ Tu es quelqu'un d'adorable, douce, gentille mais déterminée. Crois en toi, tu le mérites !

Nicolas, alias Nico, tu es venu perturber nos habitudes au R3 en tant que post-doc et as fini par passer du côté obscur de la Force, mais en restant mon partenaire de bureau ☺ ! Arrivé alors que le R3 était à son apogée avec 4 membres SynCat/COHA, tu t'es fait une place dans notre petit monde au labo, toujours là pour donner un coup de main avec tes connaissances sans limites ! Et toujours partant pour une petite bière ! On a fini par se retrouver seuls tous les deux. Merci pour toutes nos discussions, ton soutien, tes conseils avisés, et tes efforts musicaux ☺ même si je doute que tu continues à écouter Disney au labo, et c'est bien dommage ! J'espère que Madame Marmotte et Monsieur le Singe continueront à te tenir compagnie pour te rappeler ta petite colloque de bureau, pas très sûre d'elle mais qui a grandi à tes côtés.

Isabel, merci pour ton implication au cours de ton stage de Master 2. La recherche n'était peut-être pas faite pour toi mais tu t'es battue jusqu'au bout et, malgré un petit manque d'optimisme, tu as eu de beaux résultats. J'espère que tu as apprécié ton stage en ma compagnie et je suis contente que tu aies trouvé ta voie chez SopraSteria ! **Su Kay**, even if it was unfortunately for a short period of time, thank you for your interest in the project. I wish I had had more time to help you but you did a very good job! I would also like to thank **Alaleh** for her help. It was a pleasure to meet you!

Nicolas, alias Barnab (il fallait bien vous différencier ☺), correcteur orthographique hors pair ! Ta place stratégique était idéale pour débarquer au bon moment pour une petite pause-café et de belles discussions, ou pour un petit tour d'espionnage, n'est-ce pas Jerry ? Merci aussi pour ton aide avec Su Kay et bon courage pour la suite (avec les deux Totally Spies restantes) ! **Laura**, alias Clover, tu as un caractère bien affirmé et un grand cœur, merci pour ta présence amicale et pour tous les bons moments partagés ! Nos petites sorties entre filles (ou pas) font partie des très bons souvenirs que je garderai de ces dernières années ! Le trio est complété par **Amélia**, alias Alex. Vous avez une certaine ressemblance dans vos caractères toutes les deux. Merci pour nos petites pauses en passant au R2, et mes incursions au labo 1 pendant la période de convalescence de notre flash ! Nos petits « cafés » du matin vont me manquer ! Je vous souhaite bon courage à tous les trois et vous dis à bientôt !

Lucas, on a débarqué ensemble, et c'était bien agréable d'avoir un compagnon pour traverser les étapes. Merci pour la bonne ambiance que tu as le don de mettre ! **Quentin**, merci pour tes petites astuces ! **Chloé**, tu as été la touche de douceur du début de ma thèse, très accueillante et généreuse. **David**, tu resteras l'arbitre du labo ! Je ne risque pas d'oublier de sitôt la montée en ligue 1 du Racing, et la recherche de la voiture à la sortie du stade... **Julien** tu as été la première personne que j'ai croisée à mon arrivée un certain 1^{er} octobre 2016. Tu es un personnage haut en couleurs avec ton goût prononcé pour l'humour noir et ton esprit râleur bien développé. **Ayyoub**, merci pour ton entrain et ta gentillesse, tes prouesses au bowling resteront dans les annales ! **Aabid**, tu as apporté un esprit managérial à l'équipe. **Thomas**, ta persévérance et ta ténacité ont été un très bon exemple. **Jordan**, tu es un fantastique collègue de labo, ouvert, curieux, disponible, avec une grande culture. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ton futur rôle de maître de conférence dans lequel je suis sûre que tu vas assurer ! **Paul**, notre chanteur du labo, merci pour ta bonne humeur (juste pas trop tôt le matin) et les playlists pendant mes petits tours au labo 1. **Jérémy**, merci pour ta jovialité et ton esprit de groupe dans la bonne humeur ! **Gaspard**, même s'ils n'ont pas été très nombreux, merci pour les moments partagés. **Augustin**, je retiendrai certaines de nos discussions dans le bureau 2 ! **Pierre**, tu es un digne représentant de la plus belle des régions (l'Alsace évidemment) ! **Clotilde**, partager le thé du matin a été un plaisir !

Merci aussi à **Alberto** (les 2 bien sûr), **Anaïs**, **Antonio**, **Anthony**, **Baptiste**, **Bruno**, **Etienne**, **Fallia**, **Francesco**, **Ivana**, **Jean**, **Lucie**, **Marie-Charlotte**, **Matteo**, **Matus**, **Nadya**, **Pablo**, **Peter**, **Racha**, **Rajesh**, **Stefania**, **Stéphane**, **Thibaud**, **Yves-Adrien** et **Zhihao** pour les échanges que nous avons pu avoir pendant leur séjour au sein des équipes SynCat/COHA, sans oublier **Ahmed**, **Arthur**, **Damien**, **Juliane**, **Maciej**, **Maëva**, **Marine**, **Maxime Norbert**, **Robin** et **Yan**, membres des autres équipes du LIMA, ainsi que l'équipe de Gilles Ulrich au R3N2 avec qui nous avons partagé le couloir !

Je voudrais également remercier ceux grâce à qui j'ai pu atterrir dans cette équipe formidable. Tout d'abord ceux qui m'ont formée en tant que chimiste : le **Pr. Paul Knochel**, le **Dr Sarah Fernandez-Sämman**, le **Dr David Machnik** et le **Dr Gérard Cahiez** :

Pr. Knochel, vous m'avez accueilli dans votre équipe pour mon stage de 2A, premier stage en chimie organique. Je vous remercie pour votre confiance, votre exigence et le temps que vous m'avez consacré. J'associe bien entendu à ces remerciements **Sarah**. C'est avec toi que j'ai fait mes véritables débuts dans un laboratoire. Merci pour ta patience, ton temps précieux que tu as pris pour me former et pour me faire découvrir Munich, tes conseils et toute la confiance que tu m'as accordée.

David, mon aventure s'est poursuivie dans ton équipe qui m'a accueilli très chaleureusement. J'y ai découvert avec grand plaisir la vie à Sanofi. Merci pour ton enthousiasme, ta confiance, d'avoir toujours répondu présent pour de précieux conseils et d'avoir été un peu tonton David.

M. Cahiez, vous avez peut-être été le premier à m'avoir fait confiance en tant que chimiste. Vous étiez un de ces professeurs que l'on n'oublie pas, qui se souciait vraiment de ses étudiants, et vous avez joué un rôle très important dans ma vie de chimiste. J'aurais été fière de vous annoncer ma soutenance de thèse. MERCI !

Je remercie également tous les professeurs qui ont joué un rôle dans mon parcours, sans oublier bien sûr ceux qui m'ont accompagné sur le chemin. **Camille, Flavien, Michèle, Sean** et toute la promo 2016 de Chimie Paris, un immense merci pour tous ces moments qui resteront gravés dans ma mémoire, et pour tous ceux qui attendent encore d'être vécus ! Merci aussi à la bande du lycée, **Antoine, Claire, Clémentine, Edouard, Jérôme, Kévin, Laetitia, Laura, Maud, Morgane** et **Sophie** pour tout ce que nous avons partagé et partageront (promis Pupu va bien ☺) !

Et les derniers mais pas les moindres, ma famille !

Christophe, mon grand-frère et mon modèle, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ton amitié précieuse (pour une fois, j'ai fini avant toi ☺) ! **Nicolas**, mon petit-frère qui a lui-aussi déployé ses ailes avec brio, merci pour le rayon de soleil que tu nous apportes (avec ou sans tes délicieux cocktails ☺) !

Maman et **papa**, vous êtes les meilleurs parents du monde et c'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Merci pour votre soutien permanent, votre confiance, votre aide dans les moments plus compliqués et vos encouragements ! Je ne sais pas si la soutenance vous permettra de comprendre plus en détail ce que j'ai fait pendant ces trois années, mais vous avez déjà compris l'essentiel « carbone et azote se donnent la main grâce à iode hypervalent » et j'espère que vous êtes fiers de moi !

Un grand merci aussi à toi, **Cyril**, d'être entré dans ma vie et de l'avoir rendue encore plus belle !

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	9
Abréviations	13
Chapitre I : Introduction générale	15
1) L'atropoisomérisme	17
a) Introduction	17
b) Généralités	17
i) Définition	17
ii) Historique et généralités	18
iii) Nomenclature	20
c) L'atropoisométrie C-N	21
2) Synthèses atroposélectives de molécules à chiralité axiale C-N	26
a) Dédoublément d'un mélange d'énantiomères	26
i) Séparation par colonne chromatographique	27
ii) Séparation par cristallisation	29
iii) Réaction mettant en jeu un dédoublément cinétique	30
iv) Réactions mettant en jeu un dédoublément cinétique dynamique	31
b) Désymétrisation d'une molécule prochirale	32
i) Désymétrisation de l'hétérocycle	32
ii) Désymétrisation du cycle aromatique	39
c) Fonctionnalisation d'une molécule achirale	44
i) Fonctionnalisation d'anilides	44
ii) Fonctionnalisation d'amines	51
iii) Fonctionnalisation du cycle aromatique	55
d) Formation de la partie aromatique par cycloaddition	59
e) Formation atroposélective de la liaison C-N	62
3) Couplages C-N encombrés	66
a) Couplage de Buchwald-Hartwig	68
i) Les ligands phosphines	68
ii) Les ligands carbènes N-hétérocycliques	74
b) Couplages avec d'autres métaux	78
i) Nickel	78
ii) Cuivre	79
c) Conclusion	81
4) Vers les iodes hypervalents	81
a) Généralités	81
b) Couplages C-N encombrés sans métaux	84
c) Couplage C-N catalysé au cuivre	85
5) Conclusion	91
Chapitre II : Etude d'un couplage C-N atropodiastéréosélectif catalysé au cuivre	95
1) Introduction	97
a) Les λ^3 -iodanes chiraux	97
i) Oxydation de thioéthers	99
ii) Fonctionnalisation en α de carbonyles	100
iii) Réactions de déaromatation	101

iv)	Fonctionnalisations d'alcènes	103
v)	Réarrangements	105
vi)	Réactions d'arylation et alcénylation	107
b)	Le sulfoxyde comme inducteur de chiralité	110
i)	Généralités	110
ii)	Stabilité configurationnelle des sulfoxydes	111
iii)	Synthèse de sulfoxydes énantiopurs	111
iv)	Utilisation d'un sulfoxyde chiral dans des réactions diastéréosélectives métallo-catalysées	116
v)	Groupement directeur temporaire	120
2)	Synthèse de sels de diaryliodoniums portant un sulfoxyde chiral	121
a)	Oxydation d'un iodoarène	123
b)	Echange de ligand à partir d'un autre iode hypervalent	126
c)	Conclusion	138
3)	Réaction de couplage C-N atropodistéréosélectif	139
a)	Optimisation des conditions réactionnelles	139
b)	Etude du champ d'application de la réaction	143
i)	Encombrement en position C7 de l'indoline	143
ii)	Encombrement en position <i>ortho</i> de l'iode hypervalent	144
c)	Détermination de barrières de rotation	147
d)	Proposition de mécanisme réactionnel	152
e)	Post-transformations	154
4)	Conclusion	157
Chapitre III : Etude d'un couplage C-N atropoénantiosélectif catalysé au cuivre		161
1)	Introduction	163
2)	Les ligands bisoxazolines : état de l'art	164
a)	Les arylations énantiosélectives	164
b)	Les synthèses de biaryles énantiosélectives	171
3)	Choix des partenaires de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective	173
4)	Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective	180
a)	Choix du solvant	180
b)	Etude du complexe catalytique initial	182
c)	Choix du ligand chiral	183
d)	Choix de la source de cuivre	185
e)	Etude de la sensibilité de la réaction	186
f)	Choix du contre-ion de l'iode hypervalent	187
g)	Ajout d'un additif	188
h)	Choix de la base	189
i)	Etude de la stœchiométrie de la réaction	190
5)	Etude du champ d'application de la réaction	191
a)	Les dérivés de l'indoline	192
b)	Des iodes hypervalents diversement substitués	194
i)	Synthèse de nouveaux iodes hypervalents	195
ii)	Utilisation des sels de diaryliodonium lors de la réaction de couplage C-N	201
6)	Barrières de rotation	204
7)	Etudes mécanistiques	208
a)	Effets non linéaires	208
b)	Etude cinétique	212

c) Suivi par spectrométrie de masse haute résolution _____	212
8) Post-transformations des produits de couplage obtenus _____	216
9) Conclusion _____	218
<i>Chapitre IV : Conclusion générale et perspectives _____</i>	<i>221</i>
1) Conclusion générale _____	223
2) Perspectives _____	229
a) Généralisation de notre méthodologie _____	229
b) Post-modifications des squelettes obtenus _____	232
c) Améliorer notre compréhension de la réaction _____	235
d) Valorisation des nouvelles molécules à chiralité axiale C-N _____	235
3) Contributions scientifiques _____	243
a) Liste des présentations _____	243
b) Liste des publications _____	243
c) Autres contributions _____	244
<i>Chapitre V : Partie expérimentale _____</i>	<i>247</i>
1) General information _____	249
2) Synthesis of indolines _____	250
3) Copper-catalyzed atropodistereoselective C-N coupling _____	255
a) Substrate synthesis _____	255
b) Synthesis of chiral hypervalent iodine reagents _____	262
c) Synthesis of C-N atropoenriched coupling products _____	266
d) Post-functionalizations _____	276
e) X-Ray Data CCDC 1582251 _____	280
4) Copper-catalyzed atropoenantioselective C-N coupling _____	281
a) Substrate synthesis _____	281
i) Substrates for the optimisation of the directing group _____	281
ii) Substrates for the scope _____	284
b) Synthesis of hypervalent iodine reagents _____	289
i) Hypervalent iodine reagents for the optimisation of the directing group _____	290
ii) Hypervalent iodine reagents for the scope _____	293
c) Synthesis of the chiral ligand O _____	297
d) Synthesis of C-N atropoenriched coupling products _____	298
i) Optimisation of the directing group _____	299
ii) Scope _____	302
e) Post-functionalizations _____	324
f) X-Ray Data _____	331
g) HRMS ESI analysis _____	333
<i>Références bibliographiques _____</i>	<i>339</i>

Abréviations

ADP : adénosine diphosphate	L : ligand
ATP : adénosine triphosphate	M : métal
Aux : auxiliaire chiral	MC : motif facile à cliver
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle	Mes : 2,4,6-triméthylphényle = mésityle
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol	MS : tamis moléculaire
cat. : catalytique	<i>m</i> -CPBA : acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
DCE : dichloroéthane	NHC : carbène <i>N</i> -hétérocyclique
DCM : dichlorométhane	NHO : oléfine <i>N</i> -hétérocyclique
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	NMP : <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité	Nu : nucléophile
DIPEA : <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	ON : overnight
DMAP : 4-diméthylaminopyridine	PIDA : diacétate d'iodobenzène
DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide	pin : pinacole
DMSO : diméthylsulfoxyde	PMP : <i>para</i> -méthoxyphényle
DTBP : <i>di</i> tert-butylpyridine	quant. : quantitatif
équiv : équivalent	rac : mélange racémique
E : électrophile	Rdt : rendement
e.d. : excès diastéréomérique	RMN : résonnance magnétique nucléaire
e.e. : excès énantiomérique	RT : température ambiante
ESI : ionisation par électronébuliseur	r.d. : rapport diastéréomérique
GC : groupement coordinant	r.e. : rapport énantiomérique
GCMS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	S _N : substitution nucléophile
HFIP : hexafluoroisopropanol	T : température
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance	t : temps de réaction
HRMS : spectroscopie de masse haute résolution	TA : température ambiante
IC ₅₀ : concentration inhibitrice médiane	TBHP : <i>tert</i> -butylhydroperoxyde
IPr : 1,3-bis(2,4,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène	TBS : <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
IR : infra-rouge	Tf : trifluorométhanesulfonyle
IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée	TFA : acide trifluoroacétique
	TFE : 2,2,2-trifluoroéthanol
	THF : tétrahydrofurane
	TIPS : triisopropylsilyle
	TMS : triméthylsilyle
	Ts : tosyle
	T ₃ P : anhydride propylphosphonique

Chapitre I : Introduction générale

1) L'atropoisomérisme

a) Introduction

« Quant à l'origine des images que donnent les miroirs et toutes les surfaces brillantes et polies [...] Mais alors ce qui est à gauche apparaît à droite. »

Platon, *Timée*, 46 a-b, traduction d'Albert Rivaud, Les Belles Lettres, p. 163, 1985

Ce texte de Platon constitue la première mention de ce que l'on appellera, des années plus tard, la chiralité. Le nom « chiralité » dérive d'ailleurs du grec « kheir » qui signifie « la main ».

Mais c'est à Louis Pasteur que l'on doit la découverte de la chiralité moléculaire dans les années 1840. Grâce à son étude des acides tartriques issus de la fermentation du vin, il parvient à isoler deux formes de cristaux d'un même composé, non superposables et l'une image de l'autre dans un miroir. Ces deux formes, notés (+) dextrogyre et (-) lévogyre, sont des énantiomères (Figure 1).^[1]

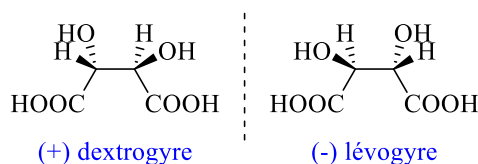


Figure 1 : Les deux énantiomères de l'acide tartrique, premiers énantiomères séparés par Pasteur

Aujourd'hui, la chiralité est devenue un concept incontournable de par les propriétés et les applications qu'elle induit, aussi bien dans les domaines de la synthèse de composés biologiquement actifs, de la catalyse asymétrique ou des matériaux.

b) Généralités

i) Définition

Parmi les différentes formes de chiralité existantes (centrale, axiale ou planaire), nous nous intéresserons plus particulièrement à la chiralité axiale. L'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée) la définit comme étant un type de stéréoisomérisme résultant d'un arrangement non planaire de 4 groupes constitués en paires autour d'un axe de chiralité.^[2] Les biaryles en sont l'exemple le plus courant, mais on la retrouve également dans des composés tels que les allènes, les composés spirocycliques ou encore ceux présentant une hélice.

Les travaux effectués au cours de cette thèse s'articulent autour de l'atropoisomérisme, qui, toujours selon la définition de l'IUPAC, consiste en une sous-classe de conformères pouvant être isolés comme des espèces chimiques différentes et résultants d'une rotation restreinte autour d'une liaison simple.^[2]

ii) Historique et généralités

Cette forme de chiralité a été décrite pour la première fois en 1914 par Cain et Micklethwait qui ont été les premiers à énoncer que l'isomérisme observé entre le 3,3'-dinitro-1,1'-biphényle et le 3,5'-dinitro-1,1'-biphényle était lié à l'absence de rotation possible entre les deux cycles benzéniques.^[3] Leur représentation du biphényle dans l'espace suggère que les deux cycles sont dans deux plans parallèles, cette représentation est appelé représentation de Kaufler (Figure 2).

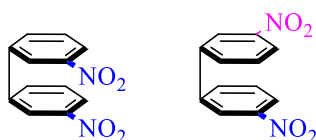


Figure 2 : Biphényles décrits par Cain et Micklethwait

Presque 10 ans plus tard, Christie et Kenner étudient le 2,2'-dinitro-6,6'-dicarboxylate-1,1'-biphényle. Ils suggèrent que la tension au niveau des carbones liant les deux cycles serait moindre en considérant que les deux benzènes ne sont pas dans le même plan (Figure 3a) mais possèdent un axe commun (Figure 3b).^[4]

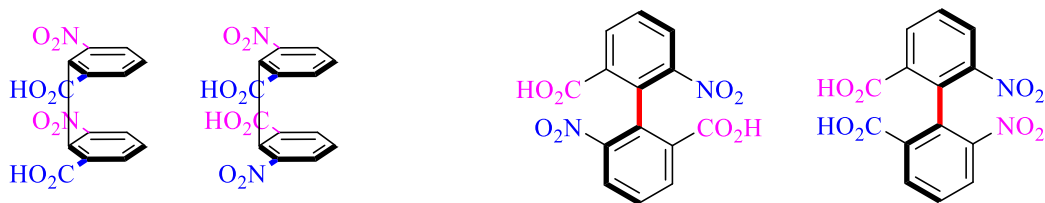


Figure 3a : Représentation selon la formule de Kaufler Figure 3b : Vue dans l'espace évoquée pour la première fois par Christie et Kenner

De plus, la représentation de Kaufler du stéréoisomère *cis* possède un plan de symétrie, le composé serait donc achiral. Par conséquent, comme son pouvoir rotatoire n'est pas nul, la représentation donnée par Christie et Kenner semble plus compatible avec la réalité.

Il faudra attendre 1933 pour que Kuhn donne un nom à ce type de chiralité résultant d'une absence de rotation autour d'une liaison simple. Se basant sur le nom grec « atropos » signifiant « qu'on ne peut pas tourner », il l'appelle « atropoisomérisme ».^[5]

L'atropoisomérisation nécessite que la barrière de rotation autour d'une liaison simple soit suffisamment élevée pour que deux conformères puissent être séparés (ce sont alors des atropoénantiomères ou des atropodiastéréoisomères). L'atropostabilité (c'est-à-dire l'absence de rotation) d'une molécule est gouvernée par des facteurs stériques et des effets stéréoelectroniques. Elle dépend fortement de la température. C'est pourquoi Oki a précisé, dans sa définition datant de 1983, que pour parler d'atropoisomères, il faut que la barrière de rotation du composé soit au moins égale à 22 kcal/mol, ce qui correspond à un temps de demi-vie de 1000 secondes (soit 16.6 min) à une température donnée de 27 °C.^[6] Il est à noter que ce temps est extrêmement court à l'échelle de la synthèse chimique.

Plus récemment, en 2011, Laplante introduit une classification des molécules possédant un axe ayant une rotation plus ou moins restreinte.^[7,8] Il se base sur les valeurs de leurs barrières de rotation pour les classer en 3 catégories. L'objectif est de déterminer si, en fonction du calcul théorique de son énergie de rotation, un composé doit être développé en tant que mélange racémique ou en tant que composé atropoénantiopur dans l'industrie pharmaceutique (Figure 4).

- Si $\Delta G < \sim 20$ kcal/mol, la rotation est rapide et le composé ne présente pas de chiralité axiale ;
- Si $\Delta G > \sim 30$ kcal/mol, la rotation est extrêmement lente et le composé peut être isolé optiquement pur, il peut être développé en tant que stéréoisomère atropopur et stable pour des tests biologiques ;
- Entre ces deux valeurs, on peut parler de chiralité axiale mais l'interconversion des deux atropoisomères est trop rapide pour pouvoir les considérer comme énantiopurs en milieu biologique. Les limites de la catégorie étant difficile à définir très précisément, le développement doit se faire au cas par cas mais le plus souvent la molécule doit être développée sous la forme d'un mélange racémique.

A l'échelle de la synthèse organique en laboratoire, une molécule peut être considérée comme atropostable à partir d'une barrière de rotation autour de 27 kcal/mol, ce qui correspond à un temps de demi-vie d'environ 80 jours. En effet, si l'on se base sur la limite donnée par Oki de 22 kcal/mol (temps de demi-vie inférieur à 20 min), l'axe de chiralité d'un tel composé n'est pas suffisamment stable à température ambiante pour ne pas s'épimériser pendant la synthèse, l'étape de purification et les analyses. Or la définition de l'atropoisomérisme stipule que les atropoisomères doivent pouvoir être isolables séparément.

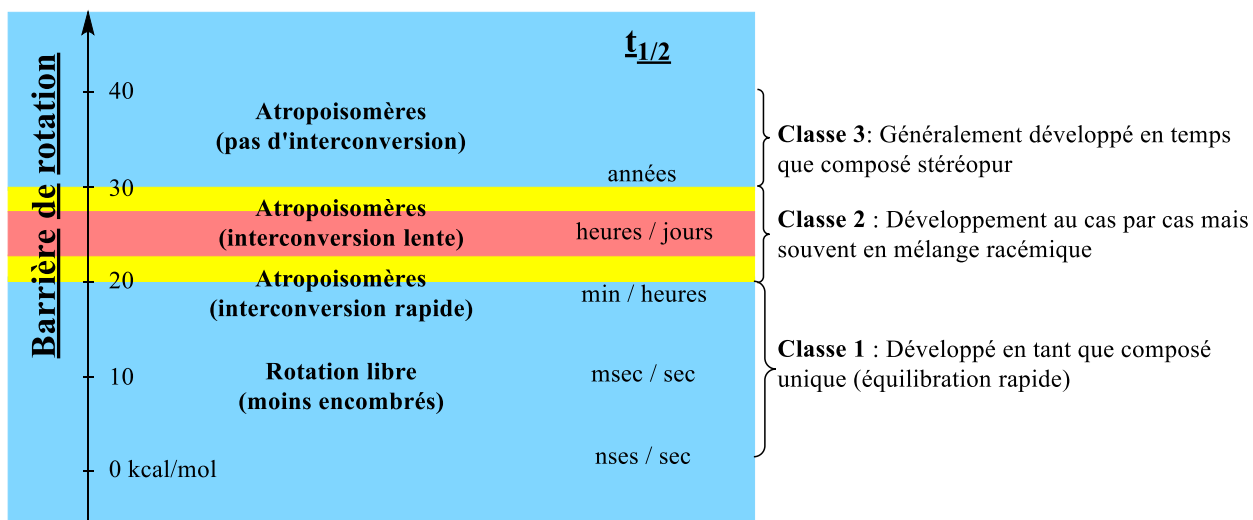


Figure 4 : Classification de Laplante

iii) Nomenclature

La configuration absolue des molécules présentant une chiralité axiale peut se décrire à l'aide de deux familles de stéréodescripteurs :

- aR (axially rectus) et aS (axially sinister) ;
- P (Plus) et M (Minus), plutôt utilisé pour les composés à chiralité hélicoïdale.

Déterminer le stéréodescripteur nécessite de classer les substituants autour de l'axe étudié. Ce classement respecte les règles définies par Cahn, Ingold et Prelog.^[9]

Prenons comme exemple le 2,2'-dinitro-6,6'-dicarboxylate-1,1'-biphényle décrit par Christie et Kenner. Les deux descripteurs sont représentés Figure 5.

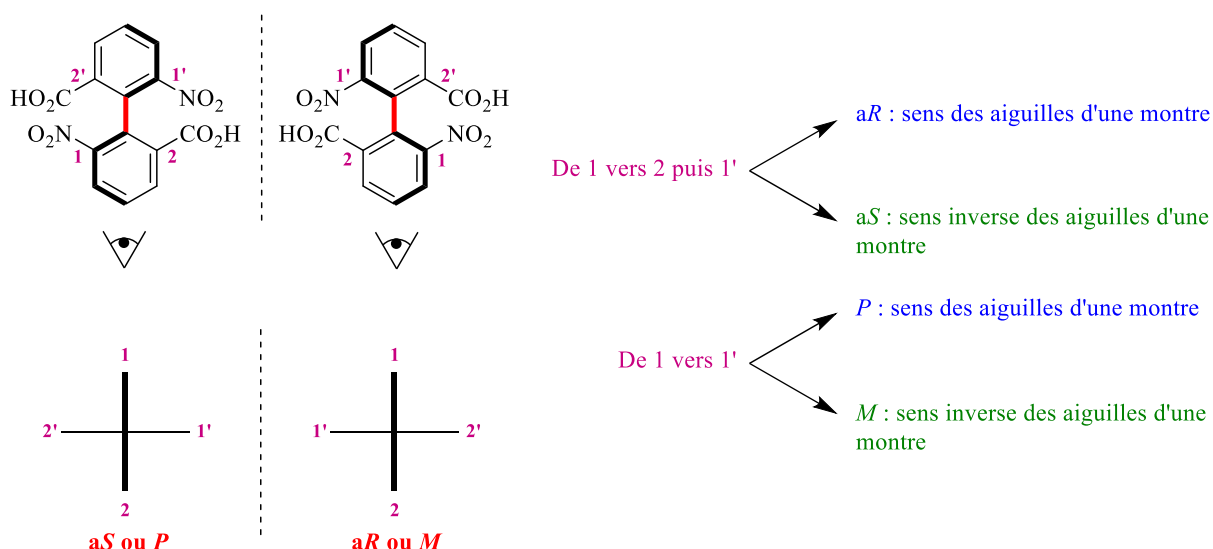


Figure 5 : Stéréodescripteurs des atropoisomères

La différence entre les deux familles de stéréodescripteurs réside dans l'ordre selon lequel les substituants s'enchainent. Par conséquent, même si les stéréodescripteurs aR et P correspondent tous les deux à une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre, ils ne représentent pas une même molécule (aR équivaut à M).

Dans la suite de cette thèse, nous utiliserons les stéréodescripteurs aR et aS .

c) L'atropoisomérisation C-N

Depuis les travaux pionniers de Pasteur dans le domaine de la chiralité, l'intérêt pour ce phénomène a été croissant. Après un engouement pour la chiralité centrale, la chiralité axiale s'est également considérablement développée. Elle conduit à des propriétés intéressantes et est présente dans de nombreux produits naturels, molécules biologiquement actives, ligands chiraux ou matériaux.

La rotation restreinte autour d'une liaison carbone-carbone, concernant des composés de type biaryles ou hétérobiaryles, a été la première à être étudiée. De très nombreuses méthodes de synthèse ont été mises au point, ^[10-16] et les applications des produits chiraux obtenus sont variées, de la synthèse de produits naturels^[17] aux ligands chiraux,^[18,19] en passant par les molécules biologiquement actives (Figure 6).^[8,20-23]

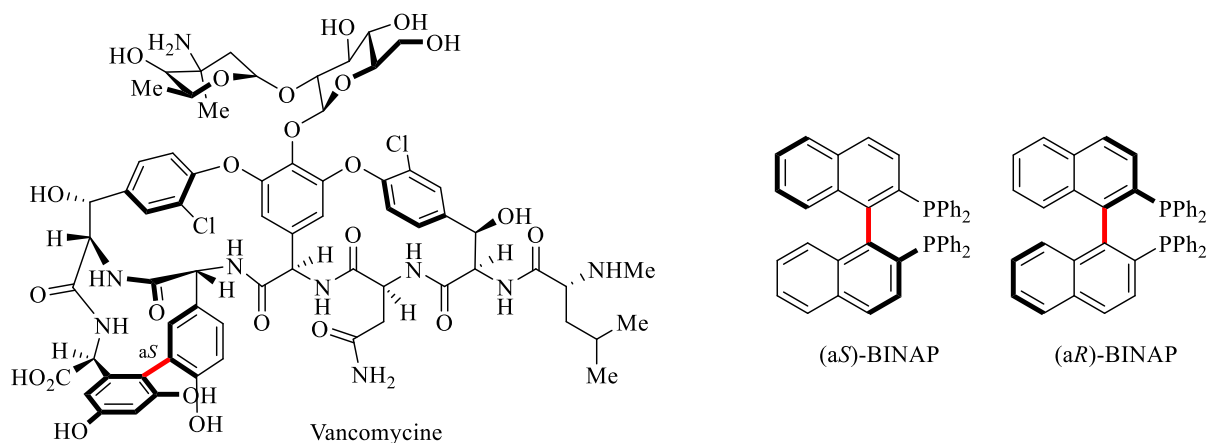


Figure 6 : Exemples de molécules à chiralité axiale C-C

Néanmoins, l'atropoisomérisme ne se limite pas aux biaryles.^[24] Notamment, depuis quelques années, la chiralité axiale carbone-azote attire de plus en plus l'attention. Depuis le premier exemple de composé ayant une chiralité axiale C-N (représenté Figure 7), décrit par Adams en 1931,^[25,26] le domaine s'est considérablement étendu. Adams souhaitait montrer qu'un empêchement à la rotation pouvait exister autour d'une liaison C-N (et pas uniquement autour d'une liaison C-C).

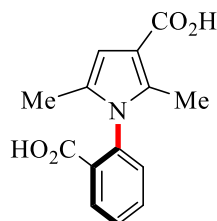


Figure 7 : Premier exemple de composé à chiralité axiale C-N

Au cours des années qui ont suivi, des produits naturels à chiralité axiale C-N ont été découverts (Figure 8).^[27-30]

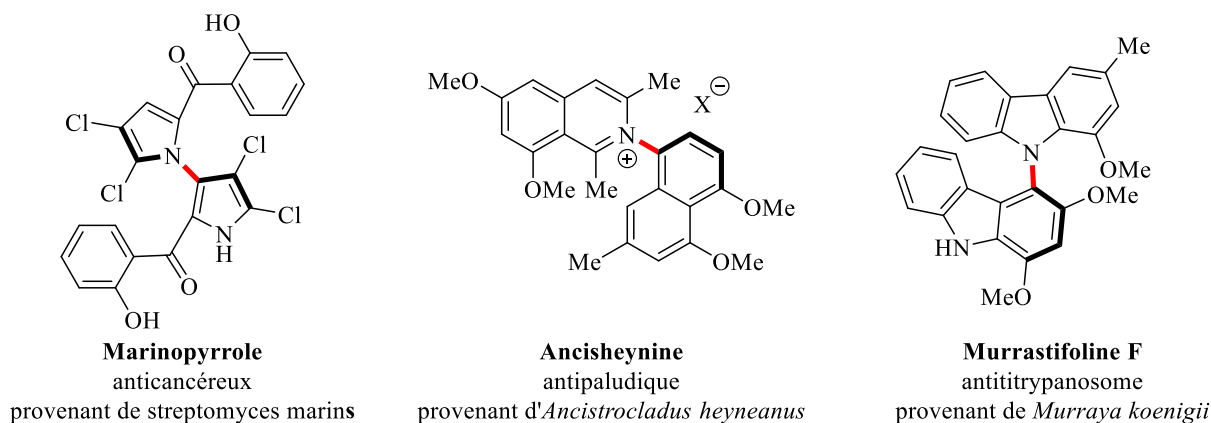


Figure 8 : Exemples de produits naturels à chiralité axiale C-N

L'industrie pharmaceutique a elle-aussi réalisé l'importance de l'atropoisomérisme C-N.^[22,23] Un certain nombre de molécules biologiquement actives présentant une rotation rapide autour d'un axe C-N, et donc achirales, se lient pourtant à leur cible biologique de manière atroposélective. Concernant les molécules atropostables, 2 atropoisomères ont généralement des activités biologiques très différentes. Il est donc crucial de pouvoir isoler séparément les atropoisomères pour étudier leurs propriétés.

Durant ces dernières années, le nombre de molécules comportant un axe de chiralité C-N et présentant une activité biologique a considérablement augmenté. Un inhibiteur sélectif du transporteur de glycine 1,^[31] une thérapie contre l'hyperuricémie/la goutte,^[32] un inhibiteur de la phosphodiesterase 4^[33] ou encore un sédatif^[34] ont ainsi été découverts (Figure 9). Mais la famille qui semble la plus prometteuse au vu des récents résultats est celle des inhibiteurs de kinases (Figure 9, encadré rouge).^[35-39] Les kinases sont justement une cible particulièrement intéressante en ce qui concerne les thérapies non-invasives. Elles catalysent la phosphorylation et ont donc un rôle crucial dans de nombreux aspects de la biologie cellulaire.

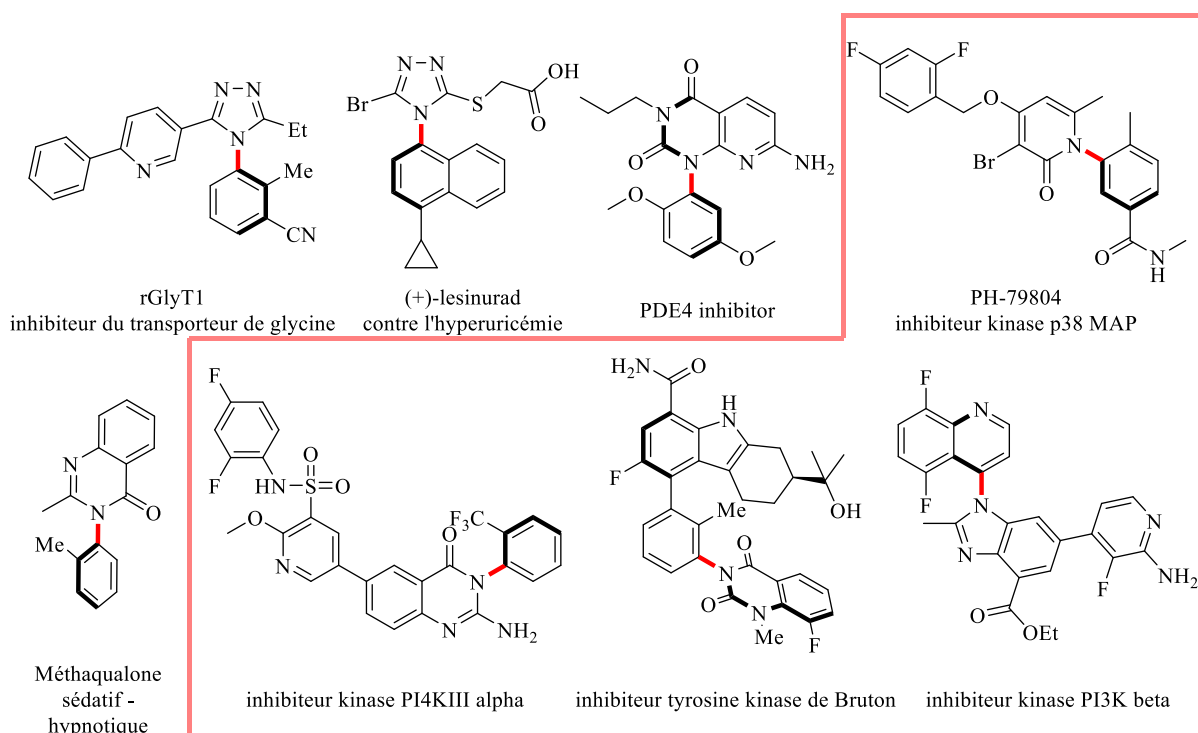


Figure 9 : Exemple de molécules bioactives

De même, en agrochimie, le *S*-métolachlore est l'un des désherbants du maïs les plus vendus (Schéma 1). Le métolachlore possède 2 éléments de chiralité (un centre stéréogène et un axe de chiralité C-N). Il a d'abord été commercialisé sous sa forme racémique, mais seul le *S*-métolachlore est aujourd'hui autorisé. Les activités des deux diastéréoisomères (*S*, *aR*) et (*S*, *aS*) ne sont pas identiques mais proches (Tableau 1).^[40,41]

Tableau 1 : Activités relatives des stéréoisomères du métolachlore

Stéréoisomère	Activité relative (%)
(S, aR)	100
(S, aS)	96
(R, aS)	53
(R, aR)	34
Mélange 1 : 1 : 1 : 1	1

Bien que les diastéréoisomères (S, aR) et (S, aS) soient atropostables à température ambiante, le métolachlore est vendu sous forme d'un mélange d'épimères (Schéma 1).

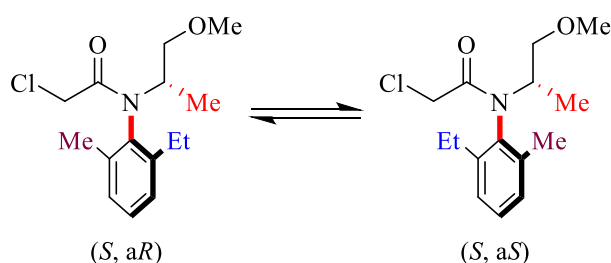


Schéma 1 : Les 2 diastéréoisomères du S-métolachlore

Par ailleurs, de nouveaux ligands chiraux ont pu être développés pour la catalyse asymétrique, principalement des phosphines pour des alkylations allyliques catalysées au palladium (Schéma 2).^[42-47]

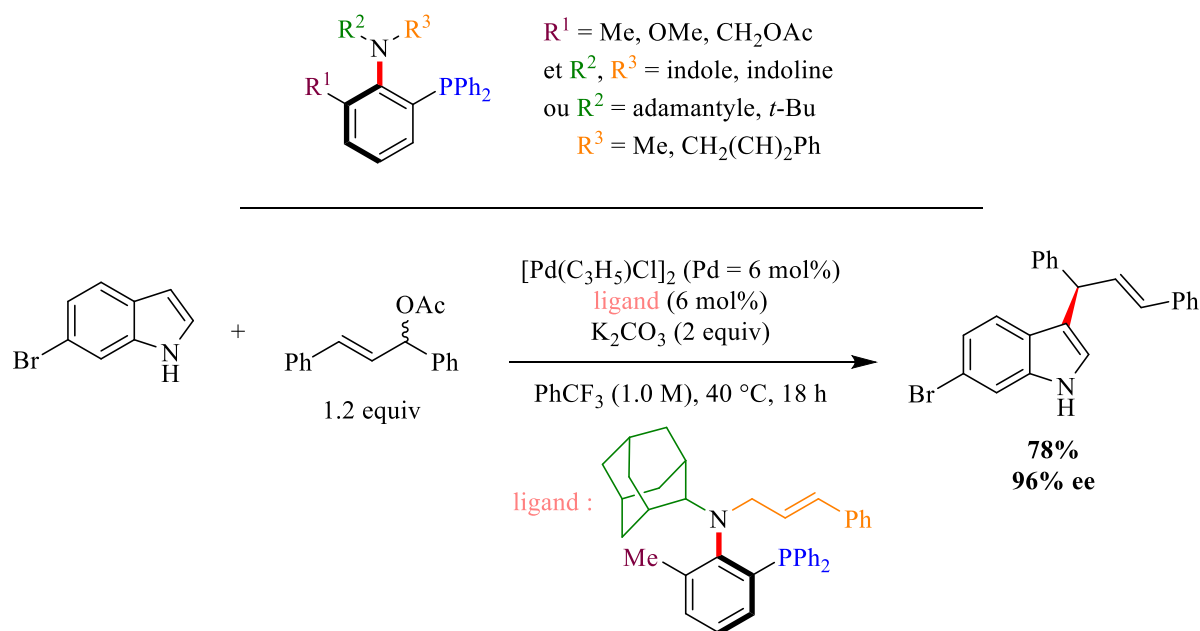


Schéma 2 : Exemple d'utilisation d'un ligand phosphine à chiralité axiale C-N^[47]

Enfin, les sciences des matériaux se sont également intéressées à ce motif pour obtenir différents rotors moléculaires.^[48–50]

Par exemple, partant d'une molécule comportant un axe C-N atropostable, l'ajout d'un proton abaisse la barrière de rotation de ce composé en permettant une liaison hydrogène intramoléculaire favorisant la rotation autour de l'axe C-N. La déprotonation augmente à nouveau la barrière de rotation de la molécule. Elle est donc à nouveau atropostable. Lorsqu'il est possible de contrôler l'ajout réversible du proton, un rotor moléculaire est obtenu (Schéma 3).^[49]

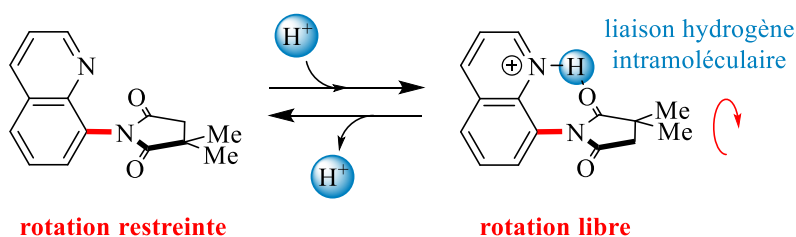


Schéma 3 : Exemple de rotor moléculaire

Les molécules présentant un axe de chiralité C-N ont donc d'ores et déjà montré leur intérêt de par leurs nombreuses applications. Cependant, leur utilisation est conditionnée par l'existence de méthodes de synthèse efficaces de ce type de squelette. Or, tandis que de très nombreux groupes se sont intéressés à la synthèse de biaryles atroposélective, celle de squelettes comportant un axe de chiralité C-N est bien moins développée. Néanmoins, un certain nombre de méthodes existent, elles seront détaillées dans la suite de ce chapitre.

2) Synthèses atroposélectives de molécules à chiralité axiale C-N

A ce jour, les méthodes permettant d'obtenir cet axe de chiralité C-N atropoenrichi peuvent être regroupées en cinq catégories : un dédoublement d'un mélange racémique, une désymétrisation d'une molécule prochirale, une fonctionnalisation d'une molécule achirale, une cyclisation intermoléculaire ou encore une formation de la liaison C-N qui constitue l'axe de chiralité (Figure 10).

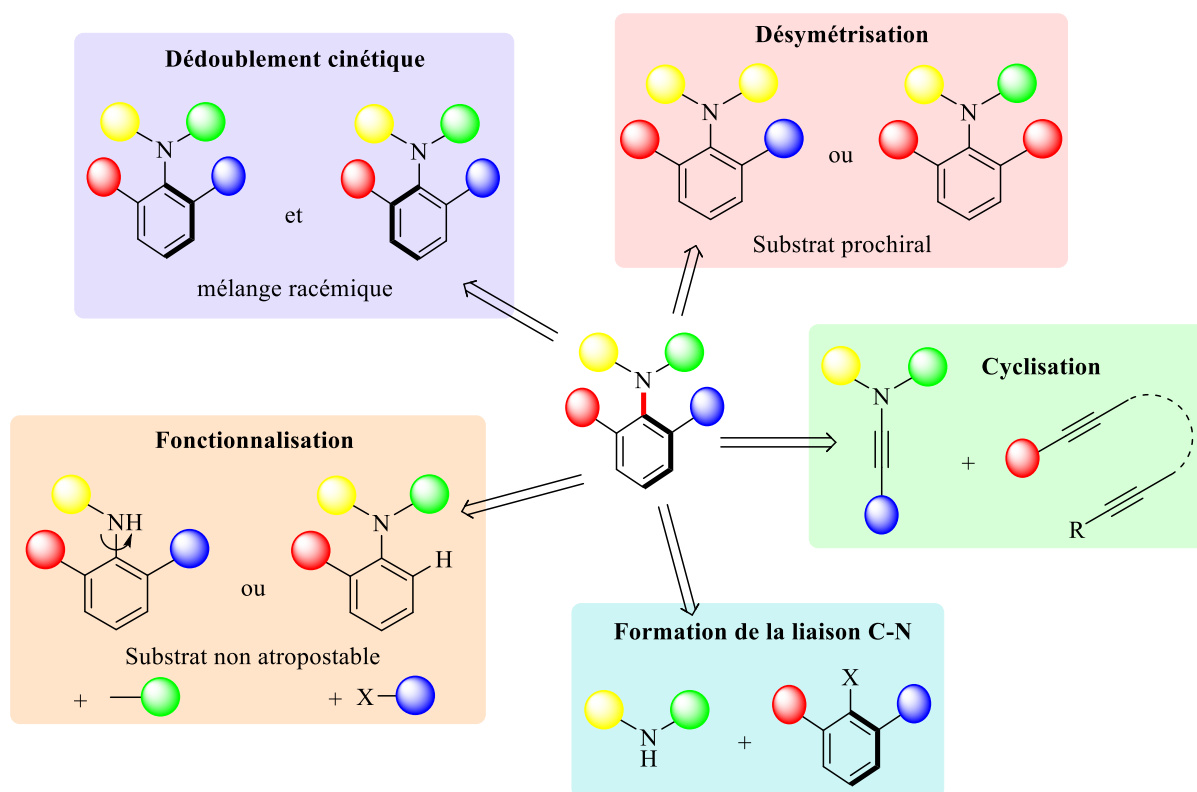


Figure 10 : Méthodes de synthèse de composés à chiralité axiale C-N

Dans la suite, nous détaillerons chaque catégorie de réactions.

a) Dédoublement d'un mélange d'énantiomères

Lorsque l'axe de chiralité n'est pas le seul élément de chiralité sur la molécule, les diastéréoisomères peuvent le plus souvent être séparés par colonne chromatographique ou recristallisation sélective. C'est grâce à cela que les premières molécules à chiralité axiale C-N atropoenrichies ont pu être obtenues.

Mais lorsqu'il s'agit de séparer deux énantiomères, généralement seule une colonne chirale peut permettre une séparation sans autre transformation. Or cette méthode est fastidieuse et coûteuse. Elle est

difficile à mettre en œuvre à grande échelle et entraîne obligatoirement l'obtention de 50% du produit sous la forme de l'énantiomère non désiré, d'où l'intérêt de mettre au point d'autres méthodes pour obtenir un produit atropoénantiomériquement enrichi.

En l'absence de synthèse énantiosélective du produit désiré, une première méthode pour l'obtenir de manière atropoénantiomériquement enrichie est de réaliser un dédoublement à partir du mélange racémique.

i) Séparation par colonne chromatographique

L'emploi d'un auxiliaire chiral énantio-pur permet de réaliser un dédoublement en transformant temporairement des énantiomères en diastéréoisomères de manière réversible. Ainsi, les diastéréoisomères formés peuvent être séparés avant de subir une transformation inverse en vue de récupérer le produit désiré énantio-pur (Schéma 4).

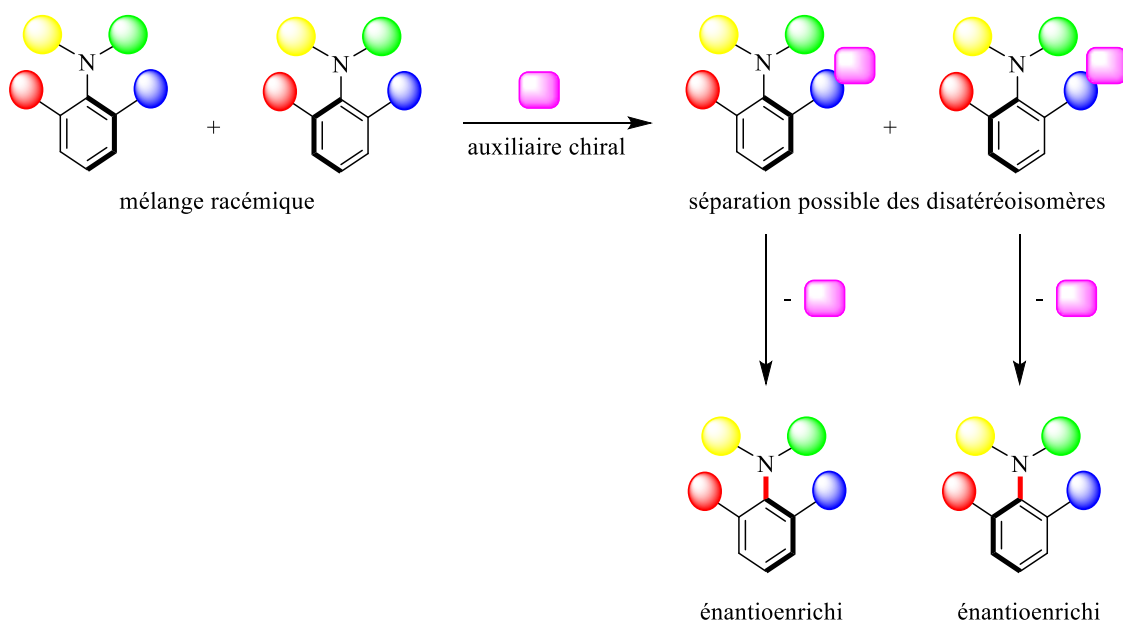


Schéma 4 : Dédoublement à partir d'un mélange racémique

Cette méthode a permis au groupe de Mino d'obtenir ses ligands aminophosphines énantio-purs par complexation avec un complexe chiral de palladium, suivie d'une séparation des diastéréoisomères par colonne chromatographique, et enfin d'une décooordination du complexe de palladium à l'aide de l'éthylènediamine (Schéma 5).^[43]

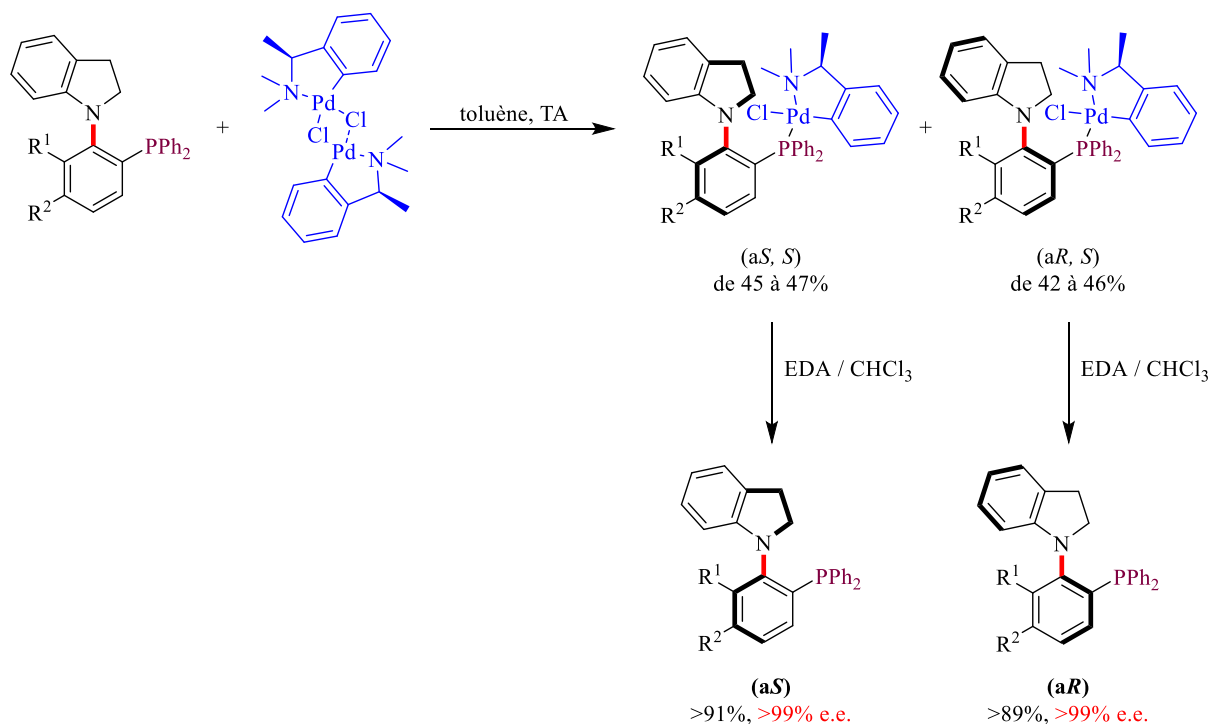


Schéma 5 : Dédoublage d'un ligand aminophosphine

Si la molécule d'intérêt comporte un acide carboxylique, une estérification avec un alcool chiral peut également permettre d'obtenir des diastéréoisomères. Ils sont ensuite séparés par colonne chromatographique, puis subissent une hydrogénéolyse pour obtenir une forme énantiométrique de la molécule de départ (Schéma 6).^[51]

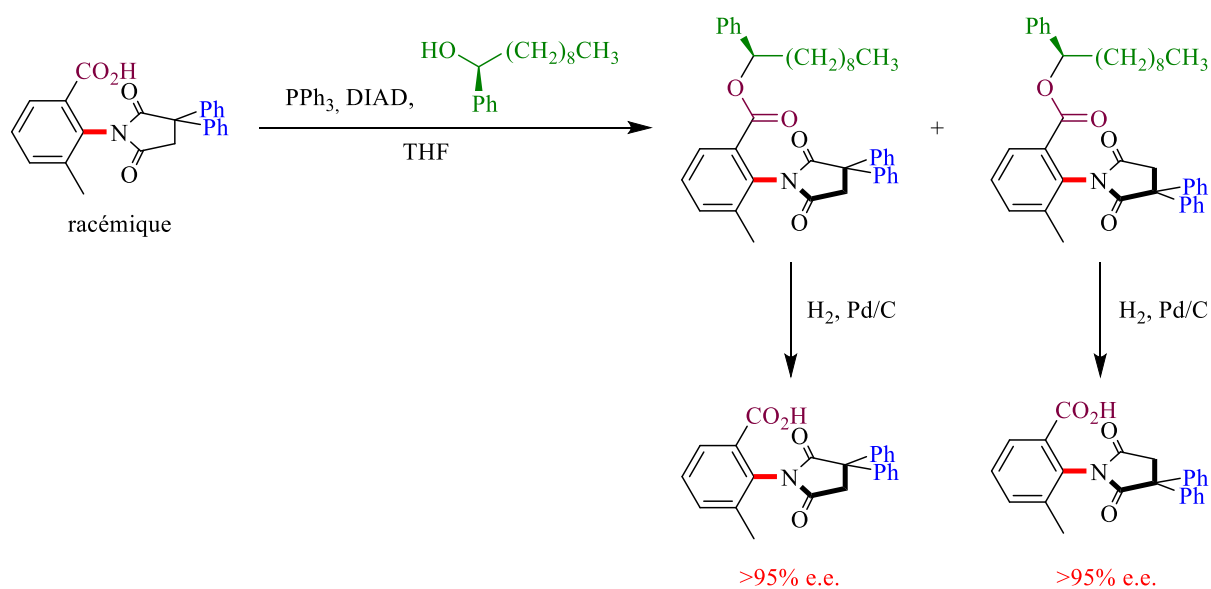


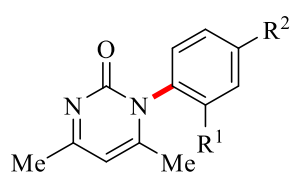
Schéma 6 : Dédoublage par estérification

ii) Séparation par cristallisation

Sakamoto a quant à lui réussi une résolution chirale de pyrimidinones portant un axe de chiralité C-N par cristallisation sans aucune source chirale extérieure. Cela implique une cristallisation en conglomerats dans un groupe d'espace chiral (un conglomerat étant un mélange en quantités égales de deux énantiomères sous forme de cristaux non identiques dont chacun ne contient qu'un seul des deux énantiomères présents).

Il a ainsi pu obtenir les trois pyrimidinones dans le groupe d'espace $P2_1$ (Tableau 2).^[52]

Tableau 2 : Crisallisation de pyrimidones



R ¹	R ²	Angle de torsion
Me	H	83.4
Me	Cl	80.9
Cl	Cl	81.2

Il est à noter que la méthode a échoué pour $R^1 = \text{Cl}$ et $R^2 = \text{H}$. Le cristal obtenu n'est pas un conglomerat mais un cristal racémique.

Une autre séparation par cristallisation a été proposée par Curran dans le but d'obtenir des anilides atropoénantiopurs.^[53] Partant du mélange racémique des deux énantiomères, deux étapes lui permettent d'obtenir un acétal, puis une transacétalisation avec le (+)-diméthyl-*L*-tartrate donne un mélange de 2 diastéréoisomères (Schéma 7).

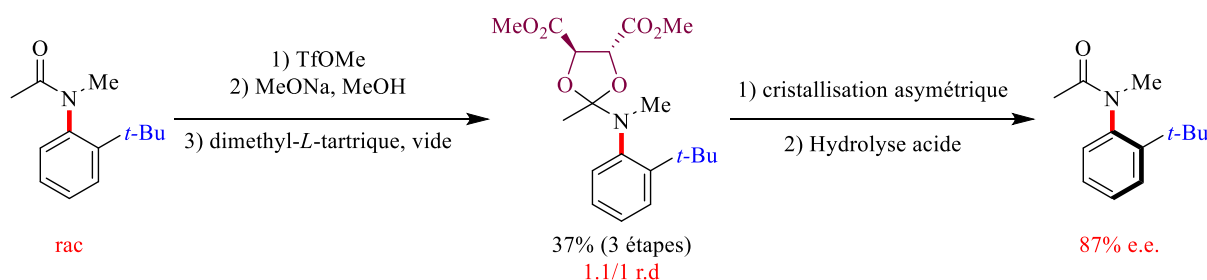


Schéma 7 : Transformation asymétrique induite par une cristallisation

Il a pu observer que, dans des conditions où les deux atropoisomères étaient en équilibre, seul l'un des deux cristallisait de manière sélective. Il a ainsi pu isoler le produit de conformation aS avec 95% de rendement et un rapport diastéréomérique de 20/1, ce qui constitue le premier exemple de transformation asymétrique induite par cristallisation en ce qui concerne l'atroposélectivité d'une liaison sp^2-sp^3 . Une hydrolyse acide permet ensuite de récupérer l'anilide atropoenrichie avec un excès énantiomérique de

87% (une structure RX confirme que l'azote a une structure pyramidale et que son doublet non liant est en position *syn* par rapport au groupement *tert*-butyle).

La présence d'autres substituants en *ortho* sur le phényle peut amener à un équilibre thermodynamique en faveur de l'un ou l'autre des diastéréoisomère. Un excès diastéréomérique de 82% a ainsi été obtenu lors de la *trans*-acétalisation avec le (+)-diméthyl-*L*-tartrate lorsque les substituants *tert*-butyle et hydrogène ont été remplacés par un méthyle et un iode.^[53]

iii) Réaction mettant en jeu un dédoublement cinétique

Les méthodes précédentes (excepté celle de Sakamoto), bien que très efficaces, ont pour inconvénient de nécessiter un équivalent d'auxiliaire chiral (même s'il est parfois recyclable). Or il est possible d'utiliser ce dernier en quantité catalytique en réalisant un dédoublement cinétique, comme l'a montré Clayden avec l'oxydation de motifs thioéthers (Schéma 8)^[54] puis Wang avec une réaction d'acylation (Schéma 9).^[55] Cette fois, seul un énantiomère est transformé et l'autre peut être récupéré sous forme énantiioenrichie.

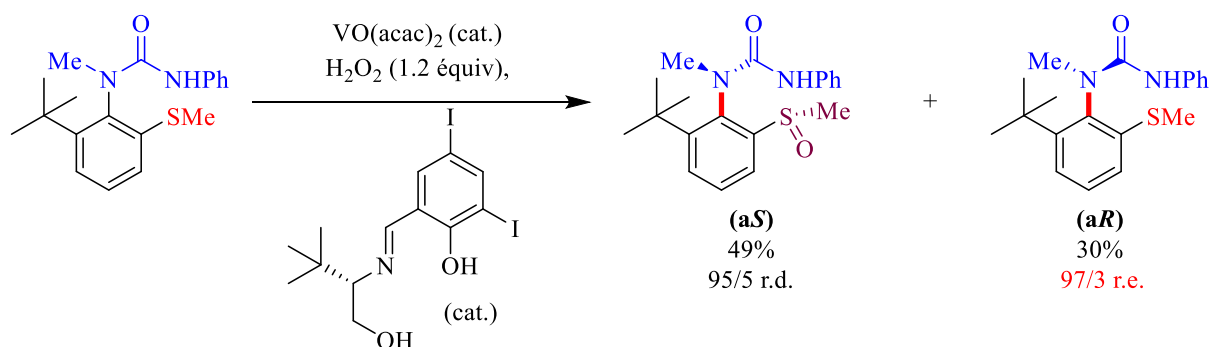


Schéma 8 : Dédoublement cinétique de dérivés sulfinyles

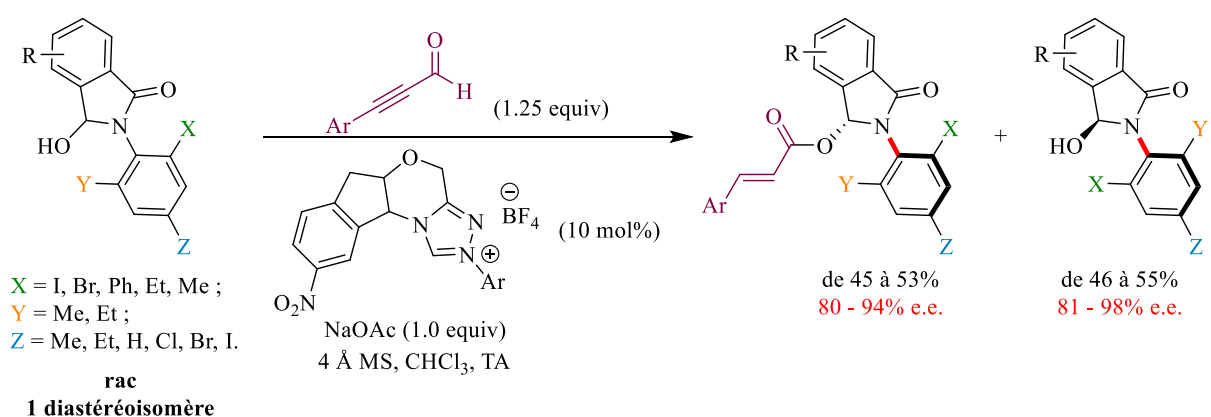


Schéma 9 : Dédoublement cinétique d'anilides

iv) Réactions mettant en jeu un dédoublement cinétique dynamique

Bien que constituant un progrès en matière d'économie d'atomes par rapport aux méthodes de dédoublements classiques, le dédoublement cinétique présente un inconvénient majeur : le rendement théorique maximum est de 50%. Ce n'est pas le cas du dédoublement cinétique dynamique, qui implique d'une part que seul un énantiomère soit transformé mais d'autre part aussi qu'il y ait une interconversion possible entre les 2 énantiomères.

En présence de quinine optiquement pure et à haute température afin de permettre la libre rotation de la liaison C-N, Shimizu a montré qu'un des atropoénantiomères d'un mélange racémique d'un *N*-arylphtalimide forme préférentiellement un complexe avec la quinine, ce qui entraîne un enrichissement du mélange. De retour à température ambiante, un lavage acide permet ensuite de récupérer le *N*-arylphtalimide de départ énantiomériquement enrichi (même si l'enrichissement est relativement faible pour le moment). L'utilisation de la quinidine à la place de la quinine permet d'accéder à l'énantiomère opposé (Schéma 10).^[56]

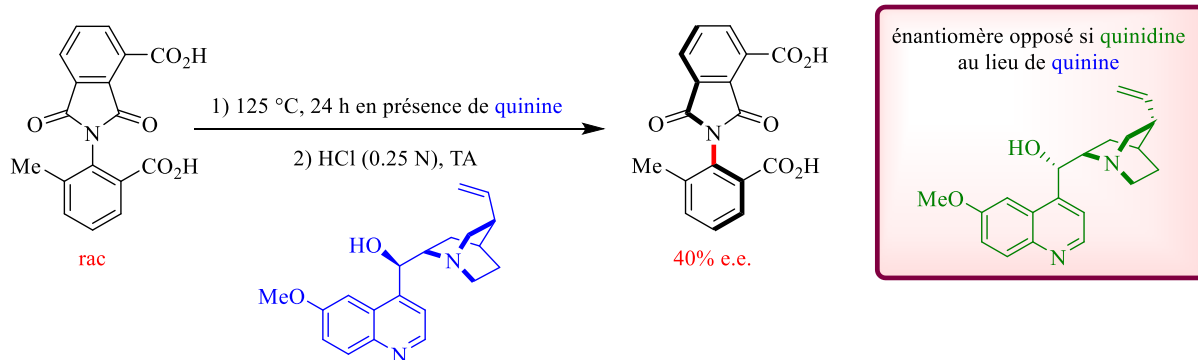


Schéma 10 : Enrichissement optique en présence de quinine ou quinidine

Toutefois, même si cette méthode peut s'avérer efficace, elle n'est pas généralisable et ne fonctionne qu'avec des substrats bien particuliers. De plus, il est tout d'abord nécessaire de préparer le mélange racémique, puis le dédoublement permet de l'enrichir en l'un ou l'autre atropoisomère.

Même si le dédoublement a été le premier moyen d'obtention de molécules atropoenrichies, la mise au point de méthodes de synthèse asymétrique de squelettes à chiralité axiale C-N a été une avancée importante dans le domaine.

b) Désymétrisation d'une molécule prochirale

Certains composés comportent un axe C-N mais également un plan de symétrie. Ils sont donc achiraux, mais une désymétrisation par fonctionnalisation asymétrique peut permettre d'obtenir un squelette hautement énanti enrichi.

i) Désymétrisation de l'hétérocycle

De nombreux exemples de la littérature partent de substrats ayant un hétérocycle de type imide symétrique à 5 chaînons (Figure 11).

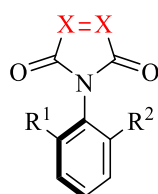


Figure 11 : Hétérocycles de type imide à 5 chaînons

L'angle de torsion entre le plan de l'hétérocycle et celui du cycle aromatique dépend des substituants R^1 et R^2 . D'après les travaux de Curran, lorsque R^1 est un groupement *tert*-butyle et R^2 un atome d'hydrogène, la barrière de rotation du composé est grande et l'angle de torsion est de 90° (pour minimiser les interactions stériques défavorables).^[57] La molécule présente donc un plan de symétrie puisque le cycle aromatique est perpendiculaire au plan de l'hétérocycle.

En fonctionnalisant la double liaison, la molécule perd ce plan de symétrie. Lorsque la configuration axiale est fixée et si le cycle aromatique n'est pas symétrique par rapport au plan de l'hétérocycle, il est possible d'obtenir 4 stéréoisomères en fonction de la face d'attaque et du carbone impliqué (Figure 12). Le produit porte un axe de chiralité C-N ainsi qu'un carbone stéréogène.

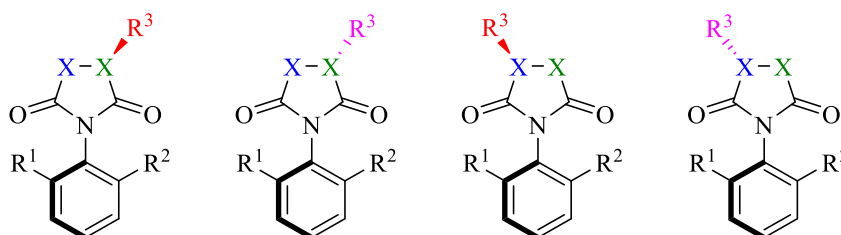


Figure 12 : Stéréoisomères envisageables

Le squelette maléimide a été le premier à être étudié. Dès 1994, Curran décrit différentes transformations atroposélectives à partir de substrats ayant un groupement *tert*-butyle en *ortho* de l'axe C-N. Ce groupement très encombrant permet à la fois de restreindre la rotation et de diriger les réactions de fonctionnalisation de la double liaison en formant un squelette succinimide. Ainsi, dans le cas des réactions de Diels-Alder, un seul atropodiastéréomère est obtenu. La cycloaddition d'oxyde de nitrile conduit à une faible sélectivité à température ambiante, mais qui peut être améliorée en abaissant la température. Quant à l'addition d'un radical à partir de sels de mercure, l'atropodiastéréosélectivité dépendant fortement du radical additionné. (Schéma 11).^[57]

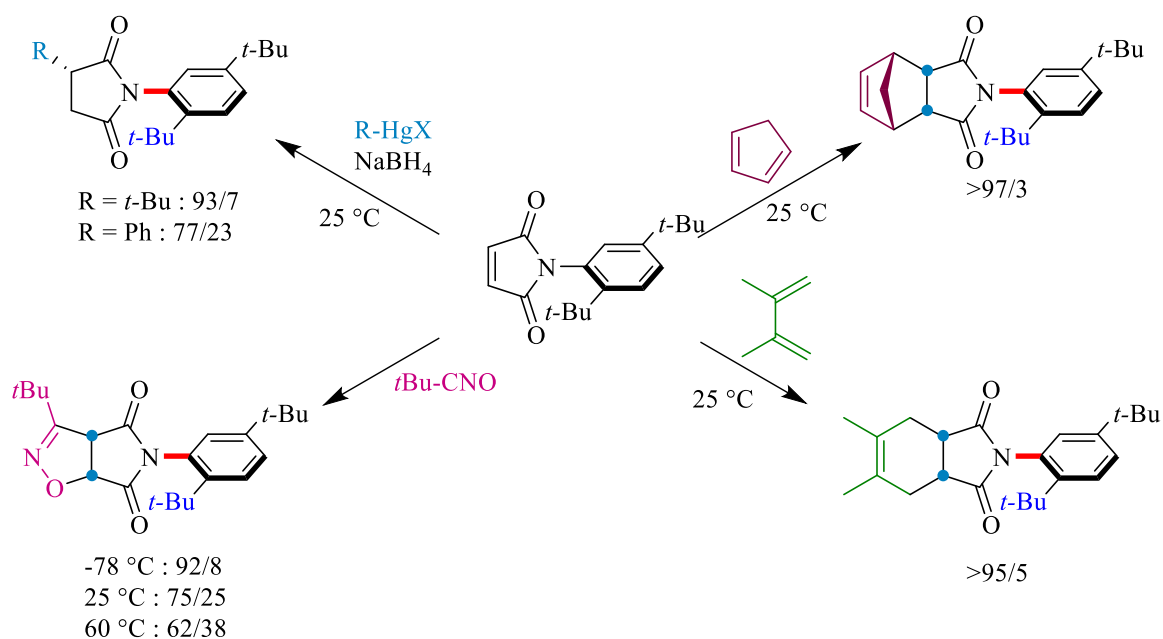


Schéma 11 : Premières désymétrisations asymétriques d'imides

Dans les années qui ont suivies, comme nous allons le voir par la suite, d'autres réactions ont été développées sur ces squelettes maléimides, notamment des additions 1,4, avec de très bonnes stéréosélectivités. Des réactifs chiraux ont été utilisés, permettant d'obtenir des produit atropoénantioenrichis par désymétrisation.

Deux types de complexes métalliques ont montré leur efficacité lors d'additions 1,4 de type Michael asymétriques sur des maléimides achiraux. Le rhodium permet l'introduction de cycles aromatiques substitués à l'aide d'acides boroniques^[58] alors que le scandium est utilisé pour l'addition d'oxindoles.^[59] Durant ces réactions, un centre et un axe de chiralité sont contrôlés. Dans les deux cas, de bons à excellents rapports diastéréomériques et d'excellents excès énantiomériques sont obtenus par contrôle stérique grâce à la présence d'un groupement encombrant en *ortho* de l'axe C-N sur le phényle (Schéma 12).

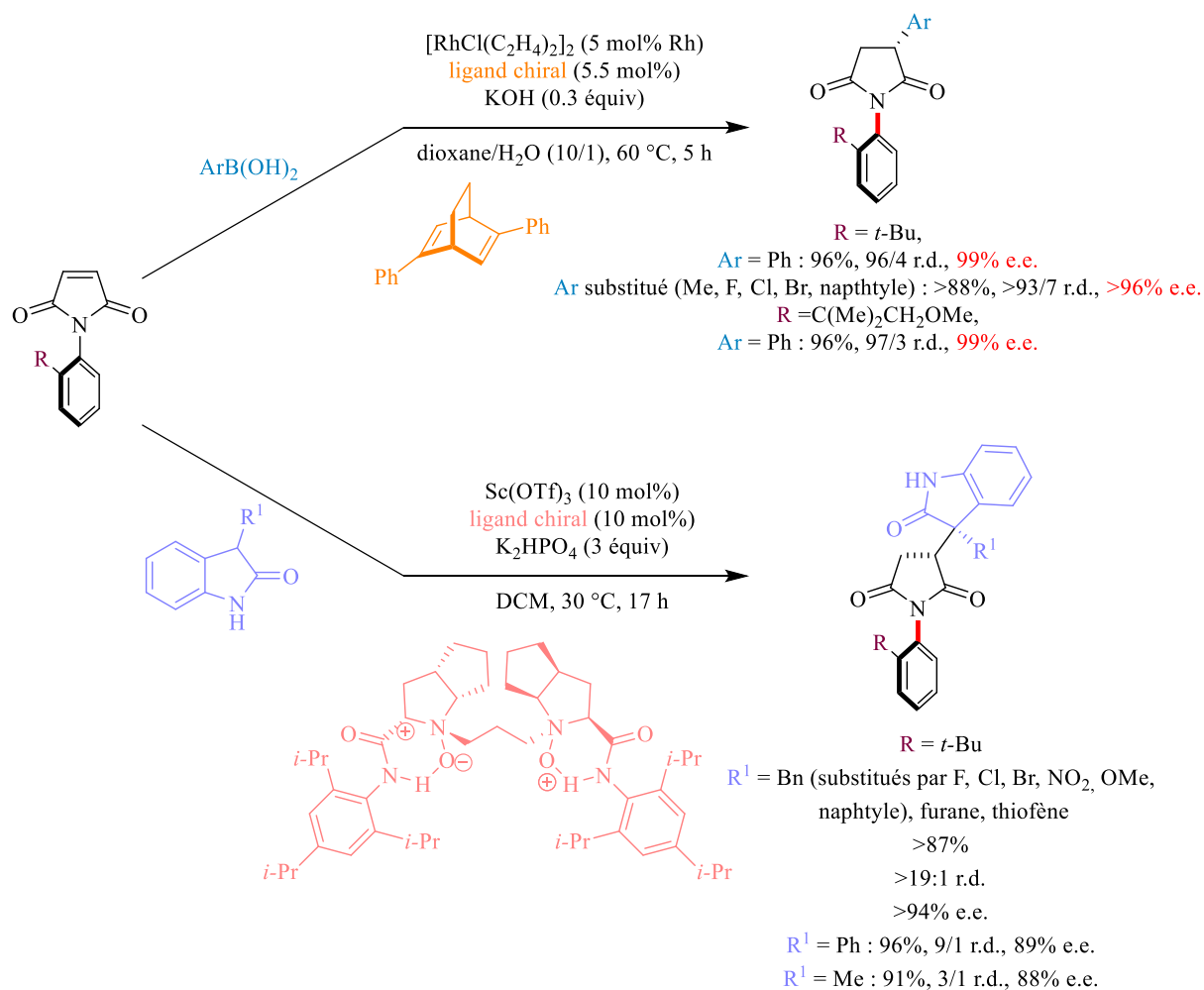


Schéma 12 : Synthèse de succinimides par catalyse métallique

Cette même désymétrisation de *N*-arylmaléimides par addition de Michael a également été développée par organocatalyse asymétrique en utilisant des dérivés de quinine.

Ainsi, l'addition des énones catalysée par l'amine primaire 9-amino(9-déoxy)*epi*-quinine donne de bons résultats (Schéma 13).^[60,61]

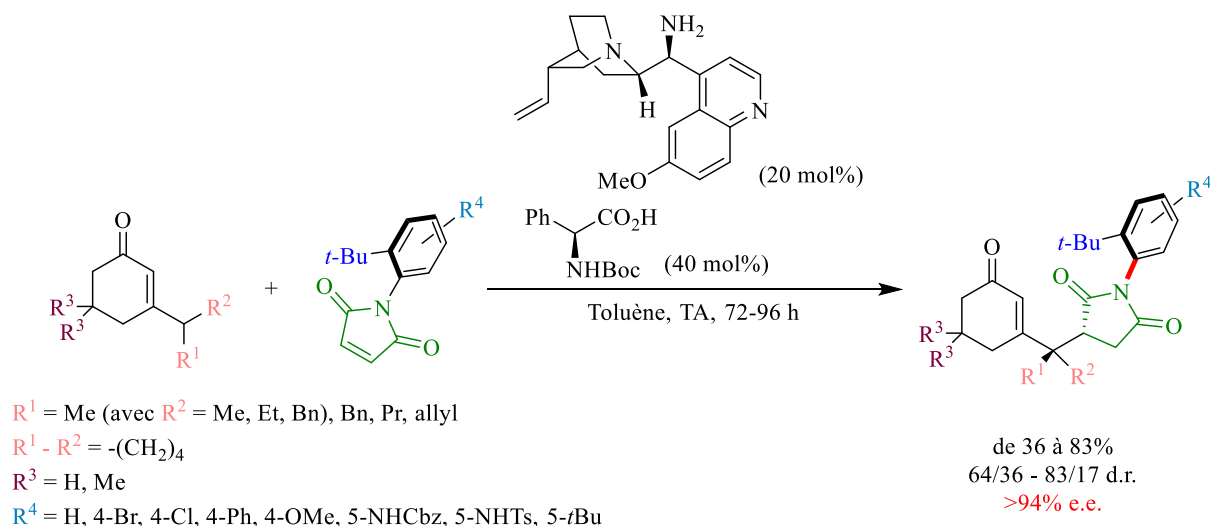


Schéma 13 : Synthèse de succinimides par organocatalyse

Si R^1 est différent de R^2 , deux carbones stéréogènes sont contrôlés en même temps que l'axe de chiralité lors de cette transformation. C'est également le cas lors de l'addition d'oxindoles qui conduit à d'excellents excès énantiomériques après optimisation de l'organocatalyseur en y intégrant un motif squaramide (Schéma 14).^[62]

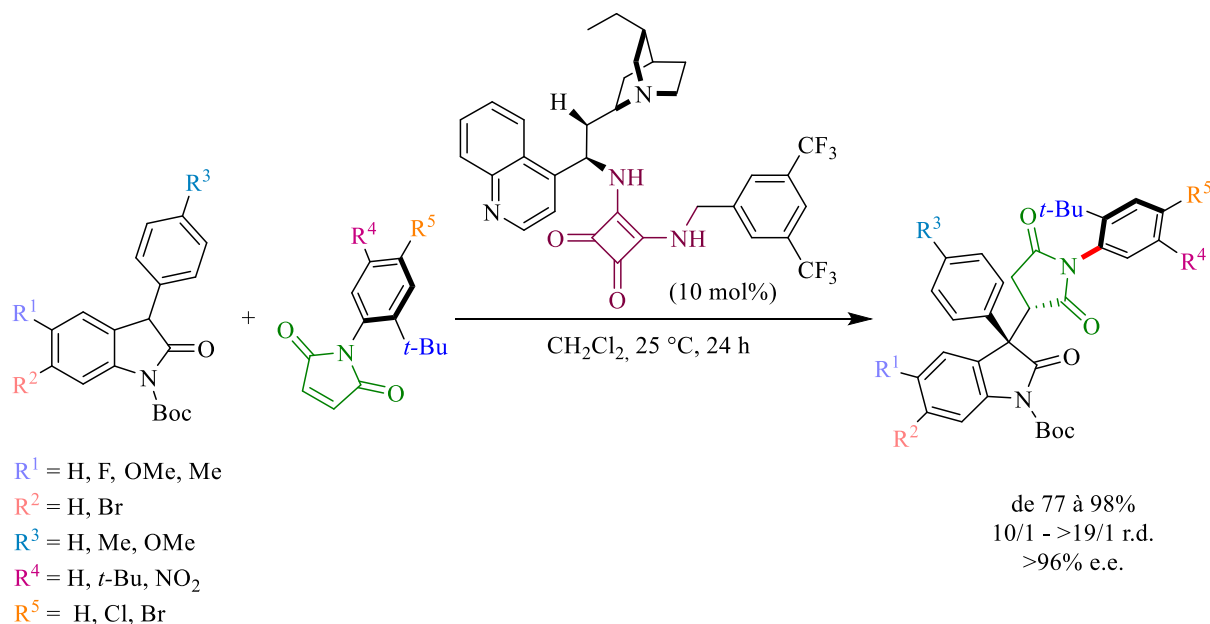


Schéma 14 : Utilisation d'un squaramide pour la désymétrisation avec un oxindole

Enfin, toujours cette même famille d'organocatalyseurs, intégrant cette fois deux motifs quinidines, permet l'addition de Michael de composés 1,3-dicarbonylés avec des excès énantiomériques qui vont de modestes à bons (Schéma 15).^[63]

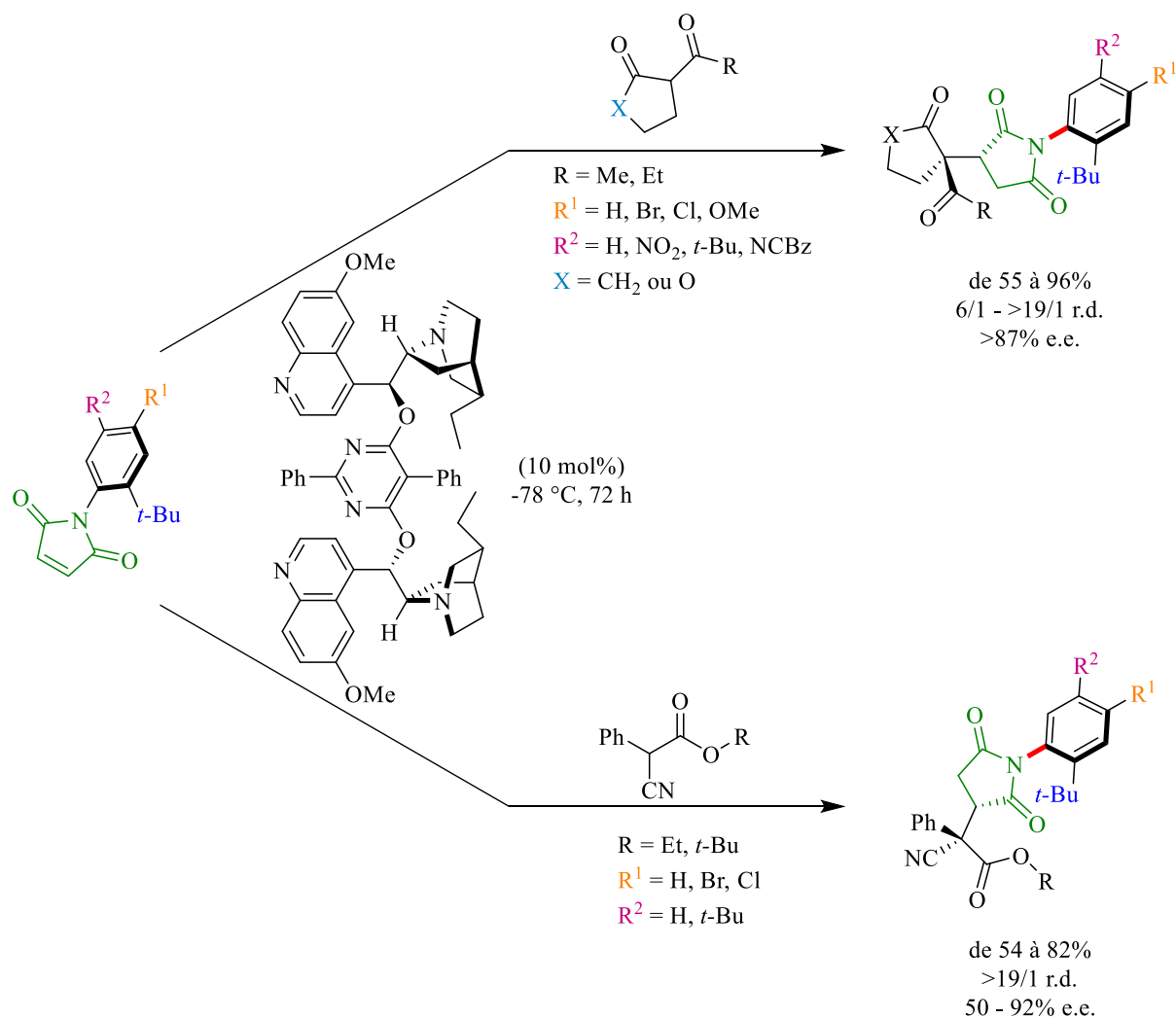


Schéma 15 : Désymétrisations asymétriques avec des ligands portant deux quinidines

La quinidine peut également catalyser efficacement des réactions de Diels-Alder, comme le montre l'exemple décrit sur le Schéma 16. Le groupement *tert-butyle* joue toujours un rôle déterminant dans la stéréosélectivité. Partant de 2 composés achiraux, le produit obtenu porte 3 carbones stéréogènes et un axe de chiralité, ce qui est remarquable.^[61]

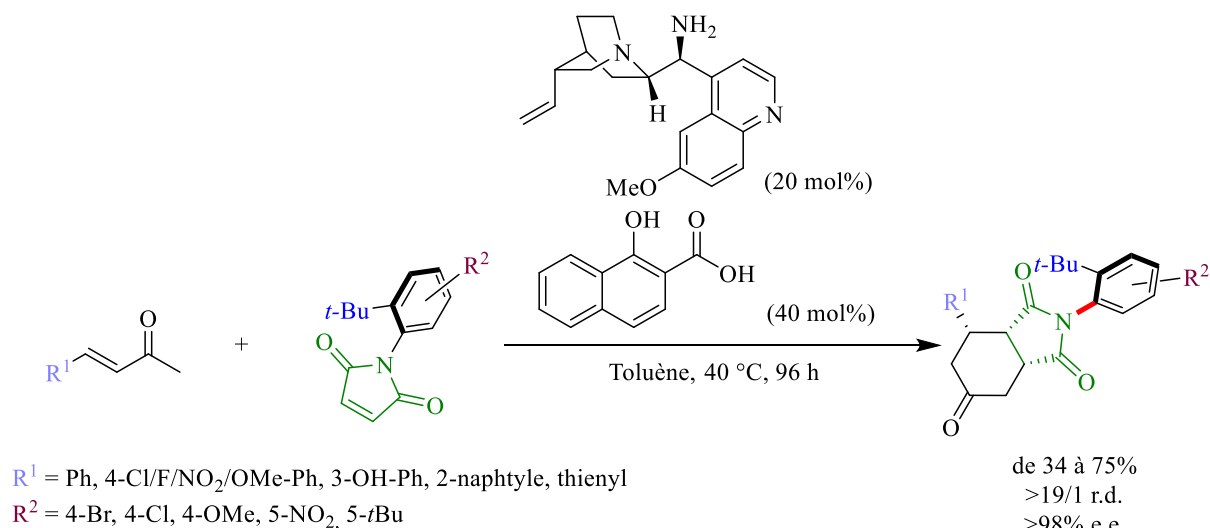


Schéma 16 : Désymétrisation par réaction de Diels-Alder

Au lieu de partir du maléimide, Simpkins fonctionnalise un succinimide par déprotonation à l'aide d'un organolithien chiral, puis piégeage avec un électrophile (Schéma 17). Comme lors des additions 1,4, partant d'un substrat achiral, l'arylsuccinimide obtenu possède un axe de chiralité C-N et un carbone stéréogène. Le lithien chiral déprotonne sélectivement un proton énantiotopique, puis l'alkylation procède par la face opposée au groupement *tert*-butyle encombrant pour donner une diastéréosélectivité complète et une très bonne énantiosélectivité avec des rendements allant de faibles à corrects.

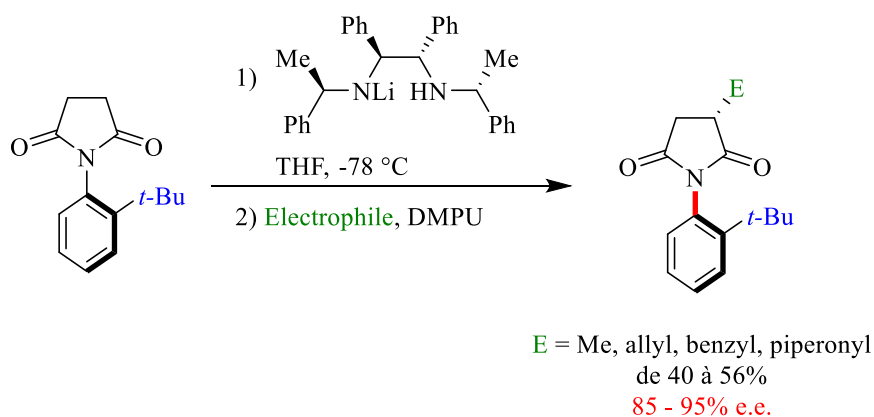


Schéma 17 : Déprotonation asymétrique de succinimides

Une deuxième déprotonation est ensuite possible et conduit à une deuxième fonctionnalisation en *trans* de la première (montrant que l'effet stérique du premier substituant prend le dessus par rapport à celui du *t*-Bu sur le phényle).^[64]

Plus récemment, des urazoles à chiralité axiale C-N ont également été obtenues par une réaction de type click-tyrosine organocatalysée asymétrique utilisant des conditions douces. Deux motifs ont pu être

introduits sur l'hétérocycle azoté, à savoir un 2-naphtol en utilisant comme catalyseur une thiourée chiral, ainsi qu'un indole avec comme catalyseur un diester d'acide phosphorique chiral (Schéma 18).^[65]

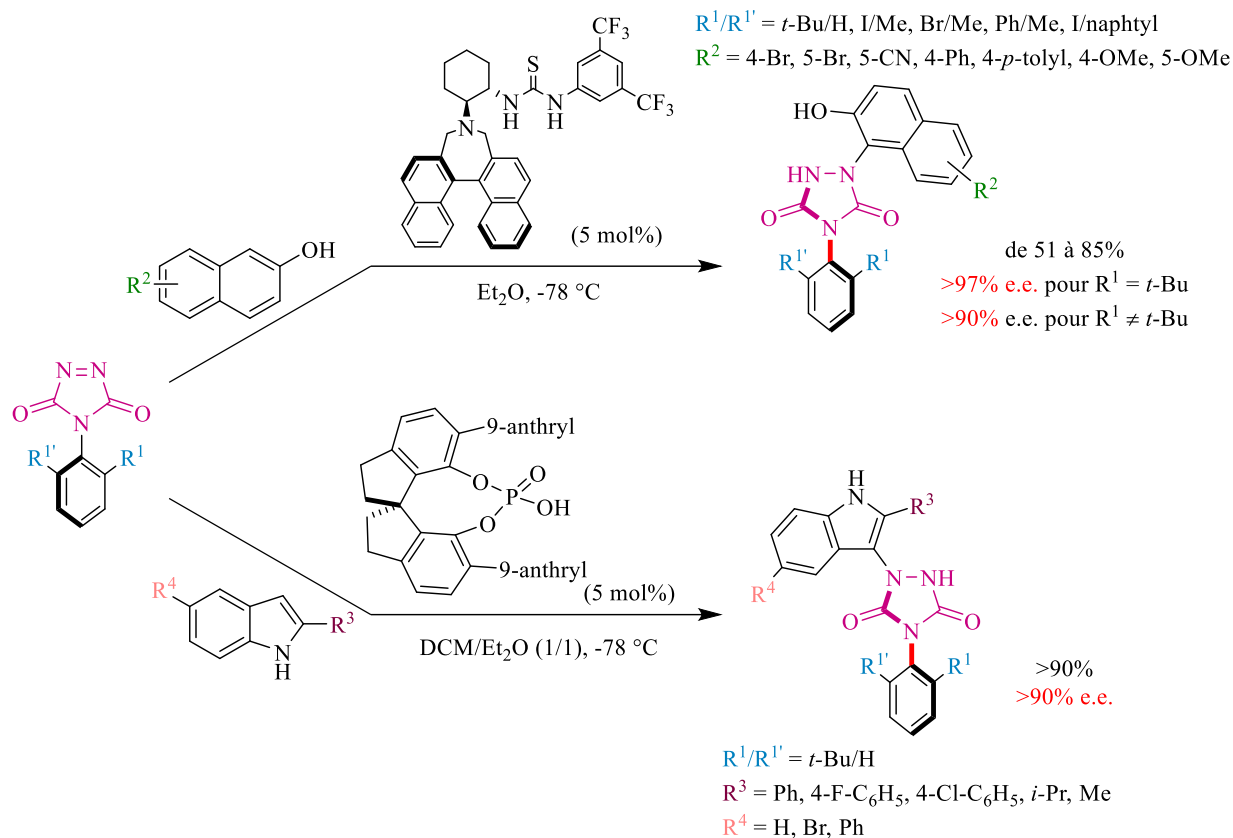


Schéma 18 : Synthèse atroposélective d'urazoles

Par la suite a été développée une réaction asymétrique faisant intervenir 3 composants, catalysée par une bithiourée et mettant en jeu l'étape clé de désymétrisation d'un *N*-arylurazole. Dans un premier temps, l'organocatalyseur chiral contrôle la sélectivité de la réaction de Diels-Alder entre un 3-vinylindole et une méthylèneindolinone. Puis le produit de cette réaction contrôle la réaction éne asymétrique qui suit avec le *N*-arylurazole porteur d'un groupement encombrant *tert*-butyle en *ortho* du cycle aromatique, pour obtenir un produit spirocyclique à chiralité axiale C-N avec de bons rapports diastéréomériques et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 19).^[66]

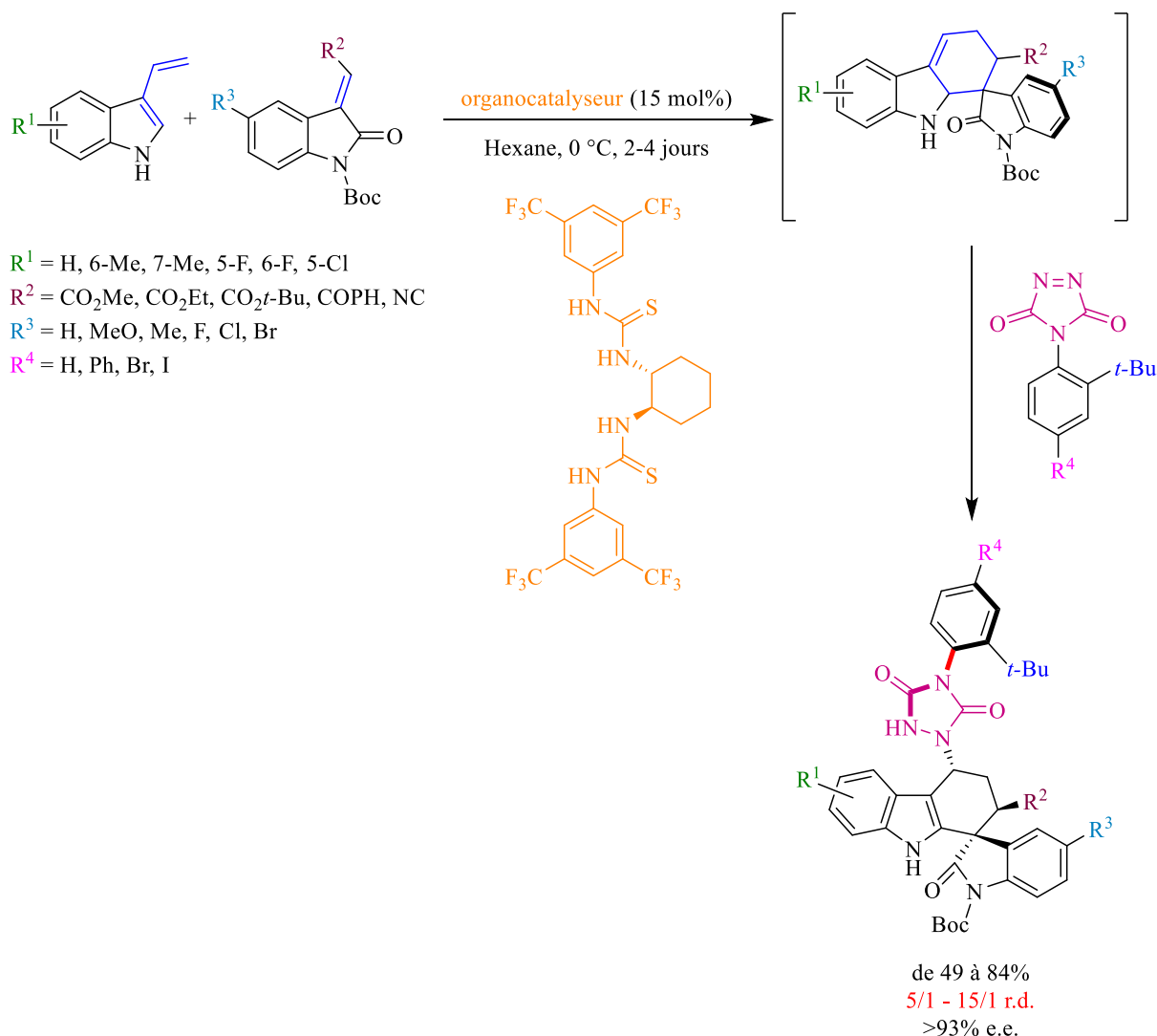


Schéma 19 : Réaction à 3 composants asymétrique pour l'obtention de nouvelles spirooxindole-urazoles chirales

ii) Désymétrisation du cycle aromatique

Les exemples étudiés jusqu'ici présentent des substrats ayant une symétrie au niveau du *N*-arylhétérocycle, la partie aromatique étant perpendiculaire à l'hétérocycle. D'autres publications utilisent des substrats ayant une partie aromatique symétrique, perpendiculaire au motif hétérocycle. Ces composés prochiraux présentent donc également un plan de symétrie. Ils peuvent être fonctionnalisés de manière asymétrique pour conduire à un cycle aromatique qui n'est plus symétrique, et donc obtenir un produit à chiralité axiale C-N atropoenrichi (Figure 13).

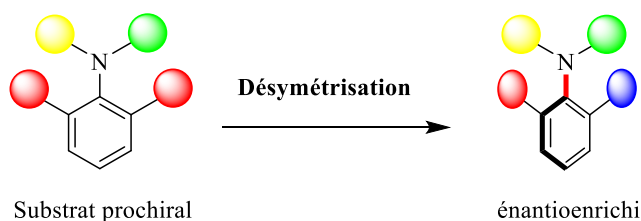


Figure 13 : Désymétrisation du cycle aromatique

Ainsi, le mébroqualone (qui possède des propriétés sédatives et hypnotiques, Figure 14) ainsi que des dérivés ont été obtenus de façon énantio pure par réduction atroposélective d'un composé dibromé achiral.^[67]

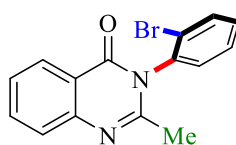


Figure 14 : Mébroqualone

De manière surprenante, l'énantiosélectivité de la débromation asymétrique catalysée au palladium dépend davantage du substituant en position *para* du cycle aromatique R^2 , et donc de la nature électronique du cycle, que de celui en *ortho* de l'axe C-N sur la quinazolinone R^1 (Schéma 20).

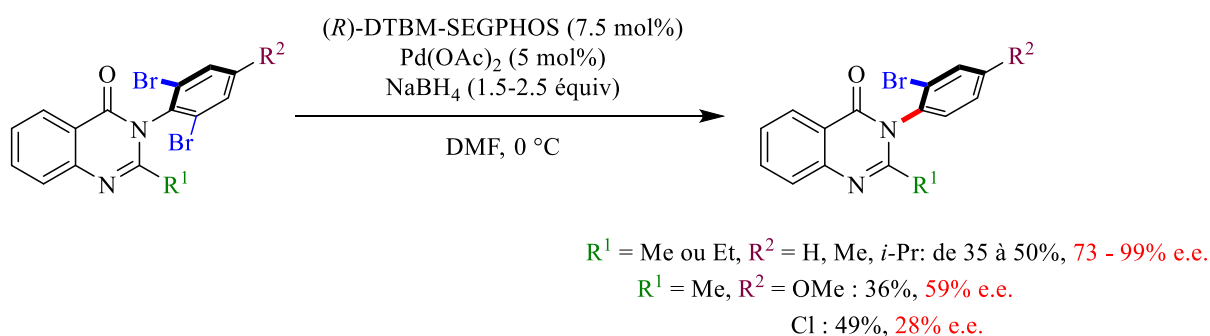


Schéma 20 : Réduction atroposélective d'un composé dibromé

Il est à noter que de meilleurs rendements sont obtenus en diminuant les quantités de NaBH_4 , une quantité plus faible de produit subit alors une deuxième réduction au niveau de l'atome de brome restant. Cependant cela s'accompagne d'une baisse importante de l'excès énantiomérique. Cela suggère que l'excès énantiomérique est dû non seulement au processus de désymétrisation asymétrique mais aussi à une résolution cinétique du produit obtenu.

Un certain nombre de publications s'intéressent à la désymétrisation de substrats prochiraux complexés au chrome. Ces complexes permettent effectivement une induction asymétrique efficace, puis des méthodes de décomplexation efficaces et douces existent.

A l'image de Simpkins, Uemura réalise une déprotonation sélective d'une position benzylique, sur des composés à chiralité planaire, à l'aide d'un organolithien chiral en quantité stœchiométrique. La déprotonation d'un des groupes méthyles énantiotopes est suivie de la réaction du carbanion obtenu avec un électrophile, permettant de désymétriser la molécule. La molécule obtenue a donc à la fois une chiralité planaire et une chiralité axiale. Le chrome est ensuite décomplexé par oxydation, donnant accès à des anilides à chiralité axiale C-N avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 21).^[68,69]

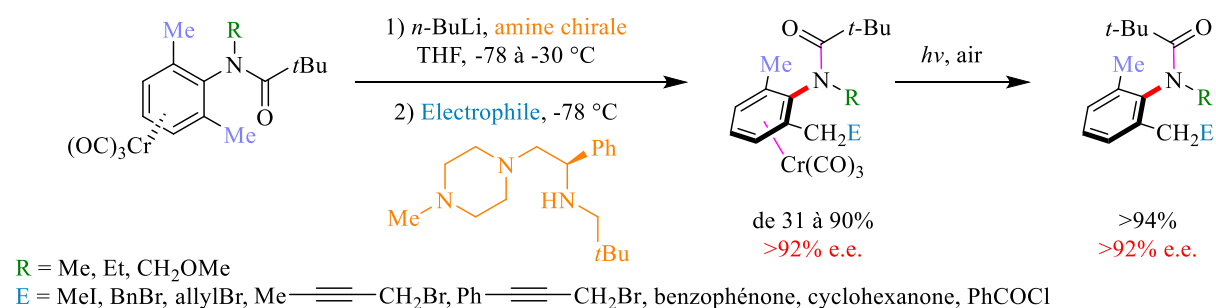


Schéma 21 : Désymétrisation de complexes arènechrome tricarbonyles par déprotonation énantiosélective

La lithiation énantiosélective d'une position benzylique a également été réalisée sur les complexes de chrome 2,6-diéthyl anilide. Dans ce cas, un seul diastéréoisomère est observé puisque la déprotonation du proton *α* est favorisée stériquement. Un carbanion configurationnellement stable avec une double liaison *exo* cyclique est généré et l'attaque électrophile a lieu sur la face opposée au chrome (Figure 15).^[69,70]

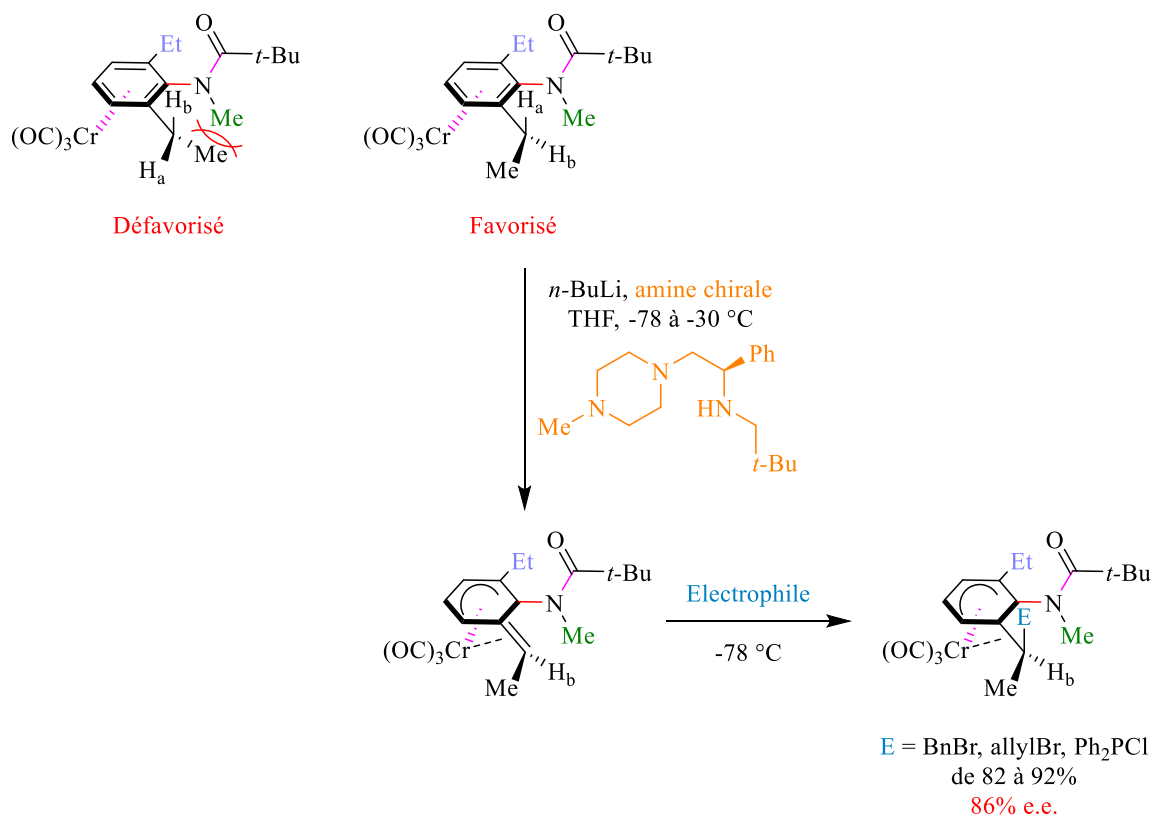


Figure 15 : Diastéréosélectivité de la déprotonation

Il est à noter que le groupement *tert*-butyle a également été remplacé avec succès par un phényle en utilisant la (*R*)-bis(*R*)-1-phényléthylamine comme amine chirale pour induire la chiralité.^[71]

Plus récemment, Ogasawara a combiné les complexes de chrome à chiralité planaire et la catalyse au molybdène pour réaliser une métathèse cyclisante asymétrique par le biais d'un ligand allylphosphoré (Schéma 22).^[72] La présence d'une phosphine riche en électrons est indispensable pour obtenir de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Des raisons stériques influencent ici aussi la stéréosélectivité en favorisant un intermédiaire plutôt qu'un autre. L'atropoisomère est ensuite obtenu énantio pur après décomplexation du complexe de chrome dans des conditions douces.

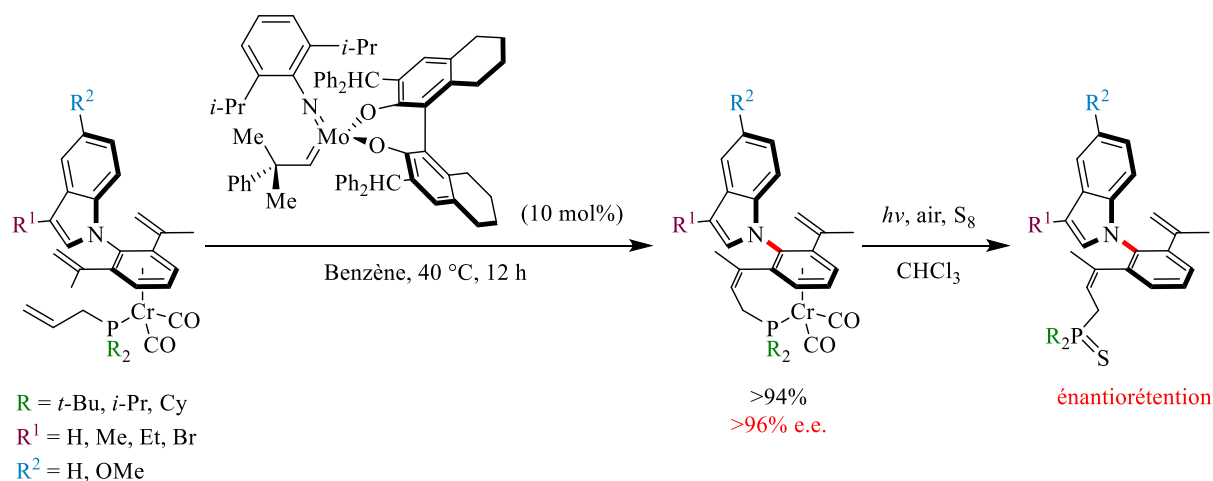


Schéma 22 : Méthèse cyclisante asymétrique catalysée par un complexe au molybdène

Enfin, une désymétrisation asymétrique par migration diastérosélective du complexe de chrome d'un phényle dissymétrique vers un acridane symétrique a également conduit à un axe de chiralité C-N (Schéma 23). Partant d'une molécule à chiralité planaire (99% e.e.) mais sans chiralité axiale ou non atropostable, une migration de $\text{Cr}(\text{CO})_3$ vers un des benzènes de l'acridane permet l'obtention d'une molécule à chiralité planaire et à chiralité axiale. Seul un des quatre stéréoisomères possibles est obtenu majoritairement.^[73]

Cette réaction nécessite la présence du motif 1,3-dioxolane. D'autres substituants en position *ortho* ont été testés mais conduisent à de moins bonnes sélectivités. Le dioxolane sert de groupement directeur pour la migration du complexe de chrome (si $R^1 = \text{Me}$, seul un diastéromère est observé). Il est à noter que l'hétérocycle ne doit pas être aromatique. Sinon, le complexe de chrome peut migrer d'un côté à l'autre, ce qui a pour conséquence un faible excès énantiomérique.

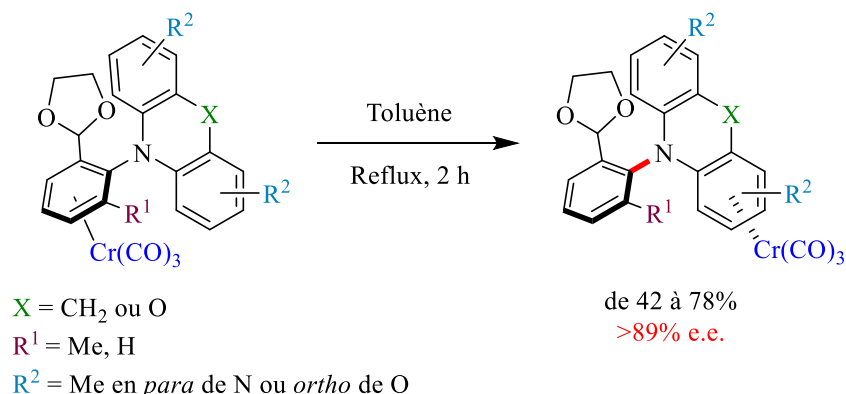


Schéma 23 : Migration diastérosélective d'un complexe de chrome

c) Fonctionnalisation d'une molécule achirale

Au lieu d'utiliser un substrat symétrique, il est également possible de partir d'une molécule *N*-aromatique dont la barrière de rotation est très faible. La libre rotation la rend achirale. Cependant, une fonctionnalisation proche de l'axe C-N peut permettre d'augmenter significativement la barrière de rotation du produit par rapport au substrat, et ainsi d'obtenir un produit atropostable. Grâce à un dédoublement cinétique dynamique, il est possible d'obtenir un produit atropostable hautement énanti enrichi. Cette fonctionnalisation peut avoir lieu soit au niveau de l'atome d'azote, soit sur le cycle aromatique (Figure 16).

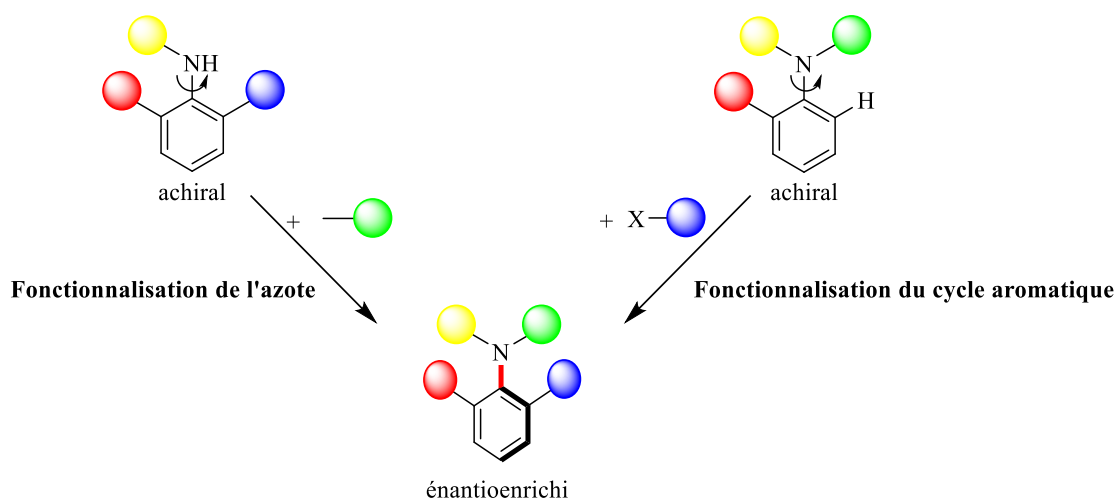


Figure 16 : Fonctionnalisation d'une molécule achirale pour obtenir un composé à chiralité axiale C-N atropoenrichi

i) Fonctionnalisation d'anilides

Cette méthode a été particulièrement utilisée dans le cas des anilides, squelette très présent dans les molécules naturelles ou biologiquement actives. L'amide secondaire a une faible barrière de rotation, mais l'amide tertiaire peut être atropostable.

Taguchi et Curran sont les premiers à fonctionnaliser un amide secondaire atroposélectivement. Ils réalisent, indépendamment l'un de l'autre, une *N*-allylation énantiosélective catalysée au palladium. Cependant, les excès énantiomériques sont faibles et le champ d'application de la réaction est restreint (Schéma 24).^[74,75]

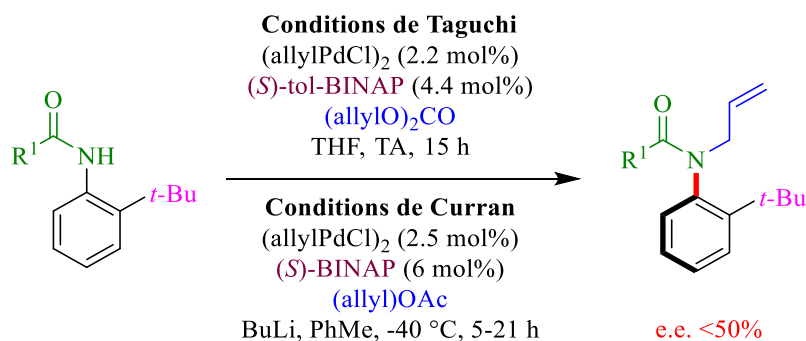


Schéma 24 : Premières N-allylations énantiosélectives d'anilides

Ces méthodes font intervenir un π -allyl palladium. Or, l'anilide étant une nucléophile mou, il attaque le π -allyl par la face opposée au palladium (Figure 17), ce qui explique les faibles stéréoinductions obtenues.

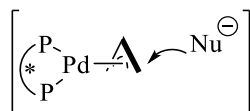


Figure 17 : Attaque du nucléophile mou par la face opposée au palladium

Quelques années plus tard, de bien meilleures énantiosélectivités sont obtenues grâce à une amination asymétrique de Buchwald-Hartwig utilisant le 4-iodonitrobenzène (Schéma 25).^[76,77]

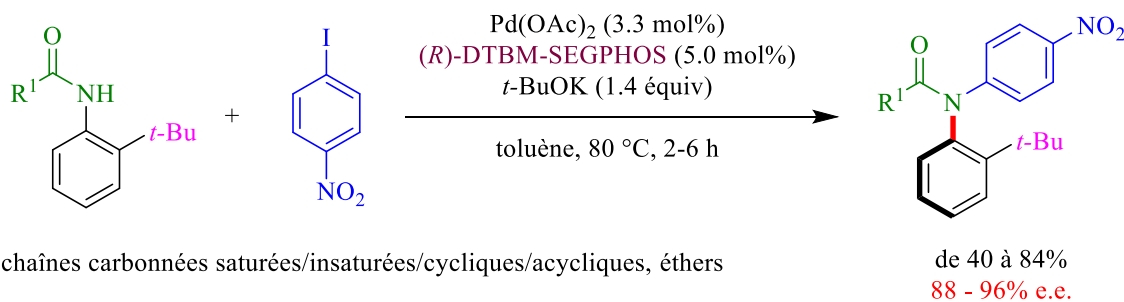


Schéma 25 : Première N-arylation énantiosélective d'anilides

Dans cette réaction, la première étape est l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-iode. Puis, après coordination de l'anilide au palladium, l'étape déterminante pour l'obtention d'une bonne énantiosélectivité est l'élimination réductrice. Elle a lieu à proximité du ligand phosphine chiral sur le complexe de palladium, ce qui explique la meilleure stéréoinduction (Figure 18).

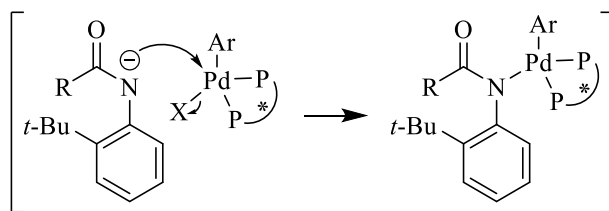


Figure 18 : Intermédiaire clé pour l'obtention d'une bonne énantiosélectivité

Par la suite, d'autres publications ont permis d'étendre les types de squelettes à chiralité axiale C-N accessibles par cette méthode.

En effet, l'optimisation du ligand phosphine donne finalement accès à des alkylations allyliques d'anilides avec des excès modestes à bons (Figure 19).^[78]

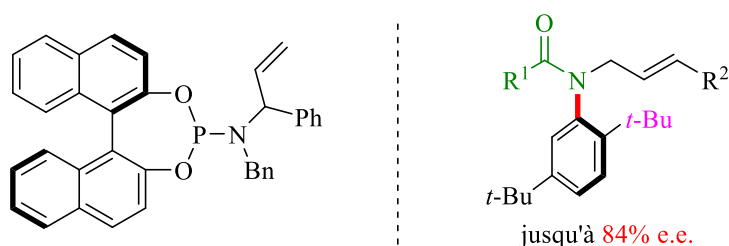


Figure 19 : Ligand phosphine utilisé lors d'une alkylation allylique d'anilides

Des esters, des sulfonamides et des phosphamides peuvent également être *N*-fonctionnalisés de manière asymétrique en présence respectivement d'hydroquinine, d'un ligand de Trost et d'hydroquinuclidine, avec de bons excès énantiomériques (Figure 20).^[79-81]

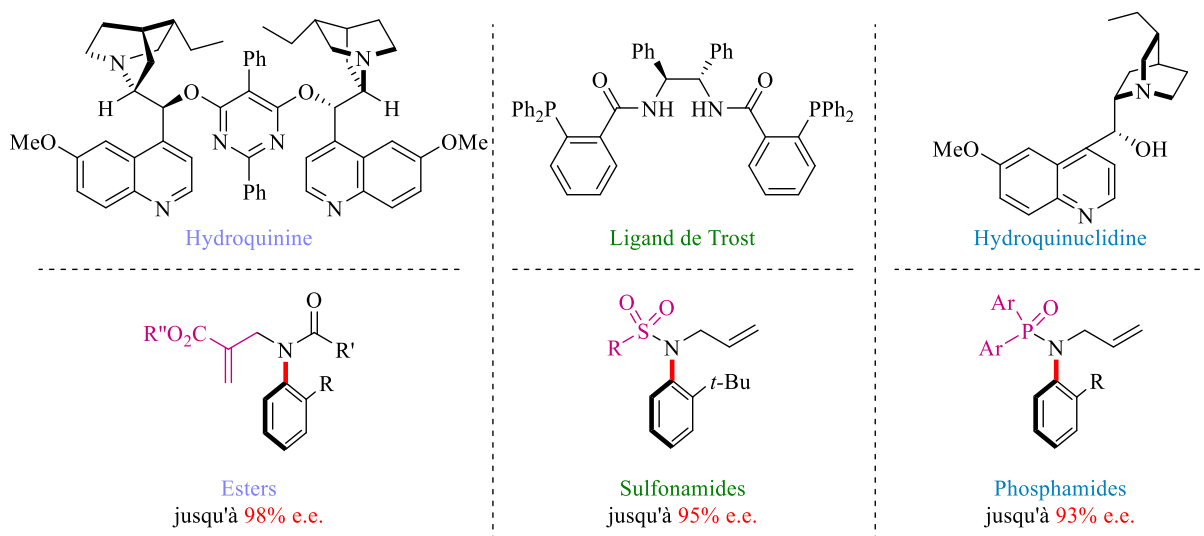


Figure 20 : Extensions du champ d'application des fonctionnalisations d'anilides secondaires

Un catalyseur de transfert de phase tel qu'un ammonium quaternaire binaphtylique a également permis de réaliser des alkylations et allylations asymétriques. Pour se faire, il est crucial d'avoir les deux substituants en *ortho* et *ortho'* de tailles significativement différentes (Schéma 26).^[82]

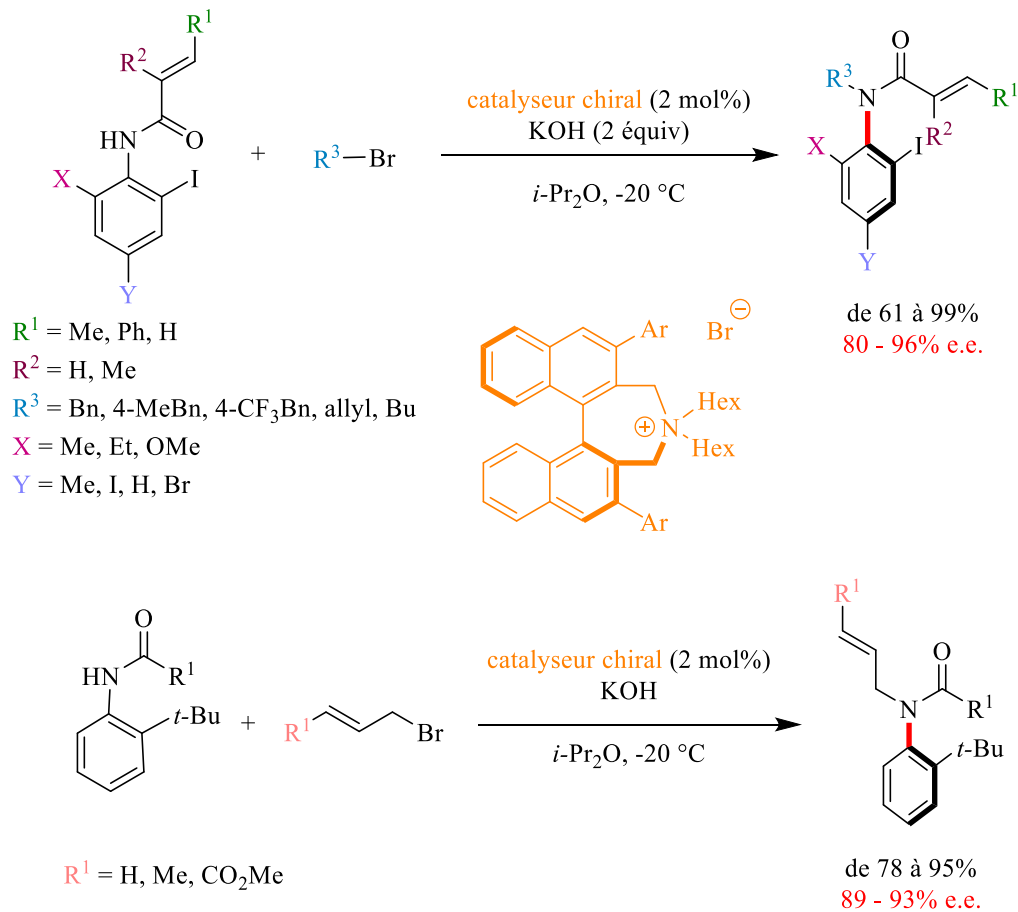


Schéma 26 : Alkylations et allylations asymétriques par un catalyseur à transfert de phase

La réaction d'alkylation peut également s'effectuer sur un substrat portant un substituant *tert*-butyle en *ortho* à la place de l'iode. De très bons rendements et excès énantiomériques sont également obtenus dans ce cas en modifiant le catalyseur à transfert de phase (Figure 21).^[83]

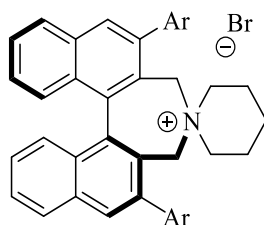
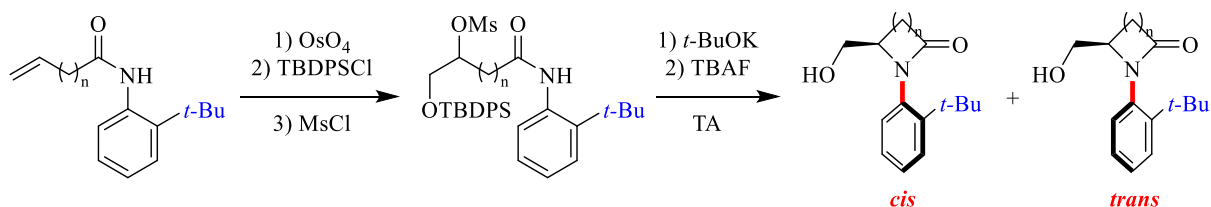


Figure 21 : Catalyseur à transfert de phase associé au groupement *tert*-butyle en *ortho* du cycle aromatique

Les exemples ci-dessus sont des fonctionnalisations intermoléculaires d'anilides secondaires pour obtenir un anilide tertiaire acyclique à chiralité axiale énantiomériquement enrichi. De la même manière, des anilides tertiaires cycliques atropomériques peuvent également être obtenues par fonctionnalisation intramoléculaire d'anilides secondaires. Différents hétérocycles peuvent être obtenus par cette méthode.

Ainsi, Taguchi décrit la préparation de lactames substitués obtenus avec une sélectivité *cis* ou *trans* entre le groupe *tert*-butyle et l'alcool suivant la taille du cycle. En effet, si le cycle est composé de 6 chaînons ou plus, la barrière de rotation du composé obtenu est grande et l'aminocyclisation sera sous contrôle cinétique. Alors, le stéréoisomère *cis* sera obtenu. A l'inverse, si la barrière de rotation est faible (cycle à 4 ou 5 chaînons), le stéréoisomère *cis* est obtenu dans un premier temps, puis il s'isomérisse spontanément pour donner exclusivement le lactame *trans* plus stable (Tableau 3).^[84,85]

Tableau 3 : Aminocyclisation vers un lactame en fonction de la taille du cycle



n	Rendement (%)	Rapport <i>cis/trans</i>
1	71	>1/50
2	86	1/24
3	79	>50/1
4	14	>50/1

Une base de Brønsted chirale peut catalyser l'isomérisation asymétrique d'un alcyne en allène. L'étape de cyclisation qui suit permet de transférer l'information chirale de l'allène vers l'axe C-N pour obtenir la piperidin-2-one correspondante. Cependant, seul un exemple a pu être obtenu, avec un excès énantiomérique de 89% (Schéma 27), ce qui montre bien le caractère substrat dépendant de la méthode.^[86]

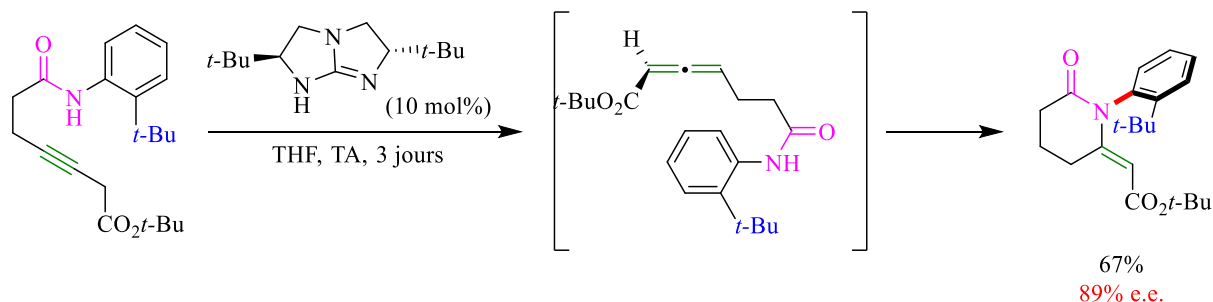


Schéma 27 : Synthèse atroposélective d'un lactame par catalyse à la guanidine

Parmi les amides cycliques, la famille la plus étudiée dans ce contexte est celle des oxindoles et tétrahydroquinolinones. Elles sont souvent formées par amination de Buchwald-Hartwig intramoléculaire dans des conditions similaires à celles utilisées dans les versions intermoléculaires décrites précédemment.

Concernant les tétrahydroquinolinones, elles ont été obtenues avec d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques en utilisant le SEGPHOS en tant que ligand chiral associé à une source de Pd(II) (tout comme lors des arylations énantiosélectives d'anilides intermoléculaires).^[87-89]

La présence d'un *tert*-butyle en position *mé*ta de l'axe permet d'augmenter l'excès énantiomérique du produit et la méthode est compatible avec la présence d'un azote en *alpha* ou *bé*ta du carbonyle (Tableau 4).

On peut noter la grande atropostabilité des produits obtenus puisque la réaction est effectuée à 80 °C pendant un temps prolongé.

Tableau 4 : Synthèse de tétrahydroquinolinones par réaction asymétrique de Buchwald-Hartwig intramoléculaire

X	Y	R ¹	R ²	Rdt	e.e.
CH ₂	CH ₂	H	H	95%	93%
CH ₂	CH ₂	<i>t</i> -Bu	H	95%	98%
CH ₂	CH ₂	H	OMe	98%	93%
NBn	CH ₂	H	H	72%	89%
CH ₂	NBn	<i>t</i> -Bu	H	65%	95%

Une oxindole a également été synthétisée dans ces conditions mais en utilisant une autre phosphine chirale, la (*S*)-DM-SEGPHOS. Un bon rendement et une bonne stéréosélectivité sont obtenus (Schéma 28).^[90]

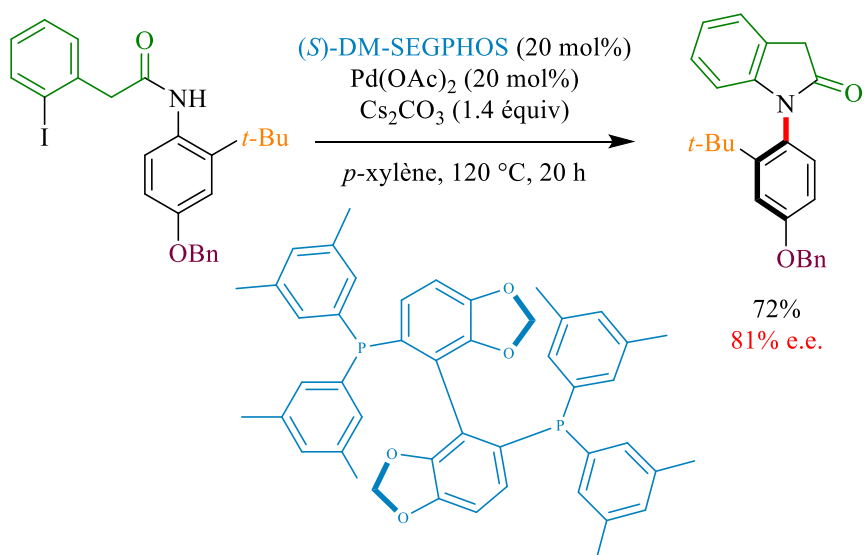


Schéma 28 : Synthèse d'oxindoles par réaction de Buchwald-Hartwig intramoléculaire

L'isoindolinone a quant à elle été synthétisée atroposélectivement par organocatalyse à l'aide d'un diester d'acide phosphorique chiral (Schéma 29). Dans un premier temps, le produit cinétique se forme. Cependant, son atropostabilité est faible, et après purification par colonne chromatographique, le produit thermodynamique, son atropodiastéréoisomère, devient majoritaire (les rapports indiqués ont été déterminés directement après purification). Après plusieurs jours en solution à température ambiante, le diastéréomère minoritaire n'est plus détectable.^[91]

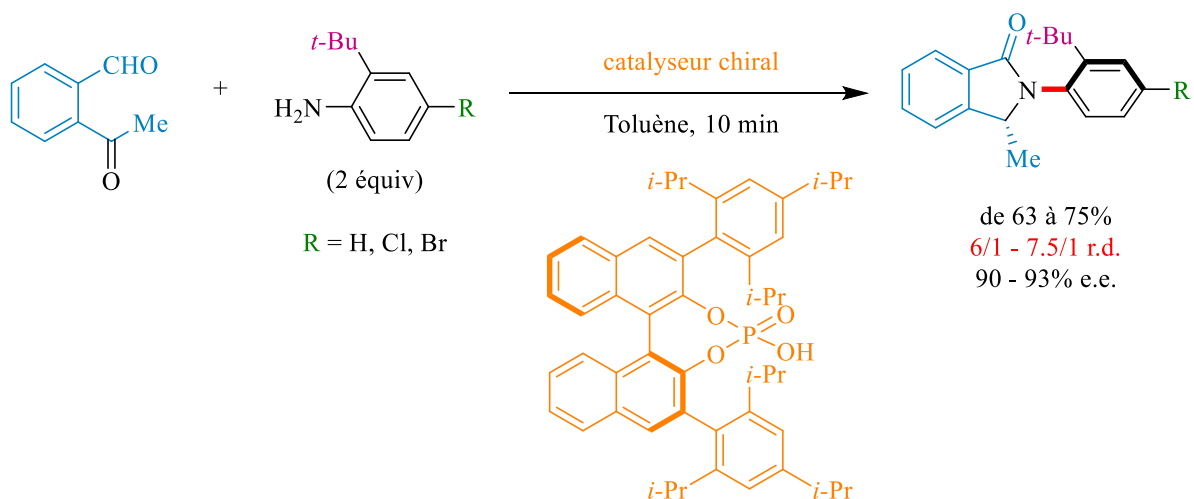
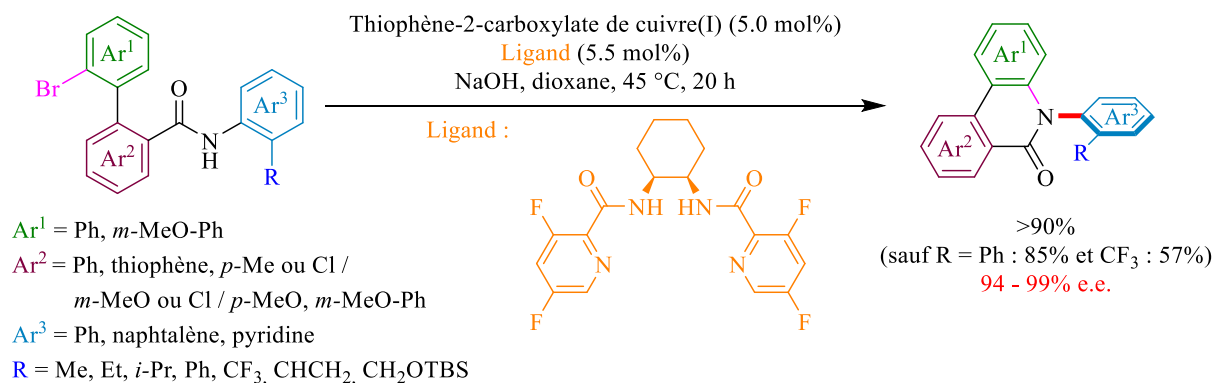


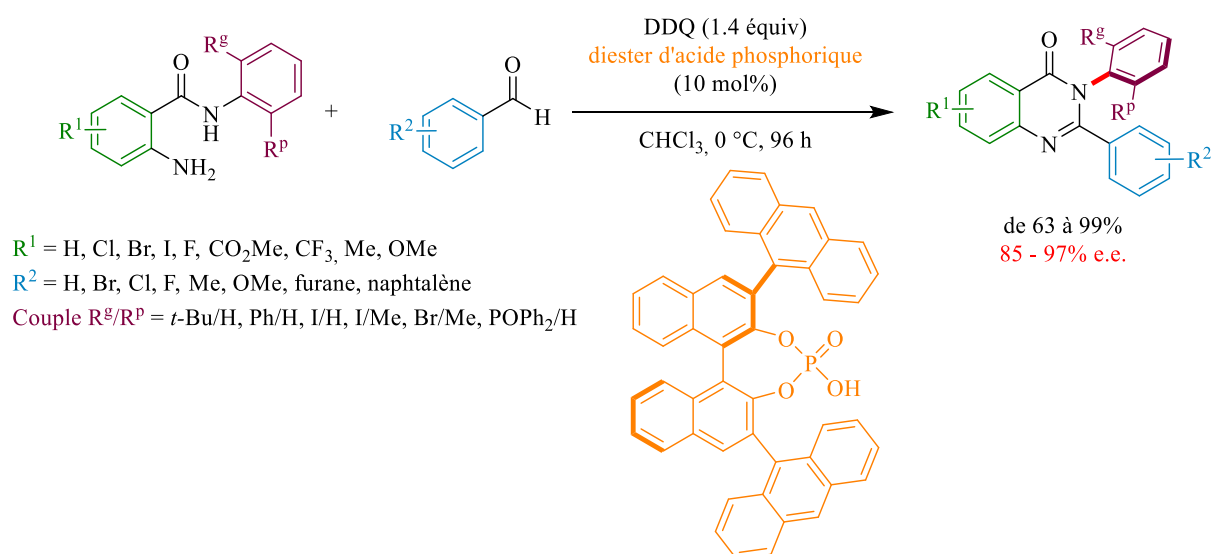
Schéma 29 : Synthèse d'isoindolinones atroposélective par organocatalyse

Des squelettes plus complexes sont également accessibles par cette méthode de couplage de Buchwald-Hartwig, comme des phénanthridinones.^[92]

Ce même squelette phénanthridinone a été obtenu par couplage d'Ullmann intramoléculaire énantiosélectif catalysé au cuivre. Grâce à l'utilisation d'un ligand diamine, de meilleures énantiosélectivités et un champ d'applications plus large ont été atteints par comparaison avec les conditions de couplage de Buchwald-Hartwig (Schéma 30).^[93]



Quant aux quinazolines, de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités sont obtenus par catalyse acide énantiosélective en utilisant des diesters d'acide phosphorique chiraux (Schéma 31).^[94]



ii) Fonctionnalisation d'amines

Pour obtenir des amines cycliques, il est envisageable de réduire les amides obtenus dans la partie précédente. Cependant des méthodes plus directes et efficaces existent.

A l'image de la synthèse d'oxindoles, la catalyse au palladium permet d'obtenir un *N*-arylindole à chiralité axiale à partir d'un anilide substitué en *ortho* par un alcyne, grâce à une 5-*endo*-hydroaminocyclisation palladocatalysée en présence du ligand (*R*)-SEGPHOS (Schéma 32).^[95,96]

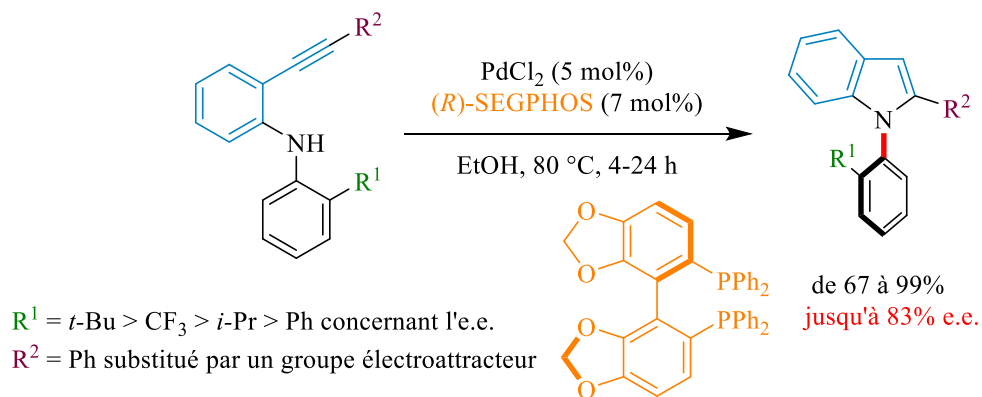


Schéma 32 : Synthèse d'indoles atroposélective par catalyse au Pd

Lorsque R^2 est un aryle substitué en position *ortho*, l'énantiosélectivité est considérablement améliorée. Cela peut s'expliquer par la présence d'une « chiralité axiale dynamique » entre le carbone sp de l'alcyne et celui sp^2 de l'aryle R^2 après coordination du palladium à l'alcyne. Celle-ci permet de transférer l'information chirale du ligand vers la liaison C-N. Le *tert*-butyle se met alors du côté opposé au substituant en *ortho* de manière à avoir le moins de gêne stérique possible (Figure 22).

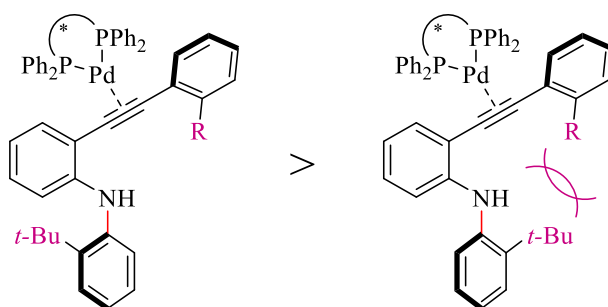
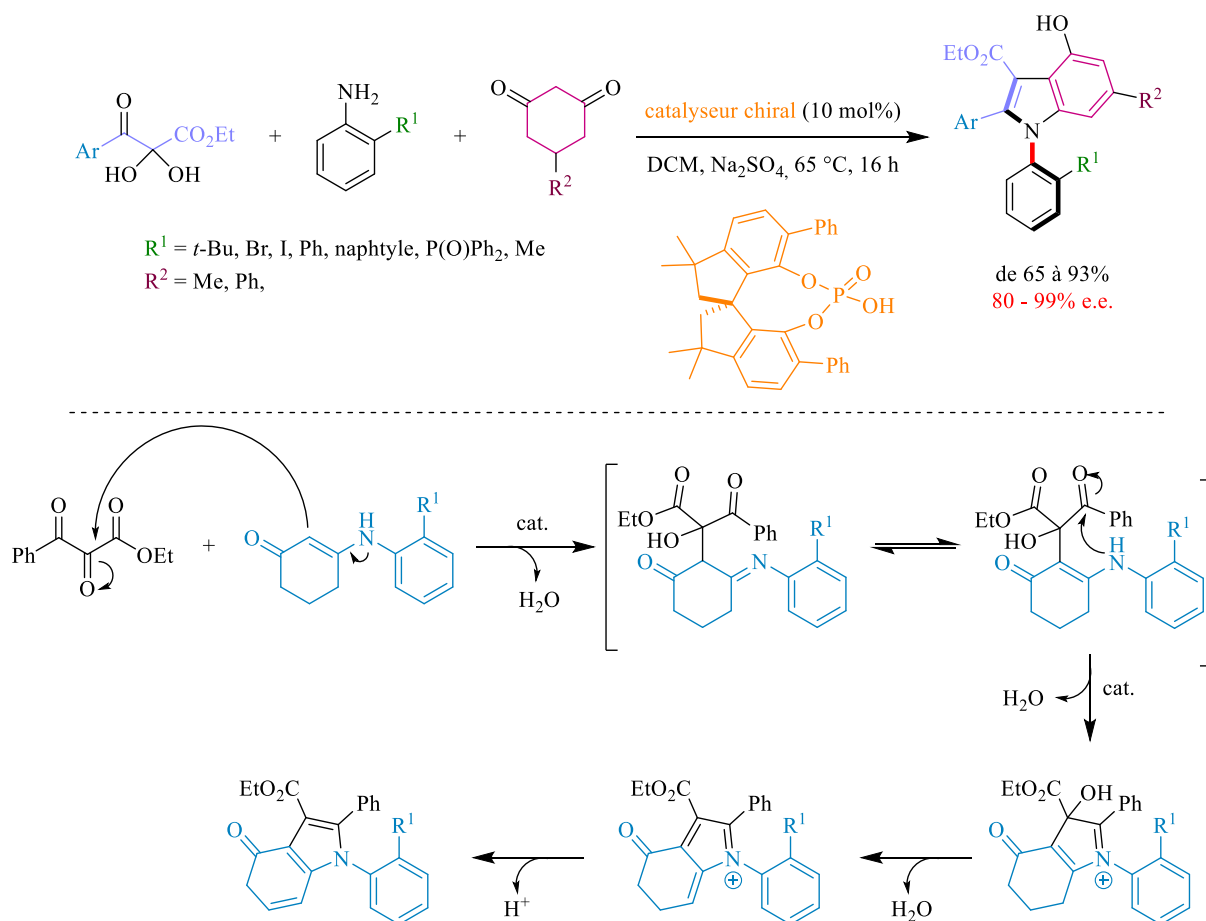


Figure 22 : Chiralité axiale dynamique et énantiosélectivité de la synthèse d'indoles

L'organocatalyse permet également d'accéder au squelette indole atroposélectivement à l'aide de diesters d'acide phosphoriques chiraux et d'une réaction cascade à 3 composés. De très bons excès énantiomériques sont obtenus. Cependant, seuls des indoles substitués par un aromatique en position 2 et un hydroxyle en position 4 peuvent être obtenus (Schéma 33).^[97]



En combinaison avec un acide de Lewis, les diesters d'acide phosphorique peuvent également catalyser une réaction de Paal-Knorr asymétrique pour obtenir un pyrrole à chiralité axiale C-N (Schéma 34).^[98] Il est à noter que remplacer le cyclohexane par de l'éthanol a pour conséquence d'inverser la configuration de l'axe C-N obtenu, tout en entraînant une légère chute de l'excès énantiomérique vers 75%. Cet effet important du solvant, déjà observé par le passé,^[99-101] pourrait s'expliquer par une modification de l'espèce catalytique en présence d'un solvant plus polaire, mais des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène.

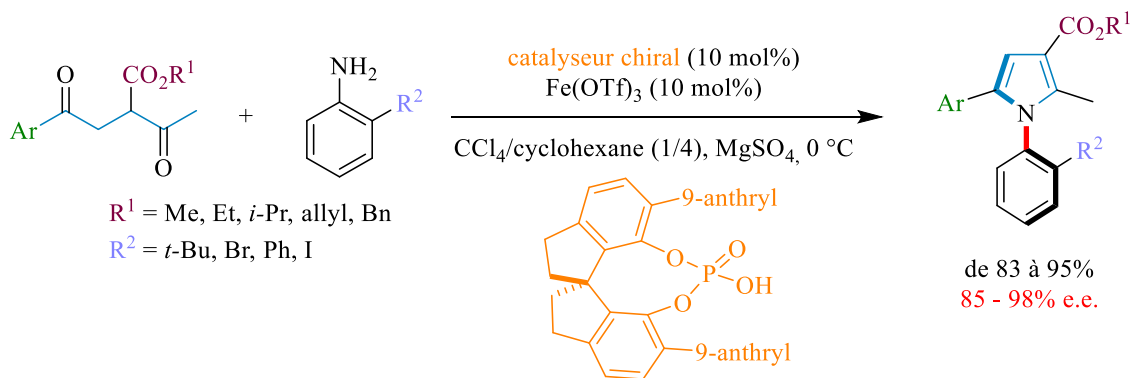


Schéma 34 : Synthèse de pyrroles atroposélective par organocatalyse

Une addition 1,4 d'une aniline sur une ynone suivie d'une amination intramoléculaire de Buchwald-Hartwig catalysée au palladium permet, en présence d'un ligand chiral, d'obtenir un dérivé de 4-quinolinone ayant un axe de chiralité C-N. Cependant, les rendements et les excès énantiomériques varient de modestes à bons (Schéma 35).^[102]

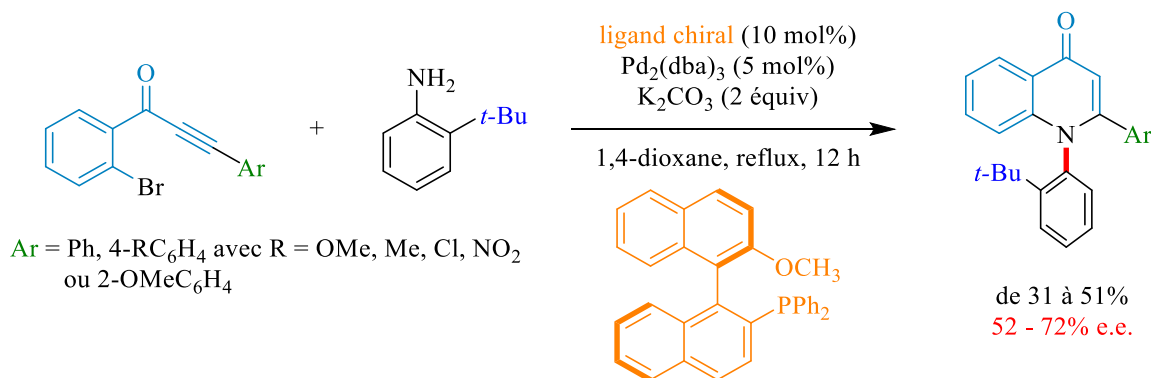


Schéma 35 : Synthèse de 4-quinolinones à chiralité axiale

Les diesters d'acide phosphorique chiraux sont très utilisés lors de synthèses visant à obtenir un axe de chiralité C-N. Le squelette benzimidazole peut être obtenu par cyclodéshydratation diastéroatroposélective catalysée par un diester d'acide phosphorique chiral (Schéma 36). Le substituant R en *ortho* de l'aniline ne doit pas être trop encombré pour permettre la cyclisation, mais suffisamment pour assurer une bonne atropostabilité.^[103]

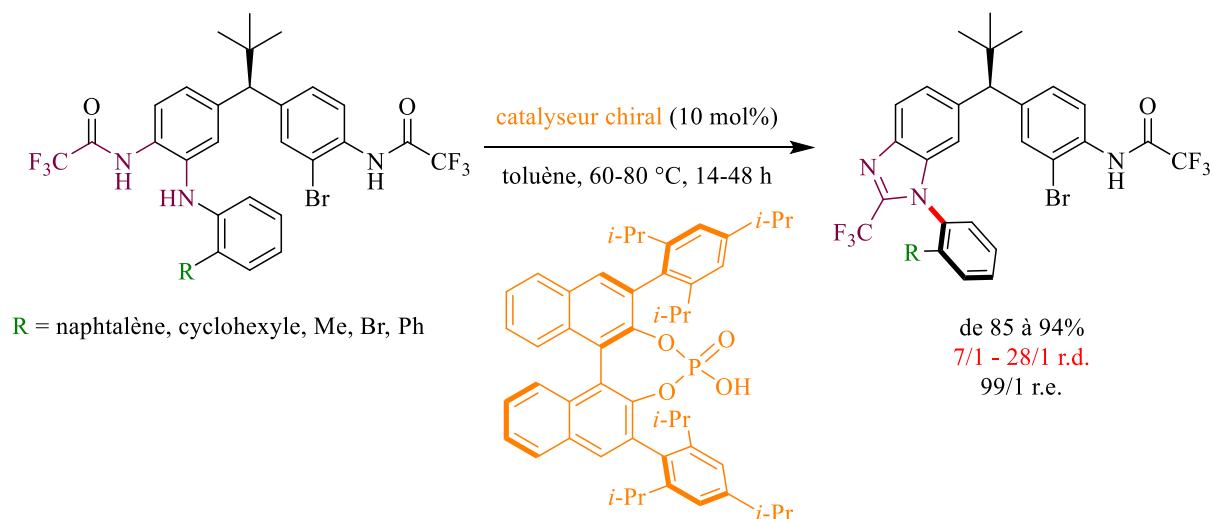


Schéma 36 : Synthèse de benzimidazoles atroposélective

iii) Fonctionnalisation du cycle aromatique

La littérature récente donne également des exemples de fonctionnalisation du cycle aromatique qui permettent de bloquer la rotation autour de l'axe C-N, générant ainsi un produit atropoenrichi.

A condition d'avoir un groupement directeur bien placé, l'activation de liaison C-H permet d'introduire un groupement encombrant en *ortho* de l'axe : ceci a pour effet d'augmenter considérablement la barrière de rotation du composé par rapport à celle du substrat possédant un atome d'hydrogène en cette position. De plus, l'utilisation d'un catalyseur chiral permet de réaliser cette fonctionnalisation de manière atroposélective.

Ainsi, Hong et Shi ont réalisé en 2019 une C-H alkynylation atroposélective catalysée au palladium sur des squelettes arylpyrroles.^[104] La présence de groupement silylés encombrant ou d'un *tert*-butyle sur l'alcyne garantit l'absence de rotation des produits, qui sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 37). Malgré tout, la méthode n'est applicable qu'à certains substrats et a notamment montré ses limites avec les squelettes *N*-arylindoles. De plus, la fonction aldéhyde en position 2 est indispensable. Il s'agit d'un groupement directeur transitoire de la réaction de C-H activation après formation *in situ* de l'imine à partir de la *L*-leucine.

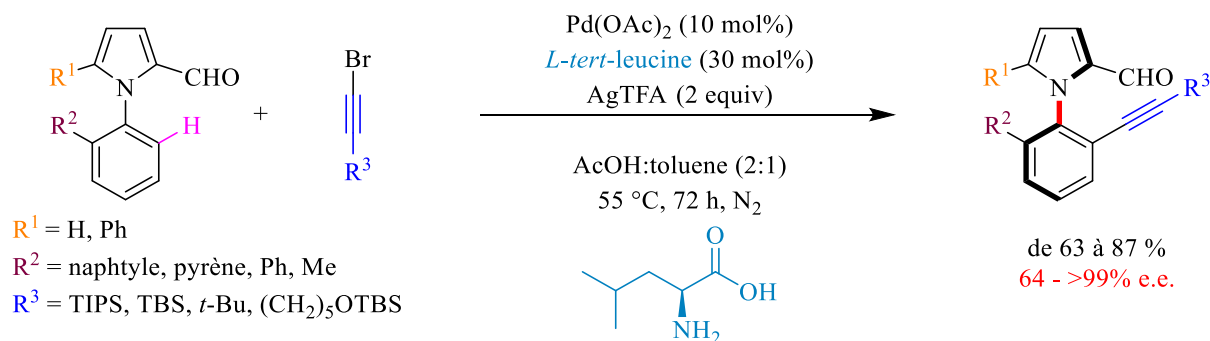


Schéma 37 : C-H alkylation atroposélective

Toutefois, la même année, des squelettes *N*-arylindoles ont été testés avec succès comme substrats pour une oléfination atroposélective par activation C-H catalysée au palladium. Tout comme dans l'exemple précédent, un ligand acide aminé permet d'assurer l'énantiosélectivité de la réaction en formant *in situ* une imine chirale. Malgré les rendements modérés, certains exemples conduisent à une excellente atropoénantiosélectivité (Schéma 38).^[105]

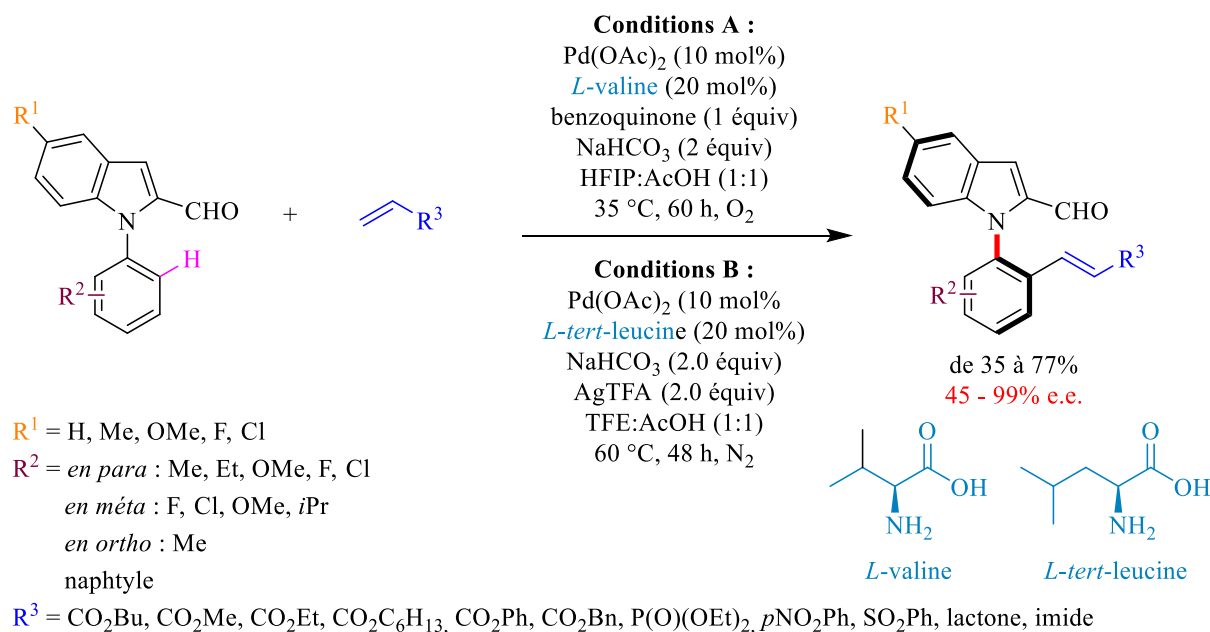


Schéma 38 : C-H oléfination atroposélective

Toujours en 2019, des aromatiques de type naphthalène ont pu être obtenus par double activation C-H asymétrique de type Satoh-Miura catalysée au rhodium (Schéma 39).^[106]

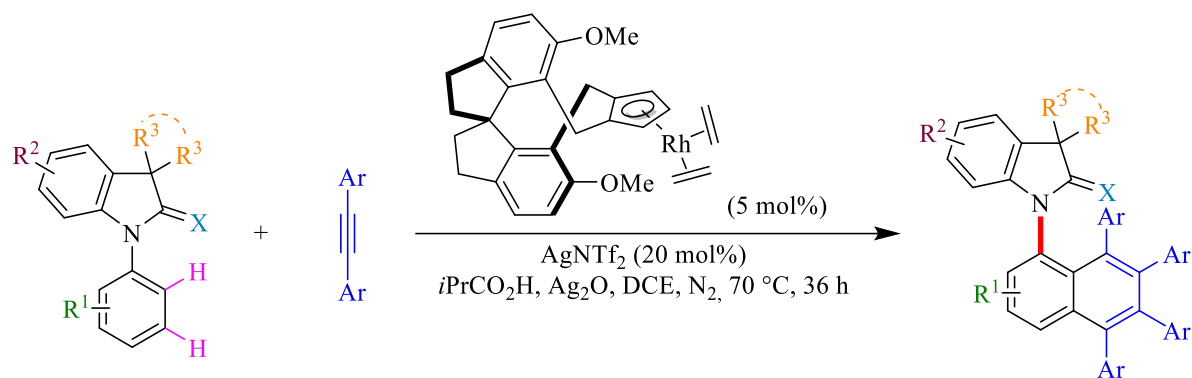


Schéma 39 : Double C-H activation catalysée au rhodium

Un autre moyen d'augmenter l'encombrement en *ortho* de l'axe C-N est de réaliser une bromation à l'aide de *N*-bromosuccinimide.

Une bromation atroposélective des positions *ortho* de l'axe C-N a été réalisée sur un squelette arylquinazolinone (Schéma 40). Cette fonctionnalisation est intéressante puisqu'elle bloque la rotation et permet des post-fonctionnalisations ultérieures, par couplages croisés notamment. La présence d'un phénol permet une liaison hydrogène avec l'azote de l'amine tertiaire du catalyseur, une deuxième se trouvant entre l'hydrogène de l'amide du catalyseur et l'oxygène de l'amide du substrat. Ces interactions permettent de réaliser la première bromation en *ortho* de l'axe C-N et du motif hydroxyle, et fixent la configuration de l'axe de chiralité C-N.^[107]

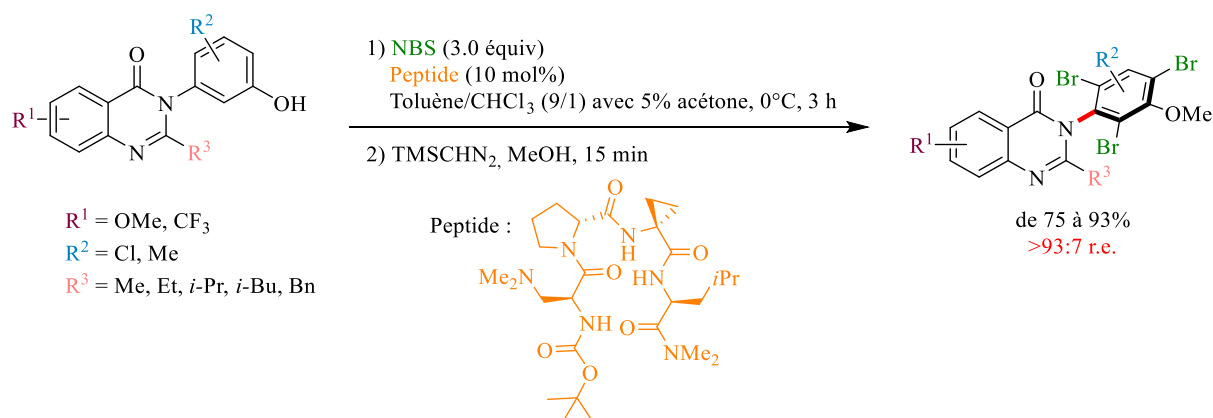


Schéma 40 : Bromation atroposélective

Une classe de composés moins décrite a également été obtenue de manière atropostable grâce à une bromation : les diarylamines.

En théorie, elles possèdent 2 axes de chiralité C-N. Cependant, Kawabata avait déjà montré qu'une liaison hydrogène intramoléculaire N-H-N forte pouvait réduire le système à un axe de chiralité C-N (Schéma 41).^[108,109]

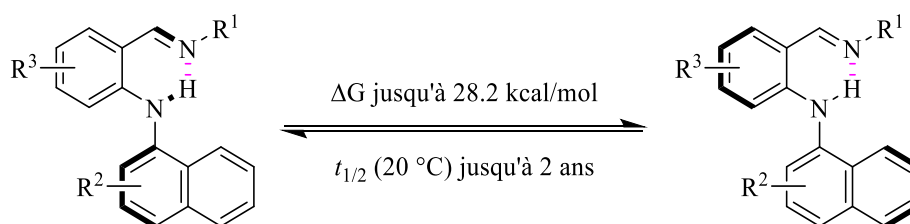


Schéma 41 : Diarylamines atropostables

Mais ce n'est que tout récemment que la première synthèse par catalyse asymétrique a été publiée, par le biais de *N*-aryl quinoides qui permettent d'établir une liaison N-H-O intramoléculaire pour former un cycle à 5 chaînons. La bromation en *ortho* de l'axe C-N permet un encombrement suffisant pour rendre la molécule atropostable à température ambiante (Schéma 42).^[110]

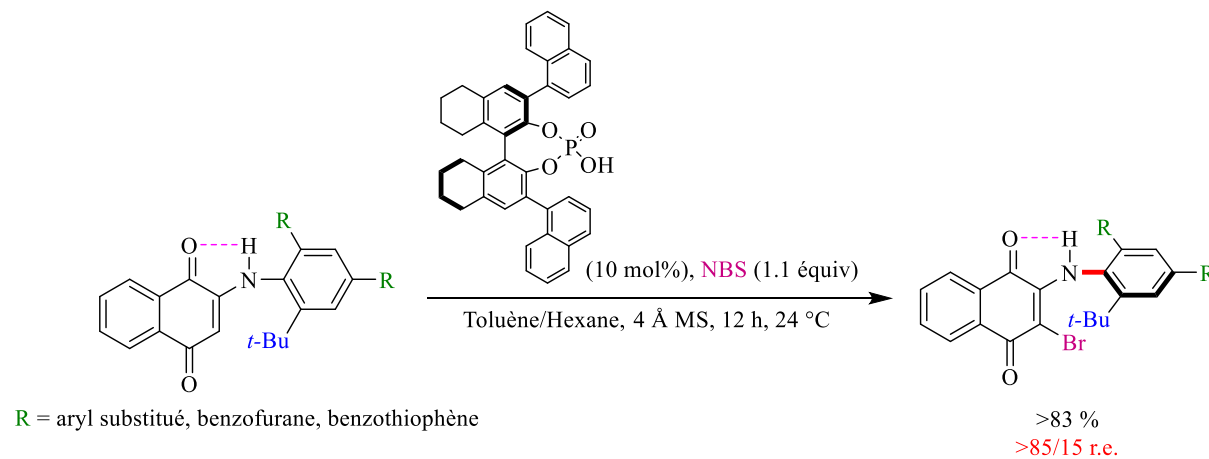


Schéma 42 : Bromation atroposélective de *N*-aryl quinoides

La méthode reste substrat spécifique, une baisse notable d'énantiosélectivité est observée en l'absence de groupement aryle en *ortho* de l'axe C-N ou en remplaçant le *tert*-butyle par un *iso*-butyle ou un CF₃. Une iodination ou chloration est également possible même si la sélectivité diminue légèrement.

d) Formation de la partie aromatique par cycloaddition

Pour former un cycle aromatique en contrôlant un axe de chiralité C-N, une approche consiste à réaliser une cycloaddition [2+2+2] asymétrique (Figure 23). Deux types de complexes métalliques à base de rhodium et d'iridium sont généralement utilisés pour ces transformations.

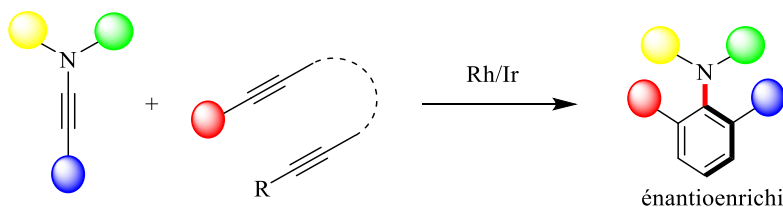


Figure 23 : Cycloaddition asymétrique

Le complexe métallique à base de rhodium est le plus couramment utilisé. Il a été employé en réaction avec deux squelettes : les ynamides et les isocyanates.

En partant d'ynamides achirales et de bis-alcynes, Tanaka obtient, par cycloaddition [2+2+2] en présence d'un ligand chiral, des anilides atropoenrichis avec des rendements allant de modestes à bons mais de très bons excès énantiomériques (Schéma 43).^[111,112]

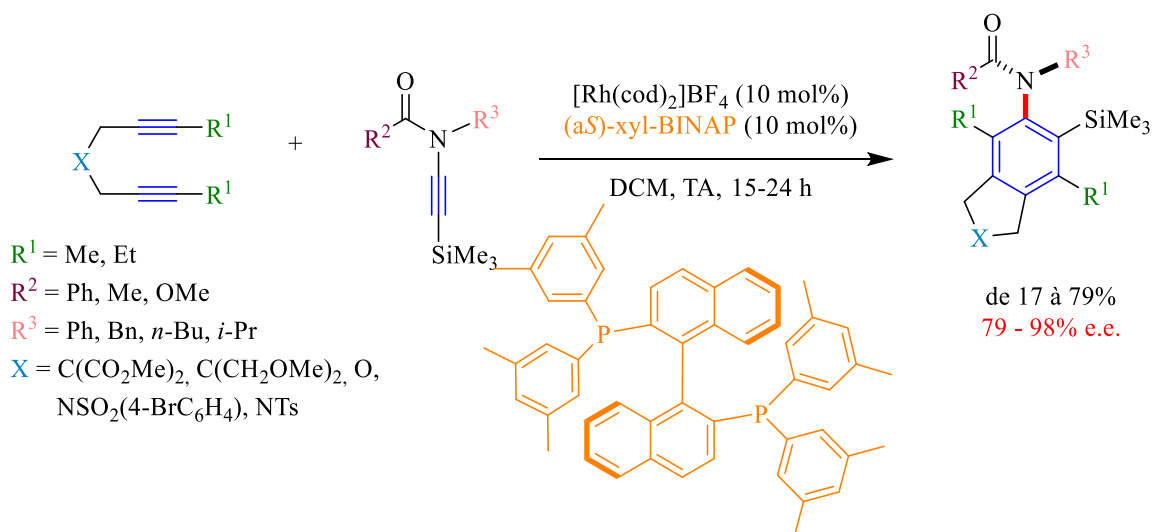


Schéma 43 : Cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium

L'énantiosélectivité de la réaction est due aux interactions stériques entre R^3 et le ligand phosphine du rhodium lorsque l'intermédiaire rhodacyclopentadiène se coordine à l'ynamide mais aussi au carbonyle de la même molécule (Figure 24)

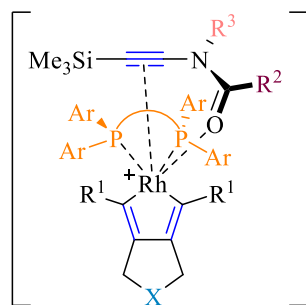


Figure 24 : Intermédiaire réactionnel

Le champ d'application de la cycloaddition a également été étendu à l'utilisation d'isocyanates pour la synthèse de 2-pyridones avec des excès énantiomériques variant de modestes à bons (Schéma 44).^[113]

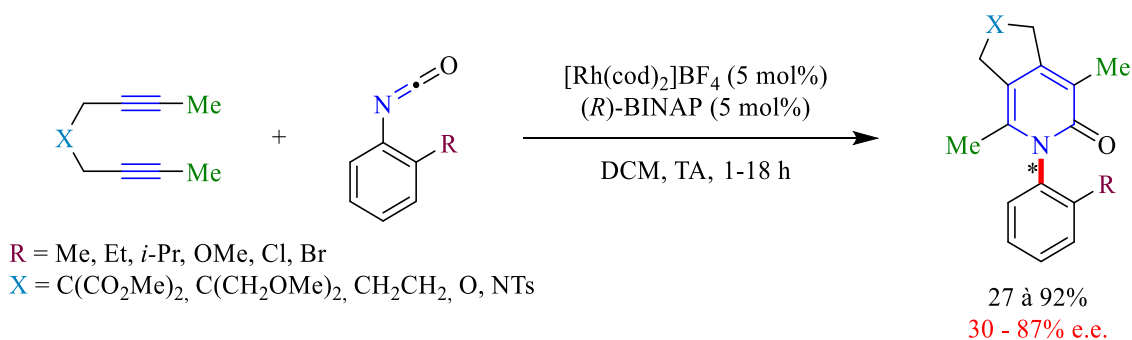


Schéma 44 : Cycloaddition [2+2+2] à partir d'isocyanates

A noter qu'au lieu d'utiliser un ligand chiral de type phosphine classique, Fensterbank et Ollivier ont réalisé la première cycloaddition [2+2+2] métallo-catalysée asymétrique utilisant un anion chiral : un anion argenté de phosphate à chiralité axiale. Toutefois, les excès énantiomériques varient de très modestes à bons, des améliorations restent à effectuer (Schéma 45).^[114]

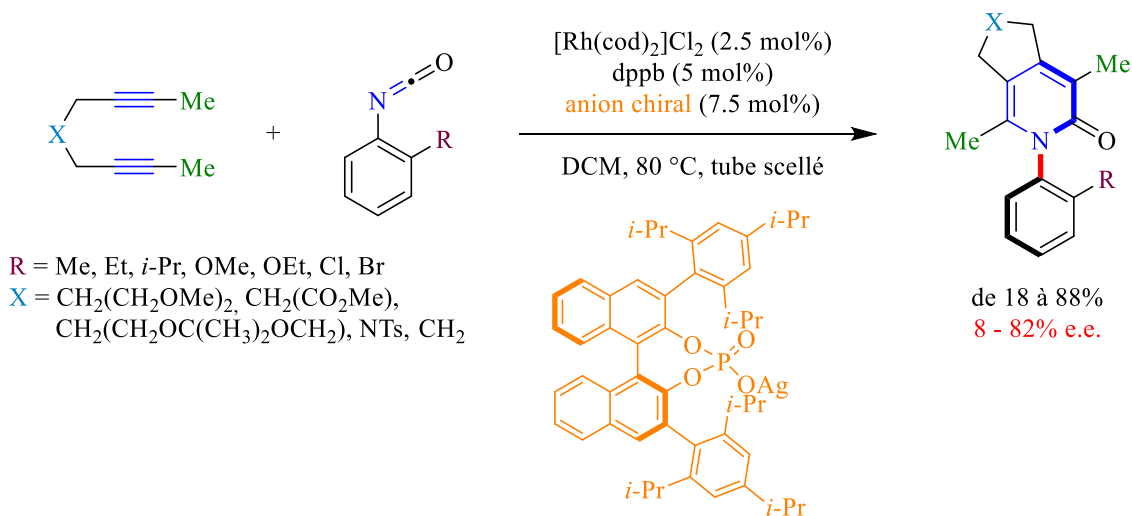


Schéma 45 : Cycloaddition [2+2+2] utilisant un anion chiral

Ces travaux ont été complétés par Hsung qui a cherché à contrôler simultanément un axe C-C et un axe C-N. Partir d'une ynamide chirale n'a pas permis d'obtenir une bonne diastéréosélectivité,^[115] mais l'utilisation de ligands chiraux dérivés du BINAP a donné de meilleurs résultats. De très bons excès énantiomériques sont obtenus, même si la diastéréosélectivité reste modérée puisque l'axe C-C n'est pas parfaitement contrôlé (Schéma 46).^[116,117]

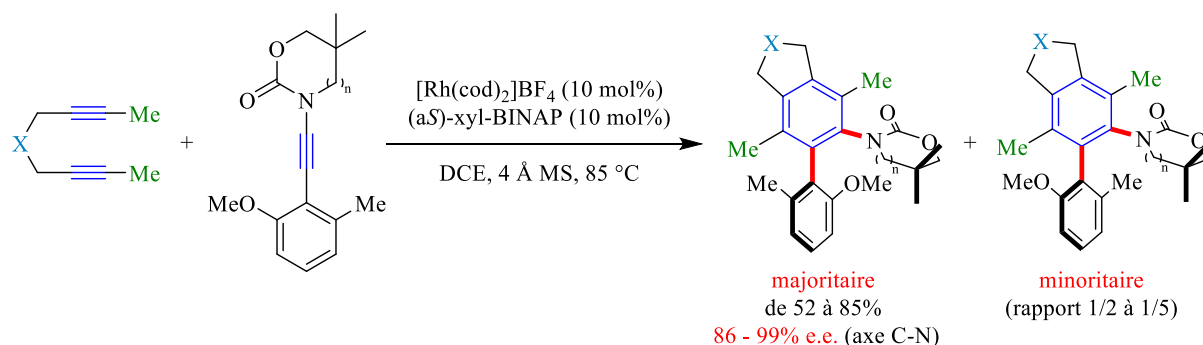


Schéma 46 : Contrôle simultané d'un axe C-C et d'un axe C-N par cycloaddition [2+2+2]

Enfin, à la place du rhodium, l'iridium a également fait ses preuves lors de cycloaddition [2+2+2] d'isocyanates, donnant même de meilleures énantiosélectivités que la catalyse au rhodium présentée ci-dessus (Schéma 47).^[118]

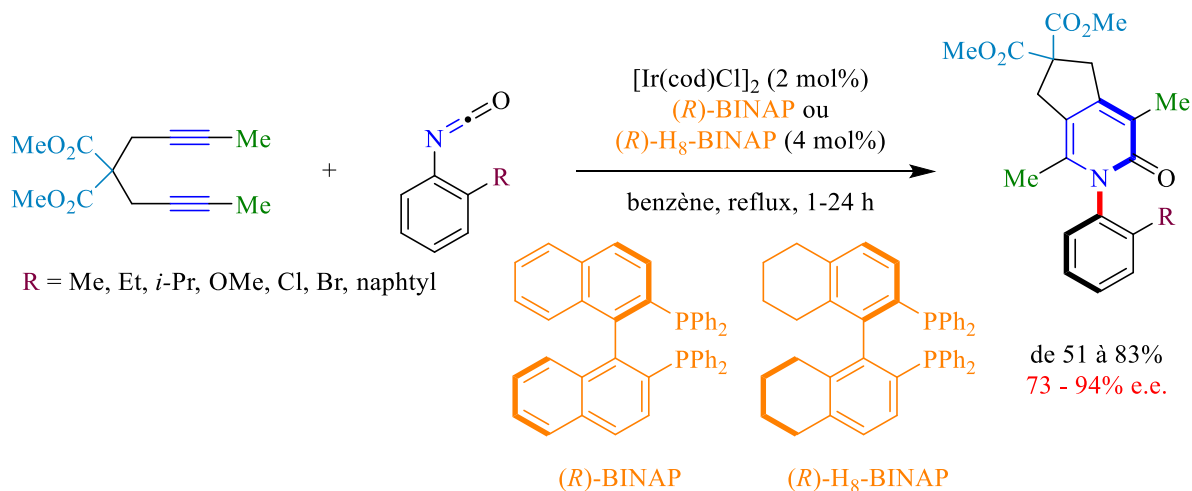


Schéma 47 : Cycloaddition [2+2+2] catalysée à l'iridium

e) Formation atroposélective de la liaison C-N

Dans toutes les réactions présentées précédemment, l'axe chiral C-N a été construit durant la formation d'autres liaisons que la liaison C-N constituant l'axe, on peut parler de méthodes indirectes de construction de l'axe de chiralité. Les méthodes permettant une construction directe (Figure 25) sont très peu nombreuses, elles sont présentées ci-dessous.

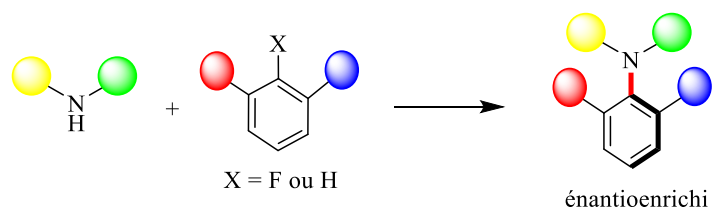


Figure 25 : Formation atroposélective de la liaison C-N

Le premier exemple de construction directe a été publié en 2006 par Uemura. Il s'agit d'une synthèse atropodiasélective par substitution nucléophile aromatique à partir de complexes d'arène chrome tricarbonyle à chiralité planaire optiquement purs.

En effet, la coordination d'un complexe de chrome tricarbonyle, groupe électro-attracteur, à un phényle favorise une addition nucléophile sur ce dernier. Uemura a ainsi pu obtenir des *N*-arylindoles à chiralité axiale C-N avec de très bonnes diastéréosélectivités. L'excellent contrôle de la stéréosélectivité de cette réaction est dû à la chiralité planaire présente sur le substrat (Schéma 48).^[119,120]

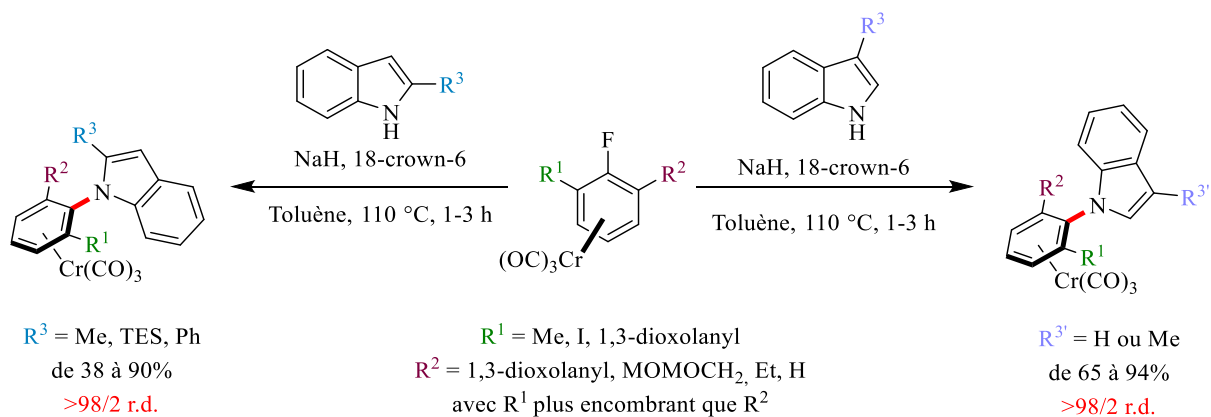


Schéma 48 : Substitution nucléophile aromatique atroposélective

2 cas de figure sont à distinguer :

- Si l'indole n'est pas substitué en position 2 : le produit thermodynamique ayant une configuration *anti* est obtenu, c'est-à-dire que le complexe de chrome et le benzène de l'indole sont du côté opposé par rapport à l'axe C-N ;
- Si l'indole est substitué en position 2 : le produit ayant une configuration *syn* est obtenu, c'est-à-dire que le complexe de chrome et le benzène de l'indole sont du même côté par rapport à l'axe C-N (ou configuration *anti* si l'on considère le substituant en position 2 au lieu du benzène de l'indole). Cependant, dans ce cas, si les substituants ne sont pas suffisamment encombrés pour garantir l'atropostabilité du produit, on observe une rotation pour donner l'autre diastéréoisomère.

La démétallation du produit peut ensuite s'effectuer à 0 °C par exposition à la lumière du soleil, sans rotation de l'axe C-N. Les arylindoles énantipurs obtenus sont atropostables à température ambiante. Un chauffage au reflux pendant 4 h n'entraîne pas non plus de baisse de leur pureté optique.^[119,120]

Alors que cette méthode diastéréosélective nécessite l'emploi d'un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique, Jørgensen construit pour la première fois l'axe chiral C-N de façon énantiosélective via une amination de Friedel-Crafts asymétrique.^[121,122]

Dans un premier temps, son groupe a réalisé une amination de Friedel-Crafts diastéréosélective de l'alcaloïde 6'-hydroxy cinchonidine dans des conditions douces. La diastéréosélectivité de cette réaction est très dépendante du solvant et les meilleurs résultats ont été obtenus dans l'acétonitrile (92%, 17/1 r.d., Schéma 49).

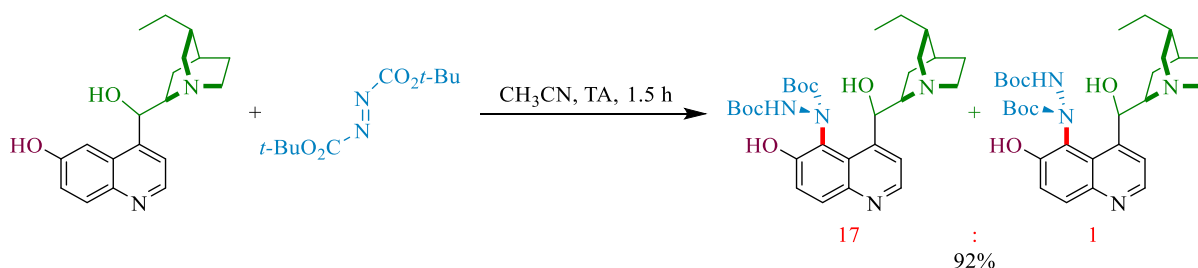


Schéma 49 : Amination de Friedel-Craft diastéréosélective

Puis, ils ont découvert que parmi les réactions catalysées par ces alcaloïdes dérivés de la cinchonidine se trouve l'amination de Friedel-Craft asymétrique organocatalysée de 2-naphtols. De très bonnes énantiosélectivités sont obtenues lors des réactions entre un naphthalène activé et un azodicarboxylate (Schéma 50). Toutefois, le champ d'application de cette méthode est limité. L'amine en position C8 (R¹) est indispensable à la stabilité de l'axe de chiralité.

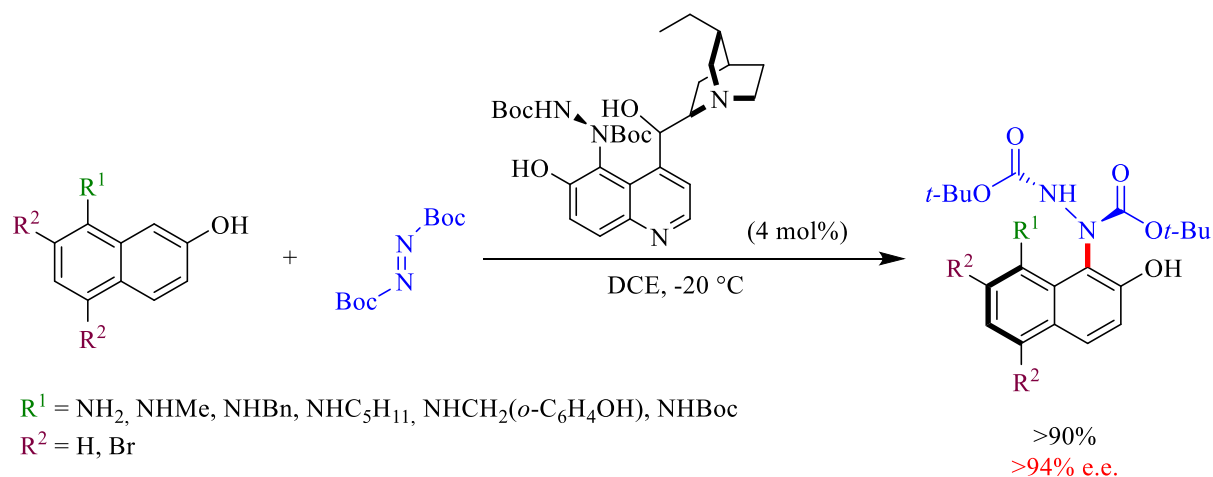


Schéma 50 : Amination de Friedel-Craft énantiosélective

Très récemment, les azodicarboxylates ont à nouveau été utilisés avec des naphtylamine lors d'une C-H amination intermoléculaire énantiosélective catalysée par un diester d'acide phosphorique chiral. Le contrôle de la chiralité est basé sur deux liaisons hydrogène entre les substrats et le catalyseur, ainsi qu'une interaction π entre le naphthalène et le catalyseur. L'encombrement présent sur l'azodicarboxylate est important pour obtenir une bonne énantiosélectivité, et même si d'autres motifs que le *tert*-butoxycarbonyle ont permis d'obtenir un bon rendement, la stéréosélectivité est sensiblement moins bonne. Un substituant en *ortho* ou *mé*ta du noyau aromatique rend la réaction moins efficace à la fois de point de vue du rendement que de celui de la stéréosélectivité (Schéma 51).^[123]

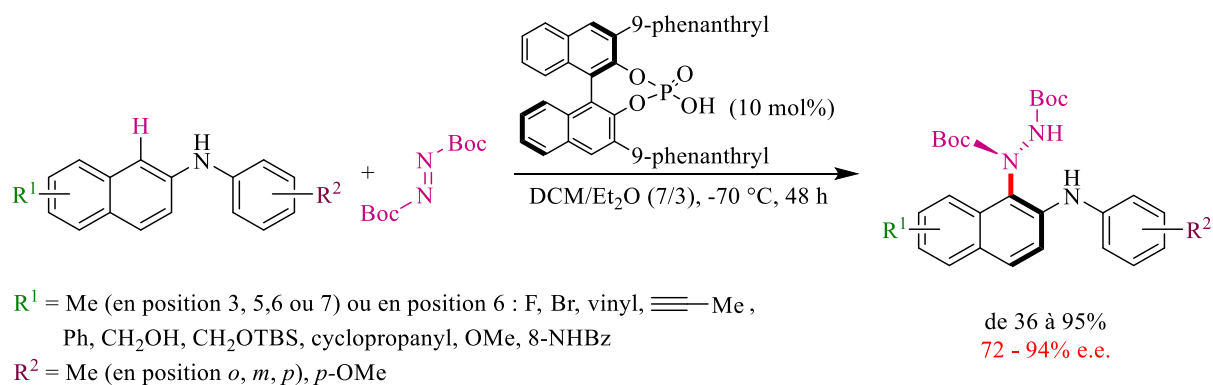


Schéma 51 : C-H amination énantiosélective

Ce même partenaire azoté a permis l'obtention d'un squelette original par catalyse à l'or. En présence d'un acide boronique, une réaction en cascade de cycloisomérisation et amination conduit à de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N de manière atropoénantiosélective.^[124] Les excès énantiomériques varient de modestes à bons (Schéma 52). Cependant, le champ d'application de cette réaction reste étroit compte tenu du fait que le substrat portant un acide boronique et un alcyne n'est pas facilement accessible.

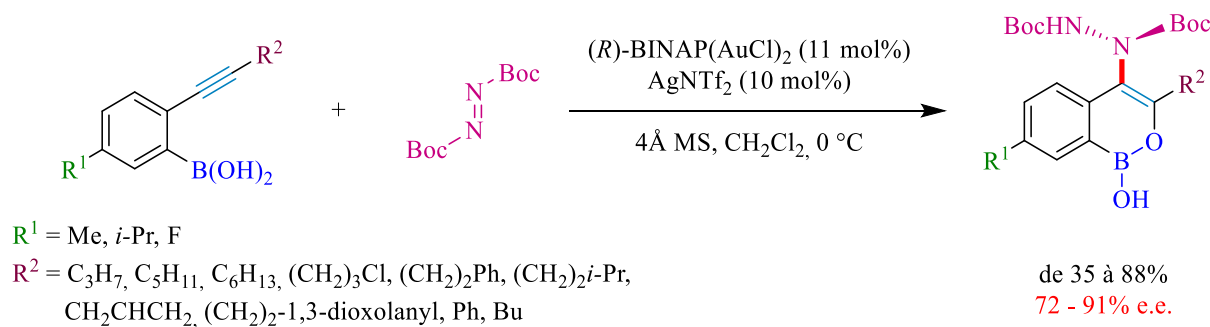


Schéma 52 : Réaction en cascade de cycloisomérisation-amination énantiosélective catalysée à l'or

Alors que dans la majorité des cas, un des motifs de l'axe C-N est un groupement aryle, Yu a développé une méthode de couplage de sulfonamides en position 2 d'un indole, un des hétéroaryles les plus présents dans les molécules naturelles ou d'intérêt pharmaceutique.

Dans un premier temps, il réalise un couplage atroposélectif en position 2 d'indoles déjà substitués en position 3 grâce à l'utilisation d'hypochlorite de sodium. Cependant, les substituants en position 3 compatibles avec ce couplage sont presque exclusivement des groupements alkyles, rendant difficile la post-fonctionnalisation de cette nouvelle classe de molécules à chiralité axiale C-N.^[125] La méthode a ensuite été étendue vers une haloamidation atroposélective en partant d'indoles non substitués en positions 2 et 3.^[126] Le couplage C-N a lieu en position 2 alors que l'halogène est introduit en position 3 de l'indole (Schéma 53).

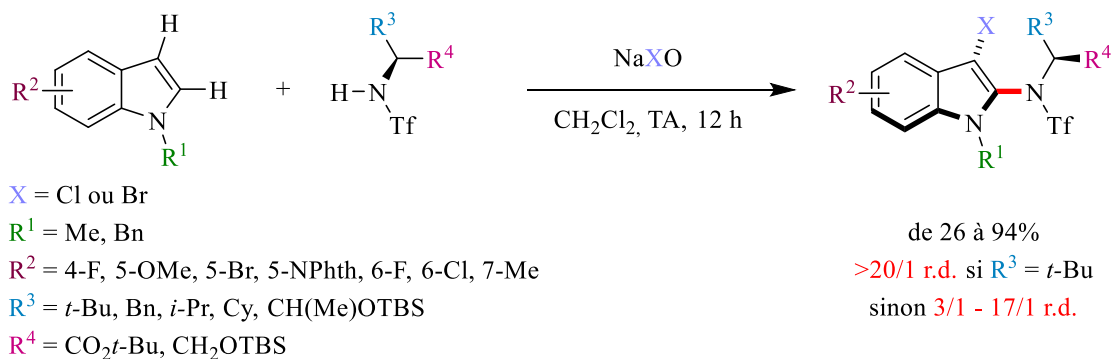


Schéma 53 : Haloamidation d'indoles atroposélective

L'halogène ainsi obtenu augmente l'encombrement stérique pour favoriser l'atropostabilité du produit obtenu, et permet des transformations ultérieures. Les substituants sur l'indole n'ont que peu d'influence sur les résultats de la réaction. Par contre, plus les dérivés d'acides aminés sont encombrés, meilleures sont les stéréosélectivités.

Alors que les couplages métallo-catalysés de Buchwald-Hartwig, Ullmann ou encore Chan-Lam sont des méthodes très développées et utilisées pour réaliser des couplages C-N, aucune version asymétrique n'était publiée dans la littérature au début de cette thèse. Si cela peut paraître surprenant, cette absence de méthodologie s'explique par la nécessité d'un encombrement stérique suffisant autour de l'axe de chiralité C-N pour obtenir un produit atropostable. Or, les couplages C-N métallo-catalysés de deux partenaires encombrés (typiquement une amine secondaire et un aromatique *ortho*-substitué) impliquent l'utilisation de hautes températures, généralement incompatibles avec la stabilité configurationnelle des produits (Figure 26). Seuls quelques exemples de couplages C-N de molécules encombrées sont décrits dans la littérature.

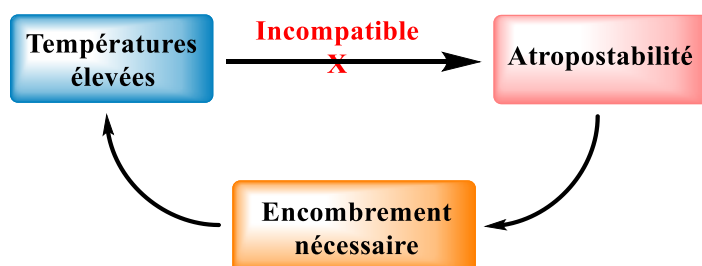
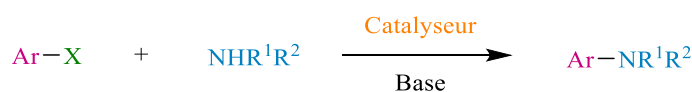


Figure 26 : Antagonisme entre atropostabilité du produit et encombrement des partenaires de couplage

3) Couplages C-N encombrés

Malgré les avancées concernant les couplages C-N de Buchwald-Hartwig, d'Ullmann ou encore de Chan-Lam (Tableau 5), réaliser un couplage entre une amine encombrée et un halogénure d'aryle encombré reste un challenge, nécessitant le plus souvent des températures de réaction élevées.

Tableau 5 : Les différents types de couplage C-N métallo-catalysés



Couplage	X	Catalyseur
Buchwald-Hartwig	Halogène ou pseudo-halogène	Pd
Ullmann	Halogène ou pseudo-halogène	Cu
Chan-Lam	B(OH) ₂	Cu

Exception faite des travaux de Jørgensen avec les azodicarboxylates, décrits précédemment, les produits présentant un axe de chiralité C-N stable sont généralement soit des hétérobiaryles, soit des amides.

Dans la littérature, aucun exemple de ces squelettes encombrés n'a été décrit lors de couplages métallo-catalysés. Ainsi, afin de montrer les conditions dures généralement employées pour réaliser ces réactions de couplage métallo-catalysés encombrés, nous avons choisi deux squelettes d'amines relativement encombrées ayant été obtenues par ces méthodes. Nous décrirons dans la suite les différents systèmes catalytiques ayant permis l'obtention de ce type de composés encombrés.

Le premier squelette est une triarylamine tétrasubstituée en position *ortho* (Figure 27).

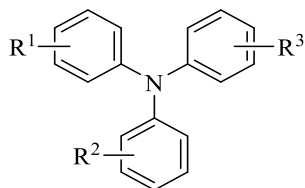


Figure 27 : Triarylamine

Très peu de données sont connues concernant l'atropostabilité de ce type de composés. Toutefois, en 2018, quelques barrières de rotation ont été calculées pour les produits regroupés dans le Tableau 6.^[127]

Tableau 6 : Barrières de rotation d'anilines chirales

X	ΔG (kcal/mol)	$t_{1/2}$ (jours)
NO₂	29.4	2475
CO₂Et	28.2	304
Cl	26.7	27.1
H	26.5	19.0
Me	26.1	9.2
NH₂	24.8	1.0

Devant le peu d'exemples concernant ce squelette, nous nous sommes également intéressés aux diarylamines tétrasubstituées aux positions *ortho*, et notamment au *N*-(2,6-diisopropylphényl)-2,6-diméthylaniline (Figure 28), produit fréquemment testé pour vérifier la compatibilité du système catalytique avec des partenaires de couplage encombrés, afin de pouvoir les comparer.

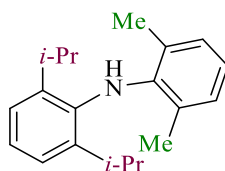


Figure 28 : *N*-(2,6-diisopropylphényl)-2,6-diméthylaniline

a) Couplage de Buchwald-Hartwig

Le couplage C-N le plus documenté est celui catalysé au palladium, appelé couplage de Buchwald-Hartwig. Les premiers travaux ont été réalisés avec la triphénylphosphine. Par la suite, de nombreux nouveaux ligands ont été développés pour améliorer la réaction, et notamment permettre le couplage de partenaires plus encombrés.

Deux familles de ligands sont principalement utilisées : les phosphines encombrées et riches en électrons, et les carbènes *N*-hétérocycliques encombrés (NHC).

Le ligand joue un rôle important lors des réactions de couplage métallo-catalysées :

- L'addition oxydante est facilitée lorsque le palladium est riche en électrons ;
- L'élimination réductrice est facilitée lorsque le palladium est pauvre en électrons ou lorsque l'encombrement stérique autour du palladium est important ;
- Dans le cas des phosphines, plus l'atome de phosphore est substitué par des groupes encombrants plus il est stable vis-à-vis de l'oxydation.

i) Les ligands phosphines

Les atomes de phosphore peuvent être diversement substitués. Pour la suite, nous regrouperons les réactions de couplage selon le nombre de groupe alkyle/aryle directement liés au phosphore.

- Les trialkylphosphines :

Les trialkylphosphines utilisées sont des phosphines stériquement encombrées (Figure 29).^[128-130] On attribue leur efficacité au fait que leur encombrement favorise la monocoordination du palladium et l'élimination réductrice.

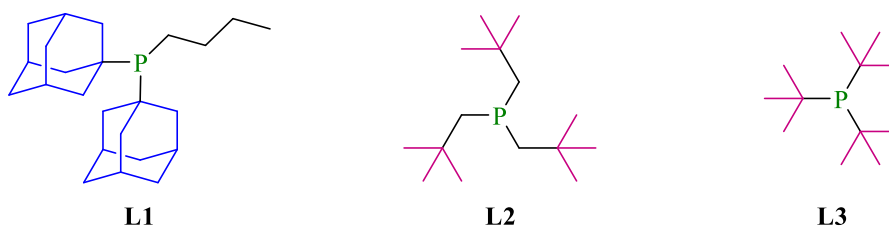
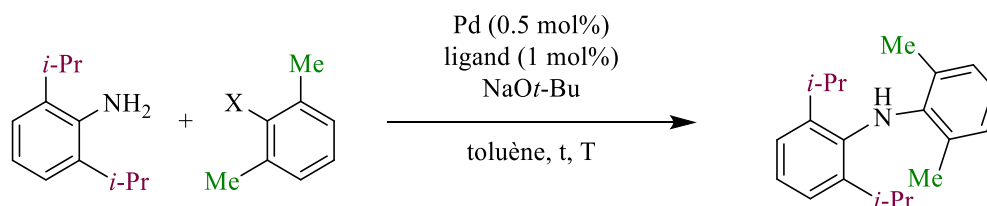


Figure 29 : Ligands phosphines utilisés lors de couplages de Buchwald-Hartwig encombrés

Le ligand trinéopentylphosphine **L2** est non seulement encombré, mais il possède aussi une certaine flexibilité. Shaughnessy a montré qu'il adopte une conformation avec un angle de cône large lorsqu'il est coordonné à un palladium bicoordiné, alors qu'il adopte une conformation moins encombrante quand le palladium est tétracoordiné. Cette flexibilité joue certainement un rôle dans la capacité du catalyseur à faire réagir des substrats encombrés (Tableau 7). De plus, il montre une propriété étonnante puisque les substrats encombrés réagissent plus vite que les moins encombrés.^[130]

Tableau 7 : Comparaison de la réactivité des ligands **L1** et **L2**



Ligand	Source Pd	X	temps	Température	Rendement
L1	Pd(OAc) ₂	Cl	20 h	120 °C	70%
L2	Pd ₂ (dba) ₃	Br	2 h	80 °C	95%

Bien que le ligand **L2** permette d'abaisser la température de la réaction à 80 °C, elle reste trop élevée pour envisager une synthèse d'atropoisomères à chiralité axiale C-N.

Le ligand tri-*tert*-butylphosphine **L3** est un des rares ligands à avoir été employé dans une synthèse de triarylamine.^[129] Le rendement est modeste mais reste satisfaisant compte tenu de la difficulté du couplage. Cependant, la température de la réaction est très élevée (Schéma 54).

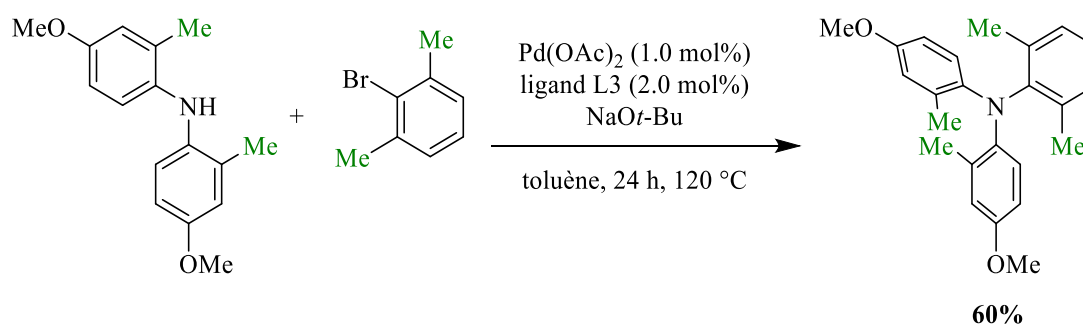


Schéma 54 : Synthèse de triarylamine utilisant le ligand **L3**

- Les dialkyl-arylphosphines :

Nolan et Cazin ont choisi de développer un pré-catalyseur contenant le ligand Amphos, encombré et riche en électrons (Figure 30), pour réaliser des aminations de Buchwald-Hartwig avec de bons rendements et une faible charge catalytique (Tableau 8).^[131]

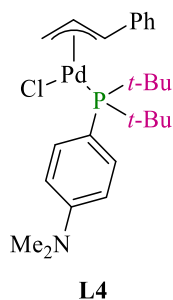


Figure 30 : Pré-catalyseur contenant un ligand Amphos

Toutefois, afin d'étendre le champ d'application de la réaction et de permettre l'utilisation de conditions plus douces, davantage d'efforts ont été concentrés dans le développement de ligands dialkylbiaryl phosphine, notamment par le groupe de Buchwald.

Des motifs tels que le cyclohexyle, le *tert*-butyle ou l'adamantyle ont été introduits sur l'atome de phosphore pour leur encombrement et leur effet donneur d'électrons. Le substituant en *ortho* du deuxième phényle joue également un rôle en tant que ligand hémilabile.

Dans le cas des aminations de substrats encombrés, le groupement cyclohexyle a été le plus utilisé au travers de différentes variantes : le DavePhos^[132] ou le SPhos.^[133] Un ligand dihydro oxaphosphole a également montré son efficacité en présence d'un groupement *tert*-butyle (Figure 31).^[134]

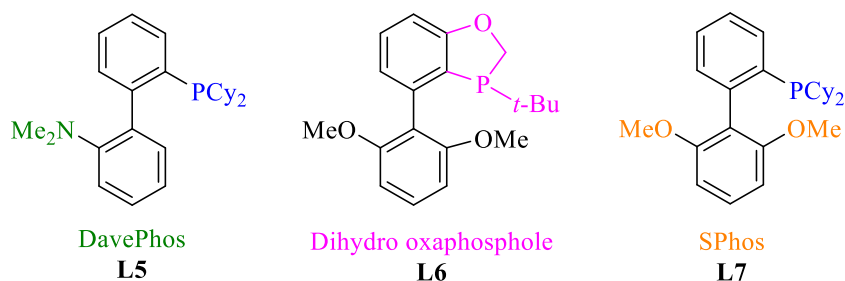


Figure 31 : Ligands dialkylbiaryl phosphine

Encore une fois, tous les exemples cités ci-dessus nécessitent des températures supérieures à 100 °C pour un couplage C-N encombré (Tableau 8).

Récemment, un ligand très prometteur a été mis au point, permettant de réaliser des couplages C-N de substrats très encombrés. Il s'agit d'une monophosphine portant un hétérobiaryle de type carbazole (Figure 32). Le motif carbazole étant plat, sa géométrie facilite l'élimination réductrice. De plus, la présence d'une coordination flexible entre un azote sp^3 et le palladium augmente la durée de vie du catalyseur. Des produits particulièrement encombrés ont pu être obtenus avec des rendements supérieurs à 90%, mais également en utilisant une température de 110 °C.^[135]

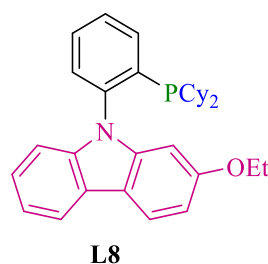
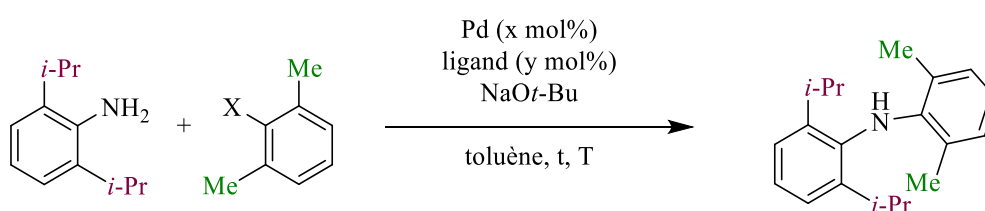


Figure 32 : P,N carbazolyle ligand

Tableau 8 : Comparaison de l'efficacité des ligands L4 à L6 et L8



Ligand	Source Pd	x (mol%)	y (mol%)	X	temps	Température	Rendement
L4	précatalyseur	0.2	-	Cl	17 h	100 °C	94%
L5	Pd ₂ (dba) ₃	2	2	ONf	18 h	105 °C	89%
L6	Pd ₂ (dba) ₃	0.5	1	Cl	20 h	110 °C	97%
L8	Pd(OAc) ₂	0.1	0.4	Cl	24 h	110 °C	99%

Bien que les rendements soient plus faibles, le ligand L7 SPHos a également permis d'obtenir des triarylamines encombrées (Schéma 55).

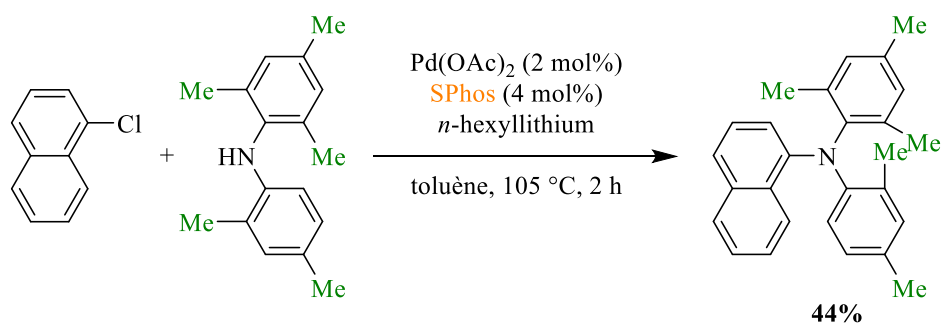


Schéma 55 : Synthèse de triarylamines utilisant le ligand L7

- Les triarylposphines

Buchwald a également exploré la possibilité d'optimiser le ligand historique, la triphénylphosphine en modifiant les substituants des cycles benzéniques. Il a ainsi mis au point la DPEphos, ligand de type éther diposphine, et l'a testée dans un couplage C-N encombré conduisant à une diarylamine (Schéma 56).^[136] Malheureusement, la température nécessaire reste très élevée.

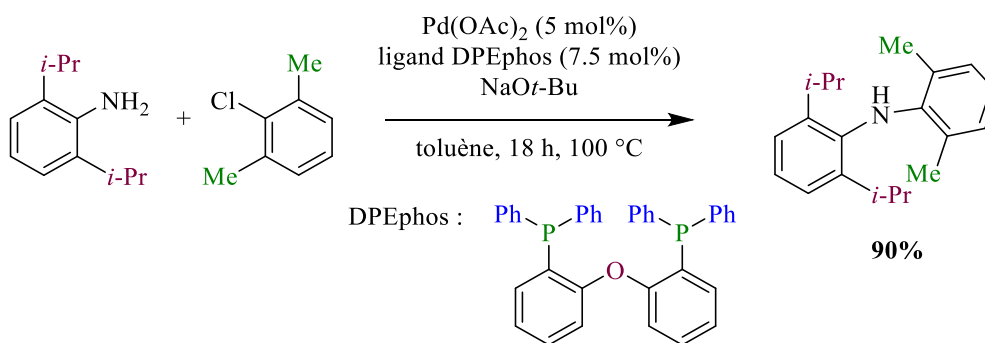


Schéma 56 : Synthèse impliquant le ligand DPEphos

- Des hétéroatomes sont liés à l'atome de phosphore

Bien que les triaminophosphines soient des ligands de métaux de transition connus, il a fallu attendre 2003 pour qu'ils soient utilisés lors d'une amination pallado-catalysée. Cela s'explique notamment par le fait que les triaminophosphines sont de moins bonnes bases de Lewis que les trialkylphosphines.

Or Verkade a montré grâce à des structures aux rayons X de tris(dialkylamino)phosphines que, parmi les trois atomes d'azote, deux sont presque planaires alors que le troisième est pyramidal. Ce dernier a l'orbitale de son doublet non liant sp^3 orienté en *anti* par rapport à celle du doublet non liant du phosphore, il attire donc les électrons. Au contraire, les azotes planaires ont les orbitales de leur doublet non liant non hybridé perpendiculaires à celle de l'orbitale du doublet non liant du phosphore, ils peuvent donc donner des électrons au phosphore.

Il a donc eu l'idée de rigidifier le squelette de ces tris(dialkylamino)phosphines en les rendant bicycliques afin de rendre les trois azotes planaires. Le caractère électro-donneur du ligand est ainsi augmenté, ce qui facilite l'étape d'addition oxydante.^[137-139]

La triaminophosphine bicyclique, proazaphosphatane, développée dans un premier temps a ensuite été optimisée vers un imino-proazaphosphatane encore davantage encombré et riche en électrons, permettant l'obtention d'un système catalytique très actif et compatible avec une grande gamme de substrats (Schéma 57).^[139]

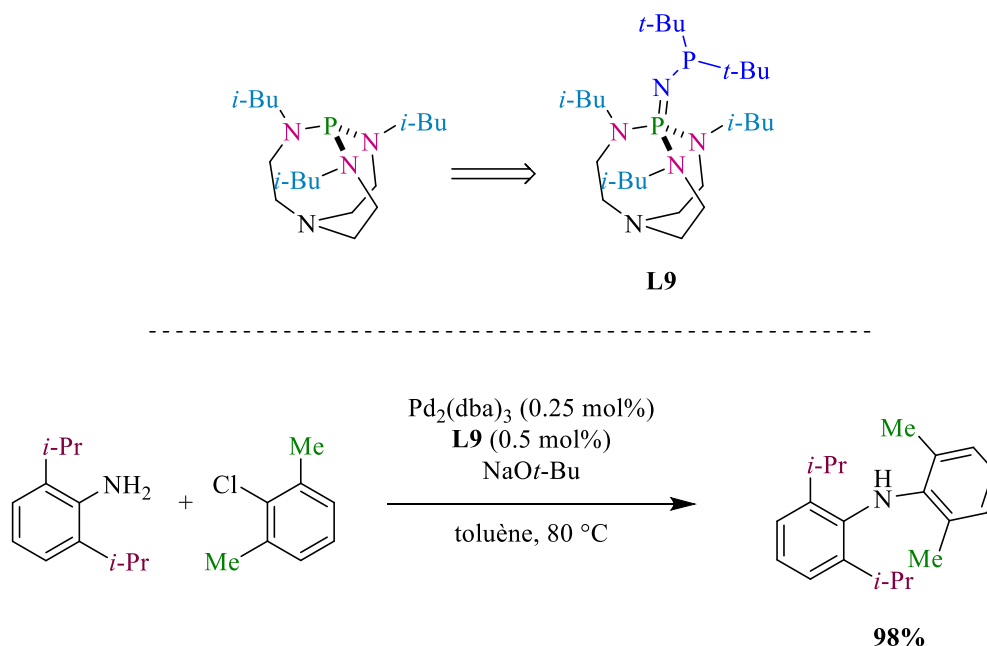


Schéma 57 : Utilisation du ligand proazaphosphatrane, superbases de Verkade

Avec ce ligand élaboré, le rendement du couplage encombré est excellent mais la réaction nécessite toujours une température au moins égale à 80 °C.

- Un ferrocène est lié à l'atome de phosphore

Alors que Buchwald s'est particulièrement intéressé aux ligands biarylphosphines, Hartwig a développé des ligands ferrocényl dialkylphosphines. L'optimisation du ligand a conduit à la synthèse du Q-phos, générant une espèce active de palladium très réactive mais aussi stable à l'air. Même en solution dans le benzène pendant 2 mois, aucune trace d'oxyde de phosphine n'est observée, ce qui est probablement permis par l'encombrement stérique important du ligand et une conformation préférentielle dans laquelle la paire d'électrons se retrouve proche des groupes aryles du ferrocène (Schéma 58).^[140]

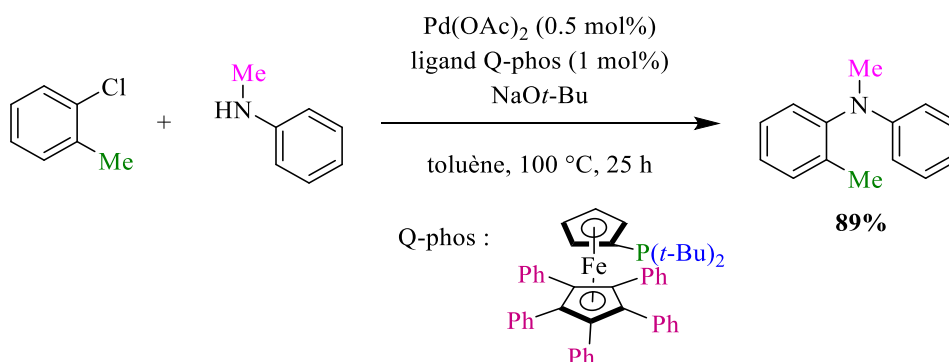


Schéma 58 : Réaction utilisant le ligand ferrocényl dialkylphosphine développé par Hartwig

Avec ce ligand ferrocényl dialkylphosphine, des conditions dures sont également nécessaires lors de la réaction de couplage de partenaires encombrés.

- Complexe catalytique efficace à température ambiante

Nous classerons à part le seul complexe de palladium, portant un β -dicétiminatophosphane, qui permet de réaliser une amination de Buchwald-Hartwig relativement encombrée à température ambiante (Schéma 59).^[141] Ce système catalytique serait donc celui qui semble le plus propice à un couplage de Buchwald-Hartwig atroposélectif utilisant un ligand phosphine, même si le champ d'application de ce catalyseur reste pour le moment restreint puisque seuls des substituants méthyles et *iso*-propyles occupent les positions *ortho*.

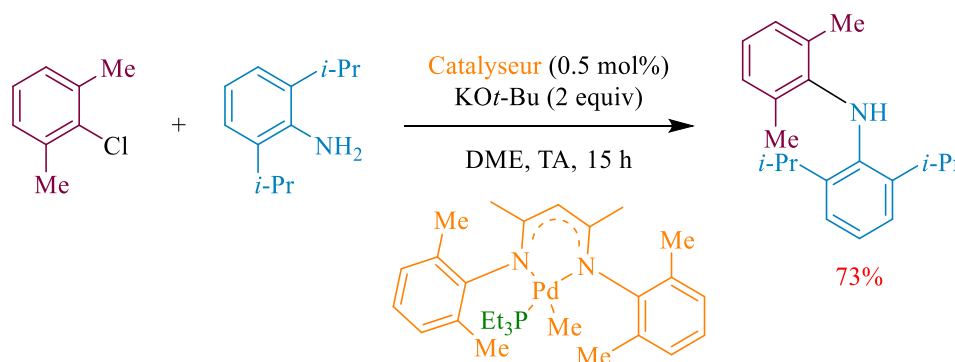


Schéma 59 : Couplage de Buchwald-Hartwig encombré à température ambiante

ii) Les ligands carbènes *N*-hétérocycliques

Malgré leurs qualités en tant que ligands, les phosphines tertiaires sont relativement chères et il est souvent difficile d'éliminer leurs produits de dégradation : les oxydes de phosphine. Par conséquent, d'autres alternatives ont été explorées, parmi lesquelles l'utilisation de ligands de type carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) qui sont généralement moins chers et plus stables à l'air et à l'humidité. De plus, le pré-catalyseur Pd(II) est souvent stable.

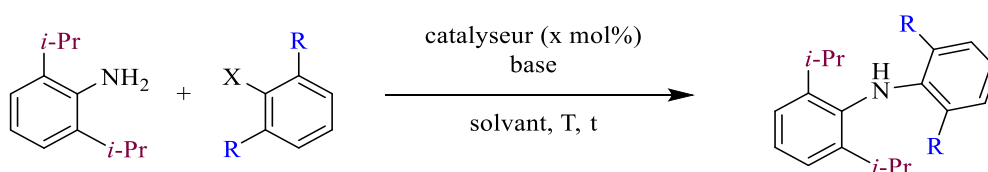
Les NHCs sont encore davantage σ -donneurs que les phosphines, facilitant l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium. Ils ont généralement également des substituants encombrants sur les atomes d'azote, ce qui permet une élimination réductrice plus facile. Enfin, l'interaction entre le palladium et le carbone carbénique de l'imidazole est forte. Il y a donc peu de dissociation, ce qui assure la stabilité du complexe et rend l'excès de ligand superflu.

Les carbènes utilisés lors d'amination de Buchwald-Hartwig sont des NHCs à 5 chaînons (famille la plus utilisée en tant que ligand).

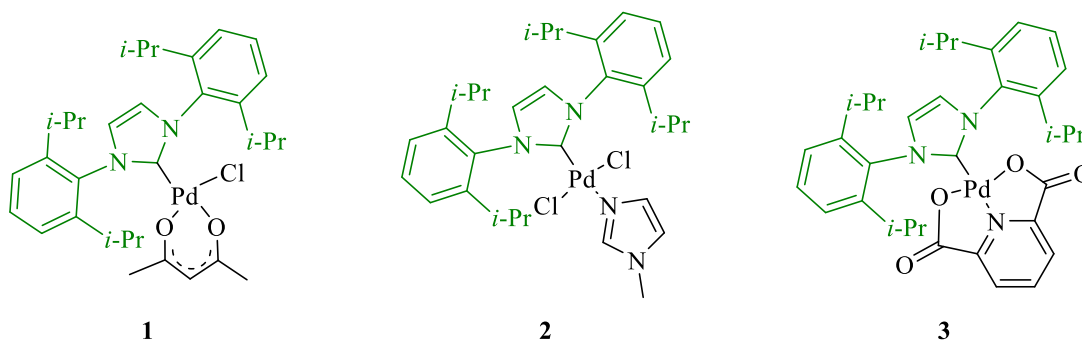
Des couplages encombrés ont pu être réalisés à partir du chlorure de 1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazolium (IPr•HCl) disponible commercialement.^[142–144] Les résultats des trois systèmes catalytiques sur le couplage de référence sont donnés dans le Tableau 9.

Un second exemple, avec un produit plus encombré, a été ajouté dans le tableau. L'augmentation de l'encombrement stérique d'un des partenaires de couplage entraîne une baisse significative du rendement de la réaction, montrant la difficulté d'obtenir un produit fortement encombré dans des conditions douces.

Tableau 9 : Comparatif des résultats obtenus avec les catalyseurs NHC-IPr



Catalyseur	R	x (mol%)	X	Base	Solvant	Température	temps	Rdt
1	Me	1	Br	KO <i>t</i> -Bu	DME	50 °C	2 h	94%
2	Me	1	Cl	KO <i>t</i> -Bu	Toluène	110 °C	4 h	98%
	<i>i</i> -Pr							84%
3	Me	2	Cl	NaO <i>t</i> -Bu	Dioxane	100 °C	15 h	97%
	<i>i</i> -Pr							54%



Une seconde génération de catalyseurs a ensuite été mise au point en augmentant l'encombrement stérique du ligand afin d'accroître l'efficacité de l'élimination réductrice. Pour cela, les groupes *iso*-propyles sur les phényles ont été remplacés par des benzhydryles (IPr*), permettant dans certains cas de diminuer la température ou la charge catalytique.^[145] Puis, des méthoxy ont été ajoutés en position *para* des phényles afin d'augmenter la richesse électronique du NHC (IPr*OMe, Figure 33).^[146]

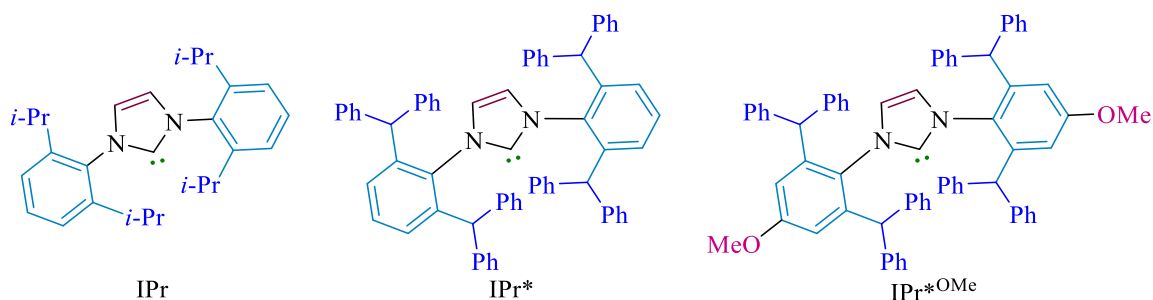
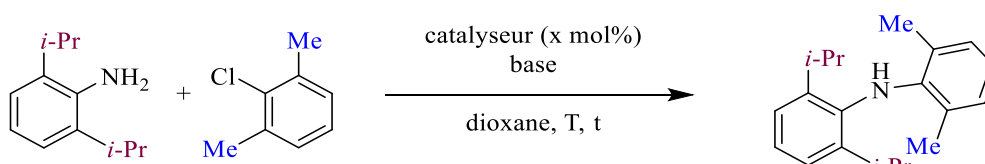


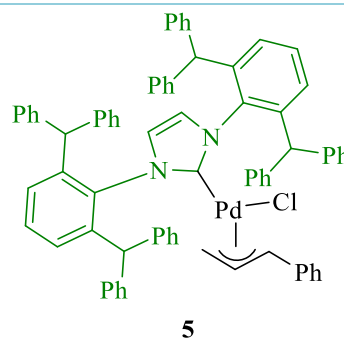
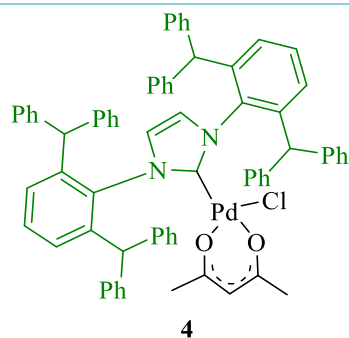
Figure 33 : NHC de la famille IPr – seconde génération

Les catalyseurs utilisant ces ligands ont permis d'abaisser la charge catalytique (Tableau 10). Malgré tout, aucun de ces exemples n'a lieu à une température inférieure à 50 °C.

Tableau 10 : Résultats obtenus avec les pré-catalyseurs 4 et 5



Catalyseur	x (mol%)	Base	Température	temps	Rdt
4	0.4	LiHMDS	110 °C	3 h	98%
5	0.1	Kot-Am	110 °C	12 h	92%



Le catalyseur **4** a également permis d'obtenir une amine tertiaire, à plus faible température mais un temps de réaction long et une charge catalytique plus importante (Schéma 60).

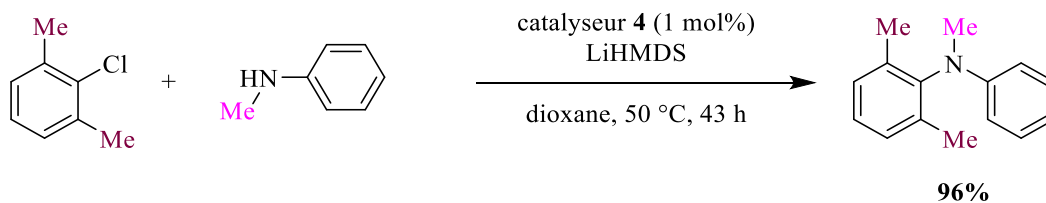


Schéma 60 : Réaction impliquant le catalyseur **4** pour obtenir une amine tertiaire

Les ligands présentés ci-dessus sont basés sur des imidazoles. Les NHCs peuvent également avoir un squelette imidazoline. Bien que la forme saturée et la forme insaturée aient des effets stériques et électroniques très proches, elles exercent des activités parfois différentes en catalyse.

Ainsi, Nolan a comparé un complexe de palladium avec un ligand IPr ou SIPr, et il a montré que la forme saturée conduit à de meilleurs rendements en un temps plus court que la forme insaturée. Sa méthode est particulièrement intéressante puisque la réaction a lieu à température ambiante, bien que le temps de réaction soit particulièrement long. Même avec des substrats relativement encombrés, de très bons rendements sont obtenus (Schéma 61).^[147] Cependant, peu de groupements fonctionnels sont décrits avec cette méthode. Outre les chaînes alkyles, seuls les groupements méthoxy et cyano sont utilisés sur le partenaire de couplage halogéné.

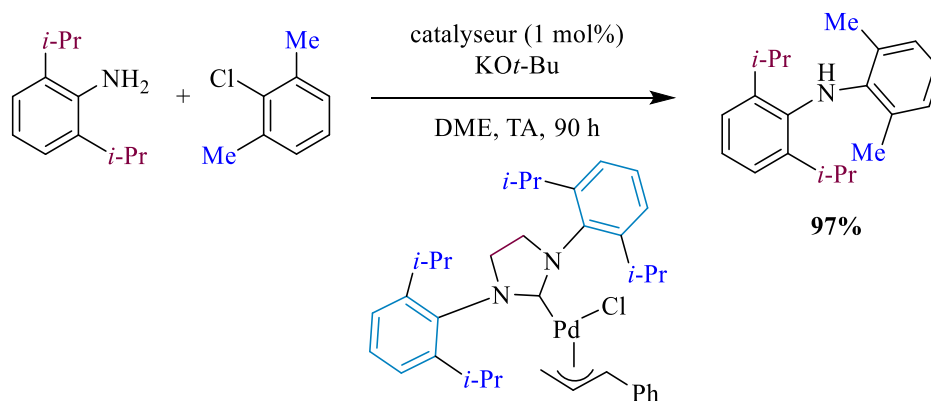


Schéma 61 : Utilisation d'un NHC saturé – Pd-SIPr

Toutefois, la différence de réactivité entre IPr et SIPr n'est pas toujours significative. De plus, la présence du ligand SIPr ne suffit pas à permettre systématiquement un couplage de Buchwald-Hartwig à température ambiante, montrant aussi l'importance des autres ligands sur le palladium.^[148]

Dérivées des NHCs, les oléfines *N*-hétérocycliques (NHOs) ont aussi prouvé leur efficacité lors d'aminations de Buchwald-Hartwig de substrats encombrés grâce au ligand ^{Me}IPrCH₂. Elles possèdent une double liaison exocyclique fortement polarisée, conduisant à une accumulation de la charge négative sur le carbone exocyclique. Les NHOs sont moins encombrés que les NHCs et permettent une plus forte interaction mou-mou NHO-Pd⁰ pendant le cycle catalytique. Dans ce cas, le NHO n'est pas pré-coordiné au palladium. De très bons rendements sont obtenus, même avec des partenaires encombrés, mais la température nécessaire est de 80 °C (Schéma 62).^[149]

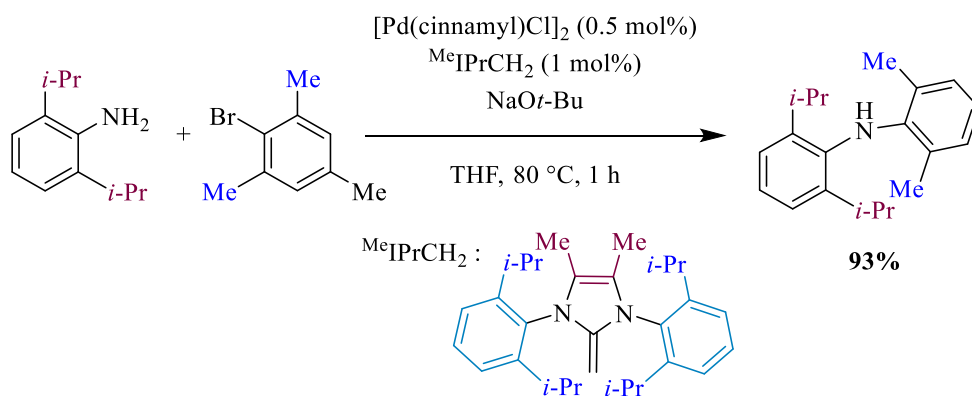


Schéma 62 : Utilisation d'une oléfine N-hétérocyclique

b) Couplages avec d'autres métaux

i) Nickel

Le nickel représente une alternative viable au palladium, moins toxique et à un prix plus raisonnable. L'agence européenne de médecine fixe la quantité maximale de nickel par voie orale à 220 $\mu g/jours$, la convention des Etats-Unis sur la pharmacopée monte même jusqu'à 500 $\mu g/jours$ (la dose de palladium est de 100 $\mu g/jours$).^[150,151]

Il a également été utilisé pour réaliser un couplage de type Buchwald-Hartwig encombré en présence d'un ligand NHC. Les complexes de nickel diimidazolium NHC sont généralement sensibles à l'eau mais ces catalyseurs semblent plus stables, probablement grâce à l'encombrement stérique important (Schéma 63).^[152]

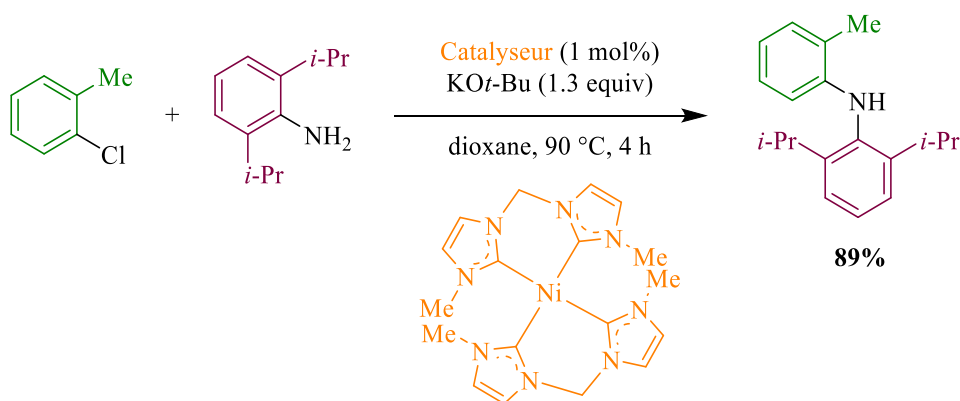


Schéma 63 : Couplage de type Buchwald-Hartwig utilisant du nickel

Cependant, cette réaction au nickel nécessite une température élevée pour un encombrement relatif. Elle semble donc difficilement applicable à une transformation atroposélective.

ii) Cuivre

Le cuivre aussi est connu pour réaliser des couplages C-N. Ce métal a l'avantage d'être peu cher et peu toxique. La quantité maximale de cuivre fixée par l'agence européenne de médecine et la convention des Etats-Unis sur la pharmacopée est plus de dix fois plus importante pour le cuivre que pour le palladium (1000 – 2500 µg/ jours contre 100 µg/ jours).^[150,151] Malheureusement, ce métal nécessite souvent de travailler avec des températures élevées.

Bien que la plupart des exemples de couplage d'Ullmann ou de Chan-Lam soient limités par l'encombrement stérique des partenaires de couplages, Lalic a développé un couplage oxydant de réactifs organoborés permettant la synthèse d'anilines encombrées à partir d'un précurseur alcoxyamine activé (Schéma 64).^[153]

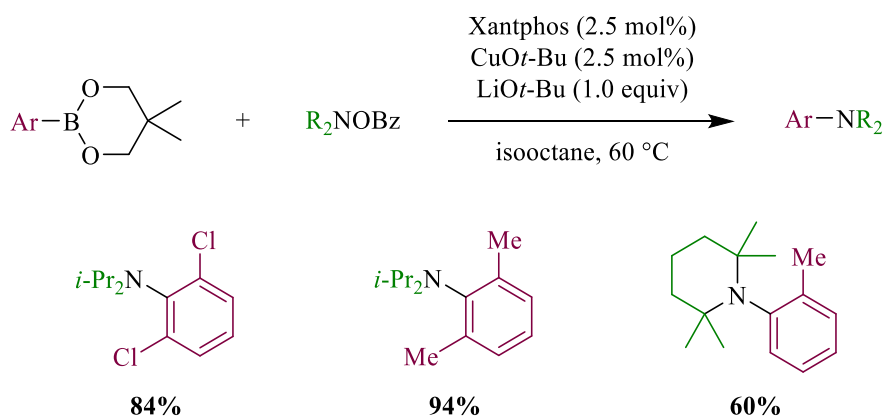


Schéma 64 : Couplage de type Chan-Lam encombré

Un avantage du couplage de type Chan-Lam par rapport à celui de type Buchwald-Hartwig est qu'il ne nécessite pas de conditions inertes et peut généralement être effectué à des températures moins élevées. Dans le cas qui nous intéresse ici, une diphosphine a été utilisée comme ligand et le couplage nécessite malgré tout un chauffage à 60 °C.^[153]

Les couplages d'Ullmann, ou de Goldberg lorsque des amides sont impliqués, nécessitent bien souvent des conditions drastiques, notamment des températures très élevées, et ne sont pas compatibles avec des substrats trop encombrés. Cependant, un ligand de type benzodiazépinone a été utilisé pour réaliser des couplages d'amides secondaires en amides tertiaires. Des amides tertiaires disubstitués aux positions *ortho* peuvent être obtenus malgré un rendement faible (Schéma 65). Toutefois, la température nécessaire est très élevée.^[154]

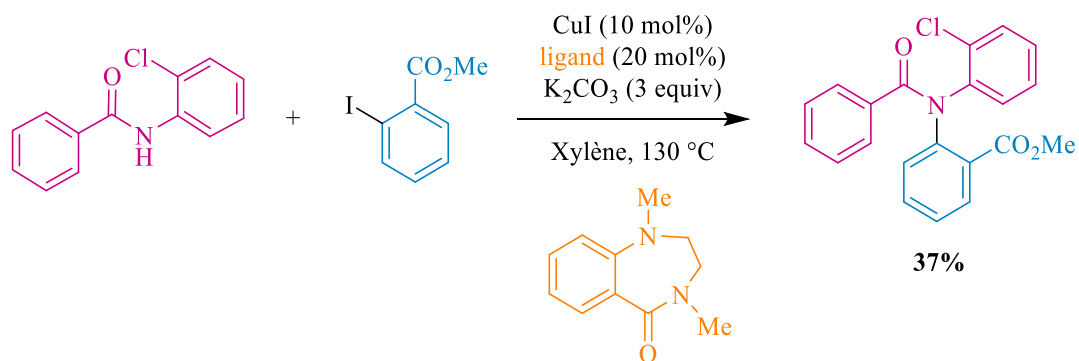


Schéma 65 : Réaction de Goldberg sur une amide secondaire encombrée

Enfin, il a été montré que l'irradiation lumineuse facilite les couplages de type Ullmann, permettant de les réaliser dans des conditions plus douces. Fu a ainsi développé une méthode permettant de coupler, à température ambiante, une large variété de nucléophiles azotés et d'électrophiles, parmi lesquels des iodures d'aryle encombrés. Toutefois, la méthode n'a pas été testée avec des substrats disubstitués en position *ortho* de l'aryle (Schéma 66).^[155]

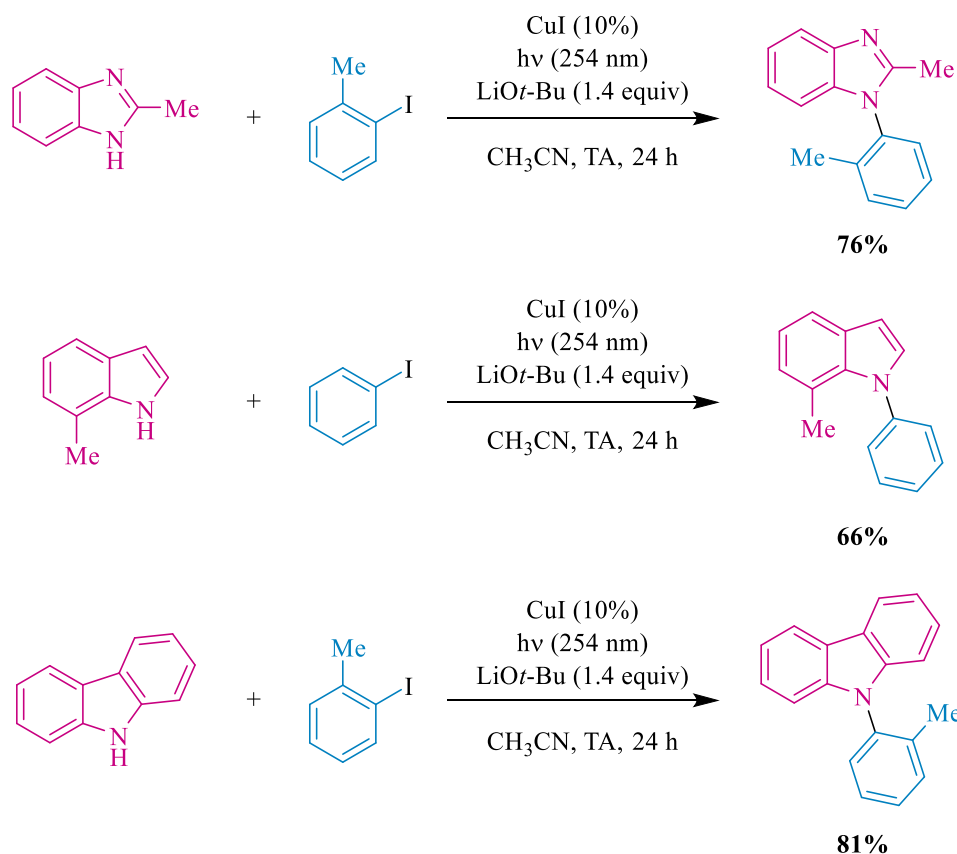


Schéma 66 : Couplages d'Ullmann photoinduits

c) Conclusion

Les systèmes catalytiques utilisés jusqu'à présent ne sont généralement pas assez réactifs pour que le couplage entre des partenaires encombrés puisse avoir lieu dans des conditions suffisamment douces pour garantir l'atropostabilité du produit.

Afin de développer une méthodologie générale d'obtention de squelettes à chiralité axiale C-N par une réaction de couplage, il semble donc nécessaire d'utiliser des partenaires plus réactifs. Dans ce but, nous nous sommes intéressés aux iodes hypervalents pour remplacer les halogènes et résoudre l'antagonisme entre la nécessité d'utiliser des partenaires de couplage encombrés et l'obligation de conditions douces pour ne pas racémiser l'axe de chiralité au cours de la réaction.

4) Vers les iodes hypervalents

a) Généralités

L'intérêt pour les iodes hypervalents n'est pas nouveau : ils sont utilisés dans de nombreuses réactions organiques et offrent une alternative non toxique, efficace et utilisable dans des conditions douces comparativement aux oxydants basés sur des métaux lourds toxiques (comme le mercure, le thallium ou le plomb) ou aux catalyseurs organométalliques ayant un coût important.

Le terme « hypervalent » désigne des molécules ayant un élément des groupes 15 à 18 du tableau périodique dépassant la règle de l'octet dans sa couche de valence.

Il existe deux grandes familles d'iodes hypervalents :^[156]

- Les iodes (III), aussi appelés λ^3 -iodanes

Ils ont un total de 10 électrons sur l'atome d'iode et comportent une liaison hypervalente, liaison linéaire à 3 centres (L-I-L) et 4 électrons utilisant l'orbitale non hybridée 5p de l'iode (et une orbitale de chaque ligand impliqué). Elle est fortement polarisée, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente classique et est à l'origine de la grande électrophilie des λ^3 -iodanes.

On les sépare en deux catégories :

- Lorsque deux ligands X sont liés à l'iode par un hétéroatome, ils ont une géométrie bipyramide trigonale déformée, avec les ligands X en positions apicales et le ligand R, lié

par un atome de carbone (le moins électronégatif) ainsi que les deux paires d'électrons non liantes en position équatoriale (Figure 34).

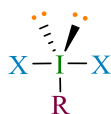


Figure 34 : λ^3 -iodanes avec deux ligands X

- Les sels d'iodoniums ont deux ligands carbonés et un motif anionique étroitement associé à la molécule. Les structures aux rayons X montrent un angle R-I-R proche de 90° et une interaction secondaire significative entre l'atome d'iode et l'anion (avec une distance autour de 2.3 – 2.7 Å). Leur géométrie est donc proche de la catégorie précédente, bipyramide pseudo-trigonale (Figure 35). Parmi eux, les plus étudiés et utilisés sont les sels de diaryliodoniums.



Figure 35 : λ^3 -iodanes avec deux ligands R

- Les iodes (V), aussi appelés λ^5 -iodanes

Ils ont un total de 12 électrons sur l'atome d'iode et une structure octaédrique distordue, le groupe R et la paire d'électrons non liante étant en positions apicales et les 4 ligands X en positions basales. 2 liaisons hypervalentes orthogonales à 3 centres et 4 électrons lient les ligands X à l'atome d'iode (Figure 36).

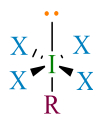


Figure 36 : λ^5 -iodanes

A noter que des iodes (VII) existent également, mais seuls des composés inorganiques sont connus à ce jour (par exemple IF_7).

La présence d'un noyau aromatique est essentielle pour assurer la stabilité des iodes hypervalents et permettre de les isoler (même si quelques exemples avec des alkyles portant des groupes fortement électro-attracteurs stabilisants ont été également décrits).

Les iodes hypervalents au degré d'oxydation (III) portant deux ligands X liés par un hétéroatome et ceux au degré d'oxydation (V) sont fréquemment utilisés pour des oxydations sélectives, alors que les sels d'iodonium servent d'agents de transfert de ligand R.

Dans la suite, nous nous intéresserons donc plus particulièrement aux sels de diaryliodonium et à leur utilisation en tant que partenaire de couplage.

Le premier représentant de cette famille a été synthétisé en 1894 par Meyer et Hartmann.^[157]

Ils représentent de bons agents arylants grâce à leur forte déficience en électron au niveau de l'atome d'iode, associé au fait que l'iodobenzène est un excellent groupe partant. En effet, il est environ 10^6 fois meilleur que le triflate (lui-même 10^6 fois meilleur que le tosylate).^[158]

Ce sont des composés stables à l'air et résistants à l'humidité. Leur solubilité dans les solvants organiques dépend notamment de leur anion, qui est généralement non nucléophile : ils sont peu solubles lorsqu'il s'agit d'un halogène, mais les anions triflate ou tétrafluoroborate permettent d'augmenter considérablement leur solubilité. Contrairement au λ^3 -iodanes ayant 2 ligands X, qui conservent leur géométrie en forme de T en solution, la structure des sels de diaryliodonium en solution reste sujette à débat et dépendrait probablement de la nature de l'anion et du solvant.^[159,160]

La liaison hypervalente a trois orbitales, : une liante, une non liante et une anti-liante. Les λ^3 -iodanes sont électrophiles au niveau de l'atome d'iode en raison du nœud de l'orbitale non liante de la liaison hypervalente (Figure 37).

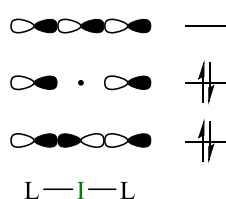


Figure 37 : Orbitales de la liaison hypervalente

En l'absence de métaux, les sels de diaryliodonium réagissent avec divers nucléophiles en formant une liaison Nu-I qui libère le ligand anion. Puis une élimination réductrice forme le produit Nu-Ar. Un inconvénient majeur est la formation en quantité stœchiométrique du sous-produit Ar-I libéré au moment de l'élimination réductrice et qui rend ce type de réaction peu économique en atomes.

Lors de réactions métallo-catalysées, ils se comportent comme une version beaucoup plus réactive d'iodures d'aryles lors de l'addition oxydante sur le métal.^[159,160]

b) Couplages C-N encombrés sans métaux

Comme nous l'avons vu précédemment, les métaux de transition ont été utilisés pour réaliser quelques couplages C-N métallo-catalysés encombrés. Les iodes hypervalents peuvent en être un substitut dans le but de promouvoir la formation de liaison C-N, comme l'a montré Olofsson en 2015.

Ainsi, elle a mis à réagir des amides acycliques avec des sels de diaryliodonium, en l'absence de métaux, pour conduire au produit de *N*-arylation avec de bons rendements. Grâce à la forte réactivité des iodes hypervalents, la réaction a lieu à température ambiante (Schéma 67).^[161]

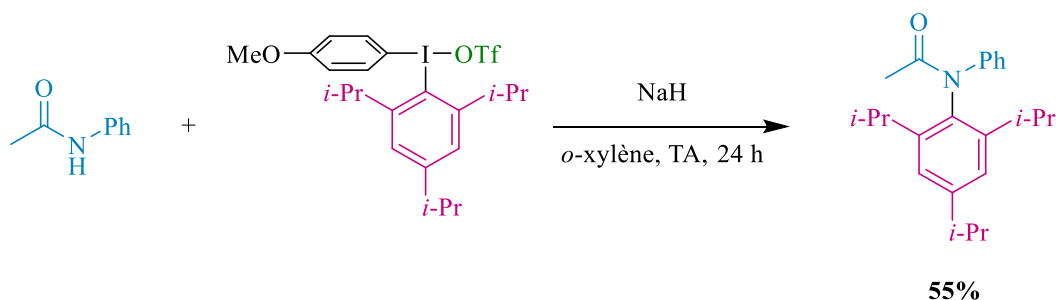


Schéma 67 : *N*-arylation d'amides secondaires à température ambiante

Deux mécanismes sont envisagés, l'un passant par un réarrangement [1,2], l'autre par un réarrangement [2,3]. Des calculs théoriques ont déjà montré que le réarrangement [2,3] intervient préférentiellement lors de l' α -arylation d'énolates par des iodes hypervalents.^[162] De plus, l'intermédiaire B serait plus probable lorsque un amide tertiaire encombré est obtenu, afin de limiter la gêne stérique (Schéma 68).

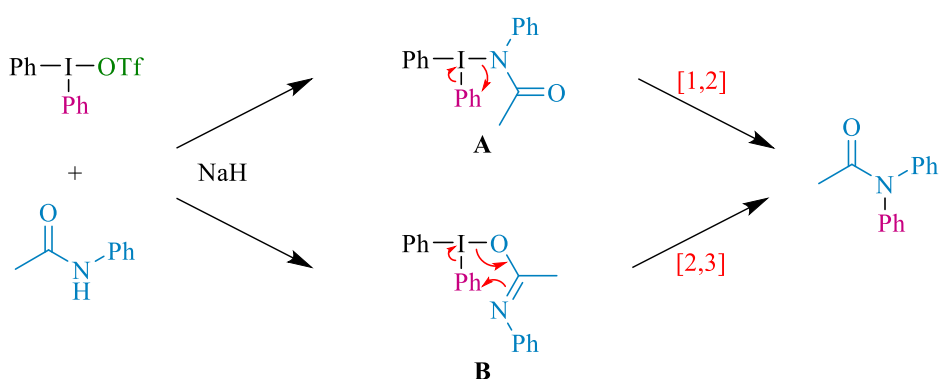


Schéma 68 : Mécanismes possibles pour la *N*-arylation d'amides secondaires

L'année suivante, Muñiz a synthétisé des dérivés de succinimide (Schéma 69).

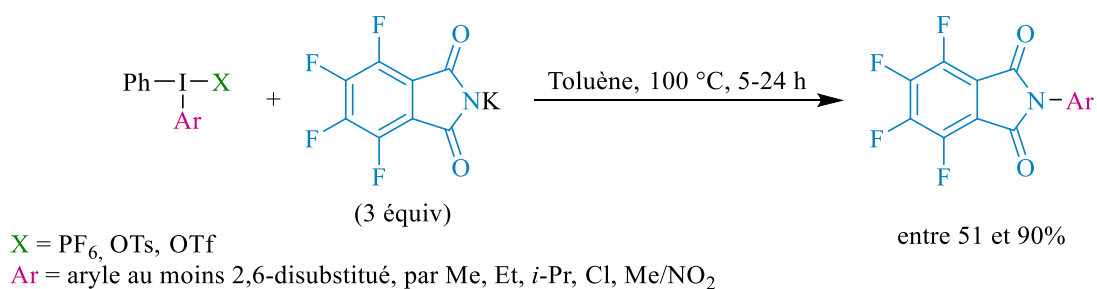


Schéma 69 : Formation d'anilines encombrées par utilisation d'iodes hypervalents

Les 4-nitro et 4-bromophthalimides ainsi que le succinimide, la saccharine ou encore le 1,8-naphthalimide ont également été couplés avec succès.

La première étape est un échange d'anion au niveau de l'atome d'iode, puis se produit une étape similaire à une élimination réductrice, procédant *via* un état de transition à trois centres et 4 électrons (Schéma 70).

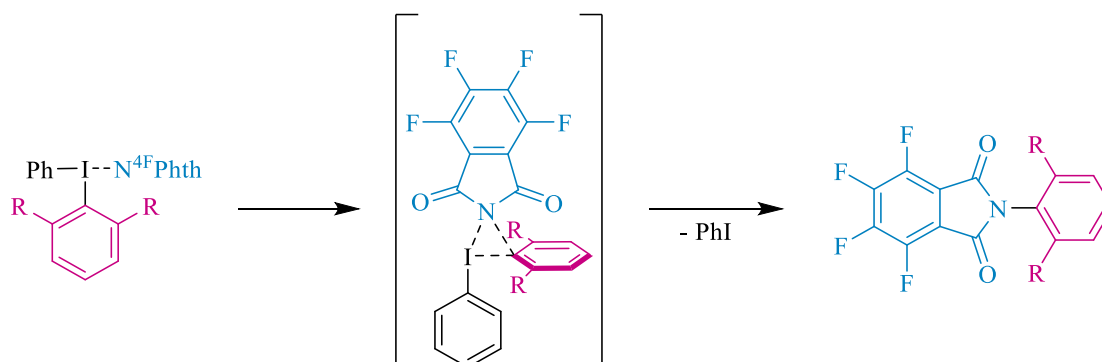


Schéma 70 : Mécanisme de formation de la liaison C-N

L'encombrement dû au motif 2,6-disubstitué ajoute de l'encombrement stérique à l'état de transition, facilitant l'élimination réductrice et assurant une régiosélectivité complète avec l'aryle le plus substitué sur l'iode hypervalent.^[163]

c) Couplage C-N catalysé au cuivre

Dans les exemples ci-dessus, le sel d'iodonium est utilisé en substitution au métal. Notre objectif étant d'introduire de la chiralité axiale, nous souhaitons utiliser un catalyseur métallique qui pourrait se coordonner à un auxiliaire ou à un ligand chiral, et ainsi permettre une réaction stéréocontrôlée. Dans la littérature, des précédents de *N*-arylations utilisant des sels d'iodonium et catalysés au cuivre sont décrits.

Les iodes hypervalents ayant une liaison iode-azote ont montré leur efficacité lors de C-H aminations oxydantes d'arènes et hétéroarènes.

Ainsi, les sulfonylimino- λ^3 -iodanes sont les plus utilisés pour transformer une liaison C-H en liaison C-N (Figure 38).^[164,165]

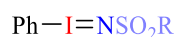


Figure 38 : Formule générale des sulfonylimino- λ^3 -iodanes

Des iodes hypervalents bissulfonimides peuvent également être synthétisés, comme le montre l'exemple de Moriyama avec préparation du λ^3 -iodane en position C3 d'indoles (Schéma 71).^[166,167]

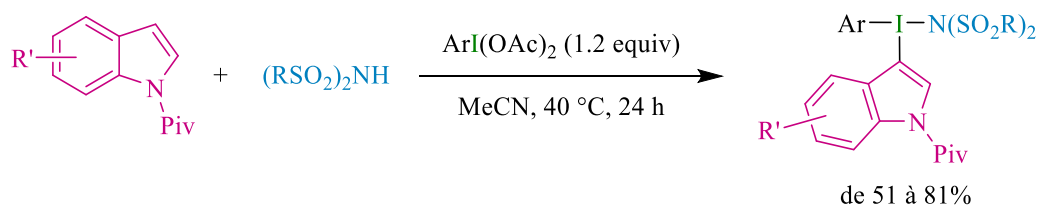


Schéma 71 : Synthèse de bissulfonimides iodanes

En présence de cuivre, l'élimination réductrice conduit à la formation de la liaison carbone-azote (Schéma 72).

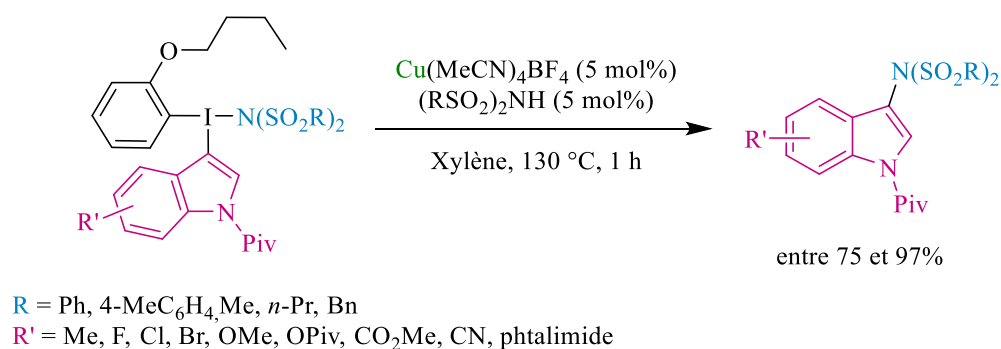


Schéma 72 : Couplage C-N en position 3 d'un indole

L'addition oxydante d'un Cu(I) pour obtenir un intermédiaire Cu(III), suivie d'une élimination réductrice qui régénère le Cu(I) permet d'obtenir le produit de couplage entre deux des ligands de l'iode hypervalent initial. Le troisième joue le rôle d'excellent groupe partant, il forme Ar-I (Schéma 73).

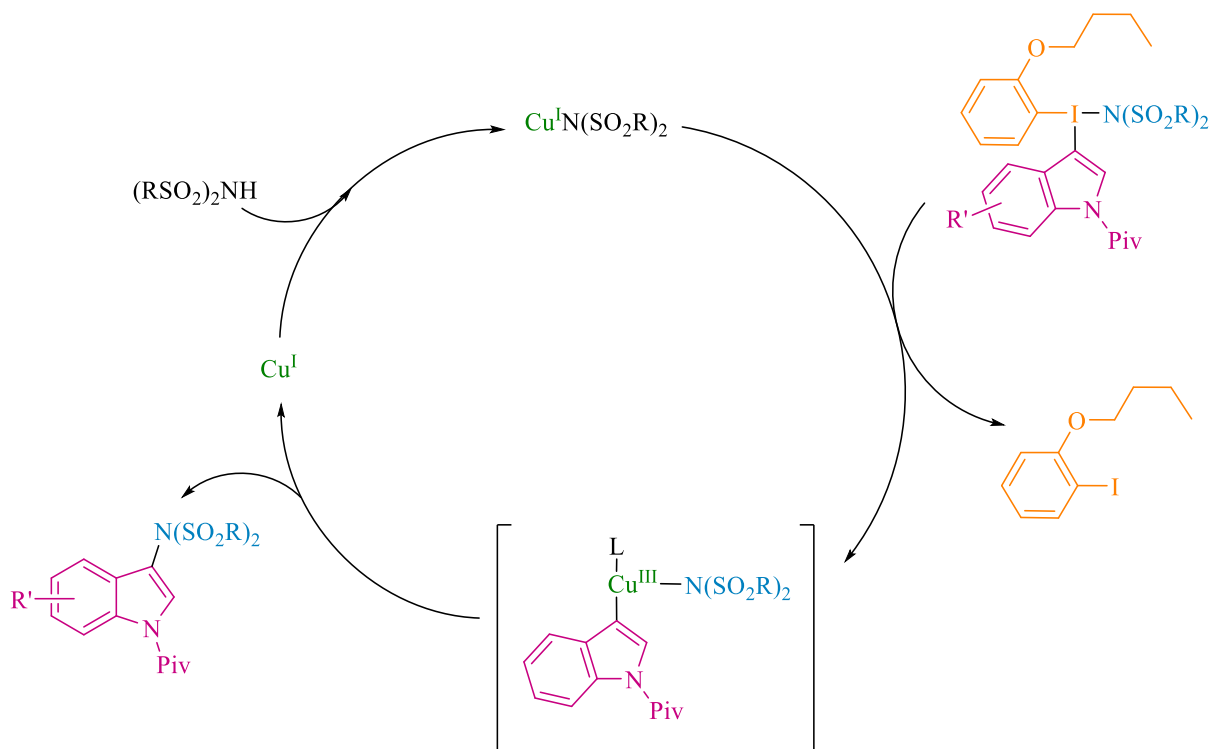


Schéma 73 : Mécanisme proposé

La synthèse en un seul pot a été tentée avec succès, permettant la préparation *in situ* d'iodes hypervalents, suivie du couplage C-N catalysé au cuivre avec des rendements similaires (Schéma 74).^[167]

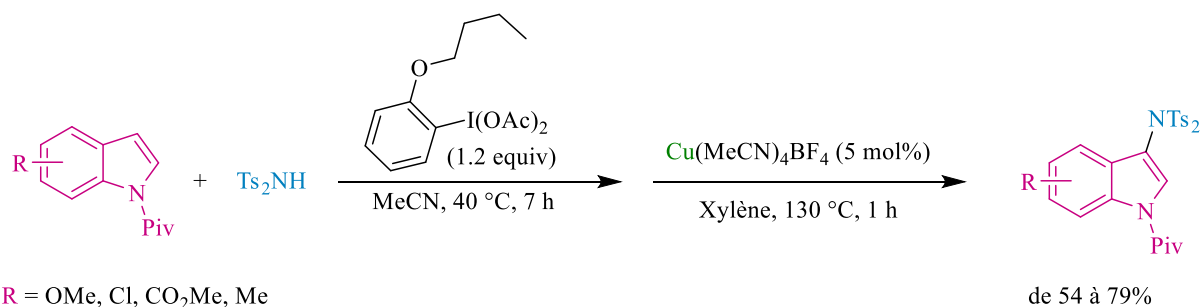
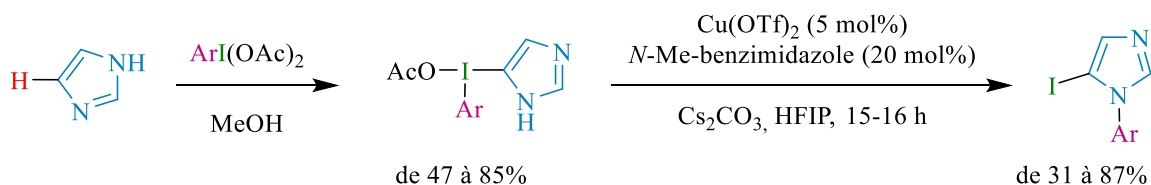


Schéma 74 : Synthèse en un seul pot

De manière similaire, Shafir a obtenu un iode hypervalent portant un ligand imidazole lié par un atome de carbone. Ce dernier peut ensuite subir un transfert d'aryle catalysé au cuivre vers l'azote voisin. Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet d'obtenir le *N*-arylimidazole substitué en position 5 (Schéma 75).^[168]


 Schéma 75 : Synthèse de *N*-arylindoles substitués en position 5

La méthode est compatible avec des aryles diversement substitués, notamment des mono- et bis-*ortho* substitués, donnant accès à des produits très encombrés par migration intramoléculaire catalysée au cuivre d'un fragment aryle, d'un atome d'iode vers un atome d'azote.

Dans un premier temps, le motif phényle est transféré de l'atome d'iode vers le cuivre. Puis une élimination réductrice conduit au *N*-imidazole souhaité (Schéma 76).^[168]

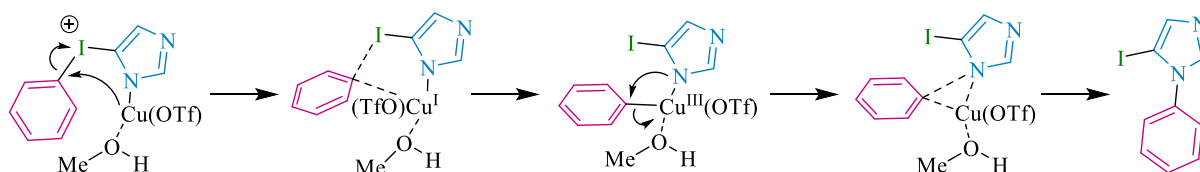
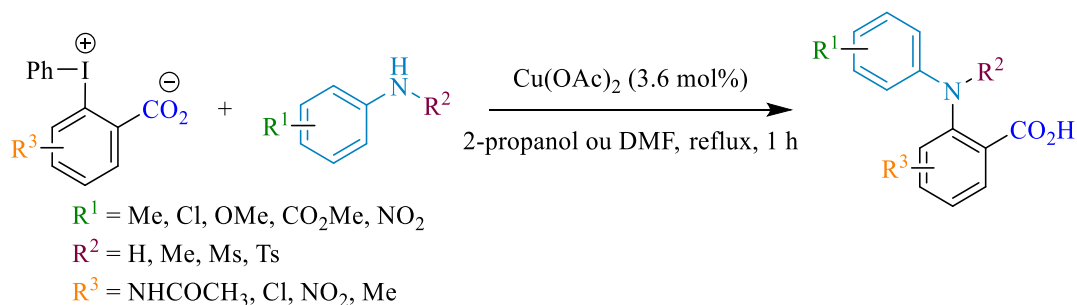


Schéma 76 : Mécanisme envisagé

Les méthodes utilisant un ligand azoté sur l'iode hypervalent sont donc très intéressantes. Cependant, elles ne sont pas compatibles avec le transfert d'amines car ces dernières sont oxydées en présence d'iodes hypervalents monoarylés.^[169-172]

En revanche, les amines sont stables à l'oxydation en présence de sels de diaryliodonium, ces derniers peuvent donc être utilisés pour la *N*-arylation intermoléculaire d'amines en présence de cuivre.

Dans un premier temps, des diphényliodonium-2-carboxylates ont permis la substitution d'acides benzoïques en *ortho* par des anilines. La réaction est sélective et seul l'aryle portant l'acide carboxylique est substitué (Schéma 77).^[173,174]


 Schéma 77 : *N*-arylation à partir d'un diphényliodonium-2-carboxylate

Le champ d'application a ensuite été étendu à d'autres anilines ainsi qu'à des amines aliphatiques secondaires, mais aussi à des azoles et à des amides cycliques réagissant avec un sel de diaryliodonium symétrique (Schéma 78).

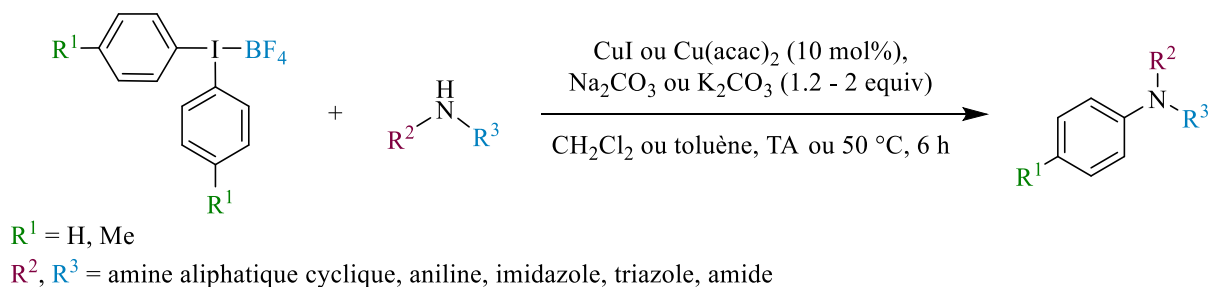


Schéma 78 : N-arylation de divers nucléophile à partir d'un iode hypervalent symétrique

Cette méthode a pour avantage d'avoir lieu à température ambiante lorsque le nucléophile est une amine aliphatique ou une aniline, et en présence d'une base faible, ce sont donc des conditions douces.^[175]

Cependant, seuls les sels de diaryliodonium symétriques peuvent être utilisés. Dans le cas des sels dissymétriques, un mélange de produits N-arylés est généralement obtenu. Or il peut être intéressant d'utiliser des sels non symétriques, notamment lorsque le groupe aryle à transférer porte un substituant coûteux à mettre en place.

Suna a résolu ce problème en publiant un transfert régiosélectif d'amines vers l'aromatique voulu d'un sel de diaryliodonium non symétrique. Il a utilisé le mésitylène en tant que ligand non transférable et réalise ainsi la C-H amination d'arènes et d'hétéroarènes riches en électrons par une synthèse à température ambiante en un seul pot impliquant la synthèse *in situ* d'un sel de diaryliodonium (Schéma 79).

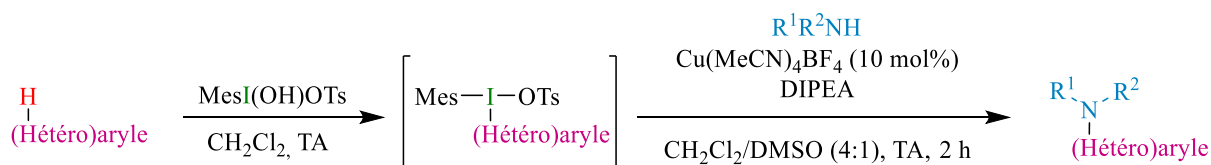


Schéma 79 : C-H amination par utilisation de sels de diaryliodonium non symétriques

La formation de l'iode hypervalent *in situ* adopte la même régiosélectivité qu'une substitution électrophile aromatique. Elle a été testée sur différents hétéroarènes riches en électrons (des indoles, des pyrroles, des pyrrolopyridines, des thiénopyrroles, des pyrrolopyrimidines, des diazoles, un uracile) ainsi que sur des arènes riches en électrons diversement substitués.

Concernant le nucléophile, cette méthode est compatible avec de nombreuses amines aliphatiques primaires et secondaires ainsi qu'avec des anilines. Elle tolère des groupements fonctionnels variés. Différents mécanismes ont été envisagés pour expliquer ce couplage C-N. Des tests ont montré que l'espèce catalytiquement active est un sel de Cu(I). L'addition de piègeurs de radicaux n'affecte pas la réaction. D'après une étude cinétique, la réaction est d'ordre 1 par rapport au catalyseur de cuivre et à l'amine mais d'ordre zéro par rapport à l'iode hypervalent. Cela suggère que l'étape cinétiquement déterminante serait la complexation de l'amine au cuivre, puis la réaction avec l'iode hypervalent serait rapide. Le mécanisme le plus probable passerait par une addition oxydante de l'iode hypervalent sur le complexe Cu(I) – amine, formant un intermédiaire Cu(III). Le groupe mésityle n'est pas transférable et permet un contrôle de la régiosélectivité de l'addition oxydante. Cette étape est suivie d'une déprotonation de l'amine complexée puis une élimination réductrice permet de régénérer le Cu(I) et d'obtenir le produit (Schéma 80).

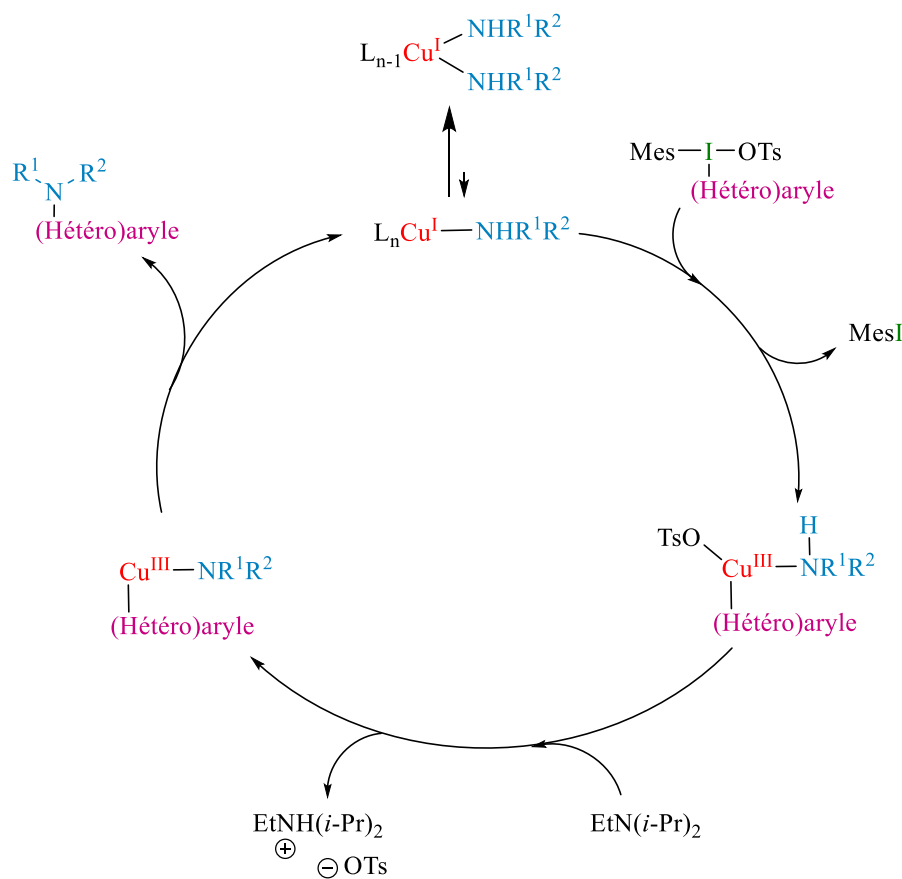


Schéma 80 : Mécanisme proposé

Toutefois, des précautions restent à prendre puisque des études mécanistiques plus poussées sont nécessaires pour affirmer ou infirmer ces hypothèses.^[176]

Le champ d'application de cette réaction a ensuite été étendu en utilisant le ligand très encombrant 2,4,6-triisopropylphényle sur le précurseur d'iode hypervalent, en combinaison avec un acide fort (TsOH ou TfOH). Des aminations C-H en position *para* sont réalisées sur des aryles riches en électrons. A nouveau, la régiosélectivité *para* est contrôlée à l'étape de formation du sel de diaryliodonium (elle est toujours régie par les règles d'une substitution électrophile aromatique).^[177]

5) Conclusion

La chiralité est présente partout autour de nous. Elle a également été étudiée avec attention par les chimistes. Parmi les différentes formes de chiralité qui existent, la compréhension et l'utilisation de l'atropoisomérisation a fait du chemin depuis une centaine d'années. Toutefois, la restriction de rotation autour d'une liaison C-C prend encore aujourd'hui une place très importante dans le domaine.

Malgré tout, l'atropoisomérisation C-N tend à se faire une place de plus en plus importante. Quelques molécules d'intérêt biologique, naturelles, mais aussi des ligands pour la synthèse asymétrique ou encore des matériaux exhibant un axe de chiralité C-N ont déjà montré un fort potentiel.

Ce n'est certainement que le début de cet essor puisqu'une limitation importante à l'évaluation et au développement de telles molécules est le manque de méthodes générales pour les synthétiser de façon énantio pure. En effet, même si un certain nombre de possibilités existent, entre un dédoublement d'un mélange racémique, une désymétrisation d'une molécule prochirale, une fonctionnalisation intermoléculaire, une cycloaddition ou encore la formation de la liaison C-N, elles nécessitent généralement l'utilisation de substrats spécifiques et manquent donc de généralité.

On peut d'ailleurs s'étonner de ne compter aucun couplage C-N métallo-catalysé parmi les méthodes décrites, alors que les couplages de Buchwald-Hartwig, d'Ullmann ou encore de Chan-Lam sont des méthodes très documentées et utilisées pour former une liaison C-N. Si aucune version atroposélective de ces couplages n'existe, cela s'explique par leur forte dépendance à l'encombrement stérique. En effet, afin de créer un axe de chiralité C-N atropostable par couplage métallo-catalysé, les partenaires de couplage utilisés doivent être suffisamment encombrés. Mais cela implique généralement l'utilisation de conditions de réaction dures et notamment des températures de réaction élevées, ce qui n'est pas compatible avec l'atropostabilité des composés à chiralité axiale C-N.

Le but de cette thèse est de répondre à ce défi scientifique majeur. Nous avons considéré qu'il serait particulièrement utile de mettre au point une méthode générale de synthèse de composés ayant un axe de chiralité C-N par réaction de couplage métallo-catalysé. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux

iodes hypervalents, et plus particulièrement aux sels de diaryliodonium. En effet, ces derniers ont montré leur efficacité en tant que « super électrophiles » pour réaliser des couplages au cuivre à température ambiante. Notre projet était donc de les utiliser pour réaliser le premier couplage C-N atroposélectif catalysé au cuivre. Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la mise au point d'un couplage C-N atropodiastéréosélectif, à l'aide d'un auxiliaire chiral présent sur un partenaire de couplage. Puis, nous étudierons la possibilité de réaliser un couplage C-N atropoénantiosélectif en utilisant un ligand chiral (Figure 39).

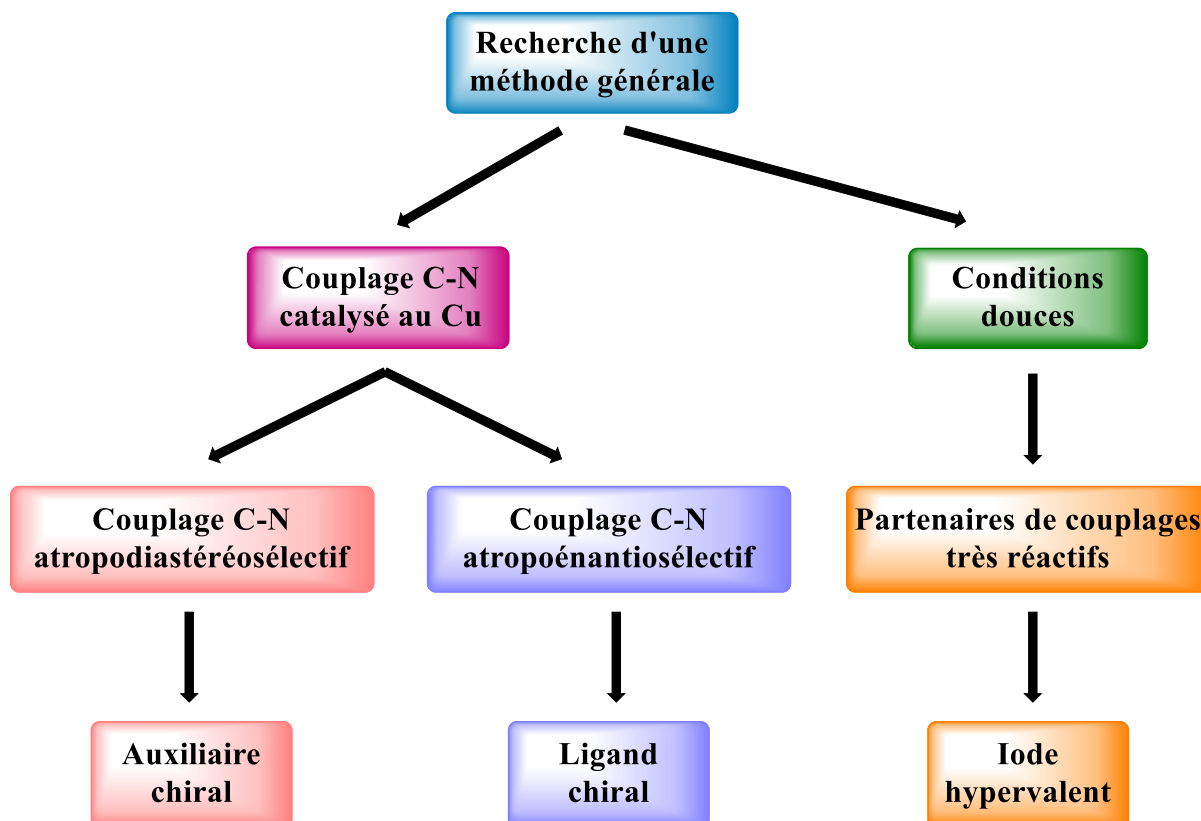


Figure 39 : Objectif de la thèse

**Chapitre II : Etude d'un couplage C-N
atropodiaséréosélectif catalysé au cuivre**

1) Introduction

a) Les λ^3 -iodanes chiraux

L'objectif de cette thèse est de préparer de nouveaux composés à chiralité axiale C-N et de développer une méthode générale de synthèse efficace et stéréosélective. Nous avons choisi de réaliser un couplage C-N atroposélectif catalysé au cuivre.

En s'inspirant des résultats décrits par Suna,^[176] celui-ci aurait lieu en présence d'un partenaire de couplage azoté et d'un sel de diaryliodonium, partenaire très réactifs, dans l'objectif de réaliser la réaction à température ambiante pour garantir l'atropostabilité du produit (Schéma 81). De plus, les amines ne sont pas oxydées en présence de ces sels de diaryliodonium.

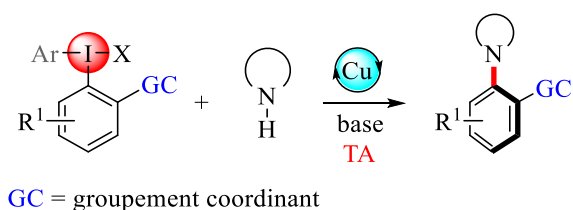


Schéma 81 : Objectif de cette thèse

Afin d'optimiser nos chances et du fait de l'expertise de notre laboratoire, nous avons décidé, dans un premier temps, de réaliser un couplage atropodiastéréosélectif en introduisant la chiralité sur l'un des partenaires de couplage.

Un certain nombre d'iodes hypervalents chiraux sont décrits dans la littérature.

L'induction asymétrique induite par les λ^3 -iodanes peut provenir de 3 catégories d'iodes hypervalents chiraux (Figure 40):^[178-181]

- Un centre stéréogène est présent sur l'un des ligands de l'iode (Figure 40, en bleu). Un ou plusieurs hétéroatomes peuvent permettre de rapprocher la chiralité de l'atome d'iode grâce à des liaisons halogènes. Parmi les exemples de cette catégorie, certains comprennent une chiralité hélicoïdale induite notamment par une structure résorcinol-lactate (Figure 40, en bleu souligné), plus d'informations sur cette forme de chiralité sont données après la Figure 40 ;
- Un ligand biphényle, un spirocycle ou une hélice introduit un axe de chiralité (Figure 40, en rouge) ;
- Un cyclophane chiral apporte une chiralité planaire (Figure 40, en orange).

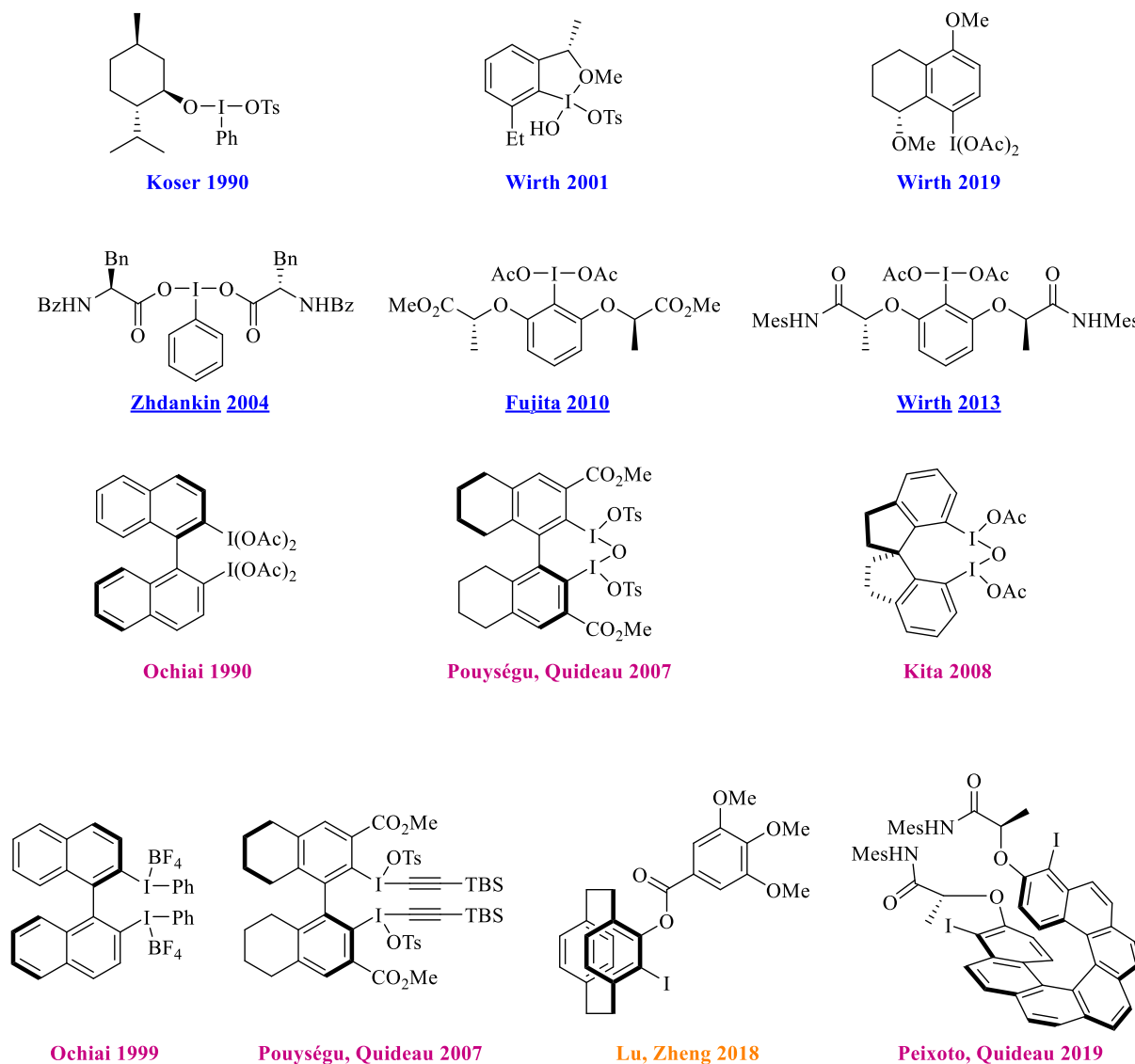


Figure 40 : Exemples de λ^3 -iodanes (ou précurseurs) chiraux

Il est important de revenir sur la chiralité hélicoïdale, non évidente à première vue, des composés notamment mis au point par Zhdankin, Fujita ou encore Wirth. Comme nous le verrons par la suite, l'incorporation d'une chiralité hélicoïdale proche de l'iode hypervalent s'est révélée très intéressante, permettant l'accès à de nouvelles molécules avec des excès énantiomériques jamais atteints auparavant. Ces molécules à symétrie C_2 comprennent des interactions intramoléculaires qui permettent de mettre en évidence la chiralité hélicoïdale (Figure 41) :

- $n - \sigma^*$ entre l'iode hypervalent déficient en électrons et le doublet non liant du carbonyle ;
- la liaison hydrogène possible entre le NH et des atomes basiques présents sur les ligands L ;
- d'autres interactions non covalentes (comme les interactions π - π).

Ces interactions permettent de générer une structure en trois dimensions, qui est déterminante pour l'induction asymétrique d'un grand nombre de transformations.

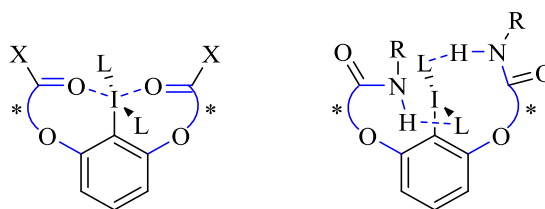


Figure 41 : Structures présentant une chiralité hélicoïdale

Ces iodes hypervalents chiraux peuvent être utilisés en quantité stœchiométrique ou être générés *in situ* à l'aide d'un co-oxydant. Ils ont été utilisés dans diverses transformations asymétriques :

- Les oxydations : il s'agit de la famille de transformations la plus développée. Elle se décline sous plusieurs formes, comme l'oxydation de thioéthers, la fonctionnalisation en α de carbonyles, celle d'alcènes, les réactions désaromatisantes ou encore les réarrangements oxydants ;
- Les transferts d'un ligand de l'iode : en présence ou non de métaux. Il est toutefois à noter que les méthodes connues n'impliquent pas de métaux de transitions.

Quelques exemples marquants de réactions sont décrits dans la suite.

i) Oxydation de thioéthers

Les premiers iodes hypervalents chiraux ont été synthétisés à partir de l'iodosobenzène **1**, disponible commercialement, et de différents dérivés de l'anhydride *L*-tartrique, pour donner les λ^3 -iodanes **2a-c** (Schéma 82).^[182]

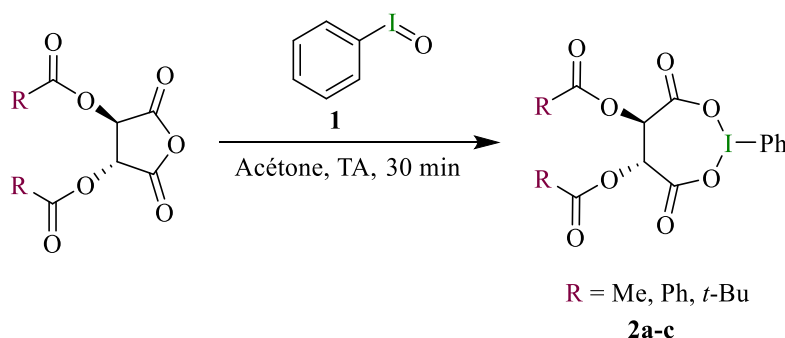


Schéma 82 : Premiers iodes hypervalents chiraux

Ces derniers ont été utilisés dans une oxydation asymétrique de thioéthers prochiraux et ont conduit à de bons rendements avec des énantiosélectivités modestes (<53%, Schéma 83).

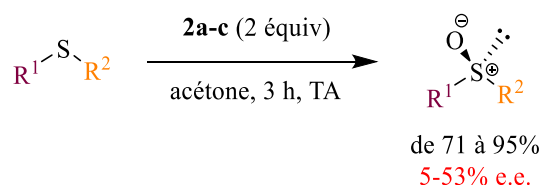


Schéma 83 : Première oxydation de thioéthers avec un iode hypervalent chiral

Par la suite, d'autres motifs acyloxy ou alkoxy chiraux ont été testés. Malgré de bons rendements, seul le dérivé du menthol **3** permet une bonne diastéréosélectivité dans certains cas (Schéma 84).^[183] Cette méthode demande une hydrolyse en milieu basique du menthol pour récupérer le sulfoxyde énantiomériquement enrichi. On peut noter que, dans ce cas, la sur-oxydation du sulfoxyde en sulfone n'est généralement pas observée.

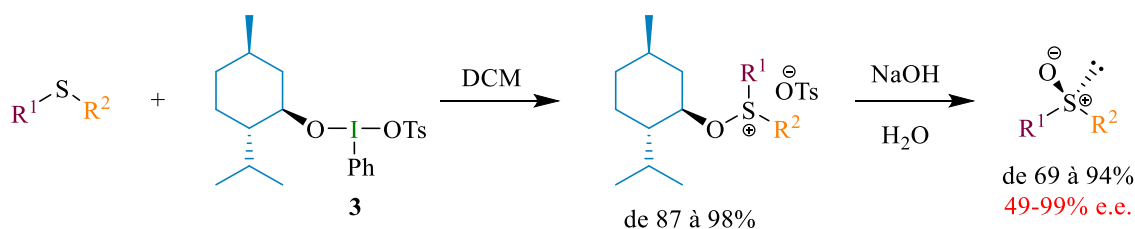


Schéma 84 : Oxydation en sulfoxyde à l'aide d'un iode hypervalent dérivé du menthol

Lorsque la chiralité est portée par un ligand lié par un hétéroatome, les inductions asymétriques sont faibles, probablement à cause de la libération rapide de ces ligands au cours des réactions. Les développements ultérieurs ont donc privilégié une chiralité sur le ligand carboné.

ii) Fonctionnalisation en α de carbonyles

Une des applications des iodes hypervalents chiraux les plus souvent étudiées est la fonctionnalisation en α de carbonyles. De nombreux iodes hypervalents ont été testés dans le but de réaliser une α -sulfonyloxylation asymétrique de cétone. Malheureusement, les excès énantiomériques observés sont souvent très faibles. Toutefois, quelques iodes hypervalents ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Dans les trois cas présentés ci-dessous, les iodes hypervalents sont générés *in situ* par oxydation de l'iodoarène correspondant à l'aide d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), afin de réaliser une oxytosylation en α d'une cétone. A partir du substrat propiophénone **4**, le précurseur **5** permet de passer la barre des 50% d'excès énantiomérique grâce à des effets stériques.^[184] Grâce à la fois à un axe de chiralité et à un motif *tert*-butyle sulfone encombrant, le précurseur **6** permet d'améliorer l'excès énantiomérique de cette réaction à 67%.^[185] A ce jour, les meilleurs résultats pour ce type de transformation sont obtenus avec l'iode hypervalent obtenu à partir de **7**, composé d'un iodoarène, d'un

linker chiral et d'un groupe fonctionnel. Toutefois, l'excès énantiomérique de 89% reste modéré (Schéma 85).^[186]

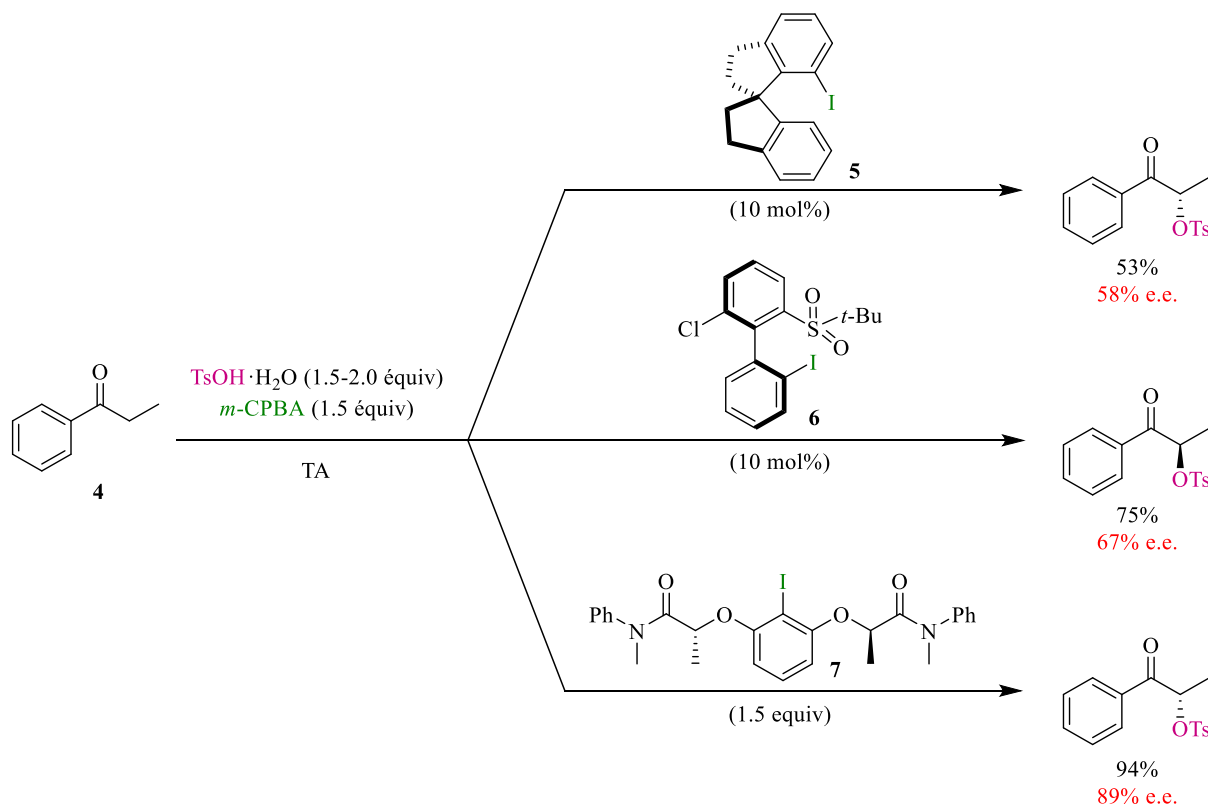


Schéma 85 : Oxytosylation en α d'une cétone

D'autres transformations, comme des oxyaminations ou encore des fluorations, ont également été effectuées en α de carbonyles. Cependant les excès énantiomériques obtenus restent modestes.^[178]

iii) Réactions de déaromatisation

Un certain nombre d'iodes hypervalents chiraux ont été mis au point afin de réaliser une spirocyclisation désaromatisante donnant accès à la lactone **8**. Le précurseur d'iode hypervalent **9** a donné des résultats très encourageants (Schéma 86).^[187] Les auteurs proposent une coordination entre le OH phénolique et l'iode hypervalent, favorisant l'attaque en position *ipso* de l'acide carboxylique sur une face par rapport à l'autre. L'encombrement en position *ortho* de l'iode semble primordial pour l'induction asymétrique, le dérivé de **9** sans les groupes éthyles donnant de moins bonnes énantiosélectivités.

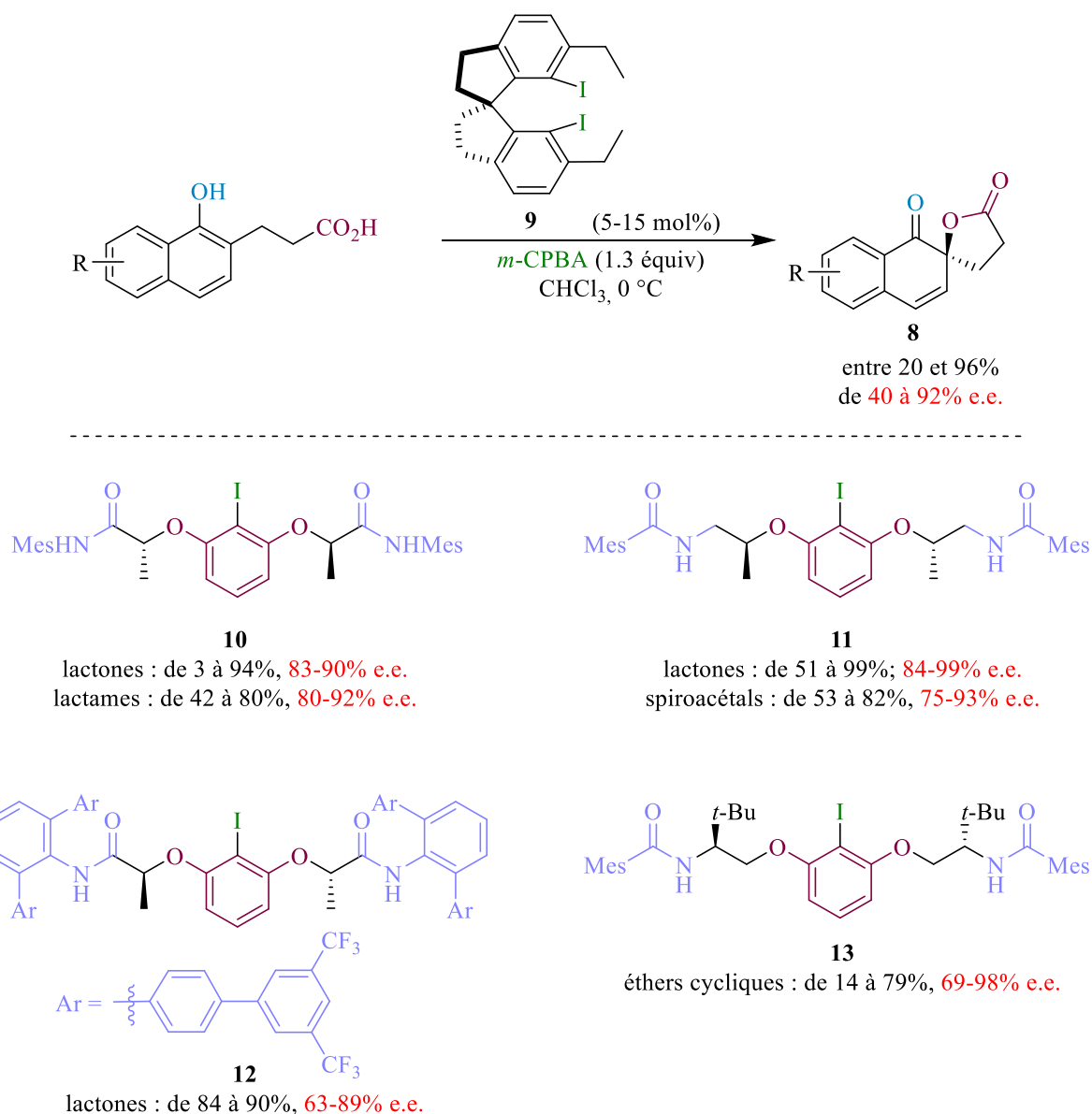


Schéma 86 : Spirocyclisation désaromatisante

Ishihara a également contribué de manière significative au développement de cette transformation asymétrique en développant une série de précurseurs d'iodes hypervalents. Il s'est basé sur la même famille que le précurseur **7** utilisé pour les fonctionnalisations en α de carbonyles. Cette famille s'avère très intéressante car elle génère un environnement unique autour de l'atome d'iode grâce à des interactions intramoléculaires - créant une chiralité hélicoïdale - et permet une diversification au niveau du groupement fonctionnel terminal. Le précurseur **10** a ainsi permis d'obtenir des lactones avec de très bons rendements et de bons excès énantiomériques.^[188] La modification de la longueur de la chaîne carbonée et de la position de l'azote de l'amide a conduit à la synthèse de **11**. Ce nouveau précurseur d'iodes hypervalents a conduit à une meilleure stéréosélectivité lors de la préparation de lactones.^[189-191] Sur le composé **12** se trouve un motif terminal plus encombré, qui donne accès aux squelettes ayant le spirocycle en position *para* de la cétone.^[190]

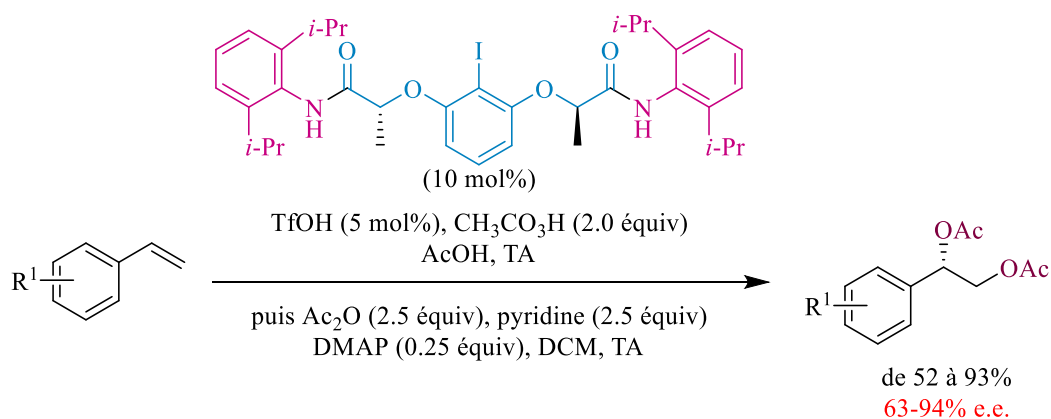
D'autres motifs ont également pu être obtenus par des réactions similaires de spirocyclisations désaromatisantes. Le composé **10** donne accès à des lactames présentant jusqu'à 92% d'excès énantiomérique,^[192] alors que **11** conduit à des spiroacétals avec de bons excès énantiomériques également.^[190] Le travail d'Ishihara a également été complété par Ciufolini avec **13**, qui permet lui-aussi une très bonne énantiosélectivité lors de la synthèse d'éthers cycliques.^[193]

iv) Fonctionnalisations d'alcènes

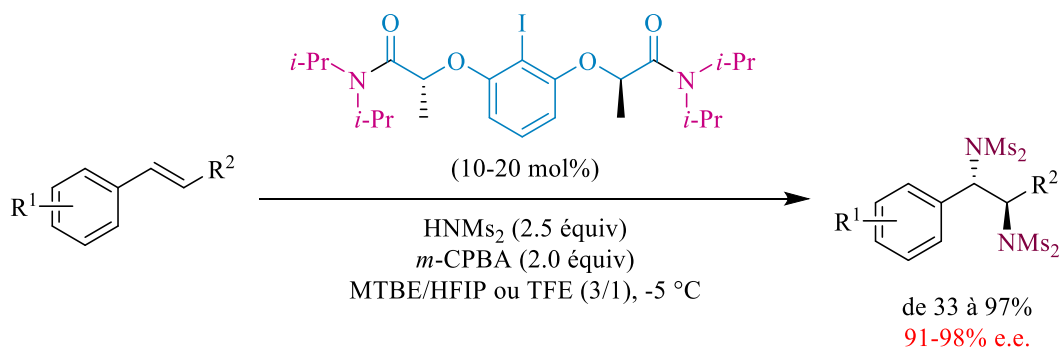
L'oxydation asymétrique d'alcènes est une méthode intéressante pour obtenir une molécule chirale polyfonctionnée. Différentes réactions de ce type ont été réalisées en utilisant des iodes hypervalents chiraux, en version inter- ou intramoléculaire.

Parmi les réactions intermoléculaires, on peut citer la diacétoxylation,^[194] la diamination^[195] ou encore la difluoration d'alcènes.^[196] Ces transformations ont été réalisées avec de bons excès énantiomériques avec des iodes hypervalents à chiralité hélicoïdale (Schéma 87).

Diacétoxylation asymétrique



Diamination asymétrique



Difluoruration asymétrique

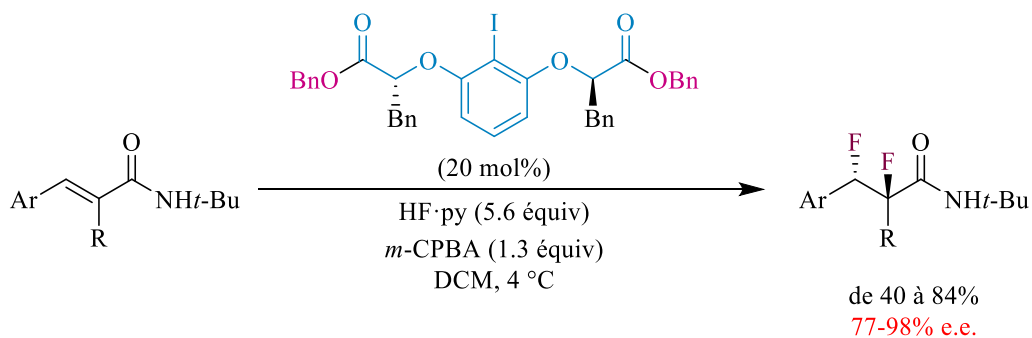


Schéma 87 : Fonctionnalisations asymétriques d'alcènes

En version intramoléculaire, ces réactions forment des composés cycliques, bicycliques voire tricycliques.^[178]

v) Réarrangements

Les iodes hypervalents peuvent également promouvoir des réactions de réarrangement oxydant. Ainsi, les iodes hypervalents chiraux permettent d'effectuer ce type de transformations avec un transfert de la chiralité de l'iode hypervalent vers le produit. Ces réarrangements consistent en une migration d'un groupement aryle accompagnée d'une oxydation.

Le réarrangement de cétones α,β -insaturées a été obtenu à l'aide de l'iode hypervalent **14** (Schéma 88).^[197]

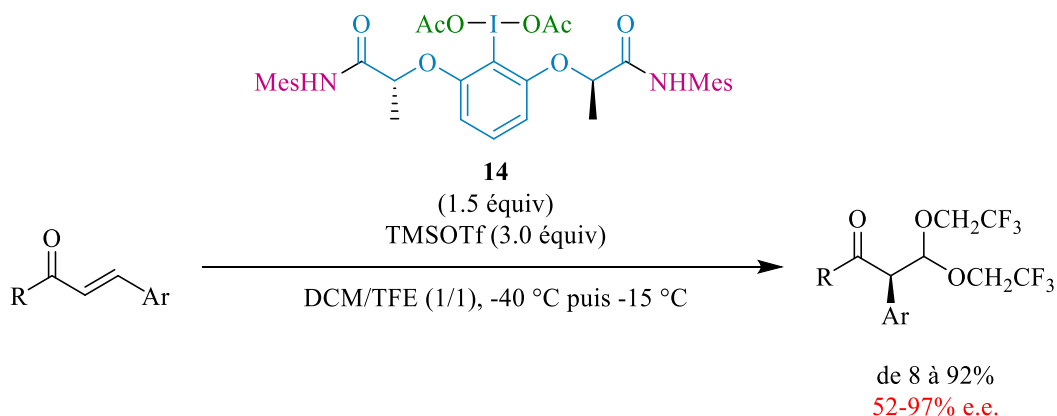


Schéma 88 : Réarrangement de cétones α,β -insaturées

Quant à l'iode hypervalent **15**, il a été utilisé lors de réarrangements d'alcènes conduisant à la formation d'une cétone (Schéma 89).^[198] La première étape du mécanisme est la formation d'un ion iodonium cyclique à trois chaînons. Il est ensuite ouvert par l'attaque du méthanol, qui est suivie d'une migration du groupement aryle avec un départ du motif iode hypervalent.

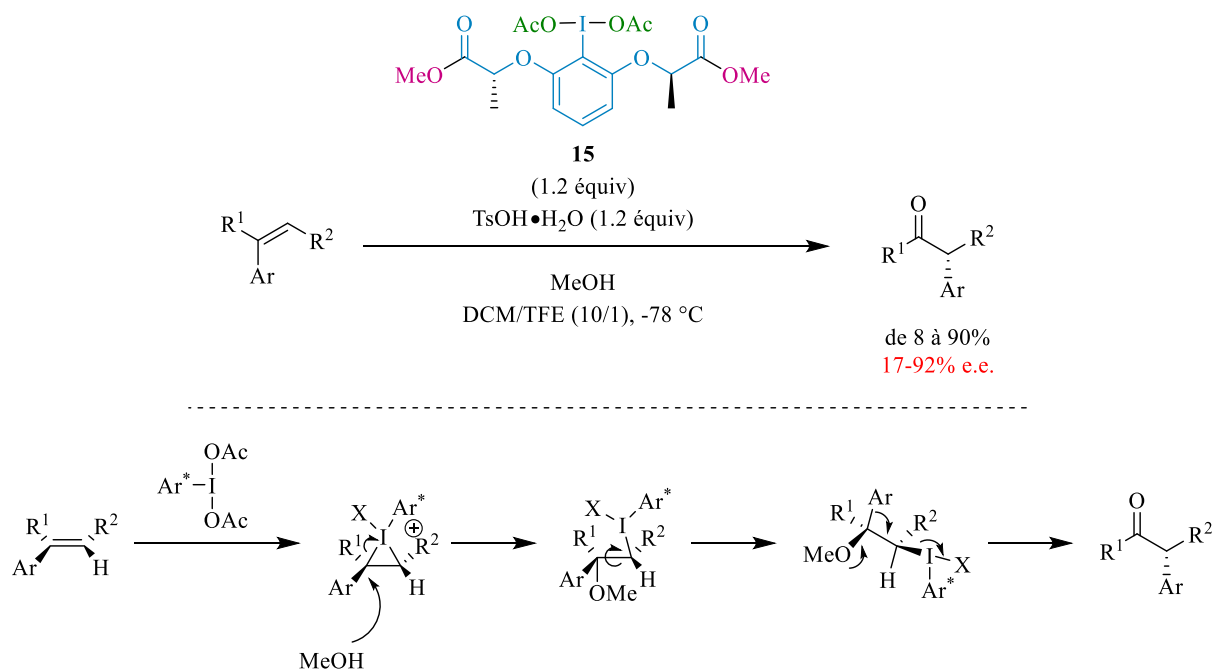


Schéma 89 : Réarrangement d'alcène vers une cétone

Une migration accompagnée d'une fluoruration a été réalisée à l'aide du précurseur d'iode hypervalent **16** (Schéma 90).^[199]

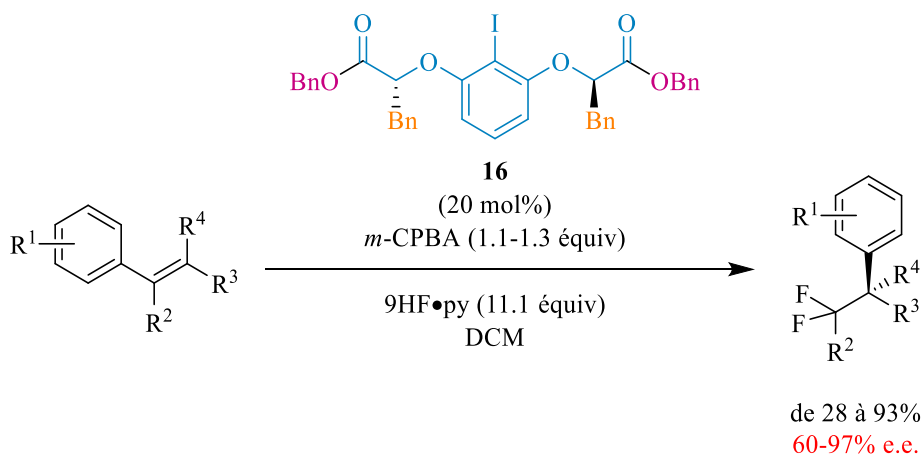


Schéma 90 : Réarrangement d'alcène accompagné d'une fluoruration

Alors que les exemples précédents consistent en une migration d'un cycle aromatique d'un carbone à l'autre d'un alcène, un réarrangement oxydant accompagné d'une alkoxylation a également été publié sur des alcools allyliques. Le précurseur **17** permet d'obtenir de bons excès énantiomériques (Schéma 91).^[200]

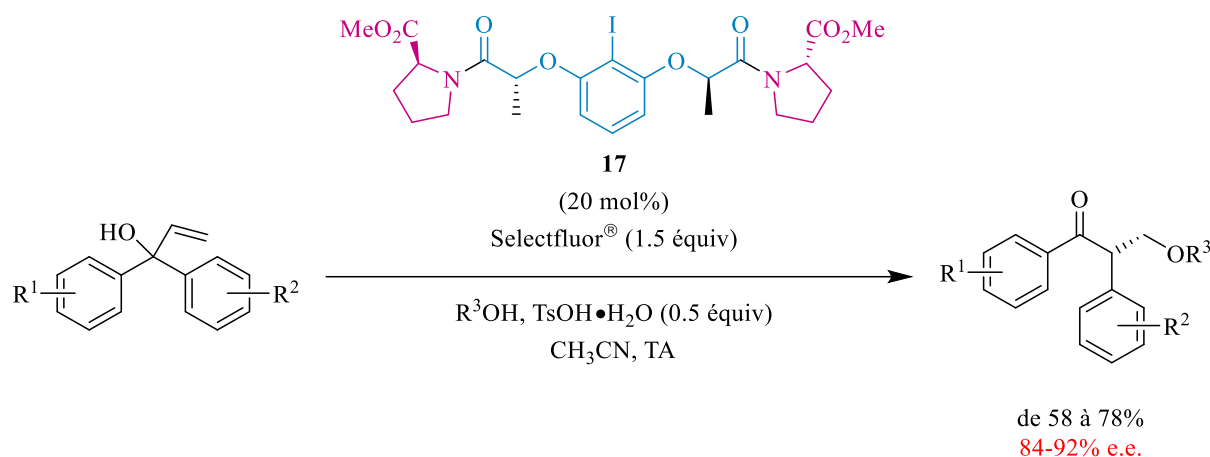


Schéma 91 : Réarrangement d'alcools allyliques

Comme nous avons pu le constater au travers des différents exemples énoncés, les meilleurs résultats dans les différents types d'oxydation ont été obtenus avec les iodes hypervalents à chiralité hélicoïdale au niveau du ligand carboné, permettant une géométrie optimale pour induire une bonne stéréosélectivité.

vi) Réactions d'arylation et alcénylation

Les réactions ci-dessus utilisent principalement des iodes hypervalents ne portant qu'un ligand carboné. Dans de nombreux cas, ils sont générés *in situ* par oxydation d'un iodoarène à l'aide d'acide *méta*-chloroperbenzoïque, permettant d'utiliser le composé chiral en quantité catalytique uniquement. Cependant, contrairement à ce que nous souhaitons réaliser, ils sont généralement utilisés dans des réactions oxydantes et non des transferts d'aryles. De rares exemples de transferts asymétriques de ligands carbonés existent cependant et sont décrits ci-dessous.

Ochiai s'est intéressé aux iodes hypervalents porteurs de chiralité axiale. Il a obtenu plusieurs structures dérivées de binaphtyles **18a-c** ayant une chiralité axiale au niveau du squelette carboné. Il a pu, par la suite, les transformer en sels d'iodonium **19a-c** par réaction avec le tétraphényle d'étain, afin de réaliser une arylation asymétrique d'énolates de β -céto-esters.^[201] Les excès énantiomériques sont faibles mais une sélectivité totale vers la C-arylation (et non la O-arylation) est observée (Schéma 92).

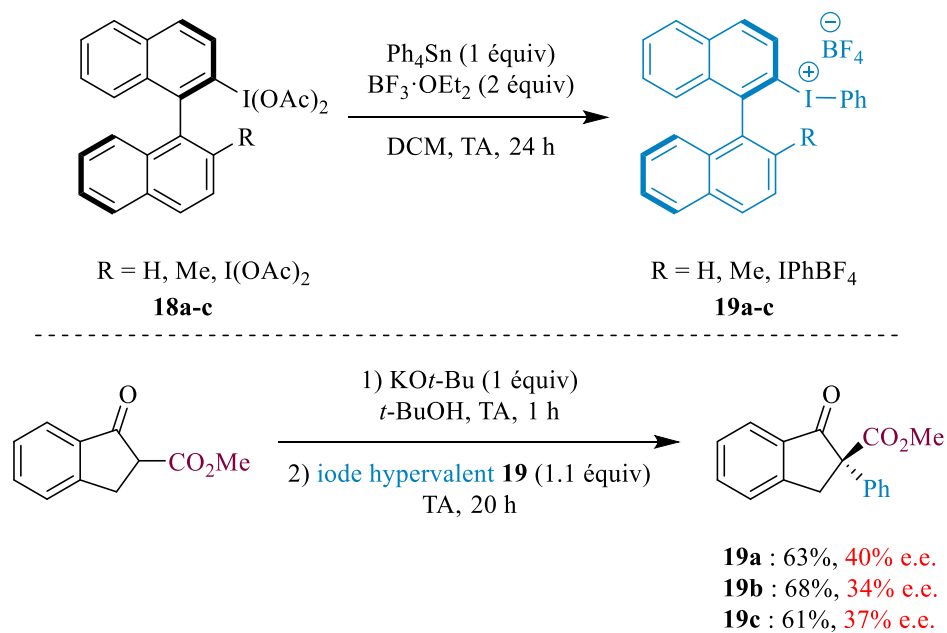


Schéma 92 : Arylations énantiosélectives

Quideau a également envisagé un transfert chiral d'alcyne sur ces substrats β -céto-esters, par transfert de chiralité axiale grâce aux iodes hypervalents **20a-b**. D'excellents rendements sont obtenus avec de bonnes énantiosélectivités (Schéma 93).^[202]

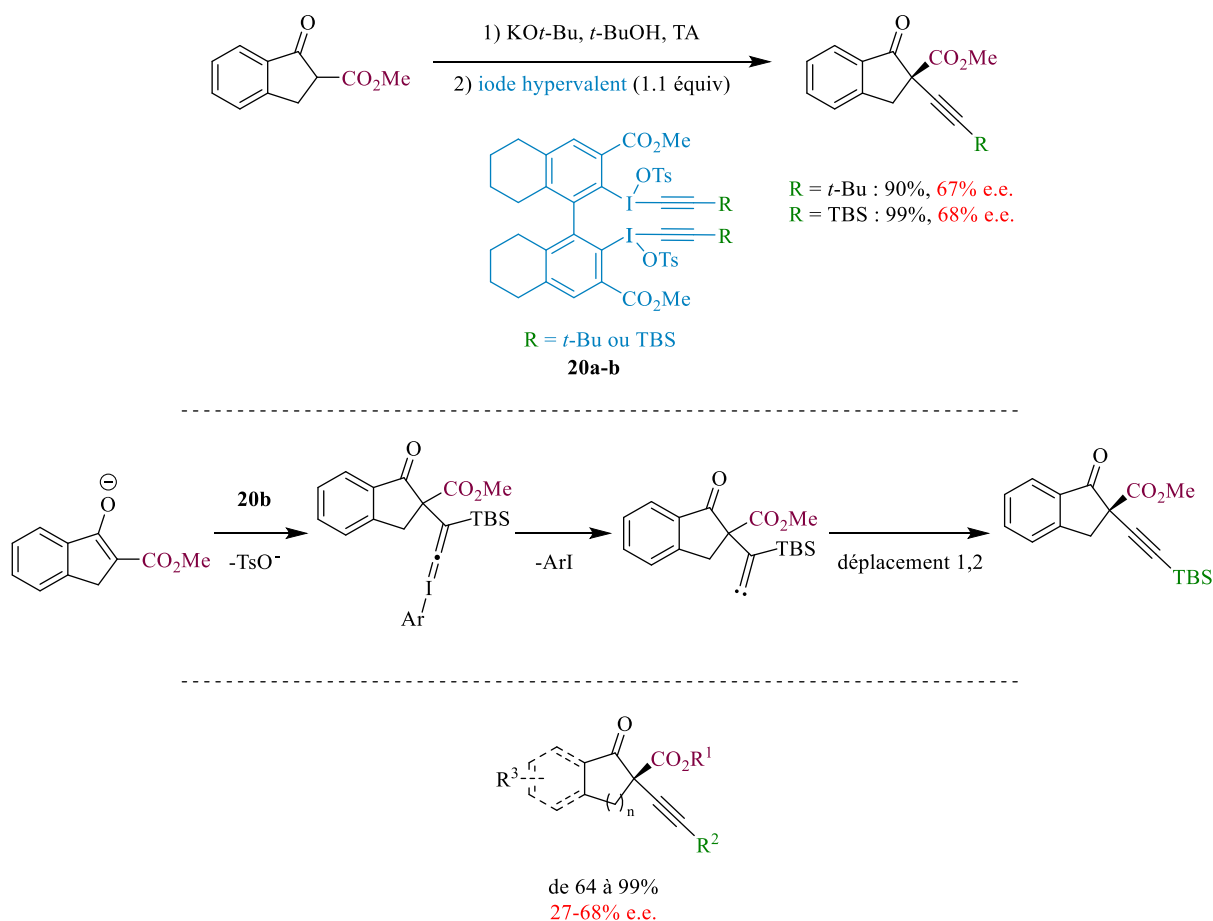


Schéma 93 : Alcénylations énantiosélectives

Il réalise également une alcénylation déaromatisante d' α -naphthols substitués en position 2 à l'aide du même iode hypervalent (Schéma 94).^[202]

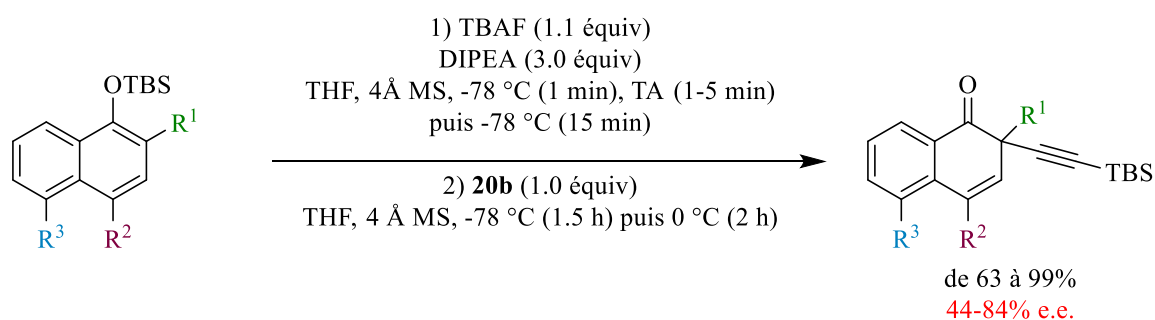


Schéma 94 : Alcénylations désaromatisantes d' α -naphthols

Les exemples de transfert d'aryles à l'aide d'un λ^3 -iodane chiral existent mais sont peu nombreux et les énantiosélectivités modestes. Notre objectif est alors d'utiliser les iodés hypervalents chiraux en tant que partenaire de couplage dans une réaction catalysée par un métal de transition (le cuivre).

Forts de l'expérience du groupe, nous avons décidé de développer un iode hypervalent chiral porteur d'un sulfoxyde en tant qu'auxiliaire de chiralité.

b) Le sulfoxyde comme inducteur de chiralité

i) Généralités

Les sulfoxydes, de formule R-S(O)-R', peuvent être représentés de deux façons (Figure 42).



Figure 42 : Représentation des sulfoxydes

La première est la plus couramment utilisée (pour des raisons pratiques), cependant la seconde s'avère plus proche de la réalité. La liaison soufre-oxygène (S-O) est en effet très fortement polarisée et les électrons π sont fortement délocalisés vers l'oxygène, qui a donc la charge négative centrée sur lui. De plus, cette seconde représentation rend mieux compte de la géométrie pyramide trigonale du soufre et représente son doublet non liant.

Tout comme dans le cas d'un carbone tétraédrique, si les substituants R et R' sont différents, le sulfoxyde est chiral.

Quelques médicaments présentent un motif sulfoxyde chiral, par exemple l'ésoméprazole et l'armodafinil (Figure 43).

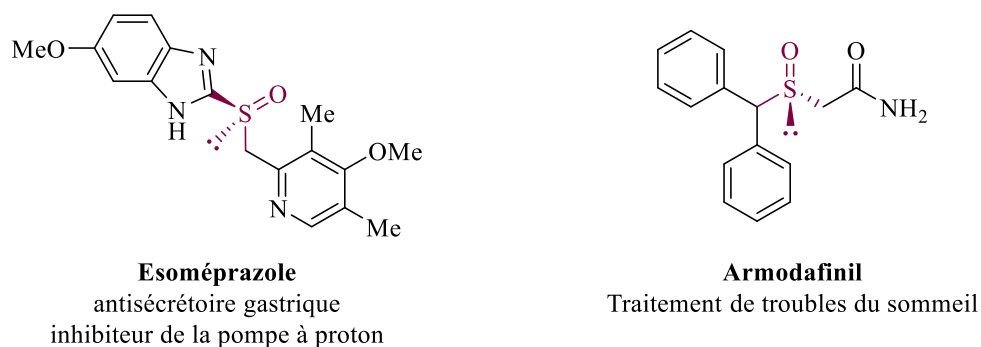


Figure 43 : Sulfoxydes chiraux présents dans des médicaments

Toutefois, les sulfoxydes chiraux sont principalement employés en tant qu'auxiliaires de chiralité.

En effet, plusieurs de leurs propriétés en font un très bon auxiliaire chiral :^[203–205]

- Leur stabilité configurationnelle ;
- Leur synthèse aisée avec accès à chacun des deux énantiomères ;
- Leur modularité ;
- Leur capacité de coordination (*via* l'atome de soufre ou celui d'oxygène).

Ces propriétés sont détaillées par la suite.

ii) Stabilité configurationnelle des sulfoxydes

Les sulfoxydes ont une très grande stabilité configurationnelle (avec des barrières d'inversion autour de 40 kcal/mol), même si on peut noter que la présence d'au moins un groupe aryle sur le sulfoxyde diminue l'énergie de l'état de transition lors de l'inversion pyramidale. Cet effet est encore accentué si le phényle porte un groupement électro-attracteur (Schéma 95).^[206]

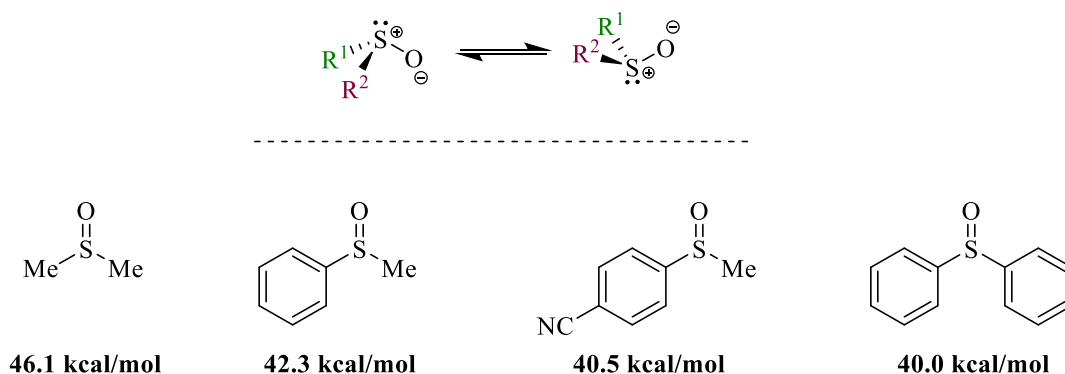


Schéma 95 : Energies d'inversion de quelques sulfoxydes

iii) Synthèse de sulfoxydes énantiopurs

Une autre propriété importante pour un auxiliaire chiral est sa facilité d'obtention et de greffage sur les substrats.

Pour qu'une méthode de synthèse puisse être intéressante, elle doit non seulement permettre d'obtenir un produit hautement stéréoenrichi, mais aussi être facilement réalisable et, si possible, peu coûteuse. Deux méthodes sont principalement utilisées pour la synthèse de sulfoxydes chiraux : l'introduction de l'auxiliaire de chiralité énantiopure par substitution nucléophile ou l'oxydation asymétrique d'un thioéther.^[207]

- Substitution nucléophile à partir d'un précurseur de chiralité

Méthode historique et éprouvée, elle reste aujourd'hui encore une approche particulièrement efficace pour préparer des sulfoxydes énantiopurs. Elle consiste en la préparation d'un sulfinate énantiopur, qui, après substitution nucléophile d'un organométallique suivant un mécanisme proche d'une S_N2 , avec, généralement, une inversion de configuration du soufre, permet d'obtenir le sulfoxyde énantiopur.

Il existe principalement deux méthodes d'accès aux sulfmates énantiopurs qui vont permettre d'avoir différents groupements R sur le sulfoxyde.

Premièrement, la méthode d'Andersen pour laquelle le sulfoxyde obtenu portera un substituant R *para*-tolyle.^[208] Elle consiste en une addition de (-)- ou (+)-menthol sur le chlorure d'acyle de l'acide *para*-toluène sulfonique pour obtenir un mélange des deux diastéréoisomères du *para*-toluène sulfinate de menthyl. Il est ensuite possible de séparer facilement les diastéréoisomères par cristallisation sélective (Schéma 96).

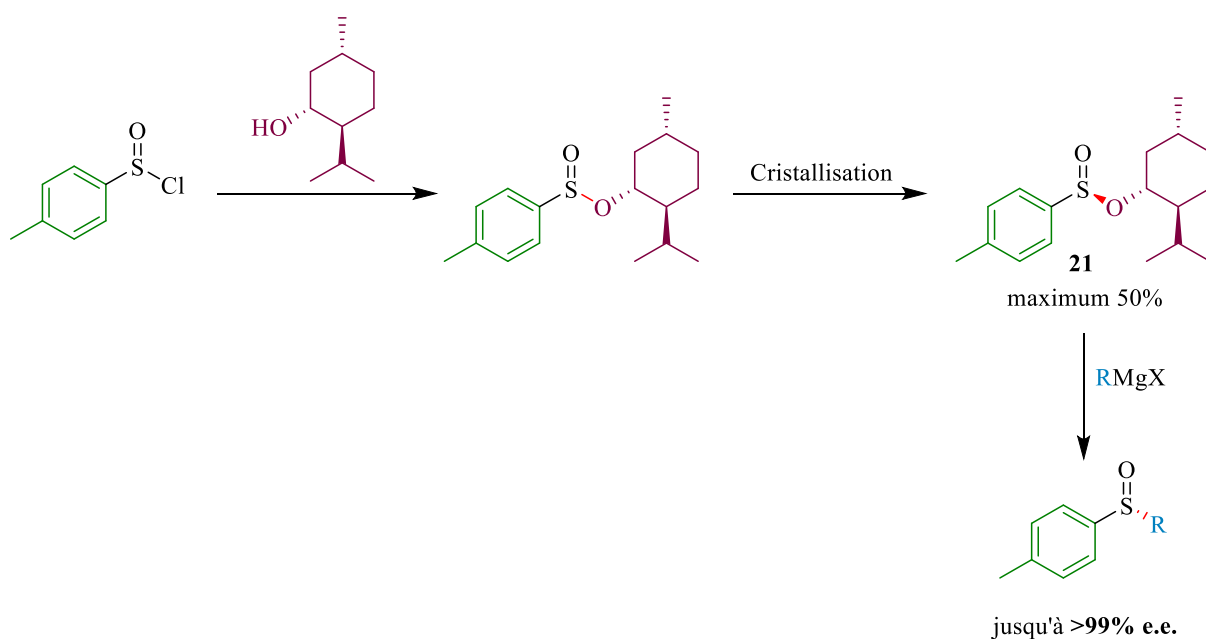


Schéma 96 : Méthode d'Andersen pour accéder à des sulfoxydes énantiopurs

D'autres groupes que le *para*-toluène sont accessibles par cette méthode, à condition de pouvoir séparer le mélange de diastéréoisomères (les sulfmates d'alkyle ne sont pas cristallins).^[209]

De plus, un rendement supérieur à 50% peut être obtenu lorsque R est un *para*-tolyle grâce à une amélioration apportée par Solladié.^[210] Elle consiste en un dédoublement dynamique permettant d'épimériser le centre de chiralité porté par l'atome de soufre. En effet, les sulfmates chiraux se

racémisent rapidement en présence d'acide chlorhydrique. Comme dans le cas du sulfinat de menthyle **21**, le diastéréoisomère *S* est solide alors que le *R* est liquide, il est possible de déplacer l'équilibre vers la forme *S* qui précipite lentement dans l'acétone. Ainsi, un rendement de 90% est obtenu pour la synthèse du *para*-toluène sulfinat de menthyle avec un excellent excès énantiomérique après recristallisation (Schéma 97).

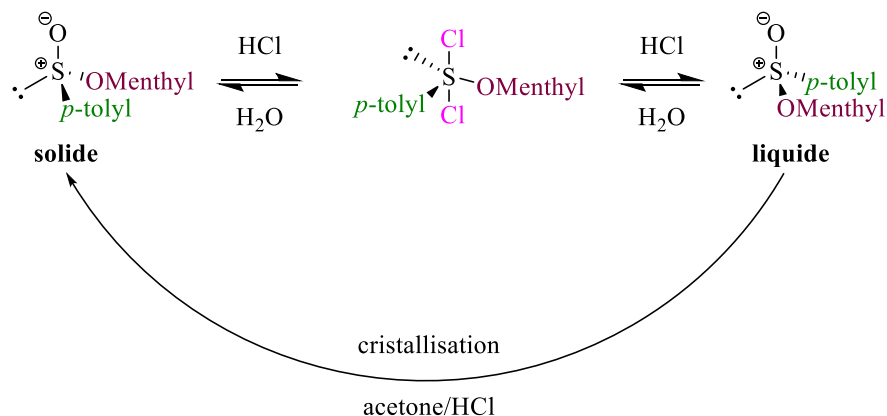


Schéma 97 : Dédoublement dynamique décrit par Solladié

Contrairement à d'autres méthodes, il est possible de préparer de très grosses quantités de *para*-toluène sulfinat de menthyl (100 g) en quelques jours.

Deuxièmement, la méthode d'Ellmann permet d'introduire un groupement R *tert*-butyle sur le sulfoxyde.^[211,212] La synthèse consiste en une oxydation énantiosélective du di-*tert*-butyldisulfide **22** à l'aide d'un catalyseur de vanadium et d'un ligand chiral dérivé du (-)-*cis*- ou (+)-*cis*-aminoindanol. Plusieurs recristallisations successives sont ensuite nécessaires pour enrichir le thiosulfinate et l'obtenir énantipur, rendant cette méthode uniquement applicable à ce substrat (Schéma 98).^[213]

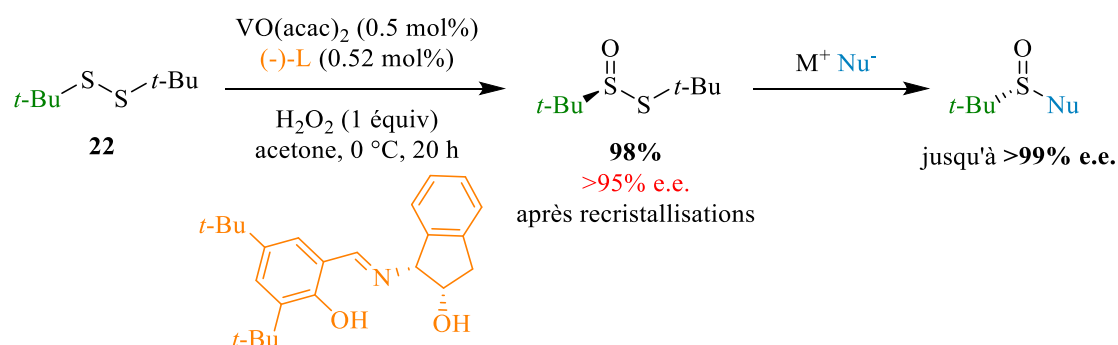


Schéma 98 : Méthode d'Ellmann pour accéder à des sulfoxydes énantipurs

Cette méthode est complémentaire à celle d'Andersen puisque cette dernière ne permet pas de préparer des *tert*-butylaryl- ou dialkylsulfoxydes.

D'autres méthodes existent, faisant intervenir un sulfite chiral (issu d'un diol chiral, méthode de Kagan)^[214] ou des sulfinamides, notamment les *N*-sulfinyl oxazolidinones d'Evans qui sont particulièrement réactives vis-à-vis des nucléophiles organométalliques (Schéma 99).^[215-217]

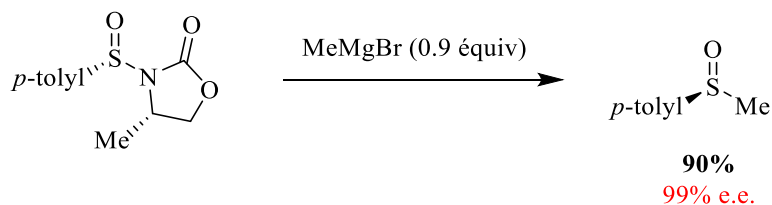


Schéma 99 : Utilisation des *N*-sulfinyl oxazolidinones d'Evans

Depuis la publication originale d'Andersen, différents groupes se sont également intéressés au développement d'autres sulfinates, utilisant par exemple le cholestérol, le *trans*-2-phénylcyclohexanol ou encore le diacétone-*D*-glucose comme alternative en tant que groupe partant.^[207] Notamment, une très bonne énantiosélectivité est atteinte avec l'utilisation de la *N*-méthyléphédrine (Schéma 100).^[218]

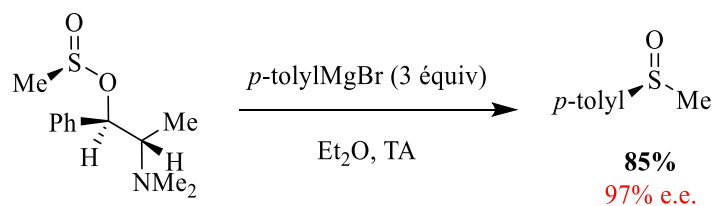


Schéma 100 : Utilisation d'éphédrine comme groupe partant pour la synthèse de sulfoxydes chiraux

Les éphédrines donnent également la possibilité de réaliser une double substitution nucléophile afin d'obtenir un sulfoxyde chiral avec une pureté optique parfaite (Schéma 101).^[219]

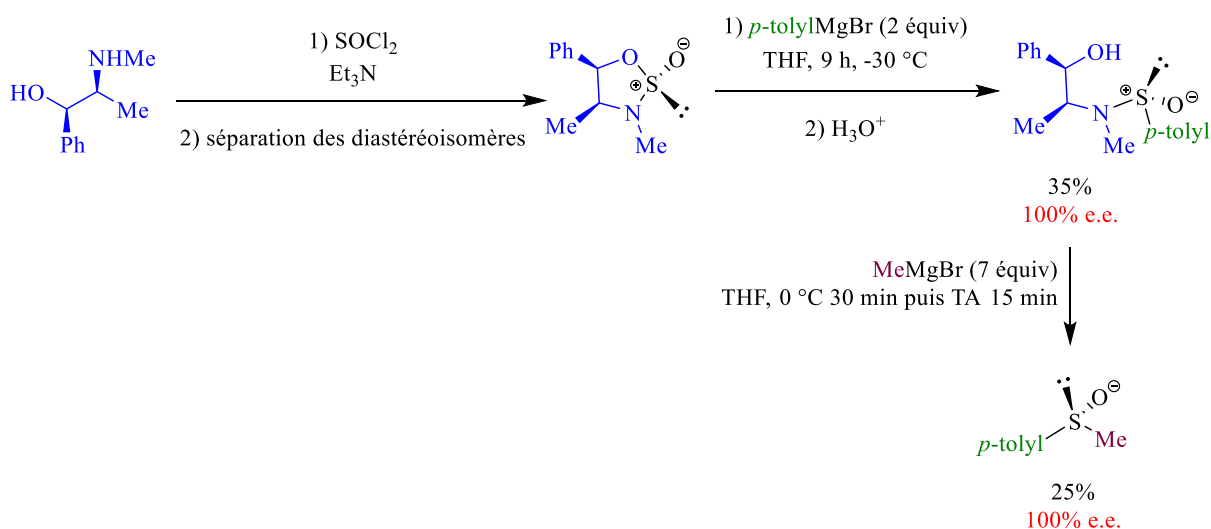


Schéma 101 : Synthèse d'un sulfoxyde chiral par double substitution nucléophile sur un dérivé d'éphédrine

- Oxydation asymétrique d'un thioéther

L'oxydation asymétrique d'un thioéther est une méthode attractive pour la préparation de sulfoxydes énantiopurs. De nombreux groupes de recherche se sont intéressés au développement de nouvelles méthodes d'oxydation énantiosélective. La plupart de ces méthodes utilisent des métaux comme catalyseur, même si des oxydations sans métaux ainsi que dans des conditions biologiques existent également.

Suivant les substrats, de nombreux métaux ont prouvé leur efficacité lors d'oxydations asymétriques de thioéther. On peut par exemple citer la procédure mise au point par Kagan,^[220] plus tard optimisée au travers du protocole de Modena,^[221,222] qui est intéressante pour obtenir des alkylarylsulfoxydes. Elle dérive de l'époxydation asymétrique de Sharpless et consiste à utiliser un complexe de titane/diester d'acide tartrique en présence d'un hydroperoxyde (Schéma 102).

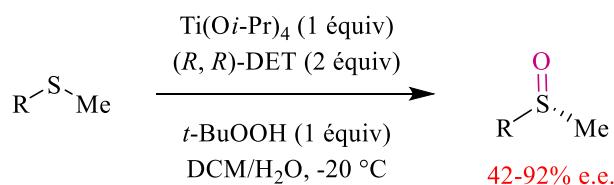


Schéma 102 : Procédure de Kagan

La liste des autres métaux utilisés est longue : vanadium, fer, manganèse, cuivre, niobium, tungsten, osmium, zirconium, molybdène ou encore aluminium.^[207]

Quant aux méthodes ne nécessitant pas de métaux, les excès énantiomériques correspondants sont souvent modestes.^[207] Toutefois, l'utilisation de la dichlorocamphoylsulfonyloxaziridine est une exception et permet d'obtenir à température ambiante des sulfoxydes hautement énantioenrichis (Schéma 103).^[223]

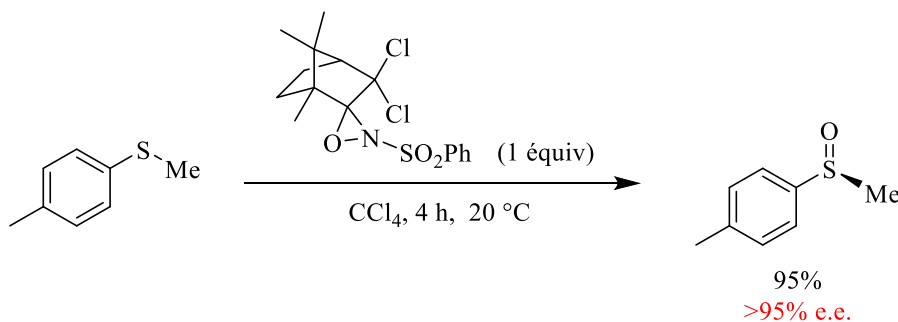


Schéma 103 : Oxydation énantiosélective grâce à la dichlorocamphoylsulfonyloxaziridine

iv) Utilisation d'un sulfoxyde chiral dans des réactions diastéréosélectives métallo-catalysées

En plus d'introduire la chiralité, les sulfoxydes ont une capacité à coordonner fortement les métaux. Ils possèdent à la fois un site mou, l'atome de soufre, et un site dur, l'atome d'oxygène, ce qui leur permet de coordonner une grande variété de métaux. Leur grande stabilité configurationnelle, associée à une synthèse facile^[224] en font donc un auxiliaire de choix pour les réactions asymétriques métallo-catalysées.

En effet, les contraintes stériques et électroniques permettent de différencier les deux faces diastéréotopiques d'une molécule grâce aux différences importantes entre les quatre substituants du soufre stéréogène : les deux groupements carbonés, l'atome d'oxygène et le doublet non liant. Il génère donc un environnement asymétrique dans la sphère de coordination du métal. La différenciation peut se faire au niveau d'un centre prochiral voisin du sulfoxyde ou sur un centre plus éloigné.

Les sulfoxydes chiraux ont été utilisés dans un grand nombre de transformations asymétriques (des réductions, des cycloadditions des additions sur des carbanions stabilisés par le sulfoxyde, des additions 1,4 ou des réactions de Pummerer).^[204] Nous nous intéresserons plus particulièrement aux réactions diastéréosélectives catalysées par des métaux de transition (les sulfoxydes ont également été introduits sur des ligands chiraux^[225,226] mais nous ne développerons pas cet aspect).

Constituant de bons groupements coordinants, les sulfoxydes chiraux ont été utilisés comme auxiliaires de chiralité pour un certain nombre de réactions métallo-catalysées. Des versions asymétriques de couplages de Heck, de réactions de Pauson-Khand, d'allylations de dérivés carbonylés ou encore de réactions de cyclisations ont été décrites (Schéma 104).^[204]

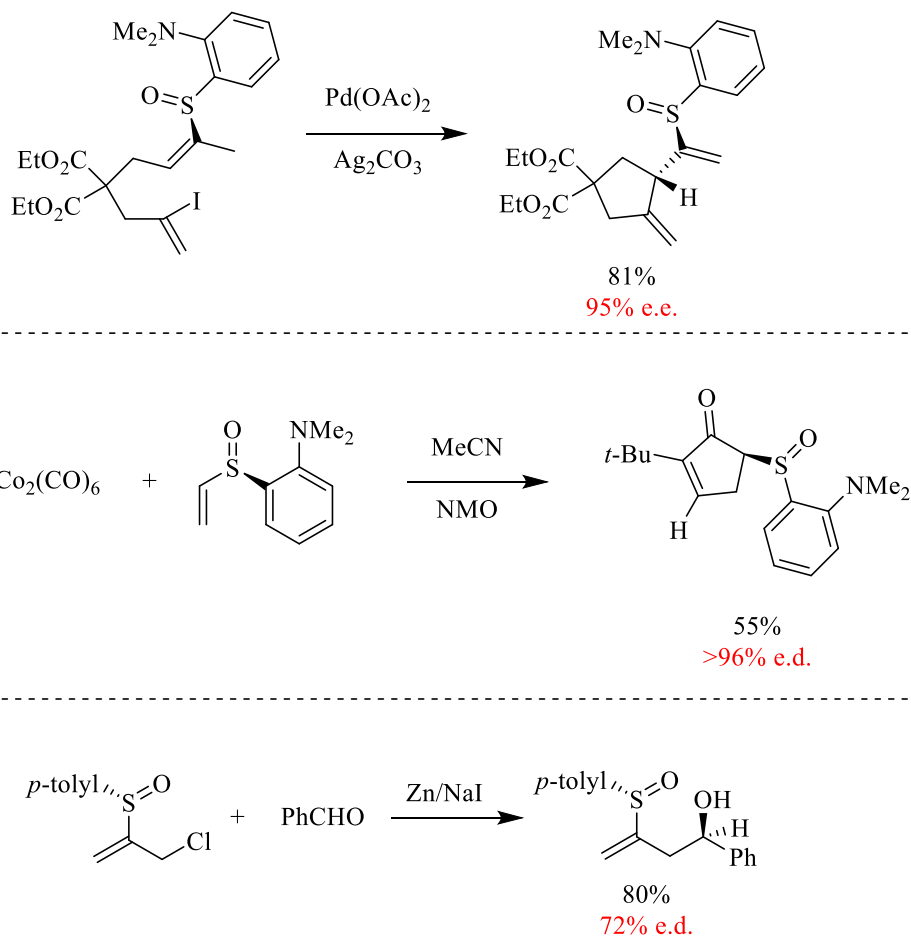


Schéma 104 : Exemples de couplages asymétriques dirigés par un sulfoxyde chiral

L'objectif de cette thèse étant de réaliser un couplage C-N métal-catalysé atroposélectif, dans la suite de ce manuscrit nous nous concentrerons sur les exemples ayant permis d'obtenir un composé atropoenrichi. Notre équipe s'est notamment intéressée au contrôle de l'axe de chiralité de biaryles à l'aide de sulfoxydes énantiopurs.

En 2009, Colobert décrit un couplage de Suzuki-Miyaura diastéréosélectif en utilisant soit un groupe *para*-tolyle soit un groupe *tert*-butylsulfinyl en tant qu'auxiliaire de chiralité. Lors de cette synthèse de biaryles trisubstitués, les meilleurs excès ont été obtenus à l'aide du *tert*-butylsulfinyl, plus encombrant que le *para*-tolylsulfinyl mais également beaucoup plus difficile à post-fonctionnaliser par la suite (Schéma 105).^[227]

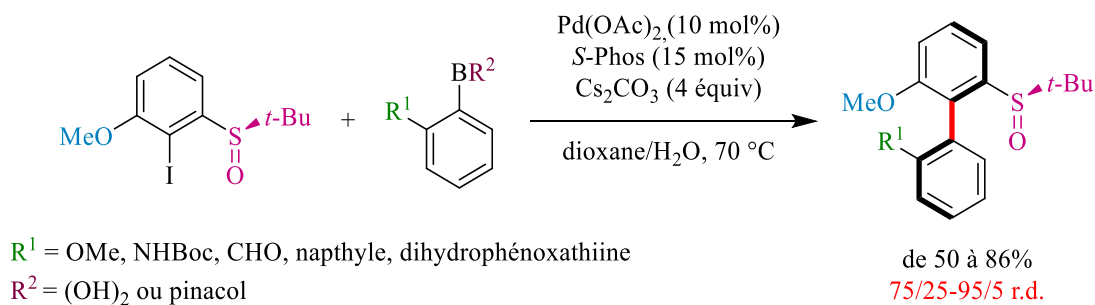


Schéma 105 : Couplage de Suzuki-Miyaura diastéréosélectif

Les travaux suivants s'intéressent toujours à ce squelette biaryle. Cependant, ils s'articulent autour de la fonctionnalisation d'une position *ortho* du biaryle déjà formé. Le sulfoxyde joue à la fois le rôle d'auxiliaire de chiralité et de groupe directeur pour l'activation de liaison C-H régiosélective. Des liaisons C-C, C-O et C-I ont pu être formées, conduisant ainsi à un biaryle atropoenrichi.

Ainsi, une oléfination a été réalisée en utilisant comme partenaire de couplage des acrylates pauvres en électrons (conditions A).^[228] La présence de substituants en *ortho* de l'axe de chiralité a un rôle déterminant dans l'atropodistérosélectivité de la réaction. Les rendements et les inductions asymétriques sont faibles à modérés, et dépendent énormément des substrats utilisés, ce qui a conduit à la mise au point de conditions optimisées (conditions B), également compatibles avec l'utilisation de styrènes.^[229] Dans ce cas, les rendements se révèlent modestes à bons (de 41 à 80%) mais une très bonne diastéréosélectivité est obtenue (>98/2, Schéma 106).

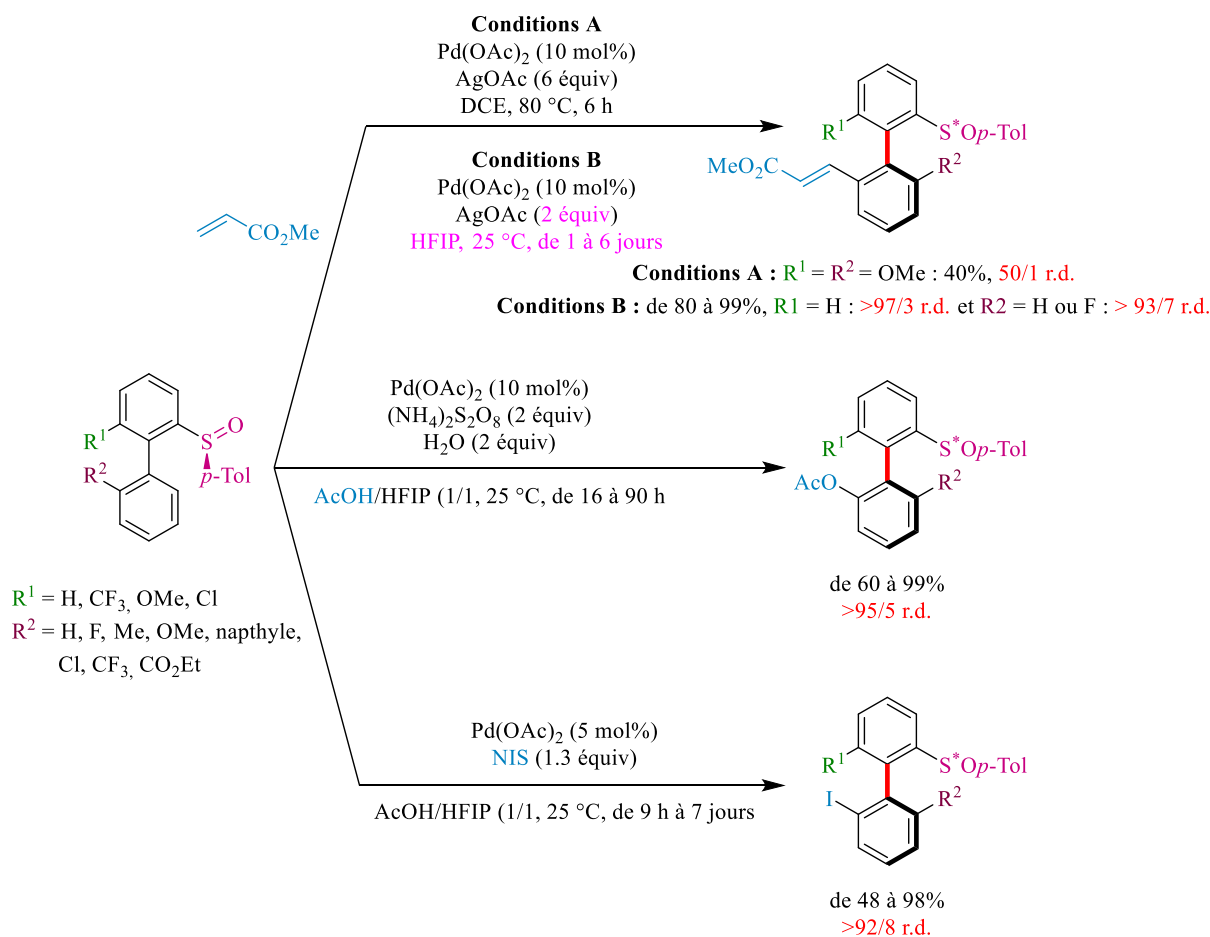


Schéma 106 : C-H fonctionnalisations atropodistérosélectives de biaryles

L'effet positif de l'utilisation d'HFIP dans les conditions B s'explique par la présence d'une liaison hydrogène avec le sulfoxyde. Cette interaction affaiblit la liaison S-O, diminuant le caractère électro-attracteur du groupement directeur de l'activation de liaison C-H et donc la vitesse de l'étape d'activation C-H. De plus, elle influence également la géométrie des différents intermédiaires réactionnels, ce qui justifie son impact sur la diastéréosélectivité de la réaction (il a été montré que la baisse de la température de réaction n'a qu'une faible influence sur la diastéréosélectivité).^[229]

Des acétoxylation et des iodation ont également été réalisés avec succès dans le but d'obtenir des biaryles hautement diastéréoenrichis par activation C-H asymétrique utilisant des conditions douces, grâce à une résolution cinétique dynamique.^[230] L'intermédiaire palladacycle obtenu après l'étape d'activation de la liaison C-H a une faible atropostabilité, c'est à cette étape que l'épimérisation du mélange de diastéréoisomères peut avoir lieu. Une augmentation de l'encombrement stérique autour de l'axe de chiralité conduit à une diminution de l'atroposélectivité de la réaction. Lorsque que le substrat est trop encombré pour épimériser, le produit est obtenu par simple résolution cinétique, limitant le rendement à 50% (Schéma 106).

Enfin, un groupe aryle peut également être introduit par C-H activation, menant à des squelettes terphényles avec possibilité de contrôler les deux axes de chiralité lors d'une seule transformation (Schéma 107).^[231,232]

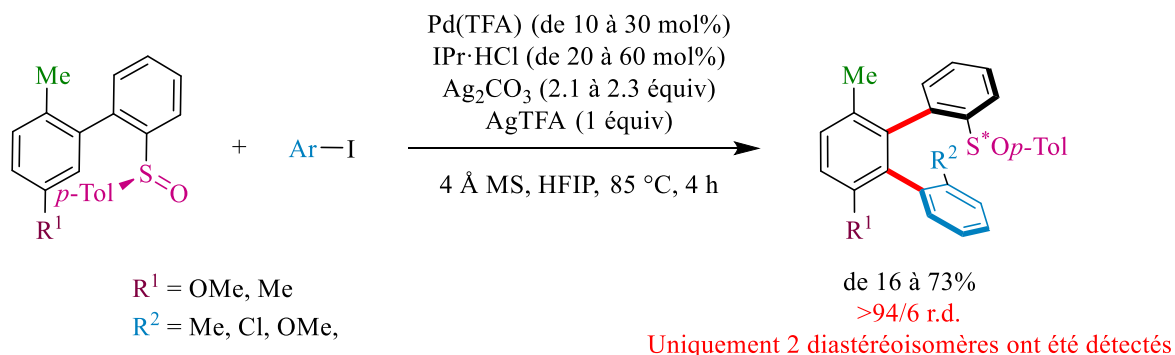


Schéma 107 : Synthèse atroposélective de terphényles

Cette transformation ambitieuse permet la synthèse de nouveaux squelettes. Ces derniers peuvent être convertis en ligands et sont notamment précurseurs d'une nouvelle famille de diphosphines prometteuses en tant que ligand lors d'hydrogénations asymétriques.

v) Groupement directeur temporaire

Un autre avantage important des sulfoxydes est qu'ils peuvent être considérés comme des auxiliaires chiraux temporaires. Une fois leur rôle d'inducteur de chiralité rempli, ils peuvent permettre une post-modification de la molécule obtenue afin d'obtenir un composé énantiopur.^[233,234]

L'utilisation de nickel de Raney s'avère être une méthode efficace de désulfinylation.^[235,236] Toutefois, l'intérêt majeur des sulfoxydes est la possibilité de réaliser des échanges sulfoxyde/métal suivis par un piégeage avec différents électrophiles (Schéma 108). Cependant, cet échange n'est pas envisageable dans le cas des alkylsulfoxydes.

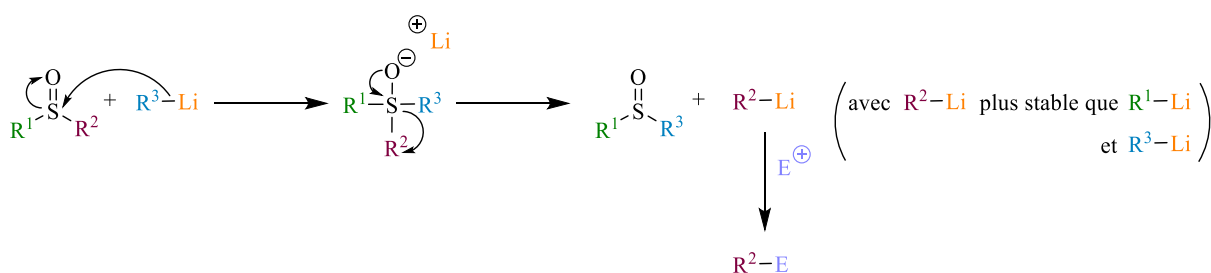


Schéma 108 : Mécanisme de l'échange sulfoxyde/lithium et piégeage par un électrophile

Plusieurs études ont été réalisées, utilisant des organolithiens ou des organomagnésiens pour réaliser l'échange.^[237-243] Lors des transformations diastéréosélectives décrites précédemment, la fonctionnalisation du sulfoxyde a été effectuée sans racémisation de l'axe de chiralité du biaryle au cours de la réaction.^[229,230,232]

Toutefois, l'utilisation d'organolithiens pour introduire l'auxiliaire de chiralité peut ainsi conduire à une épimérisation du centre de chiralité porté par l'atome de soufre (Schéma 109). Cela ne semble pas être le cas des échanges effectués avec des organomagnésiens sur des arylméthylsulfoxydes.^[242] En effet, ces échanges ont un mécanisme ressemblant davantage à une S_N2 contrôlée cinétiquement. Ils ont cependant généralement lieu à des températures plus élevées (0 °C au lieu de -95 à -78 °C pour les organolithiens), ce qui limite leur utilisation.

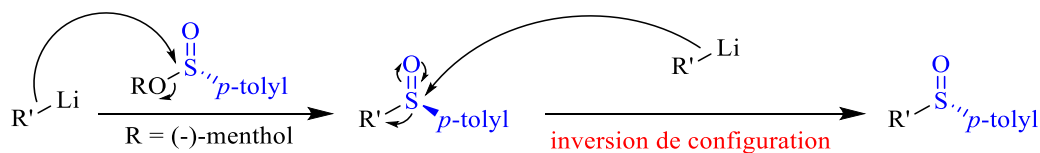


Schéma 109 : Racémisation du sulfoxyde lors de l'utilisation d'organolithiens

Suivant les substrats, il faut également considérer des réactions secondaires possibles en présence d'organolithiens (l'*ortho*-lithiation pour les arylsulfoxydes ou la déprotonation en α /élimination pour les alkylsulfoxydes).

2) Synthèse de sels de diaryliodoniums portant un sulfoxyde chiral

Au vu des propriétés intéressantes du motif sulfoxyde en tant qu'auxiliaire de chiralité, notre projet est d'introduire un motif *para*-tolylsulfinyle sur un sel de diaryliodonium afin de réaliser un couplage C-N atropodistérosélectif catalysé au cuivre (Figure 44). Il serait ensuite possible de transformer l'auxiliaire chiral pour élargir les squelettes atteignables par cette méthodologie.

Nous allons désormais nous intéresser à la synthèse de ce partenaire de couplage. Les différentes stratégies existantes pour préparer un sel de diaryliodonium peuvent se regrouper en 4 catégories : a) l'oxydation d'un iodoarène accompagné d'un échange de ligand ; b) l'oxydation et l'échange de ligand à partir d'un arène et de diiode ; c) l'oxydation d'un iodoarène en iode hypervalent, suivi d'un échange de ligand ; d) l'utilisation d'un λ^3 -iodane inorganique (Schéma 110).^[159]

a) Oxydation d'un iodoarène

Dans un premier temps, nous avons souhaité appliquer la méthode a) d'oxydation d'un iodoarène portant l'auxiliaire chiral accompagné d'un échange de ligand, de façon à obtenir l'iode hypervalent porteur du groupe sulfinyl chiral, qui, par couplage catalysé au cuivre en présence d'un partenaire azoté, conduirait au produit présentant un axe de chiralité C-N (Schéma 111).

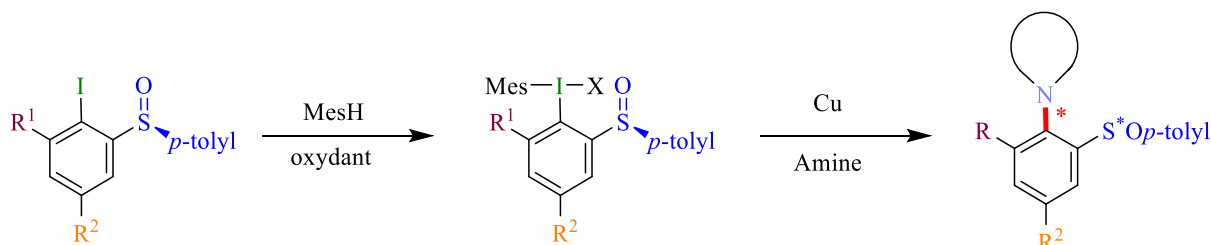


Schéma 111 : Schéma synthétique prévu

Ces dernières années, les groupes d'Olofsson et Kitamura ont développé, de manière indépendante, différentes méthodes de synthèse en un seul pot de sels de diaryliodonium non symétriques à partir d'un iodoarène et d'un arène (Schéma 112). Elles diffèrent principalement par l'oxydant utilisé.

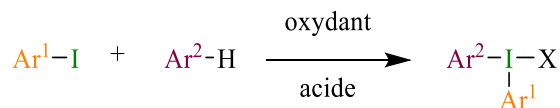


Schéma 112 : Synthèse de sels de diaryliodonium à partir d'un iodoarène et d'un arène

Kitamura utilise du persulfate de potassium. L'inconvénient de sa méthode est qu'il utilise un excès d'aryle. Dans notre cas, il s'agirait du mésitylène, réactif bon marché (21,2 euros les 100 mL chez Sigma, prix datant de janvier 2020). Cependant, la méthode est limitée à des iodure d'aryles pauvres en électrons et seuls deux aryles ont été testés, non substitués sur les positions *ortho* (Schéma 113, méthode 1).^[244]

D'autres oxydants peuvent être utilisés, comme l'a montré Olofsson. Elle a développé deux méthodes de synthèse de triflates de diaryliodonium. L'une utilise de l'acide *méto*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), déjà utilisé dans le cadre d'oxydation d'iodures d'aryles en (diacyloxy)iodoarènes (Schéma 113, méthode 2).^[245,246] L'acide triflique active l'oxydant tout en délivrant l'anion triflate. Cette méthode a pour avantage de ne nécessiter qu'un seul équivalent d'arène et d'être compatible avec des réactifs riches ou pauvres en électrons. De plus, *m*-CPBA ainsi que sa forme réduite, l'acide *méto*-chlorobenzoïque, sont solubles dans les solvants organiques comme l'éther diéthylique, contrairement à la plupart des I^3 -iodanes. L'utilisation de ces conditions permet donc des purifications plus faciles des iodures hypervalents.

Un oxydant moins nocif pour l'environnement a également fait ses preuves (deuxième méthode développée par Olofsson) : le couplage peroxyde d'hydrogène – urée (Schéma 113, méthode 3).^[247]

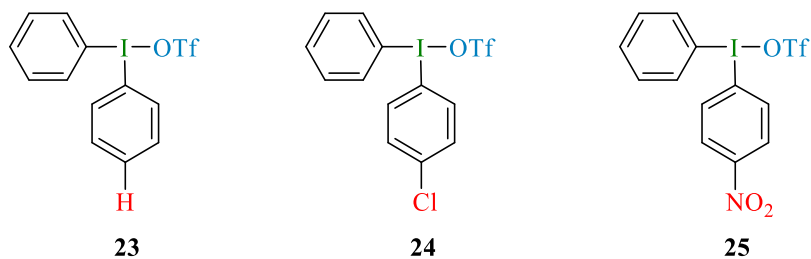
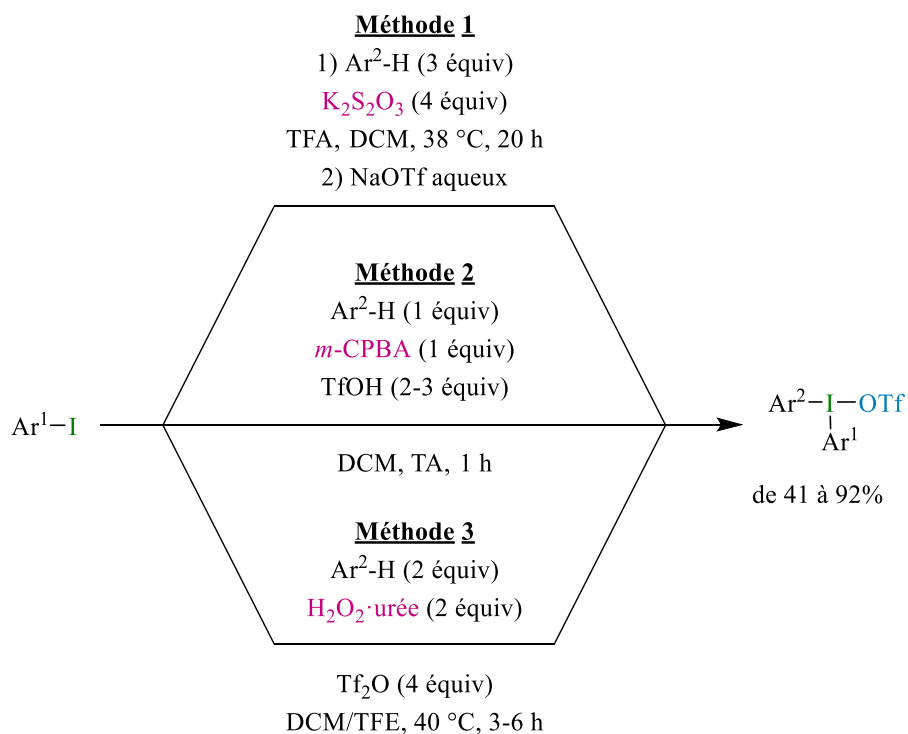


Schéma 113 : Synthèses en un seul pot de triflates de diaryliodonium

Les rendements obtenus pour les produits **23** à **25**, suivant la méthode utilisée, sont comparés dans le Tableau 11. Ces méthodes donnent des résultats comparables, à l'exception de certains substrats.

Tableau 11 : Rendements obtenus lors de synthèses de triflates de diaryliodonium

Produit	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
23	78%	92%	76%
24	71%	65%	83%
25	67%	85%	0%

D'autres contre-ions peuvent être obtenus par échange d'anion (à partir notamment du sel de sodium correspondant, par exemple le tétrafluoroborate de sodium), ou par méthodes directes en utilisant d'autres acides dans la réaction, délivrant ainsi les anions tosylate^[248] et tétrafluoroborate (Schéma 114).^[249]

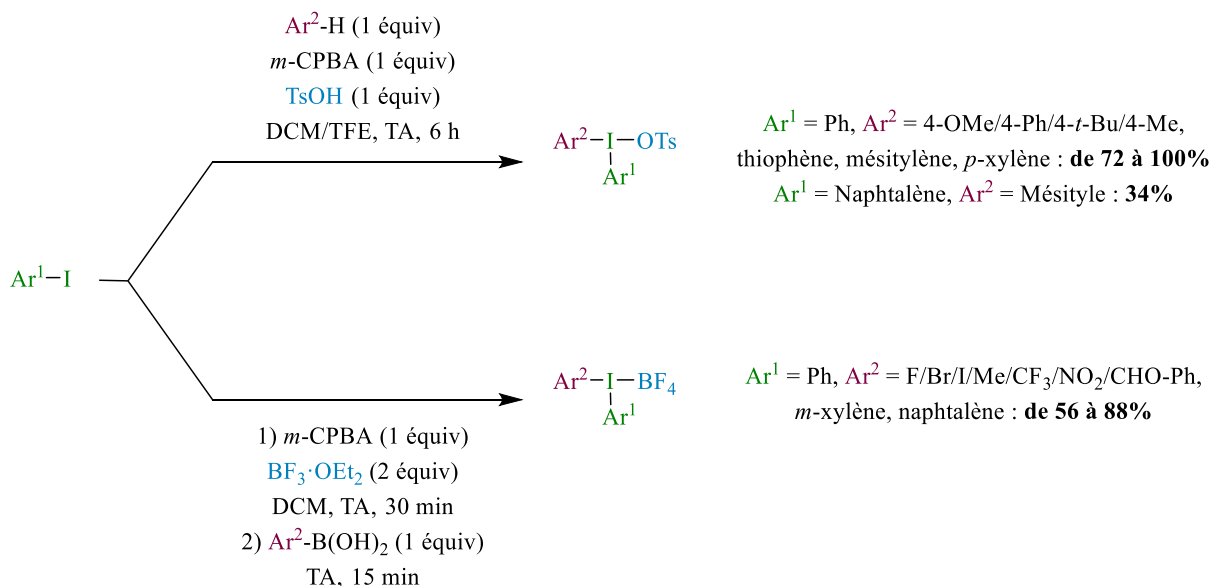


Schéma 114 : Synthèse en un seul pot de tosylates et tétrafluoroborates de diaryliodonium

Ces méthodes sont applicables à un large panel de substrats mais nous craignons la suroxydation du sulfoxyde dans ces conditions. Effectivement, lorsque nous les avons appliquées à notre substrat test, le sulfoxyde chiral énantiopur a subi systématiquement une oxydation en sulfone, perdant ainsi toute information chirale et rendant le couplage atropodistérosélectif inenvisageable (Schéma 115). Les oxydants utilisés ne sont pas compatibles avec la présence du sulfoxyde en tant qu'auxiliaire de chiralité.

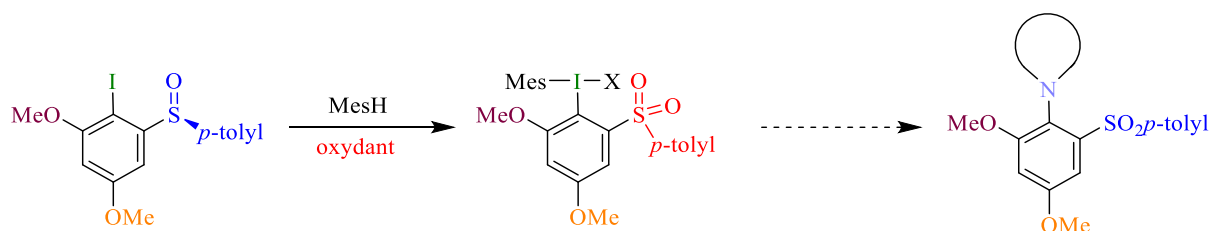


Schéma 115 : Tentative de synthèse d'un iode hypervalent portant un sulfoxyde chiral par oxydation d'un iodoarène

b) Echange de ligand à partir d'un autre iode hypervalent

Travaux effectués en collaboration avec le Dr James Rae (post-doctorant).

Nous nous sommes donc tournés vers la deuxième méthode de synthèse envisageable (Schéma 116).

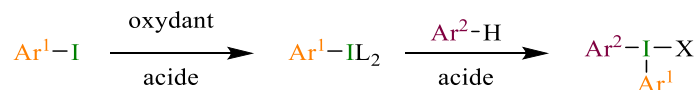


Schéma 116 : Synthèse de sels de diaryliodonium à partir d'un arène et d'un iode hypervalent préalablement obtenu

Au vu des résultats précédents, l'iodoarène oxydé doit impérativement être l'iodomésitylène (et non celui portant le sulfoxyde chiral). Le λ^3 -iodane obtenu est mis en présence du cycle aromatique portant l'auxiliaire chiral, afin de réaliser un échange de ligand avec ce dernier pour obtenir un sel de diaryliodonium (Schéma 117). Dans ce cas, il n'y a donc pas de risque d'oxydation du sulfoxyde en sulfone puisqu'il est introduit après l'étape d'oxydation.

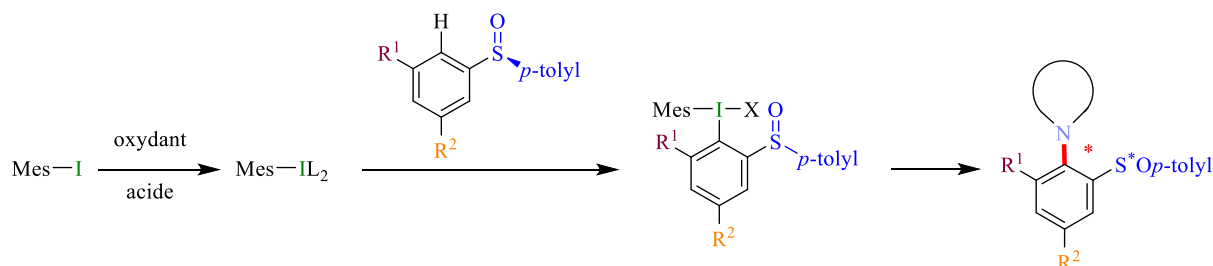


Schéma 117 : Schéma synthétique envisagé

La stratégie peut être raccourcie puisqu'un certain nombre d'iodes hypervalents sont disponibles commercialement. Notamment, les réactifs les plus utilisés dans ce type de stratégie sont des dérivés du réactif mis au point par Koser, l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène, **26**, ainsi que le diacétate d'iodobenzène, PIDA, **27** (Figure 45).

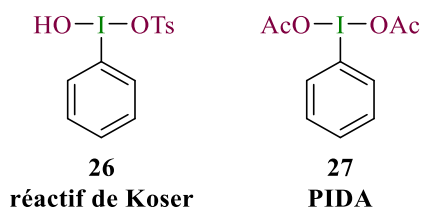


Figure 45 : Iodes hypervalents commerciaux souvent utilisés

Koser a publié la première synthèse régiospécifique de tosylates de diaryliodonium. Quels que soient les substituants présents, la réaction entre le réactif de Koser **26** (ou un dérivé) et un aryl-^[250] ou furylsilane^[251] a lieu à la position *ipso* du silane (Schéma 118).

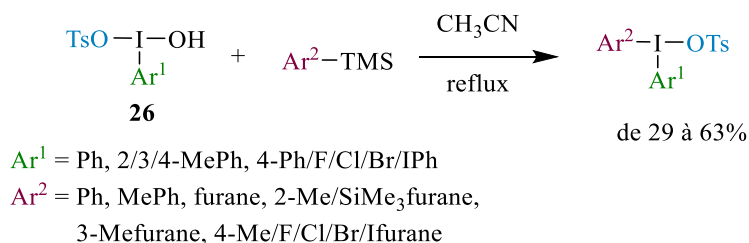


Schéma 118 : Synthèse de tosylates de diaryliodonium utilisant le réactif de Koser

Il est à noter que, dans le cas des thiophènes, hétérocycles riches en électrons, l'activation par le groupe triméthylsilyle n'est pas nécessaire.^[252] La réaction suit les règles des substitutions électrophiles aromatiques concernant la régiosélectivité.

Par la suite, le diacétate d'iodobenzène **27** a également été utilisé dans le cadre d'échanges de ligand avec un arène. En combinaison avec l'acide triflique, il forme un intermédiaire $[\text{PhI}(\text{OAc})_2] \bullet 2\text{TfOH}$ *in situ*, réagissant avec les arènes riches en électrons (Schéma 119).^[253]

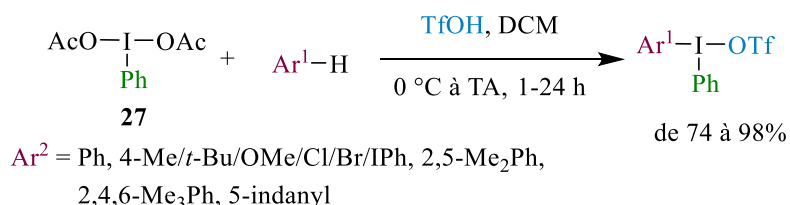


Schéma 119 : Synthèse de triflates de diaryliodonium utilisant le diacétate d'iodobenzène

Des diacétates d'iodobenzène substitués peuvent également être utilisés, élargissant le champ d'application de cette méthode.^[254]

Se basant sur ces méthodes d'échange de ligands avec un iode hypervalent commercial, nous avons choisi d'optimiser la synthèse de l'iode hypervalent **28** portant un sulfoxyde chiral énantiopur à partir du substrat **29**. Bien que le motif sulfoxyde soit électro-attracteur, les deux substituants méthoxy permettent d'enrichir le cycle aromatique en électrons, favorisant ainsi la substitution électrophile aromatique. Le substrat étant symétrique, on évite tout problème de régiosélectivité (Figure 46).

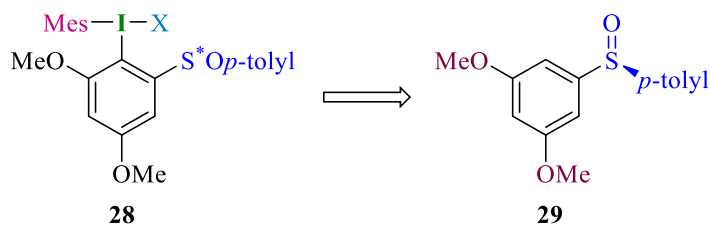


Figure 46 : Substrat modèle pour la synthèse d'iodes hypervalents portant un sulfoxyde chiral

Ce substrat **29** a été obtenu à partir du précurseur bromé **30**. Après avoir formé le bromure d'arylmagnésien, il réagit avec du *para*-tolyl sulfinate de menthyle à basse température. Un seul énantiomère est obtenu en partant du sulfinate de menthyle énantiopur (dont la synthèse a été décrite précédemment). La synthèse peut être réalisée à l'échelle du gramme (Schéma 120).

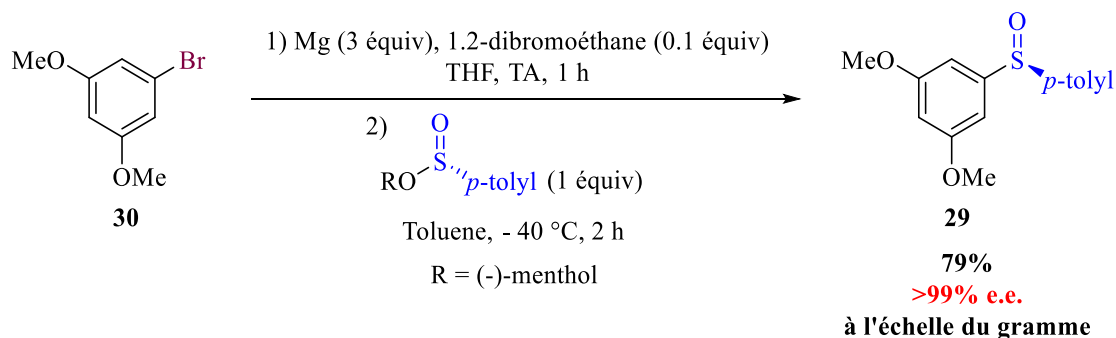


Schéma 120 : Synthèse du précurseur d'iode hypervalent **29**

Pour obtenir un sel de diaryliodonium portant un ligand mésityle, les dérivés du réactif de Koser **31** et du PIDA **32** ont été utilisés (Figure 47).

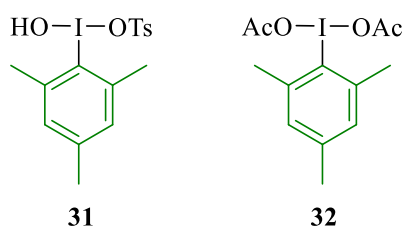


Figure 47 : Dérivés du réactif de Koser et du PIDA

Le dérivé du réactif de Koser **31** a donné d'excellents résultats en présence d'acide trifluoroacétique puisque le produit désiré **28a** a été isolé avec un rendement quantitatif après une simple recristallisation dans l'éther. Alors que le composé **28a** a été obtenu avec un contre-ion tosylate, il est facile d'échanger cet anion. Les sels de tétrafluoroborate ainsi que d'hexafluorophosphate ont ainsi pu par exemple être obtenus par échange de contre-ion à l'aide d'une solution aqueuse du sel de sodium correspondant.

Nous avons ainsi obtenu le premier iode hypervalent portant un sulfoxyde chiral, et ceci sans perte de pureté optique (Schéma 121).

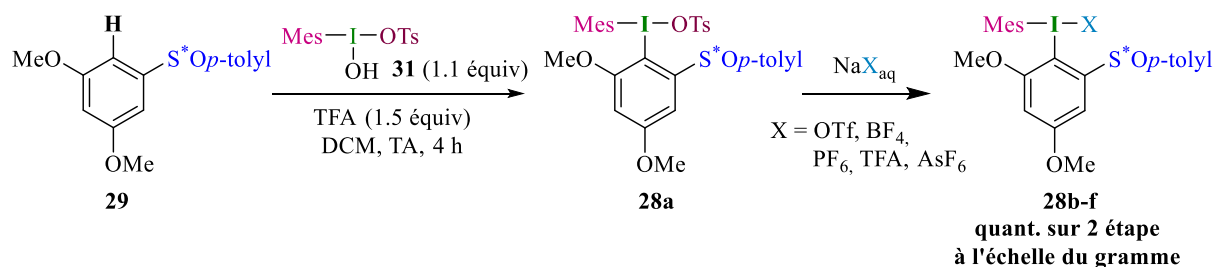


Schéma 121 : Synthèse de l'iode hypervalent **28a-f**

Fort de ces premiers résultats, nous avons cherché à obtenir d'autres iodures hypervalents diversement substitués. L'encombrement apporté par la position en *ortho* de l'atome d'iode est primordial pour générer des produits atropostables. Il est donc intéressant de pouvoir préparer un panel d'iodures hypervalents ayant des substituants plus ou moins encombrants en position *ortho* de l'atome d'iode.

Dans un premier temps, nous avons cherché à obtenir un iode hypervalent ayant un substituant méthyle dans une des positions *méto* par rapport au sulfoxyde. Afin de limiter l'appauvrissement en électrons du cycle aromatique, qui aurait pour conséquence de le désactiver vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques, nous avons choisi de ne remplacer qu'un des deux substituants méthoxy. Le substrat **33** a été synthétisé par la même méthode que le substrat **29** (Figure 48).

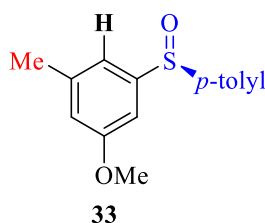
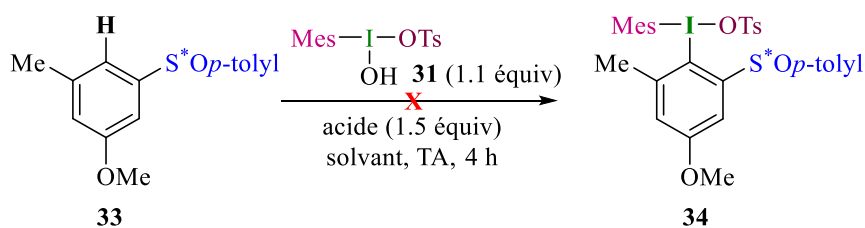


Figure 48 : Substrat **33**

Cependant les conditions utilisées précédemment pour la synthèse de l'iode hypervalent **28** n'ont pas permis d'obtenir l'iode hypervalent **34** à partir du substrat **33** (Schéma 122), malgré l'utilisation de différents acides (l'acide trifluoroacétique TFA, l'acide triflique TfOH, l'acide *para*-toluènesulfonique TsOH ou encore le trifluorure de bore diéthyl étherate $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) dans différents solvants (dichlorométhane, dichloroéthane, acétonitrile, hexafluoro*iso*-propanol ou encore trifluoroéthanol).

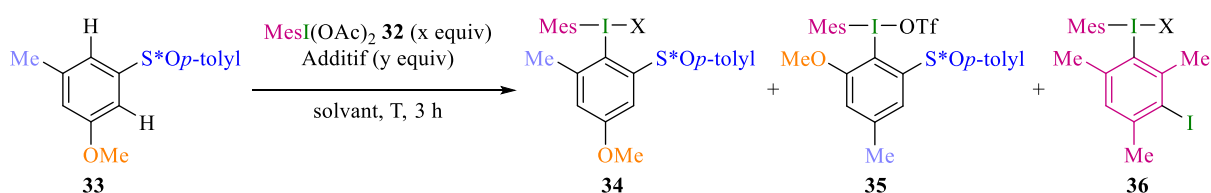


Acide	TFA, TfOH, TsOH, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
Solvant	DCM, DCE, MeCN, HFIP, TFE

 Schéma 122 : Synthèse de **34** à partir du réactif de Koser **31**

Le sulfoxyde étant un groupement électro-attracteur, il désactive le cycle aromatique vis-à-vis des substitutions électrophiles. Le dérivé du réactif de Koser **31** n'est visiblement pas assez réactif pour pouvoir effectuer un échange de ligand sur ce substrat.

Nous nous sommes alors intéressés à l'utilisation du dérivé du diacétate d'iodobenzène (PIDA) **32** sur le substrat méthylé **33**. Un certain nombre de conditions ont été testées afin d'obtenir l'iode hypervalent **34** (Schéma 123).


 Schéma 123 : Synthèse de l'iode hypervalent **34**

Dans un premier temps, l'additif utilisé a été optimisé en conduisant la réaction dans le dichlorométhane à température ambiante. Aucun des acides de Lewis ou de Brønsted testés n'a permis d'obtenir le produit attendu, excepté le triflate de triméthylsilyle (Tableau 12). Les conversions ont été déterminées par RMN ^1H .

Tableau 12 : Optimisation de l'additif

Entrée	Additif	x	y	Solvant	Température	Conversion
1	TFA	1.1	2.5	DCM	TA	0
2	TfOH	1.1	2.2	DCM	TA	0
3	TsOH	1.1	1.1	DCM	TA	0
4	BF ₃ •OEt ₂	1.1	2.2	DCM	TA	0
5	TMSBr	1.1	1.5	DCM	TA	0
6	Tf ₂ O	1.1	1.5	DCM	TA	0
7	TMSOTf	1.1	2.2	DCM	TA	30% (rapport 79/21 entre 34 et 35)

Si l'on se réfère aux règles d'une substitution électrophile aromatique, les substituants méthyle et méthoxy sont des groupements donneurs, ils orientent donc en position *ortho* ou *para*. Le méthoxy est un groupe activant plus fort que le méthyle, il devrait donc avoir une influence plus forte.

Les exemples de la littérature montrent le plus souvent une substitution en position *para* lors de la synthèse d'iodes hypervalents par échange de ligand.^[159] Cependant, cette prépondérance de la substitution en *para* peut s'expliquer par des effets stériques, l'iodomésitylène diacétate **32** utilisé étant relativement encombré. Un substituant encombrant orientera donc davantage en position *para* puisque les positions *ortho* sont peu accessibles. Le fait que le motif méthyle soit plus encombrant que le méthoxy explique pourquoi l'analyse des spectres RMN du mélange de produits obtenus (Tableau 12, entrée 7) montre la présence des deux régioisomères **34** et **35** avec un rapport de 79/21 (Schéma 123). Nous avons tout de même poursuivi l'optimisation de la réaction, avec l'espoir d'améliorer ce rapport et de pouvoir séparer les deux produits lorsque le rendement de la réaction serait meilleur.

Différents solvants ont donc ensuite été testés en présence de triflate de triméthylsilyle, parmi lesquels le DMSO, l'acétonitrile, le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) et l'hexafluoroisopropanol (HFIP) (Tableau 13, entrées 1 à 5). Aucune condition testée n'a conduit au produit désiré **34**.

Tableau 13 : Optimisation du solvant

Entrée	Additif	x	y	Solvant	Température	Conversion
1	TMSOTf	1.1	2.2	DCM	TA	30%
2	TMSOTf	1.1	1.5	DMSO	TA	0
3	TMSOTf	1.1	1.5	MeCN	TA	0
4	TMSOTf	1.1	1.5	TFE	TA	0
5	TMSOTf	1.1	1.5	HFIP	TA	0
6	TMSOTf	1.1	1.5	DCE	40 °C	32%

Un chauffage de la réaction à 40 °C dans le dichloroéthane ne permet d'atteindre que 32% de conversion (entrée 6).

Suite à cette étude, les meilleurs résultats sont obtenus avec le dichlorométhane à température ambiante.

Les quantités du dérivé de PIDA **32** et du triflate de triméthylsilyle ont ensuite été optimisées, dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 14). Utiliser un excès d'additif par rapport à l'iode hypervalent est bénéfique (entrée 2 vs entrée 1). Les quantités des deux réactifs ont ensuite été augmentées en conservant le même rapport entre les deux, ce qui a eu pour effet d'encore améliorer la conversion du substrat **33** (entrées 2 à 4 et 6). Par contre, diminuer la quantité d'acide de Lewis sans toucher à celle de **32** a eu un effet négatif sur la conversion (entrée 4 vs entrée 5).

Tableau 14 : Optimisation des quantités de réactifs utilisées

Entrée	Additif	x	y	Solvant	Température	Conversion
1	TMSOTf	1.1	1	DCM	TA	28%
2	TMSOTf	1	1.5	DCM	TA	30%
3	TMSOTf	1.5	2.3	DCM	TA	43%
4	TMSOTf	2	3	DCM	TA	57%
5	TMSOTf	2	2.4	DCM	TA	53%
6	TMSOTf	2.5	3.8	DCM	TA	69%

Les meilleures conditions sont donc 2.5 équivalents de dérivé de PIDA **32** et 3.8 équivalents d'acide de Lewis, dans le dichlorométhane à température ambiante.

Enfin, la température de la réaction a également une influence sur les résultats obtenus (Tableau 15). La meilleure conversion (85%) a été obtenue lorsque la réaction a été effectuée à 0 °C.

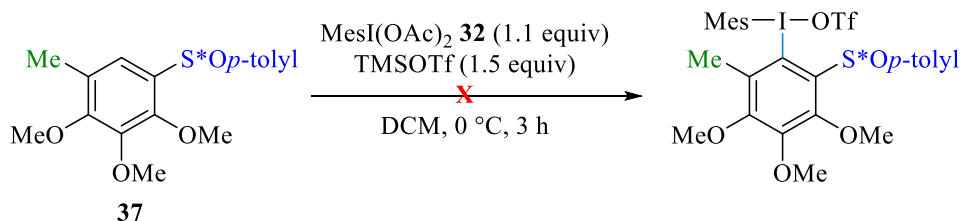
Tableau 15 : Optimisation de la température

Entrée	Additif	x	y	Solvant	Température	Conversion
1	TMSOTf	2.5	3.8	DCM	TA	69%
2	TMSOTf	2.5	3.8	DCM	0 °C	85%
3	TMSOTf	2.5	3.8	DCM	-40 °C	44%

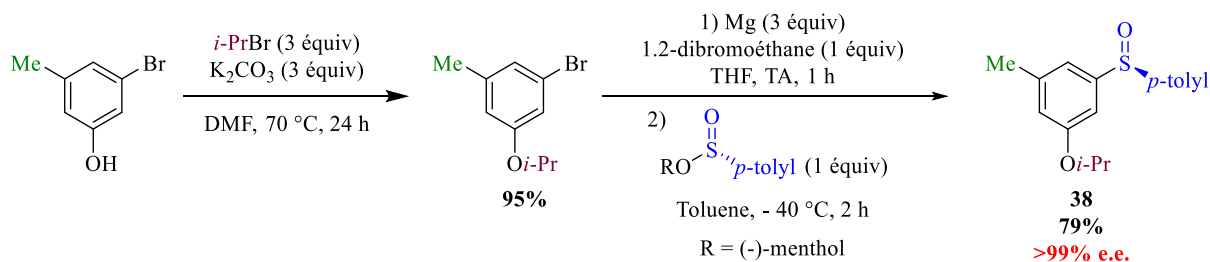
Malheureusement, utiliser le diacétate d'iodomésitylène **32** en excès est certes bénéfique pour le rendement, mais cela conduit également à la formation du sous-produit **36** (Schéma 123). Ce dernier est probablement issu de la réaction entre **32** et son équivalent réduit en iodoarène. Il est insoluble dans l'éther, tout comme l'iode hypervalent désiré, et les deux produits sont difficilement séparables.

De plus, malgré l'amélioration significative du rendement de la réaction, le rapport des deux régioisomères **34** et **35** n'a pas pu être modifié et ils n'ont pas pu être séparés pour être utilisés lors du couplage C-N.

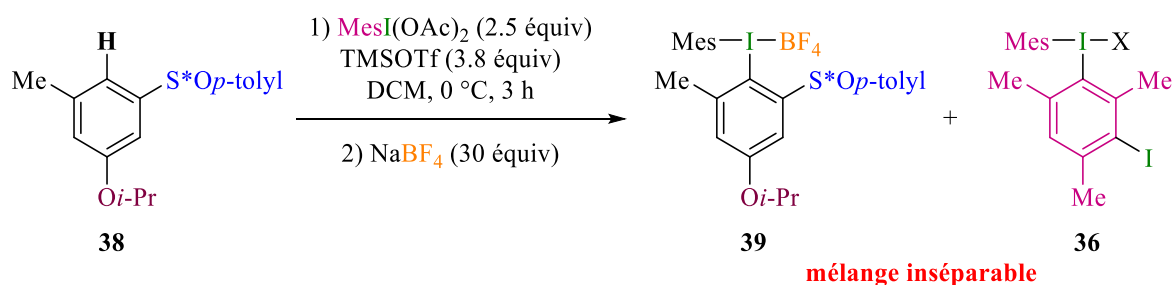
Un moyen de résoudre ce problème semblait consister à bloquer la position problématique. Nous avons donc essayé d'obtenir l'iode hypervalent à partir du substrat **37** (Schéma 124). L'ajout des deux substituants méthoxy permet d'éviter tout problème de régiosélectivité tout en enrichissant en électrons le cycle aromatique. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à obtenir l'iode hypervalent correspondant, le substrat se dégradant dans les conditions réactionnelles.

Schéma 124 : Synthèse d'un iode hypervalent à partir du substrat **37**

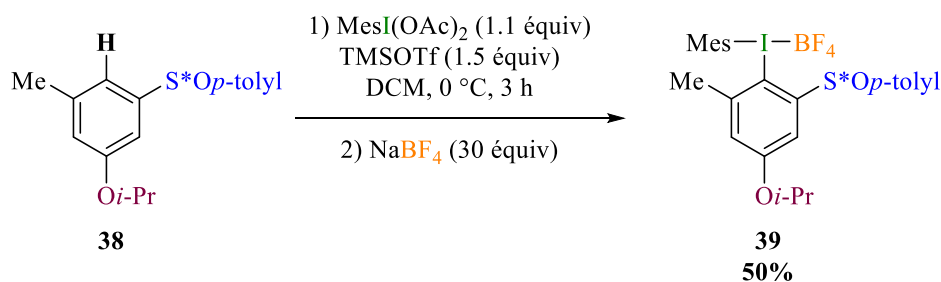
Etant données les règles régissant les substitutions électrophiles aromatiques, un substituant plus activant que le méthyle et plus encombrant que le méthoxy pourrait permettre une meilleure régiosélectivité. En effet, la position en *ortho* de ce substituant serait difficilement accessible et la position *para* serait favorisée électroniquement. Dans cet objectif, le substrat **38** a été synthétisé en deux étapes (Schéma 125).


 Schéma 125 : Synthèse du substrat **38**

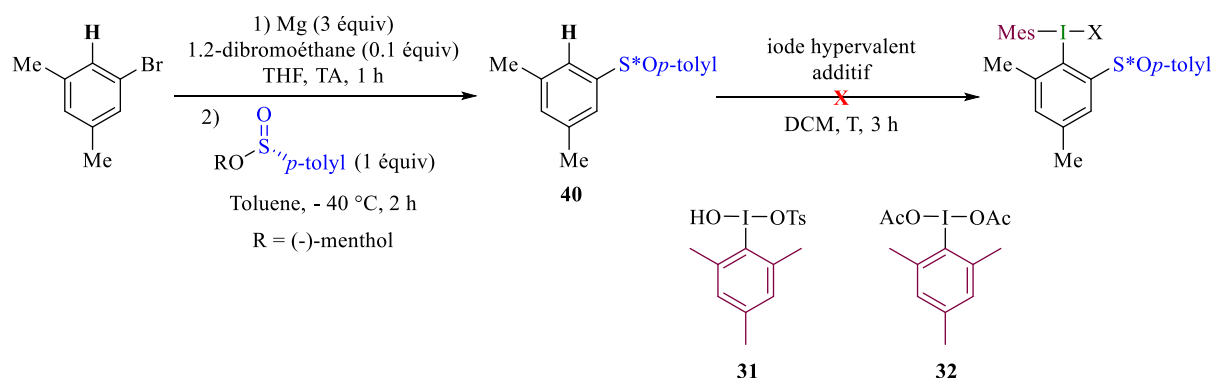
Le substrat **38** a ensuite été soumis aux conditions optimisées définies précédemment (Schéma 126). Le sous-produit **36** se forme à nouveau et il est malheureusement non séparable de l'iode hypervalent **39** attendu. Toutefois, seul le régioisomère souhaité a bien été obtenu grâce à l'utilisation du groupement *iso*-propoxy.


 Schéma 126 : Synthèse de l'iode hypervalent **39**

Pour éviter la formation de ce sous-produit, nous avons à nouveau diminué les quantités d'iodomésitylène diacétate **32** et de triflate de triméthylsilyle, afin d'obtenir un compromis satisfaisant entre une bonne conversion et une purification sans problème. Après optimisation, l'iode hypervalent **39** a été obtenu pur avec un rendement de 50% (Schéma 127).

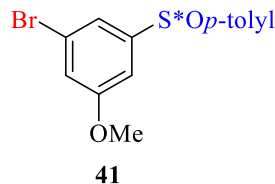

 Schéma 127 : Synthèse optimisée de l'iode hypervalent **39**

La réaction a également été testée avec le substrat **40** substitué par deux méthyles. Cependant, l'échange de ligand n'a pas eu lieu (malgré différentes conditions testées, Tableau 16), probablement parce que le cycle aromatique est trop pauvre en électrons.

Tableau 16 : Tentative de synthèse de l'iode hypervalent à partir du substrat **40**


Entrée	Iode hypervalent	Additif	Température	Remarque
1	31 (1.1 équiv)	TfOH (1.5 équiv)	TA	Décomposition
2	31 (1.1 équiv)	TFA (2.5 équiv)	TA	Pas de conversion
3	32 (2.5 équiv)	TMSOTf (3.8 équiv)	0 °C	Pas de conversion
4	32 (2.5 équiv)	TMSOTf (3.8 équiv)	TA	Pas de conversion

Il en est de même pour le substrat **41** portant un atome de brome particulièrement encombrant et électro-attracteur (Figure 49).


 Figure 49 : Substrat **41**

Nous avons par la suite cherché à modifier l'encombrement stérique des substituants en conservant les groupes alkoxy donneurs d'électrons. L'iode hypervalent **42** substitué par des groupes *iso*-propoxy a été obtenu avec un bon rendement, à partir du substrat **43**, lui-même synthétisé en deux étapes (Schéma 128).

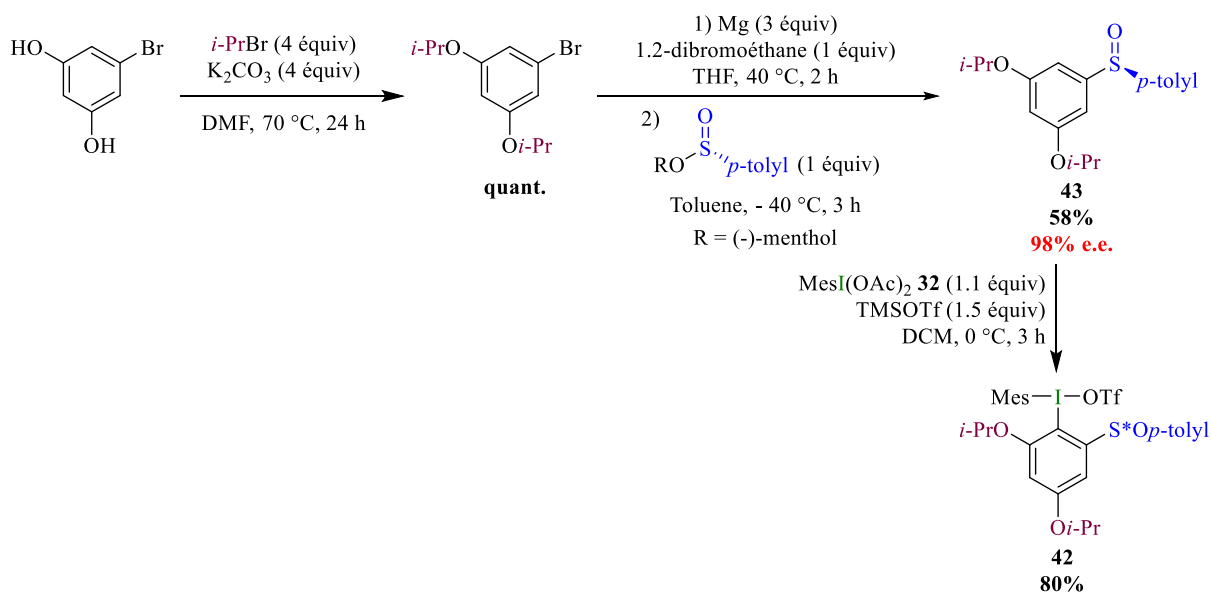


Schéma 128 : Synthèse de l'iode hypervalent 42

Toutefois, lorsque nous avons voulu augmenter encore davantage l'encombrement avec un motif *tert*-butyle, nous n'avons pas réussi à installer l'auxiliaire de chiralité. L'organomagnésien n'a pas pu être obtenu (Schéma 129). La liaison carbone-brome est dans ce cas peut-être trop riche en électrons.

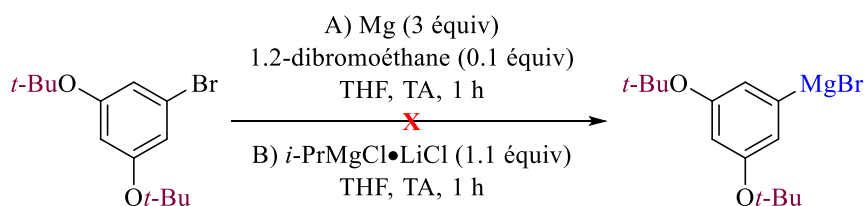


Schéma 129 : Tentatives d'installation de l'auxiliaire de chiralité

Par contre, l'utilisation d'un organolithien, obtenu par échange brome-lithium, permet l'obtention du produit désiré mais induit une racémisation du sulfoxyde (Schéma 130).

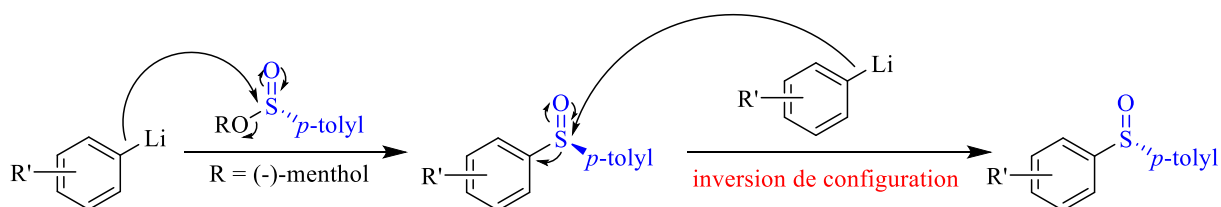


Schéma 130 : Racémisation du sulfoxyde dans le cas des organolithiens

Des problèmes de régiosélectivité ont à nouveau été observés avec le substrat substitué par des groupes phénoxy (Schéma 131). En effet, la substitution électrophile aromatique peut avoir lieu sur une position

aromatique de ces substituants. De plus, ces cycles aromatiques sont plus riches en électrons et moins encombrés, la position en *para* de l'oxygène est donc la plus favorisée et un rapport de 90/10 entre les deux régioisomères a été obtenu.

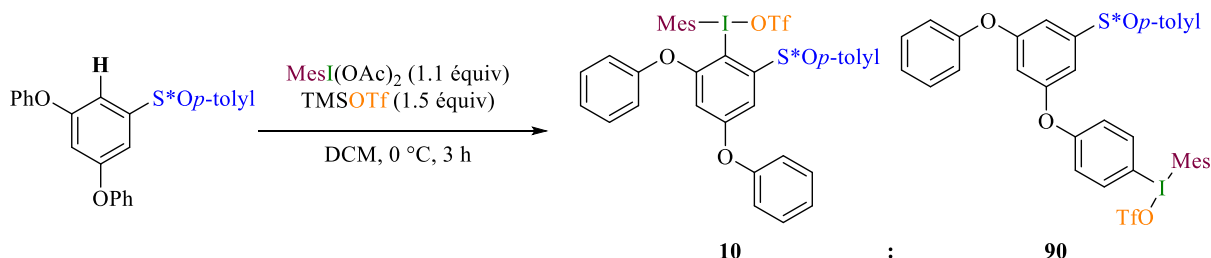


Schéma 131 : Rapport de régioisomères obtenus

Pour contourner ce problème, il a suffi d'introduire un substituant méthyle sur cette position. Nous avons ainsi obtenu l'iode hypervalent **44** énantiopur et avec un bon rendement sur trois étapes (Schéma 132).

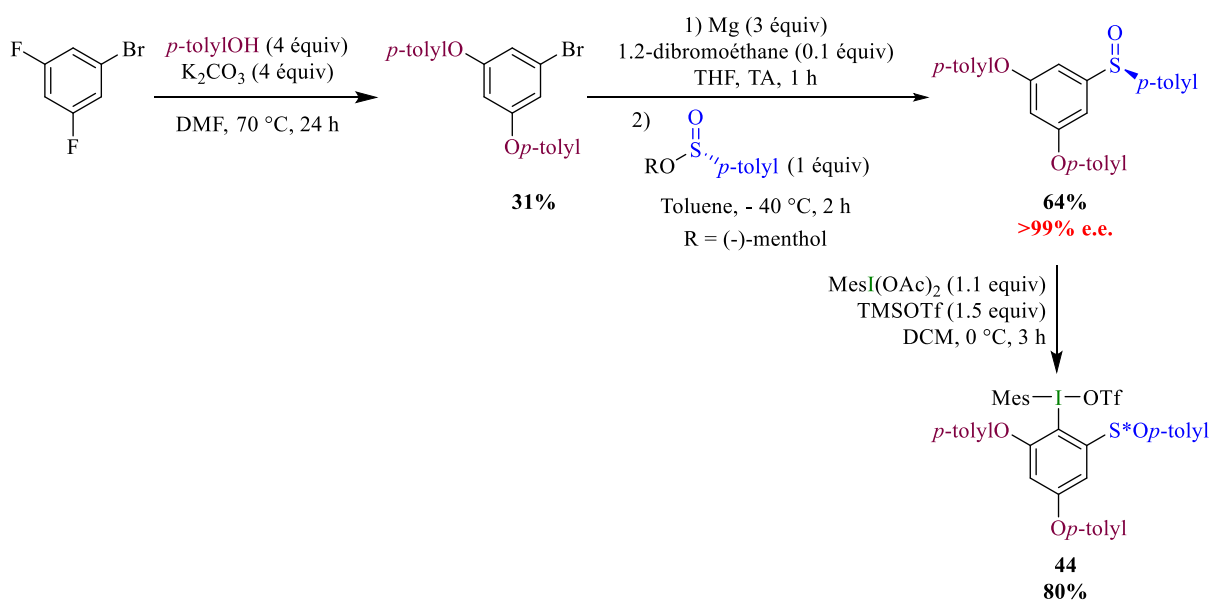


Schéma 132 : Synthèse de l'iode hypervalent **44**

Il est à noter que ces conditions ont également été testées avec le substrat modèle **29**. Tout comme lors de l'utilisation du dérivé du réactif de Koser **31**, un excellent rendement a été obtenu et une synthèse à l'échelle du gramme d'un produit parfaitement énantiopur a pu être réalisée (Schéma 133).

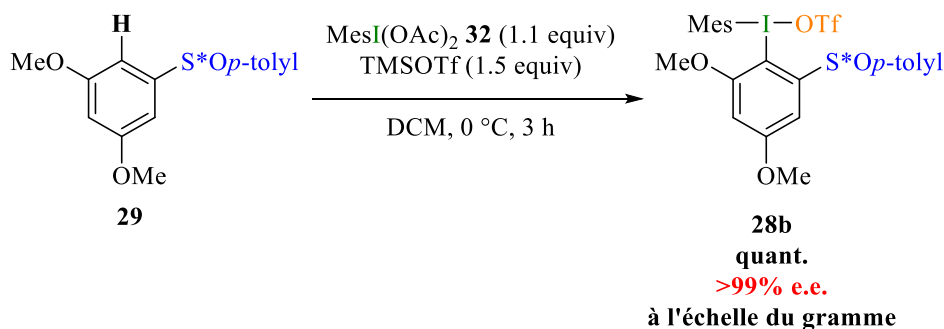


Schéma 133 : Synthèse de l'iode hypervalent **28b** à l'aide de diacétate d'iodomésitylène

c) Conclusion

Nous avons pour objectif de synthétiser des iodes hypervalents diversement substitués, avec la formule générale suivante (Figure 50).

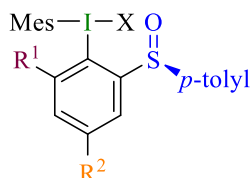


Figure 50 : Formule générale des iodes hypervalents souhaités

Différentes conditions réactionnelles ont été testées. Les oxydations d'iodoarènes portant l'auxiliaire chiral ont conduit à une oxydation du sulfoxyde en sulfone. Nous nous sommes donc tournés vers l'échange de ligand à partir de dérivés du réactif de Koser ou du PIDA, et avons ainsi pu obtenir quatre nouveaux iodes hypervalents énantio purs intéressants (Figure 51).

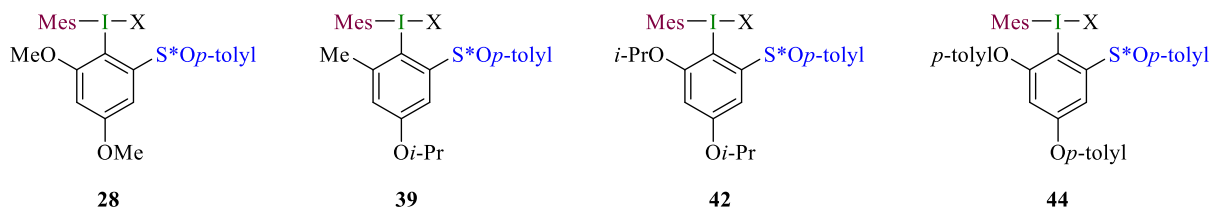


Figure 51 : Iodes hypervalents synthétisés

3) Réaction de couplage C-N atropodistérosélectif

a) Optimisation des conditions réactionnelles

Travaux effectués par le Dr James Rae (post-doctorant).

Notre objectif est d'utiliser les iodes hypervalents chiraux obtenus ci-dessus lors de couplages C-N atroposélectifs catalysés au cuivre, métal abondant, peu toxique et bon marché. Ceci conduirait au premier couplage de type Ullmann stéréosélectif. Pour optimiser les conditions de la réaction, nous avons choisi l'iode hypervalent **28** qui est le plus facile à obtenir en grande quantité. Par ailleurs, l'indoline **45** a été choisie en tant que partenaire de couplage. Les indolines ont été préférées aux indoles car leur doublet non liant est moins délocalisé, donc plus réactif.

Dans un premier temps, le couplage entre le sel de diaryliodonium **28a** et l'indoline **45** en tant que partenaire de couplage azoté a été réalisé dans les conditions développées par Suna.^[176] Nous avons donc utilisé le tétrafluoroborate de cuivre(I) de tétrakis (acétonitrile) en tant que catalyseur, la diisopropyléthylamine comme base dans un mélange DCM/DMSO 4/1 et nous avons réalisé la réaction à température ambiante (Schéma 134).

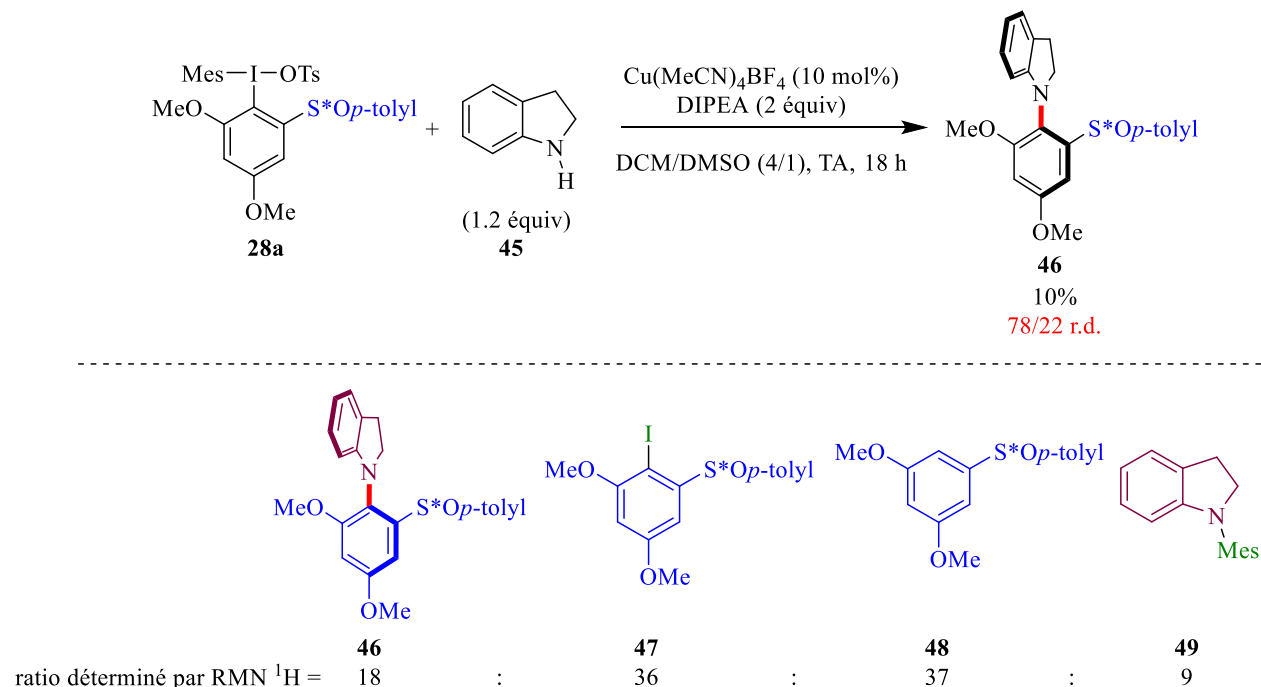


Schéma 134 : Réaction dans les conditions décrites par Suna

Un résultat encourageant a été obtenu puisqu'une petite quantité de produit de couplage C-N attendu **46** a pu être obtenu dans des conditions douces, avec un rapport diastéréomérique de 78/22 (déterminé par

RMN ^1H). Lors de ce couplage, d'autres sous-produits ont été formés. Il s'agit de 2 produits issus de la décomposition de l'iode hypervalent : l'iodoarène **47** et l'arène déshalogéné **48**, ainsi que du produit de couplage **49** entre l'indoline **45** et le mésitylène, ligand à priori « non-transférable » de l'iode hypervalent (Schéma 134).

L'objectif est donc de limiter la dégradation de l'iode hypervalent tout en favorisant la formation de la liaison carbone-azote qui nous intéresse après addition oxydante du cuivre dans la liaison carbone-iode.

L'optimisation des conditions réactionnelles a débuté en s'intéressant au choix de la base. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le carbonate de césium, une base inorganique. Modifier le contre-ion de la base entraîne une diminution du rendement (Tableau 17, entrées 1 à 4). D'autres bases comme le phosphate de potassium (K_3PO_4), l'acétate de sodium (NaOAc) ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) ne permettent pas la formation du produit attendu (entrées 6 à 8).

Tableau 17 : Optimisation de la base

Entrée	Base	Rendement 46 (RMN ^1H)
1	Cs_2CO_3	30%
2	K_2CO_3	22%
3	Na_2CO_3	17%
4	Ag_2CO_3	0%
5	DIPEA	10%
6	K_3PO_4	0%
7	NaOAc	0%
8	DBU	0%

En combinaison avec le carbonate de césium, différents solvants ont été testés (Tableau 18). L'utilisation d'un solvant plus polaire (100% diméthylsulfoxyde) afin d'améliorer la solubilité de l'iode hypervalent a conduit à une augmentation de la dégradation de ce dernier en iodoarène **47** (entrée 2). Un solvant moins polaire, comme le toluène, limite cette dégradation mais augmente la quantité d'arène déshalogéné **48** tout en limitant celle du produit attendu **46**. L'addition oxydante semble avoir lieu mais pas la formation de la liaison C-N (entrée 3). Dans le tétrahydrofurane, aucune sélectivité dans le transfert du ligand de l'iode hypervalent n'est observée (entrée 4). Une bonne activité catalytique est obtenue dans le diméthylformamide mais une baisse de l'induction asymétrique a été notée (entrée 5). Nous avons finalement choisi d'utiliser un mélange de toluène et de diméthylsulfoxyde, permettant une bonne solubilité des substrats et du catalyseur, ce qui nous a permis d'isoler le produit désiré **46** avec 38% de rendement et un rapport diastéréomérique de 76/24 (entrée 6).

Tableau 18 : Optimisation du solvant

Entrée	Solvant	Rendement (RMN ¹ H)	Rapport 46 : 47 : 48 : 49	r.d.
1	DCM/DMSO 4/1	22%	24.5 : 30.5 : 31 : 14	78/22
2	DMSO	10%	14 : 55 : 26 : 5	76/24
3	Toluène	nd	7 : 27 : 49 : 17	71/29
4	THF	17%	17 : 35 : 27 : 21	69/31
5	DMF	32%	37 : 48 : 16 : 4	59/41
6	Toluène/DMSO 2.5/1	38%	43 : 33 : 14 : 10	76/24

La nature du contre-anion de l'iode hypervalent semble n'avoir qu'un très faible impact sur les résultats obtenus (Tableau 19).

Tableau 19 : Influence du contre-ion

Entrée	Contre-ion	Rendement (RMN ¹ H)	Rapport 46 : 47 : 48 : 49	r.d.
1	OTs	38%	43 : 33 : 14 : 10	76/24
2	BF ₄	39%	57.5 : 25 : 16 : 1.5	73/27
3	TFA	31%	31.5 : 40 : 13.5 : 15	76/24
4	PF ₆	38%	58 : 22.5 : 18 : 1.5	77/23

Nous avons donc choisi d'utiliser l'anion tétrafluoroborate, facile d'accès et permettant une synthèse et une purification aisée des sels de diaryliodonium correspondants.

La source de cuivre a également son importance. Les sels de cuivre(I) donnent de meilleurs résultats que les pré-catalyseurs à un état d'oxydation plus élevé. Parmi les différents sels de cuivre(I) testés, le pré-catalyseur n'influence pas la diastéréosélectivité mais a un impact sur le rendement (Tableau 20). Ainsi, l'utilisation de trifluorométhanesulfonate de cuivre(I) complexé au toluène a permis d'obtenir le produit désiré **46** avec un rendement de 47% et un rapport diastéréomérique de 77/23 (entrée 5).

Tableau 20 : Optimisation de la source de cuivre

Entrée	Source de cuivre	Rendement (RMN ¹ H)	Rapport 46 : 47 : 48 : 49	r.d.
1	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	39%	57.5 : 25 : 16 : 1.5	73/27
2	CuI	22%	30 : 38.5 : 29.5 : 2	78/22
3	CuBr•SMe ₂	35%	52 : 27.5 : 18.5 : 2	77/23
4	CuOAc	2%	6 : 64.5 : 29.5 : 0	nd
5	(CuOTf) ₂ •toluène	47%	60 : 21 : 17 : 2	77/23
6	CuCl	20%	25.5 : 36.5 : 32 : 6	73/27

Finalement, utiliser un excès d'iode hypervalent (1.5 équivalent) et un temps de réaction réduit à 3 h permet d'obtenir les conditions optimales et d'atteindre un rendement de 87% et un rapport diastéréomérique de 90/10 (Schéma 135).

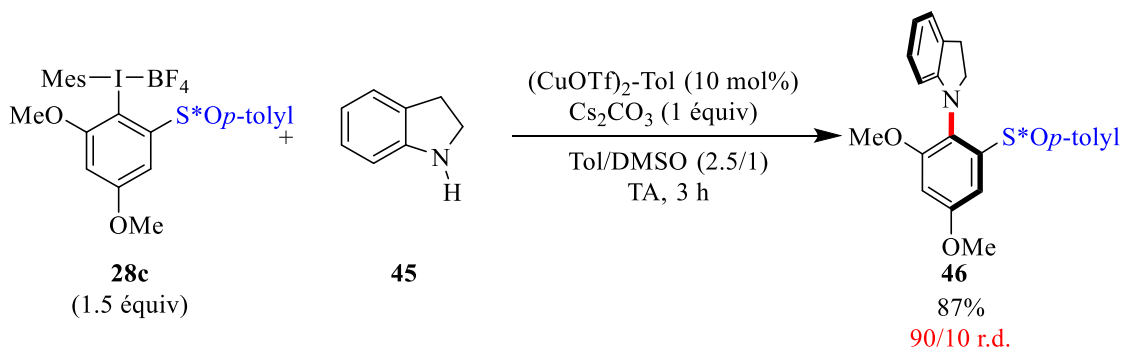


Schéma 135 : Conditions optimisées du couplage atropodistéréosélectif

A noter que des réactions tests ont été effectuées pour vérifier l'importance de la présence du sel de cuivre et de l'iode hypervalent. Aucune formation de liaison C-N n'a été observée en l'absence de cuivre ou en utilisant un iodoarène à la place de l'iode hypervalent.

Afin de mieux caractériser le produit **46**, sa barrière de rotation a ensuite été déterminée à 24.8 kcal/mol (plus d'informations seront données dans la partie 3c sur la détermination de cette barrière de rotation), ce qui signifie qu'à température ambiante les diastéréoisomères s'interconvertissent avec un temps de demi-vie d'un à deux jours. Cette atropostabilité a été jugée trop faible pour obtenir des résultats fiables, d'où l'importance de réduire la durée de la réaction et de réaliser une purification sur gel de silice rapide pour isoler le produit avec une bonne pureté optique.

b) Etude du champ d'application de la réaction

Travaux effectués en collaboration avec le Dr James Rae (post-doctorant).

Une fois les conditions du couplage C-N atropodistéréosélectif optimisées, nous avons exploré le champ d'application de cette réaction.

Comme nous l'avons dit précédemment, le produit de couplage **46** a une faible atropostabilité. Ainsi, il semblait important d'augmenter la barrière de rotation des produits pour obtenir des composés atropostables à température ambiante. Cela nous permettrait d'espérer une meilleure pureté optique, puisque les risques de racémisation durant la réaction ou la purification diminuent, et d'augmenter l'intérêt de nos produits.

Dans ce but, deux approches ont été envisagées pour augmenter l'encombrement stérique autour de l'axe de chiralité C-N : utiliser une indoline substituée en position 7 ou un iode hypervalent substitué en position *ortho* par un motif plus encombrant.

i) Encombrement en position C7 de l'indoline

Une première piste envisagée a été de coupler des indolines substituées en position 7, proche de l'axe. Ces indolines ont été obtenues par réduction de l'indole correspondante à l'aide du cyanoborohydrure de sodium (Schéma 136).^[255]

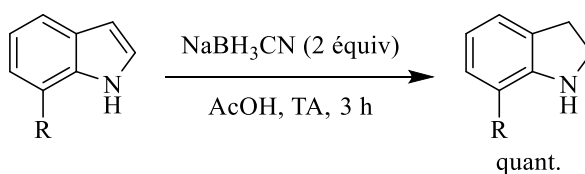


Schéma 136 : Réduction d'indoles en indolines

D'excellents résultats ont été obtenus puisqu'en utilisant la 7-méthylindoline, le produit de couplage **50** a été obtenu avec une atropodistéréosélectivité totale (en considérant la limite de détection de la RMN ¹H). La barrière de rotation du produit étant supérieure à celle de **46** (27.5 kcal/mol), le produit **50** semble atropostable au cours de la réaction. Ainsi, augmenter le temps de réaction de 3 à 18 h nous permet de l'obtenir avec un rendement de 83% sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 137).

La réaction tolère aussi la présence d'atomes d'halogène en position 7 de l'indoline puisque les indolines substituées par un atome de brome ou de chlore ont permis d'obtenir les produits **51** et **52** avec des

rendements de 99 et 88% respectivement. Toutefois, une légère baisse de la diastéréosélectivité est observée (les rapports diastéréomériques respectifs sont de 91/9 et 89/11).

En présence de substituants électro-donneurs comme le méthoxy ou le benzyloxy, les produits **53** et **54** sont également obtenus avec une diastéréosélectivité parfaite malgré des rendements plus faibles. Ceci pourrait s'expliquer par un empoisonnement du catalyseur par coordination avec l'atome d'oxygène, auquel s'ajoute l'encombrement stérique pour le groupement benzyloxy.

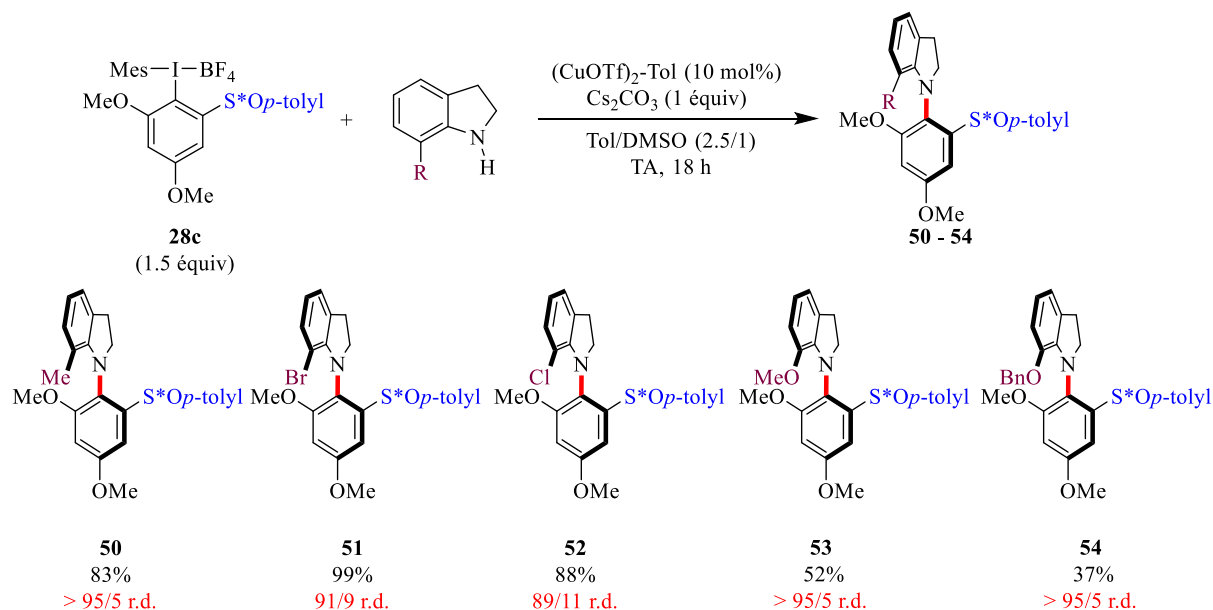


Schéma 137 : Etendue de la réaction de couplage diastéréosélectif par modification des indolines substituées en position 7

Malheureusement la réaction n'est pas compatible avec la présence d'un groupement hydroxyle ou nitro sur l'indoline (Figure 52).

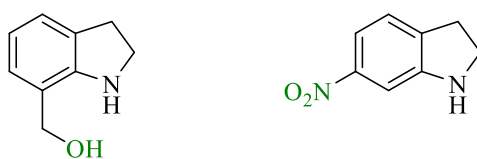


Figure 52 : Indolines avec lesquelles le produit de couplage n'a pas été obtenu

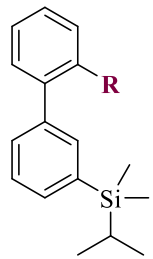
ii) Encombrement en position *ortho* de l'iode hypervalent

L'autre solution envisagée pour augmenter la barrière de rotation des produits obtenus par couplage C-N était d'augmenter l'encombrement en position *ortho* du noyau aromatique. Pour cela, nous avons utilisé les iodes hypervalents synthétisés précédemment (Figure 51). En effet, si l'on prend en compte

les coefficients B, les groupes alkoxy ont une valeur faible par rapport à la majorité des autres substituants tels que Me, Cl ou Br (Tableau 21). Or les coefficients B sont une mesure de l'encombrement stérique d'un substituant. Ils correspondent à la barrière de rotation d'un biphenyle portant le substituant en question en position *ortho* de l'axe C-C.^[256]

Tableau 21 : Valeurs de coefficients B

Substituant R	ΔG (kcal/mol)
OMe	5.6
Me	7.4
Cl	7.7
Br	8.7
OCF ₃	5.5



Dans un premier temps, les iodes hypervalents **42** et **44** substitués par des groupes alkoxy ont été testés. Ils ne permettent malheureusement pas d'obtenir un produit atropostable à température ambiante après couplage avec l'indoline **45** (Figure 53).

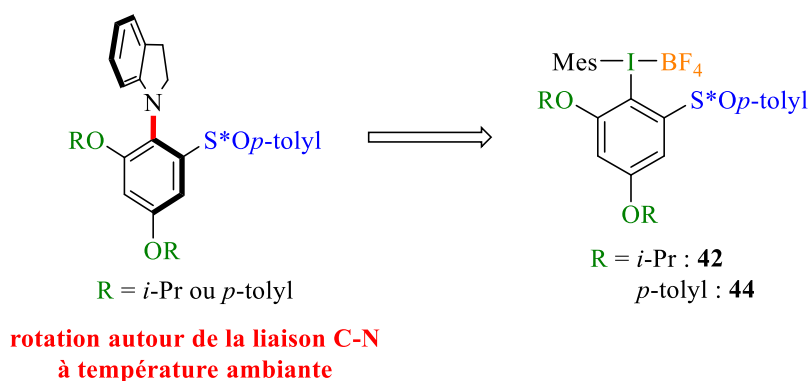


Figure 53 : Produits non atropostables à température ambiante

Ce résultat n'est pas très surprenant puisque l'augmentation de l'encombrement de ces substituants (par rapport au méthoxy) a lieu à distance de l'axe C-N : c'est un atome d'oxygène qui est directement lié au cycle aromatique.

Il est à noter que le couplage entre le λ^3 -iodane **42** et la 7-méthylindoline permet d'obtenir le produit **55** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement de 98% (Schéma 138).

Un encombrement stérique plus important autour de l'axe C-N peut être obtenu en utilisant comme partenaire de couplage l'iode hypervalent **39** substitué par un groupe méthyle. En effet, son couplage avec l'indoline **45** donne le produit **56** avec un bon rendement de 63% et une diastéréosélectivité parfaite.

Ce résultat ouvre la voie vers l'utilisation d'un large panel d'indolines portant des substituants variés sur les positions 4 à 6, plus accessibles que la position 7 pour des fonctionnalisations ultérieures.

Ainsi, la réaction de couplage est compatible avec la présence d'un atome de brome en position 4, 5 ou 6, donnant les produits **57**, **58**, et **59** avec une parfaite diastéréosélectivité et des rendements respectifs de 50, 45 et 56%. De même, les produits **60** et **61** issus de couplages avec la 4-méthylindoline et la 4-chloroindoline ont donné de bons rendements et des rapports diastéréomériques supérieurs à 95/5. Deux motifs très intéressants ont également pu être introduits en position 5 de l'indoline avec les produits **62** et **63**. Ainsi, le groupe pinacolborane, tout comme les atomes de brome, permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures par couplage pallado-catalysé. La réaction est également compatible avec la présence d'un groupe trifluorométhyle, très électro-attracteur et intéressant pour des applications pharmaceutiques ou agrochimiques. Tous ces produits sont atropostables à température ambiante.

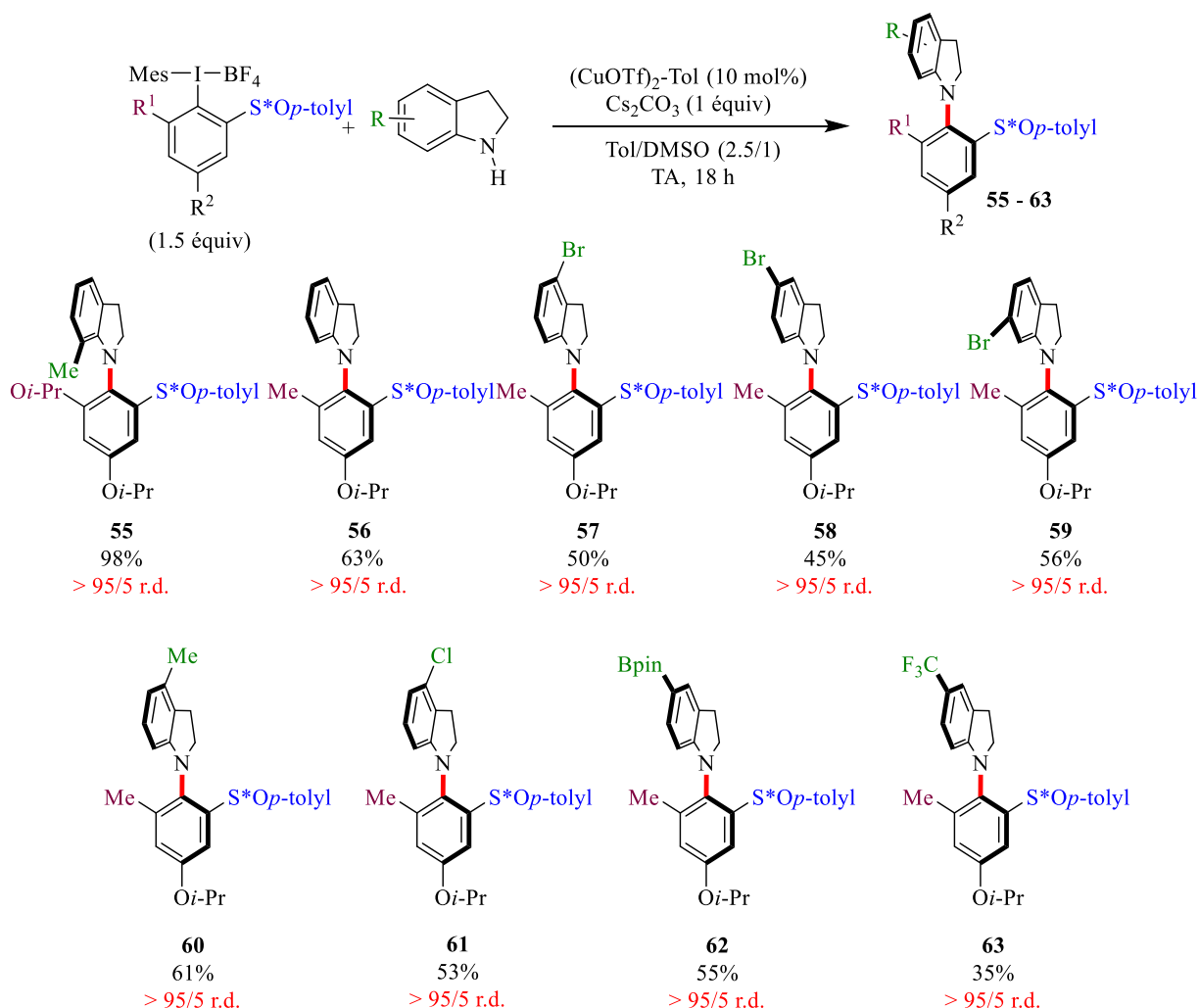


Schéma 138 : Etendue de la réaction de couplage diastéréosélectif par modification des iodes hypervalents

D'autres familles d'hétérocycles ont été envisagées. La réaction de couplage à partir de la tétrahydroquinoline, ayant un cycle non aromatique à 6 chaînons, a conduit à un rendement et une diastéréosélectivité faibles. La conformation préférentielle sous forme de chaise des cycles à 6 chaînons pourrait en être la cause (Schéma 139).

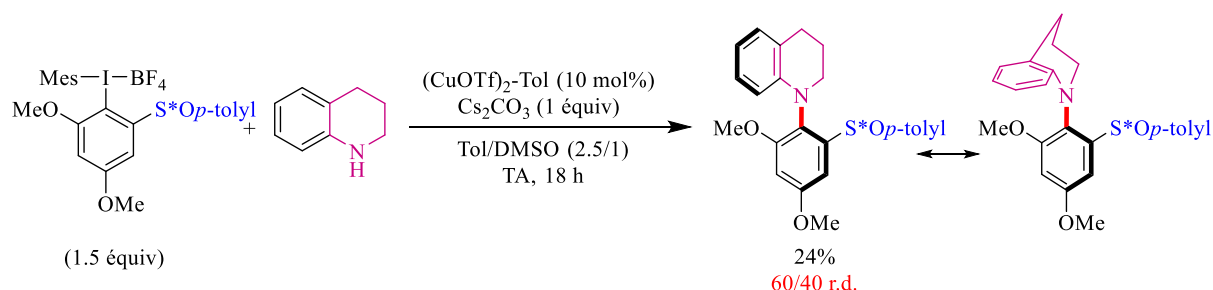


Schéma 139 : Couplage avec la tétrahydroquinoline

Par ailleurs, les essais avec les amides n'ont pas été concluants. Ainsi, elles ne semblent pas suffisamment nucléophiles pour être utilisées en tant que partenaire de couplage dans cette réaction, que ce soit sous forme cyclique ou acyclique (Figure 54).

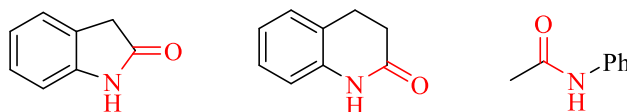


Figure 54 : Amides n'ayant pas réagi dans les conditions optimisées

Le même constat est effectué avec le carbazole. Un essai avec l'indole a conduit au produit de couplage en position C3. Malheureusement aucune diastéréosélectivité n'est observée (les deux diastéréoisomères ont cependant pu être isolés séparément). Nous avons alors testé le benzimidazole mais le produit de couplage n'a pas pu être observé.

c) Détermination de barrières de rotation

Les composés que nous avons obtenus sont des composés inédits. Il est donc primordial de caractériser leur atropostabilité en déterminant leur barrière de rotation. En particulier, afin de vérifier l'impact de la variation des substituants en position 7 de l'indoline ou en *ortho* de l'axe de chiralité, trois barrières de rotation ont été déterminées (Figure 55).

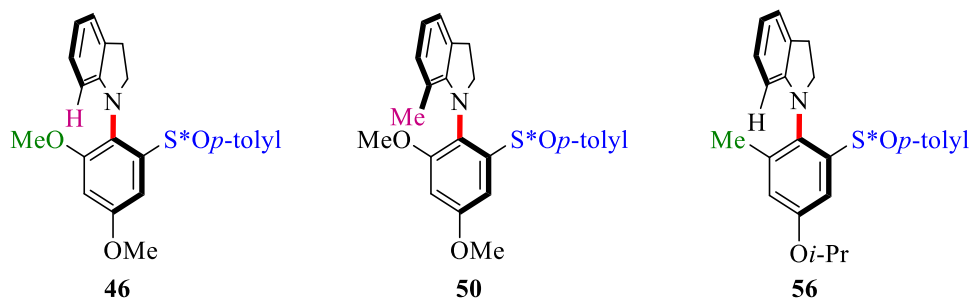


Figure 55 : Composés pour lesquels une barrière de rotation a été déterminée

La rotation autour de l'axe C-N peut être considérée comme un processus réversible du premier ordre (Schéma 140).

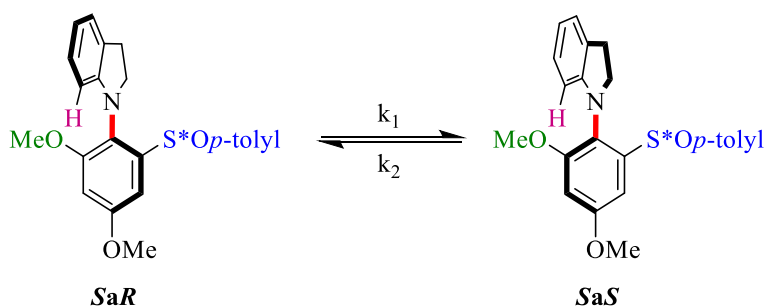


Schéma 140 : Réaction d'équilibre entre les deux diastéréoisomères

k_1 est la constante de vitesse de la réaction d'épimérisation dans un sens, k_2 celle de la réaction dans l'autre sens.

Les barrières de rotation peuvent être calculées à partir de la loi d'Arrhénius :

$$k_1 = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right)$$

Où :

- k_B est la constante de Boltzmann (en joules par kelvin) ;
- T est la température (en kelvins) ;
- h est la constante de Planck (en joules secondes) ;
- ΔG est la barrière de rotation du composé (en joules par mole) ;
- R est la constante universelle des gaz parfaits (en joules par mole et par kelvin).

On en déduit donc l'équation donnant la valeur de la barrière de rotation :

$$\Delta G = R \cdot T \cdot \ln\left(\frac{k_B \cdot T}{h \cdot k_1}\right)$$

k_1 peut être déterminée expérimentalement en utilisant la loi des vitesses pour une transformation réversible du premier ordre :

$$V = -\frac{d[SaR]}{dt} = V_1 - V_2 = k_1[SaR] - k_2[SaS]$$

Or, la concentration totale ne varie pas, donc à tout moment (en supposant que $[SaS]_{t=0} = 0$)

$$[SaS] = [SaR]_{t=0} - [SaR]$$

De plus, $K_{\acute{e}q} = \frac{k_1}{k_2}$ et $K_{\acute{e}q} = \frac{[SaS]_{\acute{e}q}}{[SaR]_{\acute{e}q}}$

On en déduit que :

$$k_2 = \frac{k_1[SaR]_{\acute{e}q}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}}$$

En remplaçant $[SaS]$ et k_2 par leurs expressions ci-dessus, on obtient :

$$-\frac{d[SaR]}{dt} = k_1[SaR]_{t=0} \cdot \frac{[SaR] - [SaR]_{\acute{e}q}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}}$$

On pose $X = \frac{[SaR] - [SaR]_{\acute{e}q}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}}$, donc $dX = \frac{d[SaR]}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}}$

On obtient donc :

$$-\frac{\{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}\}dX}{dt} = k_1[SaR]_{t=0} \cdot X$$

Soit :

$$\frac{dX}{X} = -\frac{k_1[SaR]_{t=0}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}} dt$$

Ainsi, en intégrant l'expression ci-dessus, on obtient :

$$\ln(X) = -\frac{k_1[SaR]_{t=0}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}} t$$

Soit

$$\ln\left(\frac{[SaR] - [SaR]_{\acute{e}q}}{[SaR]_{t=0} - [SaR]_{\acute{e}q}}\right) = -(k_1 + k_2)t$$

Or k_1 , k_2 et $K_{\text{éq}}$ sont reliés par la relation suivante :

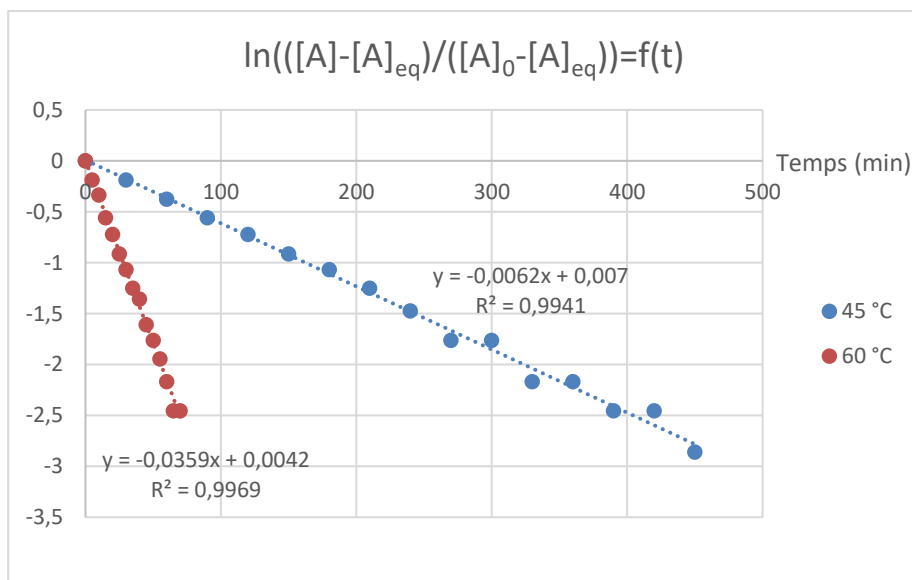
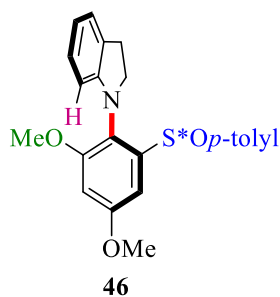
$$k_1 = \frac{(k_1 + k_2) \cdot K_{\text{éq}}}{K_{\text{éq}} + 1}$$

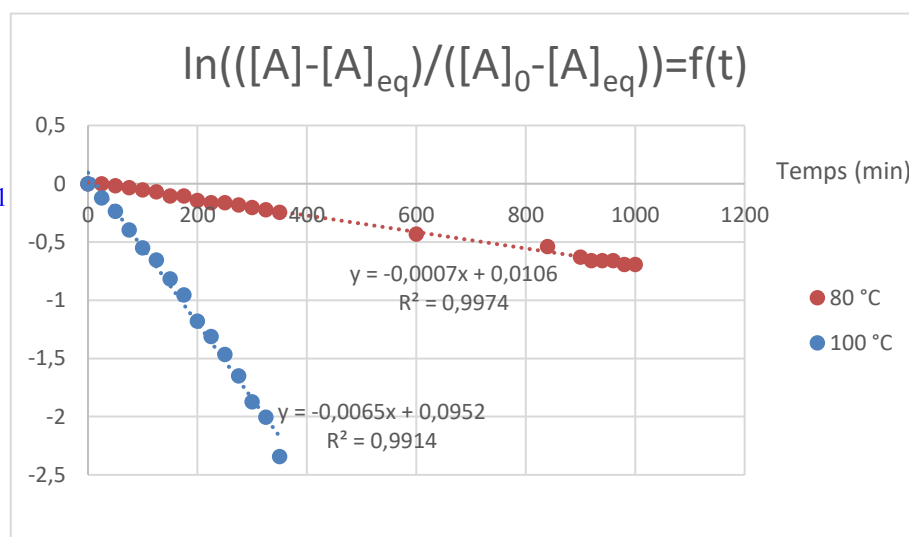
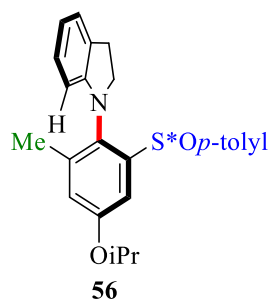
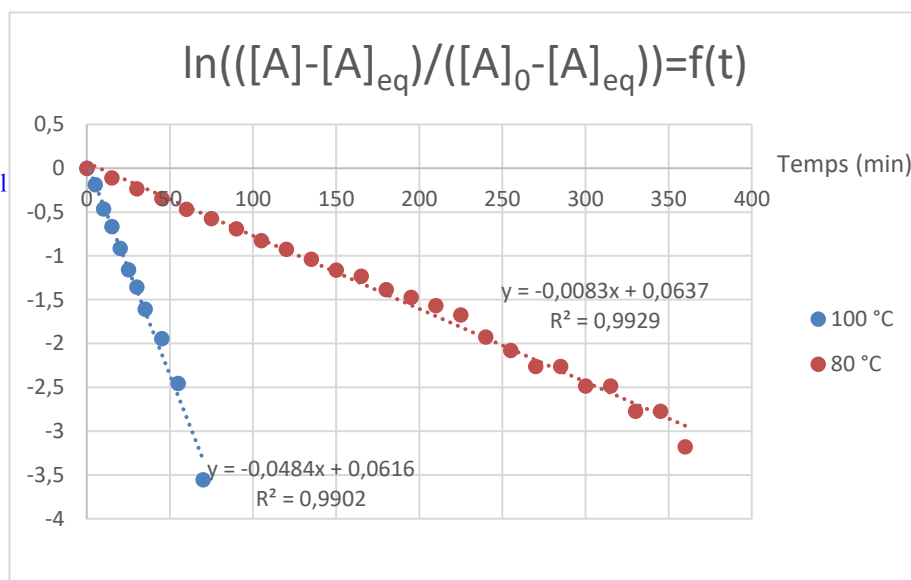
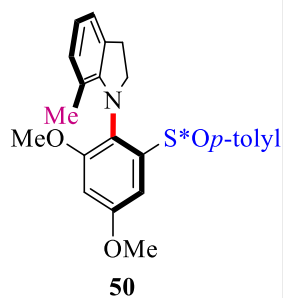
Par conséquent, pour déterminer une barrière de rotation, il faut tracer la courbe représentant $\ln(X)$ en fonction du temps à une température donnée. Une droite est alors obtenue, dont l'opposé de la pente est égal à $k_1 + k_2$. Pour tracer cette droite, il suffit de suivre la variation du rapport diastéréomérique au cours du temps (y compris à $t = 0$ et à l'équilibre).

Le rapport diastéréomérique est déterminé *via* RMN ^1H .

Cette valeur de $k_1 + k_2$ nous permet de déterminer la valeur de k_1 (en connaissant le rapport diastéréomérique à l'équilibre pour connaître $K_{\text{éq}}$), qui nous permet ensuite de calculer la valeur de la barrière de rotation.

Des solutions des produits **46**, **50** et **56** dans du toluène deutéré ont donc été chauffées à différentes températures dans un spectromètre RMN 400 MHz. Des spectres RMN sont enregistrés à intervalle de temps régulier pour obtenir le rapport diastéréomérique du mélange en fonction du temps. Pour chaque composé, la barrière de rotation est déterminée à deux températures différentes.





En utilisant les formules ci-dessus, on obtient donc les résultats présentés dans le Tableau 22 :

Tableau 22 : Récapitulatif des résultats concernant la détermination de barrières de rotation

Composé	Temperature	k_f+k_b (s^{-1})	ΔG (kcal/mol)
46	45 °C	0.0062	24.8
	60 °C	0.0359	24.8
50	80 °C	0.0083	27.4
	100 °C	0.0484	27.6
56	80 °C	0.0007	30.7
	100 °C	0.0065	29.0

A partir de ces informations, nous pouvons connaître les temps de demi-vie de nos composés à température ambiante (Tableau 23). Le temps de demi-vie étant le temps nécessaire à ce que la diminution de l'excès diastéréomérique soit égale à la moitié de la diminution nécessaire pour atteindre l'excès diastéréomérique à l'équilibre :

$$e.d.(\tau) = e.d.t=0 - \frac{e.d.t=0 - e.d.éq}{2}$$

Tableau 23 : Temps de demi-vie des composés sélectionnés

Composé	ΔG en kcal/mol (moyenne)	τ (demi-vie)
46	24.8	2 jours
50	27.5	124 jours
56	29.9	28 ans

Ainsi, comme indiqué précédemment, le composé **46** a une faible barrière de rotation, son temps de demi-vie est très court. La présence d'un substituant méthyle en position 7 de l'indoline augmente considérablement le temps de demi-vie de la molécule, la rendant atropostable à température ambiante à l'échelle du temps de la réaction. L'augmentation est encore plus significative lorsque l'on remplace le substituant méthoxy en position *ortho* par rapport à l'axe de chiralité par un méthyle.

d) Proposition de mécanisme réactionnel

Au vu des travaux effectués par Suna concernant le mécanisme d'un couplage C-N catalysé au cuivre impliquant un iode hypervalent,^[176] nous avons proposé le mécanisme suivant pour cette transformation diastéréosélective (Schéma 141) :

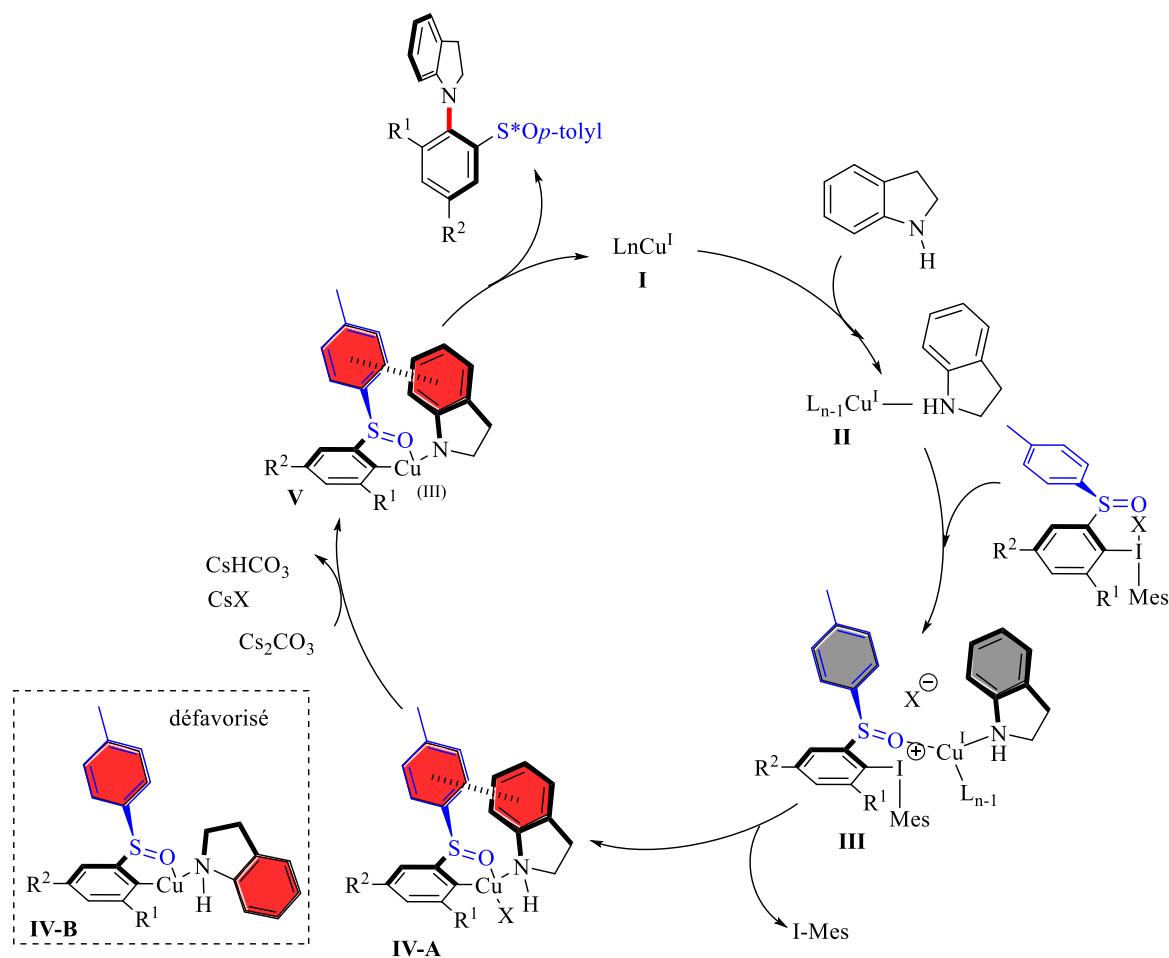


Schéma 141 : Mécanisme proposé

- Etape 1 : Coordination de l'indoline au complexe de cuivre(I) qui conduit au complexe II ;
- Etape 2 : Addition oxydante du cuivre dans la liaison C-I de l'iode hypervalent pour générer le complexe IV ;
- Etape 3 : Déprotonation du motif indoline par le carbonate de césium avec formation du complexe V ;
- Etape 4 : Elimination réductrice pour former le produit et régénérer le complexe de cuivre(I) I.

L'addition oxydante du cuivre est facilitée par une pré-coordination du complexe de cuivre à l'oxygène du motif sulfoxyde.^[203] Cette coordination est privilégiée par rapport à celle par l'atome de soufre car elle conduit à un intermédiaire métallacycle à 5 chaînons à la suite de l'addition oxydante. Le complexe de cuivre approche l'iode hypervalent du côté opposé au groupe *para*-tolyle encombrant.

La chimiosélectivité de la réaction est assurée lors de l'étape d'addition oxydante. La pré-coordination du cuivre par le sulfoxyde permet d'approcher l'espèce cuivrée de l'iode hypervalent et favorise

l'insertion du métal dans la liaison C-I de l'aryle portant ce sulfoxyde. De plus, pour des raisons stériques, l'insertion dans la liaison I-Mes est fortement défavorisée.

Concernant la diastéréosélectivité de la réaction, notre proposition de rationalisation consiste à considérer les interactions d'empilement π entre le substituant *para*-tolyle du sulfoxyde chiral et la partie aromatique de l'indoline. Elles stabilisent et favorisent donc l'intermédiaire **IV-A** par rapport à **IV-B** (Schéma 141).^[257]

De plus, ce modèle est en accord avec la configuration absolue de l'axe de chiralité, à savoir *aR*, des molécules obtenues, configuration qui a été confirmée par analyse de diffraction aux rayons X sur le produit **58** (Figure 56).

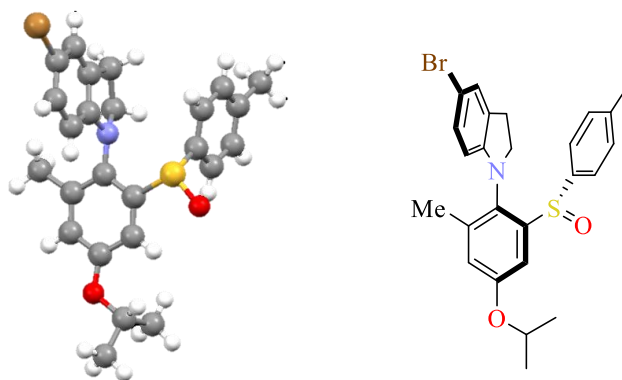


Figure 56 : Structure RX du composé **58**

e) Post-transformations

La réaction décrite ci-dessus est le premier exemple de couplage C-N atropodistérosélectif métallo-catalysé. Elle revêt un intérêt d'autant plus important que des post-fonctionnalisations des produits de couplage sont envisageables, élargissant le panel des nouveaux squelettes chiraux pouvant être obtenus.

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'utilisation d'un sulfoxyde comme inducteur de chiralité permet d'envisager un échange sulfoxyde/lithium. L'intermédiaire lithié obtenu à basse température peut ensuite piéger une variété d'électrophiles. Dans notre cas, l'enjeu est de ne pas racémiser l'axe de chiralité lors de cet échange puisque l'encombrement stérique autour de l'axe C-N diminue considérablement.

Le produit **50** réagit avec un excès de *tert*-butyllithium à -78 °C, puis l'ajout de formiate d'éthyle, toujours à basse température, permet d'obtenir l'aldéhyde **64** correspondant avec un rendement correct de 50% et une conservation totale de la pureté optique du produit (Schéma 142).

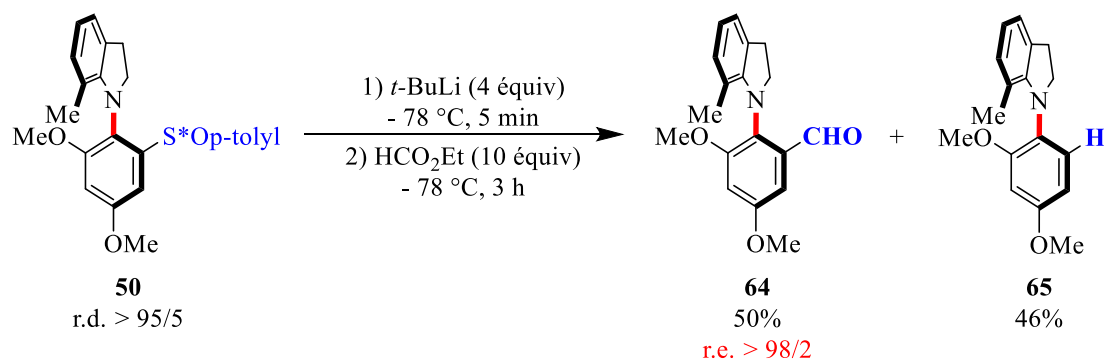


Schéma 142 : Echange sulfoxyde/lithium piégé par un précurseur d'aldéhyde

L'échange est réalisé avec le *tert*-butyllithium, plus réactif que le *n*-butyllithium, afin de minimiser le temps de réaction nécessaire à compléter l'échange. De plus, la réaction est réalisée à une température suffisamment basse pour garantir l'atropostabilité de l'intermédiaire lithié à l'échelle du temps de la réaction (quelques minutes). Le produit **64** peut donc être obtenu en conservant la pureté atropoisomérique (un rapport énantiomérique > 98/2 a été mesuré).

Le rendement modeste s'explique par la présence du produit hydrolysé **65** après l'échange sulfoxyde/lithium, conséquence d'un manque de réactivité de l'intermédiaire lithié vis-à-vis de l'électrophile à basse température.

En effet, lorsque le diméthylformamide est utilisé en tant que précurseur d'aldéhyde, électrophile moins réactif que le formiate d'éthyle, le rendement obtenu n'est que de 36% en produit attendu **64** contre 54% en sous-produit **65**. Par ailleurs, nous avons également évalué la réaction d'échange du sulfoxyde en présence de benzophénone en tant qu'électrophile. Le fort encombrement de la benzophénone conduit également à un faible rendement de 23% en alcool tertiaire correspondant. De même, l'utilisation de carboglace comme précurseur d'acide carboxylique conduit au faible rendement de 18% dû à la difficulté d'obtenir un milieu entièrement anhydre. Malgré le manque de réactivité de ces électrophiles à basse température, les produits correspondants sont obtenus avec une excellente énantiosélectivité.

Un autre avantage de notre méthodologie est sa compatibilité avec les substrats halogénés. Par conséquent, des post-transformations *via* des réactions de couplage croisé sont envisageables avec les produits porteurs d'un brome, d'un chlore ou d'un pinacolborane. L'emploi de conditions douces reste indispensable afin d'éviter l'épimérisation de l'axe de chiralité.

Nous avons choisi le produit **58** comme substrat pour réaliser des réactions de couplage croisé catalysé au palladium. Un couplage de Suzuki-Miyaura a été effectué avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique. Afin de promouvoir la réaction dans des conditions douces, nous avons choisi un protocole impliquant

l'emploi d'un surfactant, le TPGS-750-M.^[258,259] Grâce à ses propriétés amphiphiles, ce dernier s'auto-agrège dans l'eau en formant alors des nanomicelles qui jouent le rôle de nanoréacteurs, facilitant la réaction chimique devant avoir lieu (Schéma 143).

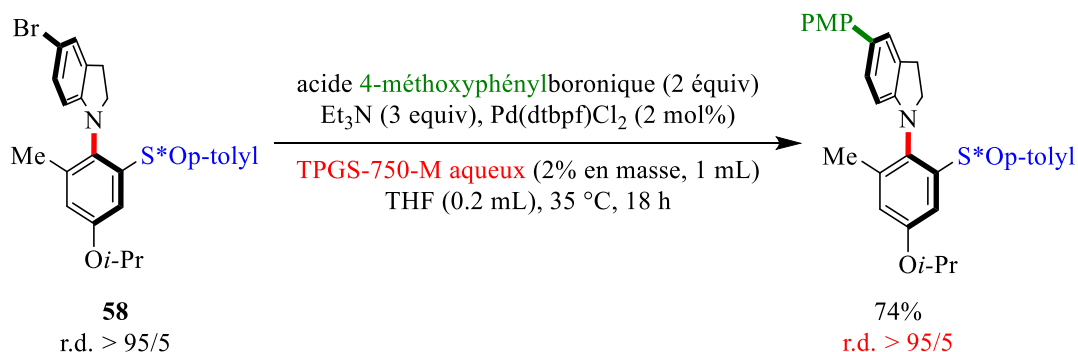


Schéma 143 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Nous avons également pu réaliser un couplage de Stille en présence d'une phosphine riche en électrons, d'iodure de cuivre(I) et de fluorure de césium.^[260] La barrière de rotation élevée du composé **58** a permis un léger chauffage à 50 °C pendant 24 h sans perte de la pureté optique du produit (Schéma 144).

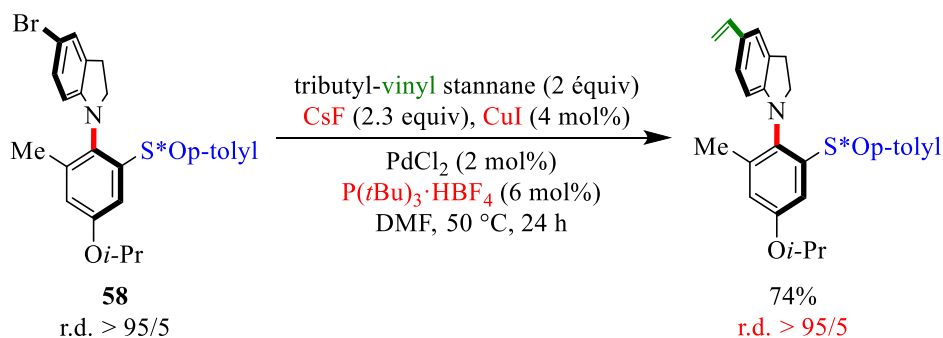


Schéma 144 : Couplage de Stille

Enfin, le motif indoline peut être oxydé en indole, motif inaccessible par couplage direct, à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), oxydant doux.^[261] Ainsi, le composé **58** a été dérivé à température ambiante en indole, avec un excellent rendement et une conservation de la pureté optique. La présence des deux substituants méthoxy sur le substrat **50** a nécessité de conduire la réaction d'oxydation à plus basse température, 0 °C, avec un suivi de la réaction pour éviter une oxydation en quinone (Schéma 145).

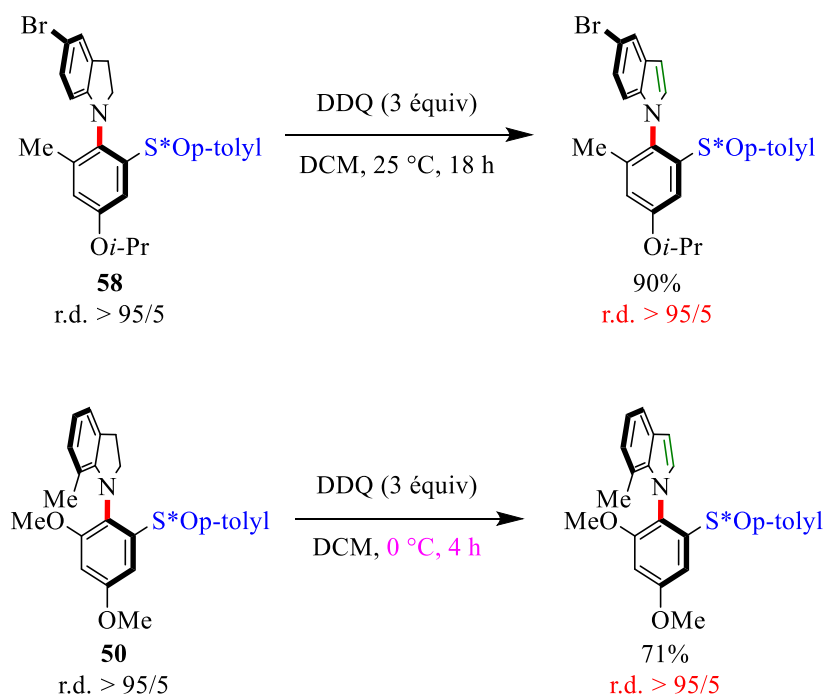


Schéma 145 : Oxydation du motif indoline en indole

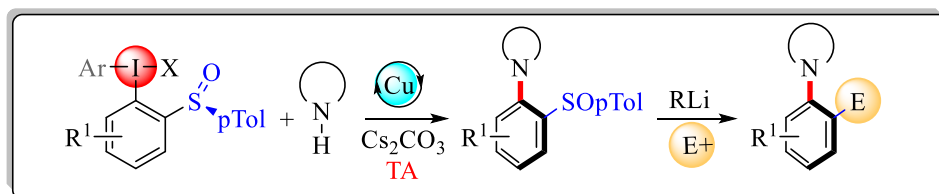
4) Conclusion

Un certain nombre de transformations asymétriques utilisent des iodes hypervalents chiraux. Cependant, les réactions de transfert d'aryle asymétriques utilisant des iodes hypervalents chiraux sont très peu décrites et il nous apparaissait nécessaire de développer une nouvelle famille de λ^3 -iodanes chiraux afin de relever le défi de réaliser un couplage C-N atropodiasélectif.

Dans ce but, nous nous sommes intéressés au sulfoxyde comme inducteur de chiralité. Ces auxiliaires ont déjà montré leur fort potentiel lors de plusieurs réactions asymétriques développées dans le groupe. Ils constituent une source de chiralité peu chère et facile à obtenir. Nous avons donc développé une méthode de synthèse d'iodes hypervalents portant un sulfoxyde chiral grâce à l'utilisation de diacétate d'iodomésitylène et de triflate de triméthylsilyle.

Par la suite, nous avons optimisé les conditions de la réaction de couplage de ces iodes hypervalents chiraux avec des indolines, afin d'obtenir des produits de couplage ayant une chiralité axiale C-N avec d'excellents excès diastéréomériques. La réaction est conduite à température ambiante, avec des indolines non activées. Le catalyseur est un sel de cuivre(I), peu cher et abondant. De plus, la réaction ne nécessite pas l'emploi d'un ligand additionnel.

Cette transformation, qui est le premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropodiasélectif, a également l'avantage de permettre des post-fonctionnalisations. Au travers d'un échange sulfoxyde-lithium suivi de l'addition d'électrophiles, de couplages croisés pallado-catalysés ou d'oxydations en indole, un large panel de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N a pu être synthétisé.



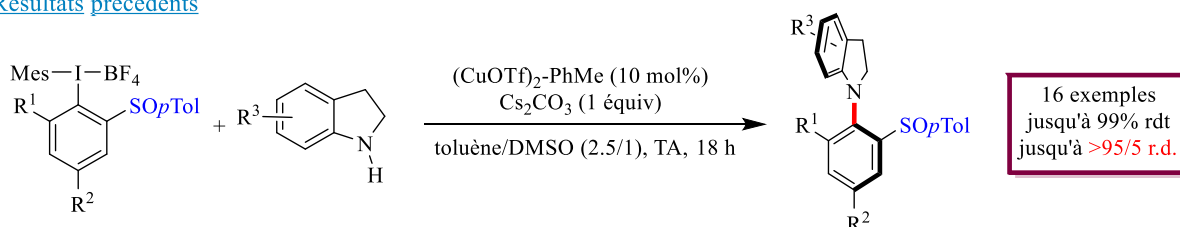
Toutefois, la méthode est limitée par la synthèse d'iodes hypervalents portant un sulfoxyde chiral. En effet, ces derniers ne peuvent être synthétisés que par échange de ligand et non par oxydation d'un iodoarène (entraînant la suroxydation du sulfoxyde en sulfone). Par conséquent, seuls des cycles aromatiques riches en électrons peuvent être utilisés.

**Chapitre III : Etude d'un couplage C-N
atropoénantiosélectif catalysé au cuivre**

1) Introduction

Le chapitre précédent décrivait un couplage C-N atropodistéréosélectif utilisant des sulfoxydes comme auxiliaires chiraux. Ce couplage était néanmoins très limité par la disponibilité des iodes hypervalents chiraux. Afin d'obtenir une méthode plus générale, nous avons donc décidé de nous intéresser au couplage C-N atropoénantiosélectif. L'auxiliaire chiral serait donc remplacé par un ligand chiral. Le sulfoxyde présent sur le sel de diaryliodonium jouant probablement à la fois le rôle d'auxiliaire de chiralité et de groupement coordinant pour le cuivre, il sera probablement nécessaire d'introduire un autre groupement coordinant achiral en position *ortho* de l'atome d'iode (Schéma 146). Cette méthode aurait aussi pour avantage de n'utiliser qu'une quantité catalytique de l'espèce chirale, au lieu de la quantité stœchiométrique précédemment employée en auxiliaire chiral.

Résultats précédents



✓ Réaction de couplage efficace et hautement diastéréosélective

× Nombre restreint d'iodes hypervalents chiraux accessibles

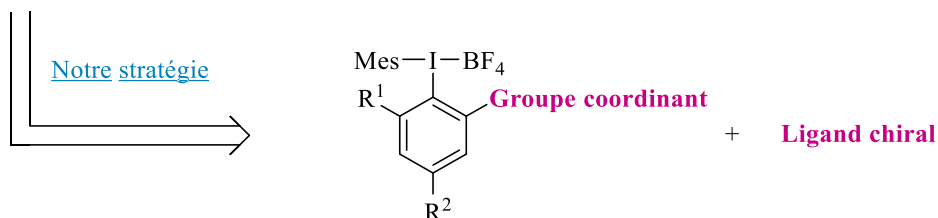


Schéma 146 : Vers un couplage atropoénantiosélectif

Au vu des précédents dans la littérature, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux ligands bisoxazolines (Figure 57). En effet, même si d'autres ligands ont également été utilisés,^[262,263] il s'agit de la famille de ligands chiraux privilégiée lors de transformations asymétriques catalysées au cuivre mettant en jeu des iodes hypervalents.

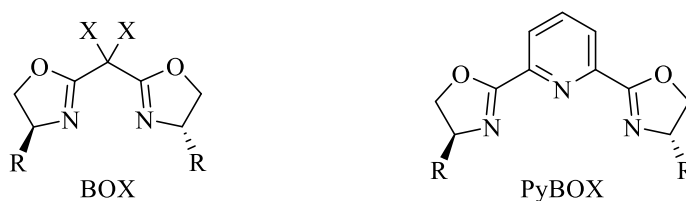
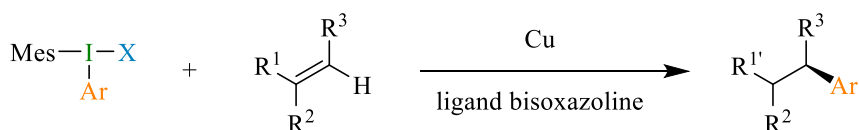


Figure 57 : Famille des ligands bisoxazolines

2) Les ligands bisoxazolines : état de l'art

En effet, quelques exemples de couplages asymétriques catalysés au cuivre en présence d'un ligand chiral bisoxazoline et mettant en jeu un sel de diaryliodonium existent dans la littérature. Ces transformations sont néanmoins principalement limitées aux arylations et aux synthèses de biaryles par ouverture d'iodes hypervalents cycliques (Figure 58). Ces deux types de transformation sont détaillées par la suite.

transfert d'aryle énantiosélectif



ouverture de cycle énantiosélective

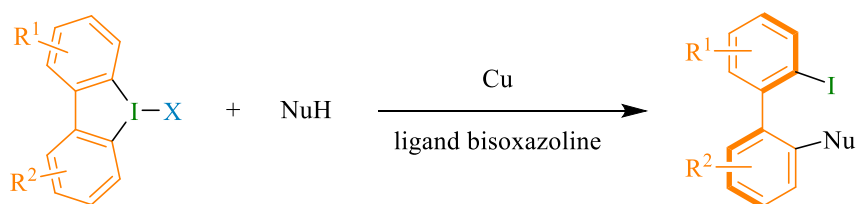
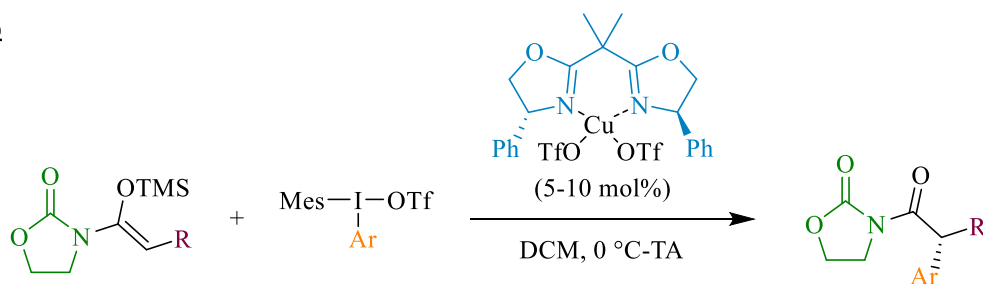


Figure 58 : Transformations mettant en jeu un sel de diaryliodonium, un sel de cuivre et un ligand bisoxazoline

a) Les arylations énantiosélectives

Les premiers travaux ont été réalisés simultanément et indépendamment par Gaunt et MacMillan en 2011. Ils concernent l'arylation énantiosélective en position α d'un carbonyle. Les deux groupes utilisent des acyloxazolidinones protégées sous forme d'éthers d'énol silylés. En présence d'un iode hypervalent dissymétrique, une arylation énantiosélective catalysée au cuivre a lieu. L'induction asymétrique est obtenue grâce à un ligand chiral de la famille des bisoxazolines. Dans les deux cas, la bisoxazoline substituée par des groupements phényles a donné les meilleures énantiosélectivités (Schéma 147).^[264,265]

Gaunt (2011)

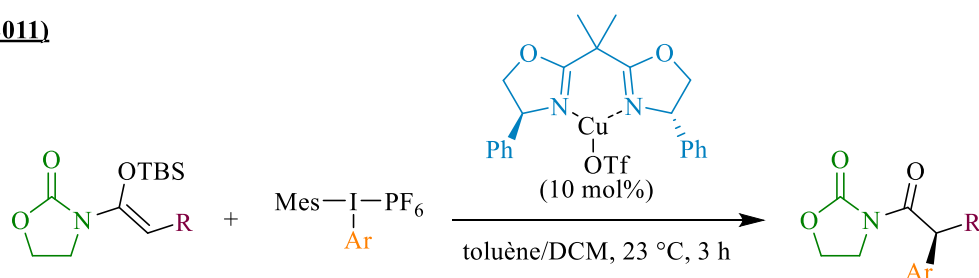


R = chaîne alkyle, cyclopropyle, benzyloxy, phtalimide, piperidine, aryle...

Ar = aryle monosubstitué en position *méta* ou *para*

de 40 à 99%
53-95% e.e.

MacMillan (2011)



R = chaîne carbonée acyclique ou cyclique, benzyloxy, aryle, naphtyle...

Ar = aryle monosubstitué en position *méta* ou *para*, indole, thiophène

de 65 à 96%
84-95% e.e.

Schéma 147 : Travaux initiaux de Gaunt et MacMillan

Une coordination bidentate du cuivre au substrat est importante pour assurer une bonne énantiosélectivité, d'où l'utilisation de *N*-acyloxazolidinones en tant que substrats. L'oxazolidinone va pouvoir jouer à la fois le rôle de groupement directeur pour le cuivre et de motif fonctionnalisable par la suite.

Il est à noter que MacMillan a observé une nette amélioration de l'efficacité de la réaction en présence du contre-ion hexafluorophosphate sur l'iode hypervalent au lieu du triflate. Gaunt a testé le contre-ion tétrafluoroborate, également moins fortement lié à l'iode que le triflate, mais il conduit, dans son cas, à une diminution de l'énantiosélectivité de la réaction.

MacMillan propose un mécanisme pour cette transformation. La première étape est l'addition oxydante de l'iode hypervalent pour obtenir un complexe de cuivre(III). Puis la *N*-acyloxazolidinone se coordine au cuivre de manière bidentate par les oxygènes des deux groupements carbonyles. Après élimination réductrice et déprotection du carbonyle, le produit désiré est obtenu (Schéma 148).

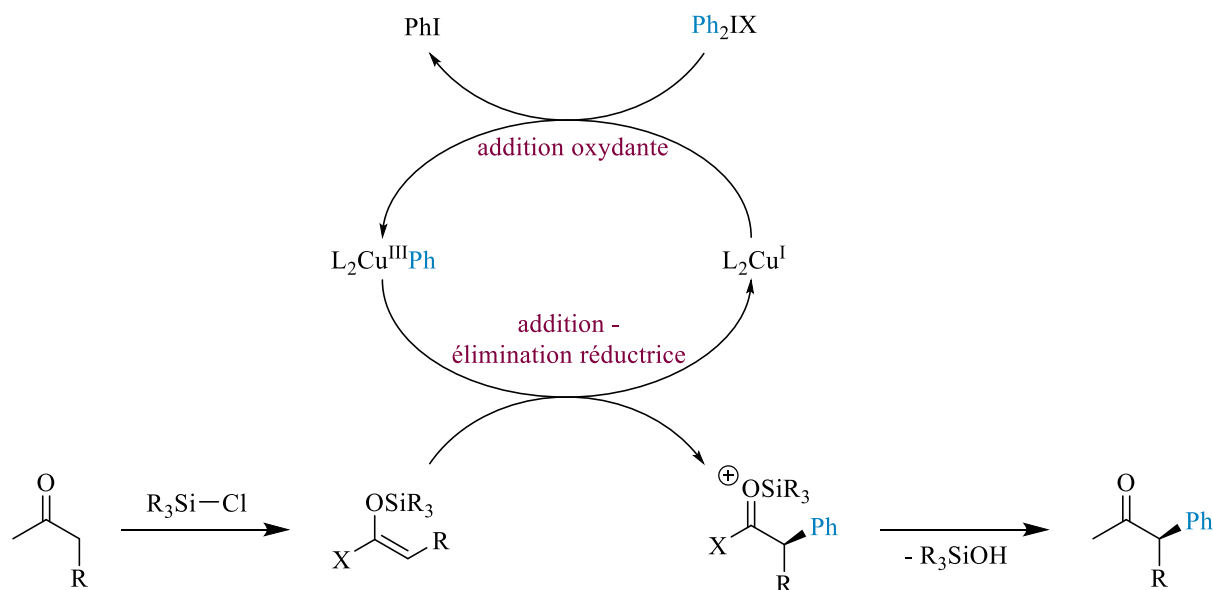


Schéma 148 : Mécanisme proposé par MacMillan

L'année suivante, MacMillan publie une arylation énantiosélective en position C3 de l'indole d'une triptamine. Afin d'apporter un deuxième site de coordination pour le cuivre, un motif carbonyle est présent sur la chaîne carbonée, en α de l'amine. A nouveau, le contre-ion triflate, fortement lié à l'atome d'iode, conduit à de moins bons rendements que l'hexafluorophosphate ou l'hexafluoroarsenate.^[266]

Le mécanisme de l'arylation est le même que celui présenté Schéma 148. L'intermédiaire iminium formé est ensuite piégé de façon intramoléculaire pour former une pyrroloindoline (Schéma 149).

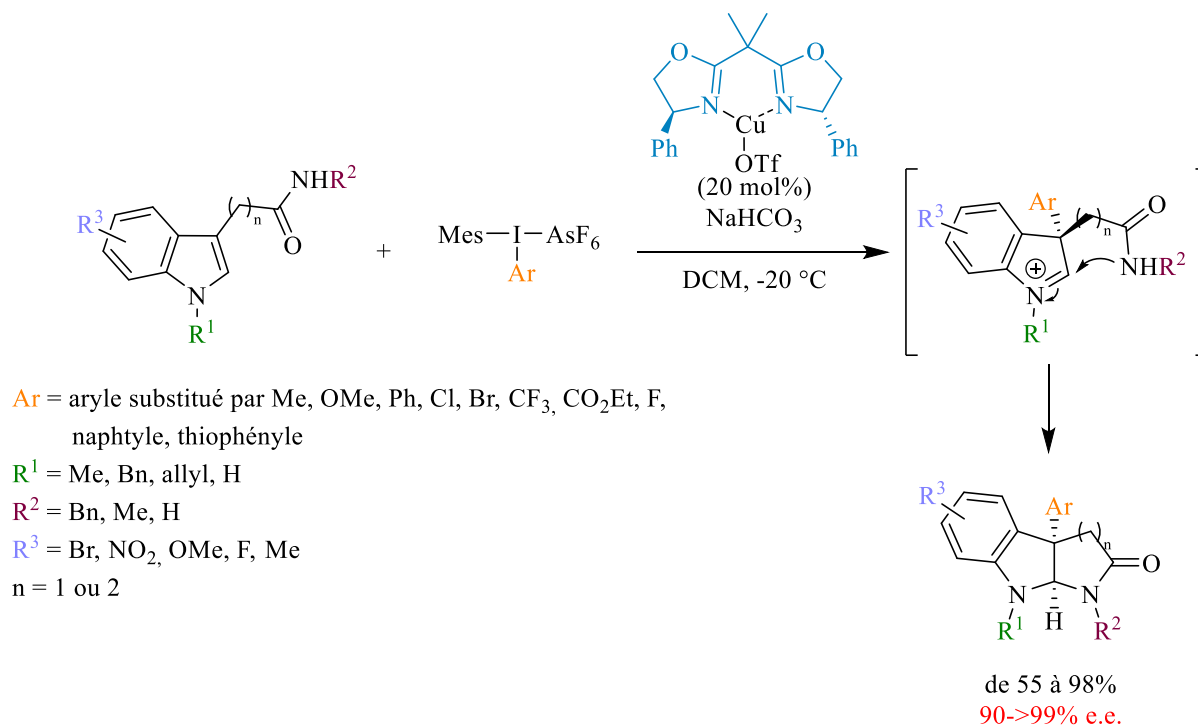


Schéma 149 : Synthèse de pyrroloindolines

Gaunt poursuit également ses recherches dans le domaine et décrit une arylation d'amides allyliques à la fois énantiosélective et régiodivergente suivant la richesse électronique du groupement aryle présent sur l'iode hypervalent (Schéma 150).^[267] Ainsi, un groupement aryle riche en électrons réagit en position β par rapport à l'amide. L'arylation est ensuite suivie d'une cyclisation pour conduire à une 1,3-diaryl oxazine. A l'inverse, un groupement aryle pauvre en électrons réagit en position γ par rapport à l'amide, induisant la formation d'un énamide.

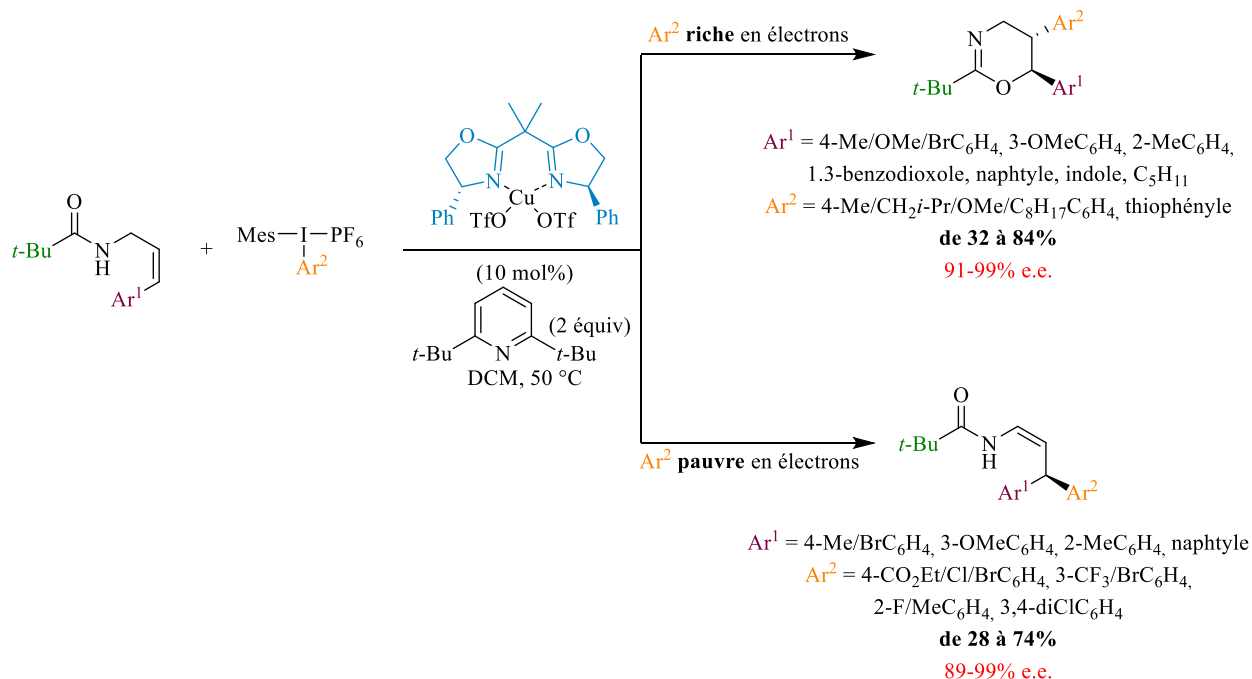


Schéma 150 : Arylation d'amides allyliques énantiosélective et régiodivergente

Puis, il met au point une arylation de phosphines secondaires afin d'obtenir des phosphines chirales.^[268] C'est le premier exemple pour lequel le ligand bisoxazoline a un squelette différent de celui utilisé lors des premiers travaux décrits par Gaunt et MacMillan, le *gem*-diméthyle est remplacé par une pyridine (Schéma 151). La pyridine peut, elle aussi, se coordonner au cuivre.

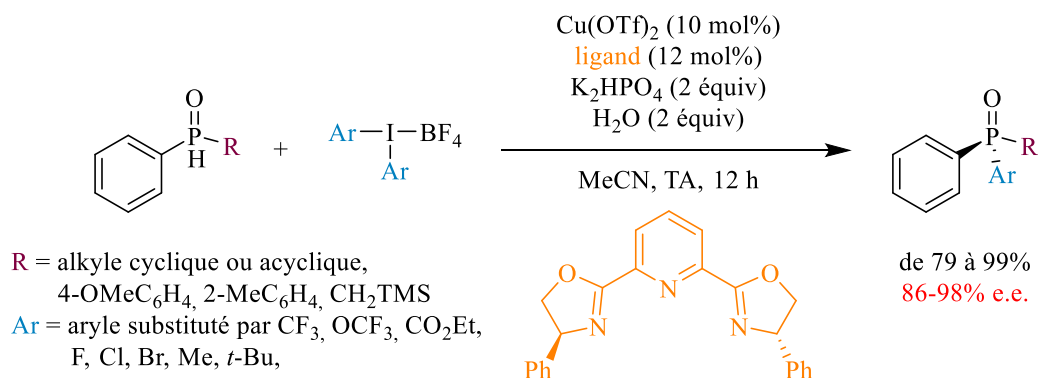


Schéma 151 : Arylation énantiosélective de phosphines

Gaunt est également à l'origine d'un réarrangement semipinacolique d'alcools allyliques tertiaires à la suite d'une arylation énantiosélective (Schéma 152).^[269] Après addition oxydante du cuivre dans la liaison C-I et coordination du substrat par l'alcène et l'alcool, l'aryle provenant de l'iode hypervalent est transféré sur l'alcène. Une décoordination du cuivre et une migration 1,2 d'un groupement R^1 permet l'obtention du produit désiré.

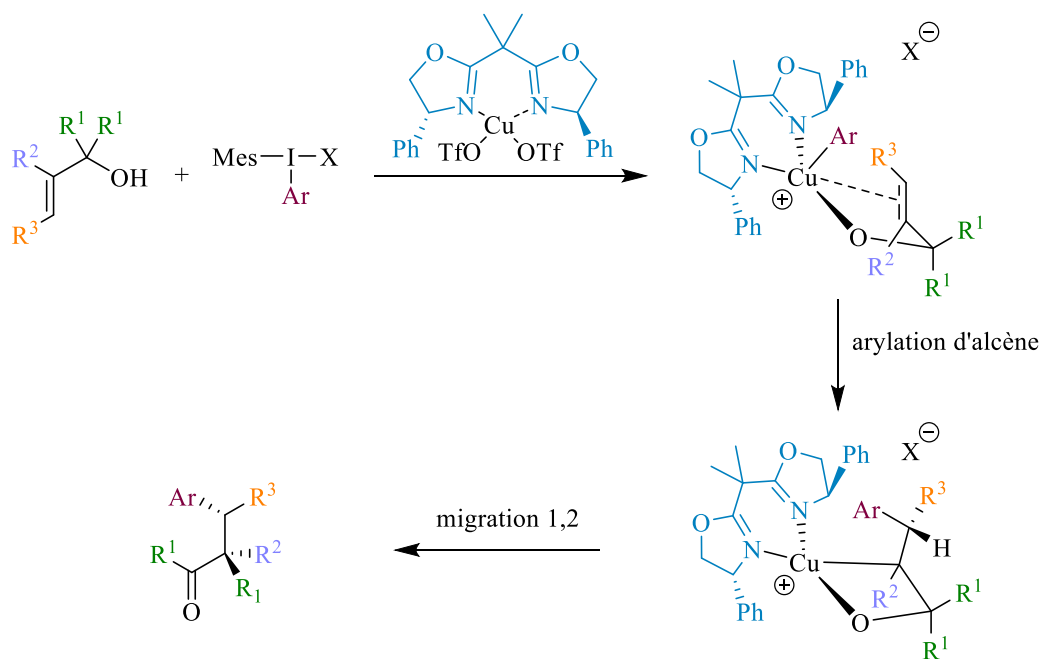
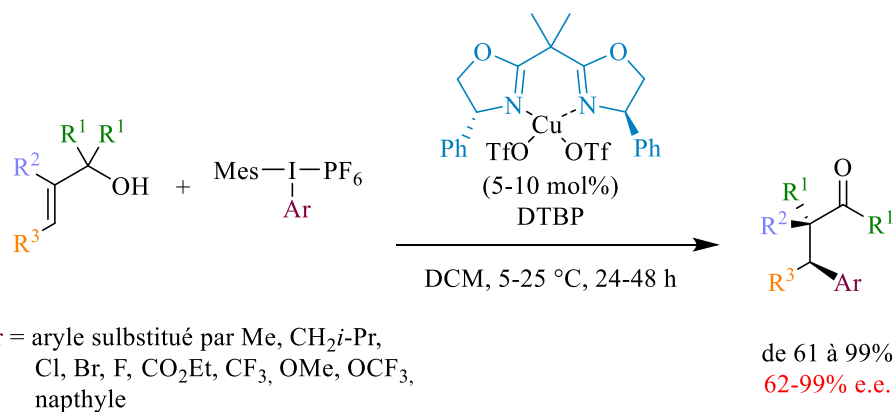


Schéma 152 : Arylation énantiosélective suivie d'un réarrangement semipinacolique

D'autres groupes se sont également intéressés aux arylations énantiosélectives. Ainsi, un autre exemple de ce type de transformation asymétrique incluant un réarrangement semipinacolique a été publié par Zhu : il concerne la synthèse de composés spirocycliques (Schéma 153).^[270]

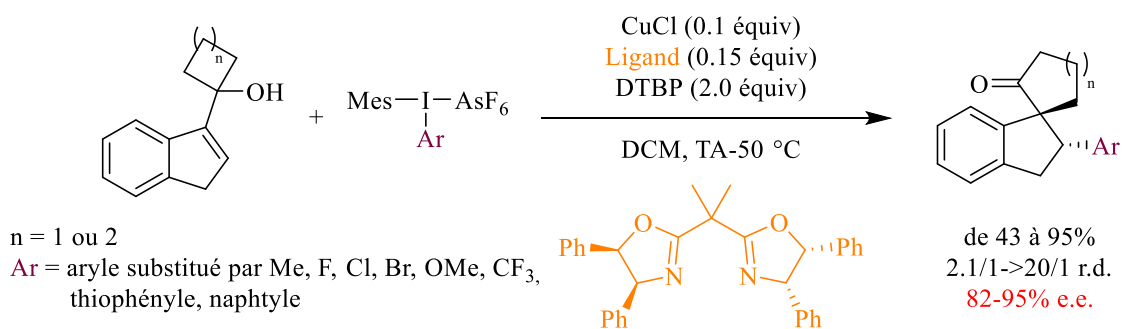


Schéma 153 : Synthèse de spirocycles par arylation énantiosélective suivie d'un réarrangement semipinacolique

You réalise des travaux très proches de ceux de MacMillan en 2012, mais cette fois, le groupement transféré est un hétéroaryle. En effet, les iodes hypervalents utilisés portent un ligand indole, lié à l'atome d'iode par la position C3 (Schéma 154).^[271]

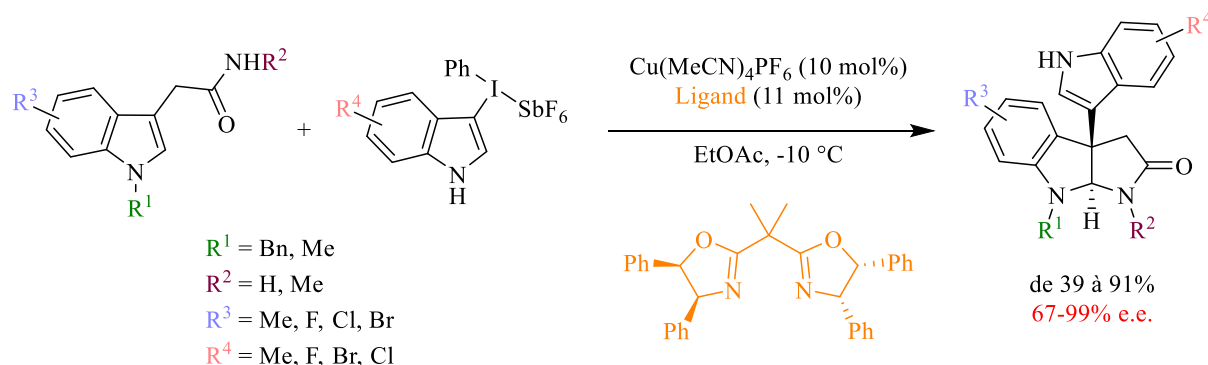


Schéma 154 : Synthèse de pyrroloindolines substitués par un indole

Plus récemment, les travaux de Zhu ont également consisté à désymétriser des cyclopentènes prochiraux à l'aide d'une arylation énantiosélective.^[272] Un motif cyclohexyle entre les oxazolines du ligand permet d'obtenir une meilleure énantiosélectivité qu'avec le *gem*-diméthyle (Schéma 155).

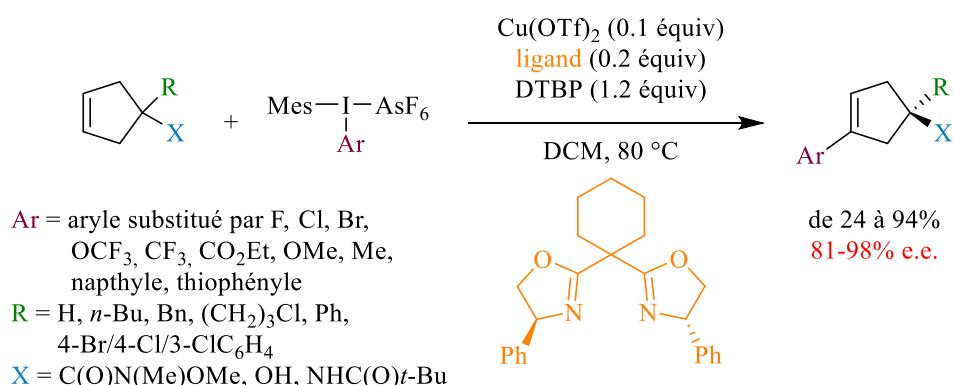


Schéma 155 : Désymétrisation de cyclopentènes

Au fil des années, les ligands chiraux bisoxazolines ont donc permis de réaliser des arylations hautement énantiosélectives à l'aide de sels de diaryliodonium et par catalyse au cuivre sur divers squelettes. Cependant, le mécanisme de ces transformations reste peu connu. Notamment, aucune explication n'a été proposé concernant l'efficacité toute particulière des ligands de type bisoxazoline par rapport à d'autres familles de ligands.

b) Les synthèses de biaryles énantiométriques

De nombreuses méthodes permettent d'obtenir des biaryles à chiralité axiale.^[10,12,17] L'une d'elles consiste à partir de sels de diaryliodonium tricycliques et à procéder à une ouverture de cycle asymétrique à l'aide d'un nucléophile et d'un catalyseur au cuivre chiral.

Gu s'est particulièrement intéressé à cette transformation en utilisant des sels de cuivre complexés à des bisoxazolines. Différents nucléophiles peuvent être utilisés pour l'ouverture de cycle, permettant la création de liaisons C-N,^[273-275] C-S^[276] ou encore C-O (Schéma 156).^[277,278] Les réactions ont le plus souvent lieu en présence de carbonate de sodium dans le dichlorométhane.

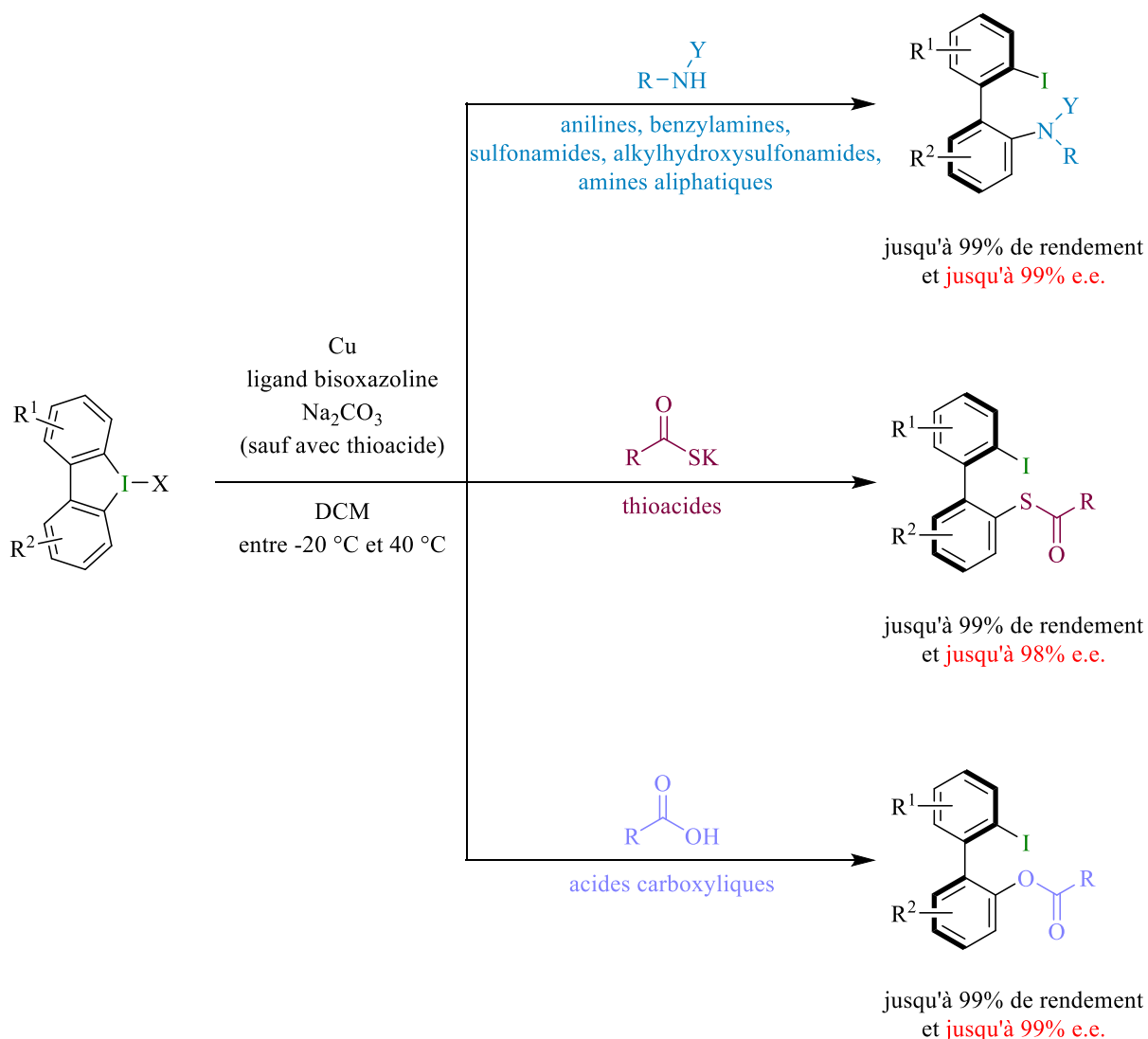


Schéma 156 : Synthèse de biaryles énantiométriques par ouverture de sels de diaryliodonium tricycliques

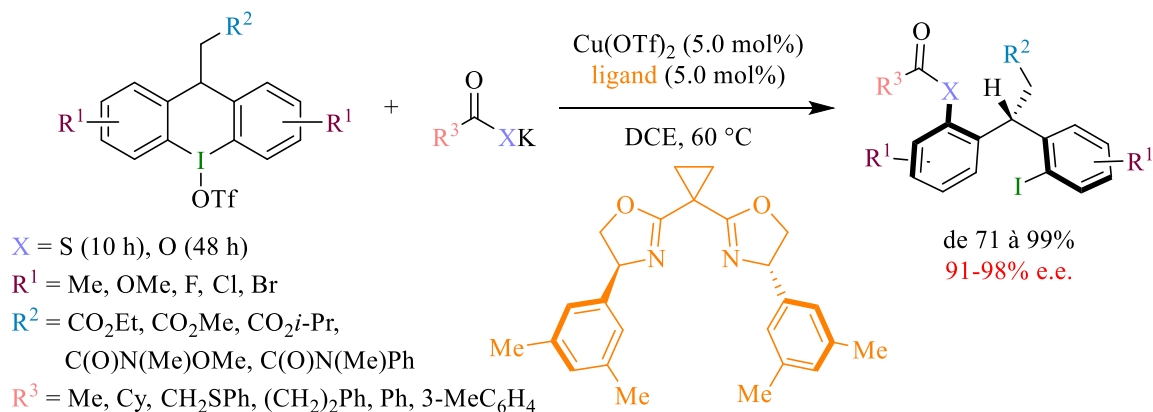


Schéma 158 : Synthèse de diarylméthanés chiraux

Les différentes réactions énantiosélectives qui viennent d'être décrites prouvent l'efficacité de ce type de complexe catalytique Cu/BOX dans des conditions douces, tant du point de vue des rendements que de celui des énantiosélectivités. Il s'agit donc de résultats encourageants en vue de réaliser une réaction de couplage C-N atropoénantiosélective catalysée au cuivre. De plus, la modularité des ligands de type bisoxazoline est un avantage en vue de l'optimisation des conditions réactionnelles.

3) Choix des partenaires de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective

Etant donné les précédents de la littérature, nous avons bon espoir de pouvoir réaliser une réaction de couplage C-N atropoénantiosélective, probablement à l'aide d'un ligand de type bisoxazoline.

Notre objectif est donc d'adapter les conditions mises au point précédemment, lors du couplage atropodiastéréosélectif, afin de mettre en place un couplage atropoénantiosélectif (Schéma 159).

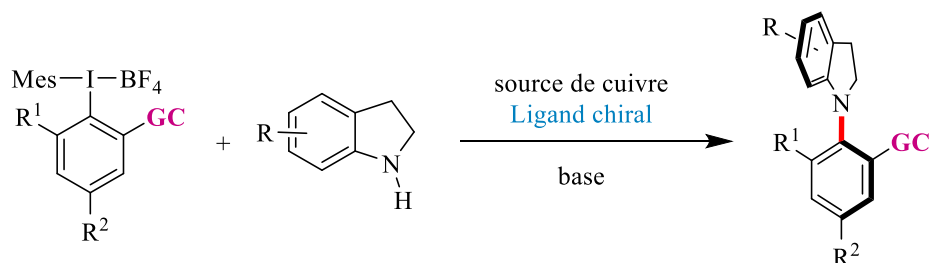


Schéma 159 : Couplage atropoénantiosélectif

L'un des avantages est de pouvoir remplacer le motif sulfoxyde chiral par un groupement coordinant achiral. Ainsi, la synthèse de nos iodes hypervalents devrait être nettement plus aisée et plus générale. En effet, suivant le groupement coordinant choisi, ces espèces réactives pourraient potentiellement être obtenues soit par échange de ligand, approche utilisée précédemment, soit par des réactions d'oxydation des iodoarènes correspondants (voir Chapitre 2, partie 2a), approche incompatible avec l'utilisation de sulfoxydes énantiomériquement purs.

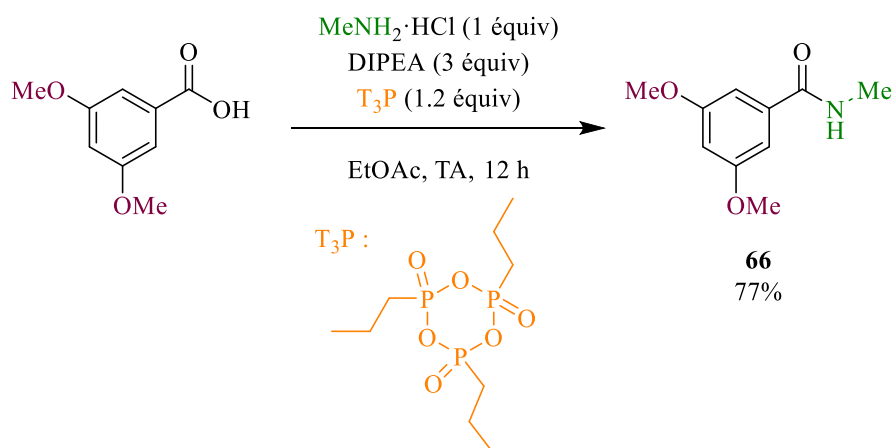
La première étape a donc été de déterminer le groupement coordinant (GC) optimal.

Ce groupement coordinant devrait :

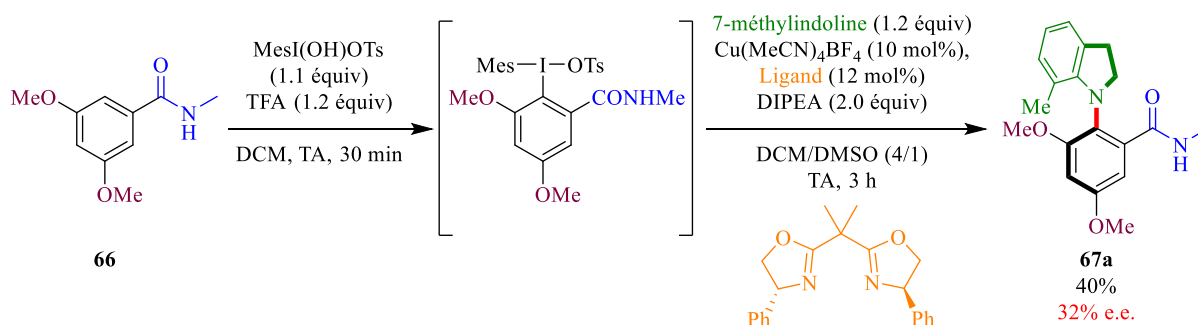
- Être compatible avec la synthèse d'un iode hypervalent ;
- Avoir une bonne affinité avec le cuivre ;
- Être compatible avec les conditions réactionnelles ;
- Être suffisamment encombré pour garantir l'atropostabilité du produit obtenu (paramètre dépendant aussi des autres substituants présents sur les deux partenaires de couplage) ;
- Être modulable dans des conditions douces afin de permettre la diversification des produits à chiralité axiale C-N obtenus en conservant leur pureté optique.

Dans un premier temps, nous nous sommes inspirés des travaux effectués par Suna, dans lesquels il utilise des amides en tant que groupement coordinant.^[176] Afin d'introduire la chiralité, et au vu de la littérature existante, nous avons choisi le ligand bisoxazoline substitué par des phényles pour démarrer nos investigations.

Nous avons alors émis l'hypothèse qu'un cycle aromatique portant un amide et des substituants identiques en positions 3 et 5, afin d'éviter les problèmes de régiosélectivité lors de la synthèse de l'iode hypervalent, devrait être un précurseur intéressant. La présence de substituants méthoxy, riches en électrons, permettra de favoriser l'échange de ligand lors de la synthèse de l'iode hypervalent correspondant. Le substrat **66** a donc été synthétisé par couplage peptidique (Schéma 160).


 Schéma 160 : Synthèse du substrat **66**

Une fois l'amide secondaire **66** préparée, un premier essai de couplage a été réalisé en générant un iode hypervalent *in situ*, qui réagit ensuite avec la 7-méthylindoline dans les conditions décrites par Suna.^[176] Des résultats prometteurs ont été obtenus puisque le produit désiré **67a** a pu être isolé avec un rendement de 40% et un excès énantiomérique de 32%, confortant l'idée qu'une induction asymétrique était possible avec les ligands BOX (Schéma 161).


 Schéma 161 : Réaction de couplage par piégeage *in situ*, dans les conditions décrites par Suna

Afin de limiter les facteurs pouvant influencer le rendement et l'excès énantiomérique de la réaction de couplage C-N, le même produit **67a** a été synthétisé en isolant l'iode hypervalent intermédiaire **68a**, avant de réaliser le couplage catalysé au cuivre(I). Dans ces conditions, les mêmes résultats ont été obtenus (Schéma 162).

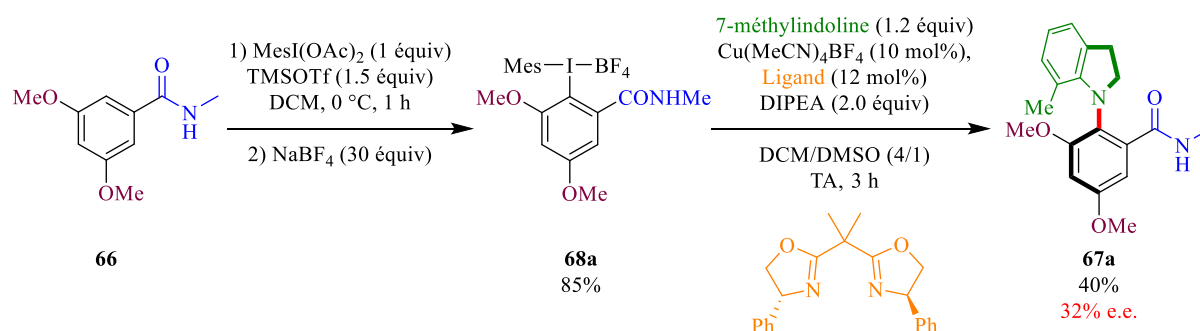
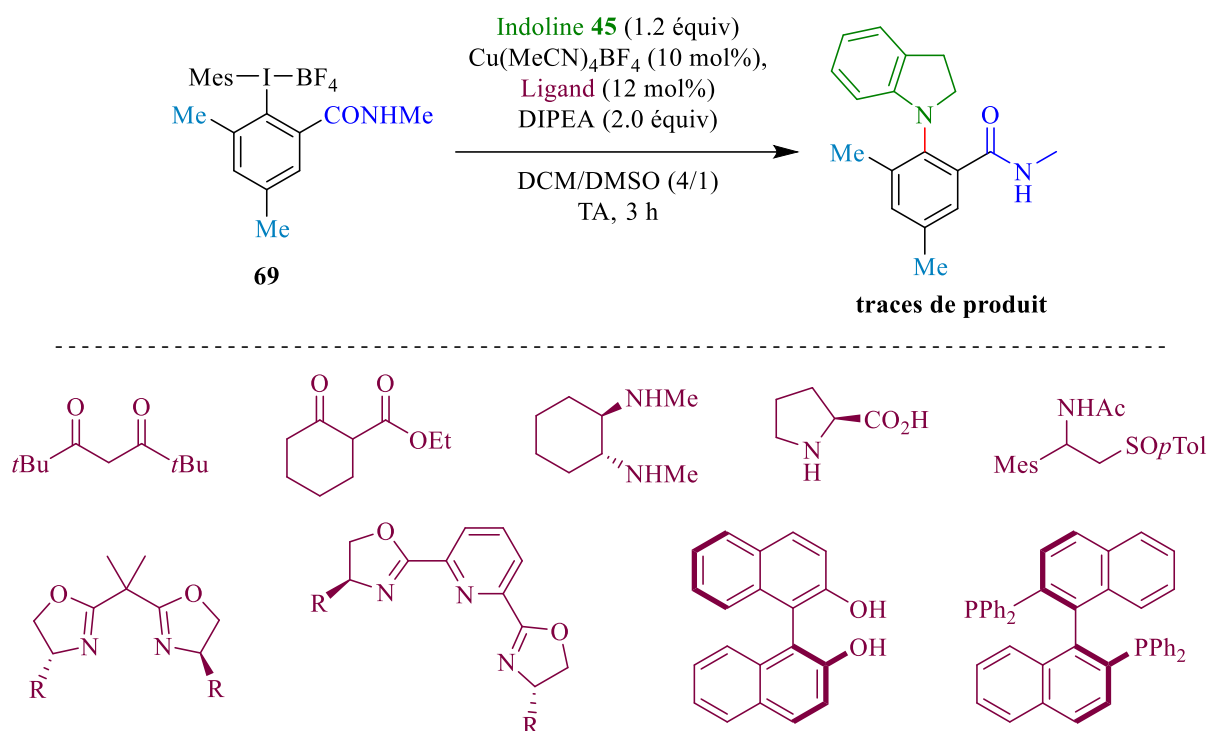


Schéma 162 : Réaction de couplage à partir d'un iode hypervalent isolé

Par la suite, nous isolerons systématiquement l'iode hypervalent. En effet, même si la génération *in situ* de ce dernier permet un gain de temps, elle augmente les paramètres pouvant jouer un rôle au niveau du complexe catalytique et pourrait donc fausser l'optimisation de la réaction de couplage C-N.

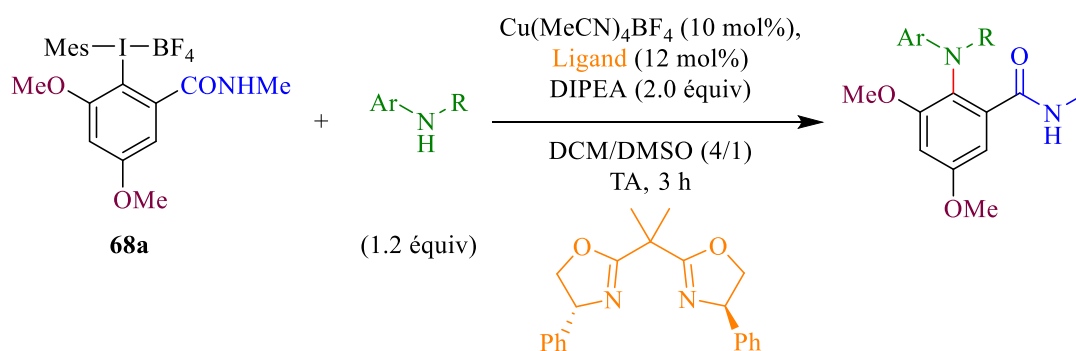
Malheureusement, le produit de couplage **67a** n'est pas atropostable à température ambiante, ce qui peut expliquer en partie le faible excès énantiomérique mesuré. Il semble donc nécessaire d'augmenter l'encombrement stérique autour de l'axe de chiralité C-N afin d'obtenir un produit pour lequel la rotation autour de cet axe est bloquée à température ambiante. Pour cela, plusieurs pistes ont été envisagées.

L'iode hypervalent **69**, substitué par un méthyle en position *ortho* de l'iode, a été synthétisé en utilisant la même suite réactionnelle que pour la synthèse de **68a**. Cependant, lors du couplage avec la 7-méthylindoline, seules des traces de produit désiré ont été détectées. Nous avons supposé que l'encombrement stérique était peut-être trop important, ce qui nous a conduit à tester le couplage avec l'indoline non substituée **45**. Malheureusement, l'efficacité de ce couplage n'a pas pu être améliorée. Différents ligands ont été testés, en condition racémique ou asymétrique, dans l'espoir de favoriser la réaction, mais sans succès (Schéma 163).



Nous nous sommes alors à nouveau intéressés au couplage avec l'iode hypervalent **68a**. Des anilines acycliques ont été testées pour vérifier si leur géométrie différente pouvait permettre l'atropostabilité du produit de couplage. Comme attendu la réaction de couplage C-N est très sensible à l'encombrement stérique (Tableau 24). Sans grande surprise, les produits correspondant aux entrées 1 et 2 ne sont pas atropostables. En présence du groupement mésityle, la réaction de couplage n'a pas lieu.

Tableau 24 : Couplage avec des anilines acycliques



Entrée	Ar	R	Rendement	r.e.
1	4-BrC ₆ H ₄	H	48	Libre rotation
2	Ph	Me	9	Libre rotation
3	Mes	Me	0	/

Nous avons alors décidé de préparer différents iodures hypervalents proches de **68a** mais en jouant sur un paramètre qui s'est avéré déterminant : le groupement coordinant, remplaçant du sulfoxyde chiral (*Travaux effectués en collaboration avec Isabel Delso, étudiante en M2*). Après avoir préparé les substrats substitués par les différents groupements coordinants, plusieurs iodures hypervalents ont pu être synthétisés par échange de ligand, dans les conditions utilisées pour obtenir **68a** (Schéma 164).

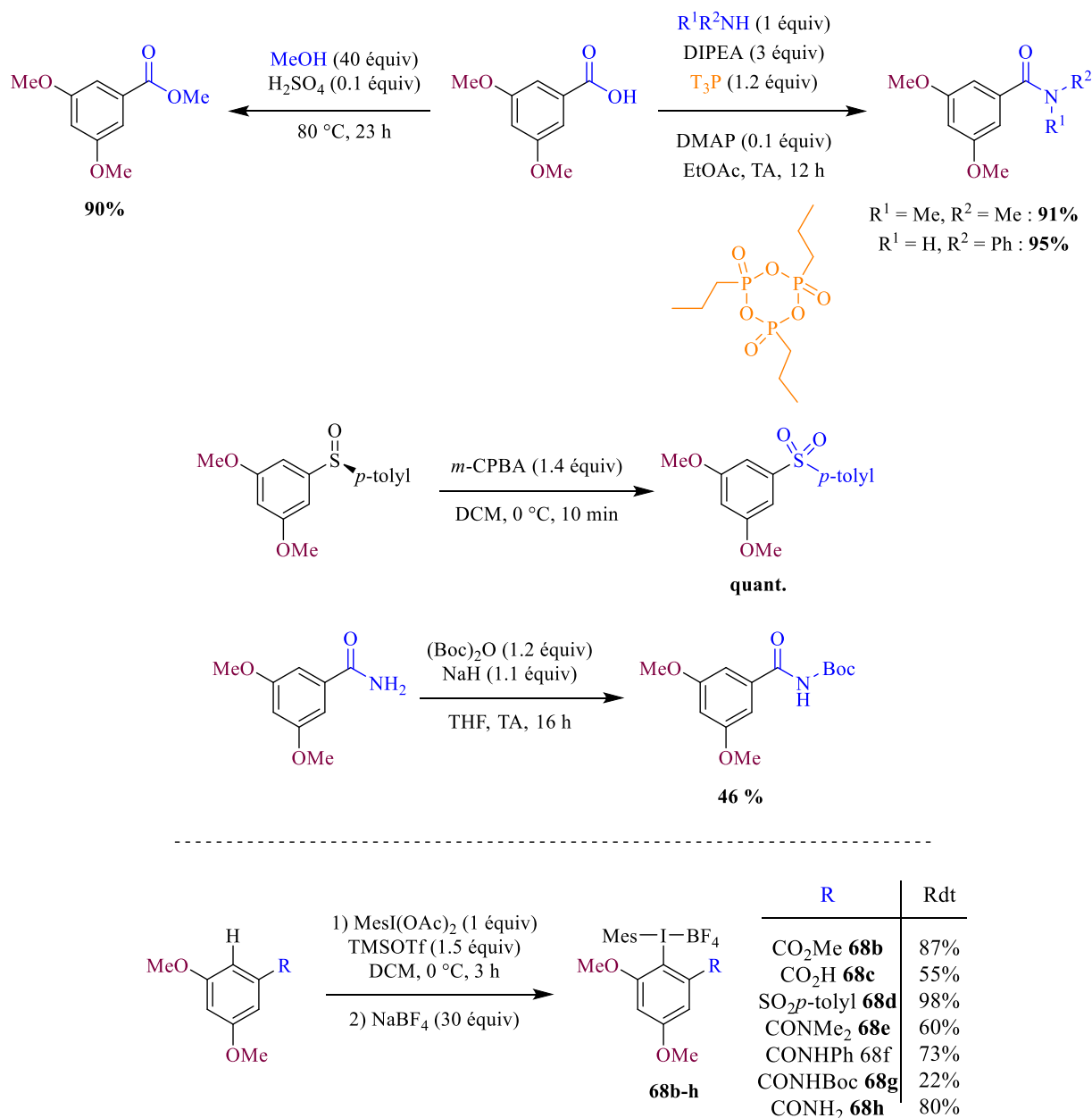


Schéma 164 : Synthèse d'iodures hypervalents ayant d'autres groupes coordinants

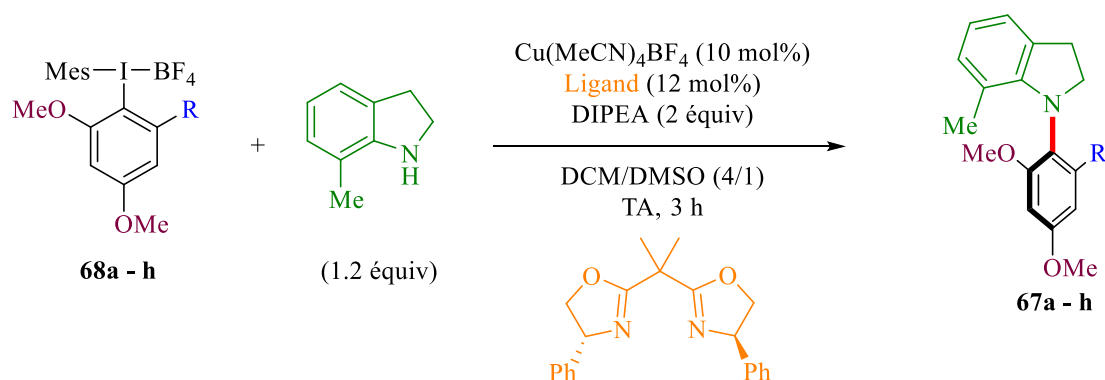
D'autres fonctions que les amides ont donc été testées. Aucune réactivité n'a été observée lors de l'utilisation des motifs ester et sulfone (Tableau 25, entrées 2 et 4). La présence d'un acide carboxylique a conduit au produit désiré avec un faible rendement, dû en partie à une purification sur gel de silice

difficile. Toutefois, le produit de couplage est obtenu en mélange racémique, laissant penser que le motif acide carboxylique n'est pas suffisamment encombrant (entrée 3).

L'amide secondaire porté par **68a** ayant donné de meilleurs résultats que les autres fonctions introduites (entrée 1), d'autres groupements amides ont été testés. Afin d'augmenter l'encombrement, l'iode hypervalent **68e** portant un amide tertiaire a été synthétisé. En utilisant ce substrat **68e**, le produit racémique a été obtenu avec un rendement de 16% (entrée 5). Différents amides secondaires ont également été envisagés et ont donné de meilleurs résultats que l'amide tertiaire, avec des excès énantiomériques allant de 32% à 56%, malgré de faibles rendements (entrées 1, 6 et 7).

Une amélioration significative de l'induction asymétrique est donc observée en passant d'un groupement coordinant composé d'un amide tertiaire à un groupement composé d'un amide secondaire. Par conséquent, bien que l'amide primaire soit moins encombrant, il nous apparaissait important de le tester lors de cette réaction de couplage C-N. Il a permis d'isoler le produit de couplage correspondant **67h** avec un rendement faible de 18% mais le meilleur excès énantiomérique obtenu jusqu'à présent (80%, entrée 8).

Tableau 25 : Optimisation du groupement coordinant



Entrée	R	Rendement isolés	r.e.
1	CONHMe (68a)	40%	66/34
2	CO ₂ Me (68b)	0%	/
3	CO ₂ H (68c)	13%	50/50
4	SO ₂ p-tolyl (68d)	0%	/
5	CONMe ₂ (68e)	16%	50/50
6	CONHPh (68f)	7%	71/29
7	CONHBoc (68g)	19%	78/22
8	CONH ₂ (68h)	18%	90/10

De plus, le produit **67h** est atropostable à température ambiante, contrairement à **67a**. Nous supposons que cela s'explique par l'existence d'une liaison hydrogène entre un hydrogène de l'amide primaire et l'azote de l'indoline. Par conséquent, malgré le faible rendement obtenu, nous avons choisi ce substrat pour la suite de l'optimisation des conditions réactionnelles.

4) Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective

Une fois le substrat adéquat déterminé, un grand nombre de conditions ont été testées afin d'améliorer le rendement de la réaction, tout en optimisant l'excès énantiomérique (Schéma 165).

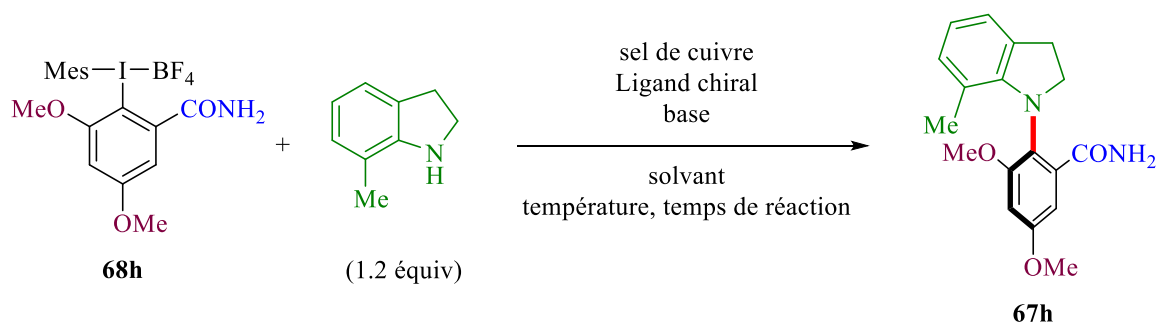


Schéma 165 : Réaction à optimiser

Nous avons débuté ce travail en nous intéressant au rôle de la base. Remplacer la diisopropyléthylamine (DIPEA) par la ditert-butylpyridine (DTBP), base très encombrée et peu nucléophile, n'a pas d'influence sur le rendement (17%) mais permet d'atteindre un rapport énantiomérique de 95/5. Nous utiliserons donc la ditert-butylpyridine pour la suite des essais.

a) Choix du solvant

L'optimisation des conditions réactionnelles s'est poursuivie en s'intéressant au choix du solvant (Tableau 26). La très faible solubilité de l'iode hypervalent **68h** constitue une première limitation dans le choix du solvant. Ainsi, par exemple, il n'est pas soluble dans le THF ou le toluène. Le dichlorométhane seul ne permet pas à la réaction d'avoir lieu. Il en est de même pour l'acétonitrile ou des alcools fluorés tels que le HFIP ou le trifluoroéthanol (entrées 2 à 5). En revanche, la réaction a bien lieu dans le DMSO mais une chute importante de l'excès énantiomérique est à noter, certainement dû à son fort pouvoir coordinant (entrée 6). En effet, la substitution d'un ligand chiral par le DMSO sur le complexe de cuivre est envisageable. D'autres solvants polaires comme le diméthylformamide (DMF)

ou la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) permettent à la réaction d'avoir lieu tout en ayant un plus faible impact sur l'énantiosélectivité (entrées 7 et 8).

Nous nous sommes donc à nouveau intéressés à un mélange de deux solvants. Un essai a été réalisé avec un mélange 9/1 DCM/DMSO, ce qui a conduit à une baisse du rendement et de l'énantiosélectivité (entrée 1 vs entrée 9). En conservant le rapport 4/1, le DMSO a été remplacé par le DMF ou la NMP, ayant moins d'impact sur l'énantiosélectivité de la réaction lorsqu'ils sont utilisés purs. Malheureusement, une baisse de rendement est observée dans le premier cas, un moins bon excès énantiomérique dans le second (entrées 10 et 11). Le dichlorométhane a également été substitué par du toluène ou du THF mais à nouveau, un rendement plus faible est observé (entrées 12 et 13).

Tableau 26 : Optimisation du solvant

Entrée	Solvant	Rendement isolé	r.e.
1	DCM/DMSO (4/1)	17%	95/5
2	DCM	0%	/
3	MeCN	0%	/
4	HFIP	0%	/
5	TFE	0%	/
6	DMSO	11%	61/39
7	DMF	7%	81/19
8	NMP	18%	92/8
9	DCM/DMSO (9/1)	6%	79/21
10	DCM/DMF (4/1)	9%	97/3
11	DCM/NMP (4/1)	18%	89/11
12	Toluène/DMSO (4/1)	5%	95/5
13	THF/DMSO (4/1)	5%	95/5

A ce stade, les conditions retenues sont donc les suivantes (Schéma 166) :

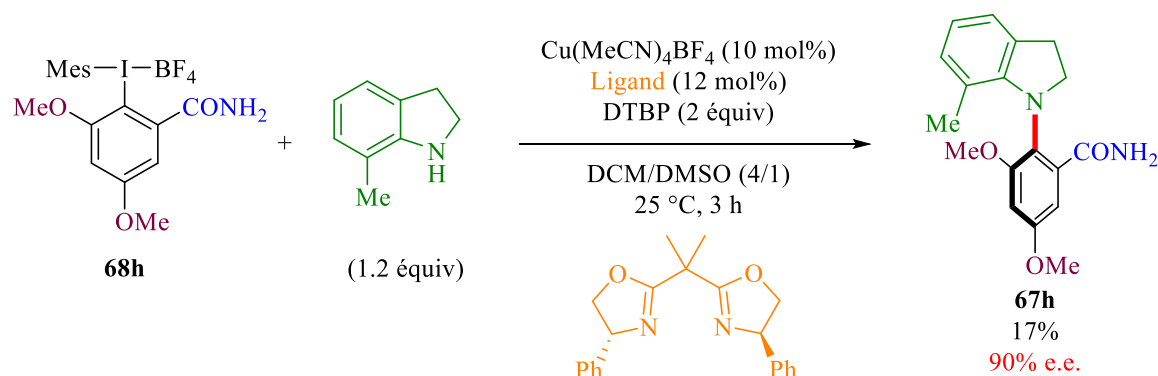


Schéma 166 : Conditions retenues après optimisation du solvant

b) Etude du complexe catalytique initial

Augmenter la charge catalytique au-delà de 10% ne permet pas d'augmenter le rendement de la réaction (Tableau 27, entrées 1 à 3). Quant au rapport entre la quantité de cuivre et celle du ligand, il a une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. En présence d'un rapport Cu/ligand 1/1.5 et 1/2, un très bon excès énantiomérique de 96% est obtenu (entrées 4 à 6). Ce phénomène est souvent observé lorsque le complexe ligand-métal n'est pas très stable et que la décooordination est aisée.^[280]

Tableau 27 : Optimisation de la charge catalytique et du rapport Cu/ligand

Entrée	Charge en cuivre	Rapport Cu/Ligand	Rendement isolé	r.e.
1	10 mol%	1/1.2	17%	95/5
2	5 mol%	1/1.2	7	81/19
3	20 mol%	1/1.2	12	84/16
4	10 mol%	1/1	17	96/4
5	10 mol%	1/1.5	19	98/2
6	10 mol%	1/2	20	98/2

Il est à noter que la *di*tert-butylpyridine peut être remplacée avec succès par la lutidine, moins coûteuse. Un rendement de 17% et un rapport énantiomérique de 99/1 sont alors obtenus.

Ces résultats nous conduisent aux conditions réactionnelles suivantes (Schéma 167) :

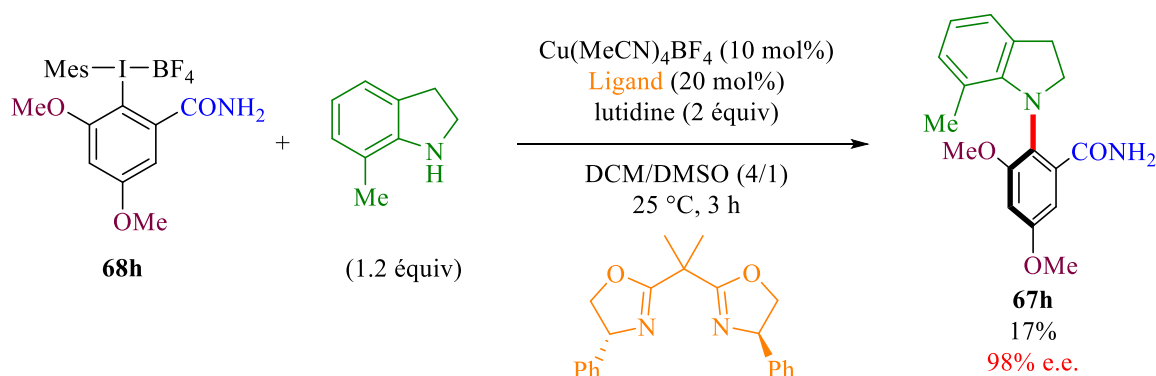


Schéma 167 : Conditions retenues après optimisation du complexe catalytique

c) Choix du ligand chiral

L'optimisation s'est poursuivie avec le test d'un certain nombre de ligands chiraux. Différents ligands bicoordinants employés dans la littérature lors de réactions catalysées au cuivre ont été utilisés (Schéma 168).

Les ligands de type diamine comme **A**, sont des ligands de choix lors d'amidation d'halogénures d'aryle catalysée au cuivre.^[281–283] Les diimines, comme le ligand **B**, ont aussi montré leur efficacité lors de transformations catalysées au cuivre.^[284–286] Malheureusement, dans notre cas, les ligands **A** et **B** ont conduit à un produit racémique. La proline **C**, disponible commercialement, n'a pas donné de meilleurs résultats.

L'analogue chiral de dicétone **F** a également été synthétisé, ainsi que son dérivé sulfinylamine **E**, en remplaçant un carbonyle par un sulfoxyde chiral.^[287,288] Ils n'ont pas non plus conduit à une induction asymétrique lors de la réaction de couplage.

Le BINOL énantiopur **G** a donné des résultats similaires,^[289] alors que la BINAP **H** n'a pas permis d'isoler le produit souhaité. Un test de réactivité a également été effectué avec le NHC **D**, sans plus de succès.

Seuls les ligands appartenant à la famille des bisoxazolines permettent de transférer l'information chirale du ligand vers le produit de couplage.

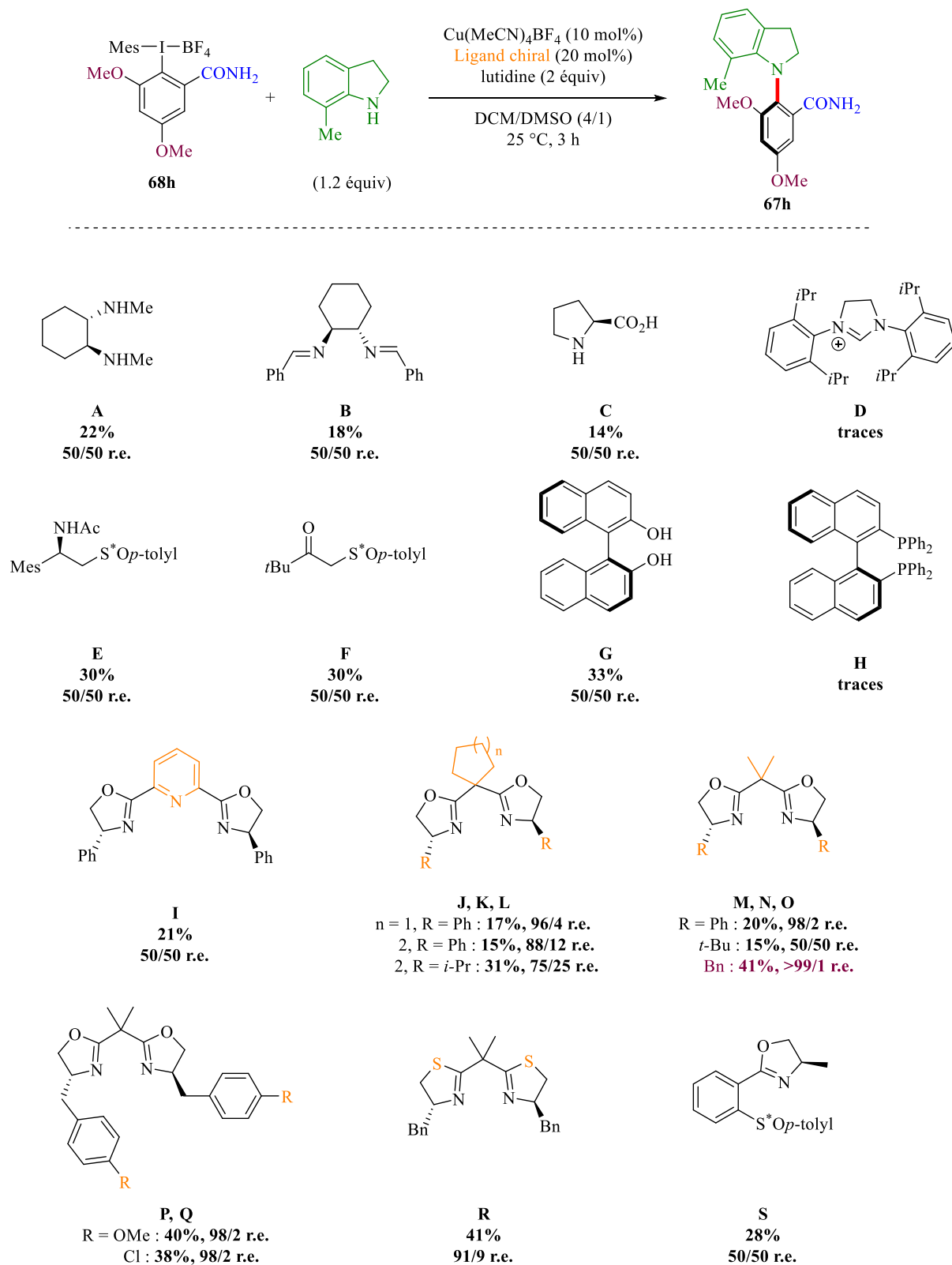


Schéma 168 : Optimisation du ligand chiral

Ayant déterminé le motif bisoxazoline comme structure privilégiée, nous avons étudié l'impact du « linker » entre les deux oxazolines. Remplacer le *gem*-diméthyle par une pyridine conduit à la perte de

l'énantiosélectivité (ligand **I**). Un cyclopentyle n'a pas de grand impact sur les résultats tandis qu'un cyclohexyle diminue significativement l'excès énantiomérique (ligands **J**, **K** et **L**).

Le substituant sur les oxazolines a une importance considérable. Le groupe *tert*-butyle très encombrant empêche probablement le substrat de se placer correctement dans la poche du complexe catalytique, ce qui a pour conséquence une perte d'énantiosélectivité (ligand **N**). En revanche le motif benzyle, plus flexible, donne de très bons résultats puisqu'il conduit à une augmentation notable du rendement à 41% et à une réaction parfaitement énantiosélective (ligand **O**).

Modifier les propriétés électroniques en ajoutant un substituant en position *para* des motifs benzyles n'a que très peu d'influence sur la réaction (ligands **P** et **Q**). L'utilisation du ligand bisthiazoline correspondant conduit à un rendement très similaire mais également à une baisse de l'énantiosélectivité de la réaction (ligand **R**). Enfin, la réaction conduit à un mélange racémique lorsqu'un ligand oxazoline associé à un sulfoxyde chiral est utilisé (ligand **S**).

Nous poursuivrons donc l'optimisation avec le ligand **O** (Schéma 169) :

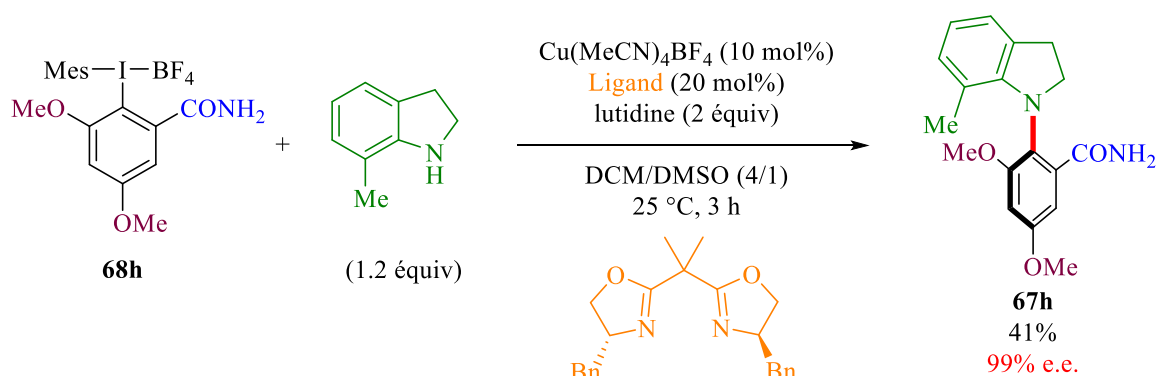


Schéma 169 : Conditions retenues après optimisation du ligand chiral

d) Choix de la source de cuivre

La source de cuivre a également été criblée. Les sources de cuivre(II) ne sont que très peu efficaces, elles nécessitent probablement d'être réduites dans un premier temps en cuivre(I) par l'amine.^[290] Une baisse significative du rendement est également observée dans le cas des sources de cuivre(I) halogénées ainsi que dans le cas de l'acétate de cuivre (Tableau 28, entrées 2 à 5).

Utiliser l'hexafluorophosphate de cuivre(I) de tétrakis (acétonitrile) au lieu de son équivalent tétrafluoroborate n'a qu'une faible influence sur la réaction (entrée 6). Le trifluorométhanesulfonate de cuivre(I) complexé au toluène donne également des résultats similaires à ceux obtenus avec le

tétrafluoroborate de cuivre(I) de tétrakis (acétonitrile) (entrée 7). Toutefois, ces sources de cuivre(I) sont plus coûteuses que celle utilisée précédemment, donnant d'aussi bons résultats : $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$. Nous conserverons donc cette dernière.

Tableau 28 : Optimisation de la source de cuivre

Entrée	Source de cuivre	Rendement isolé	r.e.
1	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$	41%	>99/1
2	CuI	20%	99/1
3	CuCl	25%	99/1
4	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$	21%	99/1
5	CuOAc	11%	98/2
6	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	47%	98/2
7	$(\text{CuOTf})_2\cdot\text{toluène}$	39%	99/1

e) Etude de la sensibilité de la réaction

Sans surprise, en ajoutant une faible quantité d'eau ou en conduisant la réaction sous air, le rendement baisse significativement (Tableau 29, entrées 2 et 3). Par contre, un dégazage des solvants ne permet pas l'amélioration des résultats (entrée 4).

Tableau 29 : Etude de la sensibilité de la réaction

Entrée	Conditions	Rendement isolé	r.e.
1	Anhydre et sous argon	41%	>99/1
2	Ajout d'une goutte d'eau	15%	97/3
3	Réaction sous air	19%	99/1
4	Solvants dégazés	33%	98/2

La réaction est également sensible à la variation de température. A 25 °C, le produit est atropostable et un temps de réaction de 18 h permet d'obtenir 43% de rendement et un excès énantiomérique de 99% (Tableau 30, entrée 1). Lorsque l'on augmente la température, la diminution du rapport énantiomérique à 96/4 a été mise en évidence, probablement due à une atropostabilité limitée du produit dans les conditions de la réaction (entrées 2 et 3). Une température intermédiaire de 30 °C ne permet pas non plus d'assurer l'atropostabilité du produit (entrée 4).

Tableau 30 : Optimisation de la température

Entrée	Température	Temps de réaction	Rendement isolé	r.e.
1	25 °C	18 h	43%	>99/1
2	35 °C	4 h	41%	99/1
3	35 °C	18 h	51%	96/4
4	30 °C	18 h	48%	98/2

Modifier l'ordre d'addition en ajoutant le complexe catalytique préformé sur les substrats, au lieu d'ajouter les substrats sur le complexe, ne modifie pas les résultats obtenus (43% de rendement et 99% d'excès énantiomérique).

f) Choix du contre-ion de l'iode hypervalent

Concernant le contre-ion présent sur l'iode hypervalent, le triflate, plus fortement coordonné à l'atome d'iode, a un effet négatif sur le rendement (Tableau 31, entrée 2 vs entrée 1). L'hexafluorophosphate n'améliore pas significativement les résultats (entrée 3). De plus, étant donné que le tétrafluoroborate de sodium (source du contre-anion utilisé précédemment) est bien moins cher que l'hexafluorophosphate de sodium, nous le conserverons pour la suite.

Tableau 31 : Optimisation du contre-ion

Entrée	Contre-ion	Rendement isolé	r.e.
1	BF ₄	43%	>99/1
2	OTf	35%	99/1
3	PF ₆	46%	98/2

A ce stade de l'optimisation, les conditions retenues sont donc les suivantes (Schéma 170) :

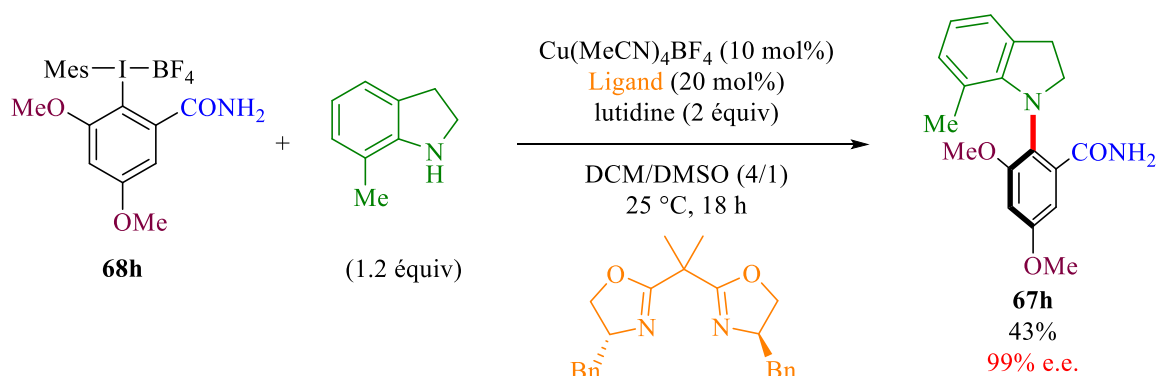


Schéma 170 : Conditions retenues après optimisation du contre-ion de l'iode hypervalent

g) Ajout d'un additif

Le rendement semble plafonner sous les 50%. Nous avons émis l'hypothèse que le produit de couplage **67h**, porteur d'une fonction amide primaire, pourrait être un bon ligand pour le cuivre. S'il reste coordonné au métal, cela pourrait empoisonner le catalyseur et donc expliquer les faibles rendements obtenus. Afin de vérifier cette hypothèse, la réaction de couplage a été conduite en présence, dès le départ, de 0.5 équivalent de produit **67h**. Aucune conversion supplémentaire en produit **67h** n'a alors été observée.

De plus, ajouter du complexe cuivre/bisoxazoline (10 mol%/20 mol%) après 3 h de réaction ne conduit qu'à une faible amélioration du rendement, jusqu'à 50%. Ces résultats sont également en accord avec les résultats précédents concernant l'augmentation de la charge catalytique.

Au vu de ces observations, il semble donc bien que le produit de couplage **67h** empoisonne le système catalytique. Dans l'objectif de le décoordonner du cuivre, et permettre ainsi un turnover du cycle catalytique plus important, un acide de Lewis a alors été ajouté.

Les premiers essais ont été assez décevants puisque certains acides de Lewis, tels que le chlorure de triméthylsilyle, le chlorure d'aluminium ou de titane, le triéthylbore ou encore l'acétate et le bromure de zinc, ont un effet négatif important sur le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction (Tableau 32, entrées 2 à 7). D'autres n'ont qu'une faible influence (entrées 8 à 11). Mais le chlorure de zinc, le triflate de triméthylsilyle et le trifluorure de bore diéthyl étherate permettent une amélioration significative du rendement sans perte d'énantiosélectivité (entrées 12 à 14).

Tableau 32 : Optimisation de l'acide de Lewis

Entrée	Acide de Lewis	Rendement isolé	r.e.
1	/	43	99/1
2	TMSCl	9%	92/8
3	AlCl ₃	8%	92/8
4	TiCl ₄	12%	90/10
5	BEt ₃	18%	94/6
6	Zn(OAc) ₂	33%	79/21
7	ZnBr ₂	30%	95/5
8	Sc(OTf) ₃	34%	99/1
9	Yb(OTf) ₃	45%	99/1
10	Zn(OTf) ₂	49%	99/1
11	ZnCO ₃	48%	98/2
12	TMSOTf	52%	>99/1
13	ZnCl ₂	55%	98/1
14	BF ₃ •OEt ₂	54%	>99/1

h) Choix de la base

Pour poursuivre l'optimisation, nous nous sommes intéressés à la base utilisée lors de la réaction, en présence de ZnCl₂. De manière surprenante, la réaction fonctionne également en l'absence de base (Tableau 33, entrée 1). Des bases de la famille des pyridines, plus ou moins encombrées que la lutidine ont un effet négatif à la fois sur le rendement et sur l'énantiosélectivité (entrées 3 et 4). Revenir à la *diiso*-propylamine utilisée par Suna augmente le rendement de la réaction à 63% (entrée 5). Le meilleur rendement, associé à un excellent rapport énantiomérique, a été obtenu avec la triéthylamine comme base (entrée 6). Le carbonate de césium, base inorganique utilisée lors du couplage atropodiasélectif, n'a pas permis d'améliorer les résultats lors de ce couplage atropoénantiosélectif (entrée 7).

Tableau 33 : Optimisation de la base

Entrée	Base	Rendement isolé	r.e.
1	Sans	32%	98/2
2	Lutidine	55%	98/1
3	DTBP	26%	94/4
4	Pyridine	22%	92/8
5	DIPEA	63%	98/2
6	NEt ₃	74%	99/1
7	Cs ₂ CO ₃	44%	94/6

Finalement, après avoir réalisé cette étude de l'influence de la base en présence de chlorure de zinc, nous avons choisi d'utiliser le trifluorure de bore à sa place pour la suite de l'optimisation. En effet, il conduit aux mêmes résultats en présence de triéthylamine et a pour avantage d'être plus facile à manipuler : il est liquide et beaucoup moins hygroscopique que le chlorure de zinc.

Les conditions réactionnelles suivantes sont donc retenues pour le moment (Schéma 171) :

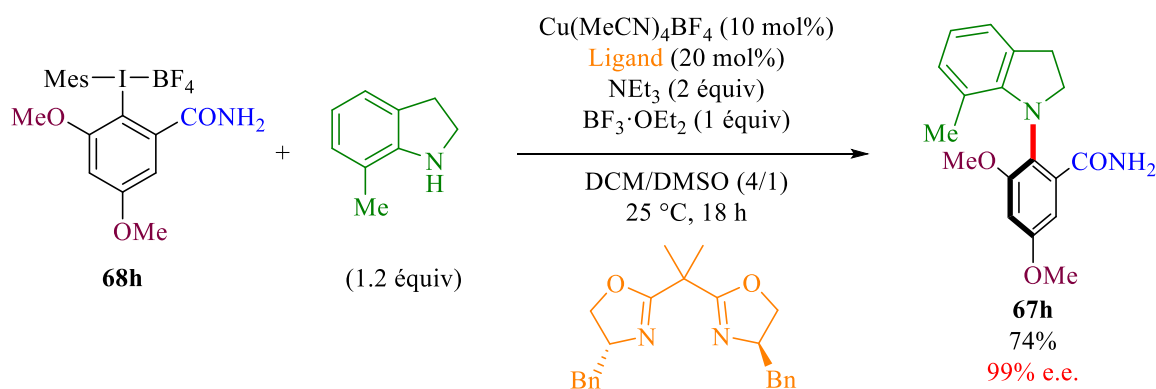
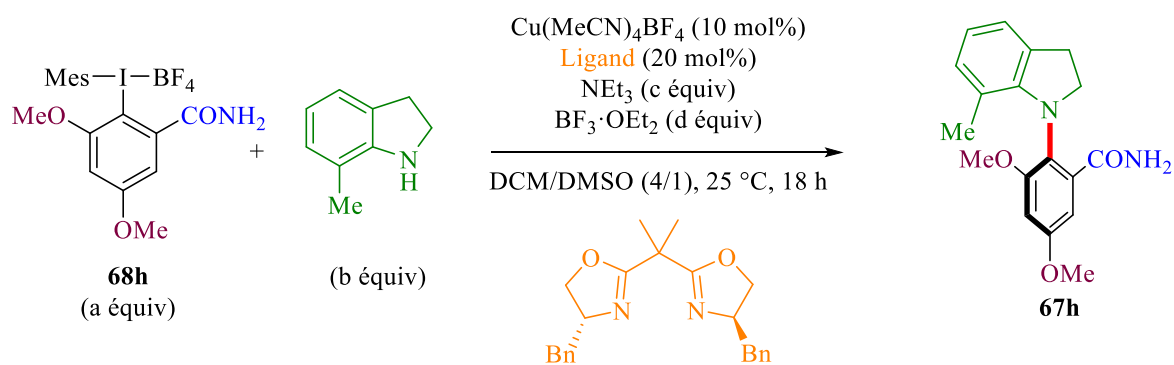


Schéma 171 : Conditions retenues après optimisation de la base

i) Etude de la stœchiométrie de la réaction

Le dernier paramètre à avoir été optimisé est la stœchiométrie de la réaction. Nous avons alors cherché à déterminer le nombre d'équivalents nécessaire pour chaque réactif (Tableau 34).

Tableau 34 : Optimisation de la stœchiométrie de la réaction



Entrée	a	b	c	d	Rendement isolé	r.e.
1	1	1.2	2.5	1	74%	99/1
2	1	1.2	2.5	1.2	72%	99/1
3	1	2	2.5	1	74	99/1
4	1.5	1	2.5	1	74	98/2
5	1	1	1	1	76	>99/1

Un rendement de 76% associé à une excellente énantiosélectivité a finalement été obtenu lorsque tous les réactifs sont utilisés en quantité stœchiométrique. Suite à cette étude exploratoire approfondie, il s'agit des conditions optimales déterminées pour cette réaction, qui constitue le premier couplage C-N atropoénantiosélectif métallo-catalysé.

5) Etude du champ d'application de la réaction

Une fois les conditions de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélectif optimisées, nous avons exploré le champ d'application de cette réaction afin de pouvoir accéder à de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N.

Dans une première partie, notre étude portera sur les possibilités de substitution du partenaire de type indoline (Schéma 172, substituants R^1 et R^2). Puis, une deuxième partie sera consacrée à l'influence des substituants sur le sel de diaryliodonium (substituants R^3 et R^4).

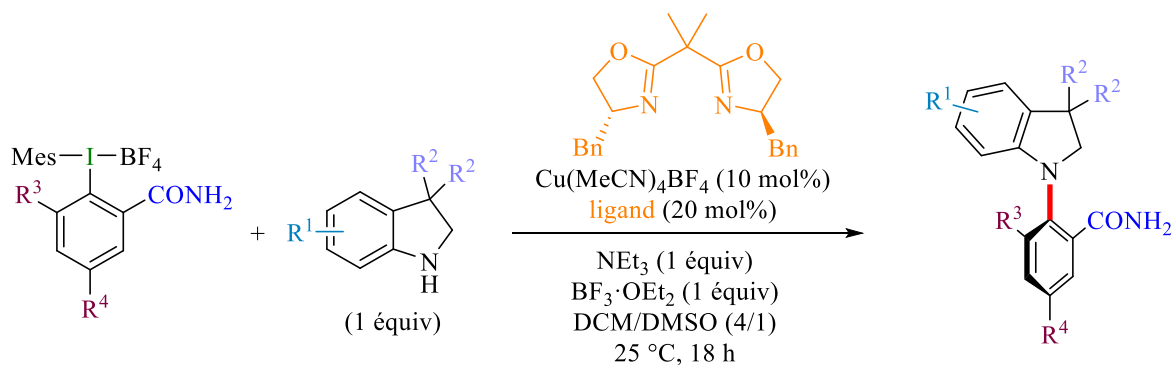


Schéma 172 : Etude du champ d'application de la réaction dans les conditions optimales

a) Les dérivés de l'indoline

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au couplage atropoénantiosélectif en présence de l'iode hypervalent **68h** et de dérivés de l'indoline substitués en position 7 (Schéma 173).

L'atropoénantiosélectivité de la réaction diminue légèrement en présence de la 7-éthylindoline. Elle est parfaitement restaurée en présence d'un atome de brome ou de chlore, donnant accès aux produits **73** et **74** valorisables par la suite. La présence d'un groupement méthoxy a également un effet négatif, le produit **75** étant obtenu avec un faible rendement et une baisse du rapport énantiomérique à 89/11. Le motif benzyloxy permet un meilleur rendement mais une diminution significative de l'excès énantiomérique est observée. La fonction ester en position 7, dont le groupe coordinant se trouve à un carbone de plus de l'atome d'azote que pour les motifs méthoxy ou benzyloxy, ne permet pas non plus une bonne énantiosélectivité. La réaction n'est pas compatible avec la présence d'un motif hydroxyle libre en position 7 de l'indoline.

Des indoles polysubstitués ont également été testés et les composés **79** et **80** sont obtenus avec des rendements modestes, 52 et 36% respectivement, alors que l'énantiosélectivité est conservée. Le substituant en position 7 permet de garantir l'atropostabilité de la molécule. Il est toutefois dans une position difficilement accessible pour une fonctionnalisation ultérieure, d'où l'intérêt de la présence du deuxième substituant, plus accessible et donc plus facilement substituable. Il est à noter que l'atome de fluor, motif important en chimie pharmaceutique, est toléré par la réaction.

La position 3 de l'indoline peut également être substituée. Les produits **81** et **82** ont été obtenus avec de très bons rendements et de bons excès énantiomériques.

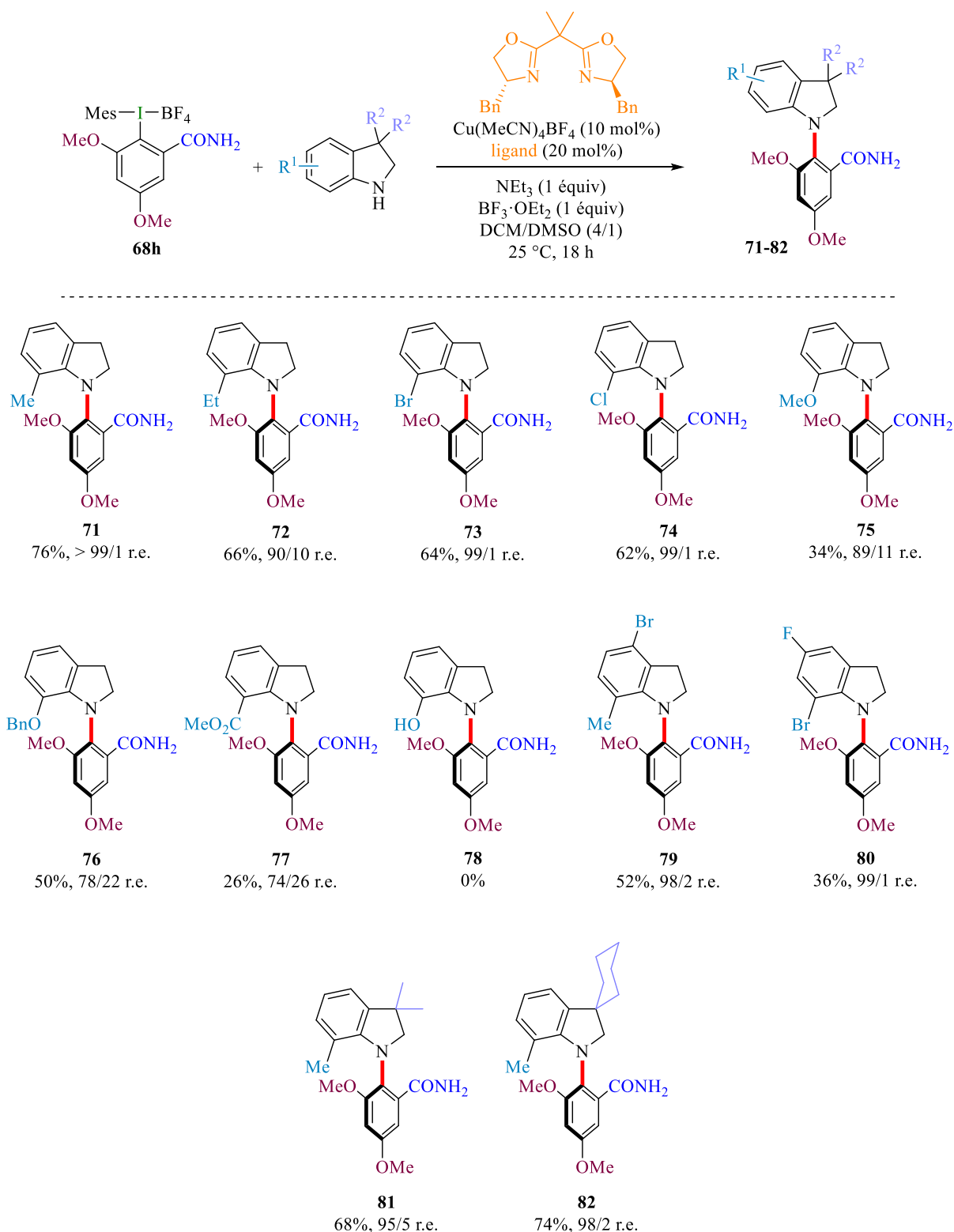


Schéma 173 : Champ d'application de la réaction de couplage atropoénantiosélective vis-à-vis des indolines

La structure du composé **73** a été obtenue par analyse de diffraction aux rayons X (Figure 59), permettant de déterminer la configuration absolue *aR* de la molécule. Elle montre aussi l'existence de deux liaisons hydrogènes : l'une intramoléculaire et l'autre intermoléculaire. La première se trouve entre l'atome d'azote de l'indoline et le motif amide. Elle favorise l'atropostabilité de la molécule et sa présence est

cohérente avec l'importance particulière de la nature du groupement directeur pour l'énantiosélectivité de la réaction de couplage (Tableau 25). La deuxième liaison hydrogène observée se trouve entre l'oxygène du motif amide et un hydrogène de ce même motif amide sur une molécule adjacente.

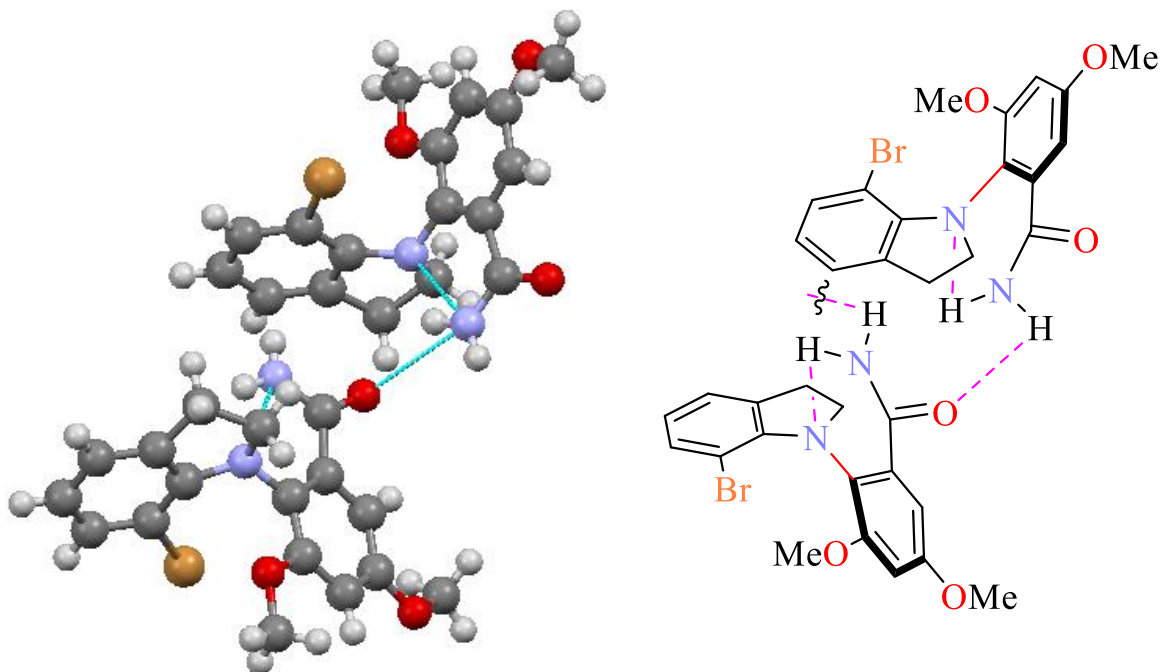


Figure 59 : Structure RX de 73

A côté de ces dérivés de l'indoline, d'autres partenaires azotés ont été envisagés. Des tests préliminaires seront évoqués dans le chapitre IX (partie 2a, généralisation de notre méthodologie).

A ce stade, 11 nouvelles molécules à chiralité axiale C-N atropostables ont été préparées, avec des rendements allant de 26 à 76% et des énantiosélectivités modérées à excellentes.

b) Des iodes hypervalents diversement substitués

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse et l'utilisation d'iodes hypervalents diversement substitués afin d'augmenter le nombre de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N accessibles grâce à notre méthodologie.

i) Synthèse de nouveaux iodures hypervalents

Comme dans le chapitre précédent, nous avons envisagé de synthétiser différents sels de diaryliodonium en modifiant l'encombrement (voir Tableau 21 page 143 pour les valeurs des coefficients B) et la richesse électronique de leurs substituants. Deux méthodes ont été employées (Figure 60) : l'échange de ligand avec le diacétate d'iodomésitylène **32** et l'oxydation d'un iodoarène à l'aide d'acide *méta*-choroperbenzoïque (m-CPBA).

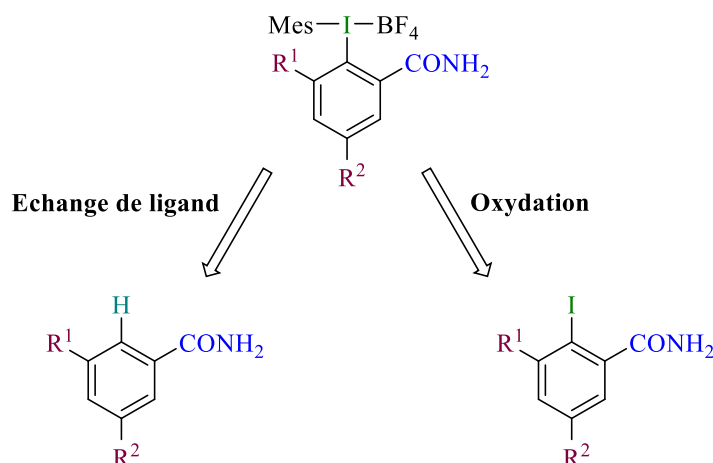
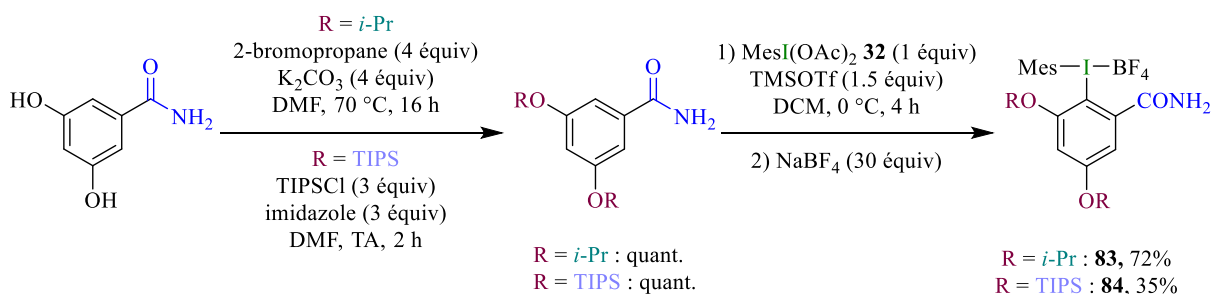


Figure 60 : Méthodes de synthèse des sels de diaryliodonium

- Synthèse par échange de ligand

Ainsi, des iodures hypervalents riches en électrons sont préparés grâce à la méthode d'échange de ligand avec le diacétate d'iodomésitylène **32**. Cette méthode permet de partir d'un amide primaire simple et commercialement disponible. En deux étapes, les iodures hypervalents **83** et **84** sont obtenus avec des rendements corrects (Schéma 174). Le groupement OTIPS permet d'envisager une post-fonctionnalisation.

Schéma 174 : Synthèse des iodures hypervalents **83** et **84**

Cependant, cette méthode n'est pas compatible avec comme substrats de départ des aromatiques substitués par des groupements moins électro-donneurs, comme le méthyle, ou électro-attracteurs, comme les halogènes ou le motif trifluorométhyle (Schéma 175).

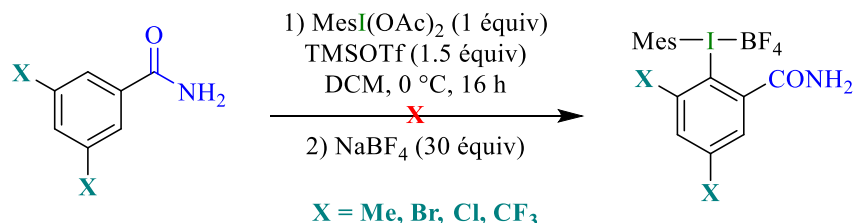


Schéma 175 : Tentative de synthèse d'iodes hypervalents pauvres en électrons

- Synthèse par oxydation d'un iodoarène

L'inconvénient principal du couplage atropodiastéréosélectif développé précédemment était justement le faible nombre d'iodes hypervalents portant un sulfoxyde chiral accessible. Mais avec ce nouveau squelette, il nous est possible de partir d'un iodoarène et de l'oxyder en sel de diaryliodonium.

Ainsi, nous sommes partis de l'acide carboxylique **86**, que nous avons dérivé en l'amide primaire correspondante, puis oxydé dans des conditions inspirées par Olofsson.^[245,246] Nous avons ainsi pu obtenir l'iode hypervalent **85** (Schéma 176). Cette méthode d'oxydation d'un iodoarène nous permet notamment d'obtenir facilement des iodes hypervalents portant des substituants différents en position *ortho* et *para* par rapport à l'atome d'iode.

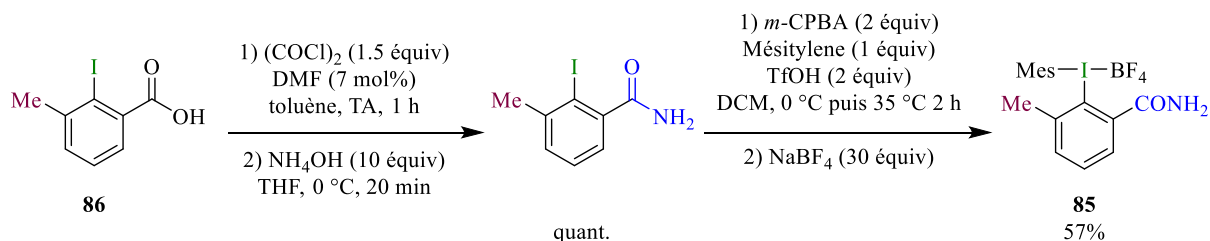
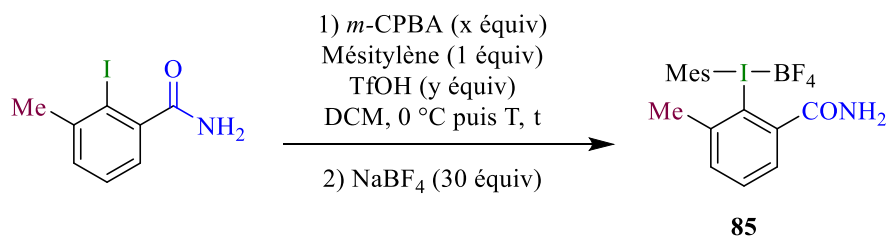


Schéma 176 : Synthèse de l'iode hypervalent **85**

L'étape d'oxydation a toutefois nécessité une petite optimisation des conditions réactionnelles. Augmenter la quantité de *m*-CPBA de 1.2 à 2 équivalents a un effet positif sur le rendement (Tableau 35, entrées 2 vs 1). Cependant, la stabilité de l'iode hypervalent dans ces conditions semble être limitée, une augmentation de la durée de la réaction conduit à une dégradation du produit (entrées 2 vs 3). Toutefois, un temps réactionnel de 30 minutes ne permet pas d'atteindre une conversion complète (entrée 4 vs 3). Augmenter la quantité d'acide triflique par rapport à l'oxydant conduit à une baisse de

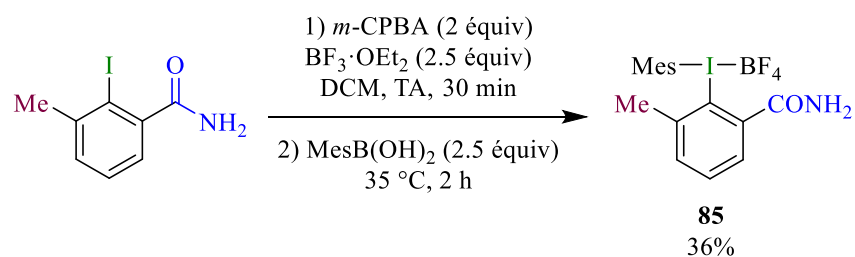
rendement (entrée 5 vs 3 et 7 vs 6). Finalement, le meilleur rendement a été obtenu avec l'utilisation de deux équivalents de *m*-CPBA et deux équivalents d'acide triflique, en chauffant le milieu réactionnel à 35 °C pendant deux heures (après addition de l'acide triflique à 0 °C).

Tableau 35 : Optimisation de l'étape d'oxydation en sel de diaryliodonium



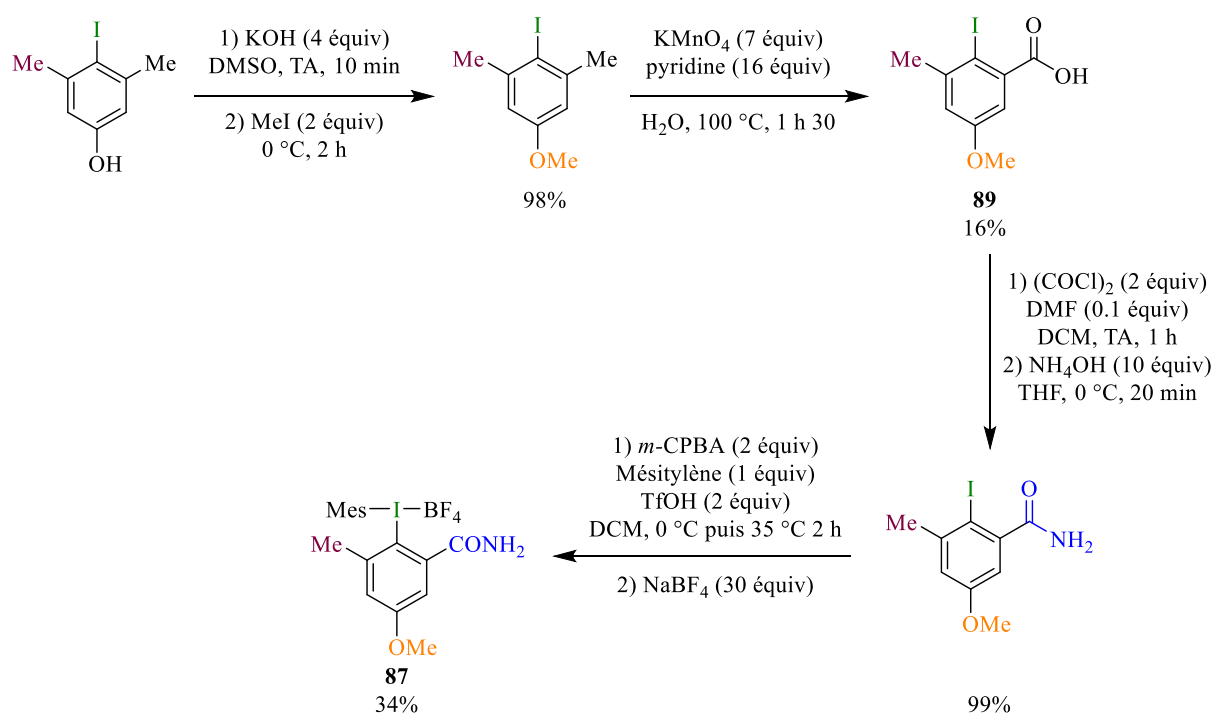
Entr\u00e9e	x	y	Temp\u00e9rature	Temps de r\u00e9action	Rendement
1	1.2	2	TA	18 h	26%
2	2	2	TA	18 h	32%
3	2	2	TA	2 h	37%
4	2	2	TA	30 min	31%
5	2	3	TA	2 h	28%
6	2	2	35 \u00b0C	2 h	57%
7	2	3	35 \u00b0C	2 h	39%

Il est \u00e0 noter que l'utilisation d'acide *para*-tolu\u00e8nesulfonique \u00e0 la place de l'acide triflique ne permet pas d'oxyder le substrat en iode hypervalent **85**.^[248] Dans l'objectif d'\u00e9viter la deuxi\u00e8me \u00e9tape qui consiste \u00e0 \u00e9changer le contre-ion de l'iode hypervalent synth\u00e9tis\u00e9, afin d'obtenir le t\u00e9trafluoroborate de diaryliodonium (qui, comme nous l'avons vu dans l'optimisation des conditions r\u00e9actionnelles, est le sel donnant les meilleurs r\u00e9sultats lors du couplage C-N atropo\u00e9nantios\u00e9lectif), nous avons envisag\u00e9 une alternative de synth\u00e8se. Celle-ci consiste \u00e0 r\u00e9aliser la r\u00e9action d'oxydation en utilisant le trifluorure de bore di\u00e9thyl \u00e9therate en tant qu'acide et en rempla\u00e7ant le m\u00e9sityl\u00e8ne par son \u00e9quivalent sous forme d'acide boronique.^[249] M\u00eame si cette synth\u00e8se a l'avantage de n\u00e9cessiter une \u00e9tape de moins, le rendement obtenu est significativement inf\u00e9rieur (Sch\u00e9ma 177).

Sch\u00e9ma 177 : Synth\u00e8se de **85** sans \u00e9change de contre-ion

Afin d'étudier l'influence du substituant en position *para* par rapport à l'iode, au niveau de la synthèse de l'iode hypervalent mais également, par la suite, sur la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective, les iodures hypervalents **87** et **88** ont été synthétisés, portant respectivement un substituant méthoxy et méthyle en position *para* par rapport à l'atome d'iode.

Ainsi l'iodure d'aryle **89** a été obtenu en deux étapes, décrites dans la littérature, avec un rendement sur les deux étapes de 16%.^[291] Le substituant acide carboxylique a ensuite été converti en amide primaire, puis l'iodoarène a été oxydé en sel de diaryliodonium **87** dans les conditions optimisées pour la synthèse de l'iode hypervalent **85**. Le rendement global est de 5.2% (Schéma 178).

Schéma 178 : Synthèse de l'iode hypervalent **87**

L'iodure hypervalent **88**, substitué par deux méthyles, a été obtenu à partir du substrat **90**. La synthèse de ce dernier, décrite dans la littérature, consiste en une étape de nitration, puis une réduction en aniline et une réaction de Sandmeyer pour obtenir l'iodoarène **90**.^[292] Le rendement sur ces 3 étapes est de 35%. Il a ensuite été dérivé en l'amide primaire correspondant, et oxydé en iode hypervalent **88**, avec un rendement global de 3.1% (Schéma 179).

Il semble que le substituant en position *para* de l'atome d'iode ait une influence lors de l'étape de synthèse de l'iode hypervalent, probablement sur la stabilité de l'espèce oxydée. Dans le cas où cette position est occupée par un méthyle, l'oxydation en présence d'acide triflique n'a pas permis d'obtenir l'iodure hypervalent souhaité. Nous avons supposé que l'iodure hypervalent **88** était peut-être moins stable

que les précédents et avons choisi des conditions plus douces grâce à l'utilisation de trifluorure de bore diéthyl étherate. L'iode hypervalent **88** a ainsi bien pu être isolé mais avec un faible rendement.

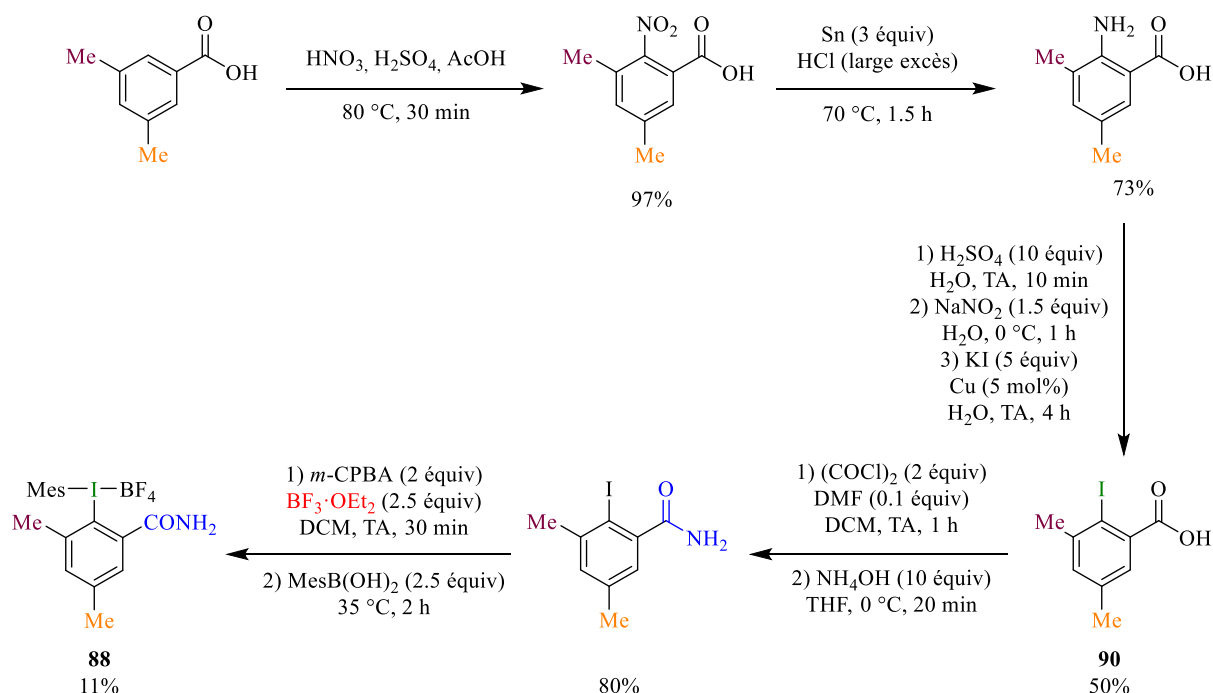


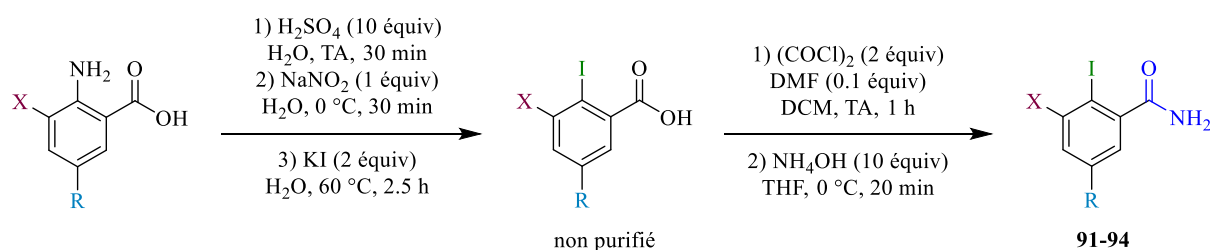
Schéma 179 : Synthèse de l'iode hypervalent **88**

Alors que la méthode de synthèse par échange de ligand ne fonctionnait pas avec des composés portant des substituants électro-attracteurs, comme des halogènes ou le motif trifluorométhyle, et compte tenu du succès obtenu avec la méthode d'oxydation d'iodoarènes, nous avons voulu tester ces conditions sur des substrats moins riches en électrons.

Devant le peu de substrats commerciaux portant un atome d'iode et une fonction acide carboxylique sur deux positions adjacentes, nous nous sommes intéressés à ceux substitués par une amine primaire et un acide carboxylique. En effet, la fonction amine peut être rapidement dérivée en atome d'iode par une réaction de Sandmeyer.

Les précurseurs d'iodes hypervalents **91** à **94** ont alors pu être synthétisés efficacement en deux étapes, à savoir une réaction de Sandmeyer pour introduire l'iode, suivie d'une réaction d'amidation (Tableau 36).

Tableau 36 : Synthèse des précurseurs 91 à 94

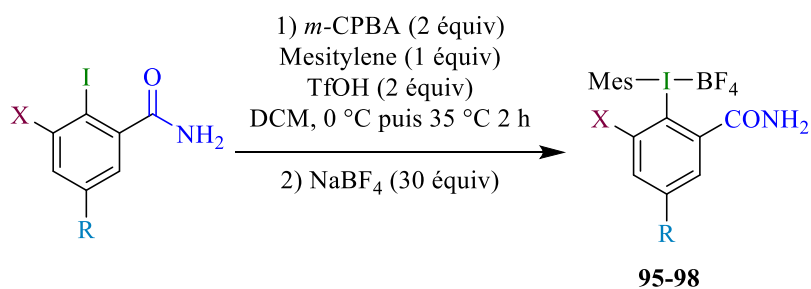


X	R	Rendement (sur 2 étapes)
Br	Me	74%
Cl	H	70%
CF ₃	H	39%
OCF ₃	H	84%*

* en une étape à partir de l'acide iodobenzoïque

Ces précurseurs ont ensuite été convertis en sels de diaryliodonium par oxydation en présence d'acide triflique (Tableau 37).

Tableau 37 : Synthèse des iodes hypervalents 95 à 98



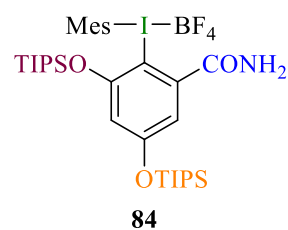
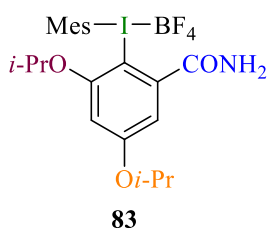
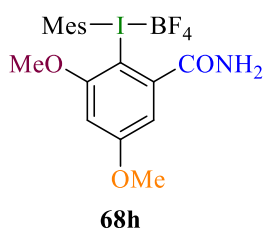
X	R	Rendement
Br	Me	54%
Cl	H	25%
CF ₃	H	0%
OCF ₃	H	38%

Ces iodes hypervalents peuvent également être convertis en tétrafluoroborate de diaryliodonium directement, en présence de trifluorure de bore diéthyl étherate (comme décrit précédemment pour l'iode hypervalent **85**, Schéma 177). Cependant, les rendements sont plus faibles.

Grâce à cette méthode de synthèse d'iodes hypervalents par oxydation de l'iodoarène correspondant, un panel relativement large de sels de diaryliodonium a pu être obtenu, portant aussi bien des groupements électro-donneurs que des groupements électro-attracteurs en position *ortho* de l'atome d'iode.

Ainsi, nous avons pu obtenir 9 nouveaux iodes hypervalents, soit par échange de ligand à partir du diacétate d'iodomésitylène, soit par oxydation de l'iodoarène correspondant (Figure 61).

Echange de ligand



Oxydation

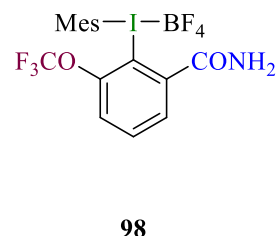
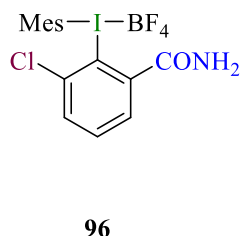
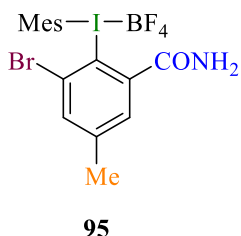
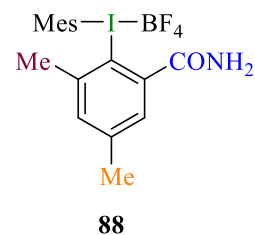
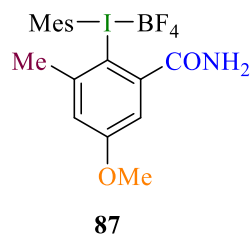
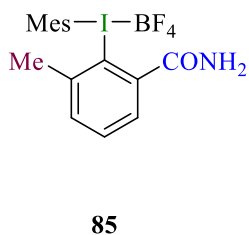


Figure 61 : Nouveaux iodes hypervalents synthétisés

ii) Utilisation des sels de diaryliodonium lors de la réaction de couplage C-N

Ces nouveaux iodes hypervalents ont ensuite été testés dans les conditions optimisées de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective. La forte proximité entre le substituant en position *ortho* de l'iode hypervalent et l'axe de chiralité C-N nouvellement formé font que ce substituant a un impact important sur l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 180).

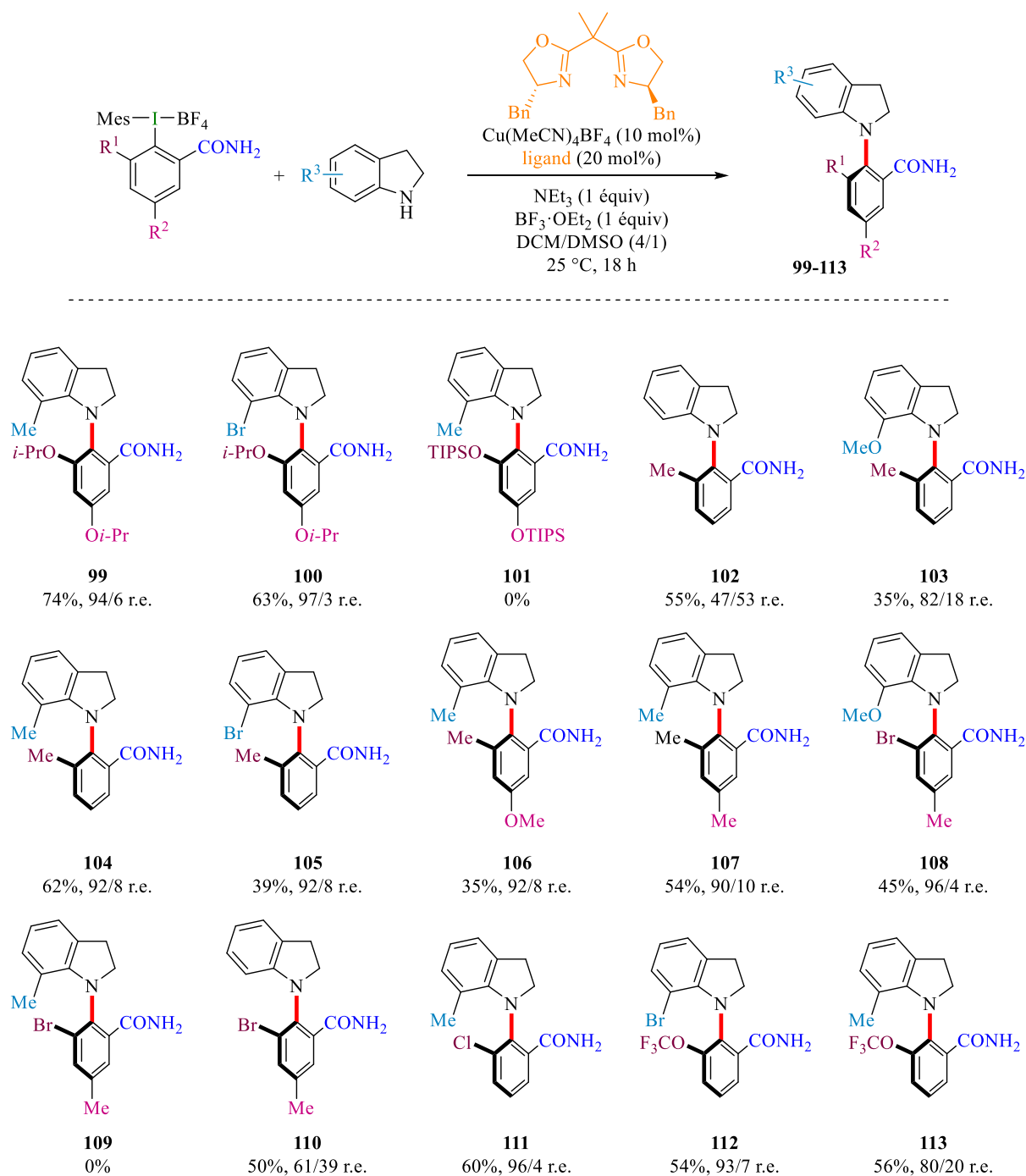


Schéma 180 : Champ d'application de la réaction de couplage atropoénantiosélective vis-à-vis des iodes hypervalents

La synthèse du composé **99** montre que la présence du substituant *iso*-propoxy entraîne une légère diminution de l'excès énantiomérique lors de la réaction de couplage avec la 7-méthylindoline, par rapport au substituant méthoxy. Toutefois, une indoline plus encombrée comme la 7-bromoindoline permet d'obtenir le produit de couplage **100** avec une très bonne énantiosélectivité. L'iode hypervalent **84**, portant le motif tri*iso*-propylsilyl, paraissait très intéressant en vue de post-fonctionnalisations ultérieures du cycle aromatique. Malheureusement, la réaction de couplage dans le but d'obtenir le produit **101** n'a pas eu lieu, probablement à cause de l'encombrement stérique trop important.

Lors du couplage atropodiastéréosélectif décrit précédemment, l'utilisation de l'iode hypervalent avec le sulfoxyde chiral **39**, portant un substituant méthyle en position *ortho* de l'atome d'iode, a permis d'obtenir des produits atropostables à partir d'indolines non substituées en position 7. Toutefois, dans le cas présent, le produit **102** issu du couplage entre l'iode hypervalent **85** et l'indoline **45** ne semble pas atropostable.

Le couplage entre l'iode hypervalent **85** et des dérivés d'indolines substitués en position 7 génère les produits **103**, **104** et **105** atropostables. Ils sont obtenus avec de bonnes énantiométries. Cependant, elles sont inférieures à celles observées lors du couplage avec les mêmes indolines et avec l'iode hypervalent **68h** substitué par un méthoxy (respectivement 64%, 84% et 84% contre 78%, 99% et 98%).

La réaction de couplage avec l'iode hypervalent **87**, substitué en position *para* par un méthoxy, montre l'effet négatif de ce substituant sur l'efficacité de la réaction (35% de rendement pour **106** contre 62% pour le produit **104**). Toutefois, l'énantiométrie de la réaction n'est pas affectée. Dans le cas du produit **107** ayant un substituant méthyle, cet effet négatif est moins important.

Les iodes hypervalents **95** et **96** substitués par des halogènes ont également donné des résultats très intéressants. La réaction de couplage entre **95** et la 7-méthoxyindoline a permis d'obtenir le produit **108** avec un très bon rapport énantiométrique. Cependant, le produit de couplage **109** n'a pas pu être obtenu dans les conditions standards, probablement à cause d'un encombrement stérique trop important. A nouveau, le couplage avec l'indoline non substituée **45** a permis d'obtenir un produit faiblement atropoenrichi. Contrairement à son homologue bromé, l'iode hypervalent chloré **96** a été couplé avec la 7-méthylindoline pour donner le produit **111** avec un bon rendement et une bonne énantiométrie.

De manière intéressante, l'iode hypervalent **98**, portant le motif trifluorométhoxy, est également un substrat prometteur et son couplage avec la 7-bromoindoline a permis d'isoler le produit **112** avec un rendement correct et un bon rapport énantiométrique. Par contre, il est à noter que le produit de couplage entre **98** et la 7-méthylindoline, moins encombrée que la 7-bromoindoline, n'est pas atropostable à température ambiante.

Nous avons également élargi notre champ d'investigation en utilisant les tétrahydroquinolines comme partenaires de couplage. Les conditions réactionnelles utilisées sont les mêmes que pour les partenaires indolines.

En présence d'un substituant méthoxy en position *ortho* de l'axe C-N sur le cycle aromatique, la rotation est rapide, même lorsqu'un substituant méthyle est présent en position 8 de la tétrahydroquinoline (composés **114** et **115**). Les deux énantiomères sont séparables en HPLC chirale lorsque l'iode

hypervalent **85** est utilisé en tant que partenaire de couplage, toutefois le produit **116** est obtenu sous forme de mélange racémique. Finalement, la réaction de couplage entre **85** et la 8-méthyltétrahydroquinoline a permis d'obtenir le produit **117** avec un excès énantiomérique prometteur, malgré un faible rendement (Figure 62).

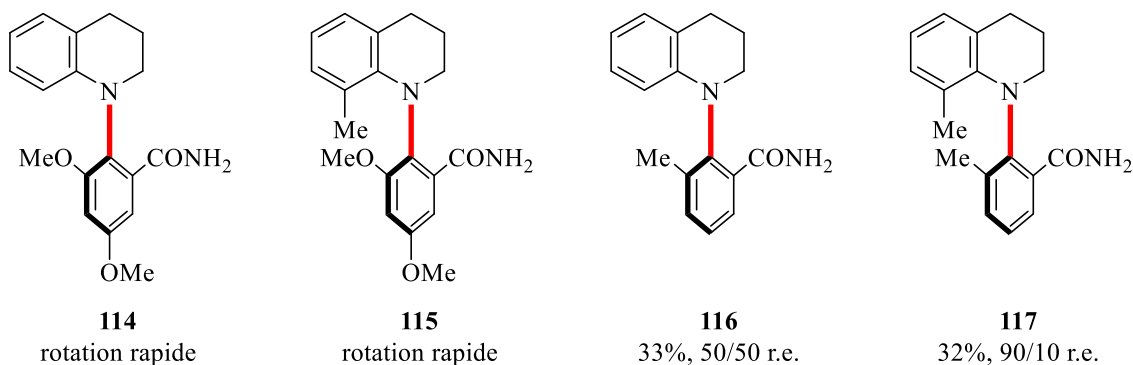


Figure 62 : Utilisation de tétrahydroquinolines

Cette première méthode de couplage C-N métallo-catalysée atropoénantiosélective nous a donc permis d'obtenir 24 nouvelles molécules à chiralité axiale C-N atropostables, avec des rendements allant de 26 à 76% et des énantiosélectivités allant de modérées à excellentes. La réaction développée est compatible avec divers substituants, électro-donneurs ou électro-attracteurs, sur le partenaire azoté et sur le cycle aromatique.

6) Barrières de rotation

Tout comme pour les composés obtenus lors du couplage atropodistéréosélectif présenté précédemment, les molécules obtenues sont inédites. Nous avons donc également caractérisé leur atropostabilité en déterminant quelques barrières de rotation (Figure 63). Cette étude pourrait également nous permettre de mieux expliquer certains résultats expérimentaux.

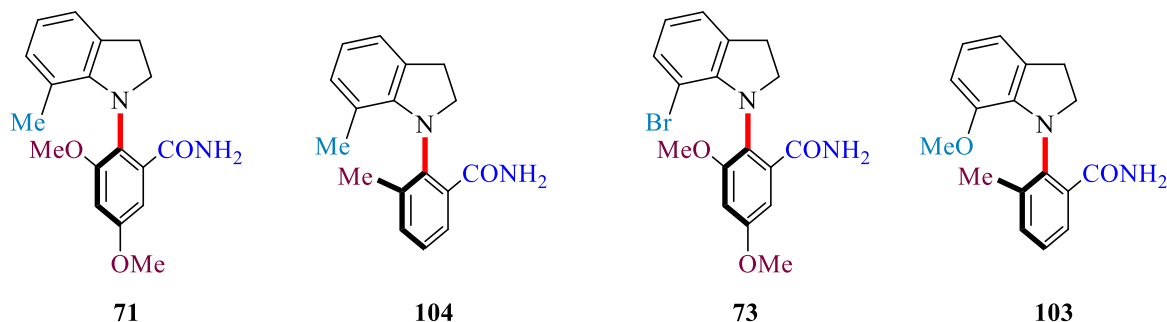


Figure 63 : Composés pour lesquels une barrière de rotation a été déterminée

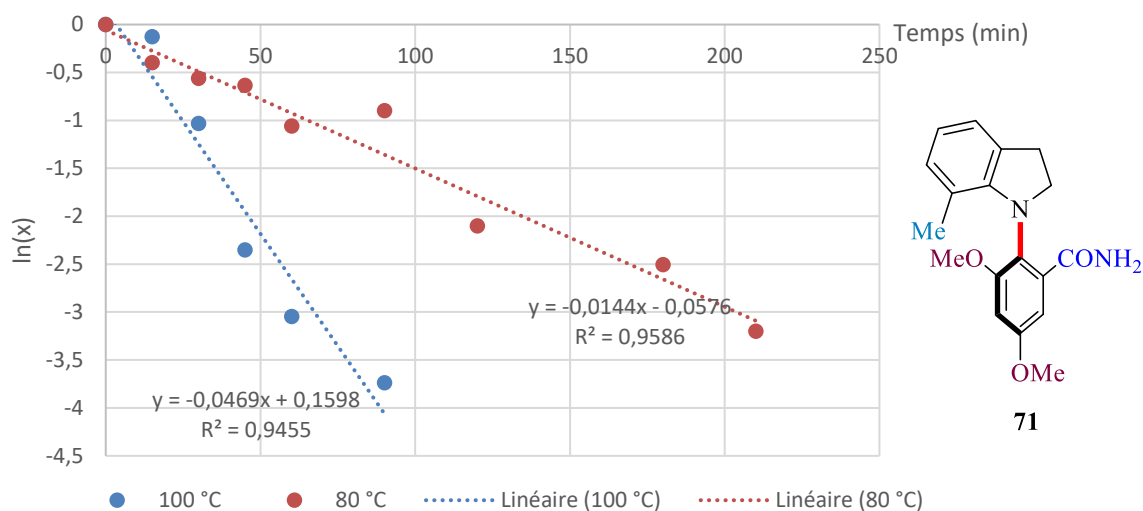
Le rapport énantiomérique est déterminé par HPLC chirale. La formule déterminée dans le chapitre précédent reste valable :

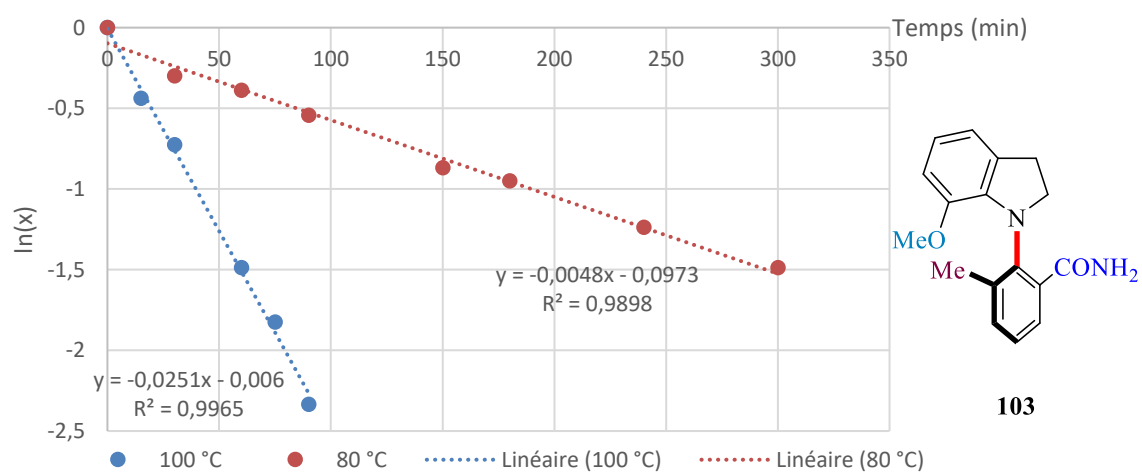
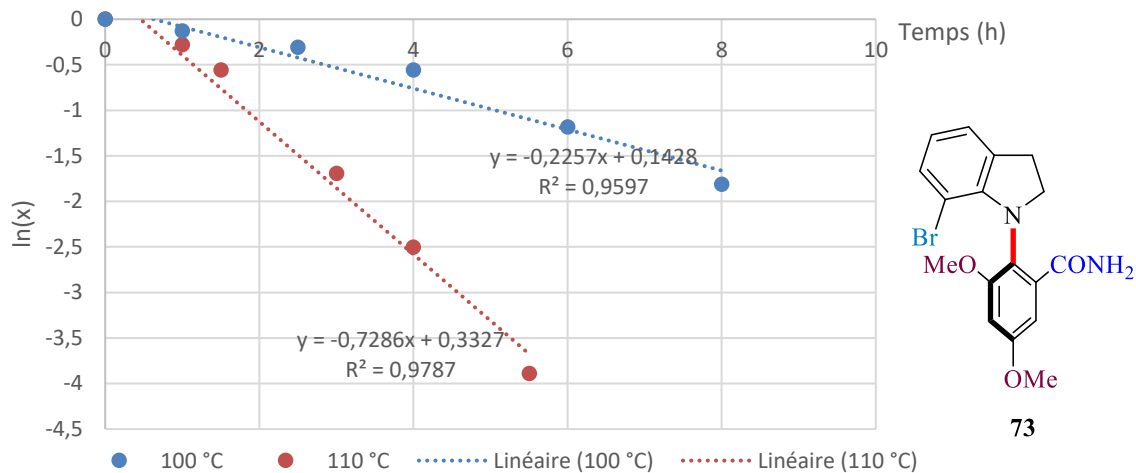
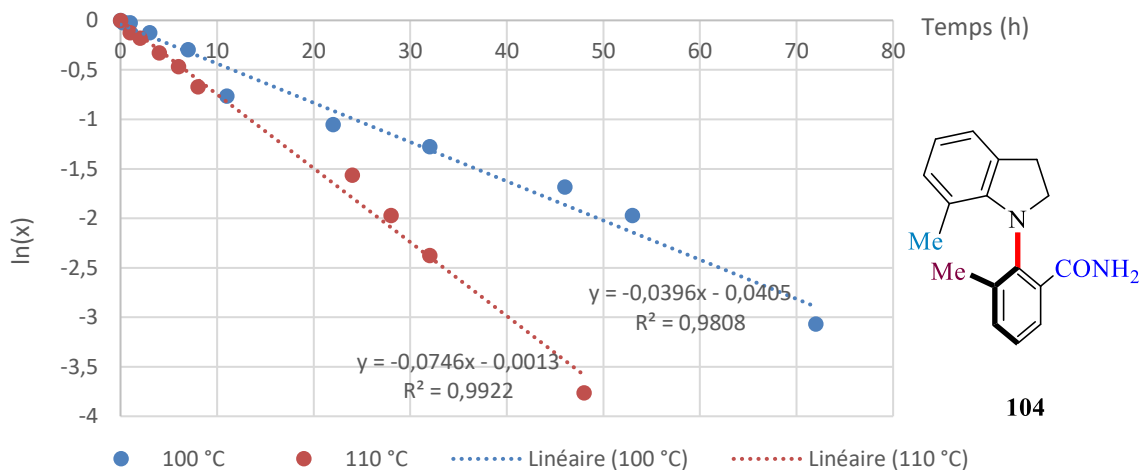
$$\ln\left(\frac{[aR] - [aR]_{\text{éq}}}{[aR]_{t=0} - [aR]_{\text{éq}}}\right) = -(k_1 + k_2)t$$

Il est toutefois possible de la simplifier puisque, dans le cas d'une rotation impliquant deux énantiomères, $k_1 = k_2$, et $[aR]_{\text{éq}} = [aS]_{\text{éq}}$.

Pour déterminer une barrière de rotation, il faut donc suivre la variation du rapport énantiomérique au cours du temps.

Des solutions des produits **71**, **73**, **103** et **104** dans du toluène ont donc été chauffées à différentes températures. Des aliquotes ont été prélevées à intervalle de temps régulier et analysés par HPLC chirale pour obtenir le rapport énantiomérique du mélange en fonction du temps. Pour chaque composé, la barrière de rotation est déterminée à deux températures différentes.





Les résultats sont résumés dans le Tableau 38.

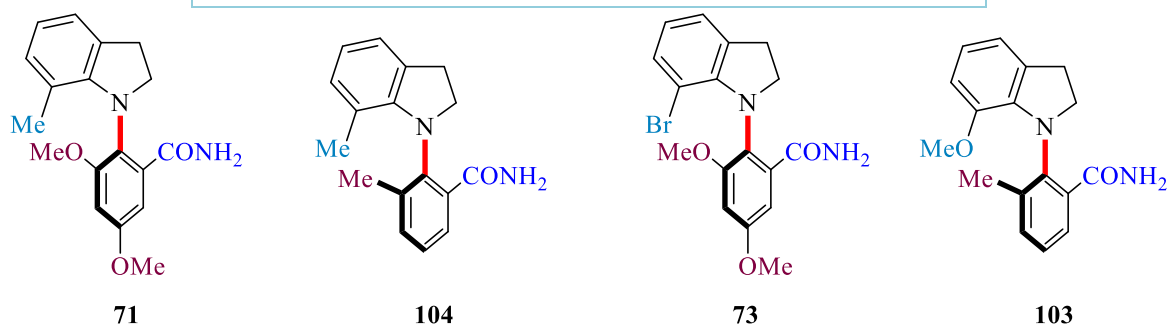
Tableau 38 : Récapitulatif des résultats concernant la détermination de barrières de rotation

Composé	Température	k_1+k_2 (s ⁻¹)	ΔG (kcal/mol)
71	80 °C	0.00024	27.1
	100 °C	0.00078167	27.8
104	100 °C	0.00011	31.0
	110 °C	0.000020722	31.3
73	80 °C	0.00020239	29.7
	100 °C	0.00006269	29.6
103	80 °C	0.0008	27.9
	100 °C	0.00041833	28.3

Les temps de demi-vie des composés à température ambiante ont également été déterminés (Tableau 39).

Tableau 39 : Temps de demi-vie des composés sélectionnés

Composé	ΔG en kcal/mol (moyenne)	τ (demi-vie)
71	27.5	179 jours
104	31.2	10 ¹³ ans
73	29.7	19 ans
103	28.1	510 jours



Ces résultats confirment donc que le passage d'un substituant méthoxy à un substituant méthyle porté par l'aryle, en *ortho* de l'axe de chiralité augmente considérablement la barrière de rotation du produit (31.2 kcal/mol pour **104** contre 27.5 kcal/mol pour **71**).

Concernant l'influence du substituant en position 7 de l'indoline, la barrière de rotation de **73** est plus élevée que celle de **71**, ce qui est en accord avec le fait que l'atome de brome est bien plus encombrant que le motif méthyle.

Le composé **103** a une barrière de rotation légèrement plus élevée que **71**, suggérant un petit impact de la position relative des substituants méthyle et méthoxy. Ceci est en accord avec le fait que le composé **105** est obtenu avec 39% de rendement, alors que le composé **109** n'a pas pu être obtenu (Figure 64). Il semblerait que ce soit la taille du substituant en position *ortho* du cycle aromatique (plus proche de l'axe), qui influence le plus l'encombrement stérique autour de l'axe C-N, et donc à la fois la faisabilité de la réaction de couplage et l'atropostabilité des produits obtenus.

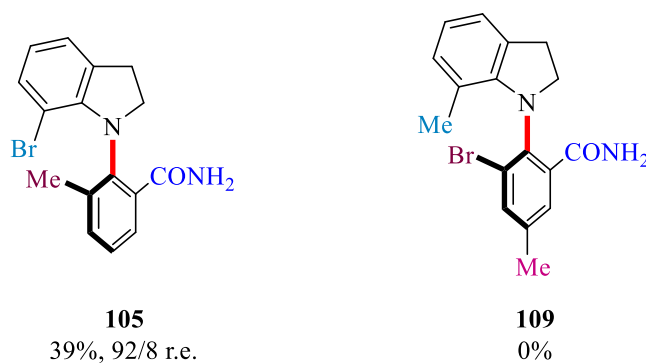


Figure 64 : Composés **105** et **109**

Ce résultat nous montre également que la baisse d'excès énantiomérique observée lors de la formation du composé **103** (obtenu avec un excès énantiomérique de 64%, contre 99% pour **71**) n'est pas due à une atropostabilité plus faible du composé, mais probablement à une interaction entre le méthoxy sur l'indoline et le catalyseur qui déstabiliserait l'intermédiaire clé pour la stéréodiscrimination durant le cycle catalytique.

7) Etudes mécanistiques

Par la suite, nous avons tenté de mieux comprendre cette réaction de couplage C-N. Ces études mécanistiques vont porter sur les effets non linéaires, la cinétique de la réaction et des analyses spectroscopiques d'intermédiaires réactionnels.

a) Effets non linéaires

Longtemps, en catalyse énantiosélective, les chimistes pensaient que la valeur de l'excès énantiomérique du catalyseur se corrélait linéairement avec l'excès énantiomérique du produit (Figure 65, courbe en rouge). Kagan a cependant remis en cause cette hypothèse, montrant que la valeur de l'excès énantiomérique du produit peut être plus faible que celle du catalyseur, ce qui implique un effet non linéaire négatif, soit une déplétion chirale (courbe en vert). Inversement, l'excès énantiomérique du

produit peut être plus important que celui du catalyseur, ce qui se traduit par un effet non linéaire positif, soit une amplification chirale (courbe en bleu).^[293,294]

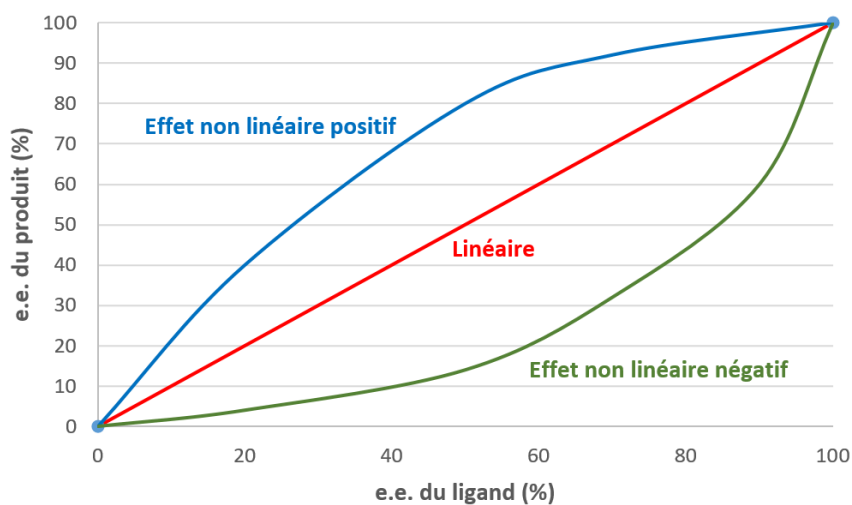


Figure 65 : Présentation des effets non linéaires

En effet, si l'on suppose que chaque énantiomère du catalyseur agit indépendamment, alors l'excès énantiomérique du produit devrait être proportionnel à celui du catalyseur. Mais, si ce n'est pas le cas et que le complexe catalytique formé met en jeu au moins deux molécules de ligands, cette proportionnalité n'est généralement plus valable ; ceci étant dû à la formation de différents complexes diastéréomères ayant des réactivités différentes.

Cet effet non linéaire est donc étroitement lié aux conditions réactionnelles et peut nous donner des informations précieuses sur la nature de l'espèce catalytique.

Au cours de cette thèse, nous avons cherché à déterminer si cette réaction de couplage C-N atropoénantiosélective présentait un effet non linéaire. Comme le rapport optimal Cu/ligand est de 1/2, nous avons pensé que le complexe catalytique initial est probablement composé de deux ligands bisoxazolines. Or, les complexes homochiraux, (M, L_S, L_S) ou (M, L_R, L_R), sont généralement plus réactifs que les complexes hétérochiraux (M, L_R, L_S), ce qui peut conduire à des effets non linéaires.

Pour cela, nous avons réalisé la réaction de couplage entre l'iode hypervalent **68h** et la 7-méthylindoline en faisant varier la pureté optique du ligand chiral utilisé (Schéma 181).

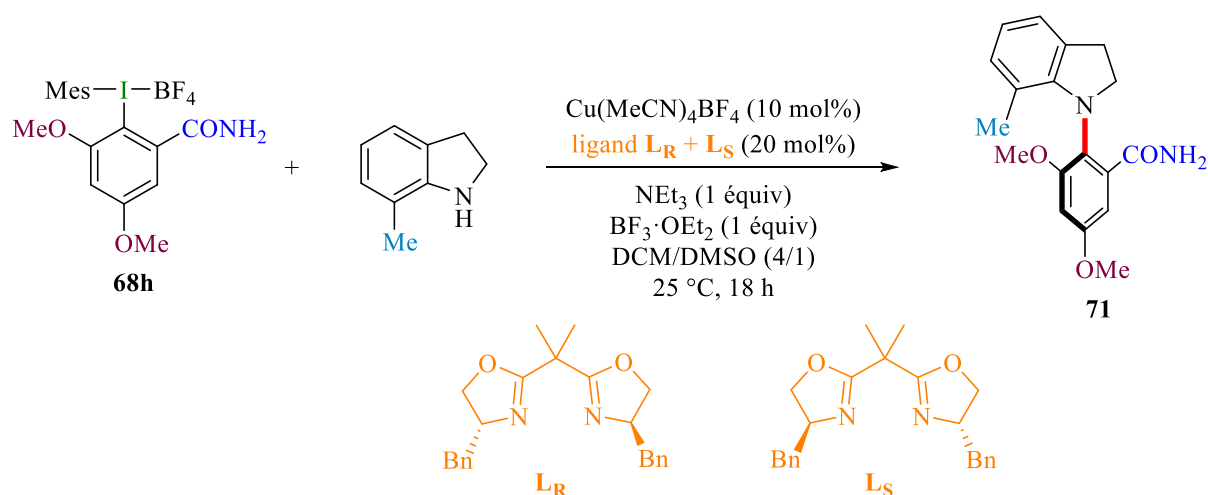


Schéma 181 : Réaction de couplage permettant d'étudier les effets non linéaires

Les mélanges de ligands ayant des puretés optiques différentes ont été obtenus à partir de solutions mères de chaque énantiomère du ligand bisoxazoline (L_R et L_S) à une concentration de 6 mg/mL (Tableau 40).

Tableau 40 : Etude des effets non linéaires de la réaction

e.e. ligand (%)	V de L_R (mL)	V de L_S (mL)	e.e. produit 71 (%)
0	0.59	0.59	0
6	0.63	0.56	46
10	0.65	0.53	72
20	0.71	0.47	92
30	0.77	0.41	92
50	0.89	0.30	93
70	1.01	0.18	97
100	1.18	0	99

Un effet non linéaire positif, très intense a pu être observé. En effet, le produit de couplage **71** a pu être obtenu avec un excès énantiomérique de 46% alors que le ligand utilisé présentait un excès énantiomérique de 6%. De même, un ligand ayant uniquement un excès énantiomérique de 20% permet l'obtention d'un produit presque énantio pur (e.e. de 92%, Figure 66).

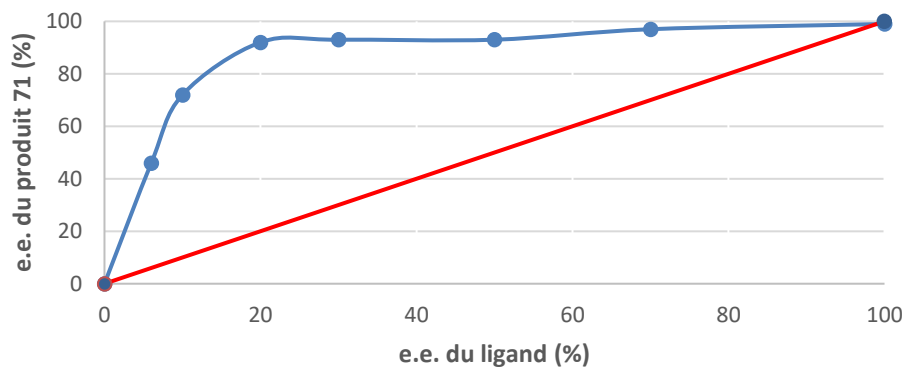


Figure 66 : Effets non linéaires lors de la formation de 71

Cette amplification chirale importante indique clairement la formation d'un complexe métallique comportant plusieurs ligands $(Cu-L)_n$, les espèces homochirales sont alors plus réactives. Cet effet non linéaire est particulièrement important, il s'agit de l'un des plus forts décrits dans la littérature concernant les réactions catalysées au cuivre.

Il est à noter que, si le ligand L_R a été utilisé pour évaluer le champ d'application de notre réaction de couplage atropoénantiosélective et permet d'obtenir le produit de couplage avec une configuration aR , son énantiomère L_S permet d'obtenir le produit aS avec la même énantiosélectivité.

Les deux énantiomères L_R et L_S sont synthétisables en 2 étapes à partir de l'un ou l'autre énantiomère du phénylalaninol (Schéma 182).^[295]

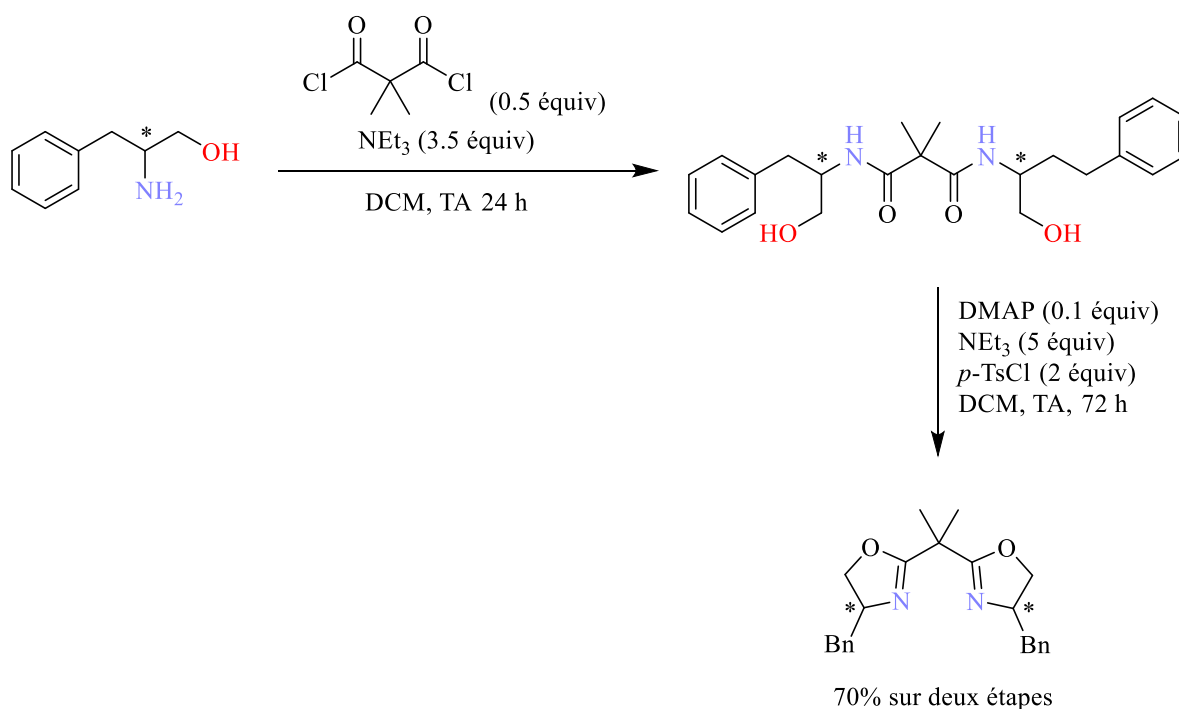


Schéma 182 : Synthèse du ligand bisoxazoline

b) Etude cinétique

Une étude cinétique a également été menée sur la même réaction de couplage (couplage entre l'iode hypervalent **68h** et la 7-méthylindoline, Schéma 183).

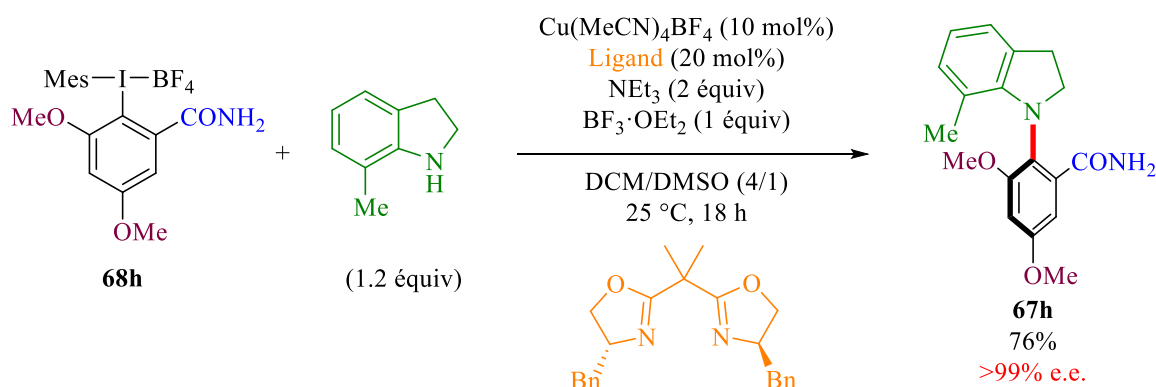


Schéma 183 : Réaction de couplage pour l'étude cinétique

Elle a mis à jour une vitesse de réaction initiale très rapide. En effet, en 1 min, le produit **71** est déjà isolé avec un rendement de 33%, en 7 min la barre des 50% est atteinte. Toutefois, la vitesse de réaction diminue ensuite drastiquement. Après 3 h, le rendement est de 66%, et le rendement optimal de 76% a nécessité 18 h (Figure 67).

Temps (min)	Rdt (%)
0	0
1	33
3	41
7	53
30	56
180	66
1080	76

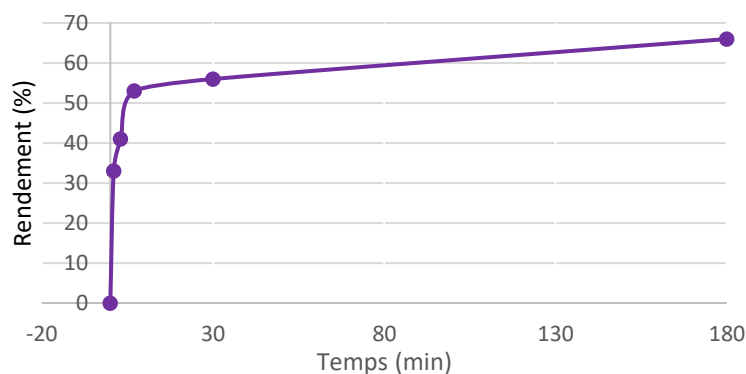


Figure 67 : Etude cinétique de la synthèse de **71**

c) Suivi par spectrométrie de masse haute résolution

Très peu d'études mécanistiques ont été effectuées sur ce type de transformations. Toutefois, les couplages d'Ullmann classiques ont été davantage étudiés,^[296] et des propositions de cycles catalytiques en présence d'iodes hypervalents sont également présentées dans la littérature.^[176] Notre but était

d'essayer de déterminer l'existence de quelques espèces réactives par analyse par spectrométrie de masse haute résolution et de confirmer les résultats obtenus avec l'étude sur les effets non linéaires.

Une réaction avec une quantité stœchiométrique de catalyseur a pu être suivie par spectrométrie de masse haute résolution par ionisation par électronébuliseur. Cette technique de pointe peut nous donner accès à la nature de certains intermédiaires réactionnels. Ce suivi a été effectué par Dr Antonis Messinis dans le laboratoire du Professeur Lutz Ackermann à Göttingen. Il a permis de compléter les résultats obtenus précédemment afin de proposer un mécanisme pour cette transformation.

Comme le suggérait les effets non linéaires observés, un complexe $\text{Cu}(\text{BOX})_2$ a été mis en évidence ($m/z = 787.3285$) (Figure 68).

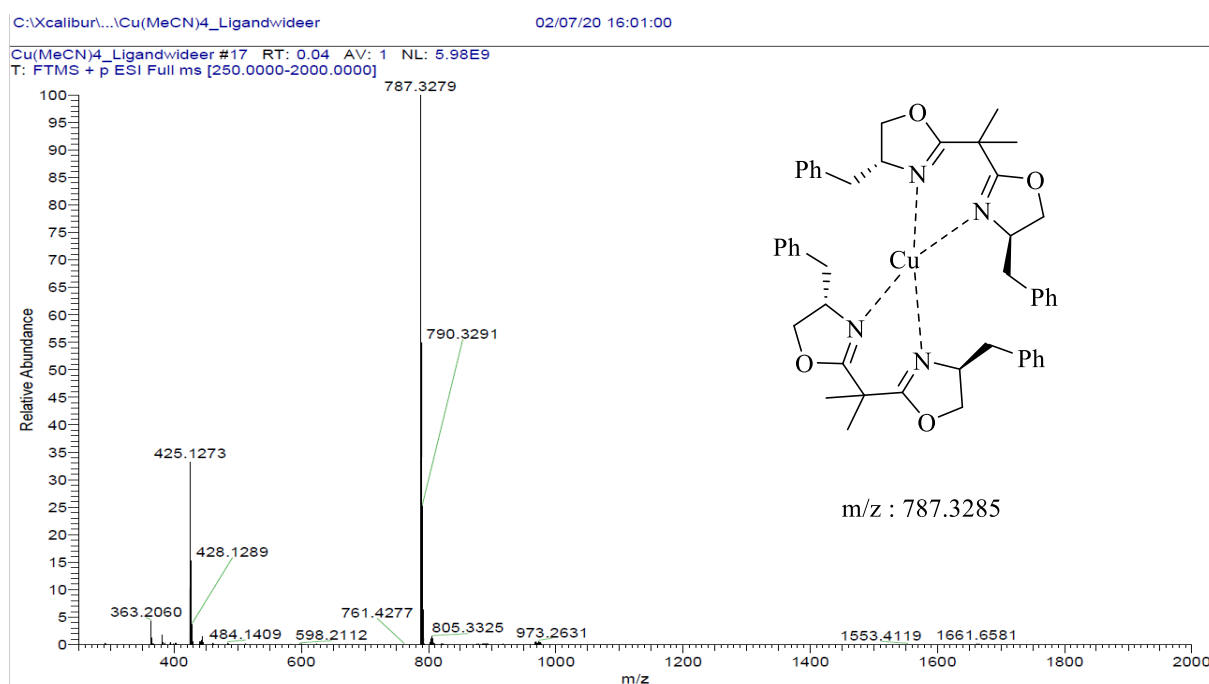


Figure 68 : Spectre de masse en présence du sel de cuivre et du ligand

La structure d'un complexe de type ML_2 a d'ailleurs pu être confirmée par analyse de diffraction aux rayons X (Figure 69).

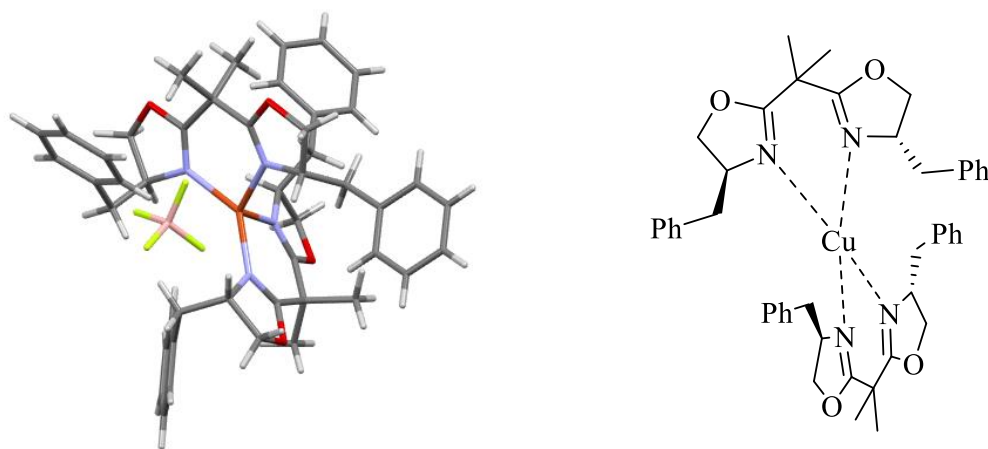


Figure 69 : Structure RX du complexe $Cu(BOX)_2$

Le suivi par spectroscopie a montré que l'ajout de l'iode hypervalent **68h** sur ce complexe entraîne une décoordination immédiate d'un des deux ligands et l'addition oxydante du sel de diaryliodonium, impliquant la formation d'une espèce $CuBOX-Ar$, confirmée par l'obtention de la masse $m/z = 605.1942$ (Figure 70). Cette addition oxydante est très rapide, illustrant la réactivité supérieure des iodes hypervalents par rapport aux iodures d'aryles pour lesquels l'addition oxydante est souvent lente (étape cinétiquement déterminante).

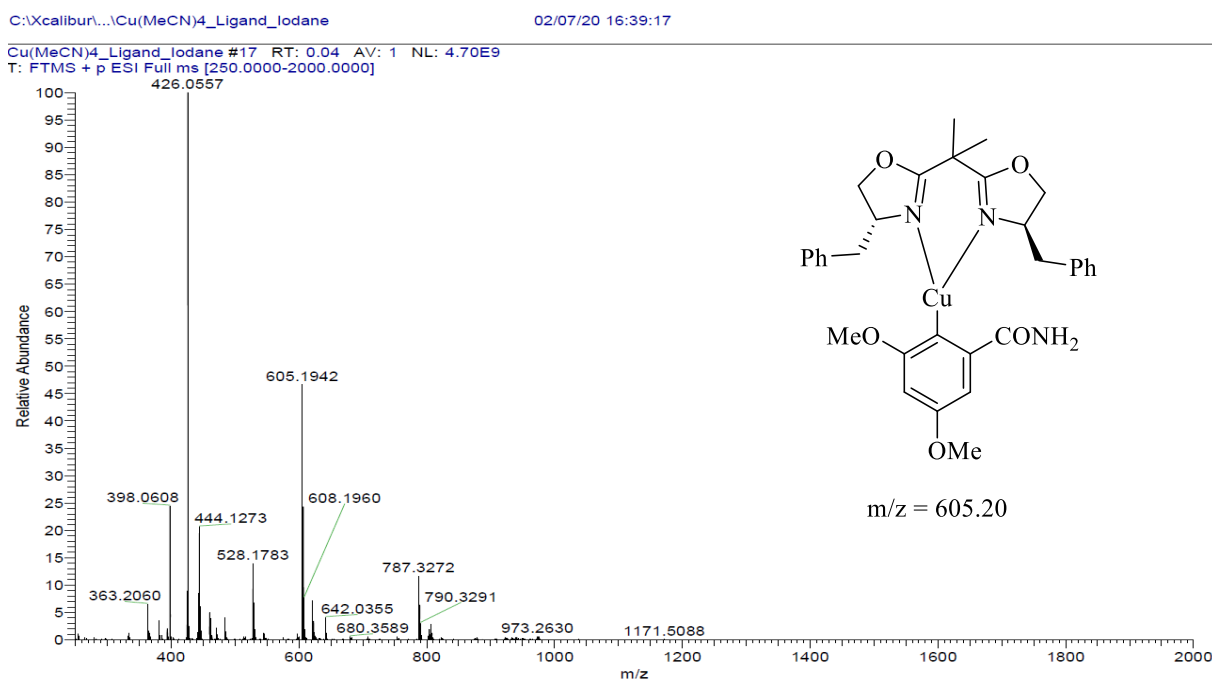


Figure 70 : Spectre de masse en présence du sel de cuivre, du ligand et de l'iode hypervalent

Malheureusement, d'autres intermédiaires issus de la coordination de l'amine au catalyseur n'ont pas pu être observés, mais le produit de couplage a bien été détecté. Un spectre de masse après 30 secondes de réaction a permis d'observer la masse $m/z = 312.1466$, correspondant au produit de couplage (Figure 71).

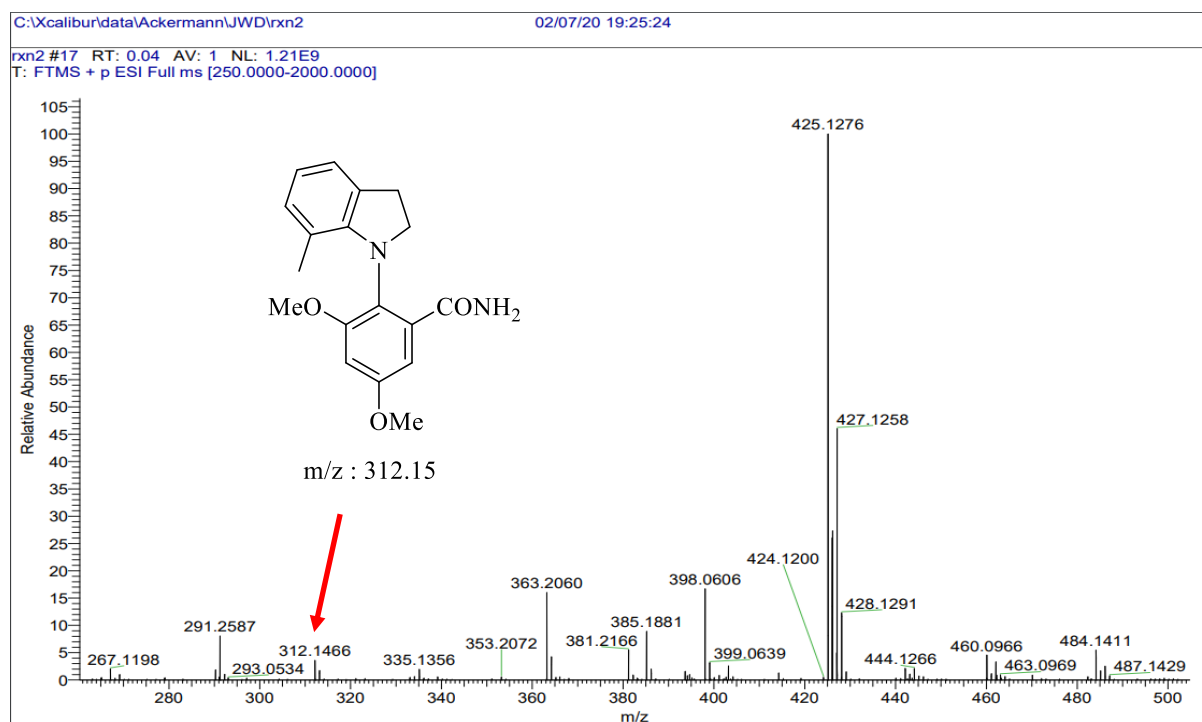
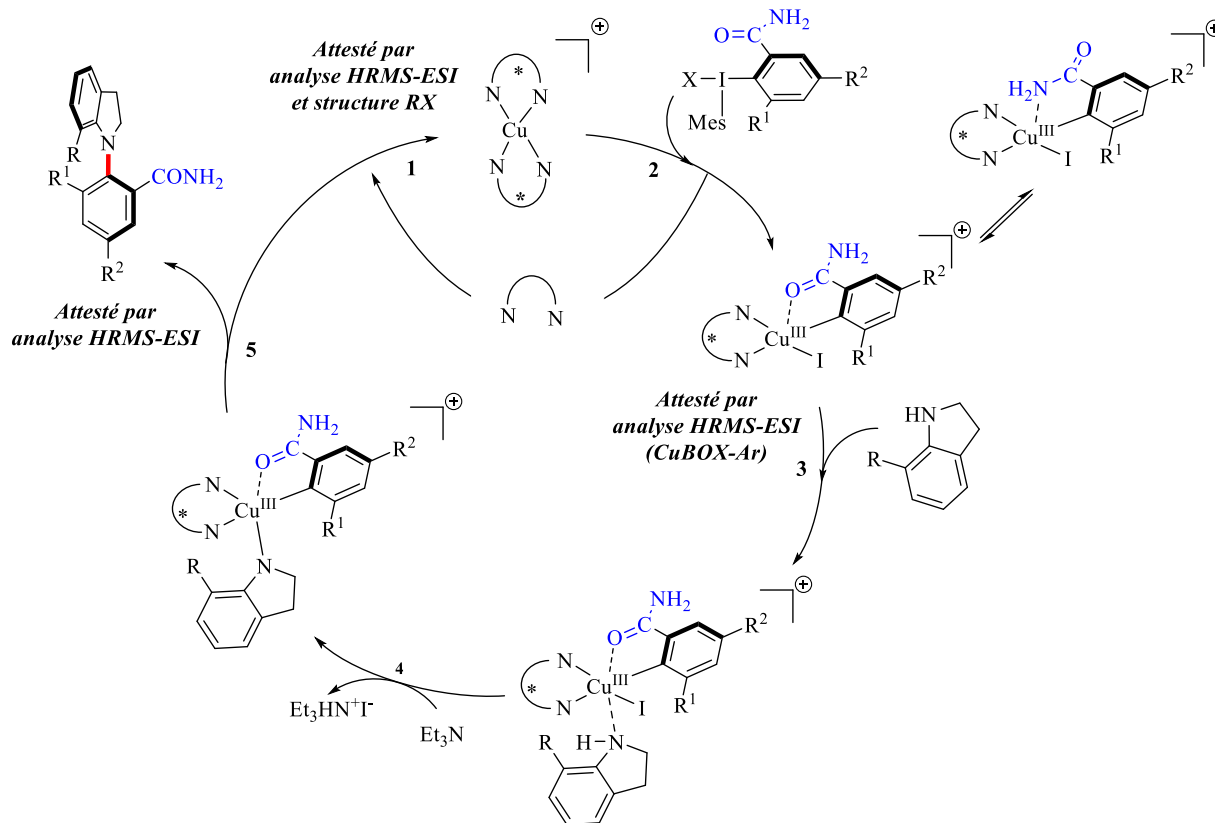


Figure 71 : Spectre de masse après 30 secondes de réaction

Ces observations nous ont conduits à proposer le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 184) :

- 1) Formation du complexe $\text{Cu}(\text{BOX})_2$;
- 2) Addition oxydante rapide de l'iode hypervalent (facilité par la coordination entre le cuivre et l'amide) et décoordination d'un des deux ligands ;
- 3) Coordination de l'amine ;
- 4) Déprotonation ;
- 5) Elimination réductive et reformation du complexe $\text{Cu}(\text{BOX})_2$.

Les étapes 2 et 3 pourraient aussi être inversées.



Toutefois, des études plus poussées sont nécessaires pour avoir une idée plus précise de ce cycle catalytique et notamment expliquer l'énantiosélectivité observée lors de la réaction.

8) Post-transformations des produits de couplage obtenus

Le couplage C-N atropoénantiosélectif décrit ci-dessus s'est bien révélé plus général que la transformation atropodiastéréosélective décrite précédemment. Un plus grand nombre encore de nouveaux composés à chiralité axiale C-N pourrait être accessible *via* des post-fonctionnalisations des squelettes obtenus.

Le produit de couplage **73** a pu être obtenu à grande échelle (1.95 mmol) sans variation du rendement ni de l'énantiosélectivité de la réaction (64%, 99/1 r.e.). Il a ensuite pu être utilisé en tant que substrat pour différentes transformations.

La *N*-arylindoline **73** a été oxydée en *N*-arylindole correspondante **118**. L'utilisation de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), oxydant doux, permet d'obtenir rapidement et avec un rendement quantitatif l'indole **118**. Cependant, une légère baisse de l'excès énantiomérique est observée (Schéma 185). En abaissant la température de la réaction à 0 °C, la réactivité est conservée mais,

malheureusement, le produit a été isolé avec le même excès énantiomérique. Par contre, aucune réaction n'a lieu à - 40 °C.

Il est intéressant de noter que l'indole **118** a une atropostabilité bien supérieure à l'indoline **73** : une solution de **118** a été chauffée à 110 °C dans du toluène pendant 2 h et aucune perte de pureté optique n'a été observée. La rotation n'a donc pas lieu après obtention du produit mais bien au niveau d'un intermédiaire réactionnel.

Le dioxyde de manganèse MnO₂ donne des résultats identiques au DDQ (Schéma 185).

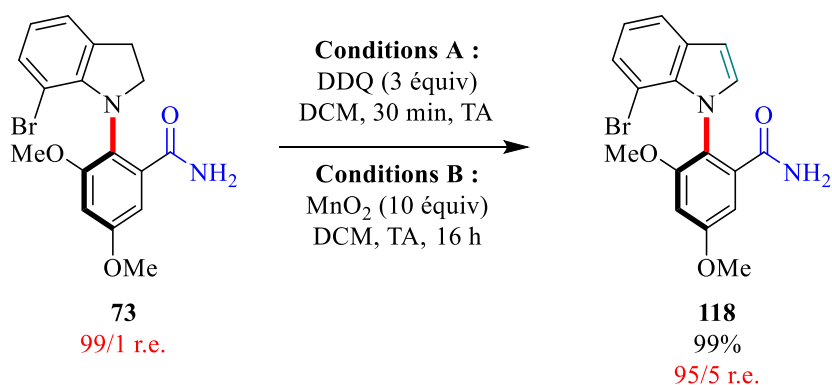
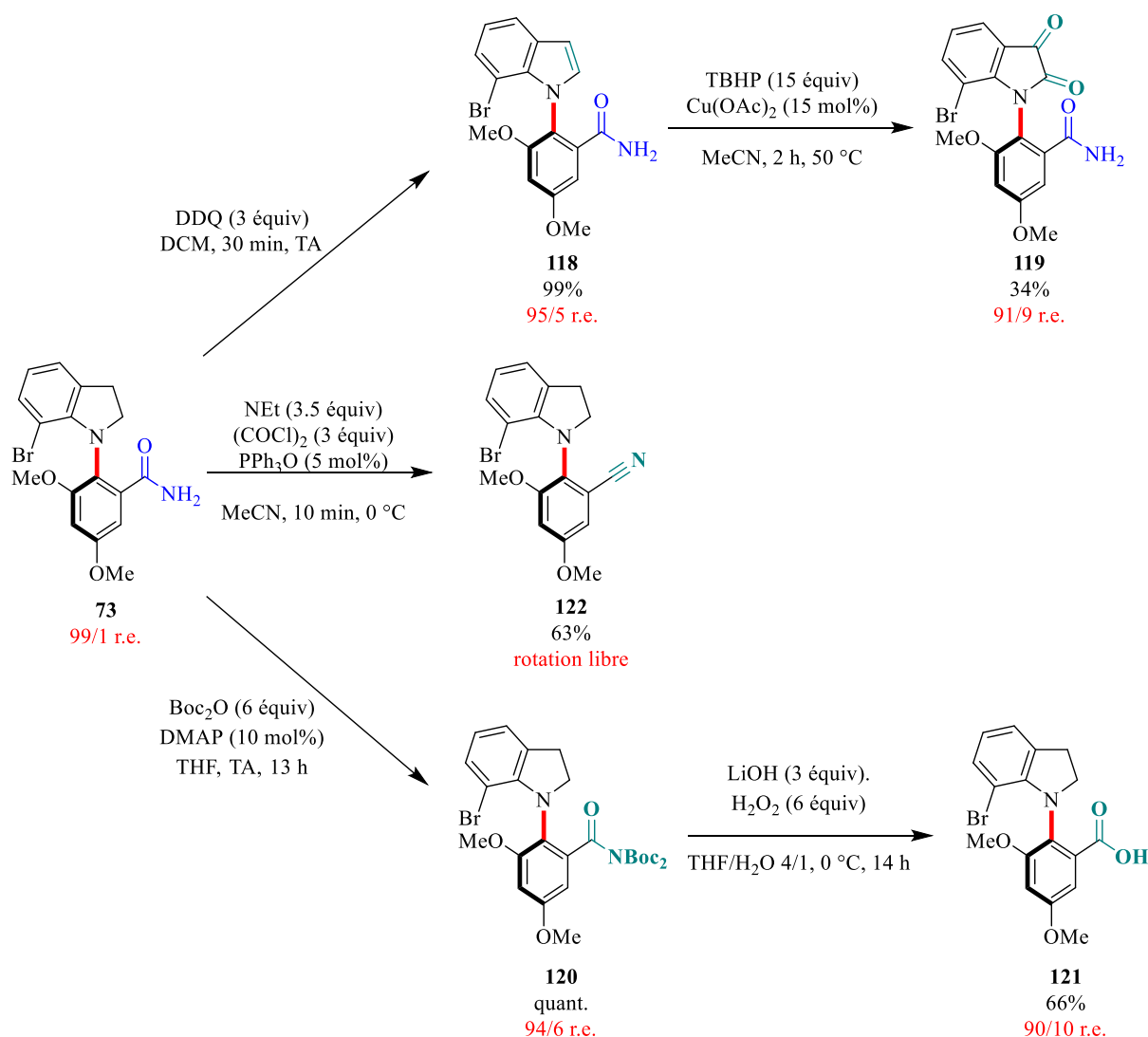


Schéma 185 : Oxydation du motif indoline en motif indole

Ensuite, nous avons voulu oxyder ce nouveau composé dérivé d'indole en *N*-arylisatine **119**. Ce produit n'a malheureusement jamais été obtenu avec un bon rendement. Après une optimisation, l'utilisation d'hydroperoxyde de *tert*-butyle combiné à une quantité catalytique d'acétate de cuivre(II) a finalement permis d'obtenir le produit désiré, mais un chauffage à 50 °C a été nécessaire pour isoler le produit souhaité avec un rendement correct, et un rapport énantiomérique de 91/9 (Schéma 186).

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la post-modification du groupement coordinant. En deux étapes, le motif amide a pu être converti en acide carboxylique **121**, avec 66% de rendement et une légère baisse du rapport énantiomérique, après protection de l'amide par deux Boc et traitement par LiOH en présence d'eau oxygénée. Il est à noter que le choix des partenaires de couplage avait montré que l'utilisation de l'acide carboxylique en tant que groupement directeur lors de la réaction de couplage entraînait un mélange racémique de produit (Tableau 25, partie 3 choix des partenaires de la réaction de couplage C-N atropoénantiosélective).

Ce même amide a également été déshydraté en nitrile. Malheureusement, le produit **122** n'est pas atropostable à température ambiante (Schéma 186).


 Schéma 186 : Post-fonctionnalisations de **73**

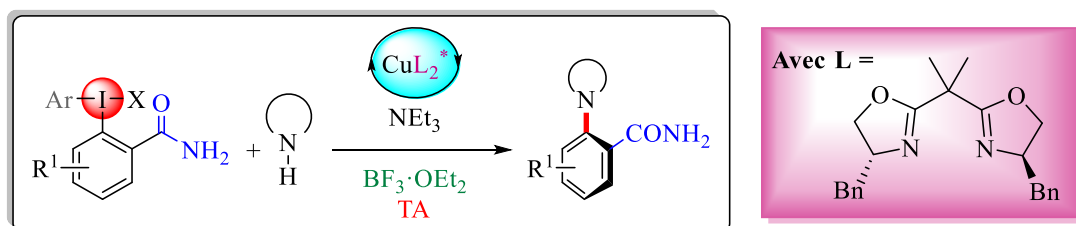
9) Conclusion

Nous avons dans un premier temps développé un couplage C-N atropodistéréosélectif nécessitant un auxiliaire chiral sous la forme d'un sulfoxyde. Ce dernier est donc utilisé en quantité stœchiométrique. De plus, la synthèse de sels de diaryliodonium portant ce substituant reste délicate suivant les substituants, conduisant à un nombre d'exemples limité.

Pour pallier ces inconvénients, nous nous sommes ensuite intéressés à une version énantiosélective de cette réaction de couplage C-N. Le sulfoxyde chiral avait plusieurs fonctions lors du couplage diastéréosélectif. Son rôle d'inducteur de chiralité sera remplacé par un ligand chiral. Concernant sa capacité à coordonner le cuivre pour faciliter la réaction, un autre groupement coordinant devra être installé en position *ortho* par rapport à l'atome d'iode du sel de diaryliodonium.

La première étape a été de déterminer les partenaires de couplage adéquats, afin d'obtenir un produit atropostable à température ambiante. Le choix d'utiliser un iode hypervalent portant un amide primaire en tant que groupement coordinant a été crucial. La famille des bisoxazolines, déjà utilisée dans la littérature pour un certain nombre de transformations asymétriques impliquant un sel de cuivre et un sel de diaryliodonium, a permis d'obtenir des résultats très prometteurs. Le choix de la base a également son importance mais le paramètre déterminant a été l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu afin d'éviter un empoisonnement trop rapide du catalyseur.

Comme lors du couplage développé précédemment, le catalyseur est un sel de cuivre(I), peu cher et abondant. La réaction a lieu à température ambiante et avec des indolines non activées et encombrées. L'avantage principal de cette transformation, qui est le premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropoénantiosélectif, est son champ d'application plus large que celui du couplage atropodiastéréosélectif. En effet, davantage de sels de diaryliodonium (encombrés mais achiraux), portant des substituants aussi bien électro-donneurs qu'électro-attracteurs ont pu être synthétisés et utilisés en tant que partenaires de couplage.



Les deux énantiomères du ligand bisoxazoline utilisé sont facilement disponibles, ce qui permet l'obtention des deux énantiomères des produits de couplage. Le panel de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N a encore pu être élargi. En effet, le motif indoline est oxydable en indole ou même en isatine. Le groupement directeur amide primaire peut également être post-fonctionnalisé, notamment en acide carboxylique, ouvrant la porte à de nombreuses fonctionnalisations ultérieures.

Enfin, après avoir caractérisé ces nouvelles molécules au travers de la détermination de barrières de rotations, nous avons cherché à mieux comprendre cette réaction. Des effets non linéaires positifs (amplification) très importants ont été observés. Un suivi de la réaction par spectrométrie de masse a permis de confirmer la présence d'un complexe $\text{Cu}(\text{BOX})_2$ et celle du complexe de cuivre issu de l'addition oxydante de l'iode hypervalent, ce qui nous a permis de proposer un mécanisme réactionnel. Cependant, des études plus poussées, par exemple grâce à une étude DFT, seraient nécessaires pour avoir une idée plus précise du cycle catalytique, et notamment comprendre les raisons de l'énantiosélectivité de la réaction.

Chapitre IV : Conclusion générale et perspectives

1) Conclusion générale

De nombreuses molécules naturelles, des principes actifs de médicaments ou de composés issus de l'agrochimie, des ligands pour la synthèse asymétrique, et plus récemment des matériaux, portent un élément de chiralité. Bien que la chiralité centrale soit la plus répandue, la chiralité axiale prend une place de plus en plus importante. Les biaryles ou hétérobiaryles ayant une rotation restreinte autour d'un axe C-C sont les composés les plus étudiés, que ce soit concernant leur synthèse ou leurs applications dans différents domaines.

Toutefois, plus récemment, les avancées concernant la chiralité axiale C-N ont montré son fort potentiel dans de nombreux domaines (industrie pharmaceutique, agrochimie ou catalyse asymétrique). S'il est aujourd'hui possible d'obtenir certaines molécules à chiralité axiale C-N de manière énantiopure, les méthodes le permettant dépendent fortement des substrats. Notamment, bien que les couplages de Buchwald-Hartwig, d'Ullmann ou de Chan-Lam soient des méthodes générales très utilisées pour former une liaison C-N, aucun couplage C-N métallo-catalysé atroposélectif n'était décrit dans la littérature au début de cette thèse. Ce type de réaction est cependant généralement très sensible à l'encombrement stérique des partenaires de couplage et nécessitent alors bien souvent des températures de réaction élevées. Or ces conditions relativement dures ne sont pas compatibles avec l'atropostabilité de l'axe de chiralité C-N (Schéma 187).

Dans ce contexte, il nous paraissait important de mettre au point des conditions douces de couplage C-N afin d'obtenir une méthode générale de formation d'un axe de chiralité C-N. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux sels de diaryliodonium, « super-électrophiles » déjà employés lors de couplages catalysés au cuivre. Ils démontrent une réactivité supérieure à celle des iodures d'aryles (grâce à une étape d'addition oxydante plus rapide), permettant à des réactions de couplage d'avoir lieu à des températures plus basses que lors des couplages d'Ullmann classiques.

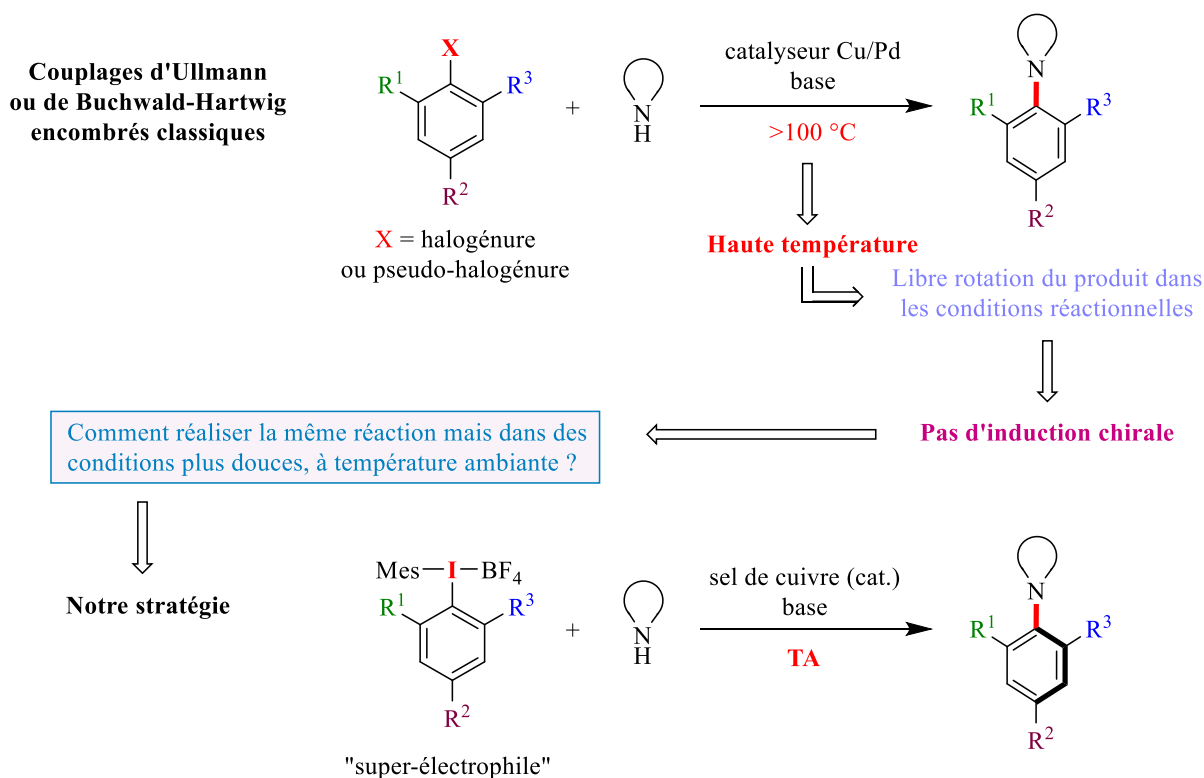


Schéma 187 : Comparaison entre les méthodes classiques de couplage C-N métallo-catalysés et notre méthode

Pour augmenter nos chances de réussite par rapport à ce défi majeur qu'est la mise au point d'une réaction de couplage C-N atroposélective, nous avons considéré qu'il serait judicieux, dans un premier temps, d'introduire un auxiliaire de chiralité sur un des partenaires de couplage. Des iodes hypervalents chiraux ont déjà montré leur efficacité lors de transformations asymétriques. Mais il s'agit principalement de réactions d'oxydations et très peu de sels de diaryliodonium sont concernés.

Notre laboratoire dispose d'une expérience riche concernant l'utilisation de sulfoxydes chiraux afin d'introduire la chiralité lors d'une transformation asymétrique, notamment pour la synthèse de biaryles atropoenrichis. Grâce à sa très bonne stabilité configurationnelle, son introduction aisée et peu coûteuse sur un cycle aromatique, sa capacité à coordonner des métaux et sa modularité une fois son rôle d'inducteur de chiralité rempli, nous avons choisi le motif *para*-tolylsulfinyle comme auxiliaire de chiralité.

La synthèse de quatre iodes hypervalents encombrés portant ce motif en position *ortho* de l'atome d'iode a pu être réalisée par échange de ligand à partir du diacétate d'iodomésitylène et en présence de triflate de triméthylsilyle (Schéma 188).

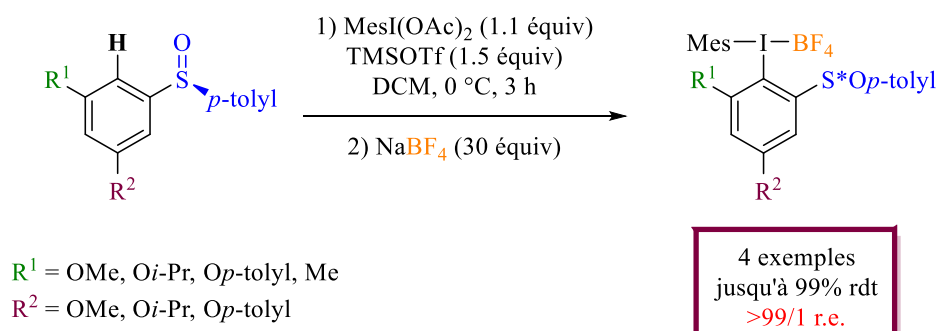


Schéma 188 : Synthèse de tétrafluoroborate de diaryliodonium portant un sulfoxyde chiral

Ils ont ensuite été utilisés en tant que partenaires de couplage particulièrement réactifs, malgré leur encombrement stérique important. En effet, en présence d'un catalyseur de cuivre, ces réactifs permettent de réaliser l'arylation d'amines secondaires, *ie* des indolines, à température ambiante. Après optimisation des conditions réactionnelles, un panel de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N a alors été obtenu avec de bons rendements et une diastéréosélectivité allant de très bonne à excellente (Schéma 189).

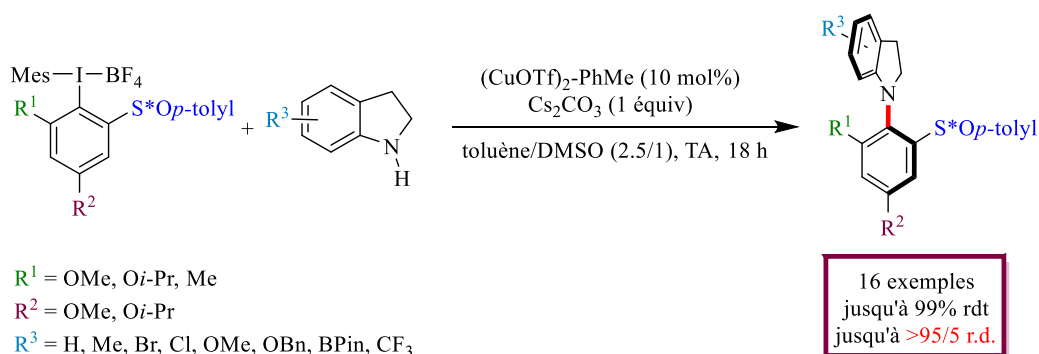


Schéma 189 : Premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropodiasélectif

Cette réaction constitue le premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropodiasélectif. Elle a lieu dans des conditions douces, ne nécessite pas l'activation du partenaire indoline et le catalyseur utilisé est abondant et peu coûteux. Toutefois, dans l'optique de mettre au point une méthode de synthèse la plus générale possible, une limitation importante persiste. Seuls des sels de diaryliodonium ayant un cycle aromatique riche en électrons sont compatibles avec notre méthodologie.

Notre travail s'est alors poursuivi par le développement d'une méthode compatible avec la présence de groupements électro-donneurs mais aussi celle de groupements électro-attracteurs sur le partenaire iode hypervalent. Dans ce but, il fallait pouvoir également synthétiser nos sels de diaryliodonium par la méthode d'oxydation de l'iodoarène correspondant. Ceci implique donc que tous les substituants du cycle aromatique doivent être compatibles avec les conditions oxydantes, y compris le groupement

coordinant. Cet objectif a été atteint en remplaçant le motif sulfoxyde chiral par un motif amide primaire (Schéma 190).

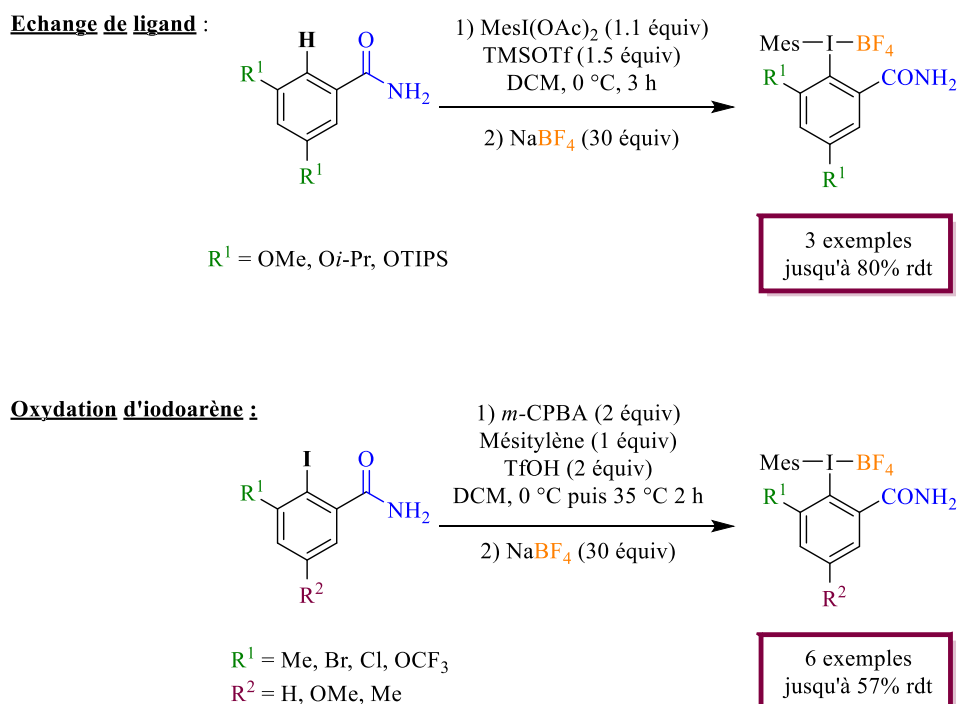


Schéma 190 : Synthèse de tétrafluoroborate de diaryliodonium portant un amide primaire

A l'aide d'un ligand chiral, nous avons ainsi réalisé un couplage atropoénantiosélectif. Il est à noter que le choix de ce nouveau groupement coordinant sur l'iode hypervalent est d'une grande importance pour permettre à la réaction d'avoir lieu mais surtout d'être stéréosélective. Dans le cas de l'amide primaire, une liaison hydrogène entre l'azote de l'indoline et un hydrogène de l'amide stabilise l'axe de chiralité.

En ce qui concerne le choix du catalyseur chiral, nous nous sommes intéressés en particulier aux complexes Cu(BOX), qui ont déjà montré leur efficacité lors de transformations énantiosélectives catalysées au cuivre et mettant en jeu des sels de diaryliodonium. Un ligand BOX substitué par des groupements benzyles a conduit à une excellente énantiosélectivité de la réaction. En combinaison avec une base de type amine tertiaire peu encombrée et un acide de Lewis permettant de limiter le problème d'empoisonnement du catalyseur par le produit de la réaction, de bons rendements sont également obtenus (Schéma 191).

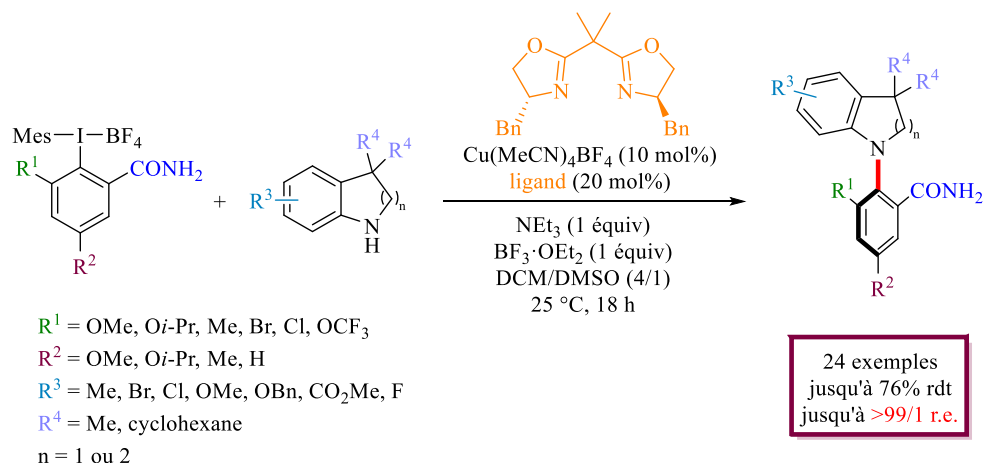


Schéma 191 : Premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropoénantiosélectif

Il s'agit du premier exemple de couplage C-N métallo-catalysé atropoénantiosélectif. Il permet l'accès à un nombre important de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N. Ainsi, 24 exemples ont pu être isolés avec des rendements allant de 26 à 76% et avec des excès énantiomériques généralement supérieurs à 90/10. De plus, ce panel de nouvelles molécules est encore élargi par les possibilités de post-modifications des composés obtenus sans perte de pureté optique (Schéma 192).

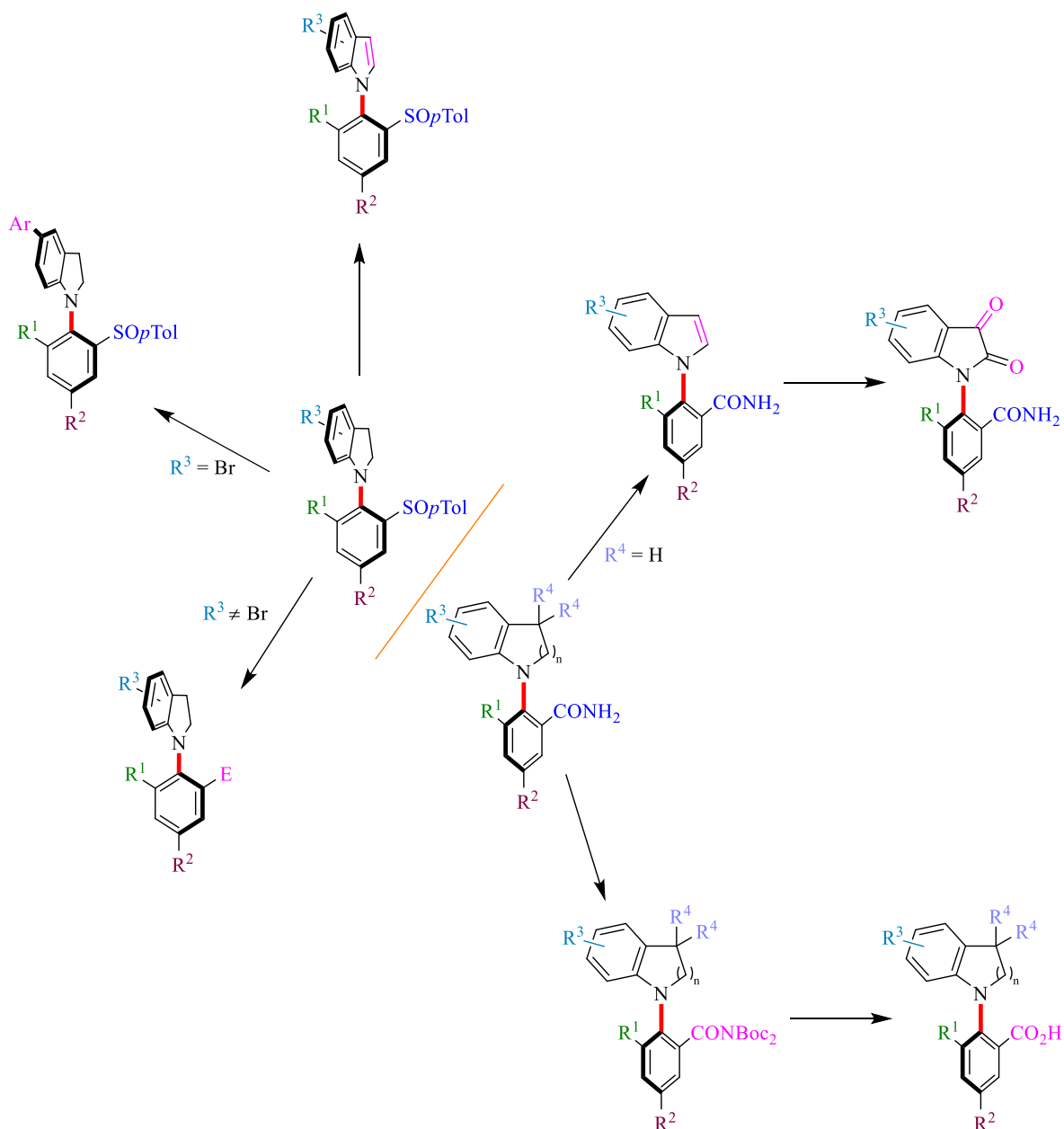


Schéma 192 : Post-fonctionnalisations envisageables

Des études préliminaires, basées sur les effets non linéaires induits au cours de la réaction et l'analyse d'intermédiaires réactionnels par HRMS-ESI, ont permis de proposer un mécanisme pour cette transformation. La stabilité configurationnelle de quelques composés a également été évaluée afin de mieux caractériser ces nouvelles molécules à chiralité axiale C-N obtenues (Figure 72).

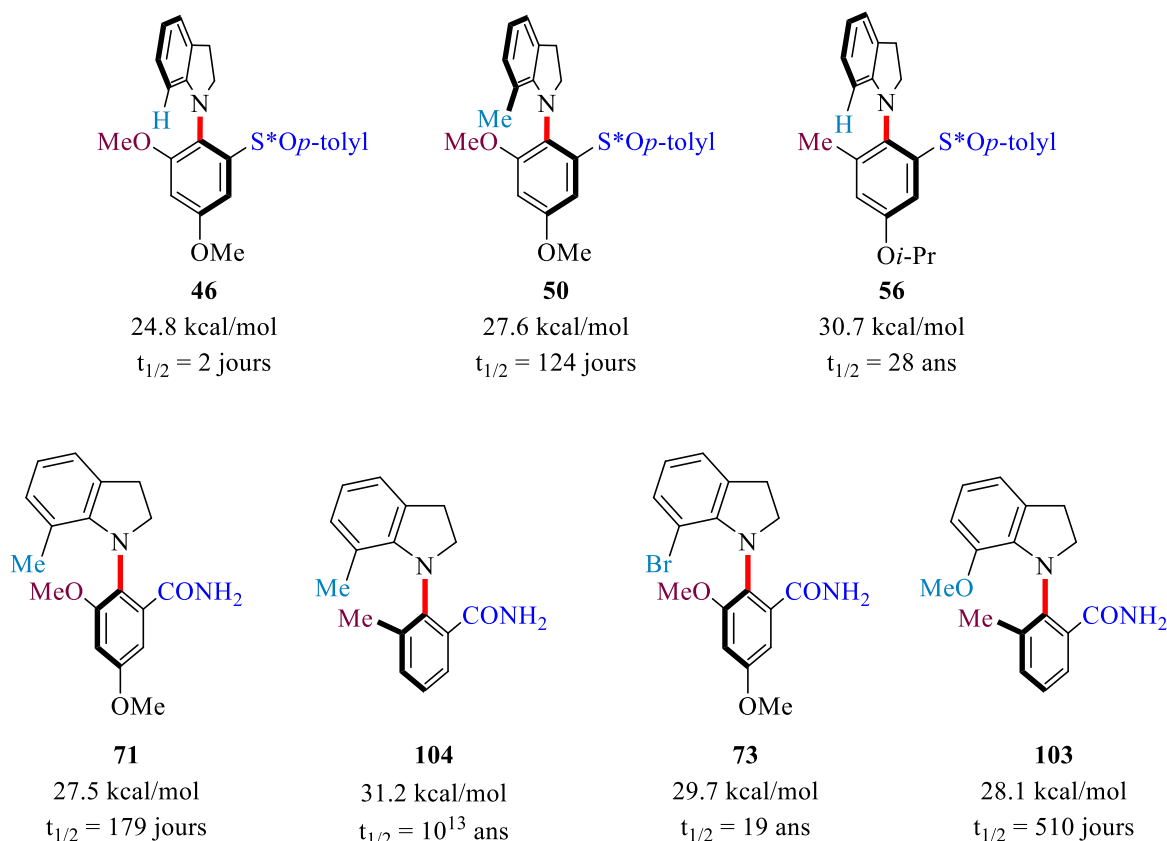


Figure 72 : Barrières de rotation évaluées

2) Perspectives

a) Généralisation de notre méthodologie

Actuellement, les nouvelles méthodes de couplage C-N atroposélectives que nous avons développées sont limitées à l'utilisation d'indolines ou de tétrahydroquinolines en tant que partenaires de couplage azotés. Elles doivent pouvoir être étendu à l'utilisation d'autres partenaires azotés, comme des *N*-hétérocycles aromatiques, des dérivés d'anilines, des amides cycliques ou acycliques.

Le couplage atropoénantiosélectif mis au point semble être plus facilement généralisable par rapport au couplage atropodiastéréosélectif. En effet, celui-ci ne nécessite pas l'emploi d'un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique et le panel de sels de diaryliodonium obtenu est plus large et facile d'accès. Il semble donc judicieux de concentrer les efforts sur celui-ci.

Les différents partenaires évoqués ont des propriétés électroniques et des géométries différentes, ils nécessiteront probablement chacun une optimisation des conditions réactionnelles afin d'obtenir des réactions hautement stéréosélectives avec de bons rendements. Des réactions tests, dans les conditions

optimisées précédemment, ont déjà été effectuées avec de nouveaux partenaires de couplage peu encombrés. Des traces de produit ayant la masse attendue ont bien été observées en GCMS lors de l'utilisation de l'oxindole, de l'indole et du carbazole en tant que partenaire de couplage azoté (Schéma 193).

Des résultats préliminaires encourageants ont également été obtenus avec la benzimidazole en tant que partenaire azoté. En effet, alors que ce motif ne donnait que des traces de produit dans les conditions optimisées pour le partenaire indoline, un rendement de 98% a pu être obtenu en remplaçant le trifluorure de bore diéthyl étherate par du trifluorométhanesulfonate d'ytterbium (Schéma 193).

Ce premier produit de couplage avec un hétérocycle aromatique polyazoté est très encourageant, même si son faible encombrement ne permet pas de bloquer la rotation autour de la liaison C-N. Des essais complémentaires seront donc à réaliser, avec des partenaires plus encombrés.

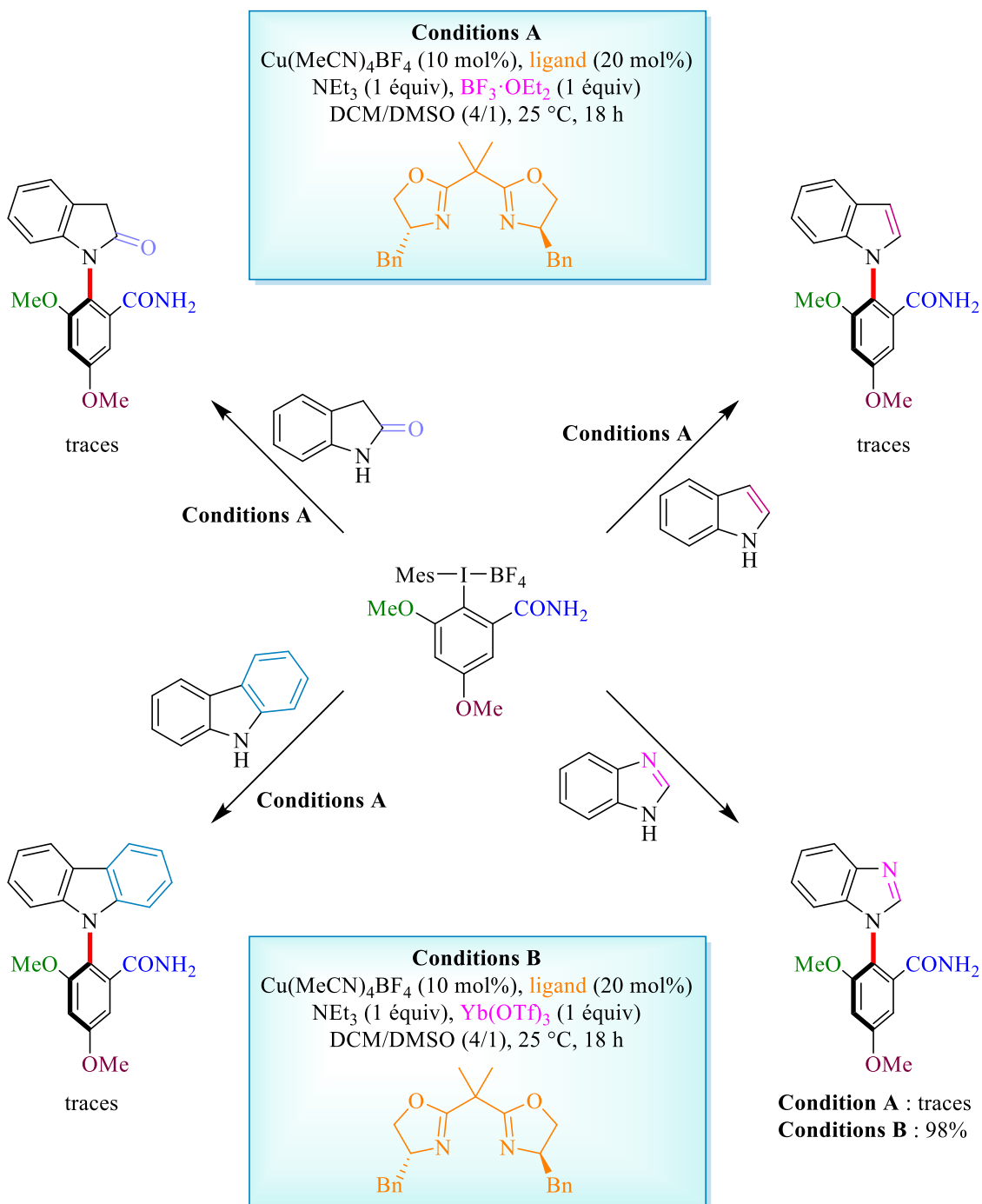


Schéma 193 : Tests préliminaires

Une collaboration a également été initiée avec le laboratoire du Dr Nicolas Blanchard à Mulhouse afin de tester les indazoles dont il a développé la synthèse en tant que partenaire de couplage azoté.

Dans cette étude, l'utilisation d'un acide de Lewis semble avoir un effet négatif et les conditions décrites précédemment ne permettent pas d'obtenir le produit désiré. Toutefois, le produit de couplage a bien été synthétisé sans ajout d'additif, avec un rendement encore modeste (*Travaux préliminaires réalisés par Su Kay Tan, stagiaire de Master 2 en collaboration avec les deux équipes*, Schéma 194).

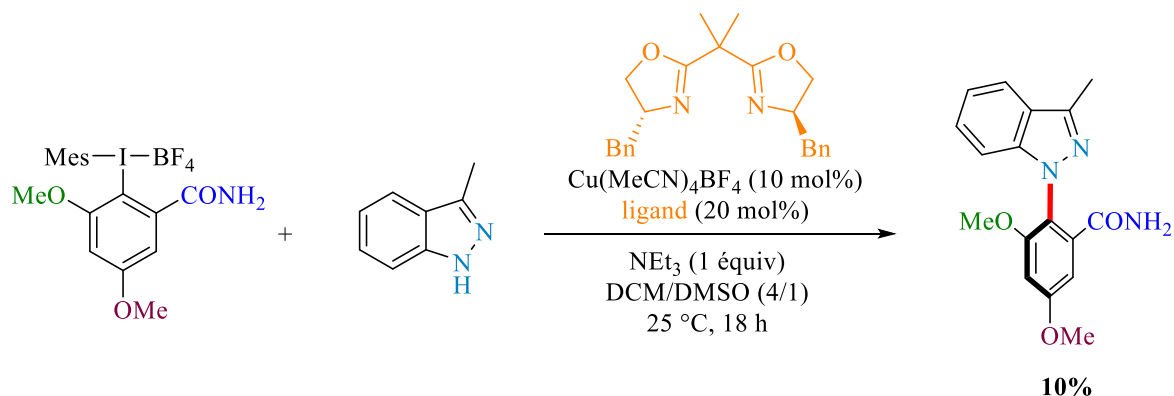


Schéma 194 : Emploi d'un indazole comme partenaire de couplage

Nous avons donc bon espoir de pouvoir généraliser la méthodologie mise au point à d'autres partenaires azotés afin de synthétiser un très large panel de nouveaux squelettes chiraux.

Concernant le partenaire iode hypervalent, un certain nombre de groupements coordinants ont déjà été envisagés. Toutefois, d'autres pourraient encore être testés afin d'élargir la diversité des produits obtenus. Ainsi, nous pourrions nous intéresser aux motifs présentés Figure 73.

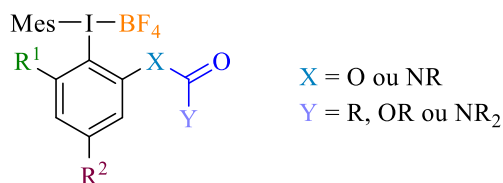


Figure 73 : Autres motifs coordinants envisageables

Dans ce cadre, un paramètre clé est la modularité de ce groupement coordinant. Nous pourrions également nous intéresser aux motifs CH_2OR , mais également à des triazines ou encore des motifs de type SiR_2-GC .

b) Post-modifications des squelettes obtenus

Plusieurs post-transformations ont été réalisées sur les produits de couplage obtenus afin de montrer le fort potentiel de nos méthodologies. Nous en avons envisagé d'autres, plus ambitieuses.

La position en α de l'atome d'azote est particulièrement intéressante (Schéma 195). Une fonctionnalisation C-H, sur le même modèle que celles réalisées dans le laboratoire sur des squelettes biaryles, pourrait être effectuée après oxydation du produit de couplage en indole.^[228–232] Cela pourrait être réalisé notamment en utilisant le groupement coordinant (sulfoxyde ou amide) en tant que

groupement directeur permettant une métallation régiosélective. Dans ce cadre, l'utilisation de complexes de palladium ou de cobalt pourrait être envisagée.^[297,298] En partant du motif indoline, une catalyse duale employant du nickel en combinaison avec la photocatalyse pourrait permettre de créer et contrôler un nouveau centre asymétrique en cette position.^[299,300]

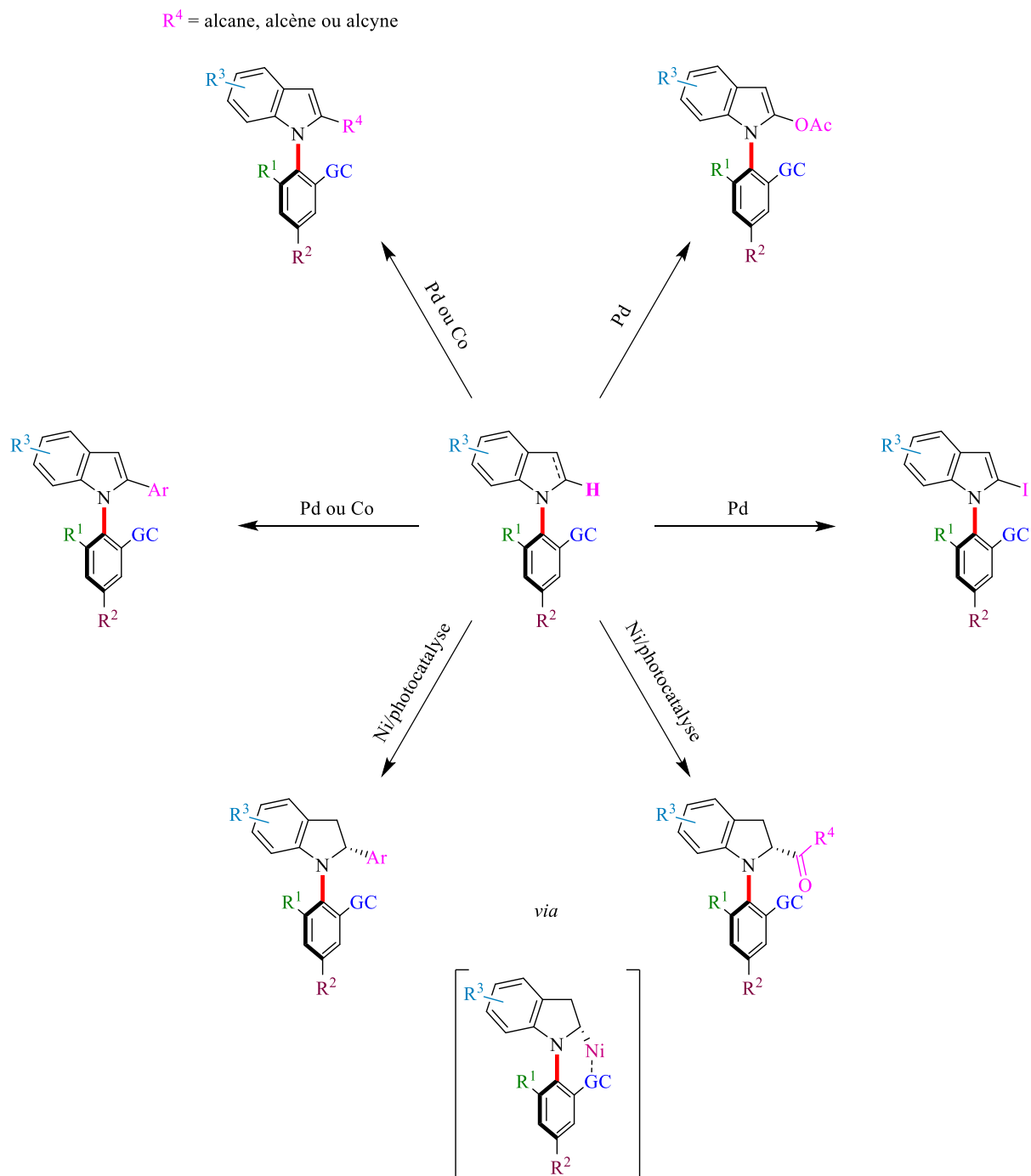


Schéma 195 : Post-fonctionnalisations envisageables en α de l'atome d'azote

Plusieurs moyens peuvent être envisagés concernant l'induction asymétrique : le sulfoxyde ou un ligand chiral pourraient en être à l'origine, ou le contrôle serait susceptible de s'effectuer par l'axe de chiralité déjà présent sur les substrats.

Un substrat atropostable pourrait ainsi être fonctionnalisé pour obtenir une molécule plus complexe. Mais une résolution cinétique dynamique à partir d'un substrat non atropostable serait également envisageable.

En parallèle, des activations de liaisons C-H sélectives, notamment par catalyse au palladium, pourraient être réalisées sur les positions aromatiques (Figure 74).^[301-305] Un espaceur permet généralement d'approcher le palladium de la position souhaitée.^[306-308]

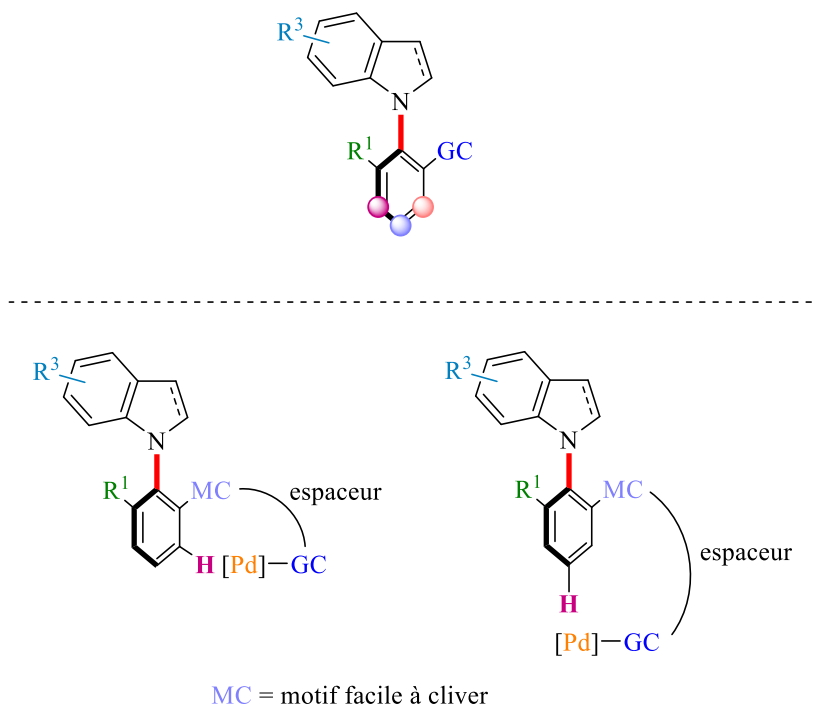


Figure 74 : Positions aromatiques fonctionnalisables

Ces différentes transformations permettraient d'augmenter de manière considérable le nombre de squelettes à chiralité axiale C-N synthétisables au travers de notre méthodologie.

c) Améliorer notre compréhension de la réaction

Même si des cycles catalytiques ont été suggérés pour les deux réactions de couplage décrites dans cette thèse, il ne s'agit que de propositions à partir de quelques observations. Une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) associée à des mesures électrochimiques permettrait de déterminer les différents intermédiaires clés de la réaction. En parallèle, les facteurs à l'origine de la stéréosélectivité doivent également être mieux compris et rationalisés. Une meilleure compréhension de ces deux aspects seraient d'une aide précieuse lors de la généralisation de notre méthode de couplage.

Une collaboration a été initiée à ce sujet avec le Dr Ilaria Ciofini (Chimie ParisTech) et le Dr Laurence Grimaud (Ecole Nationale Supérieure).

d) Valorisation des nouvelles molécules à chiralité axiale C-N

Par la suite, nous pourrions tirer parti du large éventail de squelettes à chiralité axiale C-N synthétisables à l'aide de notre méthodologie, et nous intéresser à la synthèse de molécules plus complexes ayant un intérêt pour l'industrie pharmaceutique (voir des exemples Chapitre 1 dans la partie « L'atropoisomérisation C-N »).

Une revue parue en 2018 dans le journal *Future Medicinal Chemistry* affirme d'ailleurs que 80% des inhibiteurs de kinase approuvés par la FDA comportent un axe de chiralité.^[23] Elle parle toutefois d'atropoisomères qui s'interconvertissent rapidement. En effet, ces derniers ont longtemps été privilégiés dans l'industrie par rapport aux atropoisomères atropostables parce qu'ils étaient traités comme des composés achiraux (ne nécessitant donc pas d'étudier les différents stéréoisomères séparément). Cependant, malgré l'interconversion rapide, seul un atropoisomère interagit de manière privilégiée avec la protéine. La contribution du second en faveur de l'activité souhaitée est alors faible et il peut être à l'origine d'effets secondaires indésirables.^[7,22,309,310] Ils ne devraient donc pas être considérés comme des composés achiraux. De plus, la synthèse d'analogues atropostables pourrait améliorer les propriétés de ces composés d'intérêt en permettant d'étudier séparément les deux atropoisomères, afin de n'utiliser que celui ayant l'activité souhaitée.^[21]

Par exemple, GlaxoSmithKline (GSK) a mis au point un inhibiteur atropostable de PI4KII α , contre l'hépatite C. Ils ont déterminé que l'atropoisomère (aS) était 10 fois plus efficace que son homologue (aR).^[36] De même, l'inhibiteur de p38 découvert par Pfizer est atropostable et son atropoisomère (aS) est 100 fois plus actif que le (aR) (Figure 75).

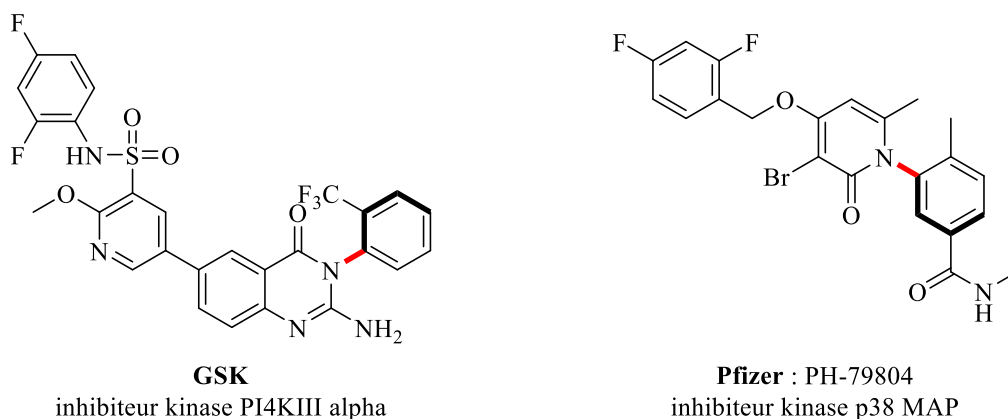


Figure 75 : Exemples d'inhibiteurs de kinase atropostables

Un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton développé par BSM est également un exemple intéressant. Au cours de leur optimisation, BSM est passé d'un composé non atropostable à un composé atropostable, et ont ainsi amélioré non seulement l'activité de leur molécule mais leur molécule est également devenue plus sélective vers la protéine cible (Figure 76).^[37]

inhibiteurs tyrosine kinase de Bruton :

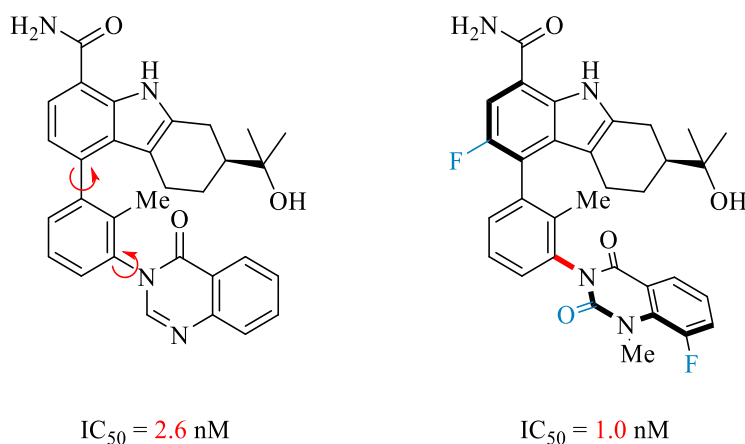


Figure 76 : Exemple d'amélioration de l'activité en bloquant la rotation d'un inhibiteur de kinase

Ces exemples de petites molécules à chiralité axiale C-N ayant une activité biologique ciblent des protéines kinases, qui catalysent la réaction de phosphorylation de protéines (Figure 77). Cette modification post-traductionnelle de la protéine (c'est-à-dire une modification chimique réalisée après la synthèse de la protéine) permet de réguler son action biologique. Les kinases jouent donc un rôle important dans la grande majorité des aspects de la biologie cellulaire et une mauvaise régulation de l'une d'elles peut entraîner de nombreuses maladies. De ce fait, elles constituent une cible intéressante pour le développement de nouveaux médicaments (notamment des anti-cancéreux ou des anti-inflammatoires).

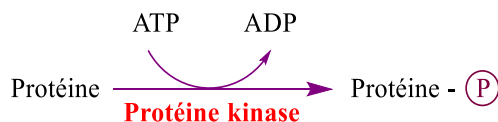


Figure 77 : Rôle des protéines kinases

Etant donné que nos travaux donnent accès à de nouveaux squelettes à chiralité axiale C-N, et compte tenu des activités prometteuses en tant qu'inhibiteurs de kinases de ce type de composés, nous avons débuté une collaboration avec le laboratoire du Dr Stéphane Bach à la Station Biologique de Roscoff afin de réaliser des tests biologiques. Ce dernier est spécialisé dans la synthèse de protéines kinases et le criblage d'inhibiteurs de ces kinases vers la synthèse de nouveaux médicaments.

La plateforme située à Roscoff synthétise ses propres protéines kinases par baculovirus.

Il existe 523 kinases répertoriées, réparties dans 7 familles. Parmi les fonctions régulées par les kinases, on peut citer les réponses aux facteurs de croissances, le cycle cellulaire, la mort cellulaire programmée, le métabolisme ou encore la motilité.

Les tests biologiques permettant de déterminer l'intérêt d'une molécule en tant qu'inhibiteur de kinase sont effectués en deux étapes :

- Un criblage primaire

Il permet de tester en même temps, et en quelques heures, 10 molécules sur 8 cibles afin d'avoir une première idée concernant l'activité de la molécule évaluée sur un panel de protéines testées. Plus de détails sur la réalisation du test seront donnés par la suite.

- Détermination d'IC₅₀

Par la suite, une validation des molécules d'intérêt est effectuée par détermination de la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) d'une molécule sur une cible choisie en fonction des résultats du criblage primaire. L'IC₅₀ est la concentration nécessaire pour inhiber de moitié l'activité de la protéine.

Ces données permettent d'identifier une molécule « hit », pour ensuite la diversifier et mener une étude de la relation structure-activité afin de déterminer la molécule « lead ».

J'ai eu l'opportunité de passer une semaine dans le laboratoire du Dr Stéphane Bach afin d'observer leur travail. J'ai notamment pu assister à un criblage primaire réalisé sur un panel de dix molécules synthétisées durant ma thèse.

Lors de la réaction de phosphorylation catalysée par la protéine kinase, un équivalent d'adénosine triphosphate (ATP) est transformé en adénosine diphosphate (ADP). Le criblage se base sur l'évaluation de la quantité d'ADP présente à l'issue de la réaction enzymatique (Figure 78).

En effet, en l'absence de molécule inhibitrice, l'ATP se fixe sur la protéine kinase en présence d'un substrat qui lui est spécifique. La réaction de phosphorylation a alors lieu sur le substrat et l'ATP se transforme en ADP. La quantité d'ADP présente est donc un indicateur de l'efficacité de la protéine. Si la molécule que l'on souhaite étudier inhibe la protéine, l'ajouter au milieu entrainera une baisse de la quantité d'ADP formée. Le plus souvent, les petites molécules inhibitrices sont des compétiteurs de l'ATP, c'est-à-dire qu'elles se fixent à sa place sur la protéine et empêchent ainsi la phosphorylation.

Afin de mesurer la quantité d'ADP formée, elle est, dans un premier temps, reconvertie en ATP. Puis, l'ATP réagit en présence de luciférine (protéine substrat) et de luciférase (enzyme biocatalyseur), la réaction émet un signal lumineux. Celui-ci est ainsi proportionnel à la quantité d'ATP présente au départ (donc d'ADP). Pour ne pas fausser les résultats, il est par conséquent important de supprimer l'ATP restante après la réaction enzymatique avant de reconvertir l'ADP en ATP (Figure 78).

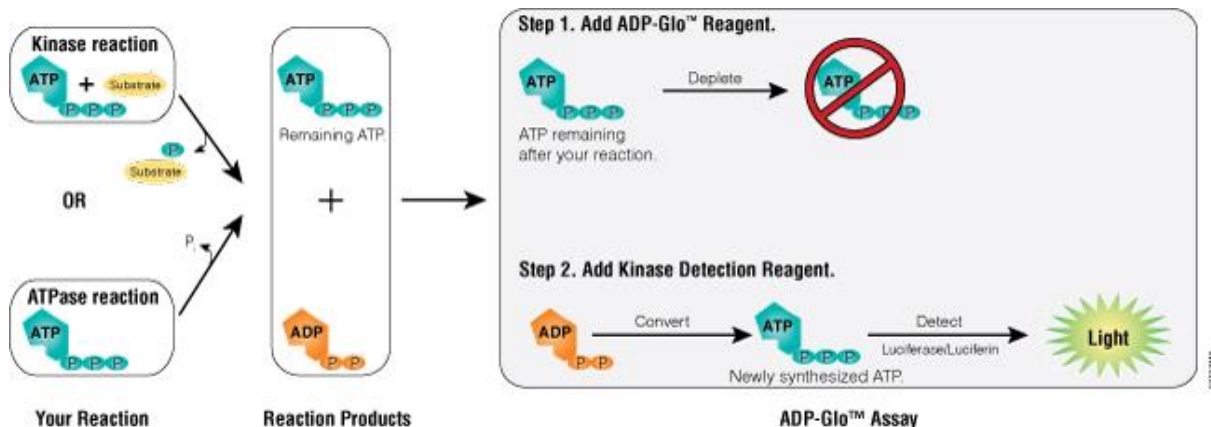


Figure 78 : Principe du criblage primaire

Le criblage est réalisé sur une plaque 384 puits (Figure 79), contenant 6 μ L de solution chacun, à l'aide de deux robots (Figure 80).



Figure 79 : Plaque 384 puits



Figure 80 : Robots utilisés lors du criblage primaire

Chaque molécule est testée à deux concentrations : 100 $\mu\text{mol/L}$ et 10 $\mu\text{mol/L}$ dans notre cas.

Dans chaque puits sont introduits :

- La protéine kinase testée ;
- Le substrat dont la réaction de phosphorylation est catalysée par la kinase ;
- L'ATP ;
- Un tampon (qui constitue un milieu idéal pour une réaction enzymatique) ;
- Du sérum d'albumine bovine (qui permet d'éviter les agglutinats de protéines) ;
- La molécule étudiée en solution dans le DMSO.

Des puits sont également utilisés pour vérifier que le criblage se déroule normalement.

Ainsi, pour chaque kinase :

- Un test sans molécule inhibitrice est effectué pour contrôler son activité et servir de référence ;
- La molécule étudiée est remplacée par un inhibiteur connu de la kinase ;
- Un contrôle du bruit de fond est réalisé avec l'ensemble des composés excepté la kinase.

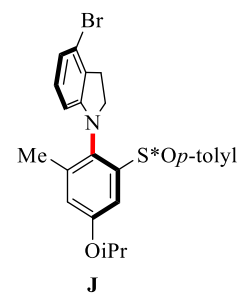
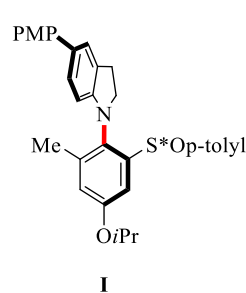
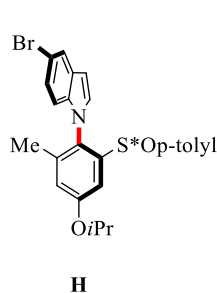
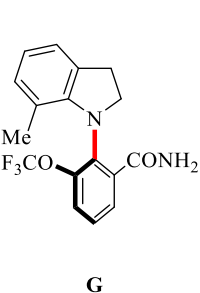
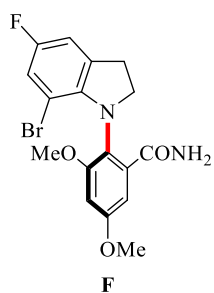
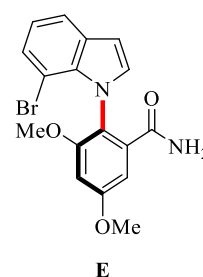
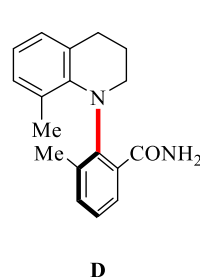
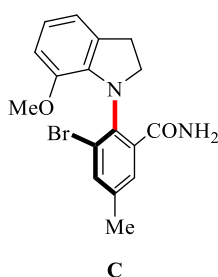
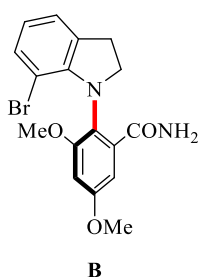
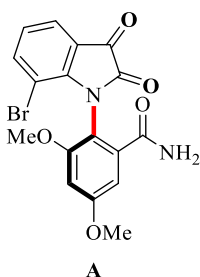
Chaque test est répété deux fois pour confirmer les résultats.

Les résultats du criblage sont finalement lus par comparaison de l'intensité lumineuse émise dans chaque puit.

Des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus lors du test de dix de nos molécules énantiopures sur 8 kinases afin d'avoir un premier aperçu de l'intérêt de ces nouveaux squelettes (Tableau 41). Le tableau ci-dessous donne le pourcentage d'activité résiduelle de la protéine (colonne) en présence de nos molécules (lignes). Ainsi, plus le chiffre est petit, plus l'activité est forte.

Tableau 41 : Criblage primaire effectué

Composé	Concentration	Hs_ABL1	Hs_EGFR	Hs_JAK3	Hs_VE GFR2	Hs_CD K9/CyT	Hs_CK1ε	Hs_PIM1	Rn_DY RK1A
A	100 μM	16	40	30	34	63	66	74	78
	10 μM	64	75	93	79	84	94	≥100	90
B	100 μM	48	75	58	51	66	23	78	27
	10 μM	61	74	≥100	63	79	62	≥100	64
C	100 μM	31	116	41	31	48	36	64	48
	10 μM	55	65	76	48	78	64	100	68
D	100 μM	31	57	66	53	65	32	82	79
	10 μM	51	57	76	87	66	44	97	63
E	100 μM	32	52	53	42	73	17	76	27
	10 μM	70	55	80	74	90	70	100	53
F	100 μM	52	48	46	52	65	≥100	88	51
	10 μM	53	62	81	67	77	51	85	48
G	100 μM	52	37	39	33	57	36	55	44
	10 μM	71	64	51	55	64	68	≥100	70
H	100 μM	15	61	7	9	39	48	84	≥100
	10 μM	29	64	51	39	68	≥100	≥100	97
I	100 μM	21	19	9	7	33	54	68	≥100
	10 μM	19	53	17	20	46	44	94	≥100
J	100 μM	69	17	8	8	47	36	63	≥100
	10 μM	23	64	74	68	81	68	68	≥100



Ce tableau confirme bien une activité de nos molécules en tant qu'inhibiteurs de kinases. Toutefois, les doses nécessaires sont relativement fortes (de l'ordre du micromolaire). Une optimisation de la structure des molécules reste à effectuer pour espérer obtenir un inhibiteur intéressant, c'est-à-dire ayant une activité inhibitrice importante pour une dose de l'ordre du nanomolaire.

Il est difficile de dégager des tendances claires de ces premiers résultats. Même si les molécules substituées par des motifs sulfoxydes semblent avoir une activité supérieure à celles substituées par des motifs amides, ces résultats demandent des tests supplémentaires. En effet, ces deux familles de molécules testées diffèrent également par la configuration de leur axe de chiralité. Or, il a été montré que si un atropoisomère peut se lier à sa cible et ainsi inhiber une protéine, son énantiomère ne présente pas forcément d'activité, ou une activité plus faible.^[21]

Ce criblage primaire nous a tout de même permis de sélectionner quatre molécules, A, H, I et J, montrant les plus fortes activités sur les protéines ABL1, EGFR, JAK3 et VEGFR2, afin de réaliser les IC_{50} correspondantes.

Le test s'effectue de la même manière que le criblage primaire. Moins de molécules (et de kinases) sont testées mais à un plus grand nombre de concentrations puisque chaque molécule est testée à dix concentrations différentes. Au vu des résultats du criblage primaire, nous avons choisi une gamme de concentration entre 100 $\mu\text{mol/L}$ et 10 nmol/L .

Pour que la valeur de l' IC_{50} puisse être déterminée, il faut que la gamme de concentration testée permette d'observer l'activité maximale de la protéine et la variation rapide d'activité pour atteindre un palier d'activité faible (Figure 81).

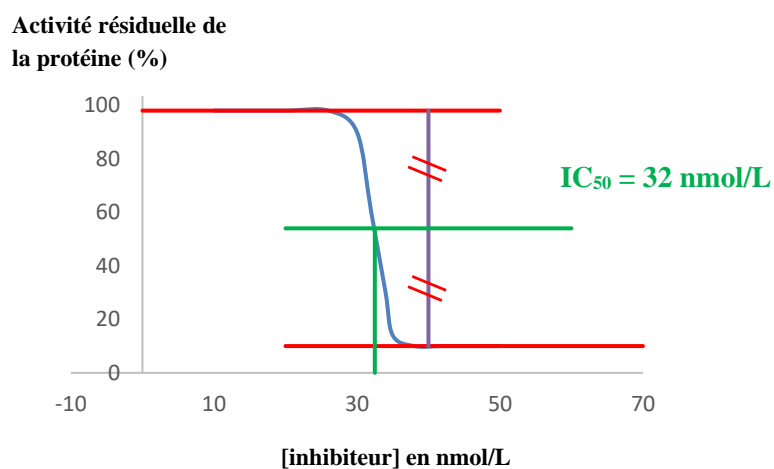


Figure 81 : Détermination de l' IC_{50}

Ainsi, certaines combinaisons protéine/molécule testées n'ont pas permis de définir une IC₅₀ car l'activité inhibitrice était trop faible pour obtenir un graphique exploitable. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 42.

Tableau 42 : IC₅₀ déterminées

Molécule	Protéine	IC ₅₀ (μmol/L)
H	ABL1	11
I		4.0
J		2.1
I	EGFR	23
J		191
H	JAK3	11
I		2.8
J		10
H	VEGFR2	8.1
I		8.6
J		14

Les plus fortes inhibitions ont été observée sur la protéine ABL1 avec la molécule J (Figure 82, à gauche) et sur la protéine JAK3 avec la molécule I (Figure 82, à droite).

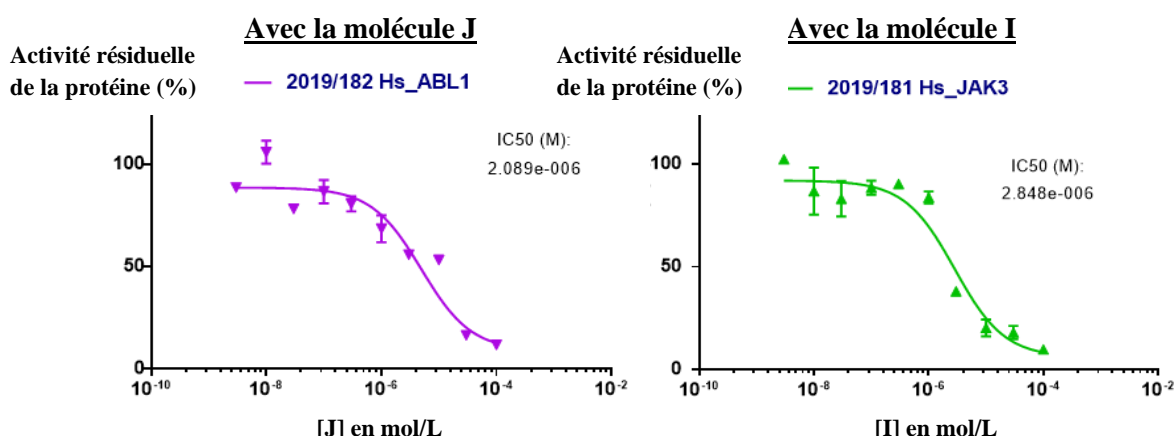


Figure 82 : Courbes obtenus lors de détermination d'IC₅₀

Ces résultats, prometteurs mais encore modestes, valident donc l'intérêt que l'on peut avoir pour ces squelettes à chiralité axiale C-N, tout en montrant l'intérêt de poursuivre ce travail pour obtenir un éventail de molécules variées et ainsi espérer aboutir à un inhibiteur fort et sélectif d'une famille de kinases.

3) Contributions scientifiques

a) Liste des présentations

Poster :

- J. Rae, J. Frey, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Synthesis of axially chiral C-N scaffolds via asymmetric coupling with enantiopure sulfinyl iodanes*, **Regio Symposium** du 6 au 8 septembre 2017 à Liestal, Suisse.

Communications orales :

- J. Rae, J. Frey, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Synthesis of axially chiral C-N scaffolds via asymmetric coupling with enantiopure sulfinyl iodanes*, **International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry** du 1 au 4 juillet 2018 à Cardiff, Pays de Galles ;
- J. Rae, J. Frey, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Synthesis of axially chiral C-N scaffolds via asymmetric coupling with enantiopure sulfinyl iodanes*, **Symposium ECPM** du 5 octobre 2018 à Strasbourg, France ;
- J. Rae, J. Frey, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Synthesis of axially chiral C-N scaffolds via asymmetric coupling with enantiopure sulfinyl iodanes*, **Journée des doctorants** du 23 novembre 2018 à Strasbourg, France ;
- J. Frey, A. Malekafzali, S. Choppin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Enantioselective synthesis of C-N axially chiral compounds by Cu-catalyzed atroposelective aryl amination*, **Journées de Chimie Organique** du 29 au 31 octobre 2019 à Palaiseau, France (Prix de la Meilleure Communication Orale).

b) Liste des publications

- *Synthesis of axially chiral C-N scaffolds via asymmetric coupling with enantiopure sulfinyl iodanes*, J. Rae, J. Frey, S. Jerhaoui, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catalysis* **2018**, 8, 2805-2809 (DOI : [10.1021/acscatal.7b04343](https://doi.org/10.1021/acscatal.7b04343)) ;

- *Enantioselective synthesis of N-C axially chiral compounds by Cu-catalyzed atroposelective aryl amination*, J. Frey, A. Malekafzali, I. Delso, S. Choppin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8844-8848 (DOI : [10.1002/anie.201914876](https://doi.org/10.1002/anie.201914876)).

c) **Autres contributions**

- Mission d'enseignement pour le monitorat des Travaux Pratiques de Chimie Organique à l'IUT Robert Schumann d'Illkirch (pendant 3 ans) ;
- Participation à « Ma thèse en 180 secondes » en 2019.

Chapitre V : Partie expérimentale

1) General information

All experiments were performed in dry glassware under an atmosphere of argon, using anhydrous solvents, unless stated otherwise. Liquids and solutions were transferred with syringes. **Solvents** were purified and dried following standard procedures: tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium/benzophenone. Dichloromethane and toluene were dried over activated molecular sieves. Molecular sieves were activated by heating at 250 °C under vacuum overnight. Anhydrous dimethyl sulfoxide and *N,N*-dimethylformamide were purchased from Sigma Aldrich. Technical grade solvents for extraction and chromatography (cyclohexane, *n*-pentane, dichloromethane, diethyl ether, ethyl acetate and methanol) were used without purification.

Routine thin-layer chromatography (TLC) analysis was carried out on aluminium sheets coated with silica gel 60 F254, 0.2 mm thickness. Plates were revealed using a 254 nm ultraviolet lamp and stained if necessary. Purification on column chromatography either refers to manual column chromatography loaded with 40 – 63 μm, 60 Å silica gel or to flash chromatography using Flash Instrument and columns filled with 40 – 63 μm, 60 Å silica.

GCMS spectra were recorded using a mass detector model Agilent-5977E coupled with a GC oven 7820A and a HP-5ms Agilent AC column. Details of the column used: 30 mm x 0.25 mm x 0.25 μm. Program used: Injection parameters – temperature of injection = 250 °C, split ratio = 1/50, volume injected 1 μL, flow rate = 1.2 mL/min; Oven parameters – starting temperature = 80 °C, rate = 30 °C/min, end temperature = 300 °C, held for 8 min; Mass parameters – temperature source = 230 °C, quad temperature = 150 °C, start mass = 50.00, end mass = 650.00.

¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B **NMR spectra** were recorded using a Bruker 400 MHz or 500 MHz spectrometer, with chemical shift values being reported in ppm relative to residual chloroform ($\delta_{\text{H}} = 7.27$ or $\delta_{\text{C}} = 77.2$) and acetone ($\delta_{\text{H}} = 2.05$ or $\delta_{\text{C}} = 29.84$) as internal standards. Data were treated with MestreNova software and are reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sept = septet, hept = heptet, m = multiplet, br = broad signal) and coupling constant (Hz).

Infrared spectra were recorded as evaporated films or neat using a Perkin Elmer UATR Two FT-IR C92778 spectrometer and are reported in wavenumbers (cm⁻¹). The spectra were processed with the program Spectrum (Version 10.03.07, Perkin Elmer).

High resolution mass spectrometry (HRMS) analysis were performed by the Mass Spectrometry Service at the University of Strasbourg.

X-Ray crystallographic experiments were performed by the Crystallography Service of the University of Strasbourg.

Optical rotations were measured on an Anton Paar Polarimeter MCP 200 and denoted as specific rotations: $[\alpha]_D^{20}$.

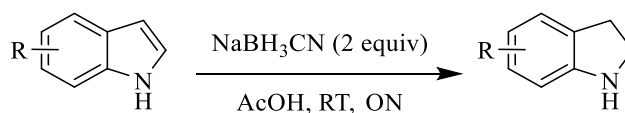
The diastereomeric ratios are the same for the crude and the isolated product.

Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μ L, the temperature of the oven set to 35 °C (or 25°C if specified) and the concentration of the sample around 1 g/L. The chiral columns IA, IB, IC, ID, ODH and ADH were used. The chromatogram of the racemic compound is on the left, the one of the enantiomerically enriched compound is on the right. The racemic sulfoxides were prepared by reduction of the corresponding enantiopure product into thioether, and then non-selective oxidation using one equivalent of *m*-CPBA.^[232] The racemic products of the enantioselective coupling were synthesized using the general procedure I with a racemic mixture of the chiral ligand.

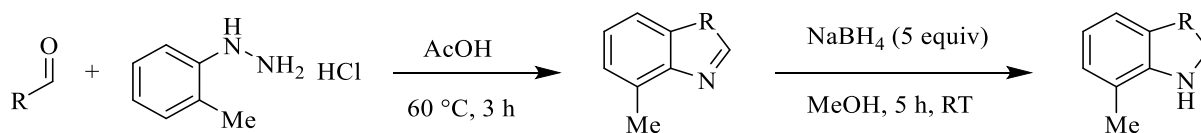
Starting materials, if commercially available, were purchased and used as received. *m*-CPBA was put under vacuum for 2 h prior to use. K_3PO_4 was heated with a heat gun under vacuum prior to use. Cs_2CO_3 was heated at 110 °C under vacuum for 4 h prior to use, and stored in an argon glovebox. $(CuOTf)_2 \cdot \text{toluene}$ and $Cu(MeCN)_4BF_4$ were stored in an argon glovebox. (1R,2S,5R)-(-)-menthyl (S)-*p*-toluenesulfinate was prepared according to Solladié's method.^[210] Chiral ligands were either commercially available or prepared following standard procedures.^[272,295,311–316] All analytical data match the literature.

2) Synthesis of indolines

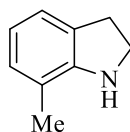
General procedure A for the synthesis of indolines:



The indole (1 equiv) was dissolved in acetic acid ($C = 1$ mol/L) and sodium cyanoborohydride (2 equiv) was added in portions. The mixture was stirred at room temperature overnight and then poured into a 2 M aqueous NaOH solution. The mixture was extracted with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (5% EtOAc in cyclohexane) afforded the expected product.

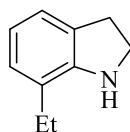
General procedure B for the synthesis of indolines:

A flask was charged with the aldehyde (1 equiv) and *o*-tolylhydrazine hydrochloride (1 equiv), dissolved in acetic acid ($C = 0.1 \text{ mol/L}$). The mixture was heated at $60 \text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h. It was then concentrated *in vacuo*, redissolved in EtOAc and poured into a cold NaHCO_3 saturated solution. The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was sufficiently pure to be directly used in the second step. The product was then dissolved in methanol ($C = 0.2 \text{ mol/L}$). The reaction mixture was cooled to $0 \text{ }^\circ\text{C}$ and sodium borohydride (5 equiv) was added. It was then allowed to warm to room temperature and stirred for 5 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*, redissolved in DCM and washed with water. The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (7% EtOAc in cyclohexane) to afford the expected product.

7-methylindoline

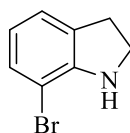
Prepared according to general procedure A on 7.6 mmol scale (1.0 g, 7.5 mmol, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (3 H, s), 3.06 (2 H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.58 (2 H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.66 (1 H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.87 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.5 \text{ Hz}$), 7.00 (1 H, dd, $J = 7.3, 1.2 \text{ Hz}$). Data are consistent with reported literature values.^[255]

7-ethylindoline

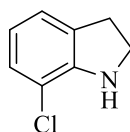
Prepared according to general procedure A on 6.8 mmol scale (948 mg, 6.5 mmol, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.56 (2 H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.12 (2 H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.55 (1 H, brs), 3.63 (2 H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.79 (1 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.98 (1 H, dd, $J = 7.2, 0.8 \text{ Hz}$), 7.90 (1 H, dd, $J = 7.2, 1.0 \text{ Hz}$). Data are consistent with reported literature values.^[317]

7-bromoindoline

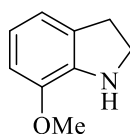
Prepared according to general procedure A on 10.2 mmol scale (2.0 g, 10.1 mmol, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.97 (1 H, brs), 6.56 (1 H, dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz), 7.02 (1 H, dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz), 7.15 (1 H, dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[318]

7-chloroindoline

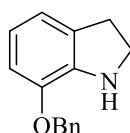
Prepared according to general procedure A on 2.0 mmol scale (303 mg, 2.0 mmol, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.11 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.98 (1H, brs), 6.62 (1 H, dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz), 6.98-7.02 (2 H, m). Data are consistent with reported literature values.^[255]

7-methoxyindoline

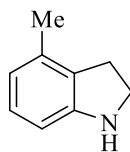
Prepared according to general procedure A on 3.7 mmol scale (531 mg, 3.6 mmol, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.58 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.63 – 6.68 (1 H, m), 6.68 – 6.73 (1 H, m), 6.77 – 6.82 (1 H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 30.5, 47.8, 55.4, 109.2, 117.2, 119.2, 130.4, 140.6, 145.5.^[255]

7-benzyloxyindoline

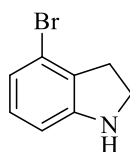
Prepared according to general procedure A on 1.3 mmol scale (293 mg, 1.3 mmol, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (2 H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.58 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.86 (1 H, brs), 5.07 (2 H, s), 6.64 – 6.74 (2 H, m), 6.81 (1 H, dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz), 7.29 – 7.46 (5 H, m). Data are consistent with reported literature values.^[319]

4-methylindoline

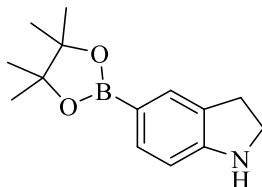
Prepared according to general procedure A on 2.3 mmol scale (295 mg, 2.2 mmol, 97%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (3 H, s), 2.97 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.57 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.50 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.55 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.94 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[320]

4-bromoindoline

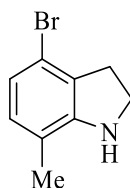
Prepared according to general procedure A on 1.5 mmol scale (297 mg, 1.5 mmol, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.59 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.90 (1H, brs), 6.52 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz), 6.78 – 6.89 (2 H, m). Data are consistent with reported literature values.^[321]

5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indoline

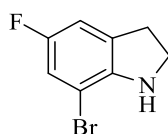
A dry flask was charged with 5-bromoindoline (200 mg, 1.01 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboron (512 mg, 2.02 mmol, 2 equiv) and potassium acetate (495 mg, 5.05 mmol, 5 equiv). Dioxane (5 mL) was added, then $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (37 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) and the mixture was stirred at 80 °C for 3 h (the solution was very viscous). It was then allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate (60 mL) and washed with water (60 mL). The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (3% EtOAc in pentane) to afford the title compound (17 mg, 0.07 mmol, 7%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (12 H, s), 3.02 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.57 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 – 7.53 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, $J = 1.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 25.0, 29.3, 47.3, 83.4, 108.6, 128.7, 131.1, 135.2, 154.5.

4-bromo-7-methylindoline

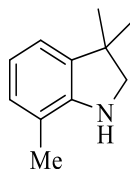
Prepared according to general procedure A on 3.6 mmol scale (488 mg, 2.3 mmol, 65%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3 H, s), 3.08 (2 H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.62 (2 H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.70 – 6.80 (2 H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 16.4, 31.5, 46.3, 116.7, 117.4, 121.1, 128.8, 129.9, 151.1.

7-bromo-5-fluoroindoline

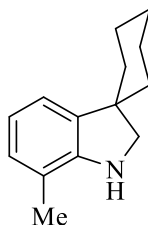
Prepared according to general procedure A, with NaBH_3CN (4 equiv), on 1.9 mmol scale (135 mg, 0.6 mmol, 33%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.13 (2 H, td, $J = 8.4, 1.0$ Hz), 3.62 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.80 (1H, brs), 6.79 (1 H, ddt, $J = 8.0, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (1H, ddt, $J = 8.7, 2.4, 0.9$ Hz, 1H).

3,3,7-trimethylindoline

Prepared according to general procedure B on 5.8 mmol scale (454 mg, 2.8 mmol, 48%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (6 H, s), 2.21 (3 H, s), 3.39 (2 H, s), 3.59 (1 H, brs), 6.77 (1 H, td, $J = 7.4, 2.1$ Hz), 6.89 – 7.02 (2 H, m). Data are consistent with reported literature values.^[322]

7'-methylspiro[cyclohexane-1,3'-indoline]

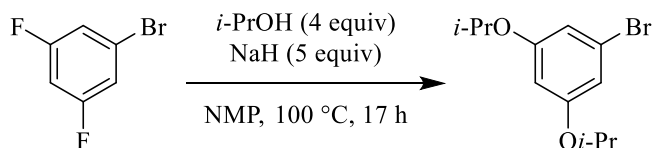
Prepared according to general procedure B on 3.5 mmol scale (390 mg, 1.9 mmol, 55%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 – 1.39 (4H, m), 1.47 – 1.56 (2 H, m), 1.60 – 1.73 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 3.40 (2 H, s), 6.67 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.78 – 6.90 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 16.8, 23.2, 25.8, 36.6, 46.5, 56.6, 119.7, 119.9, 120.2, 128.5, 138.3, 147.9.

3) Copper-catalyzed atropodistereoselective C-N coupling

a) Substrate synthesis

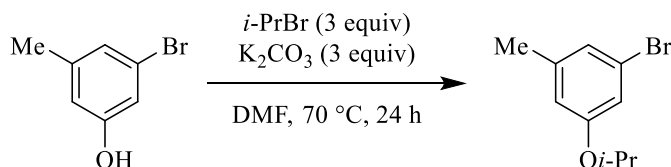
1-bromo-3,5-di*iso*-propoxybenzene



NaH (1.04 g, 20.73 mmol, 5 equiv) was diluted in NMP (20 mL). The mixture was cooled to 0 °C and *iso*-propanol (1.6 mL, 20.73 mmol, 4 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 15 min and then 1-bromo-3,5-difluorobenzene (1.0 g, 5.18 mmol, 1 equiv) was added. The mixture was stirred at 100 °C for 17 h. It was then allowed to cool to room temperature, diluted with diethyl ether (30 mL) and washed with a saturated solution of NH₄Cl. The organic layers were washed with water, then brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (cyclohexane) to afford the title compound as a colorless oil (816 mg, 2.99 mmol, 58%).

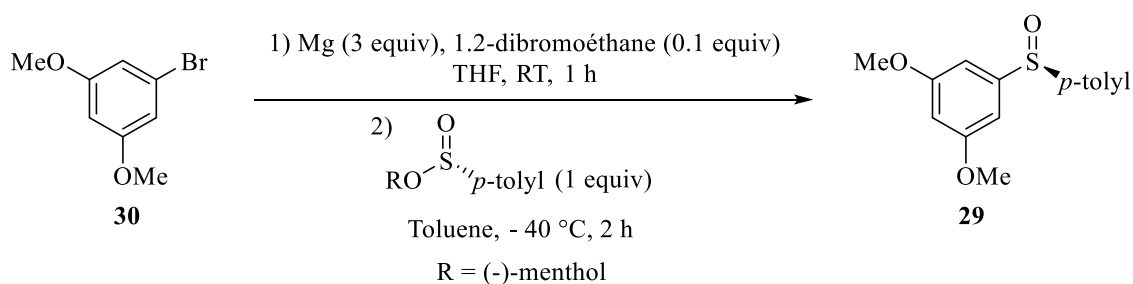
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (12 H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.47 (2 H, hept, *J* = 6.1 Hz), 6.34 (1 H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.62 (2 H, d, *J* = 2.2 Hz). Data are consistent with reported literature values.^[323]

1-bromo-3-*iso*-propoxy-5-methylbenzene



A flask was charged with 3-bromo-5-methylphenol (2 g, 10.69 mmol, 1 equiv) and K₂CO₃ (4.4 g, 32.08 mmol, 3 equiv). 2-bromopropane (3 mL, 32.08 mmol, 3 equiv) and *N,N*-dimethylformamide (20 mL) were added and the reaction mixture was heated at 70 °C for 24 h. It was then allowed to cool to room temperature, diluted with diethyl ether (30 mL) and washed with water (100 mL). The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (10% EtOAc in cyclohexane) to afford the title compound as a yellow oil (2.33 g, 10.17 mmol, 95%).

ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1022, 1114, 1137, 1155, 1179, 1270, 1304, 1373, 1384, 1455, 1567, 1595, 1605, 2922, 2977; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (6 H, d, *J* = 6.1 Hz), 2.29 (3 H, d, *J* = 0.6 Hz), 4.46 – 4.45 (1 H, m), 6.62 – 6.65 (1 H, m), 6.86 (1 H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.89 - 6.91 (1 H, m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 22.2, 70.4, 115.9, 116.1, 122.6, 124.5, 141.2, 158.8.

(S)-1,3-dimethoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene 29

To thermally activated magnesium turnings (744 mg, 30.60 mmol, 3 equiv) in THF (2.55 mL), was added 1,2-dibromoethane (90 μL , 1.04 mmol, 0.1 equiv). The suspension was allowed to cool to room temperature before the dropwise addition of a solution of 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene (2.21 g, 10.20 mmol, 1 equiv) in THF (7.85 mL). The reaction was stirred at room temperature for 1 h before being cannulated to a solution of (1*R*, 2*S*, 5*R*)-(-)-menthyl (*S*)-*p*-toluenesulfinate (3 g, 10.20 mmol, 1 equiv) in toluene (33 mL) at -40 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h, and then quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL). The reaction was warmed up to room temperature and the aqueous layer washed with CH_2Cl_2 (20 mL x 3) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Sublimation at 60 °C followed by recrystallization from CH_2Cl_2 /pentane to afford the title compound as a white powder (2.22 g, 8.01 mmol, 79%, >99% *ee*).

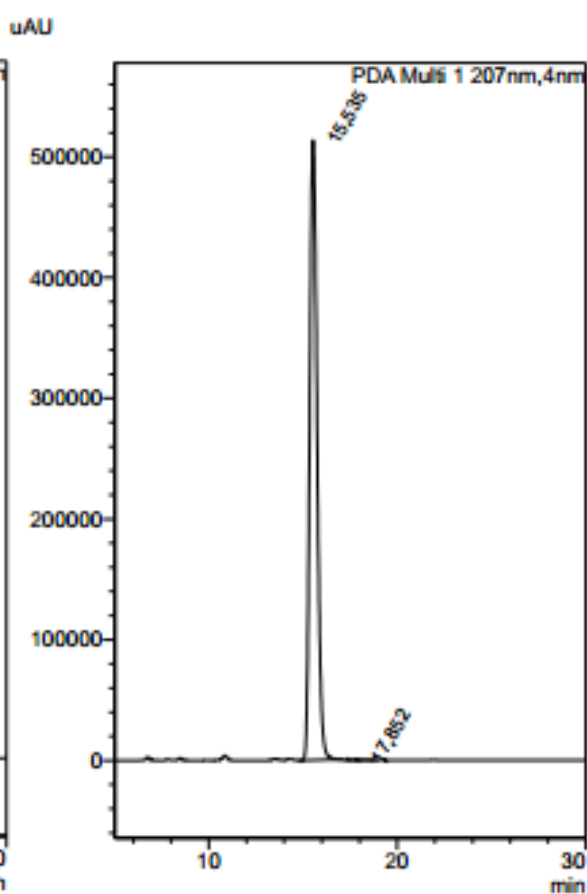
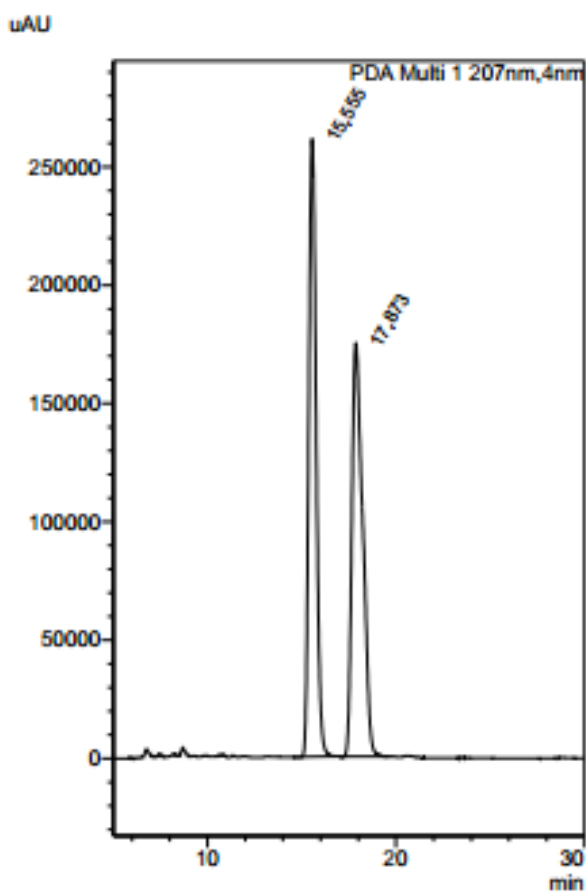
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}^+$: 277.0893. Found: 277.0889; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.12^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1015, 1035, 1050, 1089, 1154, 1204, 1284, 1301, 1334, 1423, 1456, 1580, 1596, 2836, 2990; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3 H, s), 3.80 (6 H, s), 6.45 - 6.49 (1 H, m), 6.78 (2 H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.24 - 7.29 (2 H, m), 7.55 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 55.8, 102.2, 103.3, 125.1, 130.2, 141.9, 142.6, 148.1, 161.5; **R_t** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min): 15.54 min (99.9%), 17.85 min (<0.1%).

<Sample Information>

Sample Name : JR215-0rac
 Data Filename : JR215-0rac_03.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2016-05-03.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 03/05/2016 14:12:02
 IA hex/proh 80/20 0.5ml/min

Sample Name : JR136recryst-en
 Data Filename : JR136recryst-en_01.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2016-05-03.lcb
 Vial # : 1-2
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 03/05/2016 17:12:38
 IA hex/proh 80/20 0.5ml/min

<PDA Chromatogram>



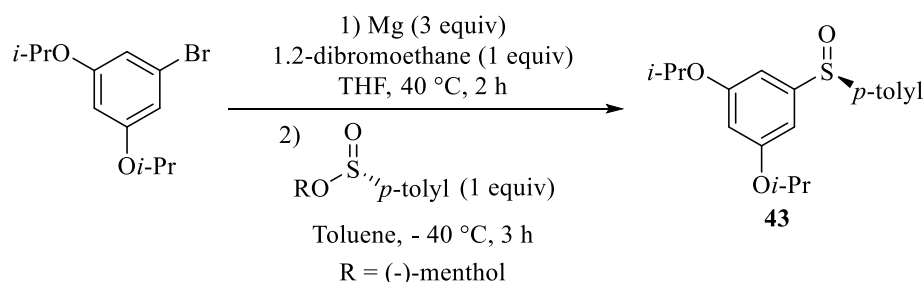
<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	15.535	7046714	261222	50.323
2	17.873	6956151	174601	49.677
Total		14002865	435823	100.000

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	15.535	13888042	513135	99.954
2	17.852	6458	154	0.046
Total		13894501	513288	100.000

(S)-1,3-Diisopropoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene 43

To thermally activated magnesium turnings (105 mg, 4.33 mmol, 3 equiv) in THF (1 mL), was cannulated a solution of 1,2-dibromoethane (0.12 mL, 1.44 mmol, 1 equiv) and 1-bromo-3-methyl-5-(propan-2-yloxy)benzene (394 mg, 1.44 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) dropwise. The reaction was stirred at 40 °C for 2 h. The mixture was then cannulated into a solution of (1*R*, 2*S*, 5*R*)-(-)-menthyl (*S*)-*p*-toluenesulfinate (425 mg, 1.44 mmol, 1 equiv) in toluene (5 mL) at -40 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h, and then quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL) mixed with water (50 mL). The reaction was warmed up to room temperature and the aqueous phase washed with CH₂Cl₂ (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (150 mL), brine (150 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Sublimation at 60 °C to remove the remaining menthyl sulfinate followed by column chromatography (10% EtOAc in cyclohexane) afforded the title compound as a colorless oil (277 mg, 0.83 mmol, 58%, 98% *ee*).

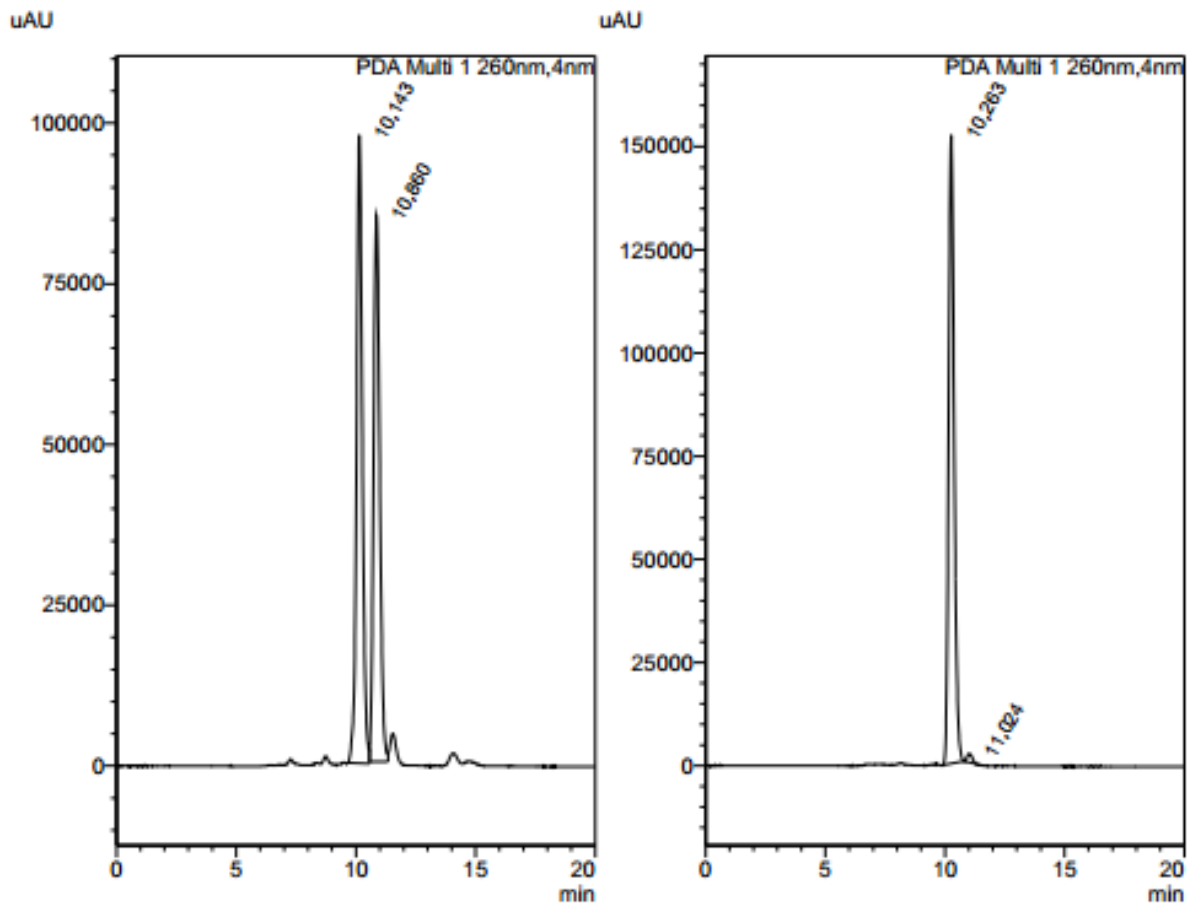
HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₅O₃S⁺: 333.1519. Found: 333.1503; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.48^\circ$ (*c* = 0.5 in CHCl₃); ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1016, 1033, 1053, 1089, 1111, 1137, 1156, 113, 1282, 1330, 1374, 1384, 1440, 1576, 1596, 2929, 2977; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (12 H, d, *J* = 6.1 Hz), 2.38 (3 H, s), 4.48 – 4.59 (2 H, m), 6.43 (1 H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.72 (2 H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.26 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.54 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 22.1, 70.5, 103.6, 106.4, 125.1, 130.1, 141.7, 142.7, 147.9, 159.8; **R_t** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min): 10.26 min (99%), 11.02 min (1%).

<Sample Information>

Sample Name : JF014-F1-rac
 Data Filename : JF014-F1-rac_02.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2016-11-16.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 16/11/2016 15:51:33
 IA hex/iproh 80/20 0.5ml/min

Sample Name : JF020-E1-en
 Data Filename : JF020-E1-en_01.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2016-12-12.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 13/12/2016 12:09:39
 IA Hex/IPA 80/20 0.5ml/min

<PDA Chromatogram>



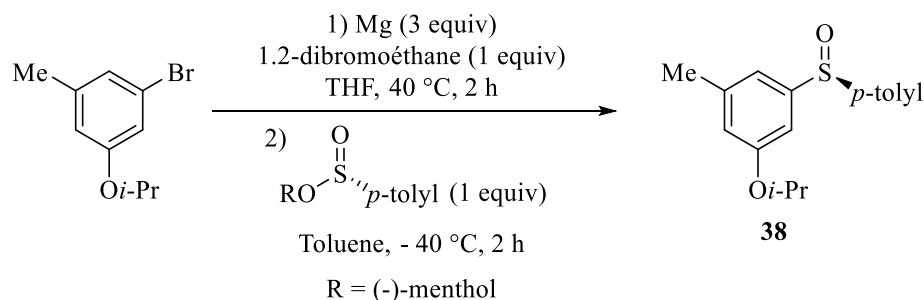
<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	10.143	1640272	97739	51.904
2	10.860	1519874	84963	48.095
Total		3160146	182702	100.000

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	10.263	2447864	152292	98.814
2	11.024	29374	2027	1.186
Total		2477238	154319	100.000

(S)-1-iso-propoxy-3-methyl-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene 38

To thermally activated magnesium turnings (706 mg, 29.07 mmol, 3 equiv) in THF (3 mL), was added a solution of 1,2-dibromoethane (0.84 mL, 9.69 mmol, 1 equiv) and 1-bromo-3-methyl-5-(propan-2-yloxybenzene (2.22 g, 9.69 mmol, 1 equiv) in THF (12 mL) dropwise. The reaction was stirred at 40 °C for 2 h. The mixture was then cannulated into a solution of (-)-menthyl (*S*)-*p*-toluenesulfinate (2.85 g, 9.69 mmol, 1 equiv) in toluene (30 mL) at -40 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h, and then quenched by the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (100 mL) mixed with water (100 mL). The reaction was allowed to warm up to room temperature and the aqueous phase washed with CH_2Cl_2 (150 mL x 3). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (250 mL), brine (300 mL) dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Sublimation at 60 °C followed by column chromatography (0 to 10% EtOAc in cyclohexane) afforded the title compound as a brown oil (2.22 g, 7.70 mmol, 79%, >99% *ee*).

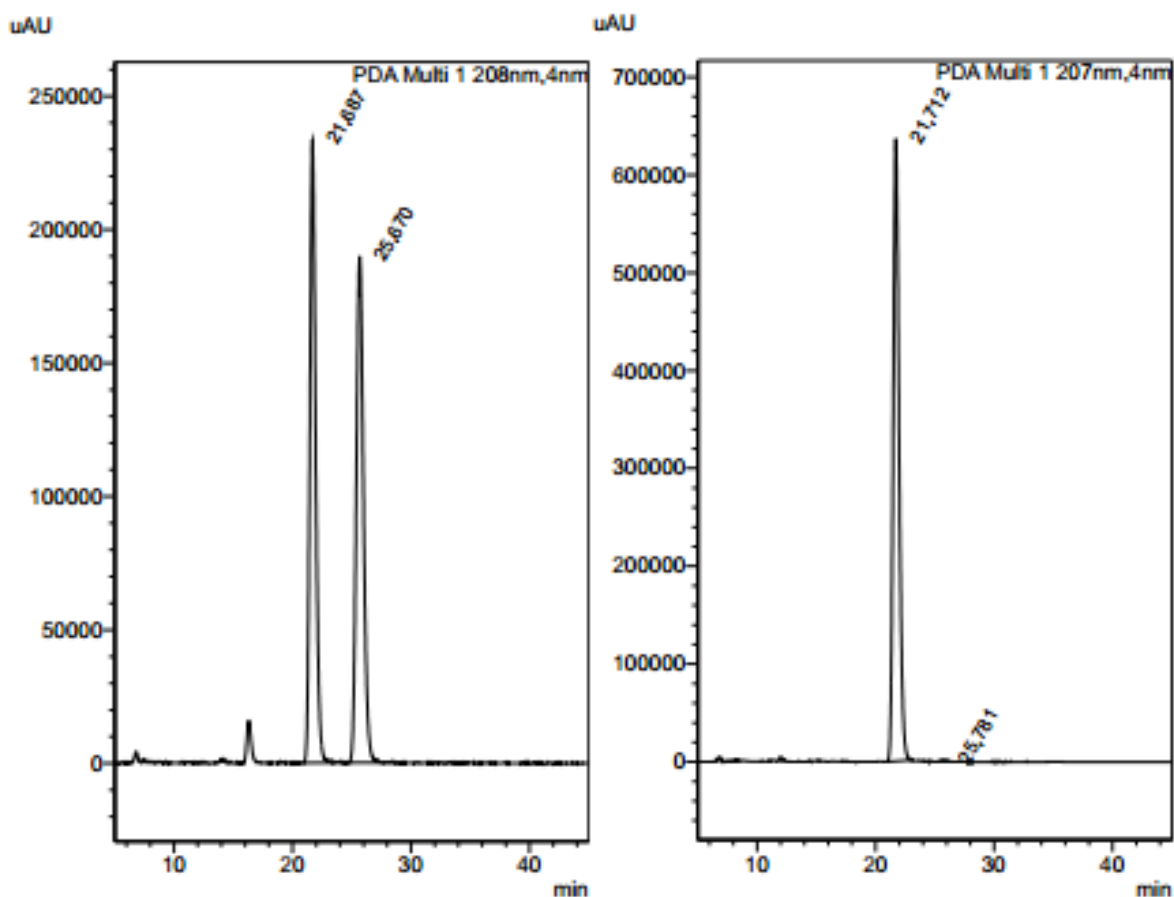
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}^+$: 289.1257. Found: 289.1289; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.6^\circ$ ($c = 0.51$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1027, 1051, 1092, 1115, 1138, 1158, 1180, 1276, 1316, 1384, 1454, 1492, 1574, 1596, 2923, 2977; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.31 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.32 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 4.51 - 4.61 (1 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.95 - 7.00 (2 H, m), 7.26 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 21.7, 22.1, 70.4, 108.3, 117.3, 119.8, 125.1, 130.1, 141.0, 141.7, 142.8, 146.9, 158.7; **R_t** (IA column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min): 21.71 min (99.7%), 25.78 min (0.3%).

<Sample Information>

Sample Name : JF066-F1_rac03
 Data Filename : JF066-F1_rac03_08.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9505_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2017-04-03.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 04/04/2017 05:47:36
 IA Hex/IPA 95/5 0.5ml/min

Sample Name : JF029-F1-en
 Data Filename : JF029-F1-en_02.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9505_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2017-04-04.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 04/04/2017 19:27:41
 IA Hex/IPA 95/5 0.5ml/min

<PDA Chromatogram>



<PDA Chromatogram>

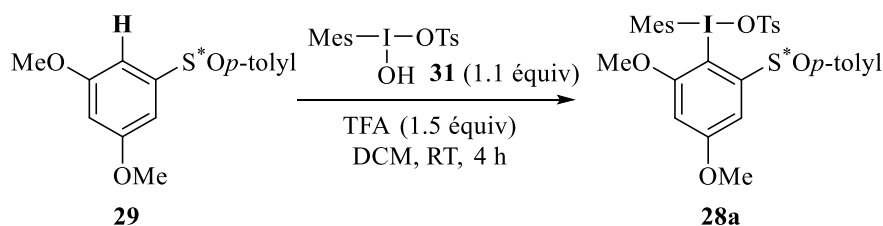
PDA Ch1 208nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	21,687	7939625	233386	49,954
2	25,670	7954350	189412	50,046
Total		15893975	422798	100,000

PDA Ch1 207nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	21,712	21598012	636179	99,703
2	25,781	64255	1679	0,297
Total		21662267	637858	100,000

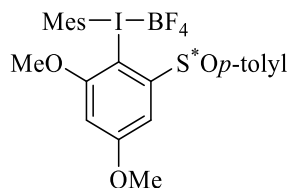
b) Synthesis of chiral hypervalent iodine reagents

(S)-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl 4-methylbenzenesulfonate 28a

(*S*)-1,3-Dimethoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene 5a (2 g, 7.237 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added to a solution of hydroxy(mesityl)iodanyl 4-methylbenzenesulfonate (3.475 g, 7.961 mmol, 1.1 equiv). Trifluoroacetic acid (1.97 mL, 10.856 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise, and the reaction stirred at room temperature for 4 h. When TLC showed complete consumption of the starting substrate, the reaction was concentrated *in vacuo*. Et₂O (80 mL) was added and the crude mixture was put in the freezer overnight to induce precipitation. The pale yellow precipitate was filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to afford the title compound as a pale yellow solid (5.01g, 7.237 mmol, 100%). **HRMS** (ESI) calcd for C₂₄H₂₆IO₃S: 521.0642. Found: 521.0681; [α]_D²⁰ = -110.8° (c = 1.0 in CHCl₃); ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1016, 1035, 1050, 1089, 1154, 1264, 1284, 1301, 1334, 1423, 1456, 1492, 1580, 1596, 2836, 2940, 3004; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (3 H, s), 2.34 (3 H, s), 2.37 (3 H, s), 2.53 (6 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 6.52 (1 H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.92 (2 H, s), 7.09 (2 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.28 – 7.32 (3 H, m), 7.60 (2 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.69 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 21.5, 21.7, 26.6, 56.6, 56.9, 88.8, 102.6, 104.5, 123.7, 126.2, 126.8, 128.7, 130.1, 131.2, 140.0, 140.1, 142.0, 142.3, 143.3, 143.8, 151.5, 159.8, 165.5.

General procedure C for counter-ion exchange:

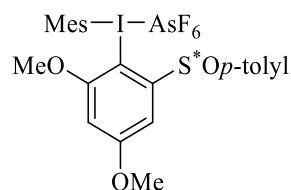
The iodane (1 equiv) in CH₂Cl₂ was washed three times with an aqueous solution of salt (10 equiv) in distilled H₂O. This was repeated a further two times. The solution was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give the expected product, which was used without further purification for the next step.

(S)-((2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl)tetrafluoroborate 28c

Prepared according to general procedure C on 1.444 mmol scale using NaBF₄ to afford the title compound as a pale yellow solid (878 mg, 1.444 mmol, 100%).

$[\alpha]_D^{20} = -121.7^\circ$ ($c = 1.06$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1026, 1057, 1163, 1224, 1285, 1306, 1380, 1404, 1428, 1458, 1558, 1580, 2927, 2954; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.42 (6 H, s), 3.66 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.99 (2 H, s), 7.28 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 21.7, 26.4, 57.0, 57.2, 84.5, 102.9, 107.0, 120.8, 126.6, 130.5, 131.2, 138.5, 142.5, 143.8, 144.1, 149.6, 159.9, 165.8; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ -1; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -149.

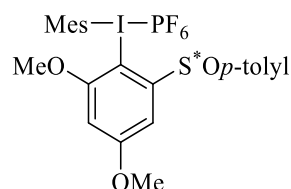
(S)-((2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl)hexafluoroarsane 28d



Prepared according to general procedure C on 0.289 mmol scale using NaAsF_6 to afford the title compound as a yellowish solid (197 mg, 0.2773 mmol, 96%).

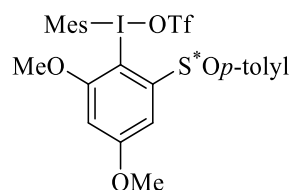
$[\alpha]_D^{20} = -116.4^\circ$ ($c = 1.16$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1027, 1075, 1166, 1223, 1286, 1307, 1427, 1459, 1557, 1581, 2955; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (6 H, s), 2.31 (3 H, s), 2.41 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.00 (2 H, s), 7.22 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.39 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 21.7, 26.3, 57.0, 57.2, 83.4, 103.0, 108.6, 119.6, 126.4, 130.7, 131.2, 137.4, 142.4, 143.8, 144.4, 147.7, 160.0, 165.8.

(S)-((2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl)hexafluorophosphane 28e



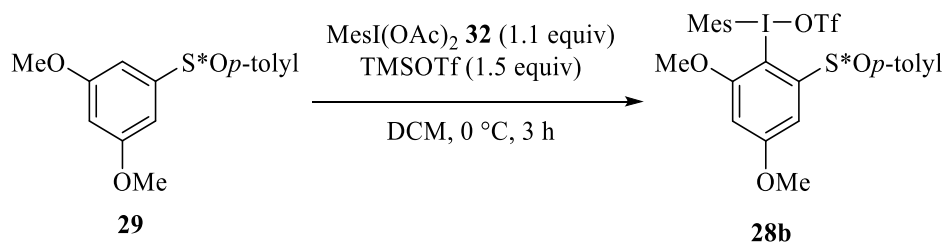
Prepared according to general procedure C on 0.1438 mmol scale using NaPF_6 to afford the title compound as an ocher-white solid (91 mg, 0.1366 mmol, 95%).

$[\alpha]_D^{20} = -119.6^\circ$ ($c = 1.04$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1027, 1080, 1166, 1223, 1307, 1406, 1428, 1459, 1555, 1581; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.29 - 2.34 (9 H, m), 2.41 (3 H, s), 3.62 (3 H, s), 3.99 (3 H, s), 6.64 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.01 (2 H, s), 7.24 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.39 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 21.7, 26.3, 57.0, 57.2, 83.4, 103.0, 108.3, 119.6, 126.4, 130.7, 131.2, 137.6, 142.4, 143.9, 144.4, 148.1, 160.0, 165.8; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -71.60 (d, $J = 715.3$ Hz).

(S)-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl trifluoromethanesulfonate 28b

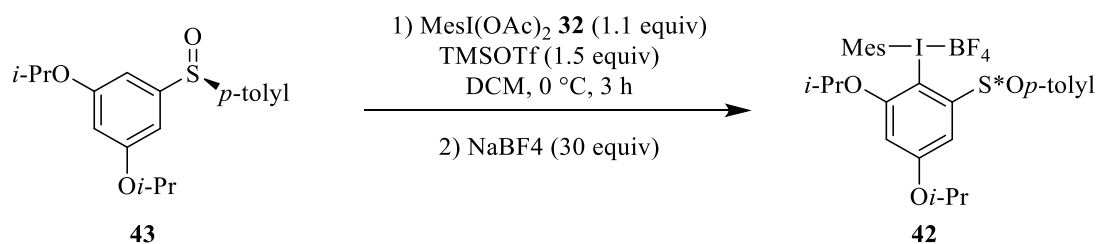
Prepared according to general procedure C on 0.1444 mmol scale using NaOTf to afford the title compound as a pale brown solid (91 mg, 0.1357 mmol, 94%).

Alternative procedure:



Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.4 mL, 2.17 mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C to a solution of iodomesitylene diacetate (580 mg, 1.59 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (6.8 mL). A solution of 1,3-dimethoxy-5-[(4-methylphenyl)sulfinyl]benzene (400 mg, 1.45 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) was added after 30 s, and the reaction stirred at 0 °C for 3 h. The reaction was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (150 mL of 60% EtOAc in cyclohexane and then 5% MeOH in CH₂Cl₂) afforded the title compound as a pale yellow solid (971 mg 1.45 mmol, 100%).

$[\alpha]_D^{20} = -104.9^\circ$ ($c = 0.36$ in CHCl₃); ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1061, 1027, 1158, 1223, 1241, 1380, 1402, 1428, 1455, 1558, 1581, 2927, 2988; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 2.48 (6 H, s), 3.66 (3 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.57 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.99 (2 H, s), 7.32 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 21.7, 26.5, 56.8, 57.0, 86.5, 102.8, 105.7, 122.4, 126.8, 130.4, 131.3, 139.3, 142.3, 143.8, 144.0, 150.6, 159.8, 165.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -78.2.

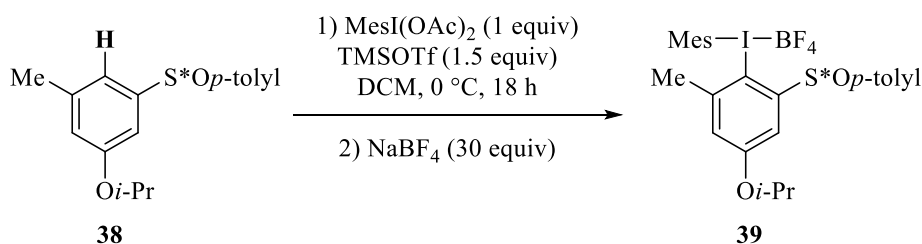
(S)-((2,4-diiso-propoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl)tetrafluoroborane 42

Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.20 mL, 1.15 mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C to a solution of iodomesitylene diacetate (307 mg, 0.84 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL). A solution of 1,3-diisopropoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene (255 mg, 0.77 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL) was

added after 30 s, and the reaction stirred at 0 °C for 3 h. The reaction was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (150 mL of 60% EtOAc in cyclohexane and then 5% MeOH in CH₂Cl₂). The product was then washed three times with an aqueous solution of NaBF₄ (842 mg, 7.67 mmol, 10 equiv) in distilled H₂O. This was repeated twice. The solution was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* scale to afford the title compound as a pale brown solid (409 mg, 0.62 mmol, 80%).

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₄IO₃S: 577.1268. Found: 577.1257; $[\alpha]_D^{20} = -67.7^\circ$ (c = 1.01 in CHCl₃); ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1032, 1056, 1107, 1158, 1184, 1225, 1301, 1386, 1454, 1576, 2927, 2979; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz) 1.26 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz) 1.41 (6 H, d, *J* = 6.1 Hz) 2.32 (3 H, s) 2.40 (3 H, s) 2.45 (6 H, s) 4.50 - 4.58 (1 H, m) 4.72 - 4.80 (1 H, m) 6.52 (1 H, d, *J* = 2.5 Hz) 7.00 (2 H, s) 7.26 - 7.28 (1 H, m) 7.40 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz) 7.72 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 20.6, 21.1, 21.5, 21.7, 22.0, 22.0, 26.6, 72.2, 73.3, 84.2, 105.1, 106.6, 120.9, 126.7, 130.7, 131.3, 138.9, 142.4, 143.9, 143.9, 150.6, 158.2, 164.1; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -149.34; **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ -1.

(S)-tetrafluoro((4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)(mesityl)iodaneyl)borane 39



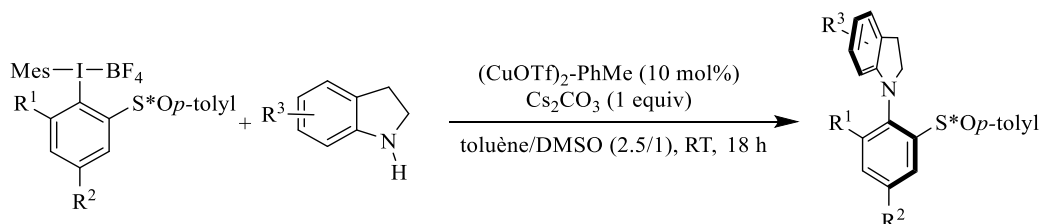
Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.94 mL, 5.20 mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C to a solution of iodomesitylene diacetate (1.26 g, 3.47 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (19 mL). A solution of 1-*isopropoxy*-3-methyl-5-(*p*-tolylsulfinyl)benzene 5c (1 g, 3.47 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (14 mL) was added after 30 s, and the reaction stirred at 0 °C for 18 h. The reaction was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography (20% acetone in cyclohexane). The product was then washed with an aqueous solution of NaBF₄ (3.80 g, 34.7 mmol, 10 equiv) in distilled H₂O. This was repeated twice. The solution was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. A few drops of CH₂Cl₂ and Et₂O (20 mL) were added and the crude mixture was put in the freezer overnight to induce precipitation. The brown precipitate was filtered, washed with ether and dried under vacuum to afford the title compound as an orange brown solid (1.07 g, 1.73 mmol, 50%).

HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₀IO₂S: 533.1006. Found: 533.1050; $[\alpha]_D^{20} = -90.0^\circ$ (c = 1.02 in CHCl₃); ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1032, 1056, 1106, 112, 1238, 1281, 1301, 1386, 1455, 1578, 2980, 2926; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.39 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 2.33 (3 H, s), 2.34 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 2.49 (6 H, s), 4.67 - 4.74 (1 H, m), 6.96 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 7.05 (2 H, s), 7.40 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.44 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 7.68 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 21.1,

21.7, 21.8, 21.9, 25.0, 26.2, 29.6, 71.9, 99.3, 113.9, 119.6, 122.9, 126.2, 126.5, 127.3, 128.1, 130.1, 131.2, 131.3, 138.7, 142.4, 143.6, 144.6, 145.7, 150.1, 162.4; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ ppm -1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -149.1.

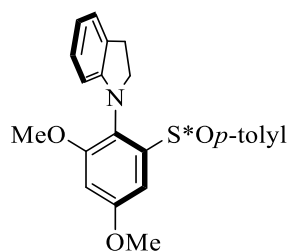
c) Synthesis of C-N atropoenriched coupling products

General procedure D for the atropodiastereoselective coupling reaction:



In an argon filled glovebox, copper(I) trifluoromethanesulfonate toluene complex (10 mol%) and Cs_2CO_3 (1 equiv) were loaded and sealed into a reaction tube, and removed from the glovebox. At room temperature, toluene was added to the reaction tube, followed by a solution of indoline ($c = 0.046$ mg/mL, 1 equiv) in toluene and then a solution of iodine 1a-c (1.5 equiv) in DMSO (ratio toluene/DMSO = 2.5/1). The reaction was then stirred at room temperature for 18 h. Saturated aqueous ammonium chloride solution and dichloromethane were added to the mixture. The organic layer was extracted, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* (at room temperature). Column chromatography afforded the title compound.

(*SaR*)-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 46

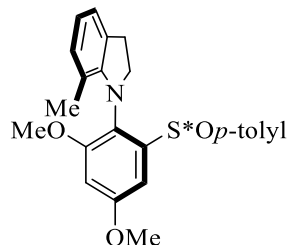


Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale in 3 h, using 7.5 mol% of catalyst, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale yellow viscous oil (30.0 mg, 0.076 mmol, 87%) with a diastereoisomeric ratio of 90:10 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: 393.1393. Found: 393.1373; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73.2^\circ$ ($c = 1.07$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1030, 1047, 1085, 1145, 1181, 1212, 1275, 1318, 1417, 1437, 1458, 1490, 1568, 1608, 2856, 2939, 3024, 3050, 3077; NMR data are reported for the major product: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (1 H, ddd, $J = 9.2, 8.5, 3.0$ Hz), 2.39 (3 H, s), 2.78 - 2.95 (2 H, m), 3.55 - 3.62 (1 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.16 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.71 (1 H, td, $J = 7.2, 0.9$ Hz), 6.98 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J = 2.6$

Hz), 7.54 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 28.9, 51.3, 55.9, 56.2, 99.4, 103.1, 107.6, 118.6, 121.2, 124.5, 127.2, 127.4, 128.7, 130.0, 142.2, 143.6, 148.4, 151.4, 158.7, 160.6.

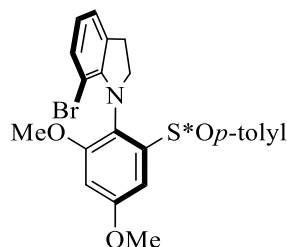
(SaR)-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-7-methylindoline 50



Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a grey viscous oil (29.6 mg, 0.0726 mmol, 83%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}^+$: 408.1628. Found: 408.1655; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115.4^\circ$ ($c = 0.82$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1030, 1048, 1084, 1144, 1181, 1212, 1255, 1274, 1316, 1436, 1463, 1568, 1600, 2852, 2925, 3011; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (3 H, s), 2.02 (1 H, ddd, $J = 9.9, 8.7, 2.8$ Hz), 2.40 (3 H, s), 2.63 - 2.74 (1 H, m), 2.78 - 2.87 (1 H, m), 3.26 (1 H, dt, $J = 11.4, 9.3$ Hz), 3.62 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.54 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1 H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.76 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 17.8, 21.7, 29.1, 53.0, 56.1, 56.2, 99.2, 102.0, 119.3, 120.1, 122.5, 124.7, 127.8, 129.7, 130.1, 130.3, 142.3, 143.0, 147.4, 148.8, 159.3, 160.4.

(SaR)-7-bromo-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 51

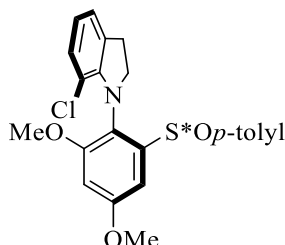


Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a dark green viscous oil (39.7 mg, 0.084 mmol, 96%) and with a diastereoisomeric ratio of 91:9 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3\text{S}^+$: 472.0577. Found: 472.0547; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1032, 1085, 1146, 1213, 1273, 1317, 1415, 1435, 1456, 1492, 1571, 1606, 2850, 2918, 2958; NMR data are reported for the major product: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 - 2.10 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.64 - 2.77 (1 H, m), 2.80 - 2.89 (1 H, m), 3.32 (1 H, dt, $J = 11.8, 9.3$ Hz), 3.64 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.53 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.57 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 7.25 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 28.7,

53.3, 56.2, 99.4, 101.9, 103.1, 120.3, 122.7, 123.7, 127.8, 130.1, 132.2, 132.5, 142.4, 143.0, 147.4, 148.0, 159.0, 160.8.

(*SaR*)-7-chloro-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 52



Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a brown viscous oil (33 mg, 0.077 mmol, 88%) and with a diastereoisomeric ratio of 89:11 (crude ^1H NMR spectra).

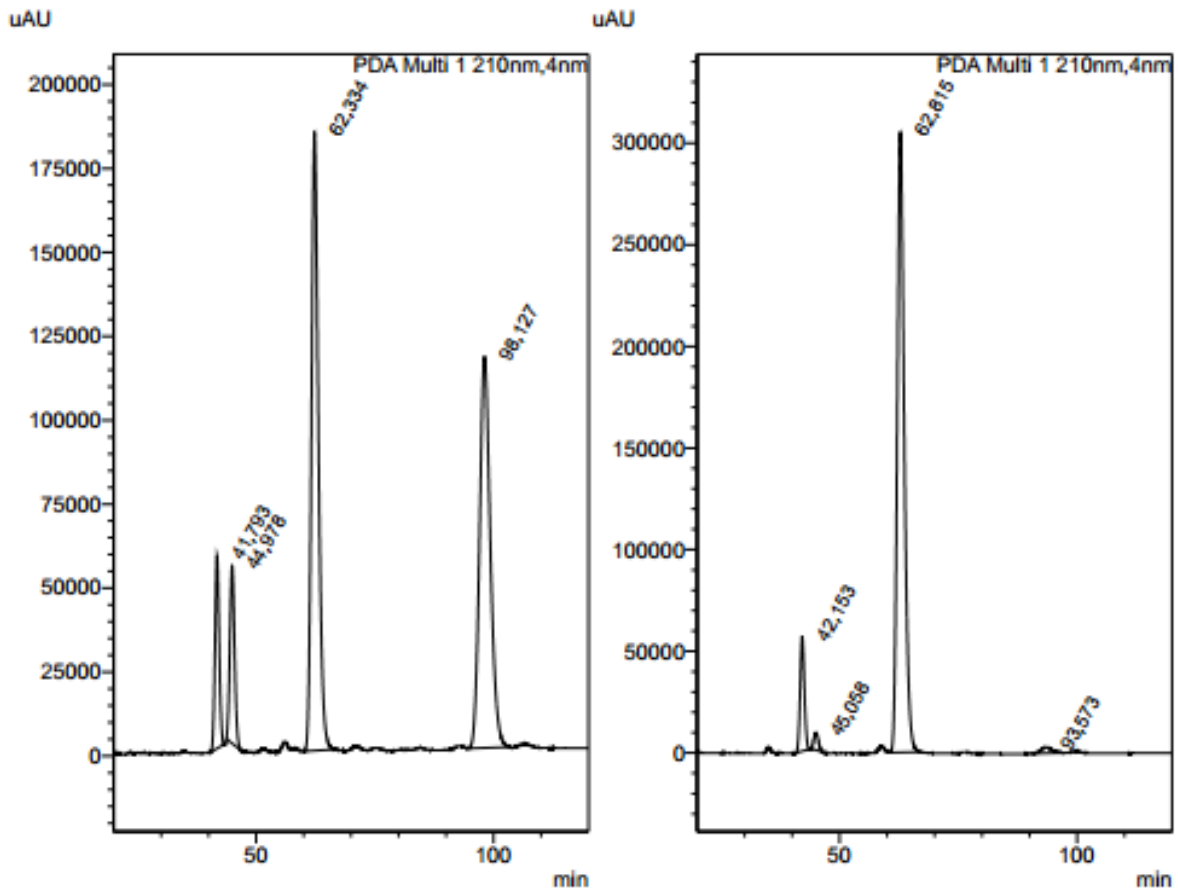
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3\text{S}^+$: 428.1082. Found: 428.1036; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1032, 1046, 1084, 1146, 1194, 1213, 1289, 1316, 1438, 1456, 1493, 1573, 1605, 1742, 257, 2925; NMR data are reported for the major product: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 - 2.10 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.65 - 2.77 (1 H, m), 2.81 - 2.91 (1 H, m), 3.30 - 3.40 (1 H, m), 3.65 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 6.53 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 6.64 (1 H, dd, $J=7.9, 7.3$ Hz), 6.91 - 6.98 (2 H, m), 7.25 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 28.9, 53.2, 56.2, 56.2, 99.3, 102.0, 115.9, 120.0, 123.1, 123.1, 127.8, 129.3, 130.1, 132.1, 142.3, 143.1, 146.3, 147.5, 158.9, 160.6; R_t (IA column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min): 42.15 min (10%), 45.06 min (2%), 62.82 min (87%), 93.57 min (2%). This result shows that the sulfoxide does not racemize during the coupling.

<Sample Information>

Sample Name : JF111_rac_01
 Data Filename : JF111_rac_01_05.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9505_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2017-07-21.lcb
 Vial # : 1-2
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 21/07/2017 15:04:10
 IA hex/iproh 95/5 0.5ml

Sample Name : JF046_en_01
 Data Filename : JF046_en_01_04.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9505_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2017-07-21.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 21/07/2017 12:43:39
 IA hex/iproh 95/5 0.5ml

<PDA Chromatogram>



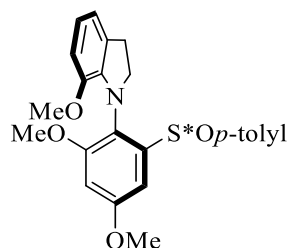
<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	41.793	3525893	57327	7.993
2	44.978	3628161	52822	8.224
3	62.334	18700040	184267	42.390
4	98.127	18260659	116570	41.394
Total		44114753	410987	100.000

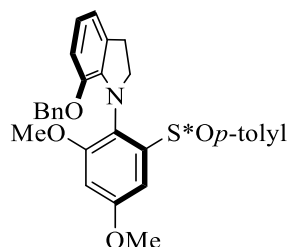
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	42.153	3499726	56360	9.780
2	45.058	571558	8546	1.597
3	62.815	31205824	305106	87.206
4	93.573	506874	3095	1.416
Total		35783982	373107	100.000

(SaR)-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-7-methoxyindoline 53

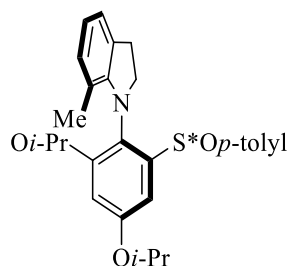
Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a dark green viscous oil (19.3 mg, 0.046 mmol, 52%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}^+$: 424.1577. Found: 424.1579; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -154.1^\circ$ ($c = 0.66$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1015, 1029, 1045, 1084, 1144, 1179, 1211, 1275, 1302, 1317, 1377, 1413, 1437, 1457, 1488, 1571, 1591, 1606, 1727, 2233, 2853, 2924; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 - 2.17 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.67 - 2.79 (1 H, m), 2.86 - 2.95 (1 H, m), 3.36 - 3.46 (1 H, m), 3.49 (3 H, s), 3.63 (3 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.52 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.62 - 6.66 (1 H, m), 6.70 (1 H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.73 - 6.78 (1 H, m), 7.23 (2 H, m, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.54 (2 H, m, $J = 8.1$ Hz); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 29.6, 52.7, 56.0, 56.1, 56.6, 98.7, 102.0, 111.9, 117.7, 119.7, 125.2, 127.6, 130.0, 131.1, 139.6, 142.0, 143.6, 146.8, 146.9, 158.3, 159.6.

(SaR)-7-(benzyloxy)-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 54

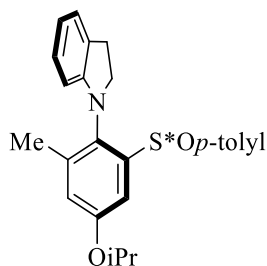
Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a dark green viscous oil (16 mg, 0.032 mmol, 37%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: 499.1812. Found: 499.1836; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117.9^\circ$ ($c = 0.07$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1030, 1044, 1085, 1144, 1189, 1211, 1276, 1303, 1436, 1456, 1490, 1572, 1591, 1607, 2852, 2923, 3033, 3064; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) 2.02 (1 H, ddd, $J = 9.9, 8.7, 2.9$ Hz), 2.38 (3 H, s), 2.74 (1 H, t, $J = 11.1$ Hz), 2.81 - 2.91 (1 H, m), 3.38 - 3.49 (1 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.77 (2 H, AB system, $J = 11.6$ Hz, $\Delta\nu = 44$ Hz), 6.41 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 - 6.70 (2 H, m), 6.74 - 6.78 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (2 H, m), 7.09 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.20 - 7.21 (1 H, m), 7.22 (2 H, s), 7.22 - 7.24 (2 H, m), 7.51 - 7.55 (2 H, m); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) 21.7, 29.5, 29.9, 52.8, 56.0, 70.5, 98.9, 101.9, 112.2, 117.8, 119.5, 124.8, 127.2, 127.4, 127.7, 128.2, 129.9, 131.1, 137.2, 139.5, 142.0, 143.7, 145.4, 146.6, 158.4, 159.6.

(SaR)-1-(2,4-diiso-propoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-7-methylindoline 55

Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a yellow viscous oil (40 mg, 0.087 mmol, 98%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}^+$: 464.2254. Found: 464.2229; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -133.9^\circ$ ($c = 0.88$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1024, 1046, 1083, 1112, 1133, 1206, 1311, 1375, 1424, 1471, 1565, 1599, 2923, 2976; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.08 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.41 (6 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.77 (3 H, s), 2.16 (1 H, ddd, $J = 10.1, 9.1, 3.9$ Hz), 2.40 (3 H, s), 2.68 (1 H, dt, $J = 15.0, 10.1$ Hz), 2.85 - 2.93 (1 H, m), 3.09 (1 H, q, $J = 9.9$ Hz), 4.32 (1 H, m), 4.79 (1 H, m), 6.47 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.23 - 7.29 (3 H, m), 7.59 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 17.8, 21.1, 21.7, 22.1, 22.2, 22.3, 29.5, 53.5, 70.3, 70.7, 100.7, 104.7, 119.6, 121.1, 122.2, 126.0, 127.8, 129.9, 130.1, 130.5, 142.2, 143.2, 146.8, 149.9, 157.1, 158.3.

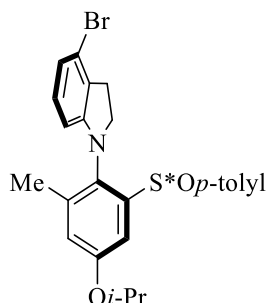
(SaR)-1-(4-iso-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 56

Prepared according to general procedure D on 0.161 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a brown grey viscous oil (41 mg, 0.101 mmol, 63%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}^+$: 406.1835. Found: 406.1800; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87.5^\circ$ ($c = 0.61$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1016, 1042, 1085, 1113, 1178, 1211, 1226, 1258, 1374, 1384, 1409, 1457, 1475, 1488, 1561, 1606, 1726, 2853, 2923, 2976; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.42 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.95 (3 H, s), 2.25 (1 H, td, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 2.39 (3 H, s), 2.82 - 2.99 (2 H, m), 3.32 (1 H, dt, $J = 11.0, 9.6$ Hz), 4.71 - 4.81 (1 H, m), 6.12 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67 - 6.72 (1 H, m), 6.87 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.96 - 7.01 (1 H, m), 7.10 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 21.7, 22.3, 22.3,

28.7, 51.8, 70.6, 107.5, 109.0, 118.4, 122.6, 124.7, 127.4, 127.8, 128.1, 130.1, 130.6, 140.1, 142.2, 143.5, 147.4, 150.8, 157.9.

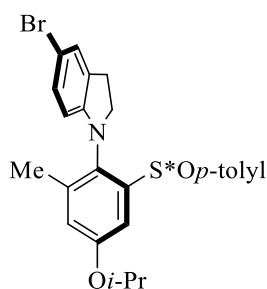
(SaR)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-4-bromoindoline 57



Prepared according to general procedure D on 0.164 mmol scale, column chromatography (80% EtOAc in pentane) afforded the title compound as an orange viscous oil (40 mg, 0.082 mmol, 50%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrNO}_2\text{S}^+$: 484.0940. Found: 484.0922; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.6^\circ$ ($c = 0.87$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1046, 1084, 1114, 1178, 1217, 1262, 1303, 1384, 1453, 1473, 1505, 1577, 1597, 1728, 2854, 2924, 2976; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.42 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.97 (3 H, s), 2.22 - 2.31 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.75 - 2.90 (1 H, m), 2.92 - 3.04 (1 H, m), 3.35 (1 H, q, $J = 10.2$ Hz), 4.69 - 4.81 (1 H, m), 6.01 (1 H, dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz), 6.79 - 6.83 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.86 - 6.88 (1 H, m), 7.27 (2 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 21.7, 22.2, 30.0, 51.1, 70.7, 106.0, 109.2, 119.9, 121.2, 122.5, 127.4, 128.5, 129.6, 129.8, 130.2, 140.1, 142.5, 143.2, 147.2, 151.8, 158.1.

(SaR)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-bromoindoline 58

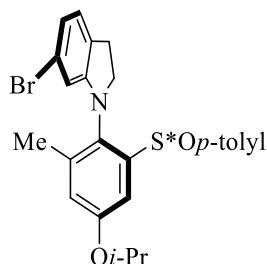


Prepared according to general procedure D on 0.164 mmol scale, column chromatography (80% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a red brown viscous oil (36 mg, 0.074 mmol, 45%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra). Recrystallization in THF/CHCl_3 afforded mono-crystals suitable for X-Ray diffraction analysis.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrNO}_2\text{S}^+$: 484.0940. Found: 484.0925; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -94.8^\circ$ ($c = 1.68$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1050, 1083, 1112, 1174, 1228, 1266, 1307, 1373, 1384, 1479, 1567, 1596, 1737, 2856, 2924, 2977; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz) 1.42 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz)

1.95 (3 H, s) 2.27 (1 H, td, $J = 9.3, 3.9$ Hz) 2.39 (3 H, s) 2.83 - 2.97 (2 H, m) 3.28 - 3.39 (1 H, m) 4.75 (1 H, m) 5.95 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz) 6.87 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz) 7.06 (1 H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz) 7.16 - 7.20 (1 H, m) 7.25 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.50 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.55 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 21.7, 22.2, 28.5, 52.1, 70.7, 108.6, 109.3, 109.9, 122.6, 127.3, 127.8, 129.8, 130.1, 130.5, 140.0, 142.4, 143.2, 147.3, 149.9, 158.1.

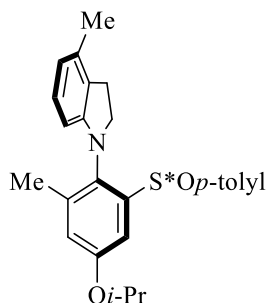
(SaR)-1-(4-iso-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-6-bromoindoline 59



Prepared according to general procedure D on 0.164 mmol scale, column chromatography (80% EtOAc in pentane) afforded the title compound as an orange viscous oil (46 mg, 0.092 mmol, 56%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude $^1\text{H NMR}$ spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNNaO}_2\text{S}^+$: 506.0760. Found: 506.0749; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1046, 1084, 1113, 1178, 1227, 1266, 1302, 1375, 1415, 1474, 1488, 1602, 1737, 2852, 1923, 2976; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.43 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.97 (3 H, s), 2.31 - 2.37 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.76 - 2.94 (2 H, m), 3.32 - 3.42 (1 H, m), 4.70 - 4.81 (1 H, m), 6.12 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.77 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.91 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.23 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (2 H, d, $J = 8.1$), 7.56 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 21.7, 22.3, 28.2, 52.3, 70.7, 109.6, 110.2, 120.9, 121.6, 122.5, 125.8, 127.2, 127.2, 129.4, 130.1, 140.2, 142.3, 143.1, 147.2, 152.1, 158.1.

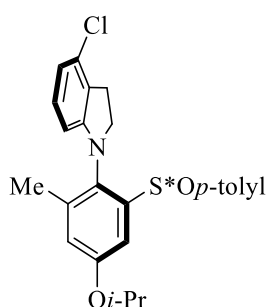
(SaR)-1-(4-iso-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-4-methylindoline 60



Prepared according to general procedure D on 0.110 mmol scale, column chromatography (10% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown viscous oil (28 mg, 0.067 mmol, 61%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude $^1\text{H NMR}$ spectra).

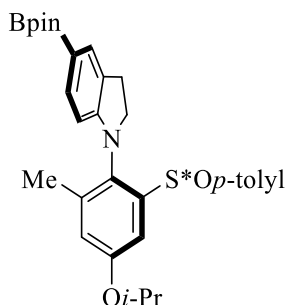
HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{30}NO_2S^+$: 420.1992. Found: 420.1995; $[\alpha]_D^{20} = -41.7^\circ$ ($c = 0.45$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1045, 1083, 1115, 111, 1207, 1236, 1262, 1304, 1375, 1466, 1487, 1597, 1728, 2853, 2924, 3042; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz) 1.42 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz) 1.95 (3 H, s) 2.23 (3 H, s) 2.25 - 2.30 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.69 - 2.81 (1 H, m) 2.83 - 2.94 (1 H, m) 3.31 (1 H, q, $J = 9.9$ Hz), 4.72 - 4.82 (1 H, m) 5.97 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz) 6.54 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz) 6.86 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz) 6.91 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz) 7.26 (2 H, d, $J = 8.0$) 7.53 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz) 7.57 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 18.1, 18.8, 21.7, 22.3, 27.5, 31.1, 51.6, 70.6, 105.1, 108.9, 119.8, 122.6, 126.7, 127.5, 127.9, 130.1, 130.8, 134.2, 140.1, 142.2, 143.6, 147.4, 150.6, 157.9.

(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-4-chlorolindoline 61



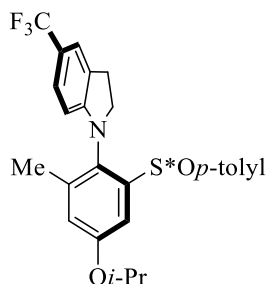
Prepared according to general procedure D on 0.110 mmol scale, column chromatography (20% Et_2O in petroleum ether) afforded the title compound as a pale brown viscous oil (26 mg, 0.058 mmol, 53%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude 1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{27}ClNO_2S^+$: 440.1446. Found: 440.1421; $[\alpha]_D^{20} = -43.8^\circ$ ($c = 0.61$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1045, 1085, 1114, 1181, 1212, 1263, 1385, 1456, 1474, 1601, 1735, 2854, 2924; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.42 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.97 (3 H, s), 2.25 - 2.33 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.85 (1 H, dt, $J = 16.2, 10.7$ Hz), 2.97 - 3.06 (1 H, m), 3.36 (1 H, q, $J = 10.1$ Hz), 4.72 - 4.79 (1 H, m), 5.97 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.91 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 18.1, 21.7, 22.3, 28.0, 29.9, 51.5, 70.7, 105.5, 109.2, 118.4, 122.5, 126.3, 127.4, 129.4, 129.8, 130.2, 130.9, 140.1, 142.5, 143.2, 147.2, 152.0, 158.1.

(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indoline 62

Prepared according to general procedure D on 0.088 mmol scale, column chromatography (25% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a brown pinkish viscous oil (25.6 mg, 0.048 mmol, 55%) and with a diastereoisomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{BNO}_4\text{S}^+$: 532.2687. Found: 532.2631; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.1^\circ$ ($c = 0.57$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1046, 1085, 1107, 1145, 1213, 1256, 1293, 1324, 1350, 1381, 1434, 1470, 1608, 2928, 2977; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12 H, s), 1.42 (6 H, d, $J = 5.8$ Hz), 1.95 (3 H, s), 2.17 - 2.29 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.78 - 2.97 (2 H, m), 3.34 (1 H, q, $J = 9.6$ Hz), 4.75 (1 H, m), 6.10 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46 - 7.53 (3 H, m), 7.54 - 7.60 (2 H, m); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 21.7, 22.3, 25.0, 25.1, 28.2, 30.5, 51.8, 70.6, 83.4, 106.7, 109.1, 122.4, 127.4, 127.5, 129.7, 130.1, 131.1, 135.7, 140.2, 142.4, 143.2, 147.1, 153.4, 158.0.

(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)indoline 63

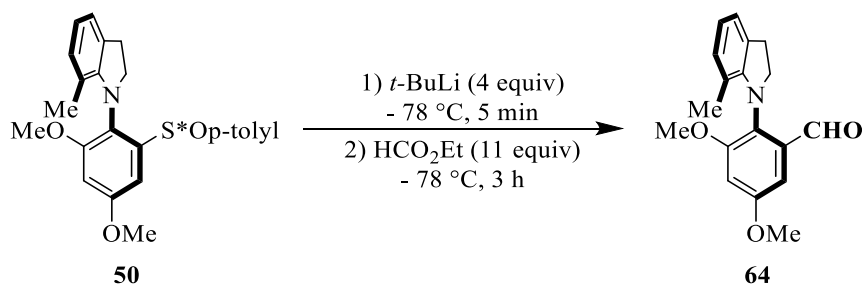
Prepared according to general procedure D on 0.164 mmol scale, column chromatography (20% Et_2O in petroleum ether) afforded the title compound as a pale brown viscous oil (27 mg, 0.057 mmol, 35%) and with a diastereoisomeric ratio of 87:13 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}^+$: 474.1709. Found: 474.1693; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.1^\circ$ ($c = 0.93$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1057, 1103, 1148, 1193, 1262, 1298, 1324, 1423, 1480, 1506, 1621, 2930, 3406; NMR data are reported for the major product: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, s), 1.42 (3 H, s), 1.97 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.40 - 2.44 (1 H, m), 2.85 - 3.04 (2 H, m), 3.42 (1 H, q, $J = 10.1$ Hz), 4.72 - 4.79 (1 H, m), 6.05 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.20 - 7.26 (3 H, m), 7.30 (1 H, s), 7.49 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 21.7, 22.2, 22.2, 28.2, 52.2, 70.7, 106.2, 109.7, 120.1 (q, $J = 32$ Hz), 121.9 (q, $J = 3.8$ Hz), 122.5, 125.1 (q, $J = 271$

Hz), 125.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.3, 128.4, 129.1, 130.2, 140.1, 142.5, 142.9, 147.0, 153.3, 158.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.7.

d) Post-functionalizations

(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzaldehyde **64**



(*SaR*)-1-(2,4-dimethoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-7-methylindoline **50** (22 mg, 0.054 mmol, 1 equiv) was diluted in THF (1 mL) and *t*-Buli (130 μL , 1.7 M in pentane, 0.208 mmol, 4 equiv) was added at -78 $^\circ\text{C}$. After 5 min, ethyl formate (50 μL , 0.608 mmol, 11 equiv) was added in one portion. The mixture was stirred at -78 $^\circ\text{C}$ for 3h and then quenched with MeOH (1 mL). The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and a preparative thin layer chromatography (3% EtOAc in cyclohexane) afforded the title compound as a yellow oil (8 mg, 0.027 mmol, 50%, 96% *ee*).

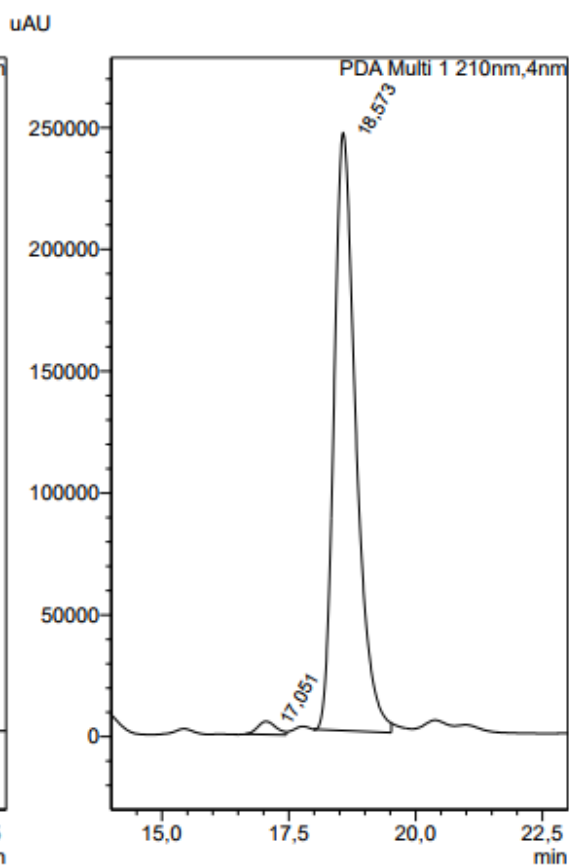
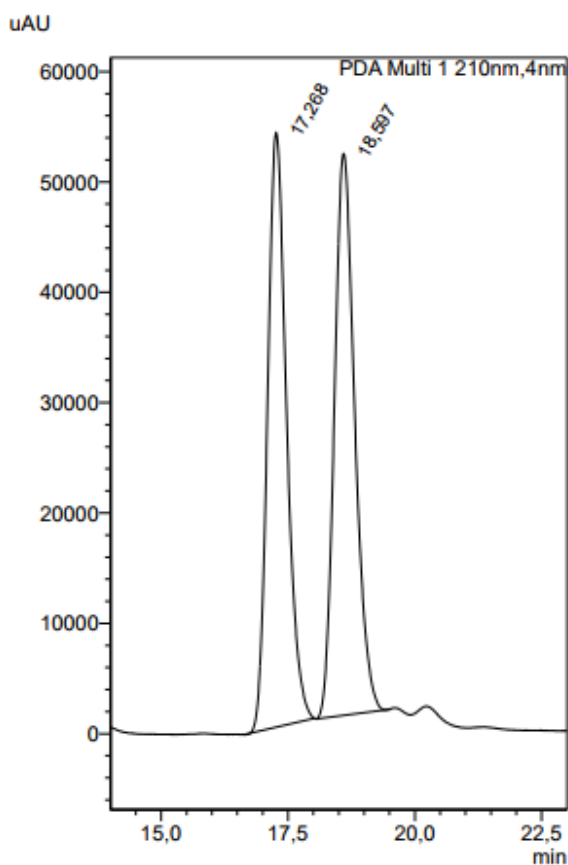
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$: 298.1438. Found: 298.1451; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1062, 1154, 1201, 1223, 1281, 1324, 1338, 1377, 1439, 1464, 1488, 1603, 1687, 1739, 2852, 2924; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (3 H, s), 3.13 - 3.24 (2 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.71 - 3.76 (1 H, m), 3.78 - 3.84 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 6.63 - 6.68 (1 H, m), 6.71 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.73 - 6.77 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.02 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.54 (1 H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.2, 29.5, 55.9, 56.1, 56.6, 100.2, 105.9, 118.9, 119.1, 122.7, 129.8, 130.2, 133.1, 136.1, 149.6, 159.2, 159.2, 192.5; **R_t** (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.5 mL/min): 17.05 min (2%), 18.57 min (98%).

<Sample Information>

Sample Name : JF0113-rac_02
 Data Filename : JF0113-rac_02_06.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9901_0-5ml.lcm
 Batch Filename : 2017-07-24.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 25/07/2017 00:23:28
 IA hex/iproh 99/1 0.5ml

Sample Name : JF115A-MINUS100_01
 Data Filename : JF115A-MINUS100_01_01.lcd
 Method Filename : Hex_IPA_9901_0-5-ml-TemF25.lc
 Batch Filename : 2017-08-30.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 30/08/2017 13:20:34
 IA hex/iproh 99/1 0.5ml

<PDA Chromatogram>



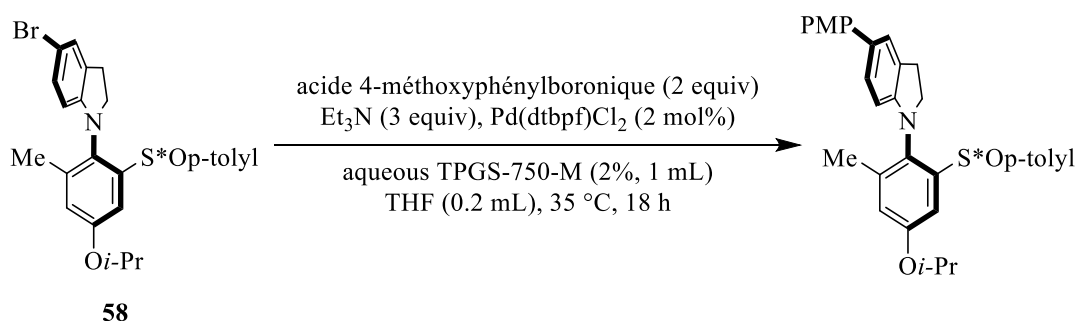
<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	17.268	1396321	53838	49.571
2	18.597	1420515	50890	50.429
Total		2816836	104728	100.000

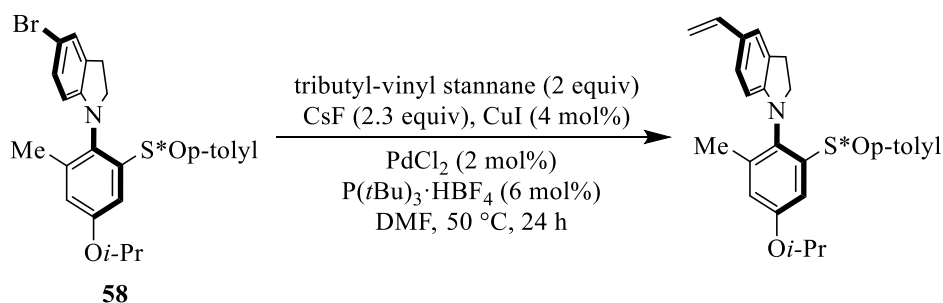
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	17.051	134844	5348	1.800
2	18.573	7358584	245293	98.200
Total		7493428	250641	100.000

(SaR)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-(4-methoxyphenyl)indoline^[258]

(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-bromoindoline **58** (69 mg, 142 μmol , 1 equiv), 4-methoxyphenylboronic acid (43 mg, 284 μmol , 2 equiv) and Pd(dtbpf)Cl₂ (1.9 mg, 2.8 μmol , 2 mol%) were weighted in a reaction tube. The tube was purged with argon, before addition of Et₃N (0.06 mL, 0.427 mmol, 3 equiv), aqueous TPGS-750-M (2% w/w, 1 mL) and THF (0.2 mL). The reaction mixture was heated at 35 °C during 18 h. After cooling to room temperature, brine solution and CH₂Cl₂ were added to the mixture. The organic layer was extracted, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. A column chromatography (20% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale yellow solid (54 mg, 0.105 mmol, 74%) with a diastereomeric ratio >95:5 (crude ¹H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₄NO₃S⁺: 512.2254. Found: 512.2244; [α]_D²⁰ = -170.0 ° (c = 0.76 in CHCl₃); ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1041, 1084, 1112, 1179, 1246, 1276, 1299, 1372, 1384, 1440, 1475, 1491, 1611, 2857, 2927, 2976; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.43 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.99 (3 H, s), 2.30 (1 H, td, *J* = 9.3, 3.6 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.89 - 3.04 (2 H, m), 3.31 - 3.42 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.77 (1 H, dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz), 6.16 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.93 - 6.96 (2 H, m), 7.17 - 7.20 (1 H, m), 7.25 (2 H, s), 7.30 (1 H, s), 7.44 - 7.48 (2 H, m), 7.53 - 7.56 (2 H, m), 7.59 (1 H, d, *J* = 2.9 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 18.2, 21.7, 22.3, 28.8, 52.1, 55.5, 70.7, 107.6, 109.1, 114.3, 122.6, 123.4, 126.4, 127.5, 127.6, 128.8, 130.1, 130.5, 131.5, 134.5, 140.2, 142.3, 143.5, 147.4, 149.9, 158.0, 158.5.

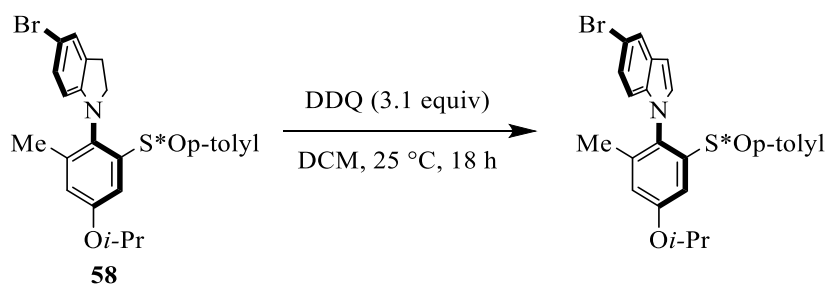
(SaR)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-vinylindoline^[260]

(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-bromoindoline **58** (41 mg, 84.6 μmol , 1 equiv), cesium fluoride (30 mg, 197.5 μmol , 2.3 equiv), palladium(II) chloride (0.3 mg, 1.7 μmol , 2

mol%), copper(I) iodide (0.68 mg, 3.6 μmol , 4 mol%) and tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (1.5 mg, 5.2 μmol , 6 mol%) were weighted in a pressure tube. The tube was purged with argon, before addition of DMF (1 mL) and tributyl-vinyl stannane (50 μL , 170 μmol , 2 equiv). The reaction mixture was purged with argon, before heating at 50 °C during 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc (5 mL), filtered with PTFE 50 μm filter, washed with EtOAc (5 mL) and water (5 mL). The organic layer was extracted, washed with brine (10 mL), water (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered off and evaporated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude mixture showed full conversion to the desired product. The crude was subjected to a first column chromatography on silica gel with pentane/EtOAc (4:1) to afford a mixture of product and tributyltin bromide. This mixture was diluted with CH_2Cl_2 . 1M NaOH sol. (5 mL) was added and the mixture was stirred vigorously during 1 h. The organic layer was extracted, washed with 1M KF sol. (3 x 10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered off and evaporated under reduced pressure. The crude was subjected to a first column chromatography on silica gel with pentane/EtOAc (4:1) to afford the title compound as a clear oil (27 mg, 0.062 mmol, 74%) with a diastereomeric ratio > 95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}^+$: 431.1914. Found: 431.1894; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68^\circ$ ($c = 0.90$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1044, 1112, 1259, 1374, 1472, 1494, 1609, 2976; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.42 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.94 - 1.98 (3 H, s), 2.26 (1 H, td, $J = 9.4, 3.5$ Hz), 2.39 (3 H, s), 2.84 - 2.98 (2 H, m), 3.29 - 3.40 (1 H, m), 4.76 (1 H, dt, $J = 12.1, 6.0$ Hz), 5.01 (1 H, dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz), 5.53 (1 H, dd, $J = 17.5, 0.9$ Hz), 6.05 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.63 (1 H, dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 - 7.05 (1 H, m), 7.21 - 7.27 (3 H, m), 7.50 - 7.54 (2 H, m), 7.57 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 21.7, 22.3, 28.5, 52.0, 70.6, 107.1, 109.1, 109.5, 122.2, 122.5, 127.0, 127.4, 128.5, 128.6, 130.1, 130.2, 137.1, 140.1, 142.3, 143.4, 147.3, 150.7, 158.0.

(*SaR*)-5-bromo-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-1*H*-indole^[261]



(*SaR*)-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-5-bromoindoline **58** (50 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) was diluted in DCM (5 mL) and DDQ (73 mg, 0.32 mmol, 3.1 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 h, then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The organic layers were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under *vacuum*. A column chromatography (20% EtOAc in

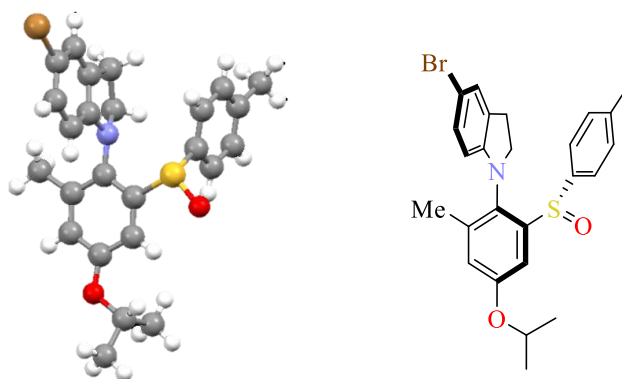
cyclohexane) afforded the expected product as a white solid (45 mg, 0.09 mmol, 90%) with a diastereomeric ratio >95:5 (crude ^1H NMR spectra).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_2\text{S}^+$: 504.0603. Found: 504.0599; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -148.5^\circ$ ($c = 0.67$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1051, 1083, 1108, 1179, 1198, 1228, 1266, 1304, 1323, 1375, 1384, 1479, 1508, 1563, 1596, 1737, 2853, 2924, 2977; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.44 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.74 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 4.75 - 4.83 (1 H, m), 6.23 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.45 (1 H, dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz), 6.91 - 6.95 (2 H, m), 7.04 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.29 (1 H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.80 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 16.9, 21.7, 22.2, 22.2, 70.9, 102.9, 108.5, 112.2, 114.0, 121.2, 123.5, 125.7, 126.2, 126.4, 129.9, 130.0, 130.3, 135.5, 140.3, 141.6, 142.4, 146.0, 159.0.

e) X-Ray Data CCDC 1582251

(SaR)-5-bromo-1-(4-*iso*-propoxy-2-methyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)indoline 58

Recrystallization in THF/ CHCl_3 afforded mono-crystals suitable for X-Ray diffraction analysis.



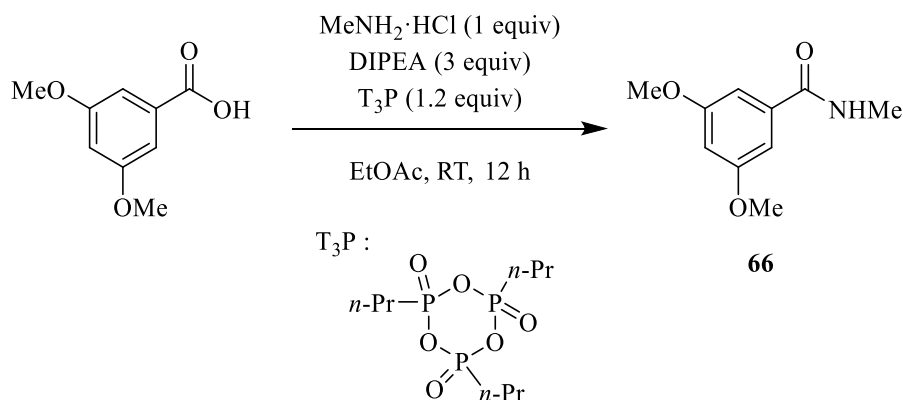
General data	
Formula	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{S}$
Space group	$P 2_1/C$
Cell lengths	a 9.8389(3) b 18.6798(6) c 12.3193(2)
Cell angles	α 90 β 99.934(2) γ 90
Cell volume	2230.2
Z, Z'	Z: 4 Z': 0
Symmetry cell setting	Monoclinic
R_1	4.2

4) Copper-catalyzed atropenantioselective C-N coupling

a) Substrate synthesis

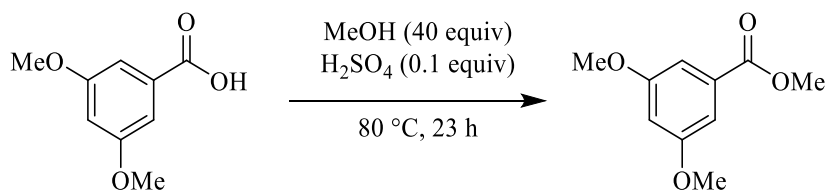
i) Substrates for the optimisation of the directing group

3,5-dimethoxy-*N*-methylbenzamide

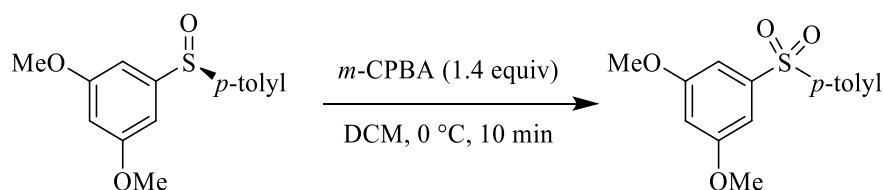


A flask was charged with 3,5-dimethoxybenzoic acid (5.0 g, 27.45 mmol, 1.05 equiv), methylammonium chloride (1.8 g, 26.14 mmol, 1 equiv), DIPEA (13 mL, 78.66 mmol, 3 equiv) and T_3P 50% in EtOAc (18.5 mL, 31.4 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (80 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (3.95 g, 20.23 mmol, 77%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (3 H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (6 H, s), 6.07 (1 H, brs), 6.57 (1 H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.87 (2 H, d, $J = 2.3$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[176]

Methyl 3,5-dimethoxybenzoate

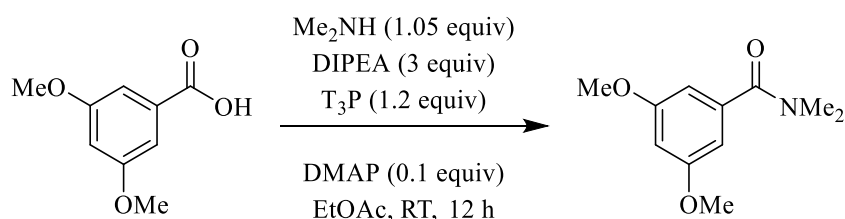


3,5 dimethoxybenzoic acid (1.0 g, 5.49 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (10 mL). Then sulphuric acid (0.04 mL, 0.75 mmol, 0.14 equiv) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 80 °C for 23 h. and then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (25 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (967 mg, 4.93 mmol, 90%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (6 H, s), 3.91 (3 H, s), 6.65 (1 H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (2 H, d, $J = 2.4$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[324]

1,3-dimethoxy-5-tosylbenzene

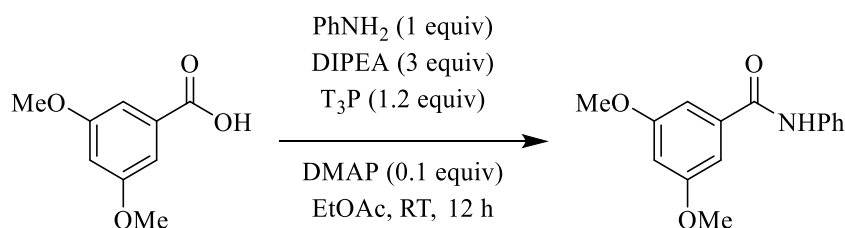
1,3-dimethoxy-5-(4-methylbenzenesulfinyl)benzene (500 mg, 1.81 mmol, 1 equiv) was dissolved in DCM (2 mL). Then a solution of *m*-CPBA (583 mg, 2.53 mmol, 1.4 equiv) in DCM (2 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min and then diluted with DCM (10 mL) and MeOH (1 mL). The organic layer was then washed with a solution of NaOH 2M (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (529 mg, 1.81 mmol, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3 H, s), 3.80 (6 H, s), 6.57 (1 H, t, *J* = 2.3 Hz), 7.04 (2 H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.29 (2 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (2 H, d, *J* = 8.1 Hz).

3,5-dimethoxy-*N,N*-dimethylbenzamide

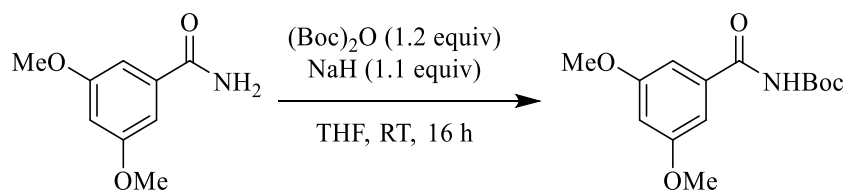
A flask was charged with 3,5-dimethoxybenzoic acid (128 mg, 0.70 mmol, 1.05 equiv), a solution of dimethylamine 2M in THF (0.33 mL, 0.67 mmol, 1 equiv), DIPEA (0.33 mL, 2.0 mmol, 3 equiv), DMAP (8.2 mg, 0.07 mmol, 0.1 equiv) and T₃P 50% in EtOAc (0.47 mL, 0.80 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with a saturated solution of NaHCO₃ (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (75 mg, 0.36 mmol, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.88 (3 H, d, *J* = 0.6 Hz), 2.95 (3 H, d, *J* = 0.4 Hz), 3.79 (6 H, s), 6.48 (1 H, t, *J* = 2.3 Hz), 6.53 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz). Data are consistent with reported literature values.^[176]

3,5-dimethoxy-N-phenylbenzamide

A flask was charged with 3,5-dimethoxybenzoic acid (105 mg, 0.58 mmol, 1.05 equiv), aniline (0.05 mL, 0.55 mmol, 1 equiv), DIPEA (0.27 mL, 1.65 mmol, 3 equiv), DMAP (6.7 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv) and T_3P 50% in EtOAc (0.39 mL, 0.66 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (86 mg, 0.33 mmol, 61%).

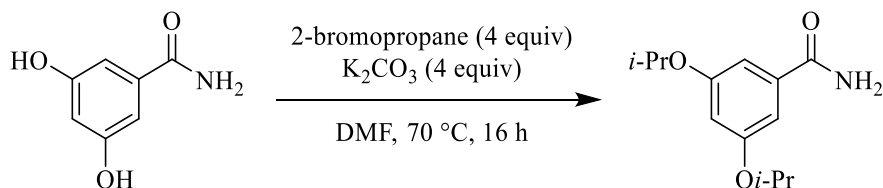
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (6 H, s), 6.62 (1 H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.16 (1 H, tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz), 7.37 (2 H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (2 H, d; $J = 7.7$ Hz), 7.77 (1 H, brs). Data are consistent with reported literature values.^[325]

Tert-butyl (3,5-dimethoxybenzoyl)carbamate

3,5-dimethoxybenzamide (1.0 g, 5.52 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (35 mL). NaH (240 mg, 6.07 mmol, 1.1 equiv) was added portionwise at 0 °C. After 10 min, Boc_2O (1.42 mL, 6.62 mmol, 1.2 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. It was then concentrated *in vacuo*, dissolved in EtOAc and washed with a solution of HCl 1M. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (709 mg, 2.52 mmol, 46%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (9 H, s), 3.83 (6 H, s), 6.63 (1 H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (2 H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.82 (1 H, brs).

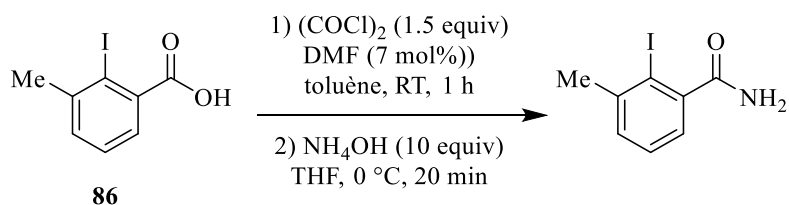
ii) Substrates for the scope

3,5-di*iso*-propoxybenzamide

A flask was charged with K_2CO_3 (2.9 g, 21 mmol, 4 equiv) and 3,5-dihydroxybenzamide (1 g, 5.29 mmol, 1 equiv) under argon. 2-bromopropane (2.2 mL, 21 mmol, 4 equiv) and dry DMF (10 mL) were added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 16 h, and then quenched by the addition of water (50 ml). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white powder (1.24 g, 5.24 mmol, 99%).

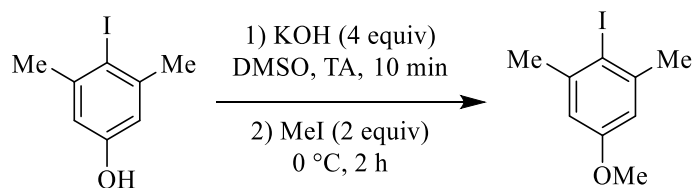
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$: 238.1438. Found: 238.1420; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1034, 1109, 1136, 1154, 1186, 1255, 1284, 1331, 1350, 1373, 1383, 1403, 1439, 1588, 1654, 2978, 3186, 3354; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12 H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.57 (2 H, sept, $J = 5.9$ Hz), 5.90 (1 H, brs), 6.07 (1 H, brs), 6.57 (1 H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.89 (2 H, d, $J = 2.3$ Hz); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 22.1, 70.4, 107.0, 107.4, 135.5, 159.3, 169.6.

2-iodo-3-methylbenzamide



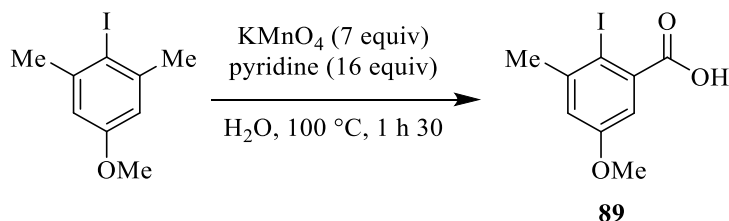
A flask was charged with 2-iodo-3-methylbenzoic acid (5 g, 19.08 mmol, 1 equiv) and DMF (0.1 mL, 1.29 mmol, 7 mol%) in dry toluene (30 mL). Then oxalyl chloride (2.5 mL, 29.11 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration *in vacuo*, the mixture was dissolved in THF (30 mL), cooled to 0 °C and a solution of NH_4OH 30% (25 mL, 192.60 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 20 min, then concentrated *in vacuo* and the solid was washed with pentane to afford the title compound as a pale yellow powder (5 g, 19.15 mmol, 99%).

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{IKNO}^+$: 299.9282. Found: 299.9275; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1009, 1066, 1246, 1381, 1426, 1510, 1569, 1627, 2331, 2342, 2356, 2479, 2534, 2903, 2988, 3241, 3345, 3674; **^1H NMR** (500 MHz, Acetone- d_6) δ 2.46 (3 H, s), 6.79 (1 H, brs), 7.09 (1 H, brs), 7.14 (1 H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.30 (1 H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1 H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz); **^{13}C NMR** (125 MHz, Acetone- d_6) δ 29.3, 99.5, 125.7, 128.8, 130.7, 143.2, 145.9, 172.1.

2-iodo-5-methoxy-1,3-dimethylbenzene

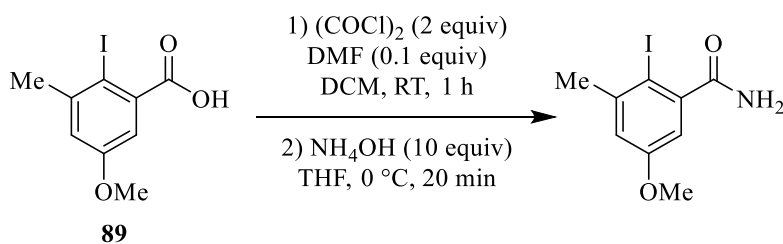
To a solution of 4-iodo-3,5-dimethylphenol (5.0 g, 20.16 mmol, 1 equiv) in DMSO (20 mL) was added KOH (4.5 g, 80.21 mmol, 4 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 10 min, and then cooled to 0 °C. To this reaction mixture, MeI (2.5 mL, 40.16 mmol, 2 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h, then quenched with water and extracted with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colorless liquid (5.18 g, 19.76 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (6 H, t, *J* = 0.7 Hz), 3.77 (3 H, s), 6.67 (2 H, s). Data are consistent with reported literature values.^[326]

2-iodo-5-methoxy-3-methylbenzoic acid 89

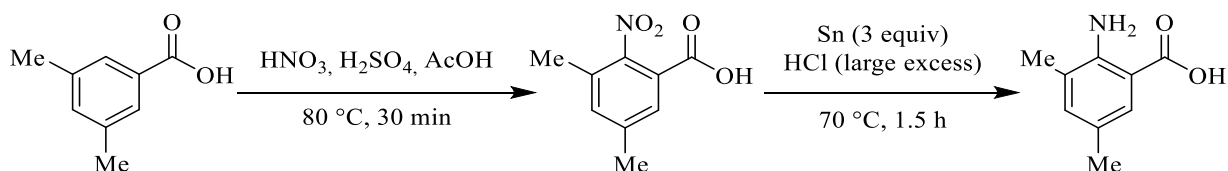
To a solution of 2-iodo-5-methoxy-1,3-dimethylbenzene (5 g, 19.08 mmol, 1 equiv) in pyridine (25 mL), a solution of KMnO₄ (21.2 g, 134 mmol, 7 equiv) in water (250 mL) was added slowly. The reaction mixture was heated to 100 °C for 1.5 h. It was then allowed to return to room temperature, filtered and washed with 10% NaOH solution. The filtrate obtained was then acidified with HCl 37% (about 20 mL, to pH=2) and extracted with EtOAc. A column chromatography (60% EtOAc in cyclohexane) afforded the expected product (888 mg, 3.05 mmol, 16%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 6.99 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.19 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz). Data are consistent with reported literature values.^[326]

2-iodo-5-methoxy-3-methylbenzamide

2-iodo-5-methoxy-3-methylbenzoic acid **89** (300 mg, 1.03 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DCM (5 mL). DMF (7 μ L, 0.090 mmol, 9 mol%) and oxalyl chloride (0.18 mL, 2.12 mmol, 2 equiv) were added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration *in vacuo*, the mixture was dissolved in THF (4.6 mL), cooled to 0°C and a solution of NH₄OH 30% (1.36 mL, 10.48 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 20 min, then, concentrated *in vacuo* and the solid was washed with pentane to afford the title compound as a pale brown powder (297 mg, 1.02 mmol, 99%).

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₁INO₂⁺: 291.9829. Found: 291.9828; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1067, 1135, 1161, 1225, 1277, 1291, 1397, 1431, 1461, 1582, 1643, 1787, 2927, 3175, 3356; **¹H NMR** (400 MHz, Acetone-d₆) δ 2.46 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 5.72 (1 H, brs), 6.79 (1 H, d, J = 3.0 Hz), 6.88 (1 H, d, J = 3.0 Hz), 7.06 (1 H, brs); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 29.3, 55.8, 87.9, 111.7, 116.8, 144.2, 146.5, 160.5, 171.8.

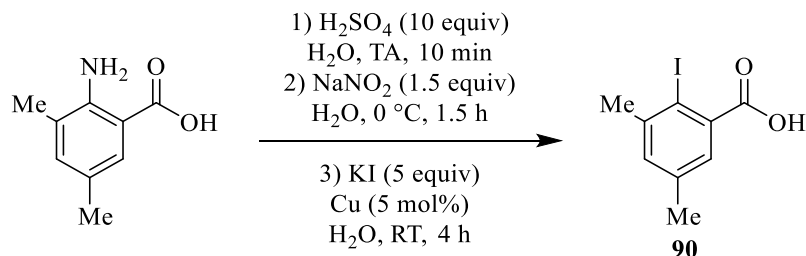
2-amino-3,5-dimethylbenzoic acid

To a solution of 3,5-dimethylbenzoic acid (7.9 g, 52.7 mmol, 1 equiv) in AcOH (40), HNO₃ (8.8 mL, 211 mmol, 4 equiv) was added. The mixture was heated at 80 °C and H₂SO₄ (8 mL, 158 mmol, 3 equiv) was added. The reaction mixture was then stirred at 80 °C for 30 min. It was then allowed to cool down to room temperature and poured into ice-cold water. The solid precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to afford the title product as a white solid (10 g, 51.2 mmol, 97%).

To a solution of 3,5-dimethyl-2-nitrobenzoic acid (10 g, 51.2 mmol, 1 equiv) in EtOH (40 mL), Sn powder (20 g, 116 mmol, 2.3 equiv) was added. The mixture was heated to 60 °C and HCl 37% (110 mL) was added. The reaction mixture was then heated to 70 °C and stirred for 1.5 h. It was then allowed to cool down to room temperature and a solution of NH₄OH 30% was added. The inorganic salts that precipitated out were filtered off. The filtrate was concentrated *in vacuo* and acidified with AcOH. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to afford the title compound as a white solid (6.2 g, 37.5 mmol, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3 H, s), 2.23 (3 H, s), 7.08 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[292]

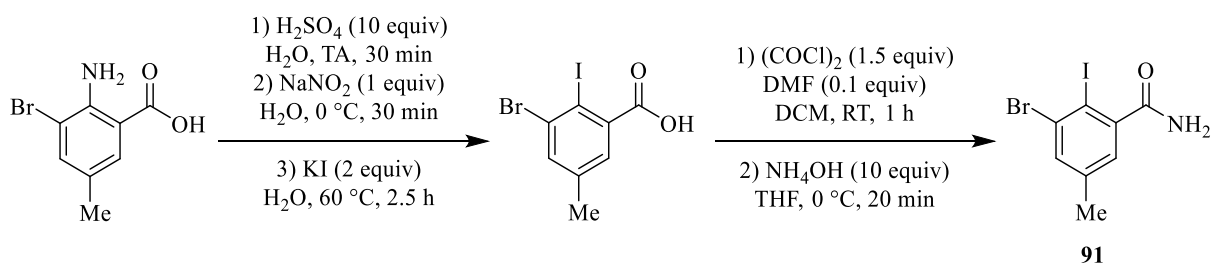
2-iodo-3,5-dimethylbenzoic acid **90**



A solution of 2-amino-3,5-dimethylbenzoic acid (6 g, 36.32 mmol, 1 equiv) in H_2SO_4 (25 mL) and water (40 mL) was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was cooled to 0 °C and NaNO_2 (3.6 g, 52.1 mmol, 1.5 equiv) in H_2O (10 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, then a catalytic amount of Cu powder and a solution of KI (30.3 g, 182 mmol, 5 equiv) in water (35 mL) were added slowly. It was then stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine, then a $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. A column chromatography (60% EtOAc in cyclohexane) afforded the expected product as a white solid (5.0 g, 18.16 mmol, 50%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (3 H, s), 2.51 (3 H, s), 7.23 (1 H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.44 (1 H, dt, $J = 1.5$ Hz). Data are consistent with reported literature values.^[292]

3-bromo-2-iodo-5-methylbenzamide **91**

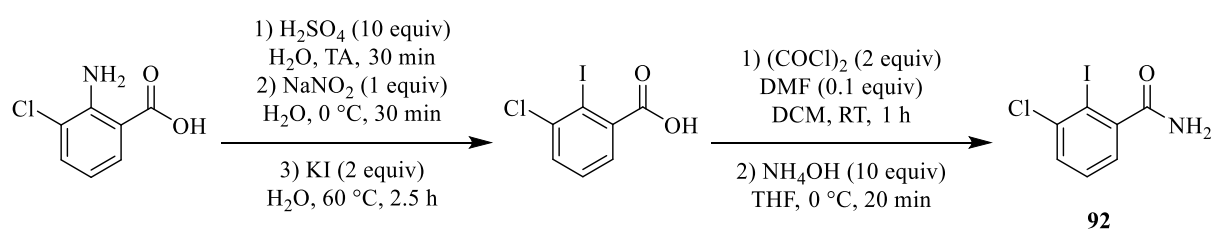


H_2SO_4 (5 mL, 93.81 mmol, 10 equiv) was added slowly to a suspension of 2-amino-3-bromo-5-methylbenzoic acid (2 g, 8.69 mmol, 1 equiv) in water (30 mL) and the mixture was stirred for 30 min, then cooled to 0 °C and a solution of NaNO_2 (0.605 g, 8.76 mmol, 1 equiv) in water (8 mL) was added slowly. The mixture was stirred for another 30 min. A solution of KI (3 g, 18.07 mmol, 2 equiv) in water (8 mL) was added slowly and the mixture was stirred for 2.5 h at 60 °C. After cooling to room temperature, the mixture was quenched by a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford 3-bromo-2-iodo-5-methylbenzoic acid which was dissolved in dry DCM (30 mL) without further purification. Dry DMF (0.07 mL, 0.90 mmol, 0.1 equiv) and oxalyl chloride (1.5

mL, 17.47 mmol, 2 equiv) were added dropwise under argon atmosphere and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration *in vacuo*, the mixture was dissolved in THF (30 ml), cooled to 0°C and a solution of NH₄OH 30% (11.5 mL, 88.6 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 20 min, then concentrated *in vacuo* and the solid was washed with pentane to afford the title compound as a white powder (2.17 g, 6.38 mmol, 74%).

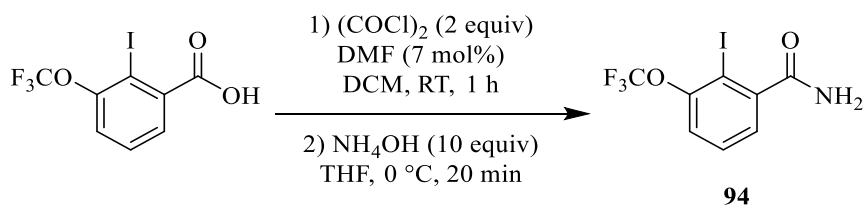
HRMS (ESI) calcd for C₈H₇BrINNaO⁺: 361.8648. Found: 361.8645; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1007, 1341, 1387, 1374, 1403, 1433, 1470, 1519, 1550, 1584, 1637, 2374, 2414, 2469, 2534, 3195, 3323; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3 H, s), 5.72 (1 H, brs), 5.77 (1 H, brs), 7.12 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 20.4, 96.0, 127.7, 131.6, 134.1, 141.2, 147.9, 171.3.

3-chloro-2-iodobenzamide 92



H₂SO₄ (6.21 mL, 116.56 mmol, 10 equiv) was added slowly to the suspension of 2-amino-3-chlorobenzoic acid (2 g, 11.66 mmol, 1 equiv) in water (40 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Then cooled to 0 °C and a solution of NaNO₂ (0.804 g, 11.66 mmol, 1 equiv) in water (10 mL) was added. The mixture was stirred for another 30 min. A solution of KI (3.87 g, 23.31 mmol, 2 equiv) in water (10 mL) was added slowly and the mixture was stirred for 2.5 h at 60 °C. After cooling to room temperature, the mixture was quenched by a saturated solution of Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* to afford 3-chloro-2-iodobenzoic acid which was dissolved in dry DCM (40 mL) without further purification. Then dry DMF (87 μ L, 1.13 mmol, 0.1 equiv) and oxalyl chloride (1.93 mL, 22.52 mmol, 2 equiv) were added dropwise under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration, it was dissolved in THF (40 mL), cooled to 0°C and a solution of NH₄OH 30% (15 mL, 114.83 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 20 min, then concentrated *in vacuo* and the mixture was dissolved in DCM and water was added. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* and the solid was washed with pentane to afford the title compound as white powder (2.30g, 8.16 mmol, 70%).

HRMS (ESI) calcd for C₇H₆ClINO⁺: 281.9177. Found: 281.9181; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1014, 1089, 1117, 1141, 1203, 1265, 1376, 1404, 1553, 1615, 1645, 3176, 3370; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 6.93 (1 H, brs), 7.25 (1 H, brs), 7.28 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.44 (1 H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 97.3, 126.4, 130.2, 130.5, 140.1, 148.1, 171.2.

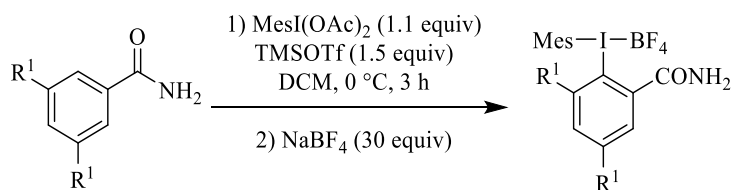
2-iodo-3-(trifluoromethoxy)benzamide 94

A flask was charged with 2-iodo-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid (3 g, 9.04 mmol, 1 equiv) and DMF (0.05 mL, 0.65 mmol, 7 mol%) in dry DCM (30 mL). Then oxalyl chloride (1.6 mL, 18.63 mmol, 2.1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 90 min. After concentration *in vacuo*, the mixture was dissolved in THF (30 mL), cooled to 0°C and a solution of NH₄OH 30% (12 mL, 92.42 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 30 min, concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified *via* column chromatography (30% EtOAc in cyclohexane) to afford the title compound as a white powder (2.5 g, 7.55 mmol, 84%).

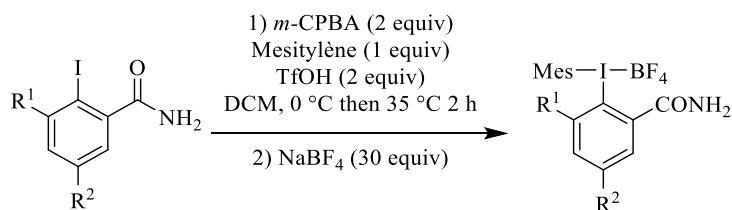
HRMS (ESI) calcd for C₈H₆F₃INO₂⁺: 331.9390. Found: 331.9399; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1024, 1160, 1212, 1266, 1286, 1394, 1434, 1644, 3182, 3355; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 6.98 (1 H, brs), 7.33 (1 H, brs), 7.39 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.43 (1 H, dq, *J* = 8.2, 1.5 Hz), 7.56 (1 H, dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 89.7, 121.5 (CF₃, q, *J* = 257.9), 122.1, 127.1, 131.0, 147.8, 150.5, 170.6; **¹⁹F NMR** (377 MHz, CDCl₃) δ = -56.9.

b) Synthesis of hypervalent iodine reagents

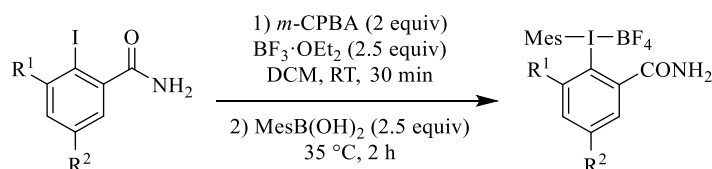
General procedure E for the synthesis of hypervalent iodine by ligand exchange:



A flask was charged with iodomesitylene diacetate (1.11 equiv) and the benzamide (1 equiv) under nitrogen atmosphere. The mixture was dissolved in dry DCM (*c* = 0.14 mol/L) at 0 °C. Then trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.5 equiv) was added. The mixture was stirred for 3 h and then concentrated *in vacuo*. The crude was purified by precipitation in a mixture of DCM and diethyl ether, in the freezer overnight. After filtration, the precipitate was dissolved in DCM and washed three times with an aqueous solution of NaBF₄ (30 equiv). The solution was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

General procedure F for the synthesis of hypervalent iodine by oxidation:

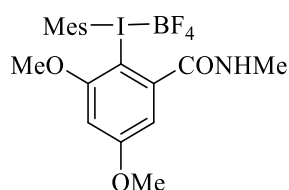
A flask was charged with *m*-CPBA (2 equiv) and the benzamide (1 equiv) in dry DCM. Mesitylene (1 equiv) was added and the mixture was cooled to 0 °C. Then triflic acid (2 equiv) was added dropwise and the mixture was heated to 35 °C for 2 h. After concentration *in vacuo*, the crude product was dissolved in DCM and washed three times with an aqueous solution of NaBF₄ (30 equiv). The product was then washed with a mixture of DCM and diethyl ether to afford the title compound.

General procedure G for the synthesis of hypervalent iodine by oxidation:

A flask was charged with *m*-CPBA (2 equiv) and the benzamide (1 equiv) in dry DCM. Boron trifluoride diethyl etherate (2.5 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. It was then cooled to 0 °C and 2,4,6-trimethylphenylboronic acid (2.5 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. After concentration *in vacuo*, the crude product was purified by column chromatography (50:50 cyclohexane/EtOAc and then 90:10 DCM/MeOH) to afford the title compound.

i) Hypervalent iodine reagents for the optimisation of the directing group

2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3,5-dimethoxy-*N*-methylbenzamide

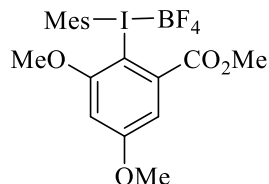


Prepared according to general procedure E on 20.23 mmol scale from 3,5-dimethoxy-*N*-methylbenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (10.9 g, 20.7 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (3 H, s), 2.55 (6 H, s), 3.09 (3 H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.35 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 6.59 (1 H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.09 (2 H, s), 7.43 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.50 (1 H, brs); ¹³C NMR (101

MHz, CDCl₃) δ 21.3, 27.1, 27.9, 56.3, 57.3, 88.1, 105.3, 107.3, 120.4, 122.1, 130.0, 136.3, 142.2, 143.9, 158.7, 165.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -152.1.

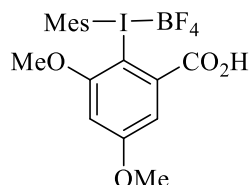
2-(mesityl(tetrafluoroborate)iodaneyl)-methyl 3,5-dimethoxybenzoate



Prepared according to general procedure E on 2.55 mmol scale from methyl 3,5-dimethoxybenzoate, affording the title compound as a pale brown powder (996 mg, 2.22 mmol, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (3 H, s), 2.52 (6 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 4.06 (3 H, s), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.03 (2 H, s), 7.32 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 26.5, 54.2, 56.5, 56.9, 88.7, 104.2, 110.9, 120.3, 130.0, 133.7, 142.4, 143.7, 159.6, 164.5, 165.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -150.4; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ -1.05.

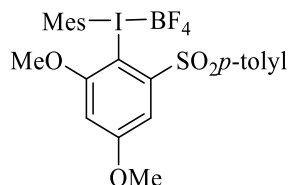
2-(mesityl(tetrafluoroborate)iodaneyl)-3,5-dimethoxybenzoic acid



Prepared according to general procedure E on 5.76 mmol scale from 3,5-dimethoxybenzoic acid, affording the title compound as a pale brown powder (1.93 g, 3.75 mmol, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (3 H, s), 2.56 (6 H, s), 3.30 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.57 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.03 (2 H, s), 7.56 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -150.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ -1.12.

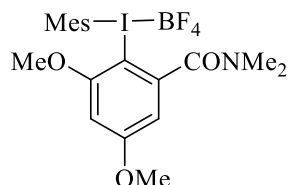
6-(mesityl(tetrafluoroborate)iodaneyl)-methyl 1,3-dimethoxy-5-(4-methylbenzenesulfinyl)benzene



Prepared according to general procedure E on 1.03 mmol scale from methyl 1,3-dimethoxy-5-(4-methylbenzenesulfinyl)benzene, affording the title compound as a pale brown powder (630 mg, 1.01 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 2.23 (6 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.50 (3 H, s), 3.63 (3 H, s), 4.01 (3 H, s), 7.05 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.12 (2 H, s), 7.51 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.60 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.10 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, Acetone-d₆) δ 20.84, 21.65, 26.17, 57.23, 57.67, 79.21, 105.10, 111.91, 123.90, 129.87, 130.86, 131.51, 135.98, 142.82, 144.29, 145.19, 147.48, 161.20, 165.49; **¹⁹F NMR** (376 MHz, Acetone-d₆) δ -151.4; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.92.

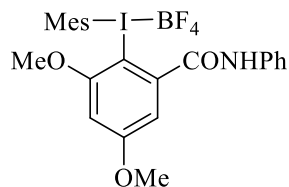
2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3,5-dimethoxy-*N,N*-dimethylbenzamide



Prepared according to general procedure E on 0.48 mmol scale from 3,5-dimethoxy-*N,N*-dimethylbenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (154 mg, 0.28 mmol, 60%).

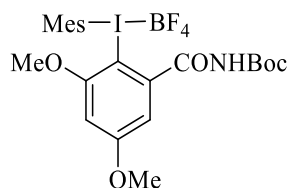
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (3 H, s), 2.54 (6H, s), 2.77 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.84 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.03 (2 H, s); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 26.8, 35.7, 39.3, 56.7, 57.6, 88.6, 100.8, 108.3, 119.5, 130.5, 142.1, 143.2, 144.4, 160.0, 165.3, 167.7; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -149.8; **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ -1.08.

2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3,5-dimethoxy-*N*-phenylbenzamide



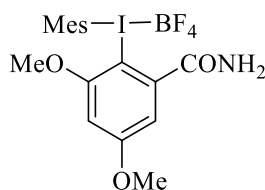
Prepared according to general procedure E on 0.78 mmol scale from 3,5-dimethoxy-*N*-phenylbenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (335 mg, 0.57 mmol, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3 H, s), 2.50 (6 H, s), 3.50 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 6.62 (1 H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.00 (2 H, s), 7.05 (1 H, s), 7.33 (1 H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.63 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.84 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.02 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 20.9, 27.1, 56.5, 56.8, 104.7, 104.8, 107.9, 121.3, 124.5, 129.0, 129.9, 130.7, 138.3, 134.1, 142.3, 142.5, 159.0, 164.8, 165.2; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -149.0; **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ -1.08.

***tert*-butylN-((3,5-dimethoxy-2-[(tetrafluoroborane)mesityl-iodaneyl]phenyl)carbonyl)carbamate**

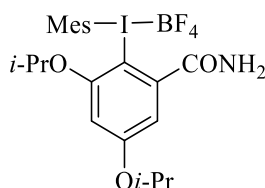
Prepared according to general procedure E on 0.71 mmol scale from *tert*-butyl *N*-[(3,5-dimethoxyphenyl)carbonyl]carbamate, affording the title compound as a pale brown powder (94 mg, 0.15 mmol, 22%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (9 H, s), 2.36 (3 H, s), 2.53 (6 H, s), 3.38 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 6.61 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.07 (2 H, s), 7.46 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.44 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 26.8, 30.7, 57.0, 57.2, 90.1, 104.4, 104.4, 109.4, 122.3, 130.4, 137.7, 143.0, 144.2, 160.8, 165.2, 168.8; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -151.3; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ -1.08.

ii) Hypervalent iodine reagents for the scope**2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3,5-dimethoxybenzamide 68h**

Prepared according to general procedure E on 11.04 mmol scale from 3,5-dimethoxybenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (4.5 g, 8.82 mmol, 80%).

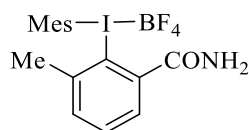
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{INO}_3^+$: 426.0561. Found: 426.0551; ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1047, 1167, 1204, 1228, 1252, 1300, 1317, 1397, 1455, 1519, 1578, 1668, 2435, 2487, 2951, 2983, 3363; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetone- d_6) δ 2.34 (3 H, s), 2.58 (6 H, s), 3.55 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 6.96 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (2 H, s), 7.41 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.75 (1 H, brs), 8.34 (1 H, brs); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Acetone- d_6) δ 20.9, 26.7, 57.0, 57.1, 90.3, 104.5, 109.2, 122.4, 130.4, 137.8, 143.0, 144.0, 160.8, 165.2, 168.9; $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, Acetone- d_6) δ -151.0; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, Acetone- d_6) δ -0.9.

3,5-diisopropoxy-2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)benzamide 83

Prepared according to general procedure E on 2.11 mmol scale from 3,5-diisopropoxybenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (865 mg, 1.52 mmol, 72%).

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{29}INO_3^+$: 482.1187. Found: 482.1185; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1056, 1105, 1190, 1232, 1311, 1388, 1406, 1453, 1573, 1668, 2933, 2982, 3302, 3360, 3428; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 0.89 (6 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.34 (6 H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.38 (3 H, s), 2.57 (6 H, s), 4.78 (1 H, sept, $J = 6.2$ Hz), 4.88 (1 H, sept, $J = 6.2$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (2 H, s), 7.39 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.81 (1 H, brs), 8.40 (1 H, brs); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 20.7, 20.9, 22.0, 26.8, 72.1, 72.7, 89.3, 106.3, 110.2, 122.0, 130.7, 137.7, 143.1, 144.1, 159.1, 163.3, 169.3; **¹⁹F NMR** (377 MHz, Acetone-d₆) δ -151.5; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

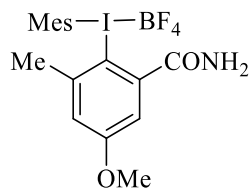
2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3-methylbenzamide **85**



Prepared according to general procedure F on 1.91 mmol scale from 2-iodo-3-methylbenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (510 mg, 1.09 mmol, 57%).

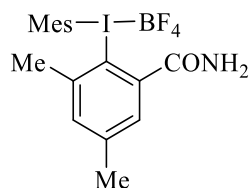
HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{19}INO^+$: 380.0506. Found: 380.0515; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1058, 1252, 1283, 1300, 1381, 1448, 1520, 1582, 1644, 1670, 2439, 2485, 2924, 2980, 3360; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 2.14 (3 H, s), 2.37 (3 H, s), 2.55 (6 H, s), 7.27 (2 H, s), 7.71 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (1 H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.86 (1 H, brs), 8.07 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.48 (1 H, brs); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 21.0, 24.3, 26.5, 116.4, 120.1, 125.7, 129.3, 131.3, 132.8, 136.7, 138.1, 143.6, 145.2, 170.2; **¹⁹F NMR** (377 MHz, Acetone-d₆) δ -151.3; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-5-methoxy-3-methylbenzamide **87**

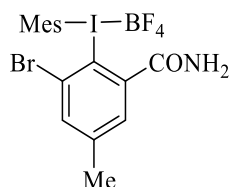


Prepared according to general procedure F on 1.48 mmol scale from 2-iodo-5-methoxy-3-methylbenzamide, affording the title compound as a pale brown powder (246 mg, 0.49 mmol, 34%).

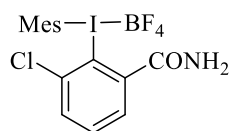
HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}INO_2^+$: 410.0611. Found: 410.0624; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1028; 1054, 1162, 1268, 1292, 1320, 1383, 1426, 1456, 1578, 1665, 2926, 3213, 3299, 3357, 3441; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (6H, s), 3.95 (3H, s), 7.25 (2H, s), 7.29 (1 H, d, $J = 3.1$), 7.60 (1 H, d, $J = 3.0$), 7.80 (1H, brs), 8.39 (1H, brs); **¹³C NMR** (126 MHz, Acetone-d₆) δ 21.0, 24.5, 26.4, 56.8, 104.7, 115.2, 120.0, 122.6, 131.3, 138.9, 143.6, 145.0, 145.2, 163.1, 170.0; **¹⁹F NMR** (471 MHz, Acetone-d₆) δ -151.2; **¹¹B NMR** (160 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

2-(mesityl(tetrafluoroborate)iodaneyl)-3,5-dimethylbenzamide 88

2-iodo-3,5-dimethylbenzoic acid **90** (2.5 g, 9.05 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry DCM (25 mL). Oxalyl chloride (1.56 mL, 18.11 mmol, 2 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration *in vacuo*, the mixture was dissolved in THF (25 mL), cooled to 0 °C and a solution of NH₄OH 30% (12 mL, 91.66 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was stirred for 20 min, then, concentrated *in vacuo* and the solid was washed with pentane and used without further purification to prepare the title compound according to general procedure G on 1.82 mmol scale from 2-iodo-3,5-dimethylbenzamide, as a pale orange powder (100 mg, 0.21 mmol, 11%). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₂₁INO⁺: 394.0662. Found: 394.0644; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1040, 1071, 1255, 1298, 1381, 1446, 1590, 1667, 2851, 2956, 2961, 3308, 364, 3450; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 2.10 (3 H, s), 2.37 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 2.55 (6 H, s), 7.26 (2 H, s), 7.52 – 7.56 (1 H, m), 7.83 (1 H, brs), 7.90 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.43 (1 H, brs); **¹³C NMR** (126 MHz, Acetone-d₆) δ 20.6, 21.0, 24.1, 26.5, 112.8, 120.0, 130.1, 131.2, 136.7, 138.5, 143.4, 143.6, 143.8, 145.1, 170.212; **¹⁹F NMR** (377 MHz, Acetone-d₆) δ -151.8; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

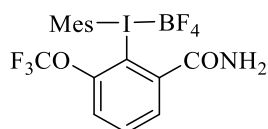
3-bromo-2-(mesityl(tetrafluoroborate)iodaneyl)-5-methylbenzamide 95

Prepared according to general procedure F on 1.47 mmol scale from 3-bromo-2-iodo-5-methylbenzamide **91**, affording the title compound as a pale brown powder (430 mg, 0.79 mmol, 54%). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₁₈BrINO⁺: 457.9611. Found: 457.9617; ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1058, 1251, 1301, 1379, 1451, 1579, 1669, 2925, 3359; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.48 (6H, s), 7.13 (2H, s), 7.61 (1 H, d, *J* = 2.0), 7.86 (1 H, d, *J* = 1.9), 8.08 (1H, brs), 8.41 (1H, brs); **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-d₆) δ 20.2, 20.5, 26.0, 115.6, 123.2, 128.5, 129.6, 129.9, 136.8, 141.5, 142.3, 142.6, 144.4, 168.3; **¹⁹F NMR** (471 MHz, DMSO-d₆) δ -148.2; **¹¹B NMR** (160 MHz, DMSO-d₆) δ -1.3.

3-chloro-2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)benzamide 96

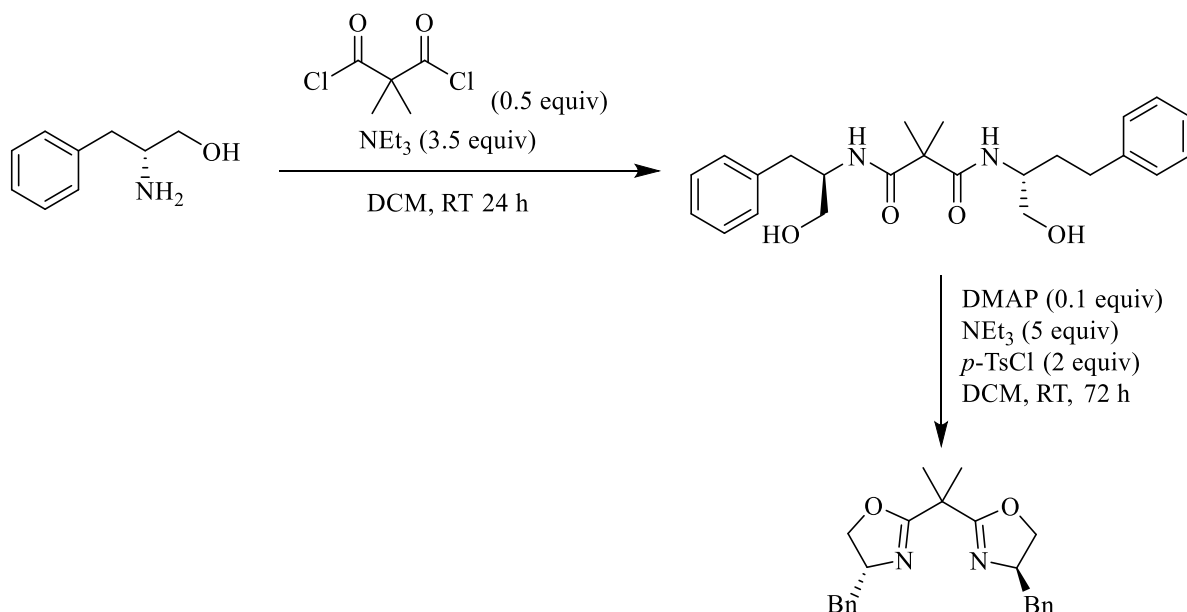
Prepared according to general procedure F on 1.78 mmol scale from 3-chloro-2-iodobenzamide **92**, affording the title compound as a pale brown powder (219 mg, 0.45 mmol, 25%).

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{16}ClINO^+$: 399.9960. Found: 399.9978; ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1056, 1254, 1280, 1301, 1381, 1415, 1452, 1556, 1607, 1665, 3210, 3259, 3302, 3359, 3441; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 2.34 (3 H, s), 2.57 (6 H, s), 7.22 (2 H, s), 7.84-7.92 (3 H, m), 8.15 (1 H, dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz), 8.45 (1 H, brs); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 21.0, 26.7, 114.1, 122.8, 129.7, 131.1, 134.7, 136.2, 139.1, 140.0, 143.7, 145.0, 169.1; **¹⁹F NMR** (377 MHz, Acetone-d₆) δ -151.3; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

2-(mesityl(tetrafluoroborane)iodaneyl)-3-(trifluoromethoxy)benzamide 98

Prepared according to general procedure F on 0.60 mmol scale from 2-iodo-3-(trifluoromethoxy)benzamide **94**, affording the title compound as a pale brown powder (123 mg, 0.23 mmol, 38%).

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{16}F_3INO_2^+$: 450.0172. Found: 450.0196; ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1034, 1056, 1189, 1246, 1270, 1301, 1385, 1441, 1564, 1606, 1669, 3256, 3305, 3362, 3444; **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆) δ 2.36 (3 H, s), 2.59 (6 H, s), 7.24 (2 H, s), 7.80 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.96 (1 H, t, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1 H, brs), 8.25 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.60 (1 H, brs); **¹³C NMR** (125 MHz, Acetone-d₆) δ 21.0, 26.8, 104.9, 120.7 (CF₃, q, $J = 262.5$), 122.9, 124.7, 129.0, 130.7, 135.0, 137.6, 143.4, 144.8, 150.3, 168.8; **¹⁹F NMR** (377 MHz, Acetone-d₆) δ -58.4, -151.1; **¹¹B NMR** (128 MHz, Acetone-d₆) δ -0.9.

c) Synthesis of the chiral ligand **O****(4*R*, 4'*R*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-benzyl-4,5-dihydrooxazole)**

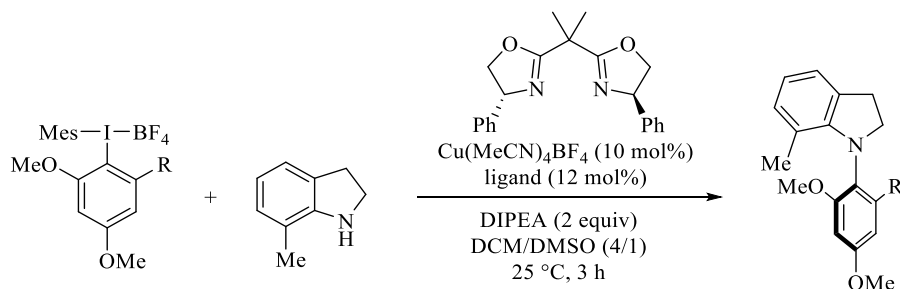
To a stirred solution of *D*-phenylalaninol (1.42 g, 9.4 mmol, 2 equiv.) in DCM (60 mL) was added NEt₃ (4.6 mL, 33 mmol, 7 equiv.). Then a solution of dimethylmalonyl dichloride (0.61 mL, 4.58 mmol, 1 equiv.) in DCM (5 mL) was slowly added at 0 °C. After addition was complete, the suspension was stirred at room temperature for 24 h. After completion of the reaction, the mixture was concentrated under vacuum. The resulting diamide was used without further purification.

To a stirred solution of the previously synthesized diamide (1.8 g, 4.58 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 mL) were added DMAP (56 mg, 0.46 mmol, 0.1 equiv.) and NEt₃ (3.2 mL, 22.9 mmol, 5 equiv.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of *p*-TsCl (1.8 g, 9.2 mmol, 2 equiv.) in DCM (7 mL) was added. After stirring at room temperature for 72 h, the bright yellow solution was diluted with DCM (15 mL). The resulting mixture was washed with a saturated solution of NH₄Cl, then a saturated solution of NaHCO₃ and then brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (50% EtOAc in cyclohexane) afforded the title bisoxazoline ligand as a white solid (1.17g, 3.22 mmol, 70%).

$[\alpha]_D^{20} = +40.3$ (c 1.2 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (6 H, s), 2.67 (2 H, dd, $J = 13.7, 8.5$ Hz), 3.10 (2 H, dd, $J = 13.7, 4.7$ Hz), 4.01 (2 H, dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz), 4.18 (2 H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.41 (2 H, tdd, $J = 8.9, 6.8, 4.7$ Hz), 7.09 – 7.39 (10 H, m). Data are consistent with reported literature values.^[295]

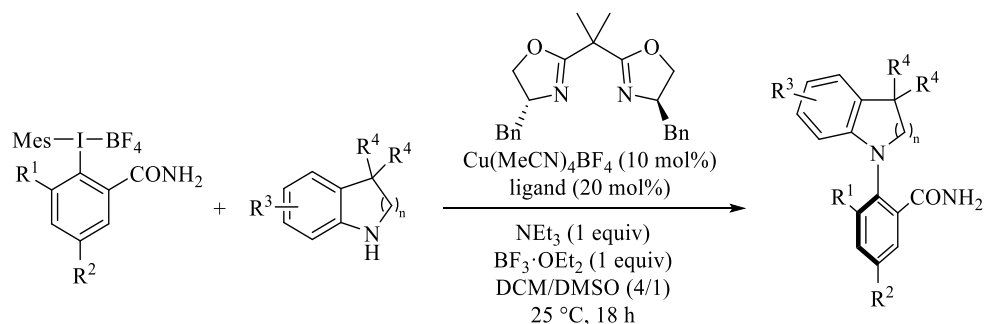
d) Synthesis of C-N atropoenriched coupling products

General procedure H for the atropoenantioselective coupling reaction:



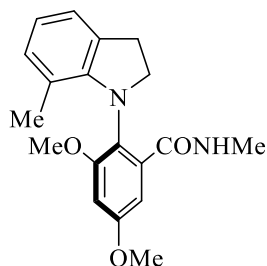
A reaction tube was charged with (4*R*, 4'*R*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-phenyl-4,5-dihydrooxazole) (12 mol%) and filled with argon. Then tetrakis(acetonitrile)copper(I) tetrafluoroborate (10 mol%) was added in an argon filled glovebox. The reaction tube was sealed and removed from the glovebox. Half of the dry DCM was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. Then a solution of hypervalent iodine (*c* = 0.5 mmol/mL, 1 equiv) in dry DMSO, a solution of indoline (*c* = 0.25 mmol/mL, 1.2 equiv) in dry DCM (total ratio DCM/DMSO = 4/1) and DIPEA (2 equiv) were added to the mixture. The reaction was then stirred at 25 °C for 3 h. Saturated aqueous ammonium chloride solution and dichloromethane were added to the mixture. The organic layer was extracted, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* (at 25 °C). Column chromatography afforded the title compound.

General procedure I for the atropoenantioselective coupling reaction:



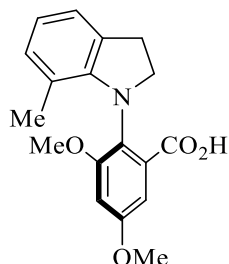
A reaction tube was charged with (4*R*, 4'*R*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-benzyl-4,5-dihydrooxazole) (20 mol%) and filled with argon. Then tetrakis(acetonitrile)copper(I) tetrafluoroborate (10 mol%) was added in an argon filled glovebox. The reaction tube was sealed and removed from the glovebox. Half of the dry DCM was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. Then a solution of hypervalent iodine (*c* = 0.5 mmol/mL, 1 equiv) in dry DMSO, a solution of indoline (*c* = 0.25 mmol/mL, 1 equiv) in dry DCM (total ratio DCM/DMSO = 4/1), distilled triethyl amine (1 equiv) and boron trifluoride diethyl etherate (1 equiv) were added to the mixture. The reaction was then stirred at 25 °C for 18 h. Saturated aqueous ammonium chloride solution and dichloromethane were added to the mixture. The organic layer was extracted, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* (at 25 °C). Column chromatography afforded the title compound.

i) Optimisation of the directing group

(*aR*)-3,5-dimethoxy-*N*-methyl-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 68a

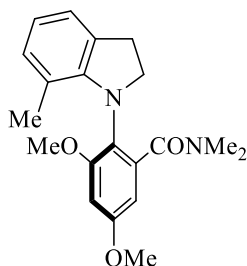
Prepared according to general procedure H on 0.51 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound (67 mg, 0.21 mmol, 40%) with an enantiomeric ratio of 66:34 (after the reaction but low atropostability).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (3 H, s), 2.96 (3 H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (1 H, dt, $J = 15.5, 10.3$ Hz), 3.27 (1 H, ddd, $J = 14.6, 10.2, 3.9$ Hz), 3.54 (1 H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.54 (3 H, s), 3.77 (1 H, ddd, $J = 10.3, 9.3, 3.9$ Hz), 3.88 (3 H, s), 6.54 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.70 – 6.82 (2 H, m), 7.03 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.69 (1 H, brs); R_t (IC column, Hex/IPA 90/10, 0.5 mL/min): 68.3 min (66%), 73.4 min (34%).

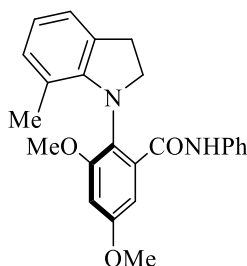
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzoic acid 68c

Prepared according to general procedure H on 0.10 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound (3.9 mg, 0.01 mmol, 13%) with an enantiomeric ratio of 50:50.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (3 H, s), 3.16 (1 H, dt, $J = 15.6, 9.9$ Hz), 3.33 (1 H, ddd, $J = 14.5, 10.0, 4.1$ Hz), 3.56 (3 H, s), 3.61 (1 H, dd, $J = 14.3, 10.2$ Hz), 3.88 (3 H, s), 3.86 – 3.96 (1 H, m), 6.64 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.08 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 15.92 (1 H, brs); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 17.4, 29.7, 55.5, 55.9, 56.1, 105.1, 105.5, 122.7, 123.2, 123.5, 128.8, 129.2, 130.1, 142.0, 146.4, 157.5, 159.5, 166.8; R_t (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min): 6.8 min (50%), 23.4 min 50%.

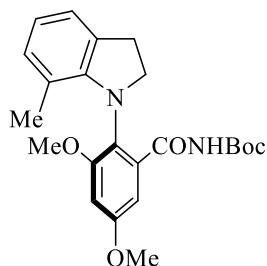
(*aR*)-3,5-dimethoxy-*N,N*-dimethyl-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 68e

Prepared according to general procedure H on 0.18 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound (10.3 mg, 0.03 mmol, 16%) with an enantiomeric ratio of 50:50. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (3 H, s), 2.75-2.88 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 3.00 (3 H, s), 3.04-3.08 (1 H, m), 3.60-3.62 (1 H, m), 3.65 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.84-3.88 (1 H, m), 6.33 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.45 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.59 (1 H, m), 6.72 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 19.6, 25.5, 54.6, 55.6, 56.3, 99.4, 101.9, 118.1, 122.3, 126.7, 127.6, 128.7, 129.7, 138.8, 142.4, 149.6, 158.7, 170.5; R_t (IA column, Hex/IPA 90/10, 0.5 mL/min): 19.1 min (50%), 22.0 min (50%).

(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)-*N*-phenylbenzamide 68f

Prepared according to general procedure H on 0.17 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound (4.6 mg, 0.01 mmol, 7%) with an enantiomeric ratio of 71:29 (after the reaction but low atropostability).

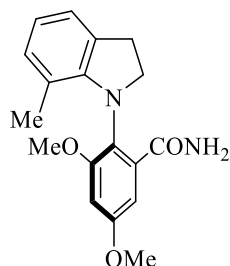
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (3 H, s), 3.17 (1 H, dt, $J = 15.6, 10.4$ Hz), 3.32 (1 H, ddd, $J = 14.0, 9.8, 3.8$ Hz), 3.58 (3 H, s), 3.66 (1 H, q, $J = 10.0$ Hz), 3.78 – 3.89 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 6.59 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.78 (2 H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.07 (2 H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.48 – 7.57 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 12.44 (1 H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 29.9, 55.3, 56.1, 56.5, 103.9, 105.5, 120.5, 121.1, 123.0, 127.1, 128.0, 128.7, 129.1, 130.4, 132.8, 149.0, 159.1, 159.2, 167.8; R_t (IC column, Hex/IPA 90/10, 0.5 mL/min): 23.3 min (71%), 28.3 min (29%).

(*aR*)-tert-butyl (3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzoyl)carbamate 68g

Prepared according to general procedure H on 0.10 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound (7.7 mg, 0.02 mmol, 19%) with an enantiomeric ratio of 78:22 (after the reaction but low atropostability).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (9 H, s), 3.08 (1 H, dt, $J = 15.6, 10.4$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J = 14.5, 10.3, 3.7$ Hz), 3.56 (3 H, s), 3.58 (1 H, q, $J = 10.2$ Hz), 3.60 (3 H, s), 3.81 (1 H, ddd, $J = 10.4, 9.2, 3.7$ Hz), 3.88 (3 H, s), 6.58 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.69-6.79 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.57 (1 H, brs); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 17.9, 24.9, 29.8, 55.1, 56.0, 56.3, 103.8, 105.4, 120.4, 120.9, 123.0, 127.1, 127.9, 129.0, 129.0, 130.3, 130.3, 130.6, 159.0, 159.1, 170.8; R_t (ODH column, Hex/IPA 98/02, 1.0 mL/min): 70.9 min (22%), 81.5 min (78%).

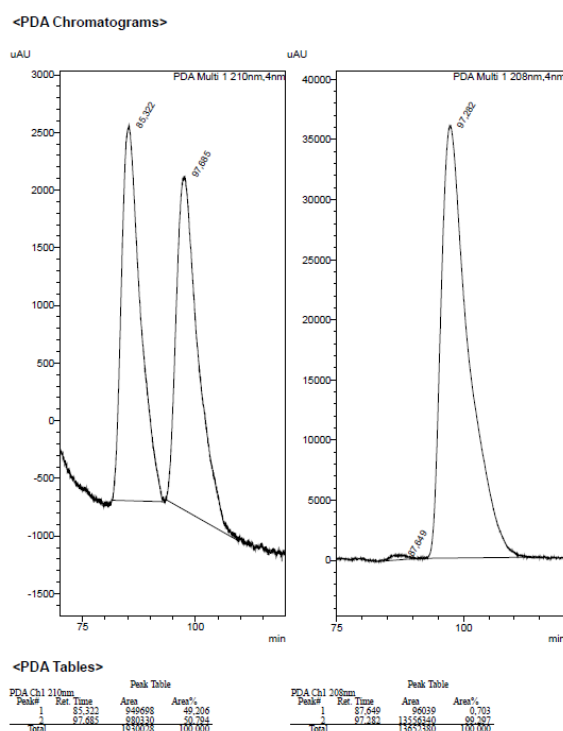
ii) Scope

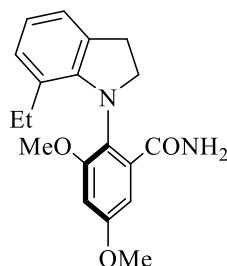
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 71

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (92.0 mg, 0.29 mmol, 76%) with an enantiomeric ratio >99:1.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_2O_3^+$: 313.1547. Found: 313.1553; $[\alpha]_D^{20} = +75.3^\circ$ ($c = 0.95$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1006, 1055, 1081, 1149, 1191, 1213, 1256, 1275, 1316, 1371, 1428, 1463, 1578, 1600, 1669, 2850, 2925, 3007, 3288; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (3 H, s), 3.08 (1 H, dt, $J = 15.5, 10.5$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J = 15.5, 10.3, 3.5$), 3.56 (3 H, s), 3.57 (1 H, q, $J = 10.3$ Hz), 3.81 (1 H, dt, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 3.88 (3 H, s), 6.08 (1 H, brs), 6.58 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.70-6.77 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.57 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.6, 29.6, 54.9, 55.8, 56.1, 103.5, 105.1, 120.1, 120.7, 122.6, 128.3, 130.0, 130.3, 132.5, 148.7, 158.7, 158.9, 167.6; **R_t** (ODH column, Hex/IPA 98/02, 1.2 mL/min, 25 °C): 95.08 min (>99%), 101.53 min (<1%).

LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report

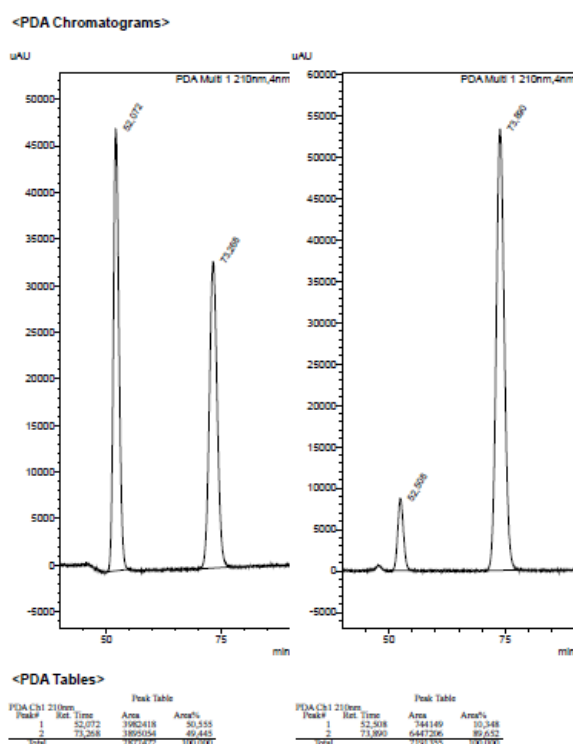


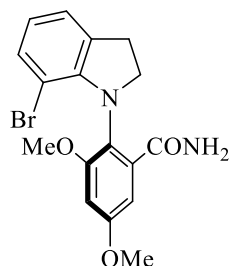
(*aR*)-2-(7-ethylindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 72

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (84 mg, 0.26 mmol, 66%) with an enantiomeric ratio of 90:10.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_3^+$: 327.1703. Found: 327.1696; $[\alpha]_D^{20} = +66.7^\circ$ ($c = 0.99$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1054, 1092, 1148, 1190, 1212, 1273, 1315, 1368, 1435, 1448, 1461, 1577, 1600, 1669, 2244, 2849, 2874, 2933, 2964, 3287; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.96 (1 H, dq, $J = 14.9, 7.4$ Hz), 2.04 (1 H, dq, $J = 15.0, 7.6$ Hz), 3.08 (1 H, dt, $J = 15.4, 10.1$ Hz), 3.28 (1 H, ddd, $J = 14.5, 10.0, 3.6$ Hz), 3.54 (1 H, q, 9.9 Hz), 3.55 (3 H, s), 3.82 (1 H, td, $J = 9.9, 3.9$ Hz), 3.89 (3 H, s), 6.06 (1 H, brs), 6.59 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.79 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.50 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.70 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.4, 23.2, 29.7, 55.2, 55.9, 56.0, 104.0, 105.2, 120.5, 122.4, 127.4, 127.8, 129.0, 130.8, 132.0, 148.0, 158.5, 158.8, 167.5; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 52.51 min (90%), 73.89 min (10%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**



(*aR*)-2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 73

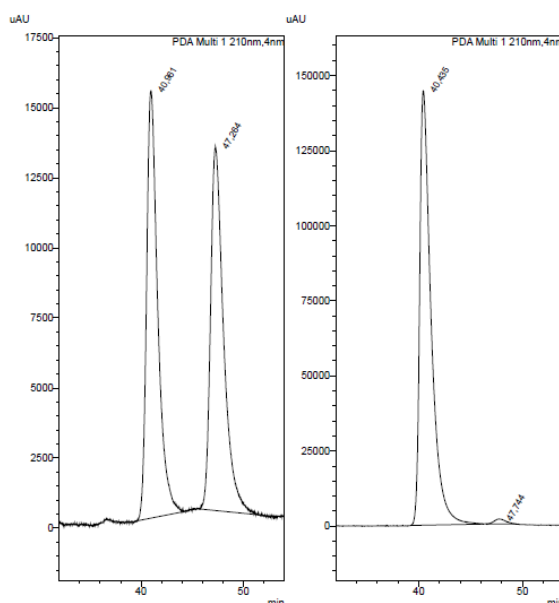
Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (94 mg, 0.25 mmol, 64%) with an enantiomeric ratio of 99:1.

The reaction was carried out with the same conditions on bigger scale (1.95 mmol) and the product was obtained with the same yield and same enantiomeric ratio.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{18}BrN_2O_3^+$: 377.0495. Found: 377.0492; $[\alpha]_D^{20} = +273.9^\circ$ ($c = 1.03$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1052, 1114, 1150, 1193, 1215, 1283, 1316, 1373, 1433, 1455, 1581, 1602, 1668, 2849, 2934, 3005, 3189, 3333, 3459; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.10 (1 H, dt, $J = 15.8, 10.5$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J = 15.7, 10.2, 3.1$ Hz), 3.55-3.61 (1 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.82-3.91 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 6.10 (1 H, brs), 6.56 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.62 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.12 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.49 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 29.3, 55.6, 55.8, 56.1, 103.0, 103.5, 105.0, 120.9, 123.9, 126.2, 132.0, 132.7, 133.7, 147.9, 158.2, 159.2, 168.2; **R_t** (IB column, Hex/IPA 95/05, 0.8 mL/min, 25 °C): 40.44 min (99%), 47.74 min (1%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

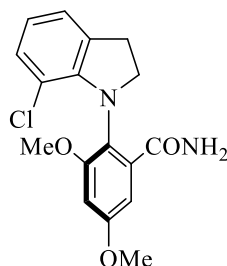
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 210nm			
Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	40.461	1158119	10.237
2	47.264	1047197	9.263
Total		2205315	100.000

PDA Ch1 210nm			
Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	40.435	11049006	98.821
2	47.744	111165	1.179
Total		11160169	100.000

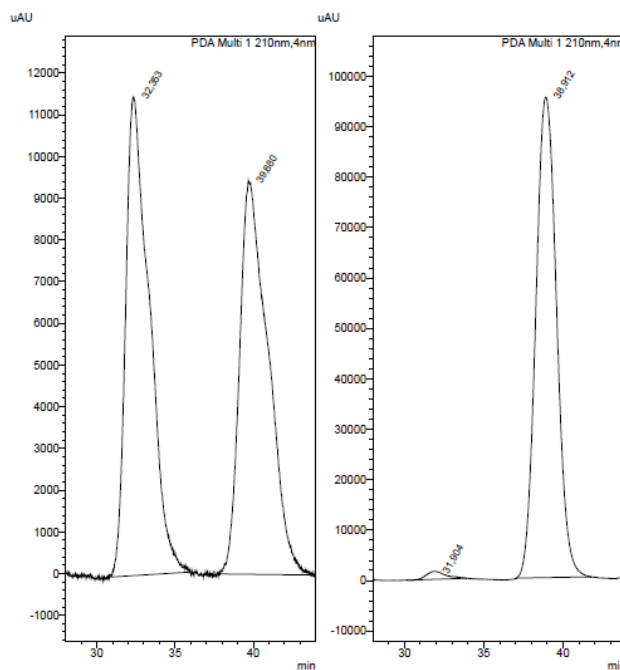
(*aR*)-2-(7-chloroindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 74

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder 80 mg, 0.24 mmol, 62%) with an enantiomeric ratio of 99:1.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{18}ClN_2O_3^+$: 333.1000. Found: 333.1002; $[\alpha]_D^{20} = +35.6^\circ$ ($c = 0.90$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1052, 1127, 1149, 1192, 1214, 1283, 1316, 1373, 1435, 1453, 1576, 1603, 1668, 2849, 2925, 3006, 3186, 3334, 3468; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.10 (1 H, dt, $J = 15.7, 10.6$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J = 15.7, 10.2, 3.5$ Hz), 3.59 (3 H, s), 3.60 (1 H, q, $J = 10.6$ Hz), 3.85-3.90 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 6.09 (1 H, brs), 6.56 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.69 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.53 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 29.4, 55.5, 55.8, 56.1, 103.0, 104.8, 116.1, 120.6, 123.3, 126.4, 128.8, 132.6, 133.2, 146.7, 158.2, 159.1, 168.2; **R_t** (IA column, Hex/IPA 95/05, 0.8 mL/min, 25 °C): 31.90 min (1%), 38.91 min (99%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

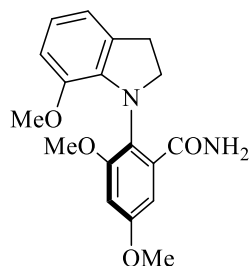
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	32.313	1208075	50.325
2	39.680	1192481	49.675
Total		2400557	100.000

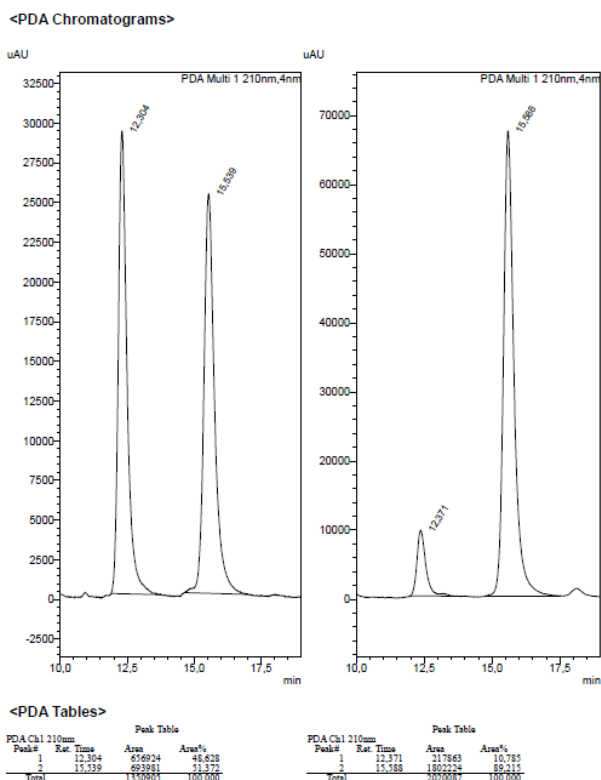
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	31.904	132011	1.499
2	38.912	8673892	98.501
Total		8805904	100.000

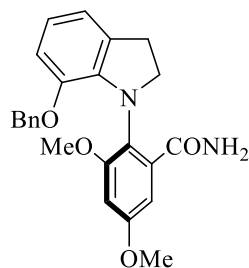
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methoxyindolin-1-yl)benzamide 75

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (44 mg, 0.13 mmol, 34%) with an enantiomeric ratio of 89:11.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_2O_4^+$: 329.1496. Found: 329.1490; $[\alpha]_D^{20} = +858.2^\circ$ ($c = 0.92$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1064, 1085, 1150, 1193, 1214, 1273, 1299, 1374, 1439, 1462, 1486, 1580, 1602, 1669, 2839, 2938, 3007, 3287, 3444; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.09 (1 H, dt, $J = 15.4, 10.3$ Hz), 3.27 (1 H, ddd, $J = 15.4, 1.3, 4.0$ Hz), 3.42 (3 H, s), 3.59 (1 H, q, $J = 10.2$ Hz), 3.57 (3 H, s), 3.81 (1 H, dt, $J = 9.5, 4.1$), 3.87 (3 H, s), 5.93 (1 H, brs), 6.55 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.62 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.74 (1 H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.99 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 30.1, 55.3, 55.7, 55.9, 56.3, 103.2, 104.2, 111.5, 117.9, 120.3, 128.5, 131.8, 132.9, 140.0, 146.9, 158.3, 158.4, 168.7; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 12.37 min (11%), 15.57 min (89%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**



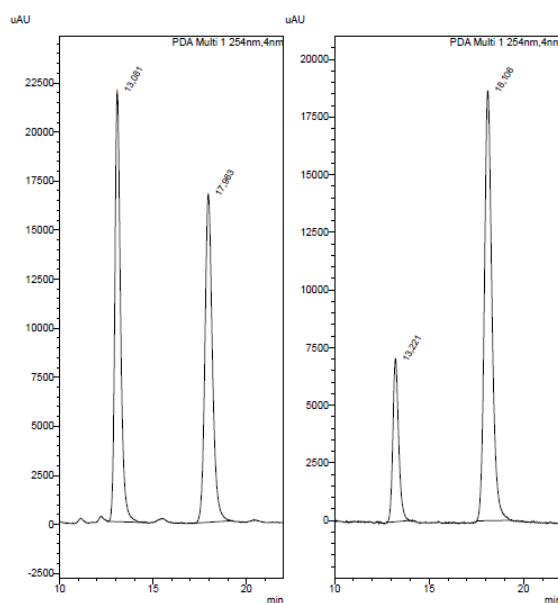
(*aR*)-2-(7-(benzyloxy)indolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 76

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (78.4 mg, 0.19 mmol, 50%) with an enantiomeric ratio of 78:22.

HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{25}N_2O_4^+$: 405.1809. Found: 405.1794; $[\alpha]_D^{20} = +21.5^\circ$ ($c = 0.92$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1028, 1064, 1086, 1149, 1188, 1213, 1274, 1299, 1373, 1429, 1462, 1484, 1580, 1602, 1669, 2851, 2935, 3005, 3332, 3456; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11 (1 H, dt, $J = 15.5, 10.5$), 3.26 (1 H, ddd, $J = 15.5, 10.5, 3.6$), 3.56 (3 H, s), 3.61 (1 H, q, $J = 10.3$ Hz), 3.80-3.84 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 4.74 (2 H, AB system, $J = 11.3$ Hz, $\Delta\nu = 45$ Hz), 5.86 (1 H, brs), 6.48 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.69 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.74 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.78-6.80 (2 H, m), 6.84 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.15-7.20 (4H, m), 8.77 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 30.0, 55.4, 55.7, 55.9, 70.2, 103.1, 104.2, 111.9, 118.1, 120.1, 126.8, 127.5, 128.2, 128.2, 131.8, 133.2, 136.8, 140.0, 145.5, 158.4, 158.5, 168.7; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 13.22 min (22%), 18.11 min (78%).

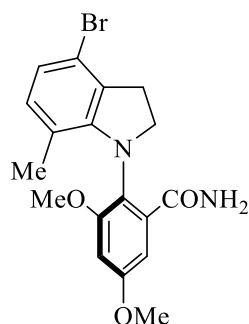
**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 254nm				PDA Ch1 254nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.081	466047	50.029	1	13.221	150108	21.382
2	17.883	467584	49.971	2	18.108	539148	77.618
Total		933631	100.000	Total		699256	100.000

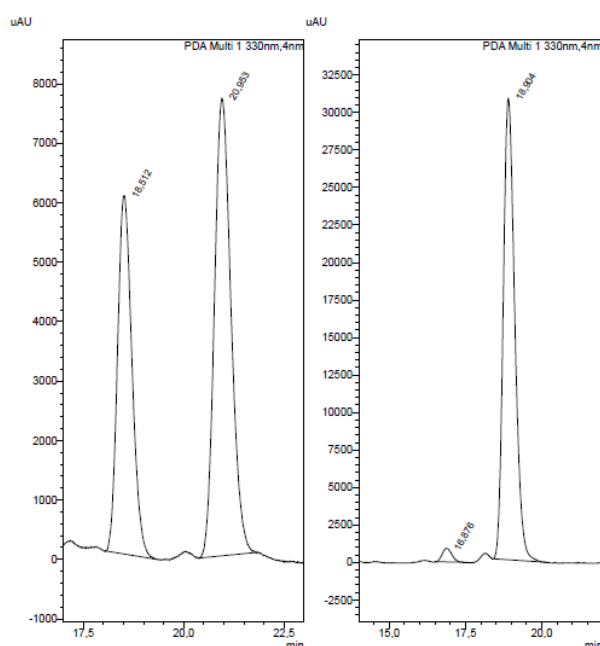
(*aR*)-2-(4-bromo-7-methylindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 79

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (79 mg, 0.20 mmol, 52%) with an enantiomeric ratio of 98:2.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}BrN_2O_3^+$: 391.0652. Found: 391.0626; $[\alpha]_D^{20} = +89.1^\circ$ ($c = 0.94$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1014, 1047, 1061, 1127, 1153, 1192, 1214, 1261, 1279, 1317, 1372, 1404, 1439, 1494, 1600, 1671, 2844, 2925, 3007, 3334; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (3 H, s), 3.05 (1 H, dt, $J = 16.2, 10.4$ Hz), 3.28 (1 H, ddd, $J = 16.2, 10.5, 3.7$ Hz), 3.59 (1 H, q, $J = 10.4$), 3.60 (3 H, s), 3.85 (1 H, dt, $J = 10.3, 3.7$ Hz), 3.87 (3 H, s), 6.11 (1 H, brs), 6.58 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.62 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.21 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.2, 31.0, 54.3, 55.8, 56.2, 103.4, 105.2, 117.2, 119.5, 122.7, 127.3, 130.5, 131.8, 132.5, 149.7, 158.6, 159.1, 167.4; **R_t** (ID column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 16.88 min (2%), 18.90 min (98%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

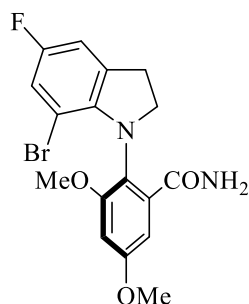
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 330nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	18.812	152426	80.718
2	20.853	220832	19.482
Total		371159	100.000

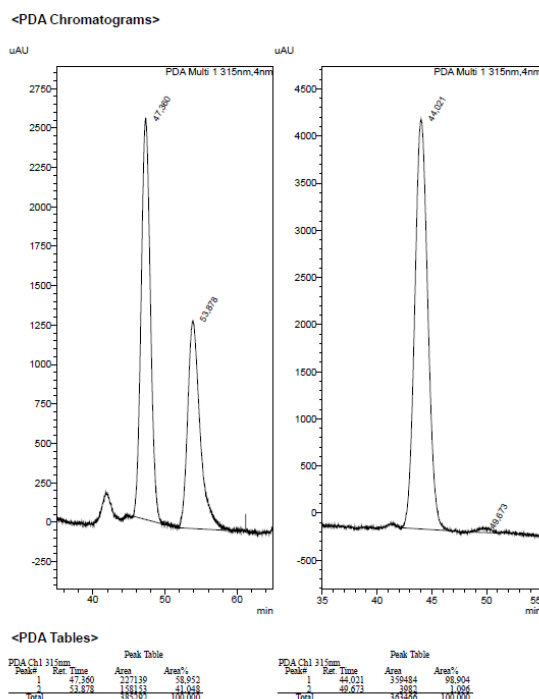
PDA Ch1 330nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	16.876	12110	2.331
2	18.804	805008	97.669
Total		824219	100.000

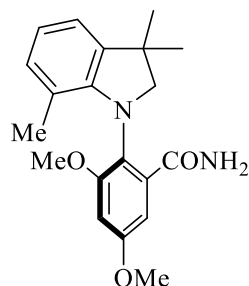
(*aR*)-2-(7-bromo-5-fluoroindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 80

Prepared according to general procedure I on 0.32 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale grey powder (46.3 mg, 0.12 mmol, 36%) with an enantiomeric ratio of 99:1.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{17}BrFN_2O_3^+$: 395.0401. Found: 395.0397; $[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ ($c = 0.93$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1052, 1089, 1146, 1192, 1214, 1245, 1283, 1314, 1374, 1435, 1460, 1580, 1598, 1668, 2849, 2925, 3005, 3198, 3335, 3462; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.08 (1 H, dt, $J = 15.7, 10.4$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J = 15.7, 10.2, 3.1$ Hz), 3.59 (1 H, q, $J = 10.1$ Hz), 3.60 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 3.87-3.93 (1 H, m), 6.12 (1 H, brs), 6.56 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1 H, dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz), 6.88 (1 H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.33 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.60 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 29.6, 55.8, 56.0, 56.1, 102.6 ($^3J = 10.6$ Hz), 103.1, 105.1, 111.6 ($^2J = 23.5$ Hz), 118.1 ($^2J = 25.7$ Hz), 126.3, 133.6, 133.8 ($^3J = 8.5$ Hz), 144.5, 156.8 (CF, $^1J = 240.9$ Hz), 158.1, 159.2, 168.1; **^{19}F NMR** (377 MHz, $CDCl_3$) δ -124.0; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 44.02 min (99%), 49.67 min (1%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**



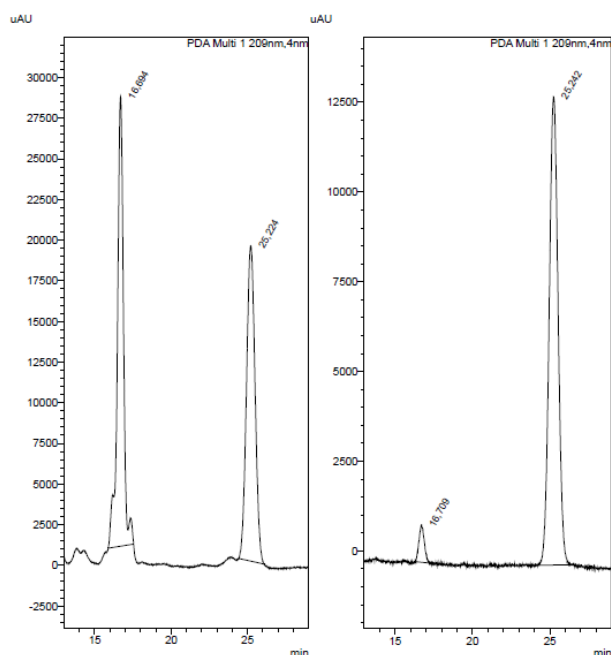
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(3,3,7-trimethylindolin-1-yl)benzamide 81

Prepared according to general procedure I on 0.19 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a white powder (45 mg, 0.13 mmol, 68%) with an enantiomeric ratio of 95:5.

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{25}N_2O_3^+$: 341.1860. Found: 341.1841; $[\alpha]_D^{20} = +90.7^\circ$ ($c = 0.64$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1061, 1151, 1191, 1215, 1261, 1286, 1315, 1360, 1373, 1429, 1463, 1581, 1602, 1674, 2866, 2927, 2957, 3001, 3300, 3336; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (3 H, s), 1.43 (3 H, s), 1.63 (3 H, s), 3.43 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.49 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.57 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 5.95 (1 H, brs), 6.57 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.74-6.78 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.42 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 27.8, 30.5, 40.7, 55.8, 56.0, 69.3, 103.4, 105.1, 120.1, 120.1, 120.5, 127.7, 130.1, 132.5, 139.3, 147.3, 158.8, 158.9, 167.6; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 16.71 min (5%), 25.24 min (95%).

**LCM UMR7042
SYNCAI
Chiral analysis report**

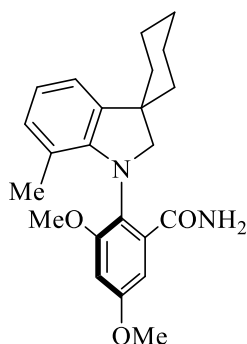
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	16.684	789551	50.453
2	25.224	773803	48.548
Total		1519594	100.000

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	16.709	34892	4.574
2	25.242	610776	85.426
Total		544169	100.000

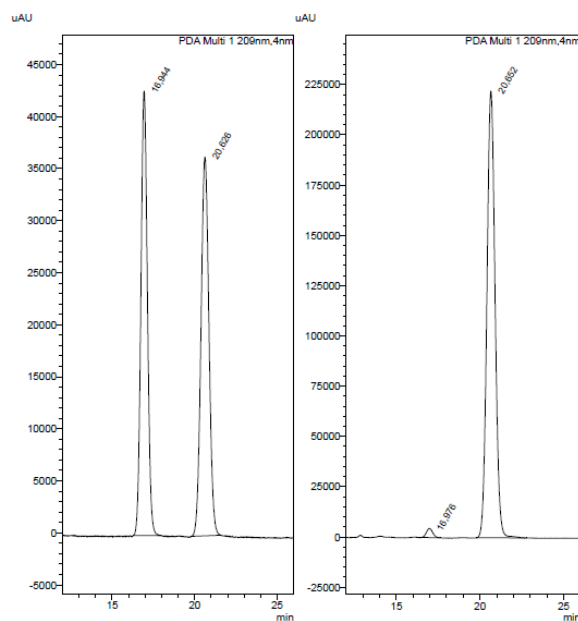
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7'-methylspiro[cyclohexane-1,3'-indolin]-1'-yl)benzamide 82

Prepared according to general procedure I on 0.19 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a white powder (55 mg, 0.14 mmol, 74%) with an enantiomeric ratio of 98:2.

HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_3^+$: 381.2173. Found: 381.2158; $[\alpha]_D^{20} = +89.0^\circ$ ($c = 1.05$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1063, 1151, 1191, 1214, 1255, 1279, 1317, 1372, 1428, 1465, 1579, 1601, 1673, 2852, 2926, 3007, 3296, 3331; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 – 1.88 (10 H, m), 1.63 (3 H, s), 3.35 (1 H, d, $J = 9.4$ Hz), 3.57 (3 H, s), 3.76 (1 H, d, $J = 9.4$ Hz), 3.88 (3 H, s), 5.92 (1 H, brs), 6.58 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.72 – 6.80 (2 H, m), 6.98 (1 H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.37 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 23.2, 23.3, 25.7, 37.9, 38.1, 45.1, 55.8, 56.0, 65.1, 103.4, 105.1, 119.9, 120.4, 120.7, 127.9, 130.3, 132.5, 139.4, 147.5, 158.7, 158.9, 167.6; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 16.98 min (2%), 20.65 min (98%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

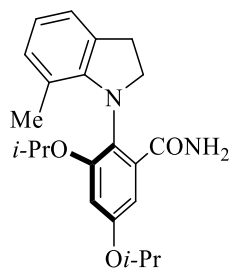
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 100nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	
1	16.984	1165603	48.919	
2	20.626	1312148	51.081	
total		2327751	100.000	

PDA Ch1 100nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	
1	16.976	131251	1.388	
2	20.652	7512472	98.612	
total		7643723	100.000	

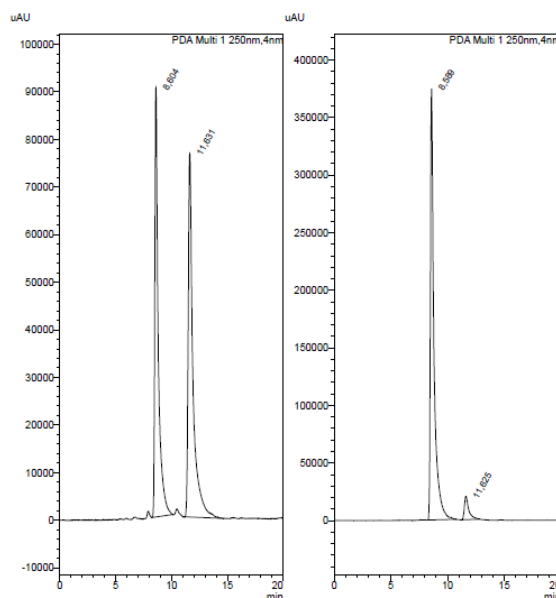
(*aR*)-3,5-diisopropoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 99

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale grey powder (106 mg, 0.29 mmol, 74%) with an enantiomeric ratio of 94:6.

HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_3^+$: 369.2173. Found: 369.2154; $[\alpha]_D^{20} = +262.8^\circ$ ($c = 1.00$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1005, 1041, 1082, 1111, 1136, 1149, 1184, 1212, 1270, 1287, 1311, 1327, 1373, 1464, 1572, 1599, 1672, 2932, 2976, 3288; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.75 (3 H, d, $J = 5.8$ Hz), 1.05 (3 H, d, $J = 5.8$ Hz), 1.35 (6 H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.65 (3 H, s), 3.08 (1 H, dt, $J = 15.5, 10.0$ Hz), 3.30 (1 H, ddd, $J = 15.3, 10.4, 4.3$ Hz), 3.53 (1 H, q, $J = 9.7$ Hz), 3.85 (1 H, dt, $J = 10.1, 4.3$ Hz), 4.30 (1 H, hept, $J = 5.8$ Hz), 4.68 (1 H, hept, $J = 5.8$ Hz), 5.98 (1 H, brs), 6.50 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.71-6.74 (2 H, m), 6.98-7.01 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.81 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 20.7, 22.0, 22.1, 22.3, 29.8, 54.9, 69.7, 70.3, 105.8, 106.5, 120.4, 121.5, 122.3, 129.0, 129.7, 131.1, 132.2, 149.5, 156.3, 157.0, 167.7; **R_t** (ADH column, Hex/IPA 90/10, 0.8 mL/min, 25 °C): 8.60 min (94%), 11.63 min (6%).

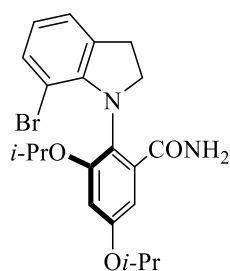
**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 250nm				PDA Ch1 250nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	8.604	259306	46.188	1	8.606	320306	93.798
2	11.631	224899	33.812	2	11.625	24388	6.202
Total				Total			
4179253				3447186			

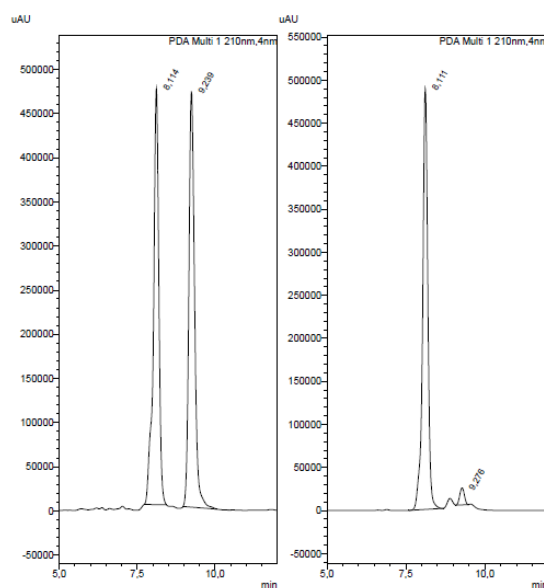
(*aR*)-2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-diisopropoxybenzamide 100

Prepared according to general procedure I on 0.26 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (71 mg, 0.16 mmol, 63%) with an enantiomeric ratio of 97:3.

HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{26}BrN_2O_3^+$: 433.1121. Found: 433.1112; $[\alpha]_D^{20} = +47.5^\circ$ ($c = 0.84$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1041, 1060, 1110, 1136, 1150, 1181, 1213, 1281, 1311, 1327, 1373, 1382, 1434, 1450, 1571, 1602, 1670, 2926, 2975, 3164, 3335, 3456; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.05 (3 H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.35 (6 H, dd, $J = 6.1, 5.1$ Hz), 3.09 (1 H, ddd, $J = 15.7, 10.7, 9.6$ Hz), 3.30 (1 H, ddd, $J = 15.2, 10.5, 4.5$ Hz), 3.55 (1 H, dt, $J = 10.6, 9.6$ Hz), 3.91 (1 H, ddd, $J = 10.6, 9.5, 4.6$ Hz), 4.33 (1 H, hept, $J = 6.1$ Hz), 4.67 (1 H, hept, $J = 6.1$ Hz), 5.99 (1 H, brs), 6.49 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.64 (1 H, dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.10 (1 H, dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.84 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 20.9, 22.0, 22.2, 22.2, 29.5, 55.5, 69.7, 70.3, 104.5, 105.4, 106.5, 121.3, 123.6, 127.1, 131.8, 133.3, 133.3, 148.9, 155.7, 157.3, 168.2; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 8.11 min (97%), 9.28 min (3%).

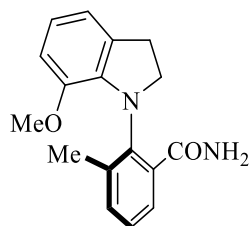
**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA.Cal1 210nm				PDA.Cal1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	8.114	1698204	48.891	1	8.111	1603849	96.150
2	9.289	1544390	41.108	2	9.278	304817	1.850
Total		11610894	100.000	Total		1609318	100.000

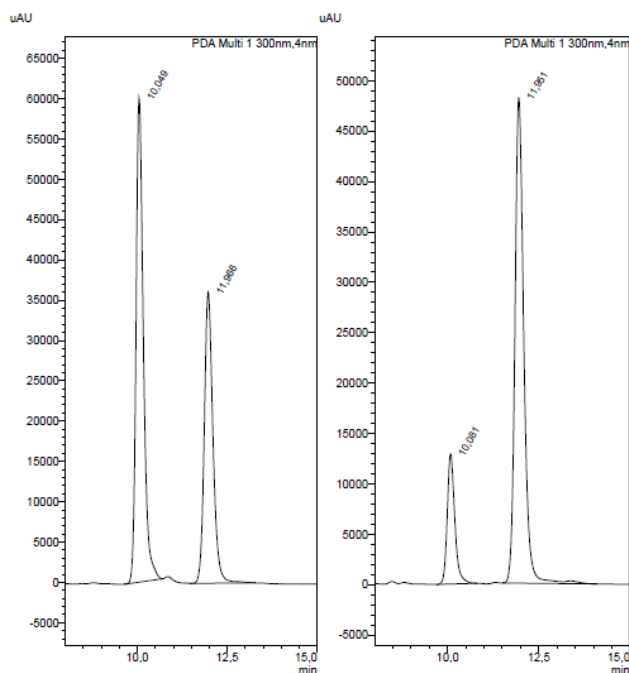
(*aR*)-2-(7-methoxyindolin-1-yl)-3-methylbenzamide 103

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (39 mg, 0.14 mmol, 35%) with an enantiomeric ratio of 82:18.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{19}N_2O_2^+$: 283.1441. Found: 283.1441; $[\alpha]_D^{20} = +80.9^\circ$ ($c = 0.80$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1084, 1178, 1195, 1223, 1267, 1302, 1385, 1440, 1463, 1486, 1594, 1606, 1662, 2853, 2925, 3179, 3332, 3456; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (3 H, s), 3.13-3.22 (1 H, m), 3.31 (1 H, ddd, $J = 16.1, 10.8, 5.5$ Hz), 3.43 (3 H, s), 3.59 (1 H, ddd, $J = 10.8, 9.6, 8.9$ Hz), 4.01 (1 H, ddd, $J = 10.9, 9.7, 5.6$ Hz), 5.84 (1 H, s), 6.65 (1 H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 6.73 (1 H, dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz), 6.84 (1 H, dq, $J = 7.3, 1.1$ Hz), 7.19-7.26 (2 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.79-7.84 (1 H, m); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 18.6, 29.9, 54.9, 56.2, 111.5, 118.5, 119.9, 126.5, 128.0, 131.3, 133.4, 133.9, 137.2, 138.7, 142.6, 145.8, 170.2; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 10.08 min (18%), 11.96 min (82%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

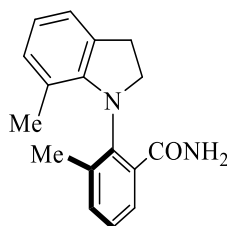
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.049	830080	38.433
2	11.966	604717	41.567
Total		1434797	100.000

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.081	183338	18.464
2	11.951	816903	81.536
Total		1000243	100.000

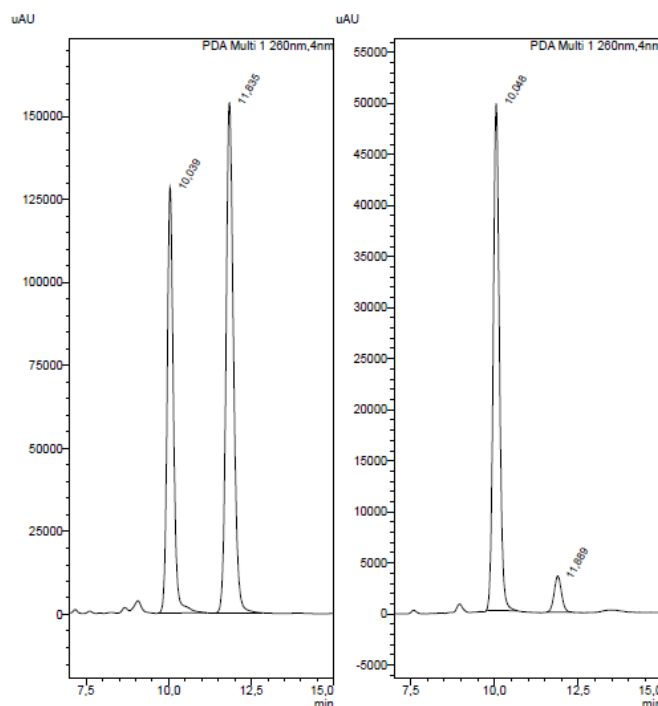
(*aR*)-3-methyl-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 104

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (64 mg, 0.24 mmol, 62%) with an enantiomeric ratio of 92:8.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{19}N_2O^+$: 267.1492. Found: 267.1480; $[\alpha]_D^{20} = +127.2^\circ$ ($c = 1.01$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1007, 1047, 1082, 1158, 1185, 1221, 1257, 1288, 1325, 1386, 1426, 1463, 1580, 1601, 1663, 2852, 921, 3162, 3330; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (3 H, s), 1.94 (3 H, s), 3.14 (1 H, dt, $J = 15.6, 10.4$ Hz), 3.29 (1 H, ddd, $J = 15.7, 10.7, 4.9$ Hz), 3.54 (1 H, q, $J = 9.9$ Hz), 4.00 (1 H, dt, $J = 10.5, 4.9$), 6.11 (1 H, brs), 6.69 (1 H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.76 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.22-7.28 (2 H, m), 8.06 (1 H, dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz), 8.60 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 18.8, 29.4, 54.5, 120.1, 120.1, 123.2, 127.2, 129.6, 130.0, 130.4, 132.2, 135.1, 137.8, 143.0, 147.4, 168.6; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 10.05 min (92%), 11.89 min (8%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

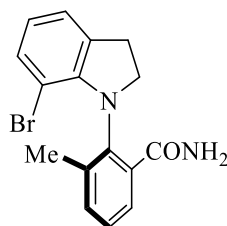
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 260nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.039	1687040	41.285
2	11.835	2399247	58.715
Total		4086287	100.000

PDA Ch1 260nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.048	634075	92.201
2	11.889	51632	7.799
Total		685707	100.000

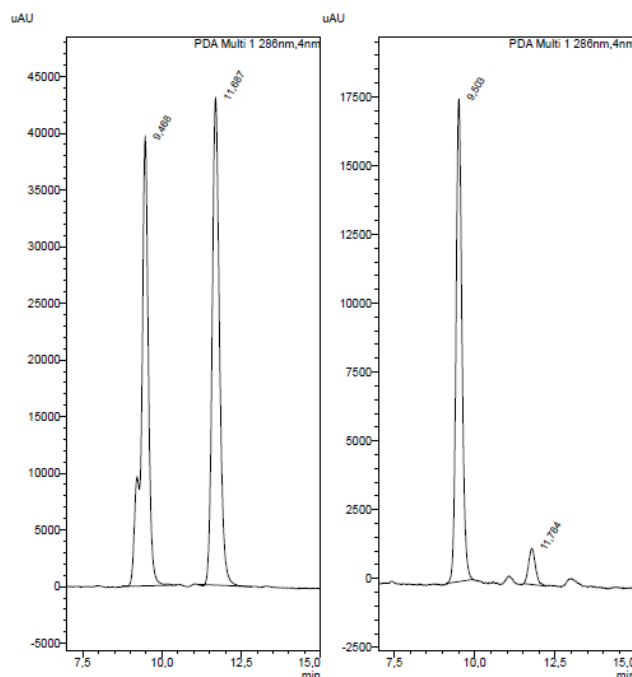
(*aR*)-2-(7-bromoindolin-1-yl)-3-methylbenzamide 105

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (50 mg, 0.15 mmol, 39%) with an enantiomeric ratio of 92:8.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O$: 330.0362. Found: 330.0348; $[\alpha]_D^{20} = +71.1^\circ$ ($c = 0.70$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1031, 1063, 1091, 1118, 1158, 1225, 1250, 1284, 1326, 1386, 1435, 1458, 1601, 1660, 2854, 2924, 3069, 3181, 3321, 3462; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (3 H, s), 3.13-3.23 (1 H, m), 3.27 (1 H, ddd, $J = 16.9, 10.7, 6.1$ Hz), 3.64 (1 H, ddd, $J = 10.7, 9.7, 8.6$ Hz), 4.05 (1 H, ddd, $J = 10.9, 9.7, 6.1$ Hz), 5.84 (1 H, brs), 6.57 (1 H, dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz), 7.04 (1 H, brs), 7.06 (1 H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.10 (1 H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.20 – 7.30 (2 H, m), 7.70 (1 H, dd, $J = 7.1, 2.3$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 18.9, 29.2, 55.0, 102.1, 120.5, 124.4, 127.3, 127.9, 132.3, 132.7, 133.9, 134.6, 138.0, 140.6, 146.9, 170.1; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.50 min (92%), 11.78 min (8%).

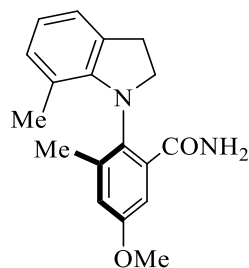
**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 286nm				PDA Ch1 286nm			
Peak Table				Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.468	621362	47.569	1	9.503	223761	91.960
2	11.687	664874	52.431	2	11.784	19583	8.040
Total				Total			
				1396236			
				243323			

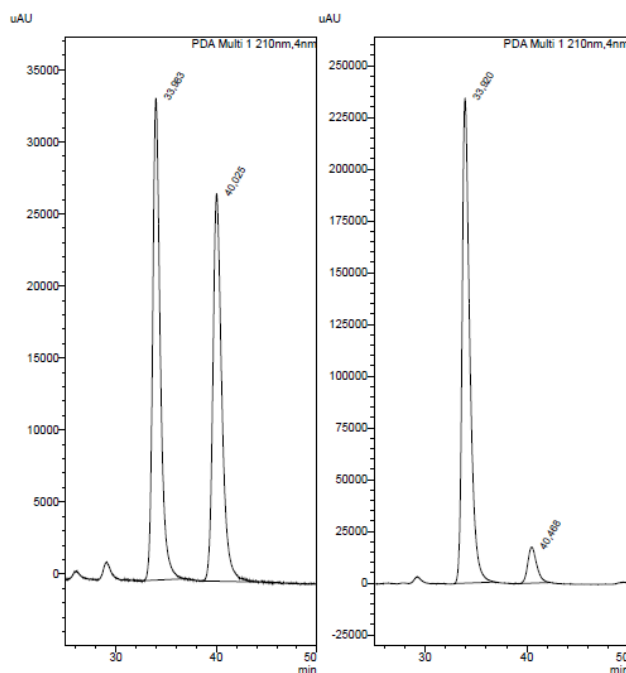
(*aR*)-5-methoxy-3-methyl-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 106

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (40 mg, 0.13 mmol, 35%) with an enantiomeric ratio of 92:8.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_2O_2^+$: 297.1598. Found: 297.1596; $[\alpha]_D^{20} = +1012.2^\circ$ ($c = 0.55$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1006, 1062, 1139, 1187, 1221, 1257, 1370, 1432, 1464, 1600, 1669, 1726, 2851, 2921, 3189, 3334; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62 (3 H, s), 1.95 (3 H, s), 3.16 (1 H, dt, $J = 16.4, 9.7$ Hz), 3.31 (1 H, dt, 16.3, 10.7, 5.8 Hz), 3.54 (1 H, q, $J = 9.9$ Hz), 3.86 (3 H, s), 3.93-4.07 (1 H, m), 6.00 (1 H, brs), 6.72 (1 H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.85 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.69 (1 H, s), 8.94 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 19.0, 29.3, 29.8, 30.5, 112.9, 120.1, 121.7, 123.3, 125.7, 129.8, 130.6, 132.7, 136.2, 139.4, 147.4, 158.0, 168.2; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 33.92 min (92%), 40.47 min (8%).

**LCM UMR7042
SYN-CAT
Chiral analysis report**

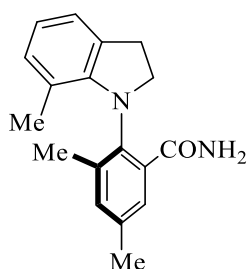
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	33.923	1750261	31.432
2	40.023	1653765	48.568
Total		3403026	100.000

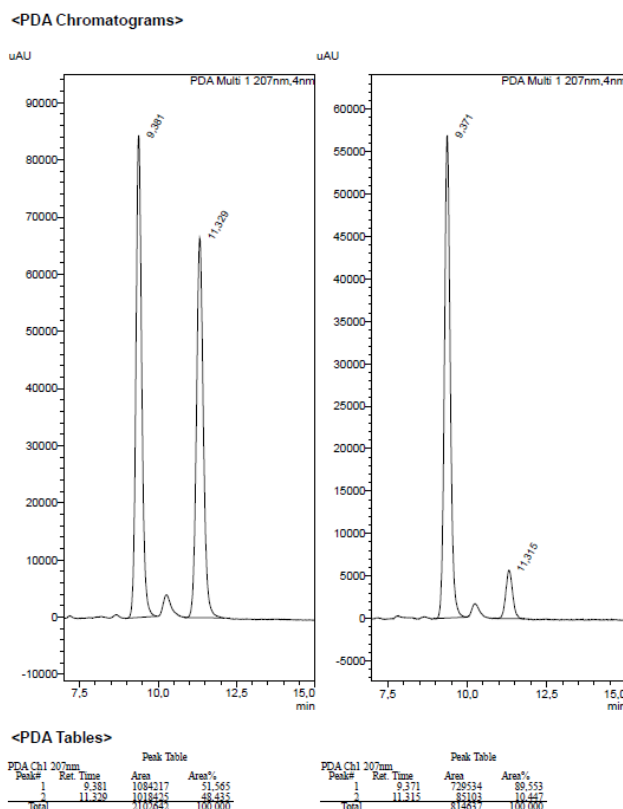
Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	33.920	12303982	92.094
2	40.468	1076332	7.906
Total		13380314	100.000

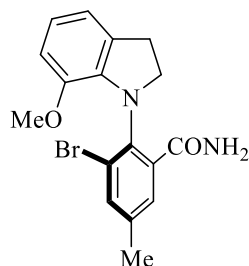
(*aR*)-3,5-dimethoxy-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 107

Prepared according to general procedure I on 0.17 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a white powder (26 mg, 0.09 mmol, 54%) with an enantiomeric ratio of 90:10.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}N_2NaO^+$: 303.1468. Found: 303.1468; $[\alpha]_D^{20} = +22.4^\circ$ ($c = 0.87$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1083, 1225, 1256, 1292, 1326, 1368, 1387, 1466, 1604, 1670, 2857, 2923, 3195, 3332; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61 (3 H, s), 1.94 (3 H, s), 2.36 (3 H, s), 3.16 (1 H, dt, $J = 16.0, 9.6$ Hz), 3.27 – 3.36 (1 H, m), 3.54 (1 H, dt, $J = 10.8, 9.7$ Hz), 4.01 (1 H, ddd, $J = 11.0, 9.9, 5.0$ Hz), 5.94 (1 H, brs), 6.72 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.04 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.11 (1 H, dt, $J = 2.2$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.74 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 18.7, 21.0, 29.4, 54.5, 120.0, 120.1, 123.2, 129.9, 130.1, 130.5, 131.6, 135.8, 137.0, 137.6, 140.4, 147.5, 168.6; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.17 min (90%), 11.32 min (10%).

**LCM UMR7042
SYNCA
Chiral analysis report**



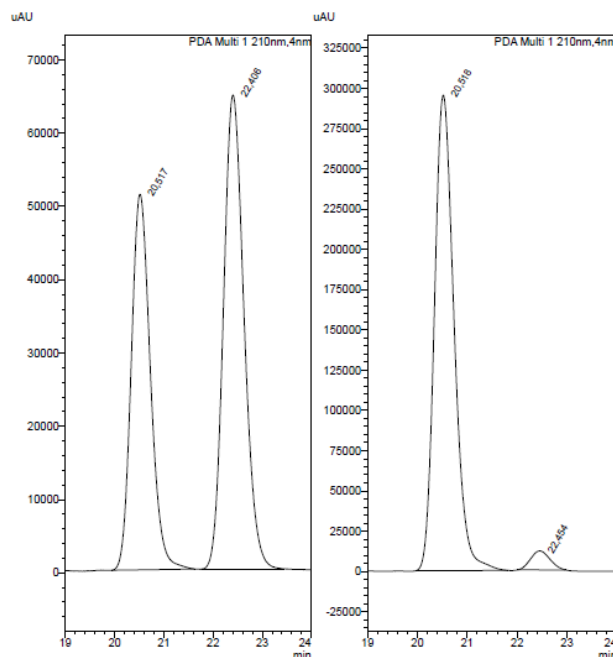
(*aR*)-3-bromo-2-(7-methoxyindolin-1-yl)-5-methylbenzamide 108

Prepared according to general procedure I on 0.2 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (32 mg, 0.09 mmol, 45%) with an enantiomeric ratio of 96:4.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{18}BrN_2O_2^+$: 361.0546. Found: 361.0535; $[\alpha]_D^{20} = +58.6^\circ$ ($c = 0.49$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1085, 1198, 1218, 1269, 1305, 1364, 1467, 1487, 1590, 1608, 1670, 2851, 2921, 3189, 3347, 3456; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (3 H, s), 3.17 (1 H, dt, $J = 15.3, 9.8$ Hz), 3.37 (1 H, ddd, $J = 15.3, 10.7, 4.6$ Hz), 3.46 (3 H, s), 3.76 (1 H, q, $J = 9.4$ Hz), 3.90 (1 H, dt, $J = 9.8, 4.6$ Hz), 5.80 (1 H, brs), 6.66 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.76 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.95 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.8, 29.8, 54.6, 56.5, 111.6, 118.3, 120.4, 123.4, 124.8, 130.2, 132.0, 135.0, 136.9, 138.2, 140.1, 146.0, 168.9; **R_t** (ID column, Hex/IPA 90/10, 0.8 mL/min, 25 °C): 20.52 min (96%), 22.45 min (4%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

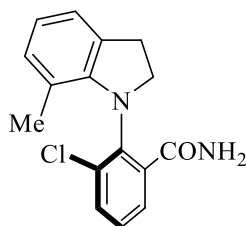
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	20.517	1353176	43.934
2	22.456	1868778	57.466
Total		3251956	100.000

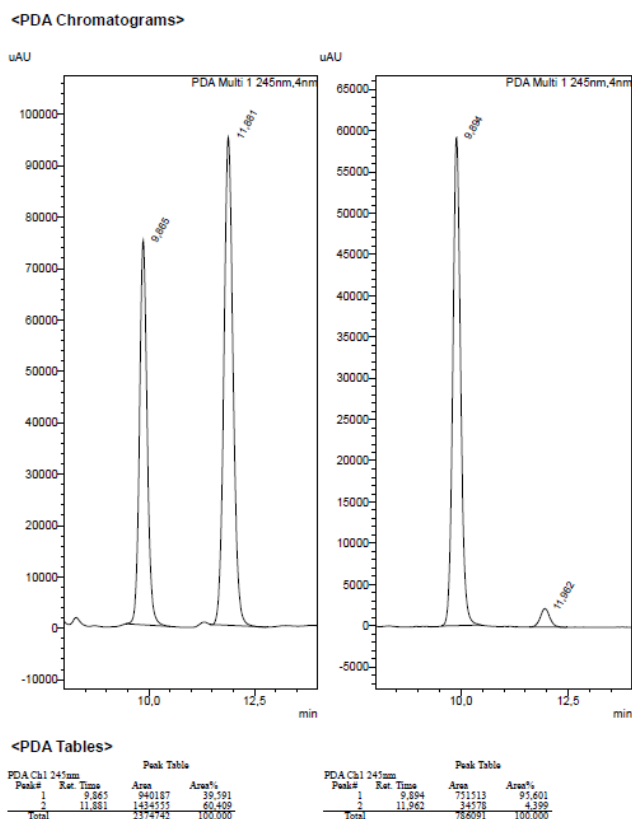
Peak Table			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	20.518	8946947	96.221
2	22.454	316054	3.379
Total		8363001	100.000

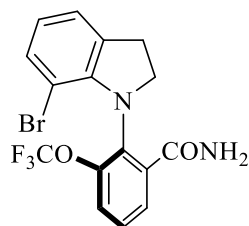
(*aR*)-3-chloro-2-(7-methylindolin-1-yl)benzamide 111

Prepared according to general procedure I on 0.24 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (41 mg, 0.14 mmol, 60%) with an enantiomeric ratio of 96:4.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{16}ClN_2O^+$: 287.0946. Found: 287.0936; $[\alpha]_D^{20} = +143.4^\circ$ ($c = 0.87$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1006, 1045, 1080, 1119, 1156, 1185, 1221, 1257, 1288, 1326, 1376, 1436, 1464, 1557, 1598, 1665, 2887, 2921, 2949, 3189, 3335; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (3 H, s), 3.18 (1 H, dt, $J = 15.8, 10.1$), 3.37 (1 H, ddd, $J = 15.5, 10.7, 4.6$ Hz), 3.74 (1 H, dt, $J = 10.7, 9.5$ Hz), 3.96 (1 H, ddd, $J = 10.8, 9.5, 4.7$ Hz), 6.14 (1 H, brs), 6.74-6.85 (2 H, m), 7.06 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.35 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz), 8.24 (1 H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz), 8.88 (1 H, brs); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.7, 29.6, 54.4, 120.6, 120.8, 123.1, 128.2, 130.3, 130.5, 130.6, 134.0, 134.1, 135.2, 142.1, 146.9, 166.9; R_t (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.89 min (96%), 11.96 min (4%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

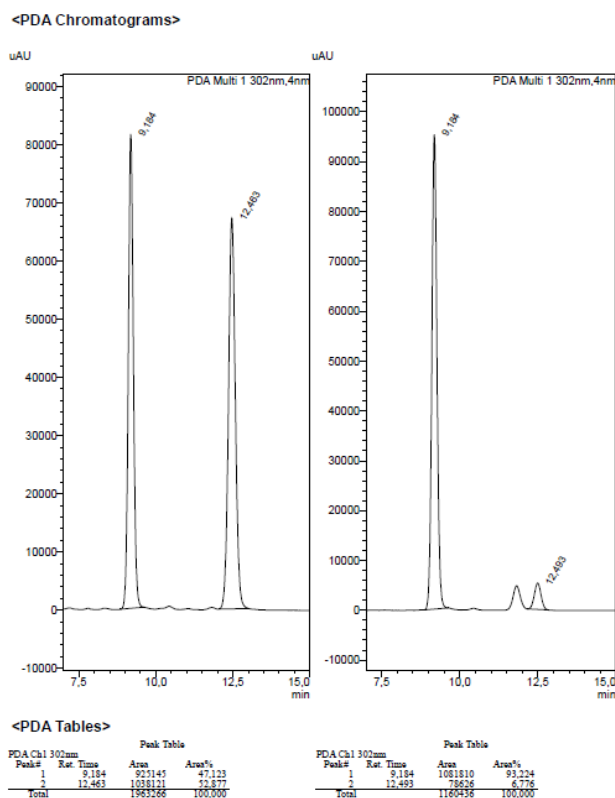


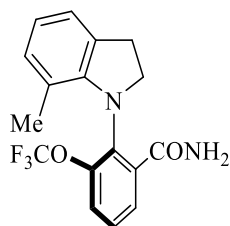
(*aR*)-2-(7-bromoindolin-1-yl)-5-methyl-3-(trifluoromethoxy)benzamide 112

Prepared according to general procedure I on 0.28 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale brown powder (60 mg, 0.15 mmol, 54%) with an enantiomeric ratio of 93:7.

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{13}BrF_3N_2O_2^+$: 401.0107. Found: 401.0120; $[\alpha]_D^{20} = +232.0^\circ$ ($c = 0.525$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1062, 1171, 1213, 1250, 1328, 1385, 1436, 1465, 1578, 1602, 1668, 2852, 2924, 3198, 3335, 3462; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.16 (1 H, ddd, $J = 16.9, 10.5, 7.5$ Hz), 3.40 (1 H, ddd, $J = 16.6, 10.6, 6.3$ Hz), 3.63 (1 H, td, $J = 10.2, 7.6$ Hz), 4.12 (1 H, td, $J = 10.2, 6.4$ Hz), 5.89 (1 H, brs), 6.72 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (1 H, dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42-7.30 (2 H, m), 7.76 (1 H, brs), 7.98 (1 H, dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 29.6, 55.8, 104.6, 120.3 (CF_3 , q, $J = 259.8$ Hz), 121.3, 122.3, 122.6, 124.2, 127.7, 128.6, 131.9, 133.3, 134.8, 136.1, 147.0, 167.7; ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -57.0; R_t (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.18 min (93%), 12.49 min (7%).

**LCM UMR7042
SYNCA
Chiral analysis report**



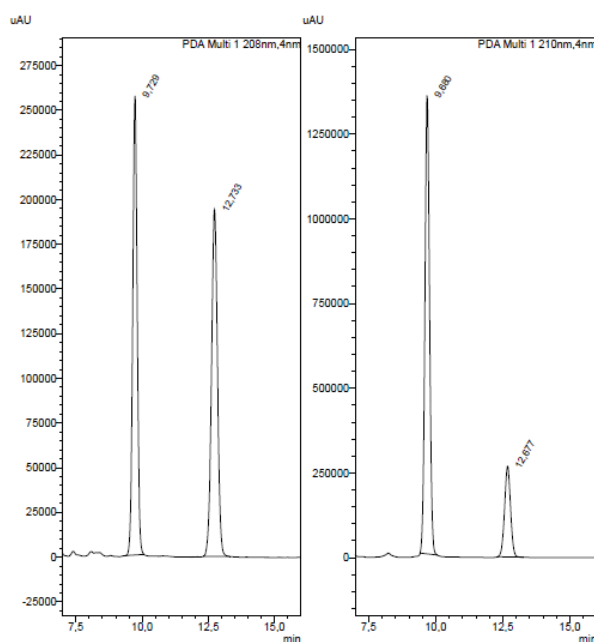
(*aR*)-2-(7-methylindolin-1-yl)-3-(trifluoromethoxy)benzamide 113

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a pale yellow powder (74 mg, 0.22 mmol, 56%) with an enantiomeric ratio of 80:20.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{15}F_3N_2NaO_2^+$: 359.0978. Found: 359.0961; $[\alpha]_D^{20} = +94.9^\circ$ ($c = 1.05$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1182, 1167, 1211, 1249, 1327, 1381, 1429, 1468, 1572, 1600, 1667, 2851, 2921, 3195, 3334; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (3 H, s), 3.14 (1 H, dt, $J = 15.6, 9.3$ Hz), 3.39 (1 H, ddd, $J = 15.6, 10.1, 5.8$ Hz), 3.56 (1 H, dt, $J = 10.1, 8.2$ Hz), 4.06 (1 H, dt, $J = 10.1, 5.8$ Hz), 6.31 (1 H, brs), 6.79-6.84 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.40 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.21 (1 H, dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz), 8.96 (1 H, brs); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.6, 29.7, 55.5, 120.2 (CF₃, q, $J = 259.8$ Hz), 121.4, 121.6, 122.8, 122.9, 127.5, 129.2, 130.1, 130.9, 133.3, 138.1, 147.5, 147.7, 166.9; **^{19}F NMR** (377 MHz, $CDCl_3$) δ -56.9; **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.68 min (80%), 12.68 min (20%).

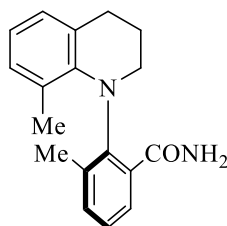
**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Chl 208nm				PDA Chl 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.729	3012923	49.741	1	9.680	16306662	78.768
2	12.733	3044333	50.259	2	12.677	4136094	20.232
Total				Total			
6577246				20442757			

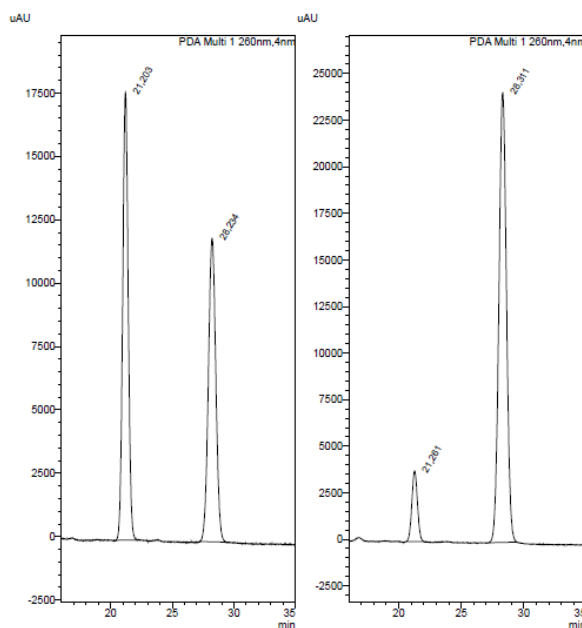
(*aR*)-3-methyl-2-(8-methyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)benzamide 117

Prepared according to general procedure I on 0.39 mmol scale, column chromatography (30% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a grey powder (35 mg, 0.12 mmol, 32%) with an enantiomeric ratio of 90:10.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_2O^+$: 281.1648. Found: 281.1647; $[\alpha]_D^{20} = -1112.4^\circ$ ($c = 0.840$ in $CHCl_3$); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1016, 1044, 1074, 1095, 1106, 1158, 1177, 1196, 1246, 1271, 1288; 1324; 1333, 1351, 1375, 1419, 1462, 1579, 1659, 2855, 2920, 2955, 3143, 3352, 3379; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.00 (1 H, ddt, $J = 13.2, 6.3, 3.2$ Hz), 2.07 (1 H, ddt, $J = 11.4, 5.7, 2.1$ Hz), 2.90 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.35 (1 H, ddd, $J = 11.9, 9.5, 3.6$ Hz), 3.68 (1 H, ddd, $J = 11.8, 5.8, 3.5$ Hz), 6.02 (1H, brs), 6.75 (1 H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.82 (1 H, dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 6.96 (1 H, dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz), 7.19 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (1 H, dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 8.02 (1 H, dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz), 8.19 (1H, brs); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4, 20.6, 22.7, 28.8, 54.4, 120.4, 125.8, 126.4, 127.1, 128.0, 130.1, 130.8, 130.9, 135.3, 135.9, 143.0, 146.9, 169.0; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 21.26 min (10%), 28.31 min (90%).

**LCM UMR7042
SYNCAT
Chiral analysis report**

<PDA Chromatograms>

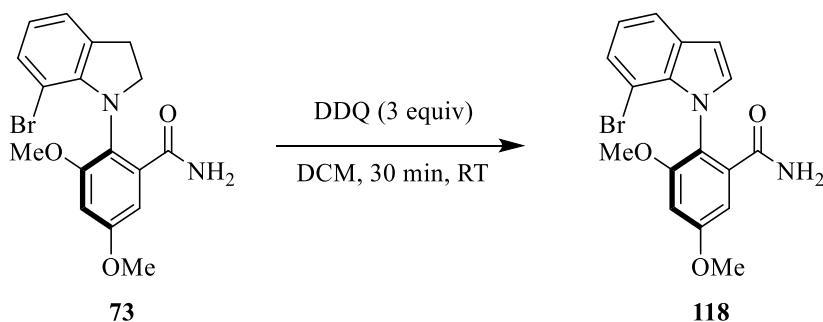


<PDA Tables>

PDA Ch1 260nm				Peak Table	
Peak#	Ret. Time	Area	Area%		
1	21.263	547608	52.337		
2	28.234	500701	47.663		
Total			1048310	100.000	

PDA Ch1 280nm				Peak Table	
Peak#	Ret. Time	Area	Area%		
1	21.281	117489	10.362		
2	28.311	1016314	89.638		
Total			1133804	100.000	

e) Post-functionalizations

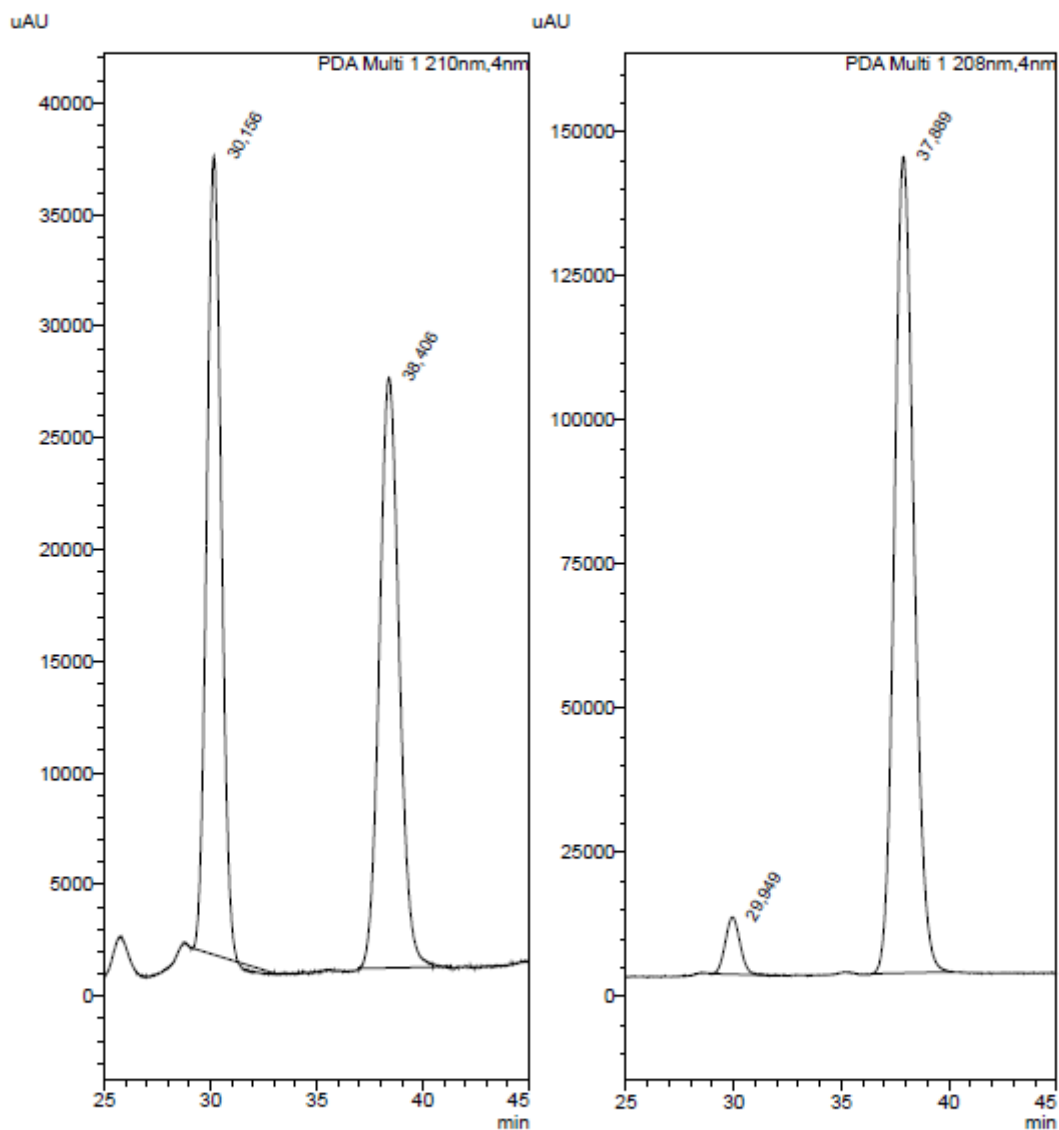
(aR)-2-(7-bromo-1H-indol-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 118

A flask was charged with 2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide **73** (200 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) in DCM (10 mL). DDQ (360 mg, 1.59 mmol, 3 equiv) was added and the mixture was stirred at RT under air for 30 min, and then quenched by the addition of a saturated solution of NaHCO₃ (50 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* (at 25 °C). Column chromatography (10% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a white powder (197 mg, 0.52 mmol, 99%) with an enantiomeric ratio of 95:5.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₅BrKN₂O₃⁺: 412.9898. Found: 412.9916; [α]_D²⁰ = -83.26° (c = 0.820 in CHCl₃); ν_{\max} (thin film/cm⁻¹): 1060, 1122; 1137, 1161, 1194, 1218, 1264, 1309, 1380, 1433, 1465, 1499, 1599, 1673, 2854, 2937, 3004, 3182, 3334, 3477; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 5.38 (1 H, brs), 5.43 (1 H, brs), 6.61 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.97 – 7.03 (2 H, m), 7.05 (1 H, d, *J* = 3.3 Hz), 7.33 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 55.9, 56.3, 101.6, 103.9, 104.1, 119.4, 120.9, 121.6, 127.2, 131.3, 131.9, 133.6, 135.9, 158.5, 161.1, 168.1; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 29.95 min (5%), 37.89 min (95%).

LCM UMR7042 SYNCAT Chiral analysis report

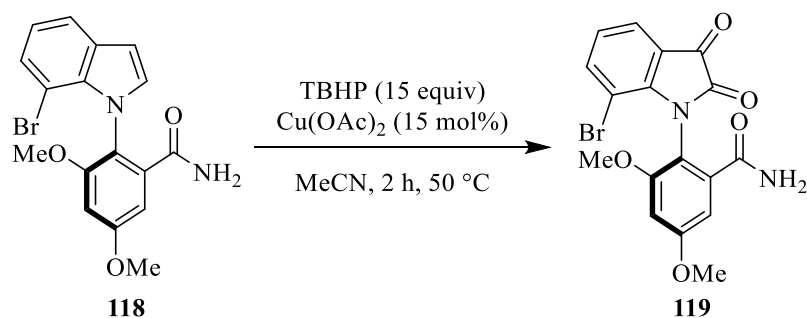
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	30.156	1696155	49.718
2	38.406	1715409	50.282
Total		3411564	100.000

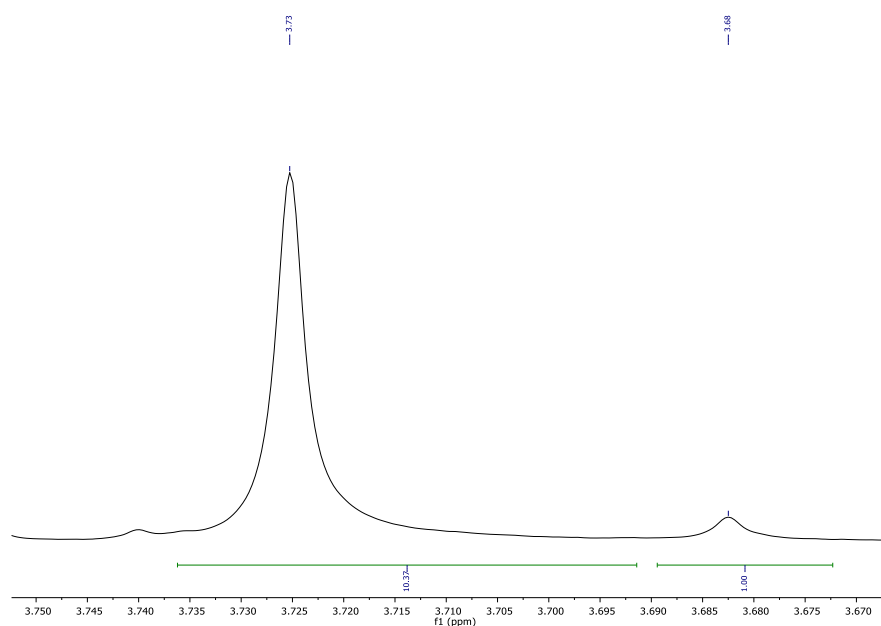
PDA Ch1 208nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	29.949	471384	5.006
2	37.889	8945559	94.994
Total		9416943	100.000

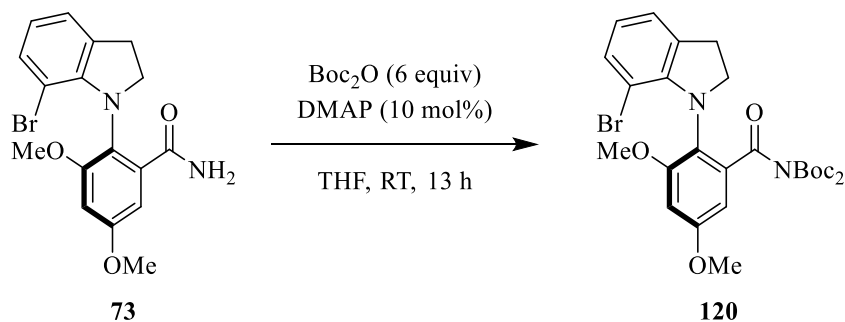
(aR)-2-(7-bromo-2,3-dioxindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 119

A flask was charged with 2-(7-bromo-1*H*-indol-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide **118** (30 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) and copper(II) acetate (2.2 mg, 0.012 mmol, 0.15 equiv). The mixture was dissolved in acetonitrile (1 mL) and TBHP (0.16 mL, 1.15 mmol, 15 equiv) was added. The mixture was stirred at 50 °C under air for 2 h, and then quenched with a solution of saturated Na₂SO₃. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (50% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a yellow solid (11 mg, 0.027 mmol, 34%) with an enantiomeric ratio of 91:9.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₃BrKN₂O₅⁺: 442.9639 Found: 442.9617; [α]_D²⁰ = -32.47° (c = 0.170 in CHCl₃); ν_{max} (thin film/cm⁻¹): 1062, 1120, 1148, 1169, 1206, 1252, 1317, 1381, 1437, 1466, 1602, 1670, 1741, 2857, 2925, 2958, 3352; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.01 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (1 H, s), 7.65 (1 H, s); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 56.0, 56.4, 101.0, 103.9, 105.5, 112.7, 120.7, 124.7, 125.2, 137.9, 143.9, 148.6, 157.6, 159.9, 162.1, 168.5, 182.1;

The enantiomeric ratio was determined by ¹H NMR (in CDCl₃) using Pirkle's alcohol to obtain diastereoisomers. The ratio between the two diastereoisomers was 1/10.4 considering the singlet of one methoxy, that means a diastereomeric ratio of 9/91.



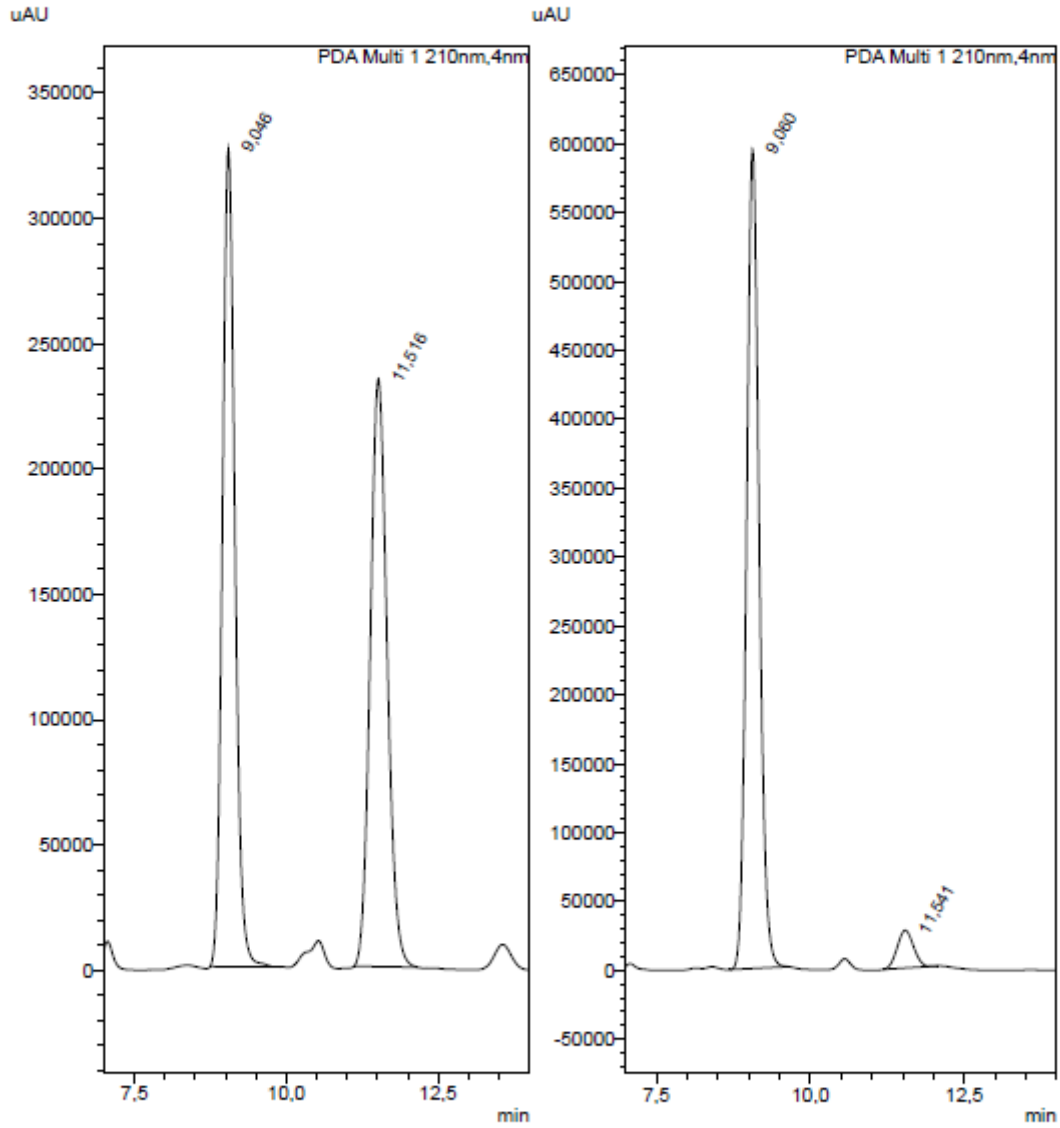
(*aR*)-tert-butyl (2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzoyl)(tert-butoxycarbonyl)carbamate
120

A flask was charged with 2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide **73** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). The mixture was cooled to 0 °C. Di-*tert*-butyl dicarbonate (174 mg, 0.8 mmol, 6 equiv) and DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) were added. The mixture was stirred at RT for 13 h and then concentrated. Column chromatography (10% EtOAc in pentane) afforded the title compound as a yellow solid (74 mg, 0.13 mmol, 99%) with an enantiomeric ratio of 94:6.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{NaO}_7^+$: 599.1363. Found: 599.1328; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.37^\circ$ ($c = 0.565$ in CHCl_3); ν_{max} (thin film/ cm^{-1}): 1059, 1117, 1154, 1215, 1252, 1283, 1351, 1370, 1457, 1492, 1606, 1710, 1755, 1778, 2930, 2979; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (18 H, s), 3.02 – 3.11 (m, 2H), 3.65 – 3.73 (1 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.80 – 3.85 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 6.48 (1 H, dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz), 6.54 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.63 (1 H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.99 (1 H, dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 27.7, 29.1, 29.8, 31.8, 55.2, 55.8, 56.0, 84.5, 101.9, 102.3, 103.7, 119.1, 123.4, 124.2, 132.4, 132.4, 137.5, 147.9, 149.7, 159.0, 159.2, 168.7; **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C): 9.06 min (94%), 11.54 min (6%).

LCM UMR7042 SYNCAT Chiral analysis report

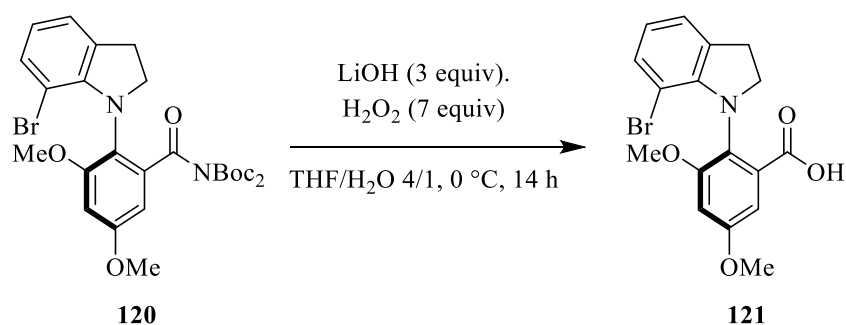
<PDA Chromatograms>



<PDA Tables>

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.046	4666670	50.672
2	11.516	4542838	49.328
Total		9209508	100.000

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.060	8477860	94.335
2	11.541	508154	5.665
Total		8986013	100.000

(*aR*)-2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzoic acid 121

A flask was charged with *tert*-butyl (2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzoyl)(*tert*-butoxycarbonyl)carbamate **120** (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) and lithium hydroxide monohydrate (11 mg, 0.16 mmol, 3 equiv) in a mixture of THF (1 mL) and water (1 mL). Hydrogen peroxide (0.04 mL, 0.39 mmol, 7 equiv) was then added. The mixture was stirred at 0 °C for 14 h, then quenched with a 1M solution of HCl (20 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (20 mL EtOAc in pentane) afforded the title compound as a white powder (13 mg, 0.03 mmol, 66%) with an enantiomeric ratio of 90:10.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇BrNO₄⁺: 378.0335. Found: 378.0324; [α]_D²⁰ = +24.14° (c = 0.420 in CHCl₃); **v**_{max} (thin film/cm⁻¹): 1061, 1147, 1212, 1323, 1340, 1457, 1477, 1604, 1721, 2854, 2925, 2961; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.16 – 3.23 (1 H, m), 3.35 (1 H, ddd, *J* = 15.9, 10.0, 3.7 Hz), 3.57 (3 H, s), 3.63 (1 H, q, *J* = 10.0 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.95 (1 H, td, *J* = 9.9, 3.6 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.83 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.14 – 7.22 (2 H, m), 7.46 (1 H, d, *J* = 2.8 Hz); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 29.6, 56.0, 56.2, 56.3, 105.1, 106.0, 106.7, 124.2, 124.2, 128.2, 129.5, 132.3, 134.2, 146.3, 157.3, 159.8, 166.6;

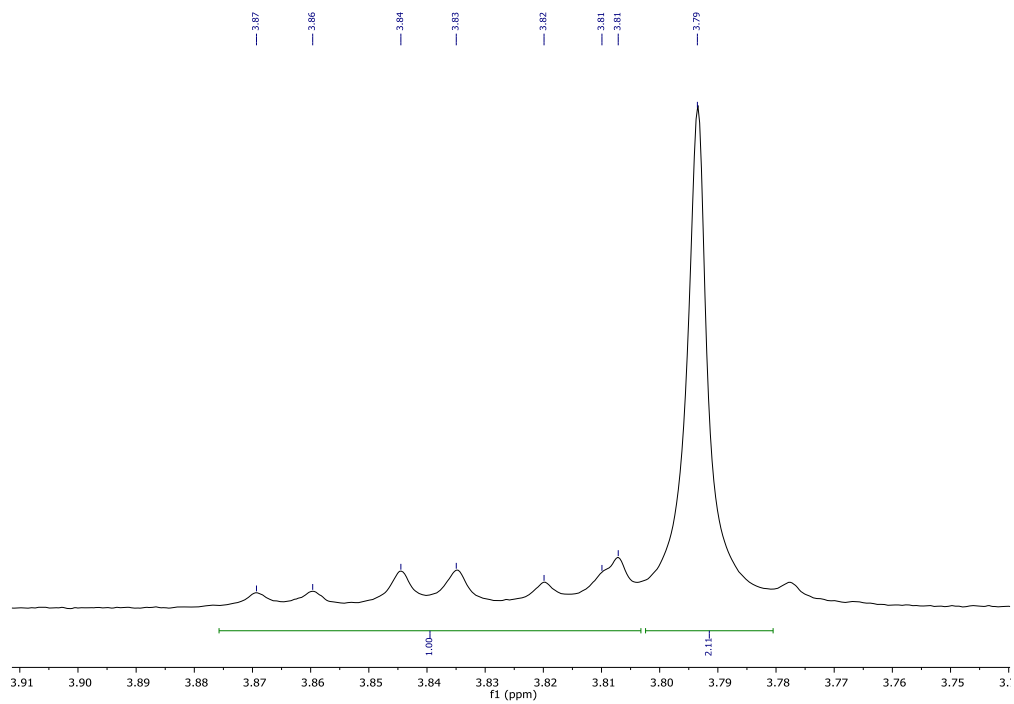
The enantiomeric ratio was determined by ¹H NMR (in CDCl₃) using Pirkle's alcohol to obtain diastereoisomers. A singlet of one methoxy was considered but we observed an overlap with the triplet of doublet of one CH of the indoline. As a consequence, the first integral stand for 1 H of the minor diastereoisomer + 1 H of the major diastereoisomer + 3 H of the minor diastereoisomer and the second for 3 H of the major diastereoisomer.

$$4 H(\text{mino}) + 1 H(\text{majo}) = 1 \text{ and } 3 H(\text{majo}) = 2.11$$

$$H(\text{majo}) = 0.70 \text{ and } H(\text{mino}) = 0.075$$

Which means that the diastereoisomeric ratio is 90/10.

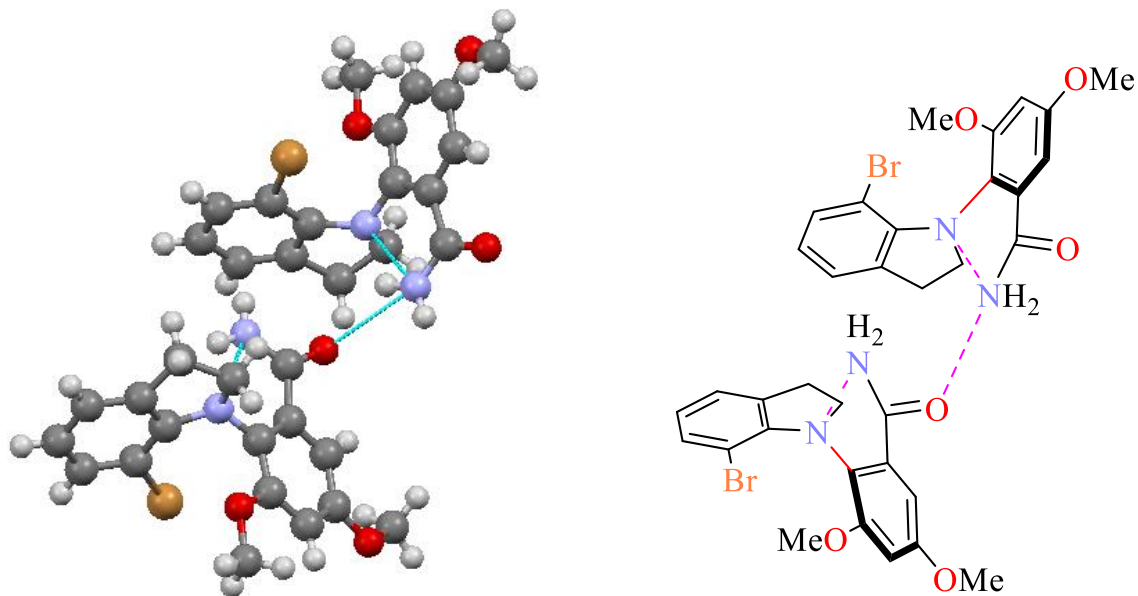
Chapitre V : Partie expérimentale



f) X-Ray Data

2-(7-bromoindolin-1-yl)-3,5-dimethoxybenzamide 5 (CCDC 1966073)

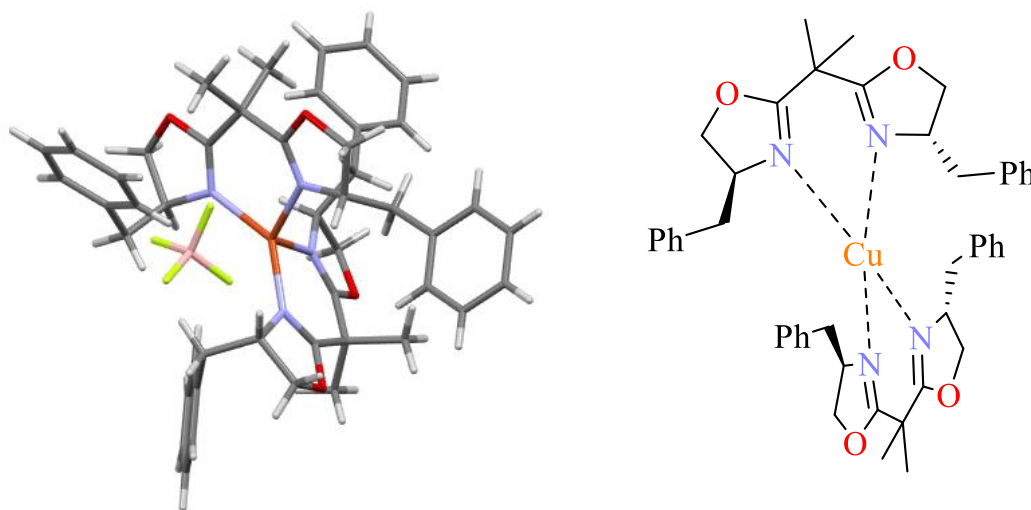
Recrystallization in pentane/CHCl₃ afforded mono-crystals suitable for X-Ray diffraction analysis.



General Data	
Formula	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₃
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Cell lengths	a 9.0090(3) b 13.4246(4) c 26.6195(9)
Cell angles	α 90 β 90 γ 90
Cell volume	3219.42
Z, Z'	Z: 8 Z': 0
Symmetry cell setting	Orthorhombic
R ₁	4.12

Complexe Cu(BOX)₂

In a nitrogen filled glove box a vial was loaded with [Cu(MeCN)₄(BF₄)] (12.3 mg, 0.039 mmol) and **L2** (28.5 mg, 0.079 mmol) followed by addition of dry DCM (0.5 mL). The mixture was agitated until all solids dissolved and the resulted colourless solution was filtered in a new vial. The solution was dried under reduced pressure and the resulted white solid was washed with diethyl ether (0.5 mL) and toluene (0.5 mL). The solid was then dried under reduced pressure and dissolved in THF (0.3 mL). Slow addition of diethyl ether (0.3 mL) followed and the solution was stored at -30 °C for 12 h by which time colourless crystals suitable for an X-ray crystallographic analysis formed.

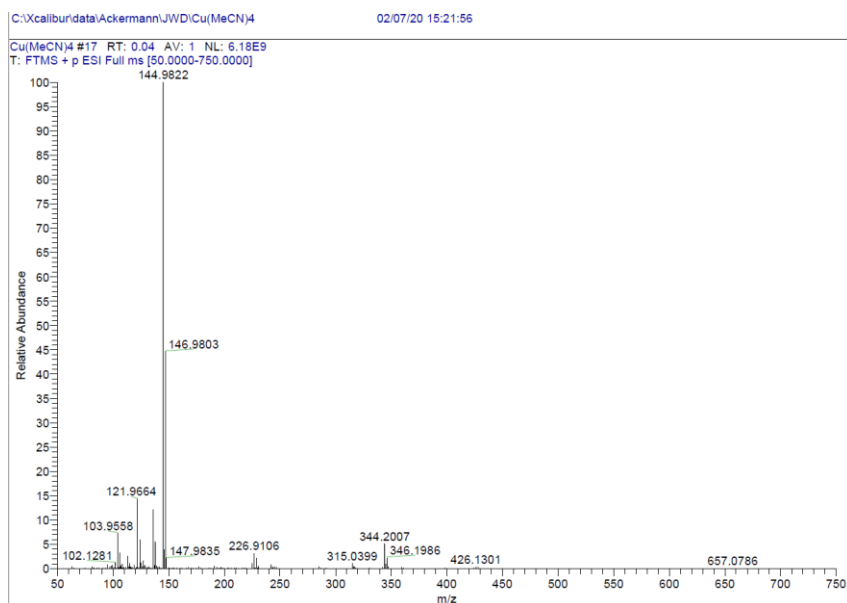


General Data	
Formula	C ₄₆ H ₅₂ CuN ₄ O ₄ , BF ₄
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Cell lengths	a 9.7577(4) b 20.1528(10) c 21.8918(10)
Cell angles	α 90 β 90 γ 90
Cell volume	4304.91
Z, Z'	Z: 4 Z': 0
Symmetry cell setting	Orthorhombic
R₁	2.57

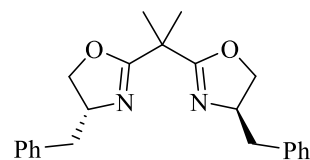
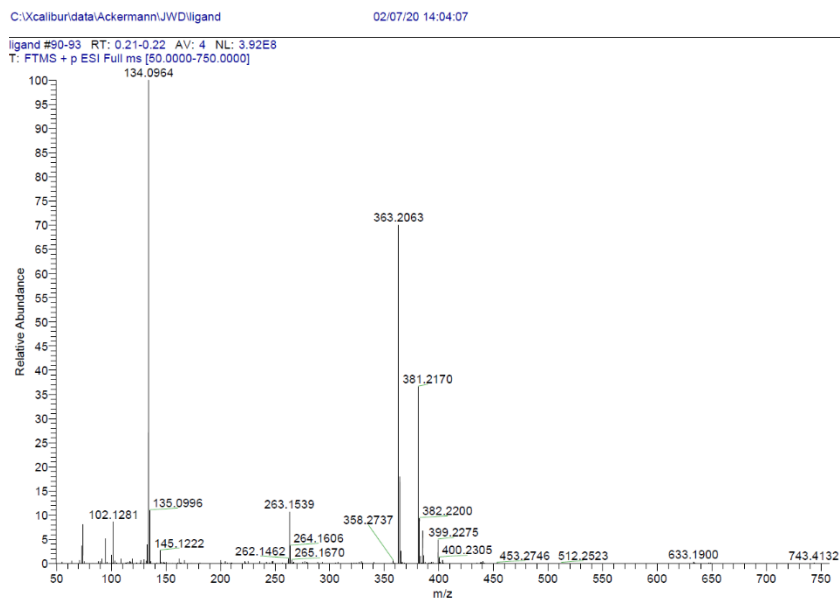
g) HRMS ESI analysis

The spectra of $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$, the bisoxazoline ligand **O** and the hypervalent iodine **68h** were measured:

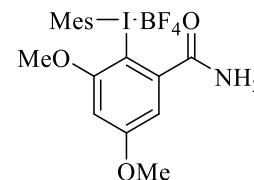
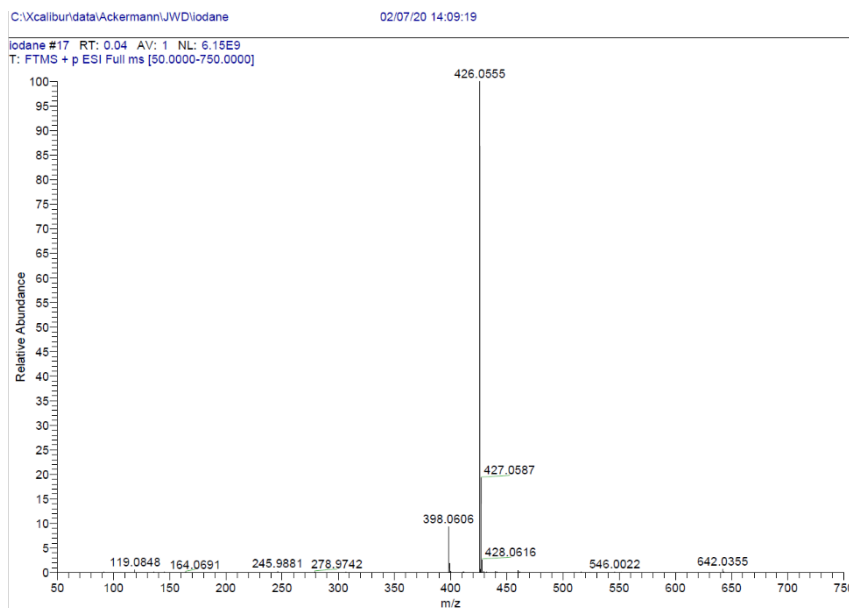
$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$:



Bisoxazoline ligand **O**:



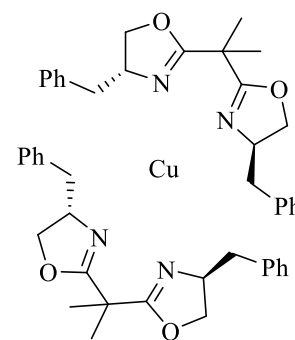
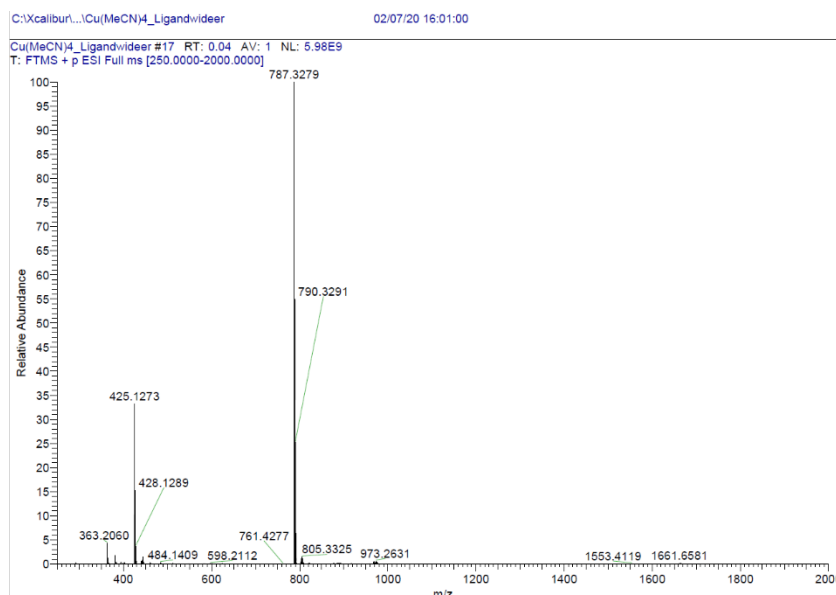
Hypervalent iodine 68h :



In a glovebox 28.2 mg of ligand **O** and 12.4 mg of Cu(MeCN)₄BF₄ were dissolved in 2 mL of dry DCM. The mixture was stirred for 1 h. The mixture was then portioned into 4 flasks (with 0.5 mL of solution in each).

- 1st: The spectra of the Cu-complex was measured (1 drop in 2 mL of THF);

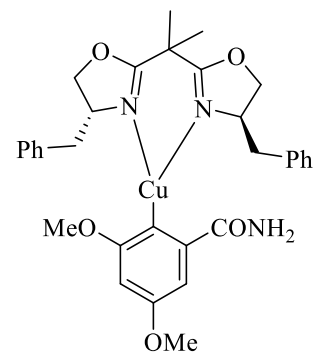
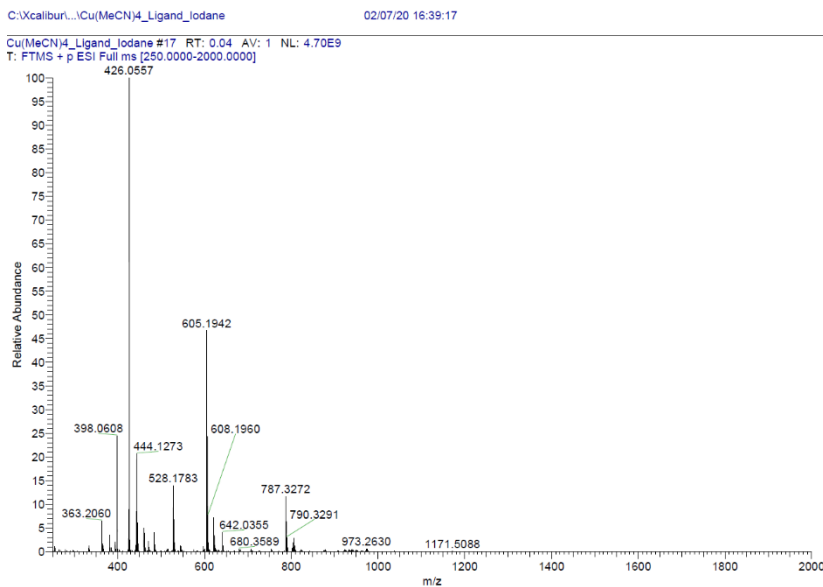
The major signal is Cu + 2 ligands **O** (and a minor correspond to Cu + **O**).



m/z : 787.3285

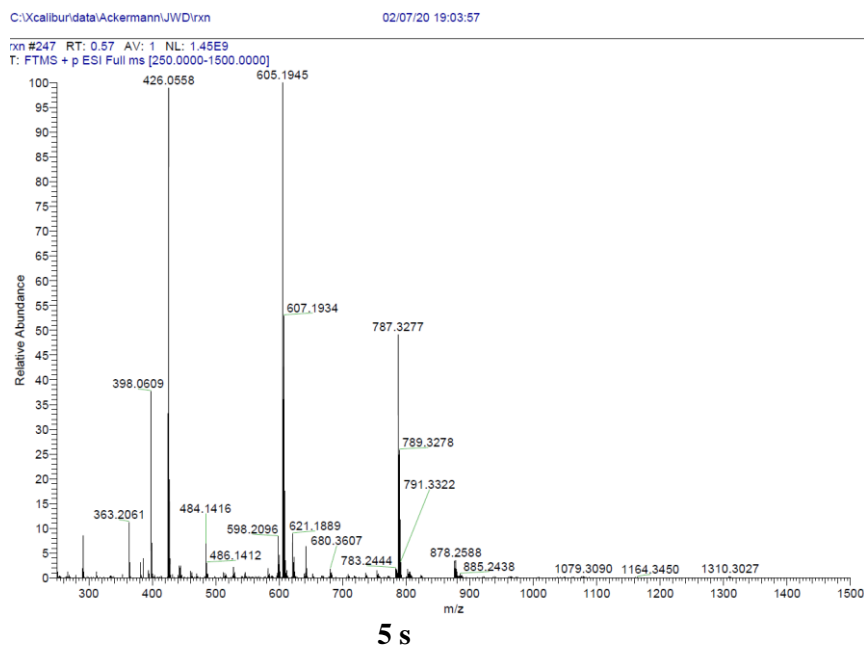
- 2nd: The hypervalent iodine **68h** (5 mg) in solution in DMSO (0.1 mL) was added and the spectra was measured (1 drop in 2 mL of THF);

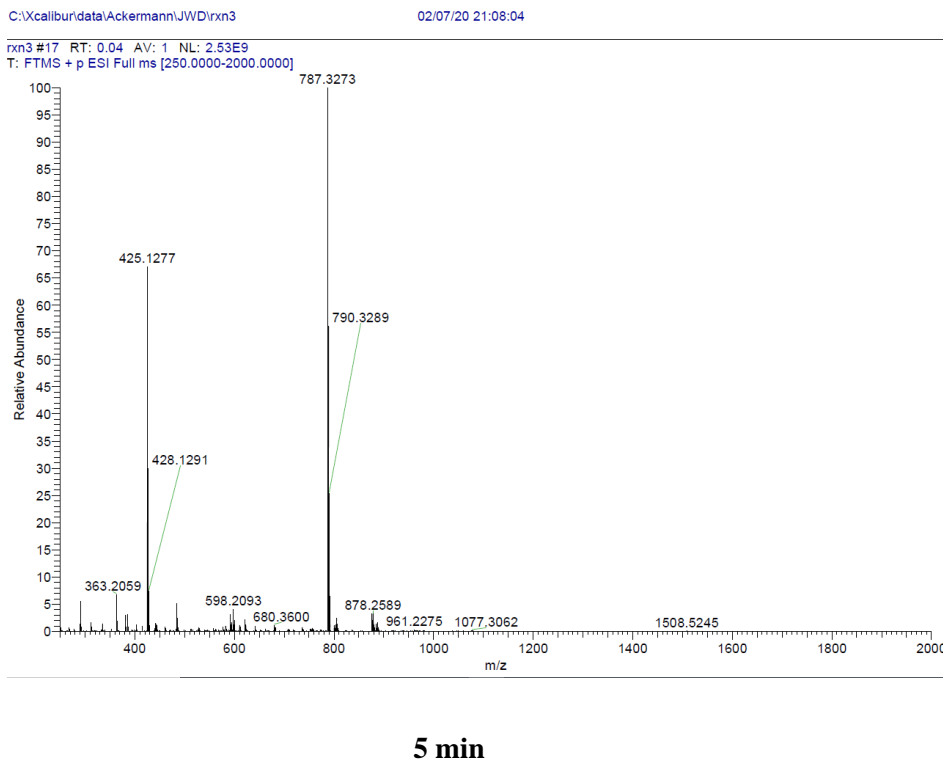
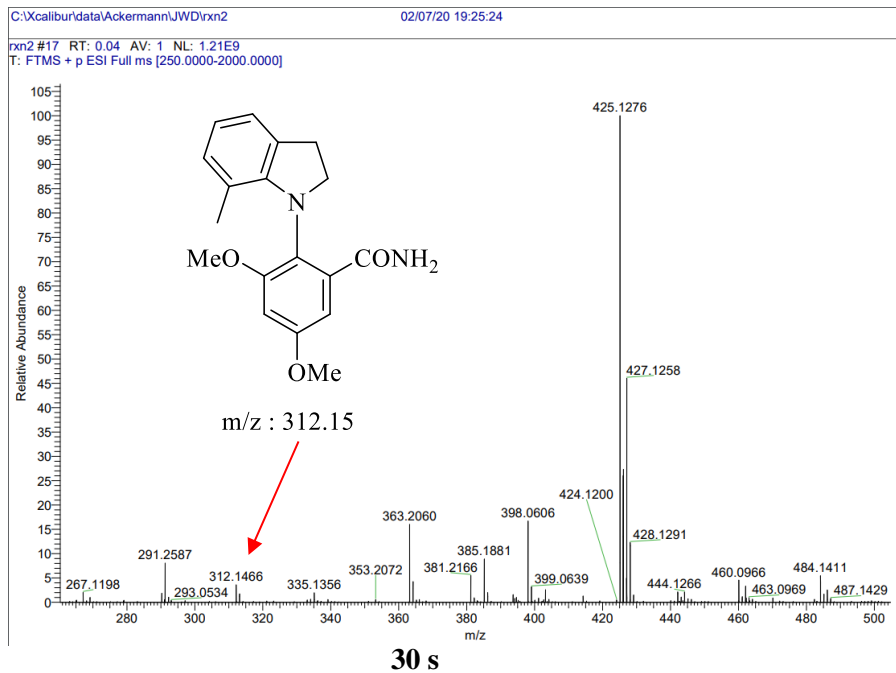
We can clearly see a signal for Cu + ligand **O** + Ar resulting of the oxidative addition of the hypervalent iodine.



$m/z = 605.20$

- 3rd: 7-methylindoline (1.3 mg) and triethylamine (0.002 mL) were added and the spectra was measured after 5 s, 30 s and 5 min (1 drop in 2 mL of THF).





Références bibliographiques

- [1] A. Sevin, **2012**, 1–10.
- [2] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [3] J. C. Cain, F. M. G. Micklethwait, *J. Chem. Soc. Trans* **1914**, *105*, 1437–1441.
- [4] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc* **1922**, *121*, 614–620.
- [5] R. Kuhn, in *Stereochemie* (Ed.: F. Deuticke), **1933**, pp. 803–824.
- [6] M. Ōki, in *Top. Stereochem* (Eds.: N.L. Allinger, E.L. Eliel, S.H. Wilen), Wiley-Blackwell, **1983**, pp. 1–81.
- [7] S. R. Laplante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505–513.
- [8] S. R. Laplante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *ChemMedChem* **2011**, *54*, 7005–7022.
- [9] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* **1956**, *12*, 81–94.
- [10] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [11] T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197–3210.
- [12] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.
- [13] D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1–16.
- [14] P. Loqx, E. Manoury, R. Poli, E. Deydier, A. Labande, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131–190.
- [15] P. Renzi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506–4516.
- [16] Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534–547.
- [17] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [18] Y. M. Li, F. Y. Kwong, W. Y. Yu, A. S. C. Chan, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2119–2144.
- [19] W. Fu, W. Tang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4814–4858.
- [20] J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562–1583.
- [21] D. E. Smith, I. Marquez, M. E. Lokensgard, A. L. Rheingold, D. A. Hecht, J. L. Gustafson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11754–11759.
- [22] P. W. Glunz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 53–60.
- [23] S. T. Toenjes, J. L. Gustafson, *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 409–422.
- [24] E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.
- [25] L. H. Bock, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 374–376.
- [26] L. H. Bock, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3519–3522.
- [27] C. C. Hughes, A. Prieto-Davo, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629–631.
- [28] C. Cheng, L. Pan, Y. Chen, H. Song, Y. Qin, R. Li, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 541–547.
- [29] G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037–1040.
- [30] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Kraus, K. Messer, M. Wohlfarth, W. Lobin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703–2711.

- [31] T. Sugane, T. Tobe, W. Hamaguchi, I. Shimada, K. Maeno, J. Miyata, T. Suzuki, T. Kimizuka, S. Sakamoto, S. I. Tsukamoto, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5744–5756.
- [32] J. Wang, W. Zeng, S. Li, L. Shen, Z. Gu, Y. Zhang, J. Li, S. Chen, X. Jia, *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 299–303.
- [33] F. Hasegawa, K. Kawamura, H. Tsuchikawa, M. Murata, *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 4506–4511.
- [34] F. Prost, W. Thormann, *Electrophoresis* **2003**, *24*, 2598–2607.
- [35] S. R. Selness, R. V. Devraj, B. Devadas, J. K. Walker, T. L. Boehm, R. C. Durley, H. Shieh, L. Xing, P. V. Rucker, K. D. Jerome, et al., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4066–4071.
- [36] A. L. Leivers, M. Tallant, J. B. Shotwell, S. Dickerson, M. R. Leivers, O. B. McDonald, J. Gobel, K. L. Creech, S. L. Strum, A. Mathis, et al., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2091–2106.
- [37] S. H. Watterson, G. V. De Lucca, Q. Shi, C. M. Langevine, Q. Liu, D. G. Batt, M. Beaudoin Bertrand, H. Gong, J. Dai, S. Yip, et al., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9173–9200.
- [38] G. Beutner, R. Carrasquillo, P. Geng, Y. Hsiao, E. C. Huang, J. Janey, K. Katipally, S. Kolotuchin, T. La Porte, A. Lee, et al., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3736–3740.
- [39] J. Chandrasekhar, R. Dick, J. Van Veldhuizen, D. Koditek, E. I. Lepist, M. E. McGrath, L. Patel, G. Phillips, K. Sedillo, J. R. Somoza, et al., *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 6858–6868.
- [40] A. Mannschreck, E. Von Angerer, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1054–1059.
- [41] H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240–1250.
- [42] T. Mino, Y. Tanaka, T. Yabusaki, D. Okumura, M. Sakamoto, T. Fujita, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2503–2506.
- [43] T. Mino, Y. Tanaka, Y. Hattori, T. Yabusaki, H. Saotome, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7346–7353.
- [44] T. Mino, H. Yamada, S. Komatsu, M. Kasai, M. Sakamoto, T. Fujita, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4540–4542.
- [45] T. Mino, M. Asakawa, Y. Shima, H. Yamada, F. Yagishita, M. Sakamoto, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5985–5993.
- [46] T. Mino, K. Nishikawa, M. Asano, Y. Shima, T. Ebisawa, Y. Yoshida, M. Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7509–7519.
- [47] T. Mino, D. Yamaguchi, C. Masuda, J. Youda, T. Ebisawa, Y. Yoshida, M. Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1455–1465.
- [48] B. E. Dial, R. D. Rasberry, B. N. Bullock, M. D. Smith, P. J. Pellechia, S. Profeta, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 244–247.
- [49] B. E. Dial, P. J. Pellechia, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3675–3678.
- [50] Y. Suzuki, M. Kageyama, R. Morisawa, Y. Dobashi, H. Hasegawa, S. Yokojima, O. Kitagawa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11229–11232.

- [51] K. D. Shimizu, H. O. Freyer, R. D. Adams, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5431–5434.
- [52] M. Sakamoto, N. Utsumi, M. Ando, M. Saeki, T. Mino, T. Fujita, A. Katoh, T. Nishio, C. Kashima, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 4360–4363.
- [53] A. Ates, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5130–5131.
- [54] J. Clayden, H. Turner, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3216–3219.
- [55] J. Bie, M. Lang, J. Wang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5866–5871.
- [56] R. D. Rasberry, X. Wu, B. N. Bullock, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2599–2602.
- [57] D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131–3132.
- [58] W.-L. Duan, Y. Imazaki, R. Shintani, T. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529–8536.
- [59] J. Zhang, Y. Zhang, L. Lin, Q. Yao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10554–10557.
- [60] N. Di Iorio, P. Righi, A. Mazzanti, M. Mancinelli, A. Ciogli, G. Bencivenni, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10250–10253.
- [61] F. Eudier, P. Righi, A. Mazzanti, A. Ciogli, G. Bencivenni, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1728–1731.
- [62] N. Di Iorio, L. Soprani, S. Crotti, E. Marotta, A. Mazzanti, P. Righi, G. Bencivenni, *Synthesis* **2017**, *49*, 1519–1530.
- [63] N. Di Iorio, F. Champavert, A. Erice, P. Righi, A. Mazzanti, G. Bencivenni, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5191–5201.
- [64] D. J. Bennett, P. L. Pickering, N. S. Simpkins, *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 1392–1393.
- [65] J.-W. Zhang, J.-H. Xu, D.-J. Cheng, C. Shi, X.-Y. Liu, B. Tan, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10677.
- [66] L.-L. Zhang, J.-W. Zhang, S.-H. Xiang, Z. Guo, B. Tan, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6022–6026.
- [67] M. Hirai, S. Terada, H. Yoshida, K. Ebine, T. Hirata, O. Kitagawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5700–5703.
- [68] T. Hata, H. Koide, N. Taniguchi, M. Uemura, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1907–1910.
- [69] H. Koide, T. Hata, K. Yoshihara, K. Kamikawa, M. Uemura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4527–4541.
- [70] H. Koide, T. Hata, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1929–1935.
- [71] T. Hata, H. Koide, M. Uemura, *Synlett* **2000**, *31*, 1145–1147.
- [72] K. Kamikawa, S. Arae, W.-Y. Wu, C. Nakamura, T. Takahashi, M. Ogasawara, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4954–4957.
- [73] A. Mori, S. Kinoshita, M. Furusyo, K. Kamikawa, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6846–6848.
- [74] O. Kitagawa, M. Kohriyama, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682–8684.
- [75] J. Terauchi, D. P. Curran, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 587–592.
- [76] O. Kitagawa, M. Takahashi, M. Yoshikawa, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676–3677.
- [77] O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923–12931.
- [78] Y. Liu, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 125–132.

- [79] S. L. Li, C. Yang, Q. Wu, H. L. Zheng, X. Li, J. P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12836–12843.
- [80] Y. Kikuchi, C. Nakamura, M. Matsuoka, R. Asami, O. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8112–8120.
- [81] G. Yang, H. Zheng, X. Li, J. Cheng, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2324–2333.
- [82] S. Shirakawa, K. Liu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 916–919.
- [83] K. Liu, X. Wu, S. B. J. Kan, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 3214–3221.
- [84] M. Fujita, O. Kitagawa, H. Izawa, A. Dobashi, H. Fukaya, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1949–1952.
- [85] O. Kitagawa, M. Fujita, M. Kohriyama, H. Hasegawa, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8539–8544.
- [86] H. Liu, W. Feng, C. W. Kee, D. Leow, W. T. Loh, C. H. Tan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3373–3379.
- [87] O. Kitagawa, D. Kurihara, H. Tanabe, T. Shibuya, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 471–474.
- [88] M. Takahashi, H. Tanabe, T. Nakamura, D. Kuribara, T. Yamazaki, O. Kitagawa, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 288–296.
- [89] N. Suzumura, M. Kageyama, D. Kamimura, T. Inagaki, Y. Dobashi, H. Hasegawa, H. Fukaya, O. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4332–4336.
- [90] A. Nakazaki, K. Miyagawa, N. Miyata, T. Nishikawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4603–4606.
- [91] C. Min, Y. Lin, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15353–15357.
- [92] T. Hirata, I. Takahashi, Y. Suzuki, H. Yoshida, H. Hasegawa, O. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 318–323.
- [93] X. Fan, X. Zhang, C. Li, Z. Gu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2286–2291.
- [94] Y. Bin Wang, S. C. Zheng, Y. M. Hu, B. Tan, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 2–10.
- [95] N. Ototake, Y. Morimoto, A. Mokuya, H. Fukaya, Y. Shida, O. Kitagawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6752–6755.
- [96] Y. Morimoto, S. Shimizu, A. Mokuya, N. Ototake, A. Saito, O. Kitagawa, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5221–5229.
- [97] L. Wang, J. Zhong, X. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15824–15828.
- [98] L. Zhang, J. Zhang, J. Ma, D. Cheng, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1714–1717.
- [99] J. Zhou, M. C. Ye, Z. Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309–1320.
- [100] Y. Qian, S. Xiao, L. Liu, Y. Wang, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1515–1518.
- [101] M. Bartók, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1663–1705.
- [102] I. Takahashi, F. Morita, S. Kusagaya, H. Fukaya, O. Kitagawa, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1657–1662.

- [103] Y. Kwon, A. J. Chinn, B. Kim, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6251–6255.
- [104] S. Zhang, Q. J. Yao, G. Liao, X. Li, H. Li, H. M. Chen, X. Hong, B. F. Shi, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1956–1961.
- [105] J. Zhang, Q. Xu, J. Wu, J. Fan, M. Xie, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6361–6365.
- [106] H. Li, X. Yan, J. Zhang, W. Guo, J. Jiang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6732–6736.
- [107] M. E. Diener, A. J. Metrano, S. Kusano, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369–12377.
- [108] T. Kawabata, C. Jiang, K. Hayashi, K. Tsubaki, T. Yoshimura, S. Majumdar, T. Sasamori, N. Tokitoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 54–55.
- [109] K. Hayashi, N. Matubayasi, C. Jiang, T. Yoshimura, S. Majumdar, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5031–5036.
- [110] S. D. Vaidya, S. T. Toenjes, N. Yamamoto, S. M. Maddox, J. L. Gustafson, S. D. Vaidya, S. T. Toenjes, N. Yamamoto, S. M. Maddox, J. L. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2198–2203.
- [111] K. Tanaka, K. Takeishi, K. Noguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586–4587.
- [112] K. Tanaka, K. Takeishi, *Synthesis* **2007**, 2920–2923.
- [113] K. Tanaka, Y. Takahashi, T. Suda, M. Hirano, *Synlett* **2008**, 1724–1728.
- [114] M. Augé, M. Barbazanges, A. T. Tran, A. Simonneau, P. Elley, H. Amouri, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria, et al., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7833–7835.
- [115] M. R. Tracey, J. Oppenheimer, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8629–8632.
- [116] J. Oppenheimer, R. P. Hsung, R. Figueroa, W. L. Johnson, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969–3972.
- [117] J. Oppenheimer, W. L. Johnson, R. Figueroa, R. Hayashi, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5001–5012.
- [118] G. Onodera, M. Suto, R. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 908–920.
- [119] K. Kamikawa, S. Kinoshita, H. Matsuzaka, M. Uemura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1097–1100.
- [120] K. Kamikawa, S. Kinoshita, M. Furusyo, S. Takemoto, H. Matsuzaka, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3394–3402.
- [121] S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147–1151.
- [122] S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039–6052.
- [123] H. Y. Bai, F. X. Tan, T. Q. Liu, G. D. Zhu, J. M. Tian, T. M. Ding, Z. M. Chen, S. Y. Zhang, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–9.
- [124] R. Guo, K.-N. Li, B. Liu, H.-J. Zhu, Y.-M. Fan, L.-Z. Gong, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5451–5454.
- [125] Z. Li, H. Zhang, S. Yu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4754–4758.
- [126] Z. Li, M. Tang, C. Hu, S. Yu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8819–8823.
- [127] Y. Iwasaki, R. Morisawa, S. Yokojima, H. Hasegawa, C. Roussel, N. Vanthuyne, E. Caytan, O.

- Kitagawa, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4453–4458.
- [128] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *182–183*, 515–523.
- [129] R. Kuwano, Y. Matsumoto, T. Shige, T. Tanaka, S. Soga, Y. Hanasaki, *Synlett* **2010**, 1819–1824.
- [130] S. M. Raders, J. N. Moore, J. K. Parks, A. D. Miller, T. M. Leißing, S. P. Kelley, R. D. Rogers, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4649–4664.
- [131] A. Chartoire, M. Lesieur, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Organometallics* **2011**, *30*, 4432–4436.
- [132] K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563–9573.
- [133] S. Riedmüller, O. Kaufhold, H. Spreitzer, B. J. Nachtsheim, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1391–1394.
- [134] S. Rodriguez, B. Qu, N. Haddad, D. C. Reeves, W. Tang, H. Lee, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 533–537.
- [135] W. I. Lai, M. P. Leung, P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Synthesis* **2019**, *51*, 2678–2686.
- [136] J. P. Sadighi, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327–5330.
- [137] S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 452–459.
- [138] S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9135–9142.
- [139] C. V. Reddy, J. V. Kingston, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3047–3062.
- [140] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553–5566.
- [141] D.-H. Lee, A. Taher, S. Hossain, M.-J. Jin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5540–5543.
- [142] N. Marion, E. C. Escarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3816–3821.
- [143] L. Zhu, Y. M. Ye, L. X. Shao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2414–2420.
- [144] Y.-J. Li, J.-L. Zhang, X.-J. Li, Y. Geng, X.-H. Xu, Z. Jin, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *737*, 12–20.
- [145] S. Meiries, A. Chartoire, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Organometallics* **2012**, *31*, 3402–3409.
- [146] G. Bastug, S. P. Nolan, *Organometallics* **2014**, *33*, 1253–1258.
- [147] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.
- [148] J. Broggi, H. Clavier, S. P. Nolan, *Organometallics* **2008**, *27*, 5525–5531.
- [149] I. C. Watson, A. Schumann, H. Yu, E. C. Davy, R. McDonald, M. J. Ferguson, C. Hering-Junghans, E. Rivard, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9678–9690.
- [150] E. M. Agency, in *Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents*, **2008**.
- [151] U. S. P. Convention, in *USP (232) Elem. IMPURITIES — LIMITS, Second Suppl. to USP 35–NF 30*, **2012**.
- [152] M. Nirmala, G. Saranya, P. Viswanathamurthi, R. Bertani, P. Sgarbossa, J. G. Malecki, *J.*

- Organomet. Chem.* **2017**, *831*, 1–10.
- [153] R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3953–3956.
- [154] M. G. Wang, H. Yu, J. Wu, Z. C. Shang, *Synthesis* **2013**, *45*, 1955–1964.
- [155] D. T. Ziegler, J. Choi, J. Muñoz-Molina, A. C. Bissember, J. C. Peters, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13107–13112.
- [156] V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358.
- [157] C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 426–432.
- [158] T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.
- [159] E. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- [160] K. Aradi, B. L. Tóth, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, *27*, 1456–1485.
- [161] F. Tinnis, E. Stridfeldt, H. Lundberg, H. Adolfsson, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2688–2691.
- [162] P. O. Norrby, T. B. Petersen, M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8251–8254.
- [163] N. Lucchetti, M. Scalone, S. Fantasia, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13335–13339.
- [164] P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586.
- [165] J.-Q. Yu, Z. Shi, *C-H Activation*, **2010**.
- [166] K. Ishida, H. Togo, K. Moriyama, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3583–3588.
- [167] K. Watanabe, K. Moriyama, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14827–14833.
- [168] Y. Wu, S. Izquierdo, P. Vidossich, A. Lledós, A. Shafir, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7152–7156.
- [169] P. Moller, D. M. Gilabert, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7171–7175.
- [170] R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913–6916.
- [171] C. Zhu, C. Sun, Y. Wei, *Synthesis* **2010**, 4235–4241.
- [172] S. Desjardins, G. Jacquemot, S. Canesi, *Synlett* **2012**, *23*, 1497–1500.
- [173] R. A. Scherrer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2127–2131.
- [174] G. W. Rewcastle, W. A. Denny, *Synthesis* **1985**, 220–222.
- [175] S. K. Kang, S. H. Lee, D. Lee, *Synlett* **2000**, 1022–1024.
- [176] I. Sokolovs, D. Lubriks, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6920–6928.
- [177] B. Berzina, I. Sokolovs, E. Suna, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7008–7014.
- [178] A. Parra, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12033–12088.
- [179] S. Ghosh, S. Pradhan, I. Chatterjee, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1244–1262.
- [180] F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 587–603.
- [181] D. Q. Dong, S. H. Hao, Z. L. Wang, C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4278–4289.
- [182] T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967–968.
- [183] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672–5673.
- [184] J. Yu, J. Cui, X. Sen Hou, S. S. Liu, W. C. Gao, S. Jiang, J. Tian, C. Zhang, *Tetrahedron*

- Asymmetry* **2011**, *22*, 2039–2055.
- [185] G. Levitre, A. Dumoulin, P. Retailleau, A. Panossian, F. R. Leroux, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11877–11883.
- [186] B. Basdevant, C. Y. Legault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4918–4921.
- [187] T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558–4566.
- [188] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177.
- [189] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215–9218.
- [190] M. Uyanik, N. Sasakura, M. Mizuno, K. Ishihara, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 872–876.
- [191] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11946–11953.
- [192] D. Y. Zhang, L. Xu, H. Wu, L. Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10314–10317.
- [193] N. Jain, S. Xu, M. A. Ciufolini, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4542–4546.
- [194] S. Haubenreisser, T. H. Wöste, C. Martínez, K. Ishihara, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 413–417.
- [195] K. Muñiz, L. Barreiro, R. M. Romero, C. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4354–4357.
- [196] M. K. Haj, S. M. Banik, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4919–4923.
- [197] U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7018–7022.
- [198] M. Brown, R. Kumar, J. Rehbein, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4030–4035.
- [199] S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *Science* **2016**, *353*, 51–54.
- [200] D. Y. Zhang, Y. Zhang, H. Wu, L. Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7450–7453.
- [201] M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233–9234.
- [202] S. Companys, P. A. Peixoto, C. Bosset, S. Chassaing, K. Miqueu, J. M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13309–13313.
- [203] I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651–3705.
- [204] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559–5601.
- [205] M. Carmen Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 7345, 6129–6144.
- [206] H. Marom, P. U. Biedermann, I. Agranat, *Chirality* **2007**, *19*, 559–569.
- [207] G. E. O'Mahony, P. Kelly, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Arkivoc* **2011**, *2011*, 1–110.
- [208] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95.
- [209] K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.
- [210] C. Mioskowski, G. Solladie, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227–236.
- [211] G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914.
- [212] D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317–1320.

- [213] D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011–8019.
- [214] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991–5999.
- [215] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977–5985.
- [216] W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825–2828.
- [217] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7880–7881.
- [218] J. Drabowicz, B. Bujnicki, P. Biscarini, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3177–3187.
- [219] F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349–6358.
- [220] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [221] F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, 325–326.
- [222] A. Massa, V. Mazza, A. Scettri, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2271–2275.
- [223] F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428–1437.
- [224] J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307–1350.
- [225] G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- [226] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.
- [227] F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- [228] T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139–2144.
- [229] Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- [230] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- [231] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6205–6212.
- [232] Q. Dherbassy, J. P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [233] P. B. Hitchcock, G. J. Rowlands, R. Parmar, *Chem. Commun.* **2005**, 4219–4221.
- [234] G. J. Rowlands, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1527–1534.
- [235] J. Clayden, M. Julia, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *1*, 1682–1683.
- [236] J. Clayden, J. J. A. Cooney, M. Julia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 7–14.
- [237] J. Jacobus, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5228–5234.
- [238] T. Durst, M. J. LeBelle, R. Van den Elzen, K.-C. Tin, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 761–766.
- [239] N. Furukawa, S. Ogawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6341–6348.

- [240] S. Akai, N. Morita, K. Iio, Y. Nakamura, Y. Kita, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2279–2282.
- [241] R. J. Kloetzing, P. Knochel, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 116–123.
- [242] M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, P. Tortorella, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2843–2846.
- [243] C. B. Rauhut, L. Melzig, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3891–3894.
- [244] M. D. Hossain, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6955–6960.
- [245] M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2007**, *2*, 2521–2523.
- [246] M. Bielawski, M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610–2618.
- [247] E. A. Merritt, J. Malmgren, F. J. Klinke, B. Olofsson, *Synlett* **2009**, 2277–2280.
- [248] M. Zhu, N. Jalalian, B. Olofsson, *Synlett* **2008**, 592–596.
- [249] M. Bielawski, D. Aili, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602–4607.
- [250] G. F. Koser, R. H. Wettach, C. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1543–1544.
- [251] C. S. Carman, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534–2539.
- [252] A. J. Margida, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3643–3646.
- [253] T. Kitamura, J. Matsuyuki, H. Taniguchi, *Synthesis* **1994**, 147–148.
- [254] A. Shah, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. I* **1997**, 2463–2465.
- [255] K. Sato, H. Sugimoto, K. Rikimaru, H. Imoto, M. Kamaura, N. Negoro, Y. Tsujihata, H. Miyashita, T. Odani, T. Murata, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1649–1666.
- [256] L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, S. Lepri, R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847–1855.
- [257] J. L. G. Ruano, A. Parra, V. Marcos, C. Del Pozo, S. Catalán, S. Monteagudo, S. Fustero, A. Poveda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9432–9441.
- [258] B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333–1336.
- [259] M. Andersson, F. Gallou, P. Klumphu, B. Takale, B. H. Lipshutz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6778–6786.
- [260] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- [261] S. C. Lu, S. C. Wei, W. X. Wang, W. Zhang, Z. F. Tu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5905–5910.
- [262] A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–3.
- [263] M. E. Kieffer, K. V. Chuang, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5557–5560.
- [264] A. Bigot, A. E. Williamson, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778–13781.
- [265] J. S. Harvey, S. P. Simonovich, C. R. Jamison, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13782–13785.
- [266] S. Zhu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815–10818.
- [267] E. Cahard, H. P. J. Male, M. Tissot, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7986–7989.
- [268] R. Beaud, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13183–13186.
- [269] D. H. Lukamto, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9160–9163.
- [270] H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13037–13041.
- [271] C. Liu, J. C. Yi, X. W. Liang, R. Q. Xu, L. X. Dai, S. L. You, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10813–

10816.

- [272] H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2721–2725.
- [273] K. Zhao, L. Duan, S. Xu, J. Jiang, Y. Fu, Z. Gu, *Chem* **2018**, *4*, 599–612.
- [274] S. Xu, K. Zhao, Z. Gu, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3877–3883.
- [275] Q. Li, M. Zhang, S. Zhan, Z. Gu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6374–6377.
- [276] M. Hou, R. Deng, Z. Gu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5779–5783.
- [277] X. Xue, Z. Gu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3942–3945.
- [278] K. Zhu, K. Xu, Q. Fang, Y. Wang, B. Tang, F. Zhang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4951–4957.
- [279] B. Li, Z. Chao, C. Li, Z. Gu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9400–9403.
- [280] G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151.
- [281] A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729.
- [282] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421–7428.
- [283] D. P. Phillips, X. F. Zhu, T. L. Lau, X. He, K. Yang, H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7293–7296.
- [284] X. Wang, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568–4575.
- [285] Y. Z. Zhang, S. F. Zhu, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496–8498.
- [286] S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365–1377.
- [287] A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742–8743.
- [288] X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863–3867.
- [289] D. Jiang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 672–674.
- [290] G. Franc, A. Jutand, *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 7873–7875.
- [291] J. N. Moorthy, N. Singhal, K. Senapati, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 80–84.
- [292] J. N. Moorthy, K. Senapati, K. N. Parida, S. Jhulki, K. Sooraj, N. N. Nair, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9593–9601.
- [293] D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430–9439.
- [294] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494.
- [295] J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662–17668.
- [296] C. Sambigao, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- [297] R. A. Jagtap, B. Punji, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 326–342.
- [298] P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
- [299] C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040–4043.
- [300] M. H. Shaw, V. W. Shurtleff, J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *352*, 1304–1308.

- [301] J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [302] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- [303] R. Sharma, K. Thakur, R. Kumar, I. Kumar, U. Sharma, *Catal. Rev. - Sci. Eng.* **2015**, *57*, 345–405.
- [304] R. Sharma, U. Sharma, *Catal. Rev. - Sci. Eng.* **2018**, *60*, 497–565.
- [305] J. Li, S. De Sakar, L. Ackermann, in *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization*, **2015**, pp. 217–258.
- [306] J. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1930–1941.
- [307] J. Schranck, A. Tlili, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9426–9428.
- [308] C. Martínez, K. Muñiz, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3502–3503.
- [309] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. Laplante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401.
- [310] A. Zask, J. Murphy, G. A. Effestad, *Chirality* **2013**, *25*, 265–274.
- [311] J. F. Cívicos, J. S. M. Coimbra, P. R. R. Costa, *Synthesis* **2017**, *49*, 3998–4006.
- [312] G. Solladie, C. Frechou, G. Demailly, C. Greek, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912–1914.
- [313] T. Sawada, M. Nakada, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 350–356.
- [314] C. N. Slattery, S. O’Keeffe, A. R. Maguire, *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1265–1275.
- [315] I. Abrunhosa, L. Delain-Bioton, A. C. Gaumont, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263–9272.
- [316] H. Kondo, F. Yu, J. Yamaguchi, G. Liu, K. Itami, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4212–4215.
- [317] H. Cho, F. Török, B. Török, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1209.
- [318] T.-T. Fan-Chiang, H.-K. Wang, J.-C. Hsieh, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5640–5645.
- [319] H. Y. Lee, L. T. Wang, Y. H. Li, S. L. Pan, Y. L. Chen, C. M. Teng, J. P. Liou, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8966–8976.
- [320] P. Wang, D. E. Felsing, H. Chen, S. R. Raval, J. A. Allen, J. Zhou, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 792–799.
- [321] E. L. P. Chekler, R. Unwalla, T. A. Khan, R. S. Tangirala, M. Johnson, M. St. Andre, J. T. Anderson, T. Kenney, S. Chiparri, C. McNally, et al., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2462–2471.
- [322] K. Takamatsu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3242–3249.
- [323] C. W. Cavanagh, M. H. Aukland, A. Hennessy, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9272–9275.
- [324] Y. F. Cao, L. J. Li, M. Liu, H. Xu, H. X. Dai, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4475–4481.
- [325] R. Balaboina, N. S. Thirukovela, R. Vadde, C. S. Vasam, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 847–851.
- [326] J. N. Moorthy, N. Singhal, K. Senapati, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 80–84.

Couplages C-N atroposélectifs catalysés au cuivre par utilisation d'iodes hypervalents

Résumé

Des composés portant un axe de chiralité C-N ont récemment attiré une attention particulière, notamment de la part de l'industrie pharmaceutique. Cependant, peu de méthodes sont connues pour accéder à des molécules énantiomériquement pures portant cette chiralité, ainsi de nouvelles méthodologies asymétriques sont nécessaires pour permettre le développement de nouvelles molécules d'intérêt. Alors que les couplages de Buchwald-Hartwig ou d'Ullmann sont de puissantes méthodes pour former une liaison C-N, aucune version asymétrique n'était reportée dans la littérature. Nos recherches se sont donc portées sur l'utilisation de sels de diaryliodonium en tant que partenaire de couplage « super électrophiles » afin de réaliser une réaction de couplage C-N atroposélective. Dans un premier temps, un sulfoxyde chiral nous a servi d'inducteur de chiralité et nous a permis de réaliser le premier couplage C-N atropodiastéréosélectif catalysé au cuivre. Puis, une version atropoénantiosélective a été mise au point grâce à l'utilisation d'un complexe chiral de cuivre, portant un ligand chiral de la famille des bisoxazolines, et à l'ajout d'un acide de Lewis.

Mots clés : synthèse asymétrique, chiralité axiale C-N, catalyse au cuivre, iode hypervalent, sel de diaryliodonium, sulfoxyde, bisoxazoline

Abstract

C-N axially chiral compounds have shown great potential in various fields, notably in the pharmaceutical industry. However, very few methodologies are currently known to access such C-N axially chiral compounds and they are generally limited to very specific molecular scaffolds. The development of new molecules of interest thus request the design of new methodological tools to obtain enantiopur C-N axially chiral products. In particular, while Buchwald-Hartwig or Ullmann coupling reactions are powerful strategies to form a C-N bond, the asymmetric versions remain unprecedented. Our research thus focused on the use of diaryliodonium salts as “super electrophilic” coupling partners in order to perform a Cu-catalyzed C-N atroposelective coupling. First, a chiral sulfoxide was used as a chiral inductor, allowing the first Cu-catalyzed atropodiastereoselective C-N coupling. Then, an atropoenantioselective version was developed using a chiral Cu-complex bearing a bisoxazoline ligand and benefitting from the addition of a Lewis acid additive.

Keywords: asymmetric synthesis, C-N axial chirality, Cu-catalysis, hypervalent iodine, diaryliodonium salt, sulfoxide, bisoxazoline