



Synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire et applications en catalyse énantioselective

Kévin Isaac

► To cite this version:

Kévin Isaac. Synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire et applications en catalyse énantioselective. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112301 . tel-01249561

HAL Id: tel-01249561

<https://theses.hal.science/tel-01249561>

Submitted on 4 Jan 2016

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.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :

CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire : *Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) - CNRS UPR 2301*

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Kévin ISAAC

Synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire et
applications en catalyse énantioselective

Date de soutenance : 14/11/2014

Composition du jury :

Pr. Lydie PELINSKI	Université des Sciences et Technologies de Lille	Rapporteur
Pr. Vincent DALLA	Université du Havre	Rapporteur
Dr. Xavier MOREAU	Université de Versailles Saint Quentin	Examineur
Pr. Giang VO THANH	Université Paris-Sud, Orsay	Examineur
Dr. Angela MARINETTI	Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette	Examineur
Dr. Jean-François BETZER	Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette	Directeur de thèse

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le Pr. Max Malacria de m'avoir accueilli à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles pour réaliser ma thèse dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie également les membres de mon jury qui ont bien voulu évaluer mon travail, à savoir mes rapporteurs, le Pr. Vincent Dalla et le Pr. Lydie Pélinski et mes examinateurs, le Pr. Giang Vo Thanh et le Dr. Xavier Moreau. Je garderai un très bon souvenir de cette journée du 14 Novembre 2014 !

Je remercie Angela de m'avoir accepté dans son équipe. Sans vous, ma thèse ne se serait pas aussi bien passée que durant ces 3 années. J'ai beaucoup apprécié votre disponibilité, ainsi que votre grande richesse scientifique. Merci pour vos conseils, je garderai un très bon souvenir de mon passage ici.

Je tiens à remercier ensuite mon directeur de thèse Jean-François qui m'a suivi au jour le jour. Merci de t'être investi autant dans mon travail, et de m'avoir toujours aidé à trouver de nouveaux protocoles expérimentaux quand certains ne donnaient aucun résultats. Merci aussi pour les petites parties de tennis sur l'heure du déjeuner qui nous permettaient de faire autre chose que de la chimie !

Merci également Arnaud pour ton intérêt pour ce projet. J'ai apprécié les discussions scientifiques que l'on a eues durant ma thèse. J'aime beaucoup aussi ta façon de remonter le moral aux gens quand la motivation est au plus bas.

Je remercie aussi Xavier pour les différents échanges que l'on a eu au labo ou en dehors pour le sport (tu sais, la fois où tu m'as battu au squash, j'avais la grippe ...). Merci de ta présence pour la préparation de la soutenance.

Je remercie toutes les personnes de l'équipe 37 que j'ai vu passer durant ces 3 années, en commençant par Jérémy qui était associé avec moi sur le sujet des acides phosphoriques. Merci pour ton implication lors de ta thèse, je trouve que l'on a fait une très bonne équipe, une fois que la synthèse a été mise au point de manière efficace.

Je remercie Hélienne pour m'avoir accueilli et montré le fonctionnement du laboratoire. C'était très agréable de discuter avec toi de chimie ou d'autres choses d'ailleurs.

Merci Keihann pour ta bonne humeur quotidienne. Avec toi, on ne s'ennuie jamais, tu as toujours quelque chose à nous raconter. Et une fois, que tu as commencé, c'est difficile de t'arrêter !

Merci également à Mélanie et Catherine, les anciennes Post-docs du labo. Vous étiez avec Hélienne les dernières filles du labo ... après, on a récupéré Fred.

Je remercie Paul, avec qui j'ai passé 2 très bonnes années au laboratoire. Tu as mis une super ambiance dans le labo 428, on a bien rigolé ! Spécial dédicace pour Céline Dion ...

Merci à Max et Val, pour votre bonne humeur générale, les discussions que l'on a pu avoir scientifiques ou pas ... et aussi pour les activités sportives avec Paul (squash, tennis ...).

Je remercie Fred avec qui j'ai passé une très bonne année au labo, mais aussi en dehors du labo, car tu fais maintenant partie notamment des fans inconditionnels de Disneyland !

Merci à Gaetan d'avoir travaillé avec moi sur le projet. J'ai apprécié les discussions scientifiques que l'on a eues.

Merci aussi à Clément, Kévin et Anis pour leur passage au laboratoire et leur dynamisme.

Je remercie aussi Yang et Zhi-Yong pour les échanges que l'on a pu avoir, ainsi que les différents stagiaires qui sont passés au laboratoire, à savoir, Georges, Mathilde, Hervé et Maxime.

Je vais également remercier les nouveaux avec qui j'ai eu moins d'interactions, et qui vont sûrement perpétuer la bonne ambiance du labo, à savoir Valentin, Nayan et Taniel.

Je voudrais aussi remercier les personnes du 4^{ème} étage pour les échanges que l'on a pu avoir, à savoir David, Anne-Laure, Bernard, Vincent (qui m'a notamment aidé sur la synthèse) et Angélique, mais également les membres de l'équipe Al Mourabit.

Merci aux nombreux membres du CEI 2012 pour les discussions dans les couloirs et les repas du jeudi midi qui m'ont permis de parler d'autres choses que de chimie !

Je tiens à remercier les membres du service HPLC pour leur bonne humeur et leur capacité à toujours vouloir aider les gens. Merci donc à Odile, Franck, Nathalie et Suzanne, avec qui il ne s'est pas passé une seule semaine sans que l'on se voit !

Merci à Pascal et à Florent pour les structures RX que j'ai pu obtenir durant ma thèse. Par contre, il a vraiment fallu négocier pour avoir certains clichés ...

Je remercie toutes les personnes de l'institut que j'ai pu rencontrer, avec qui j'ai discuté et qui ont pu me rendre service ces trois dernières années.

Enfin, je remercie ma famille et ma belle-famille pour leur soutien et leur présence pour certains le jour J. Merci surtout à mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes choix tout au long de ma formation scientifique.

Je terminerai par remercier ma femme, Véronica, qui m'accompagne maintenant depuis 7 ans et qui m'a toujours supporté et encouragé. Sache que tu comptes toujours un plus chaque jour pour moi.

Table des matières

Introduction bibliographique	13
I. L'organocatalyse asymétrique.....	13
II. L'organocatalyse asymétrique par les acides de Brønsted.....	16
III. L'organocatalyse asymétrique par les acides phosphoriques	20
Chapitre 1 : Synthèses d'acides phosphoriques à chiralité planaire	39
I. Objectifs du projet.....	39
II. Synthèse d'acides phosphoriques à motif ferrocénique.....	42
1) Synthèse linéaire	42
a) Synthèse d'un premier acide phosphorique à chiralité planaire	42
b) Séparation des énantiomères et évaluation en organocatalyse asymétrique	46
c) Extension de la méthode	47
2) Synthèse d'acides phosphoriques à partir d'un intermédiaire commun	51
3) Synthèse d'un acide phosphorique portant des groupements SiPh ₃	55
4) Dédoublage par HPLC/SFC sur phase chirale	57
5) Synthèse d'acides au moyen d'agents chiraux de phosphorylation.....	59
a) Synthèse d'agents chiraux de phosphorylation	60
b) Application à la synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire	61
i) Essais de synthèse de l'acide phosphorique à chiralité planaire portant des substituants TRIP	65
ii) Tests de stabilité chimique et configurationnelle	66
c) Applications des agents chiraux de phosphorylation	67
III. Synthèse d'un acide phosphorique à motif biphényle.....	74
1) Synthèse de l'acide phosphorique	74
2) Tests de stabilité chimique et configurationnelle.....	79
IV. Conclusion.....	80
Chapitre 2 : Evaluation des acides en organocatalyse énantiosélective et synthèse de phosphoramides.....	85
I. Premiers essais en organocatalyse.....	85
1) Réaction de type Mannich.....	85
2) Réaction de Friedel-Crafts	86
II. Synthèse d'acides thiophosphoriques et de phosphoramides	90
1) Introduction	90
2) Acides thiophosphoriques	92
3) N-triflyl phosphoramides	94

4) Bisphosphorylimides.....	97
III. Réduction de quinoléines	97
1) Rappels bibliographiques	97
2) Evaluation des catalyseurs à motif ferrocénique	99
a) Essais préliminaires.....	99
b) Variation de l'ester de Hantzsch	101
c) Influence de la concentration.....	105
d) Effet de la charge catalytique	106
e) Etude d'effets non-linéaires dans la réaction de réduction de quinoléine	107
f) Etendue de la réaction de réduction de quinoléines.....	109
3) Evaluation des catalyseurs à motif biphenylène.....	110
4) Conclusion	111
5) Etude théorique de la réaction avec des catalyseurs dérivés du BINOL	112
IV. Etude d'autres réactions organocatalysées	114
1) Ouverture d'époxydes par réarrangement de Meinwald	114
2) Réaction de Strecker	118
3) Synthèse d'indoloquinolizidines	119
4) Désymétrisation de carbonates cycliques	120
5) Conclusion	124
Chapitre 3 : Phosphates et phosphoramidites à chiralité planaire : exemples d'utilisation en catalyse organométallique	127
I. Utilisation des phosphates à chiralité planaire comme ligands, contre-ions ou additifs en catalyse organométallique	127
1) Introduction bibliographique	127
2) Utilisation des phosphates comme contre-ions de catalyseurs organométalliques	131
a) Complexes de Platine (II) à contre-ions phosphates	131
b) Complexes d'or (I) à contre-ions phosphates.....	134
3) Insertion de carbènes catalysées par des complexes bimétalliques de rhodium.....	135
a) Introduction bibliographique.....	135
b) Catalyse par les complexes bimétalliques rhodium (II) phosphates	141
II. Synthèse de phosphoramidites à chiralité planaire	143
1) Introduction bibliographique	143
2) Synthèse de phosphoramidites à chiralité planaire	144
3) Utilisation des phosphoramidites en catalyse.....	149
III. Conclusion	150
Conclusion générale.....	153

Références bibliographiques	159
Partie expérimentale	167

Table des abréviations

Ac : acétyle	NBS : <i>N</i> -bromosuccinimide
ACDC : Asymmetric Counteranion Directed Catalysis	NHC : Carbène hétérocycliques
AcOEt : acétate d'éthyle	Phen : phénanthryle
Anthr : Anthracényle	Pin : Pinacol
APTS : acide paratoluènesulfonique	SFC : Chromatographie en fluide supercritique
BINOL : 1,1'-Binaphtyl-2,2'-diol	SPINOL : 1,1'-siprobiindane-7,7'-diol
Biph : biphényle	TA : température ambiante
Bn: benzyle	TBHP : <i>tert</i> -butylhydroperoxyde
BOC: <i>t</i> -Butyloxycarbonyl	TADDOL : $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
Cat. : Catalyseur	<i>t</i> Bu : <i>tert</i> -butyle
Conc. : concentré	TEA : triéthylamine
Cond. : conditions	Tf : Triflyle ou Trifluorométhanesulfonyle
Cy : Cyclohexyle	TFA : acide trifluoroacétique
DBU : diazabicycloundecane	THF: tétrahydrofurane
DCE : dichloroéthane	THP: tétrahydropyrane
DCM : dichlorométhane	TM : tamis moléculaire
DIPA : <i>N,N</i> -diisopropylamine	TMEDA: tétraméthyléthylènediamine
DMAP : diméthylaminopyridine	TMS : triméthylsilyle
DME : 1,2-diméthoxyéthane	TRIP : TRiIsopropylPhenyl
DMF : diméthylformamide	<i>t</i> Ph : <i>meta</i> -terphényle
DMSO : diméthylsulfoxyde	Ts : tosyle
Dppf : 1,1'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)ferrocène	VANOL : Vaulted 3,3'-Binaphtol
d.r : rapport diastéréoisomérique	VAPOL : Vaulted 3,3'-Biphenanthrol
ee : excès énantiomérique	
éq. : équivalent	
Et : éthyle	
GP : groupement protecteur	
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance	
<i>i</i> Pr : isopropyle	
LDA : <i>N,N</i> -diisopropylamidure de lithium	
Me : méthyl	
Mes : mésityle	
Ms : mésyle	
MOM : Méthoxyméthyle	
MTBE : <i>tert</i> butylméthyle ether	
Napht : Naphtyle	
NBD : norbornadiène	
<i>n</i> -Bu : <i>n</i> -Butyle	

Introduction bibliographique

Introduction bibliographique

I. L'organocatalyse asymétrique

La catalyse se définit comme l'action d'une ou plusieurs molécules qui permettent d'accélérer une réaction chimique.¹ Cette molécule, en quantité sous stœchiométrique est régénérée en fin de réaction, elle ne se retrouve donc pas dans le bilan de la réaction. Si cette molécule est chirale et sous sa forme énantiopure, il est possible de réaliser des réactions énantiosélectives pour accéder à des produits énantio-enrichis.

Dans le milieu naturel, les enzymes sont connues pour jouer ce rôle de manière efficace,² mais les petites molécules organiques, de faible poids moléculaires sont aussi capables de réaliser des transformations chimiques, c'est alors que l'on parle d'organocatalyse.³

L'organocatalyse présente l'avantage de ne pas nécessiter l'emploi de métaux de transition, qui sont souvent toxiques et polluants. L'organocatalyse se place donc dans un cadre de développement durable plus respectueux de l'environnement. De plus, les molécules organiques sont en majorité plus stables que les catalyseurs à base de métaux de transition qui peuvent demander des précautions d'emploi particulières.

L'origine de l'organocatalyse asymétrique remonte à 1974, où la proline⁴ a été utilisée par Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert pour catalyser une réaction d'aldolisation intramoléculaire.⁵ En 2000, List a utilisé également la proline et il a pu catalyser cette réaction en version intermoléculaire.⁶ Il a obtenu des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% (schéma 1).

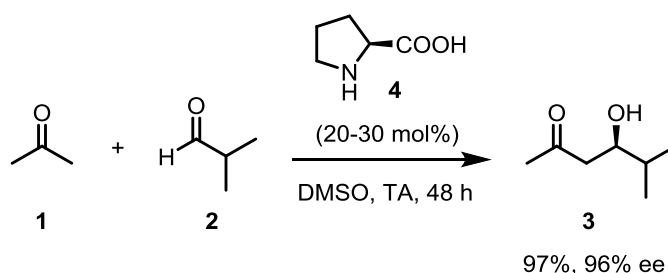


Schéma 1.

La proline est un catalyseur agissant comme une base de Lewis. Par la suite, elle a été utilisée pour catalyser d'autres réactions, ce qui a entraîné le développement de nouveaux organocatalyseurs dérivés.⁷⁻⁹

D'autres organocatalyseurs ayant des modes d'activations différents ont été envisagés. (schéma 2). Ils peuvent être classés en quatre familles en fonction de leur mode d'activation :¹⁰

- Les bases de Lewis

- Les acides de Lewis
- Les bases de Brønsted
- Les acides de Brønsted

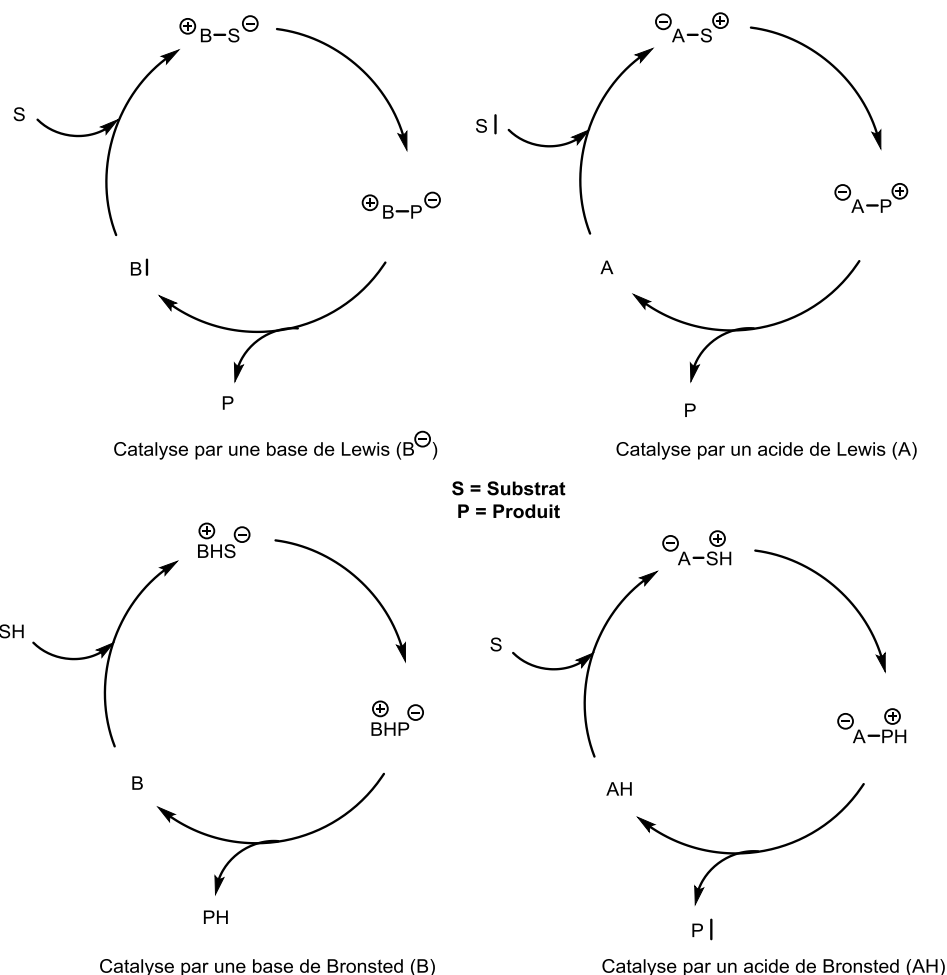


Schéma 2.

Un exemple de chaque mode de catalyse va maintenant être présenté

Les bases de Lewis

Les catalyseurs de type bases de Lewis effectuent une attaque nucléophile sur le substrat pour générer une espèce activée. Après une ou plusieurs transformations chimiques, le produit est libéré, tout comme le catalyseur qui peut effectuer un nouveau cycle catalytique. Par exemple, en 2001, Metzner montre qu'il est possible d'utiliser des sulfures chiraux en catalyse pour développer une version énantiosélective de la réaction de Corey-Chaykovsky (schéma 3).¹¹ Le sulfure **8** va s'additionner sur le bromure de benzyle **6** pour conduire à un sel de sulfonium. Un traitement basique *in situ* permet de générer l'ylure de soufre qui, après réaction avec le benzaldéhyde **5**, conduit à l'époxyde énantio-enrichi **7** après régénération du sulfure **8**.

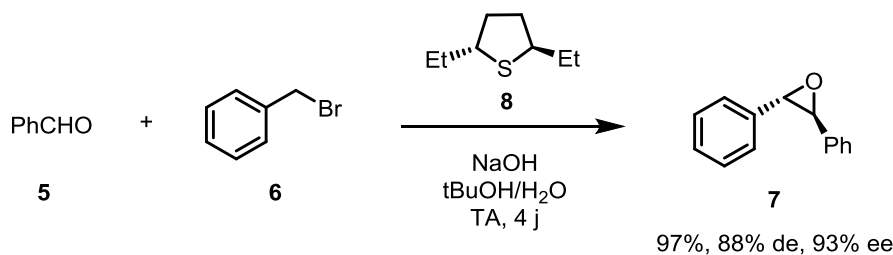


Schéma 3.

Les acides de Lewis

Les catalyseurs de type acides de Lewis permettent la catalyse par transfert de phase.¹² En 1984, Dolling propose une version asymétrique d'une réaction d'alkylation de l'indanone **9** par catalyse par transfert de phase, en présence de bromure de *N*-benzylcinchonium **11** (schéma 4).¹³ L'indanone **9** est déprotonnée à l'interface des phases organiques et aqueuses avec de l'hydroxyde de sodium. Le cation sodium est échangé avec le cation ammonium chiral pour former une paire d'ion qui se retrouve en phase organique. L'énolate d'ammonium réagit avec le chlorure de méthyle de manière énantiosélective avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 92%.

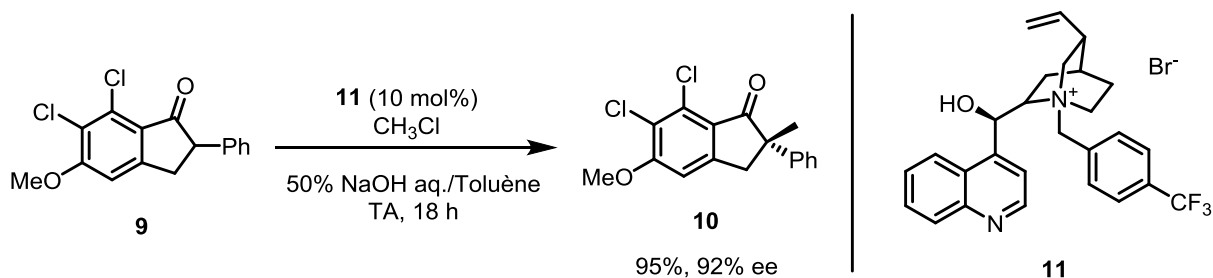


Schéma 4.

Les bases de Brønsted

Les bases de Brønsted activent les substrats en mettant en jeu des interactions avec des protons acides du substrat. La réaction de Strecker¹⁴ est un exemple de réaction qui peut être catalysée par des bases de Brønsted chirales. En 1999,¹⁵ Corey a montré que le composé **15** pouvait jouer ce rôle de catalyseur par sa fonction guanidine et permettait l'addition énantiosélective de l'ion cyanure sur l'imine **12**, où les 3 partenaires sont en interaction sous forme de liaisons hydrogènes (schéma 5).

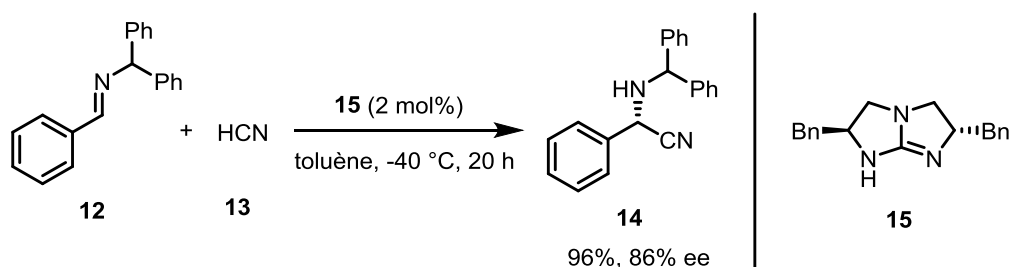


Schéma 5.

Les acides de Brønsted

Les acides de Brønsted permettent d'initier des réactions via des interactions entre le catalyseur et une fonction basique du substrat. Selon l'acidité de l'organocatalyseur et la basicité du substrat, mais aussi des paramètres réactionnels, l'activation s'effectuera soit par protonation du substrat afin de former des paires d'ions ou bien par la création d'un réseau de liaisons hydrogènes. Les acides phosphoriques qui font l'objet de ce manuscrit appartiennent à la famille des acides de Brønsted. Par exemple, en 2004,¹⁶ Akiyama a montré que l'acide phosphorique dérivé du BINOL **19** pouvait catalyser de manière énantiosélective une réaction de type Mannich en passant par une activation de l'imine **16** (schéma 6).

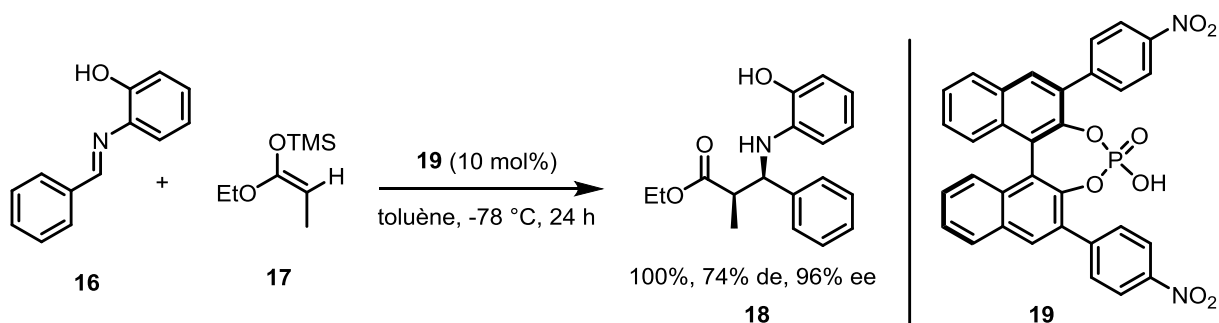


Schéma 6.

Les différents acides de Brønsted développés à ce jour vont être présentés dans le chapitre suivant.

II. L'organocatalyse asymétrique par les acides de Brønsted

Les acides de Brønsted peuvent être classés sur un diagramme, en fonction de leur acidité qui déterminera leur pouvoir à activer différents substrats:

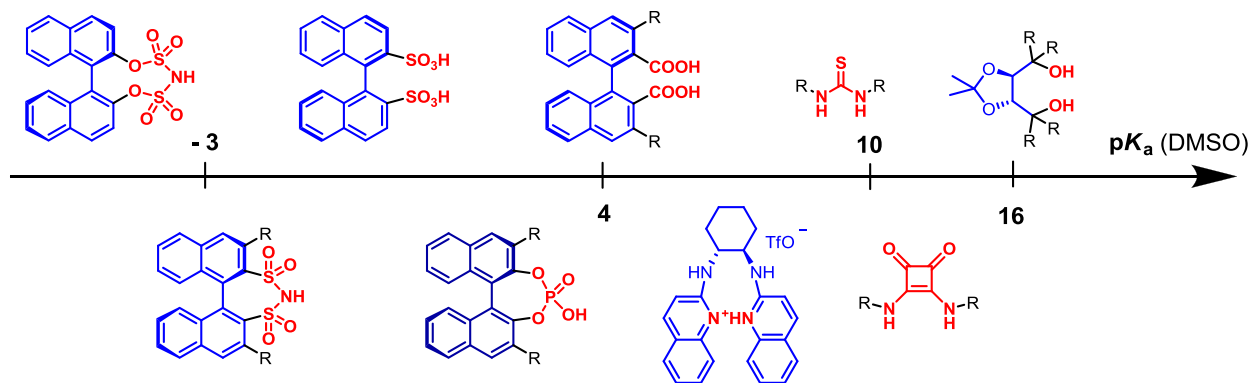


Schéma 7.¹⁷

Les thiourées

Les thiourées peuvent être utilisées comme acides de Brønsted, en organocatalyse énantiosélective. En 1998,¹⁸ Jacobsen les utilise pour réaliser une réaction de Strecker asymétrique. En 2002,¹⁹ le même groupe a reporté une réaction de Mannich énantiosélective, en utilisant la thiourée **23** comme organocatalyseur, permettant d'obtenir le β -aminoester **22** (schéma 8). Un rendement de 99% et un excellent excès énantiomérique de 98% ont été obtenus. Les thiourées sont généralement bifonctionnelles : dans ce cas, la fonction thiourée active l'imine **21**, puis la fonction phénol du catalyseur se lie à l'acétal de cétène silylé **20**, ce qui permet d'assurer un bon contrôle stéréochimique lors de l'approche de ce dernier sur l'imine activée.

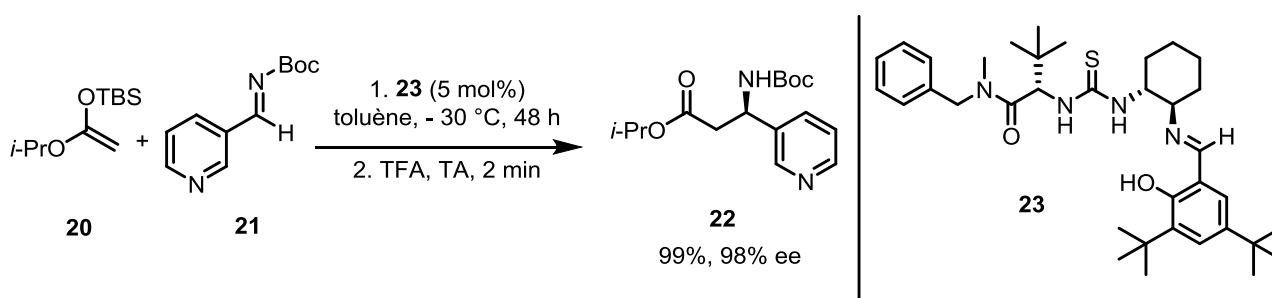


Schéma 8.

Les diols

En 2003,²⁰ Rawal montre qu'il est possible d'utiliser un diol chiral, dérivé du TADDOL **24** pour catalyser une réaction d'hétéro Diels-Alder entre le diène **25** et le benzaldéhyde **26** (schéma 9). L'adduit correspondant **27** est obtenu de manière stéréocontrôlée et avec un excès énantiomérique de 98%.

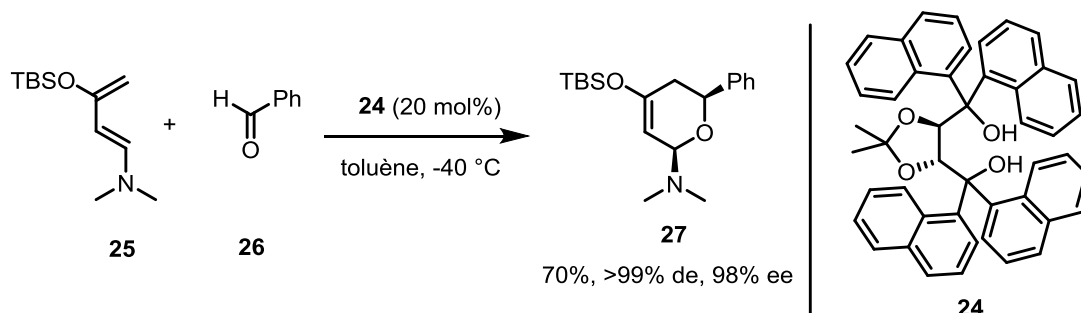


Schéma 9.

Les amidiniums

Les amidiniums sont également capables d'activer des électrophiles azotés tel que des imines. En 2004,²¹ Johnston utilise le triflate de quinolinium **31** pour catalyser une réaction énantiosélective d'aza-Henry qui correspond à l'addition du nitroéthane **29** sur l'imine **28** (schéma 10). Un bon excès énantiomérique de 90% a été obtenu pour cette réaction.

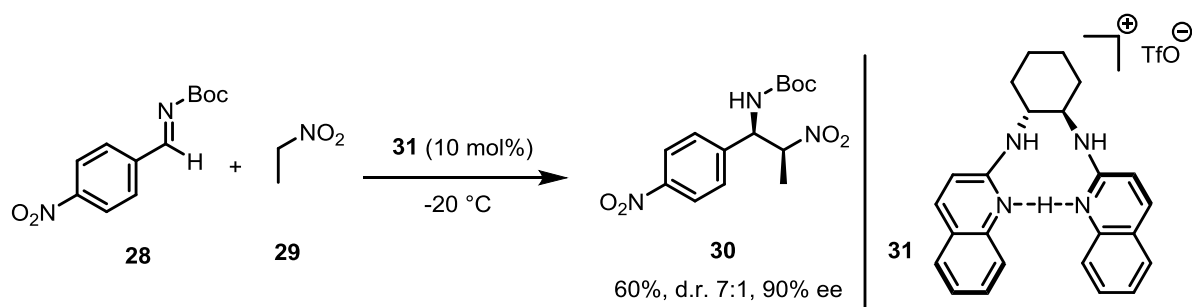


Schéma 10.

Les squaramides

Au même titre que les thiourées, les squaramides peuvent être utilisés en tant qu'acides de Brønsted. En 2008,²² Rawal a développé une version énantiosélective d'addition de Michael de l'acétylacétone **32** sur le nitroalcène **33** catalysé par le squaramide chiral **35**. Rawal a obtenu un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité de 99% (schéma 11).

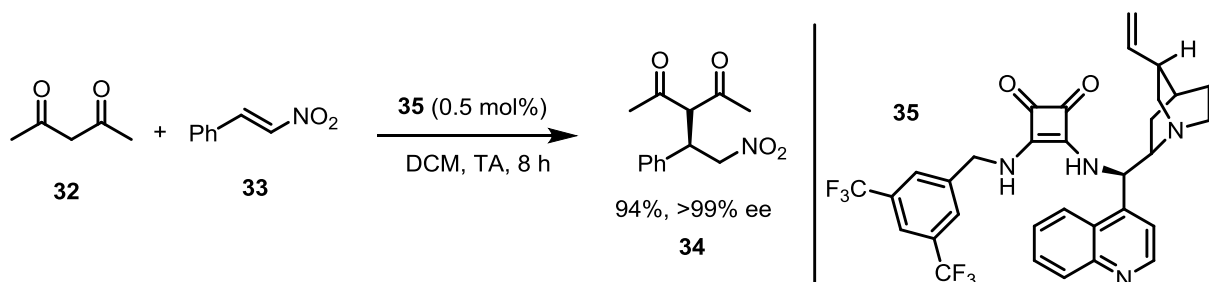


Schéma 11.

Les acides carboxyliques

Les acides carboxyliques (pK_a de l'ordre de 4) font parti des acides de Brønsted les plus utilisés. En 2007,²³ Maruoka a développé une réaction énantiosélective de type Mannich mettant en jeu l'addition du diazoacetate **37** sur l'imine **36**. Le catalyseur chiral utilisé **39** est un *bis*-acide carboxylique possédant un squelette binaphtyle. Le diazoaminoester **38** correspondant est obtenu avec un excès énantiomérique de 95% (schéma 12).

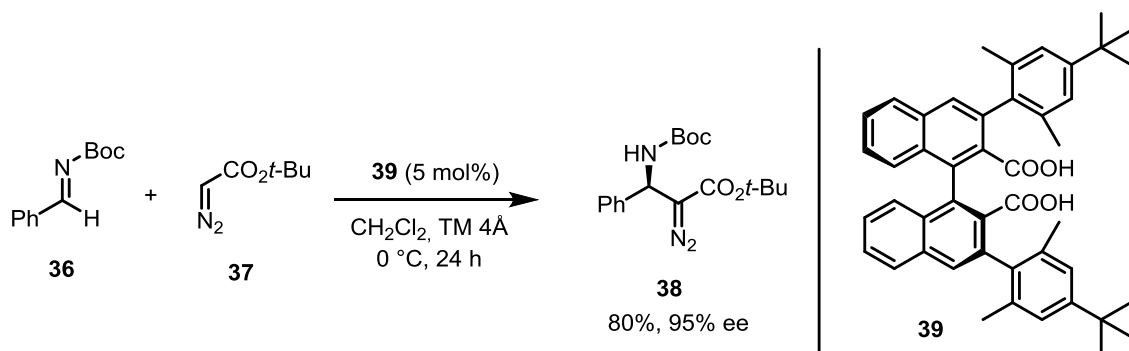


Schéma 12.

Les acides sulfoniques

Les acides sulfoniques ont un pK_a très faible (de l'ordre de 0). Ils sont donc capables d'activer des fonctions moins basiques. En 2008,²⁴ List a reporté une réaction de Hosomi-Sakurai à 3 composants, mais aucun contrôle de l'énantioselectivité n'a été obtenu avec le *bis*-acide sulfonique chiral **42**. En revanche, avec le même catalyseur en présence d'une base azotée encombrée, Ishihara a réalisé la même année une réaction de type Mannich entre l'imine **40** et l'acétylacétone **32** (schéma 13).²⁵ Le composé **41** est obtenu avec un bon excès énantiomérique de 98%.

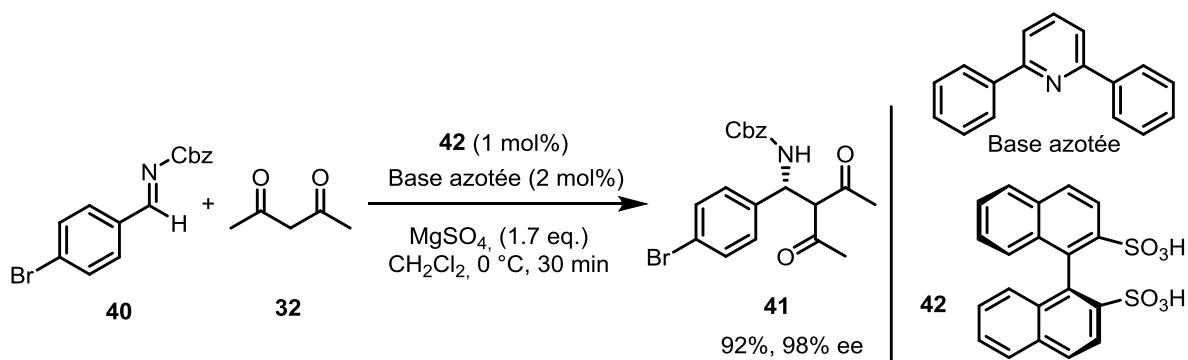
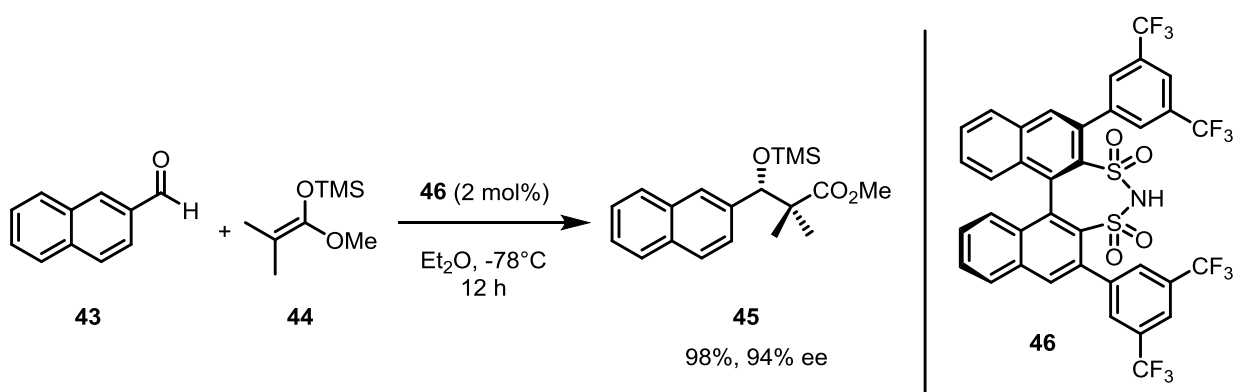


Schéma 13.

Les bis(sulfonyl)imides

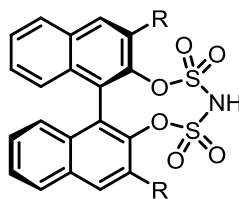
Les *bis*(sulfonyl)imides sont des composés encore plus acides que les acides sulfoniques (pK_a de l'ordre de - 3). Ils ont l'avantage de posséder une structure cyclique qui leur permet d'être plus rigides, limitant ainsi leur nombre de conformations possibles lors de l'activation des substrats. En 2009,²⁶ List développe une réaction d'aldolisation de Mukaiyama d'aldéhyde, catalysée par le *bis*(sulfonyl)imide **46**. L'acétal de cétène silylé **44** s'additionne sur l'aldéhyde **43** pour donner le composé **45** avec un très bon rendement de 98% et un excès énantiomérique de 94% (schéma 14). De plus, List montre qu'avec des catalyseurs moins acides, aucune conversion n'est obtenue.



Shéma 14.

Les bis(sulfuryl)imides

Les bis(sulfuryl)imides **47** ont été synthétisés par Berkessel en 2010 (figure 1).²⁷ Ils présentent une acidité encore plus forte que les bis(sulfonyl)imides.²⁸ Toutefois, il n'existe pour l'instant aucune application en catalyse asymétrique.



47

Figure 1.

III. L'organocatalyse asymétrique par les acides phosphoriques

Les acides phosphoriques sont des acides de Brønsted de pK_a de l'ordre de 3.²⁹ Ils sont donc relativement acides et peuvent activer un grand nombre de substrats. Leur mode d'activation d'un substrat passe par la formation d'un réseau de liaisons hydrogènes ou bien la formation d'une paire d'ion. Le mécanisme dépend essentiellement de l'acidité de l'acide phosphorique, du solvant dans lequel la réaction est effectuée ou encore du substrat mis en jeu. Les acides phosphoriques possèdent un site acide de Brønsted qui permet d'activer un substrat pour augmenter son électrophilie et un site basique de Brønsted qui peut interagir avec un proton acide dans le milieu réactionnel. Ils ont été très utilisés en catalyse asymétrique de part leur grande efficacité en terme d'activité et d'énantiosélectivité. Les premiers acides phosphoriques à avoir été développés possèdent un squelette 1,1'-bi-2-naphtol (BINOL) à chiralité axiale. Afin d'obtenir de bons niveaux d'énantiosélectivités, des groupements R ont été introduits sur le squelette BINOL en position 3,3', à proximité du site catalytique, permettant de moduler l'encombrement stérique et/ou les effets électroniques (figure 2).³⁰

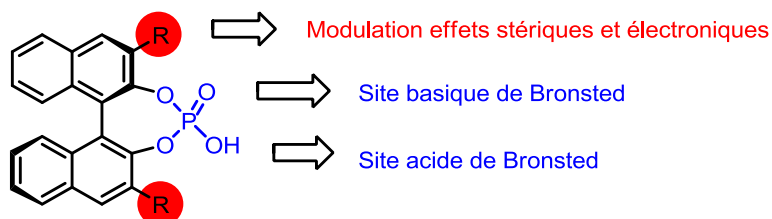


Figure 2.

Il existe 3 grands modes d'activations par les acides phosphoriques (figure 3) :³¹

- La monoactivation : le site acide de Brønsted active un substrat basique.

- La double activation : les sites acide et basique de Brønsted vont interagir avec deux fonctions d'un même substrat.
- L'activation bifonctionnelle : Le site acide de Brønsted active l'un des substrats alors que le site basique va activer une deuxième espèce. Il s'agit du mode de catalyse qui couvre le plus grand nombre de réactions catalysées par les acides phosphoriques.

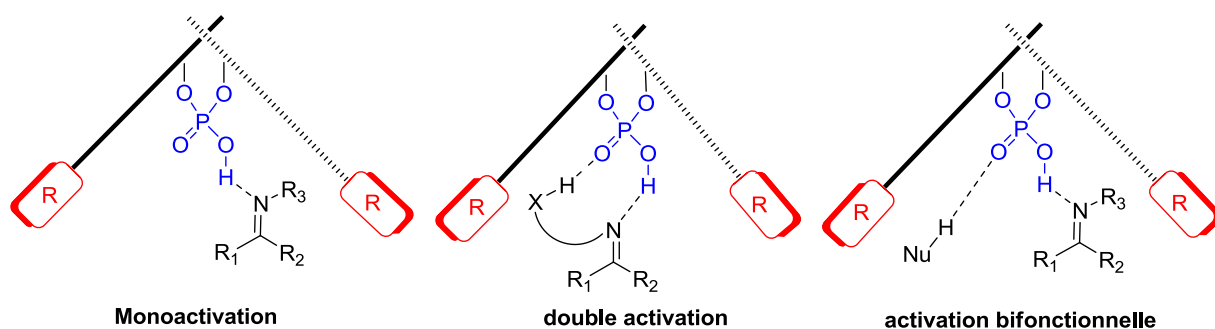


Figure 3.

Les deux pionniers dans la catalyse asymétrique par les acides phosphoriques sont Akiyama et Terada qui ont développé indépendamment en 2004 une réaction de type Mannich catalysée par des acides phosphoriques dérivés du BINOL.

D'une part, Akiyama propose l'addition de l'acétal de cétène silylé **17** sur l'imine **16** portant un groupement phénol.¹⁶ L'adduit correspondant **18** est obtenu avec un bon rendement, et de bonnes diastéréoselectivité et énantiosélectivité (schéma 15). Akiyama justifie ce bon résultat par l'utilisation de l'imine **16** bifonctionnelle qui permet, par une double interaction avec l'acide phosphorique **19** de rigidifier l'état de transition lors de l'approche du nucléophile.

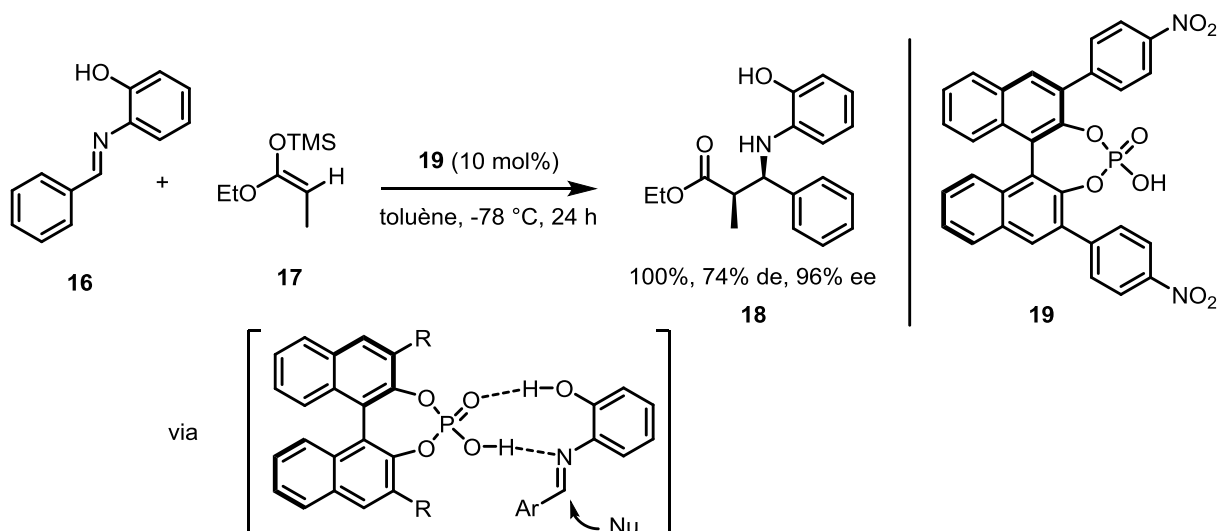


Schéma 15.

D'autre part,³² Terada propose l'addition de l'acétylacétone **32** sur l'imine **48** protégée par un groupement Boc. Le taux catalytique de l'acide phosphorique est très bas (2 mol%) et Terada obtient

l'adduit **49** avec un excès énantiomérique de 98% (schéma 16). Une activation bifonctionnelle des substrats par l'acide phosphorique permet de contrôler efficacement le centre stéréogène formé.

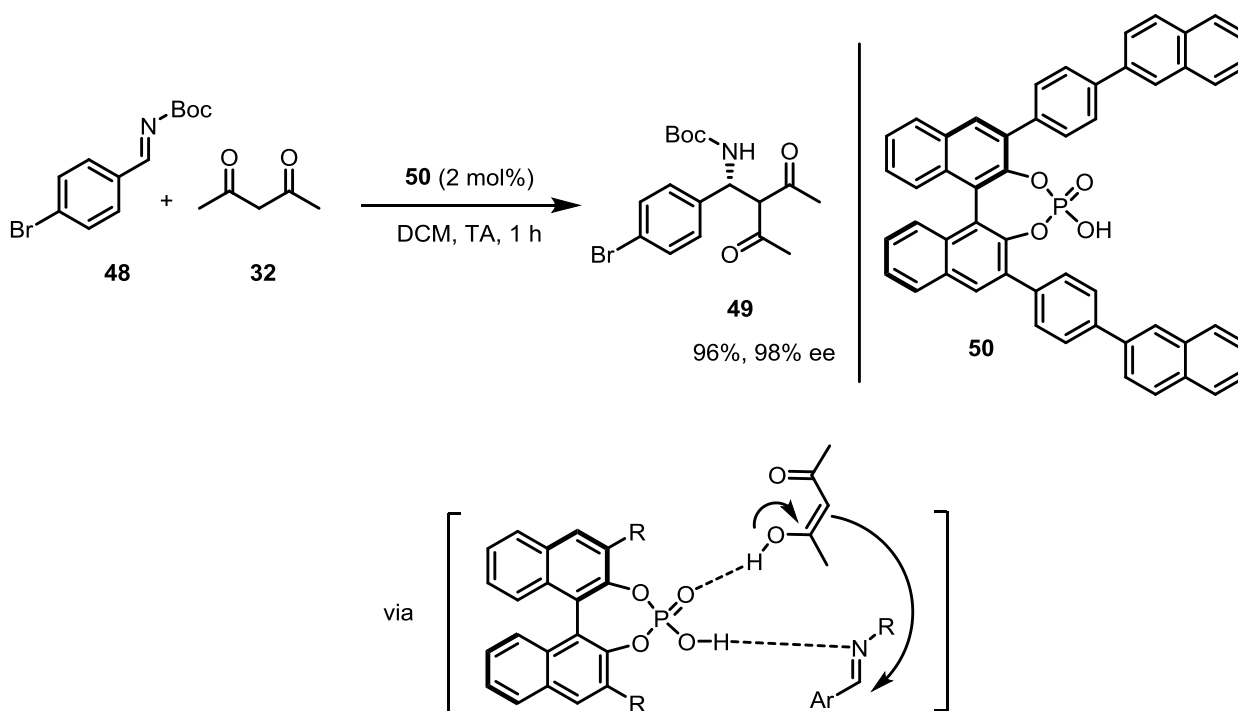


Schéma 16.

Après les premiers travaux de Terada et Akiyama en 2004, de nombreuses réactions asymétriques catalysées par les acides phosphoriques dérivés du BINOL ont vu le jour dans la littérature (schéma 17).

Par exemple, il est possible de réaliser des réactions de cycloadditions [4+2] de type *aza*-Diels-Alder,³³ des cycloadditions dipolaires 1,3,³⁴ des réactions multicomposants de type Bignelli,³⁵ des réactions de transfert d'hydrogènes,³⁶ des réactions de Pictet-Spengler,³⁷ des réactions de Friedel-Crafts,³⁸ ou encore des réactions d'allylboration.³⁹

Pour l'ensemble de ces réactions, de bons résultats ont été obtenus que ce soit en termes d'activité ou de sélectivité.

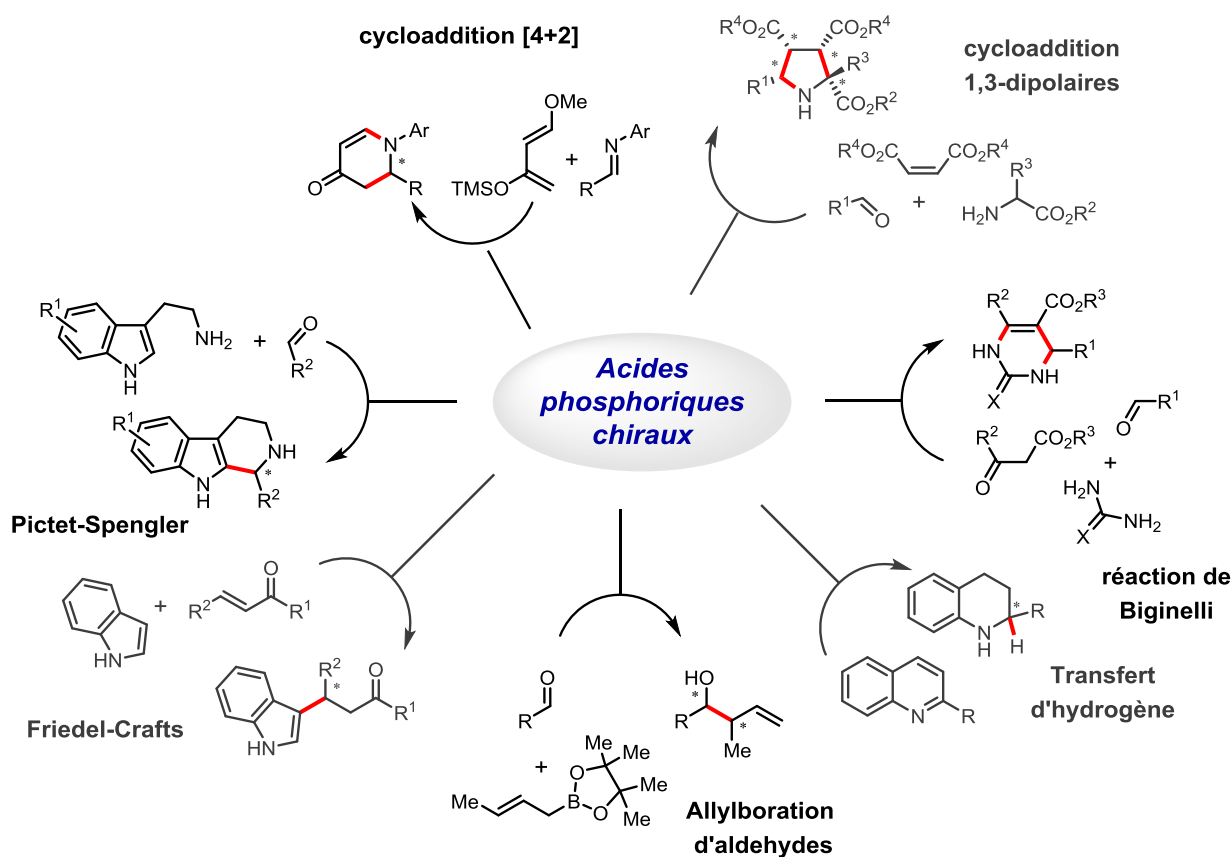


Schéma 17.

Pour certaines réactions, les acides phosphoriques dérivés du BINOL connaissent des limites en termes d'activité catalytique et/ou de sélectivité. Des groupes de recherche se sont alors intéressés à moduler l'acidité des acides phosphoriques afin de pouvoir activer des fonctions moins basiques, dans le but de catalyser un plus grand nombre de réactions. Nous allons détailler ci-après les modifications apportées à la fonction acide phosphorique ainsi que les applications en organocatalyse asymétrique de ces nouveaux acides.

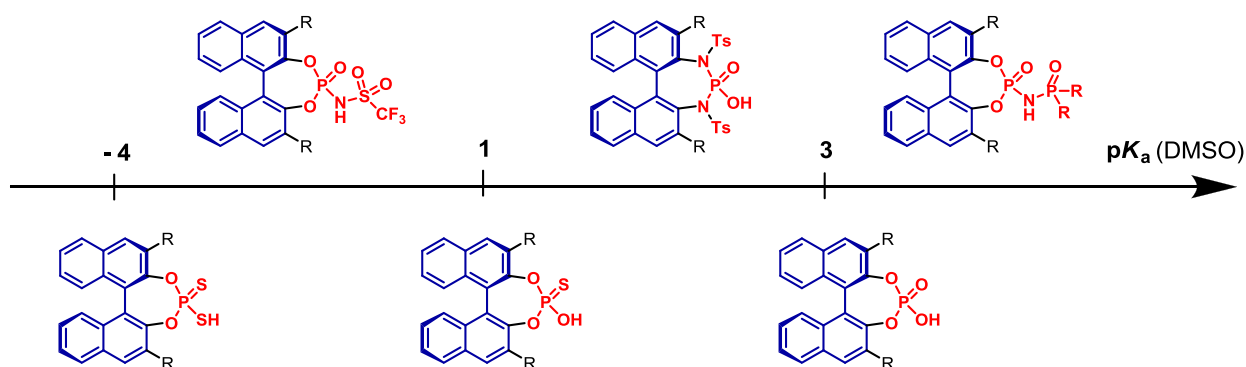


Schéma 18.

Les *N*-triflyl phosphoramides

Les *N*-triflyl phosphoramides à squelette BINOL ont été développés par Yamamoto en 2006. Ils ont été préparés par réaction de binaphtols avec le chlorure de phosphoryle, suivi d'un déplacement du chlore par le trifluorométhane sulfonamide.⁴⁰ Le phosphoramide **56** portant des substituants triisopropylphényle (TRIP) a été synthétisé de cette façon à partir du diol correspondant **51** avec un rendement de 89% (schéma 19). La fonction trifluorométhane sulfonyle, fortement électro-attractrice, permet d'accroître de manière importante l'acidité. Par rapport aux acides phosphoriques, les *N*-triflyl phosphoramides ont la capacité d'activer des composés peu basiques comme les dérivés carbonyles.

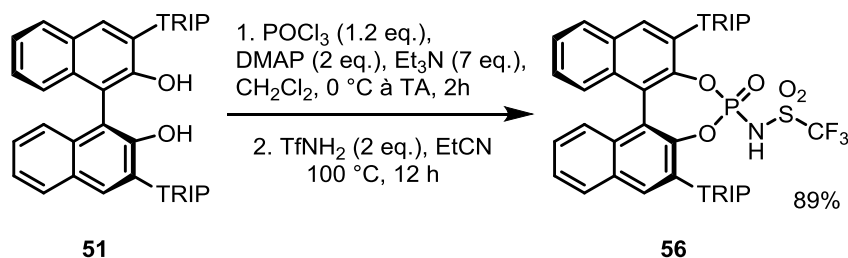


Schéma 19.

Yamamoto a utilisé le phosphoramide **56** dans une réaction de Diels-Alder asymétrique entre le diénophile **52** et le diène **53**. Le cycloadduit correspondant a été obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères (78% en faveur du composé **54**) avec un bon rendement et un excellent excès énantiomérique de 93% (schéma 20).

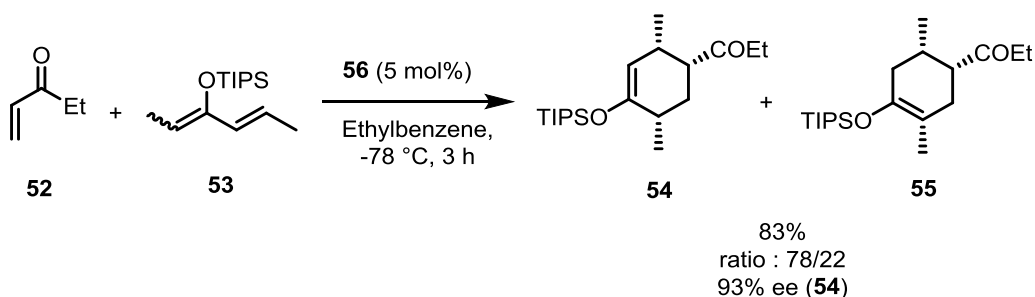


Schéma 20.

Les *N*-triflyl thiophosphoramides et les *N*-triflyl selenophosphoramides

En 2008,⁴¹ Yamamoto étend le concept des *N*-triflyl phosphoramides aux *N*-triflyl thiophosphoramides et aux *N*-triflyl selenophosphoramides possédant respectivement une double liaison P=S et une liaison P=Se à la place de la liaison P=O. Yamamoto a développé une réaction de protonation énantiosélective de l'énolate silylé **57**, réalisée en présence d'un acide carboxylique comme source de proton. Avec l'acide phosphorique correspondant **61**, portant des groupements TRIP, aucune conversion n'est observée, d'où l'utilisation de catalyseurs plus acides. Avec le *N*-triflyl phosphoramide **56**, un excès énantiomérique de 54% de la cétone **58** est obtenu. En revanche, les composés thio **59** et séléno **60** correspondants permettent d'augmenter significativement l'excès énantiomérique pour obtenir 78% et 72% respectivement (schéma 21). En modifiant la source de proton et les substituants aromatiques de l'organocatalyseur **59**, Yamamoto a pu obtenir jusqu'à 90% d'excès énantiomérique.

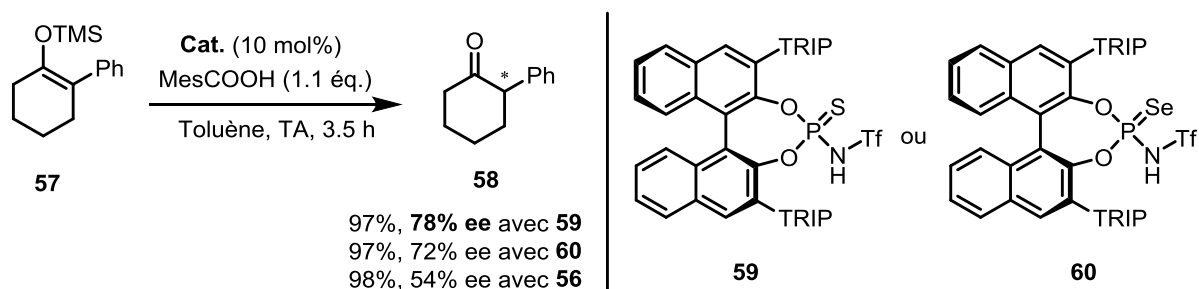


Schéma 21.

Les acides thiophosphoriques

Les acides thiophosphoriques ont été développés par Yamamoto en 2008.⁴¹ Par exemple, l'acide thiophosphorique **65** portant des groupements TRIP en position 3,3' est préparé par cyclisation du diol **51** avec le chlorure de thiophosphoryle, suivi d'une hydrolyse (schéma 22).

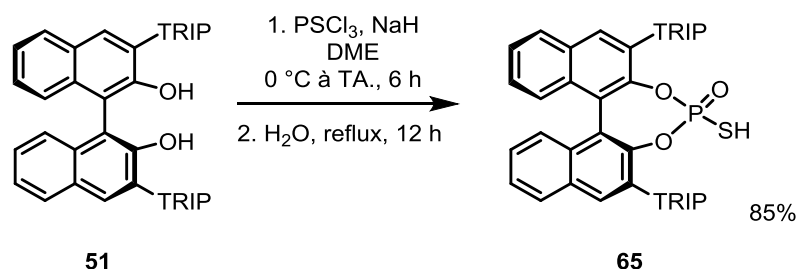


Schéma 22.

En 2011,⁴² Huang utilise le catalyseur **65** dans l'addition de Michael de l'indole **63** sur le γ -lactame- α,β -insaturé **62** (schéma 23). Il compare les résultats avec ceux obtenus avec l'acide phosphorique analogue **61**. Une meilleure activité a été observée avec l'acide phosphorique **61**, et ce malgré l'augmentation de la charge catalytique de **65**. En revanche, le composé **64** est obtenu avec une meilleure énantioselectivité quand l'acide thiophosphorique **65** est utilisé.

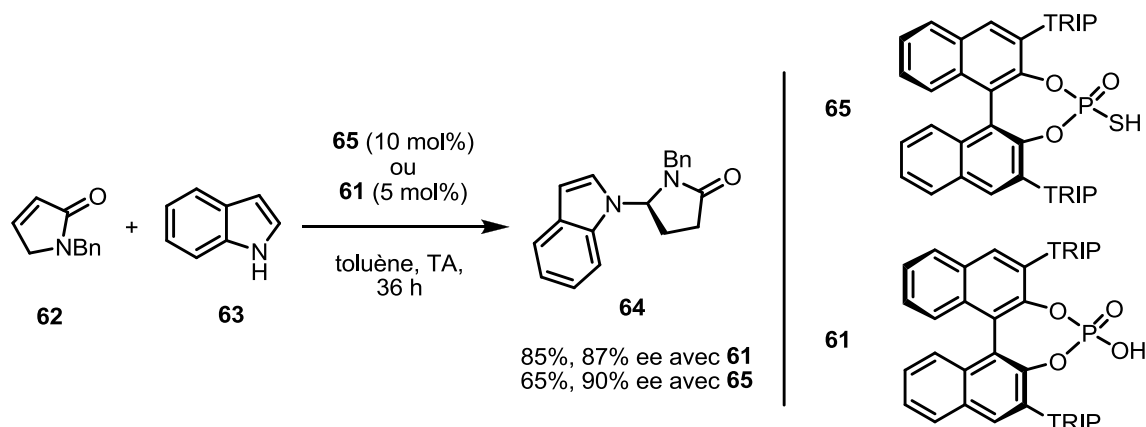


Schéma 23.

Les acides dithiophosphoriques

Les acides dithiophosphoriques ont d'abord été développés par Rouden et Blanchet en 2009 pour catalyser une réaction de type Mannich.⁴³ L'acide dithiophosphorique **69** a été préparé par Toste par réaction de cyclisation entre le diol **66** et du pentasulfure de phosphore P_2S_5 (schéma 24).⁴⁴

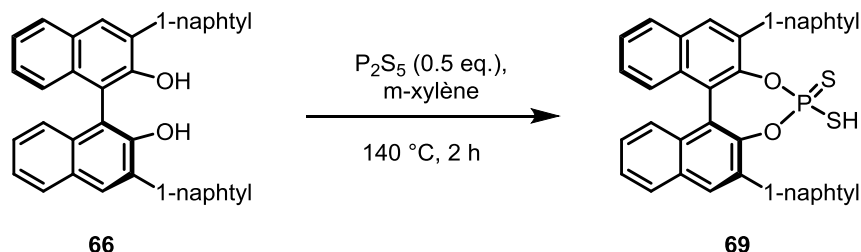


Schéma 24.

Toste a profité de cette fonction plus acide pour réaliser une réaction d'hydroamination asymétrique intramoléculaire de diènes non activés. Dans ce cas, le mécanisme d'activation de la fonction oléfinique est totalement différent de celui suivi par les acides phosphoriques ou les *N*-triflylphosphoramides. Il ne s'agit pas ici de la formation de liaison hydrogènes, mais du passage par un nouvel intermédiaire obtenu, par addition de l'acide dithiophosphorique **69** sur le diène. Du fait de la grande nucléophilie de la fonction S-H, l'acide dithiophosphorique vient s'additionner sur le diène. Ensuite, une réaction de type S_N2' entre la fonction N-H et le thiophosphate allylique permet de libérer le catalyseur et de former la pyrrolidine correspondante **68**. Avec l'acide dithiophosphorique **69** portant des groupements 1-naphtyl, un excès énantiomérique modeste de 41% a été obtenu, mais avec le catalyseur **70** portant des groupements encore plus encombrants, un excellent excès énantiomérique de 96% est obtenu. Aucune conversion n'a été observée avec un acide phosphorique dérivé du BINOL.

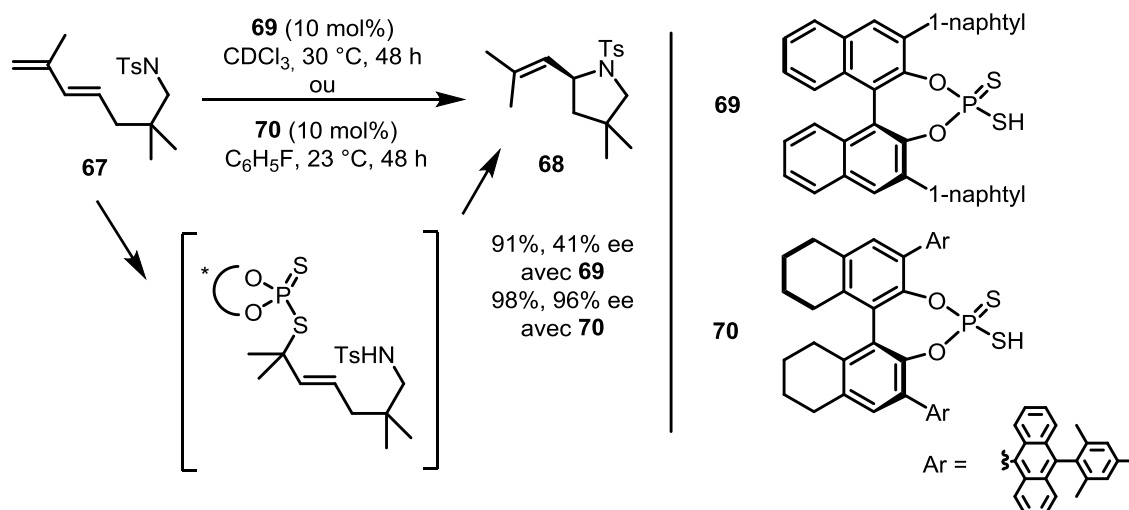


Schéma 25.

Les *N*-pyridyl phosphoramides

En 2010,⁴⁵ List introduit les *N*-pyridyl phosphoramides qui possèdent en plus de leur fonction acide de Brønsted, la fonction basique représentée par la pyridine. Cela leur permet d'activer un nucléophile en

même temps que l'électrophile et d'avoir un état de transition cyclique et rigide. Le catalyseur **77** portant des groupements *meta*-trifluorométhylphényle est préparé à partir du diol **71** correspondant par cyclisation avec du chlorure de phosphoryle et piégeage du dérivé chloré avec la 2-amino-pyridine **72**. Un rendement de 68% a été obtenu (schéma 26).

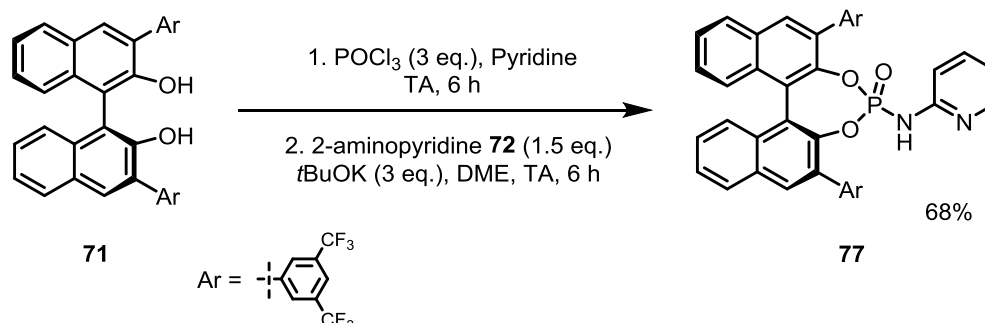


Schéma 26

List a utilisé ce nouveau catalyseur dans une réaction de desymétrisation d'anhydrides cycliques *meso*. Avec l'acide phosphorique **75** portant des groupements *meta*-trifluorométhylphényle, une conversion de 80% de l'anhydride **73** en composé **74** est observé, ainsi qu'un excès énantiomérique de 22%. Avec le *N*-triflylphosphoramide correspondant **76**, aucune sélectivité n'est obtenue. En revanche, le catalyseur **77** permet d'atteindre un bon niveau d'énantiosélectivité de 80%, avec une conversion totale (schéma 27). Par la suite, en apportant des modifications au catalyseur, au substrat et aux conditions réactionnelles, List a pu atteindre un excès énantiomérique de 98%.

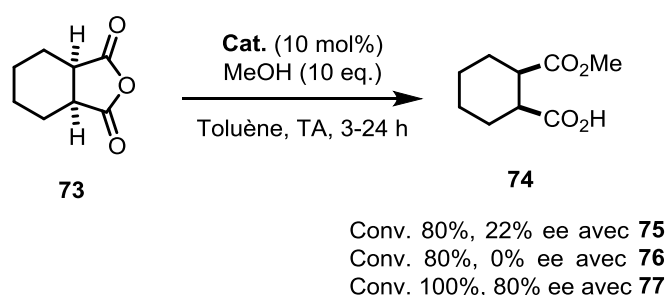


Schéma 27.

Les *N*-phosphinyl phosphoramides

En 2010,⁴⁶ List développe les *N*-phosphinyl phosphoramides dans le but ici d'augmenter l'énantiosélectivité de certaines réactions. Ces composés possèdent une seconde fonction phosphoryle portant des groupements aromatiques modifiables. Ils sont un peu moins acides que les acides phosphoriques,⁴⁷ et plus encombrés que les *N*-triflyl phosphoramides. Le *N*-phosphinyl phosphoramide **82** est préparé à partir du BINOL-TRIP **51**. Une réaction de cyclisation avec du chlorure de phosphoryle est d'abord effectuée pour conduire au chlorophosphate intermédiaire qui réagit avec l'amide phosphinique en milieu basique **78** pour conduire au catalyseur **82** avec un bon rendement de 76% (schéma 28).

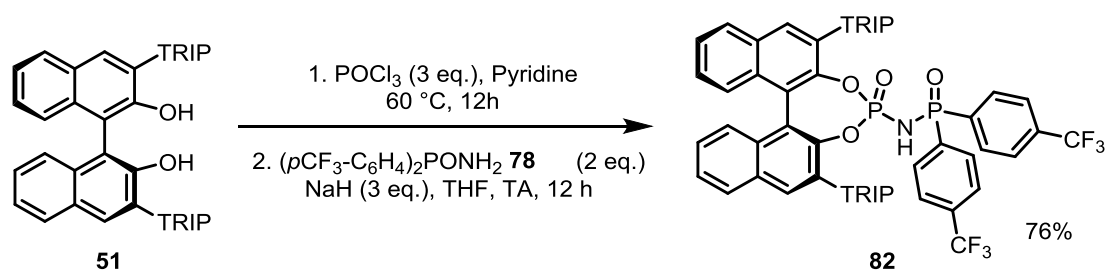


Schéma 28.

List utilise ce catalyseur dans une réaction de *N,O*-acétalisation asymétrique entre le 2-hydroxy-4-méthylbenzamide **79** et l'aldéhyde **80**. Avec l'acide phosphorique **61**, un rendement de 66% en composé **81** est obtenu ainsi qu'un excès énantiomérique modeste de 56%. Avec le *N*-triflyl phosphoramidate **56**, l'activité est légèrement meilleure, mais un excès énantiomérique faible de 14 % est observé. En revanche, le *N*-phosphinyl phosphoramidate **82** permet d'atteindre un très bon excès énantiomérique de 90%, tout en gardant un bon rendement de 73% (schéma 29). Par la suite, List a également pu atteindre 97% d'excès énantiomérique à partir d'autres aldéhydes. List justifie ce bon résultat par la présence de la seconde liaison phosphoryle qui permet d'effectuer une seconde liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle de **79** pour rigidifier l'état de transition.

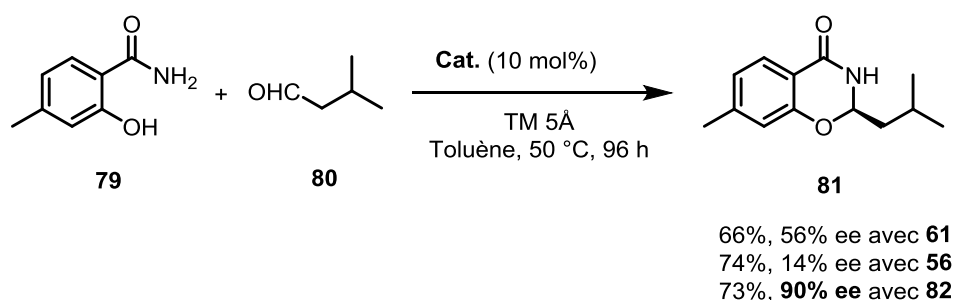


Schéma 29.

Les acides phosphorodiamidiques

En 2006, Terada introduit les acides phosphorodiamidiques chiraux, basés sur un squelette BINOL. Les deux atomes d'oxygène des acides phosphoriques sont remplacés par des atomes d'azote portant des groupements électro-attracteurs de type sulfonyle. Ces groupements électro-attracteurs permettent d'augmenter l'acidité du catalyseur, mais aussi de varier l'encombrement au voisinage de l'atome de phosphore. Le catalyseur **86** est préparé en 4 étapes, à partir du BINAM **83** (schéma 30).⁴⁸

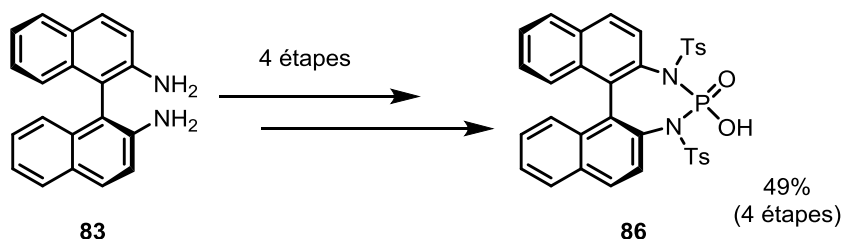


Schéma 30.

Ce catalyseur a été évalué dans une réaction de type Mannich correspondant à l'addition de l'acétylacétone **32** sur l'imine **84**.⁴⁹ Malgré sa plus grande acidité, un rendement de seulement 42% est obtenu et un excès énantiomérique de 56% (schéma 31) alors qu'un rendement quantitatif et une excellente sélectivité avaient été obtenus avec un acide phosphorique (schéma 16).

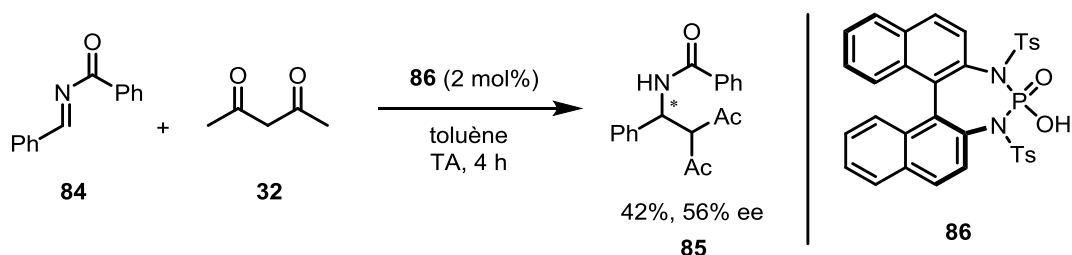


Schéma 31.

Utilisation du phosphate comme contre-anion chiral

En 2006,⁵⁰ List décrit la réduction de l'aldéhyde α,β -insaturé **87** par l'ester de Hantzsch **88** en utilisant le phosphate d'ammonium **90** comme catalyseur. La morpholine va agir comme base de Lewis en activant le substrat sous forme d'iminium. Il en résulte la formation d'une paire d'ions, un phosphate d'iminium, qui va créer un environnement chiral. L'ester de Hantzsch **88** va réduire l'énal en position 1,4 et l'aldéhyde **89** est formé avec un bon rendement de 90% et un excès énantiomérique de 98% (schéma 32).

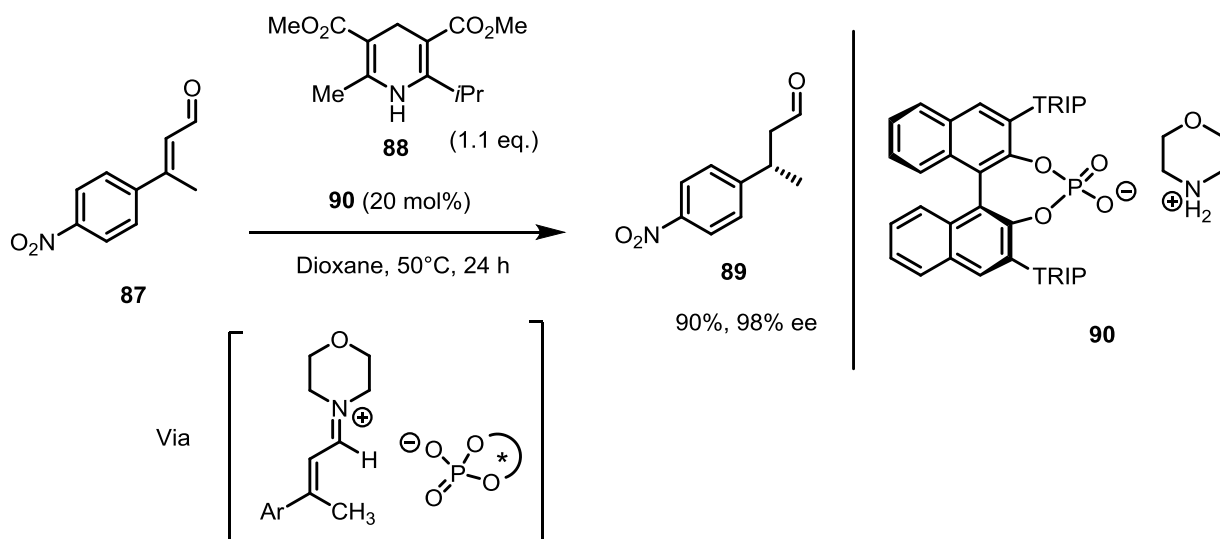


Schéma 32.

Après avoir passé en revue les principales modifications effectuées sur la fonction acide du catalyseur, les modifications apportées au squelette carboné portant la fonction acide vont être discutées. L'intérêt de ces nouvelles structures est d'avoir un arrangement spatial différent, plus ou moins rigide, dans le but d'améliorer l'efficacité des acides phosphoriques en termes de contrôle de l'énantiosélectivité. La nature du squelette a également une influence sur l'acidité de la fonction : ce dernier point sera abordé dans le chapitre 2 (Partie II.1.). Nous allons maintenant passer en revue les structures et certaines améliorations apportées par ces catalyseurs.

Le bis-acide phosphorique de Gong

En 2008,⁵¹ Gong synthétise le bis-acide phosphorique **96**. Il s'agit de deux unités BINOL reliées entre-elles par un pont éther. La synthèse s'effectue en cinq étapes à partir du BINOL **95** avec un rendement global de 39%. Le tétraol intermédiaire est obtenu par étherification en suivant le protocole de Shibasaki.⁵² Puis, une double cyclisation est effectuée avec du chlorure de phosphoryle. Le catalyseur **96** a ensuite été évalué en catalyse asymétrique dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La pyrrolidine **94** a été obtenue avec un très bon rendement et un excellent excès énantiomérique de 98%, alors que les acides phosphoriques dérivés du BINOL ne permettaient pas de dépasser les 46% d'énantioselectivité (schéma 33).

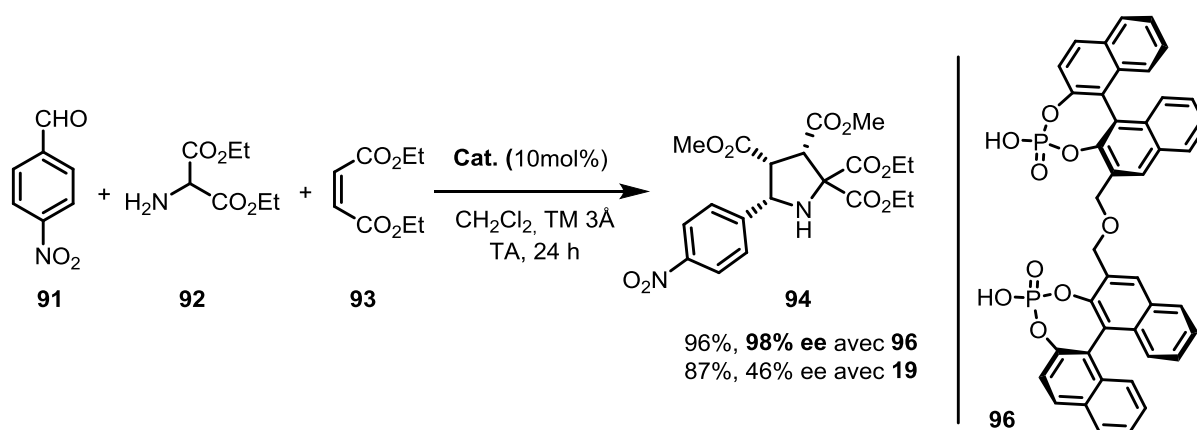


Schéma 33.

L'acide phosphorique de Du

En 2008,⁵³ Du développe l'acide phosphorique **100**, basé sur 2 unités BINOL reliées entre-elles par leur position 3 et 3'. Les 2 phénols, à l'extrémité sont protégés sous la forme de cyclohexyle éthers et les 2 fonctions phénols au centre sont reliées à l'atome de phosphore pour obtenir la fonction acide phosphorique. La synthèse mise en place comporte 7 étapes, à partir du BINOL **95** avec un rendement global de 40%. Le catalyseur **100** a été testé dans une réaction de réduction de quinoléine substituée en position 2. Cette réaction a été initialement reportée par Rueping en 2006,⁵⁴ qui obtenait des énantioselectivités allant jusqu'à 99% avec des acides phosphoriques dérivés du BINOL. Du montre qu'il est possible d'obtenir des résultats équivalents avec le catalyseur **100**, en ayant une très faible charge catalytique de 0,2 mol% (schéma 34).

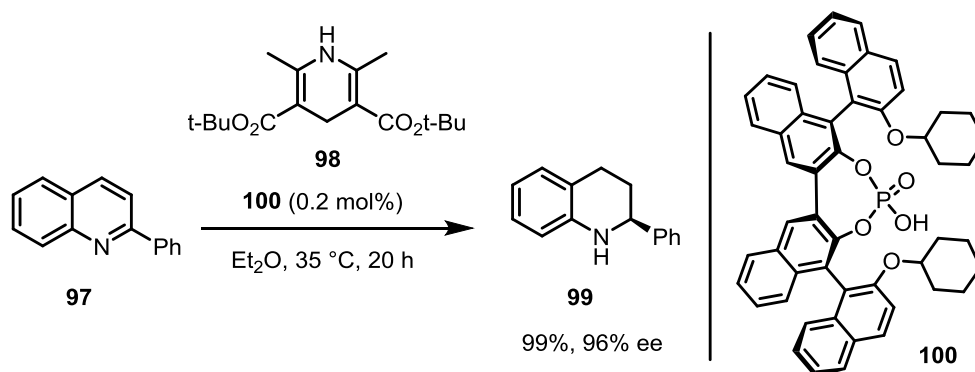


Schéma 34.

Le bis-acide phosphorique de Terada

En 2011,⁵⁵ Terada développe la synthèse du bis-acide phosphorique **104**, à partir d'un tétraol, préalablement décrit par Yamamoto en 1998.⁵⁶ Ce catalyseur est basé sur un squelette BINOL possédant en position 3,3' un noyau aromatique substitué par un groupement TRIP. Avec le bis-acide phosphorique **104**, Terada a réalisé une réaction de Diels-Alder entre le diène **101** et le diénophile **102** en comparant les résultats avec ceux de l'acide phosphorique dérivé du BINOL **61** qui porte des groupements TRIP. Il apparaît que le catalyseur **104** est plus actif, même avec une charge catalytique faible de 2,5 mol%, et le produit de cycloaddition **103** est obtenu avec un meilleur excès énantiomérique (schéma 35).

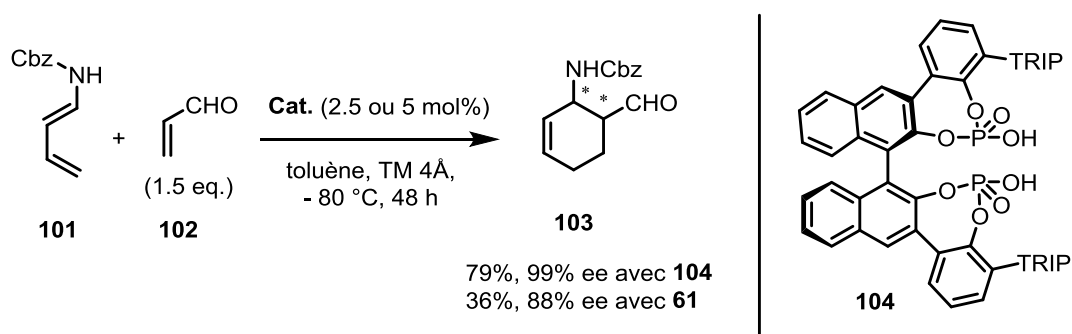


Schéma 35.

Les bisphosphorylimides

En 2012,⁵⁷ List introduit les bisphosphorylimides constituées par deux unités BINOL. Le catalyseur **107**, portant des groupements 2,4,6-triéthylphényle est préparé à partir du BINOL **108** correspondant en 3 étapes avec un rendement global de 74%. Le catalyseur **107** a ensuite été utilisé dans une réaction d'acétalisation asymétrique. Le composé spiranique **106** a été obtenu avec une conversion supérieure à 90% et un excellent excès énantiomérique de 94%, alors que les acides phosphoriques dérivés du BINOL donnaient des énantiosélectivités de l'ordre de 40% (schéma 36).

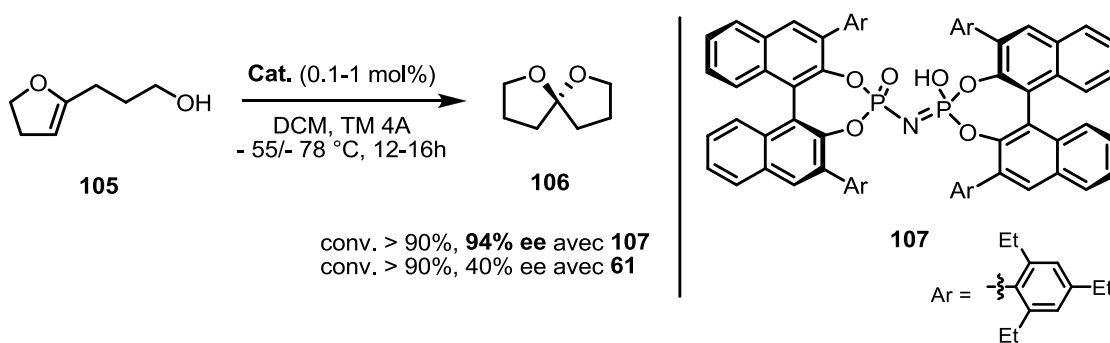


Schéma 36.

Les dérivés du [H₈]-BINOL

Il est possible d'utiliser des acides phosphoriques dérivé du BINOL octa-hydrogénés ou [H₈]-BINOL. Ils sont considérés un peu plus volumineux que les acides phosphoriques dérivés du BINOL, du fait de leur perte partielle d'insaturation. Ils ont été utilisés efficacement en tant que catalyseur dans plusieurs réactions énantiosélectives. A titre d'exemple, en 2013,⁵⁸ Bernardi utilise le catalyseur **112** portant des groupements anthracyles dans une réaction de Povarov asymétrique entre l'imine **109** et le diène-carbamate **110**. Le cycloadduit correspondant **111** a été obtenu avec un bon rendement de 80% et un excellent excès énantiomérique de 98%. Avec l'acide phosphorique correspondant en série BINOL **113**, un moins bon rendement de 59% et un excès énantiomérique de 92% ont été obtenus (schéma 37).

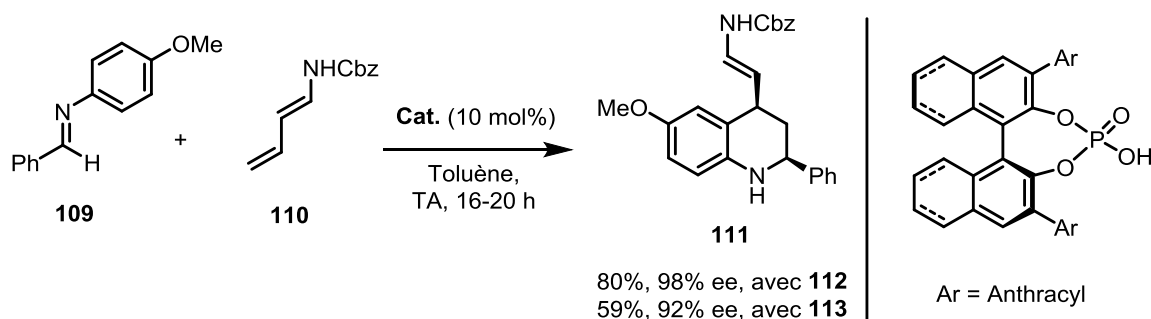


Schéma 37.

Les dérivés du biphenyle

En 2010,⁵⁹ Wenzel décrit des acides phosphoriques à chiralité axiale dérivés du biphenyle portant en position 3 et 3' des groupements *tert*-butyle et en position 5 et 5', des halogénures. Enfin, les positions 6 et 6' sont occupées par des groupements méthyles pour assurer la stabilité configurationnelle des composés. A titre d'exemple, le catalyseur **116** est obtenu, à partir du 3-méthyl-4-chlorophénol **114** en 5 étapes. Le diol intermédiaire **115** est synthétisé par substitution électrophile aromatique de **114**, suivi d'un couplage oxydant. L'acide phosphorique chiral énantio pur **116** est obtenu après réaction avec du chlorure de phosphoryle, hydrolyse et dédoublement de l'acide phosphorique par recristallisation avec une amine chirale (schéma 38).

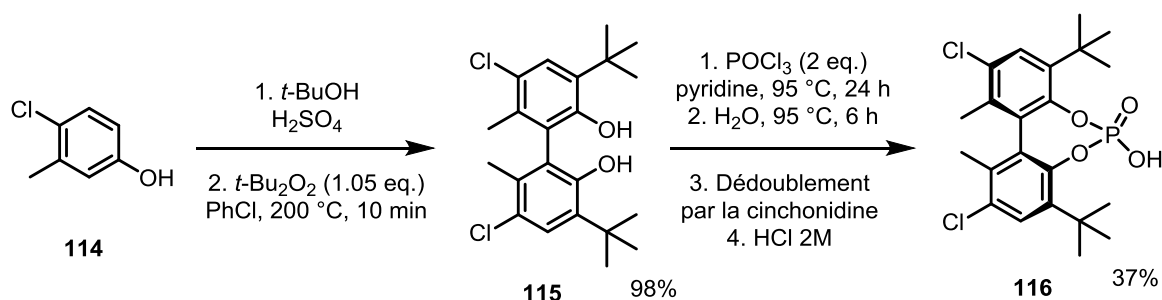


Schéma 38.

L'acide phosphorique **116** a été testé dans une réaction de Friedel et Crafts entre l'indole **117** et la chalcone **118** et un excès énantiomérique modeste de 60% est obtenu pour le produit d'addition **119**. La même année, Akiyama avait montré que les acides phosphoriques dérivés du BINOL permettaient d'atteindre des énantiosélectivités allant jusqu'à 92%.

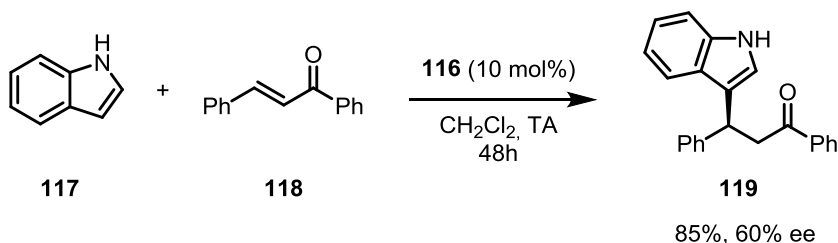


Schéma 39.

Les dérivés du VAPOL

En 1996,⁶⁰ Wulff décrit la synthèse du VAPOL **120**, ainsi que le dédoublage de l'acide phosphorique **125** correspondant par cristallisation avec une amine chirale (schéma 40). Le squelette carboné de base est représenté par deux unités phénanthryles qui sont reliées l'une à l'autre. Cet acide phosphorique est un peu plus acide que les acides phosphoriques dérivés du BINOL.⁶¹

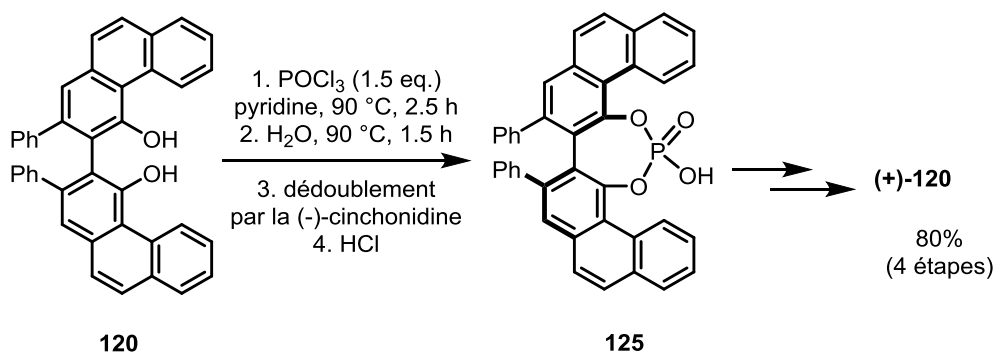


Schéma 40.

Suite aux travaux d'Akiyama et de Terada, en 2005 Antilla utilise ce catalyseur dans une réaction de *N,N*-acétalisation asymétrique entre l'imine **122** et la tosylamine **123**.⁶² L'aminol **124** est obtenu en 1 heure de réaction avec un bon rendement de 95% et un excès énantiomérique de 94% (schéma 41). Avec l'acide phosphorique dérivé du BINOL **125b**, portant des groupements 4-(α -naphtyl)phényle en

position 3,3', un temps de réaction plus long est observé (24 h), ainsi qu'une moins bonne sélectivité (71%).

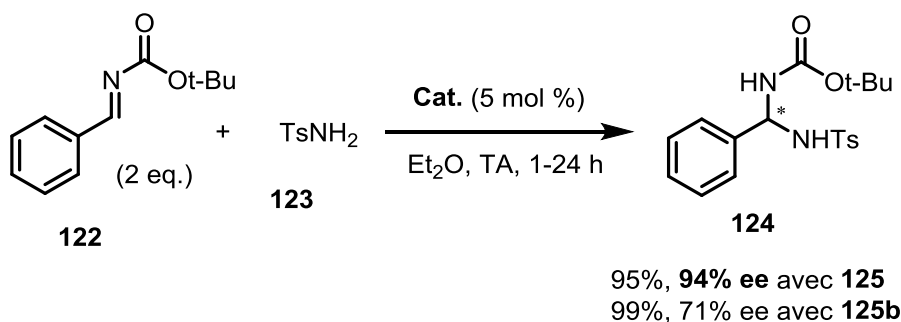


Schéma 41.

Les dérivés du VANOL

En 1996,⁶⁰ Wulff propose également la synthèse et le dédoublement de l'acide phosphorique dérivé du VANOL **127** par une méthode similaire (schéma 42). Le squelette carboné de base est composé de deux unités 1-naphtol reliées entre-elles par leurs positions 2 et 2'.

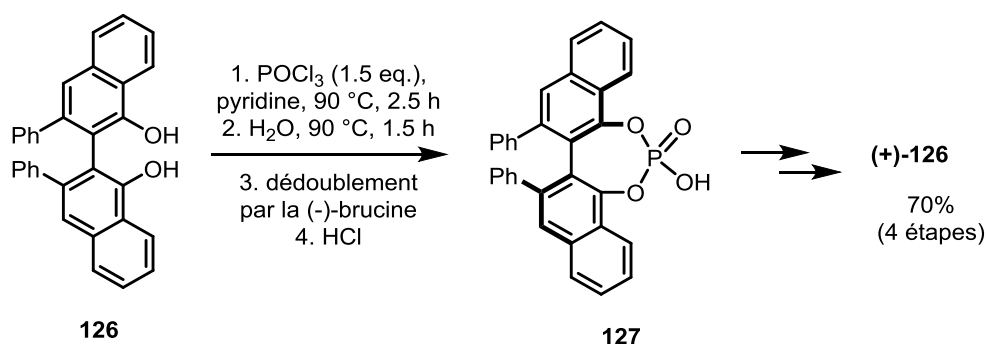


Schéma 42.

En 2007,⁶³ Antilla décrit une réaction de désymétrisation de l'aziridine *meso* **128** en présence d'un nucléophile externe l'azoture de triméthylsilyle **129**, catalysée par l'acide phosphorique **127**. Le composé **130** a été obtenu avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 94% (schéma 43).

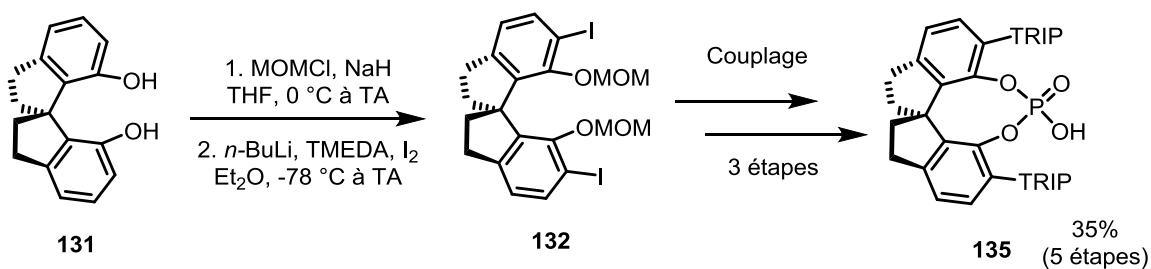


Schéma 43.

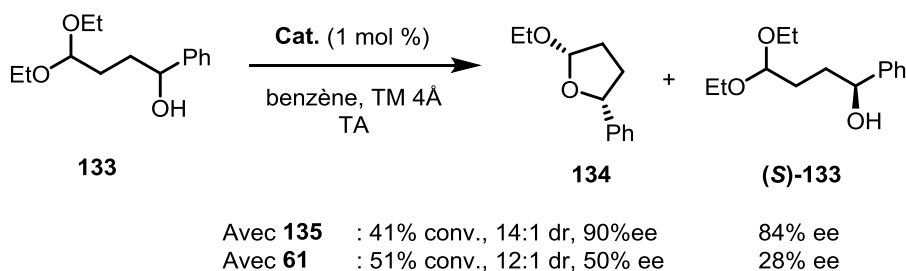
Les dérivés du SPINOL

En 2010,⁶⁴ List réalise la synthèse du STRIP, c'est à dire de l'acide phosphorique énantiopur **135** dérivé du SPINOL, portant des groupements TRIP à proximité de l'atome de phosphore (schéma 44).

Pour cela, il synthétise d'abord le SPINOL **131** en suivant le protocole de Birman,⁶⁵ puis, il effectue son dédoublement avec un sel d'ammonium, comme initialement décrit par Ye.⁶⁶ Il obtient l'intermédiaire clé diodé **132** en suivant le protocole de Zhou,⁶⁷ ce qui lui permet d'introduire par la suite les groupements TRIP en effectuant une réaction de Kumada-Corriu. L'acide phosphorique **135** est obtenu avec un rendement global de 35% en 5 étapes. Il possède un squelette à chiralité axiale de type spiranique qui permet de rigidifier la structure par rapport aux acides phosphoriques dérivés du BINOL.



List démontre l'efficacité du catalyseur **135** dans la résolution cinétique d'acétals d'homoaldols par transacétalisation (schéma 45). Avec l'acide phosphorique dérivé du BINOL **61** portant des groupements TRIP, l'acétal cyclique **134** est obtenu avec un excès énantiomérique modeste de 50% et l'acétal acyclique **133** est récupéré avec un faible excès énantiomérique de 28%. En revanche, avec le STRIP **135**, l'acétal cyclique a été obtenu avec un excès énantiomérique de 90% et l'actétal de départ **133** a été récupéré avec un excès énantiomérique de 84%. Dans les deux cas, un très bon rapport diastéréomérique a été obtenu. Les performances du STRIP ont même pu être encore augmentées et des excès énantiomériques de 95% pour **134** et de 93% pour **133** ont été obtenus en effectuant la réaction dans le DCM.



Les dérivés du TADDOL

En 2005,⁶⁸ Akiyama développe un acide phosphorique **141** dérivé du TADDOL. Cet acide possède un squelette de base à chiralité centrale cette fois-ci et il s'agit du premier exemple d'acide phosphorique chiral à chaîne alkyle. Il est donc un peu moins acide que les acides phosphoriques à squelette aromatique. Sa synthèse s'effectue en quatre étapes à partir du diéthyltartrate protégé sous forme d'acétal **136** avec un rendement global de 39% (schéma 46).

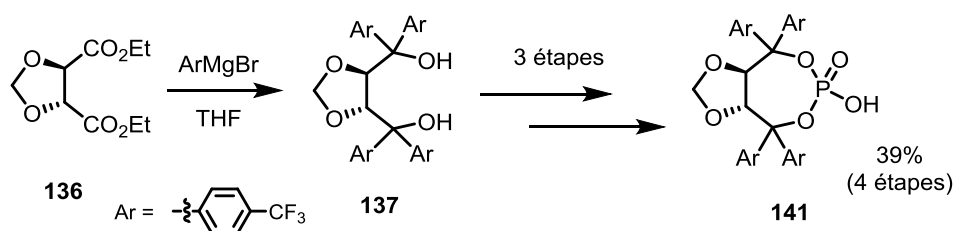


Schéma 46.

Akiyama montre que grâce à cet acide, il est possible d'obtenir un excès énantiomérique de 92% dans la réaction de type Mannich qu'il avait déjà publié en 2004 (schéma 47). L'acide phosphorique doit posséder des groupements électro-attracteurs à proximité de l'atome de phosphore pour qu'il y ait une conversion totale.

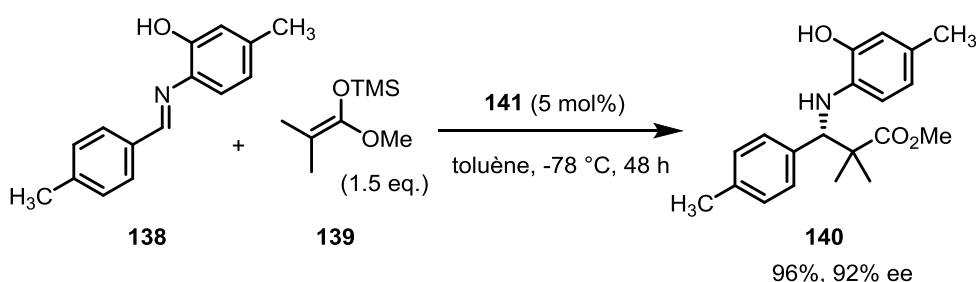


Schéma 47.

Conclusion : Suite aux différents exemples présentés dans cette introduction bibliographique, il est important de noter que de nombreux acides phosphoriques et dérivés ont été développés, possédant des squelettes chiraux différents. Cela a permis d'améliorer de manière significative les résultats de certaines réactions d'organocatalyse énantiosélective et/ou de catalyser de nouvelles réactions. On note cependant qu'il n'existe pas dans la littérature d'acides phosphoriques à chiralité planaire. Nous avons donc décidé de travailler sur la conception d'acides phosphoriques à chiralité planaire à motif paracyclophane qui sera développé dans le prochain chapitre. Puis, l'évaluation de ces acides et d'autres composés à motif paracyclophane en organocatalyse et en catalyse organométallique énantiosélective seront présentés dans les deux derniers chapitres de ce manuscrit.

Chapitre 1 : Synthèses d'acides phosphoriques à chiralité planaire

Chapitre 1 : Synthèses d'acides phosphoriques à chiralité planaire

I. Objectifs du projet

Du fait de la grande diversité de réactions chimiques organocatalysées par des acides phosphoriques (cf. partie bibliographique), nous avons décidé d'élaborer une famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire. L'environnement chiral à proximité de la fonction acide phosphorique serait alors modifié et nous espérons ainsi accéder à une nouvelle famille de catalyseurs, conduisant à des résultats différents des catalyseurs existant dans la littérature et qui pourraient leur être complémentaires.

Dans la littérature, seul des acides phosphoriques à chiralité axiale (dérivés du BINOL, VANOL, VAPOL, SPINOL) ou centrale (dérivé du TADDOL) ont été développés (cf. partie bibliographique). Concernant les acides à chiralité planaire, le premier exemple a été décrit par Enders en 2012, durant la réalisation de ce projet. Cet acide est basé sur un motif [2,2]paracyclophane.⁶⁹ Il a été évalué dans une réaction d'addition d'indoles sur des imines (schéma 48) et des excès énantiomériques modestes allant jusqu'à 38 % ont été obtenus. Ce résultat peu satisfaisant peut s'expliquer par le design de la structure en elle-même. Ce catalyseur ne possède pas de symétrie C_2 permettant de limiter le nombre d'états de transition, ni de groupements particulièrement encombrants à proximité de la fonction acide phosphorique, comme dans le cas des acides phosphoriques les plus efficaces décrits dans la littérature.

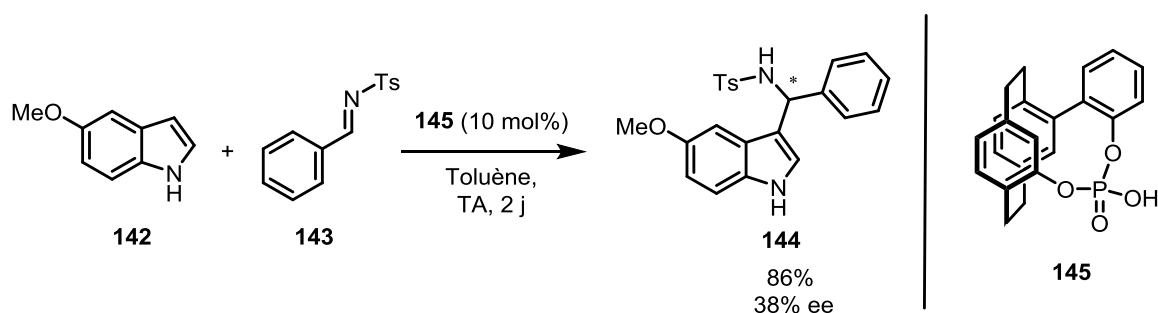


Schéma 48

Par ailleurs, la chiralité planaire a su faire ses preuves durant ces vingt dernières années en catalyse organométallique. Des exemples marquants sont le développement en 1994 de la Josiphos réalisée par Togni,⁷⁰ mais aussi du PHANEPHOS en 1997 par Pye et Rossen.⁷¹ Ces composés ont été utilisés efficacement en tant que ligands du rhodium en chimie organométallique pour effectuer notamment des hydrogénations énantiosélectives d'alcènes ou de cétones (schéma 49, a et b).

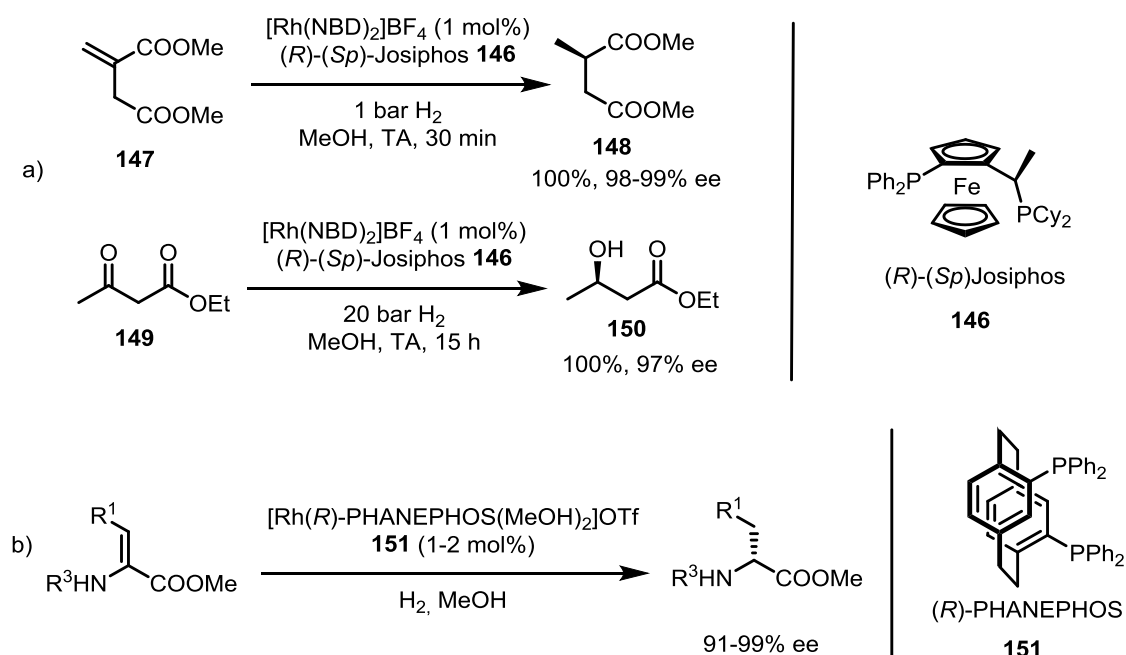


Schéma 49.

Fu⁷² a développé en 1997 une amine à chiralité planaire, l'analogue de la DMAP, pour le dédoublement cinétique d'alcools par estérification (schéma 50a). En 2008, notre laboratoire a développé le FerroPHANE,⁷³ une phosphine à chiralité planaire possédant une structure ferrocénique, qui a permis de catalyser avec succès une variété de réactions de cyclisation [3+2] entre allénoates et cétones α,β -insaturées (schéma 50b).

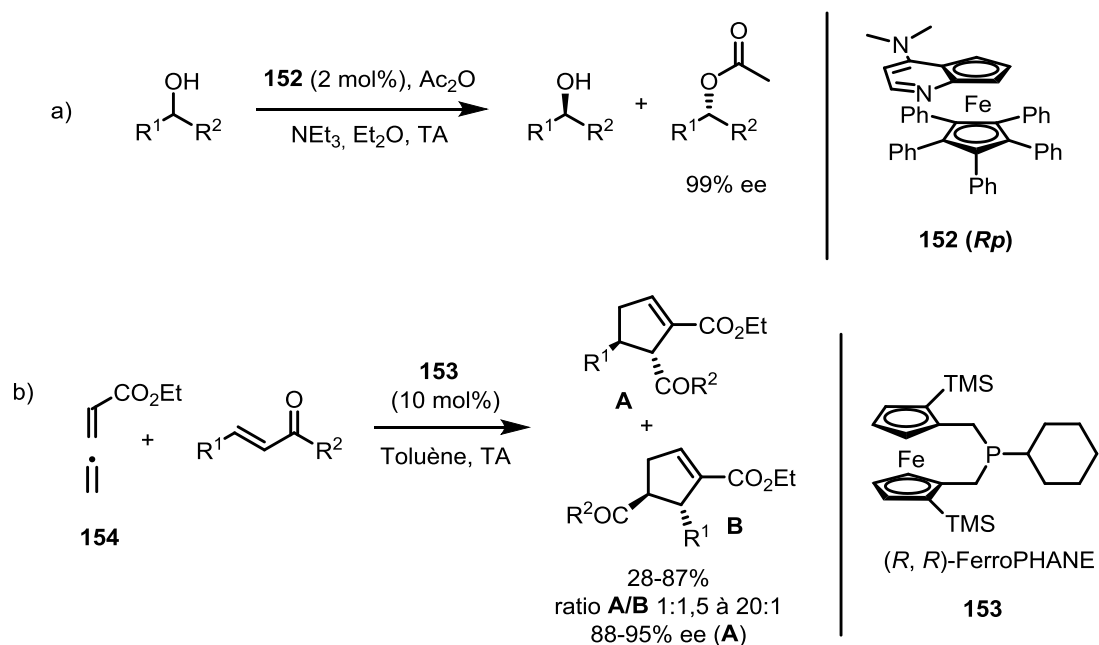


Schéma 50.

Suite aux études sur le FerroPHANE **153**, notre laboratoire s'est intéressé au développement d'acides phosphoriques à chiralité planaire basés sur le même motif ferrocénique (figure 4). Ces travaux ont été réalisés par Mathilde Neel dans le cadre de sa thèse. La stratégie de synthèse envisagée consistait en la préparation d'un diol correctement substitué pour générer la chiralité planaire. Puis l'introduction de la

fonction phosphorée a été envisagée par une réaction de cyclisation avec un agent de phosphorylation qui permettrait d'accéder à l'acide phosphorique correspondant. Malheureusement, il n'a jamais été possible d'obtenir cette structure cible.

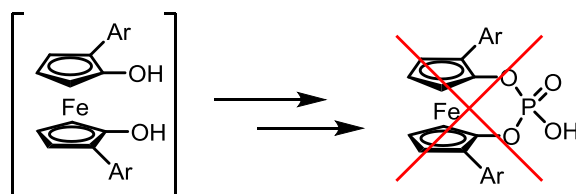


Figure 4.

Nous nous sommes alors tournés vers une structure un peu différente qui est représentée dans la figure 5. Il s'agit d'un paracyclophane où deux noyaux aromatiques sont reliés par un pont O-P-O d'un côté et un espaceur adéquat de l'autre. Le paracyclophane est substitué par des groupements R en position *ortho* de la fonction acide phosphorique. La nature de l'espaceur restait à définir pour permettre la viabilité de la molécule. Celui-ci doit être suffisamment « grand » pour assurer la stabilité chimique de la molécule, mais également suffisamment « petit » pour assurer sa stabilité configurationnelle, étant donné que la racémisation du composé doit s'effectuer par rotation des noyaux aromatiques autour de la liaison C-O.

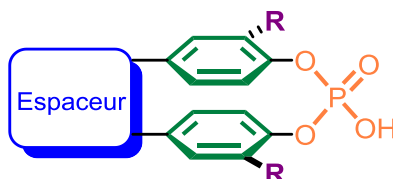


Figure 5.

La recherche d'un espaceur adéquat a été réalisée par Jérémy Stemper dans le cadre de sa thèse. Pour cela, une étude de modélisation par calcul DFT a été effectuée en collaboration avec le Dr. Gilles Frison (Ecole Polytechnique, DCMR) pour évaluer les caractéristiques de chaque espaceur envisagé. Par des expériences menées au laboratoire, Jérémy a pu montrer que des espaceurs à 3 atomes de type CH₂-NTs-CH₂ ou 1,8-naphtalèndiyl ne permettaient pas d'accéder à l'acide phosphorique souhaité, à cause d'une trop grande tension de cycle (figure 6).

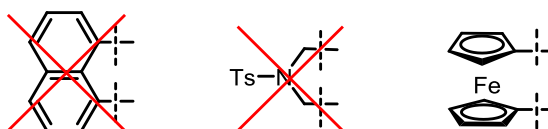


Figure 6.

En revanche, l'espaceur de type ferrocène s'est révélé être un bon candidat, car il possède une tension de cycle beaucoup plus faible que les autres espaceurs à 3 atomes et une bonne stabilité configurationnelle. En effet, une structure ferrocénique peut accommoder la géométrie d'une structure de type paracyclophane, en effectuant une rotation d'un angle α des cyclopentadiènes l'un par rapport

à l'autre, ou encore, en déformant l'angle β formé par les cyclopentadiènes (figure 7). Ces modifications ont pour but de réduire la valeur énergétique associée à la tension de cycle.

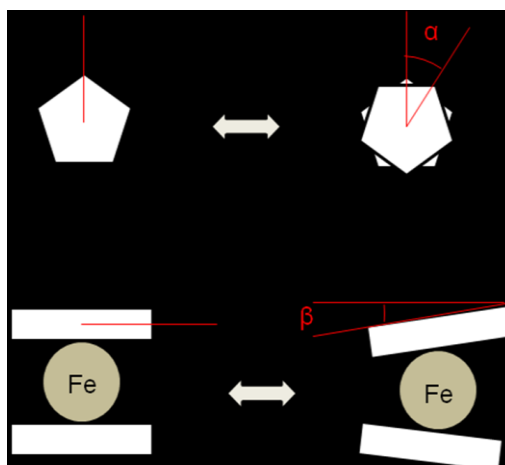


Figure 7.

II. Synthèse d'acides phosphoriques à motif ferrocénique

1) Synthèse linéaire

a) Synthèse d'un premier acide phosphorique à chiralité planaire

A mon arrivée au laboratoire, Jérémy Stemper avait mis au point la synthèse de l'acide phosphorique **164** substitué par des groupements phényles. Celui-ci est obtenu à partir d'un précurseur de type diol **161**, lui-même obtenu par couplage entre le diiodoferrocène **156** et le boronate **160**, à structure biphenyle (schéma 51).

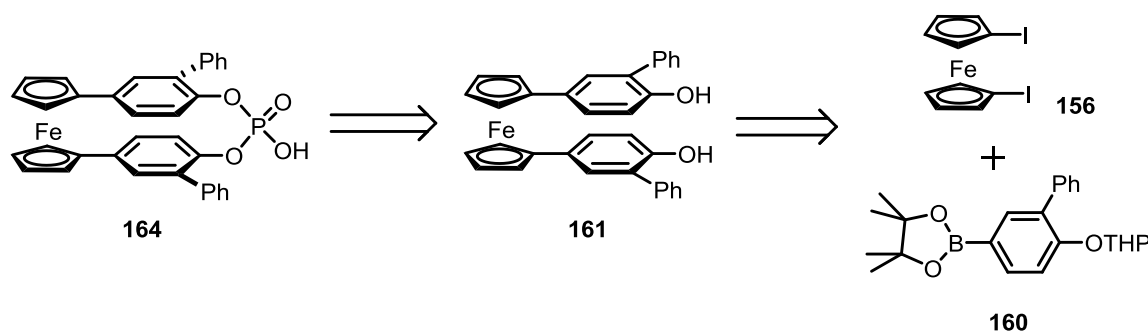


Schéma 51.

Le boronate **160** est synthétisé en 3 étapes à partir du 2-phénylphénol **157** commercial, en effectuant une bromation en position *para*, une protection de la fonction phénol en groupement tétrahydropyranyle et une réaction de borylation catalysée au palladium. Le diol **161** a été synthétisé par double réaction de Suzuki catalysée par un complexe de palladium, suivi d'une méthanolyse des groupements tétrahydropyranyles (schéma 52).

réactions de phosphorylation lors de la préparation de nucléotides.⁷⁵ Le phosphite chiral *d/l*-**162** est obtenu avec une diastéréosélectivité totale et un rendement de 40%, et ce de manière reproductible. Cette réaction n'a pas pu être améliorée malgré divers essais de modifications de conditions réactionnelles (solvant, température, dilution). Cependant, le résultat est acceptable, car cette étape de phosphorylation est une étape de macrocyclisation, notamment difficile, qui met en jeu un substrat et un agent de phosphorylation polyfonctionnels. Le rendement limité à 40% peut s'expliquer par la formation d'oligomères.

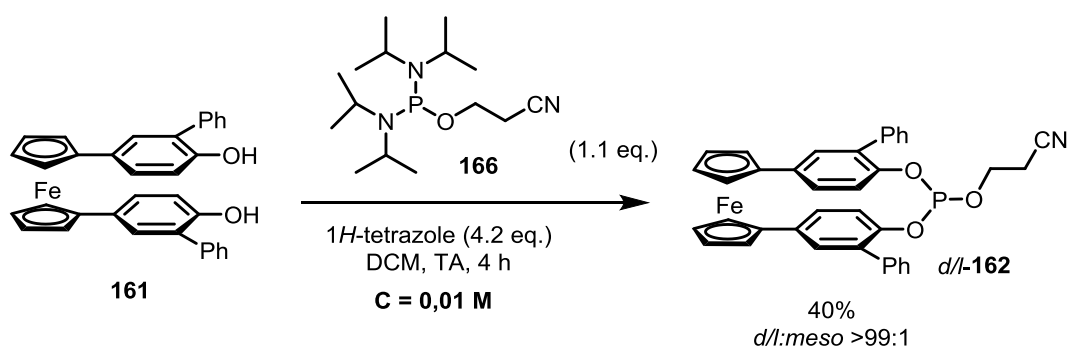


Schéma 53.

L'oxydation d'un phosphite en phosphate peut être effectuée avec du peroxyde d'hydrogène H₂O₂,⁷⁶ ou de l'hydroperoxyde de tertiobutyle TBHP.⁷⁷ Tout d'abord, nous avons essayé l'oxydation avec H₂O₂, mais son utilisation entraîne une dégradation rapide du substrat. En revanche, avec le TBHP, l'oxydation du phosphite **162** en phosphate **163** est obtenue avec un bon rendement de 75% lorsque la réaction est effectuée à 0°C (schéma 54).⁷⁸

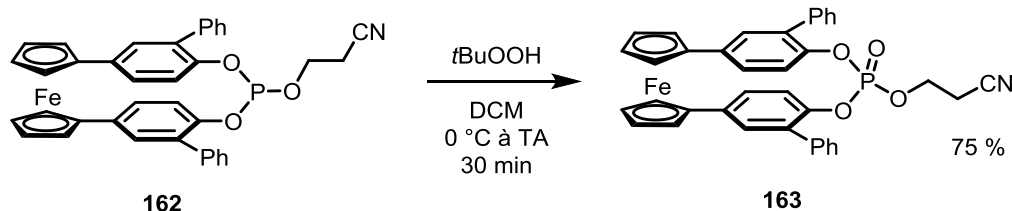


Schéma 54.

L'acide phosphorique **164** est obtenu par traitement du phosphate **163** avec une base. L'utilisation d'une base permet de déprotoner le groupement cyanoéthyle, ce qui provoque l'élimination de la chaîne propionitrile, avec libération d'acrylonitrile et du phosphate (figure 55).

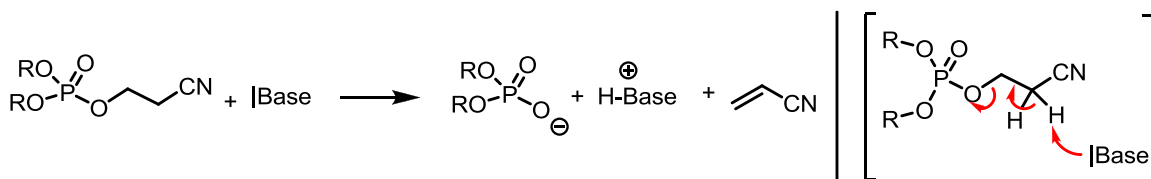


Figure 8.

La base utilisée est le DBU, comme reporté dans la littérature (schéma 56).⁷⁶ Le phosphate de DBU est ensuite traité avec une solution d'acide chlorhydrique à 6M, pour d'une part éliminer l'excès de DBU

en phase aqueuse et d'autre part effectuer la protonation du phosphate en acide phosphorique **164**. Cette étape de protonation est très importante car elle permet d'isoler le dérivé phosphoré sous sa forme acide et non sous la forme de base conjuguée, c'est-à-dire un phosphate. En effet, en 2010,⁷⁹ Ishihara a montré que les phosphates peuvent catalyser des réactions et donner des excès énantiomériques différents de ceux obtenus avec les acides phosphoriques correspondants.

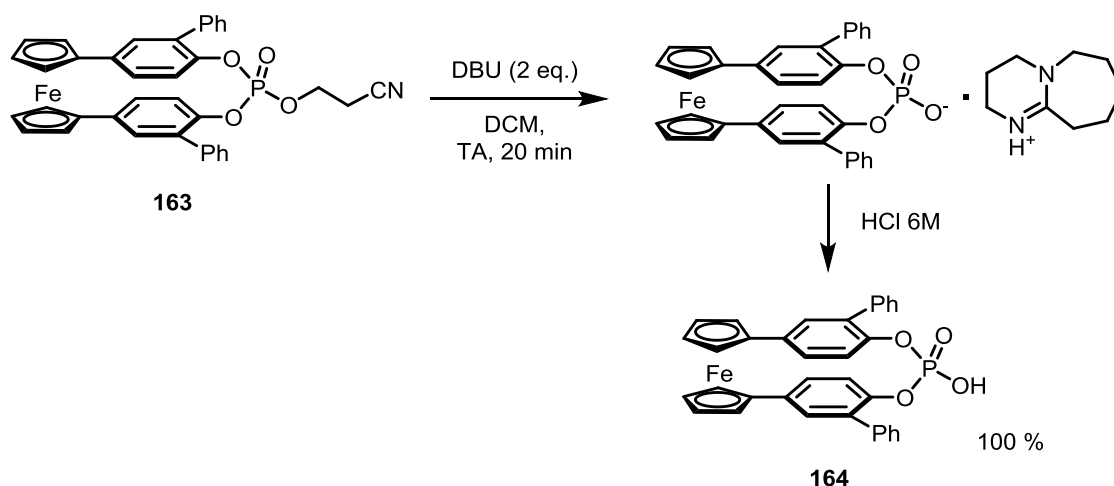


Schéma 56.

La structure de l'acide phosphorique **164** portant des groupements phényles au voisinage de la fonction acide a pu être confirmée par diffraction de rayons X (figure 9).

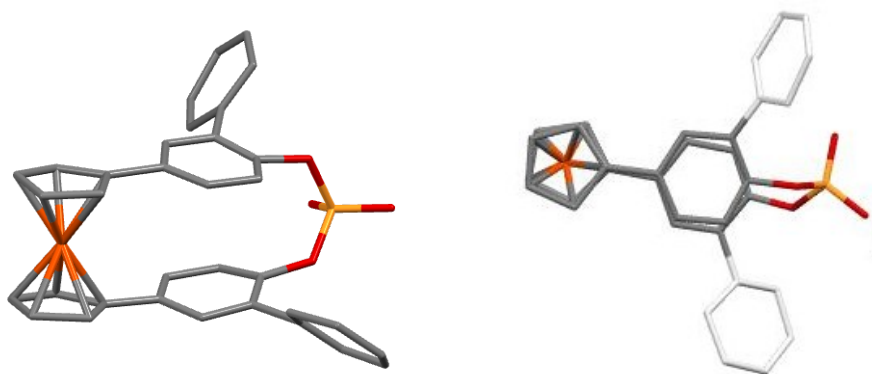


Figure 9.

A partir de ces données cristallographiques, nous avons déterminé que l'atome de phosphore ne se trouve pas sur l'axe de symétrie C_2 passant par l'atome de fer. Ainsi, les deux oxygènes de la fonction $P(O)OH$ ne sont pas équivalents contrairement aux oxygènes des acides phosphoriques dérivés du BINOL.

b) Séparation des énantiomères et évaluation en organocatalyse asymétrique

Notre but est de développer une nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire pour une utilisation en organocatalyse énantiosélective. L'acide phosphorique **164** obtenu est chiral, mais sous forme d'un mélange racémique. Nous devons donc séparer les énantiomères pour pouvoir les utiliser en catalyse asymétrique. Cela a été possible par HPLC chirale, en utilisant une colonne semi-préparative CHIRALPAK® ID (éluant : Heptane/THF : 40/60 associé à un tampon NEt₃/TFA : 0.3/0.5) à un débit de 4.7 mL/min. La séparation est très bonne, le premier énantiomère élu à 6.4 min ($[\alpha]_D^{20} = +931$ ($c = 1$, CHCl₃)) et le second à 14.3 min. Il est possible d'obtenir jusqu'à 5 mg d'acide phosphorique énantipur par injection. L'énantiomère qui élu en premier présente un pouvoir rotatoire positif et le second un pouvoir rotatoire négatif. A ce stade, nous ne connaissons pas la configuration absolue de ces acides phosphoriques.

Nous avons ensuite évalué l'activité de l'acide phosphorique **164**, ainsi que sa capacité à induire de l'énantiosélectivité dans une réaction catalytique modèle. Nous avons choisi pour cela la réaction de réduction de la 2-phénylquinoléine **97** commerciale par les esters de Hantzsch. Cette réaction catalysée par des acides phosphoriques dérivés du BINOL a été décrite par Rueping en 2006 (schéma 57).⁵⁴ Rueping montre que le niveau d'énantiosélectivité peut être modulé par la nature des substituants de l'acide phosphorique en position 3,3' et le catalyseur **168** portant des groupements phénanthryles lui permet d'atteindre une énantiosélectivité de 99%.

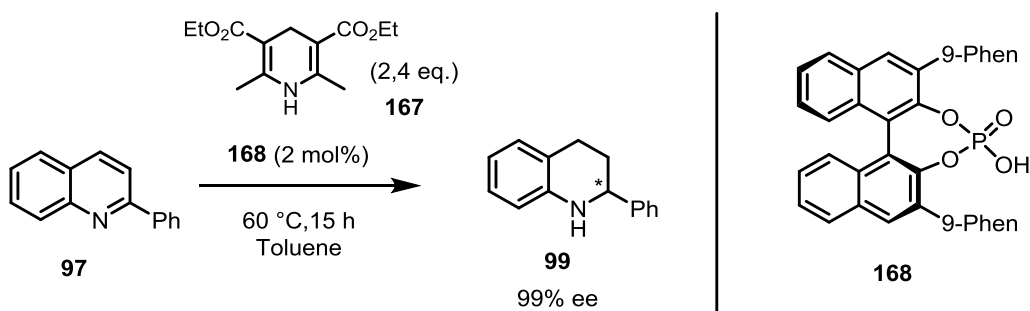
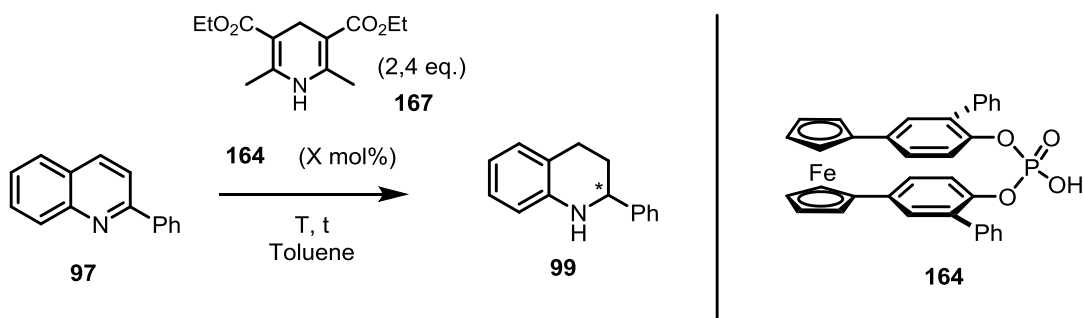


Schéma 57.

Nous avons alors réalisé la réaction dans les mêmes conditions que Rueping, avec l'acide phosphorique à chiralité planaire **164** (tableau 2, entrée 1). Une conversion totale est obtenue après 15 h de réaction à 60 °C, ainsi qu'un excès énantiomérique encourageant de 31%. La même réaction à température ambiante (entrée 2) est complète après seulement 2 h et la sélectivité est comparable.



Entrée	Charge cat X.	t	T	Rendement %	ee %
1	10 mol%	15 h	60 °C	96	31
2	5 mol%	2 h	TA	93	27

Tableau 2.

Ces deux premiers tests catalytiques nous permettent de valider l'efficacité de ce nouvel acide phosphorique. Nous avons observé, d'une part, une bonne activité catalytique dans la réaction de réduction de quinolines, et d'autre part, la capacité de cet acide à induire de l'énantiosélectivité. Afin de moduler le niveau d'énantiosélectivité, nous avons décidé d'introduire des substituants différents au voisinage de l'atome de phosphore.

c) Extension de la méthode

Notre objectif est la synthèse de nouveaux acides phosphoriques à structure paracyclophane, possédant des substituants différents. Nous avons réalisé la même voie de synthèse que celle utilisée pour la synthèse de **164**. Le diiodoferrocène **156** sera mis en jeu dans une réaction de couplage croisée avec des boronates substitués par des groupements phénanthryle, biphényle et 4-(β -naphthyl)phényle. Les boronates sont préparés à partir du 2-bromophénol **169** et de l'acide 2-hydroxyphénylboronique **186**, qui sont disponibles commercialement (schéma 58).

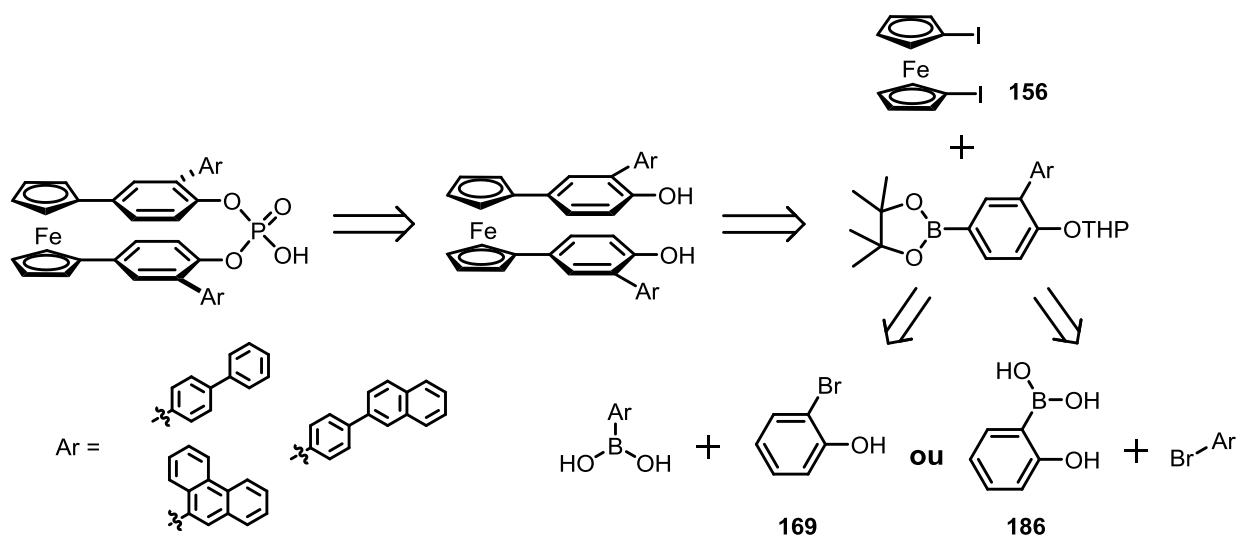


Schéma 58.

Dans un premier temps, le diiodoferrocène est préparé à partir du ferrocène **155**, par double lithiation avec du *n*-butyllithium, en présence de TMEDA, pour générer *in situ* un intermédiaire dilithié qui réagit avec le 1,2-diiodoéthane (schéma 59).

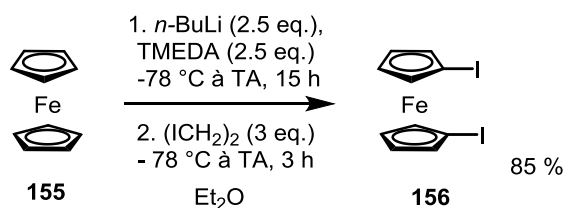


Schéma 59.

Nous avons décidé de synthétiser des acides phosphoriques portant des substituants 4-biphényle, 4-(β-napht)phényle et 9-phénanthryle, car ils sont plus encombrants que le substituant phényle. De plus, le substituant phénanthryle est celui qui permet à Rueping d'atteindre les meilleures énantiosélectivités dans la réaction de réduction de quinoléines (schéma 57). Pour introduire les groupements 4-biphényle et 9-phénanthryle, le 2-bromophénol **169** a été utilisé comme substrat pour effectuer une réaction de Suzuki avec les acides boroniques correspondants (schéma 60).⁸⁰ Les composés biaryliques **170** et **178** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 70%.

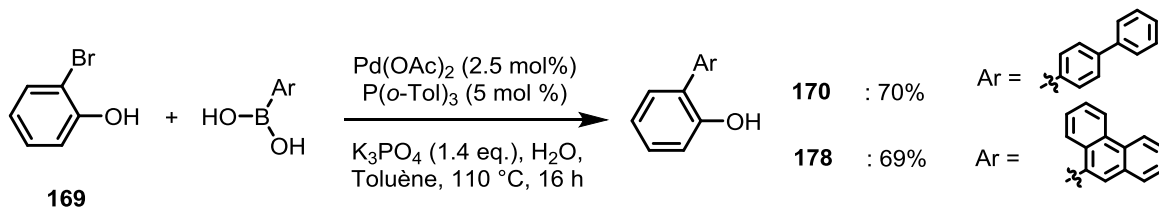


Schéma 60.

Pour introduire un groupement 4-(β-napht)phényle, nous devons synthétiser le dérivé phénolique **188**. Celui-ci a été obtenu à partir de l'acide 2-hydroxyphénylboronique **186** qui a été mis en réaction avec le dérivé bromé correspondant (schéma 61).⁸¹ Un bon rendement de 80% est obtenu.

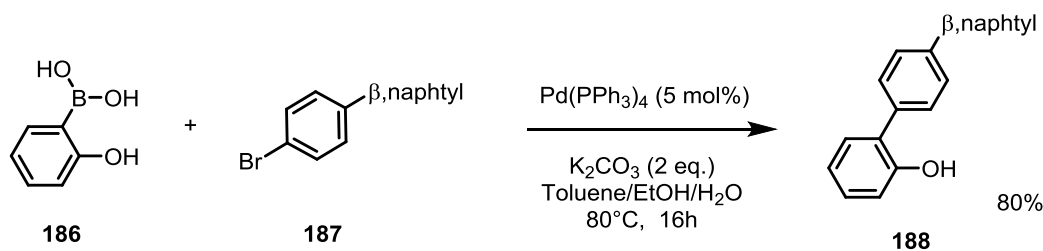


Schéma 61.

Ces trois phénols précédemment synthétisés ont été fonctionnalisés en position *para* par l'introduction d'un atome de brome dirigée par le groupement hydroxy. Cela a été réalisé par réaction avec du dibrome,⁸² à l'exception du phénol **188** portant un groupement 4-(β-napht)phényle où une conversion incomplète a été observée. Dans ce cas, la bromation est effectuée avec du NBS. Ensuite, la fonction phénol est protégée par un groupement tétrahydropyrane (schéma 62). De bons rendements sur les deux étapes ont été obtenus.

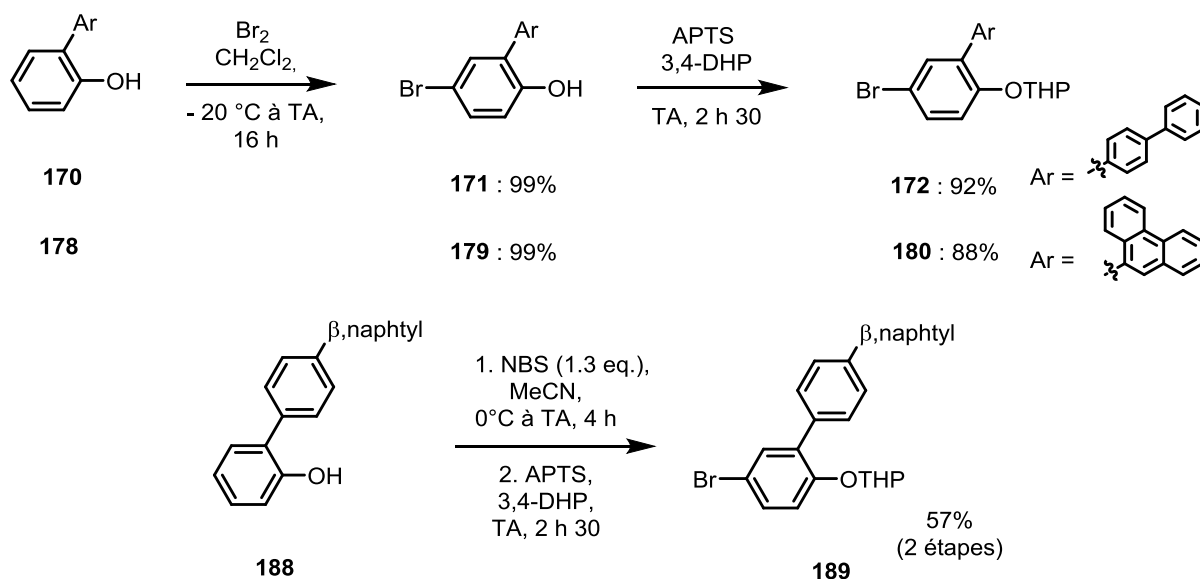


Schéma 62.

La fonction bromée a été transformée en fonction boronate par une réaction de borylation avec le bis(pinacol)diborane catalysée par le complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$.⁸³ Les boronates **173**, **181** et **191** ainsi obtenus sont mis en solution avec le 1,1'-diiodoferrocène **156**, dans une réaction de Suzuki catalysée par le complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{S-Phos})_2$ à reflux du 1,4-dioxane pendant 16 h. Une déprotection subséquente des groupements tétrahydropyranyles par méthanolyse est effectuée. Cette séquence a été appliquée à la synthèse des diols **174**, **182** et **192** portant respectivement des substituants biphényle, phénanthryle et 4-(β-napht)phényle, et peu de variation de rendement a été observée (schéma 63).

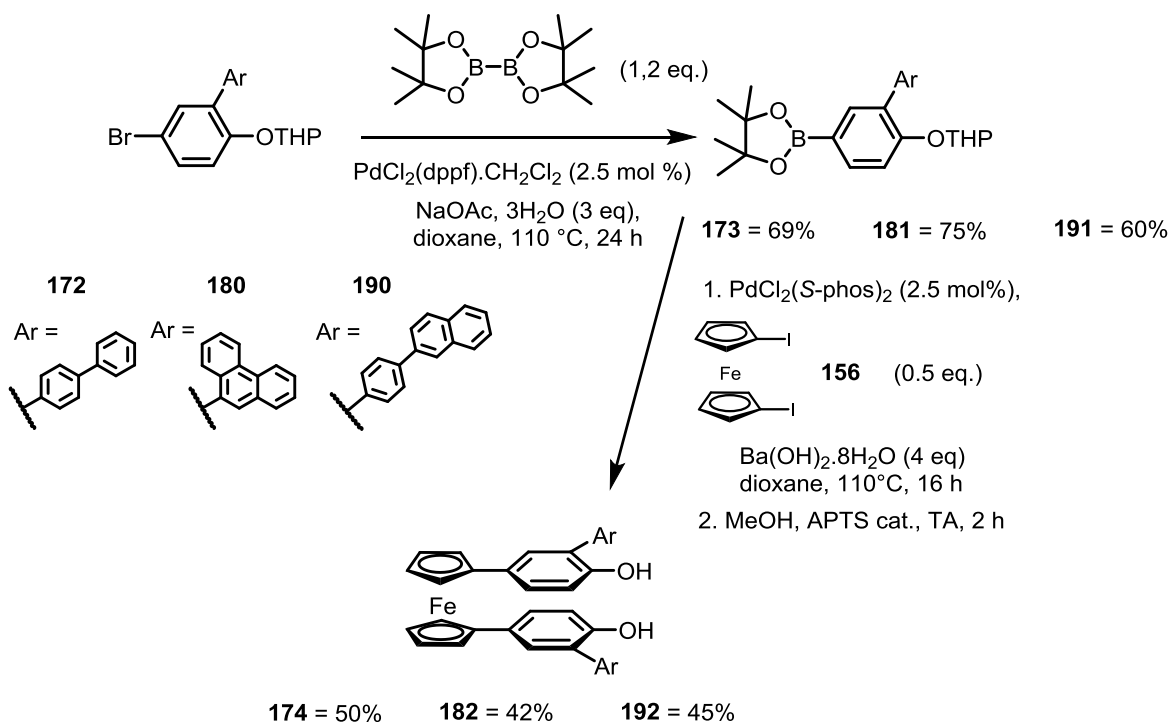


Schéma 63.

Une fois les diols **174**, **182** et **192** en main, nous avons introduit la fonction phosphorée (schéma 64), par réaction avec le phosphorodiamidite **166**, en présence de 1*H*-tétrazole. Cette macrocyclisation permet d'obtenir les phosphites **175**, **183** et **193** avec des rendements faibles à moyens allant de 18 à 42%. Toutefois, seul le composé chiral est obtenu. On observe une variation du rendement suivant la taille des substituants : les rendements sont de 42, 28 et 18%, respectivement pour les substituants 4-biphényle, 4-(β-naphtyl)phényle et phénanthryle. Les phosphites ainsi obtenus sont oxydés en phosphate avec du TBHP. De très bons rendements sont obtenus sauf dans le cas du composé **184** qui porte des substituants phénanthryle. Enfin, les phosphates sont transformés en acides phosphoriques correspondant, par traitement au DBU, suivi d'un lavage à l'acide chlorhydrique.

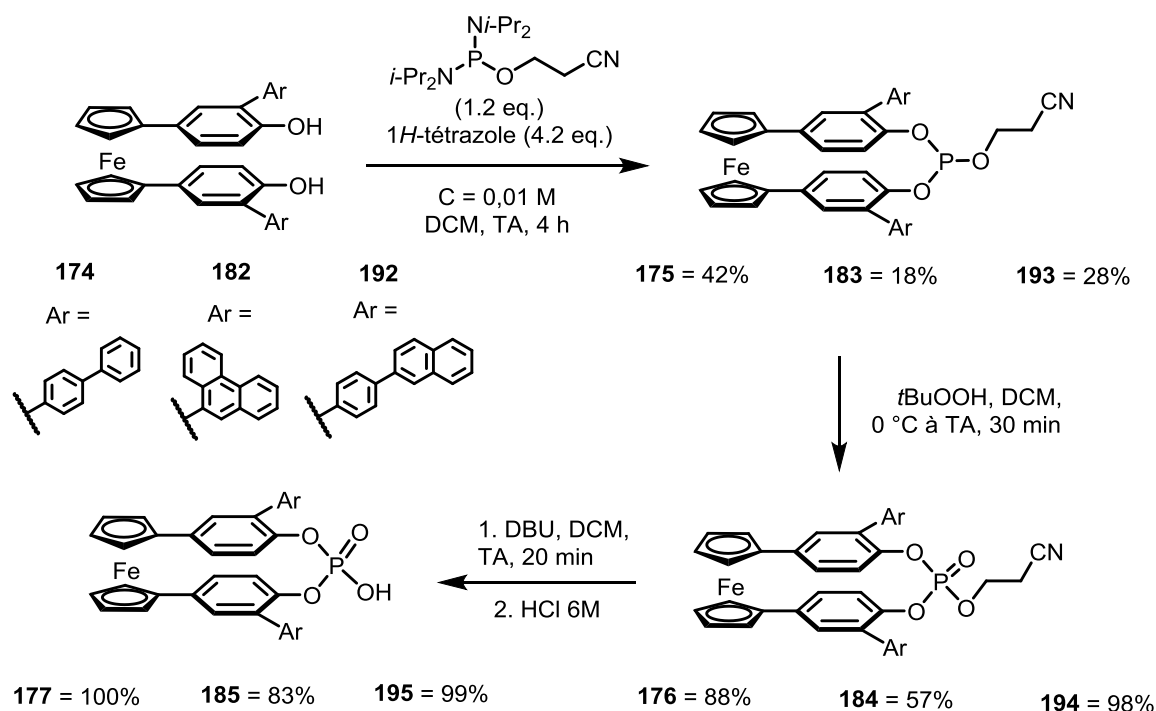


Schéma 64.

Avec ces trois nouveaux composés à notre disposition, nous possédons des acides phosphoriques dont l'encombrement diffère : le groupement aromatique 9-phénanthryle engendre un encombrement stérique important au voisinage du site catalytique, alors que les groupements aromatiques 4-biphényle et 4-(β-naphtyl)phényle, occupent un espace plus éloigné de la fonction acide phosphorique.

2) Synthèse d'acides phosphoriques à partir d'un intermédiaire commun

Afin d'accéder plus facilement à un grand nombre d'acides phosphoriques de cette famille, portant des groupements différents au voisinage de la fonction phosphorée, nous avons envisagé une nouvelle voie d'accès. L'approche synthétique développée jusqu'à présent consiste à effectuer une réaction de couplage entre le 1,1'-diiodoferrocène et un boronate à structure biaryle qui présente déjà le substituant aromatique qui sera porté par le paracyclophane dans le produit final. Ainsi, l'introduction du groupement aromatique au voisinage de la fonction acide phosphorique s'effectue dès le début de la synthèse. Une modification du substituant nécessite de reprendre la synthèse en totalité. Nous avons alors envisagé une voie de synthèse plus divergente avec la synthèse d'un précurseur commun qui permettra d'introduire les substituants à un stade plus avancé de la synthèse. La voie d'accès à cette plateforme commune a été définie et optimisée par Jérémy Stemper.

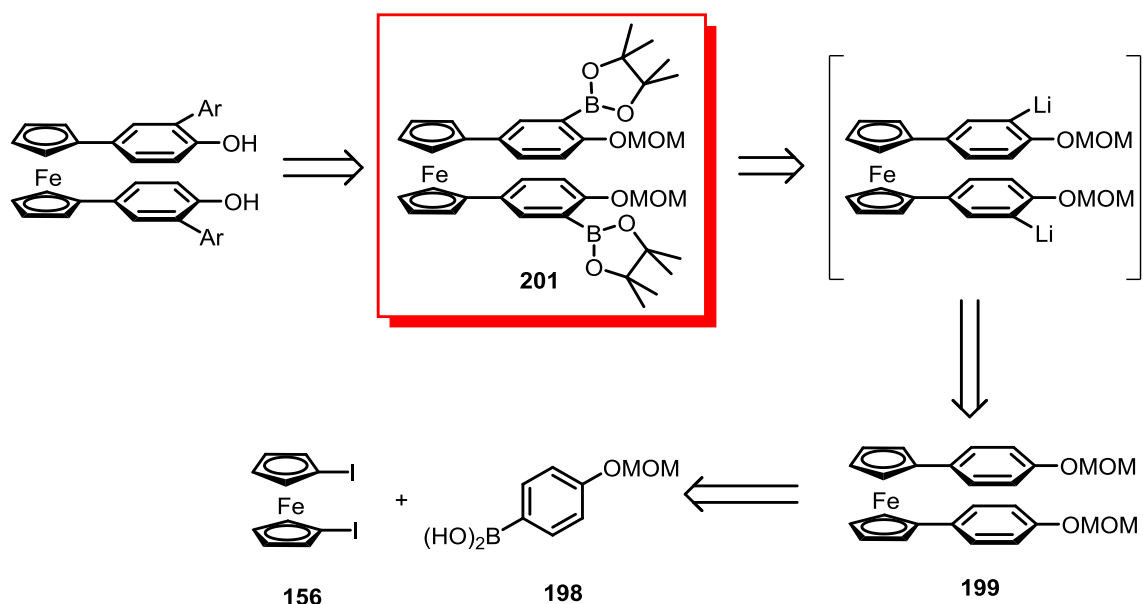


Schéma 65.

L'intermédiaire commun est le diol ferrocénique di-protégé **201** qui possède deux fonctions boronate en *ortho* de deux fonctions phénol protégées par des groupes MOM (schéma 65). Il peut être obtenu par une réaction de double couplage entre le diiodoferrocène **156** et l'acide boronique **198**, suivi d'une double *ortho*-métallation dirigée par les groupements MOM, puis piégeage de l'espèce métallée avec un agent de borylation électrophile. Cet intermédiaire commun nous permettrait d'accéder en seulement deux étapes aux diols possédant les groupements aromatiques voulus.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'acide boronique **198**, bien qu'il soit disponible commercialement. Il a été préparé en deux étapes à partir du 4-iodophénol **196** (schéma 66).⁸⁴ Une première étape de protection de la fonction phénol par un groupement MOM est effectuée, suivie d'une séquence lithiation/borylation pour introduire la fonction boronate qui est hydrolysée en acide boronique **198** par une solution de chlorure d'ammonium.

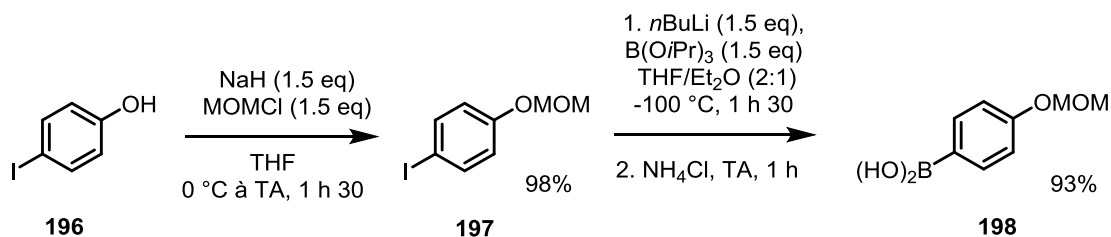


Schéma 66.

L'acide boronique **198** est ensuite engagé dans une réaction de Suzuki avec le diiodoferrocène **156** en présence de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.DCM et d'hydroxyde de sodium pour conduire au 1,1'-diarylferrocène **199**. Cette réaction a été menée à l'échelle de 6 g avec un bon rendement de 80% (schéma 67).

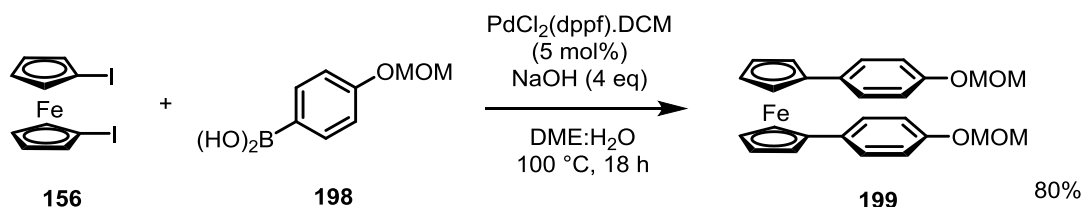


Schéma 67.

Le composé **199** est ensuite fonctionnalisé par une réaction de double *ortho*-lithiation en présence de *n*-butyllithium. Il est nécessaire d'effectuer la réaction à température ambiante pendant 4 h pour avoir une métallation complète. Puis, le di-anion intermédiaire est piégé par un agent de borylation électrophile, l'isopropylpinacolborate **200**. Celui-ci est préparé au laboratoire à une échelle de 0,25 moles.⁸⁵ Dans ces conditions, l'intermédiaire clé, le bisboronate **201** a été obtenu avec une régiosélectivité totale lors de la lithiation et un bon rendement de 89%, à l'échelle de 3 g (schéma 68).

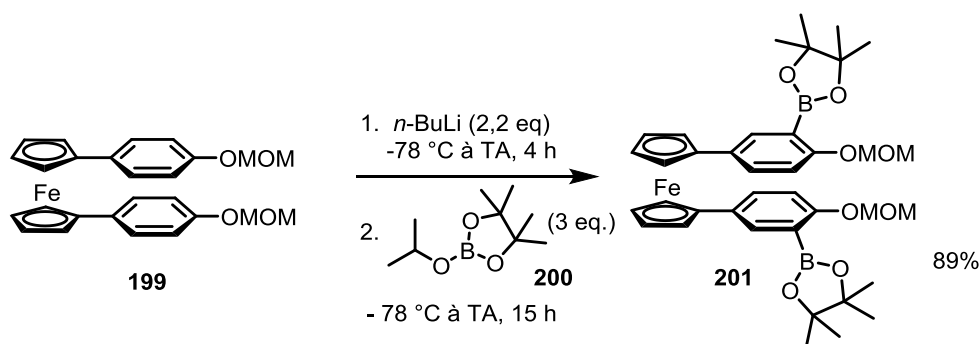


Schéma 68.

Comme annoncé au début de ce paragraphe, à partir de cet intermédiaire clé **201**, nous pouvons introduire différents groupements aromatiques et ainsi accéder à des acides phosphoriques ayant une grande diversité structurale. Ces substituants aromatiques sont introduits par couplage de Suzuki catalysé par le palladium tétrakis(triphénylphosphine) en présence d'hydroxyde de baryum, à reflux du 1,4-dioxane. Les composés 1,1'-diarylferrocène portant des substituants phényle **202**, *meta*-terphényle **204**, phénanthryle **203** et *bis*(trifluorométhyl)phényle **209** ont ainsi pu être obtenus avec de bons rendements compris entre 79 et 94% (schéma 69). JérémY Stemper a mis en place la synthèse des acides phosphoriques portant des groupements phényle et *meta*-terphényle et j'ai réalisé la synthèse des acides phosphoriques substitués par des groupements phénanthryle et *bis*(trifluorométhyl)phényle.

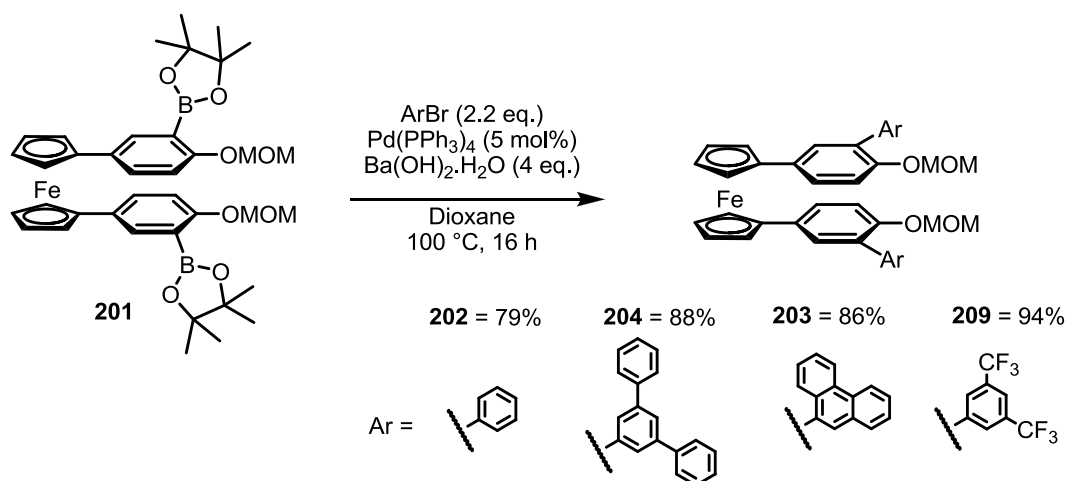


Schéma 69.

L'étape suivante consiste à déprotéger les groupements MOM pour obtenir les diols correspondants. Le protocole initial que nous avons envisagé consiste à réaliser une méthanolyse de l'acétal en milieu acide fort (HCl 37%).⁸⁶ Cependant, nous avons observé une forte coloration noire du milieu réactionnel, certainement due à une dégradation du ferrocène. Nous avons donc réalisé la réaction de méthanolyse dans des conditions plus douces, en utilisant l'APTS,⁸⁷ mais le produit de déprotection a été obtenu avec une conversion totale, uniquement dans le cas du composé **210**. Dans les autres cas, il est nécessaire d'ajouter un nucléophile comme l'iodure de potassium par exemple, pour réaliser la réaction de déprotection en présence d'APTS (schéma 70).

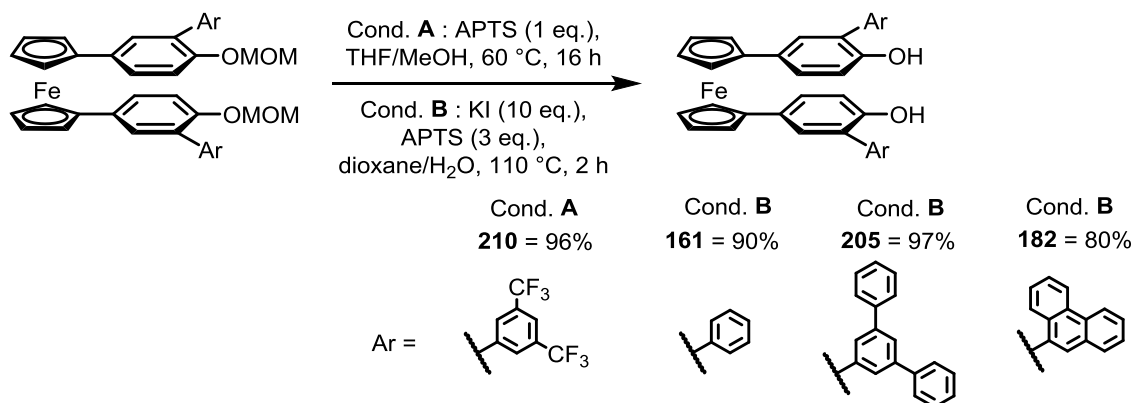


Schéma 70.

Par cette méthode, mettant en jeu un intermédiaire commun, nous avons pu obtenir entre 1 g et 2 g de chaque diol, de manière reproductible. Deux nouveaux diols portant des groupements *meta*-terphényle **205** et bis(trifluorométhyl)phényle **210** ont été synthétisés. Nous avons pu accéder aux acides phosphoriques correspondants par la même voie de synthèse que précédemment, en effectuant la macrocyclisation avec le phosphorodiamidite **166**, en présence de 1*H*-tetrazole (schéma 71). Un rendement de 42% est obtenu pour **206**, qui est du même ordre de grandeur que pour les autres phosphites, avec uniquement la formation du composé chiral. En revanche, pour **211**, un rendement de 27% est obtenu. Cette baisse de rendement peut être expliquée par la baisse de nucléophilie des fonctions phénols, due à la présence de groupements électro-attracteurs (CF₃) en position *meta*. Les

phosphites sont ensuite oxydés en phosphates et transformés en acide phosphoriques comme précédemment avec de bons rendements pour les deux étapes.

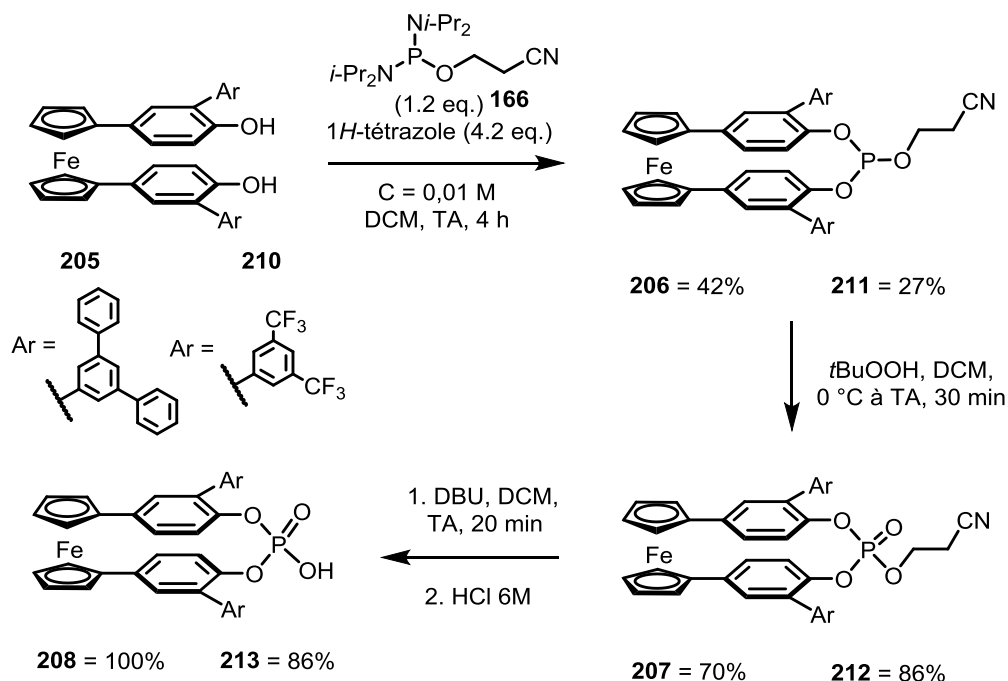


Schéma 71.

Nous avons ensuite synthétisé un acide phosphorique comportant des groupements non aromatiques de type silane.

3) Synthèse d'un acide phosphorique portant des groupements SiPh_3

Dans la littérature, des acides phosphoriques chiraux substitués par des groupements non-aromatiques, comme des silanes, par exemple, ont été décrits.^{88,89} Pour varier l'encombrement, à proximité de la fonction acide phosphorique, nous avons décidé de synthétiser un acide phosphorique à chiralité planaire, portant des groupements triphénylsilyles. L'atome de silicium, du fait de son hybridation sp^3 , oriente les trois substituants phényles dans les trois directions de l'espace et crée une structure totalement différente de celle des autres acides de la même série.

La stratégie envisagée pour synthétiser le diol **217** consiste à effectuer un réarrangement de type rétro-Brook à partir du composé diiodé **216** (schéma 72). Le composé **216** peut être obtenu à partir de la plateforme 1,1'-diarylferrocène **199**, préalablement synthétisée (schéma 67). Jérémie Stemper a réalisé initialement la synthèse du diol **217** et j'ai effectué la synthèse de l'acide phosphorique correspondant **220**.

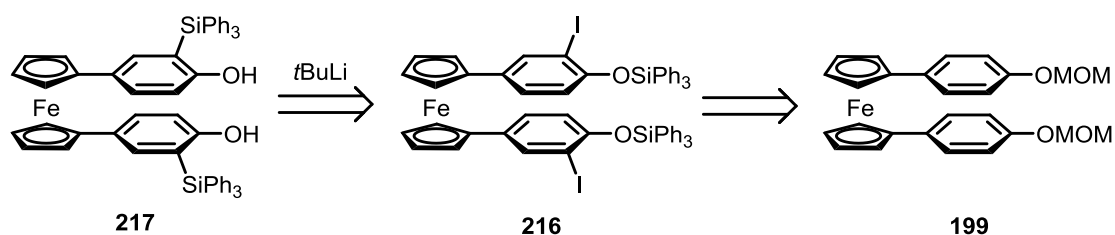


Schéma 72.

Tout d'abord, une *ortho*-dilithiation dirigée par les groupements MOM est effectuée avec du *n*-butyllithium sur le composé **199**, suivie par une double iodation avec du diiodoéthane. Le composé diiodé **214** est obtenu avec un rendement de 88%. Il contient environ 10% de composé mono-iodé inséparable par chromatographie sur gel de silice. Pour introduire les groupements SiPh₃ sur les atomes d'oxygène, une déprotection des groupements MOM est d'abord réalisée en effectuant une méthanolyse, en présence d'APTS en quantité catalytique. Puis, les groupements SiPh₃ sont introduits par réaction avec du chlorotriphénylsilane et de l'imidazole,⁹⁰ pour conduire au composé silylé **216** avec un bon rendement de 93% sur 2 étapes. Enfin, le composé **216** est mis en réaction avec du *tert*-butyllithium pour réaliser le réarrangement de rétro-Brook.⁹¹ Le diol **217** a été obtenu avec un rendement de 78% (schéma 73).

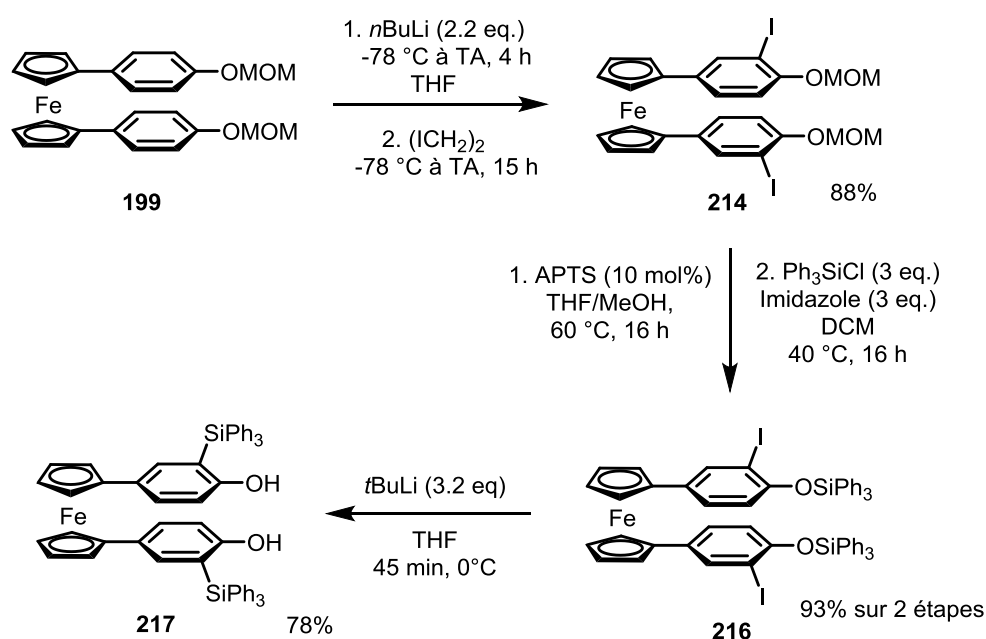


Schéma 73.

Une fois le diol en notre possession, nous avons effectué la réaction de macrocyclisation par réaction avec le phosphorodiamidite **166** et du 1*H*-tetrazole. Le phosphite **218** est obtenu avec un rendement de 40%. Encore une fois, seul le composé chiral a été obtenu. La formation du composé *meso* semble également défavorisée dans ce cas, les groupements SiPh₃ très encombrants préférant se placer de part et d'autre du paracyclophane. Le phosphite **218** est ensuite oxydé en phosphate **219** en présence de TBHP et l'acide phosphorique **220** est libéré, par réaction avec du DBU et après lavage acide, avec un rendement quantitatif sur les 2 étapes (schéma 74).

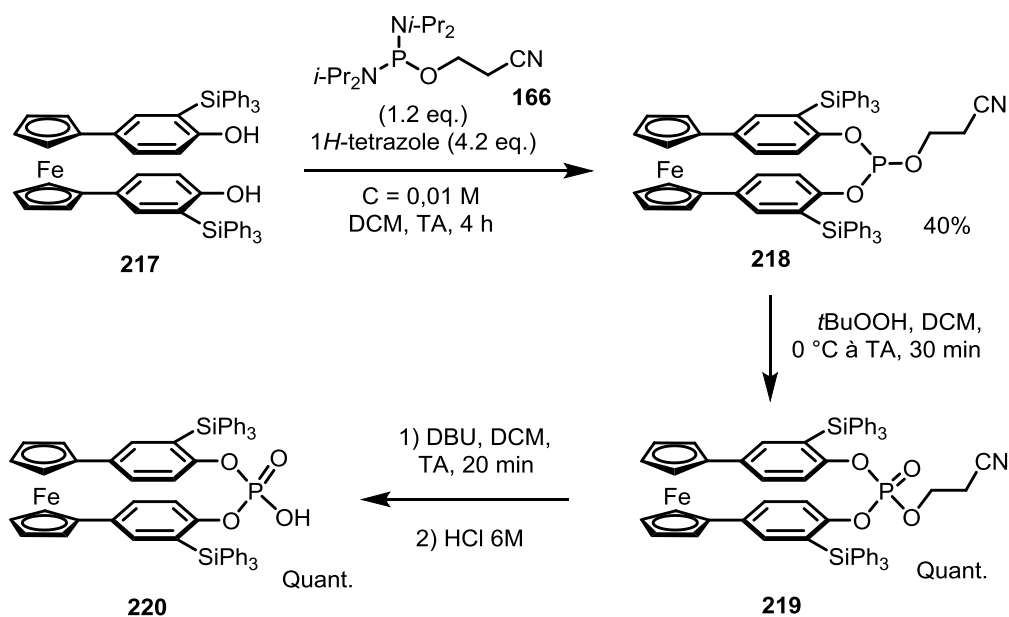


Schéma 74.

Nous possédons donc maintenant sept nouveaux acides phosphoriques à chiralité planaire, obtenus par les deux voies de synthèse développées. Pour effectuer des réactions d'organocatalyse énantioselective, nous devons disposer de catalyseurs énantipur. Pour cela, nous les avons dédoublés par des techniques séparatives sur phase chirale.

4) Dédoublément par HPLC/SFC sur phase chirale

Les énantiomères des acides phosphoriques substitués par des groupements phényle **164**, 4-(β -naphtyl)phényle **195**, *meta*-terphényle **208** ou *bis*(trifluorométhyl)phényle **213** ont été séparés par chromatographie liquide à haute pression sur phase chirale (HPLC) en utilisant une colonne semi-préparative CHIRALPAK® ID (éluant : Heptane/THF associé à un tampon NEt_3/TFA : 0.3/0.5, à un débit de 4.7 mL/min). Au maximum, jusqu'à 5 mg de chaque énantiomère peut être récupéré par injection.

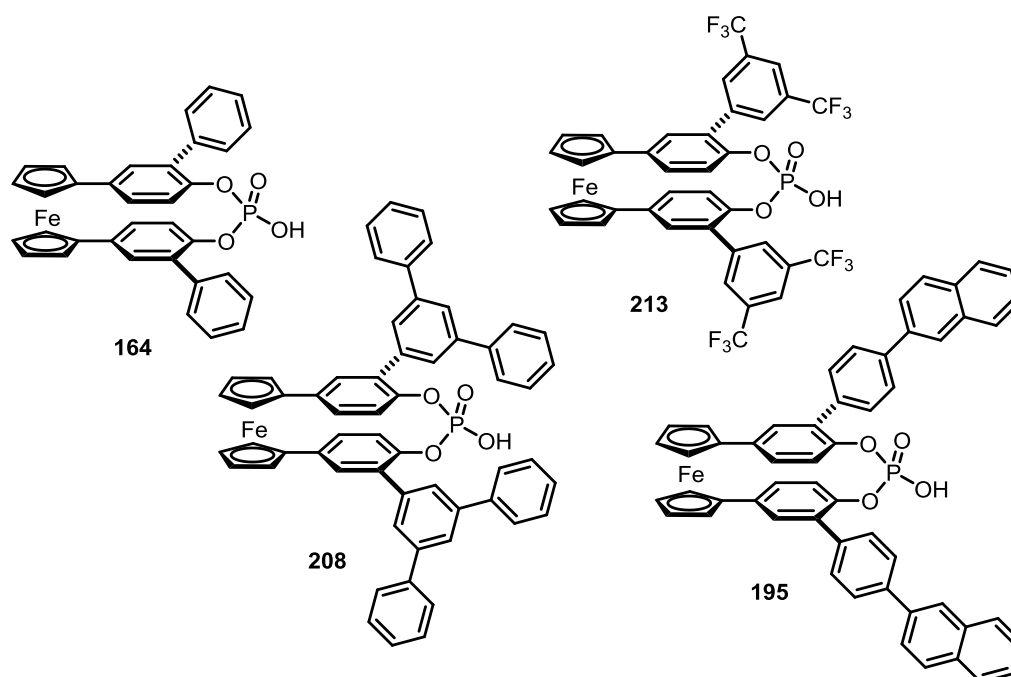


Figure 10.

Dans le cas de l'acide phosphorique **220** portant des substituants triphénysilyle, nous observons une dégradation de l'acide phosphorique, en présence du tampon NEt_3/TFA . Sans ce tampon, il n'a pas été possible de trouver des conditions de séparation des énantiomères. Nous avons néanmoins pu séparer les énantiomères du phosphate **219**, par HPLC chirale en utilisant une colonne semi-préparative CHIRALPAK® ID.

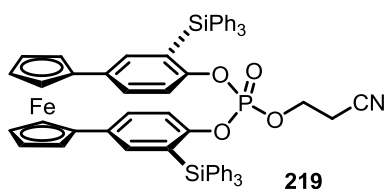


Figure 11.

Concernant les acides phosphoriques portant des groupements biphenyle et phénanthryle, la séparation des énantiomères a été effectuée sur les phosphites **175** et **183** par chromatographie supercritique sur phase chirale (SFC) en utilisant une colonne CHIRALPAK® IA.

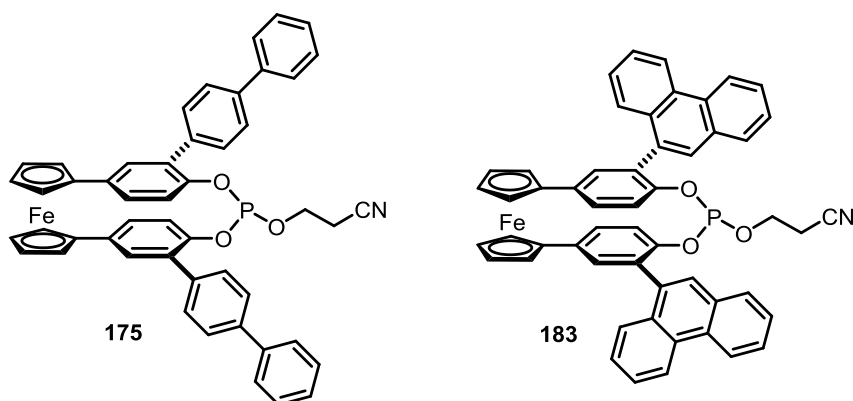


Figure 12.

L'utilisation de l'HPLC et de la SFC a permis l'obtention d'échantillons de catalyseurs optiquement purs. Toutefois, ces séparations sur colonne chirale restent un frein pour l'obtention d'une quantité importante de catalyseurs. Nous avons donc décidé de développer une nouvelle méthode de dédoublement, basée sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux.

5) Synthèse d'acides au moyen d'agents chiraux de phosphorylation

Dans la littérature, les acides phosphoriques chiraux sont dédoublés en utilisant des amines, comme auxiliaires chiraux.⁶⁰ Les acides phosphoriques forment des sels avec des amines chirales énantio-pures. Les produits sont obtenus sous forme de mélanges de diastéréoisomères qui sont séparés par recristallisation. Après séparation des deux diastéréoisomères, et une fois l'auxiliaire chirale déplacé, les deux composés énantio-purs sont obtenus. Dans le meilleur des cas, l'auxiliaire chirale est recyclé et réengagé dans un nouveau dédoublement (figure 13).

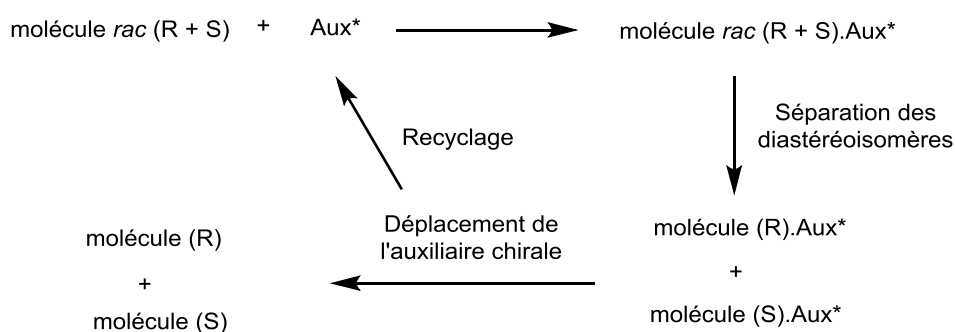


Figure 13.

Dans notre cas, il nous est difficile de réaliser une recristallisation, à cause de la petite échelle de nos synthèses. Nous souhaitons utiliser des auxiliaires chiraux d'une manière un peu différente consistant à synthétiser des agents de phosphorylations chiraux qui nous permettraient d'introduire la fonction phosphorée et d'avoir en même temps un auxiliaire chirale (figure 14). Nous avons recherché un analogue du réactif de phosphorylation **166** précédemment utilisé de type phosphorodiamidite, mais chirale cette fois-ci. Les phosphorodiamidites que nous recherchons doivent posséder au moins un centre stéréogène, mais aussi un groupement électro-attracteur en position β pour pouvoir libérer l'acide phosphorique en fin de synthèse. Ce groupe attracteur pourrait être une fonction cyano comme dans le réactif **166** ou même une fonction ester.

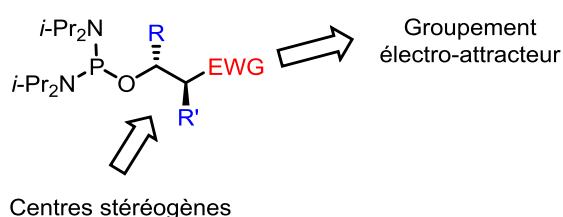


Figure 14.

Dans la littérature, il n'existe aucun exemple d'utilisation de réactif de phosphorylation chiral permettant d'accéder à des acides phosphoriques.

a) Synthèse d'agents chiraux de phosphorylation

Nous avons envisagé l'utilisation de quatre auxiliaires chiraux, pouvant être synthétisés en peu d'étapes, à partir de composés chiraux commerciaux énantiomériquement pur (figure 15). Les cyanoéthyl phosphorodiamidites (**(S)**-224 et (**(R)**)-226 sont des analogues de l'agent de phosphorylation **166**, où la fonction nitrile a été conservée, et où un centre stéréogène a été ajouté en position α de l'atome d'oxygène. Les phosphorodiamidites (**(S)**-228 et (**2S, 3R**)-230 sont issus du « pool chiral », étant dérivés respectivement de l'acide malique et de la thréonine. Ces derniers possèdent une fonction ester comme groupement électro-attracteur.

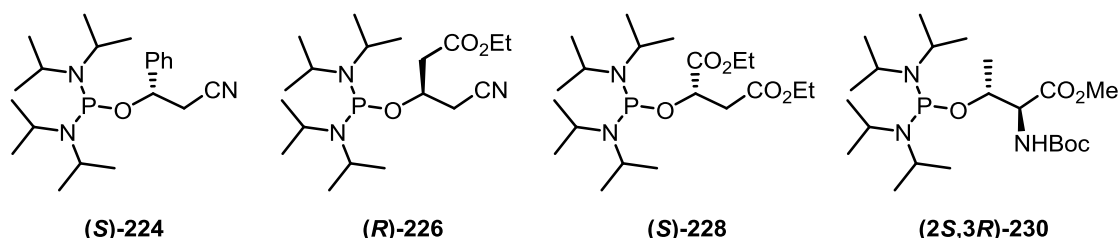


Figure 15.

L'agent chiral de phosphorylation (**(S)**-224 peut être préparé en deux étapes à partir de la chlorhydrine **221** commercialement disponible (schéma 75). Une substitution nucléophile du chlorure par le cyanure est d'abord réalisée avec du cyanure de potassium,⁹² avec un rendement de 74%. L'alcool (**(S)**-222 est ensuite mis en réaction avec la diaminochlorophosphine **223**,^{93,94} pour conduire à l'agent chiral de phosphorylation (**(S)**-224 avec un bon rendement de 81%, après purification sur silice, neutralisée par de la triéthylamine.

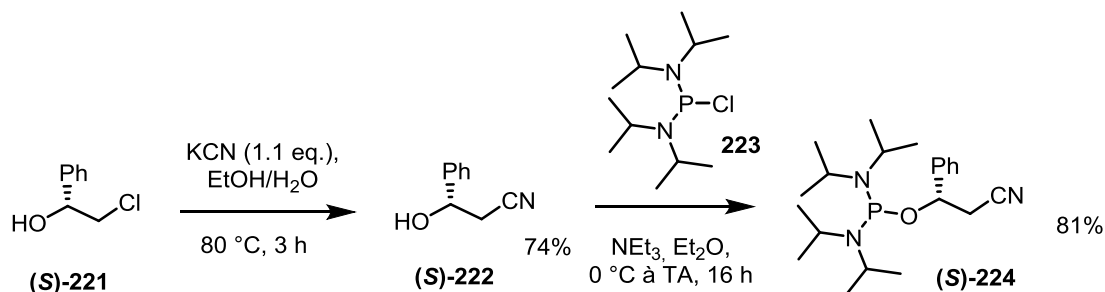


Schéma 75.

Les agents chiraux de phosphorylation (**(R)**-226, (**(S)**-228 et (**2S, 3R**)-230 sont préparés par réaction entre la diaminochlorophosphine **223** et l'alcool commercial correspondant, en suivant la même procédure. De bons rendements compris entre 85 et 92% sont obtenus après purification sur alumine (schéma 76).

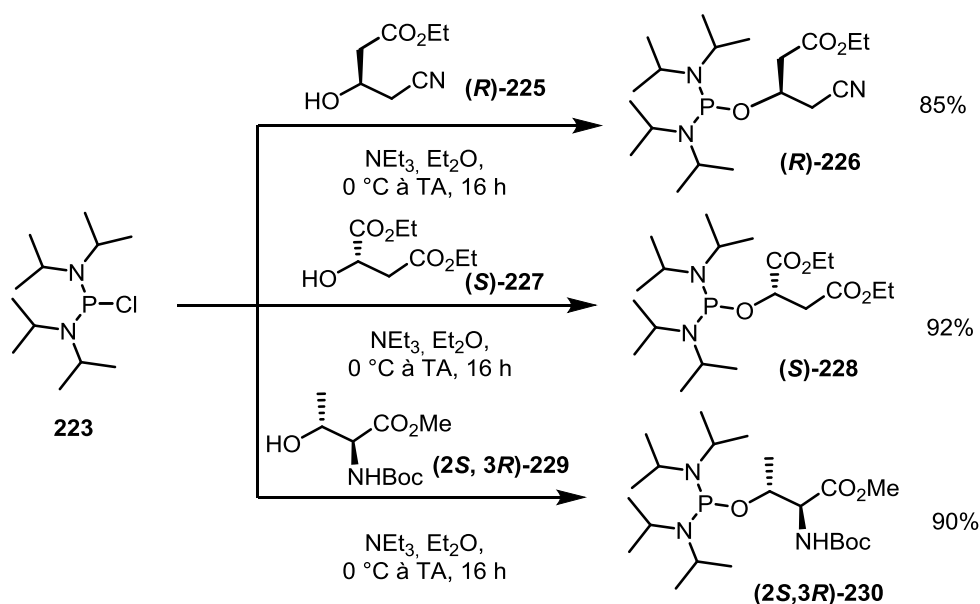


Schéma 76.

b) Application à la synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire

Nous avons mis en réaction les 4 agents chiraux de phosphorylation avec le diol à chiralité planaire **205** possédant des groupements *meta*-terphényle (schéma 77).

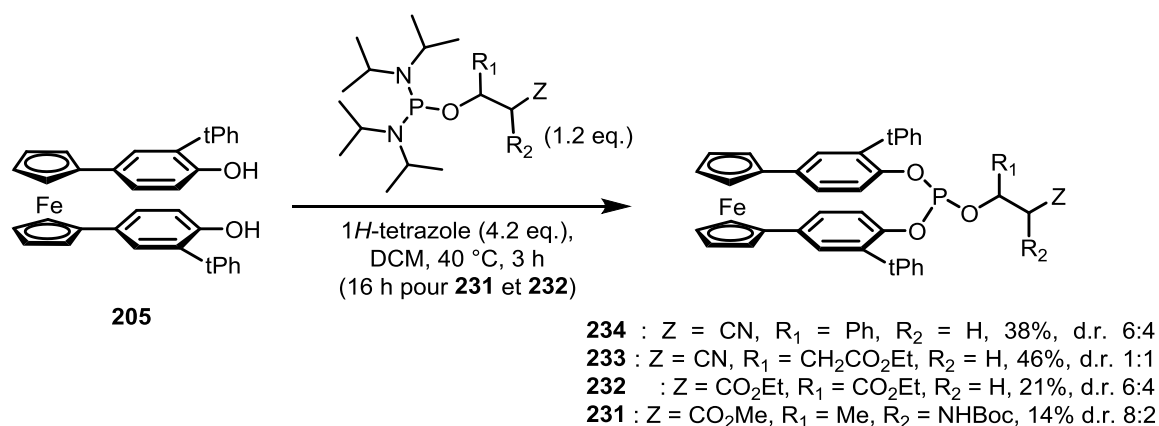
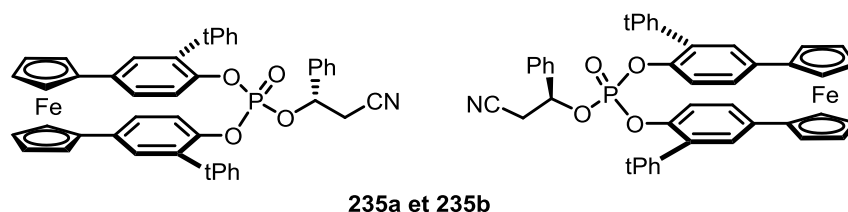


Schéma 77.

Avec les auxiliaires chiraux, les réactions de macrocyclisation sont réalisées dans les mêmes conditions que celles utilisées avec l'agent achiral de phosphorylation **166**, à savoir dans le DCM en présence de $1H$ -tetrazole. Il convient néanmoins de chauffer à reflux du DCM pour avoir des conversions totales. Les composés **234** et **233** sont obtenus avec des rendements de 38% et 46% en seulement 3 h de réaction. De plus faibles rendements ont été obtenus pour les composés **232** et **231** (21% et 14% respectivement) après 16 h de réaction, nécessaires pour avoir une conversion totale. Les sous-produits de la réaction sont des oligomères et des polymères. Une bonne diastéréosélectivité de 8:2 est observée pour le composé **231**. Ce résultat est particulièrement intéressant, car il prouve que le

phosphorodiamidite (**2S, 3R**)-**230**, utilisé pour synthétiser **231**, est capable d'induire de la diastéréosélectivité lors de la réaction de macrocyclisation. Les phosphites ont ensuite été oxydés en phosphate avec du TBHP. Des conditions de séparation des diastéréoisomères du phosphate **235** portant la chaîne cyanoéthoxy et un groupement phényle en position α de l'oxygène ont pu être trouvées (cf. schéma 78). C'est donc l'auxiliaire chiral (**S**)-**224**, utilisé pour synthétiser **235**, que nous avons identifié comme étant un bon agent de dédoublement dans ce cas précis.



Séparation : Gel de silice ; éluant : Toluène/heptane/THF (gradient de 65:35:0 à 65:35:1.5)

Schéma 78.

Nous avons alors réalisé la réaction de macrocyclisation entre nos différents diols et l'auxiliaire chiral (**S**)-**224**, en présence de 1*H*-tétrazole, à reflux du DCM. Les réactions sont complètes au bout de 3 h et des rendements du même ordre de grandeur qu'avec **166** sont obtenus (schéma 79). Dans le cas du phosphite **240**, un rapport diastéréomérique de 7:3 est observé. Le rendement de la formation du phosphite **242** (29%) est un peu plus faible par rapport à celui obtenu avec l'agent achiral de phosphorylation **166** (40%). Cette différence de réactivité pourrait s'expliquer par une gêne stérique avec le groupement phényle porté par l'agent de phosphorylation (**S**)-**224** et les groupements SiPh₃ du diol **241**.

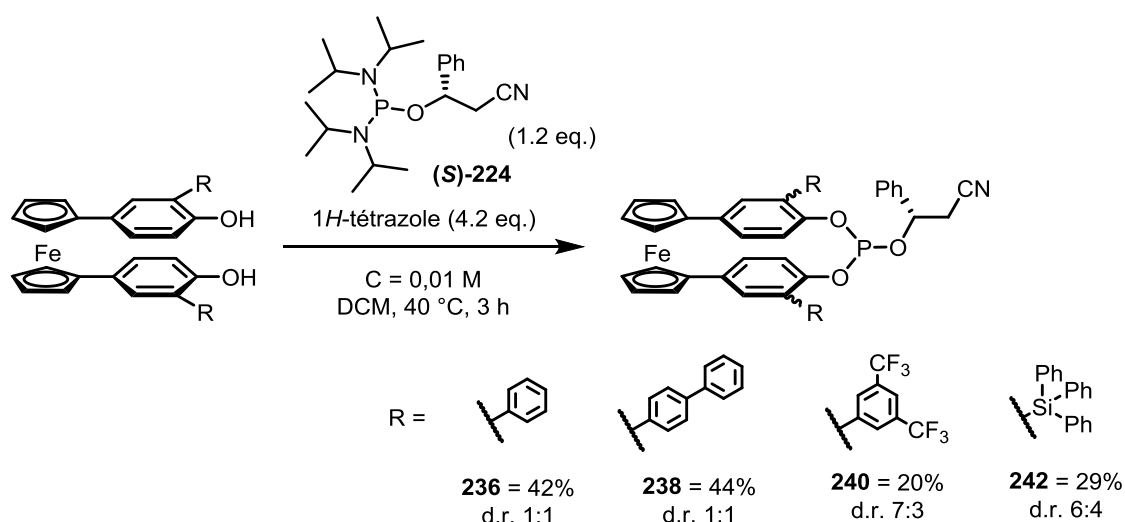


Schéma 79.

Les phosphites ont ensuite été oxydés avec du TBHP et les phosphates diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (TELEDYNE ISCO CombiFlash®), en utilisant un mélange ternaire toluène/heptane/THF. Le phosphate **237** nécessite l'utilisation de l'HPLC, avec le même éluant, pour séparer les diastéréoisomères. Les rendements globaux obtenus pour l'oxydation et

la séparation des diastéréoisomères sont compris entre 64 et 77% selon les groupements R (schéma 80).

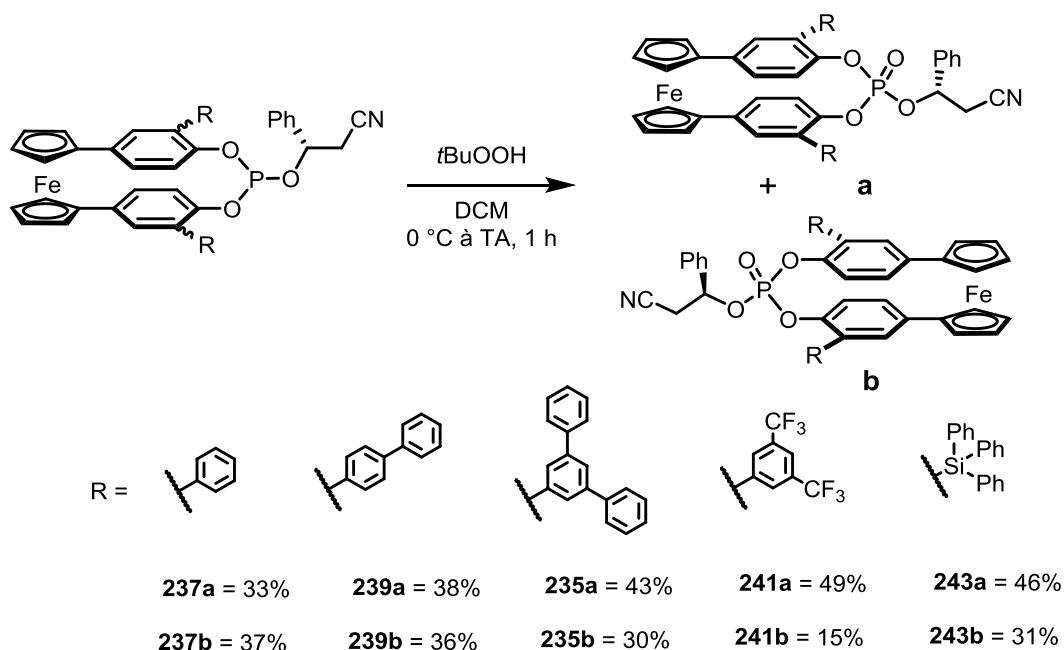


Schéma 80.

Les diastéréoisomères notées **a**, qui sont les moins polaires dans nos conditions d'élution, ont tous un pouvoir rotatoire positif. Un cliché de diffraction des rayons X du phosphate **239b**, ($[\alpha]_D^{20} = -1138$ ($c = 0.5$, CHCl_3)), portant des groupements 4-biphényle à proximité de l'atome de phosphore, a été obtenu et nous a permis de déterminer sa configuration absolue (figure 16). La configuration absolue du phosphate **239b** a pu être définie à partir des règles de Cahn Ingold et Prelog. Le principe consiste à choisir un plan bien déterminé, puis en se plaçant du côté d'un atome pilote (prioritaire) directement lié au plan mais hors du plan, nous avons suivi la séquence d'atomes de plus grande priorité le long du paracyclophane. Cette séquence peut soit définir une rotation en sens horaire ou bien en sens anti-horaire.⁹⁵ En considérant le plan qui contient l'un des aromatiques du paracyclophane et en choisissant comme atome pilote le fer (numéro atomique le plus grand), on trouve la configuration (S_p) pour le paracyclophane (chiralité planaire) et nous pouvons donc assigner la configuration absolue (S, S_p) pour le diastéréoisomère **239b**.

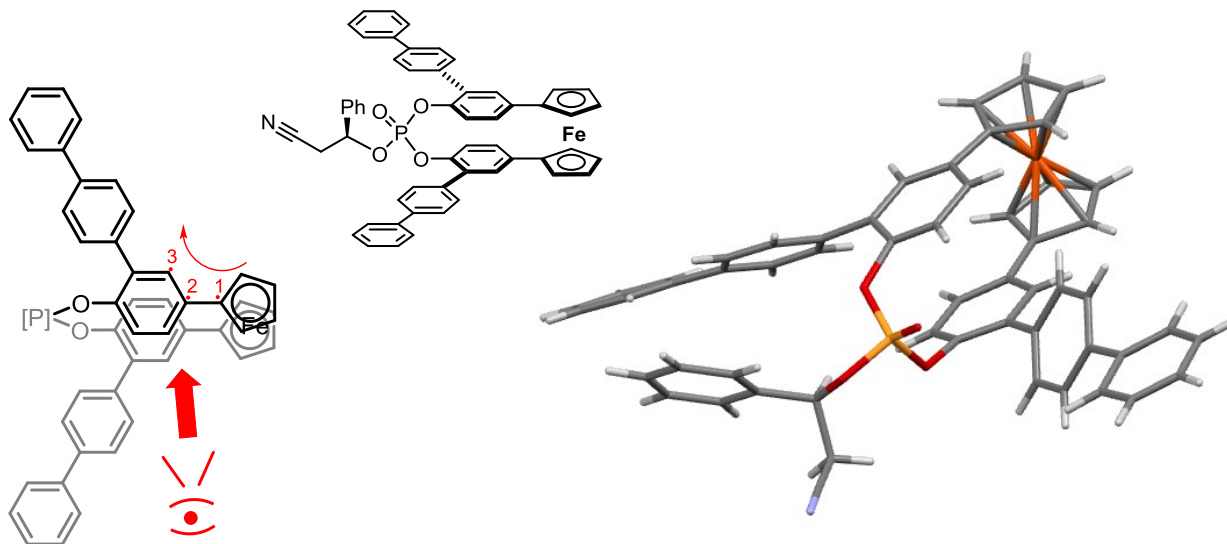


Figure 16.

Nous avons supposé que, quels que soient les groupements aromatiques portés par les autres phosphates, la configuration absolue (S , S_p) soit associée à un pouvoir rotatoire négatif (diastéréoisomères **b**).

Les phosphates diastéréoisomériquement purs ont ensuite été traités par du DBU, puis lavés avec une solution acide pour libérer les acides phosphoriques énantiopurs, avec des rendements compris entre 33 et 100% (schéma 81). Les plus faibles rendements, notamment pour **(+)-177**, peuvent être expliqués par une manipulation à plus faible échelle.

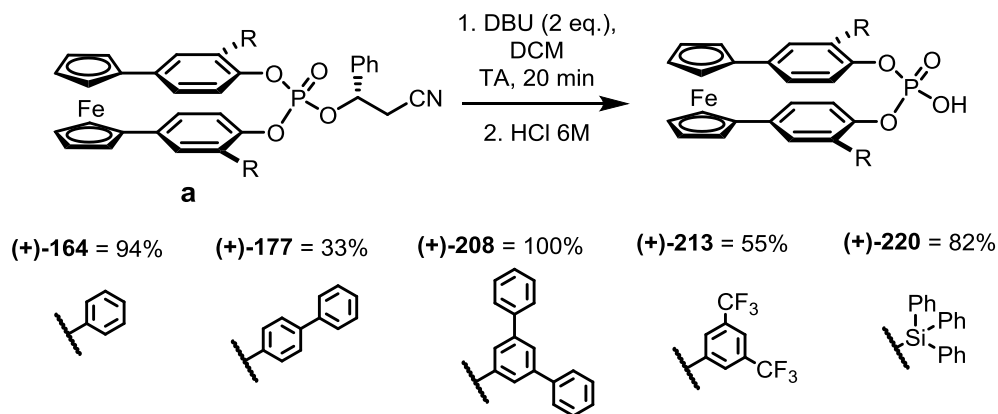


Schéma 81.

Le sel de calcium de l'acide phosphorique **(+)-220**, portant des groupements SiPh_3 , issu de la chromatographie sur gel de silice a pu être cristallisé. Nous avons ainsi obtenu une structure cristallographique par diffraction des rayons X montrant que deux ions phosphates se trouvent complexés à un ion calcium. La configuration absolue de l'acide phosphorique, de pouvoir rotatoire positif cette fois, est donc (S , R_p).

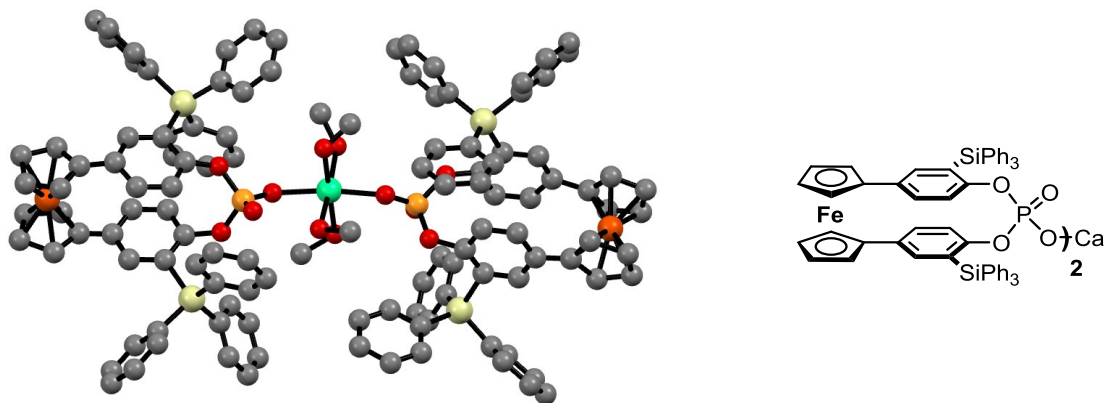


Figure 17.

i) Essais de synthèse de l'acide phosphorique à chiralité planaire portant des substituants TRIP

L'acide phosphorique dérivé du BINOL portant des groupements TRIisopropylPhényle (TRIP) a été développé par List en 2005.^{96,97} Son efficacité en catalyse énantiosélective nous a poussés à préparer l'acide phosphorique ferrocénique correspondant.^{39,96,98} Pour accéder à l'acide phosphorique possédant des groupements TRIP, nous avons envisagé de préparer le diol correspondant par couplage à partir du bisboronate **200** et d'introduire la fonction phosphorée par cyclisation avec le phosphorodiamidite (*S*)-**224**. Le bisboronate **200** est engagé dans une réaction de Suzuki avec du 2,4,6-triisopropylbromobenzene (schéma 82) Le composé **244**, protégé par des groupements MOM est obtenu avec un rendement de 30%. Le sous-produit majoritaire a incorporé un seul groupement TRIP, mais a perdu son autre fonction boronate. Cela montre que la réaction de couplage est plus difficile, du fait de l'encombrement des groupements TRIP. Le composé **244** a ensuite été déprotégé en présence de iodure de sodium et d'APTS pour donner le bisphénol **245** avec un rendement de 67%.

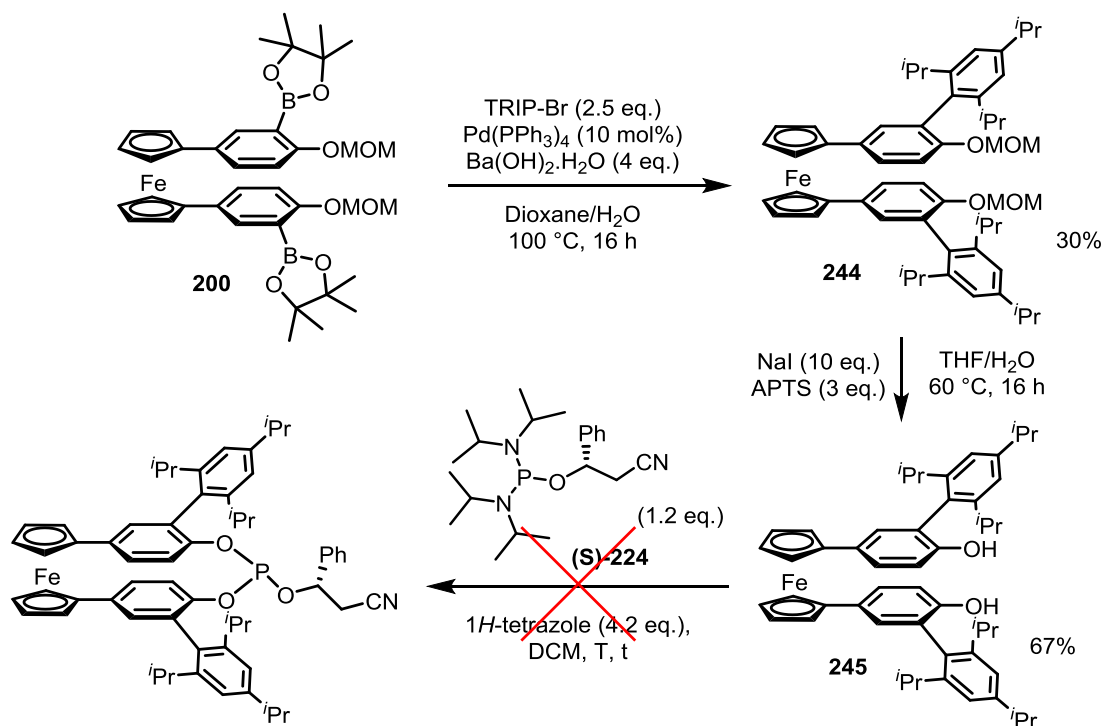


Schéma 82.

Le bisphénol **245** a ensuite été mis en réaction avec l'agent chiral de phosphorylation (**S**)-**224** dans le DCM à 40 °C pendant 3h, mais aucune conversion n'a été observée. Nous avons alors chauffé à 50°C pendant 16h en espérant favoriser la réaction, mais uniquement des produits de polymérisation ont été obtenus, ce qui illustre la difficulté de la réaction de macrocyclisation lorsque le diol porte des groupements aromatiques très volumineux.

ii) Tests de stabilité chimique et configurationnelle

Avant de tester les acides phosphoriques à espaceur ferrocène en catalyse asymétrique, nous avons effectué des tests de stabilité chimique et configurationnelle. Les composés à structure paracyclophane peuvent racémiser suivant le mécanisme indiqué ci-dessous (schéma 83). Une première rotation d'un groupement aromatique du paracyclophane conduit à un composé *meso* et donc une perte de la chiralité. Une seconde rotation peut avoir lieu, conduisant au composé initial ou à son énantiomère. Il faut bien sûr éviter cette racémisation et il est essentiel de connaître la stabilité configurationnelle pour définir les conditions possibles d'utilisation de ces acides phosphoriques.

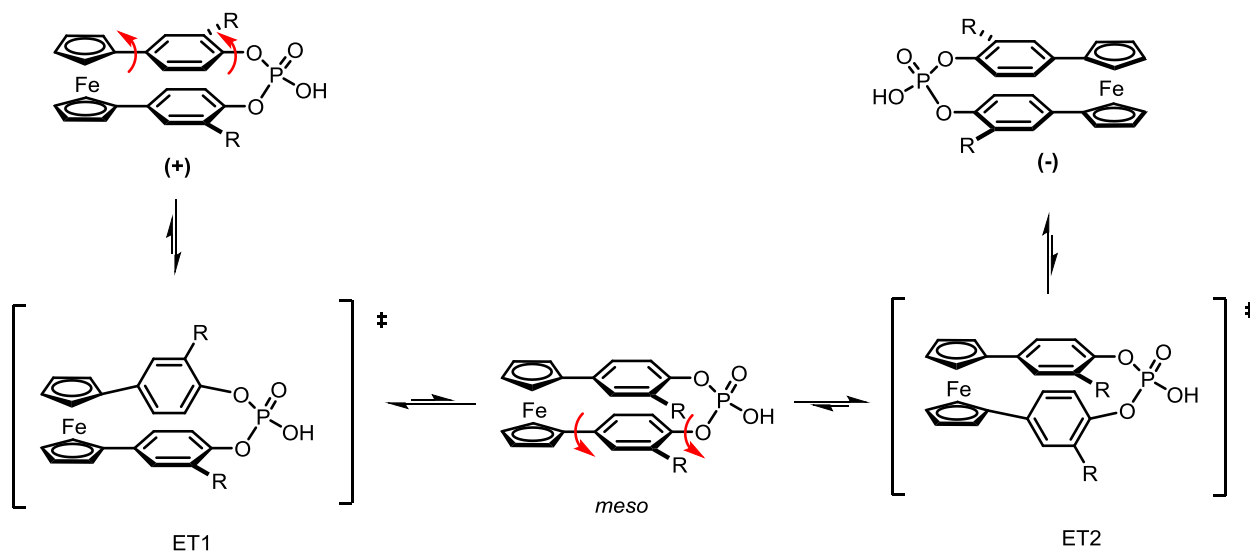


Schéma 83.

Afin d'évaluer les possibilités de racémisation des acides phosphoriques à espaceur ferrocène, l'acide phosphorique énantiopur (+)-**208**, portant des groupements *meta*-terphényles a été chauffé dans le toluène à 60 °C pendant plusieurs heures. Des prélèvements ont été effectués, au bout de 2 h et 18 h, et les excès énantiomériques de l'acide phosphorique ont été mesurés par HPLC chirale, à l'aide d'une colonne CHIRALPAK® ID semi-préparative (figure 18). Les temps de rétention de l'énantiomère (+) et de l'énantiomère (-) sont de 6.4 min et de 12.3 min respectivement (chromatogramme I). Au bout de 2 h à 60 °C, nous n'observons pas de racémisation (chromatogramme II). Après 18 h à 60 °C, aucune

racémisation n'est observée, mais un autre produit apparaît (pic à 11 min) qui est un produit de dégradation non identifié ou l'isomère *meso* (chromatogramme III).

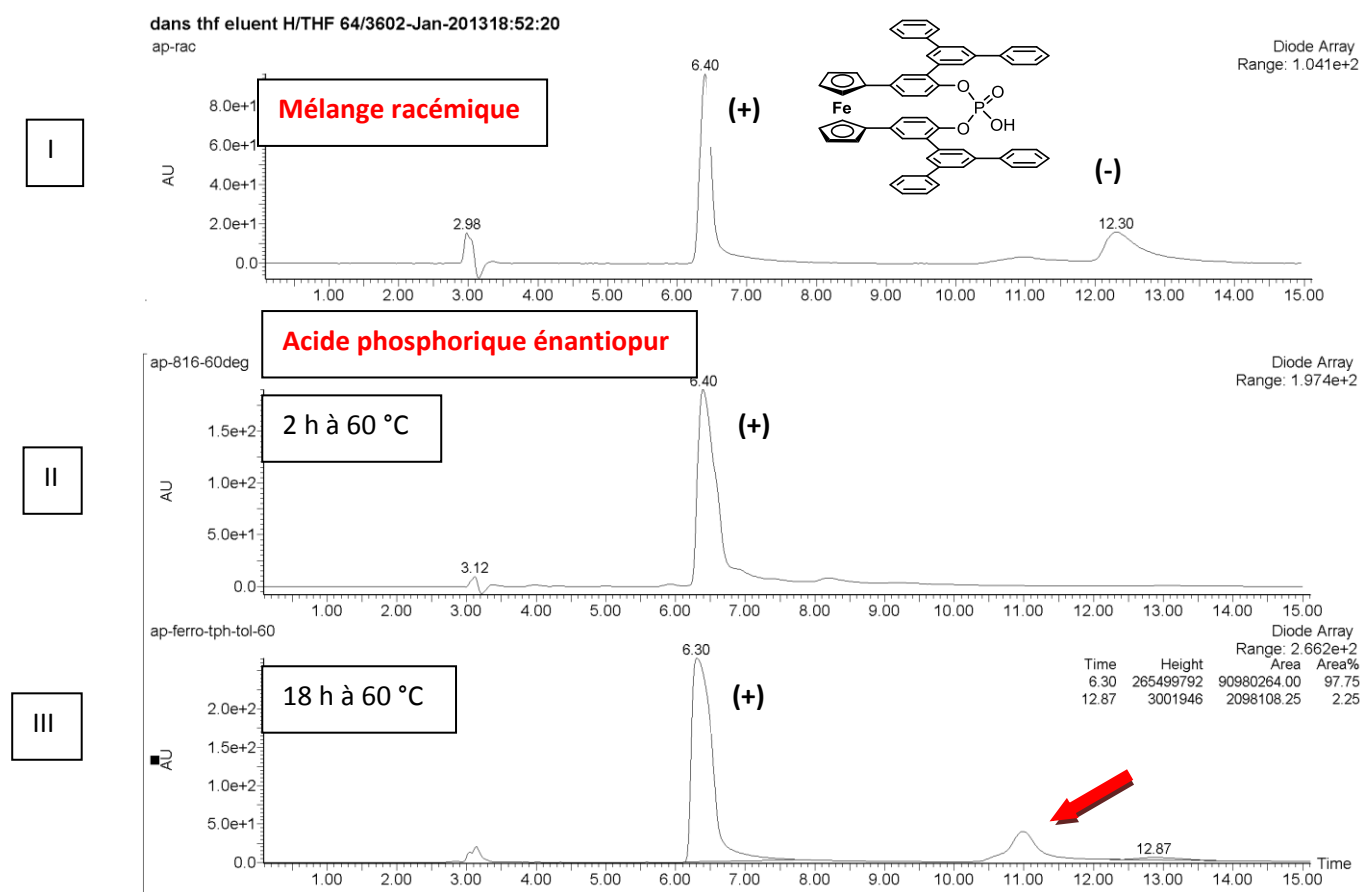


Figure 18.

Ce test de température montre que ces catalyseurs sont stables configurationnellement, à température ambiante et même à 60 °C. Nous observons cependant une dégradation partielle à 60 °C. Nous conservons donc ces acides phosphoriques à -20°C et nous les utiliserons uniquement dans des tests catalytiques à température ambiante.

c) Applications des agents chiraux de phosphorylation

La résolution des acides phosphoriques chiraux est généralement effectuée par recristallisation avec des amines chirales. Cette méthode, largement utilisée, est réalisée habituellement sur des quantités très importantes car elle met en jeu plusieurs étapes de recristallisation, par enrichissements successifs. Suite à nos travaux précédents sur les acides phosphoriques à chiralité planaire, nous proposons une méthode alternative qui consiste à utiliser les phosphorodiamidites précédemment synthétisés dans la synthèse d'acides phosphoriques chiraux, à partir de diols racémiques. Cela permettrait d'accéder, sur

plus petite échelle, aux acides phosphoriques correspondants sous forme énantiopure, après séparation des diastéréoisomères (figure 19).⁹⁹

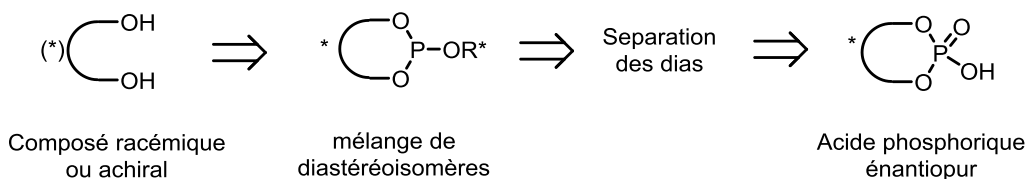


Figure 19.

Comme exemple de dédoublement, nous avons considéré des bisphénols atropoisomères de la littérature, le BINOL, le VANOL et le VAPOL.

Le VANOL racémique **126** a été synthétisé en deux étapes, à partir du 4-chloronaphtol **247**, en suivant les procédures décrites par Wulff. Une réaction de Friedel et Crafts est d'abord effectuée, conduisant au composé **248** avec un rendement de 98%.¹⁰⁰ Un couplage oxydant est ensuite réalisé en présence d'air, à 180 °C, pour conduire au VANOL **126** avec un rendement modeste de 26% (schéma 84).¹⁰¹

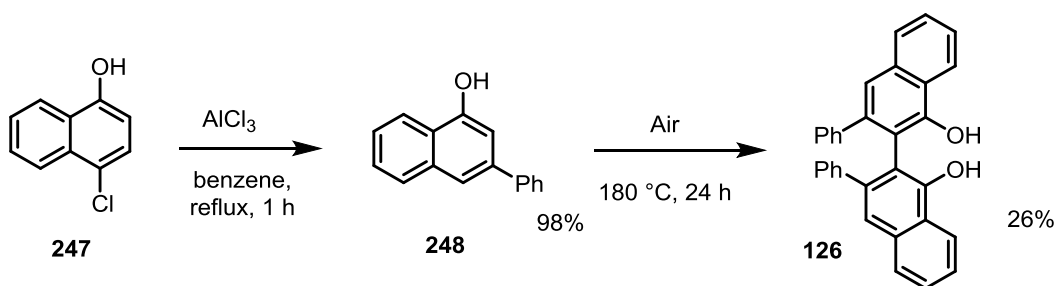


Schéma 84.

Le VAPOL **120** a été préparé en trois étapes, à partir du composé **249**, en suivant les conditions décrites par Wulff. Une chloration est d'abord effectuée en présence de chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide **250** avec un rendement quantitatif.¹⁰¹ Puis, le chlorure d'acide **250** réagit avec le phénylacétylène pour former le composé **251**, qui a été saponifié *in situ*, pour libérer le phénanthrol **252** avec un rendement de 15%.^{60,101} Les faibles rendements de cette réaction, comparés aux rendements donnés dans la littérature, peuvent s'expliquer par la différence d'échelle, étant donné que Wulff effectue la réaction sur plusieurs centaines de grammes. Enfin, un couplage oxydant est réalisé à l'air pour synthétiser le VAPOL **120** avec un rendement de 10% (schéma 85).¹⁰¹

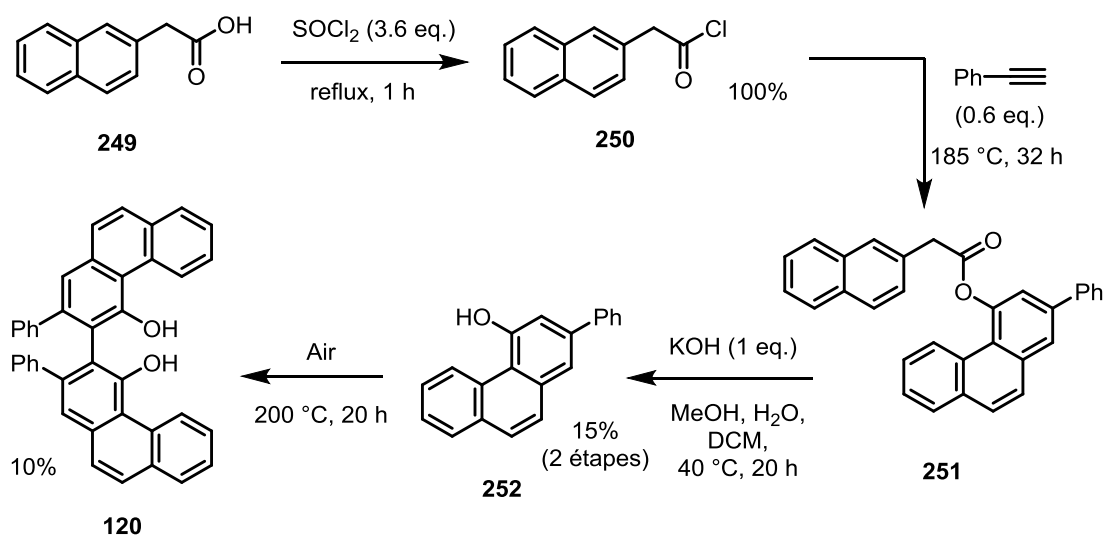


Schéma 85.

L'agent chiral de phosphorylation (**S**)-**224** a d'abord été utilisé en tant qu'auxiliaire chiral modèle (schéma 86). Ce dernier a été mis en réaction avec du BINOL racémique **95** commercial. Le phosphite **253** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères. Le phosphite s'étant révélé instable sur colonne, il a été oxydé en phosphate **254** avec du TBHP. Un rendement de 63% sur les deux étapes est obtenu. Le rendement obtenu est plus élevé en comparaison avec celui obtenu dans les synthèses des acides à structure paracyclophane (63% vs. 40%). Cela peut s'expliquer par l'orientation plus favorable des deux fonctions phénols de **95** qui favorisent la réaction de macrocyclisation plutôt que des réactions de polymérisations. Les diastéréoisomères **254a** et **254b** sont ensuite séparés par HPLC sur phase normale (colonne NW50, éluant : Heptane/AcOEt, gradient allant de 8:2 à 4:6, à des temps de rétentions de 16.7 et 17.7 min). Un rendement de séparation de 73% a été obtenu. Le phosphate **254b** a ensuite été transformé en acide phosphorique (**R**)-**255** en présence de DBU, après lavage avec une solution d'acide chlorhydrique à 6M. La configuration absolue a pu être attribuée, par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison du signe avec la littérature.¹⁰² Le VANOL **126** réagit avec l'agent chiral de phosphorylation (**S**)-**224**, dans les mêmes conditions que précédemment, pour donner le phosphite chiral **256**. Après oxydation, le phosphate **257** est obtenu avec un rendement de 50% sur les deux étapes. Les diastéréoisomères ont également été séparés par HPLC (colonne NW50, éluant : Heptane/AcOEt, gradient allant de 8:2 à 4:6, à des temps de rétentions de 9.6 et 10.5 min) avec un rendement de séparation de 83%. Le phosphate **257a** a ensuite été transformé en acide phosphorique énantiopur **127** de configuration absolue (**R**).¹⁰³ De la même façon, le VAPOL **120** a été transformé en phosphite **258** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un ratio de 6:4. Le phosphite a été oxydé en phosphate **259** et un rendement de 42% a été obtenu sur les deux étapes. Le rendement est ici un peu plus faible, mais cela peut s'expliquer par l'encombrement stérique à proximité des fonctions phénols. Les diastéréoisomères sont séparés par HPLC sur phase normale (colonne NW50, éluant : Heptane/AcOEt, gradient allant de 8:2 à 5:5, à des temps de rétentions de 11.1 et 12.0 min). Un bon rendement de séparation de 90% a été obtenu. Le phosphate **259a** est finalement transformé en acide phosphorique énantiopur **125** de configuration absolue (**R**).¹⁰⁴

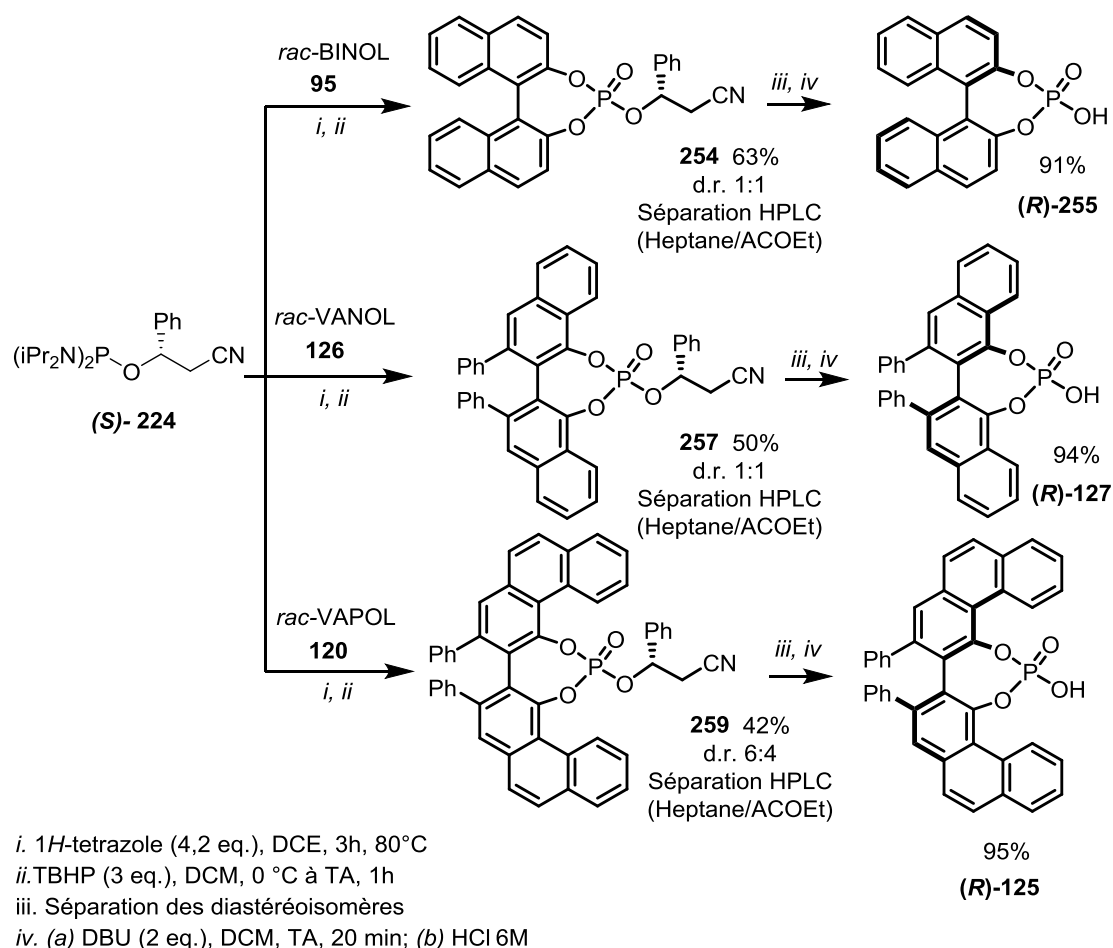


Schéma 86.

Enfin, cette méthodologie a également été appliquée au SPINOL **131**. Le phosphite **260** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Puis, le phosphite **260** est oxydé en phosphate **261**. Les diastéréoisomères ont pu ensuite être séparés par chromatographie sur gel de silice (TELEDYNE ISCO CombiFlash®, éluant : toluène/THF : 90/10) et un très bon rendement global de 88% a été obtenu (cyclisation, oxydation et séparation). Le phosphate **261a** est transformé en acide phosphorique **(S)-262**, par traitement au DBU, avec un rendement de 85% (schéma 87).

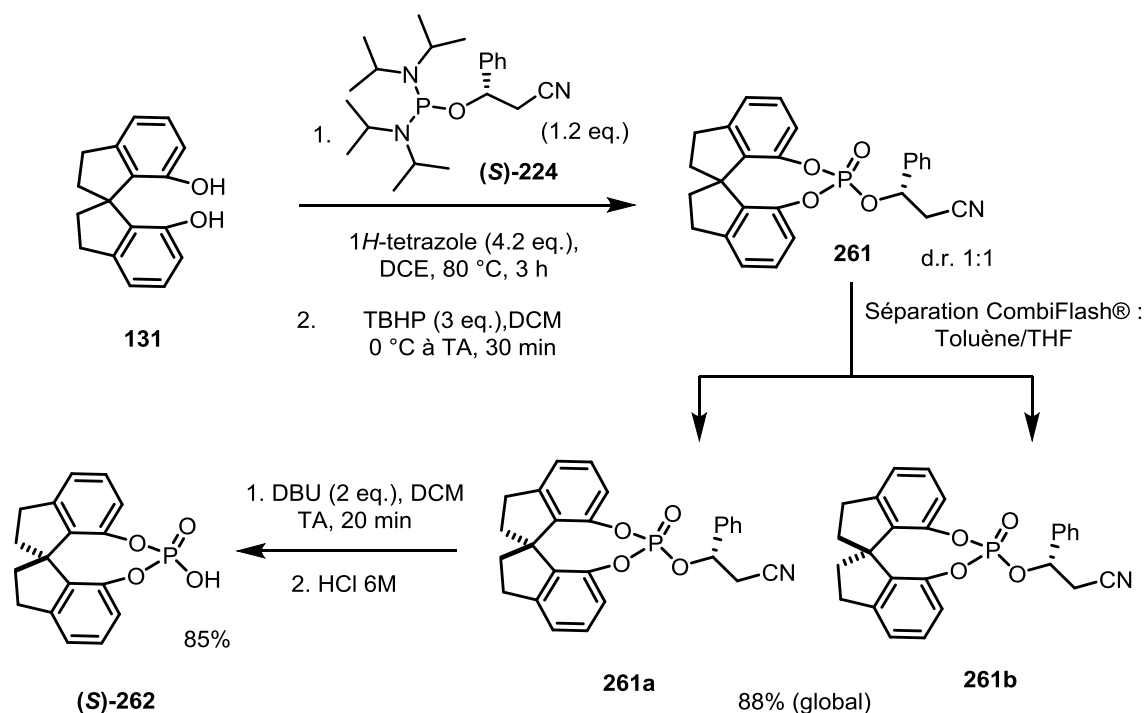


Schéma 87.

Une structure cristallographique par diffraction des rayons X du phosphate **261b** nous a permis de déterminer la configuration absolue du squelette SPINOL du phosphate diastéréomériquement pur (figure 20). Nous avons défini la configuration absolue (*S*, *R_a*) pour le phosphate **261b**.

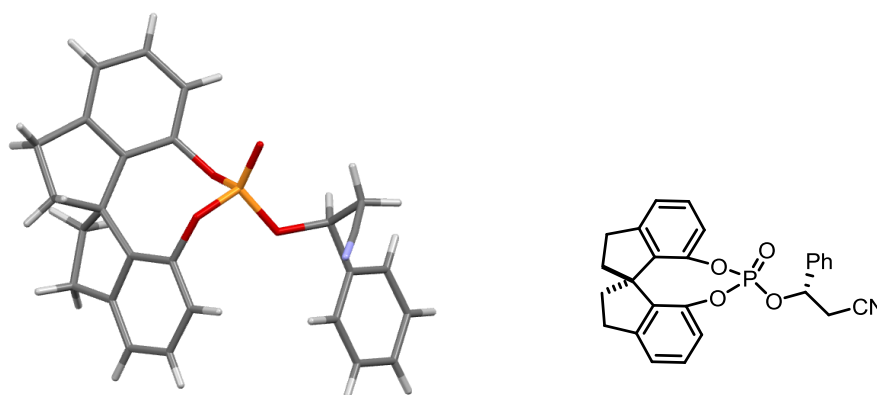


Figure 20.

Après avoir montré qu'il était possible d'accéder à des acides phosphoriques de structures différentes par cette méthodologie, nous avons envisagé d'utiliser les autres auxiliaires chiraux (*R*)-**226**, (*S*)-**228** et (*2S*, *3R*)-**230**. Nous avons choisi le VANOL **126**, comme diol-test.

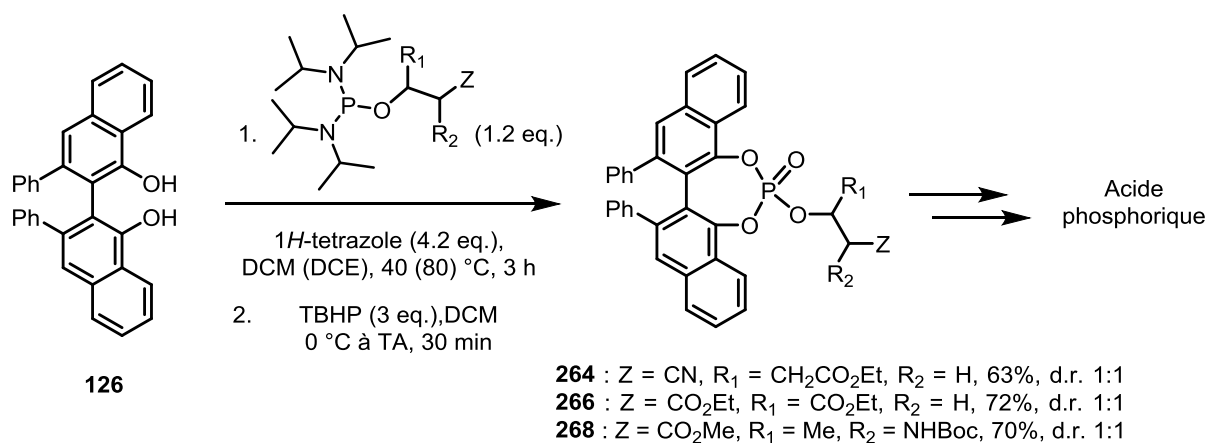


Schéma 88.

Avec l'auxiliaire chiral (**R**)-**226**, la réaction a été effectuée dans le DCM à 40 °C pendant 3 h, en présence de 1*H*-tetrazole (schéma 88). Le phosphite **263** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères et a été oxydé en phosphate **264** avec du TBHP, avec un rendement de 63% sur les deux étapes. Les phosphates **264** ont été séparés par HPLC sur phase (colonne NW50, éluant : Heptane/AcOEt, gradient allant de 8:2 à 4:6, à des temps de rétentions très proches de 31.3 et 31.6 min). Un rendement de séparation de 67% a été obtenu. Les phosphates diastéréomériquement purs ont ensuite été transformés en acides phosphoriques **127** énantiopurs, comme précédemment. La réaction avec l'auxiliaire chiral (**S**)-**228**, qui est un dérivé du (*L*)-malate, a été réalisée dans le DCE à 80 °C pendant 3h et conduit au mélange de phosphites **265**. Après oxydation, le phosphate **266** est obtenu avec un bon rendement de 72% sur les deux étapes. La séparation des diastéréoisomères n'a pas été possible par chromatographie sur gel de silice, ni par HPLC sur phase normal. En revanche, l'HPLC sur phase inverse nous a permis de trouver des conditions de séparation (colonne C18 SunFire, éluant : H₂O, Acétonitrile/Acide formique, 23:77:0.1, à des temps de rétentions de 16.6 et 17.8 min). Les phosphates **266** ont également pu être convertis en acides phosphoriques **127** énantiopur, par déprotonation avec du DBU de l'un des hydrogènes en position α de l'ester. Enfin, le VANOL **126** a été mis en réaction avec l'auxiliaire chiral (**2S**, **3R**)-**230** qui est un dérivé de l'acide aminé (*L*)-thréonine. Le phosphite **267** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères et oxydé en phosphate **268** avec un rendement de 70% sur les deux étapes. Les diastéréoisomères ont été séparés par HPLC sur phase inverse (colonne C18 SunFire, éluant : H₂O, Acétonitrile/Acide formique, 20:80:0.1, à des temps de rétentions de 12.0 et 15.0 min) et les acides phosphoriques ont été obtenus en suivant la même procédure que précédemment (figure 21).

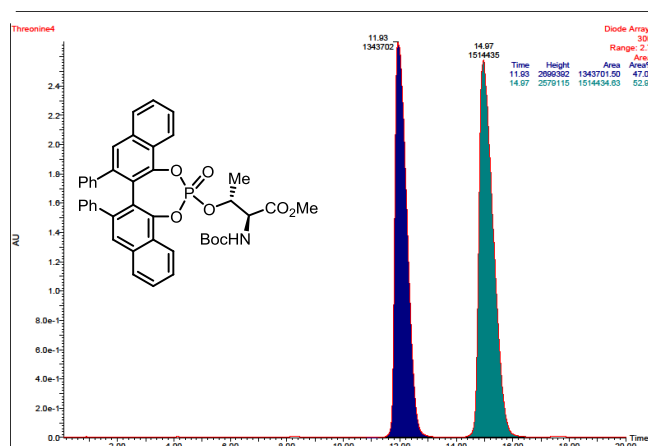
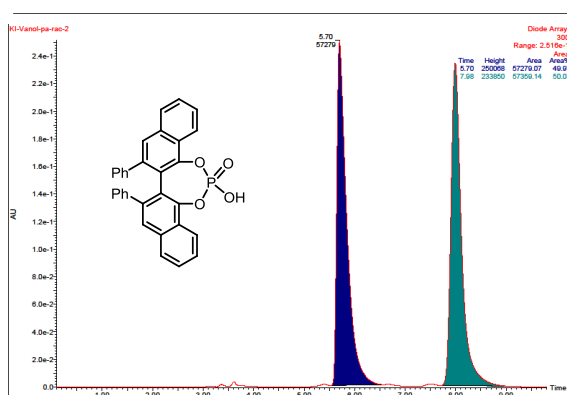
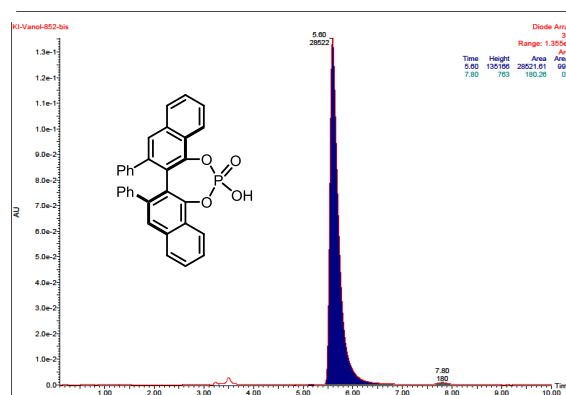


Figure 21.

Dans tous les cas, le pouvoir rotatoire des acides phosphoriques dérivés du VANOL a été mesuré et comparé à la littérature pour en déduire la configuration absolue de chaque phosphate diastéréomériquement pur.¹⁰³ Nous avons également mesuré la pureté énantiomérique des acides phosphoriques par HPLC chirale (colonne ID, phase normal), après élimination de la copule chirale, pour justifier de la bonne séparation des phosphates diastéromères (figure 22). Un excès énantiomérique supérieur à 98% est obtenu à chaque fois, correspondant à l'excès énantiomérique de la copule chirale de départ.



Racémique



Enantiopur : ee >98%

Figure 22.

Cette nouvelle méthode de synthèse et de dédoublement des acides phosphoriques chiraux nous semble complémentaire aux méthodes existantes dans la littérature, car elle permet de synthétiser facilement des échantillons d'acides phosphoriques à l'échelle de 200-500 mg. Elle pourrait s'appliquer à la synthèse de nouveaux acides phosphoriques, à partir de n'importe quel diol racémique. Dans ce cas, l'accès à quelques centaines de milligrammes d'acides pourrait déjà servir à des évaluations préliminaires des propriétés catalytiques.

III. Synthèse d'un acide phosphorique à motif biphénylène

Nous avons développé une nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire, possédant un espaceur de type ferrocène. Cependant, les études de stabilité thermique ont montré de la dégradation à partir d'une température de 60 °C. Cette instabilité thermique peut être attribuée à la structure ferrocénique, qui constitue le paracyclophane. Pour s'affranchir de cette instabilité, nous avons envisagé de remplacer l'espaceur ferrocène par un espaceur totalement carboné de type biphénylène (sa structure correspond à l'association de deux noyaux benzéniques reliés entre-eux par deux liaisons carbone-carbone). D'après les calculs effectués par Gilles Frison de l'Ecole Polytechnique, un acide phosphorique à structure paracyclophane et possédant un espaceur biphénylène devrait :

- posséder une plus grande tension de cycle que l'acide analogue à structure ferrocénique (23,8 kJ.mol⁻¹ pour le biphénylène contre 16,6 kJ.mol⁻¹ pour le ferrocène).
- avoir une barrière de rotation légèrement plus faible (180 kJ.mol⁻¹ pour le biphénylène contre 216 kJ.mol⁻¹ pour le ferrocène) mais probablement suffisante pour assurer sa stabilité configurationnelle.

Cet espaceur nous semble intéressant car d'une part, l'acide phosphorique sera plus rigide, ce qui pourrait avoir une conséquence favorable sur le contrôle de l'énantioselectivité lors des réactions d'organocatalyse. D'autre part, dans le diol précurseur de l'acide phosphorique, les deux groupements phénols sont orientés dans la même direction, ce qui devrait faciliter l'étape de cyclisation. Enfin, il devrait également être thermiquement plus stable, car sa structure est totalement carbonée.

1) Synthèse de l'acide phosphorique

Nous avons décidé de synthétiser un nouvel acide phosphorique à espaceur biphénylène, portant des groupements *meta*-terphenyles à partir d'un intermédiaire de type bisboronate **273**. Cette plateforme nous permettrait, à l'avenir, une introduction aisée de substituants variés (figure 23). L'acide phosphorique **278** serait obtenu par macrocyclisation à partir du bisphénol **275**, qui est obtenu par double couplage à partir du bisboronate **273**. A partir de **273**, il serait possible d'introduire de la diversité structurale, en faisant varier les groupements aromatiques à proximité du site catalytique. Ce bisboronate **273** est préparé à partir du 1,8-di(aryl)biphénylène **272** par double *ortho*-lithiation dirigée par les groupements MOM, suivi d'un piégeage par un agent de borylation. Enfin, **272** est préparé par double couplage à partir du 1,8-dibromobiphénylène **271** et de l'acide boronique **198**.

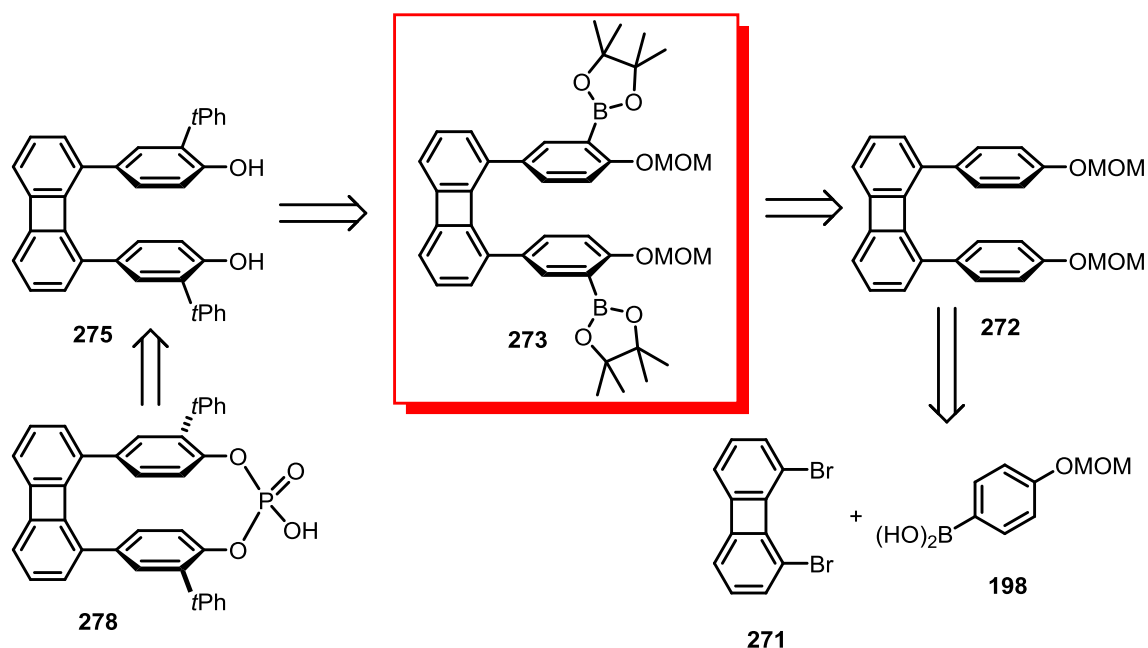


Figure 23.

La synthèse du 1,8-dibromobiphénylène **271** a été réalisée en deux étapes comme décrit dans la littérature. La première étape, décrite par Alexakis en 2009,¹⁰⁵ est une réaction de couplage oxydatif intermoléculaire du 1,3-dibromobenzène **269**. Le diisopropyl amidure de lithium (LDA) effectue une métallation de la position 2. Puis, une réaction de transméallation est effectuée avec une source de cuivre au degré d'oxydation 1 pour conduire à un diarylcuprate intermédiaire. Cet intermédiaire est traité avec un oxydant, la benzoquinone, pour conduire au tétrabromobiphénylène **270** désiré avec un rendement de 64% (schéma 89). La seconde étape est encore une réaction de couplage oxydatif, mais cette fois-ci en version intramoléculaire, passant par une espèce organométallique intermédiaire de type zincafluorène, qui a été décrite par Iyoda en 2000.¹⁰⁶ Le tétrabromobiphénylène **270** est mis en réaction avec du *n*-butyllithium pour effectuer un double échange halogène-métal. Puis, ZnBr_2 est ajouté pour conduire au zincafluorène intermédiaire, qui par action de CuCl_2 , conduit au 1,8-dibromobiphénylène **271** avec un rendement de 58%.

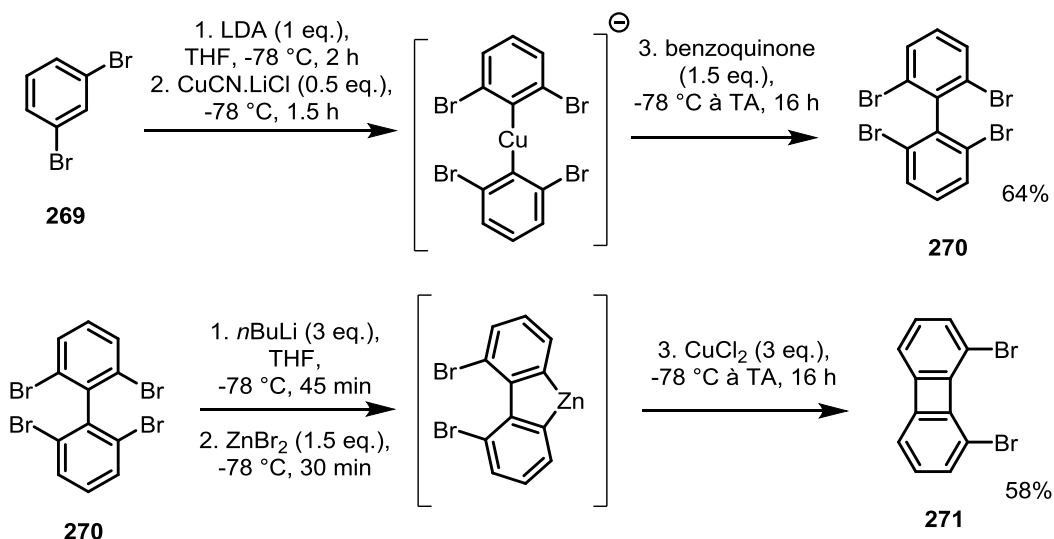


Schéma 89.

Pour synthétiser le composé **272**, un couplage de Suzuki a été effectué. Durant sa thèse, Jérémy Stemper a pu montrer que les meilleures conditions impliquaient l'utilisation de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ associé au ligand trifurylphosphine. Un rendement de 55% a été obtenu et il a été possible de synthétiser jusqu'à 17 g du composé **272** (schéma 90).

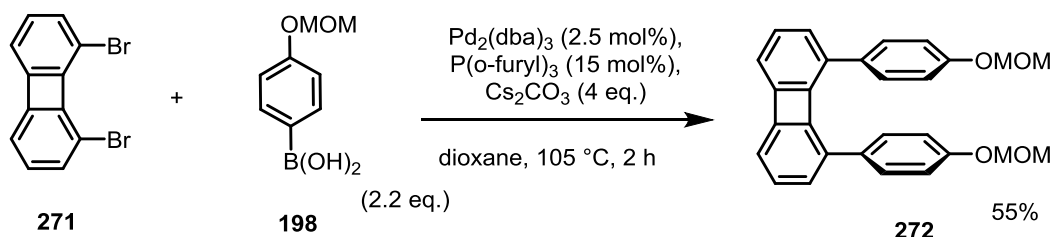


Schéma 90.

Le composé **272** est fonctionnalisé par double *ortho*-lithiation, en présence de *n*-butyllithium, suivi d'un piégeage du dilithien avec de l'isopropylpinacolborate. Il est nécessaire d'ajouter un excès de *n*BuLi pour avoir une conversion totale du produit de départ. L'intermédiaire clé, le bis-boronate **273** est obtenu avec un rendement de 71% à une échelle de 19 g (schéma 91).

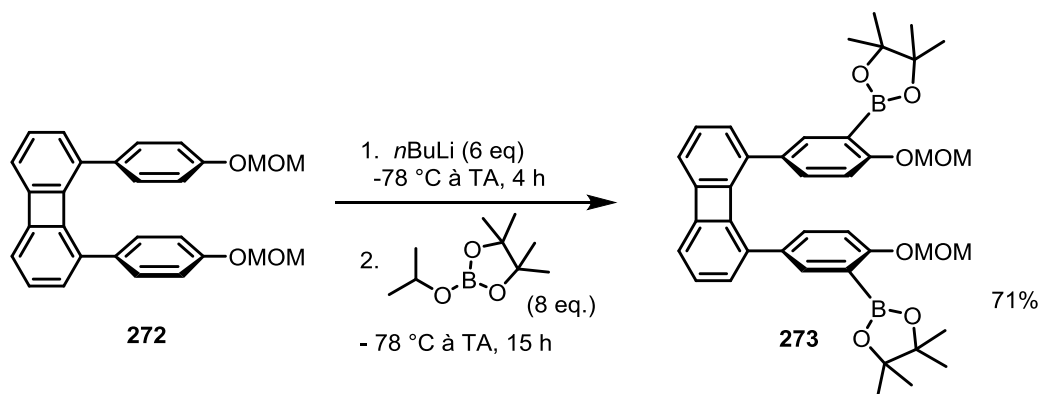


Schéma 91.

Le *bis*-boronate **273** est une poudre blanche, stable à l'air pendant plusieurs mois. Nous l'avons engagé dans une réaction de Suzuki avec du bromoterphényle **279** en présence de palladium tétrakis(triphenylphosphine) (schéma 92). Une déprotection des groupements MOM par une réaction de méthanolyse est réalisée sur le composé intermédiaire **274** en présence d'acide chlorhydrique concentré et le diol **275** est obtenu avec un rendement de 69% sur les 2 étapes, à une échelle de 13 g. Par rapport aux composés à espaceur ferrocénique, une différence de réactivité et de stabilité chimique est observée dès l'étape de déprotection des groupements MOM. En effet, cette déprotection peut être réalisée ici, en présence d'acide chlorhydrique concentré alors que cet acide dégradait le diol ferrocénique.

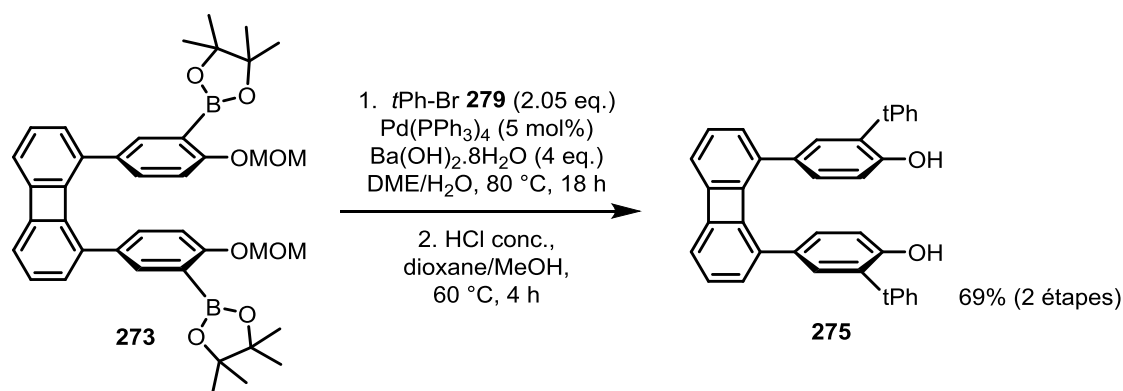


Schéma 92.

Le diol **275** est ensuite engagé dans la réaction de macrocyclisation avec le phosphorodiamidite (*S*)-**224** en présence de 1*H*-tetrazole dans le DCM à 40 °C pendant 3 h. Le phosphite **276** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rapport de diastéréoisomères de 7:3. Aucune trace du composé *meso* n'a été observée. En RMN du phosphore, on remarque la présence d'une faible quantité de phosphate issu de l'oxydation du phosphite **276**. Ainsi, nous avons décidé de réaliser l'oxydation du phosphite **276** directement sur le brut de la réaction. Cela a été effectué avec du TBHP, et un bon rendement de 86% a été obtenu sur les 2 étapes de macrocyclisation et d'oxydation. Ce résultat montre que l'orientation figée des deux groupements phénol, liée à la géométrie du biphenylène, est très favorable pour cette étape de macrocyclisation (schéma 93).

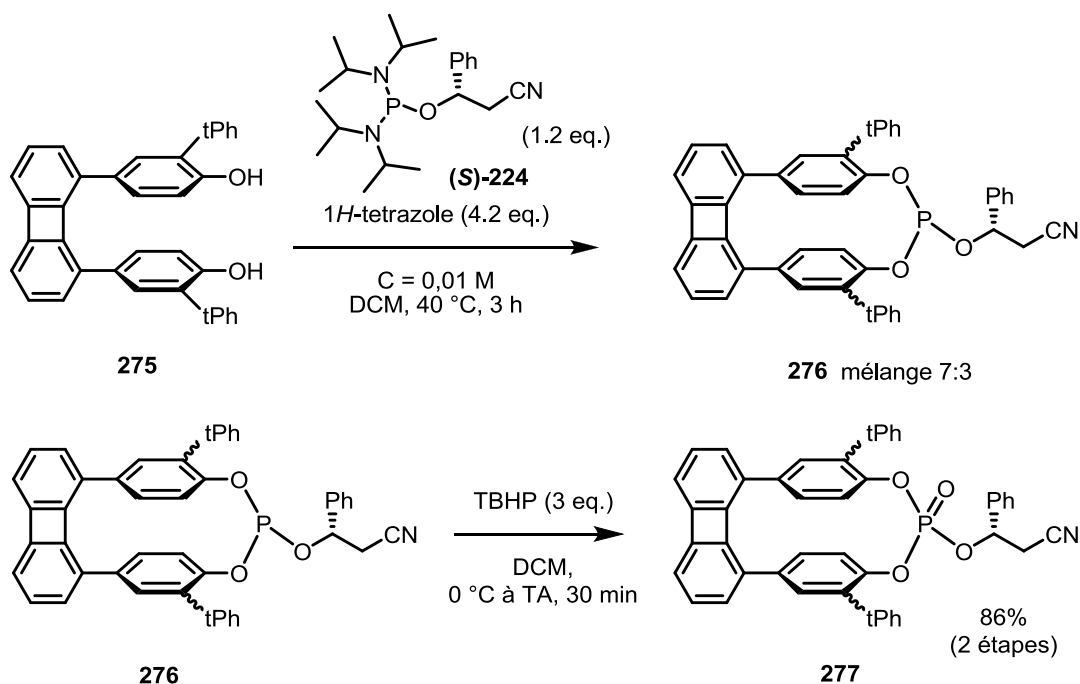


Schéma 93.

Les deux diastéréoisomères du phosphate **277** ont ensuite été séparés par HPLC (colonne de silice) avec un rendement de séparation de 78% (schéma 94).

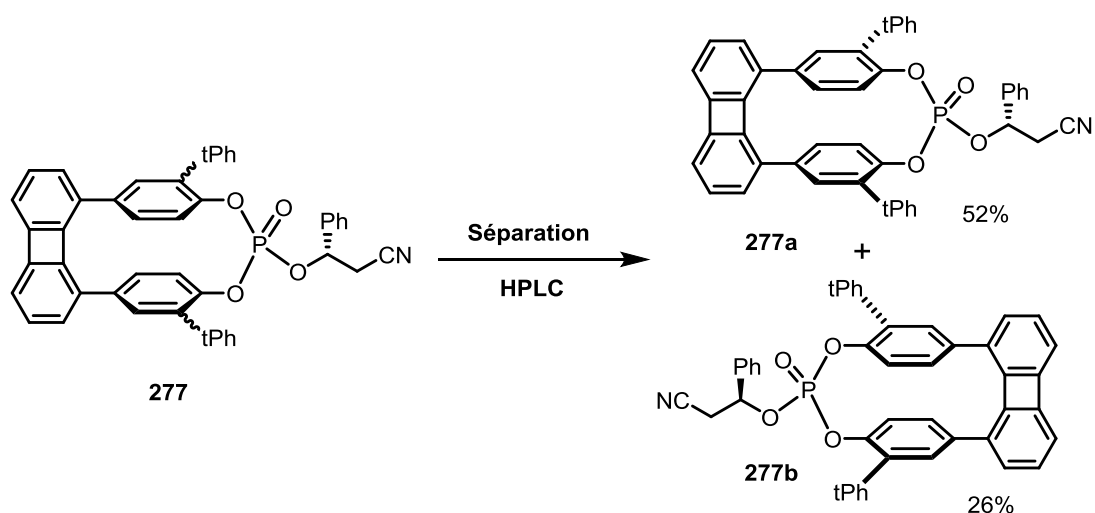


Schéma 94.

Une structure cristallographique du phosphate **277a**, de pouvoir rotatoire positif ($[\alpha]_D^{20} = +68$ ($c = 1$, CHCl_3)), a été obtenue (figure 24). Les mêmes règles que pour les composés à espaceur ferrocène ont été utilisées pour définir sa configuration absolue. En choisissant le phosphore comme atome pilote dans ce cas, nous avons attribué la configuration absolue (S, S_p) à ce composé.

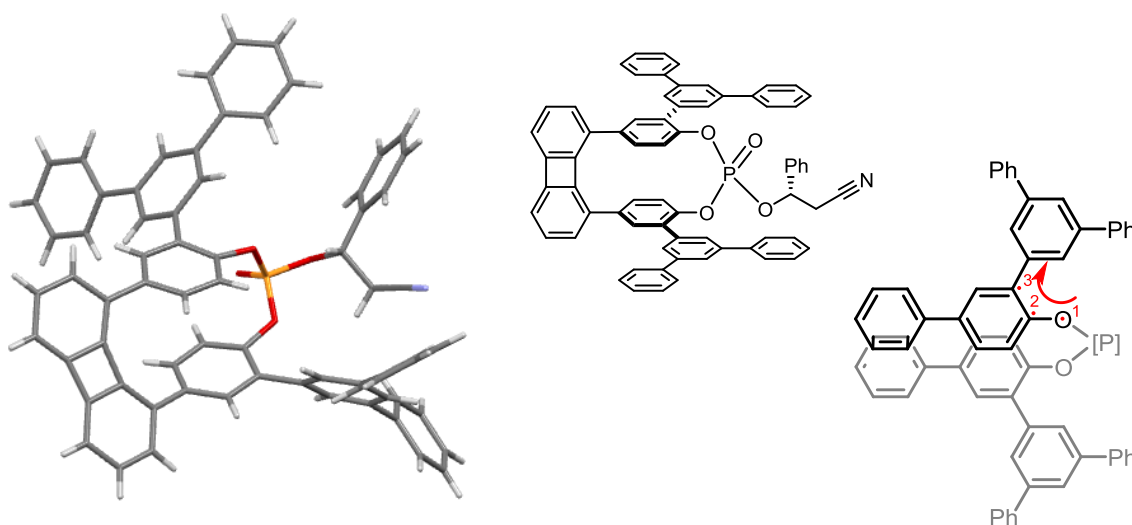


Figure 24.

Le phosphate **277a** a ensuite été transformé en acide phosphorique (+)-**278** avec un rendement de 92%, par traitement au DBU pour éliminer la chaîne chirale, suivi d'un lavage avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée (schéma 95).

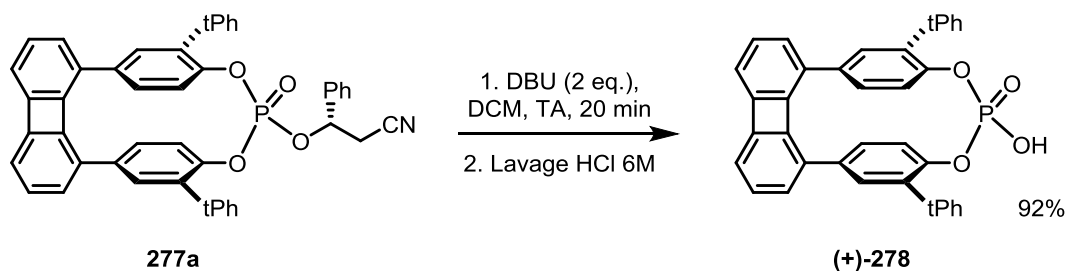
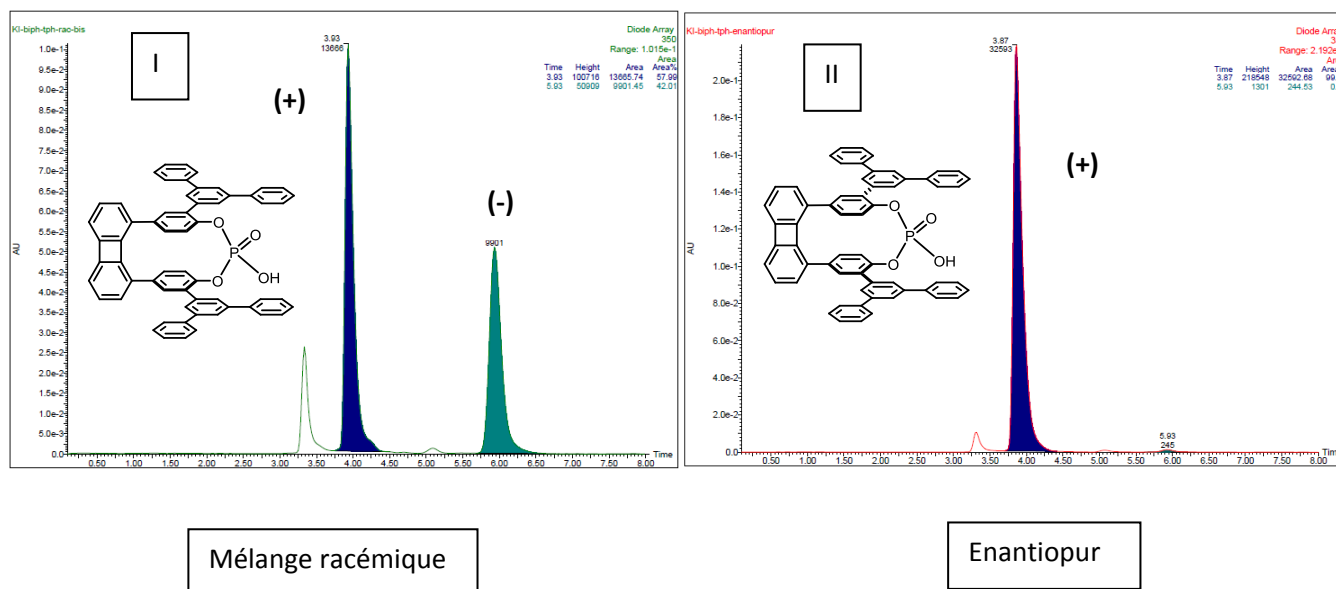


Schéma 95.

Avant d'étudier l'emploi de cet acide phosphorique en organocatalyse, nous avons effectué des tests de stabilité chimique et configurationnelle pour s'assurer de sa compatibilité avec les conditions réactionnelles.

2) Tests de stabilité chimique et configurationnelle

Comme annoncé en introduction de ce chapitre, ce nouvel acide phosphorique devrait être plus stable que les acides phosphoriques à espaceur ferrocène, car cette structure est totalement carbonée. Toutefois, nous devons vérifier sa stabilité configurationnelle car d'après nos études théoriques, il devrait être moins stable configurationnellement. Pour cela, nous avons mis l'acide phosphorique énantiopur (+)-**278** en solution dans du toluène à 110 °C et nous avons effectué des prélèvements au bout de 1 h et au bout de 16 h. Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC chirale avec une colonne semi-préparative CHIRALPAK® ID (figure 25). Les temps de rétention des énantiomères sont, respectivement, de 3.9 min(+) et 5.9 min(-) (chromatogramme I : mélange racémique). Le chromatogramme II correspond au composé ayant un excès énantiomérique supérieur à 98%. Après 1h à 110 °C (chromatogramme III) et après 16 h à la même température (chromatogramme IV), le même excès énantiomérique supérieur à 98% a été mesuré. De plus, aucun produit de dégradation n'a été observé.



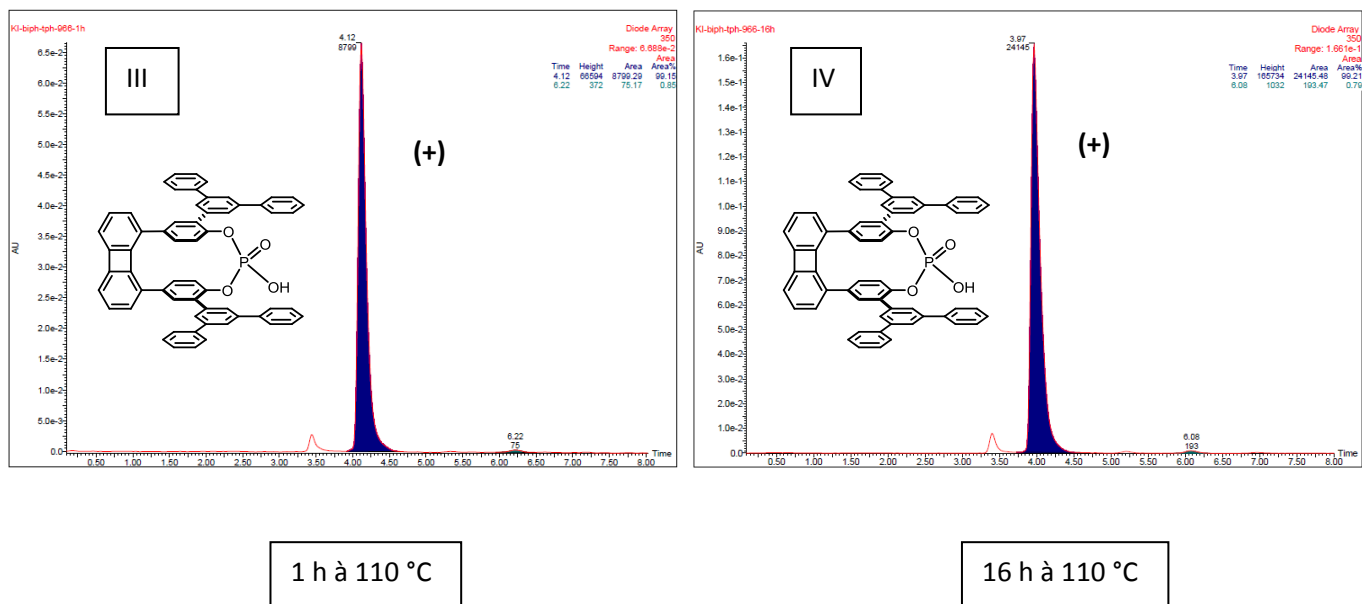


Figure 25.

Ainsi, les acides phosphoriques à espaceur biphenylène sont configurationnellement stables jusqu'à 110 °C. De plus, ils ont l'avantage d'être très stables chimiquement, là où leurs homologues en série ferrocène commencent à se dégrader à partir de 60 °C.

IV. Conclusion

Nous avons développé deux nouvelles familles d'acides phosphoriques à chiralité planaire basées sur un motif [3,3]-paracyclophane et [4,3]-paracyclophane respectivement (figure 26). Une méthode de dédoublement d'acides phosphoriques, via l'utilisation d'auxiliaires chiraux a été utilisée avec succès. Une large librairie d'acides phosphoriques à structure [3,3]-paracyclophane constituée d'un motif 1,1'-ferrocènediyle a été synthétisée. Par la suite, l'acide phosphorique à structure [4,3]-paracyclophane possédant un motif biphenylène a été développé. Il est plus stable et possède également une structure plus rigide que ses analogues ferrocénique. Nous allons maintenant évaluer le potentiel de ces catalyseurs en organocatalyse énantiosélective.

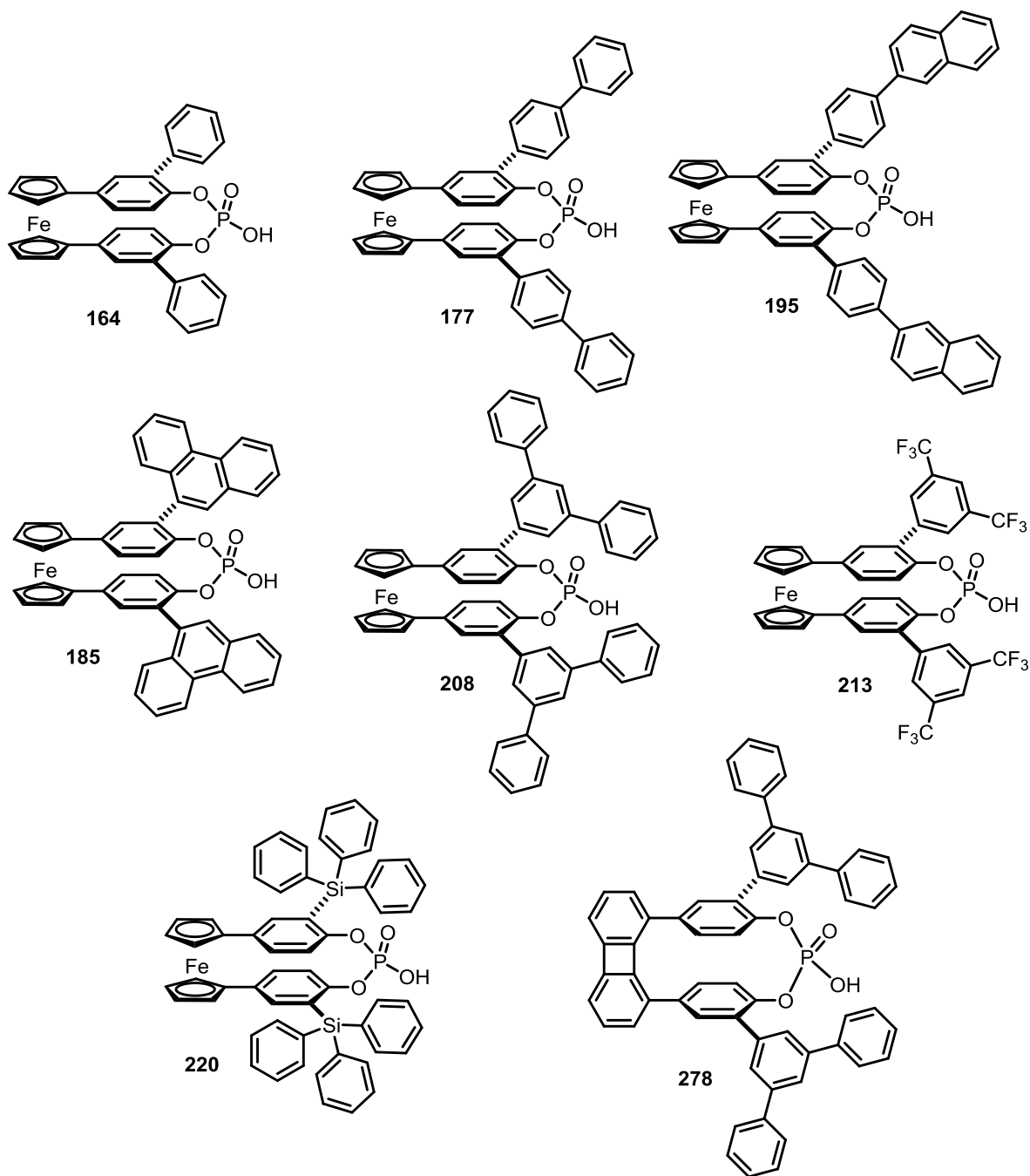


Figure 26.

Chapitre 2 : Evaluation des acides en organocatalyse énantioselectives et synthèse de phosphoramides

Chapitre 2 : Evaluation des acides en organocatalyse énantiosélective et synthèse de phosphoramides

Après avoir synthétisé cette nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire, nous avons voulu évaluer leur potentiel en tant qu'organocatalyseur, comme acides de Brønsted chiraux, aussi bien en termes d'activité catalytique que d'induction asymétrique. Pour cela, nous nous sommes d'abord intéressés à des réactions connues dans la littérature, catalysées par des acides phosphoriques chiraux.¹⁰⁷

I. Premiers essais en organocatalyse

1) Réaction de type Mannich

En premier lieu, nous avons envisagé une réaction de type Mannich, où l'acétylacétone **32** est additionnée sur l'imine **36**. Cette réaction, catalysée par des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL a été reportée par Terada en 2004.³² De très bons résultats ont été obtenus par Terada, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95 %, selon la nature des substituants portés en position 3,3' du squelette binaphtyle du catalyseur (Schéma 96).

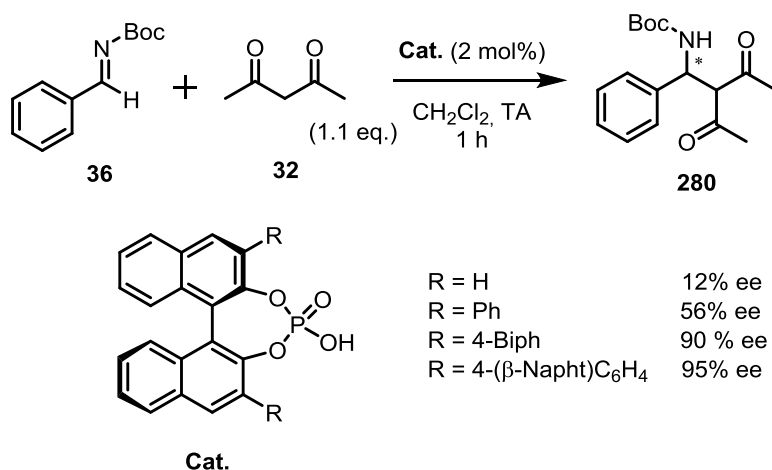


Schéma 96.

Nous avons testé les nouveaux acides à structure ferrocénique dans cette réaction, dans les mêmes conditions opératoires, à savoir dans le dichlorométhane et à température ambiante, pendant 14 h. Les résultats suivants ont été obtenus (Tableau 3) :

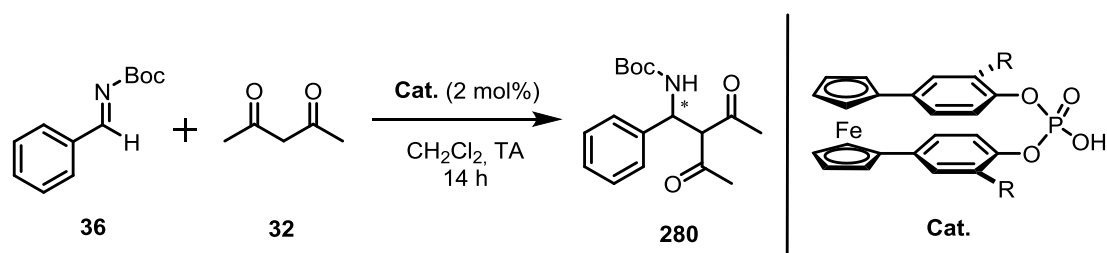
				
Entrée	Cat	R	Rendement %	ee %
1	220	SiPh ₃	40	2
2	208	<i>meta</i> -terphényle	22	15
3	195	4-(β-naphtyl)-C ₆ H ₄	47	16
4	177	4-Biphényle	56	21
5	164	Phényle	35	37

Tableau 3.

Dans un premier temps, nous avons constaté une activité catalytique moindre que celle observée avec les acides phosphoriques dérivés du BINOL. En effet, nous n'avons jamais obtenu une conversion totale pour cette réaction quelque soit l'acide phosphorique utilisé. Le meilleur rendement obtenu est de 56 %, quand l'acide phosphorique porte des substituants 4-biphényle (entrée 4). On remarque également une grande modulation de l'excès énantiomérique dans cette réaction, suivant les groupements aromatiques portés par l'acide phosphorique. En effet, l'acide phosphorique **220**, portant des groupements SiPh₃, donne un excès énantiomérique de 2 % (entrée 1) alors que l'acide phosphorique **164**, portant des groupements phényles moins volumineux, nous permet d'atteindre un excès énantiomérique de 37 %. Dans le cas de l'étude réalisée par Terada, il semble y avoir une corrélation directe entre la taille du substituant porté en position 3,3' par l'entité BINOL et le niveau d'énantiosélectivité : 12%, 56%, 90% et 95% respectivement pour les substituants H, Ph, 4-Biphényle et 4-(β-naphtyl)phényle. Dans notre cas, nous n'observons pas la même tendance puisque c'est le substituant le moins volumineux (phényle) qui conduit au meilleur niveau d'énantiosélectivité (37%).

2) Réaction de Friedel-Crafts

Dans un deuxième temps, nous avons envisagé une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts, qui met en jeu les entités indole **63** et chalcone **118**. Cette réaction peut être catalysée par des acides phosphoriques chiraux pour induire de l'énantiosélectivité. Elle a été reportée dans un premier temps en 2008 par He et Zhou qui ont utilisé des acides phosphoriques dérivés du [H₈]-BINOL et ont obtenu des excès énantiomériques allant jusqu'à 56 %.¹⁰⁸ Par la suite, Akiyama a montré en 2010 qu'il était possible d'augmenter les excès énantiomériques jusqu'à 92 %, avec des acides phosphoriques dérivés

du BINOL, en utilisant un mélange de solvants mésitylène/DCE et en réalisant la réaction à -40°C (Schéma 97).³⁸

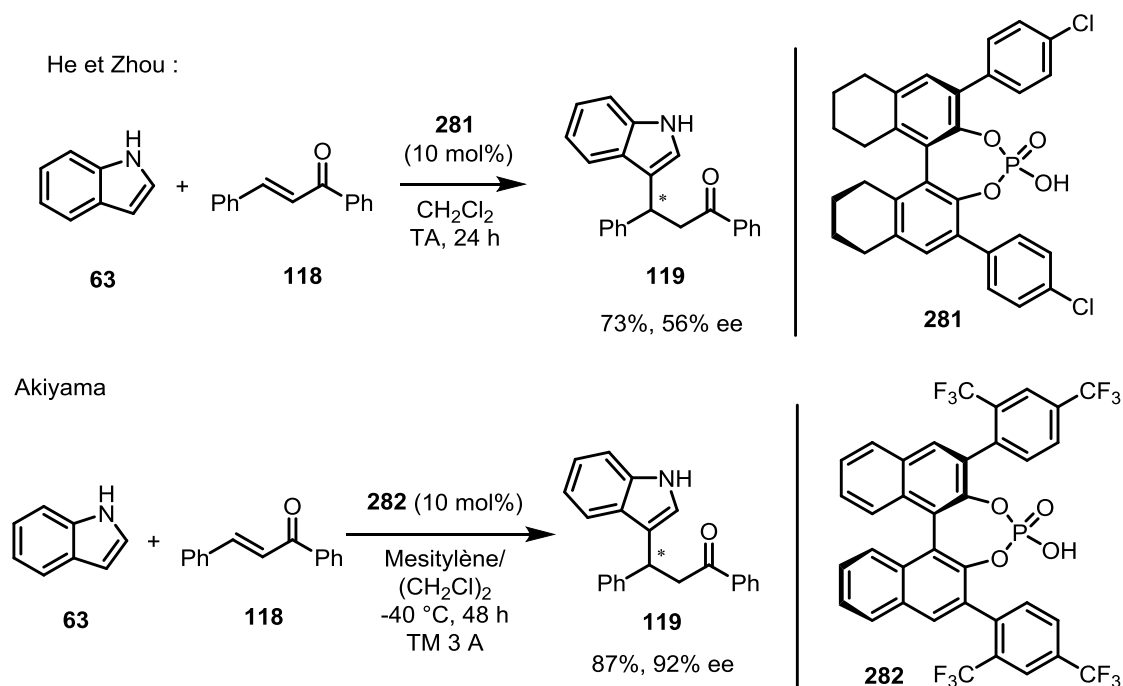


Schéma 97.

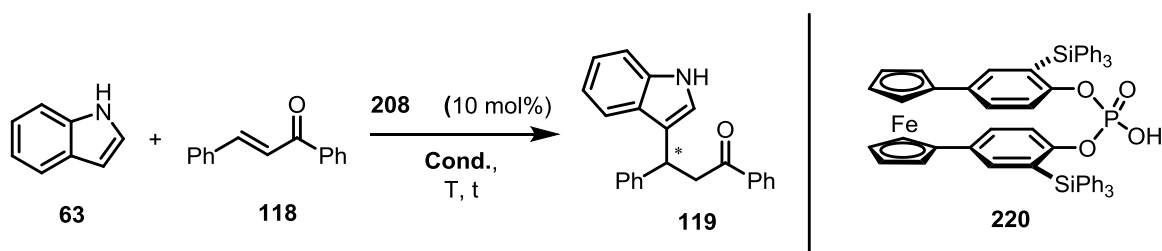
Nous avons donc testé les nouveaux acides phosphoriques à chiralité planaire dans cette réaction d'alkylation de Friedel-Crafts : les résultats sont présentés ci-dessous (tableau 4).

Entrée	Cat.	X	R =	Rendement %	ee %
1	195	Ferrocène	4-(β-naphtyle)-C ₆ H ₄	58	10
2	164	Ferrocène	Phényle	31	14
3	185	Ferrocène	9-Phenanthryle	37	17
4	177	Ferrocène	4-Biphényle	75	24
5	213	Ferrocène	3,5-CF ₃ -C ₆ H ₃	-	-
6	208	Ferrocène	<i>meta</i> -terphényle	24	44
7	220	Ferrocène	SiPh₃	13	69
8	278	Biphénylène	<i>meta</i> -terphényle	28	50

Tableau 4.

Nous avons constaté une activité catalytique moindre que celle observée avec les acides phosphoriques dérivés du BINOL. Après 24 heures de réaction, la conversion n'est pas totale et les produits d'alkylation sont obtenus avec des rendements compris entre 13 et 75%, selon la nature des substituants portés par le catalyseur. L'acide phosphorique ferrocénique **213** portant des substituants 3,5-CF₃-C₆H₃ (entrée 5) ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré en raison de sa très faible solubilité dans les conditions de la réaction. La modulation de l'excès énantiomérique est très importante, en fonction des substituants portés par l'acide phosphorique ferrocénique. Nous obtenons des excès énantiomériques modestes de 10 à 24 % lorsque l'acide phosphorique est substitué par des groupements phénanthryle, biphenyle, phényle ou 4(β-naphtyl)phényle (entrées 1 à 4). Avec un acide phosphorique **208** portant des groupements terphényle (entrée 5), un excès énantiomérique modeste de 44% est obtenu. En revanche, il a été possible d'obtenir un excès énantiomérique de 69 % dans le cas où l'acide phosphorique **220** porte des substituants SiPh₃ (entrée 7). Enfin, l'utilisation de l'acide phosphorique **278** possédant un espaceur biphenylène et des substituants terphényles permet d'augmenter l'énantiosélectivité par rapport à son homologue ferrocénique, passant de 44% à 50% d'excès énantiomérique (entrée 8).

Le résultat obtenu dans l'entrée 7 étant prometteur, nous avons fait varier d'autres paramètres pour tenter de l'améliorer, que ce soit en termes de rendement ou d'excès énantiomérique (tableau 5).



Entrée	Solvant	Concentration	Temps	Temp °C	Additif	Rendement %	ee %
1	CH₂Cl₂	0.2 M	24 h	TA	-	13	69
2	CH ₂ Cl ₂	0.05 M	24 h	TA	-	6	62
3	CH ₂ Cl ₂	0.2 M	60 h	TA	-	19	66
4	CH ₂ Cl ₂	0.2 M	24 h	40	-	6	50
5	Toluène	0.2 M	24 h	TA	-	25	55
6	DCE	0.2 M	24 h	TA	-	- ^a	42
7	CHCl ₃	0.2 M	24 h	TA	-	21	18
8	CH ₂ Cl ₂	0.2 M	24 h	TA	TM 3 A	- ^a	54
9	CH ₂ Cl ₂	0.2 M	24 h	TA	TM 4 A	- ^a	50

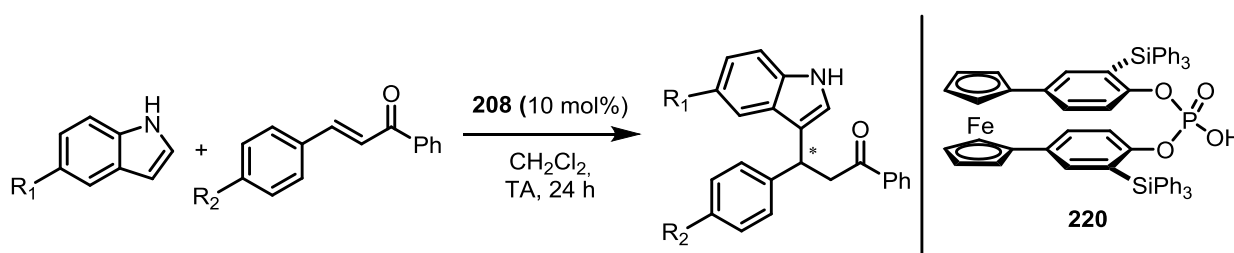
^a En raison des faibles conversions, les excès énantiomériques ont été mesurés sur le mélange de produit et réactifs de départ.

Tableau 5.

Avec l'acide phosphorique **220** portant des groupements SiPh₃, comme catalyseur, différents paramètres réactionnels ont été modifiés. En effectuant la réaction dans le DCM, nous avons modifié

la concentration (entrée 2), le temps (entrée 3) ou encore la température (entrée 4). Toutefois, aucune de ces modifications n'a permis d'améliorer les résultats. Le solvant de la réaction a également été modifié. L'utilisation de DCE ou de toluène ne permet pas d'améliorer l'énantioselectivité (entrées 5 et 6). L'utilisation d'un solvant plus polaire comme le chloroforme (entrée 7) conduit à une baisse de l'excès énantiomérique. Akiyama avait montré que l'utilisation de tamis moléculaire 3A augmentait la vitesse de la réaction.³⁸ Dans notre cas, nous observons l'effet inverse, l'utilisation de tamis moléculaire 3A ou 4A a pour conséquence d'abaisser le taux de conversion de la réaction (entrées 8 et 9).

Par la suite, nous avons étendu la réaction à d'autres substrats, tels que des indoles plus riches en électrons et des chalcones appauvries ou enrichies électroniquement. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.



Entrée	R ₁ =	R ₂ =	Produit	Rendement %	ee %
1	H (63)	H (118)	119	13	69
2	H (63)	NO ₂ (283)	284	16	26
3	H (63)	OMe (285)	286	-	-
4	OMe (287)	H (118)	288	18	74
5	OMe (287)	NO ₂ (283)	289	32	71
6	OMe (287)	OMe (285)	290	-	-

Tableau 6.

Dans la réaction de l'indole **63** avec l'énone **283** activée par un groupement nitro en position *para* (entrée 2) le rendement et l'excès énantiomérique sont faibles. L'emploi d'un indole portant un groupement methoxy en position 5 (entrée 4) nous a permis d'obtenir un excès énantiomérique de 74 %. En revanche, la réaction de l'indole portant un groupement methoxy en position 5 avec l'énone activée par un groupement nitro se fait avec un meilleur rendement (32%) et donne un excès énantiomérique de 71 % (entrée 5). Enfin, aucune réactivité n'est observée lorsqu'on effectue la réaction sur des chalcones portant des groupements électro-donneurs sur l'aromatique (entrées 3 et 6).

Les modifications structurales apportées aux substrats ont permis d'atteindre des niveaux d'énantiosélectivité de 74%. Toutefois, les taux de conversions et les rendements isolés en produits d'alkylation restent faibles. Afin de disposer de catalyseurs présentant de meilleures activités catalytiques, nous avons envisagé de préparer des catalyseurs analogues où la fonction acide

phosphorique serait remplacée par une fonction acide thiophosphorique ou une fonction *N*-triflyl phosphoramidate.¹⁰⁹

II. Synthèse d'acides thiophosphoriques et de phosphoramides

1) Introduction

En catalyse acide, l'acidité est une constante thermodynamique importante à prendre en compte,¹¹⁰ car pour certaines réactions, l'activité du catalyseur peut être corrélée directement à sa valeur de pKa.¹¹¹ Dans le cas des acides phosphoriques, trois paramètres principaux ont été identifiés pour avoir une influence sur la valeur du pKa :

- la nature du squelette carboné
- la nature des substituants portés par le squelette
- la nature de la fonction acide

Li et Cheng,⁶¹ en étudiant une série d'acides phosphoriques, ont montré par calcul DFT que le squelette avait une importance non négligeable, vu qu'il est possible de passer d'un pKa de 2,1 (dans le DMSO) pour l'acide phosphorique dérivé du VAPOL à un pKa de 6,4 (dans le DMSO) pour un acide phosphorique dérivé du TADDOL (figure 27). Aussi, par exemple, ils observent qu'un acide est plus fort quand la conjugaison du système est plus importante. L'acide phosphorique dérivé du BINOL est plus acide d'environ une unité de pKa que l'acide phosphorique dérivé du H₈-BINOL, car il est totalement aromatique.

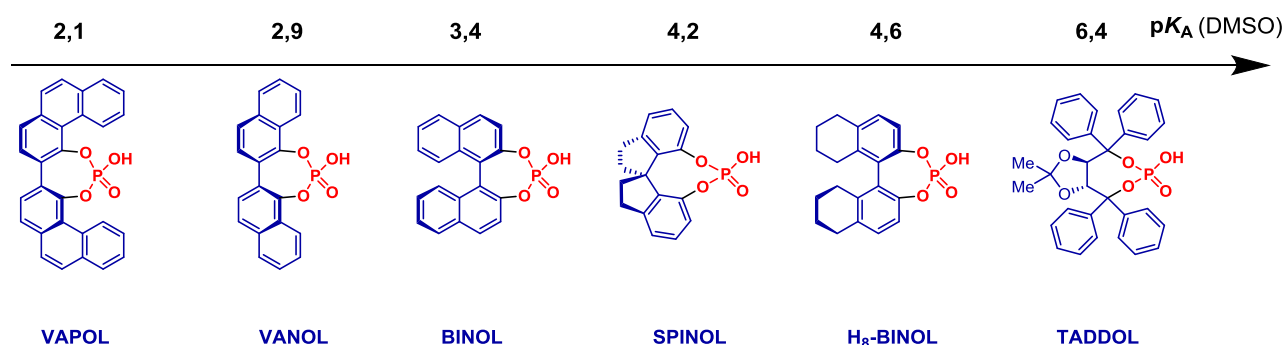


Figure 27.

Pour un squelette donné, les substituants portés ont également un effet sur l'acidité.^{61,111} Par exemple, pour les acides phosphoriques dérivés du BINOL, Li et Cheng ont montré que la substitution en position 3,3', pouvait modifier jusqu'à 1 unité la valeur du pKa.⁶¹ L'acide phosphorique dérivé du BINOL, avec des groupements électro-attracteurs, comme le *para*-trifluorométhyle possède un pKa de 2,6 (dans le DMSO) alors que l'acide avec des substituants phényles possède un pKa de 3,5 (figure

28). Il ne s'agit pas d'un changement très important du pKa, mais cela montre que l'on peut moduler l'acidité en modifiant la nature des substituants 3,3'.

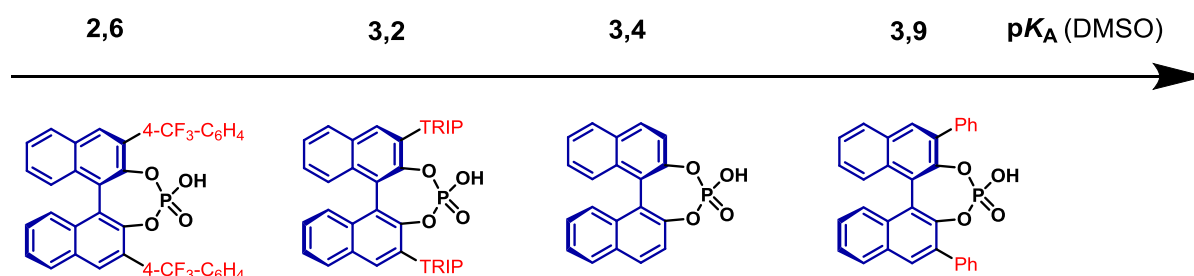


Figure 28.

Enfin, la dernière façon de modifier l'acidité est de remplacer la fonction acide phosphorique par une fonction acide thiophosphorique ou phosphoramide (figure 29). Li et Cheng⁶¹ ont montré que le pKa d'un acide thiophosphorique est supérieur d'environ deux unités de pKa par rapport à l'acide phosphorique correspondant. Les acides dithiophosphoriques sont fortement acides, avec une valeur de pKa de -4,2 (dans le DMSO). Rueping et Leito¹¹¹ ont montré par des mesures spectroscopiques que les *N*-triflyl phosphoramides sont, eux aussi, très acides avec des valeurs de pKa autour de 6,4 (dans l'acétonitrile). Dans l'acétonitrile, le pKa d'un acide est globalement plus élevé que dans le DMSO. Cette différence est directement liée à la dissociation de l'acide d'un solvant à l'autre. Machado a montré qu'il est possible de corréler la valeur du pKa dans le DMSO avec la valeur du pKa dans l'acétonitrile de manière linéaire.¹¹² Ainsi, la valeur du pKa des *N*-triflyl phosphoramides dans le DMSO (- 3,6) a été indiquée pour comparer l'influence des 4 fonctions.

Ainsi la modification de la fonction acide permet de faire varier de manière importante la valeur du pKa.

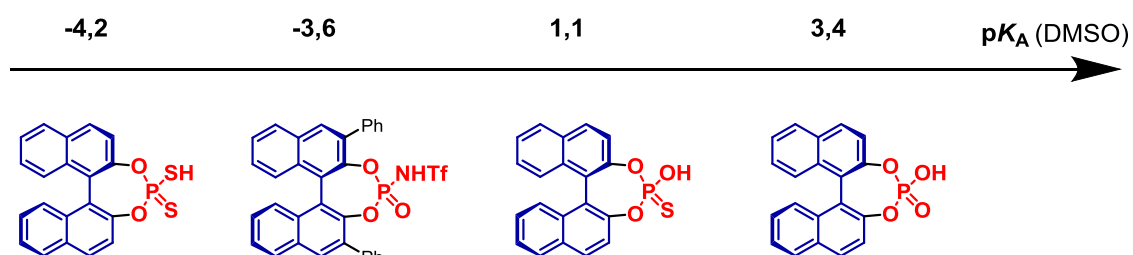


Figure 29.

Sur la base de ces données de la littérature et afin d'améliorer l'activité catalytique des catalyseurs à chiralité planaire, nous avons envisagé d'introduire d'autres fonctions à caractère plus acide que les acides phosphoriques. Parmi les différentes fonctions acides de Brønsted, nous avons envisagé les fonctions suivantes :

- les acides thiophosphoriques, analogues des dérivés de BINOL décrits par Yamamoto en 2008.⁴¹
- les *N*-triflyl phosphoramides, décrits en série BINOL par Yamamoto en 2006.⁴⁰

- les bisphosphorylimides, décrits en série BINOL par List en 2012.⁵⁷

2) Acides thiophosphoriques

Pour accéder aux acides thiophosphoriques, nous avons envisagé de partir des acides phosphoriques correspondants. Nous avons retenu la possibilité de transformer les acides phosphoriques en phosphoramides qui sont généralement obtenus par réaction d'une amine sur un chlorophosphate, lui-même obtenu à partir de l'acide phosphorique correspondant. Les acides thiophosphoriques peuvent quant à eux être obtenus à partir des phosphoramides en transformant la liaison P-N en liaison P-S dans des conditions douces (schéma 98).

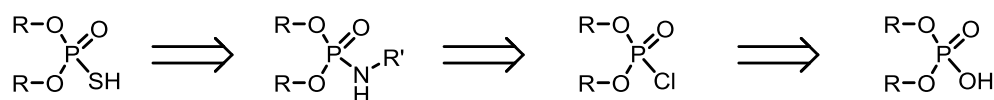


Schéma 98.

Récemment, Jang a obtenu efficacement le phosphoramide **291b**, à partir du diphenyl phosphate **291**, en effectuant en premier lieu une réaction de type Appel, en présence de triphénylphosphine et de trichloroacétonitrile dans le DCM, suivie de l'addition de la benzylamine sur le chlorophosphate **291a** intermédiaire (schéma 99).^{113,114}

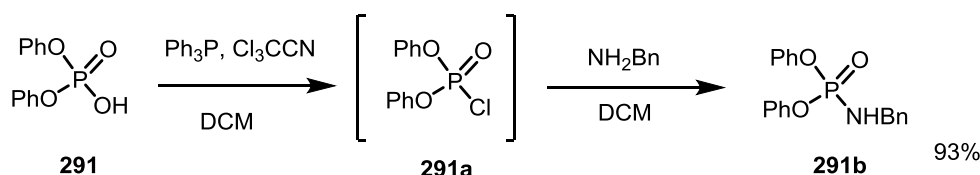


Schéma 99.

En s'inspirant de ces travaux, nous avons mis en réaction l'acide phosphorique (+)-**208** portant des groupements *meta*-terphényle dans les conditions de la réaction de Appel indiquées ci-dessus. Le chlorophosphate (+)-**292** est formé avec un rendement de 85% (schéma 100).



Schéma 100.

Le chlorophosphate (+)-**292** a ensuite été mis en réaction avec la benzylamine, en présence de triéthylamine, mais seul le produit de départ a été récupéré (schéma 99). Nous avons envisagé que ce manque de réactivité pourrait être lié à un encombrement stérique trop important entre les groupements *meta*-terphényle et l'aromatique de la benzylamine.

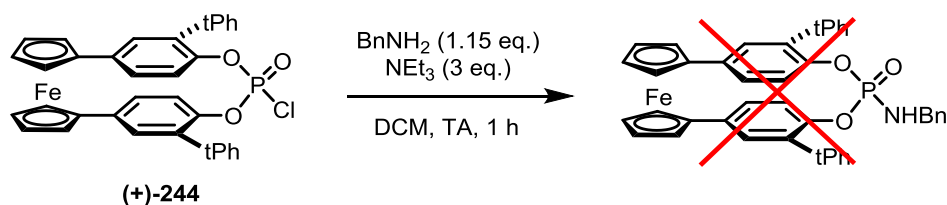


Schéma 101.

Nous avons alors décidé de faire réagir une amine moins encombrée, comme l'allylamine (schéma 102). Dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons isolé le phosphoramide **293** et le chlorophosphate de départ **292** en rapport 1:1 environ. Ces deux composés sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

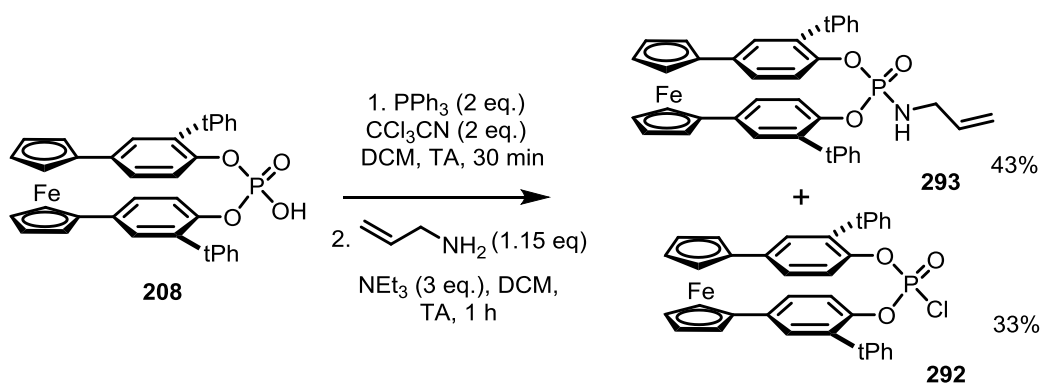
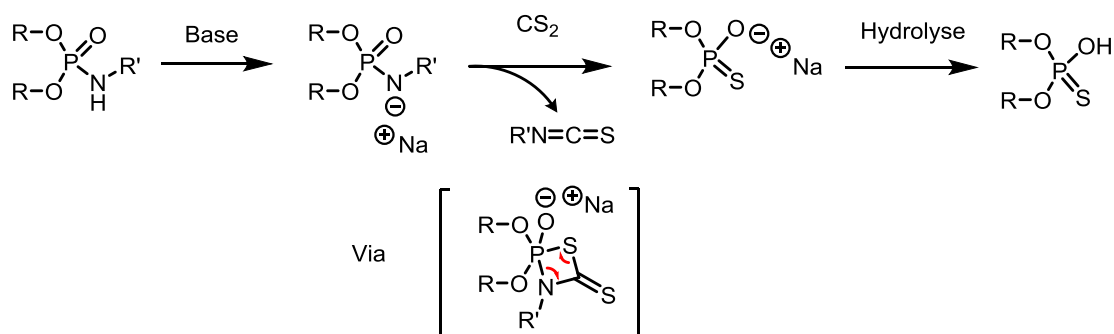


Schéma 102.

En 1976, Stec¹¹⁵⁻¹¹⁷ a montré que la fonction azotée d'un phosphoramidate pouvait être activée par une base et que l'intermédiaire formé pouvait réagir avec le disulfure de carbone (schéma 103). L'addition de disulfure de carbone conduit aux dérivés thioisocyanate d'une part et d'autre part à l'espèce thio-phosphorylé selon un processus comparable à la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.



Shéma 103.

Le phosphoramide **293** a donc été mis en réaction avec CS₂ en présence de tert-butylate de potassium,¹¹⁸ mais aucune conversion du produit de départ n'a été observée, que ce soit dans les conditions décrites, à température ambiante, ou bien en effectuant la réaction à 60 °C (schéma 104). Le manque de réactivité peut s'expliquer par la nature du substituant de l'azote, puisque la plupart de ces transformations sont décrites avec des amines portant des groupements phényles ou benzyles.^{118,119}

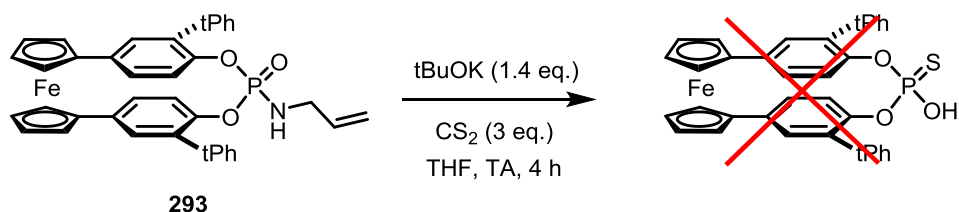


Schéma 104.

Nous avons choisi de ne pas pousser plus loin l'étude d'une approche synthétique aux acides thiophosphoriques, car en parallèle, nous avons réussi à obtenir les *N*-triflyl phosphoramides. Ces derniers paraissent plus intéressants, car ils sont à priori plus acides.¹¹¹

3) *N*-triflyl phosphoramides

La stratégie employée pour obtenir les *N*-triflyl phosphoramides consiste à introduire le groupe (trifluorométhane)sulfonamide sur un chlorophosphate.

En utilisant les conditions décrites par Tomooka,¹²⁰ c'est-à-dire en effectuant la réaction en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile, à 60 °C, le chlorophosphate énantiopur (+)-292 a été transformé en *N*-triflyl phosphoramide énantiopur (+)-294 avec un bon rendement de 78 % sur les 2 étapes (schéma 105).

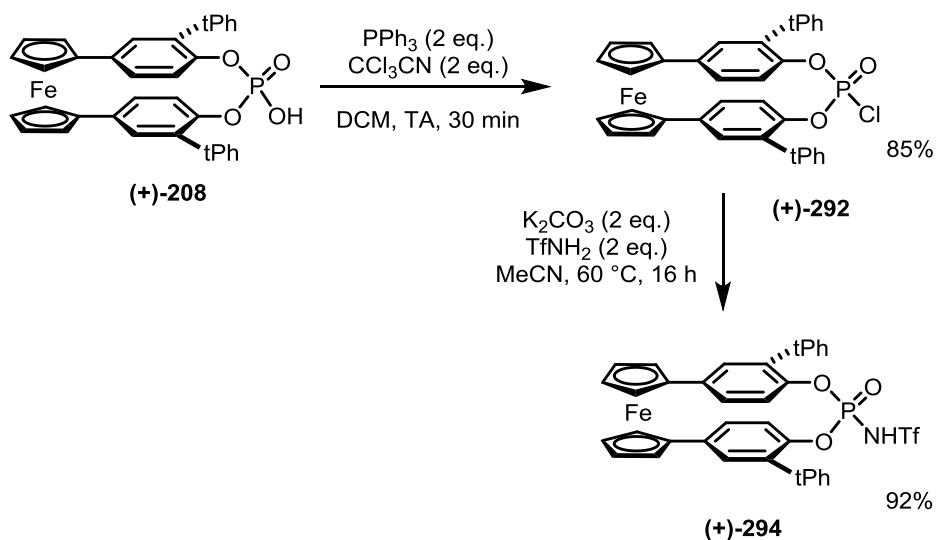


Schéma 105.

Il a été possible d'appliquer la même séquence réactionnelle à l'acide phosphorique possédant un espaceur biphenylène. L'acide phosphorique énantiopur (+)-278 est d'abord transformé en chlorophosphate (+)-295, puis en *N*-triflylphosphoramide (+)-296. Un rendement global de 77 % a été obtenu sur les 2 étapes (schéma 106).

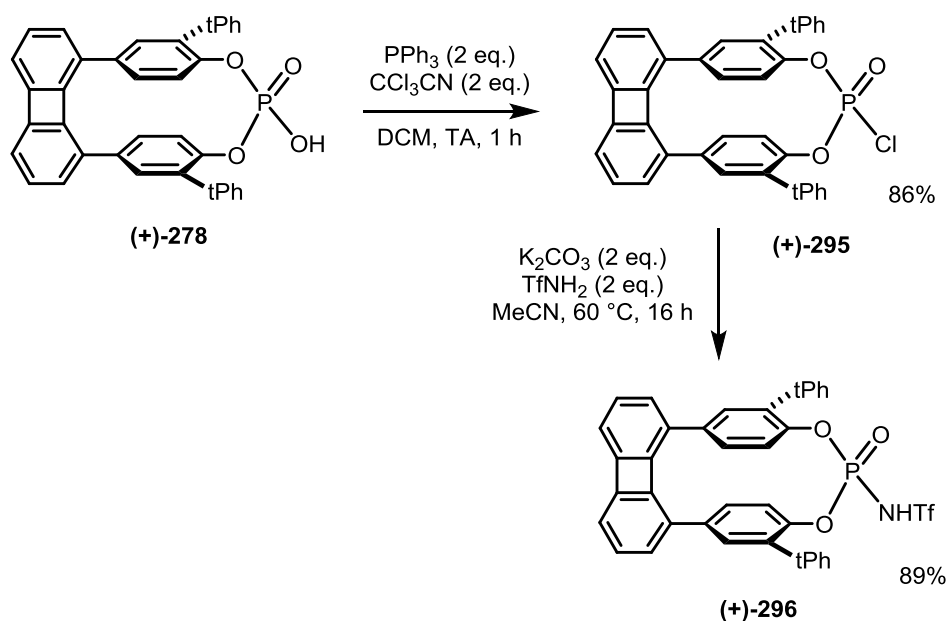


Schéma 106.

En revanche, cette méthode s'est révélée infructueuse pour synthétiser le *N*-triflylphosphoramide (+)-**299**, possédant un espaceur ferrocène et des groupements SiPh₃. D'abord, nous avons voulu transformer l'acide phosphorique (+)-**220** en chlorophosphate (+)-**297**. Dans les conditions de la réaction d'Appel, uniquement l'acide phosphorique de départ a été récupéré. Le manque de réactivité pourrait s'expliquer par l'encombrement des groupements SiPh₃ et de la triphénylphosphine lors de la réaction. Nous nous sommes alors tournés vers d'autres conditions pour effectuer cette même transformation avec pour critère de choix, l'utilisation de réactifs peu volumineux. La réaction entre l'acide phosphorique énantiopur (+)-**220** et le chlorure d'oxalyle conduit au chlorophosphate (+)-**297** avec un rendement non optimisé de 37 % (schéma 107).¹²¹

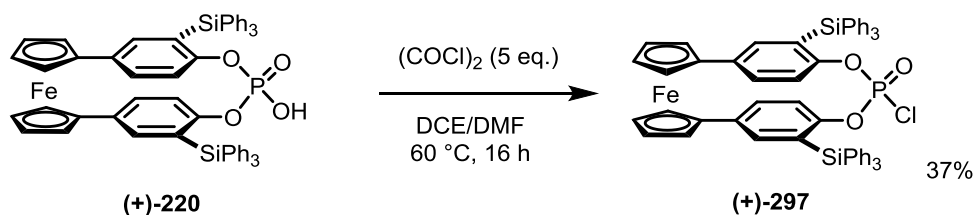


Schéma 107.

Après avoir obtenu le chlorophosphate (+)-**297**, nous avons testé les conditions de Tomooka, utilisées précédemment pour obtenir le *N*-triflylphosphoramide, mais uniquement du produit de départ est observé. Nous nous sommes alors tournés vers une voie de synthèse différente, qui permettrait à partir du chlorophosphate, d'accéder en 2 étapes au *N*-triflylphosphoramide. En effet, List a montré qu'il était possible de transformer un chlorophosphate en phosphoramidate intermédiaire avec de l'ammoniac.⁵⁷ Le chlorophosphate (+)-**297**, précédemment synthétisé est donc mis en réaction dans le THF avec de l'ammoniac gazeux qui est condensé dans le milieu réactionnel. Ceci conduit au phosphoramidate (+)-**298** qui réagit ensuite avec du *N*-phényltryflimide PhNTf₂, pour conduire au *N*-triflyl phosphoramide (+)-**299** avec un rendement global de 66 % sur les 2 étapes (schéma 108).

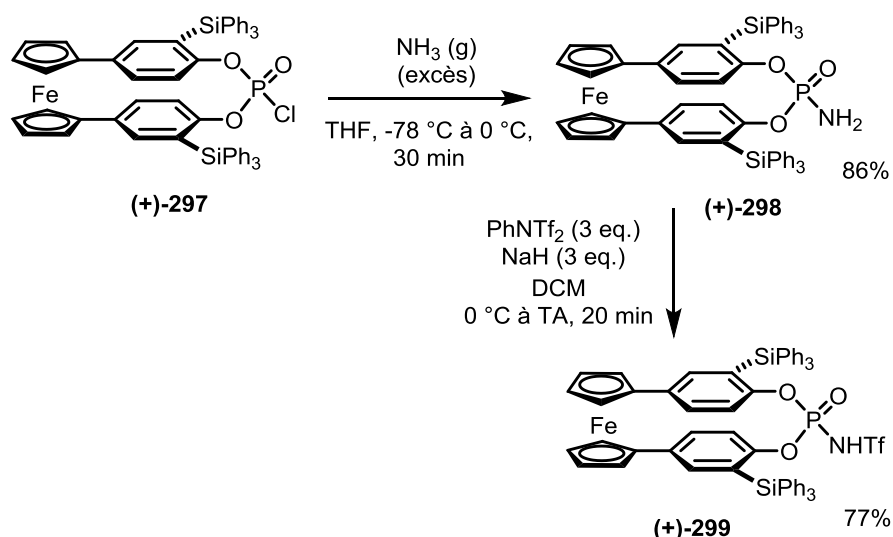
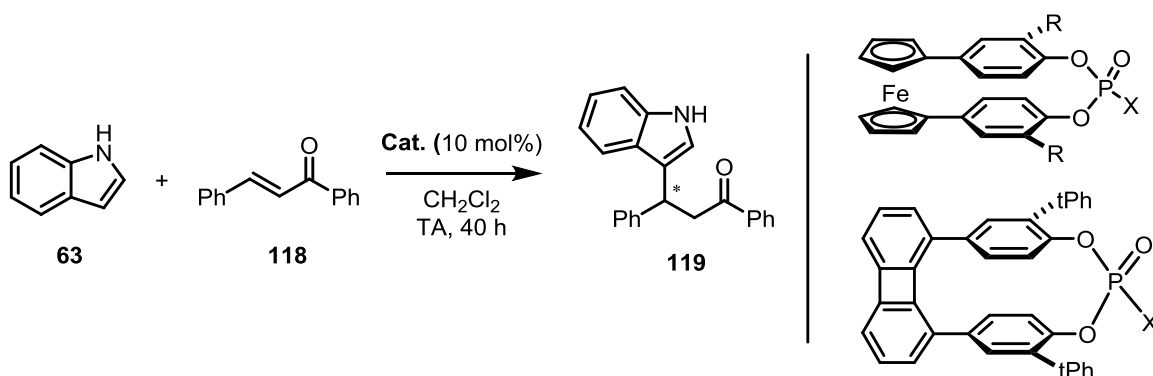


Schéma 108.

Les *N*-triflyl phosphoramides que nous avons synthétisés ont alors été testés dans la réaction d'addition de l'indole **63** sur la chalcone **118**, déjà présentée dans le tableau 4, dans le but d'augmenter la faible conversion de la réaction.



Entrée	Cat.	Espaceur	R =	X =	Rendement %	ee %
1 ^a	208	Ferrocène	tPh	OH	24	44
2	294	Ferrocène	tPh	NHTf	38	22
3 ^a	220	Ferrocène	SiPh ₃	OH	13	69
4	299	Ferrocène	SiPh ₃	NHTf	12	20
5 ^a	278	Biphénylène	tPh	OH	28	50
6	296	Biphénylène	tPh	NHTf	86	34

^a 24 h de réaction

Tableau 7.

Après 40 h de réaction (tableau 7), la conversion n'est toujours pas totale pour les catalyseurs dérivés du ferrocène (entrées 2 et 4). En revanche, un gain en rendement est observé pour le catalyseur dérivé du biphénylène (entrée 6). Cependant, l'utilisation des *N*-triflyl phosphoramides conduit à une chute importante de l'excès énantiomérique qui passe de 44% obtenu avec l'acide phosphorique à 22% avec **294** (entrées 2), de 69 % à 20% avec **299** (entrée 4) et de 50% à 34% avec **296** (entrée 6).

4) Bisphosphorylimides

Les bisphosphorylimides ont été introduits comme acides en organocatalyse par Benjamin List en 2012. Ces imides sont préparés par réaction entre un chlorophosphate et un phosphoramidate (cf. partie biblio).⁵⁷ Nous avons décidé d'explorer la synthèse de ce catalyseur possédant un squelette paracyclophane chiral. Tout d'abord, le phosphoramidate **(+)-300** est synthétisé à partir du chlorophosphate **(+)-292** et d'ammoniac gazeux avec un rendement de 91% (schéma 109).

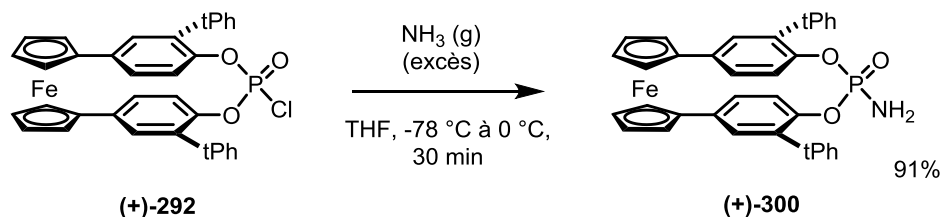


Schéma 109.

Puis, les deux substrats ont été mis en réaction, en présence d'hydruure de sodium dans le THF (schéma 110), mais nous avons obtenu un mélange complexe de produits polaires, non séparables.

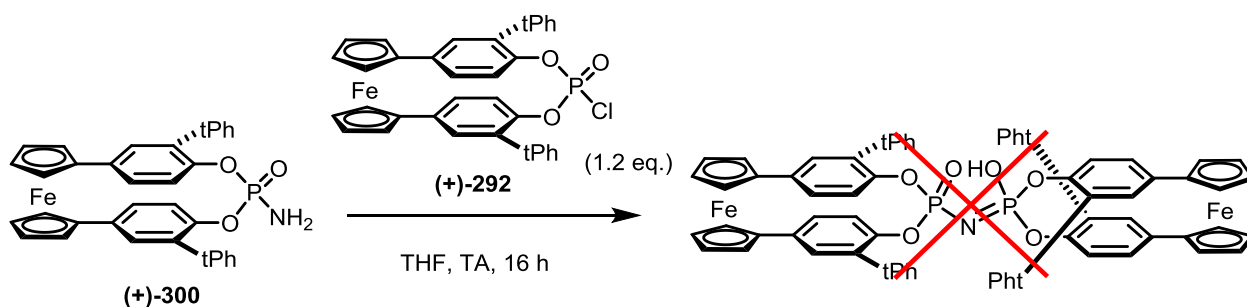


Schéma 110.

III. Réduction de quinoléines

1) Rappels bibliographiques

La réduction énantiosélective de quinolines a été reportée pour la première fois par Zhou en 2003,¹²² par hydrogénation en présence d'un catalyseur d'iridium, possédant comme ligand la MeO-BIPHEP, une diphosphine atropoisomère à motif biphenyle (schéma 111). Zhou obtient les tétrahydroquinolines correspondantes avec de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %.

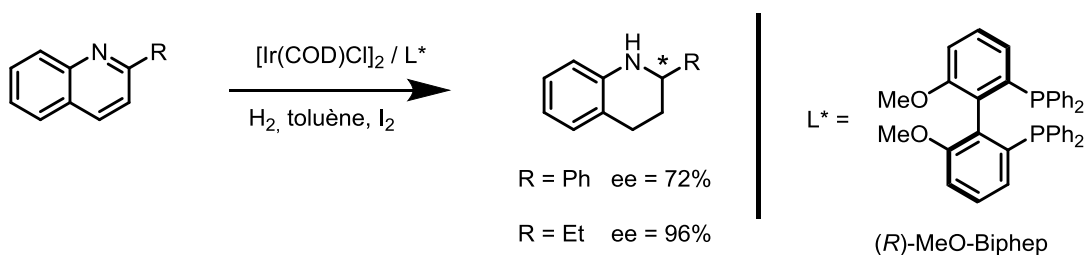


Schéma 111.

Dans le cadre d'une catalyse sans métaux de transition, nous nous sommes intéressés à la réduction de quinoléine organocatalysée par des acides phosphoriques chiraux. Cette réaction nécessite un donneur d'hydrogène, qui transfère deux fois son hydrogène au substrat pour conduire à la tétrahydroquinoléine. Le donneur d'hydrogène est généralement un ester de Hantzsch,^{36,54} mais il peut s'agir aussi d'une benzothiazolidine^{123,124} ou encore de la dihydrophénanthridine (figure 30).¹²⁵

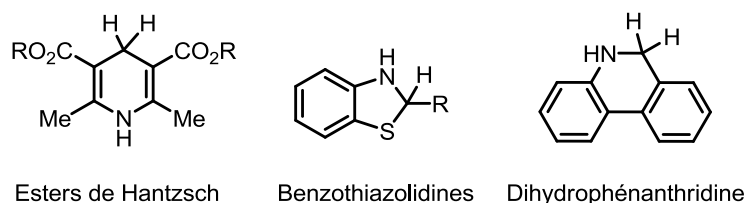


Figure 30.

Le premier exemple de réduction de composés azotés, utilisant un donneur d'hydrogène et catalysée par des acides phosphoriques chiraux, est une réduction de cétimines publiée par Rueping en 2005 (schéma 112).¹²⁶

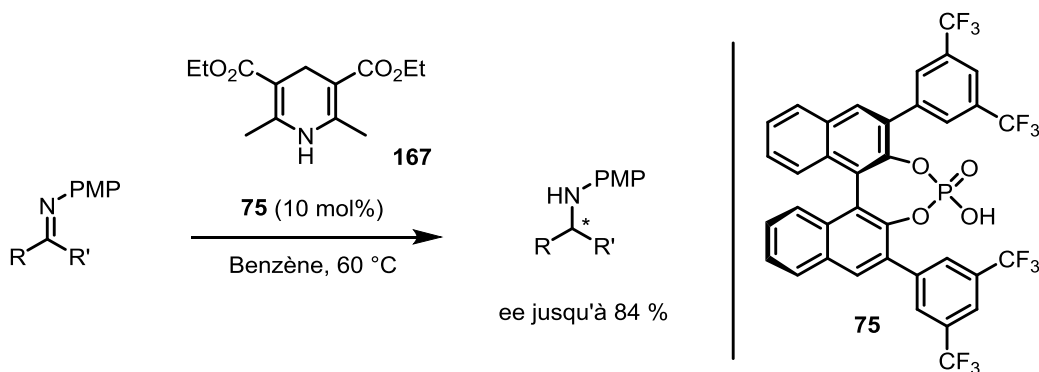


Schéma 112.

En ce qui concerne la réduction de quinoléine, elle a été publiée pour la première fois par Rueping en 2006, tout d'abord en version racémique avec du diphényle phosphate **291** comme catalyseur.¹²⁷ Rueping réalise ensuite la première réduction énantiosélective de quinoléines substituées en position 2, en utilisant des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL, portant différents groupements en position 3,3' (schéma 113).⁵⁴ Les meilleurs résultats sont obtenus avec les substituants 9-phénanthryles, avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la réduction de quinoléines substituées en position 3 et 4 ou encore à la réduction de benzoxazines, de benzothiazines et de quinoxalines.¹²⁸⁻¹³⁰

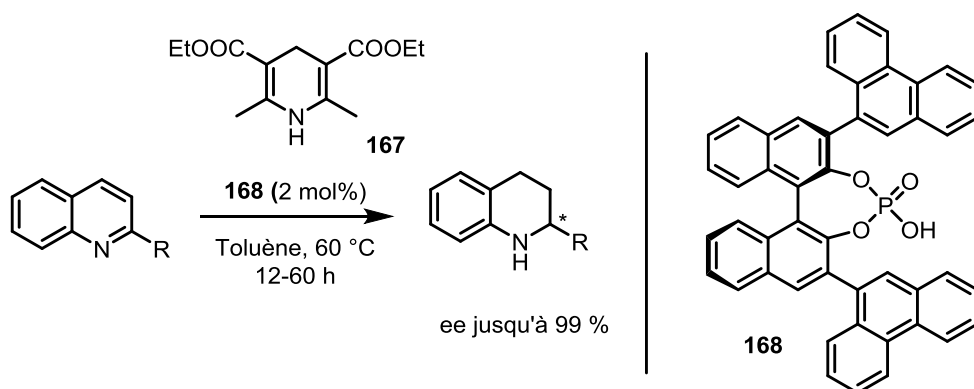


Schéma 113.

La réduction des quinoléines substituées en positions 2 est une réaction en 3 étapes (figure 31). La première est la réduction de la double-liaison en position 4 pour former la dihydroquinoléine intermédiaire sous forme d'énamine. Celle-ci subit, lors d'une deuxième étape, après protonation, une prototropie pour passer à la forme iminium qui va pouvoir subir, lors d'une troisième et dernière étape, la réduction de la double-liaison et former la tétrahydroquinoléine désirée. L'acide phosphorique permet d'activer les substrats que ce soit par interaction de son site acide de Brønsted avec la quinoléine ou de son site basique de Brønsted avec l'ester de Hantzsch.

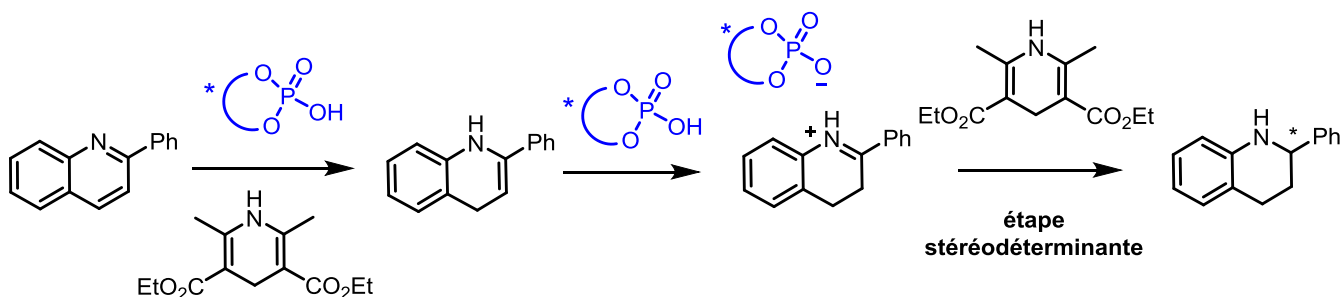
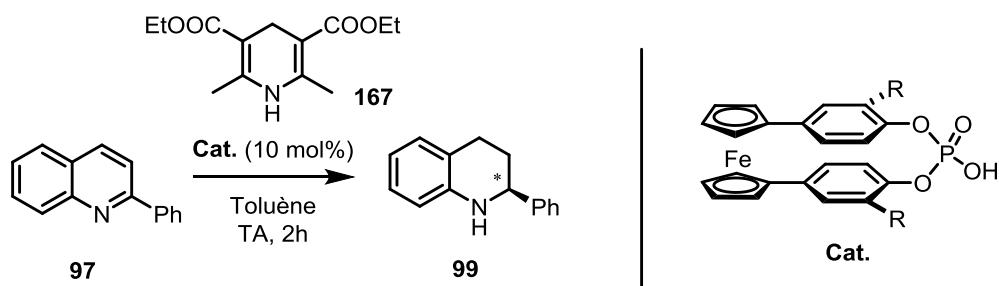


Figure 31.

2) Evaluation des catalyseurs à motif ferrocénique

a) Essais préliminaires

Nous avons choisi la réaction de réduction de quinoléines substituées en position 2 pour évaluer les propriétés catalytiques des nouveaux acides phosphoriques chiraux. Nous avons dans un premier temps testé les catalyseurs à espaceur ferrocène dans la réaction de réduction de la 2-phénylquinoléine **97** par l'ester de Hantzsch **167** comme donneur d'hydrogène. La réaction est effectuée avec 10 mol% de catalyseur. Nous voulons comparer les activités catalytiques et les énantiosélectivités obtenues en fonction de la substitution des acides phosphoriques. Les résultats sont reportés ci-dessous (tableau 8).



Entrée	Cat.	R =	Rendement %	ee %
1	185	9-Phénanthryle	67	26
2	164	Phényle	93	27
3	177	4-Biphényle	90	55
4	213	3,5-CF ₃ -C ₆ H ₃	76	56
5	220	SiPh ₃	91	58
6	208	tertPhényle	93	60

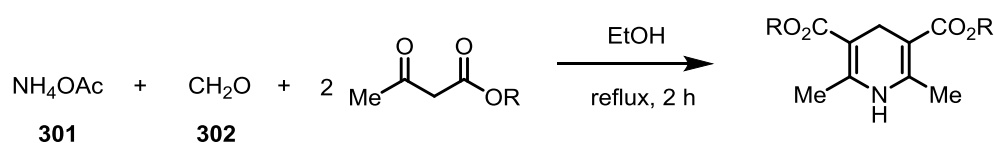
Tableau 8.

En ce qui concerne l'activité catalytique, elle est très bonne. Des conversions totales ont été observées quelque soit le catalyseur, qui plus est, à température ambiante après seulement 2 h de réaction. Rueping effectue la réaction à 60 °C pendant 12 h pour obtenir le même résultat avec les acides phosphoriques dérivés du BINOL comme catalyseurs.⁵⁴

La nature des substituants, portés par le squelette paracyclophane permet de moduler le niveau d'énantiosélectivité. En utilisant l'acide phosphorique **164** portant des substituants phényle (entrée 2), nous obtenons un excès énantiomérique de 27 %. Nous avons alors effectué la réaction avec l'acide phosphorique portant des substituants 9-phénanthryle (entrée 2), car son analogue en série BINOL donne les meilleurs résultats pour cette réaction.⁵⁴ Nous avons obtenu un excès énantiomérique de seulement 26 %. Cela suggère que l'organisation spatiale des substituants des acides phosphoriques à chiralité planaire n'étant pas la même que dans le cas des acides phosphoriques dérivés du BINOL, les relations structure/activité sont différentes dans les deux séries. Avec un substituant 4-biphényle (entrée 3), nous avons pu doubler l'excès énantiomérique (55 %), et l'utilisation de groupements aromatiques appauvris en électrons (entrée 4) permet d'atteindre un excès énantiomérique de 56 %. Nous avons également utilisé un acide phosphorique portant des groupements triphénylsilyles (entrée 5) et dans ce cas, il est possible d'augmenter l'excès énantiomérique jusqu'à 58 %. Enfin, c'est le choix du substituant *meta*-terphényle (entrée 6) qui nous a permis d'atteindre le meilleur résultat, avec un excès énantiomérique de 60%.

b) Variation de l'ester de Hantzsch

Au vu des résultats de la littérature,^{128,129} la nature du donneur d'hydrogène doit permettre de moduler l'excès énantiomérique de la réaction. Nous avons donc décidé d'évaluer différents esters de Hantzsch pour tenter d'améliorer les résultats. Les différents esters de Hantzsch sont synthétisés, avec des rendements modestes à bons, par la méthode décrite par Hantzsch en 1881, mettant en jeu le paraformaldéhyde, l'acétate d'ammonium et l'acétoacétate désiré dans l'éthanol à reflux (tableau 9).^{131,132}



Entrée	Ester de Hantzsch	R =	Rendement %
1	303	Cyclohexyle	72
2	304	neopentyle	47
3	305	Phényle	17
4	306	Benzyle	42
5	307	CH ₂ (C ₆ F ₅)	77
6	308	CH ₂ (2,4-MeO-C ₆ H ₃)	41
7	309	CH ₂ (4-TrO-C ₆ H ₄)	68
8	310	CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	62
9	311	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	65
10	312	CH ₂ (4-MeO-C ₆ H ₄)	78
11	313	CH ₂ (4-tBu-C ₆ H ₄)	82
12	314	CH ₂ (4-Ph-C ₆ H ₄)	63
13	315	CH ₂ (4-BnO-C ₆ H ₄)	71

Tableau 9.

Nous avons commencé par faire varier les fonctions esters, car elles sont facilement modulables et leur nature devrait avoir des effets sur la sélectivité, vu que l'hydruire qui va réagir se trouve à proximité de ces fonctions (figure 32).^{133,134}

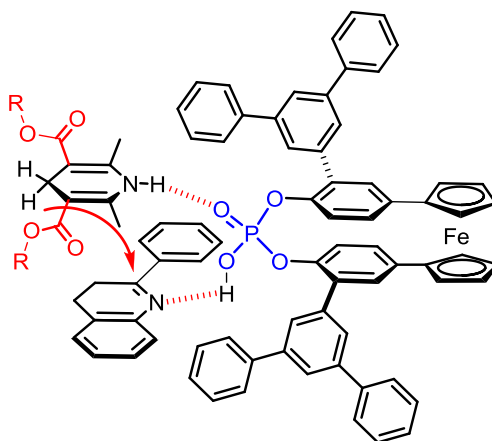
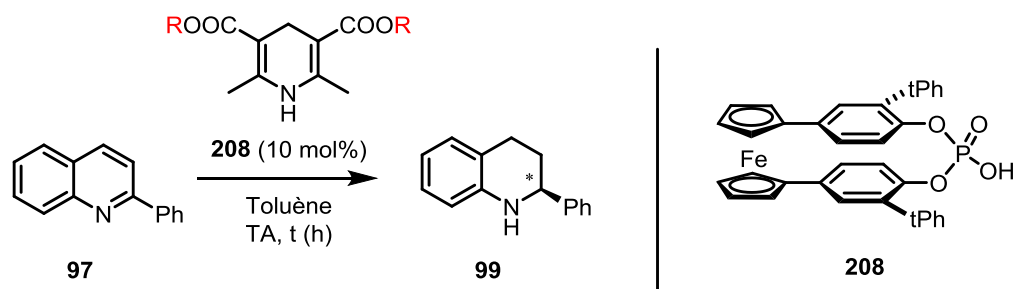


Figure 32.

Pour réaliser le criblage des esters de Hantzsch, nous avons, bien entendu, conservé les meilleures conditions initialement trouvées, à savoir 10 mol% du catalyseur **208** portant les substituants *meta*-terphényles, dans le toluène à température ambiante. Comme attendu, la nature de l'ester permet de moduler le niveau d'énantiosélectivité de la réaction (tableau 10). Le fait d'utiliser un ester méthylique au lieu de l'ester éthylique (entrées 1 et 2) a pour conséquence de diminuer l'excès énantiomérique de 60 % à 50 %. Avec un groupement cyclohexyle, l'excès énantiomérique augmente à 64 % (entrée 3). Un groupement tertibutyle, plus encombrant (entrée 4), permet d'obtenir un excès énantiomérique de 70 %. Le même résultat est obtenu avec le groupement néopentyle (entrée 5). On remarque donc une modulation importante de la sélectivité avec une certaine corrélation entre l'excès énantiomérique et l'encombrement stérique du groupement R.

Nous avons décidé ensuite d'utiliser des esters possédants des groupements aromatiques aryles ou benzyles, qui permettent une plus large modulation des propriétés stériques. Avec R = phényle (entrée 6), nous n'observons pas de réaction. Dans ce cas, l'ester de Hantzsch se dégrade dans les conditions de la réaction et on observe la formation de phénol. En revanche, avec l'ester benzylique **306** (entrée 7), un excès énantiomérique de 74 % a été obtenu. Pour des raisons de solubilité des esters de Hantzsch, nous avons été amené à baisser la concentration de la réaction et nous avons observé une augmentation de l'excès énantiomérique (80% vs 74%) avec l'ester benzylique (entrée 8).

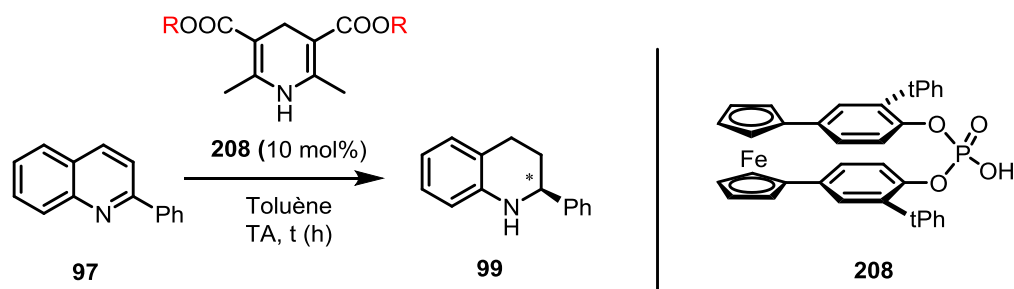


Entrée	Ester de Hantzsch	R =	C (M)	t (h)	Rendement %	ee %
1	316	Methyl	0.05	16 h	73	50
2	167	Ethyle	0.05	2 h	93	60
3	303	Cyclohexyle	0.025	18 h	91	64
4 ^a	98	tButyle	0.05	20 h	73	70
5	304	neopentyle	0.05	2 h	91	70
6	305	Phényle	0.05	3 h	NR	-
7	306	Benzyle	0.05	3 h	73	74
8	306	Benzyle	0.025	3 h	85	80

^a conversion de 80 %

Tableau 10.

L'ester de Hantzsch portant une fonction ester benzylique étant celui qui nous donne les meilleurs résultats, nous avons décidé de moduler sa structure dans le but d'augmenter encore la sélectivité de la réaction (tableau 11). Les essais sont faits à une concentration de 0,025 ou 0,013 M, dépendant de la solubilité de l'ester de Hantzsch. Si on utilise l'ester benzylique possédant un atome de fluor en position para **311** (entrée 6), l'excès énantiomérique est de 80%, inchangé par rapport à l'ester benzylique **306**. En revanche, si on emploie l'ester de Hantzsch perfluoré **307** (entrée 2), on observe une chute de l'excès énantiomérique (63 %). Si on ajoute un groupement trifluorométhyle en position para du groupement benzyle (entrée 5), la sélectivité diminue légèrement (76 %). L'ajout de groupements électro-attracteurs fluorés ne semble donc pas bénéfique pour l'énantiosélectivité de la réaction. Par contre, l'utilisation de l'ester de Hantzsch **312** riche en électrons (entrée 7) semble plus favorable et permet d'atteindre 85 % d'excès énantiomérique. Avec l'ester de Hantzsch **308** où le noyau benzylique est encore plus riche en électrons (entrées 3), on observe une chute de l'excès énantiomérique (66 %). L'ajout en position para de l'ester benzylique, d'un groupement tertbutyle (entrée 8) ou phényle (entrée 9) nous permet de conserver une bonne énantiosélectivité. En revanche, l'utilisation d'un groupement très encombrant et donneur en position *para*, tel que le groupement trityloxy (entrée 4) a pour effet de faire chuter fortement l'excès énantiomérique (74 %). Le meilleur résultat a été obtenu avec un groupement benzyloxy (entrée 10) en position para de l'ester de Hantzsch benzylique (ee = 88%). La charge catalytique de l'acide phosphorique a pu être diminué jusqu'à 5 mol% sans perte d'activité, ni d'énantiosélectivité.



Entrée	Ester de Hantzsch	R =	C (M)	Rendement %	ee %
1	306	Benzyle	0.025	85	80
2 ^a	307	CH ₂ (C ₆ F ₅)	0.025	82	63
3	308	CH ₂ (2,4-MeO-C ₆ H ₃)	0.025	86	66
4 ^b	309	CH ₂ (4-TrO-C ₆ H ₄)	0.013	76	74
5	310	CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	0.025	85	76
6	311	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	0.025	100	80
7	312	CH ₂ (4-MeO-C ₆ H ₄)	0.025	82	85
8	313	CH ₂ (4-tBu-C ₆ H ₄)	0.025	95	85
9	314	CH ₂ (4-Ph-C ₆ H ₄)	0.013	73	86
10 ^c	315	CH ₂ (4-OBn-C ₆ H ₄)	0.013	91	88

^a 5 h de réaction. ^b 0.5 h de réaction. ^c Avec 5 mol% de catalyseur, le même excès énantiomérique est obtenu.

Tableau 11.

D'autres paramètres réactionnels, comme la température ou la nature du solvant (toluène, benzène, xylène, dichlorométhane, THF) ont été modifiés. Ce sont les solvants aromatiques qui donnent les meilleurs résultats, avec le toluène en première place. Enfin, nous avons également testé l'influence que pourrait avoir l'ajout de tamis moléculaire 4 et 5 Å dans le milieu réactionnel, mais les mêmes excès énantiomériques ont été obtenus.

D'autres modifications apportées aux esters de Hantzsch n'ont pas été en mesure de donner de meilleurs résultats (tableau 12). L'utilisation de la dicétone **317** analogue de l'ester de Hantzsch **167** (entrée 2) a pour conséquence de faire chuter la sélectivité, mais aussi le rendement de la réaction. Nous avons également remplacé les substituants méthyles en α de l'azote par des groupements éthyloxy (entrée 3) : le rendement et l'énantiosélectivité chutent fortement. L'encombrement semblant jouer un rôle négatif sur la réaction, nous avons testé un ester de Hantzsch ne portant pas de substituants (entrée 5), mais une sélectivité encore plus faible a été observée (27 %). Avec des groupements phényles (entrée 4), aucune conversion n'a été observée. Les groupements méthyles apparaissent donc comme les groupements optimaux, en termes de réactivité, mais aussi de sélectivité. Finalement, nous avons modifié la position γ , car c'est à cette position que procède le transfert d'un hydruure, ainsi la modulation à ce niveau pourrait avoir une influence importante. Nous avons utilisé les esters de Hantzsch possédant un groupement méthyle ou un groupement phényle en cette position (entrées 6 et 7), mais aucune conversion n'a été observée.

97 Ester de Hantzsch (2.4 eq.) 208 (10 mol%) Toluène TA, t (h) 99 208				
Entrée	Ester de Hantzsch	t (h)	Rendement %	ee %
1	167	2	93	60
2	317	18	64	40
3	318	5	36	44
4	319	18	NR	-
5	320	24	29	27
6	321	24	NR	-
7	322	16	NR	-

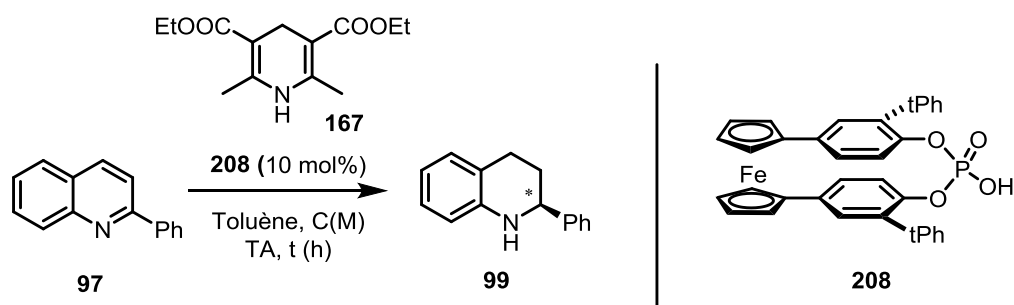
Tableau 12.

En conclusion, la seule position modulable qui nous permet de gagner en sélectivité tout en gardant une très bonne activité catalytique est la fonction ester. L'utilisation d'esters de Hantzsch benzyliques est très favorable à l'énantiosélectivité de la réaction.

c) Influence de la concentration

Lors du criblage des esters de Hantzsch, nous avons remarqué un effet non négligeable de la concentration sur l'excès énantiomérique : avec l'ester de Hantzsch portant des groupements benzyliques, nous avons observé un gain de 6 % d'excès énantiomérique en diluant deux fois plus le milieu réactionnel (tableau 11, entrée 1).

Pour valider ce rôle de la concentration, nous avons effectué plus d'expériences sur la réaction modèle ci-dessous. Ici, l'ester de Hantzsch est un ester éthylique.



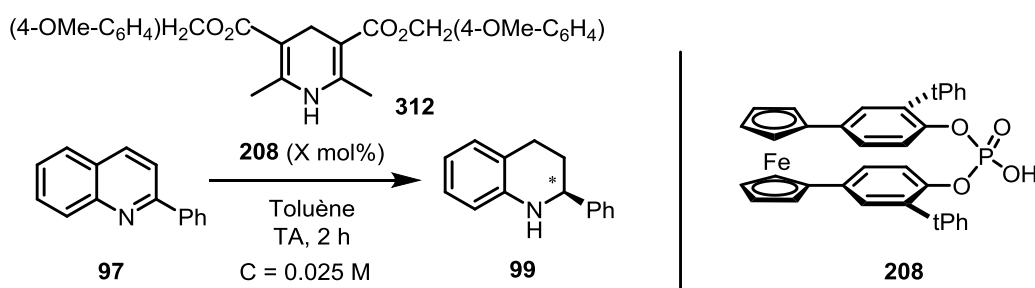
Entrée	C (M)	t (h)	Rendement %	ee %
1	0.100	2	95	62
2	0.050	2	100	63
3	0.006	8	91	58
4	0.003	-	NR	-

Tableau 13.

A une concentration de 0.1 M (entrée 1), la réaction est totale en 2 h et on obtient un excès énantiomérique de 62 %. A une concentration de 0.05 M (entrée 2), on obtient la même sélectivité. Une légère perte en sélectivité est observée à une concentration de 0.0063 M ainsi qu'une activité catalytique moins bonne (entrée 3). Enfin, si on dilue encore, à 0.003 M, aucune conversion n'est observée (entrée 4) après 16 h de réaction. En conclusion, le rôle bénéfique de la dilution observée avec l'ester de Hantzsch benzylique n'est pas observé avec l'ester de Hantzsch éthylique. Par conséquent, il semble difficile de conclure quant au rôle de la concentration, cette dernière étant, au vu de ces résultats, dépendant de la nature de l'ester de Hantzsch

d) Effet de la charge catalytique

Nous avons fait varier la charge catalytique du catalyseur dans la réaction de réduction de quinoléine pour connaître les limites du catalyseur (tableau 14). Les essais ont été effectués en utilisant comme réducteur l'ester de Hantzsch **312** qui porte des groupements *para*-methoxybenzyle.



Entrée	X mol%	Conv.	ee %
1	10	totale	85
2	5	totale	84
3	1	totale	73

Tableau 14.

A 10 mol% de catalyseur (entrée 1), nous avons obtenu la tetrahydroquinoline **99** avec un excès énantiomérique de 85%, après 2h de réaction et une conversion totale. A 5 mol% de catalyseur (entrée 2), la réaction est aussi efficace en terme d'activité catalytique et d'énantioselectivité : la réaction est terminée après 2 h et un excès énantiomérique de 84% est obtenu. En revanche, à 1 mol% de catalyseur (entrée 3), l'activité catalytique est identique mais un excès énantiomérique un peu plus faible de 73% a été observé. Nous avons donc pu atteindre une charge catalytique de 5 mol% sans perte, ni d'activité ni d'énantioselectivité. Cette charge catalytique est comparable à celle de la plupart des réactions organocatalysées par les acides phosphoriques de la littérature.

e) Etude d'effets non-linéaires dans la réaction de réduction de quinoléine

Nous avons observé précédemment un effet de la concentration sur la sélectivité quand nous avons utilisé l'ester de Hantzsch benzylique **306** comme agent de réduction. Cet effet de la concentration peut vouloir dire que l'espèce active qui catalyse la réaction est différente suivant la concentration à laquelle on se trouve. Cette espèce peut être de différente nature, la plus simple étant de type dimérique. En d'autres termes, à concentration élevée, on peut envisager l'intervention de deux molécules de catalyseur dans le processus de réduction, l'une activant le substrat et l'autre l'ester de Hantzsch (schéma 114). Si c'est le cas, la réaction pourrait présenter ce qu'on appelle des « effets non linéaires ».¹³⁵

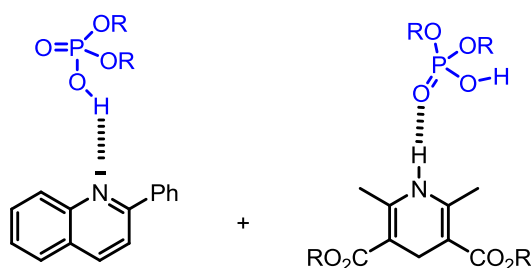


Schéma 114.

Pour déterminer la présence ou non d'effets non linéaires pour une réaction, on mesure l'excès énantiomérique du produit formé en fonction de l'excès énantiomérique du catalyseur (figure 33).¹³⁶ Dans le cas d'un comportement classique, où une espèce monomérique catalyserait la réaction, on obtient une droite (représentée en pointillés). Mais, dans le cas où il y a formation d'espèces

diastéréomériques en solution, la courbe peut dévier en positif ou en négatif (courbes en trait pleins) selon si l'espèce homochirale est plus active ou moins active que l'espèce hétérochirale.

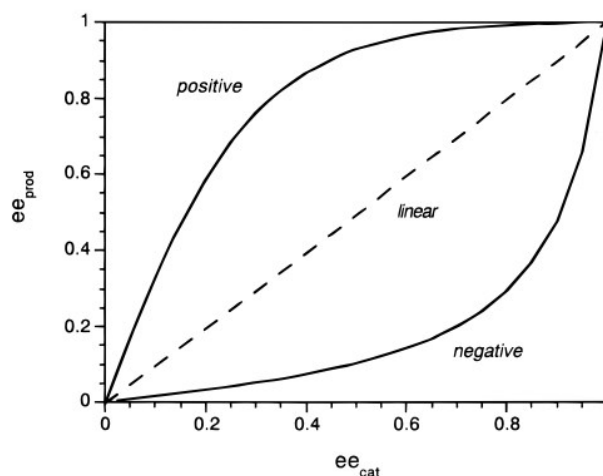


Figure 33.

Nous avons donc fait varier l'excès énantiomérique du catalyseur **208** (5 points de 20 à 100 % d'ee) et nous avons mesuré les excès énantiomériques des produits associés. Les résultats sont présentés ci-dessous (schéma 115).

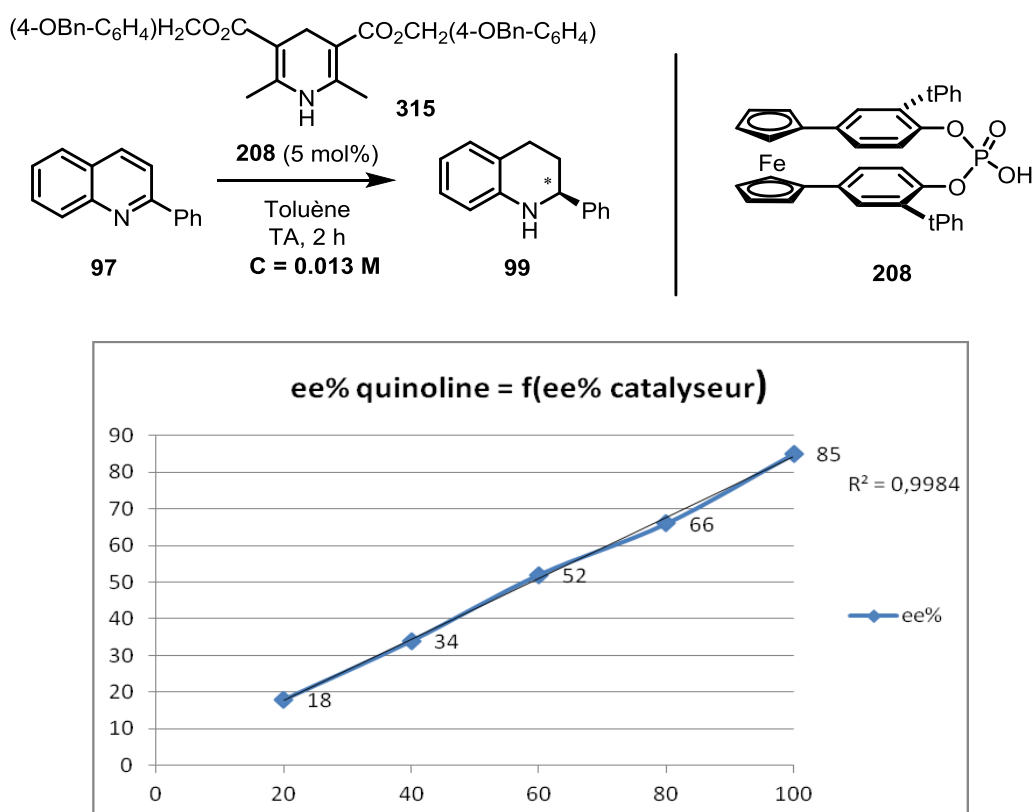
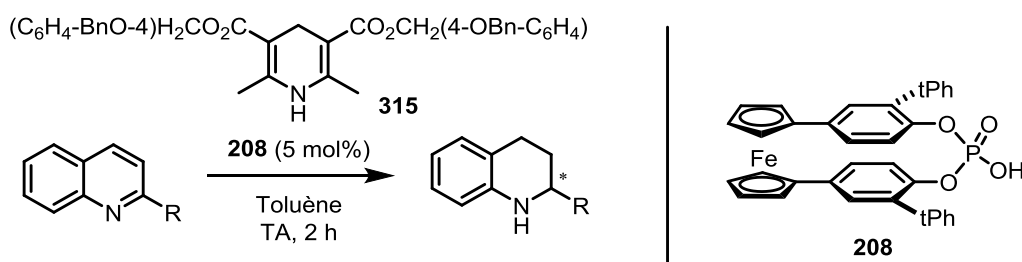


Schéma 115.

En reportant dans le diagramme l'excès énantiomérique du produit en fonction de l'excès énantiomérique du catalyseur, on obtient une droite, avec un coefficient de corrélation supérieur à 0.998, ce qui veut dire que dans ces conditions, avec l'ester Hantzsch **315**, il n'y a pas d'effets non-linéaires.

f) Etendue de la réaction de réduction de quinoléines

Ayant déterminé les conditions optimales, en combinant l'acide phosphorique **208** portant des substituants *meta*-terphényles et l'ester de Hantzsch **315** possédant des substituants 4-benzyloxybenzyles, nous avons décidé d'étendre la réaction à d'autres substrats. Nous avons fait varier le substituant en position 2 de la quinoléine (tableau 15). Quand le substituant est aromatique, de très bons résultats sont obtenus, avec des excès énantiomériques variant entre 82 et 92 %, que le substituant soit plus ou moins volumineux (entrées 1, 3 et 4), enrichi (entrée 2) ou appauvri en électrons (entrée 5). Le groupement 1-naphtyle donne un excès énantiomérique de seulement 40 %, et une conversion non totale (entrée 6). Dans le cas des substituants aliphatiques (entrées 7 à 10), le système catalytique n'est pas optimal, les excès énantiomériques allant de 6 à 40%. L'excès énantiomérique de 40% est obtenu avec le groupement cyclohexyle (entrée 10). Enfin, pour tester l'effet de l'ester de Hantzsch dans la réduction de la 2-cyclohexylquinoline **332**, nous avons réalisé cette réaction en utilisant l'ester de Hantzsch éthylique **167**. Un excès énantiomérique légèrement inférieur de 33% a été obtenu (entrée 11).



Entrée	R =	C (M)	Produit	Rendement %	ee %
1	Phényle	0.0013	99	91	88
2	4-OMe-C ₆ H ₄	0.0013	323	84	83
3	2-naphtyle	0.0013	325	99	92
4 ^a	4-Biphényle	0.0013	326	86	82
5	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	0.0013	327	50	87
6 ^a	1-naphtyle	0.0013	328	31	40
7	Methyle	0.0065	329	88	20
8	Benzyle	0.0065	330	100	6
9	CH ₂ CH ₂ Ph	0.0065	331	50	30
10	Cyclohexyle	0.0013	332	46	40
11 ^b	Cyclohexyle	0.05	332	62	33

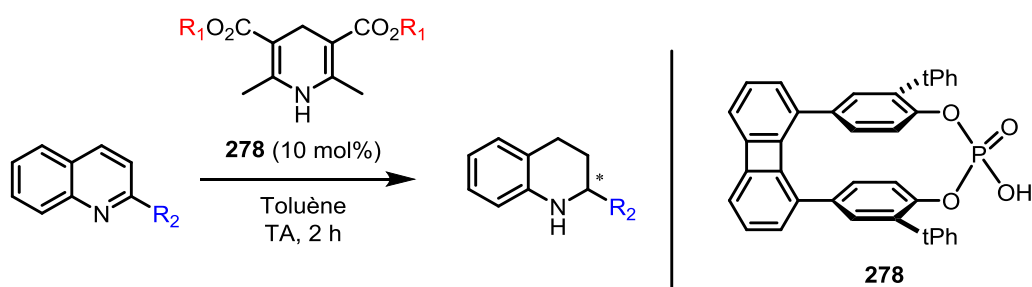
^a 16 h de réaction. ^b **167** est utilisé à la place de **315**.

Tableau 15.

En conclusion, dans le screening de différents substrats, nous avons pu atteindre des énantiosélectivités jusqu'à 92 %, dans des conditions qui donnent une très bonne activité catalytique.

3) Evaluation des catalyseurs à motif biphénylène.

Les propriétés catalytiques de l'acide phosphorique à espaceur biphénylène **278** ont été évalués dans la réaction de réduction de quinoléine. Les résultats sont présentés ci-dessous et comparés avec l'acide phosphorique correspondant **208** à espaceur ferrocène (tableau 16). Les premiers tests ont été effectués avec la 2-phénylquinoléine **97** et une très bonne activité catalytique est observée en 2 h de réaction à température ambiante. Avec l'ester de Hantzsch portant des substituants éthyliques (entrée 1), un excès énantiomérique de 77 % est obtenu comparé à 60 % avec l'acide phosphorique équivalent à espaceur ferrocène (entrée 2). Comme attendu, cela démontre une influence non négligeable de la structure de l'acide sur le comportement en catalyse. Au vu de ce résultat, nous avons réalisé la réaction avec l'ester de Hantzsch **315** possédant des groupements benzyloxybenzyles et qui permettait d'obtenir un excès énantiomérique de 85 % (entrée 4). Malheureusement, aucune amélioration n'a été observée (entrée 3) et un excès énantiomérique de 78% a été obtenu. Avec l'ester de Hantzsch **98** portant des substituants tertibutyles (entrée 5), il a été possible d'augmenter l'excès énantiomérique jusqu'à 82 %. Dans les deux séries d'acides phosphoriques, nous n'observons donc pas les mêmes corrélations entre l'excès énantiomérique et la nature de l'ester de Hantzsch. Nous avons ensuite étendue la réaction à d'autres quinoléines diversement substituées en position 2 (entrées 7 à 12). Avec des substituants volumineux (entrées 7 et 8), de très bons excès énantiomériques sont obtenus (90 % pour le groupement 2-naphtyle et 87 % pour le groupement biphényle). Avec un groupement 1-naphtyle (entrée 11), on observe une chute de la sélectivité (47 %). Avec des substituants aromatiques riches en électrons (entrée 9) ou electro-attracteurs (entrée 10), des excès énantiomériques de 77 % et 60 % respectivement sont obtenus. Si la quinoléine porte un groupement cyclohexyle (entrée 12), un excès énantiomérique de 34 % a été observé, ce qui suggère que ce catalyseur n'est pas optimum pour des quinoléines substituées par des groupements alkyles.



Entrée	Quinoline R ₂ =	Cat.	Ester de Hantzsch R ₁ =	Produit	Rendement %	ee %
1	Phényle	278	Et	99	96	77
2 ^a	Phényle	208	Et	99	93	60
3	Phényle	278	CH ₂ (4-BnO-C ₆ H ₄)	99	96	78
4 ^a	Phényle	208	CH ₂ (4-BnO-C ₆ H ₄)	99	91	88
5	Phényle	278	tBu	99	91	82
6 ^a	Phényle	208	tBu	99	73	70

7	2-naphtyle	278	tBu	325	93	90
8	4-Biphényle	278	tBu	326	98	87
9	4-OMe-C ₆ H ₄	278	tBu	323	100	77
10	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	278	tBu	327	67	60
11	1-naphtyle	278	tBu	328	46	47
12	Cyclohexyle	278	tBu	332	95	34

^a Rappel des résultats précédents avec le catalyseur **208**

Tableau 16.

Nous avons effectué la réaction avec le *N*-triflyl phosphoramidate **296**, comme catalyseur (schéma 116). Le temps de réaction est un peu plus long (3 h) et une sélectivité plus faible est obtenue (69 % vs 90 %) en comparaison avec l'acide phosphorique correspondant **278**. En ce qui concerne l'activité, ce résultat semble étonnant, car le catalyseur étant plus acide, la réaction devrait être plus rapide. Avec les *N*-triflyl phosphoramidates comme catalyseurs, la paire d'ion formé après activation du substrat est peut-être plus lâche, en conséquence, le contrôle de l'énantiosélectivité peut être plus difficile. Il est donc préférable d'utiliser ces catalyseurs pour activer des substrats moins basiques qui ne peuvent pas être activés par des acides phosphoriques.

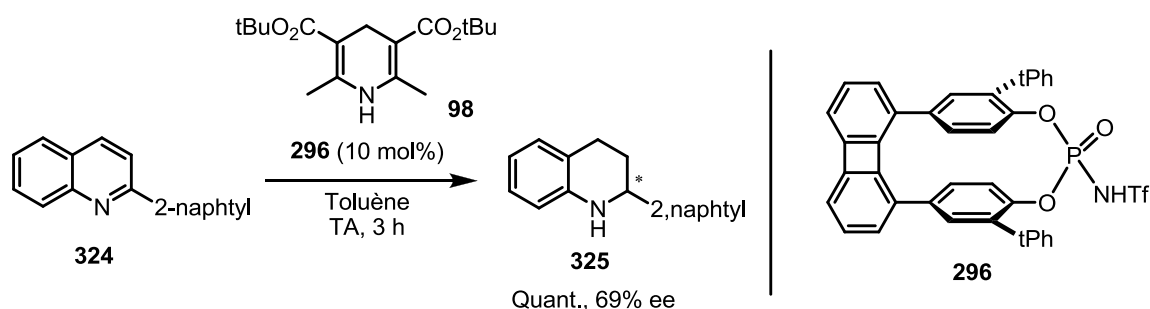


Schéma 116.

Ces résultats démontrent la capacité du nouvel acide phosphorique à espaceur biphénylène à générer de bons excès énantiomériques (jusqu'à 90 %) dans la réaction de réduction de quinoléines, avec une très bonne activité catalytique. Selon l'espaceur utilisé, il est possible de moduler l'énantiosélectivité, en jouant sur la nature de l'ester de Hantzsch.

4) Conclusion

Ainsi, ces nouvelles familles d'acides phosphoriques à chiralité planaire basée sur un motif paracyclophane ont permis de réaliser la réduction de quinoléine et d'atteindre des niveaux d'énantiosélectivité allant jusqu'à un excès énantiomérique de 92 %.^{137,138} Ceci valide donc le potentiel de cette nouvelle famille en organocatalyse asymétrique. Pour valoriser les nouveaux catalyseurs, nous avons décidé de les tester dans plusieurs réactions de la littérature qui ne donnent pas encore de

résultats satisfaisants avec les acides décrits à ce jour. La géométrie des acides phosphoriques à chiralité planaire étant complètement différente de celle des acides décrits dans la littérature, les acides phosphoriques à chiralité planaire pourraient leurs êtres complémentaires.

5) Etude théorique de la réaction avec des catalyseurs dérivés du BINOL

Dans le cadre du projet ANR CHIRACID que notre équipe conduit en collaboration avec le Dr Gilles Frison de l'Ecole Polytechnique,¹³⁹ Julien Pastor et Elixabete Rezabal ont effectué une étude théorique qui consiste à proposer un modèle pour rationaliser l'énantiosélectivité dans la réaction de réduction de la 2-phényl-quinoléine. Ce modèle a été étudié d'abord dans le cas des acides phosphoriques dérivés du BINOL, décrit par Rueping en 2006.⁵⁴ Il sera étendu par la suite aux acides à chiralité planaire.

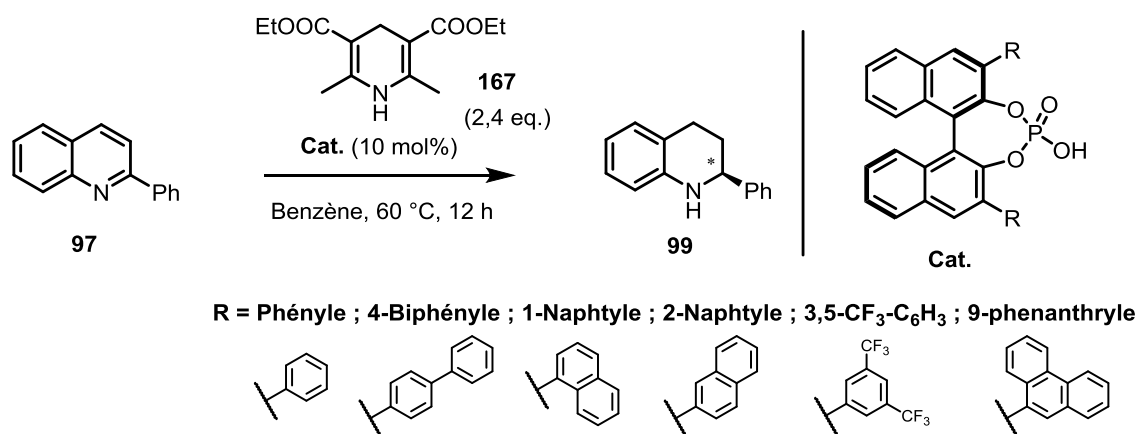


Schéma 117.

Goodman et Himo ont calculé l'état de transition de la réaction de réduction d'imines acycliques par modélisation.^{133,134} Ils ont montré que l'acide phosphorique active à la fois l'imine et l'ester de Hantzsch, lors de l'étape stéréodéterminante. Dans le cas des quinoléines, nous avons donc suivi cette hypothèse et considéré que l'énantiosélectivité se ferait à l'étape du transfert d'hydrure de l'ester de Hantzsch vers la dihydroquinoléine (schéma 118). La modélisation de l'acide phosphorique dérivé du BINOL en interaction à la fois avec la dihydroquinoléine intermédiaire et l'ester de Hantzsch a donc été envisagée. L'énergie a été minimisée, puis nous avons cherché les états de transition pour le transfert d'hydrure.

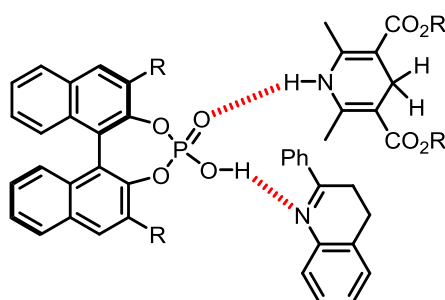


Schéma 118.

Néanmoins, le calcul des états de transition de cette réaction n'a pas donné de résultats satisfaisants, vu qu'aucune corrélation entre les résultats des études théoriques et les données expérimentales de Rueping n'a été trouvée.

Un deuxième modèle a alors été envisagé, basé sur l'hypothèse que l'énantioselectivité de la réaction provient d'une étape antérieure au positionnement de l'ester de Hantzsch. Ce nouveau modèle nous fait considérer une pré-complexation entre la dihydroquinoléine et l'acide phosphorique chiral, suivie par l'approche de l'ester de Hantzsch. Dans ces conditions, l'approche de l'ester aurait pour conséquence de provoquer une déformation du complexe dihydroquinoléine-acide phosphorique pour permettre le positionnement de l'ester de Hantzsch (schéma 119).

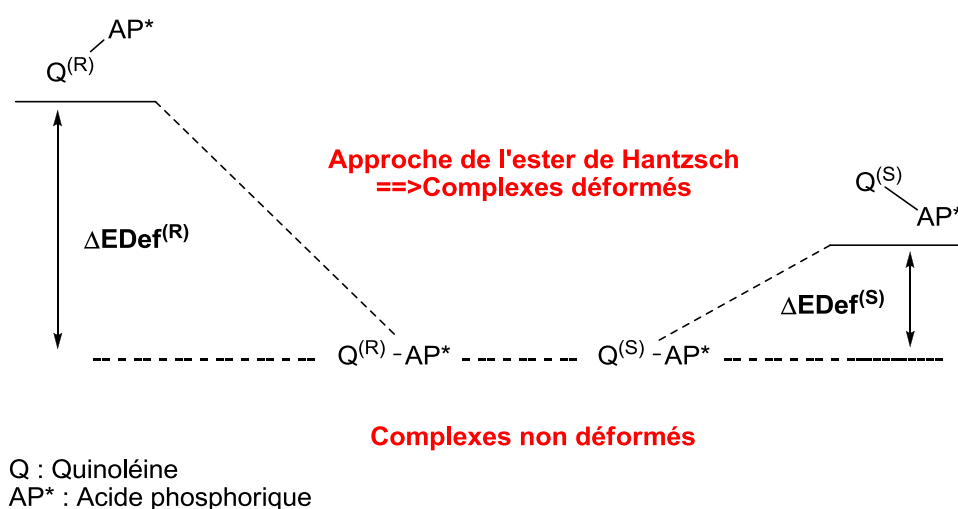


Schéma 119.

L'énergie nécessaire à déformer le complexe dihydroquinoléine-acide phosphorique est calculée par rapport à l'énergie du complexe initial (schéma 119). La différence d'énergie (ΔE_{Def}) entre ces deux systèmes a été calculée pour les deux adduits qui donnent accès aux faces (Re) et (Si) de la dihydroquinoléine, menant aux énantiomères (S) et (R) du produit final. Ces calculs ont été effectués pour les acides phosphoriques dérivés du BINOL différemment substitués en position 3,3'. Les résultats des calculs ont montré qu'il était plus facile de déformer l'un des adduits par rapport à l'autre pour accueillir l'ester de Hantzsch.

La différence d'énergie de déformation ($\Delta E_{Def} = \Delta E_{Def}^R - \Delta E_{Def}^S$) entre les deux faces réactives a ensuite été calculée et comparée aux excès énantiomériques expérimentaux reportés par Rueping (schéma 120). Une très bonne corrélation entre ces deux séries de données a été obtenue avec un coefficient de corrélation, $R^2 = 0.9348$. On remarque que la différence d'énergie de déformation d'une face par rapport à l'autre augmente avec la taille des substituants R portés par l'acide phosphorique dérivé du BINOL.

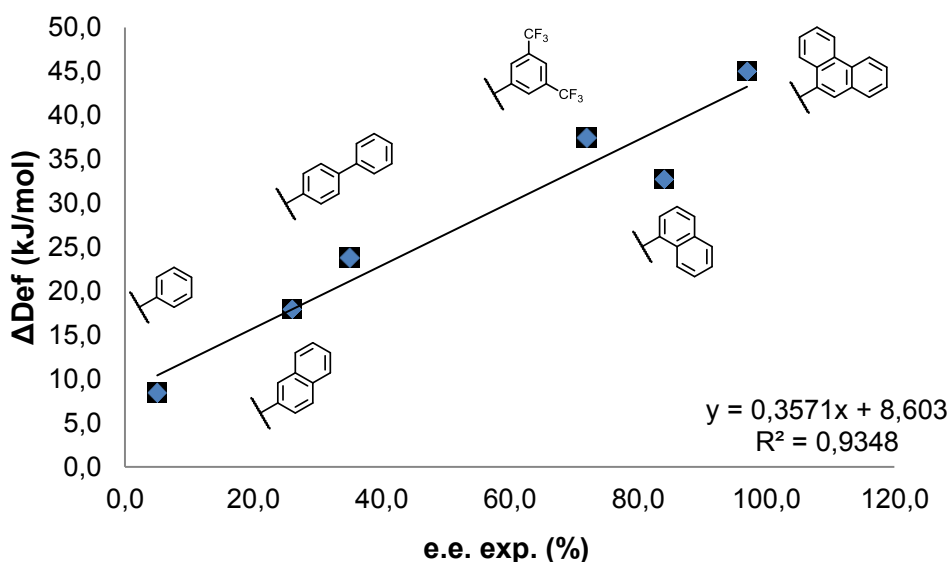


Schéma 120.

Ainsi, la modélisation effectuée par nos collaborateurs a permis une meilleure compréhension de la stéréosélectivité lors de la réaction de réduction de la 2-phenylquinoléine développée par Rueping. L'origine de l'énantiosélectivité ne se situe pas à l'étape de transfert d'hydrure, mais à une étape antérieure. Cette étude ouvre la possibilité de prédire le niveau d'énantiosélectivité d'une réaction catalysée par des nouveaux acides phosphoriques, ce qui reste à vérifier par des résultats expérimentaux.

IV. Etude d'autres réactions organocatalysées

Nous avons porté notre attention à des réactions d'intérêt synthétique, catalysées par des acides phosphoriques chiraux, donnant des résultats non satisfaisants à ce jour, notamment en termes d'excès énantiomérique.

1) Ouverture d'époxydes par réarrangement de Meinwald

Des réactions d'ouverture d'époxydes par addition de nucléophiles, catalysées par des acides de Brønsted, seraient particulièrement intéressantes car elles conduisent à des composés chiraux, 1,2 fonctionnalisés portant deux carbones stéréogènes en positions vicinales.

La plupart des réactions catalytiques et énantiosélectives décrites à ce jour dans la littérature utilisent des acides de Lewis chiraux à base de métaux de transition ou de lanthanides.¹⁴⁰ Toutefois, quelques exemples de réactions stéréosélectives d'ouverture d'époxydes catalysées par des acides de Brønsted sont reportés dans la littérature.

En 2013,¹⁴¹ Sun a reporté la première réaction d'ouverture d'époxydes *meso* par un thiol, catalysée par l'acide phosphorique chiral dérivé du BINOL **61** (schéma 121). Il obtient des excès énantiomériques allant de 46 à 85%.

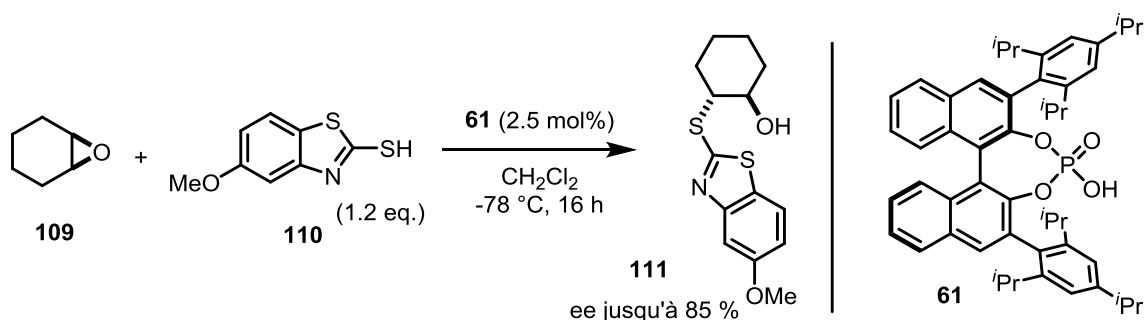


Schéma 121.

En 2013 également,¹⁴² Du a montré que les acides de Brønsted chiraux provoquent un réarrangement de type semi-pinacolique d'époxydes racémiques (réarrangement de Meinwald), et ce de manière énantiosélective. L'aldéhyde formé au cours de la réaction, à basse température, est directement réduit en alcool pour éviter tout risque de racémisation du produit final (schéma 122). Du obtient des excès énantiomériques allant jusqu'à 48 % avec le *N*-triflyl phosphoramidate **333** dérivé du SPINOL. Avec l'acide phosphorique **255** dérivé du BINOL, à reflux du DCM, une conversion non totale ainsi qu'aucune sélectivité n'ont été observées.

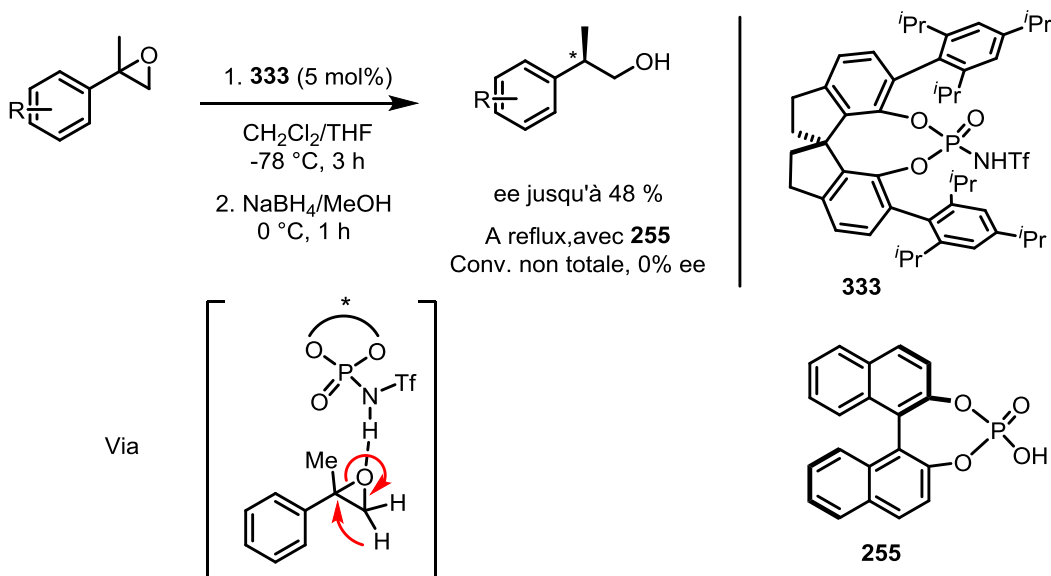


Schéma 122.

Nous avons tout d'abord testé cette réaction d'ouverture de l'époxyde **334** en utilisant l'acide phosphorique **208** comme catalyseur. Aucune réactivité n'est observée à reflux du dichlorométhane dans le temps de la réaction (schéma 123). Cela confirme donc la nécessité d'employer des catalyseurs à fonction plus acides comme les *N*-triflylphosphoramides.

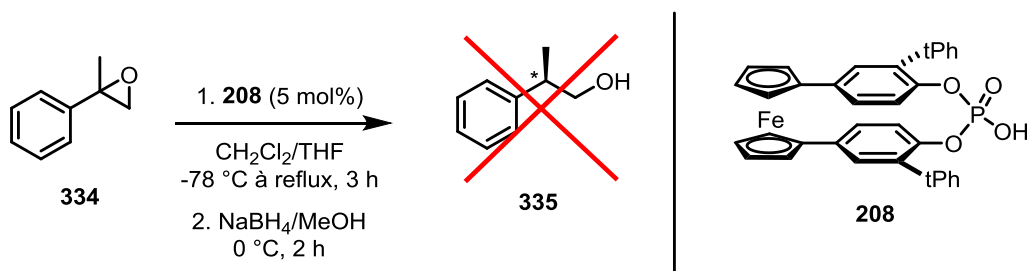


Schéma 123.

Après cet essai et avant d'effectuer la réaction avec un catalyseur plus acide, nous avons décidé de modifier la structure du substrat et d'introduire une fonction donneur de liaison hydrogène en position *ortho* du noyau aromatique pour positionner un deuxième point d'interaction potentielle avec le catalyseur. Le but est d'augmenter la réactivité des substrats et aussi d'améliorer l'efficacité du catalyseur en terme d'induction asymétrique (figure 7). Notre objectif était la synthèse de l'époxyde **341** présentant une fonction phénol.

Les essais de synthèse de **341** à partir de la 2-hydroxy-acétophénone **336**, commerciale, par la réaction de Corey-Chaykovsky ont échoué, quelques soient les conditions testées. Nous nous sommes alors tournés vers une réaction de Wittig pour obtenir le composé insaturé **338** (rendement de 43%) qui aurait pu être converti en époxyde correspondant **341**. Cependant, la réaction d'oxydation ayant échouée, **338** a été transformé en deux étapes en époxyde **340**. Une acétylation de la fonction phénol est d'abord effectuée, suivi d'une époxydation de la fonction alcène de **339** avec du m-CPBA (schéma 124). Les essais de déprotection de la fonction phénol avec du méthanol ou encore du diisobutyl aluminium n'ont pas permis de synthétiser l'époxyde **341** sans ouvrir la fonction époxyde.

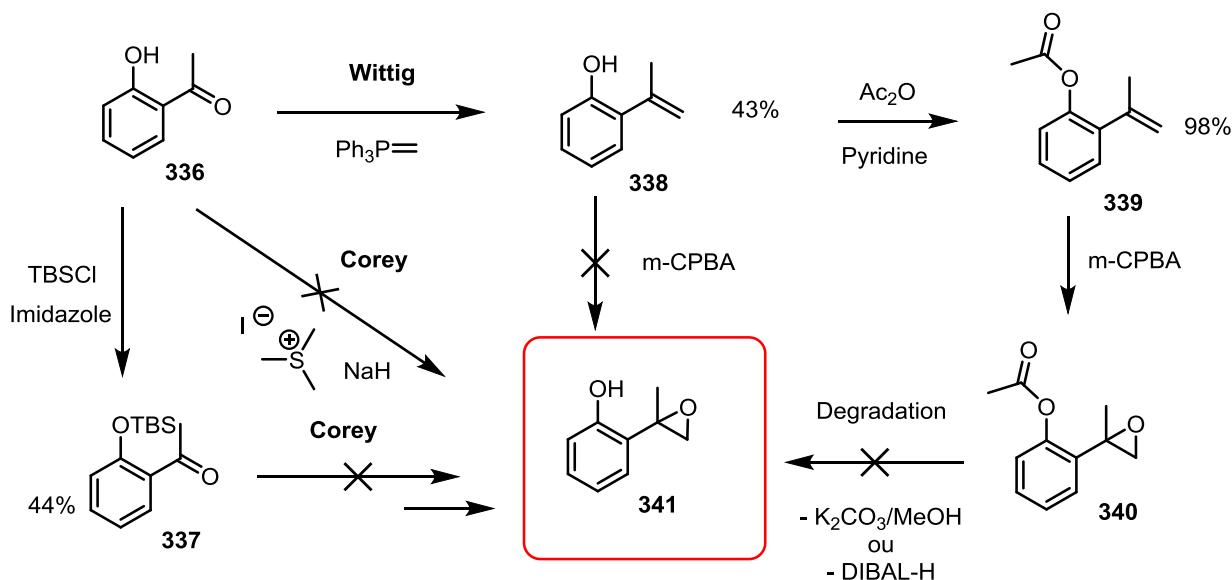


Schéma 124.

Nous avons alors décidé de synthétiser l'époxyde **345** portant une fonction amide ou l'époxyde **346** portant une fonction amine en position *ortho*, à la place de la fonction phénol initialement choisie. L'aniline **342** n'a pas pu être transformée en époxyde **346** par réaction avec du m-CPBA. L'époxyde **345** pourrait être obtenu à partir de l'aniline commerciale **342** en deux étapes : l'acétylation de la

fonction amine et l'époxydation avec du m-CPBA. Cependant, aucune conversion de l'intermédiaire **343** en époxyde n'a été observée lors de la deuxième étape. Nous avons alors effectué une dihydroxylation de la double-liaison de **343**. Une activation sélective de la fonction alcool terminal du diol intermédiaire **344** sous forme de tosylate est alors réalisée pour conduire ensuite en milieu basique à l'époxyde **345** avec un rendement de 56% (schéma 125).

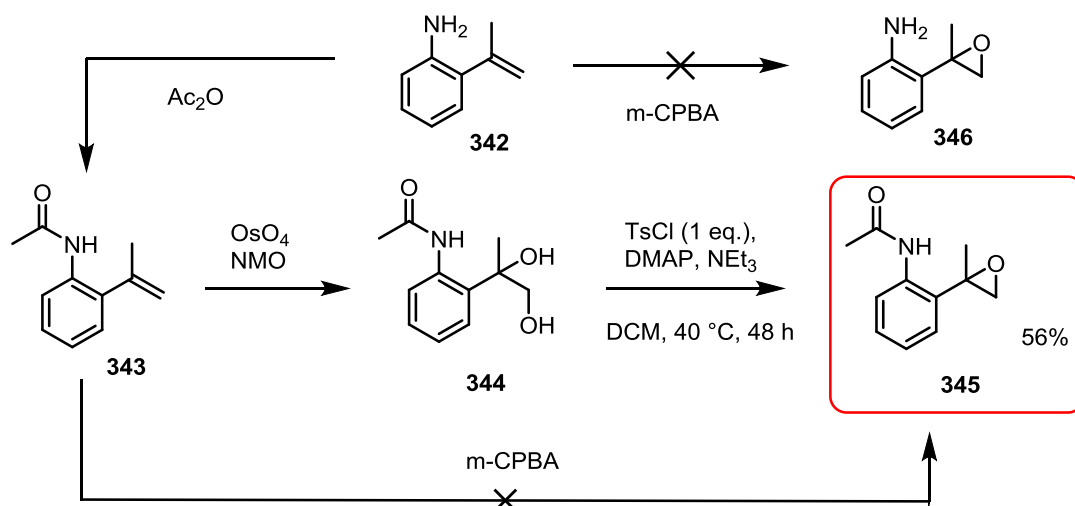


Schéma 125.

L'époxyde **345** possédant une fonction N-H pourrait se lier à l'acide phosphorique et la double activation du substrat pourrait faciliter la réaction. Nous avons donc tenté la réaction en présence de l'acide phosphorique **208** portant des substituants *meta*-terphényles, mais aucune conversion n'a été observée. Egalement avec le *N*-triflyl phosphoramidate **294**, on n'observe pas de conversion, même à reflux du dichlorométhane (schéma 126). Cet époxyde semble trop stable et non réactif dans les conditions décrites par Du.

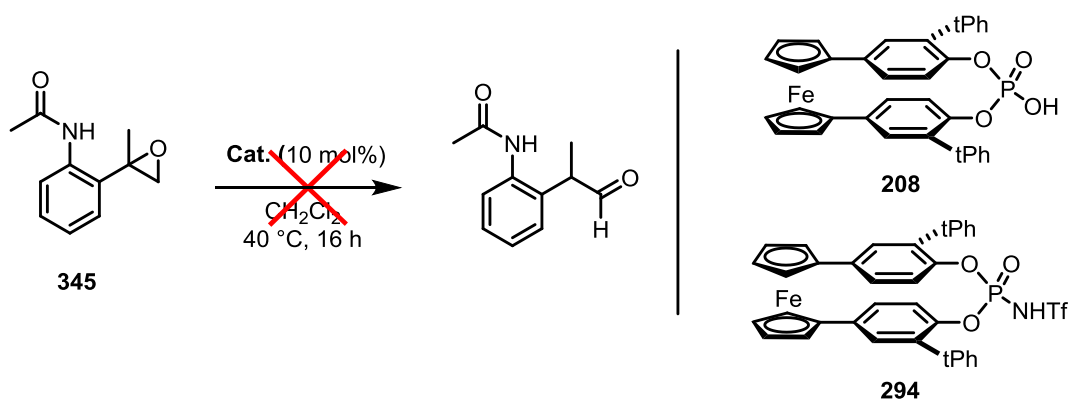


Schéma 126.

2) Réaction de Strecker

En 1850,¹⁴ Strecker reporte la réaction d'addition de cyanure d'hydrogène sur les imines. Cette réaction peut être catalysée par des acides de Brønsted et Rueping décrit en 2006 la première réaction de Strecker catalysée par des acides phosphoriques chiraux.¹⁴³ De très bons résultats sont obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% avec un acide phosphorique dérivé du BINOL portant des groupements 9-phenanthryle en position 3,3' (schéma 127).

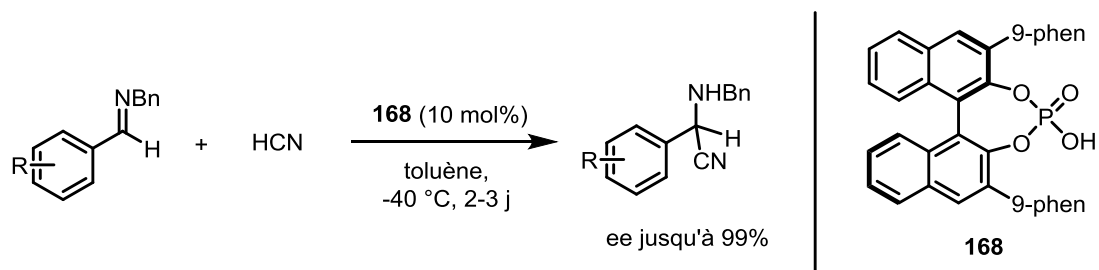


Schéma 127.

En 2010,¹⁴⁴ Ma a reporté une variante de la réaction de Strecker à 3 composants, impliquant une cétone, une amine et du cyanure de triméthylsilyle, catalysée par des acides phosphoriques dérivés du BINOL. L'article mentionne quelques résultats en version énantiosélective où on atteint jusqu'à 40 % d'excès énantiomérique grâce au même acide phosphorique que celui utilisé par Rueping (schéma 128).

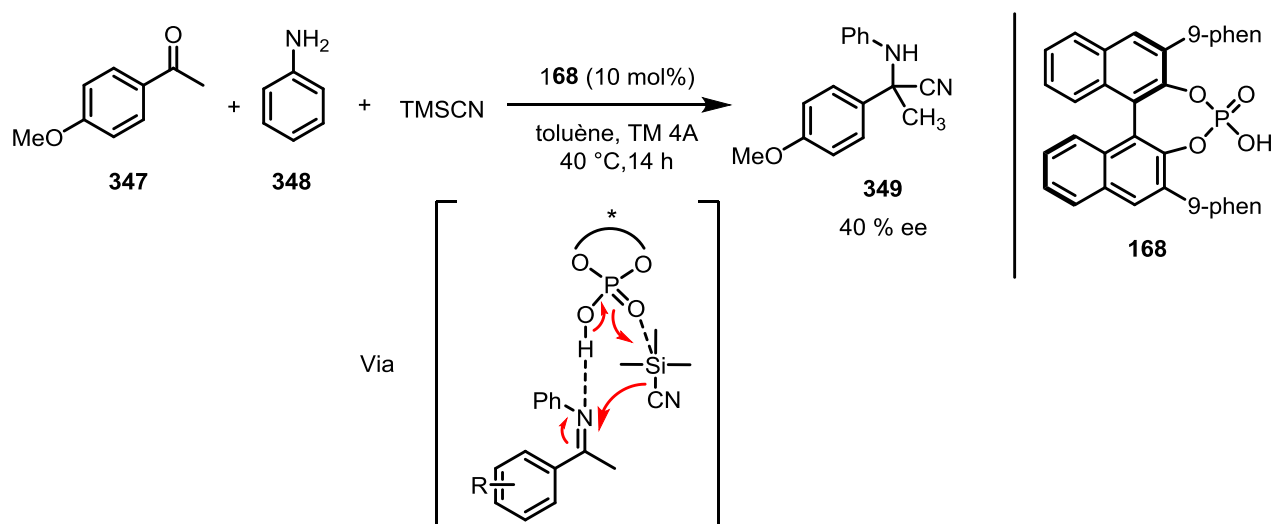


Schéma 128.

Au vu des résultats modestes de Ma, nous avons essayé dans cette réaction, l'acide phosphorique à espaceur ferrocène **220** portant des substituants triphénylsilyle, mais un excès énantiomérique de seulement 6 % a été obtenu (schéma 129). On remarque qu'il est plus difficile d'obtenir de bons résultats dans la réaction de Strecker de cétones, vu que de meilleurs résultats sont obtenus dans le cas des aldéhydes (schémas 127 et 128).¹⁴⁵

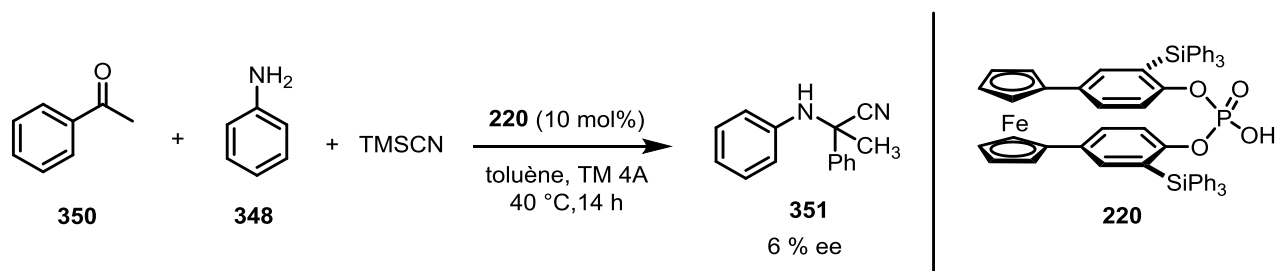


Schéma 129.

3) Synthèse d'indoloquinolizidines

La synthèse d'indoloquinolizidines catalysée par les acides phosphoriques a été décrite par Rueping en 2011.¹⁴⁶ Il s'agit d'une réaction multicomposant entre la tryptamine **352**, un acétoacétate et un aldéhyde α,β -insaturé mettant en jeu une condensation, suivi d'une addition de Michael, et enfin d'une cyclisation de Pictet-Spengler. Rueping y reporte principalement une synthèse diastéréosélective en présence de diphenyl phosphate **291** comme catalyseur (schéma 130).

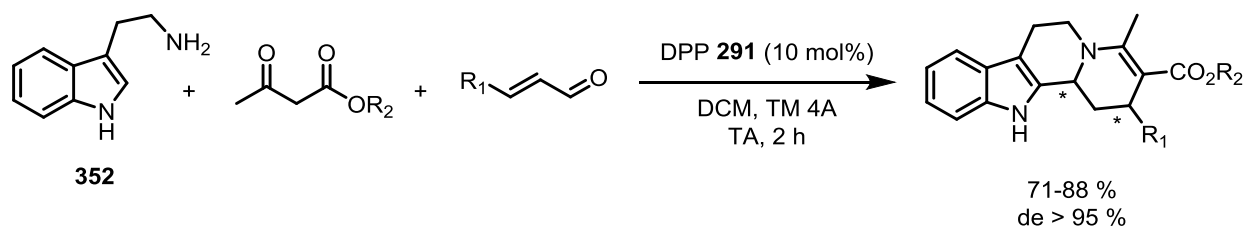


Schéma 130.

En version énantiosélective, la réaction a été réalisée à partir de l'énamine intermédiaire **354** et du cinnamaldéhyde. Le meilleur résultat est obtenu avec un acide phosphorique chiral dérivé du H₈-BINOL portant des substituants triphénylsilyls **356**. Un excès énantiomérique de 49 % est obtenu pour un rendement de 68 % (schéma 131).

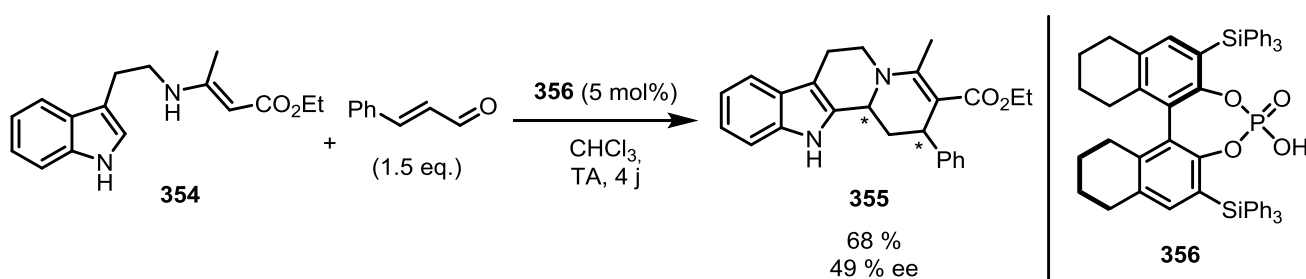
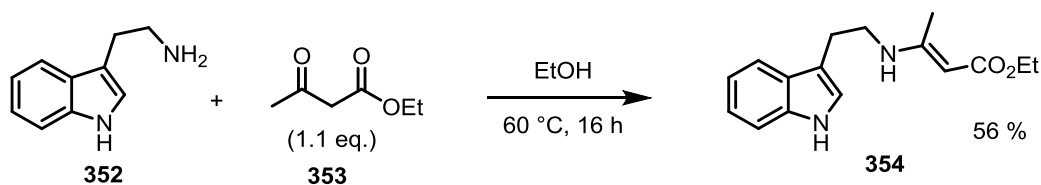
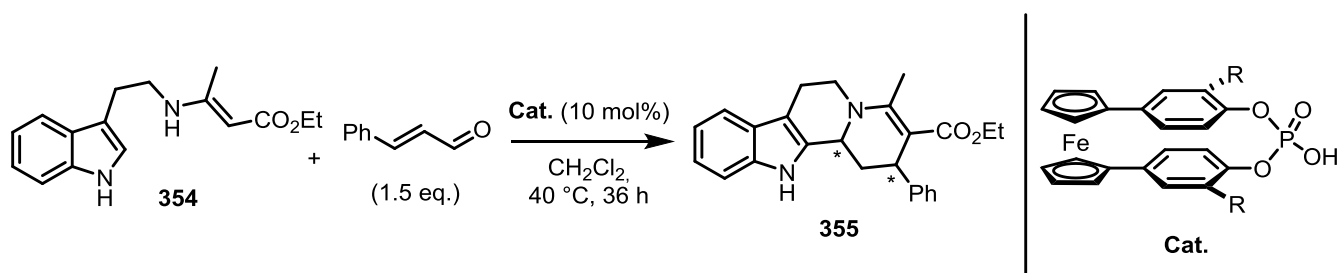


Schéma 131.

Pour reproduire la réaction décrite par Rueping, nous avons d'abord synthétisé le substrat **354**, en suivant la procédure de Vernon (schéma 132).¹⁴⁷



Nous avons engagé ce substrat dans la réaction avec le cinnamaldéhyde, en criblant certains des acides phosphoriques à chiralité planaire (tableau 17). Pour des raisons de solubilité des produits de départ, les réactions ont été effectuées à reflux du dichlorométhane. Une conversion totale a été obtenue pour un temps de réaction de 36 h, avec un rendement avoisinant les 60 %. Un seul diastéréoisomère a été obtenu comme décrit par Rueping. L'acide phosphorique **164** portant des substituants phényles conduit à un excès énantiomérique de 8 % (entrée 1). Avec l'acide portant des groupements *meta*-terphényles (entrée 2), une énantiosélectivité de 9 % est obtenue. Enfin, avec l'acide portant des groupements triphénylsilyles (entrée 3), l'excès énantiomérique est de 18%, ce qui reste notre meilleur résultat à ce jour pour cette réaction.



Entrée	Cat.	R =	Rendement % ^a	ee %
1	164	Phényle	58	8
2	208	terPhényle	58	9
3	220	SiPh ₃	67	18

^a Conversions totales.

Tableau 17.

4) Désymétrisation de carbonates cycliques

Une réaction d'ouverture énantiosélective de carbonates cycliques prochiraux, catalysée par des acides phosphoriques chiraux a été développée par Sano en 2013.¹⁴⁸ L'alcool benzylique joue le rôle de nucléophile afin de former un carbonate acyclique qui a été obtenu avec des énantiosélectivités allant de 47 à 76% (schéma 133).

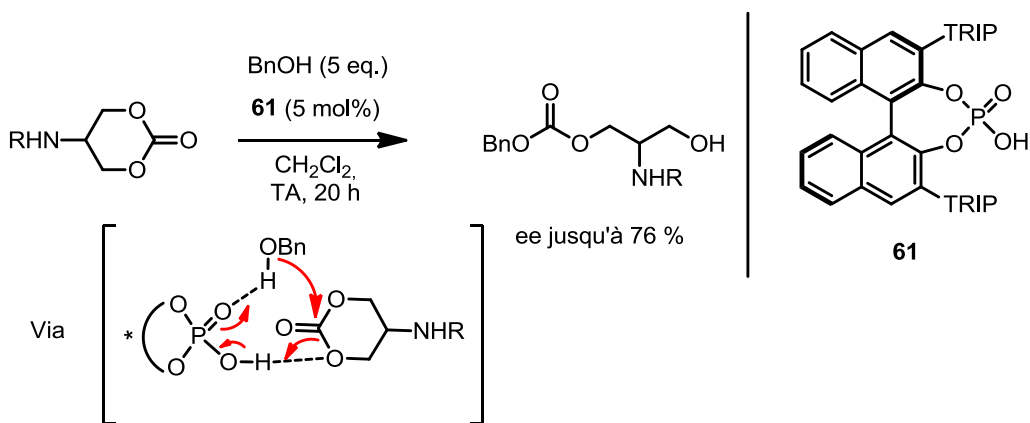
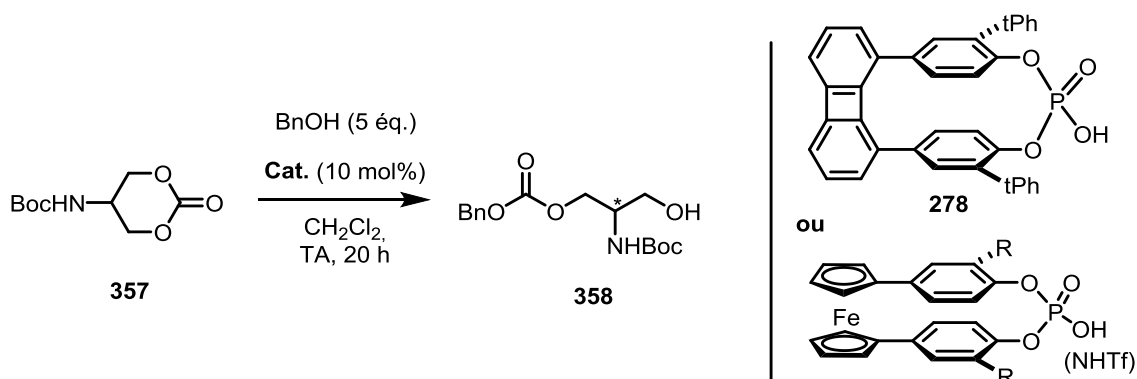


Schéma 133.

Dans l'espoir d'optimiser cette réaction, nous avons commencé par tester les acides phosphoriques à chiralité planaire dans l'ouverture du carbonate **357** possédant une fonction amide (tableau 18). Avec l'acide phosphorique **164** portant des substituants phényles (entrée 1), nous obtenons un excès énantiomérique de 50 %, comparable à celui obtenu en série BINOL. Avec l'acide **208** portant des substituants *meta*-terphényle (entrée 2), un excès énantiomérique un peu plus faible a été observé (45 %). Si, on utilise l'acide phosphorique correspondant **278** à squelette biphenylène (entrée 3), la sélectivité est encore un peu plus faible (40 %). En revanche, avec l'acide **220** à substituants triphénylsilyles (entrée 4), un bon excès énantiomérique de 73 % est obtenu, ce qui illustre l'importance d'avoir des groupements volumineux pour cette réaction. Enfin, avec le *N*-triflyl phosphoramidate (entrée 5), une énantiosélectivité de seulement 7 % a été obtenue. Nous avons également essayé de changer certains paramètres de la réaction, comme le solvant (toluène, éther diéthylique) ou l'ajout de tamis moléculaire, mais cela n'a pas amélioré la sélectivité.



Entrée	Cat.	R =	Rendement % ^a	ee %
1	164	Phényle	62	50
2	208	tPhényle	80	45
3	278	tPhényle	-	40
4	220	SiPh₃	49	73
5	299	SiPh ₃	61	7

^a conversions totales.

Tableau 18.

Nous avons ensuite étudié l'influence du groupement azoté porté par le carbonate (tableau 19). Avec un groupement protecteur Fmoc (entrée 2), un excès énantiomérique un peu plus faible, de 60 % est obtenu. Si, on substitue l'hydrogène sur l'amine par un groupement méthyle (entrée 6), aucune conversion n'est observée, ce qui semble montrer l'importance de ce groupement NH. Si le carbonate porte des groupements alkyles à la place de la fonction amide (entrées 3 et 4), uniquement le produit de départ est récupéré. Enfin, avec un groupement O-benzyle (entrée 5) un excès énantiomérique de 30 % est obtenu. Même si les excès énantiomériques sont faibles, ces expériences montrent la possibilité d'effectuer la réaction à partir de substrats avec des groupements autres que les groupes azotés décrits dans la littérature.

Entrée	X =	Produit	Rendement % ^a	ee %
1	NHBoc	358	49	73
2	NHFmoc	359	67	60
3	ⁿ Bu	/	NR	-
4	^t Bu	/	NR	-
5	OBn	360	70	30
6	NMeBoc	/	NR	-

^a conversions totales

Tableau 19.

Dans le cas d'un carbonate possédant une amine doublement protégée par un groupement BOC (schéma 134), après ouverture du carbonate par l'alcool benzylique, l'alcool primaire généré réagit avec l'une des fonctions carbamates du BOC pour conduire à un carbamate cyclique et l'élimination d'une molécule de tertibutanol. Un rendement de 68 % est obtenu ainsi qu'un excès énantiomérique encourageant de 48 %.

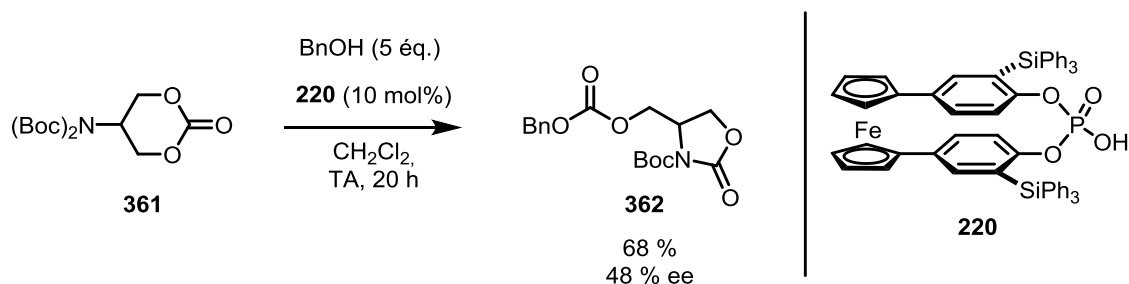


Schéma 134.

Nous avons continué l'étude sur le carbonate **357** portant une amine protégée par un groupement BOC, catalysée par l'acide phosphorique **220** substitué par des groupements triphénysilyles, et nous avons étudié l'influence du nucléophile sur la réaction (tableau 20). Avec le tertibutanol (entrée 2), le phénol (entrée 3) ou l'alcool allylique (entrée 4), aucune conversion n'est obtenue. Le tertibutanol est probablement trop encombré pour réagir et le phénol est peu nucléophile. Avec un alcool secondaire comme le benzhydrol, doublement benzylique (entrée 5), une très faible conversion est obtenue mais l'excès énantiomérique est de 70 %. On remarque donc l'importance d'utiliser des alcools peu encombrés sur le rendement de la réaction. Avec le 1-naphtylmethanol (entrée 6), l'énantiosélectivité est un peu moins bonne (60%). Si, on utilise l'alcool benzylique substitué par des groupements méthyles en position ortho, ortho' et para, un excès énantiomérique de 65 % est obtenu. Enfin, avec le 2-phénylethanol (entrée 8), un excès énantiomérique de 70 % a été observé. Ces résultats montrent que globalement l'alcool n'a pas d'effet notable sur l'énantiosélectivité de la réaction. Pour terminer, nous avons également essayé d'autres nucléophiles, tels que des thiols, des réactifs carbonés comme l'indole, des donneur d'hydrogène, tels qu'un ester de Hantzsch, ou encore un nucléophile azoté tel que l'aniline. Uniquement l'aniline a permis la réaction d'ouverture du carbonate, mais, cette réaction se fait même en l'absence de catalyseur. Nous nous sommes donc retrouvés devant un choix restreint de nucléophiles, avec les alcools comme seuls compromis entre un mauvais nucléophile (non réactif) et un trop bon nucléophile (réagissant sans catalyseur).

Entrée	R =	Produit	Rendement % ^a	ee %
1	Bn	358	49	73
2	^t Bu	/	NR	-
3	Ph	/	NR	-
4	allyle	/	NR	-
5	Ph ₂ CH	363	10 ^b	70
6	CH ₂ -1-naphtyle	364	64	60
7	CH ₂ (CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	365	72	65
8	CH ₂ CH ₂ Ph	366	82	70

^a Conversions totales. ^b Conversion non totale.

Tableau 20.

Ainsi, dans cette étude nous n'avons pas réussi à améliorer les résultats de Sano, mais seulement obtenu des résultats similaires. Dans notre cas, c'est l'acide phosphorique **220** à structure ferrocénique

portant des substituants triphénylsilyles, qui nous permet d'atteindre le meilleur niveau d'énantiosélectivité.

5) Conclusion

Nous avons validé l'efficacité de cette nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire en tant qu'organocatalyseurs dans une réaction de réduction de quinoléines par les esters de Hantzsch. De bons excès énantiomériques allant jusqu'à 92% ont été obtenus. Puis, dans le but d'apporter de nouveaux outils pour l'organocatalyse énantioselective, nous nous sommes attardés sur des réactions ne donnant pas de résultats satisfaisants avec les acides phosphoriques de la littérature, pour essayer de les améliorer avec cette nouvelle famille de catalyseurs. Malheureusement, des résultats aux mieux équivalents ont été obtenus jusqu'à présent, ne permettant pas d'apporter de réelles améliorations.

***Chapitre 3 : Phosphates et
phosphoramidites à chiralité
planaire : exemples
d'utilisation en catalyse
organométalliques***

Chapitre 3 : Phosphates et phosphoramidites à chiralité planaire : exemples d'utilisation en catalyse organométallique

I. Utilisation des phosphates à chiralité planaire comme ligands, contre-ions ou additifs en catalyse organométallique

1) Introduction bibliographique

Jusqu'à présent, nous avons vu que les acides phosphoriques sont utilisés en tant qu'organocatalyseurs dans de nombreuses transformations énantiosélectives. Une autre application des acides phosphoriques est leur utilisation comme ligand ou contre-ions de complexes organométalliques dans des réactions catalysées par ces derniers. La stratégie consiste à associer au métal une ou plusieurs entités phosphates. Très souvent ce sont les mêmes acides dérivés du Binol et substitués en position 3,3' qui sont utilisés dans ces réactions et qui permettent d'induire de l'énantiosélectivité. Dans ces processus de catalyse organométallique, la fonction phosphoryle peut éventuellement jouer son rôle de base de Brønsted en interagissant avec des protons acides des substrats (figure 34).¹⁴⁹

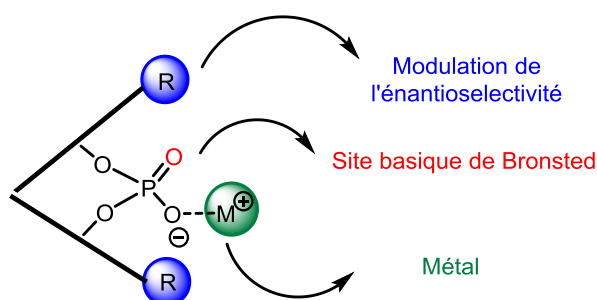


Figure 34.

La nature de la liaison métal-phosphate n'est pas toujours bien définie, étant donné qu'elle peut soit avoir un caractère plus ou moins covalent, soit être totalement ionisé (schéma 135).¹⁵⁰

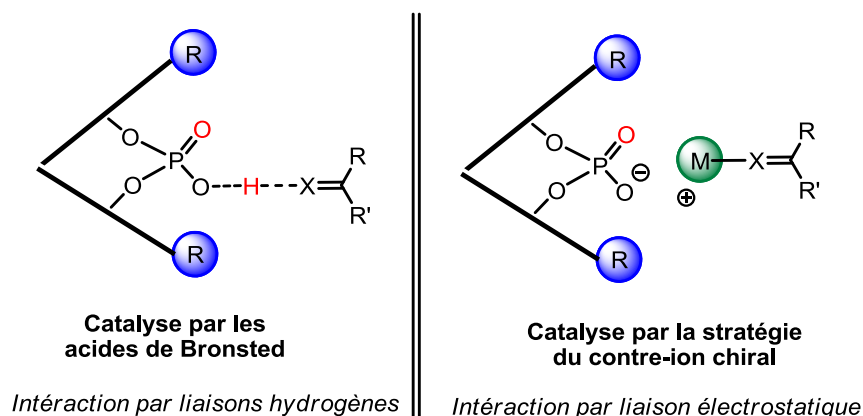


Schéma 135.

A titre d'exemple, l'or est un métal divalent, sa géométrie est donc linéaire. Lors d'une réaction, après libération d'un site vacant, le ligand se trouvant à l'opposé du substrat, le transfert de chiralité peut, selon les cas, être très difficile.¹⁵¹ Pour contourner ce problème, la stratégie consistant en l'utilisation du phosphate comme contre-ion chiral a été développée permettant de rapprocher la source de chiralité du substrat.¹⁵² Le mode d'activation est basé sur la formation d'une paire d'ion entre l'intermédiaire réactionnel cationique achiral et l'anion phosphate chiral.

En 2007,¹⁵³ Toste a développé une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes, en présence d'un catalyseur d'or dinucléaire possédant un contre ion phosphate. L'espèce active est générée, à partir d'un pré-catalyseur achiral, le complexe bimétallique [*bis*-(diphénylphosphino)méthane]Au₂Cl₂ et du phosphate d'argent **369** dérivé du BINOL portant des groupements TRIP. L'or cationique active la fonction allène du substrat **367**, afin de promouvoir l'addition intramoléculaire de l'alcool. Le contre-ion phosphate chiral permet d'assurer le contrôle de la stéréochimie du produit formé. Le tétrahydrofurane **368** est obtenu avec un rendement de 90% et un très bon excès énantiomérique de 97% ee (schéma 136).

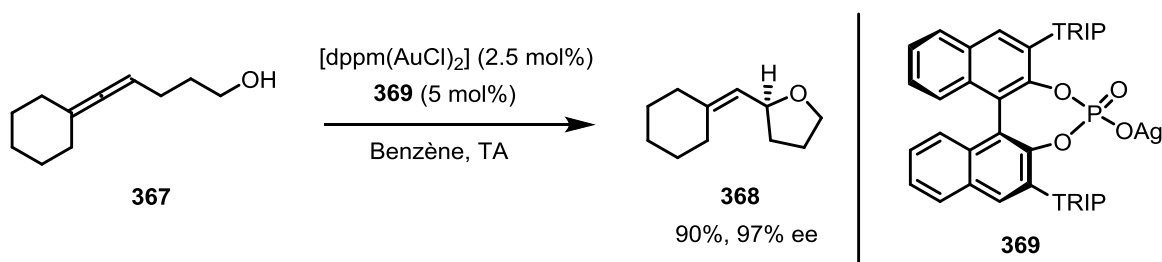


Schéma 136.

En 2011,¹⁵⁴ Toste a développé une réaction tandem impliquant une réaction de cycloisomérisation du composé **370**, suivi d'une addition d'indole **63** énantiosélective. La réaction est catalysée par un complexe de cuivre (II) **372** possédant deux ligands phosphates chiraux dérivés du BINOL et portant des groupements TRIP en position 3,3'. Le produit **371** est obtenu avec un rendement de 92% et un bon excès énantiomérique de 91% (schéma 137).

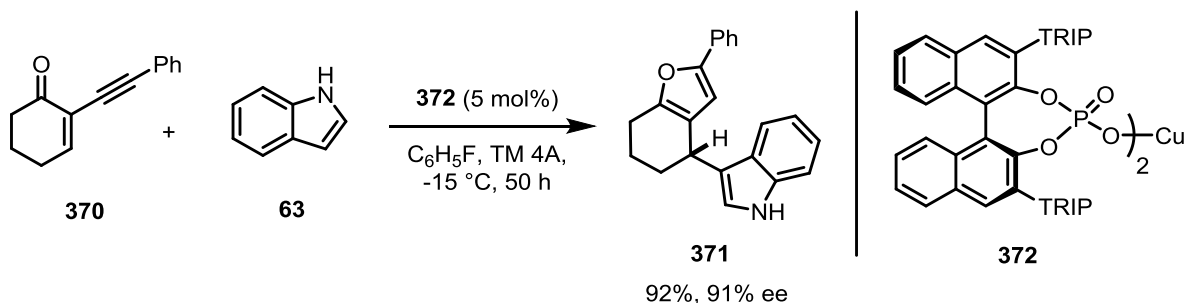


Schéma 137.

Le mécanisme proposé met en jeu l'espèce active **373** qui est formé *in situ* par réaction entre le complexe de cuivre **372** et l'indole **63**. Il s'ensuit la coordination de l'énone et une réaction de cycloisomérisation pour conduire à l'intermédiaire **375**, où le phosphate est un contre-ion du cuivre.

L'addition nucléophile de l'indole, suivie d'une réaction de protodémétallation conduit au composé final **371** et à la régénération de l'espèce active **373** (schéma 138).

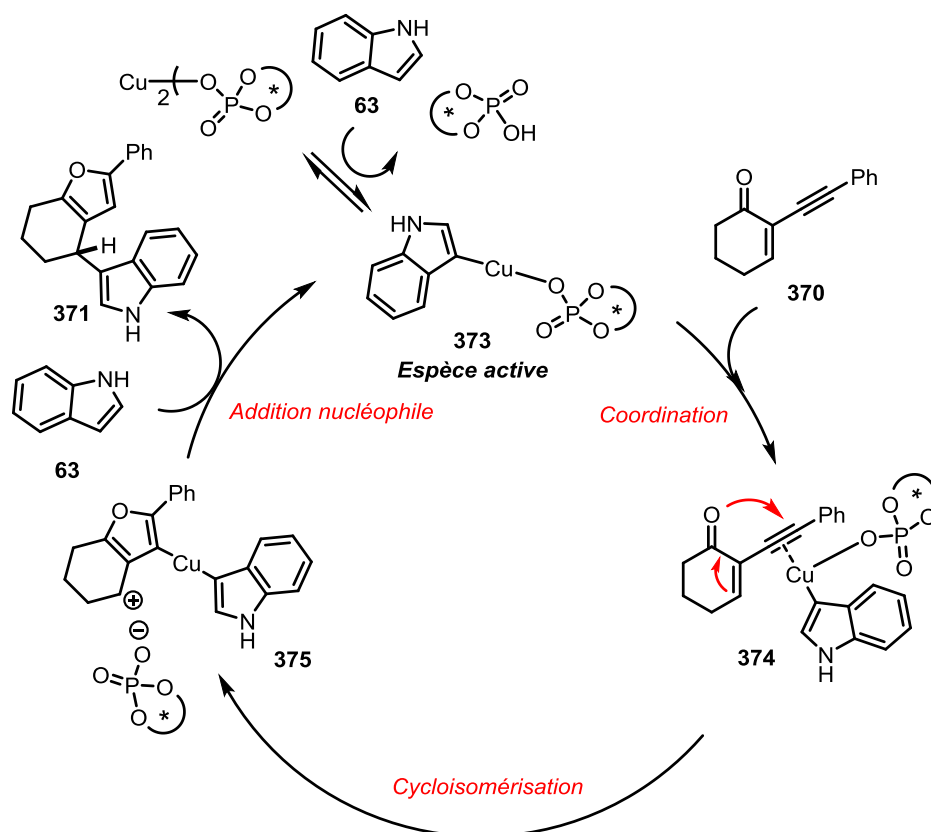


Schéma 138.

En 2012,¹⁵⁵ Hong décrit une réaction de cycloisomérisation d'allénols catalysée par un phosphate d'argent chiral **378**. Le dihydrofurane enrichi **377** est obtenu par dédoublement cinétique avec un excès énantiomérique de 93% alors que l'énantiomère de l'allénol moins réactif **376** est récupéré avec un excès énantiomérique de 98% à une conversion de 51% (schéma 139).

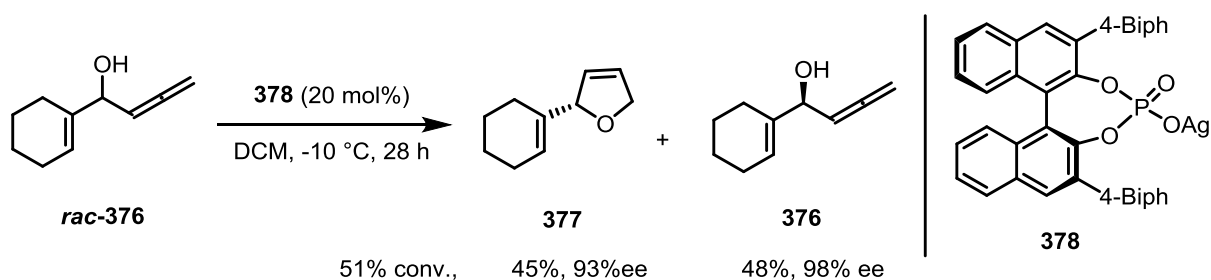
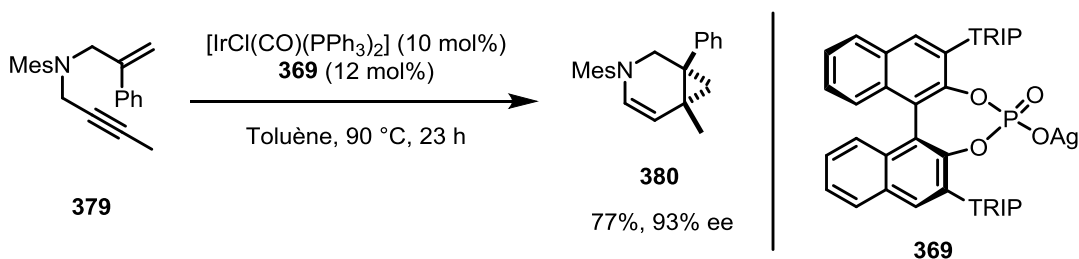
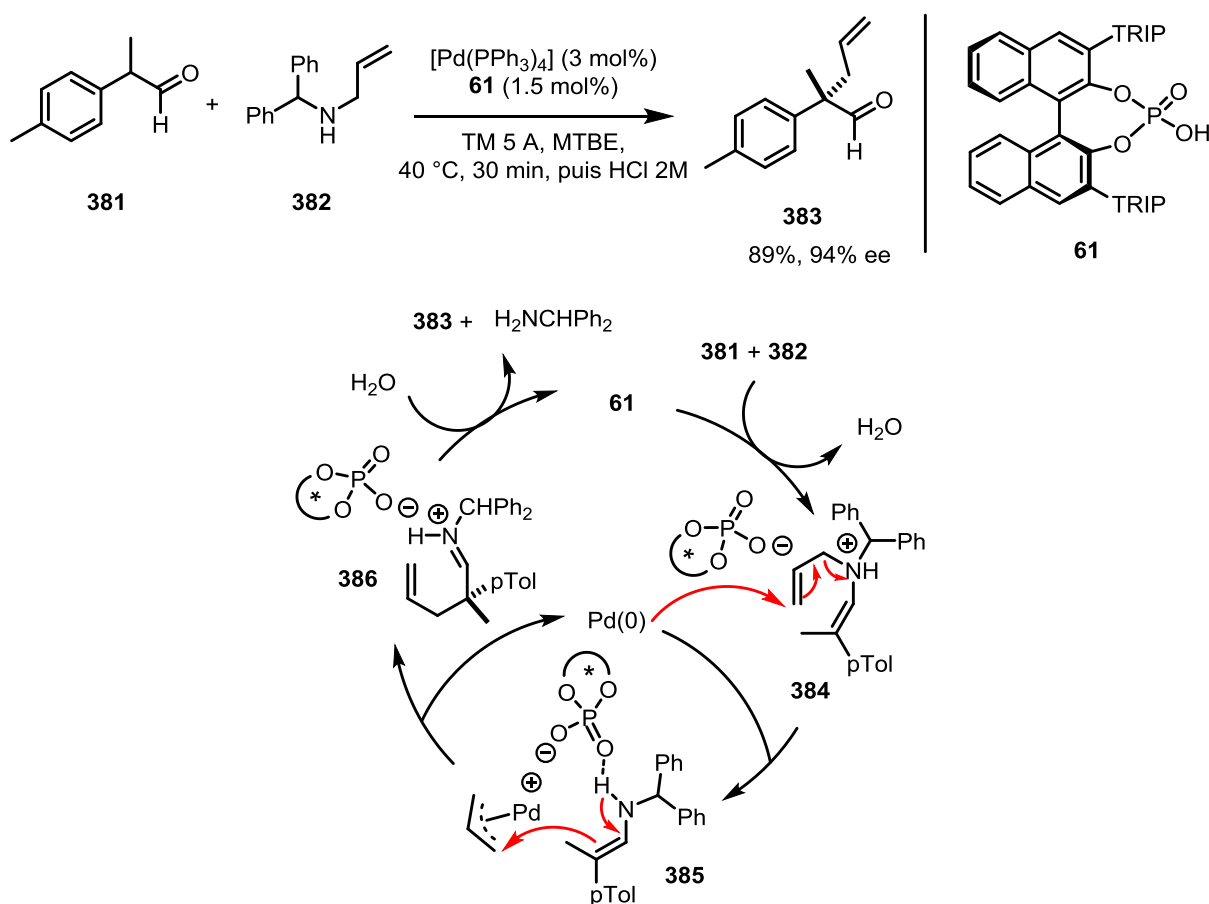


Schéma 139.

En 2011,¹⁵⁶ l'équipe de Malacria réalise la cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotés avec un catalyseur d'iridium (I), le complexe de Vaska, en présence du phosphate d'argent **369**. Le bicyclic **380** a été obtenu avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 93% (schéma 140). Par l'étude par RMN du phosphore et IR du pré-catalyseur d'iridium et du catalyseur actif, les auteurs ont montré que les ligands triphénylphosphine et carbonyle restent liés au métal pendant la réaction. L'anion chiral, lui, joue bien le rôle de contre-ion du métal, le groupement phosphoryle n'étant pas lié de manière covalente au cours de la réaction.



En 2007,¹⁴⁹ List effectue une réaction d' α -allylation d'aldéhydes catalysée par le palladium tétrakis(triphénylphosphine) en présence de l'acide phosphorique **61** portant des groupements TRIP en position 3,3'. L'aldéhyde **381** réagit avec l'allylamine **382** pour former intermédiairement une énamine qui est protonée par l'acide phosphorique. Le groupe allyle de l'énamine **384** réagit avec le palladium tétrakis(triphénylphosphine), pour conduire à un complexe π -allylique du palladium **385**. Ensuite, l'énamine effectue une addition nucléophile sur le complexe π -allyl-palladium pour former l'intermédiaire **386**. Après hydrolyse de l'iminium en aldéhyde, le composé **383** est obtenu. Le rendement de cette réaction est de 89% et l'excès énantiomérique est de 94% (schéma 141). Concernant la nature de l'interaction palladium-phosphate, les auteurs invoquent une interaction plutôt de type ionique, étant donné que les complexes de type π -allyl-palladium sont habituellement cationiques.¹⁵⁷



En 2010,¹⁵⁸ List a développé une réaction d'époxydation asymétrique d'alcènes catalysée par le complexe de manganèse (III) cationique **389**. Ce complexe porte un ligand achiral tétradentate dérivé du Salen et un contre-ion phosphate chiral dérivé d'un BINOL substitué en position 3,3'. En présence d'iodosylbenzène, le complexe de manganèse est oxydé. La nouvelle espèce catalytique générée *in situ* permet de transformer l'oléfine **387** en époxyde **388**. Le rendement de la réaction est de 98% et l'excès énantiomérique est de 94% (schéma 142).

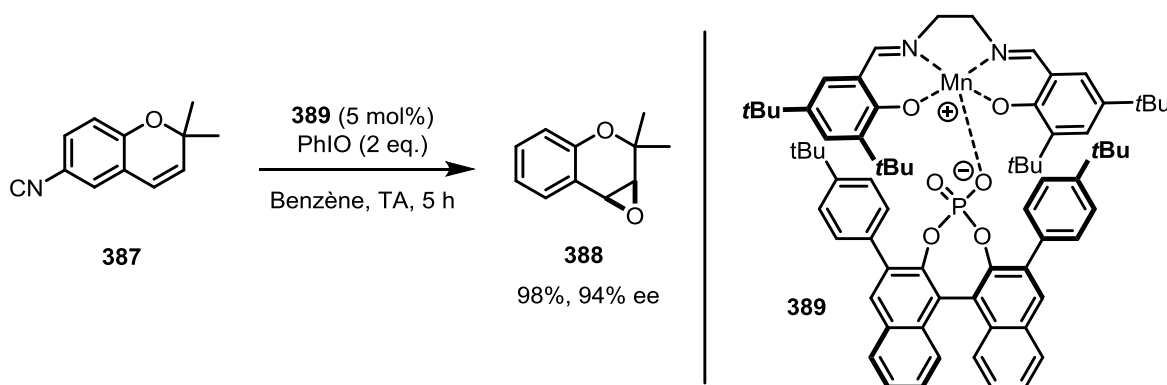


Schéma 142.

Les auteurs invoquent des interactions de type π -stacking entre les groupements aromatiques du ligand salen et les groupements aromatiques portés par le contre-ion phosphate en position 3,3' pour expliquer la bonne énantiosélectivité.

Il existe bien sûr beaucoup d'autres exemples,^{159,160} mais au travers de ceux choisis, il apparaît déjà que les acides phosphoriques sont largement utilisés, en catalyse organométallique, soit comme ligand du métal ou soit comme contre-ion du métal. L'utilisation de métaux permet de réaliser des transformations chimiques différentes de celles réalisées avec les acides phosphoriques seuls.

2) Utilisation des phosphates comme contre-ions de catalyseurs organométalliques

a) Complexes de Platine (II) à contre-ions phosphates

Nous avons en premier lieu envisagé d'utiliser les phosphates à chiralité planaire en tant que contre-ions dans une réaction de cycloisomérisation catalysée par un complexe de platine. De manière générale, la catalyse par les complexes de platine requiert l'activation du métal pour générer une espèce cationique réactive. Cette activation s'effectue, la plupart du temps, avec un sel d'argent qui va piéger un halogénure lié au platine. Cette abstraction a pour effet de libérer un site de coordination sur le métal, qui peut par la suite activer un substrat (schéma 143).

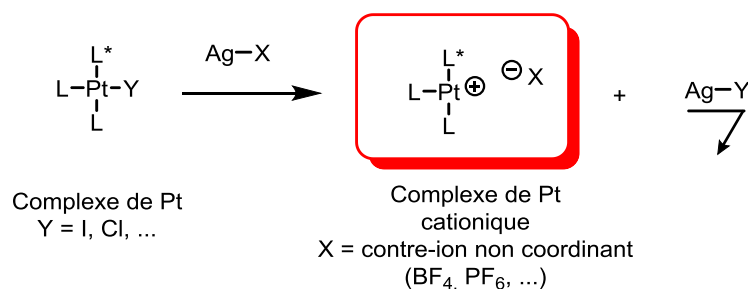


Schéma 143.

Au laboratoire, Hélène Jullien a développé des réactions de cycloisomérisation énantiosélectives^{161,162} d'énynes 1,6-azotées catalysées par des complexes de platine chiraux. De bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% ont été obtenus avec le catalyseur **392** (schéma 144).¹⁶³ Dans ce cas, le catalyseur de platine (II), possède un ligand chiral de type binépine et un contre-ion tétrafluoroborate achiral. C'est donc le ligand chiral porté par le platine qui permet le contrôle de l'énantiosélectivité dans la formation du bicyclo[4.1.0]heptène **391**.

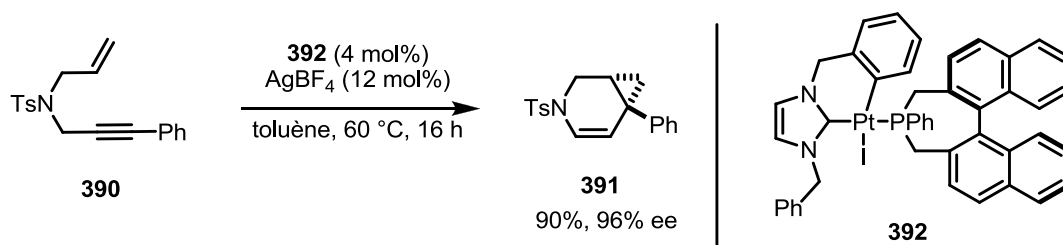


Schéma 144.

Dans le cadre de la catalyse utilisant la stratégie de l'ion chiral (ACDC : Asymmetric Counter-anion Directed Catalysis), nous nous sommes intéressés à préparer un complexe de platine (II) achiral, qui serait activé par un phosphate d'argent chiral afin de générer un nouveau complexe de platine avec un contre-ion phosphate chiral. La méthode utilisée consiste à faire précipiter un halogénure d'argent par réaction entre un catalyseur de platine halogéné et d'un phosphate d'argent chiral (schéma 145).

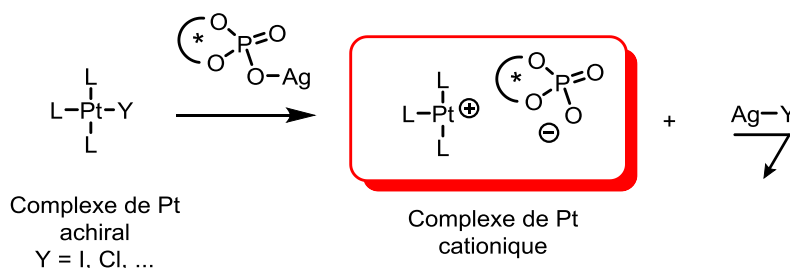


Schéma 145.

En premier lieu, nous avons synthétisé le complexe de platine **397** en 2 étapes, à partir du sel d'imidazolium **393**. Le sel d'imidazolium réagit avec le complexe de Karstedt **394** dans les conditions basiques décrites par Marko pour former le complexe **395**.¹⁶⁴ Puis, le complexe **395** est chauffé à reflux du THF pendant 6 h, en présence de la diphenylméthylphosphine **396**, pour conduire, après addition oxydante de l'halogénure et complexation de la phosphine, au pré-catalyseur **397** avec un rendement de 71% (schéma 146).

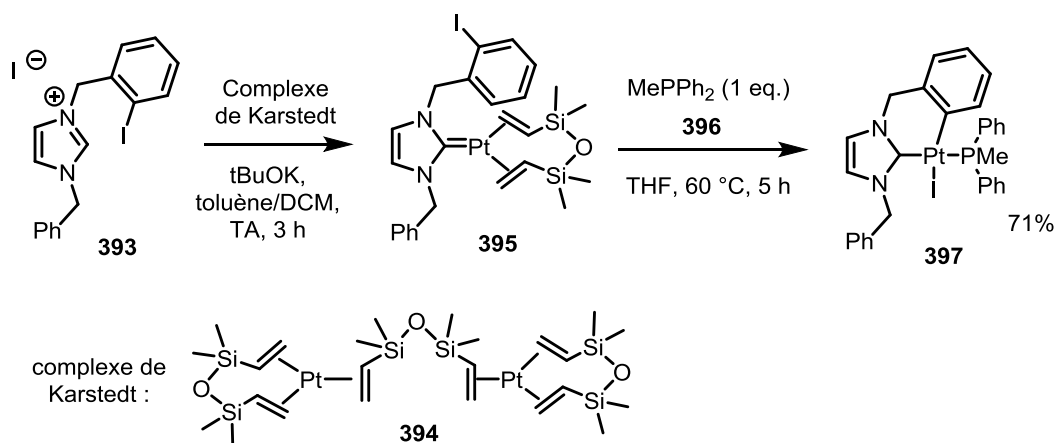


Schéma 146.

Nous avons également synthétisé des phosphates d'argent chiraux, à partir des acides phosphoriques correspondants. Pour cela, nous avons suivi le protocole décrit par Toste en 2007 pour synthétiser des phosphates d'argent dérivés du BINOL.¹⁵³ L'acide phosphorique dérivé du BINOL **255**, et l'acide **164** à motif paracyclophane, réagissent avec le carbonate d'argent pour générer les phosphates d'argent **398** et **399** correspondants avec des conversions totales (schéma 147).

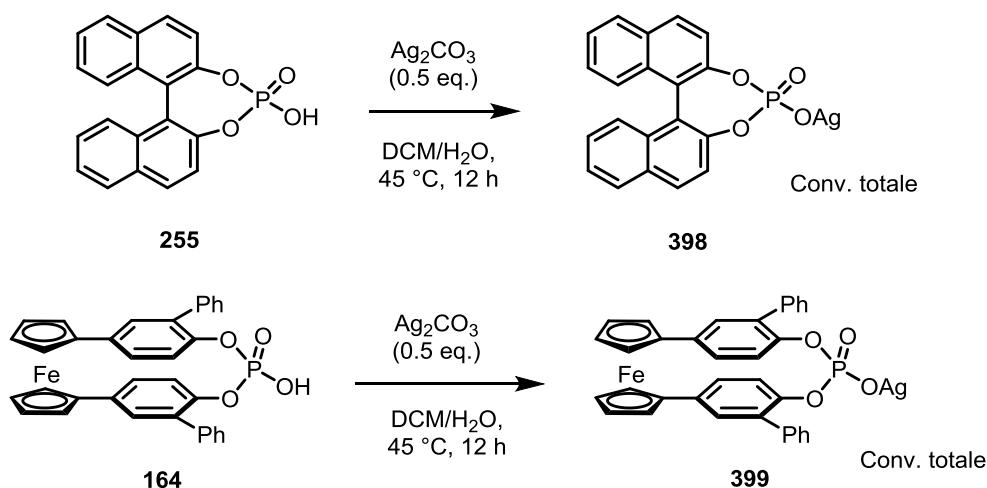


Schéma 147.

Nous avons évalué ces phosphates d'argents chiraux, en tant que contre-ion du complexe de platine **397**, dans la réaction modèle de cycloisomérisation d'énynes 1,6-azotées qui a été étudiée au laboratoire (schéma 148). Malheureusement, aucune conversion du substrat **390** n'a été observée et ce quelque soit la nature du phosphate d'argent utilisé.

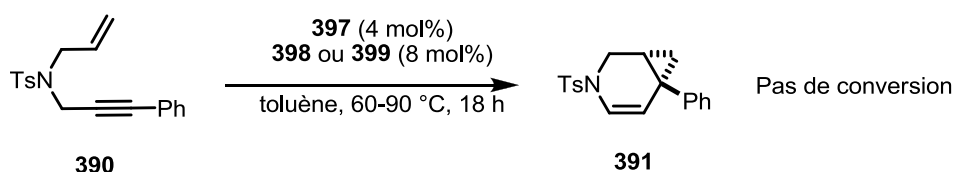


Schéma 148.

Toutefois, il pourrait être intéressant de tester d'autres réactions asymétriques catalysées par des complexes de platine afin d'évaluer la capacité des contre-ions phosphates chiraux à induire de l'énantiosélectivité.

b) Complexes d'or (I) à contre-ions phosphates

En 2010,^{165,166} Mikami a réalisé une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes, catalysée par des complexes d'or dinucléaires portant un ligand biphenylphosphine BIPHEP chiral et un contre-ion phosphate chiral. Le complexe d'or cationique généré par échange d'un halogénure par un phosphate dérivé du BINOL donne de très bons résultats en catalyse avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 87% (schéma 149).

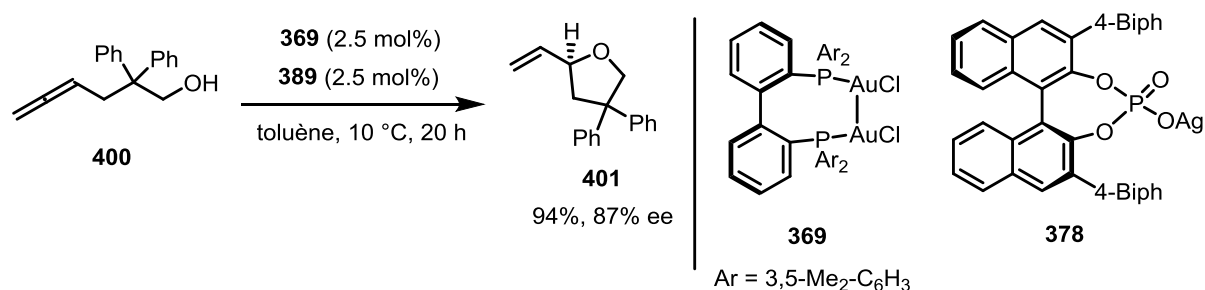


Schéma 149.

Nous avons évalué les phosphates à chiralité planaire dans la réaction développée par Mikami, en utilisant le complexe d'or mononucléaire achiral (PPh₃)AuMe, comme précurseur de l'espèce catalytique. Des complexes d'or cationique ont été préparés par réaction entre le complexe (PPh₃)AuMe et un acide phosphorique.¹⁶⁷ Il en résulte, la libération d'une molécule de méthane et la formation du complexe à contre-ion phosphate chiral (schéma 150).

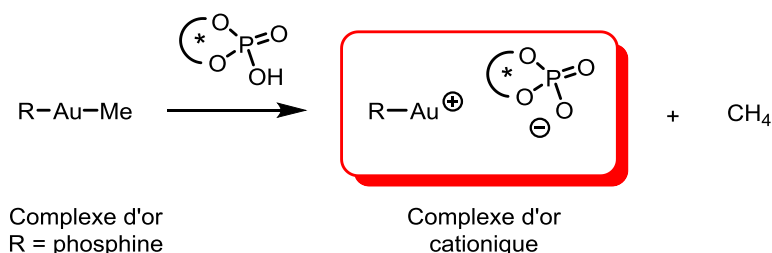
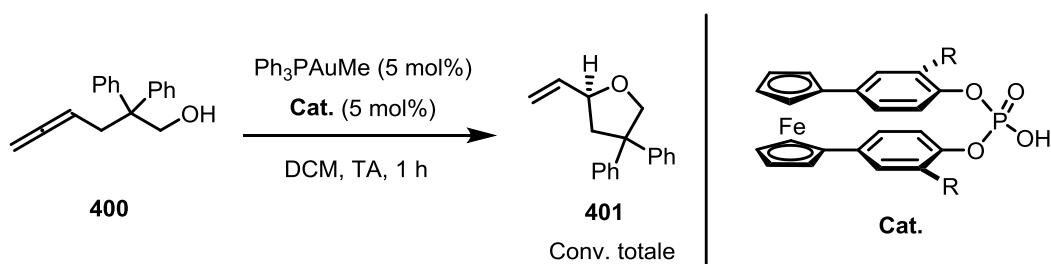


Schéma 150.

Nous avons engagé dans cette réaction les trois acides phosphoriques **164**, **177** et **208** (tableau 21).



Entrée	Cat.	R =	ee %
1	164	Phényle	0
2	177	4-Biphényle	4
3	208	<i>t</i> Phényle	4

Tableau 21.

Les réactions sont réalisées dans le DCM, à température ambiante et dans tous les cas, la conversion est totale après 1 h. En utilisant l'acide phosphorique **164**, possédant des groupements phényles à proximité de l'atome de phosphore (entrée 1), aucune énantiosélectivité n'a été observée. Avec les acides phosphoriques **177** et **208** portant des groupements plus volumineux (entrées 2 et 3), un faible excès énantiomérique de 4% a été obtenu. Etant donnés ces excès énantiomériques très faibles, nous avons vérifié que le pré-catalyseur d'or (PPh_3)AuMe ne catalysait pas lui-même la réaction. Aucune réaction n'est observée avec ce complexe. L'acide phosphorique est donc bien nécessaire pour activer le catalyseur d'or et les faibles excès énantiomériques pourraient s'expliquer par une distance trop importante du contre-ion phosphate avec l'or.

3) Insertion de carbènes catalysées par des complexes bimétalliques de rhodium

a) Introduction bibliographique

Les carbènes bimétalliques de rhodium peuvent réagir avec des nucléophiles pour former, en présence d'un acide phosphorique chiral, des composés énantioenrichis. En 2011,¹⁶⁸ Zhou a développé une réaction d'insertion de carbènes dans la liaison N-H de nucléophiles de type carbamates. Cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium achiral et un acide phosphorique chiral dérivé du SPINOL. Le complexe de rhodium permet de générer un carbène de rhodium et, après addition du nucléophile, une espèce intermédiaire sous forme d'ylure est obtenue (schéma 151). Cet ylure est stabilisé par le complexe de rhodium et forme un ylure dit « métallique ». Cet ylure peut être en équilibre avec un ylure « libre », non stabilisé par le complexe de rhodium. Ensuite, l'acide phosphorique catalyse le transfert 1,2 d'hydrogène de manière asymétrique. Ce transfert peut se faire soit à partir de l'ylure « libre » soit via l'ylure « métallique ». Evidemment, c'est seulement dans le deuxième cas que la

présence de ligands chiraux sur le rhodium peut induire de l'énantiosélectivité. Quel que soit le mécanisme exact, cette réaction se fait selon un mécanisme de catalyse duelle : le substrat réagit conjointement dans un seul cycle catalytique, avec deux espèces catalytiques différentes, le complexe de rhodium et l'acide phosphorique.

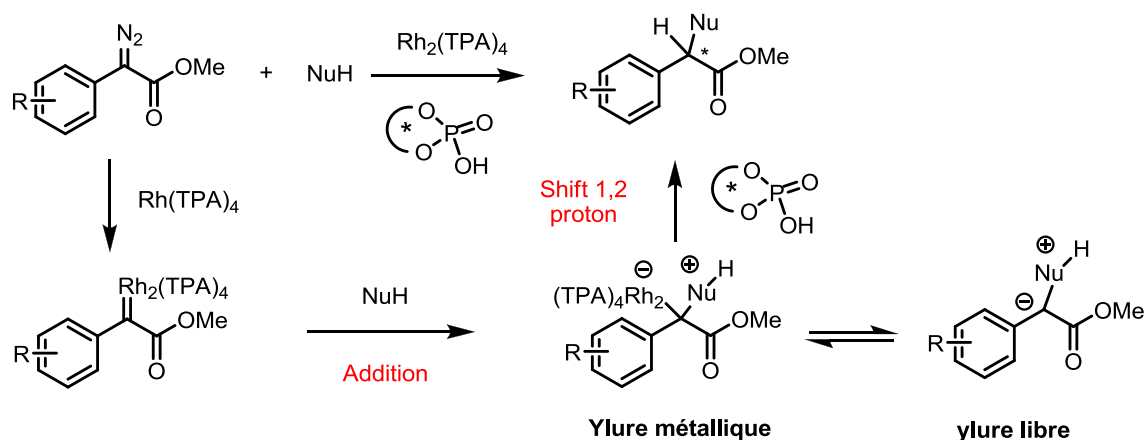


Schéma 151.

En l'absence d'acide phosphorique, cette migration de proton peut également avoir lieu mais de manière beaucoup plus lente. En présence d'acides phosphoriques chiraux, la réaction conduit à des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%. En 2014,¹⁶⁹ Zhou réalise, cette fois, une réaction d'insertion de carbènes dans la liaison S-H de thiols, toujours catalysée par un complexe achiral de rhodium et un acide phosphorique dérivé du SPINOL. Les produits de la réaction sont obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% (schéma 152).

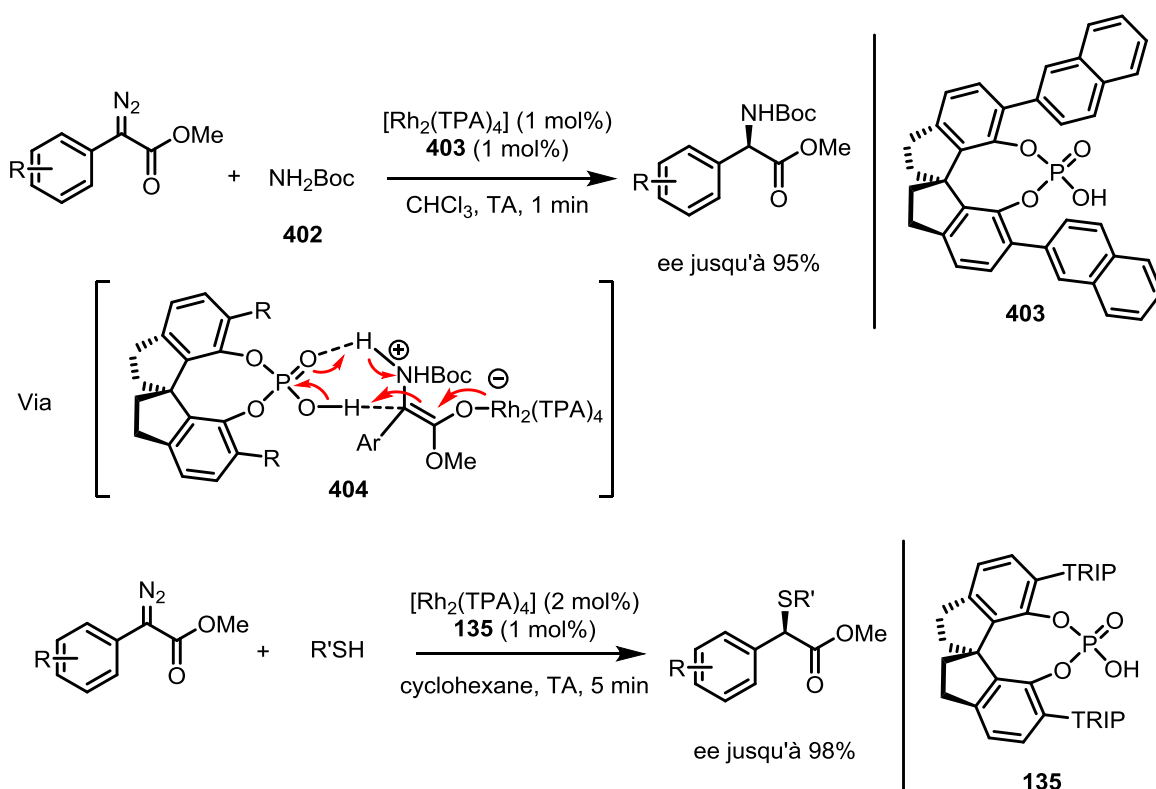


Schéma 152.

De manière surprenante, il n'y a pas d'exemple dans la littérature de réactions d'insertion de carbènes de rhodium dans la liaison O-H d'alcool.

Cette réaction a néanmoins déjà été décrite par Zhou en 2010,¹⁷⁰ en utilisant un complexe de fer (II) possédant un ligand bidentate, le spirobox **406** (schéma 153). Le complexe de fer permet de générer le carbène et l'encombrement apporté par le ligand **406** favorise l'attaque de l'alcool sur une des faces du carbène. Les produits correspondants sont obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.

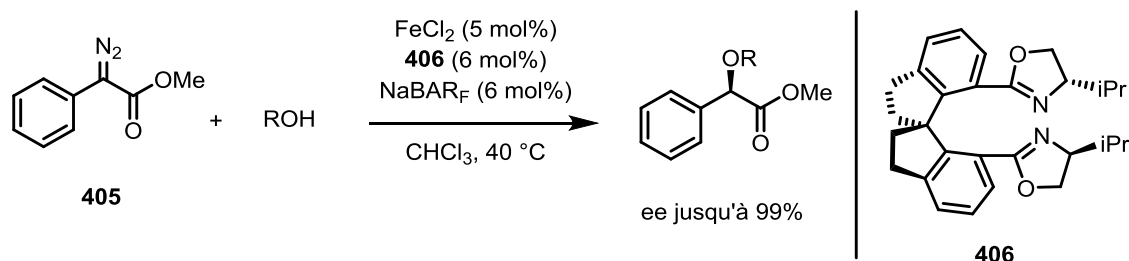


Schéma 153.

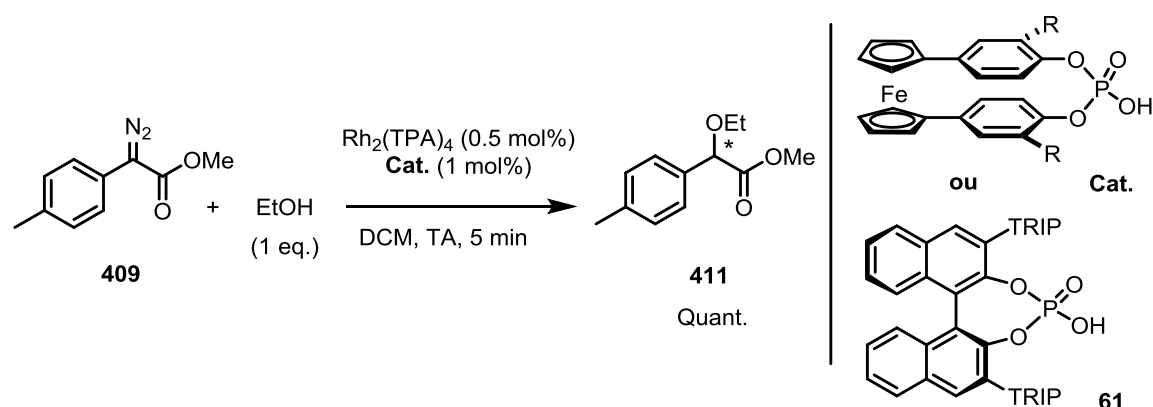
En collaboration avec Gaetan LeDuc, nous avons alors décidé d'évaluer les complexes de rhodium avec différents acides phosphoriques dans cette réaction.

En premier lieu, nous avons préparé le diazoester **409**, à partir de l'ester **407**, en suivant la procédure décrite par Zhou (schéma 154).¹⁷¹



Schéma 154.

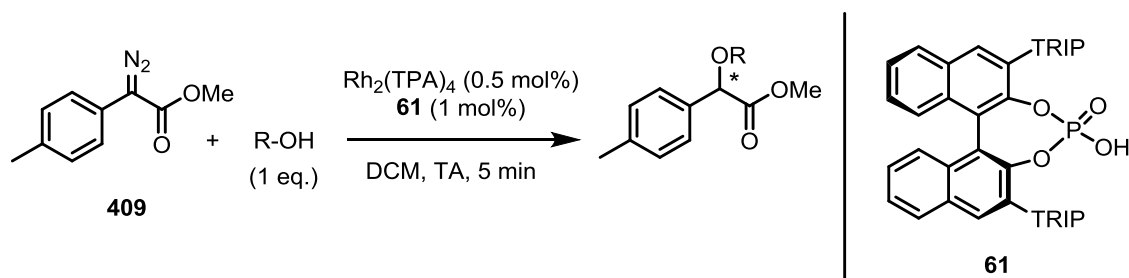
Nous nous sommes d'abord intéressés à l'insertion du carbène généré à partir du diazoester **409** dans la liaison O-H de l'éthanol. Le catalyseur utilisé pour générer le carbène est le dirhodium-*tetra*-triphénylacétate Rh₂(TPA)₄ et différents acides phosphoriques ont été testés (tableau 22). Les acides phosphoriques à chiralité planaire **220** et **208**, portant des groupements SiPh₃ ou *meta*-terphényle donnent des excès énantiomériques de 15% et 16% (entrée 1 et 2). En revanche, avec l'acide phosphorique **61** dérivé du BINOL, portant des groupements TRIP en position 3,3', un excès énantiomérique de 27% est obtenu.



Entrée	Cat.	R =	ee %
1	220	SiPh ₃	15
2	208	<i>t</i> Ph	16
3	61	TRIP	27

Tableau 22.

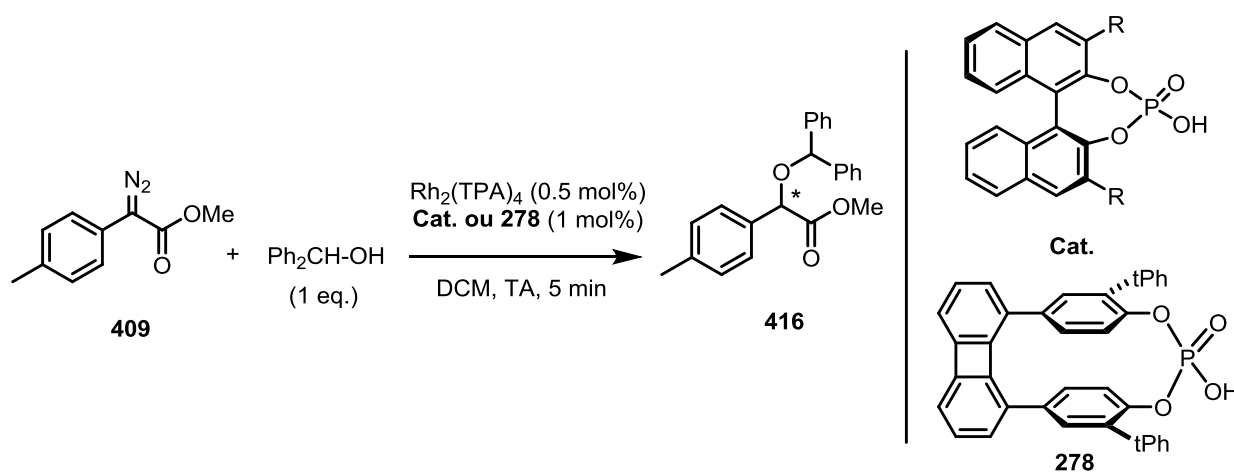
Nous avons poursuivi notre étude avec l'acide phosphorique **61** dérivé du BINOL. Nous avons fait varier la nature de l'alcool utilisé (tableau 23). Avec du phénol ou du cyclohexanol (entrées 2 et 3), l'insertion de l'alcool est quantitative, avec des faibles énantiosélectivités de 22 et 14% respectivement. Avec l'alcool benzylique (entrée 4), le composé **414** est obtenu avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 48%. Nous avons alors testé l'anthracylméthanol (entrée 5), et un meilleur excès énantiomérique de 60% a été observé. Finalement, c'est le benzhydrol (entrée 6), un alcool secondaire doublement benzylique, qui conduit au meilleur excès énantiomérique (80%). Dans ce dernier cas, il faut noter que nous observons une baisse de rendement qui peut être attribuée à une plus faible nucléophilie de l'alcool secondaire. Dans ce cas, le complexe carbénique de rhodium évolue vers d'autres réactions, telles que l'oxydation et la dimérisation du diazoester. Avec, un alcool tertiaire comme le triphénylméthanol (entrée 7), aucun produit d'insertion n'est isolé et seuls les produits d'oxydation et de dimérisation du diazoester ont été observés.



Entrée	R =	Produit	Rendement (conv.) %	ee %
1	Et	411	Quant.	27
2	Ph	412	Quant.	22
3	Cy	413	Quant.	14
4	Bn	414	Quant.	48
5	9-Anthracyl-CH ₂	415	Quant.	60
6	Ph ₂ CH	416	61 (Quant.)	80
7	Ph ₃ C	417	0 (Quant.)	-

Tableau 23.

Nous avons ensuite effectué un criblage des acides phosphoriques dérivés du BINOL et de l'acide phosphorique à chiralité planaire **278** (tableau 24) en conservant le benzhydrol comme nucléophile. Avec l'acide possédant en position 3,3', des groupements triphénylsilyle **392** ou 3,5-*bis*-(trifluorométhyl)phényle **75**, une forte chute de l'énantiosélectivité est observée (entrées 2 et 3). En revanche, avec l'acide phosphorique **398**, possédant des groupements anthracyle en position 3,3', un bon excès énantiomérique de 72% est obtenu (entrée 4), qui reste néanmoins inférieur à celui obtenu avec l'acide phosphorique dérivé du BINOL-TRIP **61** (entrée 1). Enfin, avec l'acide phosphorique à espaceur biphenylène **278**, un excès énantiomérique de 44% a été obtenu (entrée 5).



Entrée	Cat.	R =	ee %
1	61	TRIP	80
2	392	SiPh ₃	8
3	75	3,5-CF ₃ -C ₆ H ₃	18
4	398	9-Anthracyl	72
5	278	/	44

Tableau 24.

Afin d'améliorer le niveau d'énantiosélectivité obtenu avec le catalyseur **61**, d'autres paramètres réactionnels ont été modulés (tableau 25). En premier lieu, la source de rhodium a été changée. Avec le

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, le même excès énantiomérique de 80% est obtenu (entrée 2). Avec du $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ (entrée 3), un plus faible excès énantiomérique de 73% a été observé. Il y a donc une influence du complexe de rhodium sur le niveau d'énantioselectivité. Ceci renforce l'hypothèse que le rhodium est bien porté par l'intermédiaire réactionnel formé (schéma 150).

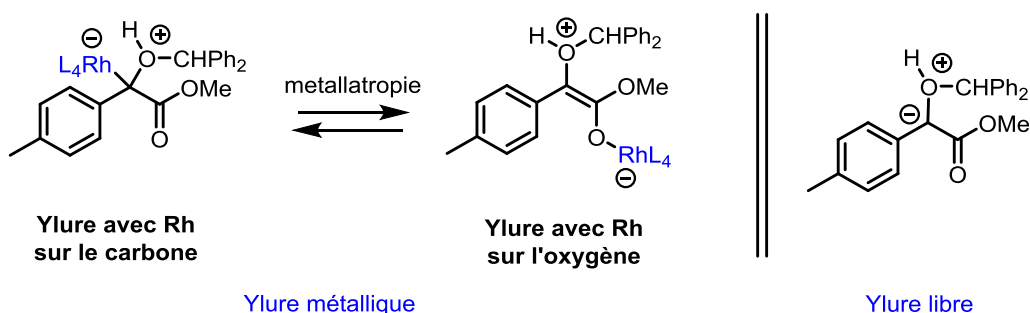
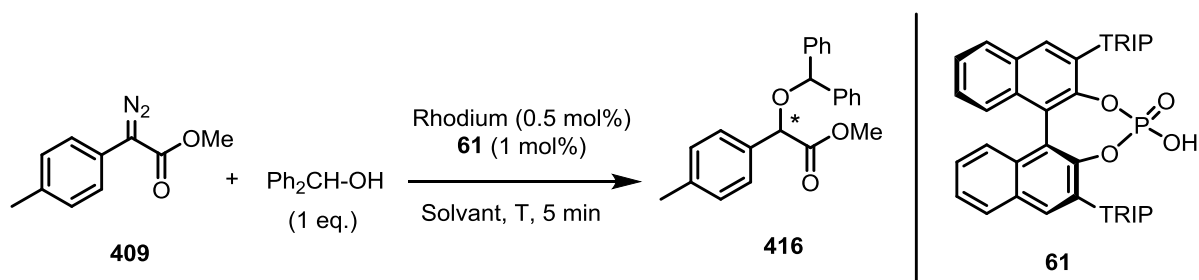


Schéma 150.

Nous avons ensuite réalisé une optimisation de différents solvants (entrées 4-9). Le composé **416** est obtenu avec un excès énantiomérique plus faible quand la réaction est effectuée dans du cyclohexane, du benzène ou de l'éther diéthylique (entrées 5, 7 et 9). Dans le tétrachlorure de carbone, le toluène ou le mésitylène (entrées 4, 6 et 8), le même excès énantiomérique de 80% est obtenu. Enfin, nous avons réalisé la réaction à -20 °C, ce qui nous a permis d'augmenter l'excès énantiomérique à 83% (entrée 10).



Entrée	Rhodium	Solvant	T (°C)	ee %
1	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	DCM	TA	80
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	DCM	TA	80
3	$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$	DCM	TA	73
4	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	CCl_4	TA	79
5	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	Cyclohexane	TA	71
6	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	toluène	TA	80
7	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	benzène	TA	74
8	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	mésitylène	TA	80
9	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	Et_2O	TA	74
10	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	DCM	- 20	83

Tableau 25.

En conclusion, la réaction d'insertion de carbène dans des liaisons O-H d'alcools nous a permis d'atteindre des niveaux d'énantioselectivité de l'ordre de 80%. Cette réaction semble mettre en œuvre une catalyse de type coopérative, où le rhodium et l'acide phosphorique réagissent conjointement dans un même cycle catalytique. Comme il n'a pas été possible d'améliorer ces excès au-delà de 83%, nous avons opté pour une deuxième approche utilisant des complexes de rhodium chiraux sans acide phosphorique. Cette approche nous permettra également de vérifier que le mécanisme met en jeu un ylure associé à un complexe de rhodium. S'il est possible d'induire de l'énantioselectivité avec le complexe de rhodium chiral, cela signifie que le métal se trouve sur l'intermédiaire au moment du transfert de proton 1,2.

b) Catalyse par les complexes bimétalliques rhodium (II) phosphates

Il existe de nombreuses réactions asymétriques mettant en jeu des complexes bimétalliques de rhodium possédant des ligands chiraux de type carboxylate portant deux atomes métalliques.¹⁷² Ces catalyseurs permettent notamment de réaliser des réactions d'insertions C-H et des cyclopropanations.^{173,174} En revanche, il y a très peu d'exemples de complexes bimétalliques de rhodium possédant des ligands phosphates. Ces catalyseurs ont été développés initialement par McKervery et Pirrung en 1992.^{175,176} Ces phosphates possèdent un squelette dérivé du BINOL.

En 1992,¹⁷⁶ McKervery, réalise une réaction de cycloaddition aromatique de la diazocétone **418** en présence du catalyseur bimétallique de rhodium **420** portant deux ligands phosphates dérivés du BINOL et deux ligands hydrogénocarbonates. L'adduit correspondant **419** est obtenu avec un bon rendement de 80% et une énantioselectivité de 60% (schéma 155).

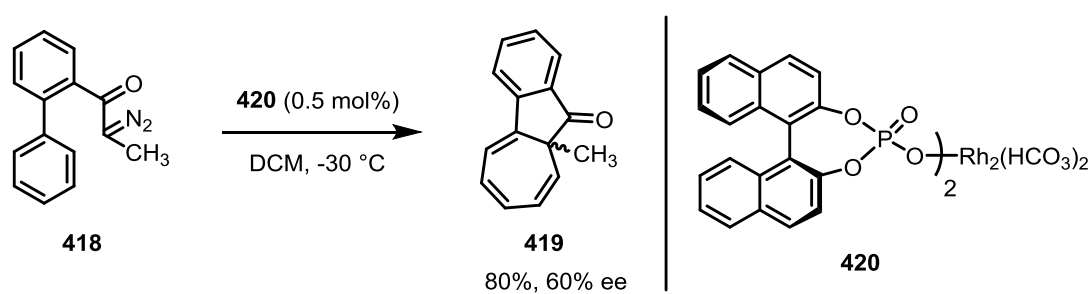


Schéma 155.

La même année,¹⁷⁵ Pirrung effectue la réaction de cycloaddition dipolaire asymétrique avec le composé diazo **421** et le furane **422**. Cette réaction est catalysée par un complexe bimétallique de rhodium **424** portant 4 ligands phosphates dérivé du BINOL. Le composé tricyclique oxygéné **423** est obtenu avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 49% (schéma 156).

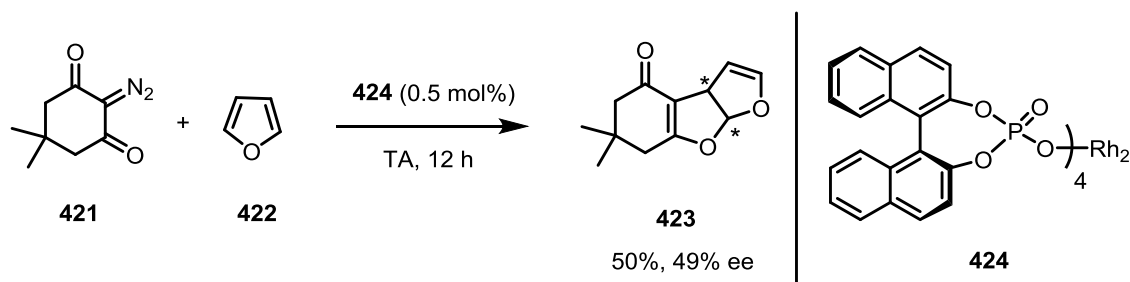


Schéma 156.

Plus récemment, en 2013,¹⁷⁷ Lacour a décrit différents complexes de rhodium possédant deux à quatre ligands phosphates dérivé du BINOL ou du H₈-BINOL (schéma 157).

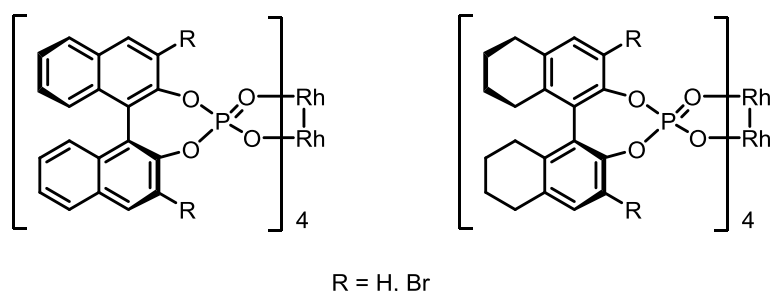


Schéma 157.

Nous avons voulu préparer les analogues de ces complexes à partir des acides phosphoriques à chiralité planaire. La synthèse de ces complexes s'effectue à partir d'un précurseur de rhodium tel que le dirhodium(trifluoracétate) Rh₂(TFA)₄ et d'un acide phosphorique. La réaction consiste en un échange entre les ligands trifluoracétates et les ligands phosphates. Lacour a montré que cette réaction se fait dans des conditions relativement drastiques, à reflux du toluène ou du chlorobenzène pendant plusieurs dizaine d'heures. Dans le chapitre 1, nous avons montré que les acides phosphoriques à chiralité planaire, possédant un espaceur ferrocène, commencent à se dégrader à une température de 60 °C. Ils ne sont donc pas adaptés à la préparation de ces complexes de dirhodium. Par contre, aucune dégradation des acides phosphoriques à espaceur biphénylène n'est observée après 16 h à reflux du toluène. Nous avons utilisé ces acides phosphoriques à espaceur biphénylène pour synthétiser les complexes de rhodium correspondants (schéma 158). Pour cela, quatre équivalents d'acide phosphorique (+)-278 ont été mis en présence de Rh₂(TFA)₄ dans le toluène à 140 °C pendant 48 h, dans les conditions décrites par Lacour. Dans ces conditions, uniquement le complexe de rhodium 425 possédant deux ligands phosphates se forme avec un rendement isolé de 36% après purification.

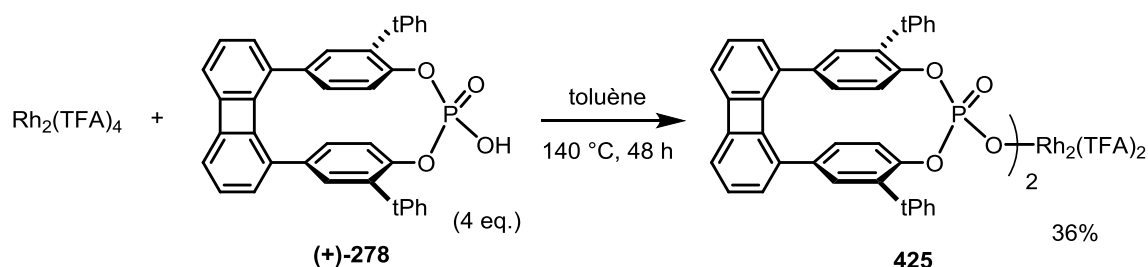


Schéma 158.

L'utilisation d'un excès d'acide phosphorique conduit également au composé **425**. Ce complexe a été testé dans la réaction d'insertion de carbènes dans des liaisons O-H d'alcools (schéma 159). Le composé **416** est formé avec un rendement de 59% et un excès énantiomérique de 44%.

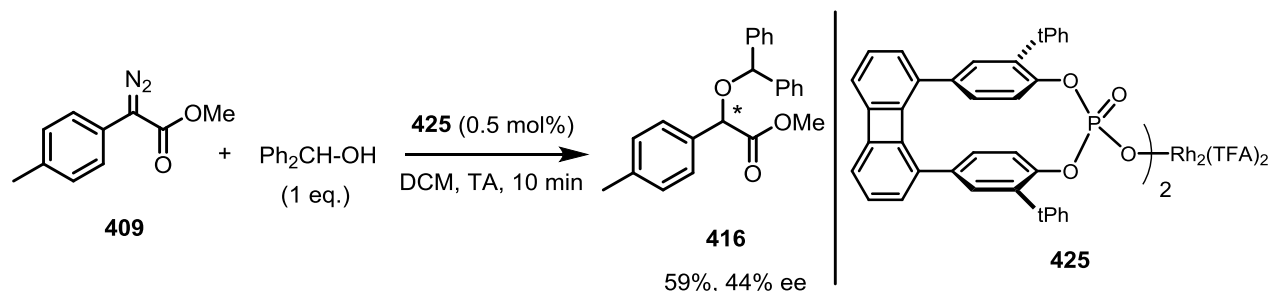


Schéma 159.

Ainsi, nous avons observé une bonne réactivité de ce complexe de rhodium et nous souhaitons par la suite valoriser ce catalyseur dans d'autres réactions de catalyse au rhodium. L'énantiosélectivité de 44% obtenue semble confirmer le fait que le rhodium se situe bien sur l'intermédiaire réactionnel au moment de la migration de proton 1,2, qui correspond à l'étape stéréodéterminante.

II. Synthèse de phosphoramidites à chiralité planaire

Dans le cadre de ma thèse, nous avons envisagé d'exploiter les bisphénols intermédiaires dans la synthèse des acides phosphoriques à chiralité planaire pour préparer de nouveaux ligands de type phosphoramidite. Ces ligands seront évalués ensuite en catalyse organométallique asymétrique.

1) Introduction bibliographique

Différents groupes de recherche se sont intéressés à la catalyse par des métaux de transition complexés par des phosphoramidites chiraux.¹⁷⁸ Quelques exemples représentatifs sont présentés ci-après.

En 1996,¹⁷⁹ Feringa décrit pour la première fois l'utilisation de phosphoramidites en tant que ligands dans une réaction d'addition-1,4 énantiosélective de dialkylzinc sur des cétones α,β -insaturées, catalysée par un complexe de cuivre (II). Le phosphoramidite utilisé est le MonoPhos **427**, un dérivé du BINOL. La chalcone **118** est transformée en cétone **426** avec un excès énantiomérique de 90% (schéma 160).

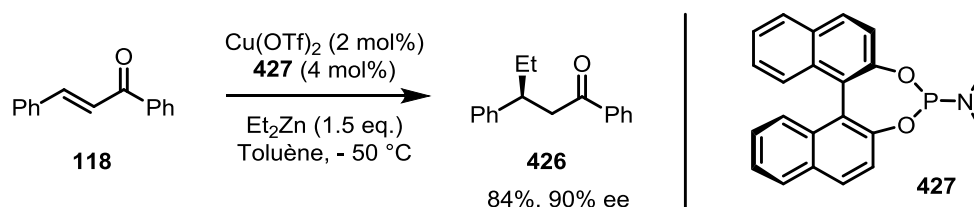


Schéma 160.

En 2003,¹⁸⁰ Feringa montre que l'hydrogénation asymétrique de la *N*-acétyl déhydroalanine catalysée par un complexe rhodium/MonoPhos conduit à l' α -aminoester **429** avec un rendement quantitatif et un excellent excès énantiomérique de 99% (schéma 161).

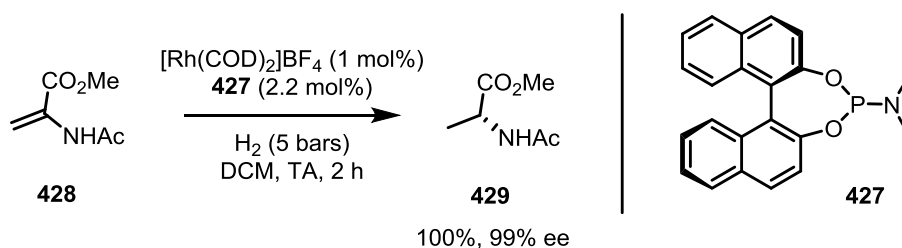


Schéma 161.

Les phosphoramidites ont été très utilisés aussi en tant que ligands de l'or, et donnent de bons résultats dans diverses réactions.¹⁸¹⁻¹⁸³ Par exemple, en 2011,¹⁸³ Toste réalise une réaction de cycloaddition [2 + 2] intramoléculaire énantiosélective de l'allène-ène **430** catalysée par le complexe d'or **432**, portant un ligand phosphoramidite dérivé du SPINOL, en présence de tétrafluoroborate d'argent AgBF₄. Le cycloadduit **431** est obtenu avec un rendement de 87% et une énantiosélectivité de 97% (schéma 162).

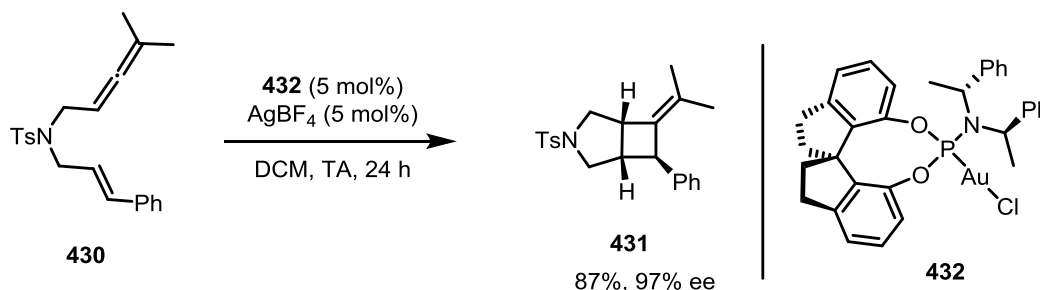


Schéma 162.

2) Synthèse de phosphoramidites à chiralité planaire

La synthèse des phosphoramidites a été réalisée à partir des bisphénols, précédemment obtenus (cf. chapitre 1) et d'une aminodichlorophosphine, en présence d'une base (schéma 163). Les phosphoramidites doivent être dédoublés ensuite pour obtenir des espèces énantiomériquement pures.

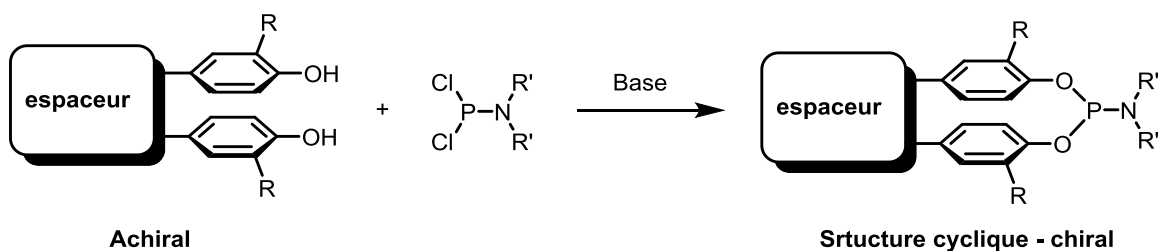


Schéma 163.

A partir du diol ferrocénique **161** (Ar = Ph), nous avons d'abord synthétisé le phosphoramidite **434**, possédant des groupements isopropyle sur l'atome d'azote (schéma 164). Pour cela, le diol **161** a été mis en présence d'hydruide de sodium et de dichloro(diisopropylamino)phosphine **433** dans le THF. Le phosphoramidite **434** est obtenu avec un rendement de 53% sous la forme d'un mélange *d/l* et *meso* (3:1), non séparable par chromatographie sur gel de silice. Dans les mêmes conditions, le phosphoramidite **436**, portant un groupement α -methyl-(benzylamino) énantio pur est obtenu avec un rendement de 44%, sous forme d'un mélange de 3 diastéréoisomères. Enfin, le phosphoramidite **437**, portant des groupements biphényles à proximité de l'atome de phosphore, et un groupement diisopropylamino, est obtenu avec un rendement de 32% sous forme d'un mélange *dl/meso*.

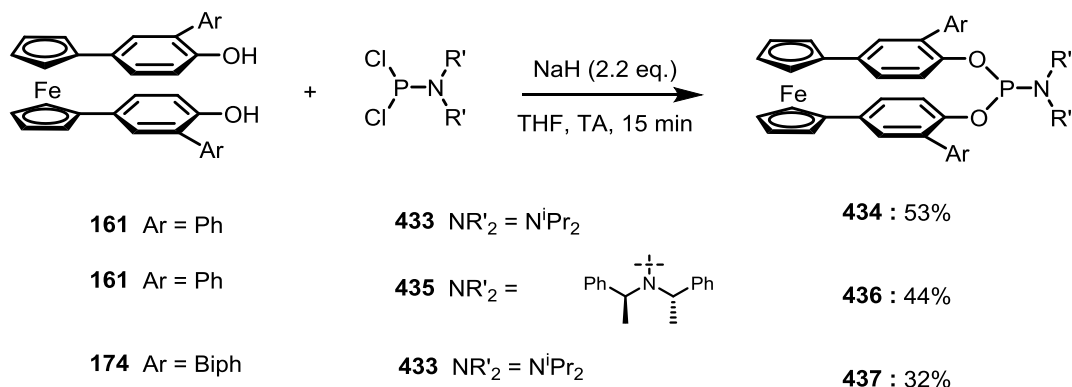
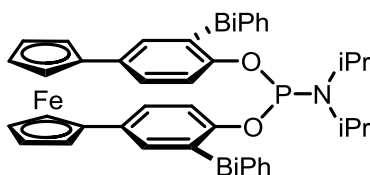


Schéma 164.

Les énantiomères du phosphoramidite **437** ont été séparés par SFC chirale en utilisant une colonne CHIRALPAK® IA. Lors de la séparation, le composé *meso* a également été séparé du composé chirale. En revanche, aucune condition de séparation des énantiomères du phosphoramidite **434** n'a pu être trouvée que ce soit par HPLC ou SFC chirale. Les mêmes difficultés de séparation ont été rencontrées pour le phosphoramidite **436**.



437 chirale

$[\alpha]_D = -1155$ (C = 1, CHCl₃)

Figure 35.

Nous avons ensuite préparé des phosphoramidites à partir du diol **275** à motif biphenylène dans les mêmes conditions réactionnelles (schéma 165). Le phosphoramidite **438** portant un groupement diisopropylamino est obtenu avec un très bon rendement de 90% (ratio *dl/meso* 9:1). La géométrie du biphenylène oriente les noyaux phénols dans un alignement quasi-parallèle, ce qui a pour conséquence de favoriser la réaction de macrocyclisation. Le phosphoramidite **439**, portant un groupement α -methyl-(benzylamino) énantio pur est lui aussi obtenu avec un très bon rendement de 84%, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Enfin, un mélange complexe de produits est obtenu quand le diol **275** est mis en réaction avec la dichloro(diméthylamino)phosphine **440**.

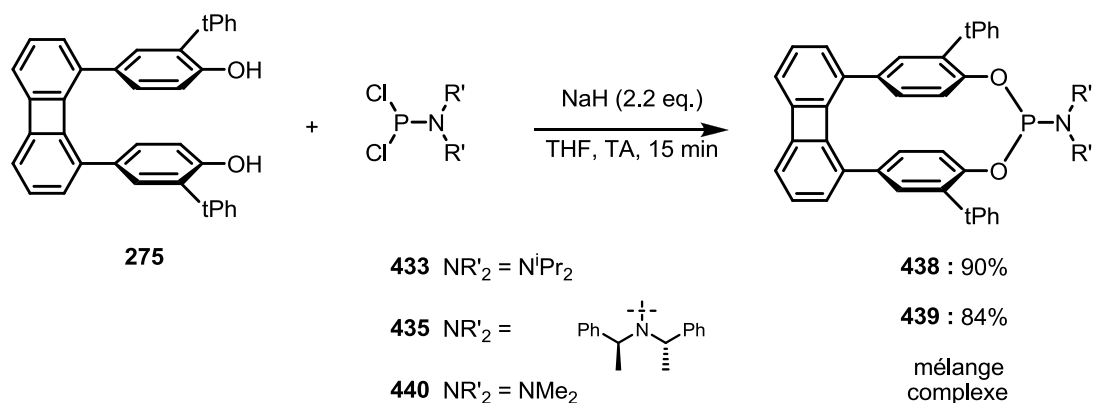


Schéma 165.

Afin de préparer un phosphoramidite portant des groupements diméthylamino, les conditions réactionnelles ont été modifiées et la réaction a été réalisée en milieu acide en remplaçant la dichloro(diméthylamino)phosphine **440** par du HMPT **441** (schéma 166). Le phosphoramidite **442** a été isolé avec un rendement de 35% (ratio *dl/meso* 9:1).

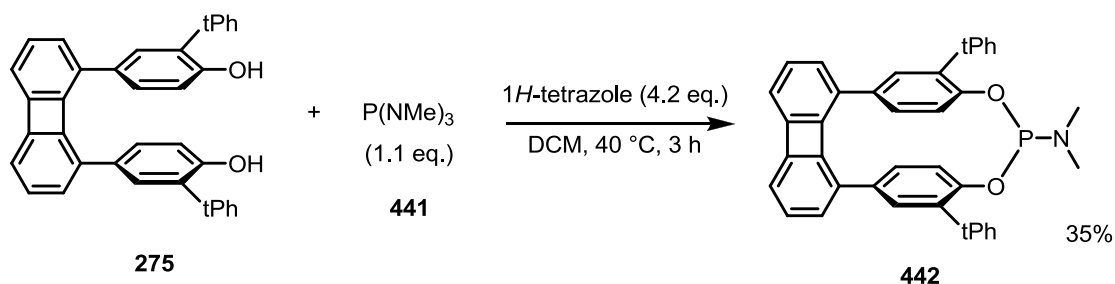


Schéma 166.

Pour dédoubler les phosphoramidites à espaceur biphenylène, nous avons choisi d'utiliser un complexe de palladium portant un ligand énantio pur (schéma 167). Cette méthode, qui fait appel à des palladacycles dérivés de l' α -méthylbenzylamine, a été utilisée notamment pour dédoubler une variété de phosphines.^{184,185}



Le complexe de palladium **445** a été préparé en 2 étapes, à partir de la 1-(α -naphtyl)-éthylamine **443** commerciale (schéma 168). La première étape consiste en une amination réductrice, en présence de formaldéhyde et d'acide formique pour former la *N,N*-diméthylamine **444** avec un rendement de 50%.¹⁸⁶ Puis, l'amine **444** réagit avec du chlorure de palladium (II), en présence de chlorure de lithium pour former le complexe **445** avec un rendement de 53%.¹⁸⁷

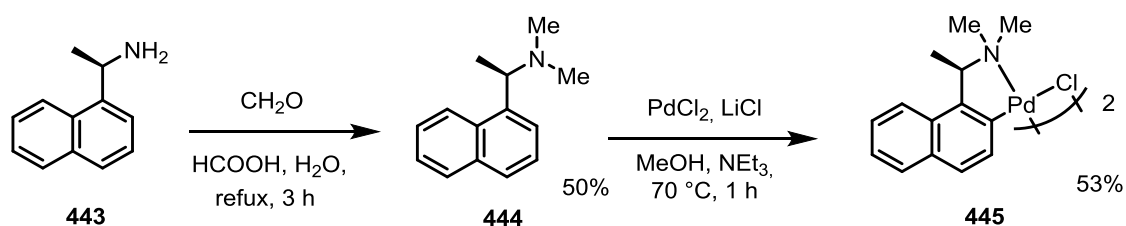
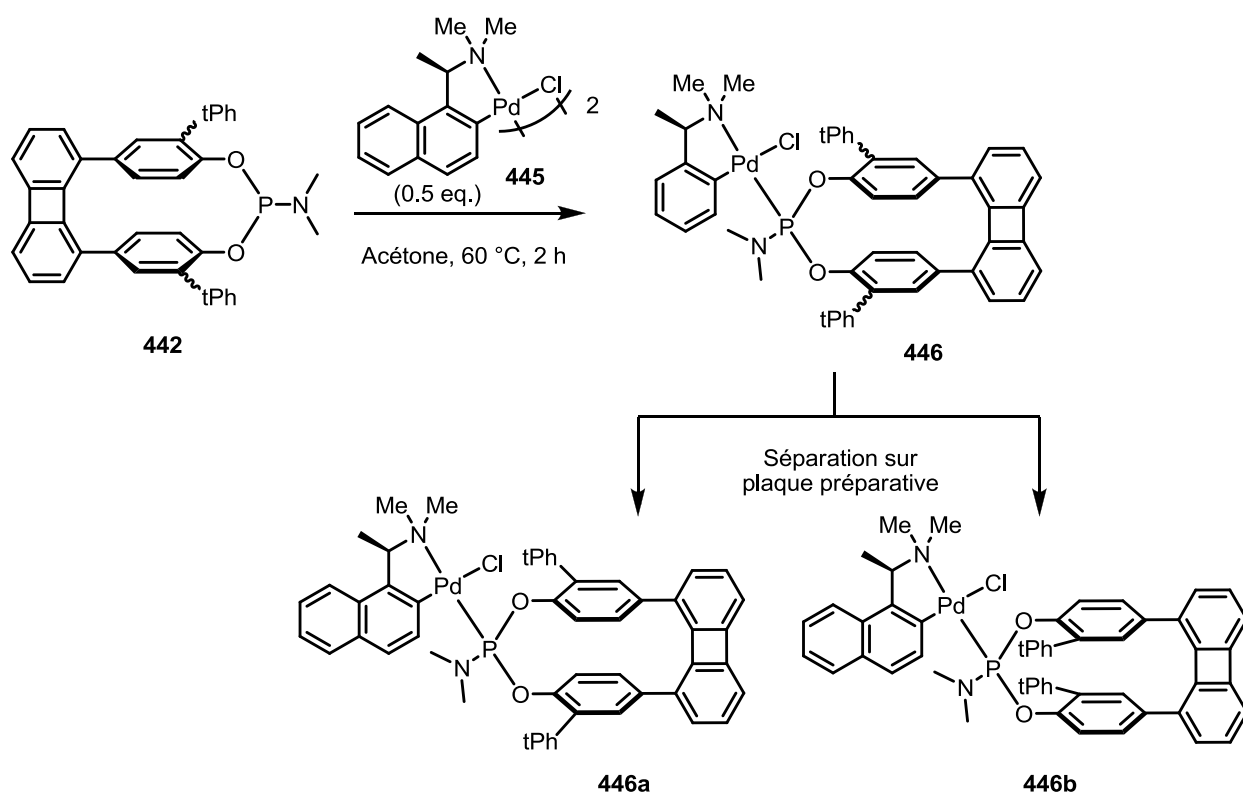
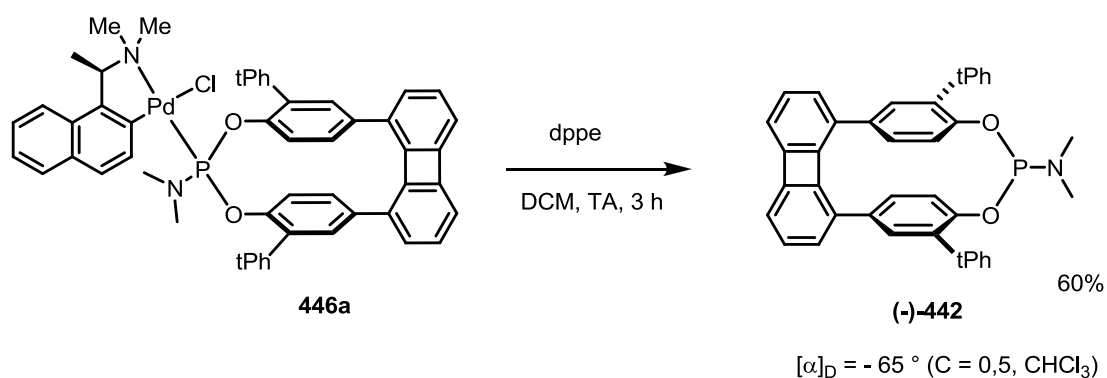


Schéma 168.

Le complexe de palladium **445** réagit avec le phosphoramidite **442** dans l'acétone pour former le complexe **446** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **446a** et **446b** (schéma 169). Les diastéréoisomères ont pu être séparés sur plaque préparative en utilisant un mélange heptane/acétate d'éthyle.



Le complexe de palladium disatéromériquement pur **446a** a ensuite été traité avec de la 1,2-*bis*(diphénylphosphino)éthane (DPPE) pour libérer le phosphoramidite énantiopur **(-)-442** avec un rendement de 60% (schéma 170).



Les diastéréoisomères des complexes de palladium **447** et **448**, préparés de la même façon, à partir des phosphoramidites **438** et **439**, n'ont pas pu être séparés ni par les méthodes usuelles de chromatographie, ni sur plaque préparative.

3) Utilisation des phosphoramidites en catalyse

Nous avons décidé d'évaluer les phosphoramidites énantiopurs à chiralité planaire en tant que ligands dans une réaction de cycloisomérisation énantiosélective catalysée par des complexes d'or (I),¹⁸⁸ étant donné que ces réactions sont étudiées par ailleurs dans notre équipe.¹⁸⁹

En collaboration avec Paul Aillard, les phosphoramidites énantiopurs (+)-**437** et (-)-**442** ont été utilisés afin de préparer des complexes d'or (schéma 171). Le complexe d'or **450** a été préparé par réaction du phosphoramidite (+)-**437** avec du tétrachloroaurate(III) de sodium **449**, en présence de 2,2'-thiodiéthanol. Le complexe d'or **452** a été préparé par déplacement de ligand, à partir du phosphoramidite (-)-**442** et du complexe d'or (I) **451** avec un rendement de 79%.

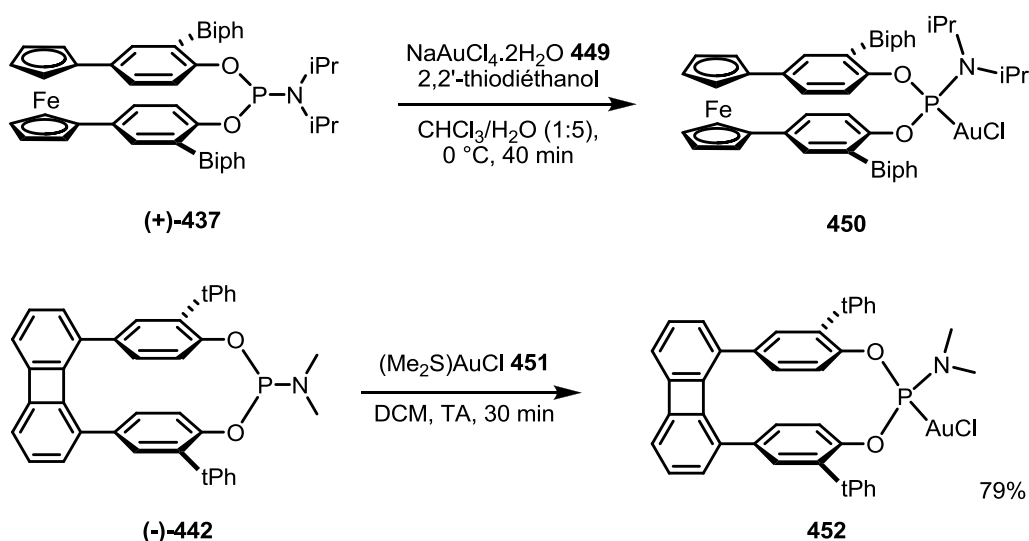


Schéma 171.

Ces deux complexes d'or ont ensuite été testés dans la réaction modèle de cycloisomérisation énantiosélective de l'ényne **390** en bicyclo[4.1.0]heptène **391** (schéma 172). Lors de la réaction, le complexe d'or est d'abord activé en or cationique par du tétrafluoroborate d'argent, puis le substrat **390** est ajouté. Lors de l'ajout du sel d'argent sur le complexe d'or **450**, une dégradation immédiate du catalyseur est observée, caractérisée par une forte coloration noire. Nous pensons à une possible oxydation du ferrocène en ion ferricinium, étant donné que la littérature cite des exemples où les sels d'argents sont utilisés pour l'oxydation de ferrocènes en ions férrociniiums.^{190,191} Le catalyseur d'or **452**, possédant cette fois-ci une structure totalement carbonée est activé par un sel d'argent et on observe une faible conversion en produit **391** (20%), mais un bon excès énantiomérique de 72%.

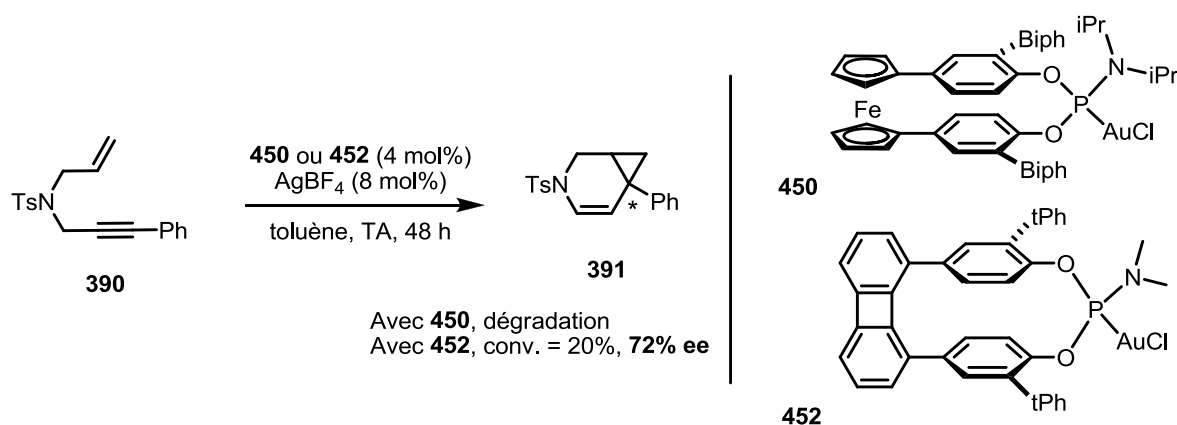


Schéma 172.

Ce test préliminaire valide le potentiel de cette nouvelle famille de phosphoramidites à chiralité planaire à induire de l'énantiosélectivité dans une réaction de cycloisomérisation catalysée par des complexes d'or. Le taux de conversion et l'énantiosélectivité pourraient vraisemblablement être améliorées, soit en modifiant les conditions réactionnelles (solvant, température, sel d'argent) ou en modifiant le ligand. Au même titre que pour les acides phosphoriques (cf. chapitre 1), on pourra modifier la nature des substituants portés par le paracyclophane en *ortho* de la fonction phosphorée, mais également modifier la fonction azotée (schéma 173).¹⁷⁸

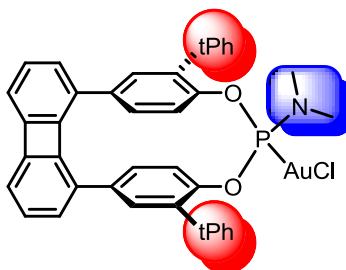


Schéma 173.

III. Conclusion

Nous avons montré qu'il était possible d'utiliser cette nouvelle famille d'acides phosphoriques en tant que contre-ion chiral ou ligand d'un métal, en chimie du rhodium ou de l'or. Nous avons notamment synthétisé un complexe de rhodium lié à deux ligands phosphates chiraux capable d'induire de l'énantiosélectivité dans une réaction d'insertion de carbènes dans des liaisons O-H d'alcools. Il serait intéressant d'exploiter ce nouveau catalyseur de rhodium dans d'autres réactions de catalyse asymétrique. Enfin, des phosphoramidites chiraux ont été synthétisés et utilisés comme ligand de l'or. Une bonne énantiosélectivité de 72% a été obtenue dans une réaction modèle de cycloisomérisation asymétrique d'énynes 1,6-azotés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au début de ce manuscrit, nous avons pu voir la variété structurale importante existant dans le domaine des acides phosphoriques chiraux. Ces acides permettent de catalyser différentes réactions asymétriques avec de très bons niveaux d'énantioselectivité. Cependant, au vu de la littérature, aucun exemple d'acide phosphorique à chiralité planaire n'avait été reporté. L'objectif de ce projet était donc, dans une première partie, de développer une nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire, basé sur un motif paracyclophane.^{137,138} Ces acides phosphoriques chiraux possèdent un espaceur à 3 atomes de type ferrocène ou à 4 atomes de type biphenylène.

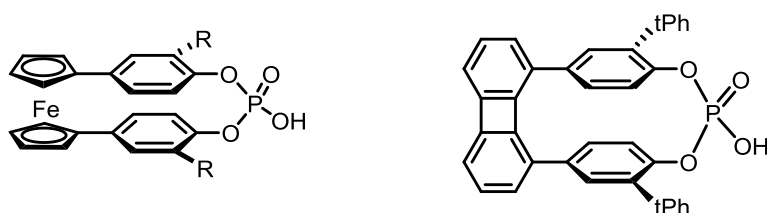


Schéma 174.

Les diols précurseurs de ces acides phosphoriques n'étant pas chiraux, pour obtenir ces acides énantiopurs, nous avons alors développé des agents chiraux de phosphorylations de type phosphorodiamidites. Les diastéréoisomères ainsi obtenus ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice pour accéder aux acides phosphoriques correspondants énantiopurs.

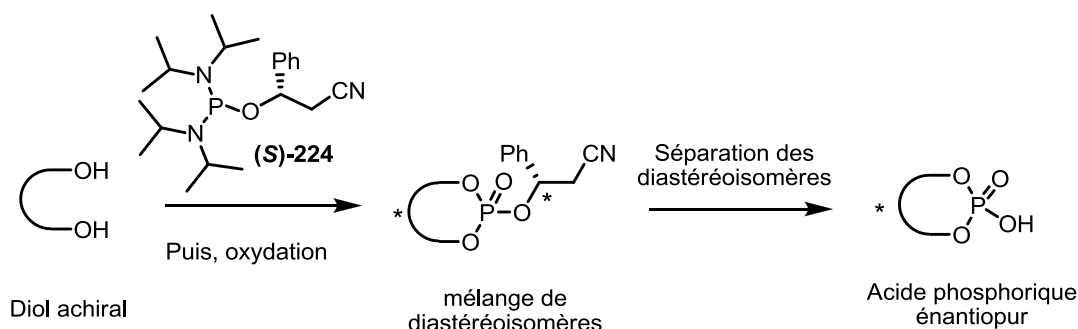


Schéma 175.

Cette méthode de dédoublement a été appliquée efficacement à des acides phosphoriques à chiralité axiale de la littérature, tels que les acides phosphoriques dérivés du BINOL, VANOL, VAPOL ou SPINOL.⁹⁹ Nous proposons ici une alternative à la séparation des acides phosphoriques par recristallisation de sels diastéréomériques dérivés d'amines chirales, qui pourrait être utile pour préparer de nouveaux acides phosphoriques chiraux à l'échelle de quelques centaines de milligrammes.

Dans une deuxième partie, les propriétés catalytiques des acides phosphoriques à chiralité planaire ont été étudiées dans diverses réactions, dont la réduction de quinoléines α -substituées. Ces organocatalyseurs ont permis d'obtenir les tetrahydroquinoléines correspondantes avec des excès

énantiomériques allant jusqu'à 92%. Ces résultats valident la capacité de cette nouvelle famille d'acides phosphoriques à induire de l'énantioselectivité.

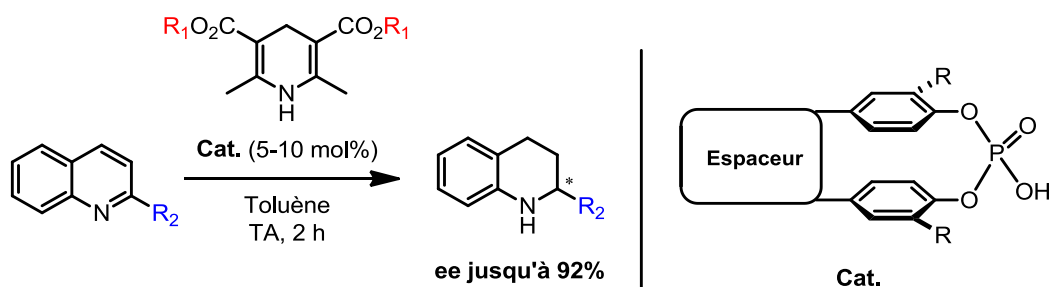


Schéma 176.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons envisagé d'étendre l'utilisation des dérivés à structures paracyclophane au domaine de la catalyse organométallique. Pour cela, nous avons utilisé les phosphates correspondants en tant que contre-ions ou ligands à chiralité planaire de métaux de transitions, comme le rhodium ou l'or. Nous avons notamment étudié une réaction d'insertion de carbènes dans des liaisons O-H d'alcools, catalysée par des complexes bimétalliques rhodium-phosphates, où un excès énantiomérique encourageant de 44% a été obtenu.

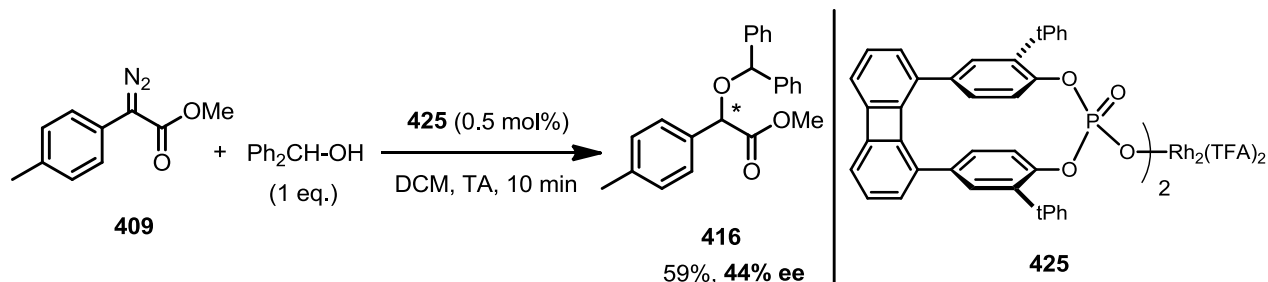


Schéma 177.

Au-delà de l'utilisation des phosphates, nous avons également synthétisé des phosphoramidites à chiralité planaire. Ces structures ont été évaluées comme ligand de l'or dans une réaction de cycloisomérisation énantioselective d'un ényne 1,6-azoté. Un bon excès énantiomérique de 72% a été obtenu, montrant le potentiel en catalyse organométallique asymétrique de cette nouvelle famille de phosphoramidites à motif paracyclophane.

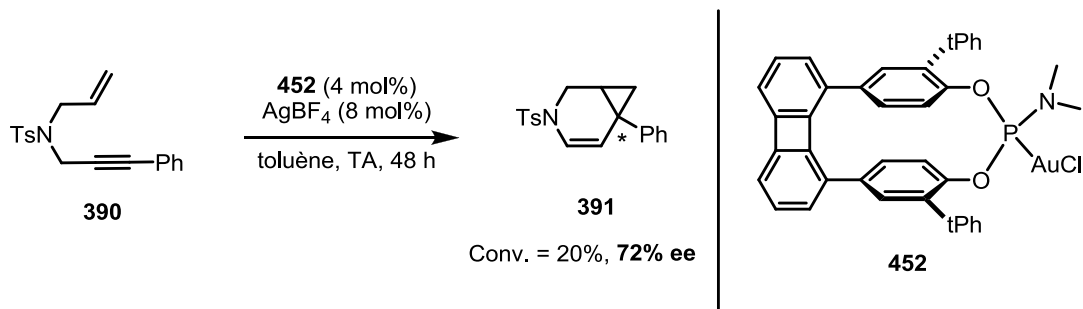


Schéma 178.

Les perspectives de ce projet sont le développement de nouvelles réactions d'organocatalyse et de catalyse organométallique asymétriques afin d'étendre le champ d'applications de ces nouveaux catalyseurs à chiralité planaire.

Ces travaux de thèse ont donné lieu à 4 publications :

[3,3]Paracyclophanes as planar chiral scaffolds for the synthesis of new phosphoric acids, Jérémy Stemper, Kévin Isaac, Véronique Duret, Pascal Retailleau, Arnaud Voituriez, Jean-François Betzer* and Angela Marinetti*, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6084-6086.

Development of chiral phosphoric acids based on ferrocene-bridged paracyclophane frameworks, Jérémy Stemper, Kévin Isaac, Julien Pastor, Gilles Frison, Pascal Retailleau, Arnaud Voituriez, Jean-François Betzer* and Angela Marinetti*, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3613-3624.

Chiral synthetic equivalents of 2-cyanoethyl tetraisopropylphosphorodiamidite: Application to the synthesis and resolution of chiral phosphoric acids, Kévin Isaac, Jérémy Stemper, Pascal Retailleau, Jean-François Betzer* and Angela Marinetti*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4099-4106.

Planar chiral phosphoric acids with biphenylene-tethered paracyclophane scaffolds: Synthesis, characterization and catalytic screening, Kévin Isaac, Jérémy Stemper, Vincent Servajean, Pascal Retailleau, Julien Pastor, Gilles Frison, Karl Kaupmees, Ivo Leito, Jean-François Betzer* and Angela Marinetti*, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9639-9646.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- (1) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* ; Wiley-VCH, **2005**.
- (2) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481-2495.
- (3) List, B.; Yang, J. W. *Science* **2006**, 313, 1584-1586.
- (4) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, 298, 1904-1905.
- (5) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- (6) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
- (7) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.
- (8) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580-591.
- (9) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature* **2008**, 452, 453-455.
- (10) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- (11) Zanardi, J.; Lervierend, C.; Aubert, D.; Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5620-5623.
- (12) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.
- (13) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446-447.
- (14) Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359-373.
- (15) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 157-160.
- (16) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.
- (17) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2209-2222.
- (18) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.
- (19) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964-12965.
- (20) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146-146.
- (21) Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418-3419.
- (22) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416-14417.
- (23) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10054-10055.
- (24) Kampen, D.; Ladépêche, A.; Claßen, G.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 962-966.
- (25) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16858-16860.
- (26) García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4363-4366.
- (27) Berkessel, A.; Christ, P.; Leconte, N.; Neudörfl, J.-M.; Schäfer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5165-5170.
- (28) Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8524-8528.
- (29) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758.
- (30) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5262-5276.
- (31) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**.
- (32) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.
- (33) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett.* **2006**, 2006, 0141-0143.
- (34) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819-13825.
- (35) Li, N.; Chen, X.-H.; Song, J.; Luo, S.-W.; Fan, W.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15301-15310.
- (36) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2498-2518.
- (37) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086-1087.
- (38) Sakamoto, T.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5448-5454.
- (39) Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11884-11886.
- (40) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626-9627.
- (41) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246-9247.
- (42) Xie, Y.; Zhao, Y.; Qian, B.; Yang, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5682-5686.
- (43) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10617-10622.
- (44) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, 470, 245-249.

- (45) Wakchaure, V. N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139.
- (46) Vellalath, S.; Čorić, I.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749-9752.
- (47) Yang, C.; Xue, X.-S.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4340-4351.
- (48) Terada, M.; Uruguchi, D.; Sorimachi, K.; Shimizu, M. *Patent US20070142639 A1*.
- (49) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uruguchi, D. *Synlett.* **2006**, *2006*, 0133-0136.
- (50) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195.
- (51) Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652-5653.
- (52) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252-2260.
- (53) Guo, Q.-S.; Du, D.-M.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759-762.
- (54) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.
- (55) Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294-19297.
- (56) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Matsumoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920-6930.
- (57) Coric, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483*, 315-319.
- (58) Caruana, L.; Fochi, M.; Ranieri, S.; Mazzanti, A.; Bernardi, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 880-882.
- (59) Gutierrez, E. G.; Moorhead, E. J.; Smith, E. H.; Lin, V.; Ackerman, L. K. G.; Knezevic, C. E.; Sun, V.; Grant, S.; Wenzel, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3027-3031.
- (60) Bao, J.; Wulff, W. D.; Dominy, J. B.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Rob, A. C.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S.-M.; Ostrander, R. L.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392-3405.
- (61) Yang, C.; Xue, X.-S.; Jin, J.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085.
- (62) Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.
- (63) Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084-12085.
- (64) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370-17373.
- (65) Birman, V. B.; L. Rheingold, A.; Lam, K.-C. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 125-131.
- (66) Zhang, J.-H.; Liao, J.; Cui, X.; Yu, K.-B.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L.; Chung, L. W.; Ye, T. *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 1363-1366.
- (67) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Duan, H.-F.; Zhou, C.-Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248-2249.
- (68) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526.
- (69) Enders, D.; Ludwig, M.; Raabe, G. *Chirality* **2012**, *24*, 215-222.
- (70) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
- (71) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207-6208.
- (72) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
- (73) Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030-14031.
- (74) Jacques, J.; Fouquey, C. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 1.
- (75) Piperakis, M. M.; Gaynor, J. W.; Fisher, J.; Cosstick, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 966-974.
- (76) Voituriez, A.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2363-2370.
- (77) Grajkowski, A.; Cieslak, J.; Gapeev, A.; Beaucage, S. L. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 880-887.
- (78) *Patent WO2006/3194 A1* **2006**.
- (79) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826.
- (80) Wawrzyniak, P.; Heinicke, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8921-8924.
- (81) Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504-5507.
- (82) Hazlet, S. E.; Kornberg, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1890-1892.
- (83) Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Akama, T.; Baker, S. J.; Hernandez, V. S.; Sanders, V.; Freund, Y.; Kimura, R.; Bu, W.; Hold, K. M.; Lu, X.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2270-2274.
- (84) Selepe, M. A.; Drewes, S. E.; van Heerden, F. R. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1680-1685.
- (85) Lin, Q.; Meloni, D.; Pan, Y.; Xia, M.; Rodgers, J.; Shepard, S.; Li, M.; Galya, L.; Metcalf, B.; Yue, T.-Y.; Liu, P.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999-2002.
- (86) Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8834-8837.

- (87) Oozeki, H.; Tajima, R.; Nihei, K.-i. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5252-5254.
- (88) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 84-86.
- (89) Liu, H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023-6026.
- (90) Shimizu, M.; Mochida, K.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9760-9764.
- (91) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Koenigs, R. M.; leawsuwan, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116-13126.
- (92) Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Ramu, R. *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 2039-2051.
- (93) Takaku, H.; Watanabe, T.; Hamamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 81-84.
- (94) Reddy, P. G.; Chun, B.-K.; Zhang, H.-R.; Rachakonda, S.; Ross, B. S.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3782-3790.
- (95) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385-415.
- (96) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427.
- (97) Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett.* **2010**, *2010*, 2189-2192.
- (98) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *129*, 292-293.
- (99) Isaac, K.; Stemper, J.; Retailleau, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4099-4106.
- (100) Ding, Z.; Xue, S.; Wulff, W. D. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2130-2146.
- (101) Ding, Z.; Osminski, W. E. G.; Ren, H.; Wulff, W. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1089-1107.
- (102) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
- (103) Desai, A. A.; Wulff, W. D. *Synthesis* **2010**, *2010*, 3670-3680.
- (104) Desai, A. A.; Huang, L.; Wulff, W. D.; Rowland, G. B.; Antilla, J. C. *Synthesis* **2010**, *2010*, 2106-2109.
- (105) Perron, Q.; Praz, J.; Alexakis, A. *Tetrahedron Asym.* **2009**, *20*, 1004-1007.
- (106) Kabir, S. M. H.; Iyoda, M. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1839-1842.
- (107) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929-1982.
- (108) Tang, H.-Y.; Lu, A.-D.; Zhou, Z.-H.; Zhao, G.-F.; He, L.-N.; Tang, C.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1406-1410.
- (109) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; leawsuwan, W.; Atodiresei, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706-6720.
- (110) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549.
- (111) Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569-11572.
- (112) Nicoletti, C.; Marini, V.; Zimmermann, L.; Machado, V. J. *Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1488-1500.
- (113) Jang, D. O.; Park, D. J.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5323-5326.
- (114) Kasemsuknimit, A.; Satyender, A.; Chavasiri, W.; Jang, D.-O. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3486-3488.
- (115) Stec, W. J.; Okruszek, A.; Lesiak, K.; Uznanski, B.; Michalski, J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 227-233.
- (116) Stec, W. J. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 411-417.
- (117) Wozniak, L. A.; Okruszek, A. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 158-169.
- (118) Andrei, M.; Bjornstad, V.; Langli, G.; Romming, C.; Klaveness, J.; Tasken, K.; Undheim, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2070-2080.
- (119) Baraniak, J.; Stec, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1645-1656.
- (120) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Ni, R.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4926-4929.
- (121) Borovika, A.; Nagorny, P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5719-5725.
- (122) Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536-10537.
- (123) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183.
- (124) Hidenori, C.; Makota, M.; Itoh, K. *Synthesis* **1984**, *4*, 308-310.
- (125) Chen, Q.-A.; Gao, K.; Duan, Y.; Ye, Z.-S.; Shi, L.; Yang, Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442-2448.
- (126) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781-3783.
- (127) Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. *Synlett.* **2006**, *7*, 1071-1074.
- (128) Rueping, M.; Theissmann, T.; Raja, S.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001-1006.
- (129) Rueping, M.; Theissmann, T.; Stoeckel, M.; Antonchick, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6844-6850.
- (130) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett.* **2010**, *2010*, 852-865.
- (131) Hantzsch, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, *14*, 1637-1638.
- (132) Roomi, M. W. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 457-460.

- (133) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741-8747.
- (134) Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8562-8571.
- (135) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.
- (136) Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402-411.
- (137) Stemper, J.; Isaac, K.; Duret, V.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6084-6086.
- (138) Stemper, J.; Isaac, K.; Pastor, J.; Frison, G.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3613-3624.
- (139) *Thèse Julien Pastor.*
- (140) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.
- (141) Wang, Z.; Law, W. K.; Sun, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5964-5966.
- (142) Zhuang, M.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1460-1462.
- (143) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.
- (144) Zhang, G.-W.; Zheng, D.-H.; Nie, J.; Wang, T.; Ma, J.-A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1399-1405.
- (145) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1219-1234.
- (146) Rueping, M.; Volla, C. M. R. *RSC Advances* **2011**, *1*, 79-82.
- (147) Sukari, M. A.; Vernon, J. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 793-796.
- (148) Sano, S.; Tsumura, T.; Horibe, M.; Nakao, M. *Synlett.* **2013**, *24*, 2302-2304.
- (149) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337.
- (150) Raducan, M.; Moreno, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 52-54.
- (151) Hashmi, A. S. K. *Nature* **2007**, *449*, 292-293.
- (152) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat Chem* **2012**, *4*, 603-614.
- (153) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496-499.
- (154) Rauniyar, V.; Wang, Z. J.; Burks, H. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486-8489.
- (155) Wang, Y.; Zheng, K.; Hong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096-4099.
- (156) Barbazanges, M.; Augé, M.; Moussa, J.; Amouri, H.; Aubert, C.; Desmarets, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Malacria, M.; Ollivier, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13789-13794.
- (157) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- (158) Liao, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 628-631.
- (159) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518-533.
- (160) Parra, A.; Reboredo, S.; Martin Castro, A. M.; Aleman, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5001-5020.
- (161) Furstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221.
- (162) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.
- (163) Jullien, H.; Brissy, D.; Sylvain, R.; Retailleau, P.; Naubron, J.-V.; Gladiali, S.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1109-1124.
- (164) Berthon-Gelloz, G.; Buisine, O.; Brière, J.-F.; Michaud, G.; Stérin, S.; Mignani, G.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Chapon, D.; Markó, I. E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6156-6168.
- (165) Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131-3135.
- (166) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073.
- (167) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182-9183.
- (168) Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11483-11486.
- (169) Xu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, Z.-C.; Yu, Z.-X.; Ma, Y.; Zhou, Q.-L. *Chemical Science* **2014**, *5*, 1442-1448.
- (170) Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nat Chem* **2010**, *2*, 546-551.
- (171) Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 604-607.
- (172) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-936.
- (173) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 704-724.
- (174) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897-6907.
- (175) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.
- (176) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983-5986.
- (177) Hrdina, R.; Guénée, L.; Moraleda, D.; Lacour, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 473-479.
- (178) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.

- (179) de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2376.
- (180) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Haak, R. M.; Leeman, M.; Schudde, E. P.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; de Vries, A. H. M.; Maljaars, C. E. P.; Willans, C. E.; Hyett, D.; Boogers, J. A. F.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308-323.
- (181) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020-13030.
- (182) Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912-2915.
- (183) González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500-5507.
- (184) Otsuka, S.; Nakamura, A.; Kano, T.; Tani, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4301-4303.
- (185) Albert, J.; Bosque, R.; Cadena, J. M.; Delgado, S.; Granell, J.; Muller, G.; Ordinas, J. I.; Font Bardia, M.; Solans, X. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2279-2287.
- (186) Meuzelaar, G. J.; Karlström, A. S. E.; Klaveren, M. v.; Persson, E. S. M.; Villar, A. d.; Koten, G. v.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2895-2903.
- (187) Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6572-6589.
- (188) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342.
- (189) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865.
- (190) Connolly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.
- (191) Eitouni, H. B.; Balsara, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7446-7447.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

A) General information

Solvents : All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (argon), by using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.

Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns (THF, Et₂O, CH₂Cl₂) or distilled according to usual procedures. All reagents and solvents were of commercial quality and were used without further purification.

Column chromatography : Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on plates precoated with silica gel layers (Merck 60 F254). Visualization of the developed chromatogram was followed by UV absorbance. Flash column chromatography was performed using 40-63 mesh silica or with the CombiFlash Companion on Redisep column.

NMR spectroscopy: Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C, ³¹P) were recorded either on Bruker AV 500 or AV 300 spectrometers. The frequencies were respectively 500 MHz and 300 MHz for proton spectroscopy, 125 MHz and 75 MHz for carbon spectroscopy and 202.5 MHz and 121 MHz for phosphorus spectroscopy. Chemical shifts are reported in parts per million relative to an internal standard of residual chloroform CHCl₃ in CDCl₃ (δ = 7.26 ppm for ¹H NMR and 77.16 ppm for ¹³C NMR). For the ¹H spectra, data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and bs = broad singlet), coupling constant in Hz and integration.

Melting points : Melting points, measured in capillary tubes Büchi B-540 apparatus, are uncorrected.

HRMS analysis : High resolution mass spectra (HRMS-ESI) were obtained on LCT Waters equipment.

Polarimetry : Optical rotations were determined with a JASCO P-1010 polarimeter. Data are reported as follows: [α]_D, concentration (c in g/100 mL) and solvent.

HPLC analysis : High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) was performed at a column temperature of 20°C on a Waters 2695 Separations Module equipped with a diode array UV detector. Data are reported as follows: column type, eluent, flow rate, retention time.

B) Experimental procedures

Procedure A : general procedure for macrocyclisation reactions with 166.

Diol (1 eq.) and solid 1*H*-tetrazole (4.2 eq.) were introduced in a round-bottomed flask which was evacuated and refilled with argon (3 cycles). The solids were dissolved in anhydrous DCM (50 mL for 1 mmol of diol: [] = 0.02*M*) and 2-cyanoethyl *N,N,N',N'*-tetra-*iso*-propylphosphorodiamidite **166** (1.2 eq.) was added in DCM (1 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4 h and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The layers were separated and the organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent : heptane/EtOAc 90:10 to 85:15) gave the desired macrocyclic phosphite.

Procedure B : general procedure for macrocyclisation reactions with (S)-224.

Diol (1 eq.) and solid 1*H*-tetrazole (4.2 eq.) were introduced in a round-bottomed flask which was evacuated and refilled with argon (3 cycles). The solids were dissolved in anhydrous dichloromethane (50 mL for 1 mmol of diol: [] = 0.02*M*) and (*S*)-2-cyano-1-phenylethyl *N,N,N',N'*-tetra-*iso*-propylphosphordiamidite (**S**)-**224** (1.2 eq.) was added at room temperature diluted with dichloromethane. The mixture was stirred at 40°C for 3 h and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The layers were separated and the organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc 90:1 to 85:15) gave the desired macrocyclic phosphite.

Procedure C : general procedure for oxidation of phosphites reactions

Phosphites (1 eq.) were dissolved in DCM (1mL for 1mmol). TBHP (5.5*M* in decane, 3.0 eq.) was added to the solution at 0 °C. After 15 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 45 more minutes. The reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃. The layers were separated, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 70:30 to 60:40) to afford the desired phosphates.

Procedure D :general procedure for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions.

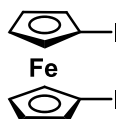
Phosphate (1 eq.) was dissolved in DCM (1mL for 1mmol) and DBU (2.0 eq.) was added to the solution at room temperature. After 20 min the reaction was diluted with DCM and quenched with a saturated aqueous NaHCO₃. The volume of organic layer was reduced by 50% on a rotary evaporator.

Then a 6M aqueous solution of HCl (30 mL) was added and the solution was mixed under vigorous stirring during 20 min. The organic phase was washed twice with a 6M aqueous solution of HCl (30 mL) and the solvent was removed under reduced pressure to afford the chiral phosphoric acid (in a racemic form).

Procedure E : general procedure for deprotection of chiral chain reactions.

Phosphate (1 eq) was dissolved in DCM (1 mL for 1 mmol) and DBU (2 eq) was added at room temperature. After 20 min, the crude mixture phosphate DBU salt product was purified by column chromatography (eluent: DCM/MeOH = 99:1 to 90:10). The fractions were collected, concentrated *in vacuo* and diluted in DCM (10 mL). This solution was treated with HCl 6N (3*10 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* to afford the chiral phosphoric acid (in enantiopur form).

1,1'-Diiodoferrocene (156)

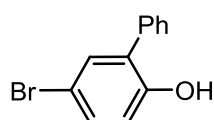


Chemical Formula: C₁₀H₈FeI₂
Molecular Weight: 437,8245

CAS Registry Number: [12145-93-6]. Ferrocene **155** (3.72g, 20.0 mmol, 1 eq.) was introduced in a dried round-bottomed flask followed by addition of anhydrous diethyl oxide (50 mL) and freshly distilled TMEDA (7.50 mL, 50.0 mmol, 2.5 eq.) under inert atmosphere. The mixture was cooled to -78°C and *n*-BuLi (1.6M solution in hexane, 31.2 mL, 50.0 mmol, 2.5 eq.) was added slowly to the orange suspension. The reaction was allowed to warm up at room temperature overnight. The resulting red suspension of dilithioferrocene was cooled to -78 °C and 1,2-diiodoethane (16.9 g, 60 mmol, 3.0 eq.) in solution of anhydrous diethyl oxide (50 mL) was added. The resulting brown mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction was quenched with water (0.5 mL), silica gel was added and the solvents were removed under reduced pressure to perform a solid sample loading. The product was filtered through silica gel (eluent: pure heptane) to afford 1,1'-diiodoferrocene **156** as a dark brown liquid (7.50 g, 85 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.40-4.39 (bs, 4H), 4.21-4.16 (bs, 4H).

5-Bromo-[1,1'-biphenyl]-2-ol (158)



Chemical Formula: C₁₂H₉BrO

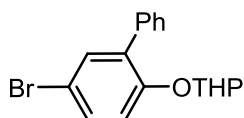
Molecular Weight: 249,1033

CAS Registry Number: [16434-97-2]. To a two-necked flask equipped with a reflux condenser 2-phenylphenol **157** (8.50 g, 49.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL). Then a solution of bromine (2.56 mL, 49.9 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (5 mL) was slowly added at 0 °C with a dropping funnel. The resulting mixture was stirred 20 h at room temperature, quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (ca. 50 mL) and stirred for an additional 5 min. The two phases were transferred to a separatory funnel, 30 mL of dichloromethane were added and the phases were separated. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the title compound **158** as a colorless syrup (12.1 g, 98% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (bs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 151.5 (C), 135.7 (C), 132.6 (CH), 131.8 (CH), 130.0 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 117.6 (CH), 112.7 (C).

2-[(5-Bromobiphenyl-2-yl)oxy]tetrahydro-2H-pyran (159)

Chemical Formula: C₁₇H₁₇BrO₂

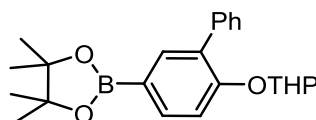
Molecular Weight: 333,2197

In a round-bottomed flask was dissolved 5-bromobiphenyl-2-ol **158** (12.13 g, 48.7 mmol) in 3,4-dihydro-2H-pyran (50 mL) and the solution was cooled to 0 °C. A catalytic amount of PTSA (839 mg, 4.87 mmol, 10 mol%) was added and the mixture was allowed to warm up at room temperature for 2 h. After dilution with dichloromethane (100 mL) the organic phase was washed with a 5% (w/w) aqueous solution of NaOH (ca. 50 mL), H₂O (ca. 50 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. After filtration on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 100:0 to 98:2) the title compound **159** was isolated as a colorless syrup (16.1 g, 99% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 3.73 (td, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.55 (bd, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 153.0 (C), 137.3 (C), 133.7 (C), 133.3 (CH), 131.1 (CH), 129.5 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 117.6 (CH), 114.2 (C), 96.8 (CH), 61.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 18.3 (CH₂).

4,4,5,5-Tetramethyl-2-[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)biphenyl-3-yl]-1,3,2-dioxaborolane(160)



Chemical Formula: $C_{23}H_{29}BO_4$
Molecular Weight: 380,2850

2-[(5-Bromobiphenyl-2-yl)oxy]tetrahydro-2H-pyran **159** (3.33 g, 10.0 mmol), bispinacolatodiboron (3.05 g, 12.0 mmol, 1.2 eq.) and $CH_3CO_2Na \cdot 3H_2O$ (4.08 g, 30 mmol, 3.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (25mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (183 mg, 0,25 mmol, 2.5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was refluxed for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 98:2 to 90:10) gave the title compound **160** as a white crystalline solid (2.82 g, 74%yield).

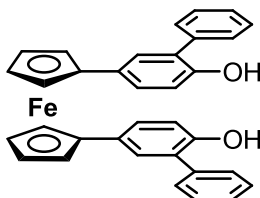
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (bd, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (bs, 1H), 3.78 (td, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.58 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 1.79-1.47 (m, 6H), 1.34 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 156.5 (C), 138.7 (C), 137.8 (CH), 135.7 (CH), 131.1 (C), 129.8 (CH), 129.3 (C), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 114.8 (CH), 96.3 (CH), 83.7 (C), 61.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.0 (CH_3), 18.4 (CH_2).

HRMS (ESI) calcd.for $C_{23}H_{30}BO_4$ $[M+H]^+$: 381.2237, found : 381.2237

IR : ν_{max} = 2976, 2942, 2872, 1601, 1355, 1226, 1201, 1140, 1110, 1038, 1021, 962, 919, 871, 771, 699, 681.

1,1'-Bis-(4-hydroxy-3-phenyl-1-phenyl)-ferrocene (161)



Chemical Formula: $C_{34}H_{26}FeO_2$
Molecular Weight: 522,4140

Obtained by Suzuki coupling from 156 and 160 : 1,1'-Diiodoferrecene **156** (1.51 g 3.4 mmol), boronate **160** (2. 9 g, 7.6 mmol, 2.2 eq) and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (4.35 g, 13.8 mmol, 4.0 equiv.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (35 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and the $PdCl_2(S-Phos)_2$ (172 mg, 0,17 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was heated at 100°C for 24 h. The mixture was allowed to cool to room

temperature, diluted with dichloromethane (ca 30 ml), washed with a 1M aqueous solution of HCl (30 mL) and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was dissolved in MeOH (40 mL) and a catalytic amount of PTSA (59 mg, 0.34 mmol, 10 mol%) was added. The solution was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC), then few drops of triethylamine were added and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (toluene/dichloromethane/EtOAc 50:50:0 to 50:50:2) gave the diol **161** as an orange solid (936 mg, 52% yield).

Obtained by deprotection of MOM group from 202 : To a solution of the MOM-protected diol **202** (1.9 g, 3.11 mmol) in dioxane/water (45:12 mL), were added KI (5.16 g, 31.1 mmol, 10 eq.) and PTSA (1.60 g, 9.33 mmol, 3 eq.) at room temperature. The mixture was heated at 105 °C for 2 h. Then the mixture was allowed to cool to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 98:2 to 70:30). The product **161** was obtained as an orange solid (1.45 g, 90% yield).

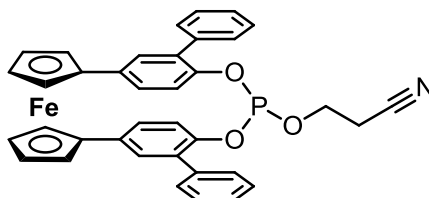
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.55-7.37 (m, 10H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 5.13 (bs, 2H), 4.47 (s, 4H), 4.23 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 150.9(C), 137.3 (C), 130.4 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.0(CH), 115.9 (CH), 86.6 (C), 70.0 (CH), 67.4 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{FeO}_2$, 522.1282, found : 522.1275.

IR : ν_{max} = 3375, 3084, 1703, 1674, 1609, 1516, 1457, 1416, 1375, 1271, 1188, 1131, 1043, 819, 771, 700.

Phenyl substituted phosphite (162)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{FeNO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 621,44

The macrocyclic phosphite **162** was obtained from 1,1'-bis-(4-hydroxy-3-phenyl-1-phenyl)-ferrocene **161**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **162** as an orange solid (412 mg, 37% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.53-7.46 (m, 8H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (dq, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.79 (dq, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).

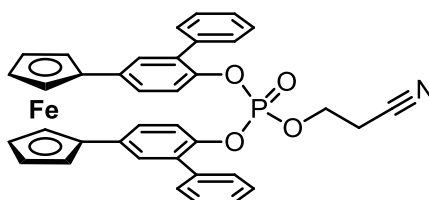
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 148.3 (C), 147.1 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 6.2$ Hz, C), 138.4 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 2.8$ Hz, C), 138.2 (C), 133.2 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 3.3$ Hz, C), 132.9 (C), 128.5 (C), 128.8 (C), 129.3 (C), 129.6 (C), 128.2 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.6 (CH), 123.5 (CH), 120.0 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 16.0$ Hz, CH), 117.1 (CN), 86.8 (C), 86.5 (C), 69.5 (CH), 69.0 (CH), 66.6 (CH), 66.3 (CH), 65.3 (CH), 65.2 (CH), 57.6 (CH₂), 20.1 (CH₂).

^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ 130.4.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{FeNO}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 621.1156, found : 621.1155

IR : ν_{max} = 3055, 2926, 2854, 1600, 1511, 1457, 1412, 1260, 1213, 1134, 1035, 906, 868, 820, 765, 699.

Phenyl substituted phosphate (**163**)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{FeNO}_4\text{P}$
Molecular Weight: 637,44

The phosphate **163** was obtained from the macrocyclic phosphite **162**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **163** as an orange solid (620 mg, 75% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.56-7.48 (m, 8H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.52 (dt, $J = 17.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 17.0, 6.4$ Hz, 1H).

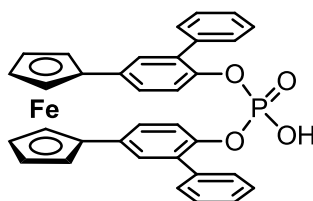
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 146.6 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 9.6$ Hz, C), 146.2 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 9.6$ Hz, C), 137.7 (C), 136.8 (C), 133.0 (C), 132.8 (C), 131.3 (C), 130.9 (C), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 122.5 (CH), 120.0 (CH), 116.4 (CN), 86.0 (C), 70.0 (CH), 69.9 (CH), 69.4 (CH), 69.3 (CH), 66.9 (CH), 66.7 (CH), 65.5 (CH), 65.4 (CH), 62.5 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 6.0$ Hz, CH₂), 19.5 (d, $J_{\text{(P-C)}} = 7.9$ Hz, CH₂).

^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ -14.1.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{FeNO}_4\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 637.1105, found : 637.1093.

IR : ν_{max} = 3083, 2965, 1710, 1600, 1513, 1458, 1298, 1212, 1040, 954, 823, 770, 700.

Phenyl substituted phosphoric acid (**164**)



Chemical Formula: $C_{34}H_{25}FeO_4P$

Molecular Weight: 584,38

The phosphoric acid **164** was obtained from the phosphate **163**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **164** as an orange solid (292 mg, 99% yield).

Separation of enantiomers by HPLC :CHIRALPAK® ID column, semi-preparative column (250 x 10 mm, 5 mic) at 30 °C and a mixture of THF/*n*-heptane/TFA/TEA : 60:40:0.5:0.3 at flow rate 4.7 mL/min, [260 nm].

The phosphoric acid **(+)-164** was obtained from the phosphate **237a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reaction, **(+)-164** as an orange solid with (270 mg, 94% yield).

$[\alpha]_D^{20} +931$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

1H NMR (500.2 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.28 (bs, 1H), 7.52-7.47 (m, 8H), 7.37 (bs, 2H), 7.00 (bs, 2H), 6.62 (bs, 2H), 6.23 (bs, 2H), 4.72 (bs, 2H), 4.64 (bs, 2H), 4.51 (bs, 2H), 4.47 (bs, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ 146.8 (d, $J_{(P-C)} = 5.6$ Hz, C), 137.3 (C), 132.9 (d, $J_{(P-C)} = 4.0$ Hz, C), 130.3 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 121.4 (CH), 87.6 (C), 70.2 (CH), 69.5 (CH), 66.9 (CH), 65.7 (CH).

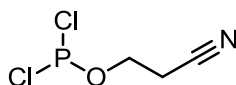
^{31}P NMR (202.5MHz, $CDCl_3$) : δ -8.8.

HRMS (ESI) calcd.for $C_{34}H_{24}FeO_4P$ $[M-H^+]$: 583.0762, found : 583.0795.

IR : ν_{max} = 3029, 2925, 2864, 1601, 1512, 1495, 1457, 1255, 1105, 1075, 1021, 955, 918, 883, 766.

$[\alpha]_D^{20} +931$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

3-((Dichlorophosphino)oxy)propanenitrile (**165**)



Chemical Formula: $C_3H_4Cl_2NOP$

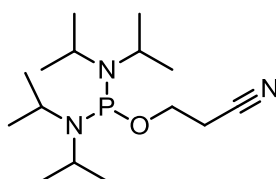
Molecular Weight: 171,95

In a round-bottomed flask was added PCl_3 (9.53 mL, 110.0 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous acetonitrile (80 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 3-hydroxypropanenitrile **453** (6.83 mL, 71.0 mmol, 1 eq.) was added over 30 min (in 20 mL of anhydrous acetonitrile), using a syringe pump and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was distilled under vacuum (1 mbar, 50 °C) to afford the title compound **165** as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.43 (d_(P-H)d, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ 179.3 ppm

2-Cyanoethyl *N,N,N',N'*-tetra-*iso*-propylphosphorodiamidite (**166**)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OP}$

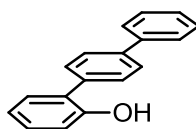
Molecular Weight: 301,41

In a round-bottomed flask, with a mechanical stirring, was added **165** (14.9 g, 86.65 mmol, 1 eq.) in anhydrous diethyl ether (80 mL) and the solution was cooled to -20 °C. DIPA (76.7 mL, 546 mmol, 6.3 eq.) was added and the mixture was stirred vigorously at r.t. for 16 h. The reaction mixture was filtrated under argon and the residue was distilled under vacuum (1 mbar, 110 °C) to afford the title compound **166** as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 3.77 (d_(P-H)d, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.19-1.16 (m, 24H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ 123.9 ppm

2-(4-Biphenyl)phenol (**170**)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$

Molecular Weight: 246,30

2-Bromophenol **169** (6.48 g, 37.5 mmol), 4-biphenylboronic acid (8.90 g, 50.0 mmol, 1.2 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (210 mg, 0.94 mmol, 2.5 mol%), tri(*o*-tolyl)phosphine (525 mg, 1.87 mmol, 5 mol%) and potassium phosphate tribasic (11.1 g, 52.95 mmol, 1.2 eq.) were introduced in a round bottomed flask under argon. Then degassed toluene (150 mL) and H_2O (1 mL) were added and the flask was

then equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. and filtered on Celite and washed multiple times with toluene. Toluene was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5 to 80:20). The product **170** was obtained as a white solid (6.46 g, 70% yield).

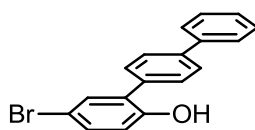
¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 152.7 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 136.2 (C), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 121.2 (CH), 116.1 (CH).

MS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₄O [M-H]⁻ : 245, found : 245.

IR : ν_{max} = 3525, 3026, 1598, 1580, 1479, 1450, 1396, 1328, 1277, 1259, 1229, 1174, 1153, 1102, 1007, 828.

2-(4-Biphenyl)-4-bromophenol (**171**)



Chemical Formula: C₁₈H₁₃BrO
Molecular Weight: 325,20

In a 500 mL three-necked flask equipped with a magnetic stir bar, a reflux condenser, an inlet thermometer and a dropping funnel 2-(4-biphenyl)phenol **170** (6.40 g, 26.0 mmol) was dissolved in DCM (150 mL) and the solution was cooled to -10 °C. A solution of bromine (1.33 mL, 26.0 mmol, 1.0 eq.) in DCM (22 mL) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The solution was washed with H₂O (30 mL) and aqueous Na₂S₂O₃ solution (2 x 30 mL), and was dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude bromide compound **171** thus obtained was used without further purification (8.40 g, 99% yield).

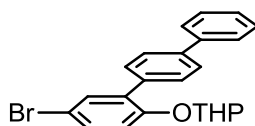
¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 151.9 (C), 141.5 (C), 140.5 (C), 134.8 (C), 132.9 (CH), 132.1 (CH), 129.9 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 117.9 (CH), 113.1 (C).

MS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₃⁸¹BrO [M-H]⁻ : 325, found : 325.

IR : ν_{max} = 3533, 3029, 1567, 1476, 1390, 1326, 1257, 1231, 1165, 1076, 1007, 842, 816.

4-Bromo-(4-biphenyl)-1-(2'-tetrahydropyranyloxy)benzene (**172**)

Chemical Formula: $C_{23}H_{21}BrO_2$

Molecular Weight: 409,32

In a round-bottomed flask was dissolved 2-(4-biphenyl)-4-bromophenol **171** (1.79 g, 5.50 mmol) in 3,4-dihydro-2H-pyran (10 mL) and the solution was cooled to 0 °C. A catalytic amount of PTSA (105 mg, 0.55 mmol, 10 mol%) was introduced and the mixture was allowed to warm up at room temperature for 2 h. After dilution with dichloromethane (30 mL) the organic phase was washed with a 5% (w/w) aqueous solution of NaOH (ca. 15 mL), H₂O (ca. 15 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/MTBE 99:1). The product **172** was obtained as a white solid (2.06 g, 92% yield).

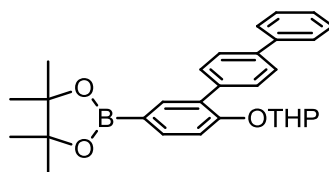
¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 7.69-7.58 (m, 6H), 7.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.79 (td, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 3.58 (dq, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 1.86-1.48 (m, 6H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 153.3 (C), 140.9 (C), 140.2 (C), 136.5 (C), 133.4 (CH), 131.4 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 117.8 (CH), 114.5 (C), 97.1 (CH), 62.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 18.6 (CH₂).

MS (ESI) calcd. for $C_{23}H_{21}^{81}BrO_2$ [M-THP-H]⁺ : 325, found : 325.

IR : $\nu_{\max}$ = 3029, 2943, 2872, 1599, 1478, 1385, 1356, 1254, 1225, 1200, 1182, 1109, 1021, 957, 908, 840.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)biphenyl-3-yl]-1,3,2-dioxaborolane (**173**)

Chemical Formula: $C_{29}H_{33}BO_4$

Molecular Weight: 456,38

The previous compound **172** (3.67 g, 8.97 mmol), bis(pinacolato)diboron (2.73 g, 10.8 mmol, 1.2 eq.) and CH₃CO₂Na·3H₂O (3.66 g, 26.9 mmol, 3.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (55mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (183 mg, 0,22 mmol, 2.5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was refluxed for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were

removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ EtOAc 97:3). The product **173** was obtained as a white solid (3.40 g, 69% yield).

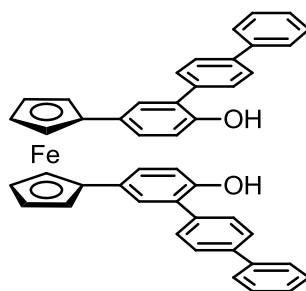
^1H NMR (300.2 MHz, CDCl_3) : 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 6H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (bs, 1H), 3.81 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.59 (bd, J = 11.2 Hz, 1H), 1.87-1.48 (m, 6H), 1.34 (s, 12H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 156.7 (C), 141.2 (C), 139.6 (C), 137.8 (CH), 135.8 (CH), 130.6 (C), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 114.9 (CH), 96.4 (CH), 83.8 (C), 62.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.1 (CH_3), 18.6 (CH_2).

MS (ESI) calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457, found : 457.

IR : ν_{max} = 2977, 2941, 2867, 1599, 1485, 1389, 1351, 1318, 1293, 1226, 1200, 1140, 1108, 1041, 1023, 958, 919, 875.

1,1'-Bis-(4-hydroxy-3-(4-biphenyl)-1-phenyl)-ferrocene (**174**)



Chemical Formula: $\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{FeO}_2$
Molecular Weight: 674,61

1,1'-Diiodoferrocene **156** (654 mg, 1.50 mmol) and the previous boronate **173** (1.51 g, 3.30 mmol, 2.2 eq) and $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (1.89 g, 6.0 mmol, 4.0 equiv.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (15 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and the $\text{PdCl}_2(\text{S-Phos})_2$ (74.8 mg, 0.075 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was heated at 100°C for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with dichloromethane (ca 10 mL), washed with a 1M aqueous solution of HCl (10 mL) and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was dissolved in MeOH (10 mL) and a catalytic amount of PTSA was added. The solution was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC), then few drops of triethylamine were added and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5 to 80:20) gave the purified product **174** as an orange solid (505 mg, 50% yield).

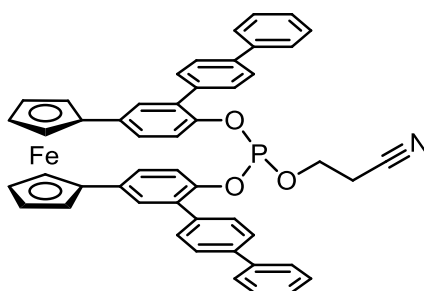
^1H NMR (300.2 MHz, CDCl_3) : 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (bs, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.23 (s, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 151.1 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 136.3 (C), 130.4 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 116.0 (CH), 87.0 (C), 70.1 (CH), 67.4 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{FeO}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$: 709.1597, found : 709.1594.

IR : ν_{max} = 3350, 3028, 2924, 1600, 1510, 1484, 1457, 1354, 1261, 1169, 1127, 1034, 1007, 962, 842, 816.

4-Biphenyl-substituted phosphite (**175**)



Chemical Formula: $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{FeNO}_3\text{P}$

Molecular Weight: 773,63

The macrocyclic phosphite **175** was obtained from the previous diol **174**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **175** was obtained as an orange solid (418 mg, 42% yield).

Separation of enantiomers by SFC : CHIRALPAK® IA column, with 45% EtOAc/Supercritical- CO_2 , 4 mL/min.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.76-7.69 (m, 12H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63-6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44-6.40 (m, 3H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.44-4.39 (m, 4H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H).

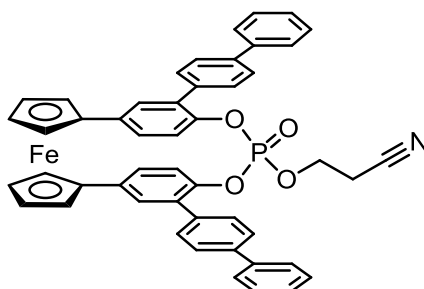
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ 148.3 (C), 147.2 (d, J = 6.0 Hz, C), 140.7 (C), 140.5 (C), 140.4 (C), 140.2 (C), 137.3 (C), 137.1 (C), 132.8 (C), 132.4 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 125.6 (CH), 123.6 (CH), 120.0 (CH), 119.7 (CH), 117.1 (CN), 86.7 (C), 86.4 (C), 69.5 (CH), 68.9 (CH), 66.6 (CH), 66.3 (CH), 65.2 (CH), 65.1 (CH), 57.7 (CH_2), 20.1 (d, J = 2.7 Hz, CH_2).

^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ -130 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{FeNO}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 773,1782, found : 773.1788.

IR : ν_{max} = 3027, 2922, 1599, 1506, 1487, 1456, 1380, 1253, 1210, 1133, 1032, 1006, 907, 837, 765, 729, 695.

4-Biphenyl-substituted phosphate (176)



Chemical Formula: $C_{49}H_{36}FeNO_4P$
Molecular Weight: 789,63

The phosphate **176** was obtained from the macrocyclic phosphite **175**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **176** was obtained as an orange solid (18 mg, 88% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.81-7.63 (m, 12H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 4.67-4.54 (m, 4H), 4.46-4.41 (m, 4H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.52-3.3.48 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H).

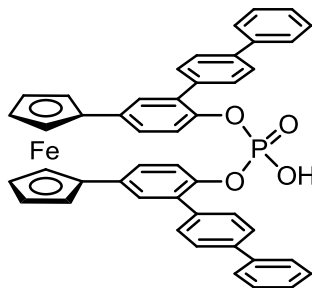
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 146.6 (d, $J = 10.5$ Hz, C), 146.2 (d, $J = 11.0$ Hz, C), 140.8 (C), 140.7 (C), 140.6 (C), 140.2 (C), 136.6 (C), 135.7 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 131.4 (C), 130.9 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 122.7 (CH), 120.0 (CH), 116.5 (CN), 85.7 (C), 70.0 (CH), 69.9 (CH), 69.3 (CH), 69.2 (CH), 66.9 (CH), 66.7 (CH), 65.4 (CH), 62.7 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 19.5 (d, $J = 8.7$ Hz, CH_2).

$^{31}\text{PNMR}$ (200 Hz, CDCl_3) : δ -14 ppm.

HRMS (ESI) calcd.for $C_{49}H_{36}FeNNaO_4P$ $[M+Na]^+$: 812.1629, found : 812.1667.

IR : ν_{max} = 3029, 2927, 1600, 1507, 1487, 1457, 1295, 1210, 1035, 944, 839, 819, 766, 695.

4-Biphenyl-substituted phosphoric acid (177)



Chemical Formula: $C_{46}H_{33}FeO_4P$
Molecular Weight: 736,57

The phosphoric acid **177** was obtained from the phosphate **176**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **177** was obtained as an orange solid (59 mg, 100% yield).

The phosphoric acid **(+)-177** was obtained from the phosphate **239a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **(+)-177** as an orange solid (7 mg, 33% yield). $[\alpha]_D^{20} +966$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (599.3 MHz $\text{DMSO}-d_6$) : 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.09 (bs, 2H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 146.8 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.6$ Hz, C), 139.9 (C), 138.7 (C), 137.0 (C), 131.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.2$ Hz, C), 129.8 (CH), 129.5 (C), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 121.2 (CH), 86.0 (C), 69.3 (CH), 68.7 (CH), 66.6 (CH), 65.5 (CH).

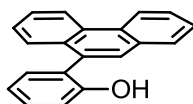
$^{31}\text{PNMR}$ (202.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ -12 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{33}\text{FeO}_4\text{P}$: 736.1466, found : 736.1485.

IR : ν_{max} = 3029, 2923, 2852, 1600, 1507, 1488, 1457, 1398, 1379, 1259, 1216, 1190, 1089, 1017, 1007, 911, 838.

$[\alpha]_D^{20} +966$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

2-(Phenanthren-9-yl)phenol (**178**)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$

Molecular Weight: 270,32

2-Bromophenol **169** (3.24 g, 18.8 mmol), 9-phenantrylboronic acid (5.02 g, 22.6 mmol, 1.2 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (106 mg, 0.47 mmol, 2.5 mol%), tri(*o*-tolyl)phosphine (286 mg, 0.94 mmol, 5 mol%) and potassium phosphate tribasic (7.98 g, 37.6 mmol, 2 eq.) were introduced in a round bottomed flask under argon. Then degassed toluene (80 mL) and H_2O (1 mL) were added and the flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. and filtered on Celite and washed multiple times with toluene. Toluene was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5). The product **178** was obtained as a white solid (3.48 g, 69% yield).

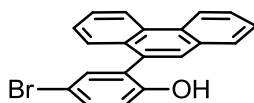
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.79 (dd, $J = 2.1, 8.5$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 5H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.99 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 153.4 (C), 132.6 (C), 131.5 (C), 131.3 (CH), 130.9 (C), 130.8 (C), 130.5 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (C), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 120.7 (CH), 115.7 (CH).

HRMS (ESI) calcd.for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 269.0972, found : 269.0953.

IR : ν_{max} = 3522, 3059, 1954, 1578, 1486, 1449, 1329, 1181, 1033, 897, 818, 746, 724.

4-Bromo-2-(phenanthren-9-yl)phenol (**179**)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrO}$

Molecular Weight: 349.22

In a 50 mL three-necked flask equipped with a magnetic stir bar, a reflux condenser, an inlet thermometer and an dropping funnel 2-(phenanthren-9-yl)phenol **178** (2.76 g, 10.2 mmol) was dissolved in DCM (13 mL) and the solution was cooled to -10°C . A solution of bromine (0.53 mL, 10.2 mmol, 1.0 eq.) in DCM (10 mL) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The solution was washed with H_2O (30 mL) and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (2 x 30 mL) and was dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude bromide compound **179** thus obtained was used without further purification (3.55 g, 99% yield).

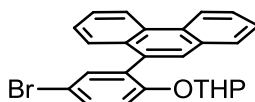
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) : δ 152.8 (C), 133.7 (CH), 132.6 (CH), 131.4 (C), 131.0 (C), 130.7 (C), 130.4 (C), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (C), 127.7 (CH), 127.5 (2 CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 120.8 (C), 117.7 (CH), 112.8 (C).

MS (ESI) calcd.for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}^{81}\text{BrO}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 349.0, found : 349.0.

IR : ν_{max} = 3521, 3061, 1730, 1479, 1450, 1327, 1271, 1225, 1183, 904, 818, 771, 749, 726.

2-(4-Bromo-2-(phenanthren-9-yl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran(**180**)



Chemical Formula: $C_{25}H_{21}BrO_2$
Molecular Weight: 433,34

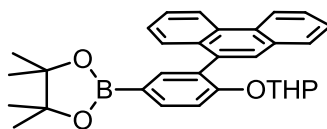
In a round-bottomed flask was dissolved 4-bromo-2-(phenanthren-9-yl)phenol **179** (2.32 g, 6.64 mmol) in 3,4-dihydro-2H-pyran (15 mL) and the solution was cooled to 0 °C. A catalytic amount of PTSA (114 mg, 0.66 mmol, 10 mol%) was introduced and the mixture was allowed to warm up at room temperature for 2 h. After dilution with dichloromethane (30 mL) the organic phase was washed with a 5% (w/w) aqueous solution of NaOH (ca. 15 mL), H₂O (ca. 15 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/MTBE 99:1 to 97:3). The product **180** was obtained as a white solid (2.51 g, 88% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.76-8.73 (m, 2H), 7.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 5H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 6H).

MS (ESI) calcd.for $C_{20}H_{12}^{81}BrO$ [M-THP-H]⁺ : 349.0, found : 349.0.

IR : ν_{max} = 2943, 2871, 1479, 1449, 1355, 1250, 1222, 1200, 1122, 1035, 962, 907, 815, 725.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-(phenanthren-9-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (181)



Chemical Formula: $C_{31}H_{33}BO_4$
Molecular Weight: 480,40

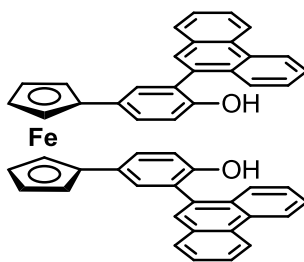
The previous compound **180** (2.39 g, 5.52 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.68 g, 6.62 mmol, 1.2 eq.) and CH₃CO₂Na.3H₂O (2.25 g, 16.56 mmol, 3.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (40 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (114 mg, 0,14 mmol, 2.5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was refluxed for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ EtOAc 97:3). The product **181** was obtained as a white solid (1.99 g, 75% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.75-8.72 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.76-7.58 (m, 5H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.84-3.60 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.34 (s, 12H), 1.29-1.16 (m, 3H).

MS (ESI) calcd.for $C_{26}H_{24}BO_3$ [M-THP-H]⁺ : 395.2, found : 395.2.

IR : ν_{max} = 3192, 2974, 2929, 1710, 1546, 1456, 1381, 1366, 1287, 1251, 1156, 1123, 911, 853, 761, 702.

1,1'-Bis-(4-hydroxy-3-(9-phenanthryl)-1-phenyl)-ferrocene (182)

Chemical Formula: $C_{50}H_{34}FeO_2$

Molecular Weight: 722,65

Obtained by Suzuki coupling from 156 and 181 : 1,1'-Diiodoferrocene **156** (438 mg, 1.00 mmol), and the previous boronate **181** (1.06 g, 2.20 mmol, 2.2 eq) and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (1.26 g, 4.0 mmol, 4.0 equiv.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (10 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and $PdCl_2(S-Phos)_2$ (50.0 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was heated at 100°C for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with dichloromethane (ca 10 mL), washed with a 1M aqueous solution of HCl (10 mL) and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was dissolved in MeOH (10 mL) and a catalytic amount of PTSA was added. The solution was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC), then few drops of triethylamine were added and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5 to 80:20) gave the purified product **182** as an orange solid (300 mg, 42% yield).

Obtained by deprotection of MOM group from 203 : To a solution of the MOM-protected diol **203** (210 mg, 0.26 mmol) in dioxane/water (4:1, 5 mL), were added KI (430 mg, 2.59 mmol, 10 eq.) and PTSA (148 mg, 0.78 mmol, 3 eq.) at room temperature. The mixture was heated at 105 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x10 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 85:15 to 70:30). The product **182** was obtained as an orange solid (150 mg, 80% yield).

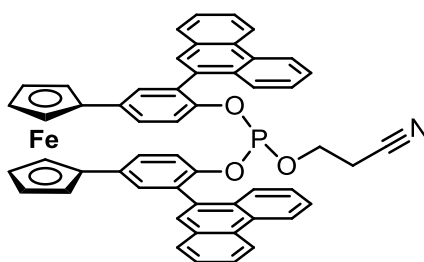
1H NMR (300.2 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.79-8.68 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.79-7.44 (m, 12H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 4.83 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.21 (s, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ 151.8 (C), 132.6 (C), 131.4 (C), 130.9 (C), 130.4 (C), 129.1 (CH), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 115.7 (CH), 86.8 (C), 70.3 (CH), 70.2 (CH), 67.8 (CH), 67.7 (CH), 67.5 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{34}FeO_2[M+H]^+$: 723.1986, found : 789.2017.

IR : ν_{max} = 3533, 2924, 1512, 1450, 1421, 1273, 1225, 1181, 895, 823, 772, 750, 727.

9-Phenanthryl-substituted phosphite (183)



Chemical Formula: $C_{53}H_{36}FeNO_3P$

Molecular Weight: 821,68

The macrocyclic phosphite **183** was obtained from 1,1'-Bis-[4-(Hydroxy)-3-(9-phenanthryl)-1-phenyl]-ferrocene **182**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **183** was obtained as an orange solid (120 mg, 18% yield).

Separation of enantiomers by SFC : CHIRALPAK® IA column, with 45% EtOAc/Supercritical- CO_2 , 4 mL/min. Retention times 7.8 min, (-)-**183**, $[\alpha]_D^{20}$ -871 ($c = 1$, $CHCl_3$); 14.3 min, (+)-**183**.

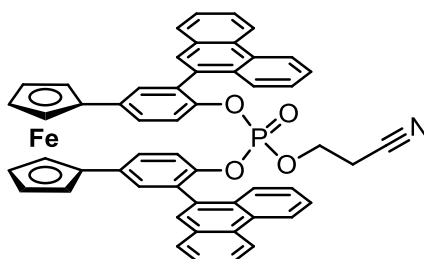
1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.89-8.72 (m, 4H), 8.24-8.10 (m, 2H), 7.99-7.49 (m, 12H), 7.24 (bs, 1H), 7.16 (bs, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (bs, 4H), 4.48 (bs, 2H), 4.37 (bs, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$) : δ 129.5 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{53}H_{37}FeNO_3P$ $[M+H]^+$: 822.1860, found : 822.1859.

IR : ν_{max} = 3052, 3382, 2853, 1730, 1654, 1598, 1508, 1493, 1462, 1449, 1374, 1261, 1189, 1144, 1115, 1033, 1001, 983, 914.

9-Phenanthryl-substituted phosphate (184)



Chemical Formula: $C_{53}H_{36}FeNO_4P$

Molecular Weight: 837,68

The phosphate **184** was obtained from the macrocyclic phosphite **183**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **184** was obtained as an orange solid (6 mg, 57% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) : δ 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88-7.57 (m, 10 H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (bs, 4H), 4.47 (bs, 2H), 4.39 (bs, 2H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.72 (dt, $J = 16.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.46 (dt, $J = 16.9, 6.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) : δ 147.5 (d, $J_{(\text{P-C})} = 8.2$ Hz, C), 147.3 (d, $J_{(\text{P-C})} = 8.2$ Hz, C), 135.2 (C), 134.7 (C), 132.0 (C), 131.7 (C), 131.5 (C), 130.8 (C), 130.6 (C), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.2 (C), 130.1 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 121.0 (CH), 120.5 (CH), 115.7 (CN), 86.1 (C), 86.0 (C), 70.1 (CH), 70.0 (CH), 69.3 (CH), 69.3 (CH), 67.4 (CH), 67.3 (CH), 65.7 (CH), 65.6 (CH), 62.3 (d, $J_{(\text{P-C})} = 5.6$ Hz, CH_2), 18.3 (d, $J_{(\text{P-C})} = 7.4$ Hz, CH_2).

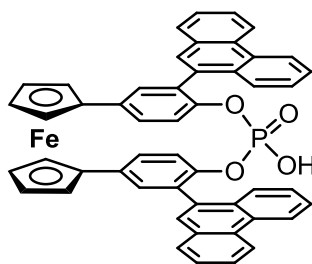
^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3) : δ -14.5 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{53}\text{H}_{37}\text{FeNO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 838.1810, found : 838.1883.

IR : ν_{max} = 3061, 2926, 2853, 1723, 1598, 1509, 1465, 1450, 1420, 1375, 1302, 1263, 1214, 1114, 1078, 1039, 968, 948.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -1030 ($c = 0.6$, CHCl_3).

9-Phenanthryl-substituted phosphoric acid (**185**)



Chemical Formula: $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{FeO}_4\text{P}$
Molecular Weight: 784,61

The phosphoric acid **185** was obtained from the phosphate **184**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **185** was obtained as an orange solid (5 mg, 83% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.89 (bd, $J = 8.7$ Hz, 4H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.08 (bs, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24 (bs, 2H), 6.92 (bs, 4H), 4.90 (bs, 4H), 4.50 (bs, 2H), 4.44 (bs, 2H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 147.9 (d, $J_{(\text{P-C})} = 6.8$ Hz, C), 135.2 (C), 131.5 (C), 130.1 (C), 130.0 (C), 129.7 (C), 129.6 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 120.5 (CH), 85.9 (C), 69.2 (CH), 68.6 (CH), 66.6 (CH), 65.5 (CH).

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) : δ -12.1 ppm.

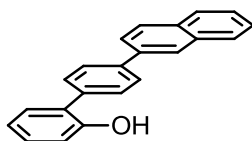
HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{50}\text{H}_{34}\text{FeO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 785.1544, found : 785.1548.

IR : ν_{max} = 3059, 2923, 2852, 1597, 1508, 1494, 1464, 1449, 1419, 1374, 1262, 1191, 1114, 1021, 946, 915, 883.

20

$[\alpha]_{\text{D}} -981$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

5'-Phenyl-[4-(2-napht)phenyl]-2-ol (188)



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}$

Molecular Weight: 296,36

2-Hydroxyphenylboronic acid **186** (6.48 g, 37.5 mmol, 1 eq.), 2-(4-bromophenyl)naphthalene **187** (12.7 g, 45.0 mmol, 1.2 eq.) and potassium carbonate (10.4 g, 75 mmol, 2 eq.) were dissolved in toluene (190 mL), EtOH (38 mL) and water (38 mL). The flask was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (2.2 g, 1.88 mmol, 0.05 eq.) was added. The mixture was heated at 110 °C during 15 h. After cooling down to room temperature 1 M aqueous HCl was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. After evaporation the crude was purified on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 95:5 to 8:2) to afford **188** as a white solide (6.46 g, 70% yield).

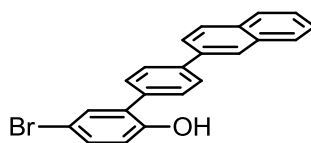
^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (s, 1H), 7.99-7.80 (m, 6H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 152.7 (C), 140.8 (C), 137.9 (C), 136.3 (C), 133.8 (C), 132.9 (C), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 121.1 (CH), 116.1 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 295.1123, found : 295.1114.

IR : ν_{max} = 3563, 3534, 3024, 1597, 1582, 1492, 1447, 1324, 1271, 1171, 1100, 1005, 858, 820, 755, 727.

5-Bromo-4'-(naphthalen-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-ol (189)



Chemical Formula: $C_{22}H_{15}BrO$
Molecular Weight: 375,26

In a round-bottomed flask, 2-phenyl-2-naphtylphenol **188** (6.05 g, 20.4 mmol) was dissolved in acetonitrile (250 mL). Then recrystallized NBS (4.36 g, 1.2 eq.) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred 4 h at room temperature, quenched with saturated aqueous $NaHSO_3$ (0.1 M) and stirred for an additional 5 min. The two phases were transferred to a separatory funnel, ethyl acetate (30 mL) was added and the phases were separated. The organic phase was dried over anhydrous $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced pressure and the crude bromide compound **189** thus obtained was used without further purification.

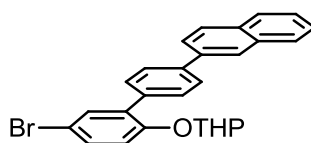
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.10 (bs, 1H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.5MHz, $CDCl_3$) : δ 151.8 (C), 141.2 (C), 137.6 (C), 134.8 (C), 133.8 (C), 132.9 (C), 132.8 (CH), 132.0 (CH), 129.8 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 117.9 (CH), 113.0 (C).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{14}^{79}BrO$ $[M-H]^-$: 373.0228, found : 373.0209.

IR : ν_{max} = 3534, 3056, 2928, 2333, 1599, 1480, 1392, 1259, 1172, 1123, 839, 815, 756, 674.

2-((5-Bromo-4'-(naphthalen-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (190)



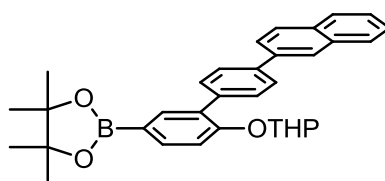
Chemical Formula: $C_{27}H_{23}BrO_2$
Molecular Weight: 459,37

In a round-bottomed flask was dissolved the crude 5-bromoarylphen-2-ol **189** (1 eq.) in 3,4-dihydro-2H-pyran (50 mL) and the solution was cooled to 0 °C. A catalytic amount of PTSA (3-4 cristals) was introduced and the mixture was allowed to warm up at room temperature for 2 h. After dilution with dichloromethane the organic phase was washed with a 5% (w/w) aqueous solution of NaOH, H_2O and dried over $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced pressure to afford a yellow syrup. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc 99:1). The product **190** was obtained as a white solid (4.75 g, 51% yield for two steps).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) : δ 8.13 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 5.45 (bs, 1H), 3.82 (td, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 1.90-1.54 (m, 6H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 153.2 (C), 140.0 (C), 138.1 (C), 136.5 (C), 133.8 (C), 133.3 (CH), 133.2 (C), 132.8 (C), 131.3 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH x 2), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 117.7 (CH), 114.4 (C), 97.0 (CH), 62.0 (CH₂), 30.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 18.6 (CH₂).

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-(4-(2-naphthyl)phenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane (191)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅BO₄

Molecular Weight: 506,44

The previous compound **190** (4.75 g, 10.4 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.16 g, 12.42 mmol, 1.2 eq.) and CH₃CO₂Na·3H₂O (4.23 g, 31.1 mmol, 3.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (60 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (212 mg, 0,26 mmol, 2.5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was refluxed for 24 h. Then, the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/ EtOAc 97:3 to 95:5). The product **191** was obtained as a white solid (3.16 g, 60% yield).

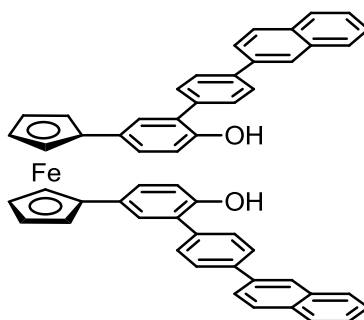
¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) : δ 8.15 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 5H), 7.84-7.75 (m, 5H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (bs, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 1.93-1.56 (m, 6H), 1.38 (s, 12H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 156.6 (C), 139.4 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 137.8 (CH), 135.8 (CH), 133.9 (C), 132.8 (C), 130.5 (C), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 114.8 (CH), 96.4 (CH), 83.8 (C), 61.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.0 (CH₃), 18.6 (CH₂).

HRMS (ESI) calcd.for C₃₃H₃₆BO₄ [MH]⁺ : 507.2707, found : 507.2696.

IR : ν_{max} = 2976, 2942, 1714, 1599, 1500, 1353, 1224, 1201, 1139, 1121, 1109, 1037, 1022, 960, 918, 816, 682.

1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(4-(2-napht)phenyl)-1-phenyl]-ferrocene (192)

Chemical Formula: $C_{54}H_{38}FeO_2$

Molecular Weight: 774,72

1,1'-Diiodoferrocene **156** (438 mg, 1.00 mmol), and the previous boronate **191** (1.12 g, 2.20 mmol, 2.2 eq) and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (1.26 g, 4.0 mmol, 4.0 equiv.) were introduced in a Schlenk tube and dissolved in 1,4-dioxane (15 mL). The Schlenk tube was evacuated, refilled with argon (3 cycles) and $PdCl_2(S-Phos)_2$ (50.0 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The mixture was heated at 100°C for 24 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with dichloromethane (ca 10 mL), washed with a 1M aqueous solution of HCl (10 mL) and the aqueous phase was extracted once with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was dissolved in MeOH (10 mL) and a catalytic amount of PTSA was added. The solution was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC), then a few drops of triethylamine were added and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: toluene/dichloromethane/EtOAc gradient from 50:50:0 to 50:50:2) gave the purified product **192** as an orange solid (345 mg, 45% yield).

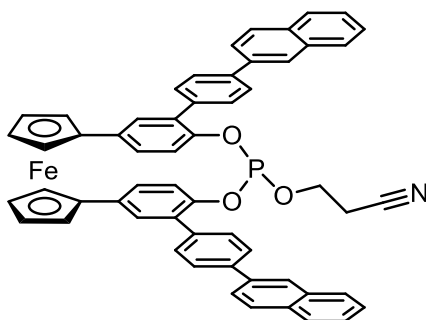
1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.99-7.93 (m, 6H), 7.88-7.83 (m, 6H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.53-7.52 (m, 4H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.19 (s, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) : δ 152.9 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 137.4 (C), 133.4 (C), 132.2 (C), 129.8 (CH), 128.7 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (C), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 116.1 (CH), 86.6 (C), 69.5 (CH), 67.1 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{39}O_2Fe$ $[MH]^+$: 775.2299, found : 775.2267.

IR : ν_{max} = 3510, 3055, 1598, 1515, 1501, 1459, 1421, 1401, 1325, 1264, 1163, 1124, 1111, 1035, 1008, 902, 814, 757, 663.

4-(2-Napht)phenyl-substituted phosphite (193)



Chemical Formula: $C_{57}H_{40}FeNO_3P$
Molecular Weight: 873,75

The macrocyclic phosphite **193** was obtained from 1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(4-(2-napht)phenyl)phenyl]ferrocène **192**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **193** was obtained as an orange solid (73 mg, 28% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3) : δ 8.18 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, 2H), 8.01-7.84 (m, 12H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.50-6.43 (m, 3H), 4.62-4.56 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 4H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 2.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

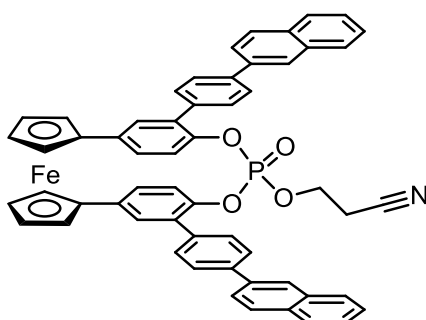
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 148.4 (C), 147.2 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.0$ Hz, C), 140.3 (C), 140.1 (C), 138.1 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 137.2 (C), 133.9 (C), 132.9 (C), 132.4 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 123.6 (CH), 120.0 (CH), 119.8 (CH), 117.2 (CN), 86.7 (C), 86.4 (C), 69.5 (CH), 69.0 (CH), 66.6 (CH), 66.3 (CH), 65.3 (CH), 65.2 (CH), 57.8 (CH_2), 20.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.0$ Hz, CH_2).

$^{31}\text{P NMR}$ (202.5 MHz, CDCl_3) : δ 130.5

HRMS (ESI) calcd. for $C_{57}H_{41}NO_3\text{PFe}$ $[\text{MH}]^+$: 874.2173, found : 874.2106.

IR : ν_{max} = 3055, 2926, 2852, 1630, 1600, 1502, 1456, 1254, 1211, 1130, 1031, 835, 812, 776, 663.

4-(2-Napht)phenyl-substituted phosphate (194)



Chemical Formula: $C_{57}H_{40}FeNO_4P$
Molecular Weight: 889,75

The phosphate **194** was obtained from the macrocyclic phosphite **193**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **194** was obtained as an orange solid (159 mg, 98% yield).

1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.15 (s, 2H), 8.01-7.81 (m, 12H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.13 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd_(P-H), $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.43 (dd_(P-H), $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd_(P-H), $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H).

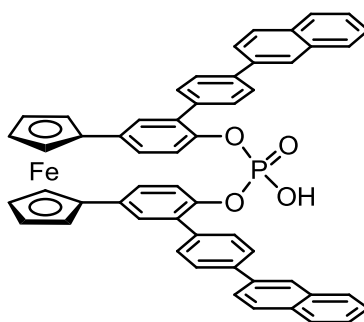
^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) : δ 146.7 (d, $J_{(P-C)} = 10.0$ Hz, C), 146.4 (d, $J_{(P-C)} = 10.0$ Hz, C), 140.8 (C), 140.7 (C), 138.2 (C), 137.6 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 133.9 (C), 133.0 (C), 132.9 (C), 132.6 (C), 132.5 (C), 131.5 (C), 131.0 (C), 130.1 (C), 129.8 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.3 (CH), 122.7 (CH), 120.1 (CH), 116.5 (CN), 86.0 (C x 2), 70.1 (CH), 70.0 (CH), 69.4 (CH x 2), 67.0 (CH), 66.8 (CH), 65.6 (CH x 2), 62.8 (d, $J_{(P-C)} = 5.5$ Hz, CH_2), 19.6 (d, $J_{(P-C)} = 8.0$ Hz, CH_2).

^{31}P NMR (202.5 MHz, $CDCl_3$) : δ -14.2

HRMS (ESI) calcd. for $C_{57}H_{41}NO_4PFe$ $[MH]^+$: 890.2123, found : 890.2153.

IR : ν_{max} = 3057, 2965, 1600, 1502, 1458, 1299, 1212, 1040, 952, 838, 817, 796, 754, 739.

4-(2-Napht)phenyl-substituted phosphoric acid (195)



Chemical Formula: $C_{54}H_{37}FeO_4P$
Molecular Weight: 836,69

The phosphoric acid **195** was obtained from the phosphate **194**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **195** was obtained as an orange solid (137 mg, 99% yield).

Separation of enantiomers by HPLC : CHIRALPAK® ID column, semi-preparative column (250 x 10 mm, 5 mic) at 30 °C and a mixture of THF/*n*-heptane/TFA/TEA : 60:40:0.5:0.3 at flow rate 4.7 mL/min, [260 nm].

¹H NMR (600.3 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.32 (s, 2H), 8.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.09 (s, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (bs, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H).

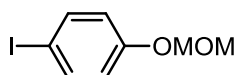
¹³C NMR (151.0MHz, DMSO-*d*₆) : δ 148.2 (C), 138.2 (C), 137.7 (C), 137.3 (C), 133.4 (C), 132.2 (C), 131.3 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 125.1 (CH), 86.4 (C), 69.1 (C), 68.4 (CH), 66.5 (CH), 65.3 (CH).

³¹P NMR (202.5 MHz, DMSO-*d*₆) : δ -8.3

HRMS (ESI) calcd.for C₅₄H₃₆O₄PFe [M-H]⁻ : 835.1701, found : 835.1703.

IR : ν_{max} = 3054, 2957, 2922, 2852, 1600, 1502, 1457, 1259, 1218, 1087, 1014, 909, 812, 753, 700.

1-Iodo-4-(methoxymethoxy)benzene (197)



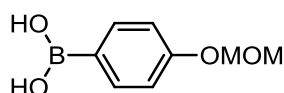
Chemical Formula: C₈H₉IO₂

Molecular Weight: 264,06

CAS Registry Number: [98491-29-3]. 4-iodophenol **196** (33.0 g, 150.0 mmol) was introduced in a dried round bottomed flask followed by 200 mL of anhydrous THF under argon. Then, at 0°C, sodium hydride (60% in oil, 9.00 g, 225.0 mmol, 1.5 eq) was added. After 5 minutes, chloromethyl methyl ether (17.1 mL, 225.0 mmol, 1.5 eq) was added and the solution was stirred during 2 h. The mixture was quenched with 200 mL of a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 times). The organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent:heptane/EtOAc, 95:5) to give the desired compound **197** as a colorless oil (39.0 g, 98% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).

[4-(Methoxymethoxy)phenyl]-boronic acid (198)



Chemical Formula: C₈H₁₁BO₄

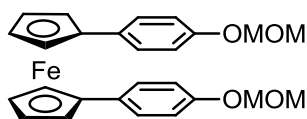
Molecular Weight: 181,98

CAS Registry Number: [162662-27-3]. 1-Iodo-4-(methoxymethoxy)benzene **197** (39.0 g, 148 mmol) was introduced in a dried round bottomed flask followed by 250 mL of anhydrous THF and 500 mL of

anhydrous diethyl ether (THF/Et₂O 1:2) under argon. Triisopropyl borate (51.0 mL, 222.0 mmol, 1.5 eq) was also introduced and after cooling down to -100°C, *n*-BuLi (1.6 M solution in hexane, 139.0 mL, 222.0 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise over 10 minutes. The solution was stirred at the same temperature during 1 h and then quenched with 500 mL of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred during 1 h. The organic phase was washed with a 1 M solution of sodium hydroxide (400 mL) in order to deprotonate the boronic acid. The aqueous phase was washed with EtOAc (2 x 400 mL) and then re-acidified with a 6 M solution of aqueous hydrogen chloride in order to have a pH between 4 and 5. The aqueous phase was finally extracted with EtOAc (2 x 400 mL), the organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product **198** obtained as a white solid (25.0 g, 93% yield) was engaged in the next step without further purification.

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-1-phenyl]-ferrocene. (199)



Chemical Formula: C₂₆H₂₆FeO₄
Molecular Weight: 458,33

1,8-Diiodoferrocene **156** (7.2 g, 16.4 mmol), [4-(methoxymethoxy)phenyl]-boronic acid **198** (8.98 g, 49.3 mmol, 3.0 eq.) and NaOH (2.63 g, 65.8 mmol, 4.0 eq.) were introduced in a round-bottomed flask and dissolved in a mixture of DME (150 mL) and water (30 mL). The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and PdCl₂(dppf).DCM (601 mg, 0.82 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was refluxed for 18h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (c.a. 100 mL) and washed once with 100 mL of water. The aqueous phase was extracted with EtOAc, the organic phase was dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was purified by chromatography column (eluents: toluene/heptane = 20:80 to 60:40 and toluene/heptane/EtOAc = 6:4:0.1 to 6:4:1). The product **199** was obtained as an orange solid (6.05 g, 80% yield).

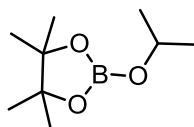
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.42 (bs, 4H), 4.18 (bs, 4H), 3.52 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 155.9 (C), 131.8 (C), 127.2 (CH), 116.3 (CH), 94.8 (CH₂), 86.7 (C), 70.4 (CH), 67.7 (CH), 56.2 (CH₃).

HRMS (ESI) calcd. for C₂₆H₂₆FeO₄ [M]⁺ : 458.1181, found : 458.1182.

IR : ν_{max} = 2948, 2898, 2829, 1614, 1528, 1457, 1278, 1253, 1151, 1075, 1021, 991, 919, 826, 813.

2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (200)

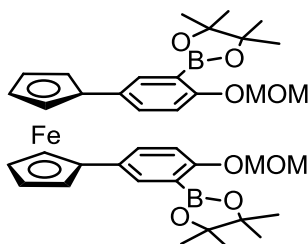
Chemical Formula: $C_9H_{19}BO_3$

Molecular Weight: 186,06

CAS Registry Number: [61676-62-8]. A dried round bottomed flask equipped with a refluxed condenser was flushed with argon. Pinacol (35.4 g, 300 mmol) and triisopropyl borate (79.5 mL, 345 mmol, 1.15 eq) were introduced to the flask. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 20 h. Then, the crude product was distilled at atmospheric pressure under argon ($T = 180$ -185 °C) to afford the title compound **200** as a colorless liquid (45.6 g, 82% yield).

1H NMR (300.2 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.24 (septuplet, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-phenyl]-ferrocene (201)

Chemical Formula: $C_{38}H_{48}B_2FeO_8$

Molecular Weight: 710,25

In a flame dried round-bottomed flask is dissolved 1,1'-bis-[4-(methoxymethoxy)-1-phenyl]-ferrocene **199** (2.29 g, 5 mmol) in anhydrous THF (45 mL). After cooling to -78°C, *n*-BuLi (1.6M solution in hexane, 6.87 mL, 11.0 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise to the orange suspension. After 5 minutes at -78°C the mixture is allowed to warm to room temperature for 4h (after 1 or 2 minutes at r.t. the suspension turns into a clear orange solution and after c.a. 10 min the dilithiated compound appears as an orange solid). Then the suspension is allowed to cool to -78°C and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **200** (3.06 mL, 15.0 mmol, 3.0 eq.) is added dropwise and the suspension is allowed to warm at room temperature overnight. To the resulting suspension was added a saturated aqueous solution of NH_4Cl (ca 40 mL) and EtOAc (ca 30 mL). The phases were separated and the aqueous phase is extracted once with EtOAc. The organic phases are dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 9:1 to 1:1) gave the title compound **201** as an orange solid (3.16 g, 89% yield).

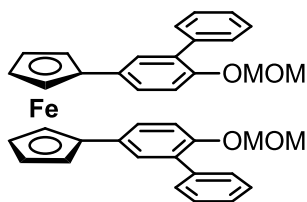
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.20 (s, 4H), 4.46 (bs, 4H), 4.13 (bs, 4H), 3.54 (s, 6H), 1.38 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 160.4 (C), 134.2 (CH), 132.1 (C), 130.4 (CH), 116.0 (CH), 95.7 (CH_2), 86.6 (C), 83.7 (C), 70.7 (CH), 67.9 (CH), 56.4 (CH_3), 25.1 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{B}_2\text{FeO}_8$ $[\text{M}]^+$: 710.2885, found : 710.2902

IR : ν_{max} = 2978, 2932, 1738, 1605, 1579, 1506, 1418, 1348, 1235, 1142, 1062, 993, 911, 860, 822, 732.

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-(phenyl)-1-phenyl]-ferrocene (202)



Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{FeO}_4$

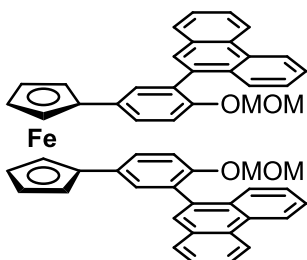
Molecular Weight: 610,52

The bis-pinacolborate **201** (2.80 g, 3.94 mmol), bromobenzene (1.03 mL, 9.85 mmol, 2.5 eq.), $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (4.97 g, 15.76 mmol, 4 eq.), 1,4-dioxane (35 mL) and water (7 mL) were introduced in a round bottomed flask under argon. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (455 mg, 0.394 mmol, 10 mol%) was added under argon. Then the flask was equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 100 °C for 18 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and diluted with EtOAc (ca 50 mL) and washed with water (ca 50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc gradient from 98:2 to 90:10) gave the purified product **202** as an orange slurry (1.90 g, 79% yield).

^1H NMR (300.2 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.37 (s, 6H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 152.7 (C), 138.8 (C), 132.1 (C), 131.7 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 115.8 (CH), 95.3 (CH_2), 86.3 (C), 70.4 (CH), 67.7 (CH), 56.3 (CH_3).

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-(9-phenanthryl)-1-phenyl]-ferrocene (203)



Chemical Formula: $C_{54}H_{42}FeO_4$
Molecular Weight: 810,75

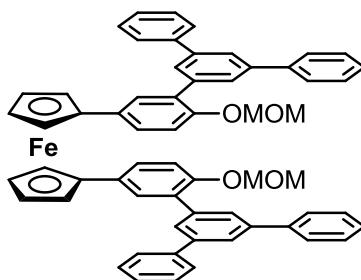
The bis-pinacolborate **201** (220mg, 0.31mmol), 9-bromophenanthrene (199 mg, 0.78 mmol, 2.5 eq.), $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (391mg, 1.24mmol, 4 eq.), 1,4-dioxane (4 mL) and water (1 mL) were introduced in a round bottomed flask under argon. $Pd(PPh_3)_4$ (35.8 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) was added under argon. Then, the flask was equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 100 °C for 18 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and diluted with EtOAc (ca 10 mL) and washed with water (c.a. 10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5 to 85:15) gave the purified product **203** as an orange slurry (216mg, 86% yield).

1H NMR (300.2 MHz, $CDCl_3$) : 8.85-8.70 (m, 4H), 7.98-7.83 (m, 2H), 7.81-7.31 (m, 16H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.02-4.86 (m, 4H), 4.47 (s, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.42-3.17 (m, 6H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.6 (C), 136.0 (C), 132.3 (C), 132.2 (C), 131.9 (C), 131.7 (C), 130.6 (C), 130.4 (C), 130.3 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 122.9 (CH), 122.8 (CH), 116.2 (CH), 115.1 (CH), 94.7 (CH_2), 86.3 (C), 70.5 (CH), 68.4 (CH), 68.2 (CH), 67.9 (CH), 67.8 (CH), 56.2 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{42}FeO_4$ $[M+H]^+$: 811.2511, found : 811.2622.

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-(3',5'-diphenyl)-phenyl]-ferrocene (204)



Chemical Formula: $C_{62}H_{50}FeO_4$
Molecular Weight: 914,90

The preceding bis-boronate **201** (1.50 g, 2.11 mmol), 1-bromo-3,5-diphenylbenzene **279** (1.63 g, 5.28 mmol, 2.5 eq.) and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (2.66 g, 8.44 mmol, 4 eq.), 1,4-dioxane (20 mL) and water (5 mL) were introduced in a round bottomed flask. The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and the $Pd(PPh_3)_4$ (244 mg, 0.21 mmol, 10 mol%) was added under a flow of argon. The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was refluxed for 18h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (ca 10 mL) and washed once with 10 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc = 98:2 to 90:10) gave the purified product **204** as an orange solid (1.70 g, 88% yield).

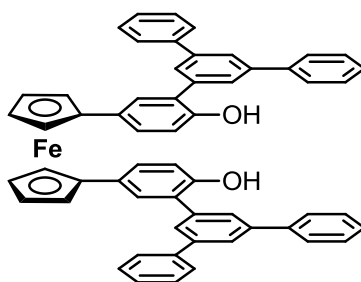
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.80-7.65 (m, 14H), 7.51-7.35 (m, 14H), 7.27 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 4H), 4.53 (bs, 4H), 4.23 (bs, 4H), 3.37 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 152.8 (C), 141.6 (C), 141.4 (C), 139.7 (C), 132.1 (C), 131.7 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 124.9 (CH), 116.0 (CH), 95.5 (CH_2), 86.3 (C), 70.5 (CH), 67.6 (CH), 56.3 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{62}\text{H}_{51}\text{FeO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 915.3137, found : 915.3174.

IR : ν_{max} = 3038, 2926, 1594, 1513, 1413, 1401, 1237, 1155, 1137, 1072, 991, 878, 817, 758, 697.

1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-[(3',5'-diphenyl)phenyl]-1-phenyl]-ferrocene (205)



Chemical Formula: $\text{C}_{58}\text{H}_{42}\text{FeO}_2$
Molecular Weight: 826,80

To a solution of the MOM-protected diol **204** (1.70 g, 1.86 mmol) in dioxane/water (35:10 mL), were added KI (3.09 g, 18.6 mmol, 10 eq.) and PTSA (960 mg, 5.58 mmol, 3 eq.) at room temperature. The mixture was heated at 105 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 98:2 to 70:30). The product **205** was obtained as an orange solid (1.50 g, 97% yield).

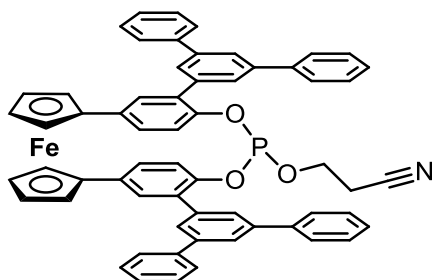
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 12H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 8H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.11 (bs, 2H), 4.51 (bs, 4H), 4.25 (bs, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 151.0 (C), 142.9 (C), 140.8 (C), 138.4 (C), 130.3 (C), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 125.7 (CH), 116.0 (CH), 86.8 (C), 70.0 (CH), 67.4 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{58}\text{H}_{43}\text{FeO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 827.2612, found : 827.2700.

IR : ν_{max} = 3534, 3037, 1733, 1593, 1513, 1453, 1427, 1406, 1275, 1250, 1118, 1033, 918, 879, 821, 758, 695.

Terphenyl-substituted phosphite (206)

Chemical Formula: $C_{61}H_{44}FeNO_3P$

Molecular Weight: 925,83

The macrocyclic phosphite **206** was obtained from 1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(3',5'-diphenyl)-phen-1-yl]-ferrocene **205**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **206** was obtained as an orange solid (21 mg, 42% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.85 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.80-7.70 (m, 12H), 7.61-7.50 (m, 8H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.08 (bs, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.95-3.77 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H).

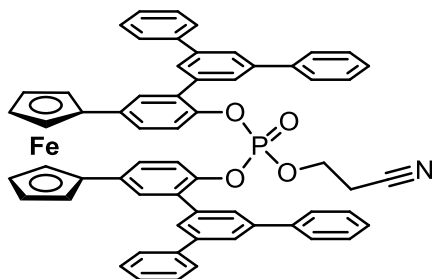
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 148.5 (C), 147.3 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.6$ Hz, C), 142.4 (C), 142.1 (C), 141.3 (C), 141.0 (C), 139.4 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.3$ Hz, C), 139.1 (C), 133.1 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz, C), 132.4 (C), 129.6 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (C), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 120.0 (CH), 119.8 (CH), 116.9 (CN), 87.0 (C), 86.8 (C), 69.7 (CH), 69.1 (CH), 66.8 (CH), 66.5 (CH), 65.4 (CH), 65.3 (CH), 57.8 (CH_2), 19.8 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.8$ Hz, CH_2).

^{31}P NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 130.7.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{61}H_{45}NFeO_3P$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 926.2486, found : 925.2479.

IR : $\nu_{\text{max}} = 3032, 2924, 2852, 1732, 1594, 1511, 1498, 1454, 1413, 1264, 1230, 1208, 1074, 1033, 1004, 918, 871$.

Terphenyl-substituted phosphate (207)

Chemical Formula: $C_{61}H_{44}FeNO_4P$

Molecular Weight: 941,83

The phosphate **207** was obtained from the macrocyclic phosphite **206**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **207** was obtained as an orange solid (14 mg, 70% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.79-7.72 (m, 12H), 7.58-7.51 (m, 8H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.35 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.29 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.44 (dt, $J = 16.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J = 16.7, 6.7$ Hz, 1H).

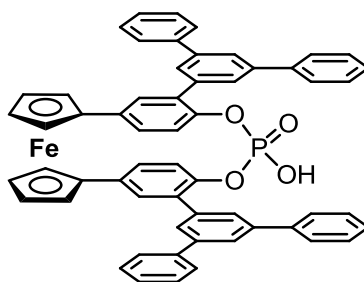
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 146.8 (d, $J_{\text{P-C}} = 9.9$ Hz, C), 146.5 (d, $J_{\text{P-C}} = 11.0$ Hz, C), 142.8 (C), 142.5 (C), 141.3 (C), 141.0 (C), 140.6 (C), 138.8 (C), 137.7 (C), 132.7 (C), 132.6 (C), 131.5 (C), 131.0 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 122.7 (CH), 120.1 (CH), 116.0 (CN), 87.1 (C), 86.8 (C), 70.4 (CH), 69.7 (CH), 67.2 (CH), 65.8 (CH), 62.7 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.8$ Hz, CH_2), 19.4 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.1$ Hz, CH_2).

^{31}P NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ -13.9.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{61}\text{H}_{45}\text{FeNO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 942.2436, found : 942.2439.

IR : ν_{max} = 3078, 2925, 2852, 1728, 1595, 1578, 1512, 1455, 1414, 1296, 1266, 1207, 1075, 1039, 876, 820, 758.

Terphenyl-substituted phosphoric acid (**208**)



Chemical Formula: $\text{C}_{59}\text{H}_{45}\text{FeO}_4\text{P}$
Molecular Weight: 904,80

The phosphoric acid **208** was obtained from the phosphate **207**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **208** was obtained as an orange solid (14 mg, 100% yield).

Separation of enantiomers by HPLC : CHIRALPAK® ID column, semi-preparative column (250 x 10 mm, 5 mic) at 30 °C and a mixture of THF/*n*-heptane/TFA/TEA : 36:64:0.5:0.3 at flow rate 4.7 mL/min, [260 nm]. Retention times 6.40 min, **(+)-208**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +775$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); 12.47 min, **(-)-208**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -765$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

The phosphoric acid **(+)-208** was obtained from the phosphate **235a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **(+)-208** was obtained as an orange solid (270 mg, 100% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 8H), 7.88 (bs, 6H), 7.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 8H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.30 (bs, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.97 (bs, 2H), 4.74 (bs, 2H), 4.45 (bs, 2H), 4.40 (bs, 2H).

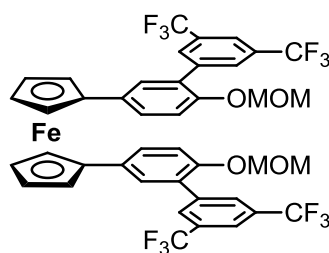
¹³C NMR (125.8 MHz, DMSO-*d*₆) : 147.2 (d, *J*_(P-C) = 7.5 Hz, C), 140.9 (C), 140.4 (C), 138.8 (C), 131.5 (d, *J*_(P-C) = 5.3 Hz, C), 129.6 (C), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 124.3 (CH), 121.2 (CH), 86.1 (C), 69.2 (CH), 68.4 (CH), 66.8 (CH), 65.8 (CH).

³¹P NMR (202.5 MHz, DMSO-*d*₆) : δ -11.8.

HRMS (ESI) calcd. for C₅₈H₄₂FeO₄P [M+H]⁺ : 889.2170, found : 889.2187.

IR : ν_{max} = 3033, 2924, 1721, 1595, 1511, 1498, 1455, 1414, 1262, 1229, 1186, 1129, 1077, 1018, 927, 875.

1,1'-Bis-{4-[methoxymethoxy]-3-[3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-phenyl}-ferrocene (209)



Chemical Formula: C₄₂H₃₀F₁₂FeO₄
Molecular Weight: 882,51

The bis-pinacolborate **201** (1.90 g, 2.68 mmol), 1-bromo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (1.96 g, 6.69 mmol, 2.5 eq.), K₂CO₃ (1.85 g, 13.4 mmol, 5 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (309 mg, 0.27 mmol, 10 mol%), THF/water 1:1 (40 mL) were introduced in a round bottomed flask. The flask was evacuated and refilled with argon (3 times). The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 70 °C for 18 h. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted three times with EtOAc (3x30 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 95:5 to 93:7). The product **209** was obtained as an orange solid (2.22 g, 94% yield).

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : 7.90 (s, 4H), 7.81 (s, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.09 (s, 4H), 4.51 (s, 4H), 4.24 (s, 4H), 3.36 (s, 6H).

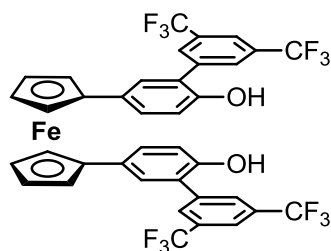
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 152.6 (C), 140.6 (C), 132.3 (C), 131.4 (q, *J*_(F-C) = 33.3 Hz, C), 129.8 (CH), 128.6 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 123.7 (q, *J*_(F-C) = 273.0 Hz, CF₃), 120.9 (CH), 115.6 (CH), 95.3 (CH₂), 85.9 (C), 70.7 (CH), 67.6 (CH), 56.5 (CH₃).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) : -62.8.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{FeO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 883.1380, found : 883.1370.

IR : ν_{max} = 3273, 2928, 2856, 1736, 1711, 1634, 1555, 1516, 1463, 1416, 1376, 1265, 1181, 1137, 1079, 1058.

1,1'-Bis-{4-hydroxy-3-[3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-phenyl}-ferrocene (210)



Chemical Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{F}_{12}\text{FeO}_2$

Molecular Weight: 794,41

To a solution of the previous MOM-protected diol **209** (1.25 g, 1.42 mmol, 1.0 eq.) in THF/MeOH 1:1 (16mL) was added PTSA (244 mg, 1.42 mmol, 1.0 eq.). The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 60 °C for 16 h. The mixture was diluted with water (15 mL) and extracted three times with EtOAc (3x20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc 70:30). The product **210** was obtained as an orange solid (1.08 g, 96% yield).

^1H NMR (300.2 MHz, CDCl_3) : 7.85 (s, 4H), 7.81 (s, 2H), 6.94-6.91 (m, 4H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 (bs, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.44 (s, 4H).

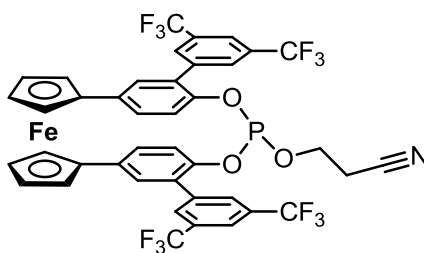
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 151.2 (C), 139.9 (C), 131.8 (q, $J_{(\text{F-C})}$ = 33.3 Hz, C), 130.5 (C), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 125.1 (C), 123.6 (q, $J_{(\text{F-C})}$ = 272.3 Hz, CF_3), 121.2 (CH), 116.1 (CH), 86.4 (C), 70.9 (CH), 66.8 (CH).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) : -62.8.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{F}_{12}\text{FeO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 795.0856, found : 795.0857.

IR : ν_{max} = 3379, 3094, 2964, 1612, 1522, 1455, 1417, 1377, 1275, 1172, 1125, 1054, 922, 901, 890, 816.

3',5'-Bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted phosphite (211)



Chemical Formula: $C_{41}H_{24}F_{12}FeNO_3P$
Molecular Weight: 893,43

The macrocyclic phosphite **211** was obtained from 1,1'-Bis-{4-hydroxy-3-[3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl]phenyl}ferrocene **210**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **211** was obtained as an orange solid (142 mg, 27% yield).

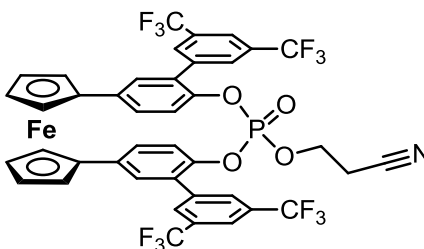
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 8.00 (s, 2H), 7.92 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) : δ 148.0 (C), 146.5 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.5$ Hz, C), 140.3 (C), 139.9 (C), 132.4 (q, $J_{\text{F-C}} = 33.2$ Hz, C), 132.0 (q, $J_{\text{F-C}} = 33.2$ Hz, C), 130.8 (C), 130.6 (C), 129.7 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (q, $J_{\text{F-C}} = 273.0$ Hz, CF_3), 123.4 (q, $J_{\text{F-C}} = 273.0$ Hz, CF_3), 121.6 (CH), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 119.7 (CH), 116.4 (CN), 85.9 (C), 85.7 (C), 70.0 (CH), 69.5 (CH), 67.0 (CH), 66.6 (CH), 65.5 (CH), 65.4 (CH), 58.2 (CH_2), 20.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.6$ Hz, CH_2)

$^{31}\text{P NMR}$ (202.5 MHz CDCl_3) : δ 131.2 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282.4 MHz, CDCl_3) : -63.1 ppm.

3',5'-Bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted phosphate (212)



Chemical Formula: $C_{41}H_{24}F_{12}FeNO_4P$
Molecular Weight: 909,43

The phosphate **212** was obtained from the macrocyclic phosphite **211**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **212** was obtained as an orange solid (130 mg, 86% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : 7.98 (s, 3H), 7.93 (s, 3H), 7.04 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 146.4 (C), 146.3 (C), 145.4 (C), 145.2 (C), 139.2 (C), 138.7 (C), 132.8 (C), 132.3 (q, *J*_(F-C) = 33.5 Hz, C), 132.1 (q, *J*_(F-C) = 33.5 Hz, C), 131.9 (C), 131.1 (C), 131.0 (C), 129.2 (CH x 2), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 123.5 (q, *J*_(F-C) = 273.0 Hz, CF₃), 123.4 (q, *J*_(F-C) = 273.0 Hz, CF₃), 122.7 (CH), 121.8 (CH), 120.5 (CH), 115.6 (CN), 85.1 (C x 2), 70.5 (CH x 2), 69.7 (CH x 2), 67.3 (CH), 67.1 (CH), 65.7 (CH), 65.5 (CH), 63.4 (d, *J*_(P-C) = 5.5 Hz, CH₂), 19.6 (d, *J*_(P-C) = 7.7 Hz, CH₂).

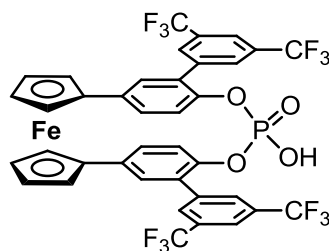
³¹P NMR (202.5 MHz CDCl₃) : δ -12.4 ppm.

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) : -62.6 and -62.7 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₁H₂₅NF₁₂FeO₄P [M+H]⁺ : 910.0679, found : 910.0751.

IR : ν_{max} = 3058, 2928, 1621, 1604, 1514, 1457, 1414, 1373, 1275, 1239, 1173, 1124, 1050, 951, 929, 900, 831, 736, 704, 682.

3',5'-Bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted phosphoric acid (**213**)



Chemical Formula: C₃₈H₂₁F₁₂FeO₄P
Molecular Weight: 856,37

The phosphoric acid **213** was obtained from the phosphate **212**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **213** was obtained as an orange solid (105 mg, 86% yield).

Separation of enantiomers by HPLC : CHIRALPAK® ID column, semi-preparative column (250 x 10 mm, 5 mic) at 30 °C and a mixture of THF/*n*-heptane/TFA/TEA : 24:76:0.5:0.3 at flow rate 4.7 mL/min, [260 nm].

The phosphoric acid **(+)-213** was obtained from the phosphate **241a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **(+)-213** was obtained as an orange solid (45 mg, 55% yield). **[α]_D²⁰** = +1139 (*c* = 0.1, DMSO).

¹H NMR (500.1 MHz DMSO-*d*₆) : δ 8.21 (s, 4H), 8.07 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz DMSO-*d*₆) : δ 147.7 (C), 140.5 (C), 130.1 (q, $J_{(F-C)} = 32.7$ Hz, C), 129.6 (CH), 129.3 (C), 128.8 (C), 128.7 (C), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 123.5 (q, $J_{(F-C)} = 272.9$ Hz, CF₃), 121.3 (CH), 120.4 (CH), 86.1 (C), 69.2 (CH), 68.4 (CH), 67.0 (CH), 65.8 (CH).

³¹P NMR (202.5 MHz DMSO-*d*₆) : δ -10.5 ppm.

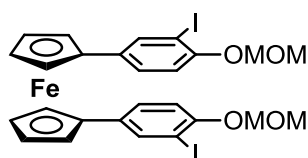
¹⁹F NMR (282.4 MHz DMSO-*d*₆) : -60.9 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₃₈H₂₁F₁₂FeO₄P [M-H]⁺ : 855.0257, found : 855.0289.

IR : $\nu_{\max}$ = 3083, 2929, 2854, 1730, 1648, 1623, 1604, 1513, 1457, 1414, 1374, 1276, 1240, 1183, 1166, 1126, 1026, 926, 825.

²⁰
[α] **D** = +1139 (*c* = 0.1, DMSO).

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-iodophenyl]ferrocene (214)



Chemical Formula: C₂₆H₂₄FeI₂O₄
Molecular Weight: 710,12

In a flame dried round-bottomed flask is dissolved **199** (1.83 g, 4 mmol) in anhydrous THF (40 ml). After cooling to -78°C, *n*-BuLi (6.3 ml, 8.8 mmol, 2.2 eq.) is added dropwise to the orange suspension in solution. After 5 minutes at -78°C the mixture is allowed to warm to room temperature for 4h (after 1 or 2 minutes at r.t. the suspension turns into a clear orange solution and after c.a. 10 min the dilithiated compound appears as an orange solid). Then the suspension is cooled down to -78°C and 1,2-diiodoethane (3.38 g, 12 mmol, 3 eq.) in THF (5 ml) is added dropwise and the suspension is allowed to warm at room temperature overnight. To the resulting mixture is added 0.4 mL of water and stirred for 15 min. Then silica gel was added and the solvents were removed under reduced pressure to perform a solid sample loading. The crude product was purified over silica gel (eluent : Heptane/EtOAc 9 : 1 to 8 : 2) to afford the title compound **214** as a dark orange solid (2.51 g, 88% yield).

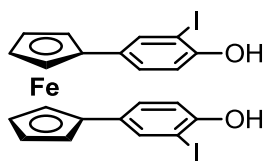
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.24 (s, 4H), 4.42 (bs, 4H), 4.23 (bs, 4H), 3.54 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 154.4 (C), 136.5 (C), 132.9 (C), 127.0 (CH), 114.6 (CH), 95.3 (CH₂), 87.6 (C), 85.1 (C), 70.1 (CH), 67.4 (CH), 56.6 (CH₃).

HRMS (ESI) calcd. for C₂₆H₂₄FeI₂O₄ [M]⁺ : 709,9113, found : 709,9120.

IR : $\nu_{\max}$ = 2957, 1740, 1509, 1451, 1240, 1149, 1081, 1033, 984, 816.

1,1'-Bis-[4-hydroxy-3-iodophenyl]-ferrocene (215)

Chemical Formula: $C_{22}H_{16}FeI_2O_2$

Molecular Weight: 622,02

214 (1.97 g, 2.77 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (5 mL) and MeOH (5 mL), PTSA (48 mg, 0.28 mmol, 0.1 eq.) was added and the mixture was heated 15 h at 60°C. After cooling to room temperature, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc, the organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified over silica gel (heptanes/EtOAc = 7 : 3) to afford the title compound **215** as an orange solid (1.67 g, 97% yield).

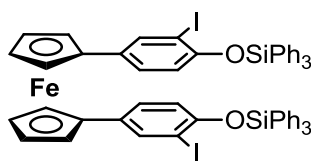
1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) : δ 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 4H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36-4.35 (m, 4H), 4.08-4.06 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) : δ 155.7 (C), 136.9 (CH), 132.1 (C), 128.1 (CH), 115.7 (CH), 86.2 (C), 84.7 (C), 70.8 (CH), 68.0 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{16}FeI_2O_2$ $[M]^+$: 621,8589, found : 621.8612.

IR : ν_{max} = 3265, 3096, 1738, 1528, 1686, 1518, 1414, 1365, 1277, 1218, 1032, 816, 675.

1,1'-Bis-[4-(triphenylsilyloxy)-3-iodophenyl]-ferrocene (216)

Chemical Formula: $C_{58}H_{44}FeI_2O_2Si_2$

Molecular Weight: 1138,79

215 (1.6 g, 2.57 mmol, 1 eq.), chlorotriphenylsilane (2.28 g, 7.71 mmol, 3.0 eq.) and imidazole (525 mg, 7.71 mmol, 3 eq.) were diluted in dichloromethane (15 mL) and the solution was refluxed during 16 h. Then the mixture was allowed to cool down to r.t. The salts were removed by filtration and the solvent evaporated under vacuum. The residue was purified on silica gel (eluent : toluene/ heptane = 1 : 1) to afford the desired product **216** as an orange solid (2.8 g, 96 % yield).

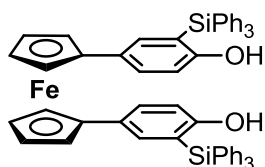
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 12H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 20H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17 (bs, 4H), 4.13 (bs, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 153.2 (C), 136.5 (CH), 136.0 (CH), 135.4 (CH), 133.8 (C), 133.4 (C), 130.7 (CH), 130.0 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 119.1 (CH), 91.1 (C), 84.6 (C), 70.4 (CH), 68.1 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{58}\text{H}_{44}\text{FeI}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}]^+$: 1138.0319, found : 1138.0500.

IR : ν_{max} = 3044, 1733, 1508, 1452, 1427, 1276, 1249, 1116, 1036, 924, 711, 695.

1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(triphenylsilyl)-1-phenyl]ferrocene (217)



Chemical Formula: $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{FeO}_2\text{Si}_2$
Molecular Weight: 887,00

In dry round-bottomed flask **216** (505 mg, 0.44 mmol, 1eq.) was dissolved in dry THF (7 mL) and cooled down to 0° C. *t*-BuLi (1.2 M solution in pentane, 1.18 mL, 1.41 mmol, 3.2 eq.) was added drop wise, the solution was allowed to warm up to r.t. and stirred for an additional 45 min. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl , the aqueous phase was extracted twice with EtOAc, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified on silica gel (eluent: Heptane/EtOAc = 90 : 10 to 80 : 20) to afford the desired product **217** as an orange solid (307 mg, 78 % yield).

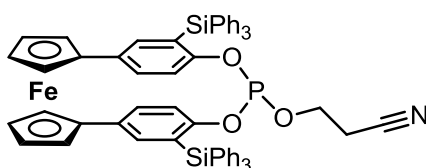
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 12H), 7.50-7.41 (m, 18H), 7.24 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.15 (bs, 4H), 3.90 (bs, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 159.6 (C), 136.5 (CH), 133.8 (C), 130.6 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 118.9 (C), 116.0 (CH), 86.7 (C), 70.8 (CH), 67.5 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{FeO}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}]^+$: 886.2386, found : 886.2473.

IR : ν_{max} = 3547, 3066, 1597, 1506, 1428, 1318, 1255, 1108, 902, 821, 738, 700.

Triphenylsilyl-substituted phosphite (218)



Chemical Formula: $\text{C}_{61}\text{H}_{48}\text{FeNO}_3\text{PSi}_2$
Molecular Weight: 986,03

The macrocyclic phosphite **218** was obtained from 1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(triphenylsilyl)phenyl]ferrocene **217**, following the general procedure **A** for macrocyclisation reactions, **218** was obtained as an orange solid (191 mg, 40% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.69-7.62 (m, 12H), 7.47-7.36 (m, 18H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.30 (bs, 3H), 4.23 (bs, 1H), 4.19 (bs, 2H), 3.49 (dtd, *J* = 10.5, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 3.26 (dtd, *J* = 10.5, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

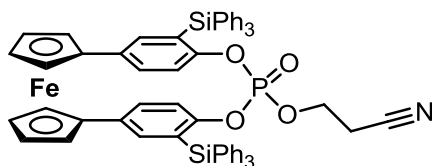
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 158.7 (C), 155.0 (C), 136.7 (CH), 136.5 (CH), 136.2 (CH), 135.4 (CH), 134.5 (C), 134.2 (C), 129.2 (CH), 129.5 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (C), 125.4 (CH), 125.0 (C), 121.5 (C), 117.3 (CH), 117.0 (CN), 116.9 (CH), 88.0 (C), 87.2 (C), 69.2 (CH), 69.1 (CH), 68.1 (CH), 67.7 (CH), 67.0 (CH), 65.5 (CH), 65.4 (CH), 57.5 (CH₂), 19.6 (CH₂).

³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ 132.0 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₃H₃₂FeNO₃P [M+H]⁺ : 985.2260, found : 985.2355.

IR : ν_{max} = 3072, 1735, 1588, 1561, 1497, 1429, 1264, 1216, 1187, 1110, 1030, 1002, 908, 867, 812, 728, 697.

Triphenylsilyl-substituted phosphate (219)



Chemical Formula: C₆₁H₄₈FeNO₄PSi₂

Molecular Weight: 1002,03

The phosphate **219** was obtained from the macrocyclic phosphite **218**, following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, **219** was obtained as an orange solid (160 mg, 100% yield).

Separation of enantiomers by HPLC : CHIRALPAK® ID column, semi-preparative column (250 x 10 mm, 5 mic) at 30 °C and a mixture of THF/*n*-heptane : 15:85 flow rate 4.7 mL/min, [260 nm].

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.75-7.70 (m, 12H), 7.49-7.37 (m, 18H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.38 (bs, 1H), 4.31 (bs, 3H), 4.21 (bs, 2H), 3.75-3.51 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 155.6 (d, *J*_(p-c) = 6.0 Hz, C), 153.8 (d, *J*_(p-c) = 8.2 Hz, C), 136.6 (CH), 136.3 (CH), 136.0 (CH), 134.7 (C), 134.4 (CH), 133.6 (C), 130.7 (C), 129.9 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 124.9 (d, *J*_(p-c) = 5.5 Hz, C), 122.6 (CH), 122.2 (d, *J*_(p-c) = 10.9

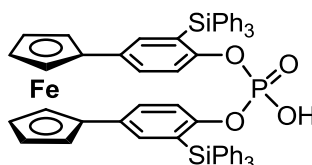
Hz, C), 118.7 (CH), 116.0 (CN), 86.6 (C), 69.4 (CH), 69.3 (CH), 68.4 (CH), 67.4 (CH), 66.9 (CH), 65.5 (CH), 62.2 (d, $J_{(P-C)} = 4.4$ Hz, CH₂), 19.1 (d, $J_{(P-C)} = 6.0$ Hz, CH₂).

³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ -13.1 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₆₁H₄₈FeNO₄PSi₂ [M]⁺ : 1001.2209, found : 1001.2336.

IR : ν_{max} = 3049, 1734, 1589, 1568, 1500, 1428, 1294, 1204, 1107, 1046, 823, 791, 743, 697.

Triphenylsilyl-substituted phosphoric acid (220)



Chemical Formula: C₅₈H₄₅FeO₄PSi₂

Molecular Weight: 948,97

The phosphoric acid **220** was obtained from the phosphate **219**, following the general procedure **D** for deprotection of hydroxyl-propionitrile chain reactions, **220** was obtained as an orange solid (66 mg, 100% yield).

The phosphoric acid **(+)-220** was obtained from the phosphate **243a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **(+)-220** was obtained as an orange solid (55 mg, 82% yield). ²⁰
[α]_D²⁰ = +744 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 12H), 7.44-7.38 (m, 18H), 7.06 (bs, 2H), 6.20 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

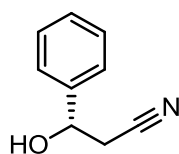
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) : δ 155.9 (C), 136.0 (CH), 134.6 (CH), 134.0 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.7 (CH), 122.2 (d, $J_{(P-C)} = 7.4$ Hz, C), 120.7 (CH), 86.3 (C), 68.9 (CH), 68.0 (CH), 66.7 (CH), 64.5 (CH).

³¹P NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ -12.9.

HRMS (ESI) calcd. for C₅₈H₄₆NFeO₄PSi₂ [M+H]⁺ : 949.2022, found : 949.2071.

IR : ν_{max} = 3048, 2923, 2853, 1645, 1568, 1498, 1486, 1449, 1428, 1402, 1375, 1315, 1261, 1187, 1107.

²⁰
[α]_D²⁰ = +744 (c = 1.0, CHCl₃).

(S)-2-Cyano-1-phenylethanol (222)Chemical Formula: C₉H₉NO

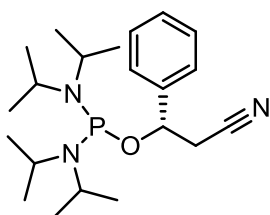
Molecular Weight: 147,17

CAS Registry Number: [56751-12-3]. (*R*)-(-)-2-Chloro-1-phenylethanol **221** (10.1 g, 64.5 mmol) commercially available from ALFA-AESAR (ChiPros 98% e.e.) and potassium cyanide (4.62 g, 70.9 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in EtOH (100 mL) and water (4.6 mL). The mixture was warmed to 80 °C and stirred for 3 h. After cooling to room temperature, dry silica was added to the mixture and the solvents were removed under reduced pressure until the silica is dry and free-flowing. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 80:20 to 60:40). The product **222** was obtained as a colorless oil (6.95 g, 74% yield).

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.01 (td, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 141.2 (C), 129.1(CH), 129.0(CH), 125.7(CH), 117.5 (CN), 70.3 (CH), 28.1(CH₂).

²⁰[α]_D = -57 (*c* = 1, CHCl₃). [Lit. ²⁰[α]_D = -60 (*c* = 1, CHCl₃)].

(S)-2-Cyano-1-phenylethyl *N,N,N',N'*-tetra-*iso*-propylphosphordiamidite ((S)-224)Chemical Formula: C₂₁H₃₆N₃OP

Molecular Weight: 377,50

(*S*)-2-Cyano-1-phenylethanol **222** (5.90 g, 40.1 mmol) was dissolved in dry diethyl oxide (90 mL), treated with anhydrous triethylamine (6.20 mL, 44.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled to 0°C. To this solution was added dropwise *via* cannula a solution of bis(diisopropylamino)chlorophosphine **223** (10.70 g, 40.1 mmol, 1.0 eq.) in dry diethyl oxide (60 mL) and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for one night. The white solid (triethylamine-HCl salt) was filtered off and the solvent of the filtrate was removed under reduced pressure to furnish (*S*)-**224** as a white solid (12.20 g, 81% yield) after purification on silica gel (Eluent : Heptane/Ethyl acetate/NEt₃ from 70:30:1).

¹H NMR (500.2 MHz, CDCl₃) : 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d_(P-H)dd, *J* = 11.4, 6.2, 5.0 Hz, 1H), 3.58 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.49 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.48 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.3, 5.0 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 141.2 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 117.3 (CN), 71.3 (d, *J*_(P-C) = 18.6 Hz, CH), 45.4 (CH), 45.2 (CH), 45.0 (CH), 44.8 (CH), 28.6 (d, *J*_(P-C) = 4.4 Hz, CH₂), 24.7 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.3 (CH₃).

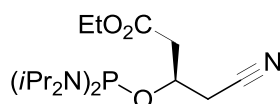
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ 114 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₂₁H₃₆N₃OP [M+H₂O+H]⁺ : 396.2780, found : 396.2809.

IR : ν_{max} = 2970, 2930, 2870, 1496, 1456, 1394, 1363, 1184, 1157, 1117, 1050, 1024, 955.

[α]_D²⁰ = +37 (*c* = 1, CHCl₃).

(*R*)-Ethyl 3-((bis(diisopropylamino)phosphino)oxy)-4-cyanobutanoate ((*R*)-226)



Chemical Formula: C₁₉H₃₈N₃O₃P
Molecular Weight: 387,50

To a suspension of bis(diisopropylamino)chlorophosphine (850 mg, 3.18 mmol) in dry ether (10 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of ethyl (*R*)-4-cyano-3-hydroxybutyrate (***R***-225 (500 mg, 3.18 mmol) and triethylamine (488 μL, 3.50 mmol) in dry ether (5 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The white solid was filtered off, the solution was evaporated under reduced pressure to afford the desired phosphorodiamidite (***R***-226 (1.05 g, 85% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ = 4.22-4.17 (m, 1H, OCH), 4.15-4.10 (m, 2H, OCH₂), 3.55-3.47 (m, 4H, NCH), 2.86 (d, *J* = 15.9, 4.8 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 15.9, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me), 1.17-1.15 (24H, CHMe₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 170.1 (CO), 116.9 (CN), 65.6 (d, *J* = 18.9 Hz, OCH), 60.5 (CH₂), 44.8 (NCH), 44.6 (NCH), 39.5 (CH₂), 39.4 (CH₂), 24.3 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

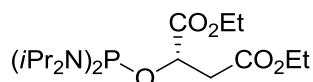
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ = 113.0 ppm

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₄₁N₃O₄P [M+H₂O+H]⁺, 406.2835. Found : 406.2831.

IR : ν_{max} = 2969, 2932, 2872, 1733, 1459, 1392, 1378, 1363, 1310, 1183, 1116, 1055, 1023, 954, 867, 708

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16$ ($c = 1.5$, CHCl_3).

(S)-Diethyl malate *N,N,N',N'*-tetraisopropylphosphorodiamidite ((S)-228)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
Molecular Weight: 420,53

To a suspension of bis(diisopropylamino)chlorophosphine (700 mg, 2.60 mmol) in dry ether (8 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of ethyl *L*-(-)-malate **227** (500 mg, 2.60 mmol) and triethylamine (399 μL , 2.86 mmol) in dry ether (4 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The white solid was filtered off, the solution was evaporated under reduced pressure to afford the desired phosphorodiamidite **(S)-228** (1.02 g, 92% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) : δ = 4.52-4.44 (m, 1H, OCH), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.60-3.47 (m, 4H, NCH), 2.87 (dd, $J = 15.2$, 6.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.2$, 6.6 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 6H, Me), 1.17 (s, 12H, CHMe_2), 1.15 (s, 12H, CHMe_2).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ = 172.1 (CO), 170.3 (CO), 69.6 (d, $J = 18.2$ Hz, OCH), 61.0 (CH_2), 60.7 (CH_2), 45.1 (NCH), 44.9 (NCH), 39.5 (d, $J = 4.6$ Hz, CH_2), 24.5 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.3 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).

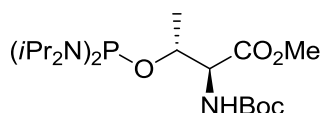
^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ = 118.9 ppm.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 439.2937. Found : 439.2939.

IR : ν_{max} = 2970, 2934, 2873, 1737, 1464, 1369, 1245, 1180, 1157, 1116, 1095, 1024, 1024, 953, 867.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.5$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-threonine methyl ester *N,N,N',N'*-tetraisopropylphosphorodiamidite ((2S,3R)-230)**



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$
Molecular Weight: 463,60

To a suspension of bis(diisopropylamino)chlorophosphine (2.0 g, 7.55 mmol) in dry ether (23 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-threonine methyl ester **229** (1.76 g, 7.55 mmol) and triethylamine (1.2 mL, 8.31 mmol) in dry ether (12 mL). The mixture was allowed to

warm to room temperature and stirred overnight. The white solid was filtered off, the solution was evaporated under reduced pressure to afford the desired phosphorodiamidite (**2S,3R**)-**230** (3.5 g, 100% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 5.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H, OCH), 4.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H, Me), 3.53-3.40 (m, 4H, NCH), 1.45 (s, 9H, CMe₃), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me), 1.18-1.15 (m, 24H, CHMe₂)

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 171.5 (CO), 156.1 (CO), 79.5 (CMe₃), 69.9 (d, *J* = 16.6 Hz, OCH), 59.0 (d, *J* = 4.1 Hz, CH), 52.0 (OCH₃), 44.9 (NCH), 44.7 (NCH), 44.5 (NCH), 28.3 (CMe₃), 24.5 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 19.3 (d, *J* = 8.1 Hz, CH₃).

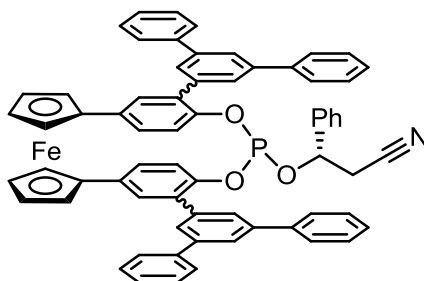
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ = 111.4 ppm

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₄₉N₃O₆P [M+H₂O+H]⁺, 482.3359. Found : 482.3344.

IR : ν_{max}=3447, 2968, 2930, 1758, 1717, 1485, 1460, 1362, 1318, 1183, 1156, 1118, 1087, 1069, 1024, 1002, 953, 902, 866

[α]_D²⁰ = +7.0 (*c* = 1.5, CHCl₃).

Terphenyl-substituted phosphite (234)



Chemical Formula: C₆₇H₄₈FeNO₃P

Molecular Weight: 1001.92

The macrocyclic phosphites **234** were obtained from 1,1'-bis-[4-(hydroxy)-3-(3',5'-diphenyl)-phen-1-yl]-ferrocene **205**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 6:4 mixture of diastereoisomers as an orange solid with (705 mg, 38% yield).

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 8.13 (bs, 0.6H), 8.11 (bs, 0.4H), 8.03 (bs, 1H), 8.01-7.80 (m, 12H), 7.76-7.58 (m, 12H), 7.44-7.14 (m, 7H), 6.92-6.84 (m, 1.4H), 6.68-6.53 (m, 2.6H), 5.70 (d_(P-H)dd, *J* = 9.2, 5.6, 5.3 Hz, 0.6H), 5.57 (d_(P-H)dd, *J* = 8.5, 7.0, 4.3 Hz, 0.4H), 4.76 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.96 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 0.4H), 2.73 (dd, *J* = 16.6, 4.3 Hz, 0.4H), 2.56 (dd, *J* = 16.6, 5.6 Hz, 0.6H), 2.35 (dd, *J* = 16.6, 5.3 Hz, 0.6H).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ 133.0 and 131 ppm.

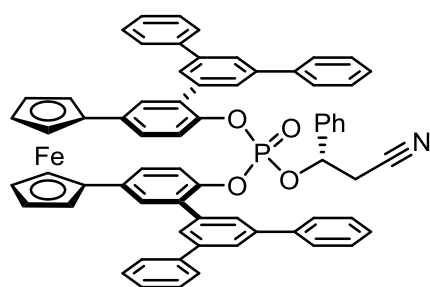
HRMS (ESI) calcd. for C₆₇H₄₉FeNO₃P [M+H]⁺ : 1002.2799, found : 1002.2784.

Terphenyl-substituted phosphate(235a and 235b)

Chemical Formula: C₆₇H₄₈FeNO₄P

Molecular Weight: 1017,92

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **235a** and **235b** were obtained in 6:4 mixture of diastereoisomers. They were separated by purification on TELEDYNE ISCO CombiFlash® system using a normal-phase INTERCHIM column (eluent: toluene/heptane/THF gradient from 65:35:0 to 65:35:1.5). **235a** (309 mg, 43% yield): $[\alpha]_D^{20} +918$ ($c = 1$, CHCl₃); **235b** (215 mg, 30% yield): $[\alpha]_D^{20} -710$ ($c = 1$, CHCl₃).



• (S,R_p,R_p) diastereomer

The less polar diastereoisomer **235a** was obtained as an orange solid

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (bs, 1H), 7.86-7.63 (m, 13H), 7.62-7.33 (m, 12H), 7.24-6.95 (m, 8H), 6.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.33 (bs, 2H), 5.35 (d_(P-H)t, $J = 6.0$, 6.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.64 (dd, $J = 16.0$, 6.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16.0$, 6.0 Hz, 1H).

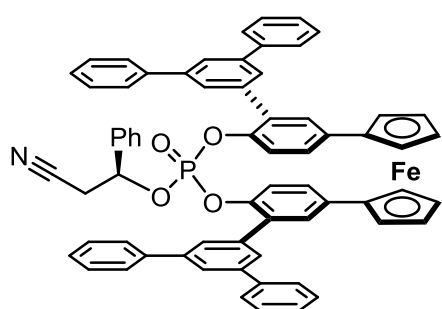
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 147.0 (d, $J_{(P-C)} = 6.9$ Hz, C), 145.9 (d, $J_{(P-C)} = 9.5$ Hz, C), 142.5 (C), 142.1 (C), 141.4 (C), 140.7 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 136.3 (C), 133.5 (C), 132.1 (d, $J_{(P-C)} = 6.5$ Hz, C), 131.5 (C), 130.9 (C), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 115.3 (CN), 85.9 (C), 85.8 (C), 76.8 (CH), 70.0 (CH), 69.3 (CH), 67.0 (CH), 66.8 (CH), 65.7 (CH), 65.5 (CH), 27.2 (d, $J_{(P-C)} = 7.2$ Hz, CH₂).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₆₇H₄₉FeNO₄P [M+H]⁺ : 1018.2749, found : 1018.2766.

IR : ν_{max} = 3058, 2955, 2924, 2854, 1716, 1684, 1595, 1512, 1498, 1455, 1414, 1302, 1267, 1231, 1205, 1183, 1136, 1078, 1035, 934, 877.

$[\alpha]_D^{20} +918$ ($c = 1$, CHCl₃).



• (*S,S_p,S_p*) diastereomer

The more polar diastereoisomer **235b** was obtained as an orange solid

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 8.08 (bs, 1H), 7.94-7.76 (m, 13H), 7.72-7.45 (m, 12H), 7.36-7.17 (m, 7H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (d_(P-H)dd, *J* = 8.8, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.80 (dd, *J* = 16.5, 4.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.5, 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 146.8 (d, *J*_(P-C) = 9.9 Hz, C), 146.6 (d, *J*_(P-C) = 9.7 Hz, C), 142.6 (C), 142.4 (C), 141.3 (C), 140.7 (C), 138.5 (C), 137.8 (C), 136.0 (d, *J*_(P-C) = 4.8 Hz, C), 132.7 (d, *J*_(P-C) = 6.7 Hz, C), 132.4 (d, *J*_(P-C) = 4.6 Hz, C), 131.5 (C), 131.0 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 122.3 (CH), 120.4 (CH), 115.2 (CN), 85.7 (C), 85.6 (C), 76.2 (d, *J*_(P-C) = 4.9 Hz, CH), 70.0 (CH), 69.4 (CH), 66.9 (CH), 66.7 (CH), 65.6 (CH), 26.3 (d, *J*_(P-C) = 5.6 Hz, CH₂).

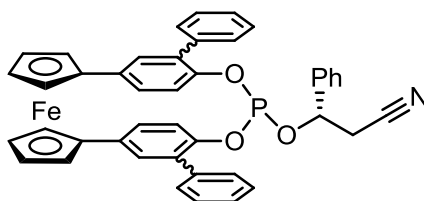
³¹P NMR (121.5 Hz, CDCl₃) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₆₇H₄₉FeNO₄P [M+H]⁺ : 1018.2749, found : 1018.2745.

IR : ν_{max} = 3035, 2926, 2855, 1595, 1513, 1456, 1414, 1297, 1232, 1206, 1036, 1009, 966, 937, 877.

[α]_D²⁰ -710 (*c* = 1, CHCl₃).

Phenyl-substituted phosphite (**236**)



Chemical Formula: C₄₃H₃₂FeNO₃P
Molecular Weight: 697,54

The macrocyclic phosphites **236** were obtained from 1,1'-bis-(4-hydroxy-3-phenyl-1-phenyl)-ferrocene **161**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 1:1 mixture of diastereoisomers **236** as an orange solid (1.05 g, 42% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.60-7.25 (m, 14H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.61-6.53 (m, 1H), 6.44-6.15 (m, 3H), 5.46-5.32 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.50 (bs, 3H), 4.39 (bs, 2H), 4.35 (bs, 2H), 2.81-2.60 (m, 2H).

³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ 131.2 and 130.9 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₃H₃₂FeNO₃P [M+H]⁺ : 698.1547, found : 698.1486.

IR : ν_{max} = 3031, 2926, 2855, 1604, 1512, 1495, 1457, 1412, 1260, 1212, 1134, 1036, 1000, 906, 863, 820.

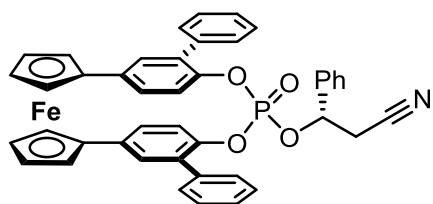
Phenyl-substituted phosphate (237a and 237b)

Chemical Formula: C₄₃H₃₂FeNO₄P

Molecular Weight: 713,54

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **237a** and **237b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as an orange solid.

The phosphates **237a** and **237b** were separated by semi-preparative HPLC SiO₂ column (250 x 10 mm, 5 mic), Eluent : Toluene/Heptane/THF 85:9:6. Retention times 10.0 min, **237a** (350mg, 33% yield) : $[\alpha]_D^{20} = +877$ (c = 1, CHCl₃); 13.0 min, **237b** (400mg, 37% yield): $[\alpha]_D^{20} = -871$ (c = 1, CHCl₃).



- (S,R_p,R_p) diastereomer

The less polar diastereoisomer **237a** was obtained as an orange solid

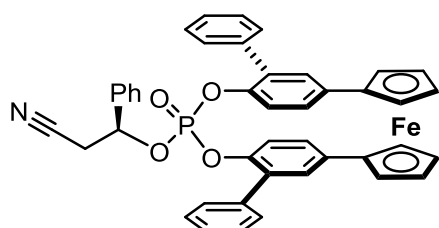
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 7H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.98 (bs, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (d_(P-H)t, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.83 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 146.8 (d, J_(P-C) = 6.4 Hz, C), 145.9 (d, J_(P-C) = 8.6 Hz, C), 137.2 (C), 136.5 (C), 133.9 (C), 132.4 (d, J_(P-C) = 7.5 Hz, C), 131.3 (C), 130.5 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 115.5 (CN), 85.8 (C), 76.6 (d, J_(P-C) = 6.6 Hz, CH), 69.9 (CH), 69.8 (CH), 69.3 (CH), 66.6 (CH), 66.5 (CH), 65.6 (CH), 65.4 (CH), 27.6 (d, J_(P-C) = 8.8 Hz, CH₂).

³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₃H₃₃FeNO₄P [M+H]⁺ : 714.1497, found : 714.1487.

IR : ν_{max} = 3031, 3057, 2961, 2925, 1732, 1599, 1574, 1512, 1495, 1457, 1412, 1303, 1261, 1211, 1055, 1036, 1022, 930.

20[α]_D = +877 (*c* = 1, CHCl₃).

- (*S,S_p,S_p*) diastereomer

The more polar diastereoisomer **237b** was obtained as an orange solid

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) : δ 7.60-7.30 (m, 13H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.99 (bs, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (dd_(P-H)d, *J* = 7.4, 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (bs, 2H), 4.50 (bs, 2H), 4.40 (bs, 2H), 4.38 (bs, 2H), 2.67 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.5, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 146.6 (C), 146.5 (C), 137.5 (C), 136.9 (C), 136.4 (C), 133.1 (C), 132.6 (C), 131.1 (C), 130.8 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 122.0 (CH), 120.5 (CH), 115.6 (CN), 85.8 (C), 76.2 (d, *J*_(P-C) = 5.4 Hz, CH), 69.9 (CH), 69.3 (CH), 66.7 (CH), 66.6 (CH), 65.6 (CH), 65.5 (CH), 26.7 (d, *J*_(P-C) = 6.5 Hz, CH₂).

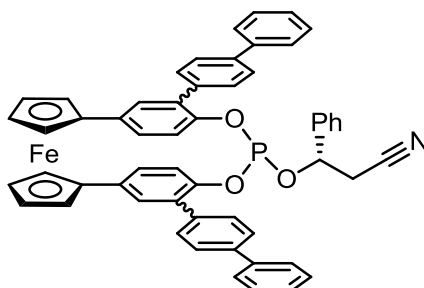
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₃H₃₃FeNO₄P [M+H]⁺ : 714.1497, found : 714.1498.

IR : ν_{max} = 3056, 3031, 2926, 2854, 1732, 1600, 1574, 1512, 1495, 1457, 1412, 1294, 1262, 1211, 1129, 1037, 1014, 973, 936, 822.

20[α]_D = -871 (*c* = 1, CHCl₃).

4-Biphenyl-substituted phosphite (238)



Chemical Formula: C₅₅H₄₀FeNO₃P
Molecular Weight: 849,73

The macrocyclic phosphites **238** were obtained from 1,1'-bis-(4-hydroxy-3-(4-biphenyl)-1-phenyl)-ferrocene **174**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 1:1 mixture of diastereoisomers as an orange solid with (65 mg, 44% yield).

^1H NMR (500.2 MHz, CDCl_3) : 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 7H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 6H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (bs, 1.5H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.49-6.36 (m, 2.5H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 5.55-5.48 (m, 1H), 4.58 (s, 1.5H), 4.54 (s, 2H), 4.52 (s, 0.5H), 4.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ 131.8 and 131.2 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{FeNO}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 850.2173, found : 850.2178.

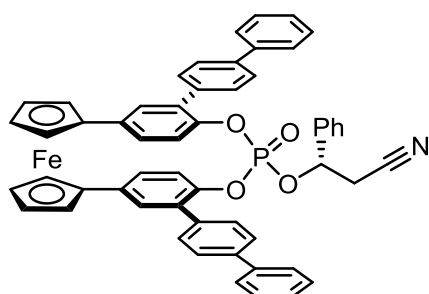
IR : ν_{max} = 3030, 2927, 2854, 1734, 1600, 1507, 1488, 1457, 1373, 1255, 1214, 1190, 1127, 1008, 907, 840.

4-Biphenyl-substituted phosphate (239a and 239b)

Chemical Formula: $\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{FeNO}_4\text{P}$

Molecular Weight: 865,73

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **239a** and **239b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers. They were separated by purification on TELEDYNE ISCO CombiFlash® system using a normal-phase INTERCHIM column (eluent: toluene/heptane/THF gradient from 6:3:0 to 6:3:2). **239a** (25 mg, 38% yield) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1151$ (c = 0.5, CHCl_3); **239b** (24 mg, 36% yield) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1138$ (c = 0.5, CHCl_3).



- **(S,R_p,R_p) diastereomer**

The less polar diastereoisomer **239a** was obtained as an orange solid

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 7.78-7.66 (m, 8H), 7.60-7.26 (m, 13H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.04 (bs, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (bs, 2H), 5.47 ($d_{(\text{P-H})}$ t, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.58 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.44 (bs, 2H), 4.42 (bs, 2H), 2.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

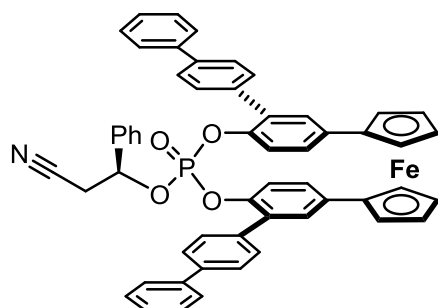
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 147.0 (d, $J_{(\text{P-C})}$ = 7.3 Hz, C), 146.2 (d, $J_{(\text{P-C})}$ = 10.5 Hz, C), 141.0 (C), 140.9 (C), 140.7 (C), 140.6 (C), 136.6 (C), 136.3 (C), 136.2 (C), 133.4 (C), 131.9 (d, $J_{(\text{P-C})}$ = 7.9 Hz, C), 132.0 (C), 131.9 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 122.3 (CH), 120.4 (CH), 115.6 (CN), 86.5 (C), 86.4 (C), 76.7 (C), 70.1 (CH), 69.5 (CH), 66.9 (CH), 66.7 (CH), 65.8 (CH), 65.7 (CH), 27.6 (d, $J_{(\text{P-C})}$ = 7.3 Hz, CH_2).

^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{FeNO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 866.2123, found : 866.2188.

IR : $\nu_{\max}$ = 3032, 2967, 2926, 2855, 1601, 1508, 1488, 1458, 1399, 1367, 1304, 1258, 1212, 1185, 1128, 1055, 1034, 1022, 978, 934, 842, 768.

[α]_D²⁰ +1151 (c = 0.5, CHCl₃).



• (**R,S_p,S_p**) diastereomer

The more polar diastereoisomer **239b** was obtained as an orange solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.751-7.63 (m, 8H), 7.57-7.29 (m, 11H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.07 (bs, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.56 (d_(P-H)dd, J = 8.1, 6.9, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.70 (dd, J = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 16.5, 6.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 147.2 (d, $J_{(P-C)}$ = 9.6 Hz, C), 147.0 (d, $J_{(P-C)}$ = 10.3 Hz, C), 141.4 (C), 141.3 (C), 141.2 (C), 140.9 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 133.2 (d, $J_{(P-C)}$ = 6.9 Hz, C), 132.7 (d, $J_{(P-C)}$ = 6.0 Hz, C), 131.7 (C), 131.4 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 122.6 (CH), 120.9 (CH), 116.0 (CN), 86.5 (C), 86.4 (C), 76.8 (d, $J_{(P-C)}$ = 5.5 Hz, CH), 70.5 (CH), 69.9 (CH), 67.2 (CH), 67.1 (CH), 66.1 (CH), 27.2 (d, $J_{(P-C)}$ = 7.7 Hz, CH₂).

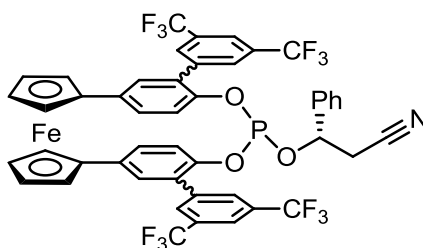
³¹P NMR (121.5 Hz, CDCl₃) : δ -15 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₅₅H₄₀FeNO₄P [$M+H$]⁺ : 866.2123, found : 866.2147.

IR : $\nu_{\max}$ = 3030, 2925, 2853, 1730, 1600, 1508, 1488, 1457, 1294, 1254, 1211, 1184, 1130, 1034, 1007, 971, 934, 840, 820.

[α]_D²⁰ -1138 (c = 0.5, CHCl₃).

3',5'-Bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted phosphite (240)



Chemical Formula: C₄₇H₂₈F₁₂FeNO₃P
Molecular Weight: 969,53

The macrocyclic phosphites **240** were obtained from 1,1'-bis-{4-hydroxy-3-[3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl]phenyl}ferrocene **210**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 7:3 mixture of diastereoisomers as an orange solid (230 mg, 20% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.06-7.83 (m, 6H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 0.7H), 7.09-7.04 (m, 1.3H), 6.95-6.91 (m, 1.3H), 6.87 (bs, 0.7H), 6.55-6.38 (m, 3.3H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.7H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.58 (bs, 2H), 4.55 (bs, 2H), 4.47 (bs, 2H), 4.42 (bs, 2H), 2.75 (dd, *J* = 16.5, 5.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H).

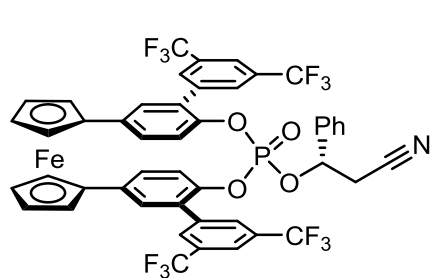
³¹PNMR (200 Hz, CDCl₃) : δ 140.9 (Min), 132.2 (Maj).

HRMS (ESI) calcd. for C₄₇H₂₉FeNO₃PF₁₂ [MH]⁺ : 970.1098, found : 970.1043.

3',5'-Bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted phosphate (241a and 241b)

Chemical Formula: C₄₇H₂₈F₁₂FeNO₄P
Molecular Weight: 985,53

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **241a** and **241b** were obtained in 7:3 mixture of diastereoisomers. They were separated by purification on TELEDYNE ISCO CombiFlash® system using a normal-phase INTERCHIM column (eluent: toluene/heptane/THF gradient from 70:30:0 to 70:30:1). **241a** (115 mg, 49% yield) : [α]_D²⁰ +722 (*c* = 1, CHCl₃); **241b** (35 mg, 15% yield) : [α]_D²⁰ -737 (*c* = 1, CHCl₃).



• (S,R_p,R_p) diastereomer

The less polar diastereoisomer **241a** was obtained as an orange solid

¹H NMR (500.2 MHz, CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 3H), 7.96 (s, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (d_(P-H)t, *J* = 7.7, 6.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 146.6 (d, *J*_(P-C) = 5.6 Hz, C), 145.2 (d, *J*_(P-C) = 8.7 Hz, C), 139.4 (C), 138.8 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 132.3 (q, *J*_(F-C) = 33.9 Hz, C), 132.7 (C), 132.0 (q, *J*_(F-C) = 33.6 Hz, C), 131.6 (C), 131.2 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (q, *J*_(F-C) = 273.0 Hz, CF₃), 123.5 (q, *J*_(F-C) = 273.0 Hz, CF₃), 123.3 (CH), 121.8 (CH), 120.0 (CH), 115.1 (CN), 85.3 (C), 85.2 (C), 77.0 (d, *J*_(P-C) = 3.9 Hz, C), 70.4 (CH), 69.7 (CH), 67.4 (CH), 67.1 (CH), 65.7 (CH), 65.5 (CH), 27.5 (d, *J*_(P-C) = 7.7 Hz, CH₂).

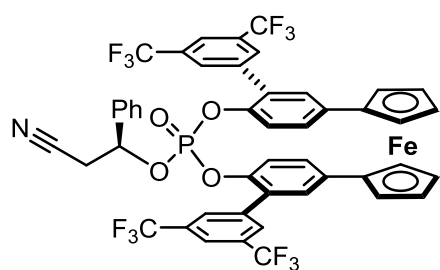
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ -12.4 ppm.

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) : -62.5 and -62.6 ppm

HRMS (ESI) calcd. for C₄₇H₂₉F₁₂FeNO₄P [M+H]⁺ : 986.0992, found : 986.1035.

IR : ν_{max} = 3089, 2929, 1723, 1621, 1604, 1514, 1457, 1414, 1373, 1277, 1179, 1130, 1052, 1037, 1016, 931, 900.

[α]_D²⁰ = +722 (c = 1, CHCl₃).



• (S,S_p,S_p) diastereomer

The more polar diastereoisomer **241b** was obtained as an orange solid.

¹H NMR (300.2 MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.67 (d_(P-H)t, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.7, 6.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ 146.6 (d, J_(P-C) = 5.6 Hz, C), 145.4 (d, J_(P-C) = 8.7 Hz, C), 139.3 (C), 138.8 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 132.7 (C), 132.3 (q, J_(F-C) = 33.3 Hz, C), 132.0 (q, J_(F-C) = 33.3 Hz, C), 131.7 (C), 131.2 (C), 131.1 (C), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 125.3 (C), 123.1 (CH), 121.8 (CH), 121.7 (CH), 120.2 (CH), 115.1 (CN), 85.3 (C), 85.2 (C), 76.7 (d, J_(P-C) = 3.3 Hz, C), 70.5 (CH), 70.4 (CH), 69.8 (CH), 67.3 (CH), 67.1 (CH), 65.7 (CH), 65.6 (CH), 27.0 (d, J_(P-C) = 6.3 Hz, CH₂).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ -12.2 ppm.

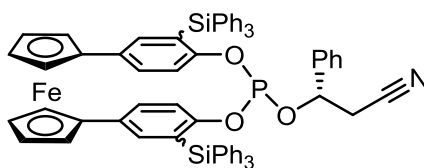
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) : -62.6 and -62.5 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₄₇H₂₉F₁₂FeNO₄P [M+H]⁺ : 986.0992, found : 986.1088.

IR : ν_{max} = 3089, 2931, 1719, 1620, 1604, 1514, 1457, 1413, 1373, 1277, 1180, 1130, 1051, 1037, 1015, 934, 900.

[α]_D²⁰ = -737 (c = 1, CHCl₃).

Triphenylsilyl-substituted phosphite (242)



Chemical Formula: $C_{67}H_{52}FeNO_3PSi_2$

Molecular Weight: 1062,12

The macrocyclic phosphites **242** were obtained from 1,1'-bis-[4-(hydroxy)-3-(triphenylsilyl)phenyl]ferrocene **217**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 6:4 mixture of diastereoisomers as an orange solid (155 mg, 29% yield).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.75-7.09 (m, 35H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.27-6.25 (m, 0.4H), 6.20-6.17 (m, 1H), 6.11-6.07 (1.6H), 5.40 (d, J = 8.5, 0.4H), 5.33 (d, J = 8.5, 0.6H), 5.04-5.00 (m, 0.6H), 4.90-4.85 (m, 0.4H), 4.41 (bs, 2H), 4.31 (bs, 1H), 4.26 (bs, 2H), 4.17 (bs, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.30 (dd, J = 16.8, 4.6 Hz, 0.4H), 2.25 (dd, J = 16.8, 7.6 Hz, 0.4H), 2.11 (dd, J = 16.4, 7.9 Hz, 0.6H), 1.86 (dd, J = 16.4, 3.8 Hz, 0.6H).

^{31}P NMR (200 Hz, $CDCl_3$) : δ 140.9 (Min), 132.2 (Maj).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{67}H_{53}FeNO_3PSi_2$ $[M+H]^+$: 1062.2651, found : 1062.2693.

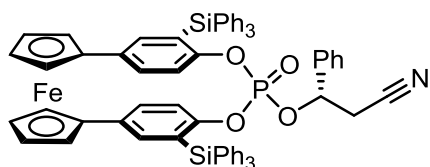
Triphenylsilyl-substituted phosphate (243a and 243b)

Chemical Formula: $C_{67}H_{52}FeNO_4PSi_2$

Molecular Weight: 1078,12

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **243a** and **243b** were obtained in 7:3 mixture of diastereoisomers. They were separated by purification on TELEDYNE ISCO CombiFlash® system using a normal-phase INTERCHIM column (eluents: toluene/heptane/THF gradient from 70:30:0 to 70:30:1). **243a** (72 mg, 46% yield) : $[\alpha]_D^{20} +653$ (c = 1, $CHCl_3$); **243b** (49 mg, 31% yield) : $[\alpha]_D^{20} -607$ (c = 1, $CHCl_3$).

- (S,S_p,S_p) diastereomer



The less polar diastereoisomer **243a** was obtained as an orange solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 7.55-7.35 (m, 23H), 7.05 (bs, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J

= 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, $J_{(H-P)} = 6.3$, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.48 (bs, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.29 (bs, 2H), 2.65 (dd, $J = 16.5$, 6.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 16.5$, 6.3 Hz, 1H).

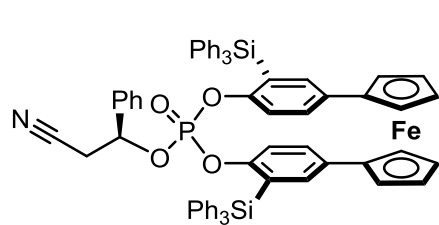
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 155.6 (C, $J_{(P-C)} = 5.5$ Hz, C), 153.5 (d, $J_{(P-C)} = 7.1$ Hz, C), 136.6 (CH), 136.2 (CH), 134.9 (C), 134.4 (CH), 133.3 (C), 130.7 (C), 129.8 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (d, $J_{(P-C)} = 3.0$ Hz, C), 123.5 (CH), 121.9 (d, $J_{(P-C)} = 11.7$ Hz, C), 118.3 (CH), 115.4 (CN), 86.5 (C), 74.7 (CH), 69.4 (CH), 69.2 (CH), 68.4 (CH), 67.4 (CH), 66.9 (CH), 65.5 (CH), 65.3 (CH), 27.1 (CH_2).

^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ -13.1 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{67}\text{H}_{53}\text{FeNO}_4\text{PSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1078.2600, found : 1078.2693.

IR : ν_{max} = 3069, 3047, 2924, 2854, 1588, 1568, 1499, 1428, 1292, 1205, 1108, 1035, 1011, 935, 826, 792, 743, 699.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +653 ($c = 1.0$, CHCl_3).



• **(S,R_p,R_p) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **243b** was obtained as an orange solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 7.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 7.57-7.50 (m, 12H), 7.41-7.38 (m, 5H), 7.35-7.30 (m, 8H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.23 (bs, 1H), 5.95 (bs, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.43 (bs, 3H), 4.35 (bs, 1H), 4.33 (bs, 1H), 2.35 (bd, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 16.6$, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 155.7 (d, $J_{(P-C)} = 5.9$ Hz, C), 153.7 (d, $J_{(P-C)} = 7.1$ Hz, C), 136.5 (CH), 136.3 (CH), 134.3 (CH), 133.4 (C), 130.5 (C), 130.0 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (d, $J_{(P-C)} = 4.4$ Hz, C), 123.2 (CH), 121.9 (d, $J_{(P-C)} = 12.2$ Hz, C), 118.2 (CH), 115.3 (CN), 87.1 (C), 74.8 (d, $J_{(P-C)} = 3.3$ Hz, CH), 69.6 (CH), 69.4 (CH), 68.6 (CH), 67.5 (CH), 66.9 (CH), 65.6 (CH), 65.4 (CH), 26.3 (CH_2).

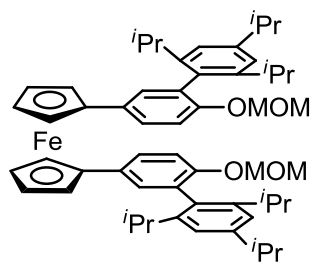
^{31}P NMR (200 Hz, CDCl_3) : δ -12.8 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{67}\text{H}_{53}\text{FeNO}_4\text{PSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1078.2600, found : 1078.2659.

IR : ν_{max} = 3069, 3048, 2924, 2854, 1588, 1568, 1498, 1428, 1291, 1262, 1205, 1108, 1035, 1009, 937, 825, 792, 742, 699.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -608 ($c = 1.0$, CHCl_3).

1,1'-Bis-[4-(methoxymethoxy)-3-(triisopropylphenyl)-1-phenyl]-ferrocene (244)

Chemical Formula: $C_{56}H_{70}FeO_4$

Molecular Weight: 863,00

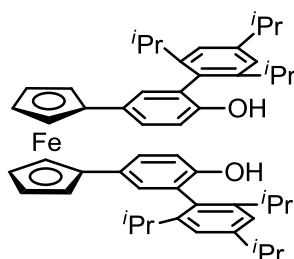
The bis-pinacolborate **201** (800mg, 1.13 mmol), 2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene (798 mg, 2.82 mmol, 2.5 eq.), $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (1.43 g, 4.51 mmol, 4 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (131 mg, 0.11 mmol, 10 mol%), 1,4-dioxane (12 mL) and water (3 mL) were introduced in a round bottomed flask. The flask was evacuated and refilled with argon (3 times). The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 110 °C for 16 h. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted three times with EtOAc (3x30 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc 97:3). The product **244** was obtained as an orange solid (295mg, 30% yield).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (bs, 2H), 7.08 (bs, 4H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 4H), 4.42 (s, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.35 (s, 6H), 2.97 (septuplet, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (septuplet, J = 6.9 Hz, 4H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.9 (C), 147.9 (C), 146.9 (C), 133.3 (C), 131.6 (C), 130.1 (C), 129.4 (CH), 125.6 (CH), 120.7 (CH), 114.3 (CH), 94.6 (CH_2), 71.3 (CH), 67.3 (CH), 56.1 (CH_3), 34.4 (CH), 30.9 (CH), 24.9 (CH_3), 24.3 (CH_3), 24.0 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd.for $C_{56}H_{71}FeO_4$ $[M+H]^+$: 863.4702, found : 863.4714.

1,1'-Bis-(4-hydroxy-3-(triisopropylphenyl)-1-phenyl)-ferrocene (245)

Chemical Formula: $C_{52}H_{62}FeO_2$

Molecular Weight: 774,89

To a solution of the MOM-protected diol **244** (290 mg, 0.336 mmol) in THF/water (7:2 mL), were added NaI (504 mg, 3.36 mmol, 10 eq.) and PTSA (192 mg, 1.01 mmol, 3 eq.) at room temperature. The mixture was heated at 60°C for 16 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and

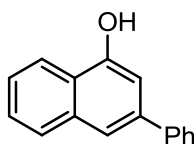
a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: heptane/EtOAc gradient from 97:3 to 95:5). The product **245** was obtained as an orange solid (175 mg, 67% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (bs, 2H), 7.24 (bs, 4H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.66 (bs, 2H), 4.42 (bs, 4H), 4.10 (bs, 4H), 3.00 (septuplet, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (septuplet, J = 6.9 Hz, 4H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 151.8 (C), 149.7 (C), 148.5 (C), 130.4 (C), 129.5 (C), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (C), 121.7 (CH), 114.9 (CH), 86.2 (C), 70.8 (C), 67.2 (C), 34.5 (CH), 30.7 (CH), 24.8 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.1 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{FeO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 775.4177, found : 775.4133.

3-Phenylnaphthalen-1-ol (**248**)



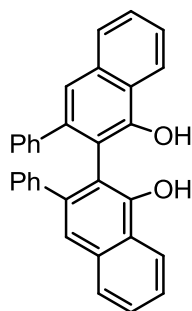
Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}$

Molecular Weight: 220,27

CAS Registry Number: [30069-65-9]. To a three-necked flask equipped with a reflux condenser, under argon, aluminium trichloride (13.0 g, 97.8 mmol, 1.74 eq.) was diluted in benzene (80 mL). Then, 4-chloronaphthalen-1-ol **247** (10.0 g, 56.2 mmol, 1 eq.) in benzene (100 mL) was added dropwise, via a dropping funnel over 30 minutes at 80 °C. After addition, the solution was stirred at 80 °C for 1 h. Then, after cooling, HCl 6N (100 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with DCM (2 times). The organic phases were washed with water, with a saturated solution of NaHCO_3 , and another time with water. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford, without purification, the desired product **248** as a brown solid (12.1 g, 98% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H).

3,3'-diphenyl-[2,2'-binaphthalene]-1,1'-diol ((±)-126)

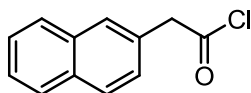


Chemical Formula: C₃₂H₂₂O₂
Molecular Weight: 438,52

3-Phenylnaphthalen-1-ol **248** (2.0 g, 9.08 mmol, 1 eq.) was introduced into a three-necked flask equipped with a reflux condenser and flushed with air during all the experiment. The mixture was stirred at 180 °C for 24h. Then, silica was added and the crude was subjected to column chromatography (eluent: heptanes/ethyl acetate 95:5) to obtain the desired product **(±)-126** as a brown solid (515 mg, 26% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.39-8.35 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.33 (s, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 5.86 (s, 2H).

2-(Naphthalen-2-yl)acetyl chloride (250)

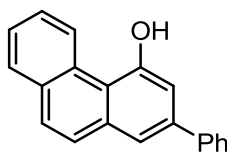


Chemical Formula: C₁₂H₉ClO
Molecular Weight: 204,65

CAS Registry Number: [37859-25-9]. 2-(naphthalen-2-yl)acetic acid **249** (10.0 g, 53.8 mmol, 1.0 eq.) and SOCl₂ (14.0 mL, 193.7 mmol, 3.6 eq.) were introduced to a round bottom flask equipped with a reflux condenser. The solution was stirred at 80 °C for 1 h. Then, excess of SOCl₂ was evaporated under reduced pressure to afford, without purification, the desired product **250** as a grey solid (11.0 g, 100% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.88-7.80 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H).

2-Phenylphenanthren-4-ol (252)

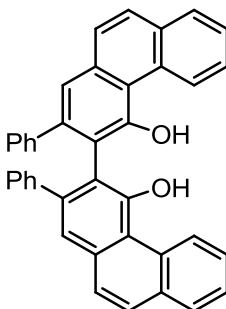
Chemical Formula: C₂₀H₁₄O

Molecular Weight: 270,32

CAS Registry Number: [175223-64-0]. 2-(naphthalen-2-yl)acetyl chloride **250** (11.0 g, 53.8 mmol, 1 eq.) and phenylacetylene (3.6 mL, 32.4 mmol, 0.6 eq.) were introduced to a round bottom flask equipped with a reflux condenser. The mixture was stirred at 185 °C for 32 h. Then, after cooling, potassium hydroxide (3.01 g, 53.8 mmol, 1 eq.) was added, followed by methanol (140 mL), water (70 mL), and dichloromethane (30 mL) for the solubility. The solution was stirred at 40 °C for 20 h. The aqueous layer was extracted with DCM (3 times) and the organic phases were dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the crude was purified on silica gel (eluent: heptanes/DCM 70:30) to obtain the desired product **252** as a brown solid (2.1 g, 15% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 5H), 7.68 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H).

2,2'-diphenyl-[3,3'-biphenanthrene]-4,4'-diol ((±)-120)

Chemical Formula: C₄₀H₂₆O₂

Molecular Weight: 538,63

2-Phenylphenanthren-4-ol **252** (2.0 g, 3.71 mmol, 1 eq.) was introduced to a three-necked flask equipped with a reflux condenser and flushed with air during all the experiment. The mixture was stirred at 200 °C for 20 h. Then, silica was added and the crude was subjected to column chromatography (eluent: heptanes/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 95:5) to obtain the desired product **(±)-120** as a white solid (185 mg, 10% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.63 (m, 6H), 7.46 (s, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.64 (s, 2H).

**(3S)-3-((4-Oxidodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)oxy)-3-phenylpropanenitrile
(254a and 254b)**

Chemical Formula: C₂₉H₂₀NO₄P

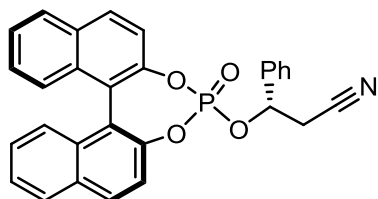
Molecular Weight: 477,45

The macrocyclic phosphites **253** were obtained from *rac*-BINOL **95**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, at reflux of dichloroethane instead of dichloromethane, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification.

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **254a** and **254b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **254a** and **254b** were separated by semi-preparative HPLC SiO₂ column (250 x 10 mm, 5 mic), Eluent : Heptane/Ethyl acetate, gradient from 8:2 to 4:6. Retention times 16.7 min, **254a** (40 mg, 21% yield on 2 steps) : $[\alpha]_D^{20} = +296$ (*c* = 1, CHCl₃); 17.7 min, **254b** (48 mg, 25% yield on 2 steps):

$[\alpha]_D^{20} = -329$ (*c* = 1, CHCl₃).



• **(S,S_a) diastereomer**

The less polar diastereoisomer 254a was obtained as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36–7.27 (m, 9H), 5.89 (ddd, *J*_{H,P} = 7.6 Hz, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 1H, OCH), 3.10 (dd, *J* = 16.9, 5.3 Hz, 1H, CH₂CN), 3.01 (dd, *J* = 16.9, 6.5 Hz, 1H, CH₂CN).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) : δ = 147.5 (d, *J*_{C-P} = 11.8 Hz, C-O), 146.2 (d, *J*_{C-P} = 8.2 Hz, C-O), 136.6 (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz, C_{Ph}), 132.4 (C), 132.2 (C), 132.0 (C), 131.7 (CH), 131.6 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 121.6 (C), 121.2 (C), 120.6 (CH), 115.8 (CN), 76.9 (d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, CH, OCH), 27.8 (d, *J*_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂).

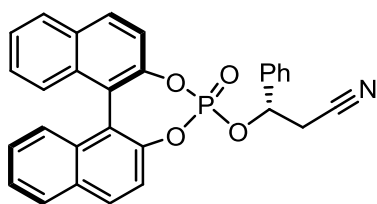
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 1.5 ppm

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₉H₂₁NO₄P [M+H]⁺: 478.1208, Found: 478.1249

IR : $\nu_{\max}$ = 3064, 3015, 2927, 2853, 1620, 1591, 1508, 1465, 1434, 1362, 1296, 1227, 1010, 977, 951, 748, 697.

$[\alpha]_D^{20} = +296$ (*c* = 1, CHCl₃).

• **(S,R_a) diastereomer**



The more polardiastereoisomer **254b** was obtained as a white solid.

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ = 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.43 (7H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (3H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H, OCH), 3.04 (dd, J = 17.0, 6.3 Hz, 1H, CH₂CN), 3.00 (dd, J = 17.0, 6.3 Hz, 1H, CH₂CN)

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) : δ = 147.0 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, C-O), 146.0 (d, J_{C-P} = 7.7 Hz, C-O), 136.3 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, C_{Ph}), 132.2 (C), 132.0 (C), 131.7 (C), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 121.3 (C), 121.1 (C), 120.5 (CH), 120.0 (CH), 115.1 (CN), 76.1 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz, OCH), 27.1 (d, J_{C-P} = 6.5 Hz, CH₂CN).

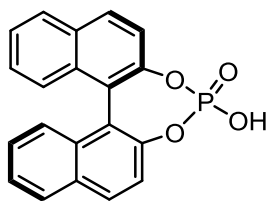
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ = 2.1 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₉H₂₁NO₄P [M+H]⁺, 478.1208. Found: 478.1203.

IR : $\nu_{\max}$ = 3067, 2928, 2854, 1620, 1591, 1508, 1464, 1294, 1227, 1009, 976, 951, 896, 816, 729.

$[\alpha]_D^{20}$ = -329 (c = 1, CHCl₃).

4-Hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide ((R)-255)



Chemical Formula: C₂₀H₁₃O₄P
Molecular Weight: 348,29

CAS Registry Number: [39648-67-4]. The phosphoric acid **(R)-255** was obtained from the phosphate **254b**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, but with trituration with *i*Pr₂O (2*0.5 mL) instead of the flash chromatography. **(R)-255** was obtained as a white solid (8 mg, 91% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

³¹P NMR (202.5 Hz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.3 ppm

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -552$ ($c = 0.5$, CHCl_3); {Lit (**R**)-**255**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -563$ ($c = 1$, CHCl_3)}.}

(3S)-3-((2-Oxido-9,10-diphenyldinaphtho[1,2-d:2',1'-f] [1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)oxy)-3-phenylpropanenitrile (257a and 257b)

Chemical Formula: $\text{C}_{41}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$

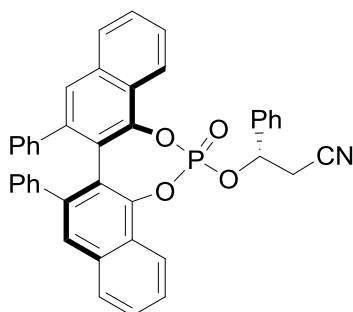
Molecular Weight: 629,64

The macrocyclic phosphites **256** were obtained from *rac*-VANOL (**±**)-**126**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, at reflux of dichloroethane instead of dichloromethane, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification.

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **257a** and **257b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **257a** and **257b** were separated by semi-preparative HPLC SiO_2 column (250 x 10 mm, 5 mic), Eluent : Heptane/Ethyl acetate, gradient from 8:2 to 4:6. Retention times 9.6 min, **257a** (27 mg, 22% yield on 2 steps) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -177$ ($c = 1$, CHCl_3); 10.5 min, **257b** (25 mg, 20% yield on 2 steps):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96$ ($c = 1$, CHCl_3).



• (**S,R_a**) diastereomer

The less polar diastereoisomer **257a** was obtained as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.45$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.11 (ddd, $J_{\text{H-P}} = 9.0$ Hz, $J = 7.2, 5.5$ Hz, 1H, OCH), 3.05 (dd, $J = 16.9, 7.2$ Hz, 1H, CH_2CN), 2.96 (dd, $J = 16.9, 5.5$ Hz, 1H, CH_2CN)

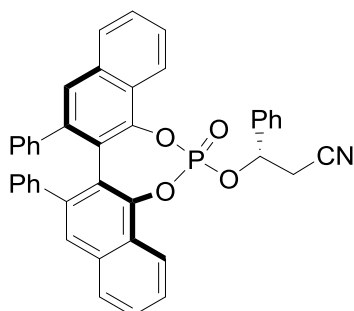
$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) : $\delta = 145.8$ (d, $J_{\text{C-P}} = 11.8$ Hz, C-O), 144.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.2$ Hz, C-O), 140.3 (C), 140.1 (C), 139.9 (d, $J = 3.4$ Hz, C), 136.4 (d, $J = 4.4$ Hz, C), 134.5 (C), 134.3 (C), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (C), 125.7 (C), 125.1 (C), 122.7 (CH), 122.6 (C), 122.3 (C), 122.2 (CH), 115.6 (CN), 77.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz, OCH), 27.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz, CH_2CN).

$^{31}\text{P NMR}$ (202.5 Hz, CDCl_3): $\delta = 1.9$ ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630.1834. Found : 630.1829.

IR : $\nu_{\max}$ =3058, 3022, 2959, 2927, 1593, 1566, 1489, 1362, 1289, 1009, 1000, 946, 760.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -177$ ($c = 1$, CHCl_3).



- (S,S_a) diastereomer

The more polar diastereoisomer **257b** was obtained as a white solid

$^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3) : δ = 8.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 6.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.99 (ddd, $J = 7.0, 6.3$ Hz, $J_{\text{H,P}} = 6.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 16.7, 7.0$ Hz, 1H); 2.97 (ddd, $J = 16.7, 6.3$ Hz, $J_{\text{H,P}} = 1.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) : δ = 146.0 (d, $J = 11.4$ Hz, C), 144.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, C), 140.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.6$ Hz, C), 140.0 (C), 139.8 (C), 136.4 (C), 134.5 (C), 134.4 (C), 130.1 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (C), 125.4 (C), 122.6 (CH), 122.3 (CH), 115.6 (CN), 77.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, OCH), 27.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz, CH_2CN).

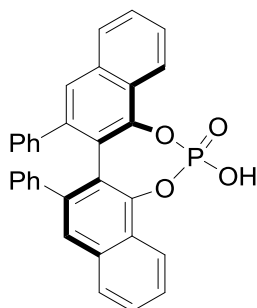
$^{31}\text{P NMR}$ (202.5 Hz, CDCl_3) : δ =1.4 ppm

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630.1834. Found : 630.1863.

IR: $\nu_{\max}$ =3057, 2927, 2855, 1633, 1593, 1566, 1488, 1362, 1287, 998, 945, 906, 761.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96$ ($c = 1$, CHCl_3)

2-Hydroxy-9,10-diphenyldinaphtho[1,2-d:2',1'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 2-oxide ((R)-127)



Chemical Formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 500,48

CAS Registry Number: [956610-76-7]. The phosphoric acid (**R**)-**127** was obtained from the phosphate **257a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **127** was obtained as a white solid (15 mg, 94% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ =8.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 6H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 4H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3): δ = 5.8 ppm

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -48 (c = 1, CHCl_3); {Lit : (**S**)-**127** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +20.4 (c = 1.5, CHCl_3)}.

(3S)-3-((18-Oxido-8,9-diphenyldiphenanthro[4,3-d:3',4'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-18-yl)oxy)-3-phenylpropanenitrile (259a and 259b)

Chemical Formula: $\text{C}_{49}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}$

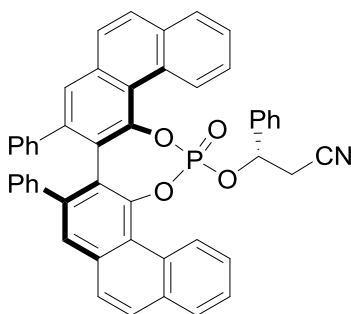
Molecular Weight: 729,76

The macrocyclic phosphites **258** were obtained from *rac*-VAPOL ($\pm$)-**120**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, at reflux of dichloroethane instead of dichloromethane, in 6:4 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification.

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **259a** and **259b** were obtained in 6:4 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **259a** and **259b** were separated by semi-preparative HPLC SiO_2 column (250 x 10 mm, 5 mic), Eluent : Heptane/Ethyl acetate, gradient from 8:2 to 5:5. Retention times 11.1 min, **259a** (15 mg, 21% yield on 2 steps) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -367 (c = 1.5, CHCl_3); 12.0 min, **259b** (12 mg, 16% yield on 2 steps):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +303 (c = 1.2, CHCl_3).



- (**S**,**R_a**) diastereomer

The less polar diastereoisomer **259a** was obtained as a white solid.

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) : δ = 9.42-9.38 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 4H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 6H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 5.51 (ddd, $J_{\text{H,P}}$ = 7.7 Hz, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H, OCH), 2.97 (dd, J = 16.8, 6.7 Hz, 1H, CH_2CN); 2.65 (dd, J = 16.8, 4.7 Hz, 1H, CH_2CN).

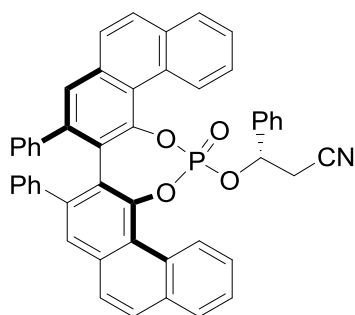
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) : δ = 147.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.1 Hz, C), 146.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.1 Hz, C), 141.6 (C), 141.3 (C), 139.4 (d, J = 3.3 Hz, C), 135.7 (d, J = 6.0 Hz, C), 135.1 (C), 134.7 (C), 133.6 (C), 133.3 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (C), 125.5 (C), 125.2 (CH), 122.0 (C), 121.4 (C), 115.1 (CN), 76.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.3 Hz, OCH), 27.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.6 Hz, CH_2CN).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ = -3.0 ppm

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 730.2147. Found : 730.2153

IR : ν_{max} = 3056, 2926, 1598, 1487, 1456, 1425, 1388, 1300, 1232, 1124, 1016, 914, 890, 869, 751

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -367 (c = 1.5, CHCl_3).



• **(S,S_a) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **259b** was obtained as a white solid

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) : δ = 9.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.95-6.91 (m, 4H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.85 (ddd, $J_{\text{H,P}}$ = 8.0 Hz, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H, OCH), 2.14 (dd, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H, CH_2CN), 2.02 (dd, J = 16.5, 3.8 Hz, 1H, CH_2CN).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) : δ = 147.6 (d, J = 11.1 Hz, C), 146.8 (d, J = 8.4 Hz, C), 141.7 (C), 141.4 (C), 139.5 (d, J = 3.1 Hz, C), 137.0 (C), 135.0 (C), 134.9 (C), 133.7 (C), 133.5 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (C), 125.5 (C), 121.9 (C), 121.5 (C), 114.7 (CN), 76.9 (d, J = 4.3 Hz, OCH), 26.5 (d, J = 10.9 Hz, CH_2CN).

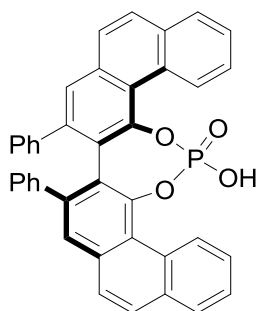
^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ = -2.2 ppm.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 730.2147. Found : 730.2151.

IR : ν_{max} = 3059, 2926, 2854, 1598, 1558, 1456, 1387, 1300, 1231, 1023, 1010, 914, 751.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +303 (c = 1.5, CHCl_3).

18-Hydroxy-8,9-diphenyldiphenanthro[4,3-d:3',4'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 18-oxide ((R)-125)

Chemical Formula: C₄₀H₂₅O₄P

Molecular Weight: 600,60

CAS Registry Number: [871130-18-6]. The phosphoric acid **(R)-125** was obtained from the phosphate **259a**, following the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, **125** was obtained as a white solid (12 mg, 95% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 6.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 2.4 ppm.

²⁰[α]_D = -175 (*c* = 1.2, CH₂Cl₂); {Lit : **(R)-125**: ²⁰[α]_D = -146.5 (*c* = 1, CH₂Cl₂)}.

(S)-3-((12-Oxido-4,5,6,7-tetrahydrodiindeno[7,1-de:1',7'-fg][1,3,2]dioxaphosphocin-12-yl)oxy)-3-phenylpropanenitrile (261a and 261b)

Chemical Formula: C₂₆H₂₂NO₄P

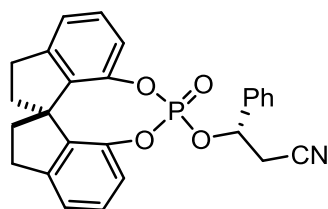
Molecular Weight: 443,43

The macrocyclic phosphites **260** were obtained from *rac*-SPINOL **(±)-131**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, at reflux of dichloroethane instead of dichloromethane, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification.

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **261a** and **261b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **261a** and **261b** were separated on a TELEDYNE ISCO CombiFlash® system using a normal-phase INTERCHIM column (eluent: toluene/THF gradient from 99:1 to 94:6). R_f=0.20(toluene/THF=90:10) **261a** (170 mg, 48% yield on 2 steps) : ²⁰[α]_D = -183 (*c* = 1, CHCl₃);

R_f=0.17(toluene/THF=90:10) **261b** (142 mg, 40% yield on 2 steps): ²⁰[α]_D = +164 (*c* = 1, CHCl₃).



• **(S,S_a) diastereomer**

The less polar diastereoisomer **261a** was obtained as a white solid.

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ = 7.46-7.44 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.81 (dt, $J_{H,P}$ = 8.2 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, OCH), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.96 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H)

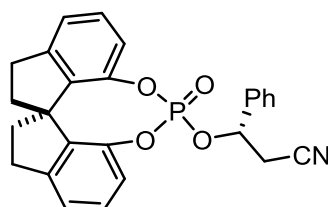
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 146.8(C), 146.6(C), 145.8 (d, J = 10.3 Hz, O-C), 144.3 (d, J = 7.1 Hz, O-C), 139.3 (d, J = 3.6 Hz, C), 138.8 (C), 136.3 (d, J = 5.7 Hz, C_{Ph}), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH), 121.5 (CH), 121.0 (CH), 115.3 (CN), 76.1 (d, J = 4.8 Hz, OCH), 59.2 (C), 38.5 (CH₂), 38.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 27.3 (d, J = 5.0 Hz, CH₂CN).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = -10.7 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₆H₂₃NO₄P [M+H]⁺, 444.1365. Found : 444.1356.

IR : $\nu_{\max}$ = 3018, 2956, 2856, 1616, 1584, 1466, 1293, 1222, 1159, 1052, 1013, 997, 931, 905.

[α]_D²⁰ = -183 (c = 1, CHCl₃).



• **(S, R_a) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **261b** was obtained as a white solid.

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ = 7.34-7.29 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 7H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.73 (dt, $J_{H,P}$ = 5.5 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 16.9, 5.5 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 16.9, 5.5 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 146.8 (C), 146.6 (C), 146.1 (d, J = 10.4 Hz, O-C), 144.4 (d, J = 7.1 Hz, O-C), 139.4 (C), 138.8 (C), 129.5 (C_{Ph}), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.0 (CH), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 121.3 (CH), 115.6 (CN), 76.1 (d, J = 5.1 Hz, OCH), 59.3 (C), 38.5 (CH₂), 38.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 27.7 (d, J = 7.1 Hz, CH₂CN).

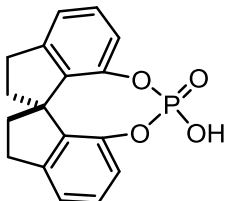
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = -11.4 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₆H₂₂NO₄PNa [M+Na]⁺, 466.1184. Found, 466.1176.

IR : $\nu_{\max}$ = 3013, 2956, 2855, 1616, 1584, 1466, 1294, 1222, 1159, 1132, 1054, 1014, 998, 931, 906, 790, 755.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +164$ ($c = 1$, CHCl_3).

12-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrodiindeno[7,1-de:1',7'-fg][1,3,2]dioxaphosphocine 12-oxide ((S)-262)



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 314,27

The phosphoric acid **(S)-262** was obtained from the phosphate **261a**, using the general procedure **E** for deprotection of chiral chain reactions, but with trituration with Et_2O (2*3 mL) instead of the flash chromatography, **(S)-262** was obtained as a white solid (52 mg, 85% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.58$ (bs, 1H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3): $\delta = -5.9$ ppm

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -302$ ($c = 1$, CHCl_3); {Lit : **(R)-262**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -346$ ($c = 0.5$, CHCl_3)}.

(3R)-Ethyl 4-cyano-3-((2-oxido-9,10-diphenyldinaphtho[1,2-d:2',1'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)oxy)butanoate (264a and 264b)

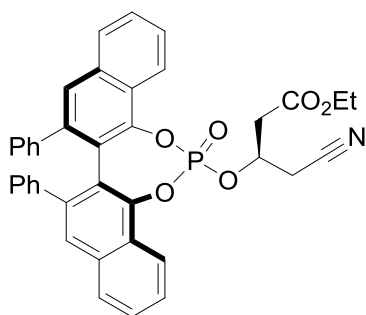
Chemical Formula: $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$
Molecular Weight: 639,63

The macrocyclic phosphites **263** were obtained from *rac*-VANOL **126** and thephosphorodiamidite **(R)-226**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, at reflux of dichloroethane instead of dichloromethane, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **264a** and **264b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **264a** and **264b** were separated by semi-preparative HPLC SiO_2 column (250 x 10 mm, 5 mic), Eluent : Heptane/Ethyl acetate, gradient from 8:2 to 4:6. Retention times 31.3 min, **264a** (22 mg, 23% yield on 2 steps) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51$ ($c = 1$, CHCl_3); 31.6 min, **264b** (20 mg, 21% yield on 2 steps):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89$ ($c = 1$, CHCl_3).



• **(R,S_a) diastereomer**

The less polar diastereoisomer **264a** was obtained as a white solid

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 4H), 6.49-6.46 (m, 4H), 5.49-5.43 (m, 1H, OCH), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.09 (dd, *J* = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

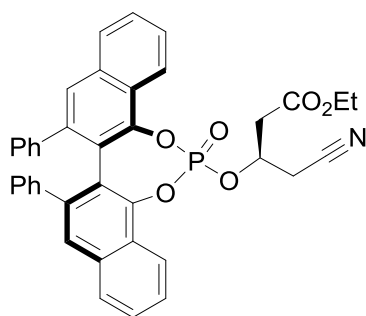
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (CO), 145.8 (d, *J* = 12.0 Hz, O-C), 144.7 (d, *J* = 8.3 Hz, O-C), 140.4 (C), 140.1 (C), 139.8 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (C), 125.2 (d, *J* = 2.8 Hz, C), 122.6 (C), 122.5 (CH), 121.9 (CH), 115.3 (CN), 72.2 (d, *J* = 4.7 Hz, OCH), 61.7 (CH₂), 39.1 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 24.5 (CH₂), 14.3 (CH₃).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 1.4 ppm.

HRMS (ESI) : *m/z* calcd. for C₃₉H₃₁NO₆P [M+H]⁺, 640.1889. Found: 640.1880.

IR: ν_{max} = 3054, 3028, 2986, 1737, 1489, 1362, 1301, 1290, 1025, 762, 700.

[α]_D²⁰ = +51 (c = 1, CHCl₃).



• **(R,R_a) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **264b** was obtained as a white solid.

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ = 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 4H), 6.47-6.46 (m, 4H), 5.52-5.45 (m, 1H, OCH), 4.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.13 (dd, *J* = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) : δ = 168.7 (CO), 145.9 (d, *J* = 12.0 Hz, O-C), 144.7 (d, *J* = 9.2 Hz, O-C), 140.2 (C), 140.1 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (C), 126.8 (C), 125.8 (d, *J* = 1.8 Hz, C), 125.3 (d, *J* = 2.8 Hz, C), 122.7 (C), 122.5 (CH), 122.3 (C), 122.1 (CH), 115.3 (CN), 72.2 (d, *J* = 4.7 Hz, OCH), 61.5 (CH₂), 39.0 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₂), 24.7 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂), 14.2 (CH₃).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ = 1.7 ppm

HRMS (ESI) : m/z calcd. for $C_{39}H_{31}NO_6P$ $[M+H]^+$, 640.1889. Found : 640.1882.

IR : $\nu_{\max}$ = 3055, 3026, 2985, 2929, 1735, 1489, 1363, 1301, 1290, 1024, 967, 946, 762, 700.

$[\alpha]_D^{20} = -89$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

(2S)-Diethyl 2-((2-oxido-9,10-diphenyldinaphtho[1,2-d:2',1'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)oxy)succinate (266a and 266b)

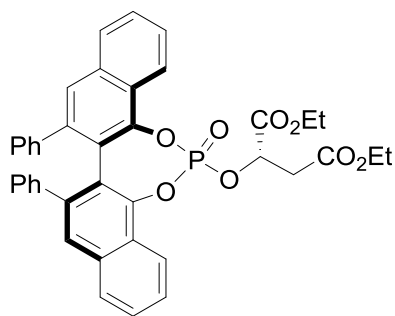
Chemical Formula: $C_{40}H_{33}O_8P$

Molecular Weight: 672,66

The macrocyclic phosphites **265** were obtained from *rac*-VANOL **126** and the phosphorodiamidite (**S**)-**228**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, 16 h instead of 3 h, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **266a** and **266b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **266a** and **266b** were separated by semi-preparative HPLC on a Sunfire C18 reversed phase column, $H_2O/MeCN/Formic\ Acid(23:77:0.1)$. Retention times 16.6 min, **266a** (30 mg, 35% yield on 2 steps) : $[\alpha]_D^{20} = -43$ ($c = 1$, $CHCl_3$); 17.8 min, **266b** (21 mg, 25% yield on 2 steps): $[\alpha]_D^{20} = +95$ ($c = 1$, $CHCl_3$).



• (**S**, **R_a**) diastereomer

The less polar diastereoisomer **266a** was obtained as a white solid.

1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.93 (m, 4H), 6.48-6.46 (m, 4H), 5.71-5.67 (m, 1H, OCH), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me).

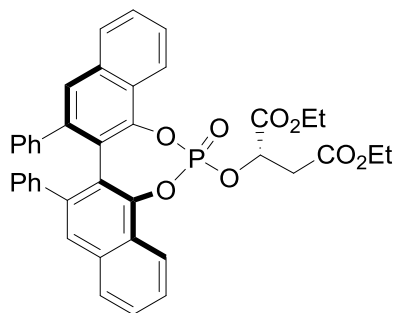
^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.8 (CO), 168.4 (d, $J = 3.6$ Hz, CO), 146.3 (d, $J = 11.8$ Hz, O-C), 144.9 (d, $J = 9.2$ Hz, O-C), 140.2 (C), 140.1 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (C), 125.6 (d, $J = 2.8$ Hz, C), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 122.3 (C), 74.3 (d, $J = 5.3$ Hz, OCH), 62.6 (OCH_2), 61.4 (OCH_2), 37.9 (d, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 14.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$): δ = 2.0 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{40}H_{34}O_8P$ $[M+H]^+$, 673.1991. Found : 673.2017.

IR : $\nu_{\max}$ = 3056, 2985, 2937, 1760, 1738, 1489, 1363, 1305, 1291, 1181, 1110, 1048, 1029, 761, 700.

$[\alpha]_D^{20} = -43$ ($c = 1$, $CHCl_3$).



• **(S,S_a) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **266b** was obtained as a white solid.

1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 4H), 6.49-6.46 (m, 4H), 5.76-5.71 (m, 1H, OCH), 4.41-4.33 (m, 2H, OCH₂), 4.19-4.11 (m, 2H, OCH₂), 3.05 (dd, $J = 16.5, 4.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.96 (dd, $J = 16.5, 6.4$ Hz, 1H, CH₂), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) : δ = 168.7 (CO), 146.0 (d, $J = 11.9$ Hz, O-C), 145.0 (d, $J = 8.2$ Hz, O-C), 140.3 (C), 140.1 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (d, $J = 1.8$ Hz, C), 125.5 (d, $J = 2.6$ Hz, C), 122.8 (CH), 122.7 (C), 122.5 (C), 122.3 (CH), 74.2 (d, $J = 5.4$ Hz, OCH), 62.7 (OCH₂), 61.4 (OCH₂), 37.9 (d, $J = 7.4$ Hz, CH₂), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$): δ = 2.3 ppm

HRMS (ESI) : m/z calcd. for $C_{40}H_{34}O_8P$ $[M+H]^+$, 673.1991. Found : 673.2001.

IR : $\nu_{\max}$ = 2986, 2930, 1740, 1489, 1364, 1306, 1291, 1262, 1182, 1110, 1049, 1030, 762, 751, 700.

$[\alpha]_D^{20} = +95$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

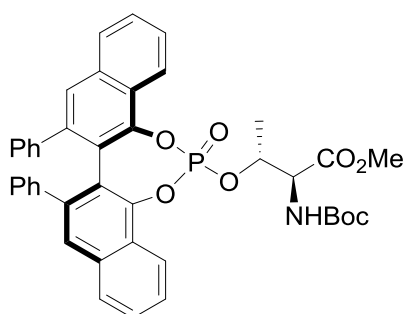
(2S,3R)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-oxido-9,10-diphenyldinaphtho[1,2-d:2',1'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-2-yl)oxy)butanoate (268a and 268b)

Chemical Formula: $C_{42}H_{38}NO_8P$
Molecular Weight: 715,73

The macrocyclic phosphites **267** were obtained from *rac*-VANOL **126** and thephosphorodiamidite **(2S,3R)-230**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, 16 h instead of 3 h, in 1:1 mixture of diastereoisomers and are engaged in the next step without purification.

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **268a** and **268b** were obtained in 1:1 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **268a** and **268b** were separated by semi-preparative HPLC on a Sunfire C18 reversed phase column, H₂O/MeCN/Formic Acid (20:80:0.1). Retention times 12.0 min, **268a** (48 mg, 34% yield on 2 steps) : $[\alpha]_D^{20} = -77$ ($c = 1$, CHCl₃); 15.0 min, **268b** (49 mg, 34% yield on 2 steps): $[\alpha]_D^{20} = +118.5$ ($c = 1$, CHCl₃).



• **(2S,3R,R_a) diastereomer**

The less polar diastereoisomer **268a** was obtained as a white solid

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 4H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 5.54-5.49 (m, 1H, OCH), 4.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H, OMe), 1.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H, CMe₃).

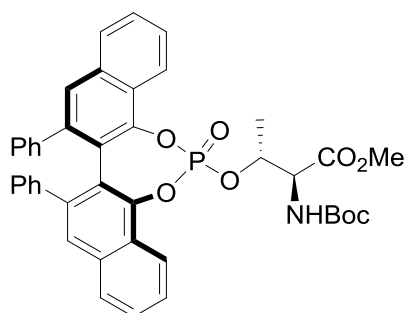
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) : δ = 169.9 (CO), 155.9 (CO), 146.0 (d, $J = 11.1$ Hz, O-C), 145.0 (d, $J = 8.3$ Hz, O-C), 140.3 (C), 140.1 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 134.5 (C), 134.4 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (C), 125.4 (C), 122.7 (C), 122.6 (CH), 122.5 (C), 122.2 (C), 80.4 (CMe₃), 78.4 (d, $J = 5.4$ Hz, O-CH), 58.0 (d, $J = 5.5$ Hz, CH), 52.7 (OCH₃), 28.4 (CMe₃), 19.1 (CH₃).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 1.6 ppm

HRMS (ESI) : m/z calcd. for C₄₂H₃₉NO₈P [M+H]⁺, 716.2413. Found : 716.2431.

IR : $\nu_{\max}$ = 3426, 3057, 3009, 2980, 1749, 1718, 1490, 1364, 1301, 1290, 1165, 1017, 968, 761, 700.

$[\alpha]_D^{20} = -77$ ($c = 1$, CHCl₃).



• **(2S,3R,S_a) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **268b** was obtained as a white solid

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 4H), 6.49-6.46 (m, 4H), 5.60-5.54 (m, 1H, OCH), 5.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OMe), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Me), 1.42 (s, 9H, CMe₃).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (CO), 156.0 (CO), 146.1 (d, J = 12.0 Hz, O-C), 145.2 (d, J = 9.2 Hz, O-C), 140.3 (C), 140.1 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (C), 125.5 (C), 122.7 (C), 122.5 (CH), 122.4 (CH), 80.4 (CMe₃), 78.6 (d, J = 5.5 Hz, OCH), 58.1 (d, J = 5.5 Hz, CH), 53.1 (OCH₃), 28.4 (CMe₃), 18.9 (CH₃).

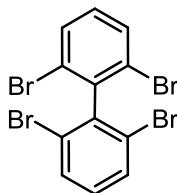
³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 2.1 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₄₂H₃₉NO₈P [M+H]⁺, 716.2413. Found : 716.2441.

IR : $\nu_{\max}$ = 3430, 3056, 2979, 1752, 1721, 1490, 1363, 1302, 1291, 1165, 1017, 968, 761, 700.

²⁰[α]_D = +118,5 (c = 1, CHCl₃).

2,2',6,6'-Tetrabromo-1,1'-biphenyl (270)



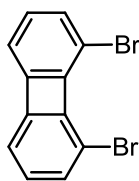
Chemical Formula: C₁₂H₆Br₄

Molecular Weight: 469,79

CAS Registry Number: [97038-96-5]. In a round-bottomed flask, flushed with argon, DIPA (29.4 mL, 210.0 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in anhydrous THF (200 mL). Then, at -78 °C, *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 109.4 mL, 175.0 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min, then 1,2-dibromobenzene **269** (21.2 mL, 175.0 mmol, 1 eq.) was introduced at -78 °C. The mixture was stirred for 2 h at the same temperature. In a different flask, dried LiCl (3.71 g, 87.5 mmol, 0.5 eq.) and CuCN (7.84 g, 87.5 mmol, 0.5 eq.) were mixed in anhydrous THF (120 mL) and stirred at r.t. for 30 min. This solution was added on the lithiated compound, at -78 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1.5 h. Finally, benzoquinone (28.4 g, 262.5 mmol, 1.5 eq.) was added in one portion and the solution was warmed up overnight. The crude material was subject to a chromatography column (eluents: heptane/MTBE = 95:5 to 80:20) and the product was recrystallized from cyclohexane (10 mL for 1 g) to afford 2,2',6,6'-tetrabromo-1,1'-biphenyl **270** as a white solid (26.3 g, 64% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

1,8-Dibromobiphenylene (271)

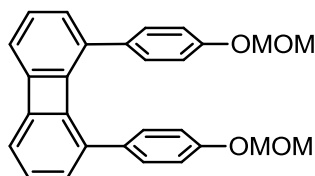
Chemical Formula: $C_{12}H_6Br_2$

Molecular Weight: 309,98

CAS Registry Number: [180404-96-0]. In a round-bottomed flask, flushed with argon 2,2',6,6'-tetrabromo-1,1'-biphenyl **270** (20.55 g, 43.74 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in anhydrous THF (1 L). Then, at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n\text{BuLi}$ (1.6 M in hexanes, 82.0 mL, 131.22 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at this temperature for 45 min. Then, zinc bromide (0.5 M in THF, 131.2 mL, 65.61 mmol, 1.5 eq.) was introduced over 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Copper(II) chloride (17.64 g, 131.22 mmol, 3.0 eq.) was added in one portion and the solution was stirred at r.t. for 16 h. HCl 1M was added and the aqueous phase was extracted with toluene (3 times). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material was subject to a chromatography column (eluent: *n*hexane) to afford 1,8-dibromobiphenylene **271** as a white solid (8.68 g, 64% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3) : δ 6.84 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.66 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H).

1,8-Bis(4-(methoxymethoxy)-1-phenyl)-biphenylene (272)

Chemical Formula: $C_{28}H_{24}O_4$

Molecular Weight: 424,49

1,8-Dibromobiphenylene **271** (22.55 g, 72.74 mmol), [4-(methoxymethoxy)phenyl]-boronic acid **198** (29.12 g, 160.0 mmol, 2.2 eq.) and tri-*o*-furyl phosphine (2.53 g, 10.91 mmol, 15 mol%) were introduced in a round-bottomed flask and dissolved in 1,4 dioxane (700 mL) then a 1M solution of Cs_2CO_3 (290 mL) was added. The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and Pd_2dba_3 (1.67 g, 1.82 mmol, 2.5 mol%) was added under a flow of argon. The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The organic phase was extracted twice with EtOAc and dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The black residue was purified by chromatography column (eluent: heptane/EtOAc = 95:5 to 9:1). The product **272** was obtained as a pale yellow solid (16.99 g, 55% yield).

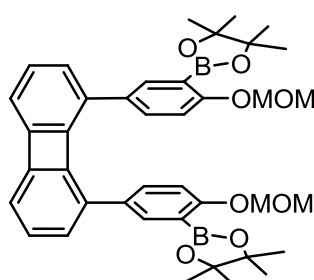
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 6.86-6.81 (m, 8H), 6.67-6.64 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.11 (s, 4H), 3.48 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 156.8 (C), 151.4 (C), 148.1 (C), 132.5 (C), 131.9 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 115.5 (CH), 115.4 (CH), 94.7 (CH_2), 56.1 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 447.1572, found : 447.1563.

IR : ν_{max} = 2952, 2897, 2825, 1608, 1511, 1451, 1304, 1233, 1150, 1077, 992, 921, 834, 773, 723.

1,8-Bis-[(4-(methoxymethoxy)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-phenyl)]-biphenylene (273)



Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{B}_2\text{O}_8$
Molecular Weight: 676,41

On 2 batches: In a flame dried round-bottomed flask is dissolved 1,1'-bis-[4-(methoxymethoxy)-1-phenyl]-biphenylene **272** (8.4 g, 19.79 mmol) in anhydrous THF (200 mL). After cooling to -78°C , $n\text{-BuLi}$ (2.5 M solution in hexane, 47.5 mL, 118.74 mmol, 6.0 eq.) was added dropwise to the solution. After 5 minutes at -78°C the mixture is allowed to warm to room temperature for 4 h (after few minutes at r.t. the pale yellow solution turns into a dark brown solution and after ca 20 min the dilithiated species appears as a white precipitate). Then the suspension is cooled to -78°C and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **200** (32.0 mL, 158.31 mmol, 8.0 eq.) is added dropwise and the suspension is allowed to warm at room temperature and stirred overnight. To the resulting suspension was added a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc. The phases were separated and the aqueous phase is extracted once with EtOAc. The organic phases are dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: Toluene/EtOAc = 9:1) to afford the title compound **273** as a pale yellow solid (19.0 g, 71 % yield) for 2 batches.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.84-6.81 (m, 4H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.12 (s, 4H), 3.51 (s, 6H), 1.30 (s, 24H).

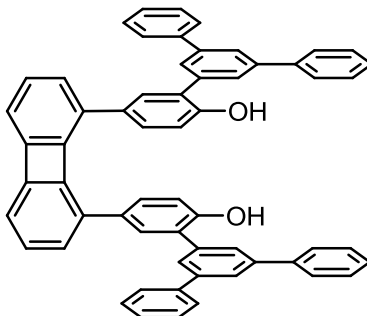
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 151.4 (C), 135.5 (CH), 132.5 (C), 132.1 (CH), 131.4 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 115.3 (CH), 114.3 (CH), 95.4 (CH_2), 83.4 (C), 56.2 (CH_3), 25.1 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{B}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 699.3276, found : 699.3293.

IR : ν_{max} = 2977, 2928, 1603, 1494, 1403, 1345, 1262, 1237, 1198, 1065, 994, 921, 858, 775, 717.

mp : 176 °C.

1,8-Bis-[4-(hydroxy)-3-[(3',5'-diphenyl)phenyl]-1-phenyl]-biphenylene (275)



Chemical Formula: C₆₀H₄₀O₂

Molecular Weight: 792,96

273 (17.07 g, 25.24 mmol), 1-bromo-3,5-diphenylbenzene (16.0 g, 51.73 mmol, 2.05 eq.) and Ba(OH)₂·8H₂O (31.85 g, 100.96 mmol, 4 eq.), DME (200 mL) and water (55 mL) were introduced in a round bottomed flask. The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and the Pd(PPh₃)₄ (1.46 g, 1.26 mmol, 5 mol%) was added under a flow of argon. The flask was then equipped with a reflux condenser and the mixture was refluxed for 18 h. The resulting white suspension was allowed to cool to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ and washed once with water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 1,4-dioxane (500 mL) and MeOH (500 mL). Then, HCl 37% was added dropwise in order to have a pH = 1 (15 mL) and the mixture was heated at 60 °C for 4 h. The mixture was allowed to cool to room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: Toluene/EtOAc = 97:3) to afford the desired product **275** as a pale yellow solid (13.71 g, 69% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (bs, 2H), 7.46-7.45 (m, 8H), 7.36-7.32 (m, 16H), 6.98 (bs, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87-6.82 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (bs, 2H).

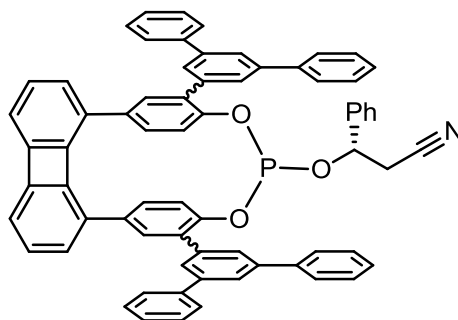
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 152.2 (C), 151.4 (C), 147.8 (C), 142.4 (C), 140.5 (C), 137.8 (C), 132.3 (C), 131.1 (C), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.2 (CH), 115.5 (CH).

HRMS (ESI) calcd. for C₆₀H₄₁O₂ [M+H]⁺ : 793.3107, found : 793.3104.

IR : ν_{max} = 3534, 3350, 3034, 1739, 1594, 1499, 1452, 1376, 1277, 1218, 880, 759, 698.

mp : 224 °C.

Terphenyl-substituted phosphate (276)

Chemical Formula: $C_{69}H_{46}NO_3P$

Molecular Weight: 968,08

The macrocyclic phosphites **276** were obtained from 1,8-bis-[4-(hydroxy)-3-[(3',5'-diphenyl)phenyl]-1-phenyl]-biphenylene **275**, following the general procedure **B** for macrocyclisation reactions, in 7:3 mixture of diastereoisomers but are engaged in the next step without purification.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.00 (m, $1H_{maj}$) 7.99 (m, $1H_{min}$), 7.91-7.75 (m, 10H), 7.67-7.64 (m, 5H), 7.56-7.39 (m, 17.5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2.5H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 3H), 6.91-6.85 (m, 6H), 6.76-6.75 (m, 3H), 6.54-6.52 (m, $1H_{maj}$), 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, $1H_{min}$), 6.30-6.19 (m, 3.5H), 5.49-5.45 (m, $1H_{maj}$), 5.35-5.34 (m, $1H_{min}$), 2.72 (dd, $J = 16.9, 6.9$ Hz, $1H_{min}$), 2.48 (dd, $J = 16.9, 4.3$ Hz, $1H_{min}$), 2.37 (dd, $J = 16.7, 6.0$ Hz, $1H_{maj}$), 2.19 (dd, $J = 16.7, 5.0$ Hz, $1H_{maj}$).

^{31}P NMR (200 Hz, $CDCl_3$) : δ 130.0 ppm (P_{min}), 129.4 ppm (P_{maj}).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{69}H_{46}NO_3NaP$ $[M+Na]^+$: 990.3113, found : 990.3148.

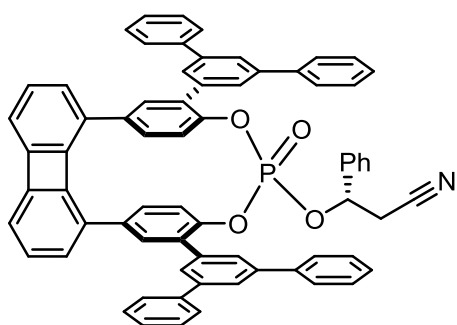
Terphenyl-substituted phosphate (277a and 277b)

Chemical Formula: $C_{69}H_{46}NO_4P$

Molecular Weight: 984,08

Following the general procedure **C** for oxidations of phosphites reactions, a mixture of phosphates **277a** and **277b** were obtained in 7:3 mixture of diastereoisomers as a white solid.

The phosphates **277a** and **277b** were separated by semi-preparative HPLC SiO_2 column (250 x 10 mm, 5 μ m) ; eluent : Toluene/Heptane/THF 95:4:1. Retention times 10.0 min, **277a** (3.6 g, 45% yield on 2 steps) : $[\alpha]_D^{20} = +68$ ($c = 1$, $CHCl_3$); 13.0 min, **277b** (1.8 g, 22% yield on 2 steps): $[\alpha]_D^{20} = -123$ ($c = 1$, $CHCl_3$).



- **(S,S_p,S_p) diastereomer**

The less polar diastereoisomer **277a** was obtained as a white solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.91 (bs, 1H), 7.78 (bs, 3H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.65-7.62 (m, 6H), 7.45-7.34 (m, 12H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 3H), 6.81-6.74 (m, 4H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.21 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J*_{H-P} = 7.7, *J* = 6.5, 5.5 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 151.6 (C), 151.5 (C), 149.6 (C), 149.2 (C), 149.1 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C-O), 146.8 (d, *J*_{C-P} = 8.3 Hz, C-O), 142.5 (C), 142.0 (C), 141.0 (C), 140.5 (C), 138.1 (C), 137.9 (C), 136.9 (C), 136.5 (C), 136.1 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz, C_{Ph}), 132.9 (C), 131.8 (C), 131.5 (C), 131.1 (C), 131.0 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 121.9 (CH), 118.9 (CH), 116.8 (CH), 114.9 (CN), 76.7 (OCH), 26.9 (d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz, CH₂).

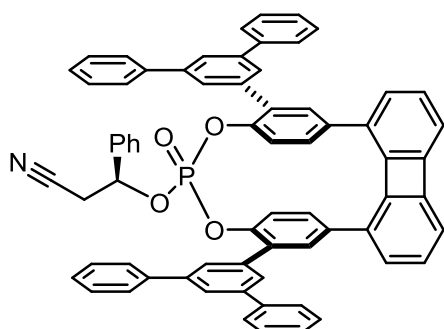
³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ -17.2 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₆₉H₄₇NO₄P [M+H]⁺ : 984.3243, found : 984.3210.

IR : ν_{max} = 2971, 1739, 1594, 1499, 1366, 1217, 1033, 1011, 934, 873, 760, 698.

[α]_D²⁰ +68 (*c* = 1.0, CHCl₃).

mp : 251 °C.



- **(S,R_p,R_p) diastereomer**

The more polar diastereoisomer **277b** was obtained as a white solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.90 (bs, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.48-7.30 (m, 14H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.81-6.77 (m, 4H), 6.68-6.64 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.02 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.40 (ddd, *J*_{H-P} = 8.2, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.6, 4.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 16.6, 8.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 151.5 (C), 149.4 (C), 148.2 (d, *J*_{C-P} = 8.3 Hz, C-O), 147.8 (d, *J*_{C-P} = 8.9 Hz, C-O), 142.6 (C), 142.2 (C), 141.1 (C), 140.5 (C), 138.0 (C), 137.6 (C), 136.9 (C), 136.7 (C), 135.6 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz, C_{Ph}), 132.2 (C), 132.1 (C), 131.6 (C), 131.1 (C), 131.0 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH),

128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 120.7 (CH), 120.0 (CH), 116.8 (CH), 115.0 (CN), 76.1 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, OCH), 26.0 (d, J_{C-P} = 4.3 Hz, CH₂).

³¹P NMR (200 Hz, CDCl₃) : δ -17.7 ppm.

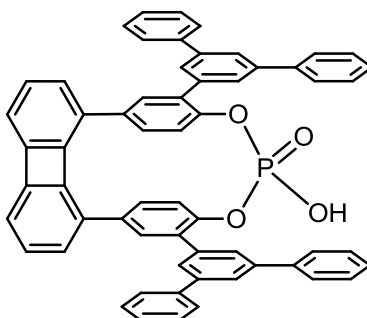
HRMS (ESI) calcd. for C₆₉H₄₇NO₄P [M+H]⁺ : 984.3243, found : 984.3212.

IR : ν_{max} = 3059, 2931, 1728, 1595, 1499, 1452, 1302, 1203, 1008, 972, 940, 872, 759, 699.

[α]_D²⁰ -123 (c = 1.0, CHCl₃)

mp : 253 °C.

Terphenyl-substituted phosphoric acid (278)



Chemical Formula: C₆₀H₃₉O₄P
Molecular Weight: 854,92

The phosphoric acid **(+)-278** was obtained from the phosphate **277a**, following the general procedure E for deprotection of chiral chain reactions. **(+)-278** was obtained as a white solid (2.4 g, 92% yield). [α]_D²⁰ : +90 (c = 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.66 (bs, 2H), 7.65 (bs, 4H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 8H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 8H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 6.93–6.89 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 5.1, 2.4 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.02 (bs, 1H), 6.00 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ 151.9 (C), 149.7 (C), 148.2 (d, J_{C-P} = 7.6 Hz, C-O), 142.5 (C), 141.3 (C), 137.8 (C), 136.5 (C), 132.0 (C), 131.9 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, C_{Ph}), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 120.8 (CH), 116.8 (CH).

³¹P NMR (125 MHz CDCl₃) : δ -11.4.

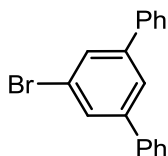
HRMS (ESI) calcd. for C₆₀H₃₈O₄P⁻ [M-H]⁻ : 853.2508, found : 853.2493.

IR : ν_{max} = 3034, 2925, 1594, 1498, 1450, 1261, 1187, 1012, 957, 872, 758, 698.

[α]_D²⁰ +90 (c = 1.0, CHCl₃)

mp : 306 °C.

1-Bromo-3,5-diphenylbenzene 279

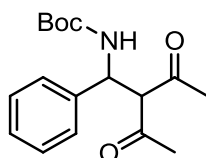


Chemical Formula: C₁₈H₁₃Br
Molecular Weight: 309,20

Tribromobenzene (12.4 g, 40.0 mmol), phenyl boronic acid (10.7 g, 88.0 mmol, 2.2 eq.), sodium carbonate (13.6 g, 128.0 mmol, 3.2 eq.), toluene (160 mL) and water (120 mL) were introduced in a round bottomed flask under argon. Pd(PPh₃)₄ (1.39 g, 1.20 mmol, 3 mol%) was added under argon. Then, the flask was equipped with a reflux condenser and the mixture was heated at 100 °C for 48 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and diluted with EtOAc (ca 100 mL) and washed with water (c.a. 100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptanes) gave the purified product **279** as a white solid (5.60 g, 45% yield).

¹H NMR (500.2 MHz, CDCl₃) : 7.73 (s, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

Tert-butyl (2-acetyl-3-oxo-1-phenylbutyl)carbamate (280)



Chemical Formula: C₁₇H₂₃NO₄
Molecular Weight: 305,37

CAS Registry Number: [11295-60-4]. A round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with the catalyst (0.002 mmol, 2mol%) and (*E*)-tert-butyl benzylidenecarbamate **36** (0.1 mmol, 21 mg, 1 eq). The compounds were dissolved in dichloromethane (1 mL) and pentane-2,4-dione **32** (12 µL, 0.11 mmol, 1.1 eq.) was added. The mixture was stirred at r.t. for 14h. Then, the solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate 80:20) to afford *tert*-butyl (2-acetyl-3-oxo-1-phenylbutyl)carbamate **280**. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

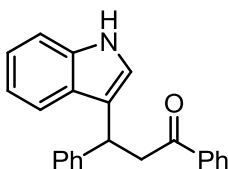
E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 10:90 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 6.2 min and 7.9 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.32-7.25 (m, 5H), 5.78 (bs, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

General procedure for Friedel-Craft-type reactions.

A round-bottomed flask was charged with the desired enone (0.1 mmol, 1 eq), the desired 1*H*-indole (0.12 mmol, 1.2 eq) and catalyst (0.01 mmol, 10 mol%). The solids were dissolved in dichloromethane (0.5 mL) and the mixture was stirred at r.t. for 24 h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 80:20) to afford the pure compound. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

3-(1*H*-Indol-3-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one (119)



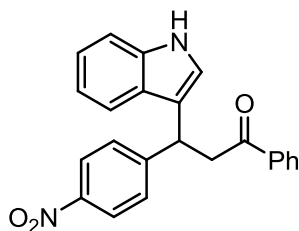
Chemical Formula: C₂₃H₁₉NO

Molecular Weight: 325,40

CAS Registry Number: [5884-15-1]. Starting from 1*H*-indole **63**, (*E*)-chalcone **118** and **220** as catalyst, 3-(1*H*-indol-3-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one **119** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.2, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 16.2, 7.5 Hz, 1H).

3-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one (284)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₂O₃

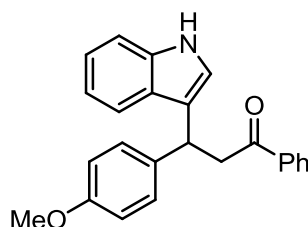
Molecular Weight: 370,40

Starting from 1*H*-indole **63**, (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one **283** and (+)-**220** as catalyst, 3-(1*H*-indol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one **284** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid (ee= 26%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA. Eluent: *i*PrOH/*n*-heptane, 15:85 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 17.9 min and 20.9 min.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 10.98 (bs, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

3-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (286)



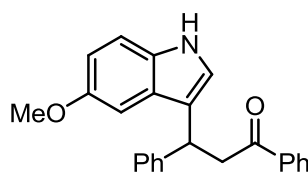
Chemical Formula: C₂₄H₂₁NO₂

Molecular Weight: 355,43

CAS Registry Number: [5884-16-2]. Starting from 1*H*-indole **63**, (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one **285** and diphenyl phosphate as catalyst, 3-(1*H*-indol-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one **286** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.88 (bs, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 16.4, 7.5 Hz, 1H).

3-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one (288)



Chemical Formula: C₂₄H₂₁NO₂

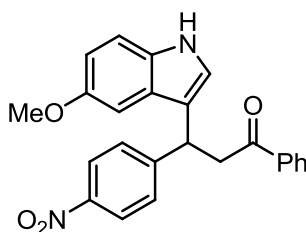
Molecular Weight: 355,43

CAS Registry Number: [1260909-18-9]. Starting from 5-methoxy-1*H*-indole **287**, (*E*)-chalcone **118** and (+)-**220** as catalyst, 3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one **288** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid (ee= 74%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA. Eluent: *i*PrOH/*n*-heptane, 20:80 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 13.0 min and 19.3 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.96-7.94 (m, 3H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H).

3-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one (289)



Chemical Formula: C₂₄H₂₀N₂O₄

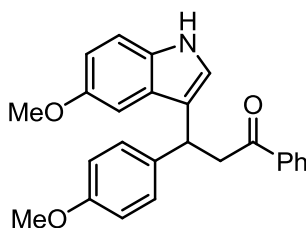
Molecular Weight: 400,43

Starting from 5-methoxy-1*H*-indole **287**, (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one **283** and (+)-**220** as catalyst, 3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one **289** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid (ee= 71%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA. Eluent: *i*PrOH/*n*-heptane, 15:85 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 17.9 min and 20.9 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (bs, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.62-7.45 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 17.1, 6.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

3-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (290)

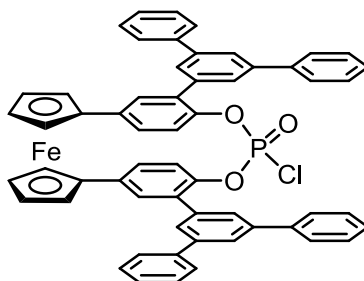


Chemical Formula: $C_{25}H_{23}NO_3$
Molecular Weight: 385,46

CAS Registry Number: [1314439-37-6]. Starting from 5-methoxy-1*H*-indole **287**, (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one **285** and diphenyl phosphate as catalyst, 3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one **290** was obtained, following the general procedure for Friedel-Craft-type reactions, as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.91 (bs, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 3H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 16.7, 7.2 Hz, 1H).

Terphenyl-substituted phosphorochloridate (**292**)



Chemical Formula:
 $C_{58}H_{40}ClFeO_3P$
Molecular Weight: 907,21

The phosphoric acid (**+**)-**208** (270mg, 0.30 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous dichloromethane (2 mL), and 2,2,2-trichloroacetonitrile (61 μ L, 0.60 mmol, 2 eq.) was introduced. Triphenylphosphine (159 mg, 0.60 mmol, 2 eq.) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was then added dropwise and the solution was stirred at r.t. for 1h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 9 : 1 to 7 : 3) to afford the desired product (**+**)-**292** as an orange solid (235 mg, 85 % yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) : δ 7.86-7.84 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 12H), 7.56-7.51 (m, 8H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 147.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.9 Hz, C), 147.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.9 Hz, C), 142.7 (C), 142.6 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 137.9 (C), 137.1 (C), 132.7 (C), 132.6 (C), 131.5 (C), 131.1 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 122.0 (CH), 119.3 (CH), 83.8 (C), 83.7 (C), 71.7 (CH), 71.6 (CH), 71.1 (CH), 71.0 (CH), 67.7 (CH), 67.5 (CH), 66.9 (CH), 66.7 (CH).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3) : δ - 12.1 ppm.

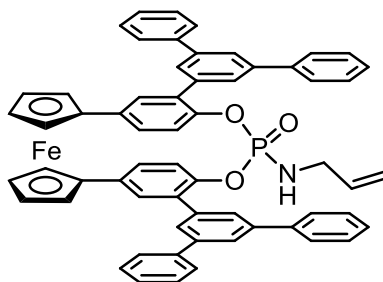
HRMS (ESI) calcd. for $C_{58}H_{41}O_3PClFe$ $[M+H]^+$: 907.1831, found : 907.1855.

IR : $\nu_{\max}$ = 3058, 3035, 2926, 1595, 1577, 1510, 1498, 1306, 1198, 971, 943, 877, 819, 760, 734, 698.

20

$[\alpha]_{\text{D}} = +884$ (C = 1, CHCl₃).

Terphenyl-substituted allylphosphoramidate (293)



Chemical Formula: C₆₁H₄₆FeNO₃P

Molecular Weight: 927,84

The phosphoric acid **208** (45mg, 0.05 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous dichloromethane (1 mL), and 2,2,2-trichloroacetonitrile (10 μ L, 0.1 mmol, 2 eq.) was introduced. Triphenylphosphine (26 mg, 0.1 mmol, 2 eq.) in anhydrous dichloromethane (1 mL) was then added dropwise and the solution was stirred at r.t. for 30 minutes. Then, allylamine (5 μ L, 0.06 mmol, 1.2 eq.) and triethylamine (21 μ L, 0.15 mmol, 3 eq.) were introduced and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 95 : 5 to 85 : 15) to afford the desired product **293** as an orange solid (20 mg, 43 % yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 12H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.14 (bs, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (ddt, J = 17.1, 9.9, 5.6 Hz, 1H), 4.91 ((bd, J = 17.1 Hz, 1H), 4.76 (bd, J = 9.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.43 (dm, J = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (dm, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (d_(P-H)t, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H).

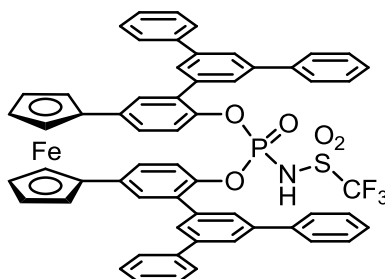
¹³C NMR (125.5 MHz, CDCl₃) : δ 148.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.3 Hz, C), 146.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.2 Hz, C), 142.3 (C), 142.0 (C), 141.7 (C), 141.2 (C), 138.9 (C), 138.6 (C), 135.4 (CH), 135.3 (CH), 134.1 (C), 131.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.1 Hz, C), 131.0 (C), 129.6 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 123.3 (CH), 120.5 (CH), 116.0 (CH₂), 86.4 (C), 86.3 (C), 69.9 (CH), 69.8 (CH), 69.2 (CH), 66.9 (CH), 66.6 (CH), 65.7 (CH), 65.6 (CH), 44.3 (CH₂).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ - 1.1 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₆₁H₄₇NO₃PFe [M+H]⁺ : 928.2643, found : 928.2665.

IR : $\nu_{\max}$ = 3387, 3199, 3083, 3058, 3034, 2924, 1594, 1512, 1498, 1455, 1413, 1272, 1231, 1208, 1078, 933, 876, 826, 760, 698.

Terphenyl-substituted trifluoromethylsulfonylphosphoramidate (294)



Chemical Formula: $C_{59}H_{41}F_3FeNO_5PS$
Molecular Weight: 1019,84

In a flask, potassium carbonate (72 mg, 0.52 mmol, 2 eq.) and trifluoromethanesulfonamide (78 mg, 0.52 mmol, 2 eq.) were diluted in anhydrous acetonitrile (5 mL). Then, **(+)-244** (235mg, 0.26 mmol, 1 eq.) was added in anhydrous dichloromethane (0.5 mL) and anhydrous acetonitrile (5 mL) and the solution was stirred at 60 °C for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 8 : 2 to 4 : 6). The fractions were collected, concentrated *in vacuo* and diluted in DCM (5 mL). This solution was treated with HCl 6N (3*5 mL). The layers were separated and the organic layer was concentrated *in vacuo* to afford the chiral phosphoramidate **(+)-294** as an orange solid (245 mg, 92% yield).

1H NMR (500.1 MHz, $DMSO-d_6$ - 90 °C) : 7.91-7.87 (m, 10H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 8H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H).

^{13}C NMR (125.7MHz, $DMSO-d_6$ - 90 °C) : δ 148.0 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz, C), 146.4 (d, J_{C-P} = 9.2 Hz, C), 140.0 (C), 139.7 (C), 138.2 (C), 137.5 (C), 131.8 (C), 131.4 (C), 129.3 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz, C), 128.6 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (C), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 123.1 (CH), 122.8 (CH), 122.5 (CH), 118.7 (CH), 85.4 (C), 85.2 (C), 67.8 (CH), 67.1 (2CH), 65.4 (CH), 65.0 (CH), 64.4 (CH).

^{31}P NMR (202.5 MHz $CDCl_3$) : δ -10.5 ppm.

^{19}F NMR (282.4 MHz, $CDCl_3$) : -78.7 ppm.

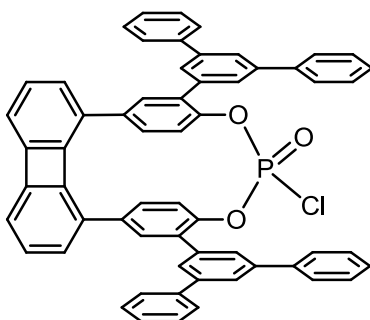
HRMS (ESI) calcd.for $C_{59}H_{40}NF_3FeO_5PS$ $[M-H]^-$: 1018.1666, found :1018.1647.

IR : $\nu_{\max}$ = 3419, 3059, 2926, 1732, 1620, 11595, 1514, 1268, 1193, 1133, 1092, 933, 877, 827, 761, 700.

20

$[\alpha]_D$ = + 747 (C = 1, $CHCl_3$)

Terphenyl-substituted phosphorochloridate (295)



Chemical Formula: $C_{60}H_{38}ClO_3P$

Molecular Weight: 873,37

To a solution of terphenyl-substituted phosphoric acid **(+)-278** (171 mg, 0.20mmol, 1.0 eq.) and 2,2,2-trichloroacetonitrile (40 μ L, 0.40mmol, 2.0 eq.) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL) at rt was added dropwise triphenylphosphine (105 mg, 0.40mmol, 2.0 eq.) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL) and the mixture was stirred for 1 h at r.t. Then the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 9:1 to 8:2) to afford the desired chlorophosphate **(+)-295** as a white solid (150 mg, 86 %).

1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.54 (bs, 2H), 7.52-7.48 (m, 8H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ 151.6 (C), 149.5 (C), 149.4 (C), 148.6 (d, J_{C-P} = 12.2 Hz, C-O), 148.2 (d, J_{C-P} = 12.2 Hz, C-O), 142.7 (C), 142.6 (C), 141.1 (C), 140.9 (C), 137.6 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 132.2 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, C_{Ph}), 131.5 (C), 131.4 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 121.2 (CH), 119.2 (CH), 117.0 (CH).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$) : δ -14.0 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{60}H_{39}O_3ClP$ $[M+H]^+$: 873.2325, found : 873.2340.

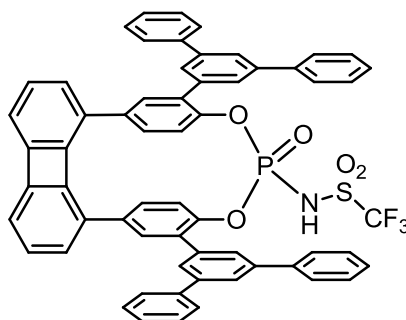
IR : ν_{max} = 3059, 3035, 1659, 1594, 1499, 1451, 1415, 1308, 1196, 1132, 943, 908, 872, 758, 730, 698.

20

$[\alpha]_D^{20}$ = + 89° (C = 1, $CHCl_3$)

mp : 282 °C.

Terphenyl-substituted trifluoromethylsulfonylphosphoramidate (296)



Chemical Formula: $C_{61}H_{39}F_3NO_5PS$

Molecular Weight: 986,00

To a solution of potassium carbonate (33 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.) and trifluoromethanesulfonamide (36 mg, 0.24 mmol, 2 eq.) in anhydrous acetonitrile (2.5 mL) at r.t. was added a solution of chlorophosphate **(+)-295** (105 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous dichloromethane (0.5 mL) and in anhydrous acetonitrile (2.5 mL). Then the mixture was heated at 60°C for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent :heptanes/Ethyl acetate = 8:2 to 5:5). The fractions were collected, concentrated *in vacuo* and diluted in DCM (5 mL). This solution was treated with HCl 6N (3*5 mL). The layers were separated and the organic layer was concentrated *in vacuo* to afford the chiral *N*-triflylphosphoramidate **(+)-296** as a white solid (105 mg, 89% yield).

1H NMR (300.2 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.91 (bs, 1H), 7.77 (bs, 4H), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.65 (bs, 1H), 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.55 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.45-7.31 (m, 12H), 7.04-6.83 (m, 6H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ 151.7(C), 149.8 (C), 149.4 (C), 149.3 (d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz, C-O), 144.6 (d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz, C-O), 142.5 (C), 142.4 (C), 141.3 (C), 141.0 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 132.9 (C), 132.0 (C), 131.8 (d, $J_{C-P} = 8.2$ Hz, C_{Ph}), 131.6 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 122.2 (CH), 119.1 (q, $J_{C-F} = 321.2$ Hz, CF_3), 118.5(CH), 117.0 (CH).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$) : δ -18.8 ppm.

^{19}F NMR (282.4 Hz, $CDCl_3$) : δ -77.6 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{61}H_{40}NO_5F_3PS$ $[M+H]^+$: 986.2317, found : 986.2324.

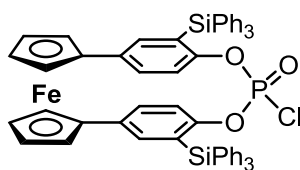
IR : ν_{max} = 3059, 3035, 1595, 1577, 1499, 1451, 1379, 1215, 1196, 1141, 1083, 940, 873, 828, 758, 699.

20

$[\alpha]_D$ = + 99° (C = 1, $CHCl_3$)

mp : 235 °C.

Triphenylsilyl-substituted phosphorochloridate (297)



Chemical Formula: $C_{58}H_{44}ClFeO_3PSi_2$

Molecular Weight: 967,41

The phosphoric acid **(+)-220** (120mg, 0.13 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous dichloroethane (2 mL), one drop of anhydrous DMF and oxalyl chloride (55 μ L, 0.63 mmol, 5 eq.) were introduced. The solution was stirred at 60 °C for 16 h. Silica was added, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 9 : 1 to 8 : 2) to afford the desired product **(+)-297** as an orange solid (45 mg, 37 % yield).

1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.72-7.62 (m, 12H), 7.46-7.34 (m, 18H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.24 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 156.1 (d, $J_{(P-C)}$ = 9.7 Hz, C), 154.5 (d, $J_{(P-C)}$ = 12.0 Hz, C), 136.6 (CH), 136.5 (CH), 135.6 (CH), 135.2 (CH), 131.0 (C), 130.5 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 124.7 (d, $J_{(P-C)}$ = 6.1 Hz, C), 122.6 (d, $J_{(P-C)}$ = 10.9 Hz, C), 121.2 (CH), 119.3 (CH), 86.5 (C), 69.7 (CH), 68.9 (CH), 66.9 (CH), 66.6 (CH), 65.7 (CH).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$) : δ -8.8 ppm.

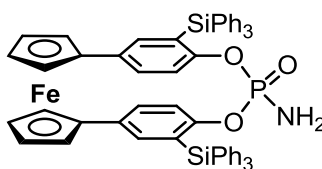
HRMS (ESI) calcd. for $C_{58}H_{45}O_3Si_2PClFe$ $[M+H]^+$: 967.1683, found : 967.1712.

IR : ν_{max} = 3058, 2924, 2852, 1595, 1578, 1510, 1498, 1455, 1413, 1307, 1198, 943, 876, 818, 760, 698.

20

$[\alpha]_D^{20}$ = + 909 (C = 0.5, $CHCl_3$).

Triphenylsilyl-substituted phosphoramidate (298)



Chemical Formula: $C_{58}H_{46}FeNO_3PSi_2$

Molecular Weight: 947,98

The compound **(+)-297** (30 mg, 0.03 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous THF (1 mL) and the solution was cooled at -78 °C. Then, anhydrous ammonia gas was condensed into the reaction flask (5 mL). After 30 minutes, the cooling bath was removed, silica was added and the solvent was

evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 9 : 1 to 7 : 3) to afford the desired product **(+)-298** as an orange solid (25 mg, 86 % yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) : δ 7.74-7.63 (m, 12H), 7.48-7.33 (m, 18H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (bs, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (bd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.31 (bs, 3H), 4.28 (bs, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 2.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 156.9 (d, *J*_(P-C) = 6.5 Hz, C), 154.4 (d, *J*_(P-C) = 8.7 Hz, C), 136.7 (CH), 136.6 (CH), 136.3 (CH), 134.7 (C), 134.6 (CH), 134.0 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 125.1 (d, *J*_(P-C) = 4.2 Hz, C), 123.8 (CH), 121.3 (d, *J*_(P-C) = 10.9 Hz, C), 119.2 (CH), 86.9 (C), 69.3 (CH), 69.1 (CH), 68.3 (CH), 67.4 (CH), 66.9 (CH), 65.5 (CH), 65.3 (CH).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ -1.0 ppm.

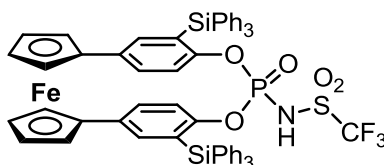
HRMS (ESI) calcd. for C₅₈H₄₇NO₃Si₂PFe [M+H]⁺ : 948.2182, found : 948.2192.

IR : ν_{max} = 3459, 3216, 3069, 2925, 2853, 1589, 1568, 1449, 1428, 1279, 1263, 1209, 1108, 971, 915, 701.

20

[α]_D = + 627 (C = 0.5, CHCl₃).

Triphenylsilyl-substituted trifluoromethylsulfonylphosphoramidate (299)



Chemical Formula: C₅₉H₄₅F₃FeNO₅PSSi₂
Molecular Weight: 1080,04

(+)-298 (25mg, 0.03 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous THF (2 mL) and sodium hydride (60% in oil, 4 mg, 0.08 mmol, 3 eq.) was added at 0°C. Then, *N*-Phenyl-*bis*(trifluoromethanesulfonimide) (15 mg, 0.08 mmol, 3 eq.) was added and the solution was stirred at r.t. for 20 min. Silica was added, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 8 : 2 to 4 : 6). The fractions were collected, concentrated *in vacuo* and diluted in DCM (5 mL). This solution was treated with HCl 6N (3*5 mL). The layers were separated and the organic layer was concentrated *in vacuo* to afford the chiral phosphoramidate **(+)-299** as an orange solid (22 mg, 77% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-*d*₆- 80 °C) : 7.71-7.69 (m, 6H), 7.64-7.62 (m, 6H), 7.40-7.38 (m, 8H), 7.36-7.33 (m, 10H), 7.13 (bs, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.28 (bs, 2H), 4.25 (bs, 1H), 4.22 (bs, 1H), 4.19 (bs, 2H).

^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) : δ 156.9 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.2$ Hz, C), 155.0 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.3$ Hz, C), 135.4 (CH), 135.4 (CH), 135.2 (CH), 134.4 (CH), 134.1 (C), 133.1 (C), 133.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (C), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (C), 123.0 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.5$ Hz, C), 122.6 (CH), 120.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.1$ Hz, C), 118.1 (CH), 85.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 11.9$ Hz, C), 67.9 (CH), 67.8 (CH), 67.1 (CH), 67.0 (CH), 65.5 (CH), 64.9 (CH), 63.6 (CH), 63.5 (CH).

^{31}P NMR (202.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) : δ -14.9 ppm.

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) : -79.8 ppm.

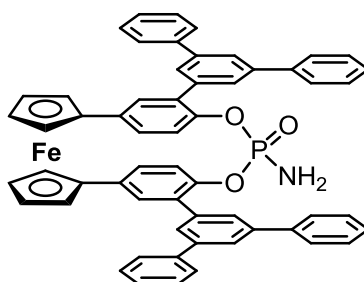
HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{59}\text{H}_{46}\text{NF}_3\text{FeO}_5\text{PSSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1080.1674, found : 1080.1686.

IR : ν_{max} = 3400, 3048, 2977, 2929, 1750, 1706, 1500, 1452, 1429, 1405, 1369, 1246, 1188, 1108, 1073, 931, 785, 765, 744, 701.

20

$[\alpha]_{\text{D}} = +$ (C = 0.5, CHCl_3)

Terphenyl-substituted phosphoramidate (300)



Chemical Formula: $\text{C}_{58}\text{H}_{42}\text{FeNO}_3\text{P}$

Molecular Weight: 887,78

The compound **(+)-244** (185mg, 0.20 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous THF (2 mL) and the solution was cooled at -78°C. Then, anhydrous ammonia gas was condensed into the reaction flask (5 mL). After 30 minutes, the cooling bath was removed, silica was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/Ethyl acetate = 9 : 1 to 7 : 3) to afford the desired product **(+)-300** as an orange solid

^1H NMR (500.2 MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (bs, 1H), 7.76-7.71 (m, 6H), 7.68-7.62 (m, 7H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.38-7.33 (m, 6H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.33 (bs, 2H), 4.32 (bs, 2H), 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125.5 MHz, CDCl_3) : δ 148.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz, C), 146.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.2$ Hz, C), 142.2 (C), 141.7 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 139.1 (C), 138.5 (C), 137.7 (C), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, C), 130.7 (C), 129.3 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 123.4 (CH), 120.3 (CH), 86.1 (C), 85.9 (C), 69.7 (CH), 69.6 (CH), 69.1 (CH), 66.5 (CH), 66.3 (CH), 65.6 (CH), 65.4 (CH).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ 1.6 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for C₅₈H₄₃NO₃PFe [M+H]⁺ : 888.2330, found : 888.2339.

IR : ν_{max} = 3442, 3213, 3083, 3057, 3034, 1594, 1512, 1454, 1414, 1264, 1229, 1207, 980, 924, 876, 826, 759, 734, 698.

20

[α]_D = + 454 (C = 1, CHCl₃).

Acetoacetates were prepared according to general procedure A or B :

A : General procedure for transesterification reactions.

Boric acid (10 mol%) and the desired alcohol (2 eq.) were introduced in a round-bottomed flask with toluene (5 mL for 1 mmol). Then, ethyl 3-oxobutanoate **353** (1 eq.) was added (neat). The mixture was stirred at 140°C for 16 h, using a Dean-Stark condenser to remove ethanol. The solvent was removed under reduced pressure and the crude material was subjected to flash chromatography on silica gel (eluent : heptane/EtOAc 90 : 10 to 85:15) to give the pure acetoacetate product.

B : General procedure for transesterification reactions via coupling reactions

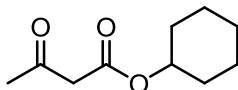
3-Oxobutanoic acid **457** (1.1 eq.) was introduced in a round-bottomed flask with anhydrous DCM (7.5 mL for 10 mmol). Then, the desired alcohol (1 eq.) was added, followed by the DMAP (0.5 eq.) and finally DCC (1.5 eq.). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was filtrated with ethyl acetate, in order to remove DCU. After evaporation of the solvent, the crude material was subjected to flash chromatography on silica gel (eluent : heptane/ethyl acetate 90 : 10 to 80:20) to give the pure acetoacetate product.

General procedure for Hantzsch ester formation reactions.

Paraformaldehyde **302** (1 eq.), ammonium acetate **301** (2 eq.), the desired acetoacetate (2 eq.) were introduced in a Schlenk tube which was evacuated and refilled with argon (3 cycles). Then, degassed ethanol (0.5 mL for 1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 2 h. Water was added following by ethyl acetate. The layers were separated and the organic phase was washed with NaOH 1M, then H₂O and HCl 0.1M. The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed

under reduced pressure. The crude was purified by recrystallization with boiling EtOH to afford the desired Hantzsch ester.

Cyclohexyl 3-oxobutanoate (458)



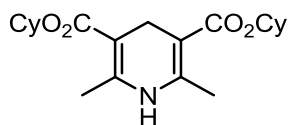
Chemical Formula: C₁₀H₁₆O₃

Molecular Weight: 184,23

CAS Registry Number: [6947-02-0]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, cyclohexyl 3-oxobutanoate **458** was obtained, using cyclohexyl alcohol, as a colorless oil (8.1 g, 88% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ= 4.84-4.80 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.26 (3H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 1H).

Dicyclohexyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (303)



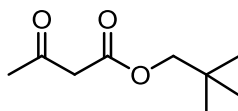
Chemical Formula: C₂₁H₃₁NO₄

Molecular Weight: 361,48

CAS Registry Number: [57582-49-7]. The Hantzsch ester **303** was obtained, after recrystallization with Hexane/toluene (80:20), from cyclohexyl 3-oxobutanoate **458**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (2.4 g, 72% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, DMSO-*d*₆): δ=8.26 (s, 1H), 4.73 (bs, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.74-1.61 (m, 8H), 1.45-1.35 (m, 12H).

Neopentyl 3-oxobutanoate (459)



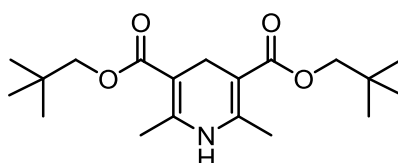
Chemical Formula: C₉H₁₆O₃

Molecular Weight: 172,22

CAS Registry Number: [13562-79-3]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, cyclohexyl 3-oxobutanoate **459** was obtained, using neopentyl alcohol, as a colorless oil (7.3 g, 85% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3): δ =3.84 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

Dineopentyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (304)

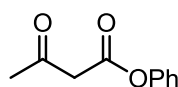


Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 337,45

The Hantzsch ester **304** was obtained, from neopentyl 3-oxobutanoate **459**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (1.6 g, 47% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.31 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.13 (s, 6H), 0.91 (s, 18H).

Phenyl 3-oxobutanoate (460)

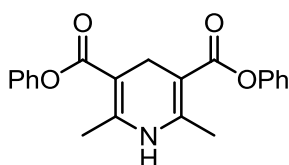


Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$
Molecular Weight: 178,18

CAS Registry Number: [6864-62-6]. In an erlenmeyer, phenol (4.71 g, 50.0 mmol, 1 eq.) was added and diluted in xylene (10 mL). Then, 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (7.4 mL, 50.0 mmol, 1 eq.) was introduced and the mixture was stirred at 150 °C for 30 min. The black mixture was purified by distillation under vacuum (1 mbar, $T = 120$ °C) to afford phenyl 3-oxobutanoate **460** as a colorless liquid (6.9 g, 78% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.38 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

Diphenyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (305)

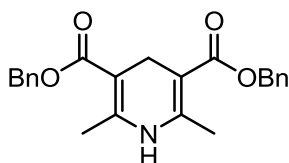


Chemical Formula: $C_{21}H_{19}NO_4$
Molecular Weight: 349,38

CAS Registry Number: [57582-93-1]. The Hantzsch ester **305** was obtained, from phenyl 3-oxobutanoate **460**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (600 mg, 17% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =8.77 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.13 (s, 6H).

Dibenzyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (306)

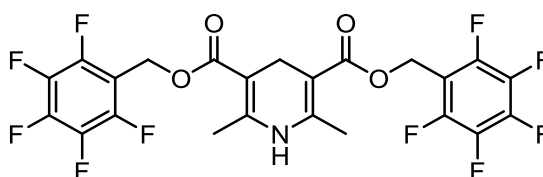


Chemical Formula: $C_{23}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: 377,43

The Hantzsch ester **306** was obtained, from benzyl 3-oxobutanoate **461**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (1.6 g, 42% yield).

^1H NMR (300.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =8.44 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.09 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.13 (s, 6H).

Bis((perfluorophenyl)methyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (307)



Chemical Formula: $C_{23}H_{13}F_{10}NO_4$
Molecular Weight: 557,34

The Hantzsch ester **307** was obtained, from (perfluorophenyl)methyl 3-oxobutanoate **462**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (4.3 g, 77% yield).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.53 (bs, 1H), 5.18 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.09 (s, 6H).

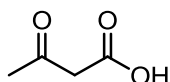
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 166.8 (C=O $\times$ 2), 148.0 (C $\times$ 2), 146.5 (m, C $\times$ 2), 143.0 (m, C $\times$ 2), 138.5 (m, C $\times$ 4), 135.2 (m, C $\times$ 2), 110.5 (m, C $\times$ 2), 96.2 (C $\times$ 2), 52.3 ($\text{CH}_2 \times$ 2), 24.1 (CH_2), 17.8 ($\text{CH}_3 \times$ 2).

^{19}F NMR (120 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ -142.8 (dd, , 8.4 Hz, 2F), -154.2 (t, $J_{(\text{C-F})}$ = 9.1 Hz, 1F), -162.8 (td, $J_{(\text{C-F})}$ = 9.7, 3.4 Hz, 2F).

HRMS (ESI) calcd.for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{F}_{10}$ $[\text{M-H}]^-$: 556.0607, found : 556.0629.

IR : ν_{max} = 3361, 2870, 1682, 1616, 1497, 1274, 1195, 1100, 1010, 929, 813, 757, 731, 694.

3-Oxobutanoic acid (**457**)



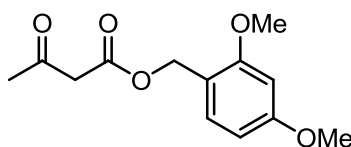
Chemical Formula: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$

Molecular Weight: 102,09

CAS Registry Number: [541-50-4]. *tert*-Butyl 3-oxobutanoate **463** (6.03 g, 40 mmol) was introduced in a round-bottomed flask with dichloromethane (12 mL) Then at 0°C, trifluoroacetic acid (12.3 mL, 160 mmol, 4 eq.) was added (neat). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent and excess trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure to give, without purification, the desired product **457** as a yellow oil (3.6 g, 88% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 10.96 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

2,4-Dimethoxybenzyl 3-oxobutanoate (**464**)



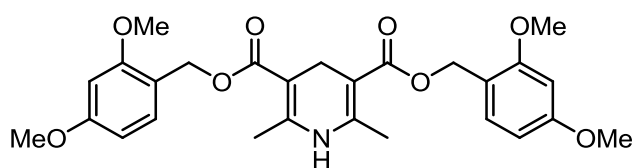
Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$

Molecular Weight: 252,26

Following the general procedure **B** for transesterification reactions, 2,4-Dimethoxybenzyl 3-oxobutanoate **464** was obtained, using (2,4-dimethoxyphenyl)methanol, as a white solid (2.41 g, 29% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47-6.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Bis(2,4-dimethoxybenzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (308)

Chemical Formula: $C_{27}H_{31}NO_8$

Molecular Weight: 497,54

The Hantzsch ester **308** was obtained, from 2,4-dimethoxybenzyl 3-oxobutanoate **464**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, after purification by flash chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate gradient from 80:20 to 60:40), as a yellow solid (505 mg, 41% yield).

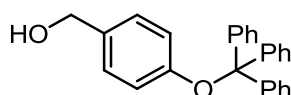
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 8.30 (bs, 1H), 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.47 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 2H), 4.96 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.08 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 167.0 ($\text{C=O} \times 2$), 160.6 ($\text{C} \times 2$), 158.3 ($\text{C} \times 2$), 146.7 ($\text{C} \times 2$), 130.3 ($\text{CH} \times 2$), 116.8 ($\text{C} \times$), 104.5 ($\text{CH} \times 2$), 98.4 ($\text{CH} \times 2$), 97.0 ($\text{C} \times 2$), 60.2 ($\text{CH}_2 \times 2$), 55.4 ($\text{CH}_3 \times 2$), 55.2 ($\text{CH}_3 \times 2$), 24.7 (CH_2), 17.8 ($\text{CH}_3 \times 2$).

HRMS (ESI) calcd.for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FNO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498.2128, found : 498.2179.

IR : ν_{max} = 3347, 2927, 1685, 1617, 1509, 1458, 1275, 1205, 1106, 1027, 921, 817, 751.

(4-(Trityloxy)phenyl)methanol (465)

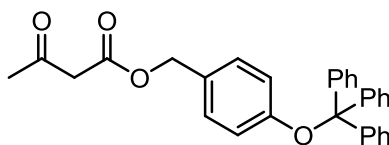
Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2$

Molecular Weight: 366,45

In a dried round-bottomed flask, 4-(hydroxymethyl)phenol (2.30 g, 18.5 mmol, 1 eq.) was diluted in anhydrous DMF (50 mL). Then, at 0 °C, under argon, sodium hydride (740 mg, 18.5 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 20 min. Then, trityl chloride (5.15 g, 18.5 mmol, 1 eq.) was introduced, and the mixture was stirred at r.t. for 6 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate and then, with diethyl ether. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 85:15) to afford (4-(Trityloxy)phenyl)methanol **465** as a white solid (3.7 g, 55% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3) : δ = 7.46 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 6H), 7.29-7.18 (m, 9H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H).

4-(Trityloxy)benzyl 3-oxobutanoate (466)

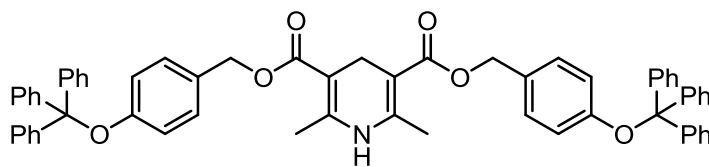
Chemical Formula: C₃₀H₂₆O₄

Molecular Weight: 450,53

Following the general procedure **B** for transesterification reactions, 4-(trityloxy)benzyl 3-oxobutanoate **466** was obtained, from 4-(trityloxy)phenyl)methanol, as a white solid (4.1 g, 90% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 6H), 6.95-6.86 (m, 9H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.83 (s, 3H).

Bis(4-(trityloxy)benzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (309)

Chemical Formula: C₆₁H₅₁NO₆

Molecular Weight: 894,06

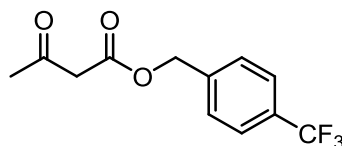
The Hantzsch ester **309** was obtained, from 4-(trityloxy)benzyl 3-oxobutanoate **466**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, after purification by flash chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate gradient from 80:20 to 60:40), as a yellow solid (2.7 g, 68% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.36 (bs, 1H), 7.42-7.40 (m, 12H), 7.32-7.19 (m, 18H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.87 (s, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 166.7 (C), 155.2 (C), 147.0 (C), 143.6 (C), 129.5 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 119.8 (CH), 96.8 (C), 89.4 (C), 64.1 (2 x CH₂), 31.3 (CH₂), 17.9 (2 x CH₃).

HRMS (ESI) calcd. for C₆₁H₅₂NO₆ [M+H]⁺ : 894.3795, found : 894.3667.

4-(Trifluoromethyl)benzyl 3-oxobutanoate (469)

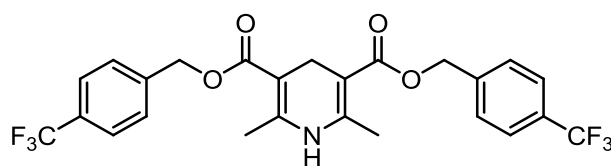


Chemical Formula: $C_{12}H_{11}F_3O_3$
Molecular Weight: 260,21

Following the general procedure **A** for transesterification reactions, but only 1 equivalent of 4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol, 4-(trifluoromethyl)benzyl 3-oxobutanoate **469** was obtained, as a white solid (2.9 g, 50% yield).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

Bis(4-(trifluoromethyl)benzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (310)



Chemical Formula: $C_{25}H_{21}F_6NO_4$
Molecular Weight: 513,43

The Hantzsch ester **310** was obtained, from 4-(trifluoromethyl)benzyl 3-oxobutanoate **469**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (1.6 g, 62% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.50 (bs, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 5.19 (s, 4H), 2.30 (s, 2H), 2.15 (s, 6H).

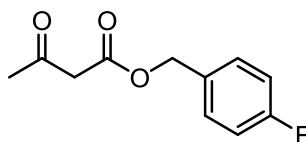
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 166.6 ($\text{C}=\text{O} \times 2$), 147.6 ($\text{C} \times 2$), 141.9 ($\text{C} \times 2$), 127.8 ($\text{C} \times 4$), 125.2 ($\text{C} \times 4$), 96.7 ($\text{C} \times 2$), 63.8 ($\text{CH}_2 \times 2$), 24.7 (CH_2), 18.0 ($\text{CH}_3 \times 2$).

^{19}F NMR (120 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ -61.1

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FNO}_4\text{F}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 512.1297, found : 512.1359.

IR : ν_{max} = 3360, 1697, 1478, 1306, 1194, 1104, 1007, 927, 822, 754

4-Fluorobenzyl 3-oxobutanoate (470)

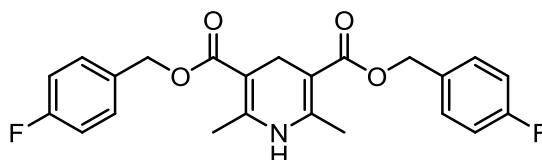


Chemical Formula: $C_{11}H_{11}FO_3$
Molecular Weight: 210,20

CAS Registry Number: [61312-57-0]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, but only 1 equivalent of 4-fluorobenzyl alcohol, 4-fluorobenzyl 3-oxobutanoate **470** was obtained, as a white solid (6.8 g, 65% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.33 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Bis(4-fluorobenzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (311)



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4$
Molecular Weight: 413,41

The Hantzsch ester **311** was obtained, from 4-fluorobenzyl 3-oxobutanoate **470**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (2.7 g, 65% yield).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.42 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 4H), 5.07 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.12 (s, 6H).

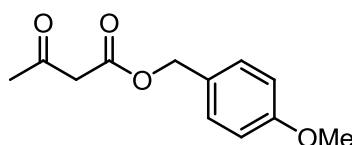
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166.8 ($\text{C}=\text{O} \times 2$), 163.3-160.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 242$ Hz, $\text{C} \times 2$), 147.2 ($\text{C} \times 2$), 133.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz, $\text{C} \times 2$), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.7$ Hz, $\text{C} \times 4$), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.7$ Hz, $\text{C} \times 4$), 96.8 ($\text{C} \times 2$), 63.9 ($\text{CH}_2 \times 2$), 24.7 (CH_2), 18.0 ($\text{CH}_3 \times 2$).

^{19}F NMR (120 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -114.7

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{F}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 412.1360, found: 412.1386.

IR: ν_{max} = 3452, 1695, 1618, 1490, 1460, 1276, 1199, 1116, 1010, 811, 754

4-Methoxybenzyl 3-oxobutanoate (471)

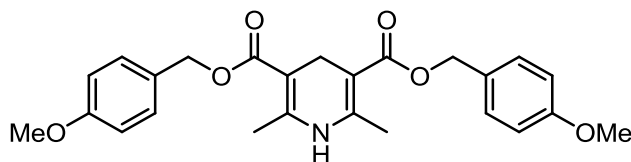


Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$
Molecular Weight: 222,24

CAS Registry Number: [61312-35-4]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, 4-methoxybenzyl 3-oxobutanoate **471** was obtained, using 4-methoxybenzyl alcohol, as a white solid (9.6 g, 86% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ= 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Bis(4-methoxybenzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (312)

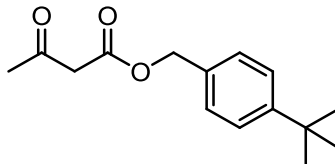


Chemical Formula: C₂₅H₂₇NO₆
Molecular Weight: 437,48

The Hantzsch ester **312** was obtained, from 4-methoxybenzyl 3-oxobutanoate **471**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (3.4 g, 78% yield).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.37 (bs, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.00 (s, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.11 (s, 6H).

4-(*tert*-Butyl)benzyl 3-oxobutanoate (472)

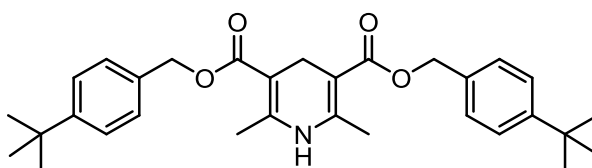


Chemical Formula: C₁₅H₂₀O₃
Molecular Weight: 248,32

CAS Registry Number: [61312-67-2]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, but only 1 equivalent of 4-(*tert*-butyl)benzyl alcohol, 4-(*tert*-butyl)benzyl 3-oxobutanoate **472** was obtained, as a white solid (4.05 g, 65% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ=7.40(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Bis(4-(*tert*-butyl)benzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (313)



Chemical Formula: $C_{31}H_{39}NO_4$
Molecular Weight: 489,65

The Hantzsch ester **313** was obtained, from 4-(*tert*-butyl)benzyl 3-oxobutanoate **472**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (2.0 g, 82% yield).

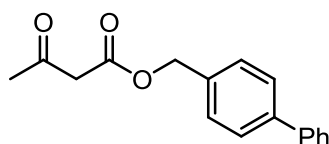
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 8.42 (bs, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.06 (s, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.27 (s, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 166.8 ($\text{C=O} \times 2$), 150.1 ($\text{C} \times 2$), 147.1 ($\text{C} \times 2$), 134.0 ($\text{C} \times 2$), 127.4 ($\text{CH} \times 4$), 125.1 ($\text{CH} \times 4$), 96.9 ($\text{C} \times 2$), 64.3 ($\text{CH}_2 \times 2$), 34.2 ($\text{C} \times 2$), 31.1 ($\text{CH}_3 \times 6$), 24.7 (CH_2), 18.0 ($\text{CH}_3 \times 2$).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.2957, found : 490.2974.

IR : ν_{max} = 3360, 2957, 1690, 1623, 1492, 1302, 1268, 1193, 1147, 1101, 819, 754.

[1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyl 3-oxobutanoate (**473**)

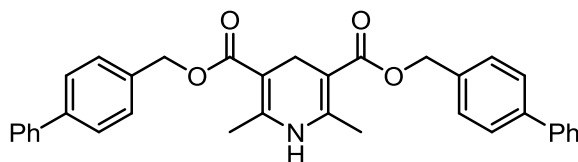


Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$
Molecular Weight: 268,31

Using the general procedure **A** for transesterification reactions, but only 1 equivalent of biphenyl-4-ylmethanol, [1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl 3-oxobutanoate **473** was obtained, after filtration with heptanes, as a white solid (3.95 g, 59% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.59 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

Bis([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**314**)



Chemical Formula: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 529,62

The Hantzsch ester **314** was obtained, from [1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl 3-oxobutanoate **473**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (2.0 g, 63% yield).

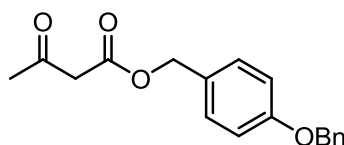
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.45 (bs, 1H), 7.62 (t, J = 4.8 Hz, 8H), 7.44-7.33 (m, 10H), 5.15 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.16 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 166.8 ($\text{C}=\text{O} \times 2$), 147.3 ($\text{C} \times 2$), 139.7 ($\text{C} \times 2$), 139.5 ($\text{C} \times 2$), 136.2 ($\text{C} \times 2$), 128.9 ($\text{CH} \times 4$), 128.1 ($\text{CH} \times 4$), 127.4 ($\text{C} \times 2$), 126.7 ($\text{CH} \times 4$), 126.6 ($\text{CH} \times 4$), 96.9 ($\text{C} \times 2$), 64.3 ($\text{CH}_2 \times 2$), 24.8 (CH_2), 18.0 ($\text{CH}_3 \times 2$).

HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 530.2331, found : 530.2248.

IR : ν_{max} = 3366, 1702, 1684, 1618, 1488, 1302, 1270, 1192, 1103, 823, 753, 688.

4-(Benzyloxy)benzyl 3-oxobutanoate (**474**)

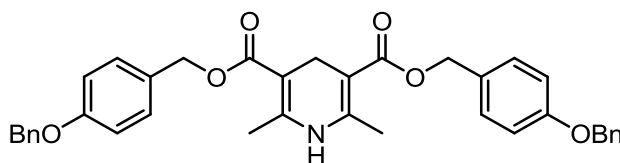


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$
Molecular Weight: 298,33

Following the general procedure **B** for transesterification reactions, 4-(benzyloxy)benzyl 3-oxobutanoate **474** was obtained, using 4-(benzyloxy)benzyl alcohol, as a white solid (6.5 g, 72% yield).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.29 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Bis(4-(benzyloxy)benzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**315**)



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NO}_6$
Molecular Weight: 589,68

The Hantzsch ester **315** was obtained, from 4-(benzyloxy)benzyl 3-oxobutanoate **474**, the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (4.2 g, 71% yield).

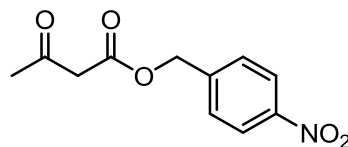
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.38 (bs, 1H), 7.44-7.29 (m, 14H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.09 (s, 4H), 5.01 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 2.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 166.9 ($\text{C}=\text{O} \times 2$), 158.0 ($\text{C} \times 2$), 147.0 ($\text{C} \times 2$), 137.0 ($\text{C} \times 2$), 129.4 ($\text{CH} \times 4$), 129.1 ($\text{C} \times 2$), 128.4 ($\text{CH} \times 4$), 127.8 ($\text{C} \times 2$), 127.6 ($\text{CH} \times 4$), 114.6 ($\text{CH} \times 4$), 96.9 ($\text{C} \times 2$), 69.2 ($\text{CH}_2 \times 2$), 64.4 ($\text{CH}_2 \times 2$), 24.7 (CH_2), 18.0 ($\text{CH}_3 \times 2$).

HRMS (ESI) calcd.for $C_{37}H_{36}NO_6$ $[M+H]^+$: 590.2543, found : 590.2524.

IR : $\nu_{\max}$ = 3363, 1699, 1685, 1618, 1491, 1302, 1274, 1254, 1198, 1106, 1013, 814, 733, 696.

4-Nitrobenzyl 3-oxobutanoate (**467**)

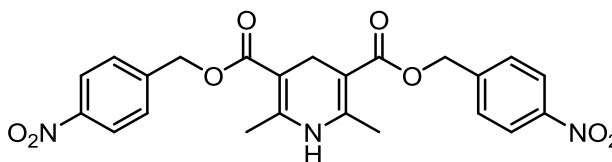


Chemical Formula: $C_{11}H_{11}NO_5$
Molecular Weight: 237,21

CAS Registry Number: [61312-84-3]. Following the general procedure **A** for transesterification reactions, but only 1 equivalent of 4-nitrobenzyl alcohol, 4-nitrobenzyl 3-oxobutanoate **467** was obtained, after recrystallization from hexane, as a yellow solid (4.8 g, 41% yield).

1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Bis(4-nitrobenzyl) 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**468**)

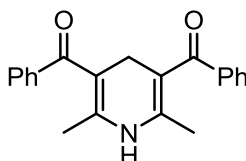


Chemical Formula: $C_{23}H_{21}N_3O_8$
Molecular Weight: 467,43

The Hantzsch ester **468** was obtained, from 4-nitrobenzyl 3-oxobutanoate **467**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (35 mg, 2% yield).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : δ 8.55 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.25 (s, 4H), 2.15 (s 6H).

(2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis(phenylmethanone) (**317**)

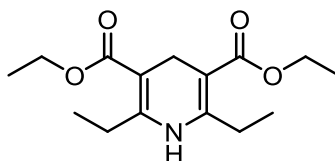


Chemical Formula: $C_{21}H_{19}NO_2$
Molecular Weight: 317,38

CAS Registry Number: [35950-69-7]. The Hantzsch ester **317** was obtained, from 1-phenylbutane-1,3-dione **475**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (1.4 g, 44% yield).

^1H NMR (300.1 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.80 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 10H), 3.16 (s, 2H), 1.74 (s, 6H).

Diethyl 2,6-diethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (318)

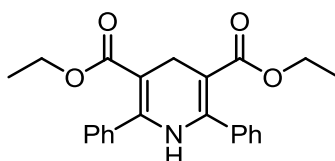


Chemical Formula: $C_{15}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: 281,35

CAS Registry Number: [900504-04-3]. The Hantzsch ester **318** was obtained, from ethyl 3-oxopentanoate **476**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (1.2 g, 43% yield).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (bs, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

Diethyl 2,6-diphenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (319)

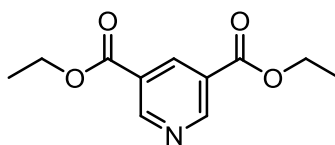


Chemical Formula: $C_{23}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: 377,43

CAS Registry Number: [70677-66-6]. The Hantzsch ester **319** was obtained, from ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate **477**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (2.0 g, 53% yield).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (bs, 1H), 7.38-7.30 (m, 10H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 0.79 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Diethyl pyridine-3,5-dicarboxylate (480)

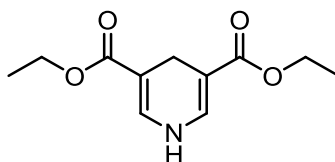


Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO₄
Molecular Weight: 223,23

CAS Registry Number: [4591-56-4]. Pyridine-3,5-dicarboxylic acid **481** (8.35 g, 50.0 mmol) was introduced in a round-bottomed flask and diluted with absolute ethanol (30 mL). Sulfuric acid (10 mL, 0.19 mmol, 0.4 mol%) was added dropwise and the mixture was stirred at 80°C for 5 h. The solution was quenched with NaHCO₃ at 0°C and the desired product **480** (3.0 g) was filtrated and washed with cold water. The filtrate was extracted with dichloromethane (2 times), the organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The desired product **480** (8.0 g more) was obtained as a white solid (11.0 g in total, 99% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ=9.37 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

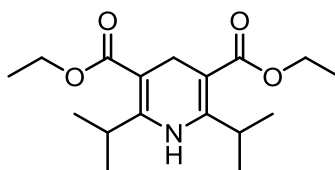
Diethyl 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (320)



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₄
Molecular Weight: 225,24

CAS Registry Number: [14258-05-0]. Diethyl pyridine-3,5-dicarboxylate **480** (1.96 g, 8.78 mmol) was introduced in a round-bottomed flask, which was evacuated and refilled with argon (3 cycles), and diluted with degassed ethanol (25 mL). Then at 0°C, sodium borohydride (764 mg, 20.2 mmol, 2.3 eq.) was added portion per portion. The mixture was stirred at r.t. for 72 h and quenched with water. The precipitate was filtrated and washed with cold water to afford the desired Hantzsch ester **320** as a yellow solid (1.05 g, 53% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.65 (bs, 1H), 7.07 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Diethyl 2,6-diisopropyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (478)Chemical Formula: C₁₇H₂₇NO₄

Molecular Weight: 309,40

The Hantzsch ester **478** was obtained, from ethyl ethyl 4-methyl-3-oxopentanoate **479**, following the general procedure for Hantzsch ester formation reactions, as a yellow solid (600 mg, 20% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.72 (bs, 1H), 4.10-3.96 (m, 6H), 3.10 (s, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 12H).

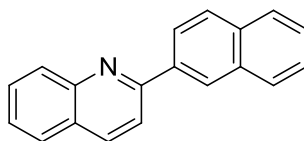
General procedure for 2-arylquinolines formation reactions.

2-chloroquinoline (1 eq.), the desired boronic acid (1.2 eq.) and Na₂CO₃ (2 eq.) were introduced in around-bottomed flask which was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and diluted with toluene (8 mL for 1 mmol). The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles). Then, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol%) was added and the mixture was stirred at 110°C for 16 h, using a reflux condenser. Water was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 times). The organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material was subjected to flash chromatography on silica gel (eluent : toluene) to give the pure 2-arylquinoline.

General procedure for 2-alkylquinolines formation reactions.

2-aminobenzaldehyde **482** (1 eq.), the desired terminal alkyne (1.2 eq.) and copper iodide (20 mol%) were introduced in around-bottomed flask and diluted with acetonitrile (8 mL for 1 mmol). The flask was evacuated and refilled with argon (3 cycles) and pyrrolidine (50 mol%) was added. The mixture was stirred at 100°C for 16 h. Silica was added and the crude material was subjected to flash chromatography on silica gel (eluent : heptanes/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 90:10) to give the pure 2-alkylquinoline.

2-(Naphthalen-2-yl)quinoline (324)

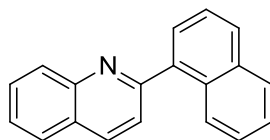


Chemical Formula: C₁₉H₁₃N
Molecular Weight: 255,31

CAS Registry Number: [47077-29-2]. The quinoline **324** was obtained, following the general procedure for 2-arylquinolines formation reactions and using naphthalen-2-yl boronic acid, as a white solid (2.15 g, 84% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ=8.63 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 11.5, 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H).

2-(Naphthalen-1-yl)quinoline (484)

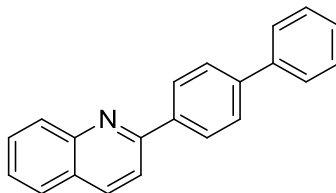


Chemical Formula: C₁₉H₁₃N
Molecular Weight: 255,31

CAS Registry Number: [24702-41-8]. The quinoline **484** was obtained, following the general procedure for 2-arylquinolines formation reactions and using naphthalen-1-yl boronic acid, as a white solid (990 mg, 78% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ= 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H).

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)quinoline (485)

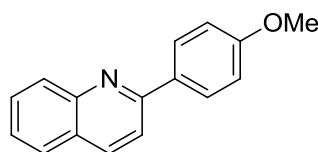


Chemical Formula: C₂₁H₁₅N
Molecular Weight: 281,35

CAS Registry Number: [14251-81-1]. The quinoline **485** was obtained, following the general procedure for 2-arylquinolines formation reactions and using biphenyl-4-yl boronic acid, as a white solid (1.3 g, 93% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.28-8.23 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

2-(4-Methoxyphenyl)quinoline (486)

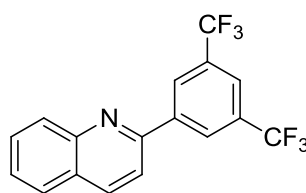


Chemical Formula: C₁₆H₁₃NO
Molecular Weight: 235,28

The quinoline **486** was obtained, following the general procedure for 2-arylquinolines formation reactions and using 4-methoxyphenyl boronic acid, as a white solid (905 mg, 77% yield).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16-8.14 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)quinoline (487)

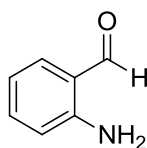


Chemical Formula: C₁₇H₉F₆N
Molecular Weight: 341,25

CAS Registry Number: [1079884-01-7]. The quinolone **487** was obtained, following the general procedure for 2-arylquinolines formation reactions and using 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl boronic acid, as a white solid.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (s, 2H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H).

2-Aminobenzaldehyde (482)

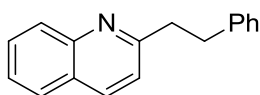
Chemical Formula: C₇H₇NO

Molecular Weight: 121,14

CAS Registry Number: [529-23-7]. 2-Nitrobenzaldehyde (3.80 g, 25.0 mmol, 1 eq.), iron (9.4 g, 167.5 mmol, 6.7 eq.) were introduced in a round-bottomed flask and diluted with ethanol (75 mL), acetic acid (75 mL), and water (40 mL). Then, chlorhydric acid 37% (2 drops) was added and the mixture was stirred at 80°C for 15 min and at r.t. for 30 min. The solution was filtrated and the filtrate was extracted with dichloromethane (3 times). The organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and then dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate, gradient from 95:15 to 85:15) to afford 2-aminobenzaldehyde **482** as a yellow solid (2.00 g, 66% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.88 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4, Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (bs, 2H).

2-Phenethylquinoline (488)

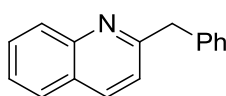
Chemical Formula: C₁₇H₁₅N

Molecular Weight: 233,31

CAS Registry Number: [1613-41-8]. The quinoline **488** was obtained, following the general procedure for 2-alkylquinolines formation reactions, using but-3-ynylbenzene, as a colorless oil (55 mg, 20% yield).

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 6H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H).

2-Benzylquinoline (489)

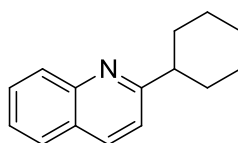
Chemical Formula: C₁₆H₁₃N

Molecular Weight: 219,28

CAS Registry Number: [1745-77-3]. The quinoline **489** was obtained, following the general procedure for 2-alkylquinolines formation reactions, using prop-2-ynylbenzene, as a colorless oil (200 mg, 46% yield).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.37 (s, 2H).

2-Cyclohexylquinoline (490)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$
Molecular Weight: 211,30

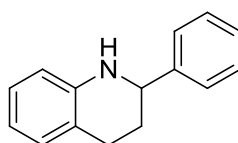
CAS Registry Number: [1613-43-0]. The quinoline **490** was obtained, following the general procedure for 2-alkylquinolines formation reactions, using ethynylcyclohexane, as a colorless oil (28 mg, 7% yield).

^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H). 2.95-2.90 (m, 1H), 2.05-1.29 (H_{alkyl} , 10H)

General procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions.

A round-bottomed flask was charged with 2-substituted-quinoline (0.05 mmol, 1 eq), Hantzsch's ester (0.12mmol, 2.4 eq) and catalyst (0.005 mmol, 10 mol%). The solids were dissolved in toluene (1 mL) and the mixture was stirred at r.t. for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (toluene) to afford the pure compound. The mixture of enantiomeres was analyzed by chiral HPLC.

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (99)



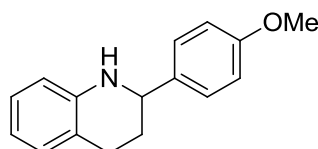
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$
Molecular Weight: 209,29

CAS Registry Number: [24005-23-0]. 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **99** was obtained from 2-phenylquinoline **97**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a colorless oil.

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB column. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane 5:95, at a flow rate of 1 mL/min [detection at 275 nm]. Retention times: 6.7 min for **(-)-(S)-99** and 8.2 min **(+)-(R)-99**. [Litt : **(S)-99** : $[\alpha]_D = -35.7$ ($c = 0.8$, CHCl₃)].

¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$ -7.39 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.3$, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 2.93 (ddd, $J = 16.4$, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 16.4$, 4.7 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H).

2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (323)



Chemical Formula: C₁₆H₁₇NO
Molecular Weight: 239,31

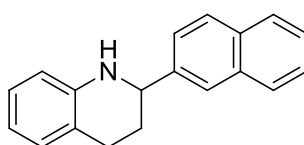
2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **323** was obtained from **486**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a white solid (ee = 83%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 7.7 min **[(-)-(S)-323]** and 17.9 min **[(+)-(R)-323]**. [Litt : **(S)-323** : $[\alpha]_D = -26.1$ ($c = 1$, CHCl₃), 86% ee].

²⁰
 $[\alpha]_D = -23.7^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.3$, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.76 (dt, $J = 16.2$, 4.8 Hz, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H).

2-(Naphthalen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (325)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇N
Molecular Weight: 259,34

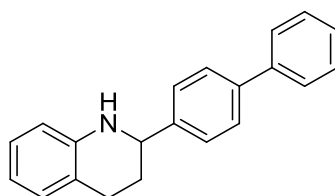
CAS Registry Number: [1242160-44-6]. 2-(Naphthalen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **325** was obtained from **483**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a white solid (ee = 92%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 9.6 min [(-)-(S)-**325**] and 15.5 min [(+)-(R)-**325**]. [Litt : (S)-**325** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.5$ (*c* = 1, CHCl₃), 91% ee].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.3^{\circ}$ (*c* = 1.3, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.91-7.82 (m, 4H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.8 Hz), 4.62(dd, *J* = 9, 3.6 Hz, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 2H).

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (326)



Chemical Formula: C₂₁H₁₉N
Molecular Weight: 285,38

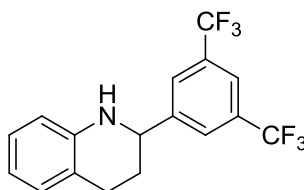
CAS Registry Number: [1454914-88-5]. 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **326** was obtained from **485**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a white solid (ee = 82%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 9.4 min [(-)-(S)-**326**] and 17.9 min [(+)-(R)-**326**]. [Litt : (S)-**326** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.8$ (*c* = 1, CHCl₃), >99% ee].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.7^{\circ}$ (*c* = 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.65-7.61 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 4.13 (bs, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.81 (dt, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H).

2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (327)

Chemical Formula: C₁₇H₁₃F₆N

Molecular Weight: 345,28

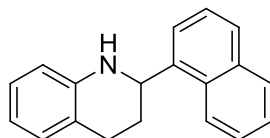
2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **327** was obtained from **487**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a white solid (ee = 87%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 8.4 min [(-)-**327**] and 17.2 min [(+)-**327**].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.4^\circ$ (*c* = 1.3, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.91 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.78 (dt, *J* = 16.2, 4.5 Hz, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H).

2-(Naphthalen-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (328)

Chemical Formula: C₁₉H₁₇N

Molecular Weight: 259,34

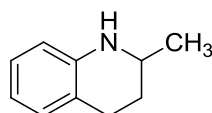
2-(Naphthalen-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **328** was obtained from **484**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a white solid (ee = 40%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times: 10.7 min [(-)-(*S*)-**328**] and 18.1 min [(+)-(*R*)-**328**]. [Litt : (*R*)-**328** : $[\alpha]_{\text{D}} = +117$ (*c* = 1, CHCl₃), 88% ee].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46^\circ$ (*c* = 1.3, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.20-8.17 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 6.9, 3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.74-6.63 (m, 2H), 5.32 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H).

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (329)

Chemical Formula: C₁₀H₁₃N

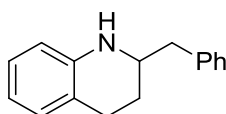
Molecular Weight: 147,22

CAS Registry Number: [1780-19-4]. 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **329** was obtained from 2-methylquinoline, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a colorless oil (ee = 20%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 0.5:95.5 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times : 6.1 min and 6.5 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (bs, 1H) 3.43-3.89 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.74 (dt, *J* = 16.5, 4.5 Hz, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.37-1.56 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (330)

Chemical Formula: C₁₆H₁₇N

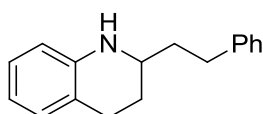
Molecular Weight: 223,31

2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **330** was obtained from **489**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a colorless oil (ee = 6%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent : *i*-PrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times : 6.2 min and 7.1 min.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) :δ 7.40-7.26 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.44(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H).

2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (331)

Chemical Formula: C₁₇H₁₉N

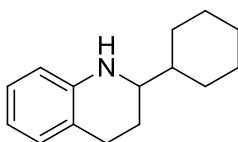
Molecular Weight: 237,34

CAS Registry Number: [101583-63-5]. 2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **331** was obtained **488**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a colorless oil (ee = 30%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IB. Eluent : *i*-PrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times : 9.4 min and 10.2 min.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.34-7.17 (m, 5H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H).

2-Cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (332)



Chemical Formula: C₁₅H₂₁N
Molecular Weight: 215,33

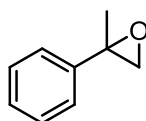
CAS Registry Number: [123629-22-1]. 2-Cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **332** was obtained from **490**, following the general procedure for 2-substituted-quinolines reduction reactions, as a colorless oil (ee = 40%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC. Eluent : *i*-PrOH/*n*-heptane, 1:99 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times : 4.4 min [(+)-(S)-**332**] and 4.7 min [(-)-(R)-**332**]. [Litt : (S)-**332** : [α]_D = +48.3 (c = 0.1, CHCl₃), 96% ee].

[α]_D²⁰ = -18.2° (c = 0.5, CDCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 6.99-6.96 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.34-1.03 (m, 5H).

2-methyl-2-phenyloxirane (334)

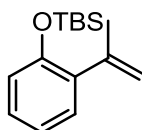


Chemical Formula: C₉H₁₀O
Molecular Weight: 134,18

CAS Registry Number: [2085-88-3]. To a flask was added m-CPBA (85%, 893 mg, 4.40 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), and α -methylstyrene **491** (0.52 mL, 4.00 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate/NEt₃, 80:20:1) to afford 2-methyl-2-phenyloxirane **334** as a colorless oil (350 mg, 65% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.27 (m, 5H), 2.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H).

***tert*-Butyldimethyl(2-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)silane (337)**

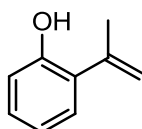


Chemical Formula: C₁₅H₂₄OSi
Molecular Weight: 248,44

A round-bottomed flask was charged with **336** (1.20 mL, 10.0 mmol, 1 eq.), imidazole (1.09 g, 16.0 mmol, 1.6 eq.), DMAP (122 mg, 1.00 mmol, 10 mol%) and dissolved in anhydrous dichloromethane (30 mL). Then, TBSCl (1.66 g, 11.0 mmol, 1.1 eq.) was added, portion per portion, and the mixture was stirred at r.t. for 48 h. A filtration was made to remove the salts (using dichloromethane). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate 100:0 to 98:2) to afford *tert*-butyldimethyl(2-(prop-1-en-2-yl)phenoxy)silane **337** (1.1 g, 44% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.27 (s, 6H).

2-(Prop-1-en-2-yl)phenol (338)



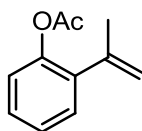
Chemical Formula: C₉H₁₀O
Molecular Weight: 134,18

CAS Registry Number: [2085-88-3]. A round-bottomed flask was charged with NaH (60% in oil, 2.62 g, 65.6 mmol, 4.0 eq) and dissolved in anhydrous THF (100 mL). At 0 °C, **492** (11.7 g, 32.8 mmol, 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, **336** (2.23 g, 16.4 mmol, 1 eq.) was introduced dropwise and the the solution was stirred at r.t. for 24 h. Hydrochloric acid 1M was added to quench the reaction and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 times). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel

(eluent: heptanes/ethyl acetate 97:3 to 90:10) to afford 2-(Prop-1-en-2-yl)phenol **338** as a yellow oil (950 mg, 43% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.84 (bs, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

2-(Prop-1-en-2-yl)phenyl acetate (**339**)

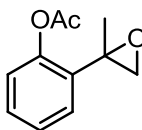


Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
Molecular Weight: 176,21

CAS Registry Number: [65817-20-1]. A round-bottomed flask was charged with 2-(prop-1-en-2-yl)phenol **338** (1 g, 7.00 mmol, 1 eq.) and dissolved in pyridine (10 mL). Then, acetic anhydride (1.6 mL, 16.8 mmol, 2.4 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 16 h. At 0 °C, water was added to quench the reaction and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 times). Then, the organic phase was washed with water, HCl 0.1M and water. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to afford, without purification, 2-(Prop-1-en-2-yl)phenyl acetate **339** as a white solid (1.21 g, 98% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

2-(2-Methyloxiran-2-yl)phenyl acetate (**340**)

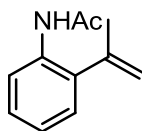


Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$
Molecular Weight: 192,21

A round-bottomed flask was charged with 2-(prop-1-en-2-yl)phenyl acetate **339** (800 mg, 4.55 mmol, 1 eq.) and dissolved in dichloromethane (15 mL). At 0 °C, m-CPBA (1.66 g, 9.67 mmol, 2.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford, without purification, 2-(2-methyloxiran-2-yl)phenyl acetate **340** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.45 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

***N*-(2-(Prop-1-en-2-yl)phenyl)acetamide (343)**

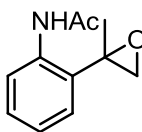
Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO

Molecular Weight: 175,23

CAS Registry Number: [72934-86-2]. A round-bottomed flask was charged with 2-(prop-1-en-2-yl)aniline **342** (2.05 mL, 15.0 mmol, 1.0 eq.) and water (7.5 mL). Then, acetic anhydride (2.85 mL, 30.0 mmol, 2.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 2.5 h. The compound was recrystallized in water (10 mL) to afford *N*-(2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)acetamide **343** as a white solid (1.7 g, 65% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 5.02 (bs, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

***N*-(2-(2-Methyloxiran-2-yl)phenyl)acetamide (345)**

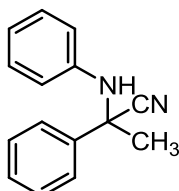
Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO₂

Molecular Weight: 191,23

A round-bottomed flask was charged with *N*-(2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)acetamide **343** (100 mg, 0.478 mmol, 1 eq.). Osmium oxide and NMO were added. Then, the compound was dissolved in anhydrous dichloromethane (5 mL), triethylamine (0.71 mL, 5.26 mmol, 11 eq.), TSCI (109 mg, 0.574 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (6 mg, 0.048 mmol, 10 mol%) were added and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 48 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate/NEt₃ 50:50/1) to afford *N*-(2-(2-Methyloxiran-2-yl)phenyl)acetamide **345** as a white solid (50 mg, 56% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

2-Phenyl-2-(phenylamino)propanenitrile (351)

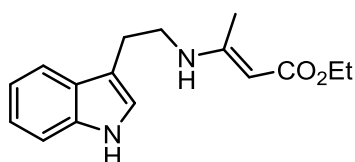


Chemical Formula: C₁₅H₁₄N₂
Molecular Weight: 222,29

A schlenk tube was charged with acetophenone **350** (32 mL, 0.275 mmol, 1.1 eq) and diluted with anhydrous toluene (0.5 mL). Then, aniline **348** (23 mL, 0.25 mmol, 1.0 eq) was added, followed by trimethylsilanecarbonitrile (47 mL, 0.375 mmol, 1.5 eq.), 4 Å molecular sieves (50 mg, activated under vacuum) and **(+)-220** as catalyst (9 mg, 0.025 mmol, 10, mol%). The mixture was stirred at 40 °C for 14 h and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate, gradient from 95:5 to 90:10) to afford 2-phenyl-2-(phenylamino)propanenitrile **351**. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (bs, 1H), 1.95 (s, 3H).

(E)-Ethyl 3-((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)but-2-enoate (354)

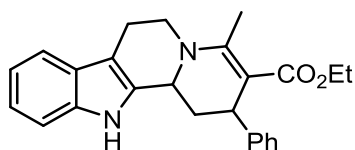


Chemical Formula: C₁₆H₂₀N₂O₂
Molecular Weight: 272,34

CAS Registry Number: [79823-27-1]. The tryptamine **352** (1.00 g, 6.25 mmol, 1 eq.) was diluted in ethanol (5 mL), and ethyl 3-oxobutanoate **353** (0.95 mL, 6.88 mmol, 1.1 eq.) was introduced. The solution was stirred at 60 °C for 16 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel (eluent : heptanes/ethyl acetate = 80:20) to afford the desired product **354** as a orange oil (950 mg, 56 % yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.68 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ethyl 4-methyl-2-phenyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine-3-carboxylate (355)



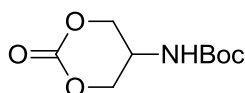
Chemical Formula: C₂₅H₂₆N₂O₂
Molecular Weight: 386,49

CAS Registry Number: [1225230-73-8]. A round-bottomed flask was charged with **354** (27 mg, 0.10 mmol, 1 eq) and the catalyst (0.01 mmol, 10 mol%). The compounds were dissolved in dichloromethane (1 mL) and cinamdehyde (19 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.) was added. The mixture was stirred at 40 °C for 36 h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent: cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the pure compound **355**. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC. Eluent: *i*-PrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 250 nm]. Retention times : 22.6 min and 26.3 min.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.08 (td, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

***tert*-Butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate (357)**



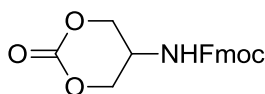
Chemical Formula: C₉H₁₅NO₅

Molecular Weight: 217,22

A round-bottomed flask was charged with *tert*-butyl (1,3-dihydroxypropan-2-yl)carbamate **493** (500 mg, 2.61 mmol, 1 eq) and dissolved in anhydrous THF (15 mL). Then, NEt₃ (1.83 mL, 13.1 mmol, 5 eq.) was added, followed by ethyl chloroformate (1.00 mL, 10.44 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and a filtration was made to remove the salts (using DCM). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 70:30) to afford *tert*-Butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357** (253 mg, 45% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 5.16 (bs, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

(9H-Fluoren-9-yl)methyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate (494)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₅

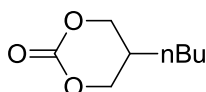
Molecular Weight: 339,34

A round-bottomed flask was charged with (9H-fluoren-9-yl)methyl (1,3-dihydroxypropan-2-yl)carbamate **495** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq) and dissolved in anhydrous THF (6 mL). Then, NEt₃ (223

μL , 1.60 mmol, 5 eq.) was added, followed by ethyl chloroformate (123 μL , 1.28 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and a filtration was made to remove the salts (using DCM). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 80:20) to afford (9*H*-fluoren-9-yl)methyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **494** (55 mg, 51% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.41 (bs, 1H), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H).

5-Butyl-1,3-dioxan-2-one (496)

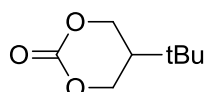


Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$
Molecular Weight: 158,19

A round-bottomed flask was charged with 2-butylpropane-1,3-diol **497** (345 mg, 2.61 mmol, 1 eq) and dissolved in anhydrous THF (15 mL). Then, NEt_3 (1.83 mL, 13.1 mmol, 5 eq.) was added, followed by ethyl chloroformate (1.00 mL, 10.44 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and a filtration was made to remove the salts (using DCM). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 95:5) to afford 5-butyl-1,3-dioxan-2-one **496**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.42 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 6H), 0.94-0.88 (m, 3H).

5-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan-2-one (498)

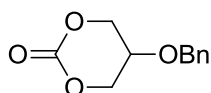


Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$
Molecular Weight: 158,19

A round-bottomed flask was charged with 2-(*tert*-butyl)propane-1,3-diol **499** (345 mg, 2.61 mmol, 1 eq) and dissolved in anhydrous THF (15 mL). Then, NEt_3 (1.83 mL, 13.1 mmol, 5 eq.) was added, followed by ethyl chloroformate (1.00 mL, 10.44 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and a filtration was made to remove the salts (using DCM). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 90:10) to afford 5-(*tert*-butyl)-1,3-dioxan-2-one **498** (294 mg, 71 % yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.43 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.08 (ddt, J = 11.1, 10.8, 5.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).

5-(Benzyloxy)-1,3-dioxan-2-one (500)

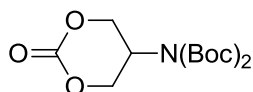


Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₄
Molecular Weight: 208,21

CAS Registry Number: [86629-66-5]. A round-bottomed flask was charged with 2-(benzyloxy)propane-1,3-diol **501** (500 mg, 2.74 mmol, 1 eq) and dissolved in anhydrous THF (15 mL). Then, NEt₃ (1.91 mL, 13.7 mmol, 5 eq.) was added, followed by ethyl chloroformate (1.05 mL, 10.96 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at r.t. for 16 h and a filtration was made to remove the salts (using DCM). After evaporation of the solvent, the residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 50:50) to afford 5-(benzyloxy)-1,3-dioxan-2-one **500**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.31 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 2H), 3.89 (quintuplet, J = 2.7 Hz, 1H).

5-(*tert*-butyl pivaloylcarbamate)-1,3-dioxan-2-one (361)

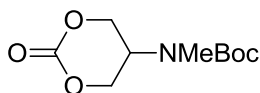


Chemical Formula: C₁₄H₂₃NO₇
Molecular Weight: 317,33

A round-bottomed flask was charged with *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357** (150 mg, 0.69 mmol, 1 eq), DMAP (253 mg, 2.07 mmol, 3 eq), Boc₂O (451 mg, 2.07 mmol, 3 eq) and dissolved in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred at 60°C for 3 h and the solvent was removed under reduced pressure. Water and Et₂O were added and HCl 0.5M, dropwise, in order to have a pH = 5. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 times) and the organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recrystallization with Et₂O to afford, after filtration, 5-(*tert*-butyl pivaloylcarbamate)-1,3-dioxan-2-one **361** as a white solid (90 mg, 41% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.77-4.67 (m, 3H), 4.47-4.43 (m, 2H), 1.51 (s, 18H).

***tert*-Butyl methyl(2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate (502)**



Chemical Formula: C₁₀H₁₇NO₅
Molecular Weight: 231,25

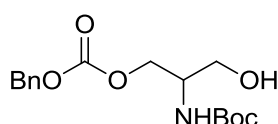
A round-bottomed flask, flushed with argon, was charged with *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357** (109 mg, 0.50 mmol, 1 eq), iodomethane (256 μ L, 4.00 mmol, 8 eq) and dissolved in anhydrous THF (9 mL) and anhydrous DMF (1 mL). Then, at 0°C, NaH (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16 h. Water (3 drops) was added and the solvents were removed under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 times). The organic phases were washed, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (eluent: DCM/ethyl acetate 100:0 to 90:10) to afford *tert*-butyl methyl(2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **502** as a white solid (80 mg, 69% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.42-4.36 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

General procedure for carbonate's desymetrisation

A round-bottomed flask was charged with the desired cyclic carbamate (0.05 mmol, 1 eq), the desired alcohol (0.25 mmol, 5 eq) and catalyst (0.005 mmol, 10 mol%). The compounds were dissolved in DCM (0.5 mL) and the mixture was stirred at r.t. for 20 h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate) to afford the pure compound. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

tert-Butyl (1-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (**358**)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

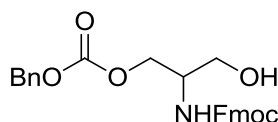
Molecular Weight: 325,36

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, benzyl alcohol and (-)-**208** as catalyst, *tert*-butyl (1-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate **358** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation, as a colorless oil (ee= 45%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 1:3 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 6.0 min and 7.5 min.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.99 (bs, 1H), 4.31 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.71 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.04 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H).

(9H-Fluoren-9-yl)methyl (1-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (359)

Chemical Formula: C₂₆H₂₅NO₆

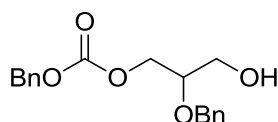
Molecular Weight: 447,48

Starting from (9H-fluoren-9-yl)methyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **494**, benzyl alcohol and **(-)-220** as catalyst, (9H-Fluoren-9-yl)methyl (1-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate **359** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation, as a colorless oil (ee= 60%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 1:1 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 285 nm]. Retention times : 5.8 min and 7.5 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d; J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.29 (m, 9H), 5.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.22 (bs, 1H).

Benzyl (2-(benzyloxy)-3-hydroxypropyl) carbonate (360)

Chemical Formula: C₁₈H₂₀O₅

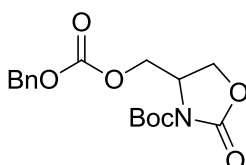
Molecular Weight: 316,35

Starting from (5-(benzyloxy)-1,3-dioxan-2-one **500**, benzyl alcohol and **(-)-220** as catalyst, benzyl (2-(benzyloxy)-3-hydroxypropyl) carbonate **360** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation, as a colorless oil (ee= 30%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 4:96 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 28.6 min and 33.6 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.29 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 4.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 1.85 (s, 1H).

***tert*-Butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)methyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxylate (362)**



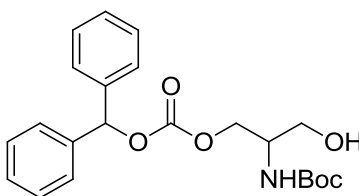
Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₇
Molecular Weight: 351,35

Starting from 5-(*tert*-butyl pivaloylcarbamate)-1,3-dioxan-2-one **361**, benzyl alcohol and **(+)-220** as catalyst, **362** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee= 49%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 20:80 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 11.1 min and 17.1 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.38 (bs, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.50-4.33 (m, 4H°), 4.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

***tert*-Butyl (1-(((benzhydryloxy)carbonyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (363)**



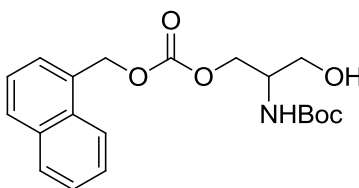
Chemical Formula: C₂₂H₂₇NO₆
Molecular Weight: 401,45

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, diphenylmethanol and **(-)-220** as catalyst, **363** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee = 70%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 15:85 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 9.4 min and 14.8 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.37-7.30 (m, 10H), 6.96 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.31 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H).

***tert*-Butyl (1-hydroxy-3-(((naphthalen-1-ylmethoxy)carbonyl)oxy)propan-2-yl)carbamate (364)**



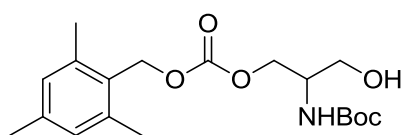
Chemical Formula: C₂₀H₂₅NO₆
Molecular Weight: 375,42

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, 2-naphtyl alcohol and (-)-**220** as catalyst, **364** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee = 60%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 26.5 min and 28.3 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.87-7.83 (m, 4H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.99 (bs, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H).

***tert*-Butyl (1-hydroxy-3-(((2,4,6-trimethylbenzyl)oxy)carbonyl)oxy)propan-2-yl)carbamate (365)**



Chemical Formula: C₁₉H₂₉NO₆

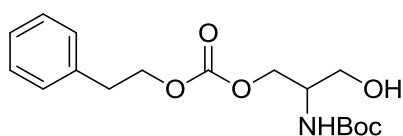
Molecular Weight: 367,44

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, mesitylmethanol and (-)-**220** as catalyst, **365** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee = 65%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 3:97 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 24.0 min and 27.4 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.88 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.30 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

***tert*-Butyl (1-hydroxy-3-((phenethoxycarbonyl)oxy)propan-2-yl)carbamate (366)**



Chemical Formula: C₁₇H₂₅NO₆

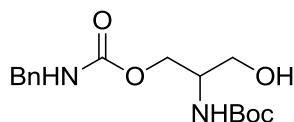
Molecular Weight: 339,38

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, 2-phenylethanol and (-)-**220** as catalyst, **366** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee = 70%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 20:80 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 5.2 min and 6.1 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.34-7.21 (m, 5H), 4.98 (bs, 1H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H).

2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropyl benzylcarbamate (503)



Chemical Formula: C₁₆H₂₄N₂O₅

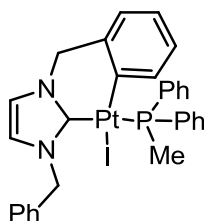
Molecular Weight: 324,37

Starting from *tert*-butyl (2-oxo-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **357**, distilled benzyl amine (instead of alcohol) and **(-)-220** as catalyst, **503** was obtained, following the general procedure for carbonate's desymetrisation (ee = 4%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: EtOH/*n*-hexane, 20:80 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 6.8 min and 8.9 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.23 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (bs, 2H), 3.82 (bs, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 3.05 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H).

(Iodo)(1-benzyl-3-benzyl-κC2-imidazolylidene)(methyl-diphenylphosphine) platinum (397)



Chemical Formula: C₃₀H₂₉IN₂PPt

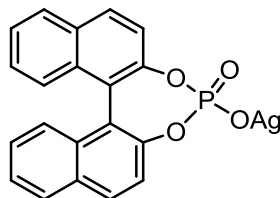
Molecular Weight: 770,53

To a flask, under argon, (1-benzyl-3-(2-iodobenzyl)imidazol-2-ylidene)(1,3-divinyldimethyltetramethyldisiloxane) platinum(0) **395** (151 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous THF (5 mL). Methyl-diphenylphosphine **408** (38 μL, 0.2 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was stirred at 60 °C for 6 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 70:30) to afford **397** as a yellow solid (110mg, 71% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 7.71-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (bs, 3H), 7.32-7.22 (m, 8H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.10 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 9.1 Hz, 3H).

^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3) : $\delta = 3.98$ ($J_{\text{(P-Pt)}} = 1391$ Hz)

((4-Oxidodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)oxy)silver (398)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{AgO}_4\text{P}$

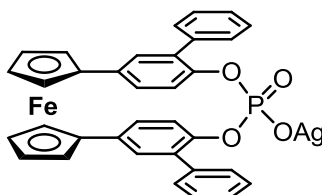
Molecular Weight: 455,15

The phosphoric acid **255** (140 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and dissolved in dry DCM (10 mL). Then silver (I) carbonate (55 mg, 0.20 mmol, 0.5 eq.) was added, followed by water (2 mL). The mixture was stirred at 40 °C for 12 h, in the dark. The solvents were removed under reduced pressure to afford the desired product **398** as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.04$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.30 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, DMSO-d_6): $\delta = 6.3$ ppm

Phenyl substituted phosphate, silver salt (399)



Chemical Formula: $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{AgFeO}_4\text{P}$

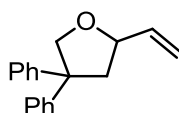
Molecular Weight: 691,24

The phosphoric acid **(-)-164** (49 mg, 0.084 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and dissolved in dry DCM (3 mL). Then silver (I) carbonate (12 mg, 0.042 mmol, 0.5 eq.) was added, followed by water (0.5 mL). The mixture was stirred at 40 °C for 12 h, in the dark. The solvents were removed under reduced pressure to afford the desired product **399** as a brown-orange solid.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 7.61$ (bs, 4H), 7.41 (bs, 4H), 7.31 (bs, 2H), 6.93 (bs, 2H), 6.71 (bs, 2H), 6.18 (bs, 2H), 4.82 (bs, 2H), 4.68 (bs, 2H), 4.40 (bs, 4H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, DMSO-d_6): $\delta = -9.8$ ppm

4,4-Diphenyl-2-vinyltetrahydrofuran (401)

Chemical Formula: C₁₈H₁₈O

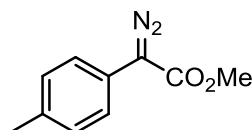
Molecular Weight: 250,33

To a flask, under argon, (methyltriphenylphosphoranyl)gold (2.5 mg, 0.005 mmol, 5 mol%) and the catalyst **208** (4.5 mg, 0.005 mmol, 5 mol%) were diluted in anhydrous DCM (0.5 mL). After 5 min at r.t., 2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol **400** (25 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) was added in anhydrous DCM (0.5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate, gradient from 95:5 to 90:10) to afford **401** as a colorless oil (20 mg, 80% yield, 4% ee).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® AD-H. Eluent: *i*PrOH/*n*-heptane, 1:99 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 225 nm]. Retention times : 5.0 min and 5.6 min.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.36-7.18 (m, 10H), 5.91 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 9.8, 7.0, 6.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.0, 9.8 Hz, 1H).

Methyl 2-diazo-2-(p-tolyl)acetate (409)

Chemical Formula: C₁₀H₁₀N₂O₂

Molecular Weight: 190,2020

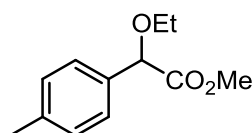
CAS Registry Number: [73764-13-3]. To a mixture of methyl 2-(p-tolyl)acetate **407** (2.00 g, 12.2 mmol, 1 eq.) and P-ABSA **408** (3.51 g, 14.6 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous acetonitrile (30 mL), DBU (2.55 mL, 17.1 mmol, 1.4 eq.) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. Then, the reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 times). After washing with a saturated solution of ammonium chloride and then brine, the organic phase was dried on MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (eluant : heptanes/ethyl acetate 95:5) to afford the diazoester **409** as a red solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

General procedure for alcohol's insertion

A round-bottomed flask was charged with the desired alcohol (0.2 mmol, 1 eq), rhodium triphenylacetate $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (0.001 mmol, 0.5 mol%) and phosphoric acid (0.002 mmol, 1 mol%). The compounds were dissolved in DCM (0.5 mL) and then diazoester **409** (0.2 mmol, 1 eq) was added. The mixture was stirred at r.t. for 5 min. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (eluent: heptanes/ethyl acetate) to afford the pure compound. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

Methyl 2-ethoxy-2-(p-tolyl)acetate (**411**)



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

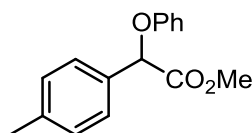
Molecular Weight: 208,2570

Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using ethanol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-ethoxy-2-(p-tolyl)acetate **411** was obtained with a quantitative yield (ee = 27%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IF column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 0.9 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 6.7 min and 7.1 min.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Methyl 2-phenoxy-2-(p-tolyl)acetate (**412**)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$

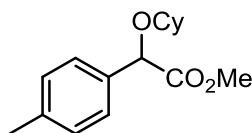
Molecular Weight: 256,3010

CAS Registry Number: [137420-77-0]. Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using phenol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-phenoxy-2-(p-tolyl)acetate **412** was obtained with a quantitative yield (ee = 22%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times 7.2 min and 8.4 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Methyl 2-(cyclohexyloxy)-2-(p-tolyl)acetate (413)



Chemical Formula: C₁₆H₂₂O₃

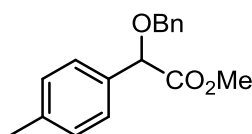
Molecular Weight: 262,3490

CAS Registry Number: [1235982-67-8]. Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using cyclohexanol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-(cyclohexyloxy)-2-(p-tolyl)acetate **413** was obtained with a quantitative yield (ee = 14%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IC column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 7.4 min and 8.8 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.83 (10H).

Methyl 2-(benzyloxy)-2-(p-tolyl)acetate (414)



Chemical Formula: C₁₇H₁₈O₃

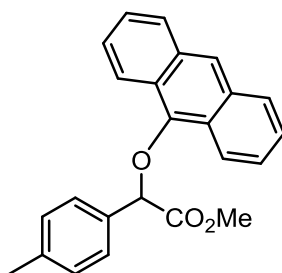
Molecular Weight: 270,3280

Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using benzyl alcohol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-(benzyloxy)-2-(p-tolyl)acetate **414** was obtained with a quantitative yield (ee = 48%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 10.8 min and 12.3 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.36-7.30 (m, 7H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Methyl 2-(anthracen-9-yloxy)-2-(p-tolyl)acetate (415)



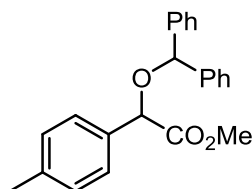
Chemical Formula: C₂₄H₂₀O₃
 Molecular Weight: 356,4210

Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using anthracyl alcohol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-(anthracen-9-yloxy)-2-(p-tolyl)acetate **415** was obtained with a quantitative yield (ee = 60%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 2:98 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 10.5 min and 11.7 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Methyl 2-(benzhydryloxy)-2-(p-tolyl)acetate (416)

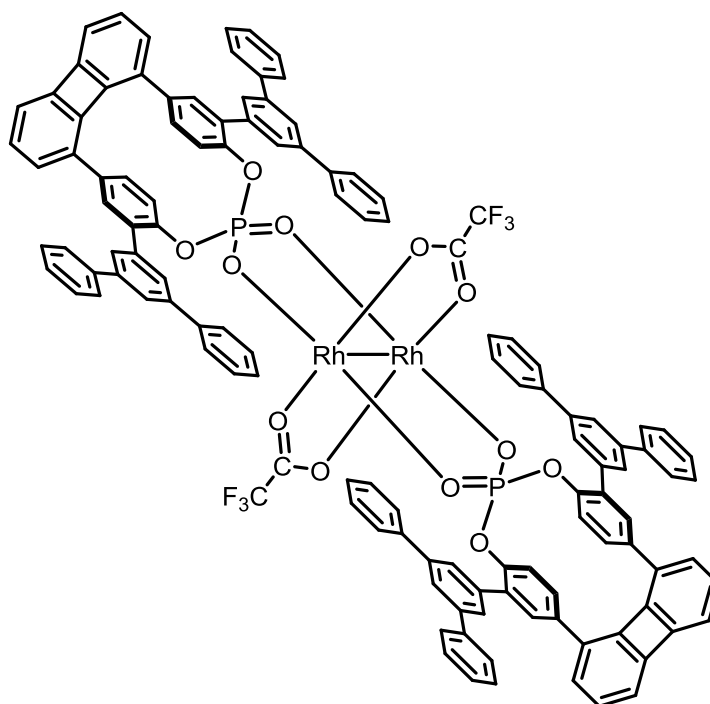


Chemical Formula: C₂₃H₂₂O₃
 Molecular Weight: 346,4260

Following the general procedure for alcohol's desymetrisation, using benzhydrol and BINOL-TRIP derived phosphoric acid **61** as catalyst, methyl 2-(benzhydryloxy)-2-(p-tolyl)acetate **416** was obtained with 61% yield (ee = 80%).

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA column. Eluent: iPrOH/*n*-heptane, 5:95 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 215 nm]. Retention times : 4.7 min and 5.3 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 10 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Rhodium complex of (+)-278 (**425**)

Chemical Formula: $C_{124}H_{76}F_6O_{12}P_2Rh_2$
Molecular Weight: 2139,6720

$Rh_2(TFA)_4$ (40mg, 0.061 mmol, 1 eq.) and phosphoric acid **(+)-278** (156mg, 0.183 mmol, 3 eq.) were placed in a 25 mL round-bottomed flask fitted with a condenser and a Dean-Stark filled with one-third sand and two-thirds Na_2CO_3 by weight. Anhydrous toluene (25 mL) was added, ensuring that the contents of the Dean-Stark were thoroughly wetted. The mixture was then heated at 140 °C for 48 h. The solvent was removed and the product was purified by flash chromatography (eluent : heptanes/ethyl acetate 85:15) to give **425** as a green solid (45 mg, 36% yield).

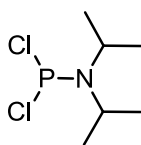
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.06 (bs, 2H), 7.89-7.88 (bd, 8H), 7.76 (bs, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.55-7.49 (m, 18H), 7.41-7.39 (m, 6H), 7.31 (bs, 4H), 7.16-7.12 (m, 12H), 6.89-6.79 (m, 6H), 6.75-6.69 (m, 6H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) : δ = 151.6 (C), 151.4 (C), 150.0 (C), 149.9 (C), 149.8 (C), 149.2 (C), 146.5 (C), 146.4 (C), 142.1 (C), 141.7 (C), 141.3 (C), 140.9 (C), 139.7 (C), 137.9 (C), 136.1 (C), 135.1 (C), 133.3 (C), 132.5 (C), 131.8 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 123.5 (CH), 117.8 (CH), 116.6 (CH).

^{31}P NMR (202.5 Hz, $CDCl_3$): δ = 0.4 ppm

$[\alpha]_D^{20}$ =

1,1-Dichloro-*N,N*-diisopropylphosphinamine (433)

Chemical Formula: C₆H₁₄Cl₂NP

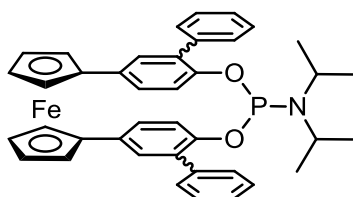
Molecular Weight: 202,06

PCl₃ (21.0 mL, 242.3 mmol, 1.8 eq.) was dissolved in heptane (100 mL). Then, at 0°C, DIPA (19.0 mL, 134.6 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The suspension was heated at 40°C during 2h. The solid was removed by filtration under argon and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude was purified by distillation under reduced pressure (P = 1 mbar, T = 40°C) to give **433** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.92 (heptuplet, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

³¹P NMR (202.5 MHz, CDCl₃) : δ = 169.9 ppm.

Phenyl substituted diisopropylphosphoramidite (434)

Chemical Formula: C₄₀H₃₈FeNO₂P

Molecular Weight: 651,55

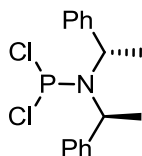
NaH 60% in oil (17.8 mg, 0.44 mmol, 2.2 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and flushed with argon. Diol **161** (104 mg, 0.2 mmol, 1eq.) was dissolved in dry THF (20 mL) and added in the previous flask with a syringe. After 5 min at room temperature a precipitate appeared. The dichloro(*N*-diisopropylamio)phosphine (44 μL, 0.24 mmol, 1.2 eq.) was then added to the solution at room temperature and the mixture was stirred for 15 min. The flask was charged with silica and the solvent was evaporated *in vacuo*. The product was purified on silica gel (eluent Heptane /EtOAc : 98:2) to afford the desired product **434** as a mixture of chiral and meso compound (3:1), as an orange solid (60 mg, 53%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 7.7 Hz, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 0.6H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 0.6H), 6.70 (dd, J = 8.5, 4.9, 1H), 6.60 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 0.6H) 6.35 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.52-4.48 (m, 4.2H), 4.39 (bs, 2H), 4.35 (bs, 3.2H), 3.77-3.72 (m, 0.6H), 3.62-3.54 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

³¹P NMR (202.5 MHz, CDCl₃) : δ = 152.0 (min), 148.5 (maj).

MS (ESI) calcd. for $C_{40}H_{38}FeNO_2P$ $[M]^+$: 651.1990, found : 652.2.

1,1-Dichloro-*N,N*-bis((*S*)-1-phenylethyl)phosphinamine (435)



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}Cl_2NP$

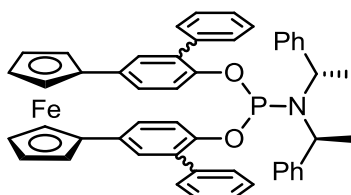
Molecular Weight: 326,20

Bis((*S*)-1-phenylethyl)amine (1.0 g, 4.4 mmol, 1 eq.) and DMAP (0.6 g, 4.9 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in toluene (3 mL). The solution was stirred 10 min and then cooled at $-78^{\circ}C$. PCl_3 (2.3 mL, 22 mmol, 5 eq.) was added dropwise. The suspension was heated at $70^{\circ}C$ during 18 h. Heptane was added, the precipitate was removed by a filtration on celite. Filtrate was evaporated *in vacuo* to give **435** as a colorless oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.14 (m, 8H), 4.84 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{31}P NMR (202.5 MHz, $CDCl_3$) : δ = 166.1 ppm.

Phenyl substituted *bis*((*S*)-1-phenylethyl)phosphoramidite(436)



Chemical Formula: $C_{50}H_{42}FeNO_2P$

Molecular Weight: 775,69

NaH 60% in oil (9.0 mg, 0.22 mmol, 2.2 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and flushed with argon. Diol **161** (52 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (5 mL) and added in the previous flask with a syringe. After 5 min at room temperature a precipitate appeared. The 1,1-dichloro-*N,N*-bis((*S*)-1-phenylethyl)phosphinamine (39 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) was then added (in 1 mL of THF) to the solution at room temperature and the mixture was stirred for 2 h. Water was added, then ethyl acetate. Extraction 2 times, then the organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The product was purified on silica gel (eluent Heptane /EtOAc : 90/10) to afford the desired product **436** as a mixture of 3 compounds as an orange solid (25 mg, 32%).

^{31}P NMR (202.5 MHz, $CDCl_3$) : δ = 150.5 (min), 147.5 (maj) and 144.2 (min).

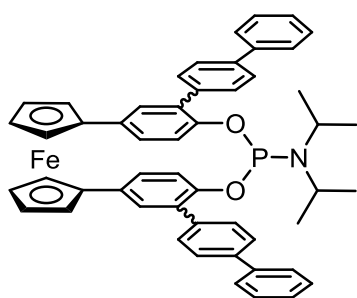
Biphenyl substituted diisopropylphosphoramidite (**437-a** and **437-b**)

Chemical Formula: $C_{52}H_{46}FeNO_2P$

Molecular Weight: 803,75

NaH 60% in oil (44.0 mg, 1.10 mmol, 2.2 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and flushed with argon. Diol **174** (337 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (50 mL) and added in the previous flask with a syringe. After 5 min at room temperature a precipitate appeared. The dichloro(*N*-diisopropylamio)phosphine (111 μ L, 0.60 mmol, 1.2 eq.) was then added to the solution at room temperature and the mixture was stirred for 15 min. The flask was charged with silica and the solvent was evaporated *in vacuo*. The product was purified on silica gel (eluent Heptane /EtOAc : 90:10) to afford the desired product as an orange solid (177mg, 44%).

Separation of enantiomers (chiral compound) and meso compound by SFC :CHIRALPAK® IA column, with 50% EtOAc/Supercritical-CO₂, 4 mL/min. Retention times : XX min, **(+)-437-a**; XXX min, **437-b**; XXX min, **(-)-437-a**, $[\alpha]_D^{20} = -1155$ ($c = 1$, CHCl₃).



• **(d,l) compound**

The chiral compound **437-a** was obtained as an orange solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70-7.61 (m, 12H), 7.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.41 (bs, 2H), 4.36 (bs, 2H), 3.69-3.56 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

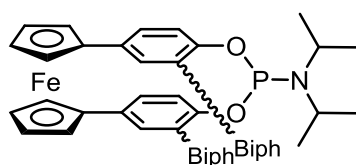
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 149.6 (C), 141.2 (d, $J_{(P-C)} = 6.6$ Hz, C), 139.8 (C), 139.6 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 131.5 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (C), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (C), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 118.8 (CH), 118.5 (CH), 87.4 (C), 87.1 (C), 69.2 (CH), 68.6 (CH), 66.6 (CH), 66.1 (CH), 65.2 (CH), 65.1 (CH), 44.4 (CH), 44.2 (CH), 24.7 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.4 (CH₃).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃): δ = 148.8 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{52}H_{47}NO_2PFe$ $[M+H]^+$: 804.2694, Found: 804.2769.

IR : ν_{max} = 3028, 2966, 2927, 2868, 1600, 1508, 1487, 1457, 1397, 1200, 1179, 1123, 1033, 907, 837, 766, 731.

$[\alpha]_D^{20} = -1155$ ($c = 1$, CHCl₃) [**(-)-437-a**]



• **meso compound**

The meso compound **437-b** was obtained as an orange solid.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) : δ = 7.40-7.36 (m, 5H), 7.34-7.30 (m, 6H), 7.25 (bs, 6H), 7.22 (bs, 1H), 7.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 4.54-4.52 (m, 4H), 4.38-4.37 (m, 4H), 3.86 (septuplet, J = 6.5 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 12H).

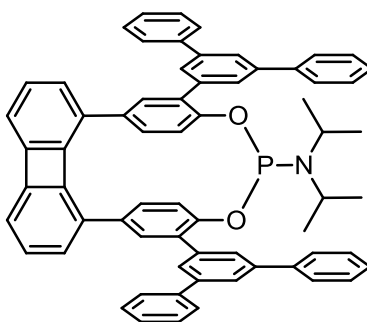
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) : δ = 150.4 (C), 141.1 (C), 139.2 (C), 136.4 (C), 131.3 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (C), 126.2 (CH), 121.9 (CH), 121.6 (CH), 87.9 (C), 68.8 (CH), 68.7 (CH), 66.1 (CH), 65.9 (CH), 45.2 (CH), 45.0 (CH), 24.6 (CH₃), 24.5 (CH₃).

³¹P NMR (202.5 Hz, CDCl₃) : δ = 153.0 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₅₂H₄₇NO₂PFe [M+H]⁺, 804.2694. Found: 804.2765.

IR : ν_{max} = 3029, 2966, 2928, 1599, 1506, 1487, 1457, 1397, 1365, 1199, 1177, 1124, 1032, 1008, 987, 906, 838, 766, 728, 696.

Terphenyl substituted diisopropylphosphoramidite (438)

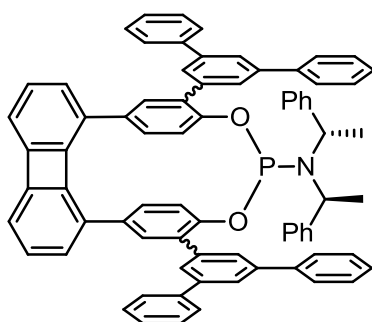


Chemical Formula: C₆₆H₅₂NO₂P
Molecular Weight: 922,10

NaH 60% in oil (44.0 mg, 1.10 mmol, 2.2 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and flushed with argon. Diol **275** (397 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (25 mL) and added in the previous flask with a syringe. After 5 min at room temperature a precipitate appeared. The dichloro(*N*-diisopropylamio)phosphine (111 μ L, 0.60 mmol, 1.2 eq.) was then added to the solution at room temperature and the mixture was stirred for 20 min. A saturated solution of ammonium chloride was added, then ethyl acetate. Extraction 2 times, then the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified on silica gel (eluent Heptane /EtOAc : 95:5) to afford the desired compound **438** (contaminated with 10% of meso compound) as a white solid (416 mg, 90% yield).

³¹P NMR (202.5 MHz, CDCl₃) : δ = 147.6 ppm.

Terphenyl substituted *bis*((*S*)-1-phenylethyl)phosphoramidite (439**)**



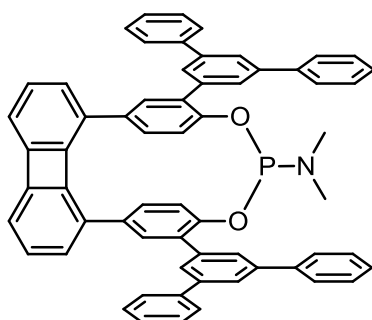
Chemical Formula: C₇₆H₅₆NO₂P
Molecular Weight: 1046,24

NaH 60% in oil (18.0 mg, 0.44 mmol, 2.2 eq.) was introduced in a dry round-bottomed flask and flushed with argon. Diol **275** (159 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (10 mL) and added in the previous flask with a syringe. After 5 min at room temperature a precipitate appeared. The 1,1-dichloro-*N,N*-*bis*((*S*)-1-phenylethyl)phosphinamine (78 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) was then added (in 1 mL of THF) to the solution at room temperature and the mixture was stirred for 15 min. A saturated solution of ammonium chloride was added, then ethyl acetate. Extraction 2 times, then the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified on silica gel (eluent Heptane /EtOAc : 90:10) to afford the desired product **439** as a mixture of 3 compounds as a white solid (175 mg, 84%).

³¹P NMR (202.5 MHz, CDCl₃) :δ = 149.4 (min), 145.1 (maj) and 143.2 (min).

HRMS (ESI):*m/z* calcd. for C₇₆H₅₇NO₂P [M+H]⁺, 1046.4127. Found: 1046.4155.

Terphenyl substituted dimethylphosphoramidite (442**)**



Chemical Formula: C₆₂H₄₄NO₂P
Molecular Weight: 865,99

Diol **275** (159 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) and solid 1*H*-tetrazole (59 mg, 0.84 mmol, 4.2 eq.) were introduced in a round-bottomed flask which was evacuated and refilled with argon (3 cycles). The solids were dissolved in anhydrous DCM (10 mL) and HMPT (40 μL, 0.22 mmol, 1.1 eq.) was added neat at room temperature. The mixture was stirred at 40°C for 3 h and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The layers were separated and the organic phase was dried

over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/EtOAc 95:5) gave the desired compound **442** (contaminated with 10% of meso compound) as a white solid (60 mg, 35% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3) : δ = 7.85-7.83 (m, 6H), 7.74 (bs, 4H), 7.72 (bs, 4H), 7.52-7.36 (m, 14H), 6.90-6.88 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 10.1 Hz, 6H).

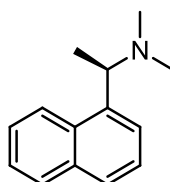
$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) : δ = 152.9 (C), 151.8 (d, J = 8.6 Hz, C), 151.3 (C), 149.6 (d, J = 3.4 Hz, C), 142.1 (C), 141.7 (C), 141.2 (C), 139.8 (C), 139.0 (C), 134.7 (C), 133.4 (C), 132.6 (C), 132.4 (C), 131.7 (d, J = 3.3 Hz, C), 130.7 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.0 (CH), 123.8 (CH), 117.9 (CH), 117.6 (CH), 116.3 (CH), 35.3 (CH_3), 35.0 (CH_3).

$^{31}\text{P NMR}$ (202.5 Hz, CDCl_3) : δ = 143.5 ppm

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{62}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 866.3188. Found : 866.3215.

From palladium complexe : 446a complex (15 mg, 0.012 mmol, 1 eq) was treated with 1,2-*bis*(diphenylphosphanyl)ethane (5.0 mg, 0.012 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at r.t. for 3 h. Phosphoramidite **(-)-442** was isolated after flash chromatography through a short silica gel column with Heptane/Ethyl acetate (gradient from 98:2 to 96:4) as the eluent, as a white solid (6 mg, 60 %yield) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 65 (c = 0.5, CHCl_3).

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine (444)



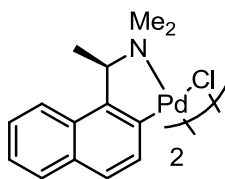
Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$

Molecular Weight: 199,29

(*R*)-1-(1-naphthyl)ethanamine **443** (1.00 g, 5.84 mmol) is mixed with formic acid (2.4 mL) at 0°C. Formaldehyde (37% aq., 2.5 mL) is added dropwise to the stirred reaction mixture. The resulting solution is refluxed overnight. The reaction mixture is acidified with conc. HCl (aq.) and washed with CH_2Cl_2 . The aqueous phase is made alkaline with sat. NaOH (aq). Extraction with CH_2Cl_2 followed by drying over MgSO_4 and evaporation of the solvent *in vacuo* gives pure (*R*)-1-(1-naphthyl) ethyl-*N,N*-dimethylamine **444** (580 mg, 50% yield).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ =8.41(m, 1H), 7.874 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 4.03 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

(+)-Di- μ -chlorobis[(*R*)-dimethyl(1-(1-naphthyl)ethyl)aminato-C2,N]-dipalladium(II) (445**)**

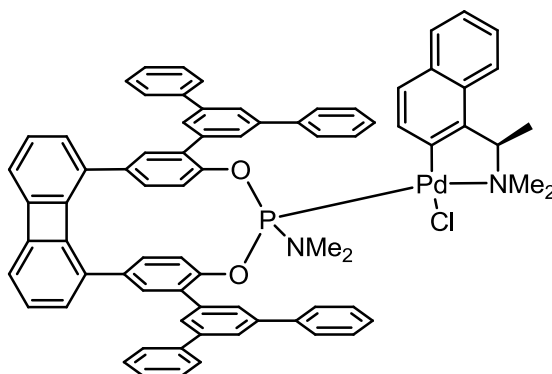
Chemical Formula: $C_{28}H_{32}Cl_2N_2Pd_2$

Molecular Weight: 680,32

Palladium (II) chloride (580 mg, 2.92 mmol, 1 eq.) and lithium chloride (245 mg, 5.84 mmol, 2 eq.) are placed in a Schlenk tube under Argon. Dry degassed methanol (10 mL) is added, and the mixture refluxed until the palladium dissolves, to give a dark red solution. The solution is allowed to cool to r.t., and (*R*)-1-(1-naphthyl) ethyl-*N*-dimethylamine **444** (517 mg, 2.92 mmol, 1 eq.) is added dropwise over 15 minutes to give a yellow precipitate. Triethylamine (410 μ L, 2.92 mmol, 1 eq.) is then added slowly, and the solution stirred overnight at rt to give a yellow suspension. The mixture is then filtered, and the solid washed with methanol followed by ether. The yellow solid is dried on a vacuum line to give-(+)-di- μ -chlorobis [(*R*)-dimethyl (1-(1-naphthyl)ethyl)aminato-C2,*N*]dipalladium(II) **445** as a brown solid (1.05 g, 53% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ =7.80 (br d, 2H), 7.59 (br, 2H), 7.36-7.50 (m, 8H), 4.21 (qt, J = 6.1 Hz, J = 5.4 Hz, 2H, MeCH), 3.01 (d, J = 17.1 Hz, 6H), 2.79 (d, J = 24.3 Hz, 6H), 1.95 (t, J = 6.1 Hz, 6H).

Palladium complexe of (-)-442** (**446**)**

Chemical Formula: $C_{76}H_{60}ClN_2O_2PPd$

Molecular Weight: 1206,1486

Racemic phosphoramidite ($\pm$)-**442** (220 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) and (+)-di- μ -chlorobis[(*R*)-dimethyl(1-(1-naphthyl)ethyl)aminato-C2,*N*]-dipalladium(II) complex **445** (85 mg, 0.125 mmol, 0.5 eq.) are dissolved in acetone (10 mL) under argon and the mixture is stirred at room temperature for 2 h. After evaporation of the solvent, the crude product is obtained as a diastereomeric mixture **446**, which is separated by preparative TLC (eluent : heptanes/ethyl acetate 85:15). The diastereoisomer **446a** was obtained as a white solid

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.85 (bs, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.75 (bs, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 10H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.75 (bs, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.72 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 5.2 Hz, CH_3), 2.68 (s, CH_3), 2.66 (s, CH_3), 2.37 (bs, CH_3), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, CH_3).

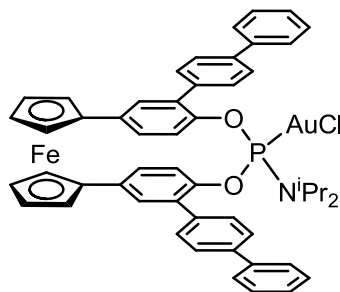
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) : δ = 151.6 (C), 151.3 (C), 149.9 (C), 149.9 (C), 149.7 (C), 149.5 (C), 148.1 (C), 142.0 (C), 141.6 (C), 140.8 (C), 140.7 (C), 138.9 (C), 138.5 (C), 136.2 (C), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 134.5 (C), 133.5 (CH), 133.3 (C), 132.5 (C), 132.0 (C), 131.3 (C), 131.2 (C), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 121.9 (CH), 120.9 (CH), 116.6 (CH), 72.5 (CH), 50.7 (CH_3), 40.7 (CH_3), 37.5 (CH_3), 37.4 (CH_3), 23.4 (CH_3).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3): δ = 115.0 ppm

IR : ν_{max} = 2923, 2853, 1595, 1499, 1451, 1380, 1261, 1195, 1126, 1078, 1028, 928, 892, 877, 860, 805, 759, 730, 698.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -99 (c = 0.5, CHCl_3)

Gold complex of (+)-437-a (450)



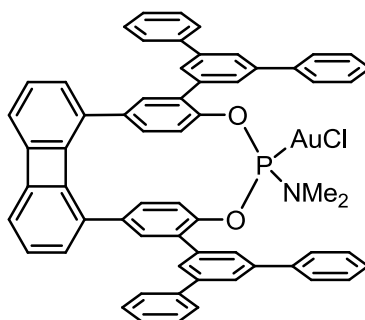
Chemical Formula: $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{AuClFeNO}_2\text{P}$
Molecular Weight: 1036,1655

2,2'-Thiodiethanol was added to $\text{NaAuCl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ in water at 0 °C. Then, the phosphoramidite **(+)-437a** in chloroform was added and stirred 40 min at the same temperature. The reaction mixture was then extracted with DCM and the organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford **450** as an orange solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.79 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 4H), 7.55-7.35 (m, 8H), 7.06 (bs, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28-6.24 (m, 2H), 4.65 (bs, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.49-4.43 (bs, 2H), (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3): δ = 126.0 ppm

Gold complex of (-)-442 (452)



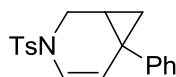
Chemical Formula: $C_{62}H_{44}AuClNO_2P$
 Molecular Weight: 1098,4116

A solution of phosphoramidite **(-)-442** in DCM was added to a solution of chloro(dimethylsulfide)gold (I) in DCM. The solution was stirred at r.t. for 30 min and concentrated to afford **452** as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.88 (bs, 2H), 7.83 (bs, 2H), 7.77-7.70 (m, 10H), 7.58 (bs, 1H), 7.52-7.40 (m, 11H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 4H), 6.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.27-6.24 (m, 3H), 2.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

^{31}P NMR (202.5 Hz, CDCl_3): δ = 110.6 ppm

6-phenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (391)



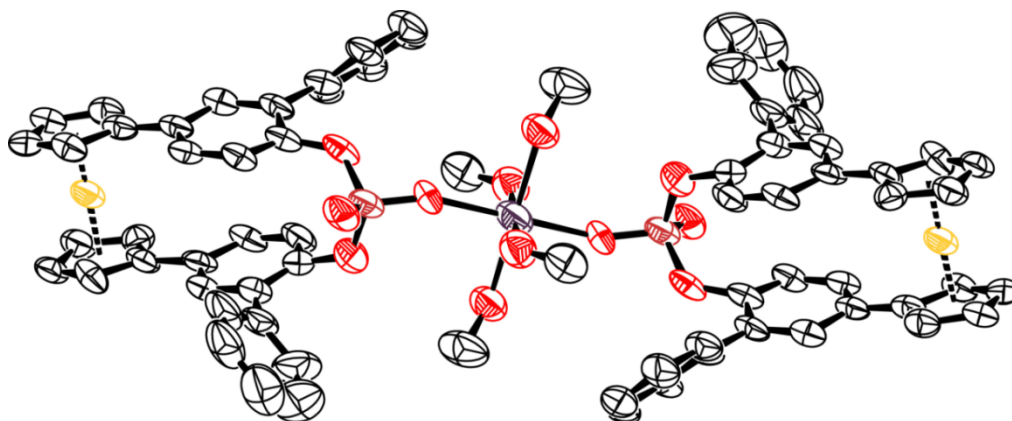
Chemical Formula: $C_{19}H_{19}NO_2S$
 Molecular Weight: 325,42

To a solution of the gold (I) complex (4 mol%) in toluene (0.5 mL) under argon, AgBF_4 (4 mol%) and the enyne substrate were added sequentially. The mixture was stirred at r.t. for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure and the final product **391** was purified by column chromatography. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

E.e. was determined by HPLC using a CHIRALPAK® IA. Eluent: EtOH/*n*-heptane, 10:90 at a flow rate of 1 mL/min [detection at 270 nm]. Retention times: 10.5 min and 13.0 min.

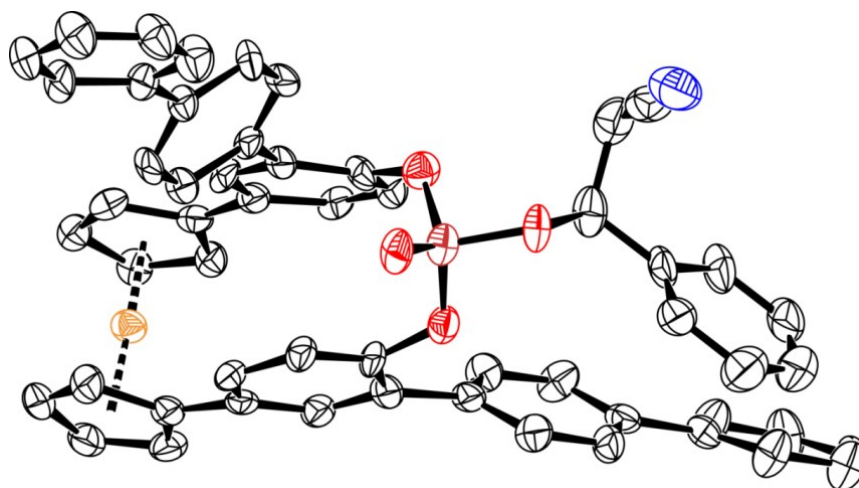
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.5, 1.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 0.89 (dd, J = 6.0, 5.0 Hz, 1H).

C) X-ray Data

**Ca(164)₂MeOH₄**

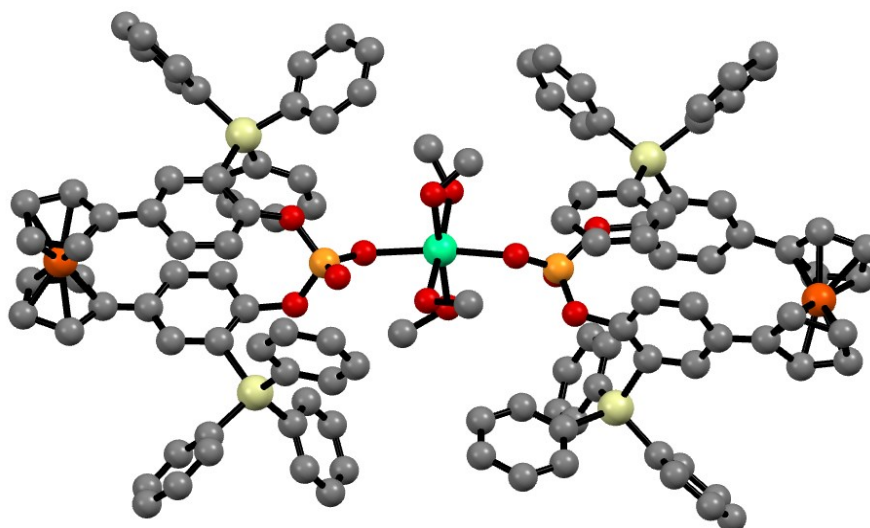
CCDC	916122
Reference	Stemper <i>et al.</i> , (2013) <i>Chem. Commun.</i> , 49 , 6084-6086
Empirical formula	C ₇₂ H ₆₀ Ca Fe ₂ O ₁₂ P ₂ , 4(CH ₄ O)
Formula weight	1395.00
Temperature (K)	203(2)
Diffractometer	Rigaku mm007 Rapid II
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	Monoclinic
space group	C 2/c
<i>a</i> (Å)	27.866(11)
<i>b</i> (Å)	7.426(3)
<i>c</i> (Å)	33.582(14)
α (°)	90
β (°)	102.66(2)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	6780(5)
Z	4
Calc. density (Mg/m ³)	1.367
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	5.074
F(000)	2904

Crystal size (mm)	0.60 x 0.25 x 0.06
θ range for data coll. ($^{\circ}$)	2.70 to 47.50
Limiting indices	-26 $\leq h \leq$ 19, -7 $\leq k \leq$ 3, -32 $\leq l \leq$ 30
Reflections collected / unique	12605 / 3078 [R(int) = 0.2034]
Completeness to $\theta_{\max}$ (%)	99.4
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	0.74 and 0.08
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	3078 / 272 / 397
Goodness-of-fit on F^2	1.052
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1332, wR2 = 0.3039
R indices (all data)	R1 = 0.1976, wR2 = 0.3448
Extinction coefficient	-
Flack parameter	-
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.377 and -0.442

**239b**

CCDC	951975
Reference	Stemper <i>et al.</i> , (2013) <i>adv. Synth Catal.</i> , 355 , 3613-3624
Empirical formula	C ₅₅ H ₄₀ Fe N O ₄ P
Formula weight	865.70
Temperature (K)	193(2)
Diffractometer	Rigaku mm007 Rapid II
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	Orthorhombic
space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.7258(1)
<i>b</i> (Å)	14.3900(3)
<i>c</i> (Å)	39.324(3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	4371.8(4)
Z	4
Calc. density (Mg/m ³)	1.315
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	3.499
F(000)	1800
Crystal size (mm)	0.32 x 0.10 x 0.08
θ range for data coll. (°)	3.27 to 44.49
	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 6,

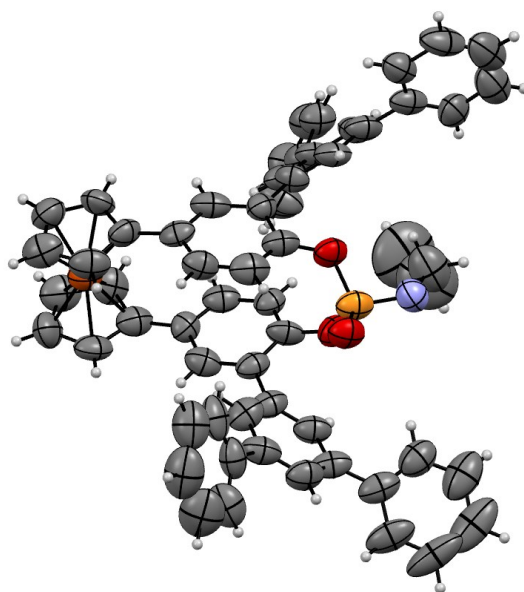
Limiting indices	$-13 \leq k \leq 13,$ $-35 \leq l \leq 27$
Reflections collected / unique	15884 / 3256 [R(int) = 0.1254]
Completeness to $\theta_{\max}$ (%)	98.8
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	0.750 and 0.44
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	3255 / 536 / 656
Goodness-of-fit on F^2	1.007
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0568, wR2 = 0.1112
R indices (all data)	R1 = 0.1219, wR2 = 0.1477
Extinction coefficient	0.00052(9)
Flack parameter	0.013(10)
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.283 and -0.384



Ca((+)-220)₂MeOH₄

Empirical formula	C ₁₁₆ H ₉₀ CaFe ₂ O ₈ P ₂ Si ₄ ·4(CH ₃ OH)
Formula weight	2060.13
Temperature (K)	193
Diffractometer	XXXX
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	
space group	
<i>a</i> (Å)	21.2913(5)
<i>b</i> (Å)	11.0850(2)
<i>c</i> (Å)	27.2792(19)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	100.013(7)
<i>γ</i> (°)	90
Volume (Å ³)	6340.2(5)
<i>Z</i>	2
Calc. density (Mg/m ³)	1.038
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	3.243
F(000)	1970
Crystal size (mm)	0.10 × 0.10 × 0.10
θ range for data coll. (°)	2.89 to 55.00
Limiting indices	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 16

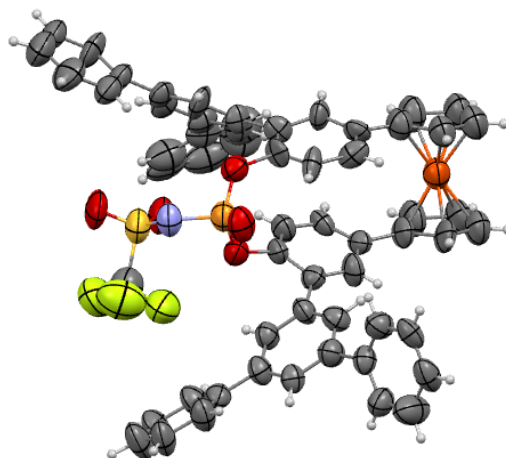
	$-11 \leq k \leq 10$ $-28 \leq l \leq 28$
Reflections collected / unique	32959/13488 $[R(\text{int}) = 0.0617]$
Completeness to θ_{max} (%)	-
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	-
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	13488 / 1 / 806
Goodness-of-fit on F^2	1.688
Final R indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.1337$ $wR2 = 0.3440$
R indices (all data)	$R1 = 0.2164$ $wR2 = 0.3135$
Extinction coefficient	0.0018(2)
Flack parameter	0.076 (12)
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.114 and -0.426



245

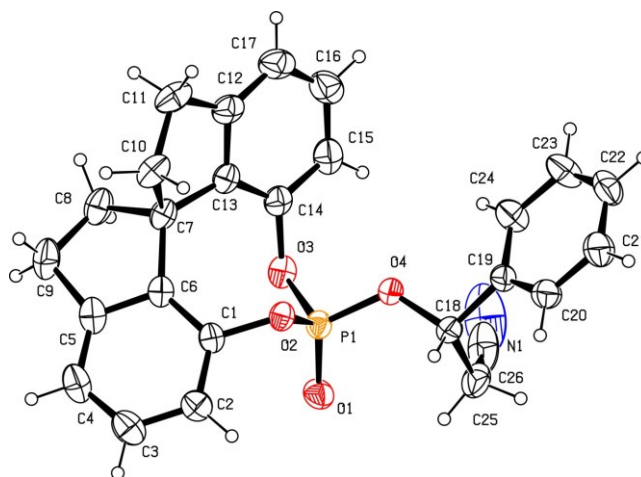
Empirical formula	C ₆₇ H ₅₁ Fe N O ₃ P
Formula weight	1036.39
Temperature (K)	293 (2)
Diffractometer	XXXX
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	Triclinic
space group	P -1
<i>a</i> (Å)	12.8386(8)
<i>b</i> (Å)	14.5884(9)
<i>c</i> (Å)	14.5904(10)
<i>α</i> (°)	71.144(5)
<i>β</i> (°)	87.995(6)
<i>γ</i> (°)	84.256(6)
Volume (Å ³)	2573.1(3)
<i>Z</i>	2
Calc. density (Mg/m ³)	1.338
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	3.075
<i>F</i> (000)	1082
Crystal size (mm)	0.250 × 0.100 × 0.050
θ range for data coll. (°)	3.201 to 65.080

Limiting indices	$-13 \leq h \leq 15$ $-17 \leq k \leq 17$ $-17 \leq l \leq 17$
Reflections collected / unique	32833/8297 $[R(\text{int}) = 0.1241]$
Completeness to θ_{max} (%)	94.0
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	0.86 and 0.54
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	8297 / 279 / 653
Goodness-of-fit on F^2	0.883
Final R indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0857$ $wR2 = 0.2045$
R indices (all data)	$R1 = 0.2017$ $wR2 = 0.2486$
Extinction coefficient	-
Flack parameter	-
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.355 and -0.344

**(-)-294**

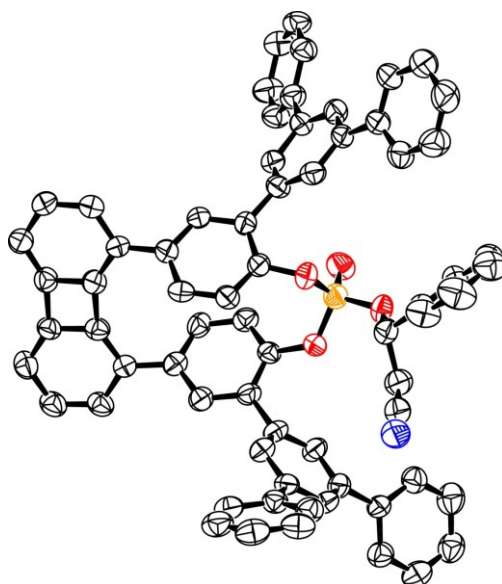
Empirical formula	C ₆₆ H ₅₂ F ₃ Fe N O ₅ P S
Formula weight	1114.96
Temperature (K)	293 (2)
Diffractometer	XXXX
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	Orthorhombic
space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	10.3616(3)
<i>b</i> (Å)	26.0922(7)
<i>c</i> (Å)	42.968(3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	11616.7(9)
Z	8
Calc. density (Mg/m ³)	1.275
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	3.168
F(000)	4632
Crystal size (mm)	0.250 x 0.070 x 0.05
θ range for data coll. (°)	1.981 to 48.451
Limiting indices	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -25 ≤ <i>k</i> ≤ 25 -41 ≤ <i>l</i> ≤ 41

Reflections collected / unique	80947 / 11109 [R(int) = 0.1496]
Completeness to $\theta_{\max}$ (%)	100
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	0.85 and 0.51
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	11109 / 1680 / 1171
Goodness-of-fit on F^2	0.926
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0752 wR2 = 0.1569
R indices (all data)	R1 = 0.1574 wR2 = 0.1797
Extinction coefficient	-
Flack parameter	0.017(5)
Largest peak and hole (e. Å ⁻³)	0.326 and -0.240

**261b**

CCDC	989059
Reference	Isaac <i>et al.</i> , (2014) <i>Eur. J. Org. Chem.</i> , 4099-4106
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₂ N.O ₄ .P
Formula weight	443.41
Temperature (K)	293
Diffractometer	Enraf-Nonius kappaCCD
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	orthorhombic
space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	9.457(1)
<i>b</i> (Å)	10.715(1)
<i>c</i> (Å)	22.558(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2285.8(4)
<i>Z</i>	4
Calc. density (Mg/m ³)	1.288
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	0.153
<i>F</i> (000)	928
Crystal size (mm)	0.58 x 0.42 x 0.3
θ range for data coll. (°)	3.310 to 25.386

Limiting indices	$-11 \leq h \leq 11$ $-12 \leq k \leq 12$ $-27 \leq l \leq 27$
Reflections collected / unique	33328/4191 $[R(\text{int}) = 0.0245]$
Completeness to θ_{max} (%)	99.2
Absorption correction	Multi-scans
Max. and min. transm.	0.90 and 0.96
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	4180 / 1 / 290
Goodness-of-fit on F^2	1.074
Final R indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0309$ $wR2 = 0.0718$
R indices (all data)	$R1 = 0.0371$ $wR2 = 0.0760$
Extinction coefficient	0.028(4)
Flack parameter	0.01 (3)
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.125 and -0.185

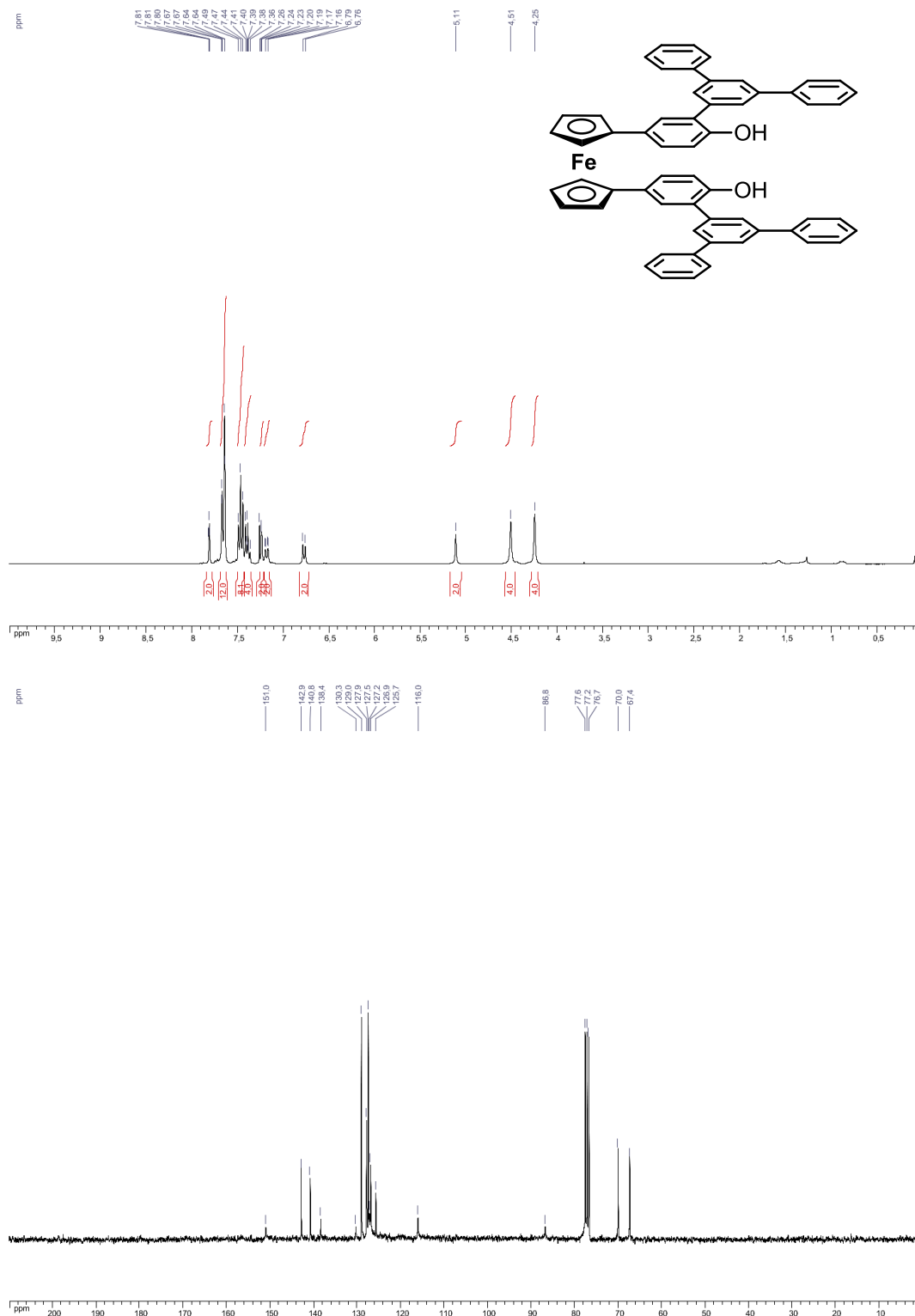
**277a**

CCDC	1014151
Reference	Isaac <i>et al.</i> , (2014) <i>J. Org. Chem.</i> , 79 , 9639-9646
Empirical formula	C ₆₉ H ₄₆ N O ₄ P, 2.3 C ₄ H ₈ O ₂
Formula weight	1186.67
Temperature (K)	193
Diffractometer	Rigaku mm007 Osmic mirrors
Wavelength (Å)	1.54187
Crystal system	Orthorhombic
space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	12.0216 (2)
<i>b</i> (Å)	18.9542(3)
<i>c</i> (Å)	27.6717(19)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	6305.3(5)
Z	4
Calc. density (Mg/m ³)	1.250
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	0.872
F(000)	2498

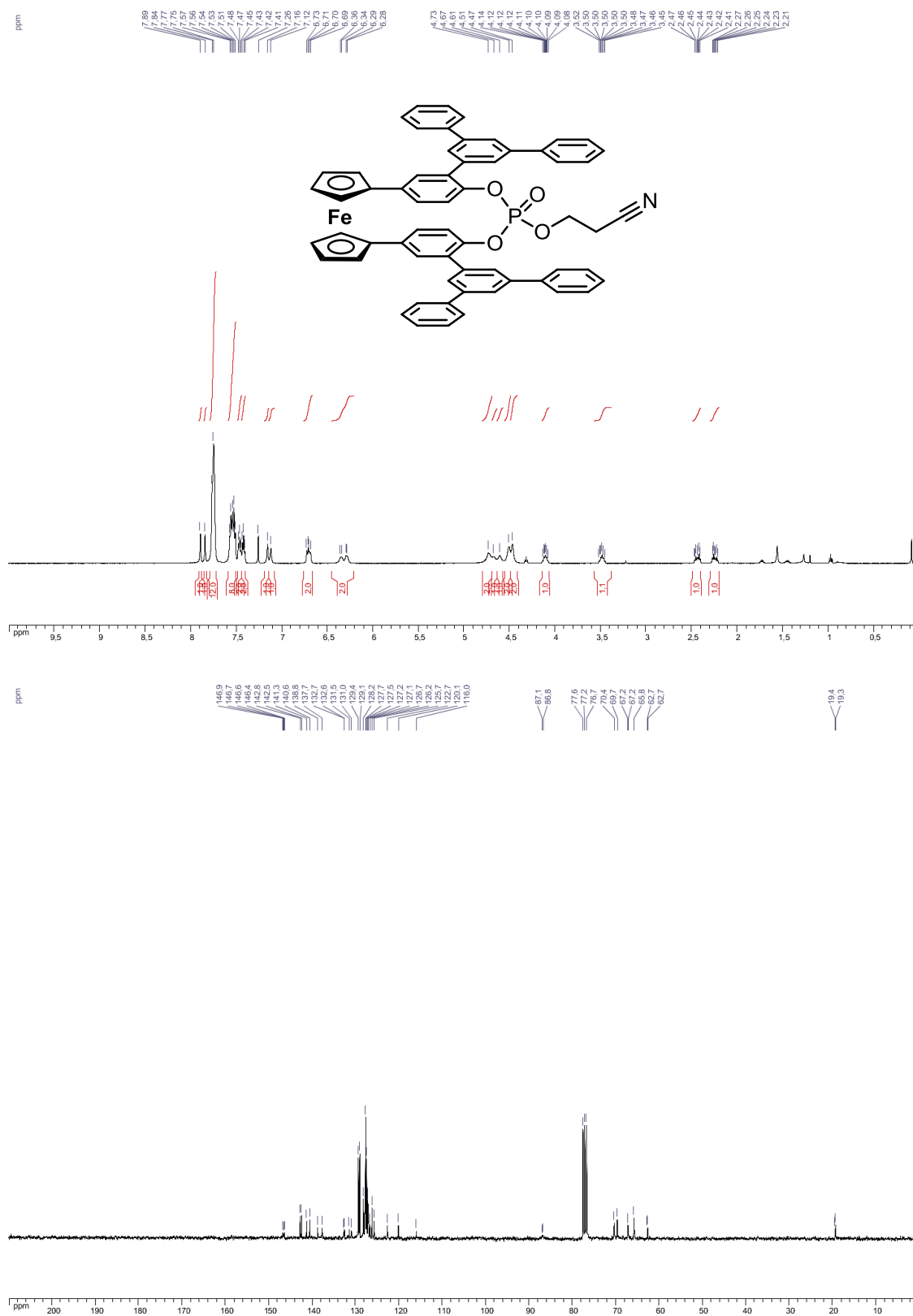
Crystal size (mm)	0.10 x 0.10 x 0.10
θ range for data coll. ($^{\circ}$)	2.827 to 68.321
Limiting indices	$-14 \leq h \leq 14$ $-18 \leq k \leq 22$ $-32 \leq l \leq 32$
Reflections collected / unique	11395/6342 [R(int) = 0.0530]
Completeness to $\theta_{\max}$ (%)	99.2
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transm.	-
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restr. / param.	11395/ 10/ 730
Goodness-of-fit on F^2	1.031
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0760$ $wR2 = 0.2351$
R indices (all data)	$R1 = 0.1127$ $wR2 = 0.1870$
Extinction coefficient	-
Flack parameter	0.076 (12)
Largest peak and hole (e. $\text{\AA}^{-3}$)	0.663 and -0.527

D) NMR spectra

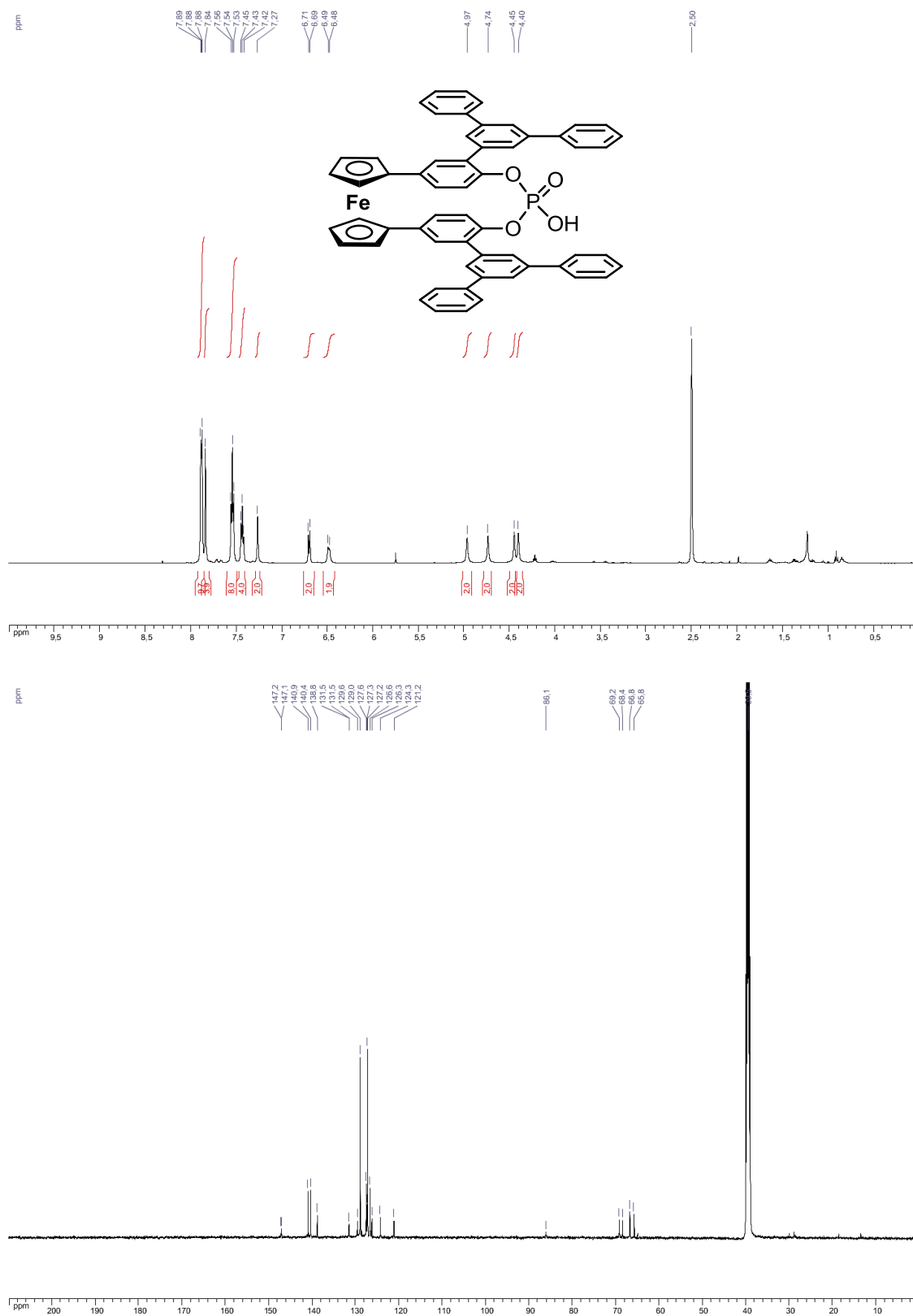
1,1'-Bis-[4-(hydroxy)-3-(3',5'-diphenyl)-phen-1-yl]-ferrocene 205



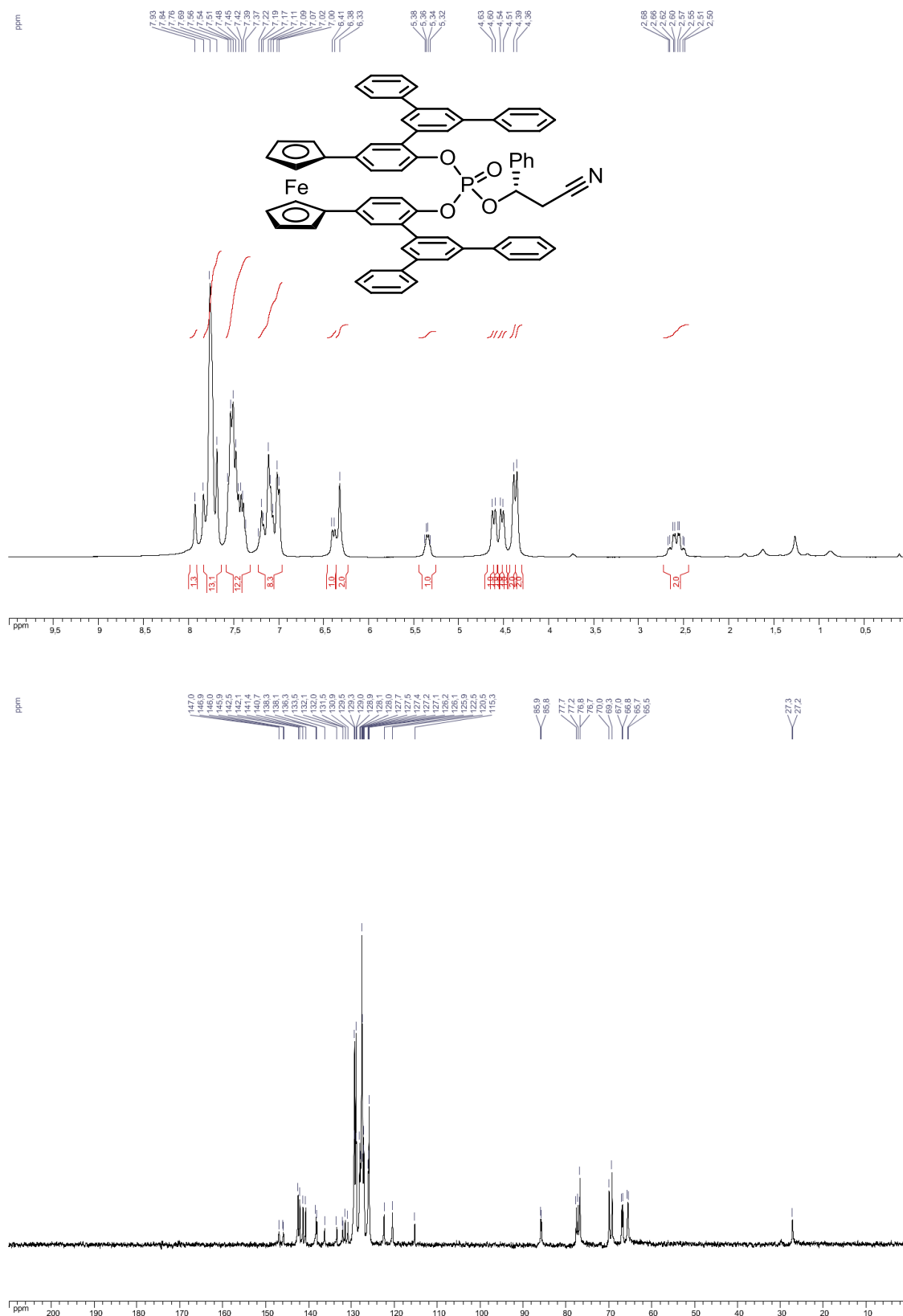
Terphenyl substituted phosphate 207

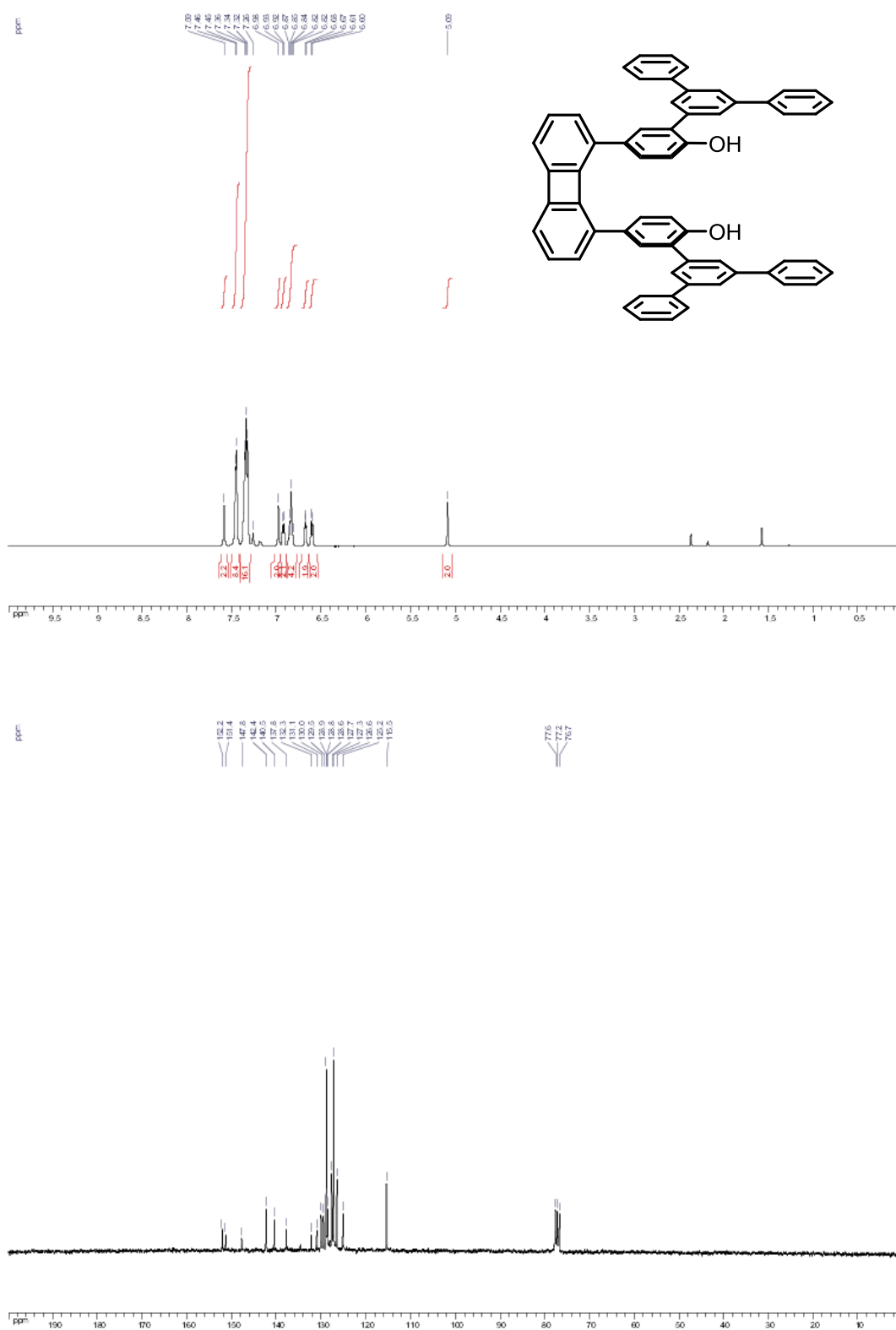


Terphenyl substituted phosphoric acid 208

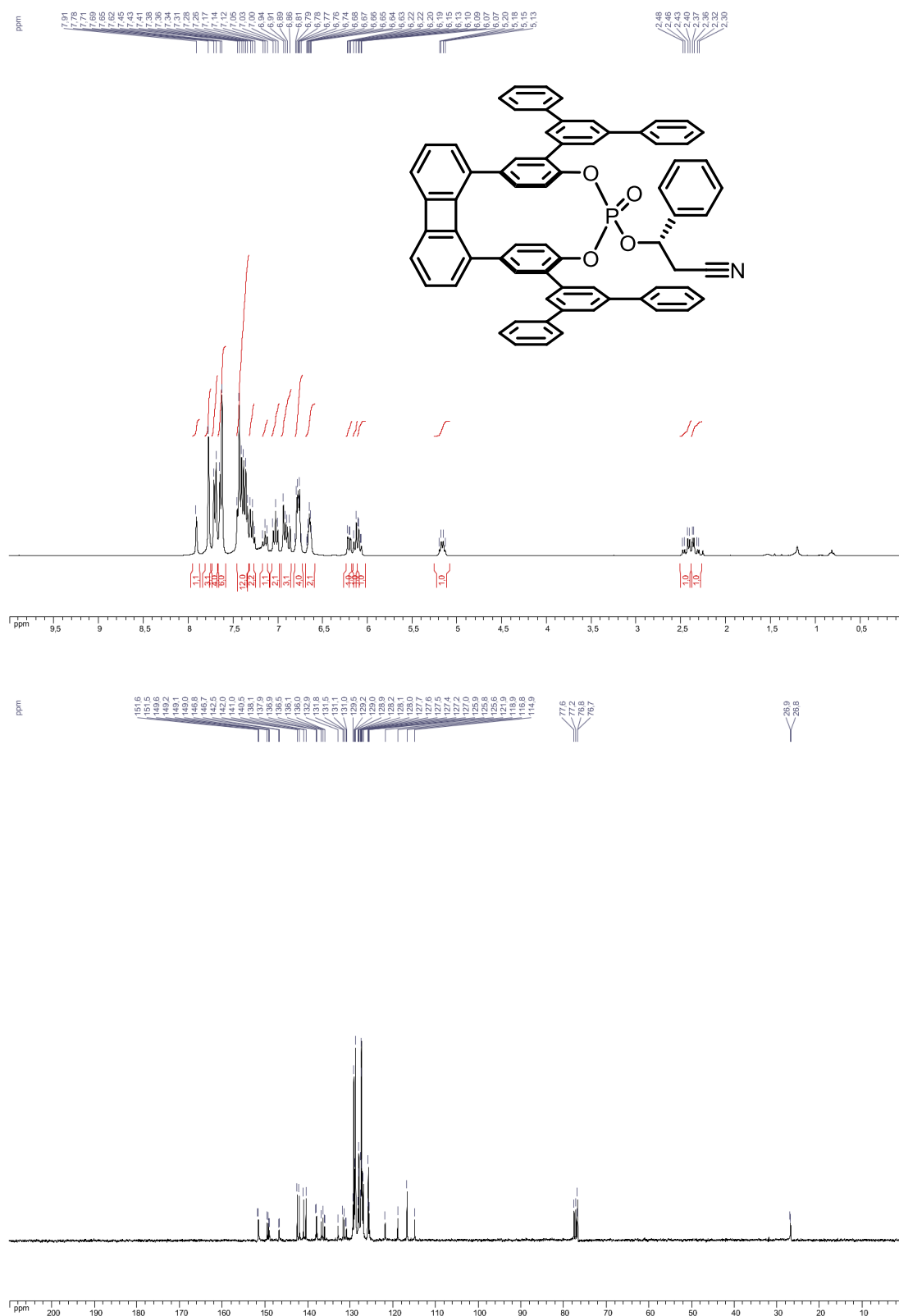


Terphenyl substituted phosphate 235a

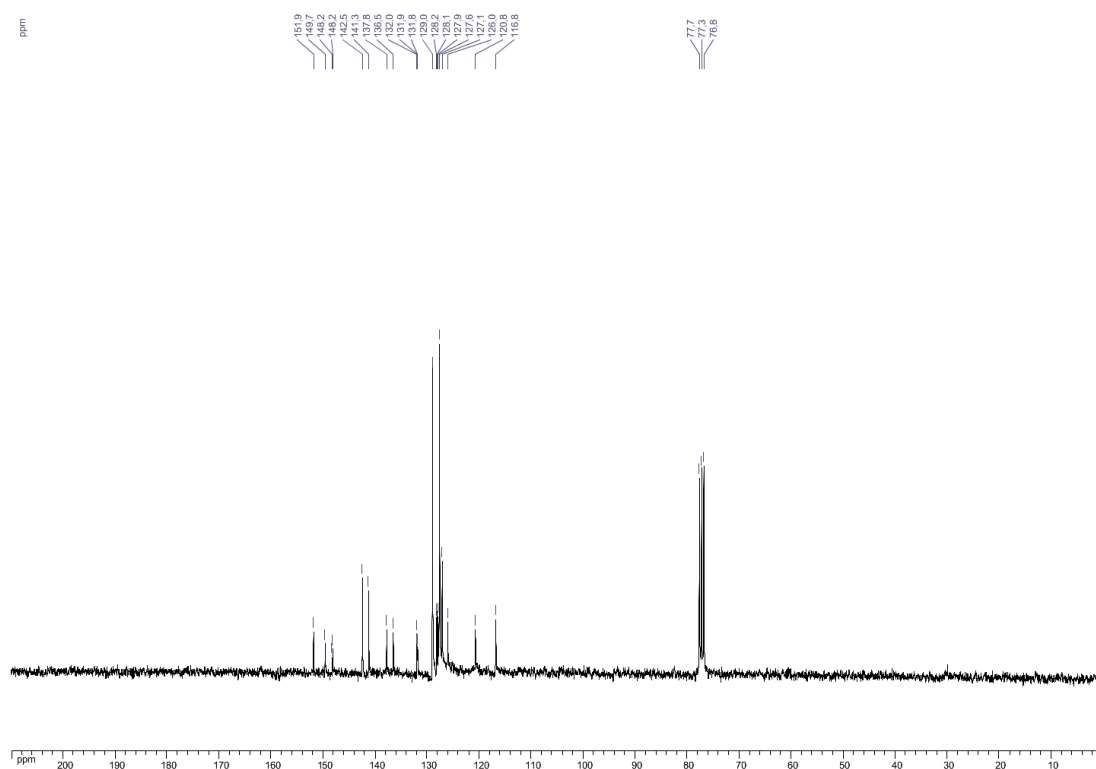
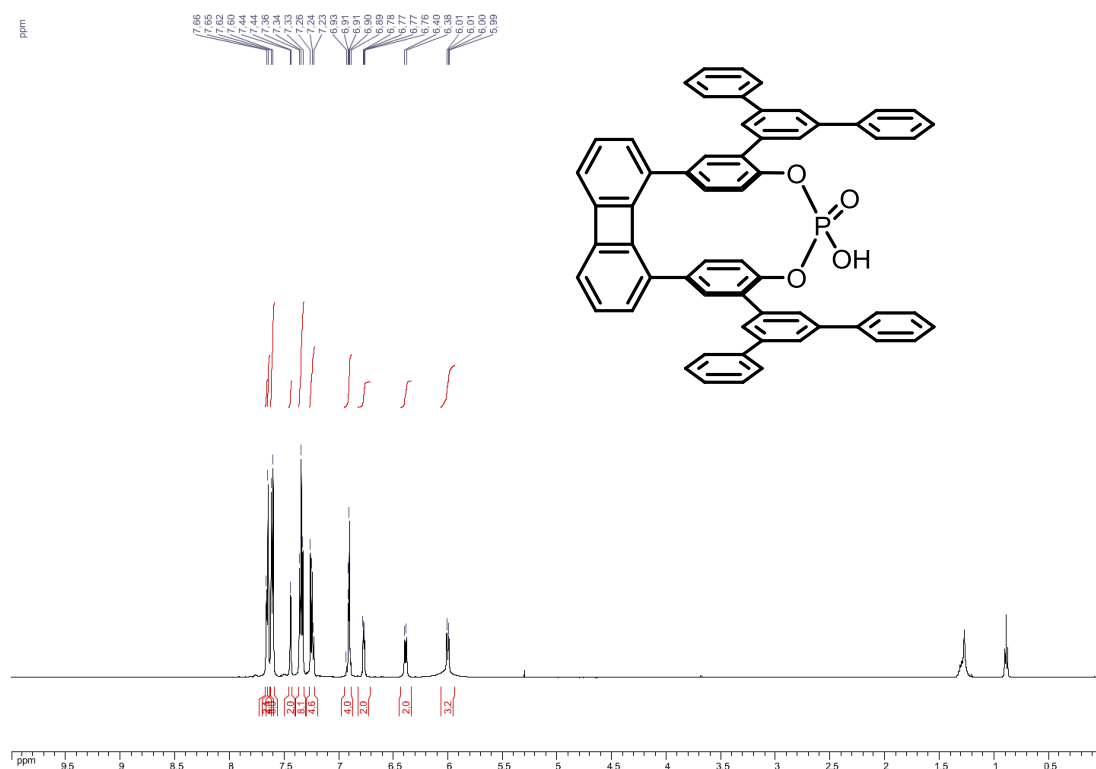


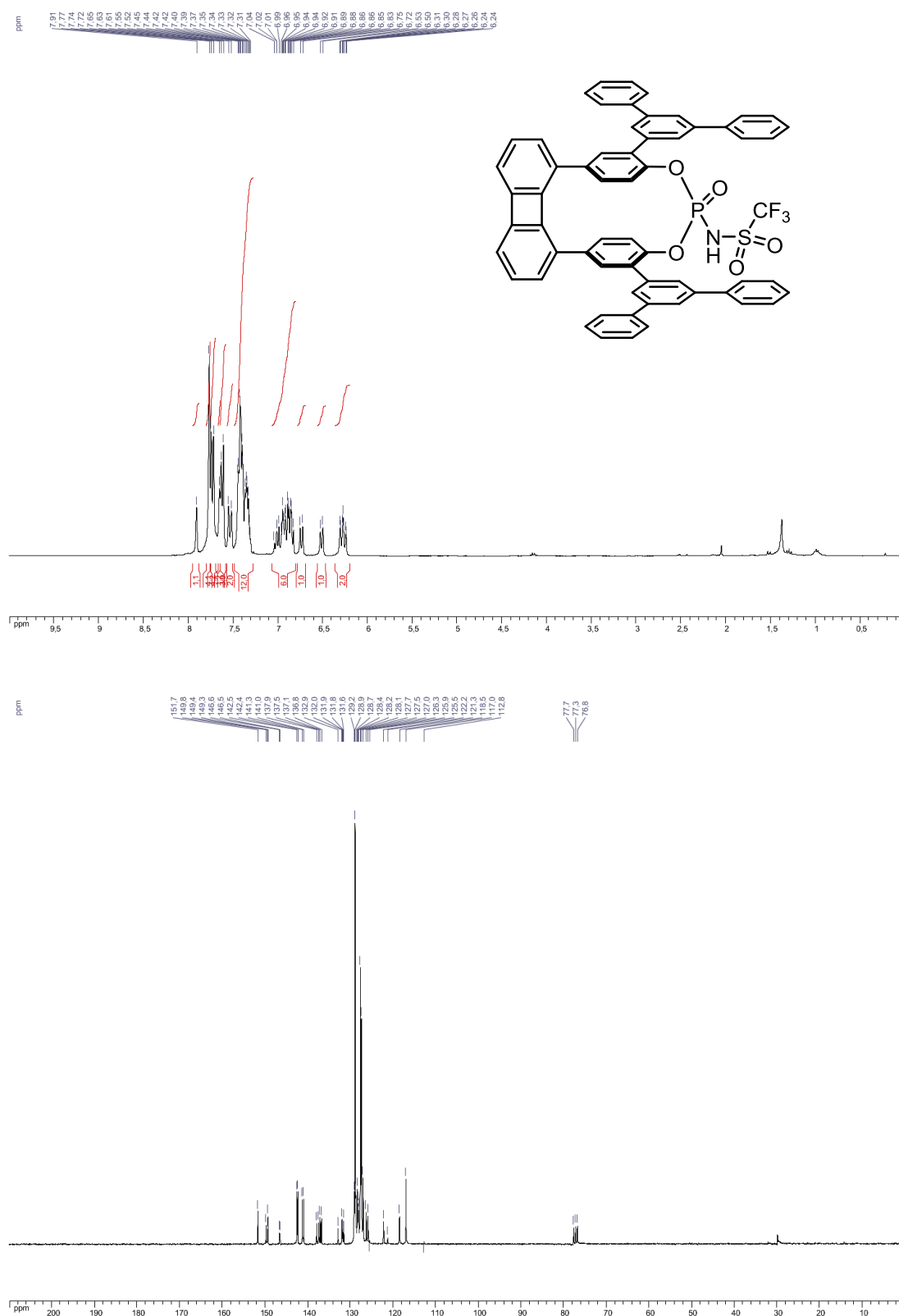
1,8-Bis-[4-(hydroxy)-3-[(3',5'-diphenyl)phenyl]-1-phenyl]-biphenylene275

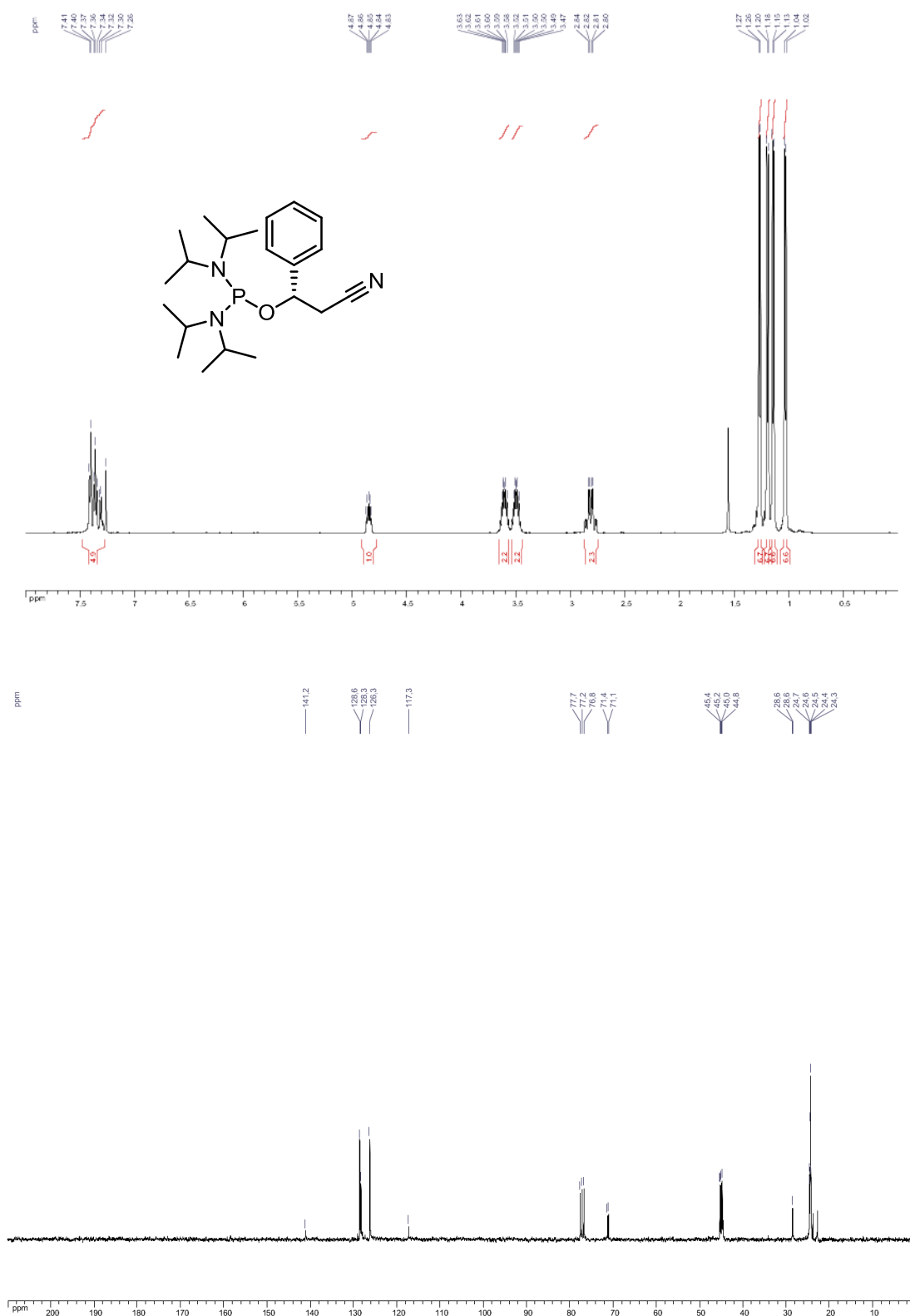
Terphenyl-substituted phosphate 277a

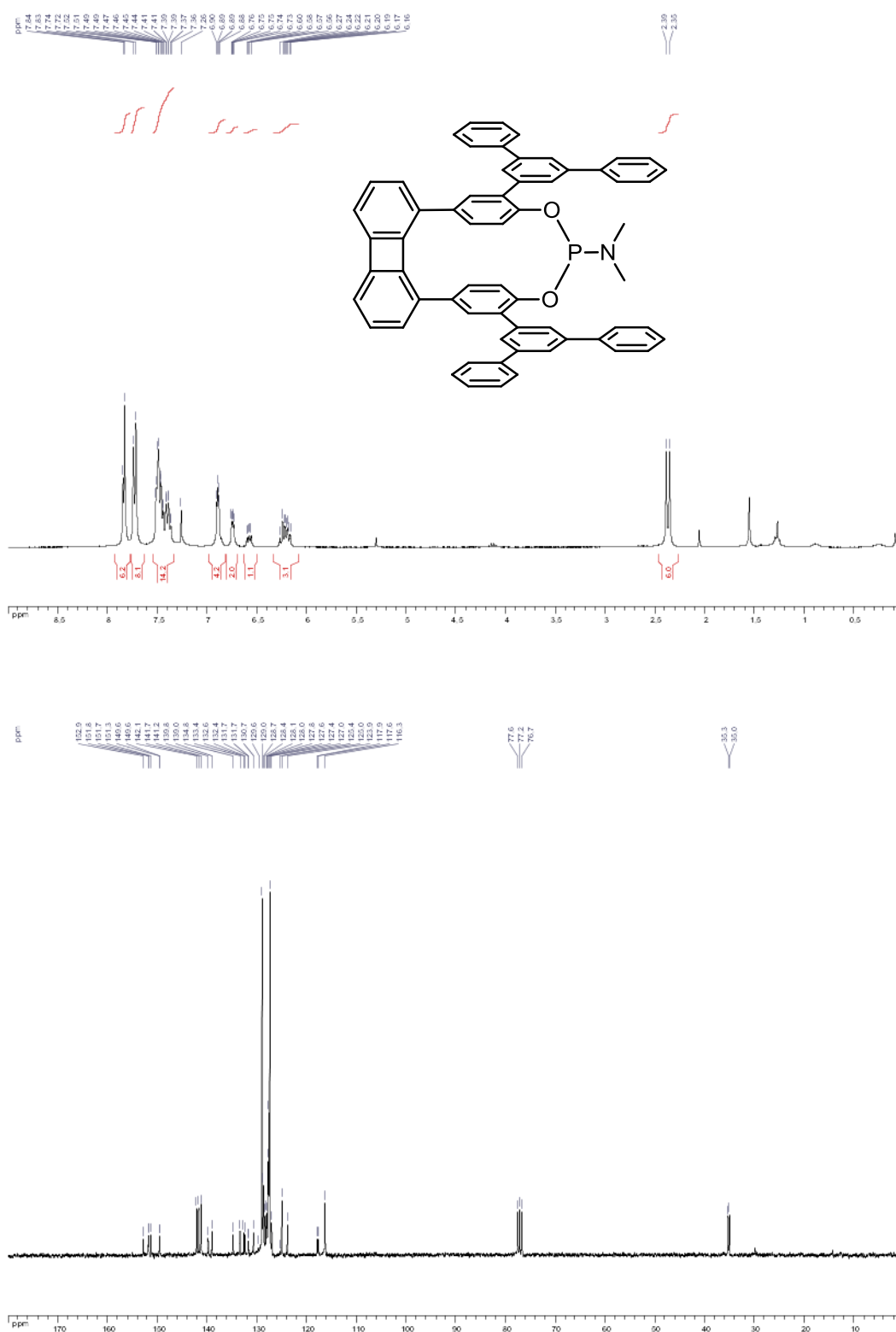


Terphenyl-substituted phosphoric acid 278

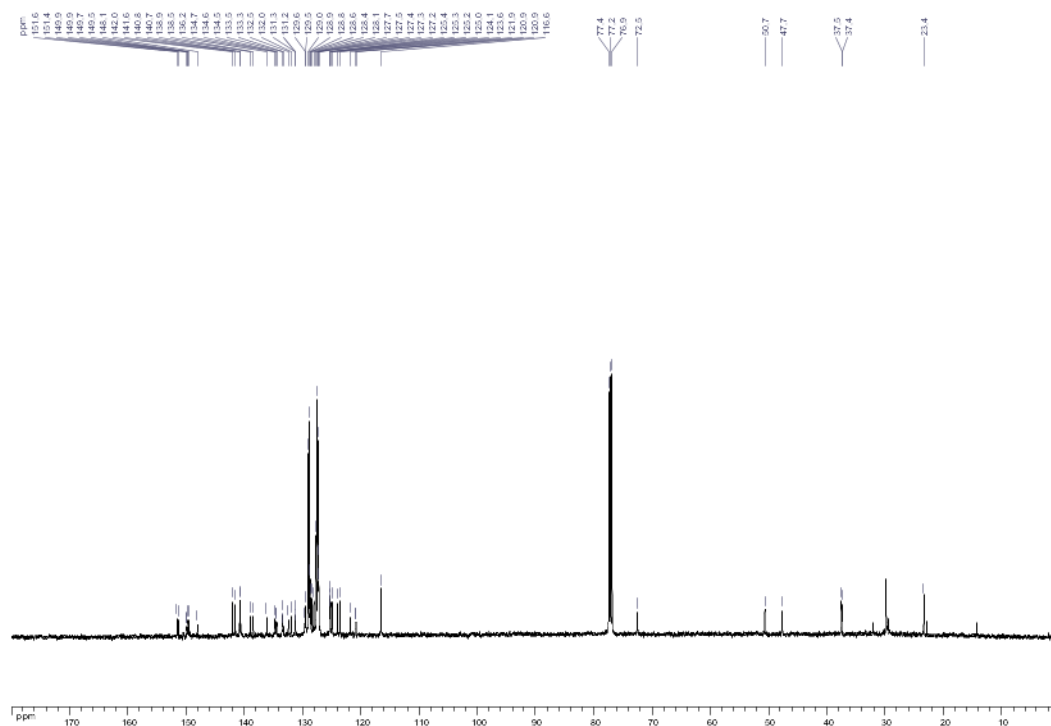
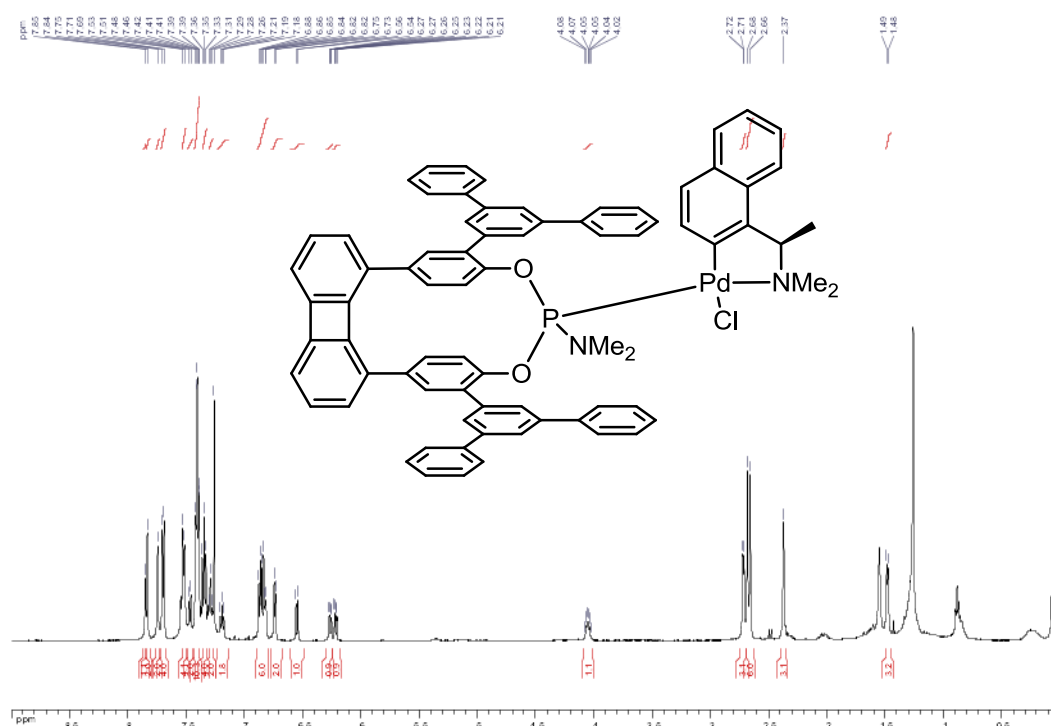


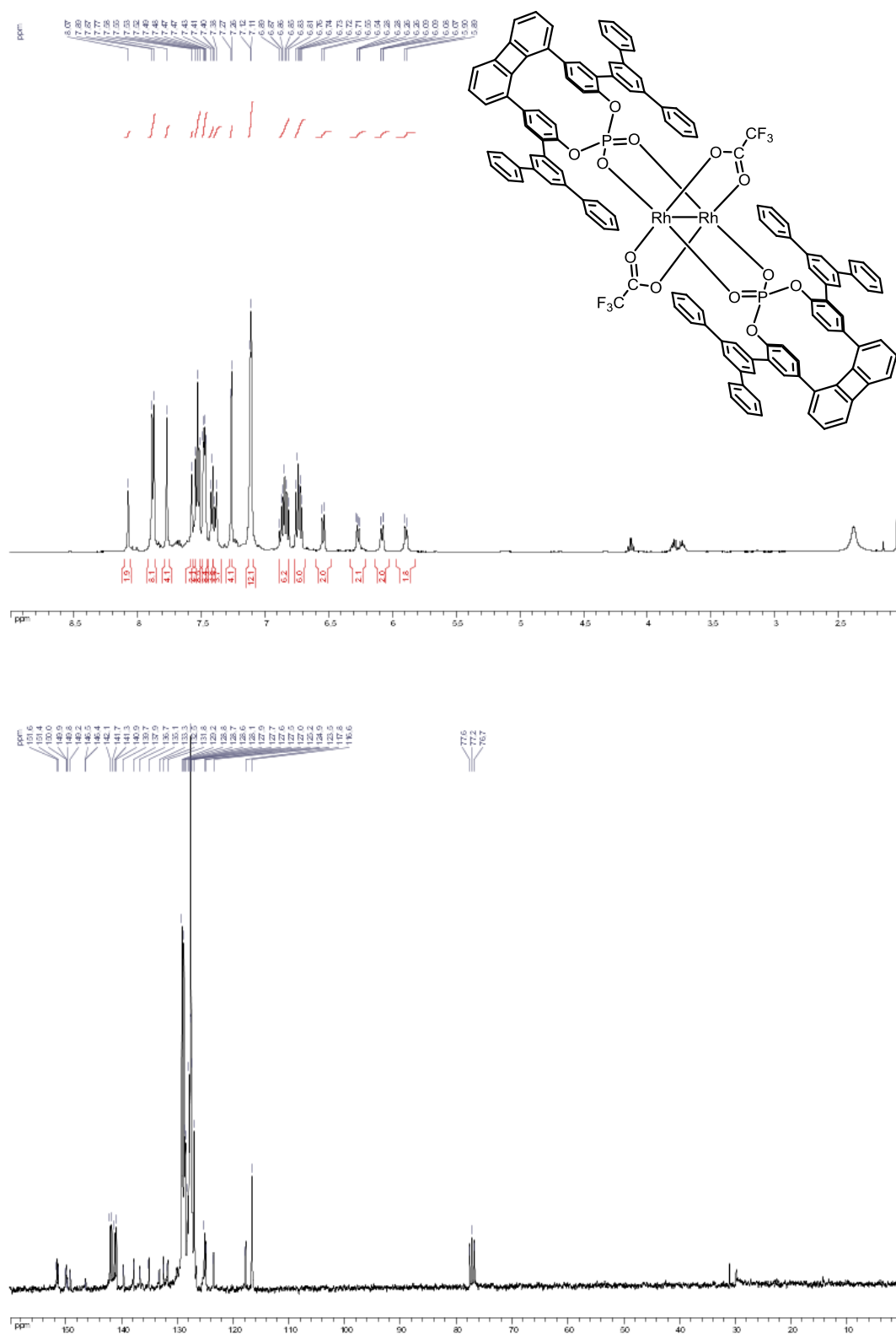


(1S)-2-Cyano-1-phenylethyl *N,N,N',N'*-tetra-*iso*-propylphosphordiamidite 224



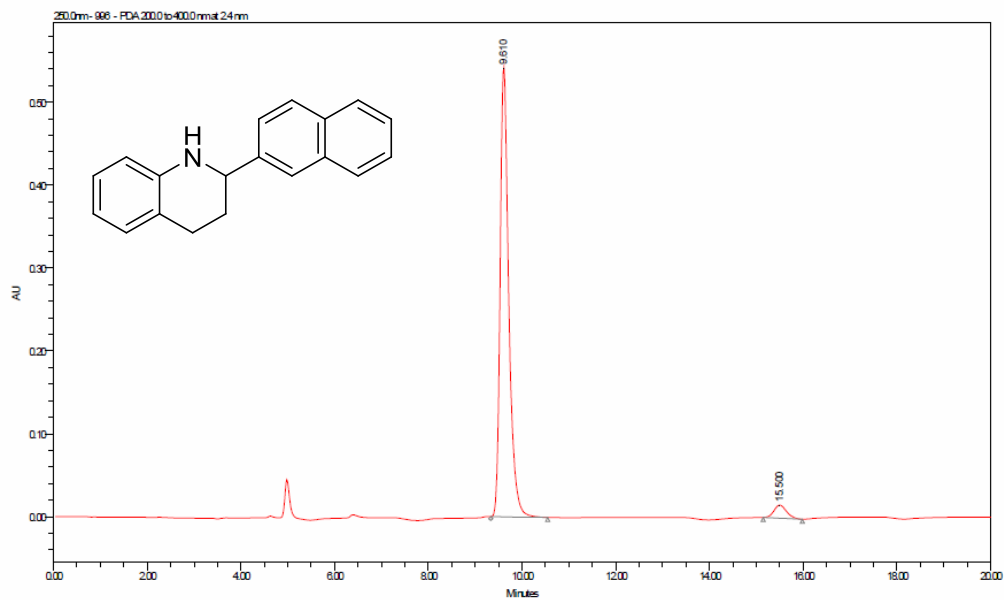
Palladium complex of (-)-442 : 446



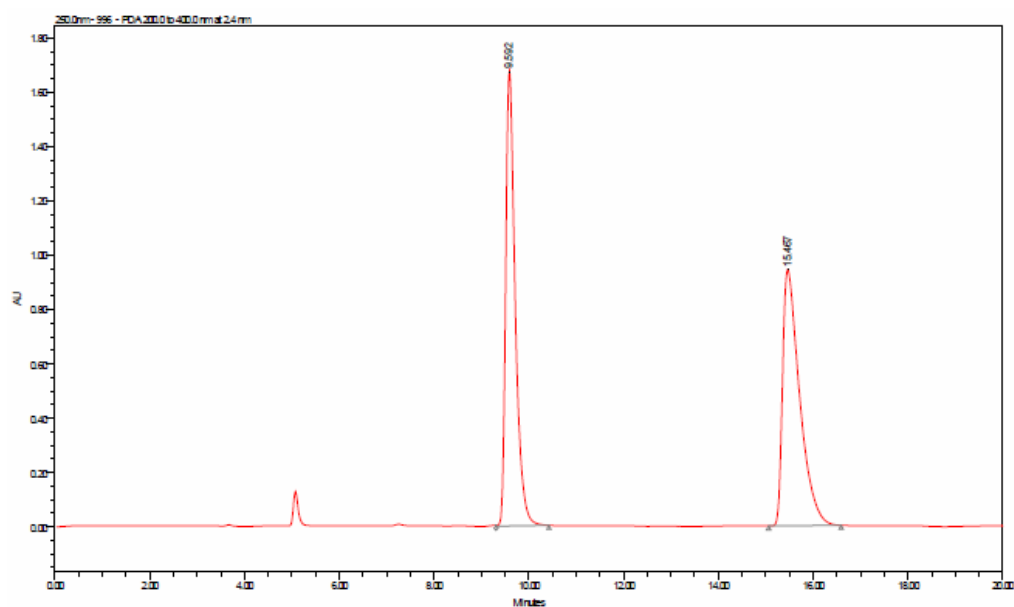


E) HPLC data

2-Naphtyl quinoline reduction with 208



	RT	Area	%Area
1	9.610	6912858	95.90
2	15.500	296657	4.10



	RT	Area	%Area
1	9.592	23304778	49.79
2	15.467	23498335	50.21

Synthèse d'acides phosphoriques à chiralité planaire et applications en catalyse énantioselective

Les acides phosphoriques chiraux sont des organocatalyseurs très efficaces qui permettent de catalyser une grande variété de réactions asymétriques. Depuis leur développement en 2004, de nombreux acides phosphoriques à chiralité axiale ou à chiralité centrale ont vu le jour. Cependant, aucun exemple d'acides phosphoriques à chiralité planaire n'avait été reporté.

Deux nouvelles familles d'acides phosphoriques à chiralité planaire, possédant un motif paracyclophane et un espaceur ferrocénique ou biphénylène, ont été développées au laboratoire. Les propriétés catalytiques de ces nouvelles familles ont été étudiées, notamment dans la réaction de réduction de quinoléines par les esters de Hantzsch. Une bonne activité et des excès énantiomériques allant jusqu'à 92% ont été obtenus. Ces squelettes à motif paracyclophane ont également été exploités pour développer de nouveaux catalyseurs organométalliques chiraux, qui ont été testés dans des réactions de catalyses organométalliques avec des complexes d'or et de rhodium.

Mots-clés : acide phosphorique, chiralité, catalyse, énantioselectivité, dédoublement, chimie organométallique.

Planar chiral phosphoric acids synthesis and applications in enantioselective catalysis

Chiral phosphoric acids as organocatalysts have shown high efficiency and versatility in order to catalyze a lot of reactions. Since their development in 2004, a number of chiral phosphoric acids displaying an axial or a central chirality have been synthesized. Nevertheless, there was no example of planar chiral phosphoric acids.

We have developed two new families of planar chiral phosphoric acids, based on a paracyclophane scaffold and displaying a ferrocenic or a biphenylene linker. These phosphoric acids have been evaluated, as organocatalysts, in an organocatalytic reaction of quinolines reduction using Hantzsch esters. Good yields and enantiomeric excess up to 92% have been obtained. These new paracyclophane scaffolds have been used to develop chiral organometallic catalysts, which have been engaged in gold and rhodium complexes catalysis reactions.

Key-words : phosphoric acids, chirality, catalysis, enantioselectivity, resolution, organometallic chemistry.