

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Unité de Chimie organique et médicinale

Professeur O. Riant



**Réactions domino de réduction–aldolisation
inter- et intramoléculaires catalysées par des
complexes chiraux de cuivre (I)**

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences.*

Julia Deschamp

Louvain-la-Neuve

2008

COMPOSITION DU JURY :

Professeur Jacqueline Marchand-Brynaert (Présidente)

Université catholique de Louvain

Docteur Charles-André Fustin (Secrétaire)

Université catholique de Louvain

Professeur Fabrice Chemla

Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

Docteur Christophe Meyer

Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles

Professeur Joëlle Quetin-Leclercq

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

*" Heureux qui, comme Ulysse, a fait un beau voyage,
Ou comme cestuy-là qui conquiert la toison,
Et puis est retourné, plein d'usage et raison,..."*

Joachim DU BELLAY

Recueil : les Regrets.

" La science consiste à passer d'un étonnement à l'autre "

Aristote

A Maurice et André.

A Brigitte et Gil.

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier le Professeur J. MARCHAND-BRYNAERT d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, d'avoir pris le temps de juger ce travail de recherche, et d'avoir été présente à tous les moments importants au cours de ce doctorat.

Je voudrais remercier le Professeur J. QUÉTIN-LECLERCQ, le Docteur C-A FUSTIN, le Docteur C MEYER et le Professeur F. CHEMLA d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je voudrais ensuite chaleureusement remercier le Professeur O. RIAUT de m'avoir accueillie et de m'avoir permis de réaliser mon doctorat dans son laboratoire. Merci de m'avoir (sup)portée et soutenue pendant ces 4 années, (même un peu plus !!!) et d'avoir encouragé les manips pirates..... Ton enthousiasme et ton optimisme débordant m'ont permis d'arriver au bout, avec plus de sérénité (si si je t'assure !). Je garderai un excellent souvenir de nos conversations de chimie mais surtout de ciné, séries télé, BD, bouquins....

Je voudrais également remercier la deuxième meilleure secrétaire du monde (désolée, sinon je vais me faire tuer par ma maman !!), l'inimitable Chantal DELAET dite Chanchan. Merci de m'avoir si bien accueillie lors de mon arrivée en Belgique et d'avoir fait que tout se passe si naturellement !! Ta bonne humeur légendaire va beaucoup me manquer !!!

Je voudrais ensuite remercier les filles de ce laboratoire, sans qui rien ne serait pareil (si si messieurs je vous assure !!). Tout d'abord un grand Merci à ma petite Naouël, dite la petite merveille, heu je veux dire le Docteur Naouël LEMAIRE-MOSTEFAÏ, pour ton accueil chaleureux lors de mon arrivée, pour tous les bons moments passés au labo et en dehors aussi, pour tous nos fous-rires, les médisances et les scoops échangés tout bas dans le bureau C267a, pour éviter qu'on nous entende dans la salle des balances !! Merci d'avoir été là, dans les bons moments comme dans les moins bons. Je te souhaite de trouver le poste que tu désires et pour lequel tu es vraiment faite ! J'en profite aussi pour exprimer tout mon amitié à son docteur de mari, Sébastien LEMAIRE et à leurs deux petites merveilles Imane et Lina.....

Je voudrais ensuite remercier M^{lle} (plus pour longtemps !!!!) Isabelle BERGIER, dite Isa, pour tous nos excellents moments passés au labo, nos escapades shopping (c'est pas notre faute, quoi, aspirées par le centre commercial, quoi !!!!), mais aussi pour les franches parties de rigolades et les instants de médisance (hé oui encore, je sais !). Je te souhaite tout le bonheur du monde pour le tu sais quoi qui a lieu tu sais quand.....

Je voudrais remercier notre inimitable Post Doc, le Docteur Nathalie GUILLET-LECAT, dite Nath, pour avoir amené du soleil et sa joie de vivre au laboratoire !!! (j'en dis pas plus les personnes au courant savent bien de quoi je parle !! hihibi !!) Merci pour tous les bons conseils que tu m'as prodigués avant et pendant ma rédaction. Je pense avoir abordée cette rédaction bien plus positivement que je le pensais au départ grâce à toi ! Merci aussi pour toutes nos conversations chimiques et surtout non-chimiques !!! Je te souhaite ainsi qu'à Pierre d'encore vous épanouir dans vos prochaines aventures américaines !!

Je remercie la travailleuse fonceuse, Mounia MERABET, pour sa bonne humeur, et pour m'avoir laissée occuper son appart' pendant son absence ces derniers mois.

Je voudrais également remercier, la petite dernière, Sonia GHARBI, notre petit rayon de soleil, qui a rejoint le groupe en avril-mai 2007. Merci de m'avoir aidée dans les dernières synthèses de produits de départ !!!

Merci à toutes ces supers nanas pour tous nos bons moments partagés ces dernières années !

Je voudrais ensuite remercier tout particulièrement Patrick POUPLARD qui mériterait de faire partie du clan des filles pour son esprit d'initiative, son dévouement et sa grande disponibilité !! Merci pour ton aide (chimique, informatique, culinaire....) tout au long de ces années !! N'oublie pas qu'on doit toujours ouvrir un resto ensemble.... J'adresse toute mon amitié à sa petite femme Séverine (qui pourrait bien faire partie du resto... pour les desserts....hum.....). Et à tous nos futurs repas gastronomiques.....

Je voudrais remercier les anciens, les piliers de ce labo (en plus de Naouël bien sûr) :

Tout d'abord le Docteur James COURMARCEL, pour le passage de flambeau à mon arrivée en 2003. Le titre de la personne la plus râleuse n'a pas été trop difficile à assumer !!! Merci pour nos nombreuses conversations ciné, séries télé, nos sorties ciné et aussi pour les (nombreuses) séances de méditation au cours de ces dernières années !!! (encore encore, je sais !!)

Puis, je voudrais remercier le Docteur Olivier CHUZEL, dit Oli, pour notre fructueuse collaboration mais surtout pour nos très bonnes soirées ciné et nos franches parties de rigolade !!!

Je remercie Anny et Huguette, nos charmantes techniciennes qui sont parties à la retraite, Van, notre technicien HPLC, ainsi que notre charmante Première assistante le docteur Agnès GNAGNARELLA.

Je voudrais remercier mon petit filleul, Christophe CHAUSTEUR, monsieur TON et TOF (clignotants svp !!) que nous avons pu maîtriser avec Oli (enfin pas trop quand même !) pendant son année de mémoire.

Je remercie Dominique LAMBIN, dit Dom, pour avoir accepté d'être mon souffre-douleur pendant ma rédaction, hein, tu veux une beigne !!! Non mais !!

Je voudrais remercier notre erasmus préféré (bon d'accord, on en a eu qu'un...), Maxime DURKA, dit Max la menace, pour la bonne humeur qu'il a su amenée au laboratoire et qu'il sème maintenant sur Namur !!!!

Je remercie Alexandre WELLE, dit Alex, grand râleur et charretier du labo (si si je t'assure !!).

J'aimerais remercier le docteur Jérôme HOET, dit Jérôme les bon tuyaux, pour ses précieux conseils de chimie. Je voudrais ensuite remercier le Docteur Jérôme HANNEDOUCHE : j'ai beaucoup apprécié nos conversations de chimie et les divers conseils que tu as su me prodiguer, quand tu étais au labo et même après....

Je remercie le docteur Raphaël ROBIETTE pour ses conseils et aussi pour nos conversations de chimie

Je voudrais remercier mes amis de France et d'ailleurs pour leur soutien tout au long de ses années. Ma petite Audrey de Suisse qui fut mon binôme à l'ENCPB, pour son amitié, et sa grande vigilance quand je restais trop tard au labo !! (vive MSN !!).

Romain et Céline, épicuriens devant l'éternel, pour nos rituels de Noël, nos ciné-resto, nos resto-ciné et bon aussi pour les ciné-resto-ciné. S'est ensuite ajoutée pour notre plus grand plaisir à Romain et moi-même (et celui de Céline surtout !) Jérémie. A nos réveillons de jour de l'an mémorables les enfants et qu'ils durent encore longtemps !

J'en profite pour remercier les différents correcteurs de ce manuscrit : Naouël, Isa, Nath, Dom et Romain pour leurs conseils avisés et aussi pour les petites remarques et notes d'humour qui ont été les bienvenues à certaines heures tardives de la nuit.

Je voudrais remercier les autres membres passés et présents du laboratoire. Le docteur Chloé PROBST, dite clochette, pour notre inoubliable préparation du calendrier des dieux du labo (avec Naouël bien sûr ! Je ferai une copie pour ceux que ça intéressent !). Sa moitié, le docteur Nicolas VRIAMONT, dit Nico l'homme caoutchouc, pour ses conseils de jeune docteur à une vieille doctorante en rédaction et nos rigolades en soirée ! ("ah c'est toi la fameuse Caroline" si tu vois ce que je veux dire !). Le docteur Yann PREISSEL, parti vers d'autres aventures ; et puis les petits derniers, Peter HENSENNE, dit lapinou (désolée !) et le docteur Julien PETRIGNET, dit juju, l'autre Post-Doc, un peu impertinent du laboratoire, je dois dire !!!

Je voudrais remercier les autres étudiants qui sont passés au laboratoire : Sébastien, Sophie, Aurore (Naisse bien sûr ! Pas celle, dont on ne doit pas prononcer le nom !!!), David, dit belles fossettes, Caroline, Filipe, Nadtha, jung-min et tous les autres que je dois sûrement oublier...

Revenons aux sources : je voudrais remercier le Professeur M-P. SAMMUT, professeur de Physique-Chimie de la seconde à la terminale, pour m'avoir donné envie de faire de la chimie et aussi pour ses précieux conseils qui ont déterminé mon orientation.... Les professeurs BARRAULT et GULA, respectivement professeur de chimie générale et chimie organique à l'ENCPB pour leurs enseignements et leurs soutiens. Un peu plus tard, le Professeur (qui ne l'était pas encore !) Fabrice CHEMLA, pour son enthousiasme en TD et en TP, puis (une fois qui l'était !) pour m'avoir accueillie dans son laboratoire l'année de mon DEA, et évidemment pour m'avoir permis de rencontrer Olivier, je veux dire le Professeur O. RIAnt. Je remercie le

docteur Franck FÉRREIRA de m'avoir si bien encadrée pendant mon DEA, ainsi que de m'avoir enseignée comment rédiger un rapport dans les règles de l'art, ce qui m'a bien servi pour la rédaction de ma thèse.

Pour terminer, je voudrais remercier les deux personnes les plus importantes, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont soutenue dans les bons moments comme dans les périodes de doutes : je veux bien sûr parler de mon papa et de ma maman (désolée j'ai pas pu mettre ta photo en couverture !), sans qui je ne serais pas arrivée si loin. Je voudrais remercier ma mamy et ma tatie pour leurs soutiens ainsi que tous les autres membres de ma famille. J'ai une pensée particulière pour Maurice et André, mes grand-pères avec qui j'aurais aimé partager ce moment et qui ne sont malheureusement plus avec nous.....

Enfin (oui c'est presque fini !), je voudrais remercier Katie (MELUA), Sarah (MCLACHLAN), Keren (ANN), K'T (TUNSTALL), Yael (NAIM), Vanessa (PARADIS), Ludwig (VAN BEETHOVEN), Johannes (BRAHMS), Luciano (PAVAROTTI), Hélène (GRIMAUD), John (WILLIAMS : BOF Harry POTTER 1, 2 et 3), Patrick (DOYLE : BOF Harry POTTER 4), Nicholas (HOOPER : BOF Harry POTTER 5), Mika (fallait bien ça pour la partie expérimentale !) pour m'avoir accompagnée pendant ma rédaction.....parfois pour la plus grande joie de mes voisins, à des heures avancées de la nuit.....

Je voudrais terminer en remerciant le FSR de l'Université catholique de Louvain pour le support financier, le FNRS et le département de Chimie pour avoir financé mes déplacements en congrès. Je voudrais également remercier le laboratoire de masse de l'UCL et de l'Université de Mons pour avoir effectué respectivement les analyses de masses et de masses hautes résolutions. Je remercie le docteur David CHAPON pour avoir réalisé les expériences nOe qui m'ont permis de déterminer les configurations relatives de mes composés bicycliques. Enfin je terminerai en remerciant les sociétés Solvias et Hoffmann LaRoche pour leurs généreux dons de ligands chiraux.

Je terminerai (vraiment cette fois !) en disant que la chimie du cuivre, c'est bien, mais, avec les TANIAPHOS c'est mieux !!

Résumé

Les réactions tandem ou "domino" incluant des processus catalytiques et énantiosélectifs représentent des méthodes très attractives pour la formation de liaisons C-C. Les réactions domino de réduction-aldolisation catalysées par des complexes de rhodium ou par l'utilisation du réactif de Stryker ($[\text{PPh}_3\text{CuH}]_6$) ont déjà été rapportées dans la littérature.

Suite aux travaux déjà réalisés au laboratoire sur les réductions énantiosélectives de cétones prochirales, nous nous sommes intéressés à l'étude d'une réaction domino de réduction-aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre, en présence d'un organosilane comme agent réducteur.

L'étude la réaction domino *en série intermoléculaire* entre des accepteurs de Michael (acrylates) et des électrophiles (aldéhydes et cétones) a tout d'abord été réalisée. Le système catalytique s'est montré très actif à température ambiante : un TON de 10000 et un TOF de 40000 h^{-1} ont, en effet, pu être atteints après seulement 15 minutes de réaction, à un taux catalytique de 0,01 mol %. De plus, de bonnes à d'excellentes diastéro- et énantiosélectivités en présence des ligands *TANIAPHOS* ont été obtenus (aldéhydes : **Syn/Anti jusqu'à 88/12 et ee jusqu'à 97 %** ; cétones : **Anti/Syn jusqu'à 92/8 et ee jusqu'à 95 %**).

Ensuite, nous avons développé la réaction domino *en serie intramoléculaire* ce qui nous a permis d'obtenir un composé bicyclo[4,4,0]décanone sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excès énantiomérique de 95 %. Enfin, la méthodologie a été appliquée, d'une part, avec succès, à la synthèse d'autres composés bicycliques à 5 et 6 chaînons (**cis/trans jusqu'à 94/6 et ee jusqu'à 97 %**). D'autre part, la synthèse asymétrique d'une molécule cible (marrubiine) dans laquelle l'étape clef est la réaction domino de réduction-aldolisation, a pu être entreprise, et est toujours en cours de développement au laboratoire.

Les différentes optimisations réalisées au cours de ce travail de recherche nous ont permis de développer une méthode efficace de réduction-aldolisation. La réaction domino intramoléculaire permet, en effet, de former trois centres stéréogènes de manière parfaitement contrôlée. De plus, cette méthode de mise en œuvre facile, présente l'avantage d'utiliser un précatalyseur peu onéreux, et stable à l'air.

Abstract

Tandem or “domino” reactions including catalytic and enantioselective processes represent an attractive method for stereogenic C-C bond formation.

Efficient inter- and intramolecular reductive-aldol transformations, catalyzed by rhodium complexes or Stryker’s reagent, have already been reported.

Further to the enantioselective hydrosilylation of ketones developed by our group, we have investigated domino conjugate reduction of α,β -unsaturated esters followed by inter- or intramolecular condensation of the resulting enolate with an aldehyde or a ketone, catalyzed by chiral copper (I) complexes in presence of organosilanes.

First of all, the intermolecular domino reaction was studied between Michael acceptors and electrophiles like aldehydes and ketones.

The catalytic system was very reactive at room temperature. Indeed, an impressive TON of 100000 and TOF of 40000h⁻¹ could be reached at low catalyst loading (0.01mol%) after 15 minutes. Moreover, good to excellent diastereo- and enantioselectivities were obtained in presence of the *TANIAPHOS* ligands (aldehydes: **Syn/Anti up to 88/12 and ee up to 97%**; ketones: **Anti/Syn up to 92/8 and ee up to 95%**).

Then, we have developed the intramolecular reductive-aldol cyclization which successfully enabled us to generate six-membered carbocycles in one pot with excellent selectivities (**cis/trans: 100/0 and ee: 95%**).

Finally, we have extended this versatile methodology to other five and six-membered rings (**cis/trans up to 94/6 and ee up to 97 %**).

The various optimizations allowed us to develop an effective methodology for the domino reductive-aldol reaction. In intramolecular version, three stereogenic centers were generated with a perfect control of the diastereo- and enantioselectivities. Furthermore, this cheap method was easily achieved by using the air-stable pre-catalyst CuF(PPh₃)₃•2MeOH/chiral diphosphine.

Sommaire

INTRODUCTION GÉNÉRALE	27
CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE	35
I. RÉACTIONS DOMINO DE RÉDUCTION–ALDOLISATION INTERMOLÉCULAIRES	36
<i>I.1. Résultats préliminaires pour les réactions domino de réduction–aldolisation catalysées par des complexes de métaux de transition</i>	<i>36</i>
I.1.1. Premier résultat.....	36
I.1.2. Réaction domino catalysée par un complexe de cobalt	37
I.1.3. Réaction domino catalysée par un complexe de rhodium.....	39
I.1.4. Réaction domino catalysée par un complexe de palladium	41
I.1.5. Réaction domino initiée par un sel de cuivre.....	42
I.1.6. Conclusions	42
<i>I.2. Réactions domino catalysées par des complexes chiraux de rhodium</i>	<i>43</i>
I.2.1. Travaux de Morken	43
I.2.1.1. Découverte de nouveaux systèmes catalytiques par criblage à haut débit	43
I.2.1.2. 1 ^{ère} génération de système catalytique à base de complexe de rhodium	45
I.2.1.2.1. Etudes préliminaires du système Rh–MeDuPHOS	45
I.2.1.2.2. Étude de la réactivité du système	46
I.2.1.3. 2 ^{ème} génération de système catalytique à base de complexe de rhodium	48
I.2.1.3.1. Système [(COD)RhCl] ₂ / BINAP / Et ₂ MeSiH	48
I.2.1.3.2. Hypothèses mécanistiques	51
I.2.1.3.3. Application à la synthèse de divers adduits aldol protégés	54
I.2.1.4. Application à la synthèse de produits naturels de la famille des inostamycines.....	55
I.2.1.4.1. Stratégie de synthèse.....	55
I.2.1.4.2. Synthèse du premier fragment C ₁₀ –C ₁₅ par réaction domino de réduction–aldolisation	56

I.2.1.4.3. Synthèse du deuxième fragment C ₁₆ –C ₂₄ par réaction domino d'Ireland–Claisen réductrice	57
I.2.1.4.4. Synthèse du fragment C ₁₀ –C ₂₄	59
I.2.1.5. Conclusions	59
I.2.2. Travaux de Nishiyama.....	60
I.2.2.1. Réaction domino de réduction–aldolisation sur des aldéhydes comme électrophiles.....	61
I.2.2.1.1. Système Rh–PhBOX.....	61
I.2.2.1.2. Application à d'autres aldéhydes.....	62
I.2.2.1.3. Influence de l'acrylate	64
I.2.2.1.4. Propositions mécanistiques et influence de la substitution du ligand	65
I.2.2.2. Réaction domino de réduction–aldolisation sur des cétones comme électrophiles.....	70
I.2.2.3. Conclusions	72
I.2.3. Travaux de Krische.....	72
I.2.3.1. Réaction domino de réduction–aldolisation entre des vinylcétones et des aldéhydes	73
I.2.3.1.1. Premiers résultats	73
I.2.3.1.2. Optimisation du premier système [Rh]/P(Ar) ₃	74
I.2.3.2. Application aux divinylcétones.....	75
I.2.3.3. Application aux aldéhydes α-substitués.....	77
I.3. Réactions domino catalysées par des complexes chiraux d'iridium.....	79
I.3.1. Système [(COD)IrCl] ₂ /PyBOX	80
I.3.2. Applications à la synthèse de la Borrelidine.....	84
I.3.2.1. Stratégie de synthèse.....	84
I.3.2.2. Synthèse des fragments C ₃ –C ₄ et C ₁₀ –C ₁₁	84
I.3.2.3. Couplage des fragments et synthèse de la Borrelidine.....	85
I.3.3. Bilans.....	86
I.4. Réactions domino de réduction–aldolisation catalysées par un complexe d'indium	87
I.4.1. Réaction domino de réduction–aldolisation en présence d'une quantité stœchiométrique d'hydruure d'indium	87

I.4.2. Réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un hydruure d'indium	88
I.5. Conclusions	89
II. RÉACTIONS DOMINO DE RÉDUCTION–ALDOLISATION INTRAMOLÉCULAIRES	90
II.1. Réaction domino intramoléculaire catalysée par un complexe de cobalt	90
II.1.1. Système Co(dpm) ₂ / PhSiH ₃	90
II.1.2. Mécanisme proposé	91
II.1.3. Conclusions	93
II.2. Réactions domino catalysées par des complexes de rhodium	94
II.2.1. Réactions domino catalysées par un complexe de rhodium en présence d'un organosilane comme agent réducteur	94
II.2.2. Réactions domino catalysées par un complexe de rhodium en présence d'hydrogène moléculaire comme agent réducteur	96
II.2.2.1. Réactions des cétones α,β -insaturées.....	96
II.2.2.2. Réactions des aldéhydes α,β -insaturés	97
II.2.2.3. Cycle catalytique proposé	98
II.2.3. Conclusions	100
II.3. Réactions domino catalysées par des complexes de cuivre.....	101
II.3.1. Historique	101
II.3.2. Réactif de Stryker	102
II.3.3. Réaction domino de réduction–aldolisation en présence d'une quantité stœchiométrique de réactif de Stryker [PPh ₃ CuH] ₆	102
II.3.3.1. Premiers développements	102
II.3.3.2. Réaction intramoléculaire de réduction–Henry.....	104
II.3.4. Réaction domino de réduction–aldolisation des alcynediones en présence du complexe de Stryker.....	106
II.3.5. Application à la synthèse de la lucinone.....	107
II.3.5.1. Analyse rétrosynthétique	108
II.3.5.2. Synthèse de l'énone.....	108
II.3.5.3. Cyclisation de l'énone	109
II.3.6. Réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire catalysé par le système Cu(OAc) ₂ /diphosphine	110
II.3.6.1. Synthèse de β -hydroxylactones	110
II.3.6.1.1. Etude du système en présence d'une diphosphine.....	110

II.3.6.1.2.	En série énantio pure	111
II.3.6.1.3.	Cycle catalytique postulé.....	113
II.3.6.2.	Synthèse d'hydroxypipéridinone.....	114
II.3.6.2.1.	A partir d'acrylamides achiraux.....	114
II.3.6.2.2.	A partir d'acrylamides chiraux.....	115
II.4.	<i>Conclusions et objectifs de la thèse</i>	116
II.4.1.	Conclusions	116
II.4.2.	Objectifs de la thèse.....	117

CHAPITRE 2 : RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION – ALDOLISATION INTERMOLECULAIRE..... 121

I.	DESCRIPTION DU SYSTÈME.....	122
I.1.	<i>Choix du système</i>	122
I.2.	<i>Enjeux et problématiques</i>	123
II.	TRAVAUX PRÉLIMINAIRES	127
II.1.	<i>Activité du système</i>	127
II.2.	<i>Influence du solvant</i>	129
II.3.	<i>Variations du rapport diastéréoisomérique</i>	130
II.3.1.	Variations de l'accepteur de Michael	132
II.3.2.	Influence d'un acide de Lewis.....	134
II.4.	<i>Bilans de l'étude préliminaire</i>	136
III.	OPTIMISATIONS DU SYSTÈME CATALYTIQUE SUR LES ALDÉHYDES COMME ÉLECTROPHILE	137
III.1.	<i>Criblage de ligands chiraux</i>	137
III.1.1.	Ligands atropoisomères	138
III.1.2.	Ligands à symétrie C ₂	141
III.1.3.	Ligands ferrocéniques.....	143
III.1.3.1.	Famille JOSIPHOS	143
III.1.3.2.	Famille WALPHOS.....	145
III.1.3.3.	Famille MANDYPHOS	147
III.1.3.4.	Famille TANIAPHOS.....	149
III.1.4.	Autres ligands	151
III.1.5.	Influence de la nature du ligand.....	154

III.1.6. Conclusions	161
III.2. Influence de la température	162
III.3. Variations du silane	166
III.4. Applications à d'autres aldéhydes.....	169
III.5. Autres accepteurs de Michael.....	173
III.6. Conclusions.....	176
IV. APPLICATION DU SYSTÈME CATALYTIQUE SUR LES CÉTONES COMME ÉLECTROPHILES	177
IV.1. Défis et pré-requis.....	177
IV.2. Premiers résultats.	179
IV.2.1. Variations de la source de cuivre.....	180
IV.2.2. Variations solvants / températures.....	182
IV.3. Criblages de ligands.	184
IV.3.1. Ligands à atropoisométrie.....	184
IV.3.2. Ligands ferrocéniques de la famille des JOSIPHOS et des WALPHOS...	187
IV.3.3. Ligands ferrocéniques de la famille des MANDYPHOS et de la famille des TANIAPHOS.	189
IV.4. Applications à d'autres cétones prochirales.....	191
IV.5. Bilans.	193
V. CONCLUSIONS.	194
CHAPITRE 3 : RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION – ALDOLISATION INTRAMOLÉCULAIRE.....	195
APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DE LA FAMILLE DE LA MARRUBIINE	195
I. OBJECTIFS ET ENJEUX	196
I.1. La marrubiine.....	197
I.2. Stratégie de synthèse	198
I.3. Enjeux et objectifs.....	199
I.3.1. Acquis de la littérature.....	199
I.3.2. Objectifs	200

II. ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DU SYSTÈME EN RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION– ALDOLISATION SUR UN SYSTÈME MODÈLE	203
II.1. Synthèse du précurseur	203
II.2. Évaluation de la réactivité en catalyse.....	204
II.3. Détermination des stéréochimies relatives.....	207
III. INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE ET DU LIGAND CHIRAL SUR LA RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION-ALDOLISATION.....	211
III.1. Première série de ligands	211
III.2. Deuxième série de ligands	214
III.3. Influence de l'encombrement de l'ester	217
III.4. Bilans	219
IV. APPLICATION À LA SYNTHÈSE D'AUTRES BICYCLES.....	220
IV.1. Synthèses des précurseurs.....	221
IV.1.1. Synthèse de la chaîne latérale à 5 carbones	221
IV.1.2. Synthèse de la chaîne latérale à 6 carbones	222
IV.1.2.1. Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione	222
IV.1.2.2. Synthèses des dicétoesters α,β -insaturés	224
IV.1.3. Synthèse de la chaîne latérale à 7 et 8 carbones.....	225
IV.1.3.1. Première voie de synthèse.....	225
IV.1.3.2. Seconde voie de synthèse.....	226
IV.1.3.2.1. Synthèse des agents alkylants 45	227
IV.1.3.2.2. Alkylations.....	227
IV.1.3.2.3. Métathèses croisées.....	230
IV.1.4. Bilans.....	231
IV.2. Réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire	232
IV.2.1. Formation des cycles à 5 chaînons.....	232
IV.2.2. Formation des cycles à 6 chaînons.....	234
IV.2.3. Formation des cycles à 7 et 8 chaînons.....	236
IV.3. Bilans	239
V. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS TRICYCLIQUES : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE	240
V.1. Synthèses des précurseurs	241
V.1.1. Voie de synthèse envisagée	241
V.1.2. Synthèse de l'intermédiaire 59.....	243

V.1.3.	Synthèse du composé 53a.....	243
V.1.4.	Synthèse du bicycle 54a.....	245
V.2.	<i>Tests en catalyse</i>	246
V.2.1.	Réduction–aldolisation du composé 54a.....	246
V.2.2.	Réduction–aldolisation du composé 53a.....	248
V.3.	<i>Bilan de l'étude préliminaire</i>	250
VI.	ETUDE D'UNE RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION–WADSWORTH-EMMONS- HORNER CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE CHIRAL DE CUIVRE	251
VI.1.	<i>Pré-requis bibliographiques</i>	252
VI.2.	<i>Synthèse du précurseur insaturé 31</i>	254
VI.2.1.	Stratégie de synthèse	254
VI.2.2.	Condensation de Knoevenagel	254
VI.2.3.	Deuxième voie de Synthèse.....	258
VI.3.	<i>Tests catalytiques</i>	261
VI.4.	<i>Bilans</i>	264
VII.	EN ROUTE VERS LA SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE LA MARRUBIINE : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE	265
VII.1.	<i>Travaux de la littérature</i>	266
VII.2.	<i>Stratégie de synthèse</i>	268
VII.3.	<i>Premiers développements</i>	269
VII.3.1.	Synthèse du composé cyclisé cis-37b	269
VII.3.2.	Réaction d'élimination	270
VII.3.2.1.	Les premières tentatives.	270
VII.3.2.2.	Éliminations en présence de MsCl/Et ₃ N.....	272
VII.3.2.3.	Réaction d'élimination en présence du réactif de Burgess.	277
VII.3.2.4.	Bilans.....	280
VII.4.	<i>Conclusions</i>	280
	CONCLUSIONS	285
	ET	285
	PERSPECTIVES	285
I.	LES CONCLUSIONS GÉNÉRALES	286

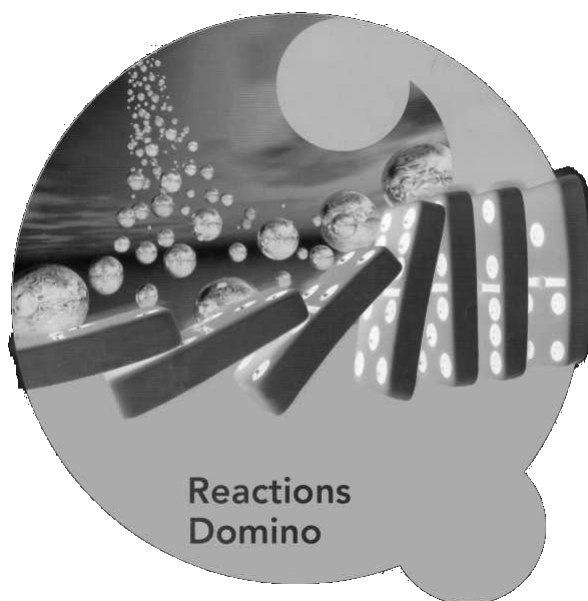
II. LES PERSPECTIVES.....	289
II.1. Réactions domino de réduction–aldolisation intermoléculaires	289
II.2. Réactions domino de réduction–aldolisation intramoléculaires et leurs applications en synthèse	291
II.3. Synthèse de la marrubiine et de ses analogues	292
PARTIE EXPÉRIMENTALE	295
I. GÉNÉRALITÉS	296
I.1. Appareillages et analyses	296
I.2. Solvants et réactifs.....	297
I.3. Techniques de purification	298
I.4. Criblages des paramètres et analyses	298
II. SYNTHÈSE DES COMPLEXES.....	299
II.1. Synthèse de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$	299
II.2. Synthèse de CuF-MeO-BIPHEP in situ.....	301
II.3. Synthèse de $[\text{CuOt-Bu}]_4$	301
II.4. Synthèse du complexe de Stryker $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$	302
III. RÉACTIONS DOMINO DE RÉDUCTION–ALDOLISATION INTERMOLÉCULAIRES .	304
III.1. Réactions domino de réduction–aldolisation sur les aldéhydes.....	304
III.1.1. Synthèses des acrylates.....	304
III.1.2. Tests catalytiques.....	308
III.1.2.1. Procédures générales.....	308
III.1.2.2. Détermination des stéréochimies et analyses.	314
III.1.3. Descriptions des produits.....	315
III.2. Réactions domino de réduction–aldolisation sur les cétones	330
III.2.1. Procédures générales	330
III.2.2. Détermination des configurations relatives et absolues	334
III.2.3. Descriptions des produits.....	335
IV. RÉACTIONS DOMINO DE RÉDUCTION–ALDOLISATION INTRAMOLÉCULAIRES .	343
IV.1. Synthèses des substrats	343
IV.1.1. Synthèse des chaînes latérales à 6 carbones.....	343
IV.1.1.1. Synthèse des ylures	343
IV.1.1.2. Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione 33c	345

IV.1.1.2.1.	Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione	346
IV.1.1.2.2.	Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione 33c	349
IV.1.1.3.	Synthèse des aldéhydes 34.....	350
IV.1.1.4.	Réaction de Wittig	352
IV.1.2.	Synthèse des chaînes latérales à 5 carbones.....	356
IV.1.2.1.	Synthèse des allylcycloalcanedione 39	356
IV.1.2.2.	Réactions de métathèse	358
IV.1.3.	Synthèse des chaînes latérales à 7 et 8 carbones.....	361
IV.1.3.1.	1 ^{ère} voie de synthèse.....	361
IV.1.3.1.1.	Synthèse des aldéhydes 43	361
IV.1.3.1.2.	Réaction de Wittig	364
IV.1.3.2.	2 ^{ème} voie de synthèse.....	366
IV.1.3.2.1.	Synthèses des agents alkylants 45.....	366
IV.1.3.2.2.	Alkylations des allylcycloalcanediones 46.....	369
IV.1.3.2.3.	Synthèse des précurseurs 47.....	373
IV.2.	<i>Tests catalytiques</i>	374
IV.2.1.	Procédure générale	374
IV.2.2.	Déterminations des configurations et des sélectivités.....	378
IV.2.3.	Descriptions des produits.....	379
V.	FORMATION DE COMPOSÉS TRICYCLIQUES	389
V.1.	<i>Synthèse des précurseurs 53 et 54</i>	389
V.1.1.	Synthèse de l'intermédiaire 59	389
V.1.2.	Synthèse de l'intermédiaire 53a	391
V.1.3.	Synthèse du bicyclic 54a	392
V.2.	<i>Tests catalytiques</i>	396
V.2.1.	Cyclisation du composé 54a	396
V.2.2.	Cyclisation du composé 53a	398
VI.	RÉACTION DOMINO DE RÉDUCTION–WADSWORTH-EMMONS-HORNER	
INTRAMOLÉCULAIRE		400
VI.1.	<i>Synthèse du précurseur 31</i>	400
VI.1.1.	Synthèses des phosphonates 61.....	400
VI.1.2.	1 ^{ère} voie de synthèse.....	401
VI.1.3.	2 ^{ème} voie de synthèse	402
VI.1.4.	Descriptions des produits.....	403

VI.2. Tests catalytiques	404
VI.2.1. Procédures générales	404
VII. EN ROUTE VERS LA SYNTHÈSE DE LA MARRUBIINE.....	407
VII.1.1. Réactions d'élimination.....	407
VII.1.1.1. Réaction en présence de SOCl ₂ /Pyridine	407
VII.1.1.2. Réaction en présence de MsCl/Et ₃ N.....	407
VII.1.1.3. Réaction en présence du réactif de Burgess.....	408
VII.1.1.3.1. Synthèse du réactif de Burgess	408
VII.1.1.3.2. Élimination	409
VII.1.1.4. Description des produits	410
ANNEXE 1	413
ANNEXE 2	415
ABRÉVIATIONS	425
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	428

Introduction générale

✱ Les Réactions domino



La réaction dite domino peut être définie comme étant une série de transformations chimiques au cours desquelles plusieurs liaisons, par exemple carbone-carbone, sont formées sans avoir à ajouter d'autres réactifs, ou de modifier les conditions opératoires (solvant, températures, pression, etc.....). De plus, le composé généré lors de la première étape réagit ensuite pour former le produit suivant.^{1, 2}

Ces dernières années, un grand nombre de publications ont traité des différentes définitions et classifications pour ces réactions tandem, domino, cascade et "one pot".³ La définition citée ci-dessus proposée par Tietze en 1996 apparaît comme étant celle généralement admise. D'autres restrictions ont été apportées par la suite particulièrement pour les réactions domino catalysées par des métaux de transition : d'autres classifications ont alors été établies en fonction du type de mécanisme de ces réactions.^{4, 5}

Ce type de processus apparaît comme étant très attractif pour les chimistes organiciens car il permet d'élaborer des molécules hautement fonctionnalisées dans un "seul pot".

De plus, ces réactions ont l'avantage d'éviter d'isoler des intermédiaires réactionnels et donc de diminuer les quantités de solvants, de réactifs, et de déchets générés. Une économie de temps et de travail est donc réalisée ainsi qu'une diminution des coûts.

C'est pourquoi ces procédés ont suscité un vif intérêt de la part des chimistes de synthèse au cours de ces 100 dernières années.⁶⁻⁸

L'un des premiers exemples^{a-9-12} de réaction domino a été rapporté en 1917 par Robinson (**Schéma 1**).¹³

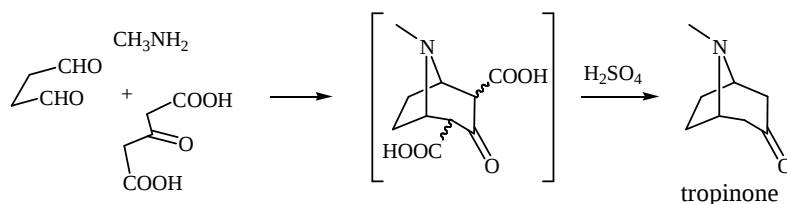


Schéma 1

Il s'agit de la première synthèse de la tropinone obtenue par une double réaction de type Mannich entre le succinaldéhyde, la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique. Ce bicyclic permet d'accéder à de nombreux alcaloïdes dont les plus connus sont l'atropine ou la cocaïne.

^a Pour les premiers exemples de réaction multicomposante cf. références suivantes

L'un des exemples les plus frappants de réaction domino est sûrement la biosynthèse du lanostérol à partir de l'époxyqualène qui génère quatre liaisons carbone-carbone avec un parfait contrôle de six centres stéréogènes (**Schéma 2**).¹⁴

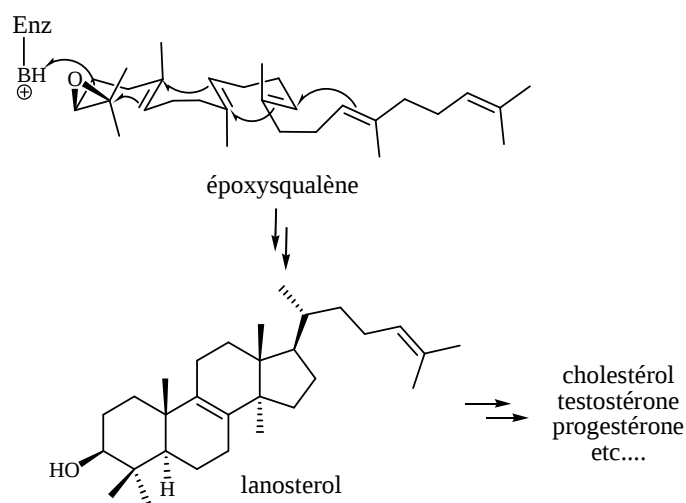


Schéma 2

Le lanostérol permet d'accéder biosynthétiquement à différents stéroïdes et hormones comme par exemple le cholestérol, la testostérone et la progestérone.

En 1971, Johnson s'est servi de cette approche pour développer une synthèse élégante de la progestérone *via* une étape clef de polycyclisation catalysée en milieu acide (**Schéma 3**).^{15, 16}

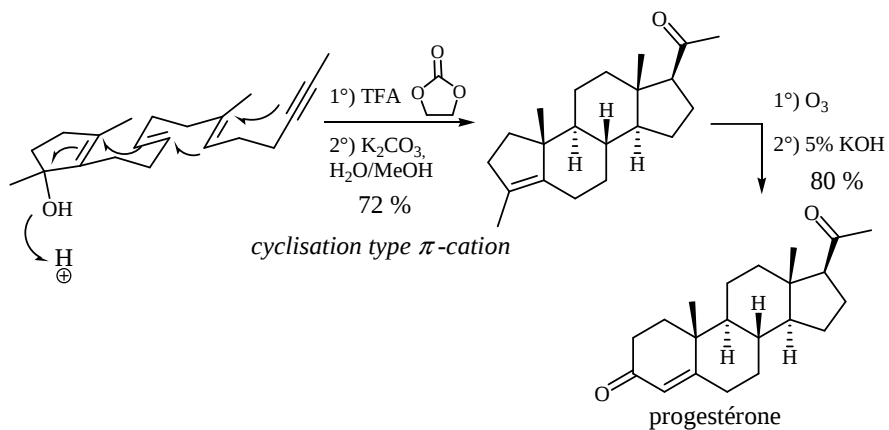


Schéma 3

✿ Les réactions domino catalysées par des métaux de transition

Au cours de ces dernières années, un grand nombre de processus domino catalysés par des métaux de transition ont été rapportés dans la littérature. Leur importance n'a cessé de croître en chimie organique pour leur facilité à accéder à certains squelettes carbonés. Ces réactions ont été réalisées soit en version racémique, soit en version énantio pure par l'utilisation de ligands chiraux.⁵

Un très bel exemple en version achirale est la synthèse de polyspirane *via* une cycloisomérisation de polyène catalysée par un complexe de palladium développé par Trost en 1993 (Schéma 4).¹⁷

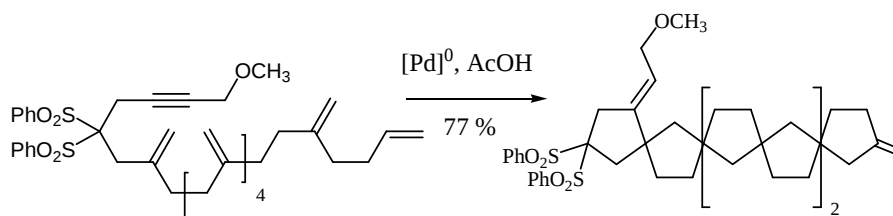


Schéma 4

Le groupe de Shibasaki a développé une réaction domino catalysée par un complexe chiral de palladium avec de bons excès énantiomériques. Ce processus implique une cyclisation de Heck intramoléculaire suivie d'une addition par un carbanion stabilisé de type malonate. (**Schéma 5**).¹⁸

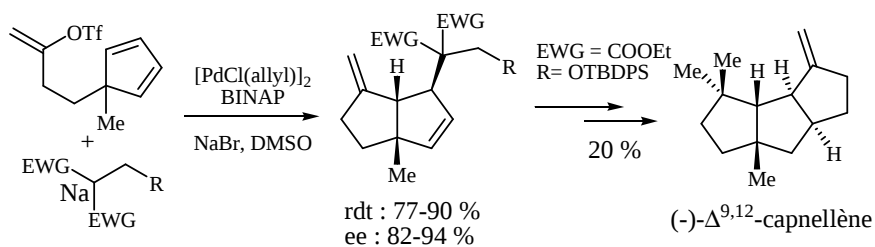


Schéma 5

Cette méthodologie leur a permis d'obtenir le (-)- $\Delta^{9,12}$ -capnellène, un produit naturel qu'on retrouve dans les coraux *Capnella imbricata* et qui est le précurseur biosynthétique des capnellènes connus pour leur propriétés antibactériennes et antitumorales. Il s'agit de la première synthèse totale catalytique et asymétrique du (-)- $\Delta^{9,12}$ -capnellène en 19 étapes avec un rendement global de 20 %.

Ces quelques exemples montrent bien l'intérêt et l'importance de ces réactions domino en synthèse organique.

Le développement de nouvelles méthodologies en série énantio pure et faisant intervenir des métaux de transition peut permettre d'accéder à des molécules hautement fonctionnalisées avec un très bon contrôle de la stéréochimie.

La réaction d'aldolisation est l'une des méthodes les plus utilisées pour générer des liaisons carbone-carbone.

L'enjeu majeur en réaction d'aldolisation consiste à contrôler la diastéréosélectivité particulièrement en version intermoléculaire. Bien que

des méthodes utilisant des auxiliaires chiraux aient permis d'atteindre un très haut niveau de contrôle de la sélectivité, le développement de catalyseurs chiraux permettant aussi bien de contrôler la diastéréo- que l'énantiosélectivité apparaît comme étant un enjeu majeur pour la mise au point de méthodologies de synthèses efficaces.

Nous nous sommes intéressés au cours de ce travail de thèse au développement d'une réaction domino de réduction-aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre (I) en inter- et en intramoléculaire. Cette approche à l'avantage de générer *in situ* le nucléophile, contrairement aux méthodes classiques d'aldolisation pour lesquelles il est nécessaire de former le nucléophile dans une première étape, le plus souvent par déprotonation par une base forte.

Dans un premier chapitre, nous détaillerons les réactions de réduction-aldolisation catalysées par différents métaux de transition déjà décrites dans la littérature.

Puis dans un deuxième chapitre, nous exposerons notre étude du système catalytique en intermoléculaire sur divers électrophiles.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons l'étude de cette réaction en intramoléculaire. Puis, nous développerons l'application de notre méthodologie à la synthèse de la marrubiine et de certains analogues.

CHAPITRE 1 : Bibliographie

I. Réactions domino de réduction–aldolisation intermoléculaires

Dans cette première partie de chapitre, nous allons citer et discuter des différents systèmes mis au point pour la réduction–aldolisation catalysée par des métaux de transition soit en série racémique soit en série énantio pure.

I.1. Résultats préliminaires pour les réactions domino de réduction–aldolisation catalysées par des complexes de métaux de transition

I.1.1. Premier résultat

Le premier exemple de réaction de réduction–aldolisation a été rapporté dans la littérature par Revis en 1987 (**Schéma 6**).¹⁹ La condensation du méthacrylate de méthyle sur l'acétone catalysée par le sel de rhodium $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et en présence de triméthylsilane conduit à la formation de β -silyloxyester avec un excellent rendement de 95 %. Seule, une faible quantité d'éther d'énol silylé a été observée.

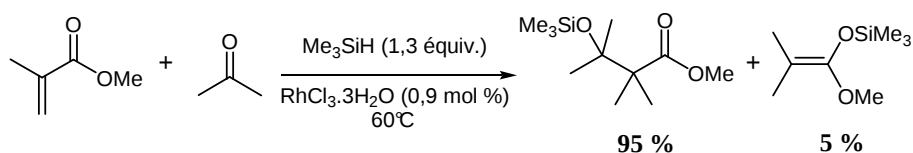


Schéma 6

D'autres dérivés d'acrylate et de composés carbonylés ont également été engagés dans cette réaction. Les dérivés β -silyloxyester ont été isolés avec de bons rendements (**Schéma 7**).

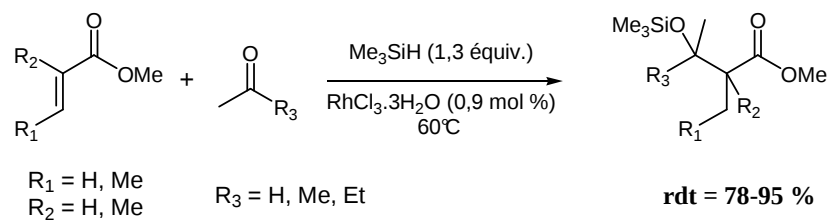


Schéma 7

Les auteurs ont remarqué que la substitution de l'oléfine en α ou β avait une influence sur les rendements. En effet, la réaction sur l'acrylate de méthyle n'a permis d'isoler que 24 % d'adduit aldol contre 89 % à 95 % dans le cas des acrylates substitués en α ou β .

De plus, il est à noter qu'aucune réaction n'a été observée dans le cas de composés possédant une fonction ester. L'utilisation de la méthylvinylcétone n'a quant à elle pas permis de former l'éther d'énol silylé.

1.1.2. Réaction domino catalysée par un complexe de cobalt

En 1989, Mukaiyama a décrit une méthode de réduction–aldolisation catalysée par un complexe de cobalt (II) entre des aldéhydes activés, divers accepteurs de Michael.²⁰

Les premiers tests ont été réalisés sur des acrylonitriles α ou β substitués avec deux sources différentes de complexes de cobalt, $\text{Co}(\text{acac})_2$ et $\text{Co}(\text{dpm})_2$ (Schéma 8).

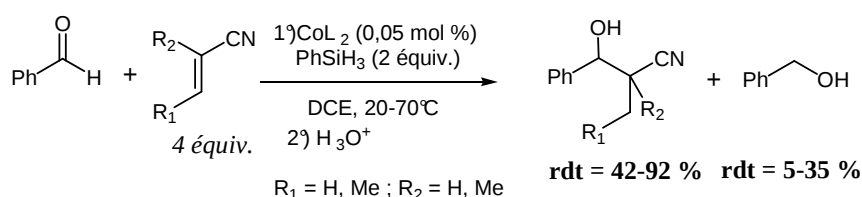


Schéma 8

Les adduits aldol sont obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 50/50.

Le complexe $\text{Co}(\text{dpm})_2$ s'est montré le plus sélectif en terme de chimiosélectivité, puisque peu d'alcool benzylique résultant de la réduction 1,2 du benzaldéhyde n'a été isolé (< 5 %). La substitution en α ou en β de l'acétonitrile n'influence que faiblement la chimiosélectivité.

Les réactions ont également été réalisées sur des acrylamides et des esters α,β -insaturés. Dans tous les cas, moins de 10 % d'alcool benzylique ont été isolés. (Schéma 9).

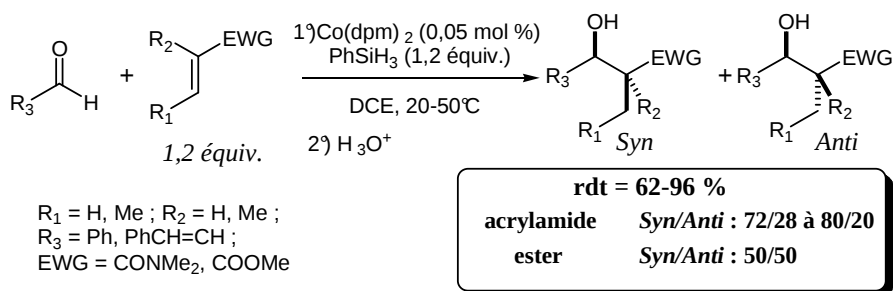


Schéma 9

La diastéréosélectivité est bien meilleure pour les substrats acrylamide que pour les esters α,β -insaturés (80/20 versus 50/50).

Les auteurs justifient cette sélectivité en supposant la formation d'un énolate de cobalt. Ce dernier va ensuite s'additionner sur l'aldéhyde. Une métathèse de liaison σ avec le silane permettrait alors, de former les silyloxynitriles, amides et esters correspondants tout en régénérant le catalyseur.

1.1.3. Réaction domino catalysée par un complexe de rhodium

Suite aux premiers travaux de Revis, Matsuda a rapporté en 1990, le couplage de cétones α,β -insaturées, d'aldéhydes et de trialkylsilanes catalysé par le complexe de rhodium $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ en présence ou non d'une monophosphine (Schéma 10).²¹

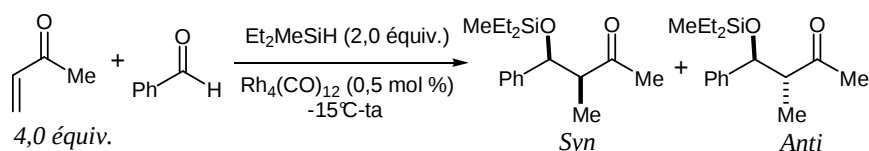


Schéma 10

Les premières réactions ont permis d'isoler les adduits aldol sous la forme de deux diastéréoisomères avec des rapports variant de 77/23 à 88/12 selon le solvant utilisé. Le meilleur rapport a été obtenu dans le benzène à -15°C avec une proportion cétone/aldéhyde/silane de 4/1/2. Il est à noter que seulement 21 % d'adduits sont isolés ainsi que de l'éther d'énol silylé quand la réaction est menée avec un rapport cétone/aldéhyde/silane de 1/1/1. La proportion des réactifs semble donc être importante.

Le mécanisme présenté dans le **Schéma 11** a été proposé par les auteurs en tenant compte de leurs résultats expérimentaux : la réduction-1,4 de la cétone α,β -insaturée, en présence du complexe de rhodium et du silane, conduirait à la formation d'un énolate. Celui-ci peut ensuite soit réagir avec le silane selon une métathèse de liaison σ (k_1) ; soit se condenser sur l'aldéhyde pour former l'adduit attendu (k_2).

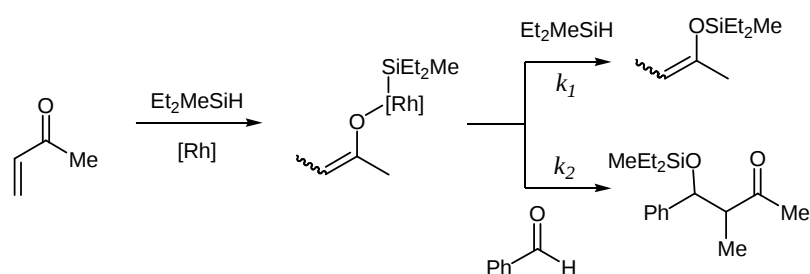
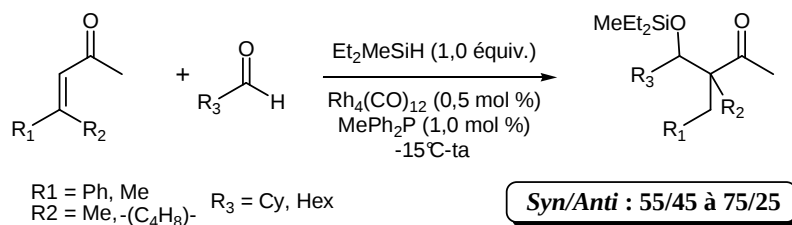


Schéma 11

Ce mécanisme expliquerait pourquoi la proportion des réactifs est importante. Les résultats précédents (cétone/aldéhyde/silane de 1/1/1 : 21 % d'adduits) semblent en effet indiquer que la réaction d'aldolisation (k_2) et la réaction de métathèse entre l'énolate de rhodium et le silane (k_1) sont en compétition ($k_1 > k_2$). L'utilisation d'une proportion cétone/aldéhyde/silane de 4/1/2 a permis aux auteurs de favoriser cette réaction d'aldolisation ($k_2 > k_1$). D'autres substrats ont également été testés, notamment des aldéhydes aliphatiques (**Schéma 12**).



Syn/Anti : 55/45 à 75/25

Schéma 12

Les β -silyloxyesters ont alors été obtenus avec de bonnes conversions mais avec des diastéréosélectivités assez modestes variant de 55/45 à 75/25. De plus il est à noter qu'il est nécessaire d'ajouter une monophosphine afin de conserver une bonne conversion.

1.1.4. Réaction domino catalysée par un complexe de palladium

En 1998, Kiyooka a rapporté la condensation de composés carbonyles α,β -insaturés et d'aldéhyde en présence d'une quantité stœchiométrique de trichlorosilane catalysée par du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (Schéma 13).²²

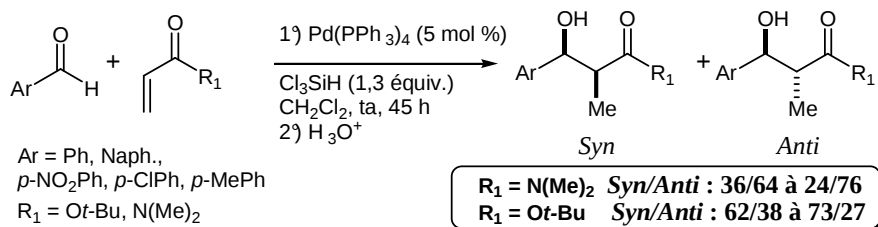


Schéma 13

Les réactions entre les aldéhydes aromatiques et le N,N -diméthylacrylamide conduisent majoritairement à la formation des β -hydroxyamides *Anti* alors que la sélectivité inverse est observée pour les réactions avec l'acrylate de *tert*-butyle (diastéréoisomère *Syn* majoritaire). Cependant, les sélectivités obtenues pour ces réactions catalysées par le palladium restent assez modestes.

I.1.5. Réaction domino initiée par un sel de cuivre

En 1999, Maruoka a décrit le couplage de la méthylvinylcétone et du benzaldéhyde en présence d'hydruure de tributylétain initié par du chlorure de cuivre (I) (**Schéma 14**).²³

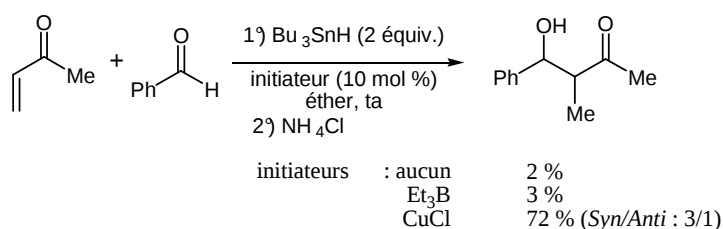


Schéma 14

Cette approche consiste en une hydrostannation-aldolisation pour laquelle le chlorure de cuivre (I) peut initier l'addition radicalaire de l'hydruure de tributylétain sur la cétone α,β -insaturée. Ensuite, il catalyse la réaction d'aldolisation. En absence de CuCl , très peu de réaction de couplage a lieu. Les auteurs justifient le manque de réactivité par la faible acidité de Lewis du triéthylborane.

Cette réaction a également été appliquée à divers aldéhydes et cétones α,β -insaturés et a conduit à la formation des adduits aldol avec de bons rendements (54–91 %) et des sélectivités moyennes (1,5/1 à 3,3/1).

I.1.6. Conclusions

Ces quelques exemples illustrent les premières réactions décrites pour la réduction–aldolisation catalysée par des métaux de transition.

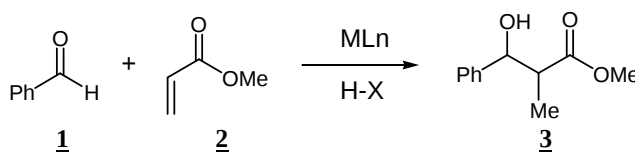
Ces méthodes permettent en général d’obtenir des adduits aldol avec de bons rendements, mais les diastéréosélectivités obtenues restent assez modestes.

I.2. Réactions domino catalysées par des complexes chiraux de rhodium

I.2.1. Travaux de Morken

I.2.1.1. Découverte de nouveaux systèmes catalytiques par criblage à haut débit

En 1999, le groupe de Morken s’est intéressé au développement de nouveaux systèmes catalytiques pour la réaction domino de réduction–aldolisation par une approche de criblage à haut débit de différents paramètres que sont la source métallique (4 métaux de transition), le ligand (7 ligands) et la source réductrice (6 donneurs d'hydrures). Les substrats modèles choisis sont le benzaldéhyde **1** et l’acrylate de méthyle **2** (Équation 1).²⁴



Équation 1

Les expériences ont été menées sur des plaques à 96 puits, ce qui représente un nombre de 192 réactions en parallèles. Les résultats sont rassemblés dans la **Figure 1**.

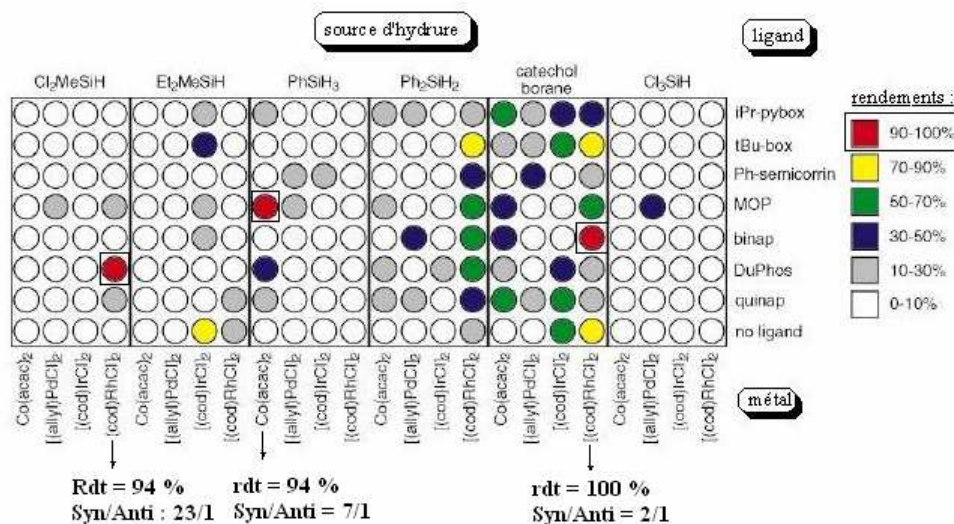


Figure 1

Ce criblage a révélé trois systèmes catalytiques pour lesquels les rendements sont supérieurs à 90 % et avec une diastéréosélectivité de 2/1 à 23/1 ([Co(acac)₂] / MOP / PhSiH₃, [(COD)RhCl]₂ / BINAP / catécholborane ; [Co(acac)₂] / MOP / Ph₂SiH₂, [(COD)RhCl]₂ / DuPHOS / Cl₂MeSiH).

Ces expériences ont montré une grande dépendance entre les conditions opératoires et les rendements obtenus. Par exemple, le catécholborane permet de générer les adduits aldols avec tous les sels métalliques, alors que le trichlorosilane ne réagit qu'en présence du complexe [(allyl)PdCl]₂ en combinaison avec le ligand MOP.

De plus, la réactivité est d'autant meilleure que le silane est activé : par exemple pour le complexe [Co(Acac)₂]/MOP, les adduits aldols sont obtenus avec le diphénylsilane et le phénylsilane respectivement avec des rendements de 24 % et 94 %. Les autres silanes monohydrures (Cl₃SiH, Cl₂MeSiH, Et₂MeSiH) ne conduisent qu'à de faibles rendements.

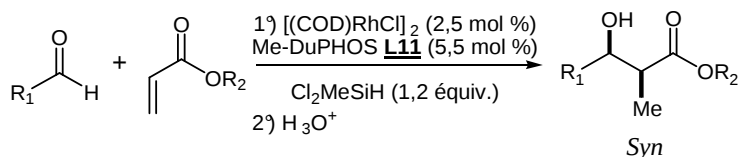
On remarque que cette interdépendance varie sur les trois systèmes catalytiques les plus actifs puisqu'il suffit de changer un des trois paramètres pour perdre toute réactivité.

Enfin, il a été observé que la sélectivité n'est pas corrélée avec la réactivité. En effet, d'autres combinaisons ont montré une sélectivité de 5,8/1 à 10,9/1 avec des rendements qui n'excèdent pas 50 % ([allylPdCl]₂ / MOP / Cl₃SiH : rdt = 33 %, Syn/Anti : 5,8/1 ; [(COD)RhCl]₂ / Quinap / Ph₂SiH₂ : rdt = 47 %, Syn/Anti : 8,6/1 ; [allylPdCl]₂ / Quinap / Ph₂SiH₂ : rdt = 21 %, Syn/Anti : 10,9/1).

1.2.1.2. 1^{ère} génération de système catalytique à base de complexe de rhodium

1.2.1.2.1. Etudes préliminaires du système Rh-MeDuPHOS

Suite à ces 192 expériences, le meilleur système catalytique à base de complexe de rhodium a été utilisé pour étudier l'étendue de la réaction domino de réduction–aldolisation sur les acrylates de méthyle et d'éthyle, sur divers aldéhydes en présence de chlorométhylsilane. Dans tous les cas, les adduits aldol sont obtenus avec de moyens à bons rendements en faveur du produit Syn (Équation 2, Tableau 1).²⁴



Équation 2

Entrée	R ₁	R ₂	Rdt (%)	Syn/Anti
1	Ph	Me	69	23/1
2	Naph	Et	82	10/1
3	Cinnam.	Et	41	>20/1
4	<i>i</i> -Pr	Et	15	15/1
5	<i>t</i> -Bu	Et	38	21/1

Tableau 1

L'utilisation d'aldéhydes aromatiques conduit à de très bonnes diastéréosélectivités de 10/1 à 23/1 (entrées 1 et 2), il en est de même pour l'adduit obtenu à partir du cinnamaldéhyde (entrée 3).

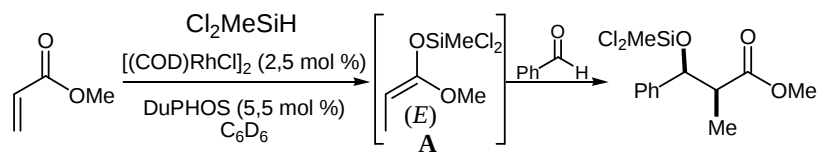
De plus, les aldéhydes aliphatiques ont également permis de former les adduits aldol avec de très bons rapports diastéréoisomériques de 15/1 à 21/1 (entrées 4 et 5).

1.2.1.2.2. Étude de la réactivité du système

Il est à noter qu'au cours de l'étude de ce système catalytique Rh–DuPHOS, aucune énantiosélectivité n'a été observée sur les différents adduits aldol obtenus. Les auteurs ont donc étudié l'implication du complexe chiral au cours de la réaction afin de proposer une conception métal/ligand qui permettrait de générer les adduits aldol avec de bons rendements, tout en contrôlant la diastéréo– et énantiosélectivité.²⁵

Ils ont alors mené une étude RMN ¹H afin de mettre en évidence les intermédiaires possibles au cours de la réaction (**Expérience 1 ; Expérience 2 ; Expérience 3**).

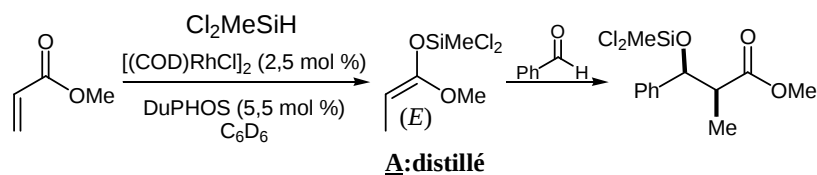
Expérience 1 : L'acrylate de méthyle et le dichlorométhylsilane ont été mis en présence du système catalytique. Le suivi de la réaction a alors été effectué par RMN ^1H .



Expérience 1

Les auteurs ont observé la formation de l'énolate silylé **A** de configuration *E* après 1 h de réaction. Le benzaldéhyde a ensuite été ajouté au mélange réactionnel : les auteurs ont ainsi pu identifier et isoler le β -silyloxyester sous la forme d'un seul isomère seulement après 20 min de réaction.

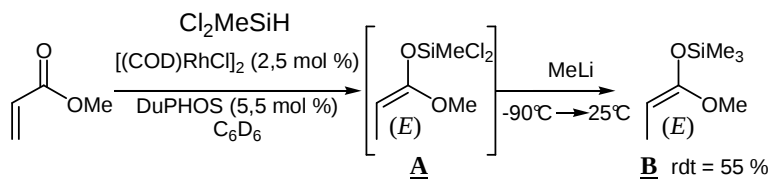
Expérience 2 : Parallèlement à cette expérience, les auteurs ont réalisé la même réaction mais cette fois, l'éther d'énol silylé intermédiaire a été distillé de manière à éliminer le catalyseur.



Expérience 2

Le benzaldéhyde a ensuite été mis en présence de l'éther d'énol silylé **A** ce qui a conduit à la formation du β -silyloxyester à l'instar de l'**Expérience 1**.

Expérience 3 : La géométrie de l'énol silylé a été confirmée par l'isolement de l'éther d'énol silylé **B** avec un rendement de 55 %.



Expérience 3

Conclusions : d'après les **Expérience 1** et **Expérience 2**, le complexe de rhodium ne semble donc pas intervenir au cours de la réaction d'aldolisation. De plus, bien que ces expériences aient permis de détecter les intermédiaires possibles au cours de la réaction en deux étapes, il n'est pas certain qu'il en soit de même pour le procédé domino, sachant que les diastéréosélectivités observées au cours des deux processus sont différentes.

Néanmoins, cette étude a permis de développer une méthodologie "one pot" pour la réaction de réduction-aldolisation entre l'acrylate de méthyle et différents aldéhydes avec de bonnes voire d'excellentes diastéréosélectivités de 10/1 à >60/1.

I.2.1.3. 2^{ème} génération de système catalytique à base de complexe de rhodium

I.2.1.3.1. Système $[(\text{COD})\text{RhCl}]_2$ / BINAP / Et_2MeSiH

Suite aux 192 expériences précédentes (§ I.2.1.1) et à la première génération de système catalytique (§ I.2.1.2) qui s'est montrée inefficace quant au contrôle de l'énantiosélectivité, Morken a développé un nouveau système à

base de complexe de rhodium²⁶; [(COD)RhCl]₂ **Rh-1**/ BINAP / Et₂MeSiH. Ce système lui avait initialement permis d’obtenir l’adduit aldol à partir de l’acrylate de méthyle et du benzaldéhyde avec un excès énantiomérique de 20 % (cf. § 1.2.1.1).

L’analyse des résultats a montré que le complexe seul, **Rh-1** avait une meilleure réactivité que le complexe [Rh]/L*. Les auteurs ont alors supposé que l’échange de ligand n’était que partiel : c’est pourquoi des tests complémentaires ont été réalisés en faisant varier la proportion du ligand par rapport au sel métallique. Cette variation métal/ligand de 1/1 à 1/1,3 a permis d’isoler les adduits aldol avec un rendement moyen de 37 %, un rapport diastéréoisomérique de 1,7/1 mais de bon excès énantiomériques de 91 % pour l’adduit *Syn* et de 88 % pour l’adduit *Anti*.

L’influence de l’encombrement de l’acrylate a ensuite été étudiée afin d’améliorer les rapports diastéréoisomériques (**Tableau 2**). La réaction a alors été réalisée en présence d’acrylate de méthyle (entrée 1), d’acrylate de *tert*-butyle (entrée 2) ou bien encore d’acrylate de phényle (entrée 3).

entrée	R ₁	Rdt (%)	<i>Syn/Anti</i>	ee _{<i>Syn</i>} (%)	ee _{<i>Anti</i>} (%)
1	Me	37	1,7/1	91	88
2	<i>t</i> -Bu	21	1,4/1	58	38
3	Ph	72	3,4/1	87	34

Tableau 2

Quand la réaction est réalisée avec un acrylate plus encombré comme l'acrylate de *tert*-butyle, une diminution du rendement, du rapport diastéréoisomérique et des excès énantiomériques a été observée (entrées 2 *versus* 1). Cependant, les effets électroniques sur l'acrylate semblent être importants, puisque le rendement et la diastéréosélectivité ont été améliorés quand l'acrylate de phényle, qui possède un encombrement intermédiaire entre l'acrylate de méthyle et de *tert*-butyle, a été engagé en réaction (entrées 3 *versus* 1 et 2).

La réaction a ensuite été conduite sur d'autres aldéhydes en présence d'acrylate de phényle (**Tableau 3**).

1) [(COD)RhCl]₂ (2,5 mol %) **Rh-1**
R-BINAP (6,5 mol %) **R-L1**
 Et₂MeSiH (1,2 équiv.)
 2) H₃O⁺

Syn

entrée	R	Rdt (%)	<i>Syn/Anti</i>	ee _{<i>Syn</i>} (%)	ee _{<i>Anti</i>} (%)
1	Ph	72	3,4/1	87	34
2	Et	59	5,1/1	88	7
3	Cy	54	3,9/1	84	48
4	<i>t</i> -Bu	48	1,8/1	45	>99
5	naph	82	3,8/1	80	13

Tableau 3

Les adduits aldol ont été obtenus à partir d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec des diastéréosélectivités moyennes (1,8/1 à 3,9/1) et d'assez bon excès énantiomériques variant de 45 à 88 % (entrées 1–5).

1.2.1.3.2. Hypothèses mécanistiques

Au cours des différentes études menées par le groupe de Morken, les rendements en produits isolés sont en général moyens à bons (54–82 %).

Lors de l'analyse des produits minoritaires, un adduit aldol acylé **acyl-6** a pu être isolé et caractérisé (Schéma 15).²⁷

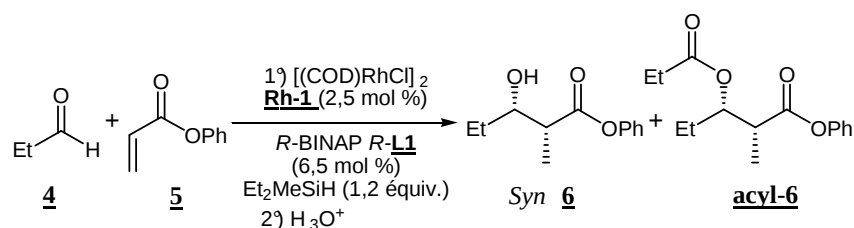


Schéma 15

Ce produit acylé **acyl-6** proviendrait d'une deuxième addition d'aldéhyde sur un premier adduit intermédiaire selon une réaction de type Tishchenko.

Morken et ses collaborateurs ont alors entrepris de mieux comprendre le système catalytique, à savoir si l'espèce active est un complexe de [Rh^I] ou du [Rh^{III}] et d'expliquer également la formation du produit acylé **Acyl-6**.

Afin de proposer un mécanisme pour cette réaction domino, plusieurs tests ont été réalisés :

- ✿ Tout d'abord, afin de s'affranchir du problème d'échange de ligand, un précatalyseur cationique a été utilisé, [(R-BINAP)Rh(COD)BF₄] **Rh-2** (Schéma 16).

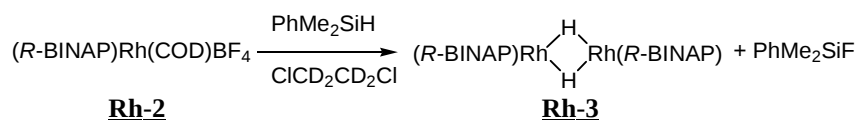
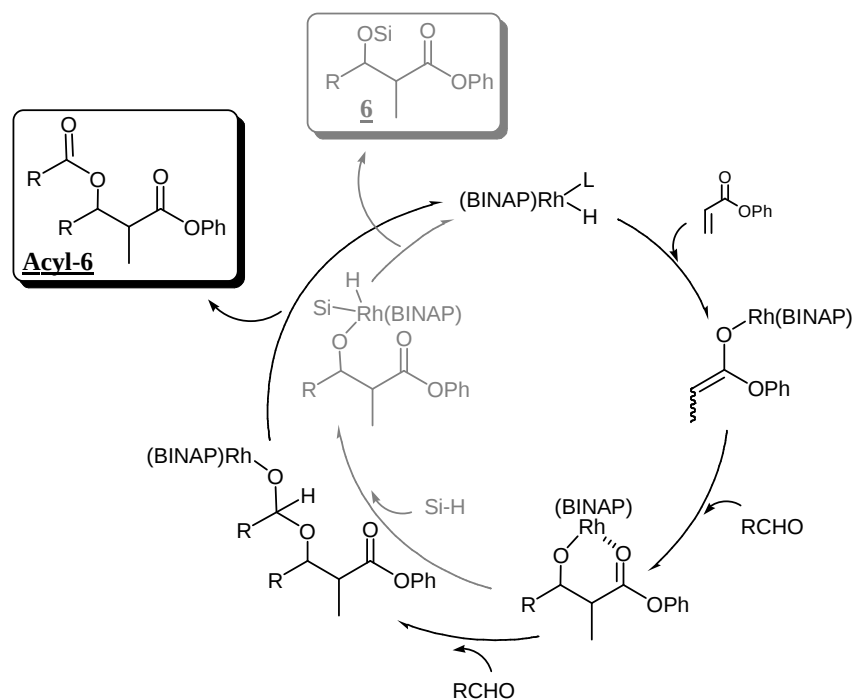


Schéma 16

Des études RMN ^{31}P et ^{19}F ont montré que l'ajout de silane sur ce complexe cationique $[\text{Rh}^{\text{I}}]\text{-Rh-2}$ conduit à la formation d'un nouveau complexe dinucléaire $[\text{Rh}^{\text{I}}]\text{-Rh-3}$ en accord avec la littérature.

- ✱ Lorsque le diméthylphénylsilane est introduit en excès, une conversion supérieure à 95 % a été déterminée par RMN ^{31}P après 2 h de réaction.
- ✱ Ce complexe **Rh-3** mis en réaction avec l'acétaldéhyde **4** et l'acrylate de phényle **5** fournit les mêmes résultats que son précurseur **Rh-2**.
- ✱ Ensuite, le β -silyloxyester précurseur de **6** est remis dans les conditions de la réaction avec l'aldéhyde correspondant, aucune réaction de Tishchenko n'a lieu. il semble donc que le produit acylé **acyl-6** ne provient pas du β -hydroxyester **6**. Il est à noter que le produit acylé **acyl-6** est obtenu avec la même stéréosélection que l'adduit **6**. ceci supposerait que l'étape énantiodiscriminante est la même pour les deux produits.
- ✱ De plus, quand la quantité d'aldéhyde est doublée, la réaction conduit à la formation des deux produits **6/acyl-6** dans un ratio 1/1.

Suite à ces observations, le groupe de Morken a proposé le cycle catalytique suivant pour la réaction domino de réduction–aldolisation (Cycle catalytique 1) :



Cycle catalytique 1

Tout d'abord, le complexe dimère se dissocie en monohydrure de rhodium qui va réagir avec l'acrylate. L'énolate de rhodium ainsi généré s'additionne sur l'aldéhyde.^{b-28, 29} L'alcoolate de rhodium formé peut ensuite conduire soit à la formation du β -silyloxyester par addition oxydante du silane suivi par une élimination réductrice et ainsi régénérer l'espèce active ; soit conduire à la formation du produit acylé **acyl-6** par addition sur un autre équivalent d'aldéhyde qui régénère l'espèce active $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ par β -élimination.

^b Le passage par un énolate de rhodium ou un complexe $\text{Rh-oxo-}\pi\text{-Allyle}$ a été étudié respectivement par Bergman-Heathcock et Hayashi et semble dépendre du type de ligand utilisé.

1.2.1.3.3. Application à la synthèse de divers adduits aldol protégés

La réaction de réduction–aldolisation apparaît comme étant une voie attractive pour la synthèse de chaînes polypropionates. Il serait alors encore plus intéressant d'isoler les adduits silyloxyesters pour les utiliser directement en synthèse. Ceci permettrait alors d'éviter une étape de protection supplémentaire.

Le groupe de Morken a donc étudié l'influence du silane afin d'isoler des adduits aldol protégés par des groupements silylés. Les résultats suivants ont été observés (**Schéma 17**).³⁰

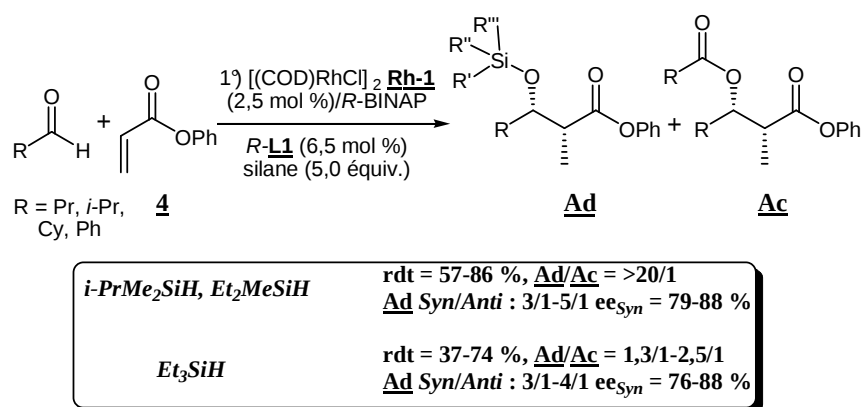


Schéma 17

Une excellente sélectivité en faveur de la formation du β -silyloxyester Ad est obtenue en présence d'isopropyldiméthylsilane et de diéthylméthylsilane avec des diastéro- et énantiosélectivités modestes.

Le triéthylsilane a conduit à la formation d'un mélange Ad/Ac de 1,3/1 à 2,5/1. Ce silane s'est montré beaucoup moins sélectif que l'isopropyldiméthylsilane et le diéthylméthylsilane. De plus, les adduits obtenus à partir d'aldéhydes aliphatiques ont été isolés avec des rendements

plus faibles variant de 37 à 43 %, avec cependant des stéréosélections comparables à celles obtenues avec les deux autres silanes.

Cette voie donne donc accès à divers β -silyloxyesters de manières diastéro- et énantiosélectives avec d'assez bons rendements.

I.2.1.4. Application à la synthèse de produits naturels de la famille des inostamycines

Afin de valoriser leurs méthodologies, l'équipe de Morken³¹ s'est intéressée à la synthèse du fragment C₁₀–C₂₄ de la famille des inostamycines. Ces microorganismes présentent des activités inhibitrices vis-à-vis de l'inositol transférase, mais aussi une activité antivirale (anti-VIH) et antitumorale (leucémie, cancer du poumon) (Schéma 18).³²⁻³⁴

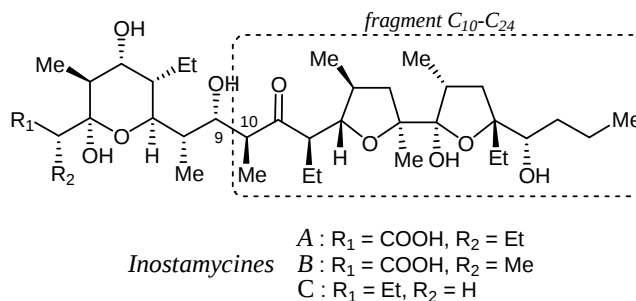


Schéma 18

I.2.1.4.1. Stratégie de synthèse

Le Schéma 19 représente la rétrosynthèse convergente du fragment C₁₀–C₂₄ proposée par Morken faisant intervenir deux types de méthodologies développées par son groupe : la réaction de Claisen réductrice et la réaction

de réduction–aldolisation. Toutes deux sont catalysées par le complexe de rhodium [(COD)RhCl]₂ associé à un ligand chiral.

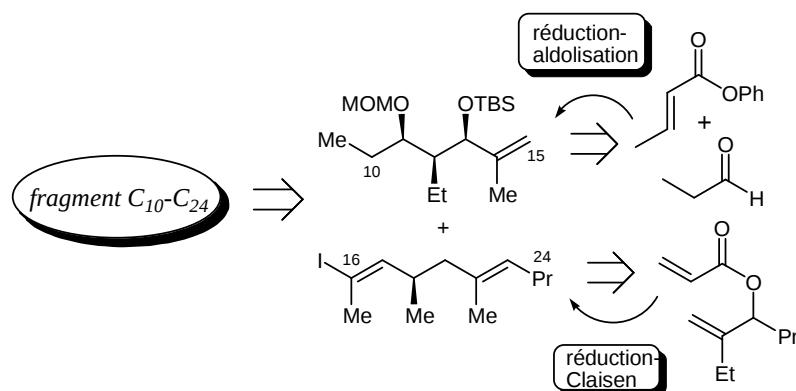


Schéma 19

1.2.1.4.2. Synthèse du premier fragment C₁₀–C₁₅ par réaction domino de réduction–aldolisation

La synthèse du premier fragment C₁₀–C₁₅ est réalisée *via* une réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par le complexe chiral de rhodium [(COD)RhCl]₂ **Rh-1**/ S-BINAP **L1** en présence de diéthylméthylsilane comme agent réducteur (Cf. §1.2.1.3.1) suivie de quelques aménagements fonctionnels (Schéma 20).

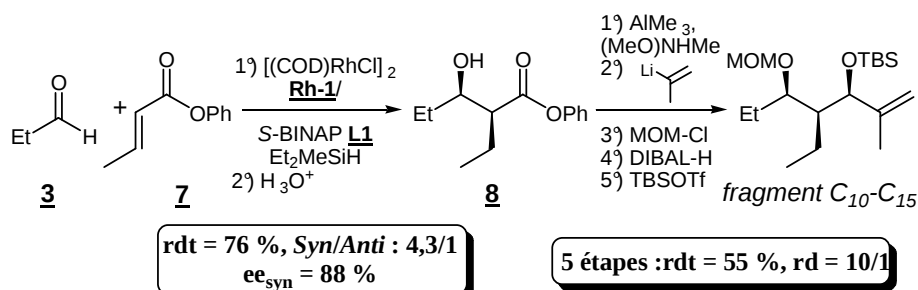


Schéma 20

Le β -hydroxyester **8** est obtenu avec un bon rendement de 76 % et d'assez bonnes stéréosélectivités (*Syn/Anti* : 4,3/1 ; $ee_{syn} = 88$ %). Le fragment C₁₀-C₁₅ est isolé avec un bon rendement global de 55 % sur cinq étapes et avec une bonne diastéréosélectivité (rd : 10/1).

1.2.1.4.3. Synthèse du deuxième fragment C₁₆–C₂₄ par réaction domino d'Ireland–Claisen réductrice

Réaction d'Ireland–Claisen réductrice

Suite aux résultats obtenus avec sa première génération de catalyseur [(COD)RhCl]₂ / Me-DuPHOS pour la réduction d'acrylate suivi par une réaction d'aldolisation (Cf. §1.2.1.2), Morken a développé une nouvelle réaction domino de Ireland–Claisen réductrice.³⁵

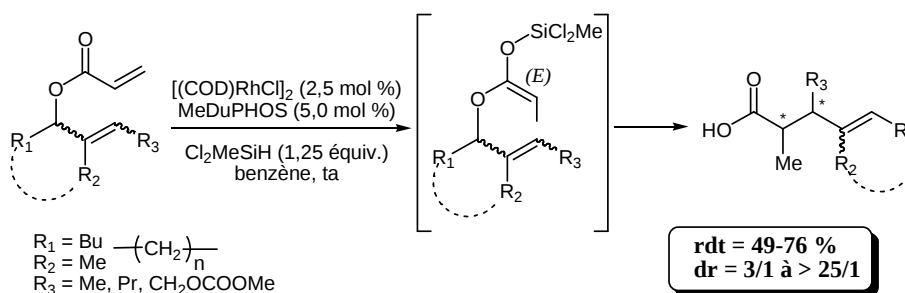


Schéma 21

L'acrylate est tout d'abord réduit par l'organosilane en présence du complexe de rhodium chiral. L'éther d'énol silylé de configuration *E* généré subit alors un réarrangement sigmatropique [3,3] pour former l'ester γ,δ -insaturé (Schéma 21). Cette méthodologie permet d'accéder à divers acides

carboxyliques substitués avec de bonnes voire d'excellentes diastéréosélectivités. Cependant, le passage par l'éther d'énol silylé ne permet pas de bénéficier de l'induction asymétrique du complexe chiral de rhodium. Aucune énantiosélectivité n'a en effet été observée (Cf. §1.2.1.2.2).

✿ *Synthèse du Fragment C₁₆–C₂₄.*

L'étape clef de ce deuxième fragment est le réarrangement d'Ireland–Claisen réductrice de l'acrylate chiral **10** synthétisé à partir de la 2-éthylacroléine **9** en trois étapes (Schéma 22).

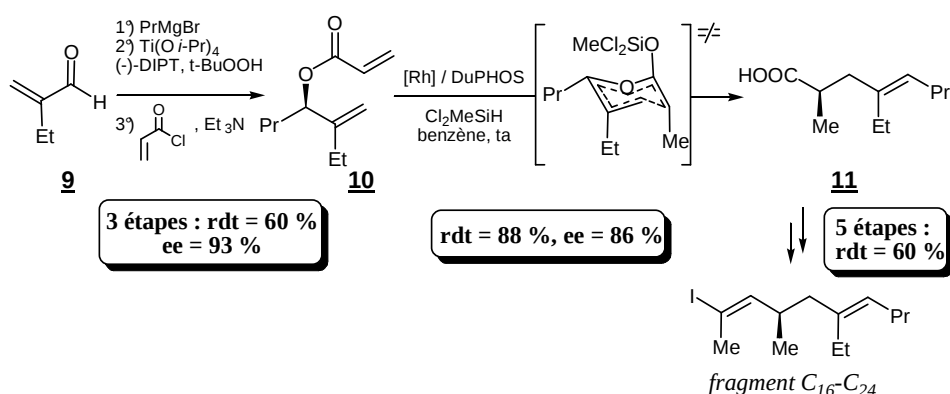


Schéma 22

La réaction domino d'Ireland–Claisen réductrice fournit l'acide γ,δ -insaturé **11** selon un état de transition cyclique à six centres avec un bon rendement de 88 % et un excès énantiomérique de 86 %. Une petite baisse de l'énantiosélectivité due au transfert de chiralité a été constatée au cours de l'étape de réarrangement. Le fragment C₁₆–C₂₄ est ensuite obtenu en 5 étapes avec un rendement de 60 %.

I.2.1.4.4. Synthèse du fragment C₁₀–C₂₄

L'assemblage des fragments est réalisé par une hydroboration stéréosélective du fragment C₁₀–C₁₅ suivi par un couplage de Suzuki–Miyaura avec le fragment C₁₆–C₂₄ (**Schéma 23**).

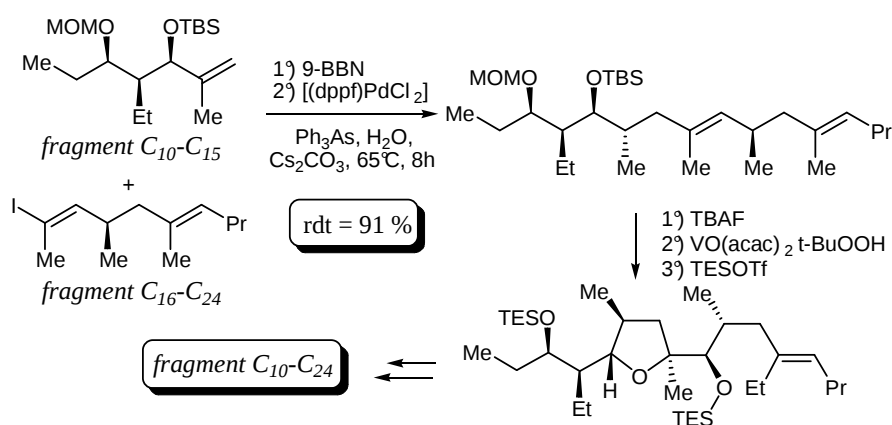


Schéma 23

La fin de la synthèse consiste en une cyclisation oxydante *via* une époxydation sélective catalysée par le complexe de vanadium VO(acac)₂ en présence de *t*-BuOOH. Le contrôle de la stéréochimie lors de la dernière étape semble assez délicat et est toujours en cours de développement.

I.2.1.5. Conclusions

Au cours de cette partie consacrée aux travaux de Morken, nous avons exposé comment leurs différents systèmes catalytiques avaient été

découverts par criblage à haut débit pour la réaction domino de réduction-aldolisation.

Le développement de leurs deux générations de systèmes catalytiques [Rh]/MeDuPHOS **L13** et [(COD)RhCl]₂ **Rh-1**/BINAP **L1** a ensuite permis d'obtenir les adduits aldol avec de bonnes énantiosélectivités bien qu'avec des diastéréosélectivités modestes en faveur du *Syn*.

Enfin, nous avons abordé l'application de deux de leurs méthodologies à la synthèse de précurseurs de molécules biologiquement actives.

1.2.2. Travaux de Nishiyama

Au cours de ces dernières années, le groupe de Nishiyama s'est illustré dans l'utilisation de ligands chiraux tridentates à symétrie C₂ de type N,C,N de la famille des phénylbisoxazolines PheBOX (**Figure 2**). Ces ligands associés au rhodium (I) ou (III) ont montré une réactivité et une sélectivité intéressantes comme acide de Lewis dans des réactions d'hétéro Diels-Alder³⁶ ou d'allylation³⁷ d'aldéhydes par exemple.

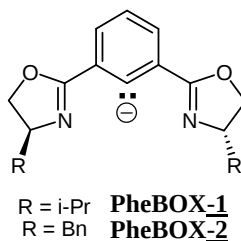


Figure 2

Dernièrement, ces complexes Rh/PheBOX ont été utilisés avec succès comme catalyseurs pour la réduction asymétrique d'ester α,β -insaturés.³⁸

Nishiyama a alors entrepris d'étudier le potentiel de ce système catalytique vis-à-vis de la réaction domino de réduction–aldolisation.

I.2.2.1. Réaction domino de réduction–aldolisation sur des aldéhydes comme électrophiles

I.2.2.1.1. Système Rh–PhBOX

En 2005, le groupe de Nishiyama, a étudié la réaction domino de réduction–aldolisation entre l'acrylate de *tert*-butyle **12** et le benzaldéhyde **1** catalysée par un complexe chiral de rhodium, Rh–**PheBOX-1** ou Rh–**PheBOX-2** en présence d'un organosilane comme agent réducteur (**Schéma 24**).³⁹

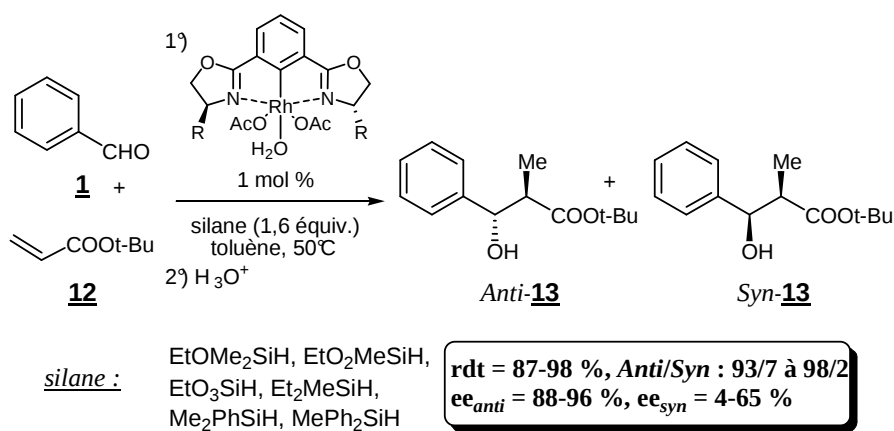


Schéma 24

La réaction est réalisée à 50°C en additionnant lentement le silane au mélange réactionnel. Les alcoxysilanes (EtOMe_2SiH , EtO_2MeSiH) et les alkylsilanes (Et_2MeSiH , Me_2PhSiH , MePh_2SiH) conduisent à la formation des adduits aldol **13** avec de bons rendements 91-98 %, d'excellentes

diastéréo- et énantiosélectivités en faveur de l'isomère *Anti*-**13**. Une baisse du rendement et de l'excès énantiomérique (rdt = 87 %, ee = 88 %) a été observé avec le triéthoxysilane.

L'utilisation du complexe Rh/**PheBOX-2** a permis d'augmenter la diastéréosélectivité jusqu'à 98 % en faveur du produit *Anti*-**13** ainsi que le rendement (98 %). De plus, le taux catalytique a pu être diminué jusqu'à 0,1 mol % sans aucune perte d'activité et de sélectivité.

1.2.2.1.2. Application à d'autres aldéhydes

D'autres aldéhydes aromatiques et aliphatiques, ainsi que des aldéhydes α,β -insaturés ont ensuite été engagés en réaction domino de réduction–aldolisation en présence d'acrylate de *tert*-butyle **12**, de silane et du catalyseur Rh/**PheBOX** (Schéma 25).

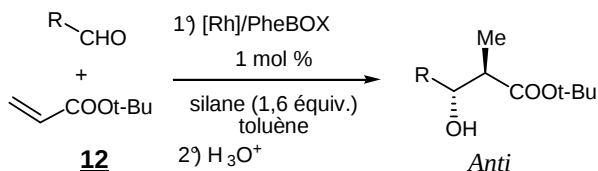


Schéma 25

Pour tous les aldéhydes testés, le complexe Rh/**PheBOX-2** s'est montré légèrement plus réactif et sélectif que le complexe Rh/**PheBOX-1**. De plus, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le méthyldiéthoxysilane et le diméthylphénylsilane (Figure 3) :

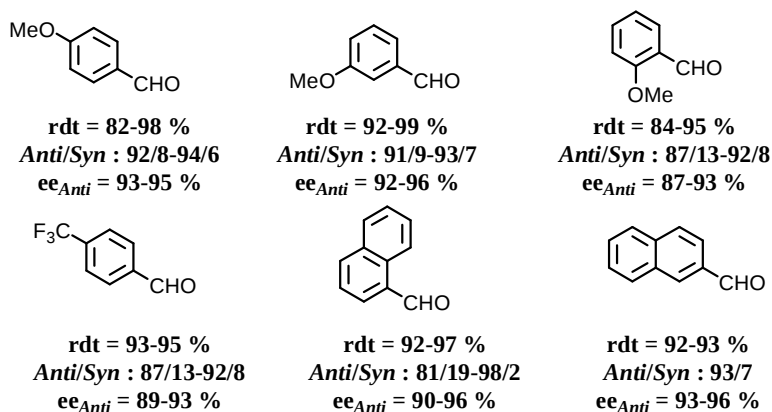


Figure 3

La substitution du noyau aromatique en *méta* et *para* par un groupement méthoxy conduit à des résultats similaires en termes de réactivité et de sélectivité. Par contre, la diastéréo- et énantiosélectivité chutent quand le noyau aromatique est substitué en *ortho*, ce qui est sans doute dû à l'encombrement stérique (Figure 3).

La substitution par un groupement électroattracteur (CF₃) donne de bonnes sélectivités, comparables aux autres aldéhydes aromatiques. Il en est de même pour le 1- et 2-naphtaldéhyde.

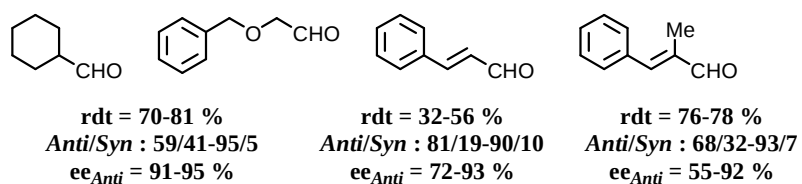


Figure 4

Les aldéhydes aliphatiques conduisent quant à eux à des rendements et diastéréosélectivités plus faibles qui peuvent tout de même atteindre 95/5 pour le cyclohexanecarboxaldéhyde (*Anti/Syn* : 59/41 à 95/5).

Des aldéhydes α,β -insaturés ont également permis d'obtenir les adduits aldol avec de bonnes sélectivités (2 équivalents d'acrylate et de silane nécessaires) (**Figure 4**).

1.2.2.1.3. Influence de l'acrylate

La réaction a également été conduite avec différents acrylates substitués ou non (**Schéma 26**).^{39, 40}

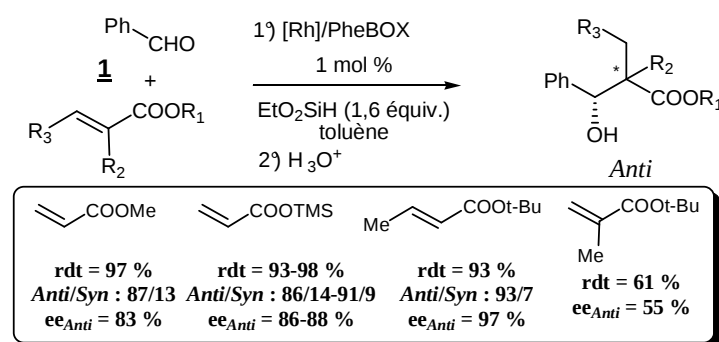


Schéma 26

Lorsque l'acrylate est un ester méthylique, la diastéréosélectivité est moins bonne (87/13 *versus* 98/2). Il en est de même pour l'énantiosélectivité (83 % *versus* 94 %).

La réaction a aussi été réalisée en présence de l'acrylate de triméthylsilyle, qui présente l'avantage de fournir l'acide carboxylique correspondant après hydrolyse. La diastéréosélectivité a pu être améliorée en utilisant le

complexe Rh/**PheBOX-2** et atteint 91/9 avec un excès énantiomérique de 88 % comparable à celui obtenu pour l'acrylate de méthyle.

Le crotonate de *tert*-butyle quant à lui permet d'obtenir l'adduit aldol *Anti* avec d'excellents rendements et sélectivités.

Il est à noter que de plus faibles rendements et excès énantiomériques sont observés pour le méthacrylate de *tert*-butyle sans doute dus à l'encombrement stérique.

1.2.2.1.4. Propositions mécanistiques et influence de la substitution du ligand

✿ Hypothèse de mécanisme

Des expériences ont été menées afin de proposer un mécanisme. L'acrylate mis en réaction avec le silane en présence du système catalytique, génère l'éther d'énol silylé **15**. Ce dernier proviendrait d'une espèce énolate de rhodium ou Rh–oxo- π -Allyl **14** (Schéma 27).^{28, 29}

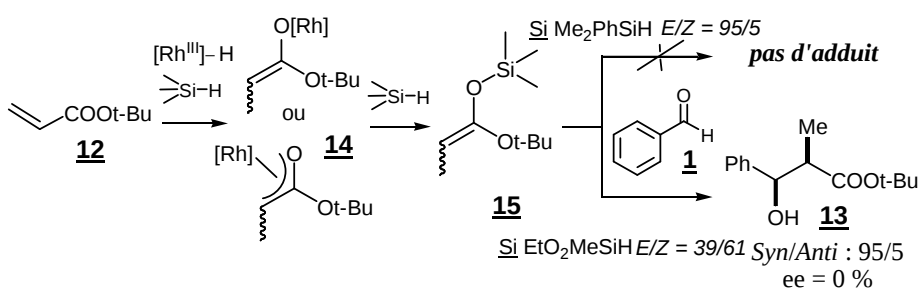


Schéma 27

Quand le silane utilisé est le diméthylphénylsilane, l'éther d'énol silylé **15a** correspondant (*E/Z* : 95/5), mis en présence du benzaldéhyde **1**, ne conduit pas à la formation des adduits aldol. Dans le cas de ce silane, l'adduit n'est pas généré à partir de l'éther d'énol silylé **15a**.

L'éther d'énol silylé **15b** généré en présence de diéthoxyméthylsilane (*E/Z* : 39/61) conduit au β -hydroxyester **13** avec une excellente diastéréosélectivité en faveur du produit *Syn* (avec *ee* = 0 %). Il est à noter que Morken avait déjà observé des excès énantiomériques nuls avec sa première génération de catalyseur. Il en avait alors conclu que le métal n'intervenait que dans l'étape de réduction (cf. §I.2.1.2). Le groupe de Nishiyama suppose que l'acidité de Lewis du méthyldiéthoxysilane suffit pour réaliser l'aldolisation de type Mukaiyama. Dans ce cas, les adduits pourraient être générés soit à partir de l'énolate de rhodium **14** par une voie *énantiosélective*, soit à partir de l'éther d'énol silylé **15b** par une voie *racémique* (Schéma 28).

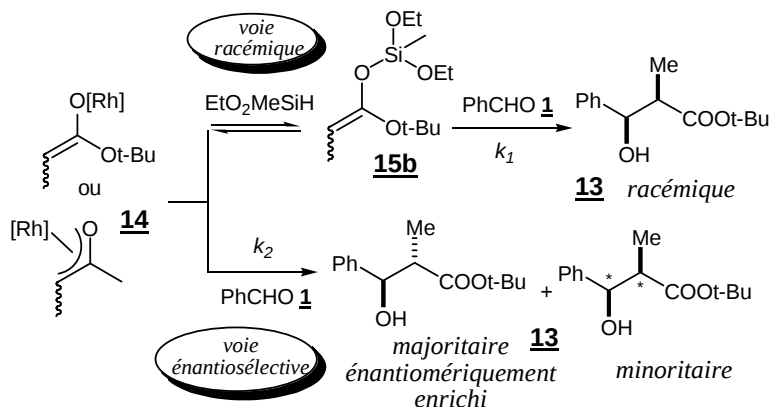
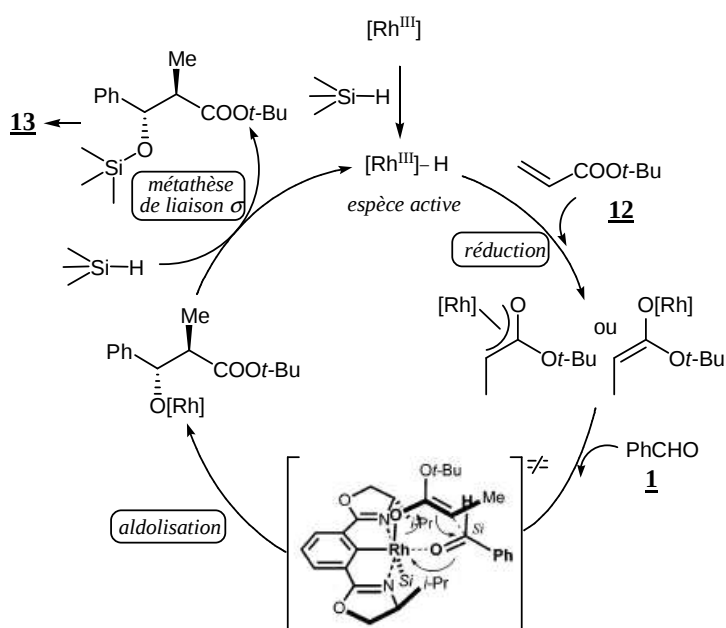


Schéma 28

Une compétition entre ces deux voies est donc tout à fait envisageable. Son existence dépendrait des vitesses relatives des réactions d'aldolisation (k_1 et k_2). Cependant expérimentalement, aucune baisse de l'énantiosélectivité n'a

été observée en présence de ce silane. La voie énantiosélective (k_2) semble donc être plus rapide la voie racémique ($k_2 > k_1$).

Suite à ces différentes expériences et ces observations, le **Cycle catalytique 2** a été proposé par le groupe de Nishiyama pour cette réaction domino :



Cycle catalytique 2

Tout d'abord, le complexe chiral de rhodium Rh^{III} /PheBOX pourrait être réduit par l'organosilane pour générer un complexe de rhodium (I). Ce dernier subirait une addition oxydante du silane pour former l'hydruide de rhodium $[Rh^{III}]\text{-H}$. Cette espèce active réduirait l'acrylate de *tert*-butyle **12** pour générer majoritairement un énolate de rhodium ou Rh-oxo- π -Allyl **14** de configuration *E*. L'attaque sur la face *Si* de l'aldéhyde **1** selon un état de transition chaise de type Zimmerman-Traxler⁴¹ conduirait à la formation de

l'alcoolate de rhodium. Finalement, l'espèce active serait régénérée par réaction de métathèse de liaisons σ avec le silane et libérerait ainsi l'adduit aldol qui après hydrolyse fournirait le β -hydroxyester **13**.

☀ Influence de la substitution du ligand PheBOX

Différents complexes chiraux de rhodium Rh/PheBOX ont été synthétisés afin d'étudier l'influence de la substitution du noyau aromatique (**Figure 5**).⁴⁰

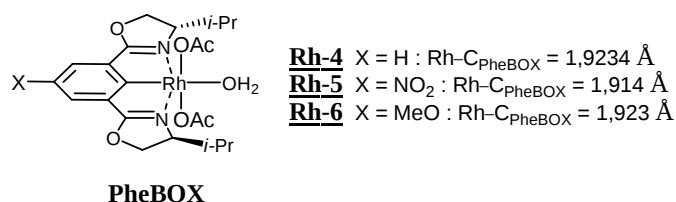


Figure 5

L'analyse par diffraction des rayons X de tous les complexes indique qu'ils sont octaédriques avec un axe de symétrie C_2 . L'eau se trouve dans le même plan que le ligand PheBOX et les deux ligands acétate sont en position apicale. De plus, la liaison Rh-C_{PheBOX} est légèrement plus courte pour le complexe **Rh-5** (X = NO₂) que dans les deux autres composés **Rh-4** et **Rh-6**. Ces différents complexes ont ensuite été testés en réaction domino et ont conduit aux résultats représentés dans le **Schéma 29**.

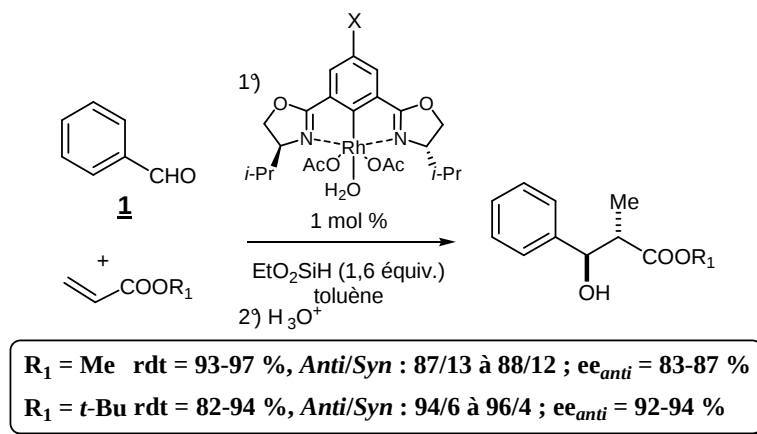


Schéma 29

Tous les complexes ont conduit à la formation des adduits aldol avec des diastéréo- et énantiosélectivités similaires. Le complexe substitué par un groupement électrodonneur **Rh-6** (X = MeO) a généré les adduits aldol avec des rapports diastéréoisomériques de 85/15 ($R_1 = \text{Me}$) et de 94/6 ($R_1 = t\text{-Bu}$) et des excès énantiomériques de 77 % ($R_1 = \text{Me}$) et 92 % ($R_1 = t\text{-Bu}$). Ces sélectivités sont légèrement plus faibles que celles obtenues en présence du complexe non substitué **Rh-4** ($R_1 = \text{Me}$: *Anti/Syn* : 87/13, $ee_{Anti} = 83$ % ; $R_1 = t\text{-Bu}$: *Anti/Syn* : 95/5, $ee_{Anti} = 92$ %). Une très légère augmentation de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité a été observée dans le cas du complexe substitué par un groupement électroattracteur **Rh-5** (R = Me : *Anti/Syn* : 88/12, $ee_{Anti} = 87$ % ; R = $t\text{-Bu}$: *Anti/Syn* : 96/4, $ee_{Anti} = 93$ %). Les auteurs attribuent cette tendance à la longueur de liaison Rh–C_{PheBOX} qui pourrait influencer l'état de transition dans l'étape énantiodiscriminante.

I.2.2.2. Réaction domino de réduction–aldolisation sur des cétones comme électrophiles

Suite à ces premiers travaux, le groupe de Nishiyama a ensuite utilisé leur système catalytique Rh/PheBOX pour la réaction domino de réduction–aldolisation sur des cétones comme électrophiles (**Schéma 30**).

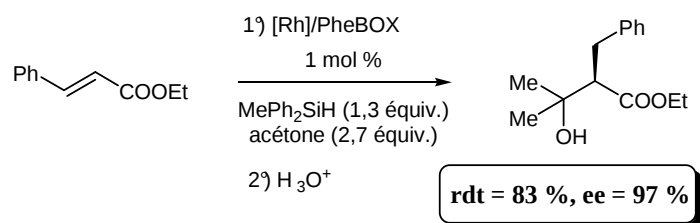


Schéma 30

La réaction a tout d'abord été réalisée à 50°C par addition de diméthylphénylsilane (1,6–3,0 équiv.) à un mélange de cinnamate d'éthyle (1,5–3,0 équiv.) et d'acétone (1 mmol) en présence de 1 mol % de catalyseur. La réaction était totale après 30 min avec une énantiosélectivité de 93–94 % mais avec de très faibles rendements de l'ordre de 30 %. Le produit majoritaire est celui résultant de la réduction conjuguée de l'acrylate.

Des variations du silane et de la concentration ont alors été entreprises et ont permis d'optimiser le rendement à 83 %. Il a alors été nécessaire d'opérer directement dans l'acétone sans autre solvant et d'utiliser le diphénylméthylsilane comme agent réducteur. Les acrylates substitués sur l'ester (Me, *i*-Pr, Bn) ont permis d'obtenir les mêmes résultats que pour l'ester éthylique. Il est à noter que l'ester *tert*-butylique conduit à l'adduit aldol avec un faible rendement de 36 % et l'ester substitué par un

groupement phényle quant à lui, ne permet d'isoler les β -hydroxyesters que sous la forme d'un mélange racémique.

D'autres cétones ont ensuite été évaluées en réaction domino dans les conditions précédemment optimisées (**Tableau 4**).

$ \text{Ph-CH=CH-COOEt} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^+]{1) [\text{Rh}]/\text{PheBOX} \text{ 1 mol \%}, \text{MePh}_2\text{SiH (1,3 équiv.)}, \text{cétone (2,7 équiv.)}} $				
Entrée	Cétones	Rdt (%)	rd	ee (%)
1		82		96
2		< 5		-
3		66	59/41	96/96
4		90	96/4	97/38

Tableau 4

La réaction sur la cyclohexanone conduit à la formation de l'adduit aldol avec un bon rendement et une bonne énantiosélectivité de 96 % (entrée 1).

L'éthylméthylcétone ne permet d'obtenir les β -hydroxyesters qu'avec un rendement moyen de 66 % et un faible rapport diastéréoisomérique de 59/41.

Cependant, une excellente énantiosélectivité a été observée (entrée 3).

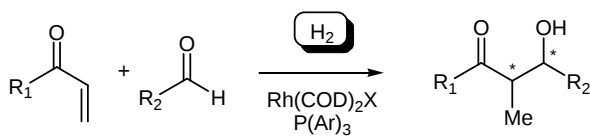
La réaction de l'acétophénone en présence de l'acrylate fournit les adduits aldol avec une excellente diastéro- et énantiosélectivité (entrée 4).

I.2.2.3. Conclusions

Le groupe de Nishiyama a rapporté l'utilisation de complexes chiraux de rhodium Rh/PheBOX pour la réaction domino de réduction-aldolisation entre des acrylates et des aldéhydes avec de très bonnes diastéréosélectivités cette fois en faveur de l'*Anti* et avec d'excellentes énantiosélectivités. L'application aux cétones comme électrophiles s'est montrée plus difficile. Celle-ci est due sans doute à leur réactivité moins grande que celle des aldéhydes.

I.2.3. Travaux de Krische

Au cours de ces dernières années, le groupe de Krische s'est intéressé aux réactions domino de réduction-aldolisation intra- (cf. § II.2) et intermoléculaires catalysées par un complexe de rhodium (I) en présence de dihydrogène moléculaire comme agent réducteur (Équation 3).



Équation 3

1.2.3.1. Réaction domino de réduction–aldolisation entre des vinylcétones et des aldéhydes

1.2.3.1.1. Premiers résultats

En 2002, l'équipe de Krische a débuté l'étude de la réaction domino de réduction–aldolisation entre la phénylvinylcétone et divers aldéhydes aromatiques catalysée par le complexe $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ / PPh_3 (**Schéma 31**).⁴²

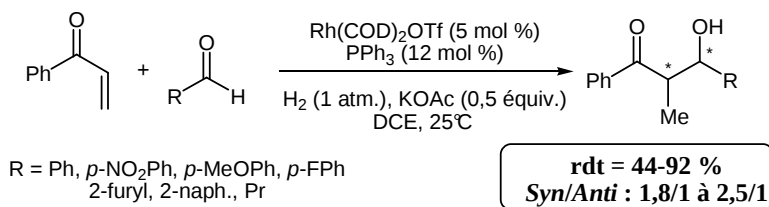


Schéma 31

Les adduits aldol sont obtenus avec de bons rendements et une sélectivité variant de 1,8/1 à 2,5/1. Une chute des rendements est observée dans le cas du propionaldéhyde (rdt = 44 %).

La présence d'acétate de potassium est nécessaire pour avoir de bons rendements en adduits aldol (92 %). Dans le cas contraire, une forte proportion de phénylvinylcétone réduite est isolée.

La réaction sur l'acrylate d'éthyle conduit seulement à la réduction-1,4 de l'ester α,β -insaturé. De plus, aucune réaction n'est observée quand la propiophénone est utilisée comme électrophile.

I.2.3.1.2. Optimisation du premier système $[Rh]/P(Ar)_3$

En 2006, suite à un criblage de monophosphines et une variation des additifs, le système a été optimisé et a permis d'obtenir divers adduits aldol avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités en faveur du produit *Syn* (Schéma 32).⁴³

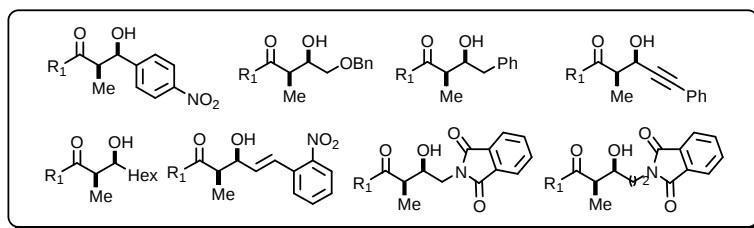
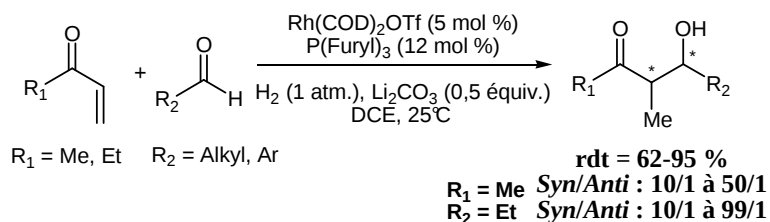


Schéma 32

Une grande variété de β -hydroxyesters a ainsi pu être isolée avec une excellente chimiosélectivité vis-à-vis des fonctions alcènes et alcynes. Une augmentation de la diastéréosélectivité a également été observée quand l'encombrement est plus important sur la cétone. Les auteurs supposent le passage par un énolate *Z* pour lequel la gêne stérique est plus importante dans le cas de l'éthylvinylcétone.

I.2.3.2. Application aux divinylcétones

En 2006, Krische a décrit l'application de son système $[\text{Rh}]/\text{P}(\text{Ar})_3$ à la réaction domino de réduction–aldolisation entre des divinylcétones et des aldéhydes.⁴⁴ Il a été remarqué que le contre-ion du complexe de rhodium cationique $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{X}$ influençait la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, les complexes $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{X}$ avec $\text{X} = \text{OTf}$, BF_4 permettent d'obtenir des diastéréosélectivités similaires respectivement de 8/1 à 9/1 alors qu'elles sont de 13/1 et de 17/1 pour les complexes $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{X}$ avec $\text{X} = \text{SbF}_6$, $[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]\text{B}$. La réaction sur divers aldéhydes a été réalisée avec le complexe $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{SbF}_6$, ce qui a permis d'isoler les adduits aldol avec de meilleurs rendements et de bonnes diastéréosélectivités de 9/1 à 13/1 (Schéma 33).

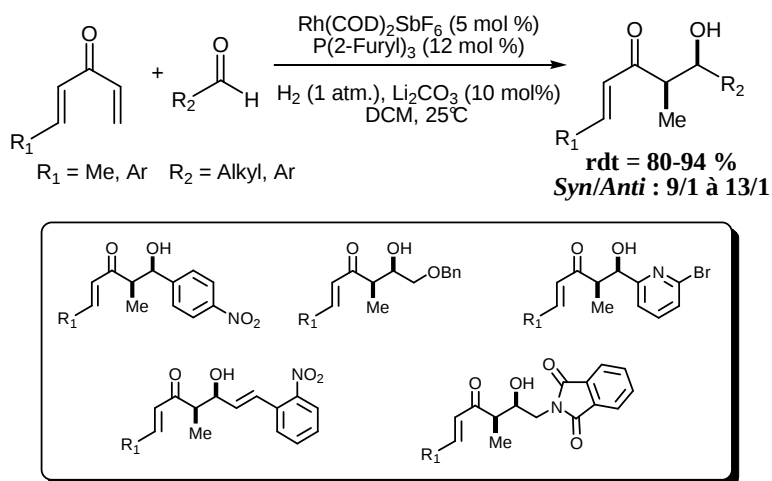


Schéma 33

Une variation du groupement aromatique R_1 sur la divinylcétone (*p*-nitrophényl, *p*-méthoxyphényl, *p*-diméthylaminophényl) a montré qu'un groupement électrodonneur sur le noyau aromatique (*p*-Me₂N) permettait d'isoler les β -hydroxyesters avec un rendement de 92 % alors qu'il n'est que de 44 % avec un groupement électroattracteur (*p*-NO₂). Cependant, Il est à noter que les rapports diastéréoisomériques sont de 16/1 pour $R_1 = p$ -NO₂ et de 10/1 quand $R_1 = p$ -Me₂N.

Krische a ensuite montré que ces β -hydroxyesters peuvent conduire soit à la formation de différentes chaînes polypropionates par réduction sélective de la fonction cétone ; soit à des noyaux dihydropyranones par cyclisation oxydante catalysée par un complexe de palladium (II) (**Schéma 34**).

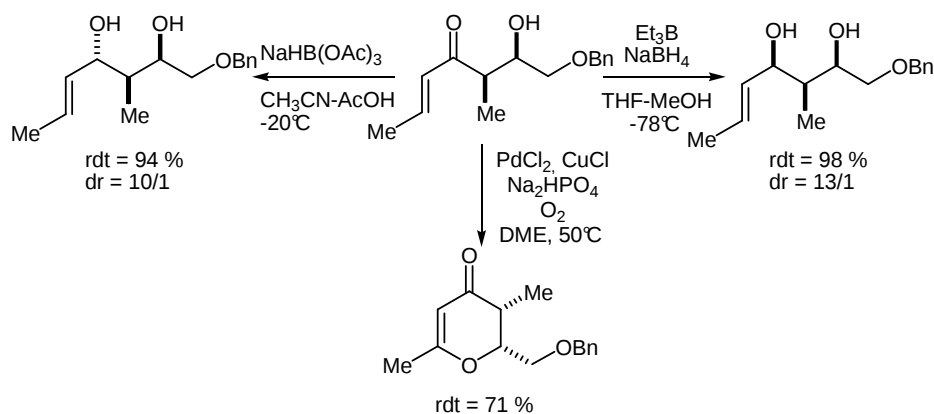


Schéma 34

I.2.3.3. Application aux aldéhydes α -substitués

En 2006, Krische a également rapporté l'utilisation d'aldéhydes α -substitués en réaction domino de réduction–aldolisation (**Schéma 35**).

Les premières réactions menées sur les α -hydroxyaldéhydes ont montré une sélectivité *anti*-Felkin-Anh de 2/1 à 8/1 *via* un état de transition chaise de type Zimmerman-Traxler **ET₁**[‡] dans lequel les interactions défavorables sont minimisées lorsque le groupement méthyle de l'énolate et l'atome d'hydrogène de l'aldéhyde sont en *cis* l'un par rapport à l'autre.⁴³

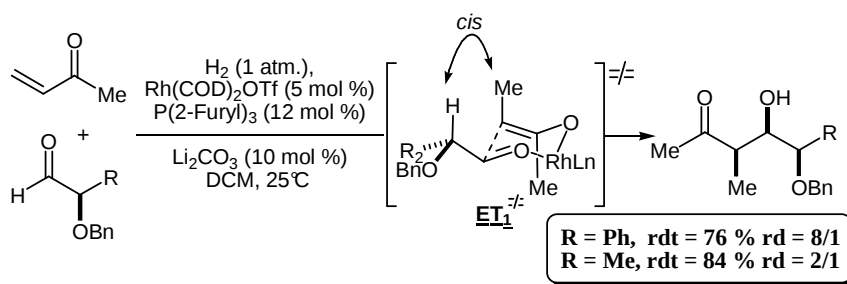


Schéma 35

Les auteurs ont donc supposé que la diastérosélectivité pouvait être fortement augmentée s'il existait une chélation supplémentaire entre l'hétéroatome en α et l'oxygène de l'aldéhyde. Les α -aminoaldéhydes qui possèdent un hydrogène sur l'amine sont susceptibles de créer une liaison hydrogène. Ils ont donc été choisis comme substrats et ont été engagés en réaction domino de réduction–aldolisation (**Schéma 36**).⁴⁵

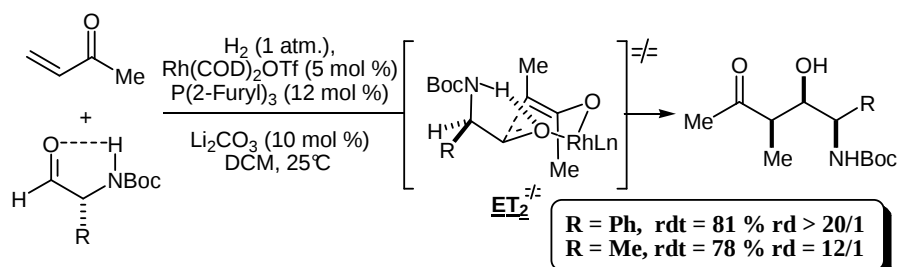


Schéma 36

Une nette amélioration de la diastérosélectivité a été observée de 8/1 à 20/1 (R = Ph). Afin de valider leur hypothèse sur l'existence possible d'une liaison hydrogène entre l'hétéroatome en α et l'oxygène de l'aldéhyde, les auteurs ont réalisé deux expériences différentes :

- ✿ La réaction a été réalisée dans le dichlorométhane en présence de 10 équivalents d'alcool *tert*-amylique. Il a alors été observé une chute du rapport diastéroisomérique de 20/1 à 7/1.
- ✿ D'autre part, quand un α -aminoaldéhyde substitué par un méthyle sur l'amine est engagé en réaction, la diastérosélectivité s'inverse en faveur du produit *Anti* (*Syn/Anti* : 20/1 à 1/10).

Les résultats de ces deux expériences montrent bien l'importance de cet hydrogène sur l'amide. Les auteurs en ont donc conclu qu'une liaison hydrogène pouvait intervenir dans l'état de transition **ET₂^{*}**.

Cette méthodologie a ensuite été appliquée avec succès à divers aldéhydes substitués (Schéma 37).

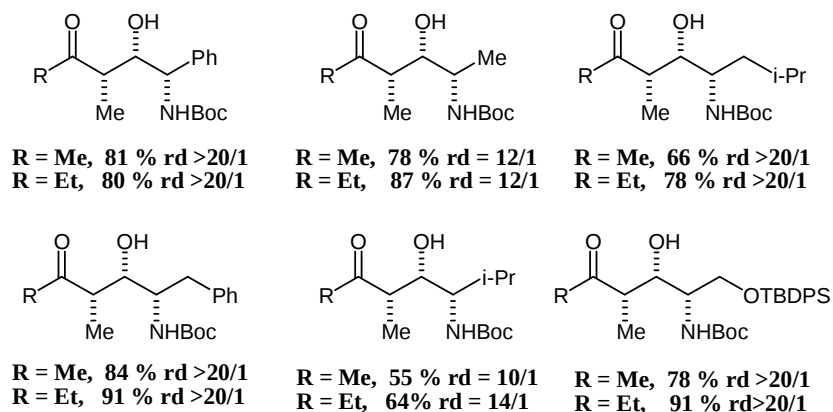


Schéma 37

De plus, aucun phénomène d'épimérisation n'a été observé sur la β -hydroxycétone obtenue, lorsque l' α -aminoaldéhyde de départ est énantipur.

I.3. Réactions domino catalysées par des complexes chiraux d'iridium

Au cours du criblage à haut débit réalisé par le groupe de Morken présenté précédemment (cf. §I.2.1.1), le système [(COD)IrCl]₂/PyBOX a conduit à la formation des adduits aldol avec un rapport *Syn/Anti* de 1/1 et de faibles excès énantiomériques ($ee_{Anti} = 24\%$, $ee_{Syn} = 12\%$). Bien que ces résultats soient assez modestes, Morken a toutefois débuté une étude afin de développer ce système en réaction domino de réduction–aldolisation.⁴⁶

I.3.1. Système $[(\text{COD})\text{IrCl}]_2/\text{PyBOX}$

En 2001, suite aux travaux décrits dans littérature notamment par Nishiyama, sur le potentiel des ligands de type PyBOX en catalyse asymétrique, le groupe de Morken a étudié l'influence de la structure du ligand PyBOX en réaction domino de réduction–aldolisation (**Schéma 38**).

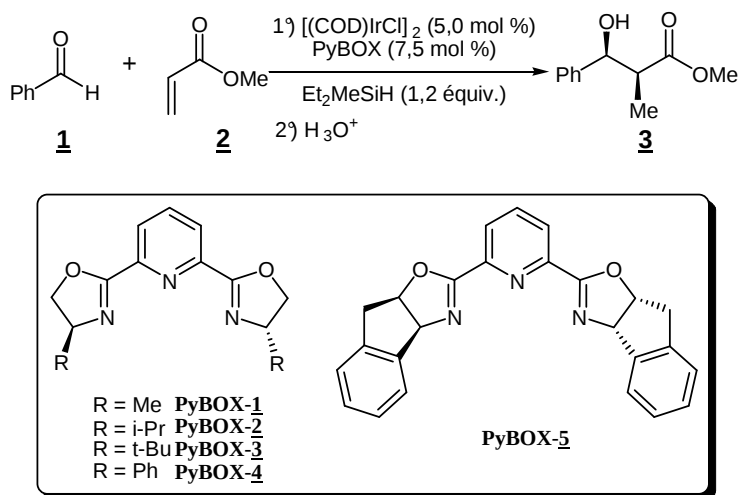


Schéma 38

Des réactions domino ont alors été effectuées en présence de différents ligands PyBOX et de différents sels métalliques (**Tableau 5**).

Entrée	[Ir]	Ligand	Rdt (%)	Syn/Anti	re _{Syn}
1	[(COD)IrCl] ₂	PyBOX–1	<10	1,7/1	75/25
2	[(COD)IrCl] ₂	PyBOX–2	46	1,1/1	50/50
3	[(COD)IrCl] ₂	PyBOX–3	32	2,0/1	90/10
4	[(COD)IrCl] ₂	PyBOX–4	30	1,5/1	85/15
5	[(COD)IrCl] ₂	PyBOX–5	48	3,9/1	96/4
6	[(COE)IrCl] ₂	PyBOX–5	53	4,4/1	96/4
7	[(COD)IrBF ₄]	PyBOX–5	35	4,0/1	93/7
8	[(CO) ₂ Ir(acac)]	PyBOX–5	56	4,0/1	91/9

Tableau 5

Il a été remarqué que l'énantiosélectivité augmente quand le ligand PyBOX est plus encombré (entrées 1 à 4). Il en est de même pour la diastéréosélectivité, bien que le contre-ion ait également une influence.

Les meilleures diastéreo– et énantiosélectivités ont été obtenues en présence du ligand indane-**PyBOX–5** quelle soit la source d'iridium employée (entrées 6 à 8 : *Syn/Anti* : 3,9/1 à 4,4/1 et re_{Syn} : 91/9 à 96/4).

La réaction a ensuite été réalisée sur divers aldéhydes (**Schéma 39**).

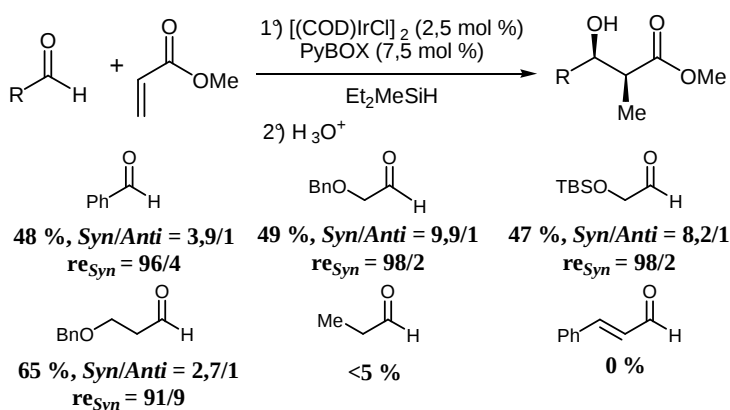


Schéma 39

Le benzaldéhyde, les α - et β -alcoxyaldéhyde ont conduit aux adduits aldol avec des rendements de 47 à 65 %.

La réaction domino de réduction–aldolisation n'a malheureusement pas ou peu eu lieu en présence du propionaldéhyde et du cinamaldéhyde.

Néanmoins, une nette amélioration des rapports diastéréoisomériques a été observée, jusqu'à 9,9/1 en présence des α -alcoxyaldéhydes comme électrophiles.

Au vu des résultats obtenus avec les α -alcoxyaldéhydes, les auteurs ont voulu savoir si une chiralité préexistante sur l'aldéhyde pouvait influencer les sélectivités de la réaction. Deux aldéhydes énantiopurs ont alors été engagés en réaction domino (**Tableau 6**).

Entrée	RCHO	Produit	Rdt	Syn _a /Syn _b [*]	Syn/Anti ^{**}
1			50	> 95/5	> 95/5
2			< 5	-	-
3			65	89/11	2,7/1
4			57	88/12	3,0/1

^{*} ratio entre le diastéréoisomère Syn majoritaire représenté et le diastéréoisomère Syn minoritaire. ^{**} rapport entre tous les diastéréoisomères Syn et tous les diastéréoisomères Anti.

Tableau 6

Des résultats très différents ont alors été observés pour les α -alcoxyaldéhydes : en effet, seul l'un des deux aldéhydes a conduit à la formation de l'adduit aldol (entrée 1). Dans le cas de l'autre énantiomère, seul l'aldéhyde réduit a été isolé (entrée 2).

Une excellente double diastéréodifférentiation a donc été observée : pour un énantiomère, la paire dite "appariée" a été obtenue avec un excellent contrôle de la sélectivité (> 95/5). Dans le cas de l'autre énantiomère la paire dite "désappariée" n'est pas obtenue, seul l'aldéhyde réduit a été isolé.

Les auteurs ont ensuite voulu savoir si cet effet pouvait être également observé sur des β -alcoxyaldéhydes. Comme précédemment, les deux aldéhydes énantiomères β -substitués ont été engagés en réaction domino : les adduits aldol ont cette fois été obtenus avec des sélectivités similaires (entrées 3 et 4). Les auteurs en ont conclu que le centre stéréogène en β était trop éloigné pour avoir une influence significative sur les sélectivités.

I.3.2. Applications à la synthèse de la Borrelidine

Morken a ensuite appliqué cette nouvelle méthodologie à la synthèse de la Borrelidine.⁴⁷ Ce produit naturel isolé⁴⁸ en 1949 de *Streptomyces rochei* est connu pour son activité antibiotique⁴⁹ et plus récemment pour son activité antitumorale.^{50, 51}

I.3.2.1. Stratégie de synthèse

La rétrosynthèse envisagée est représentée dans le **Schéma 40**.

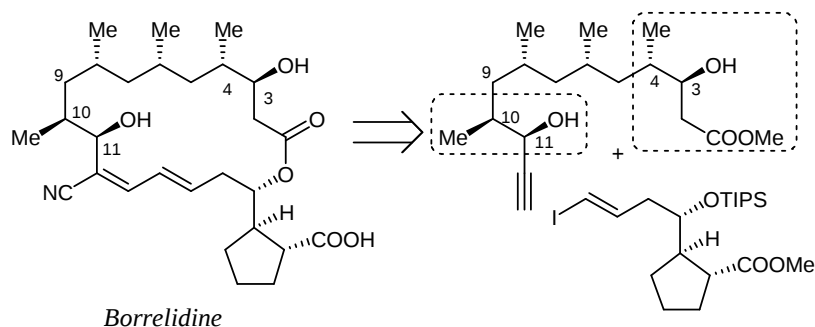


Schéma 40

Ainsi, la méthodologie de réduction–aldolisation permettrait de former les centres stéréogènes C₃, C₄, C₁₀ et C₁₁.

I.3.2.2. Synthèse des fragments C₃–C₄ et C₁₀–C₁₁

L'étape clef pour la synthèse des fragments est la réaction domino de réduction-aldolisation entre l'acrylate de méthyle et un dérivé benzyloxyacétaldéhyde catalysée par le système [Ir]/PyBOX en présence de diéthylméthylsilane comme agent réducteur (**Schéma 41**).

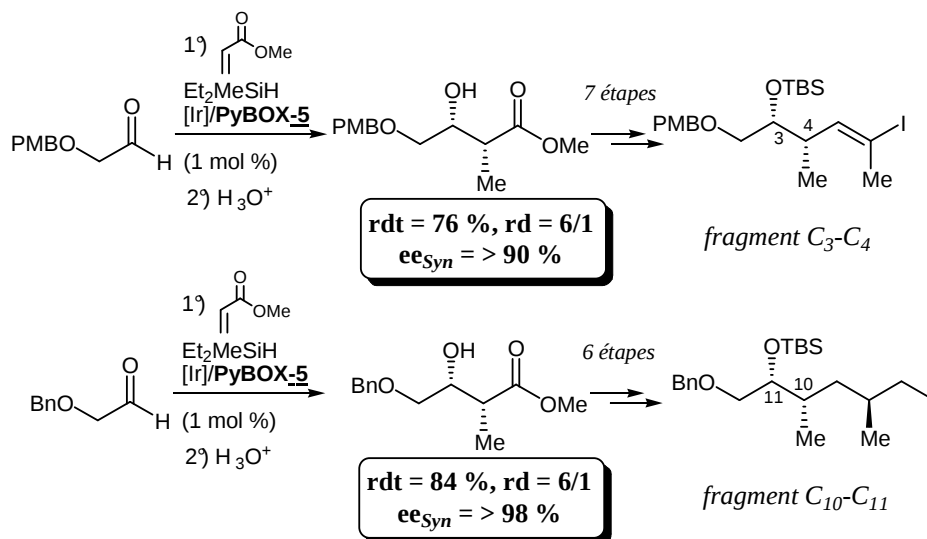


Schéma 41

Le fragment C_3-C_4 est obtenu avec un rendement global de 40 % sur 8 étapes et le fragment $C_{10}-C_{11}$ avec un rendement global de 62 % sur 7 étapes.

I.3.2.3. Couplage des fragments et synthèse de la Borrelidine

Le couplage des différents fragments a ensuite été réalisé afin de former la Borrelidine (Schéma 42).

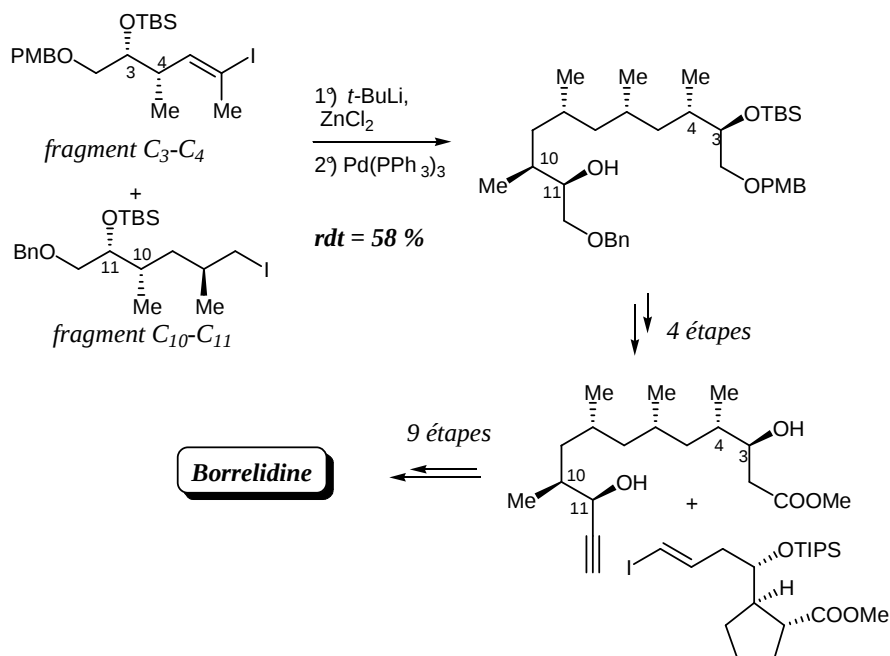


Schéma 42

Le fragment C₁₀-C₁₁ est tout d'abord transformé en dérivé dialkylzinc et est ensuite engagé en réaction de couplage de type Negishi avec le fragment C₃-C₄. Le produit couplé est alors isolé avec un rendement de 58 %. Le squelette de la Borrelidine est alors construit par un couplage de type Sonogashira entre l'alcyne et le dérivé iodovinyle. La Borrelidine est ensuite obtenue en 9 étapes.

1.3.3. Bilans

Au cours de cette partie, nous avons détaillé les travaux de Morken sur l'étude de la réaction domino de réduction-alcolisation catalysée par un complexe chiral d'iridium ainsi que l'application de cette méthodologie en synthèse totale.

I.4. Réactions domino de réduction–aldolisation catalysées par un complexe d'indium

I.4.1. Réaction domino de réduction–aldolisation en présence d'une quantité stœchiométrique d'hydruure d'indium

En 2002, le groupe de Baba a décrit l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'hydruure d'indium^{c-52} pour la réduction de cétones α,β -insaturées, suivie par une réaction d'aldolisation en présence d'un aldéhyde (Schéma 43).⁵³

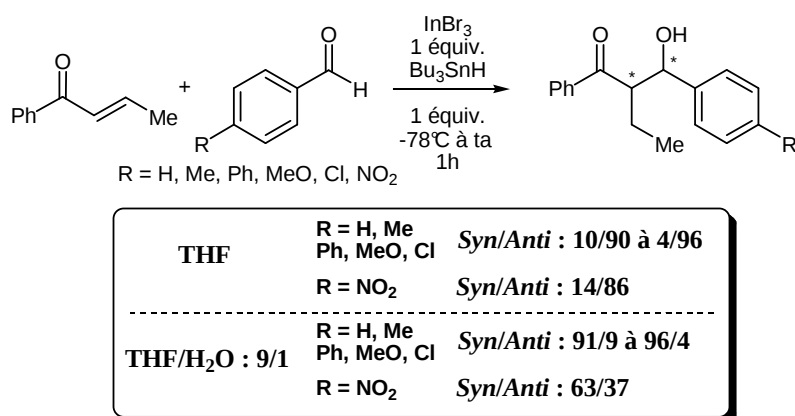


Schéma 43

Un effet surprenant du solvant sur la diastéréosélectivité a été observé au cours de ces réactions. En effet, l'adduit majoritaire est soit le produit *Anti*

^c L'hydruure d'indium est généré par transmétallation entre InCl₃ et Bu₃SnH et a été caractérisé par RMN par Baba en 1998.

dans le cas d'un solvant aprotique, soit le produit *Syn* dans le cas des solvants protiques (MeOH) ou en présence d'un mélange de solvant (THF/H₂O).

Il est à noter qu'une faible quantité d'alcool résultant de la réduction-1,2 de l'aldéhyde (R = H, Me, Ph, MeO) a été détectée (6-10 %). Par ailleurs, cette proportion augmente quand les aldéhydes sont substitués par un atome de chlore ou un groupement nitro et que la réaction est effectuée dans le mélange THF/H₂O (32 à 56 %).

Les auteurs supposent le passage par un énolate d'indium, en équilibre entre sa forme *Z* et *E* et qui, en présence d'aldéhyde, conduit à l'un des deux adduits *via* un état de transition cyclique à 6 chaînons selon le solvant de réaction.

1.4.2. Réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un hydruire d'indium

En 2002, l'équipe de Baba a rapporté dans la littérature l'étude de la réaction de réduction–aldolisation catalysée par un hydruire d'indium généré par transmétallation entre du InBr₃ et un organosilane.^{d-54} L'effet de solvant précédemment décrit n'a pas été observé dans ce cas. Les réactions doivent être réalisées dans l'acétonitrile pour conduire aux adduits aldol. De plus, la réaction a pu être menée en présence d'une quantité catalytique d'indium : en effet, le silane semble être capable de régénérer l'espèce active, ce qui n'était pas le cas précédemment (**Schéma 44**).⁵⁵

^d Quelques mois plus tard, Hosomi a décrit l'utilisation de In(OAc)₃ en présence de phénylsilane pour la réduction d'énone, ainsi que pour la réaction de réduction–aldolisation avec des diastéréosélectivité de 70/30 à 96/4.

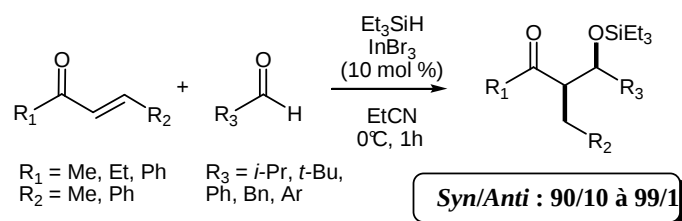


Schéma 44

D'excellentes diastéréosélectivités sont observées atteignant en général 99/1. Cette méthode peut être aussi bien appliquée à des aldéhydes aliphatiques qu'aromatiques ce qui n'est pas le cas pour la méthode $\text{InBr}_3/\text{Bu}_3\text{SnH}$.

I.5. Conclusions

Au cours de cette première partie, nous avons tout d'abord exposé les premiers développements réalisés en réaction de réduction–aldolisation catalysée par différents métaux de transition (Co, Rh, Pd, Cu, In).

Nous avons ensuite cité les différents systèmes catalytiques en présence d'organosilane à base de complexes de rhodium ($[(\text{COD})\text{RhCl}]_2/\text{BINAP}$; Rh/PheBOX). Ces derniers se sont montrés particulièrement efficaces, tant au niveau du contrôle de diastéréo–, que de l'énantiosélectivité. La catalyse par un complexe de rhodium en présence d'hydrogène moléculaire a également été abordée et a permis de générer des adduits aldol avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité.

Enfin, nous avons présenté les résultats obtenus en catalyse par des complexes d'iridium en réaction domino de réduction–aldolisation.

Il est intéressant de préciser que ces deux des méthodologies présentées ($[(\text{COD})\text{RhCl}]_2/\text{BINAP}$; Ir/PyBOX) ont été utilisées pour la synthèse de produits biologiquement actifs.

II. Réactions domino de réduction–aldolisation intramoléculaires

Dans cette 2^{ème} partie de chapitre, nous allons traiter des études menées sur la réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire catalysée par différents métaux de transition associés ou non à des ligands chiraux.

II.1. Réaction domino intramoléculaire catalysée par un complexe de cobalt

Les premiers développements pour la réaction diastéréosélective intramoléculaire de réduction–aldolisation catalysée par un complexe de cobalt ont été réalisés par le groupe de Krische en 2001.⁵⁶

II.1.1. Système Co(dpm)_2 / PhSiH_3

Diverses énonés substituées ont été engagées en réaction domino de réduction–aldolisation, catalysée par 5 mol % du complexe Co(dpm)_2 en présence 1,2 équivalents de phénylsilane comme agent réducteur. Dans tous les cas, seul le diastéréoisomère *cis* a été isolé, les résultats obtenus sont regroupés dans le **Schéma 45**.

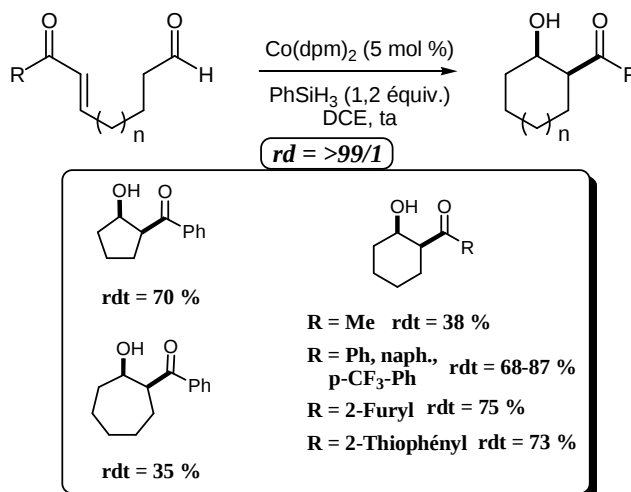
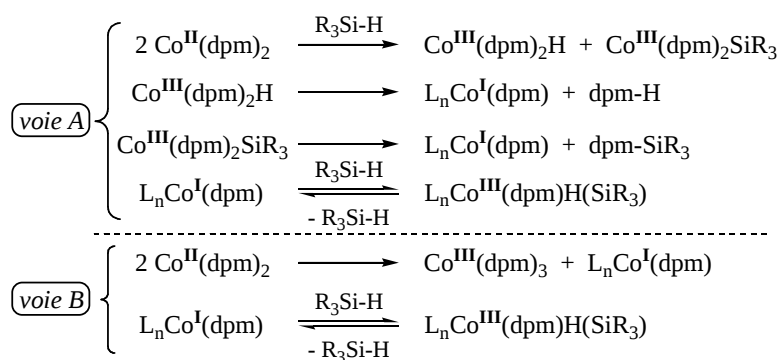


Schéma 45

Des cycles à 5 et 6 chaînons ont ainsi été générés avec de bons rendements de 68 à 87 % avec des cétones aromatiques et hétéroaromatiques. Le cycle à 7 chaînons est quant à lui obtenu avec un rendement plus faible de 35 %, il en est de même pour l'acétylecyclohexanol.

II.1.2. Mécanisme proposé

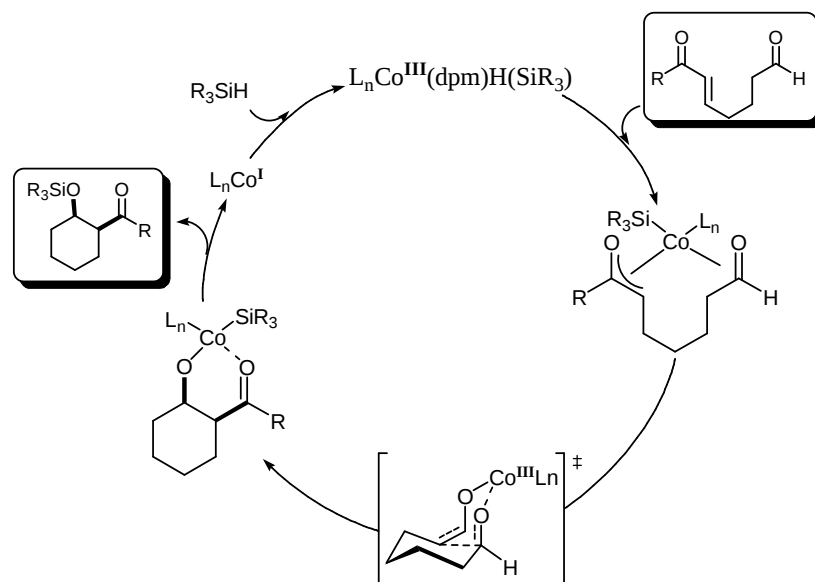
L'espèce active est supposée être un hydruure de cobalt qui serait généré soit par la voie A soit par la voie B (Équation 4).⁵⁷



Équation 4

La présence du complexe $\text{Co}^{\text{III}}(\text{dpm})_3$ a pu être détectée en spectroscopie de masse à haute résolution. Les auteurs supposent donc plutôt le passage par la voie B qui consiste tout d'abord en une dismutation du $[\text{Co}^{\text{II}}]$ en $[\text{Co}^{\text{I}}]$ et $[\text{Co}^{\text{III}}]$, suivie par une addition oxydante du silane sur l'espèce $[\text{Co}^{\text{I}}]$.

Le **Cycle catalytique 3** suivant a été proposé pour expliquer la formation de la β -hydroxycétone :



Cycle catalytique 3

L'hydruure de cobalt réagit par hydrométallation sur l'énone générant ainsi l'énolate de cobalt, qui cyclise selon un état de transition de type Zimmerman–Traxler pour former l'alcoolate de cobalt. Puis, l'élimination réductrice de l'éther silylé est suivie par une addition oxydante du silane sur l'espèce de $[\text{Co}^{\text{I}}]$ régénérant ainsi l'espèce active $[\text{Co}^{\text{III}}]\text{-H}$.

Il est à noter que l'énone *Z* ou *E* conduit uniquement à la formation du produit *cis* à partir de l'énolate *Z*.

De plus lorsque PhSiD_3 est utilisé comme agent réducteur, un mélange 1/1 de stéréoisomères deutériés est détecté (**Schéma 46**) :

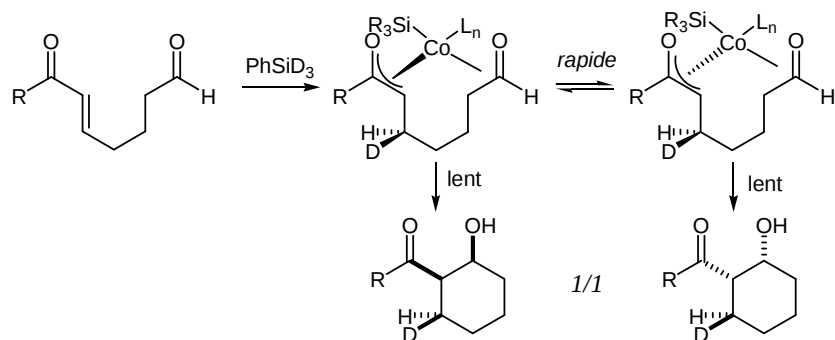


Schéma 46

Le marquage au deutérium semble donc indiquer que l'interconversion des deux énolates est plus rapide que l'addition sur l'aldéhyde.

II.1.3. Conclusions

La réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par le système $\text{Co}(\text{dpm})_2$ / PhSiH_3 a permis d'accéder à divers cycles avec une excellente diastéréosélectivité.

II.2. Réactions domino catalysées par des complexes de rhodium

II.2.1. Réactions domino catalysées par un complexe de rhodium en présence d'un organosilane comme agent réducteur

A partir de 2001, le groupe de Motherwell a étudié la réaction intramoléculaire de réduction–aldolisation catalysée par un complexe de rhodium en présence de triéthylsilane comme source d'hydruure (Schéma 47).^{58, 59}

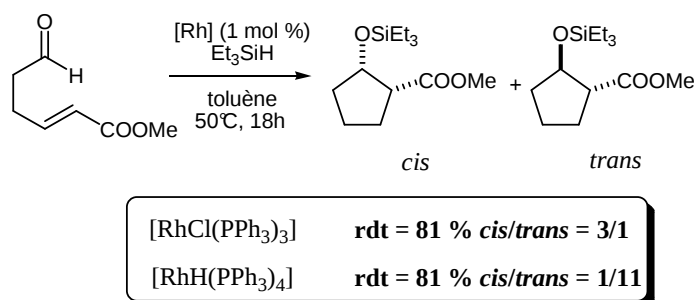
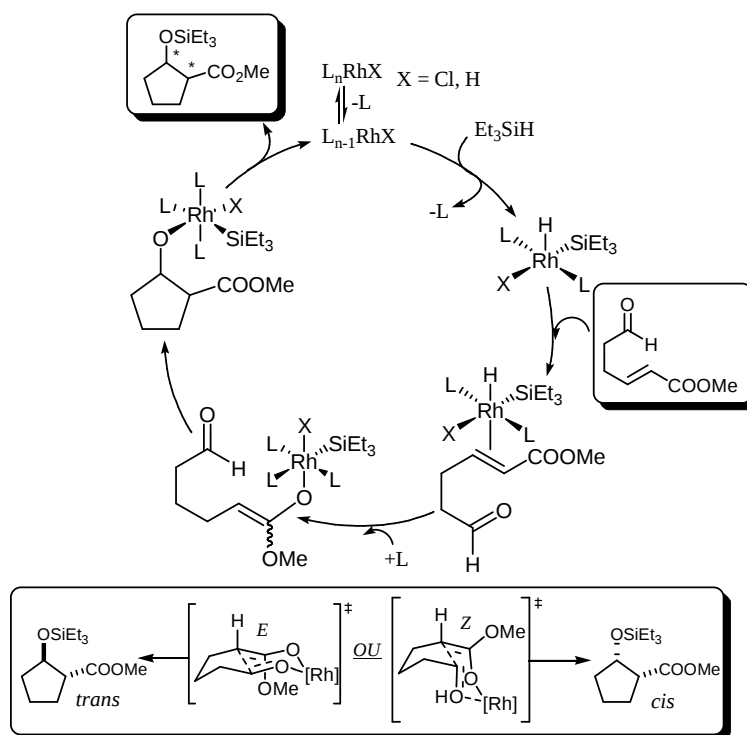


Schéma 47

Les divers systèmes catalytiques testés indiquent que la stéréochimie du produit formé dépend du complexe ou de l'association complexe/ligand utilisé. L'utilisation du complexe de Wilkinson conduit à la formation de l'adduit aldol *cis* majoritaire avec une sélectivité moyenne de 3/1. Seul le complexe $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4]$ permet d'obtenir l'isomère *trans* majoritaire avec une bonne diastéréosélectivité de 1/11.

De plus, lorsque l'un des isomères est remis dans les conditions réactionnelles, aucune interconversion *cis/trans* n'a été observée. Il est à noter que la géométrie de l'ester α,β -insaturé n'influence pas la sélectivité de la réaction.

Les auteurs supposent le passage par un état de transition à 6 chaînons au cours de la réaction, l'énolate *Z* conduisant au produit *cis* et l'énolate *E* à l'isomère *trans* selon le **Cycle catalytique 4** suivant :



Cycle catalytique 4

L'addition oxydante du silane génèrerait l'hydrure de rhodium (III). Après coordination, ce dernier réduirait l'ester α,β -insaturé par hydrométallation. L'aldolisation intramoléculaire de l'énolate de rhodium sur l'aldéhyde suivie de l'élimination réductrice conduirait à la formation de l'éther silylé avec une régénération concomitante du catalyseur.

II.2.2. Réactions domino catalysées par un complexe de rhodium en présence d'hydrogène moléculaire comme agent réducteur

A partir de 2003, le groupe de Krische a décrit l'utilisation de son système catalytique $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}/\text{PR}_3$ en réaction domino intramoléculaire de réduction–aldolisation (Schéma 48).⁶⁰⁻⁶³

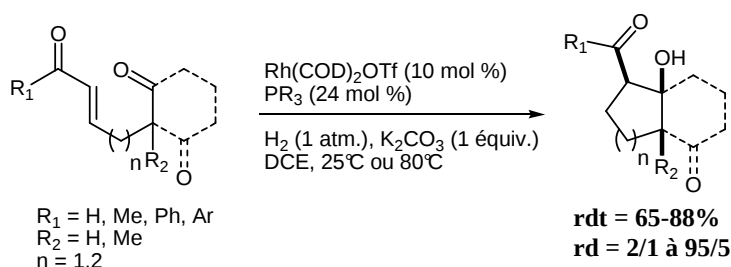


Schéma 48

II.2.2.1. Réactions des cétones α,β -insaturées

Les céto-énones ont conduit à la formation de divers cycles et bicycles avec d'excellentes diastéréosélectivités,^{e-64} les produits réduits étant parfois obtenus en faibles quantités (Schéma 49).⁶⁰

^e Krische a également rapporté la désymétrisation d'énone-dione diastéreo- et énantiosélective catalysée par $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OCH}_3)]_2/(\text{S})\text{-BINAP}$ via une réaction domino d'addition 1,4 d'acide boronique et d'aldolisation intramoléculaire (rd = >99/1, ee = 85 à 99 %).

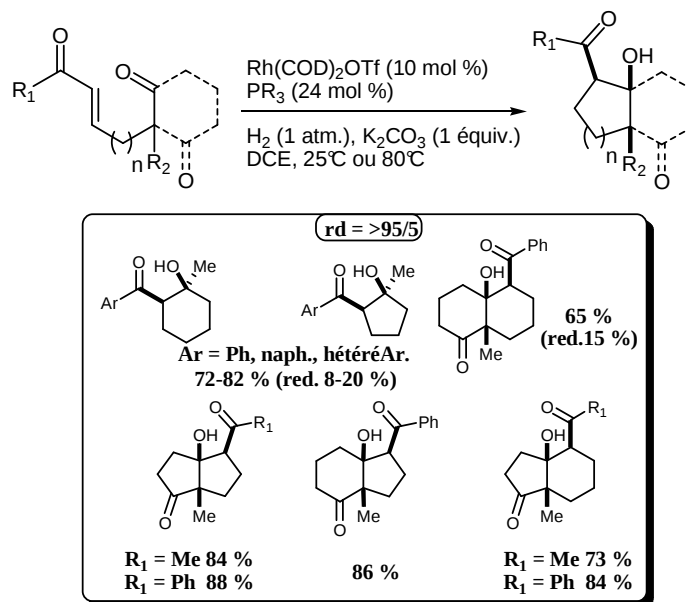


Schéma 49

II.2.2.2. Réactions des aldéhydes α,β -insaturés

Les céto-énals ont été engagés en réaction en présence de 10 mol % de $\text{Rh(COD)}_2\text{OTf}$, de 24 mol % de triphénylphosphine, d'acétate de potassium et de dihydrogène. Ils ont alors conduit à 23 % d'adduits aldol. Le produit majoritaire dans ce cas est celui de réduction 1,4. L'utilisation de carbonate de potassium et de 2-furylphosphine en milieu plus dilué a permis de diminuer cette quantité de produits réduits à 20 %. Sous ces conditions optimisées différentes bicycles ont ensuite été synthétisés (Schéma 50).⁶¹

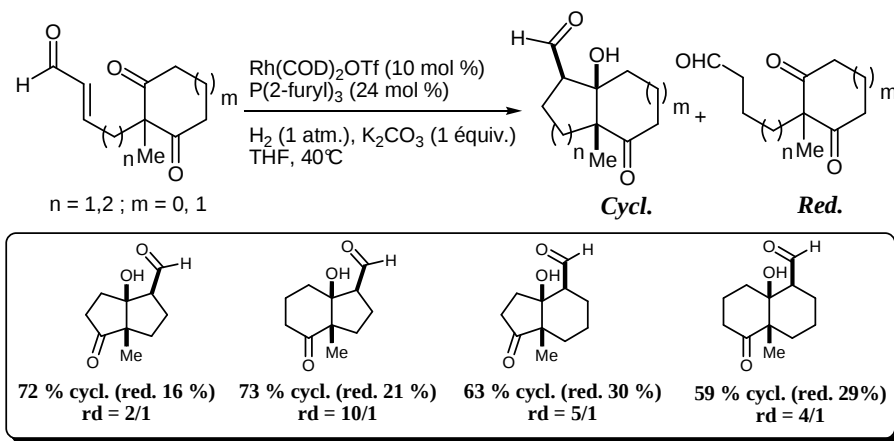
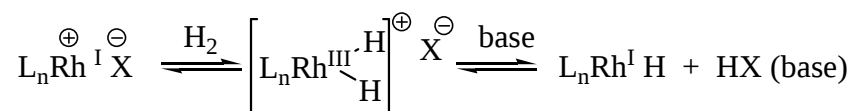


Schéma 50

Les différents bicycles sont obtenus avec d'assez bons rendements et des sélectivités moyennes à bonnes. L'influence de la base sera discutée lors de la proposition du cycle catalytique.

II.2.2.3. Cycle catalytique proposé

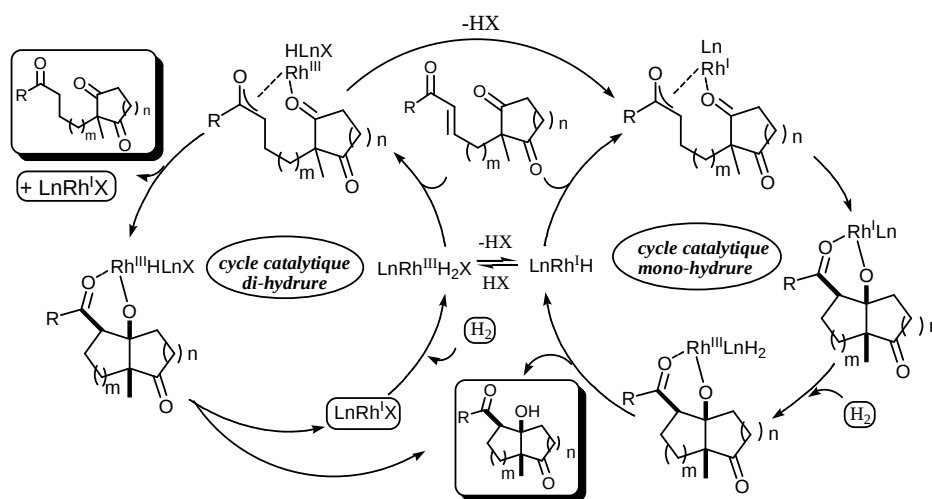
L'espèce active est générée par rupture hétérolytique du dihydrogène par le complexe cationique de rhodium (I) en présence d'une base (Équation 5).



Équation 5

Cette activation est réalisée en deux étapes : tout d'abord par addition oxydante du dihydrogène sur le complexe cationique de rhodium (I), puis par élimination réductrice, assistée par une base (K_2CO_3) de HX et du complexe dihydrure formé.^{62, 63}

Le **Cycle catalytique 5** suivant a été proposé pour expliquer la formation des adduits aldol mais aussi le produit résultant de la réduction 1,4 de l'accepteur de Michael en absence de K_2CO_3 .



Cycle catalytique 5

En absence de base : le complexe de rhodium $LnRh^I X$ génèrait le complexe dihydrure $LnRh^{III}H_2X$ par addition oxydante de H_2 qui ensuite réduirait l'énone par hydrométallation pour former l'énolate de rhodium.

Deux réactions compétitives pourraient ensuite avoir lieu :

- ✱ l'aldolisation intramoléculaire qui conduirait à la formation du composé bicyclique.

- ✱ L'élimination réductrice qui fournirait le produit de réduction conjuguée.

Ces deux réactions régénèreraient ensuite le catalyseur.

En présence de base : le complexe dihydruure $\text{LnRh}^{\text{III}}\text{H}_2\text{X}$ peut former le complexe monohydruure $\text{LnRh}^{\text{I}}\text{H}$ en présence d'une base. Cette espèce active, permettrait de générer l'énolate de rhodium. Contrairement au mécanisme dihydruure, seule l'aldolisation intramoléculaire peut ensuite avoir lieu et conduire au produit cyclisé selon le mécanisme monohydruure.

II.2.3. Conclusions

Les réactions domino de réduction–aldolisation catalysées par des complexes de rhodium en présence d'un organosilane ou de dihydrogène moléculaire comme source d'hydruure ont conduit à la formation de divers cycles et bicycles. Les diastéréosélectivités observées sont en général bonnes voire excellentes dans certains cas.

De plus, diverses investigations ont été menées afin de mieux comprendre les mécanismes de ces réactions.

II.3. Réactions domino catalysées par des complexes de cuivre

II.3.1. Historique

L'étude de la réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire catalysée par une complexe de cuivre a débuté en 1998 par Chiu qui s'intéressait à la synthèse de l'acide pseudolarique A.⁶⁵ Ce diterpénoïde, extrait de l'écorce de *Pseudolarix kaemferi* Gordon mais aussi du *Tujinpi*, est connu pour ses vertus thérapeutiques contre les infections de la peau en médecine traditionnelle chinoise (**Figure 6**).⁶⁶

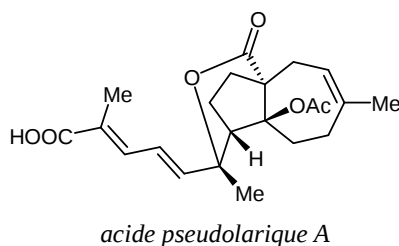


Figure 6

Des études récentes ont montré que l'acide pseudolarique A possède également une cytotoxicité vis-à-vis de certaines cellules cancéreuses *in vitro*,⁶⁷ une activité antifongique *in vivo*⁶⁸ et a aussi des effets contraceptifs sur les souris.⁶⁹ Ce diterpénoïde apparaît comme étant un bon candidat pour le développement de nouvelles thérapeutiques.

Chiu a proposé alors une voie de synthèse avec une étape clef de cyclisation faisant intervenir le réactif de Stryker $[PPh_3CuH]_6$ pour la construction du squelette bicyclique 7/5 (**Schéma 51**).

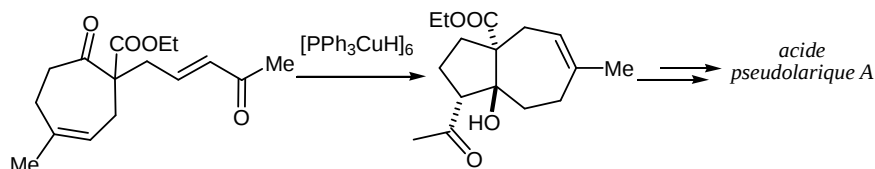


Schéma 51

II.3.2. Réactif de Stryker

Le réactif de Stryker, caractérisé par Churchill et Obsborn en 1971, est un complexe hexamérique stable de cuivre.^{70, 71} Celui-ci a été utilisé pour la première fois par le groupe de Stryker⁷² en quantité stœchiométrique pour la réduction conjuguée d'énone, d'énal et d'énolate. Cette espèce hexamérique a ensuite pu être utilisée en quantité catalytique soit en présence de dihydrogène⁷³⁻⁷⁶ soit en présence d'organosilane.⁷⁷ Sa grande chimiosélectivité a rendu ce réactif très attractif en synthèse organique comme par exemple en réduction-1,4 énantiosélective.⁷⁸ Le développement de différentes méthodes de préparation du réactif de Stryker a été rapporté dans la littérature au cours de ces dernières années.⁷⁹⁻⁸¹

II.3.3. Réaction domino de réduction-aldolisation en présence d'une quantité stœchiométrique de réactif de Stryker $[PPh_3CuH]_6$

II.3.3.1. Premiers développements

A partir de 2001, le groupe de Chiu⁸² a développé la méthode de réduction-aldolisation pour la synthèse de divers cycles et bicycles en présence d'une

quantité stœchiométrique de réactif de Stryker à basse température (Schéma 52).

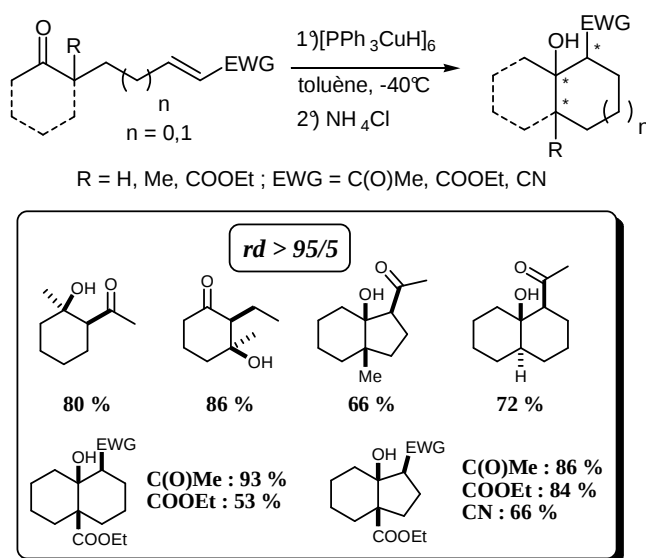


Schéma 52

Tous les cycles sont obtenus avec une excellente diastérosélectivité >95/5. Les bicycles 6/5 ont été obtenus avec de bons rendements (66-86 %). Il est à noter que de petites quantités de produits résultant de la réduction conjuguée ont été isolées (5 à 11 %). Des bicycles 6/6 ont également été générés avec 37 % de produit de réduction conjuguée lorsque le groupement électro-attracteur est une fonction ester.

La formation de cycle à 4 ou à 7 n'a pas été possible. Seuls, les produits de réduction–1,4 ont été isolés.

De plus, Chiu a montré que la stéréochimie de la jonction de cycle dépendait de la température (Schéma 53).

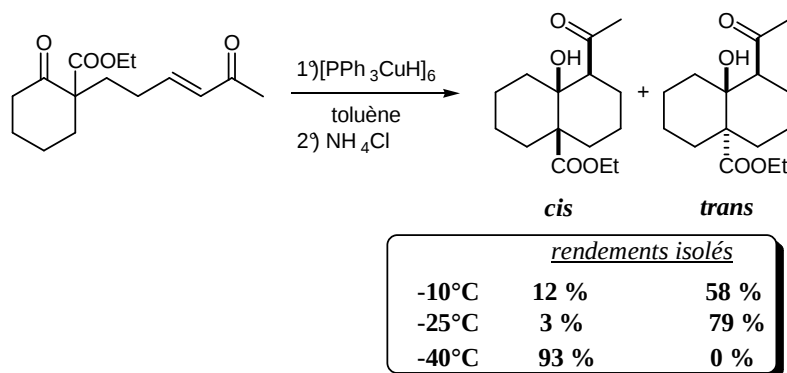


Schéma 53

En effet, les produits *cis* et *trans* sont obtenus respectivement à -40°C et -25°C. L'isomère *cis* apparaît comme étant le produit cinétique et le diastéréoisomère *trans* comme étant le produit thermodynamique.

De plus, à -40°C, l'isomère *cis* est toujours isolé que la double liaison de l'accepteur de Michael soit *Z* ou *E*. Il a toutefois été observé que la réaction était beaucoup plus lente dans le cas du produit *Z* (après 18 h, $\text{rdt}_{\text{trans}} = 41 \%$, $\text{rdt}_{\text{cis}} = 84 \%$).

II.3.3.2. Réaction intramoléculaire de réduction–Henry

Chiu a ensuite décrit la première réaction domino intramoléculaire de nitroalcènes^{f-83} en présence du complexe de Stryker (**Schéma 54**).⁸⁴

^f La réduction 1,4 énantiosélective de nitroalcène catalysée par un complexe chiral de cuivre a été décrit par Carreira en 2003 avec ee = 66 à 94 %.

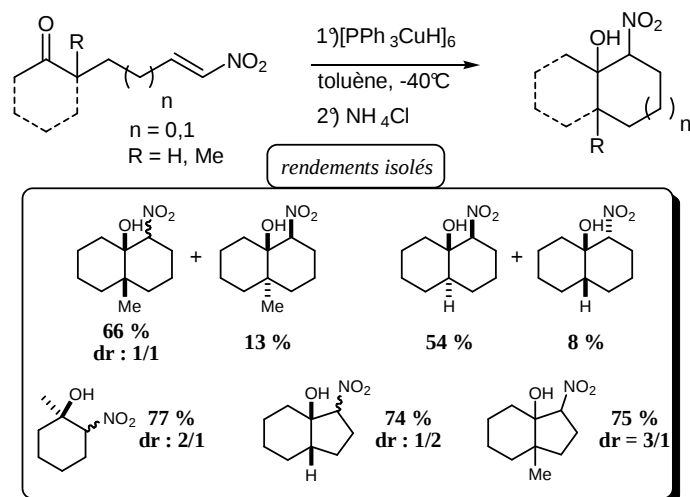


Schéma 54

Des nitroalcools cycliques et bicycliques 6/6, 6/5 sont ainsi obtenus après 4 h de réaction avec de bons rendements. Néanmoins, la diastéréosélectivité est moins élevée que pour les cétones conjuguées. Il a été observé que le rapport diastéréoisomérique varie au cours du temps. Les auteurs supposent que l'acidité de l'hydrogène en α rend la réaction nitroaldol plus réversible et donc tend vers la formation des produits thermodynamiques.

De plus, le nitroalcane mis dans les conditions de la réaction cyclise pour former le nitroalcool après 8 h à température ambiante sous la forme de deux diastéréoisomères (Schéma 55).

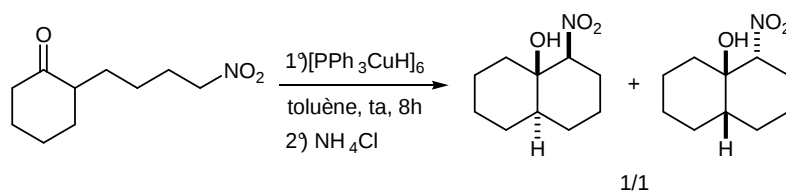


Schéma 55

Cette observation est assez surprenante au vu de ce qui est connu dans la littérature sur la faible basicité du complexe de Stryker.

II.3.4. Réaction domino de réduction–aldolisation des alcynediones en présence du complexe de Stryker

En 2004, le groupe de Chiu a étudié le développement de la réaction de réduction–aldolisation intramoléculaire sur des ynones en présence d'une quantité stœchiométrique ou catalytique de complexe de Stryker. Cette réaction conduit formellement aux adduits de Morita–Baylis–Hillman.⁸⁵

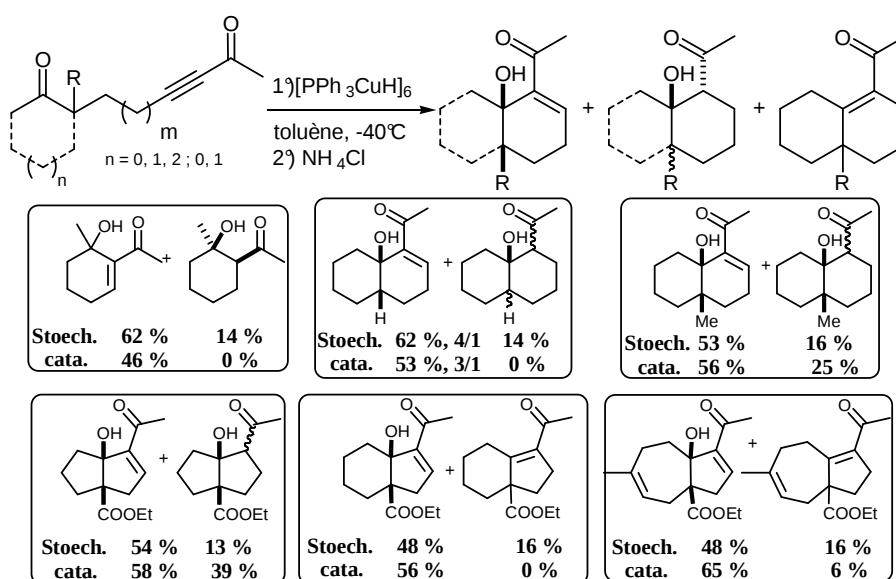


Schéma 56

Le complexe de Stryker s'est montré réactif vis-à-vis des ynones qui ont conduit dans la majorité des cas à la formation des cycles :

Les cycles à 6 et le bicyclic 5,5 ont été obtenus avec un rendement moyen de 50 % en présence du produit cyclisé réduit (0-39 %) que se soit en présence d'une quantité stœchiométrique ou catalytique d'hydruure de cuivre hexamérique.

La formation des bicyclics 6,5 et 7,5 a permis d'isoler les adduits de Baylis–Hillman avec de meilleurs rendements en catalytique qu'en stœchiométrique. Des bicyclics réduits ont également été isolés au cours de la réaction. Les auteurs supposent qu'une sur-réduction des adduits de Baylis–Hillman pourrait avoir lieu. En effet, en présence d'un excès d'agent réducteur ou lorsque les adduits de Baylis–Hillman sont remis dans les conditions de la réaction, ces composés réduits sont isolés et deviennent même les produits majoritaires.

II.3.5. Application à la synthèse de la lucinone

La réaction domino de réduction conjuguée–cyclisation aldol en présence du complexe de Stryker a été employée comme étape clef pour la synthèse totale de la lucinone (**Figure 7**).⁸⁶

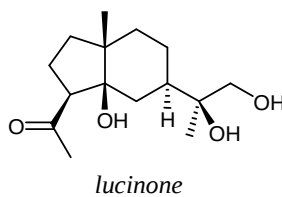


Figure 7

La lucinone a été isolée en 1995 de *Jasonia glutinosa*, une plante médicinale traditionnelle de la péninsule ibérique utilisée comme antispasmodique.⁸⁷

II.3.5.1. Analyse rétrosynthétique

La lucinone peut être obtenue à partir de bicyclic 6,5 généré par réaction intramoléculaire de réduction–aldolisation développé par Chiu. L'énone peut quant à elle être synthétisée à partir de la dihydrocarvone (**Schéma 57**).

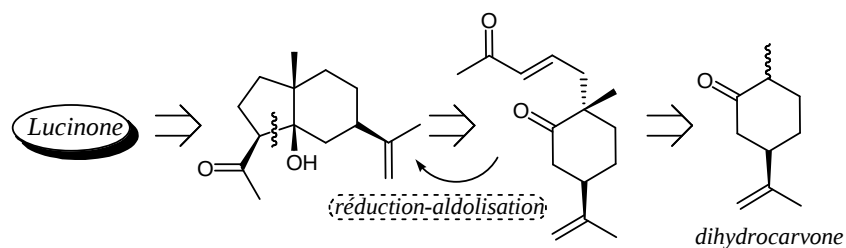


Schéma 57

II.3.5.2. Synthèse de l'énone

L'énone est synthétisée en 6 étapes à partir de l'hydroxycarvone avec un rendement global de 35 % (**Schéma 58**). La chaîne latérale est introduite par alkylation de l'énamine avec la vinylsulfone, qui est ensuite homologuée pour former l'énone.

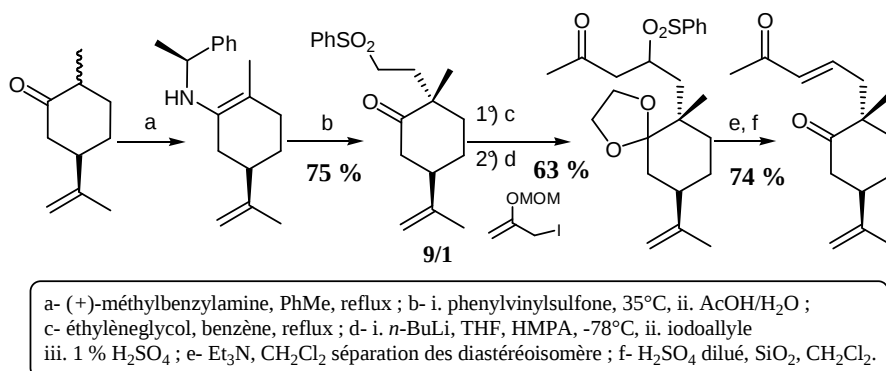


Schéma 58

II.3.5.3. Cyclisation de l'énone

Le traitement de l'énone avec deux équivalents de réactif de Stryker dans le toluène entre 0°C et température ambiante conduit à la formation du produit cyclisé avec un excellent rendement et un total contrôle de la diastéréosélectivité (Schéma 59).

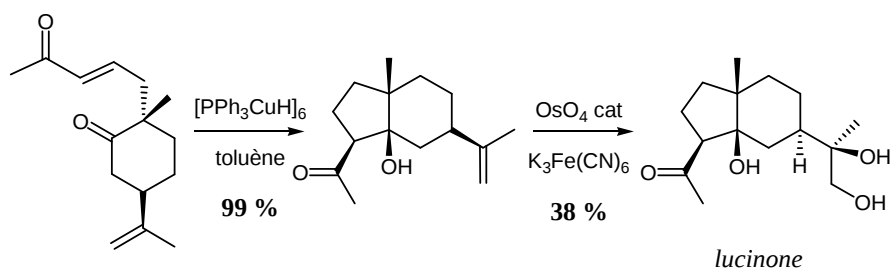


Schéma 59

La dernière étape de la synthèse est une dihydroxylation de l'oléfine terminale. Un mélange de deux diastéréoisomères (rdt_{global} = 95 %, rd = 2/3)

est alors obtenu dans lequel la Lucinole est l'isomère minoritaire (rdt = 38 %). Des optimisations ont été tentées en dihydroxylation asymétrique par la méthode de Sharpless mais des résultats analogues ont malheureusement été obtenus.

II.3.6. Réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire catalysé par le système $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /diphosphine

II.3.6.1. Synthèse de β -hydroxylactones

II.3.6.1.1. Etude du système en présence d'une diphosphine

En 2005, le groupe de Lam a débuté l'étude de la réduction–aldolisation intramoléculaire d'énolate catalysée par un complexe de cuivre en présence d'une diphosphine.⁸⁸

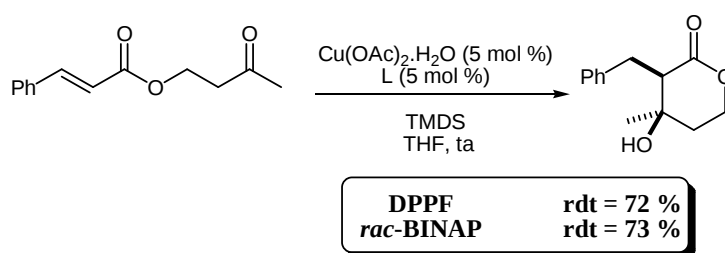


Schéma 60

Un criblage de sels de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuF_2 , $\text{Cu}(\text{acac})_2$), de silanes (PMHS, TMDS) et de diphosphines (DPPE, DPPB,

DPPF, *rac*-BINAP, *S,S*-Et-DuPHOS) a été réalisé pour conduire à la formation de la β -hydroxylactone avec de très bons rendements sous la forme d'un seul diastéréoisomère présenté dans le **Schéma 60**.

Une série de cycles à 5 et 6 chaînons a été obtenu grâce au système optimisé avec une bonne voire une excellente diastéréosélectivité (**Schéma 61**).

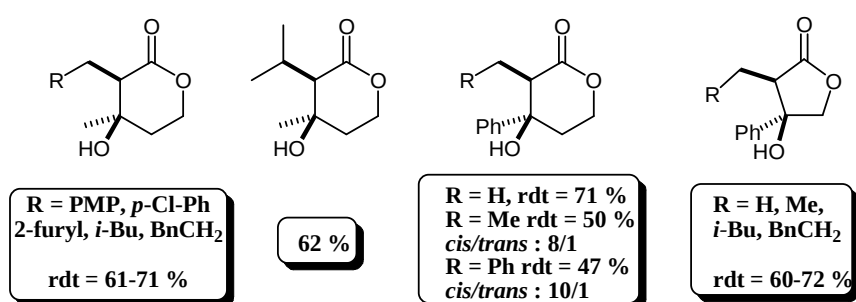


Schéma 61

II.3.6.1.2. En série énantio pure

Le système a ensuite été développé en combinaison avec une diphosphine chirale sur divers substrats énoates (**Schéma 62**).

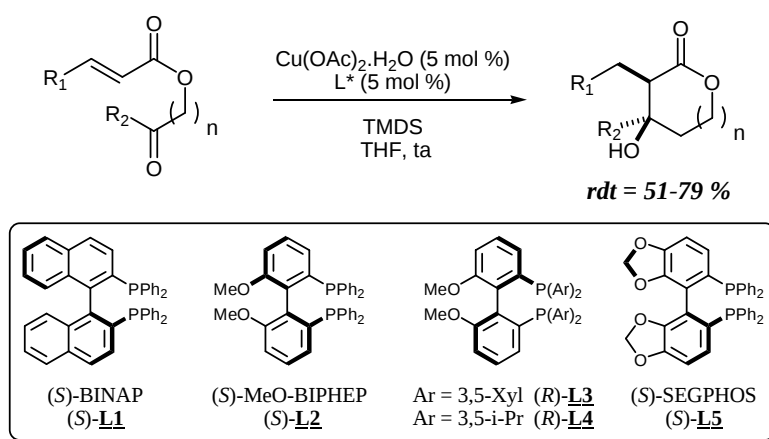
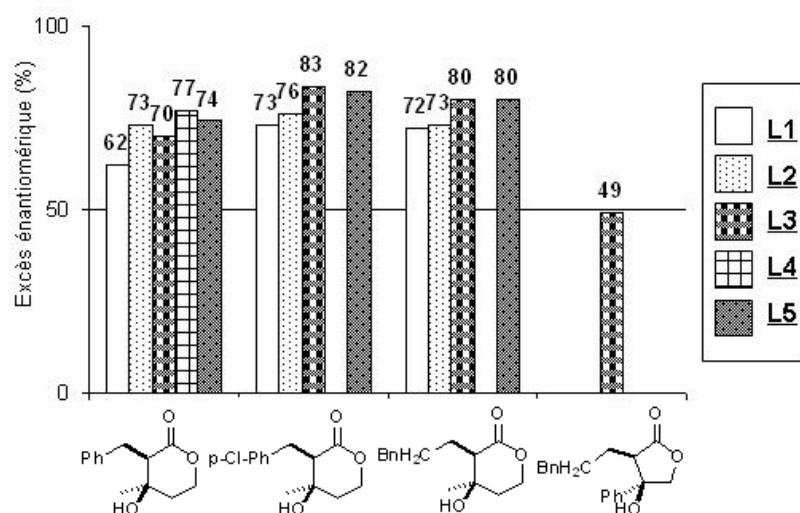


Schéma 62

Les résultats obtenus sont présentés dans le **Graphique 1** suivant :



Graphique 1

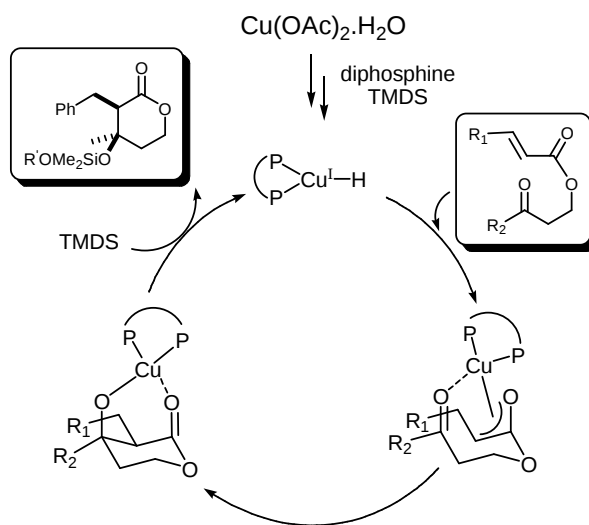
Les différents cycles à 5 et 6 chaînons ont été générés en général avec de bons rendements, de l'ordre de 65 %, sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Les excès énantiomériques obtenus sur les lactones à 6 chaînons varient de 62 à 83 %. Les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues en présence du ligand de la famille de la MeO-BIPHEP **L3** et le ligand de Takasako (S)-SEGPHOS **L5**.

La lactone à 5 chaînons a été isolée avec un rendement plus faible de 51 % et un excès énantiomérique de 49 %.

II.3.6.1.3. Cycle catalytique postulé

Les auteurs supposent le passage par les différents intermédiaires décrits dans le **Cycle catalytique 6**:



Cycle catalytique 6

L'espèce active est supposée être un hydruure de cuivre (I) généré *in situ* par réduction du Cu^{II} en Cu^{I} , suivie par une complexation de la diphosphine. La réduction conjuguée de l'énolate conduit à la formation d'un énoate de cuivre de configuration Z qui va cycliser pour former l'alcoolate de cuivre correspondant. L'espèce active est régénérée par métathèse de liaisons σ avec le silane et une libération concomitante de la β -silyloxylactone.

II.3.6.2. Synthèse d'hydroxypipéridinone

En 2005, le groupe de Lam⁸⁻⁸⁹ a décrit la synthèse diastéréosélective de diverses hydroxypipéridonones catalysée par $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{diphosphine}$.⁹⁰

II.3.6.2.1. A partir d'acrylamides achiraux

Tout d'abord, divers amides substitués ont été testés en réaction domino en présence de 5 mol % de $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{DPPF}$ en présence de 1 équivalent de TMDS dans le tétrahydrofurane à température ambiante (**Schéma 63**).

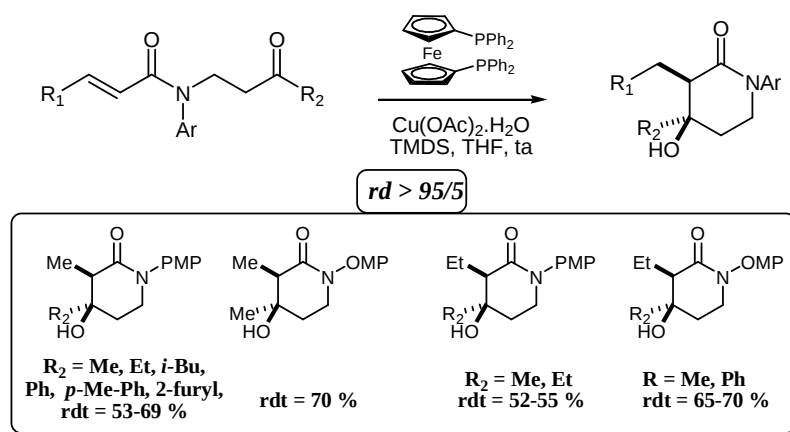


Schéma 63

⁸ La réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par du $\text{Co}(\text{acac})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en présence d'une quantité stœchiométrique de Et_2Zn comme agent réducteur a été rapportée par Lam en 2006 et a conduit à la formation de β -hydroxypipéridinones avec de bonnes voire excellentes diastéréosélectivités ($rd = 9/1$ à $>19/1$).

Toutes les pipéridinones sont obtenues avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité >95/5. Il a été remarqué que la réaction sur les acrylamides non-substitués étaient plus rapide que sur les crotonamides.

II.3.6.2.2. A partir d'acrylamides chiraux

Des acrylamides substitués chiraux ont ensuite été engagés en réaction domino et ont conduit à la formation de cycles et d'un bicycle à 6 chaînons (Schéma 64).

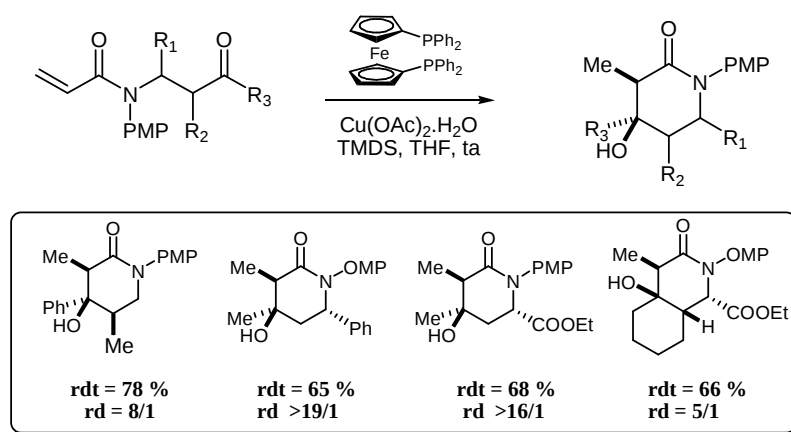


Schéma 64

L'acrylamide substitué par un méthyle en α de la cétone forme l'amide cyclique dans un rapport 8/1 en faveur du diastéréoisomère *cis*. Les β -amidocétone énantiomériquement enrichies obtenues par réaction de Mannich catalysée par la *L*-proline ont conduit à de modestes sélectivités dans le cas du bicyclo (rd = 5/1) à d'excellentes inductions asymétriques 1,2 et 1,3 (rd > 16/1).

II.4. Conclusions et objectifs de la thèse

II.4.1. Conclusions

Au cours de ce premier chapitre, nous avons passé en revue les différents systèmes catalytiques mis au point pour la réaction domino de réduction–aldolisation en présence d'un hydrure ou d'hydrogène moléculaire comme agent réducteur en version inter– et en intramoléculaire.

Cette réaction présente l'avantage de former plusieurs liaisons dans un "seul pot" et ainsi d'éviter d'avoir à générer le nucléophile dans une étape préalable comme il est d'usage pour les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama.

Le criblage à haut débit a permis d'évaluer le potentiel de certains systèmes catalytiques en réaction domino de réduction–aldolisation et a conduit au développement de systèmes au rhodium et à l'iridium efficaces tant au niveau de la diastéréo– que de l'énantiosélectivité. Ces méthodologies ont ensuite été appliquées avec succès en synthèse de produits naturels.

Par la suite, le groupe de Nishiyama a apporté des améliorations notables des sélectivités quant à l'utilisation de complexes chiraux de rhodium en réaction domino.

De plus, de récents travaux en présence de complexe d'indium se sont montrés particulièrement prometteurs.

La formation de divers cycles de manière sélective a également été réalisée ces dernières années par l'utilisation de complexes de cobalt, de rhodium et de cuivre. Ces méthodologies sont particulièrement intéressantes pour le développement de synthèses asymétriques de molécules biologiquement actives.

II.4.2. Objectifs de la thèse

Au cours de ces dernières années, l'utilisation du potentiel de réduction des hydrures de cuivre a fait l'objet de nombreuses investigations et s'est montré particulièrement efficace en hydrogénation de dérivés carbonylés α,β -insaturés (travaux de Stryker), en hydrosilylation asymétrique de cétones conjuguées et d'esters α,β -insaturés (travaux de Buchwald et Lipshutz) et également en réduction–1,2 de cétones prochirales (travaux de Riant et Lipshutz).^{91, 92}

Au vu des divers travaux rapportés dans la littérature et du savoir faire du laboratoire, il nous a paru intéressant d'étudier et de développer une méthode efficace pour la réduction–aldolisation concomitante, inter– et intramoléculaire, entre des accepteurs de Michael et divers électrophiles, catalysée par un complexe chiral de cuivre, en présence d'un organosilane comme agent réducteur (**Schéma 65**).

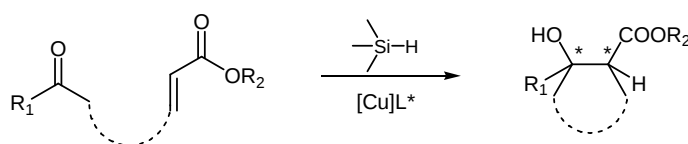
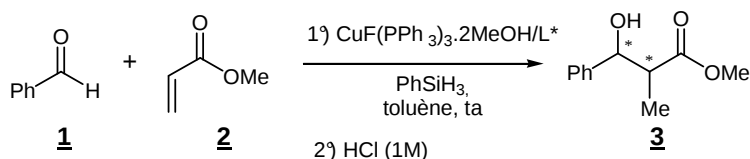


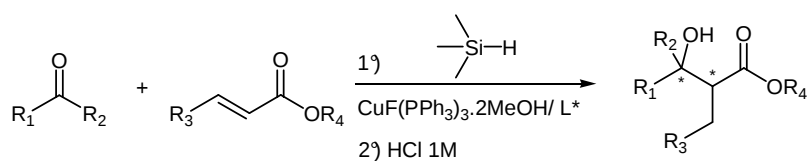
Schéma 65

- ✿ Pour cela, il nous fallait d'une part, étudier le potentiel du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{L}^*$, développé au laboratoire dans la cadre de réduction de cétones prochirales, en réaction domino sur un système modèle entre le benzaldéhyde et l'acrylate de méthyle (**Schéma 66**).

**Schéma 66**

Ensuite, un criblage à moyen débit des différents paramètres nous permettrait d'optimiser les conditions réactionnelles (ligands, solvants, températures...).

- ✿ D'autre part, il nous semblait également intéressant d'étendre la réaction à différents accepteurs de Michael et divers électrophiles afin d'élargir le champ d'application de la méthode (**Schéma 67**).

**Schéma 67**

- ✿ Enfin, le développement de la réaction domino de réduction-aldolisation en intramoléculaire nous permettrait d'utiliser cette méthodologie comme étape clef pour la synthèse de molécules biologiquement actives (**Schéma 68**).

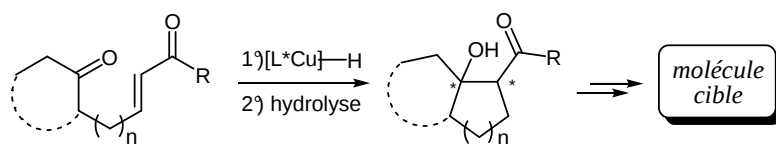


Schéma 68

La recherche de systèmes catalytiques efficaces, peu onéreux et assez stables ainsi que leurs applications en synthèse restent en effet, une voie attrayante pour ce type de transformation.

**CHAPITRE 2 : Réaction domino
de réduction – aldolisation
intermoléculaire.**

I. Description du système

I.1. Choix du système

Au cours de ces dernières années, notre laboratoire a développé une méthode de réduction énantiosélective de cétones prochirales catalysée par le complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / diphosphine en présence d'un silane comme agent réducteur (**Schéma 69**).⁹³⁻⁹⁵

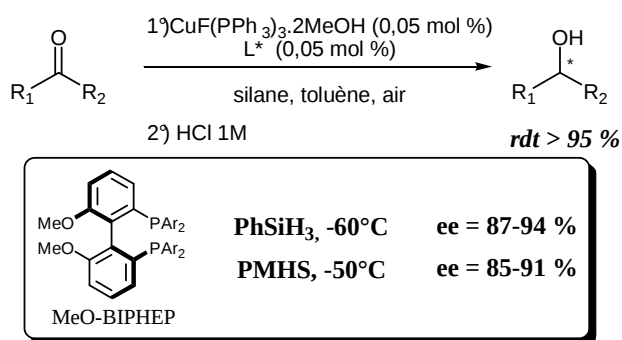


Schéma 69

L'hydrosilylation des cétones prochirales a conduit à la formation des alcools chiraux avec de bonnes à d'excellentes énantiosélectivités, à basse température, avec la famille du ligand MeO-BIPHEP.

De plus, Mori^{96, 97} et Hosomi⁹⁸ ont démontré que le complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{EtOH}$ est une source de cuivre tout à fait efficace pour effectuer la réduction-1,4 de fonctions d'énones ou d'énoates (**Schéma 70**).

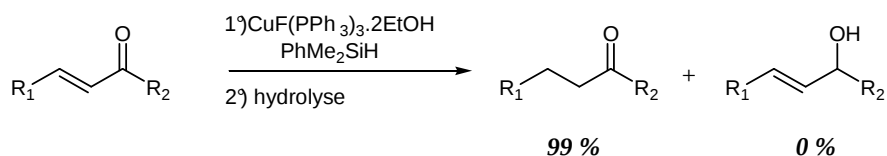


Schéma 70

Ce complexe est en effet hautement chimiosélectif vis-à-vis de la réduction-1,4 par rapport à la réduction-1,2.

Au vu des résultats de la littérature, il nous a paru tout à fait opportun d'utiliser le système développé au laboratoire à la réaction domino de réduction-aldolisation asymétrique (**Schéma 71**).

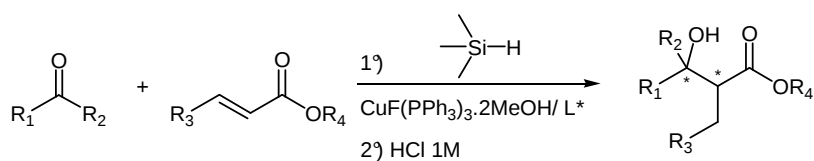


Schéma 71

I.2. Enjeux et problématiques

Au cours d'études mécanistiques menées au laboratoire^h dans le cadre de la réduction de cétone, il a été montré que l'espèce active, supposée être un hydruure de cuivre, est formée en deux étapes (**Schéma 72**) :

^h N. Mostefai, *thèse de doctorat de l'Université catholique de Louvain soutenue le 22 juin 2007*.

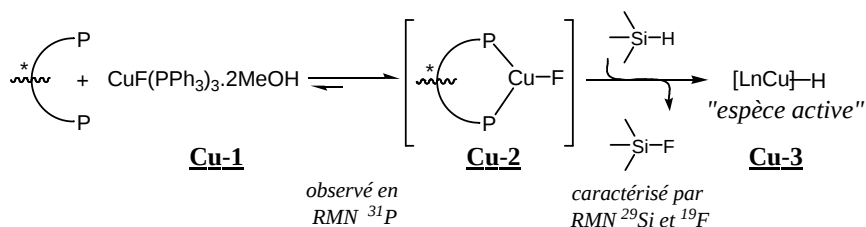
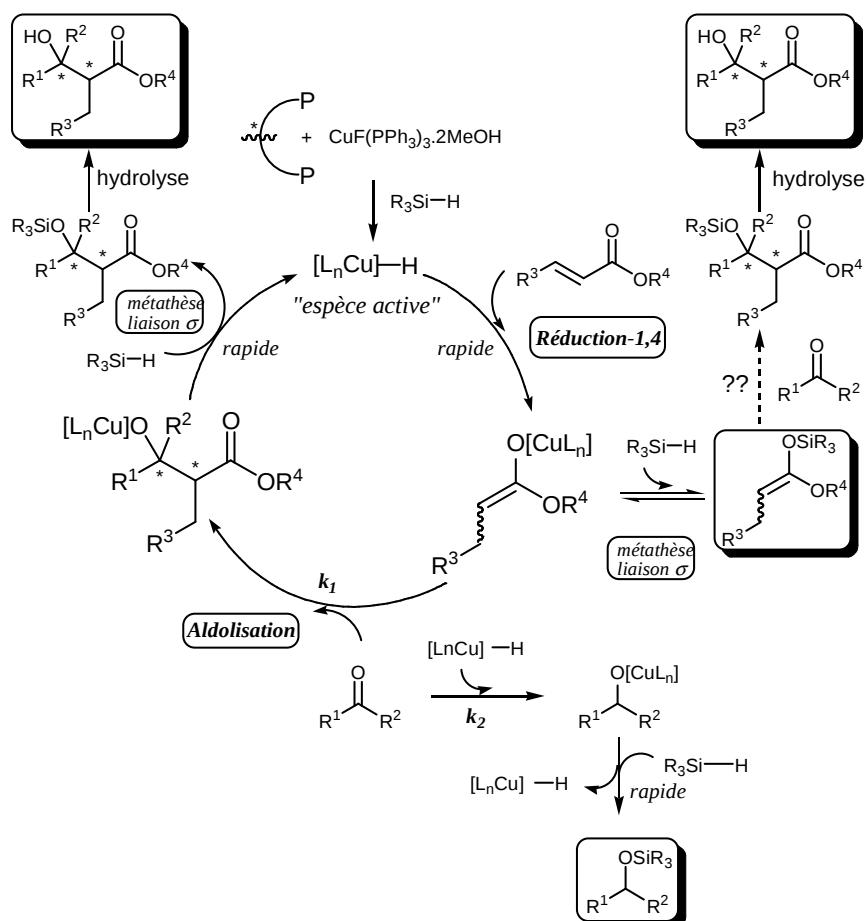


Schéma 72

Tout d'abord, un équilibre d'échange s'établit entre la diphosphine et le pré-catalyseur $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ **Cu-1**. La triphénylphosphine en échange rapide avec le système reste dans la sphère de coordination du complexe. L'ajout de silane permet ensuite de générer l'espèce active **Cu-3** dont la structure reste encore à déterminer.

Dans le cadre de notre étude, l'espèce active va tout d'abord réduire l'ester α,β -insaturé. Le O- ou C-énolate de cuivreⁱ⁻⁹⁹⁻¹⁰¹ ainsi généré peut réagir avec l'électrophile pour former l'alcoolate de cuivre. La métathèse de liaisons σ entre le silane et l'alcoolate de cuivre régénère ensuite l'espèce active et libère l'alcool silylé. L'hydrolyse fournit alors le β -hydroxyester (**Cycle catalytique 7**).

ⁱ La formation d'une espèce diénolate métallique à partir d'éther d'énol silylé et de complexe de cuivre (I) a été étudiée et observé par Carreira et Campagne.



La chimio-, diastéréo- et énantiosélectivité représentent les enjeux majeurs de cette étude :

- Tout d'abord, il faut pouvoir contrôler la chimiosélectivité vis-à-vis de la réduction-1,2 possible de l'électrophile ($k_1 > k_2$).
- Ensuite, il faut pouvoir induire un parfait contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité au cours de l'étape d'aldolisation (étape énantiodiscriminante).

- ✱ Enfin, la réaction d'aldolisation doit être plus rapide que la formation de l'éther d'énol silylé qui peut se former par métathèse de liaison σ avec le silane. En effet, cette réaction peut d'une part, représenter une voie de désactivation du nucléophile généré. D'autre part, cet éther d'énol silylé s'il est assez réactif, peut réagir avec l'aldéhyde selon une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama. Cette voie conduirait de manière compétitive aux adduits aldol sous la forme d'un mélange racémique.

C'est dans ce contexte que nous avons débuté cette étude de la réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre (I) en présence d'une quantité stœchiométrique d'un organosilane.

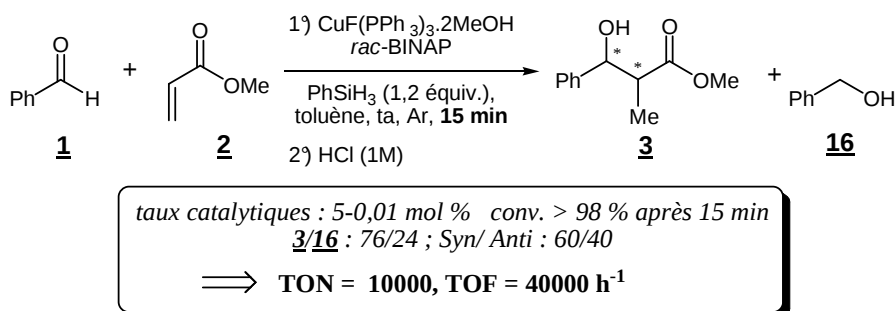
Au cours de ce chapitre, une première partie consacrée à l'étude préliminaire du système sera tout d'abord présentée. L'optimisation de divers paramètres comme le ligand chiral et la température sera ensuite abordée.

L'application de la réaction dans les conditions optimisées à divers électrophiles (aldéhydes et cétones) sera finalement exposée.

II. Travaux préliminaires

II.1. Activité du système

La réactivité du système a été étudiée en utilisant le benzaldéhyde **1** et l'acrylate de méthyle **2** comme substrat modèle en présence du précatalyseur $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / *rac*-BINAP *rac*-**L1** et du phénylsilane (Schéma 73).^j



Sch\u00e9ma 73 : R\u00e9action selon la proc\u00e9dure g\u00e9n\u00e9rale A.

Le premier test r\u00e9alis\u00e9 en pr\u00e9sence de 5 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / *rac*-BINAP a conduit \u00e0 la formation de l'adduit aldol avec un rapport diast\u00e9roisom\u00e9rique de 60/40 en faveur du produit *Syn* en pr\u00e9sence de 24 % d'alcool benzylique.

Le taux catalytique a ensuite \u00e9t\u00e9 diminu\u00e9 de 5 \u00e0 0,01 mol %. Dans tous les cas, la conversion atteint 98 % apr\u00e8s seulement 15 min. Le syst\u00e8me appara\u00eet donc comme \u00e9tant tr\u00e8s actif \u00e0 temp\u00e9rature ambiante : Un TON de 10000 et

^j C. Chausteur, *M\u00e9moire de licence en Science Chimique de l'Universit\u00e9 catholique de Louvain soutenu en juin 2005*.

un TOF de 40000 h⁻¹ sont en effet atteints pour un taux catalytique de 0,01 mol % après 15 min de réaction.

De plus, la quantité d'alcool benzylique formé au cours de la réaction a pu être diminuée jusqu'à 14 % lorsque 2 équivalents d'acrylate sont employés.

La réaction a ensuite été menée en présence de 0,01 mol % de CuF(PPh₃)₃•2MeOH / (S)-BINAP. Les adduits aldol ont alors été isolés avec un rapport diastéréoisomérique moyen de 60/40 en faveur de l'isomère *Syn* et un excès énantiomérique tout à fait encourageant de 45 % (ee_{Anti} = 0 %).

La réaction a également été testée sur le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** comme électrophile (**Schéma 74**) :^k

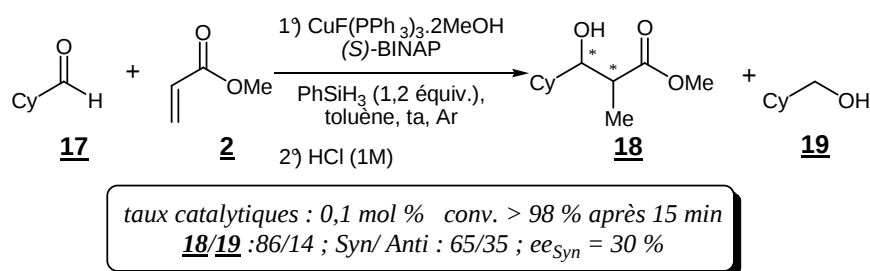


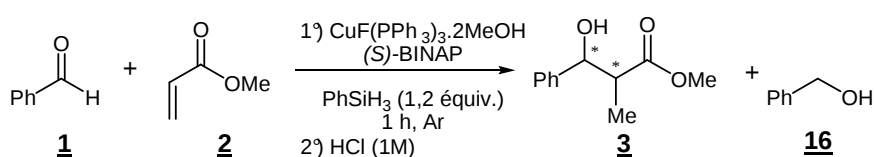
Schéma 74 : Réaction selon la procédure générale A.

L'adduit **18** a été obtenu avec une excellente conversion après seulement 15 min de réaction sous la forme de deux diastéréoisomères (*Syn/Anti* : 59/41). Le produit *Syn* majoritaire est isolé avec un excès énantiomérique de 30 %.

^k Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec O. Chuzel.

II.2. Influence du solvant

Plusieurs solvants ont ensuite été testés afin d'évaluer leur influence sur la réactivité mais aussi sur la chimio- et la diastéréosélectivité (**Tableau 7**) :



Entrée	Solvant	Temp.	Conv.	3/16	Syn/Anti	ee _{Syn}
1 ^a	PhMe	ta	98 %	86/14	60/40	45 %
2 ^a	THF	ta	97 %	89/11	63/37	35 %
3 ^a	PhCl	ta	96 %	90/10	62/38	38 %
4 ^{a,b}	CH_3CN	ta	74 %	85/15	63/37	15 %
5 ^c	PhMe	0°C	95 %	91/9	60/40	44 %
6 ^c	PhMe	-30°C	86 %	87/13	55/45	46 %

^a en présence de 0,01 mol % de $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / (S)-BINAP (**procédure générale A**). ^b Après 12 h de réaction. ^c en présence de 0,1 mol % de $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / (S)-BINAP (**procédure générale A**).

Tableau 7

Une légère augmentation de la chimiosélectivité a été observée dans le tétrahydrofurane et le chlorobenzène. Cependant, ils semblent peu influencer la diastéréosélectivité (entrées 1 *versus* 2 et 3).

Une conversion de seulement 74 % est observée dans l'acétonitrile après 12 h, la réaction est donc plus lente dans ce solvant (entrée 4).

Il est à noter qu'une diminution de la température dans le toluène permet d'augmenter la quantité d'adduit par rapport à l'alcool benzylique (entrées 1, 5 et 6).

II.3. Variations du rapport diastéréoisomérique

Nous avons ensuite essayé d'influencer le rapport diastéréoisomérique soit en variant l'acrylate, soit en ajoutant un acide de Lewis.

Ces deux paramètres peuvent en effet jouer un rôle important quant au contrôle de la diastéréosélectivité. L'état de transition pour cette réaction domino de réduction –aldolisation reste encore inconnu. Cependant, les travaux décrits dans la littérature sur les réactions d'aldolisation permettent de supposer le passage soit par un état de transition cyclique à 6 chaînons ; soit par un état de transition ouvert.

Dans le cas d'un état de transition cyclique de type Zimmermann-Traxler adopté au cours de certaines réactions aldol, la géométrie de l'énolate intermédiaire va induire la configuration de l'adduit aldol (**Schéma 75**) :

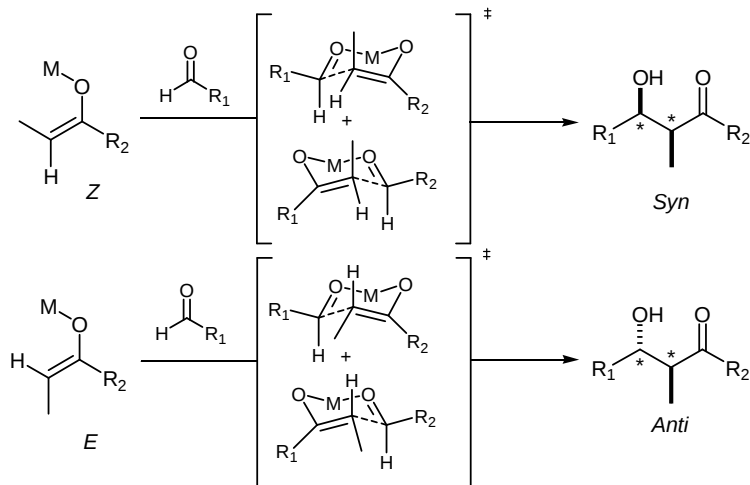


Schéma 75

L'encombrement de l'acrylate peut alors influencer la géométrie de l'énolate et par conséquent faire varier le rapport diastéréoisomérique.

Cependant, au vu de la faible acidité de Lewis du cuivre (I), un état de transition acyclique peut aussi être envisagé comme dans le cas des réactions aldol de type Mukaiyama entre des éthers d'énol silylé et des dérivés carbonylés en présence d'un acide de Lewis (**Schéma 76**).¹⁰²

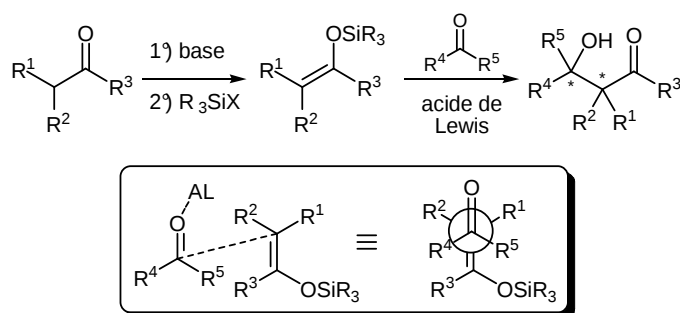


Schéma 76 : Réaction de type Mukaiyama

Dans le cadre de notre étude, l'ajout d'un acide de Lewis peut alors faire varier le rapport diastéréoisomérique (**Schéma 77**).

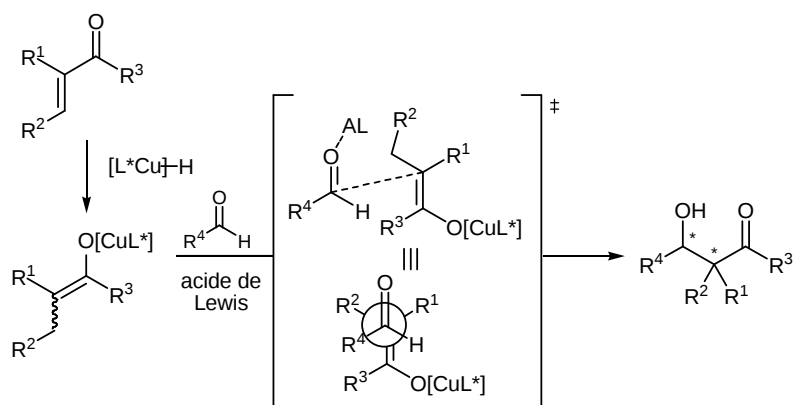
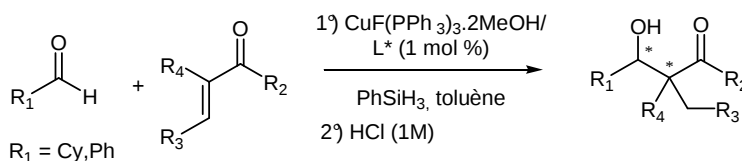


Schéma 77

Dans le cas de ce type d'état de transition, la géométrie de l'énolate intermédiaire importe peu. Ce sont des effets d'encombrement stérique et/ou des effets électroniques qui vont régir l'attaque de l'énolate sur l'électrophile.

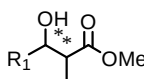
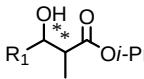
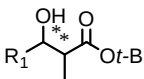
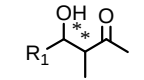
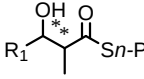
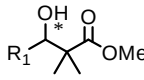
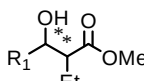
II.3.1. Variations de l'accepteur de Michael

Divers accepteurs de Michael substitués en α ou en β ont été engagés en réaction domino avec le benzaldéhyde **1** ou le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH} / \text{L}^*$ et de 1,2 équivalents de phénylsilane selon la **procédure générale A** (Équation 6).



Équation 6

Nous avons tout d'abord introduit une variation sur le motif ester en employant des acrylates plus encombrés (**Tableau 8**). Les adduits aldol ont alors été obtenus avec de bonnes conversions mais des chimiosélectivités assez modestes (entrées 2 à 6). De plus, le rapport diastéréoisomérique ne varie quasiment pas en fonction de l'encombrement sur l'ester que ce soit sur le dérivé du benzaldéhyde ou du cyclohexanecarboxaldéhyde (entrées 1 à 6).

Entrée	adduits	Conv. (%)	Adduit (%)	Syn/Anti ee _{Syn} (ee _{Anti})	
1		Ph ^a	98	86	60/40 45 (0)
2		Cy ^b	98	86	65/35 30 (0)
3		Ph ^a	95	52	57/43 35 (16)
4		Cy ^b	95	58	56/43 36 (25)
5		Ph ^a	96	82	60/40 30 (15)
6		Cy ^b	95	46	53/47 28 (17)
7		Ph ^a	96	8	-
8		Cy ^b	95	15	-
9		Ph ^a	0	-	-
10		Cy ^b	30	100	-
11		Ph ^a	96	24	-
12		Cy ^b	95	37	-
13		Ph ^a	96	32	-
14		Cy ^b	95	40	-

^a à ta, L* : S-BINAP. ^b à 0°C, L* : S-MeO-BIPHEP.

^a à ta, L* : S-BINAP. ^b à 0°C, L* : S-MeO-BIPHEP.

Tableau 8

La réaction sur la méthylvinylcétone a conduit à la formation majoritaire d'alcool résultant de la réduction de l'aldéhyde (entrées 7 et 8).

Nous avons également engagé en réaction le thioacrylate de propyle dont l'utilisation a été décrite dans la littérature pour permettre d'augmenter de manière significative les rapports diastéréoisomériques en réaction aldol. Dans notre cas, malheureusement, seuls les alcools correspondants ont été détectés avec de très faibles conversions (entrées 9 et 10). Il est possible d'envisager que la présence du thioester empoisonne et donc désactive le catalyseur.

Nous avons ensuite envisagé d'augmenter l'encombrement sur la double liaison de l'acrylate en testant le méthacrylate de méthyle (méthyle en α) et le crotonate de méthyle (méthyle en β). Les chimiosélectivités obtenues sont insuffisantes pour ces réactions (entrées 11 à 14 : de l'ordre de 30 %). L'encombrement en α et en β semble diminuer fortement la réactivité du nucléophile favorisant ainsi la réduction de l'aldéhyde en alcool correspondant.

II.3.2. Influence d'un acide de Lewis

La réaction domino de réduction–aldolisation a ensuite été réalisée en présence de 10 mol % d'acide de Lewis selon la **procédure générale A** (Schéma 78 ; Tableau 9).

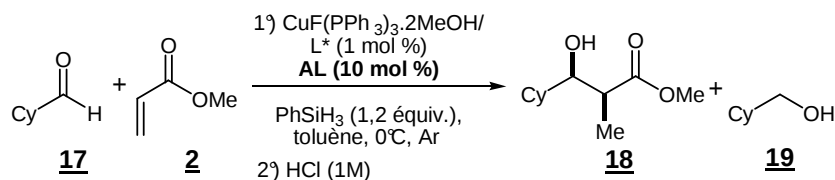


Schéma 78

Entrées	AL	Conv. (%)	18/19	Syn/Anti ee _{syn} (ee _{Anti})
1	-	98 %	62/38	59/41 41 (10)
2	LiBF ₄	98 %	50/50	59/41 40 (12)
3	Ti(Oi-Pr) ₄	98 %	53/47	61/39 35 (2)
4	Mg(OTf) ₂	0	-	-
5	Zn(OTf) ₂	0	-	-
6	La(OTf) ₃	0	-	-
7	Ce(OTf) ₃ .H ₂ O	0	-	-
8	Sm(OTf) ₃	0	-	-

Tableau 9

Les adduits **18** sont formés en présence de LiBF₄ et de Ti(Oi-Pr)₄. Cependant, les rapports diastéréoisomériques avec ou sans acide de Lewis sont identiques (entrées 2 et 3). De plus, une baisse de la chimiosélectivité a été observée en présence des acides de Lewis. Il est en effet tout à fait possible d'envisager que l'acide de Lewis rend l'aldéhyde encore plus électrophile, et donc est plus susceptible d'être réduit par le système catalytique.

Aucune réaction n'a eu lieu en présence des autres acides de Lewis (entrées 4 à 8). Ils semblent avoir eu un effet d'inhibition sur la réaction domino.

II.4. Bilans de l'étude préliminaire

L'étude préliminaire indique que le système catalytique est très actif à température ambiante (0,01 mol %). Les adduits ont été obtenus avec une assez bonne chimiosélectivité (86 % d'adduits). La diastéréosélectivité est quant à elle assez modeste mais peut être améliorée en diminuant la température. De plus le toluène apparaît comme étant le meilleur solvant pour cette réaction domino.

Des résultats similaires ont été obtenus sur le benzaldéhyde et sur le cyclohexanecarboxaldéhyde.

La variation de l'acrylate ou l'introduction d'un acide de Lewis ne semblent pas avoir d'effet sur la diastéréosélectivité.

III. Optimisations du système catalytique sur les aldéhydes comme électrophile

Suite aux premiers résultats encourageant obtenus sur la réactivité du système $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / BINAP, nous avons ensuite réalisé l'optimisation du système en étudiant notamment l'influence du ligand chiral, et de la température.

III.1. Criblage de ligands chiraux

Un grand nombre de ligands chiraux a été testé afin d'améliorer les différentes sélectivités de la réaction.

Les résultats de ce criblage seront présentés par famille de ligands (ou par rapport à leurs caractéristiques structurales) grâce à un graphique illustrant la chimiosélectivité (% d'adduit **18**), la diastéréosélectivité (rapport *Syn*/*Anti*) et également l'énantiosélectivité (ee_{Syn} et ee_{Anti}).

Cette étude a été réalisée sur l'acrylate de méthyle **2** et le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** comme substrats modèles. L'agent réducteur est le phénylsilane (1,2 équiv.) la réaction a lieu dans le toluène à 0°C en présence de 1 mol % de $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / L^* selon la **procédure générale B** (Équation 7).



Équation 7

III.1.1. Ligands atropoisomères

Les ligands atropoisomères de symétrie C_2 de type bisaryle de la famille de la MeO-BIPHEP¹ ont été évalués en réaction domino (**Figure 8**).

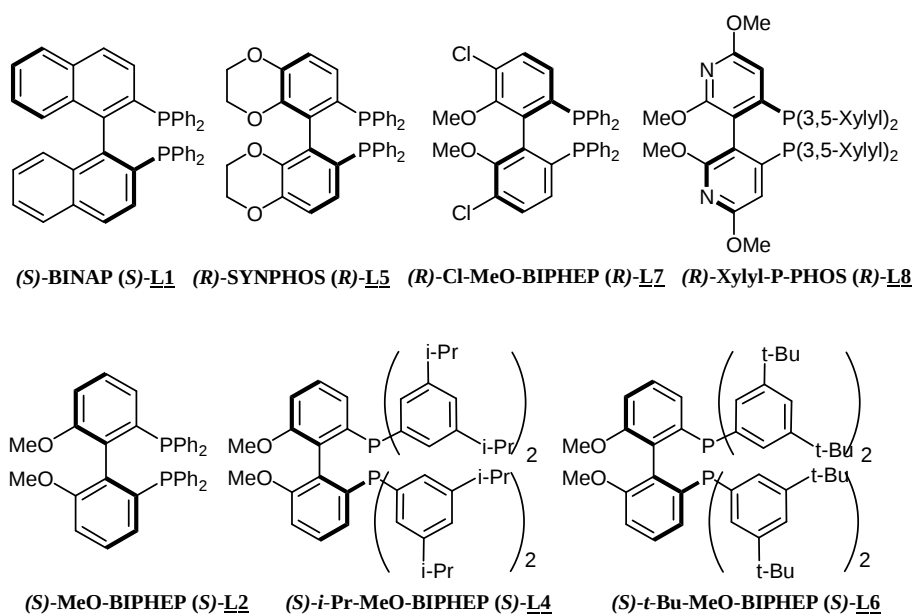


Figure 8 : ligands atropoisomères de la famille de la MeO-BIPHEP.

Les conversions obtenues en présence de ces ligands atteignent 99 % après 1 h de réaction à 0°C. De plus, les chimiosélectivités sont moins bonnes que celles obtenue avec le ligand (S)-BINAP (S)-L1 (de l'ordre de 20 à 69 % d'adduit **18**).

¹ Les ligands MeO-BIPHEP L2, L4 et L6 ont été généreusement fournis par la société HOFFMANN-LaROCHE.

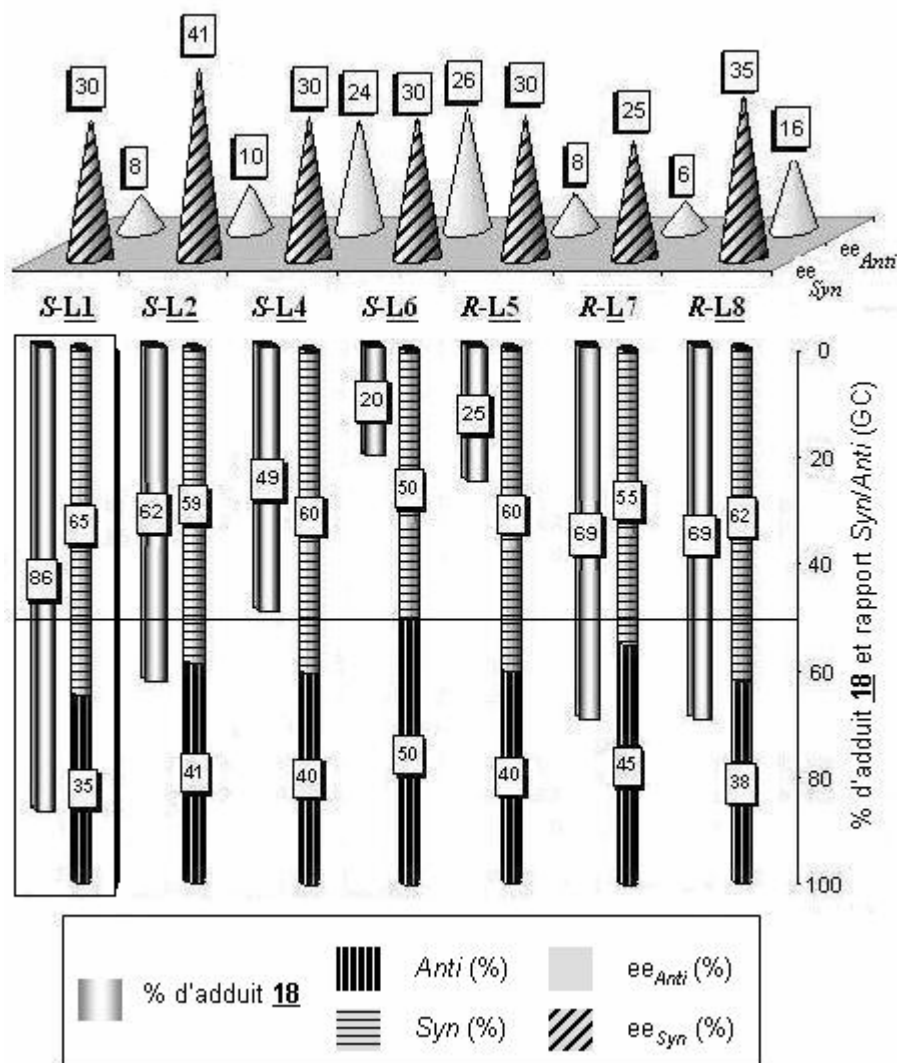
Le β -hydroxyester **18** est généré utilisant le ligand (S)-MeO-BIPHEP (S)-**L2** en présence de 38 % d'alcool **19** avec un rapport *Syn/Anti* de 59/41 en faveur du produit *Syn* et un excès énantiomérique de 41 %. Il est à noter que la quantité d'alcool **19** augmente de 38 à 80 %, lorsque l'encombrement stérique est plus important autour de l'atome de phosphore pour les ligands (S)-*i*-Pr-MeO-BIPHEP (S)-**L4** et (S)-*t*-Bu-MeO-BIPHEP (S)-**L6** (**Graphique 2**). Il est de même pour les rapports *Syn/Anti* et les excès énantiomériques.

La réaction domino en présence du ligand (R)-SYNPHOS (R)-**L5** conduit à la formation de l'adduit aldol **18** avec une chimiosélectivité de l'ordre de 75 %, un rapport *Syn/Anti* de 60/40 et un excès énantiomérique en faveur du produit *Syn* majoritaire de 30 %. Les sélectivités obtenues en présence ce ligand (R)-**L5** sont tout à fait comparables avec celles déterminées pour le ligand (S)-*t*-Bu-MeO-BIPHEP (S)-**L6**.

Les ligands (R)-Cl-MeO-BIPHEP (R)-**L7** et (R)-Xylyl-P-PHOS (R)-**L8** ont conduit à de meilleures chimiosélectivités de l'ordre de 75 % et des rapports *Syn/Anti* et des excès énantiomériques comparables à ceux obtenus avec le (S)-BINAP (S)-**L1** et la (S)-MeO-BIPHEP (S)-**L2** (*Syn/Anti* : 60/40 ; $ee_{syn} = 30\%$).

Cette première famille de ligands à atropoisomérisation s'est montrée moins chimio- et diastéréosélective que le ligand (S)-BINAP (S)-**L1** bien que les excès énantiomériques soit légèrement supérieurs (de l'ordre de 35 %).

La substitution sur le noyau bisaryle par différents groupements n'a pas engendré de variations notables des différentes sélectivités ((R)-**L7** et (R)-**L8**).



Graphique 2 : adduit **18**, rapport *Syn/Anti* et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands atropoisomères à symétrie C_2 de la famille de la MeO-BIPHEP.

III.1.2. Ligands à symétrie C_2

Nous avons ensuite testés d'autres ligands classiques à symétrie C_2 qui sont susceptibles de former des cycles chélate à 5 et 6 chaînons, tels que la (S,S)-DIPAMP **L9**, la (R,R)-NORPHOS **L10**, la (R,R)-MeDUPHOS **L11** et le (S,S)-Et-Ferro-TANE **L12**, ainsi que des ligands formant respectivement des cycles chélate à 7 et 10 chaînons, le (R,R)-BICP **L13** et le (R)-PHANEPHOS **L14** (Figure 9).

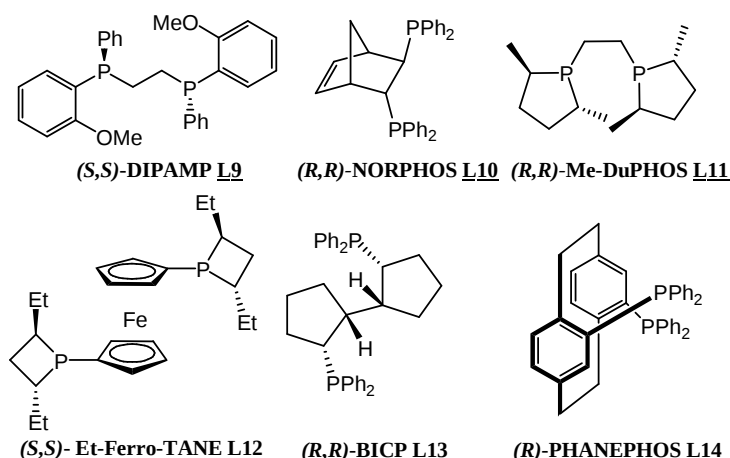


Figure 9 : Ligands à Symétrie C_2 .

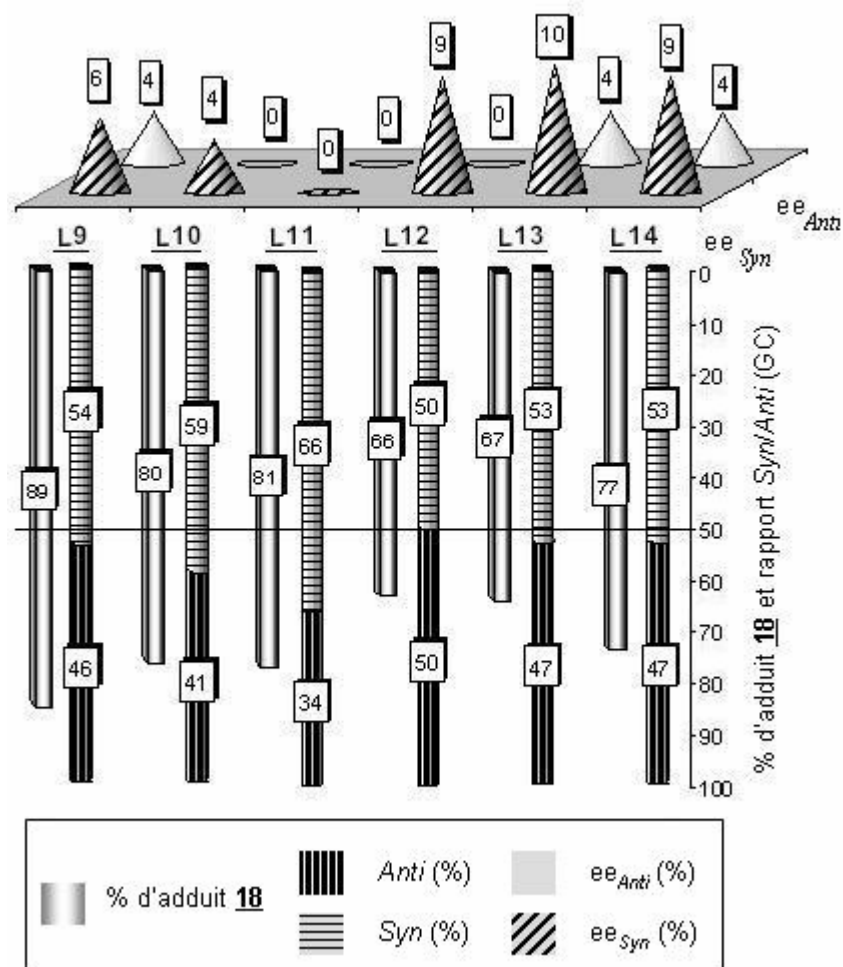
Généralement, les conversions atteignent 99 % et les chimiosélectivités observées, sont assez bonnes de l'ordre de 67 à 89 % pour cette série de ligands à symétrie C_2 .

Les adduits **18** sont obtenus avec des rapports diastéréoisomériques assez modestes et de faibles (voire nuls) excès énantiomériques pour les ligands (S,S)-DIPAMP **L9**, la (R,R)-NORPHOS **L10**, la (R,R)-MeDUPHOS **L11**.

La réaction domino a également été réalisée en présence du ligand (S,S)-Et-Ferro-TANE **L12**. Malheureusement, les sélectivités observées moins

bonnes que celles obtenues avec les ligands précédents formant des cycles chélate à 5 chaînons.

Les ligands (*R,R*)-BICP **L13** et le (*R*)-PHANEPHOS **L14** conduisent quant à eux à la formation des adduits aldol **18** avec des chimiosélectivités moyennes et des diastéréo- et énantiosélectivités modestes (*Syn*/*Anti* : 53/47 et $ee_{Syn} = 10$ %)



Graphique 3 : adduit **18**, rapport *Syn*/*Anti* et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands atropoisomères à symétrie C_2 .

III.1.3. Ligands ferrocéniques

Nous avons ensuite évalué plusieurs familles de ligands ferrocéniques possédant une chiralité planaire et centrale. Ces ligands se sont montrés particulièrement sélectives en catalyse asymétrique ces dernières années¹⁰³ et nous ont été généreusement fournis par la société SOLVIAS.

III.1.3.1. Famille JOSIPHOS

Les ligands ferrocéniques de la famille des JOSIPHOS¹⁰⁴ ont également été évalués en réaction domino (**Figure 10**) :

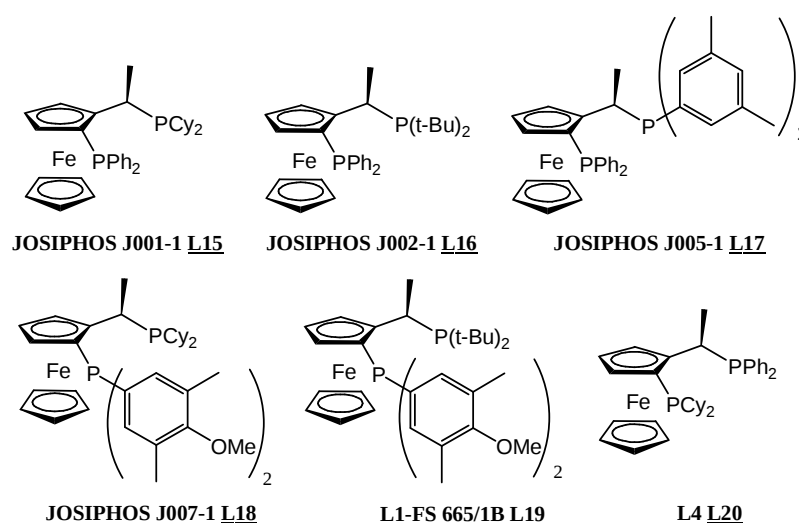


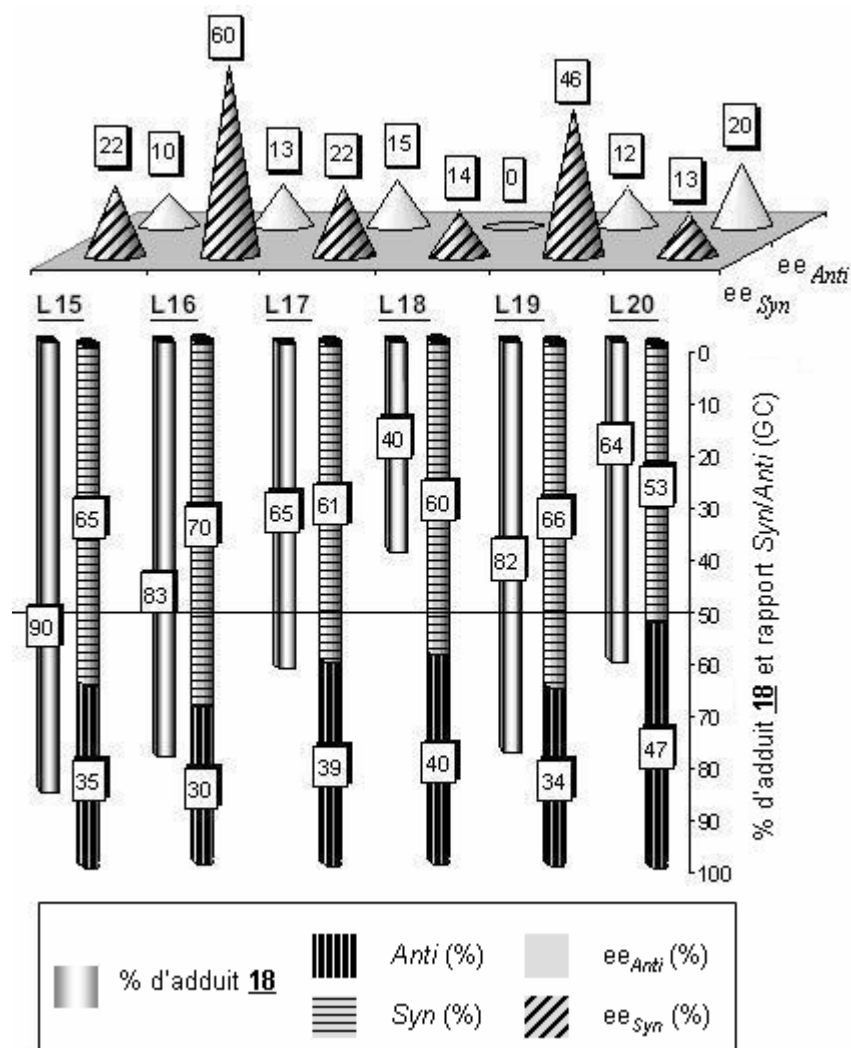
Figure 10 : ligands ferrocéniques de la famille des JOSIPHOS.

Tous ces ligands ont montré une très bonne réactivité en réaction domino avec des conversions de 98 % après 1 h de réaction à 0°C.

De bonnes chimiosélectivités ont été observées dans le cas des ligands JOSIPHOS J001-1 **L15** et J002-1 **L16**. Les rapports diastéréoisomériques obtenus sont respectivement de 65/35 et 70/30. Il est à noter qu'un excès

énantiomérique tout à fait intéressant de 60 % sur l'isomère *Syn* majoritaire a été obtenu avec la JOSIPHOS J002-1 **L16**.

Une baisse des différentes sélectivités a été constatée avec la JOSIPHOS J005-1 **L17** pour laquelle l'atome de phosphore est plus contraint stériquement.



Graphique 4 : adduit **18**, rapport *Syn/Anti* et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands ferrocéniques de la famille des JOSIPHOS.

Le ligand **L18**, analogue plus encombré du ligand **L15** a conduit à la formation de l'adduit aldol **18** avec des chimio- diastéreo- et énantiosélectivités plus modestes tandis que la JOSIPHOS **L19** a montré une sélectivité analogue au ligand **L16** en termes de chimio- et diastéréosélectivités. Une légère baisse de l'excès énantiomérique a toutefois été constatée de 60 à 46 %.

Le ligand JOSIPHOS **L20** n'a quant à lui apporté aucune amélioration des différentes sélectivités.

III.1.3.2. Famille WALPHOS

La famille des WALPHOS¹⁰⁵ a ensuite été testée et s'est montrée également très réactive en réaction domino (conversion > 98 %) **Figure 11**.

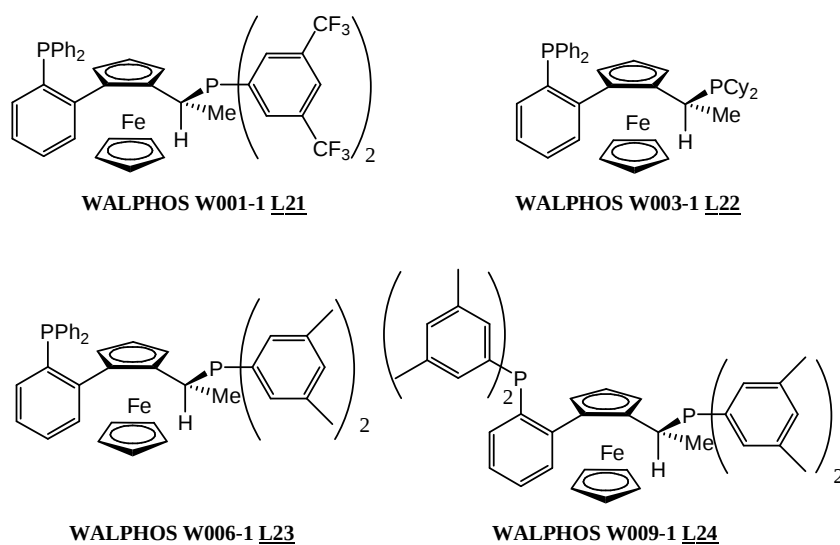
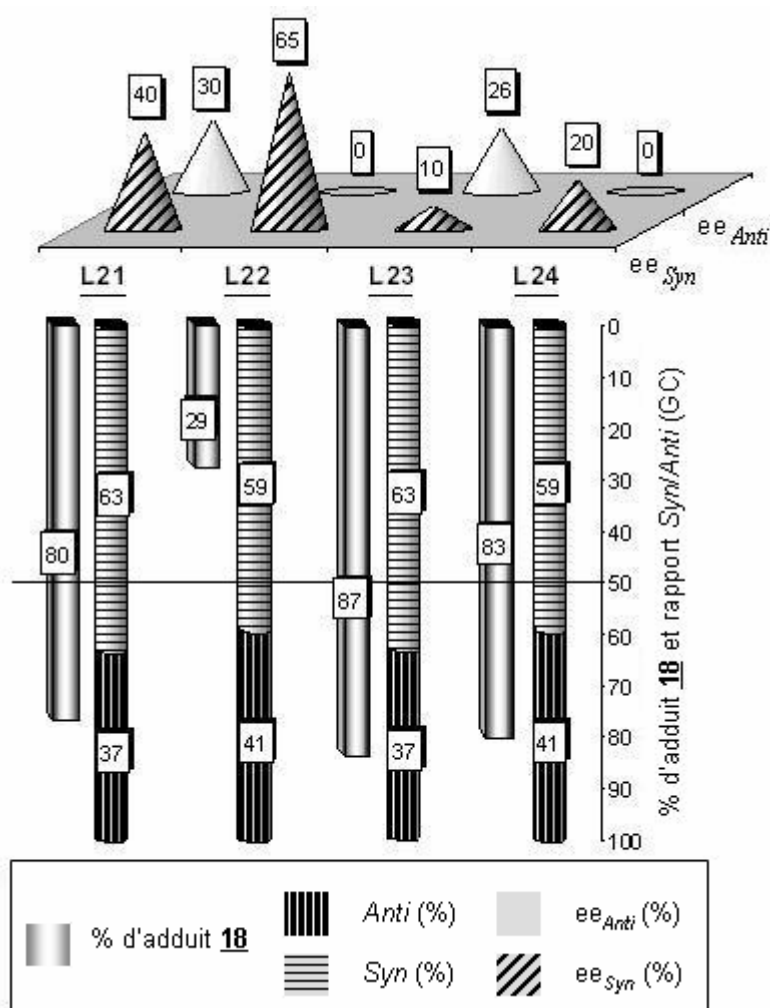


Figure 11 : ligands ferrocéniques de la famille des WALPHOS.

Les adduits **18** ont été formés avec de bonnes chimiosélectivités et des rapports diastéréoisomériques analogues avec les ligands WALPHOS W001-1 **L21**, W006-1 **L23** et W009-1 **L24** (**Graphique 5**).

Les excès énantiomériques atteignent respectivement 40 et 65 % avec les ligands W001-1 **L21**, W003-1 **L22** alors que les ligands plus encombrés **L23** et **L24** conduisent à des excès énantiomériques médiocres. Il est à noter que la chimiosélectivité n'est que de 20 % pour la WALPHOS W003-1 **L22** bien que ce ligand se soit montré plus énantiosélectif.



Graphique 5 : adduit **18**, rapport $Syn/Anti$ et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands ferrocéniques de la famille des WALPHOS.

III.1.3.3. Famille MANDYPHOS

Les ligands ferrocéniques substitués sur les deux noyaux cyclopentadiényles par des atomes de phosphores, famille des MANDYPHOS¹⁰⁶ ont été engagés en réaction domino (**Figure 12**).

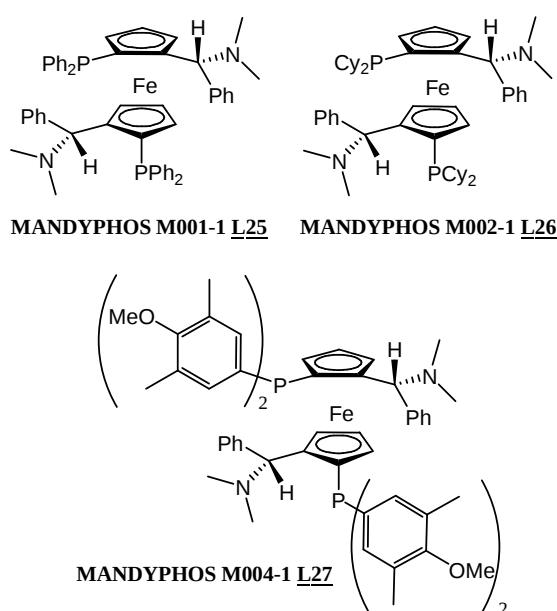
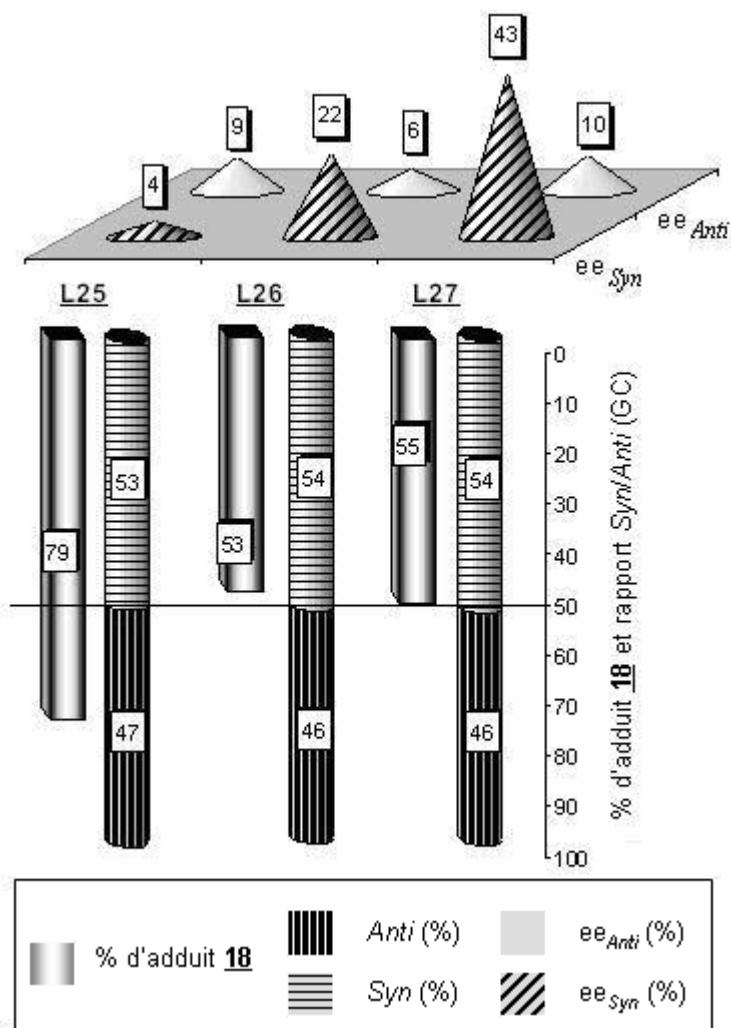


Figure 12 : ligands ferrocéniques de la famille des MANDYPHOS.

Les adduits aldol **18** ont été obtenus avec d'excellentes conversions (> 98 %).

Les chimiosélectivités observées varient de 55 à 79 % pour ces trois ligands. De plus les rapports diastéréoisomériques déterminés par GC sont quasiment identiques (*Syn/Anti* = 54/46).

Il est à noter que les excès énantiomériques augmentent de 4 à 43 % quand le noyau aromatique porté par la phosphine est substitué en position 3,5 par des méthyles et en 4 par un groupement méthoxy- (**L27** versus **L25**). Il en est de même lorsque la phosphine est substituée par un groupement cyclohexyle (**L26** : $ee_{Syn} = 22\%$).



Graphique 6 : adduit **18**, rapport $Syn/Anti$ et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands ferrocéniques de la famille des MANDYPHOS.

III.1.3.4. Famille TANIAPHOS

La famille des TANIAPHOS¹⁰⁶ susceptible de former des cycles chélate à 8 chaînons a ensuite été évaluée en réaction domino de réduction–aldolisation.

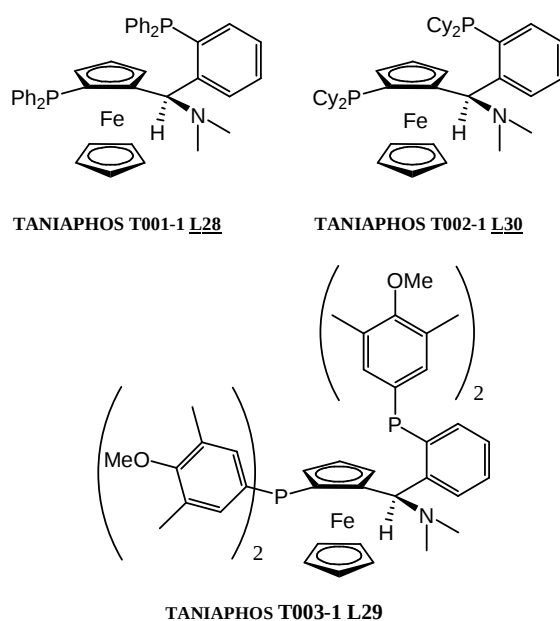
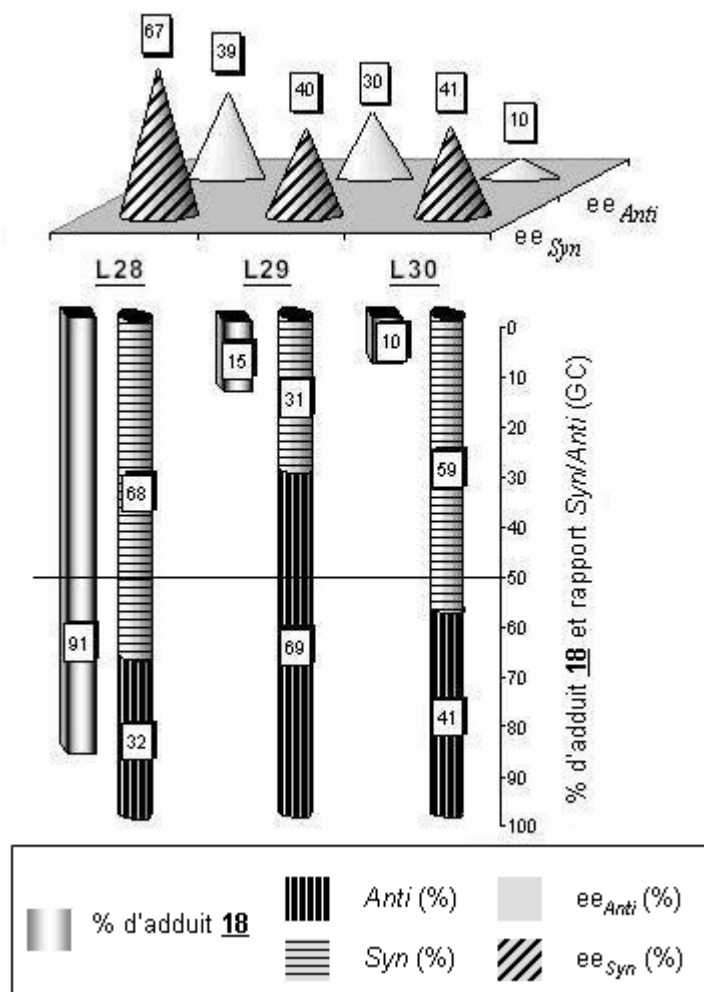


Figure 13 : Ligands ferrocéniques de la famille des TANIAPHOS.

Comme précédemment, les conversions sont $> 98 \%$ après 1 h de réaction pour ces ligands.

L'adduit **18** a été obtenu en présence de la TANIAPHOS T001-1 **L28** avec une très bonne chimiosélectivité de 91 %, un rapport diastéréoisomérique de 68/32 et un excès énantiomérique tout à fait intéressant de 67 % sur l'isomère *Syn*. La chimiosélectivité et l'excès énantiomérique chute lorsque le ligand est plus contraint stériquement T003-1 **L29**. Il en est de même pour le ligand substitué par des groupements cyclohexyle T002-1 **L30**.

Il est à noter que l'isomère majoritairement obtenu est le produit *Anti* avec ce ligand T001-1 **L29**.



Graphique 7 : adduit **18**, rapport *Syn/Anti* et ee_{Syn} , ee_{Anti} en fonction des ligands ferrocéniques de la famille des TANIAPHOS.

III.1.4. Autres ligands

Nous avons également testé d'autres ligands de la famille des phosphonites (**L31**, ligands de Reetz : **L33^m** et **L34^m**) et le ligand phosphoramidite **L32ⁿ** en réaction domino de réduction–aldolisation (**Figure 14**).

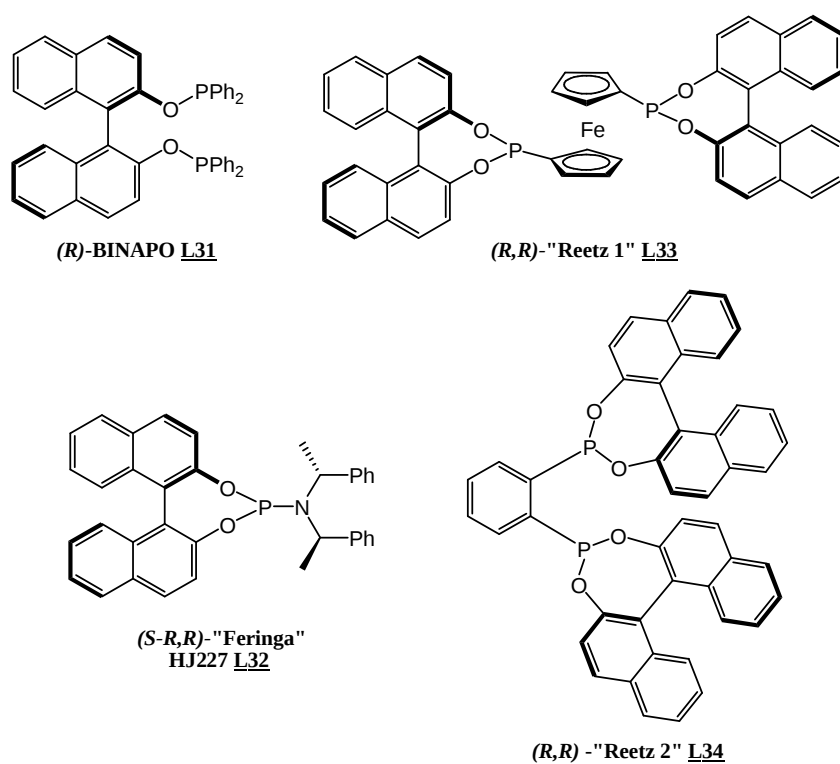


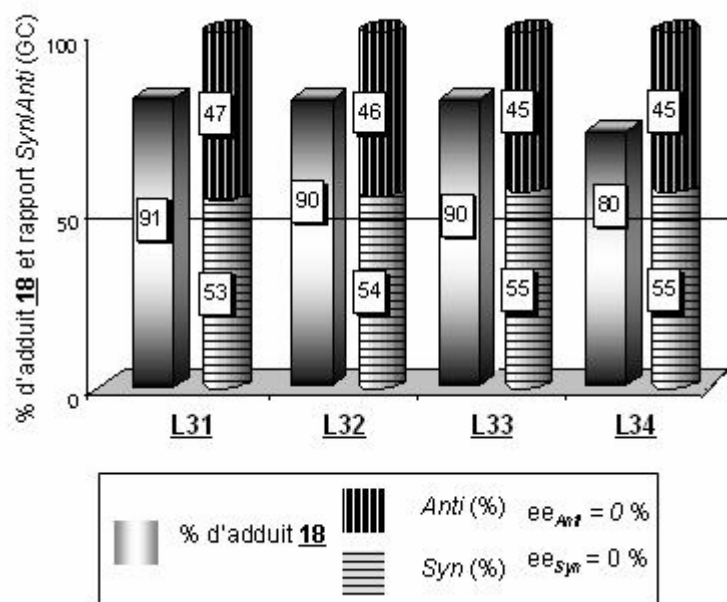
Figure 14 : ligands phosphonites et ligand de Feringa à symétrie C_2 .

^m Ces ligands nous ont été généreusement fournis par le Prof. Reetz.

ⁿ Ce ligand a été préparé au laboratoire par J. Hoet.

Ces ligands se sont montrés particulièrement réactifs vis-à-vis de la réaction domino avec une bonne chimiosélectivité (80 à 90 %) mais malheureusement avec des rapports *Syn/Anti* assez médiocres de l'ordre de 54/47 (**Graphique 8**).

Il est à noter qu'aucune énantiosélectivité n'a été observée avec ces ligands.



Graphique 8 : adduit **18** et rapport *Syn/Anti* en fonction des ligands phosphonites et ligand de Feringa à symétrie C_2 .

Nous avons également évalué les ligands bidentates de type P,N phosphite ou phosphine-oxazoline (**L35**, **L36**), le ligand tridentate PyBOX **L37**, un ligand type diimine^o **L38** et le ligand de Trost **L39** (Figure 15).

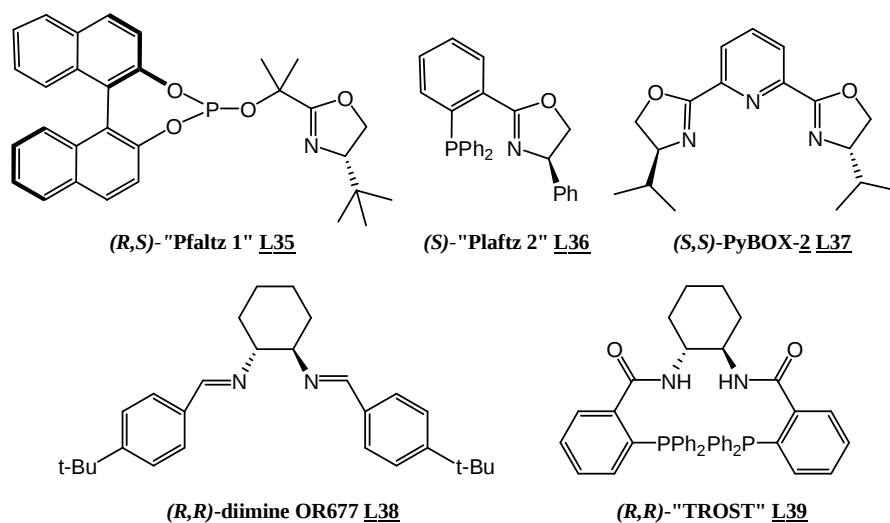


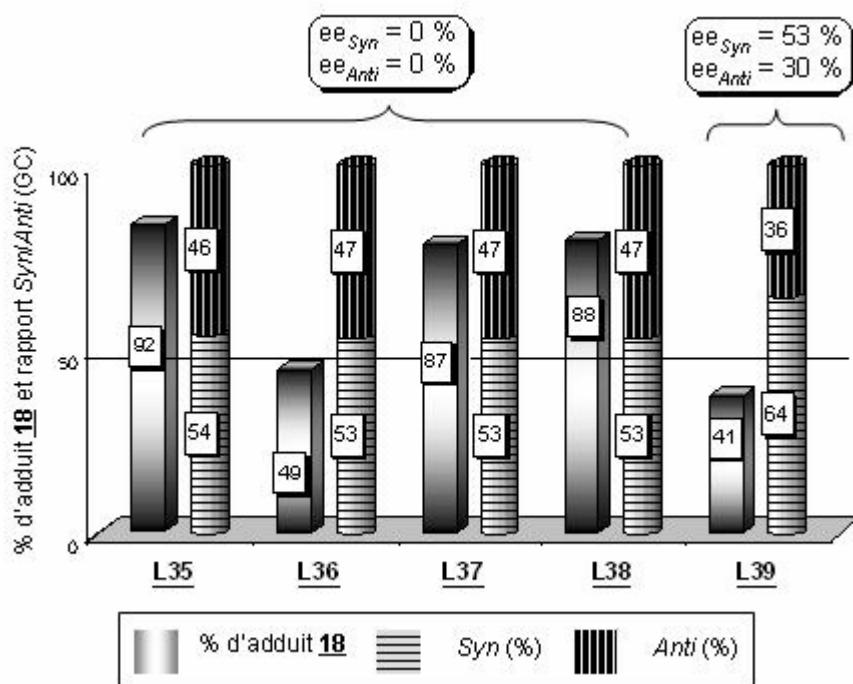
Figure 15

La réaction domino en présence du ligand phosphite-oxazoline **L35** conduit à l'adduit **18** avec une excellente chimiosélectivité de 92 % alors qu'avec le ligand phosphine-oxazoline **L36**, elle n'est que de 46 %. Les rapports *Syn/Anti* sont par contre identiques avec ces deux ligands **L35** et **L36** (Graphique 9).

Des résultats tout à fait analogues ont été observés en présence du ligand PyBOX **L37** et du ligand diimine **L38** aussi bien en termes de chimio- que de diastéréosélectivités. Il est à noter comme précédemment qu'aucune énantiosélectivité n'a été observée en présence de ces ligands (**L35** à **L38**).

^o Ce ligand a été synthétisé au laboratoire.

Le ligand de Trost **L39** a quant à lui favorisé la formation de l'adduit **18** *Syn* avec un excès énantiomérique de 53 % mais une faible chimiosélectivité de 41 %.



Graphique 9

III.1.5. Influence de la nature du ligand

Au cours du criblage précédents, nous avons remarqué que certains de ces ligands n'avaient fait preuve d'aucune énantiodiscrimination. Nous nous sommes alors interrogés sur les raisons de cette "non-énantiosélectivité". Nous avons tout d'abord voulu savoir si la réaction avait lieu sans ligand.

La réaction domino a alors été testée en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ seul (**Schéma 79**) :

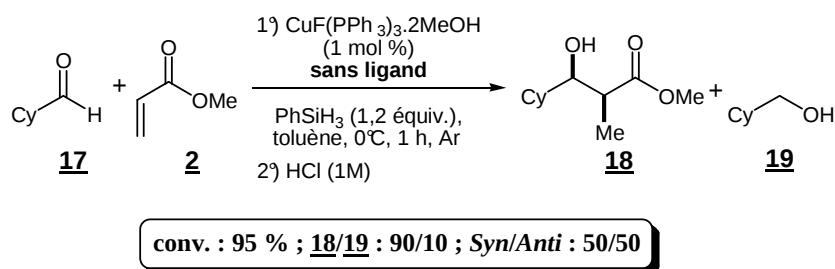


Schéma 79

Et nous avons effectivement observé la formation des adduits aldol avec d'excellentes conversions et chimiosélectivités.

L'étude mécanistique réalisée au laboratoire dans le cadre de la réduction asymétrique de cétones prochirales a montré que la formation du complexe **Cu-2** était un équilibre d'échange. Celui-ci va dépendre des propriétés électroniques du ligand chiral bidentate (**Schéma 80**).

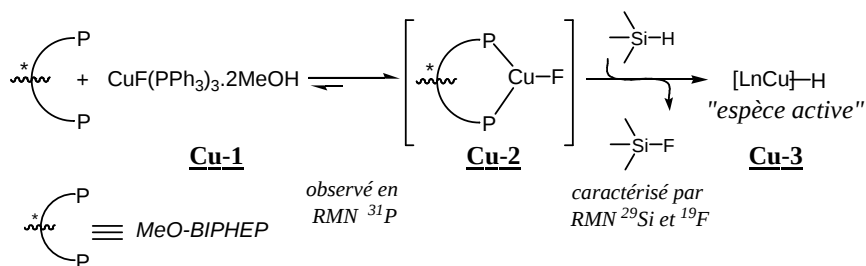


Schéma 80

Cet équilibre d'échange ainsi que la catalyse du $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ seul de la réaction domino peuvent expliquer certains des résultats obtenus au cours du criblage de ligand quant au contrôle de l'énantiosélectivité (**Schéma 81**).

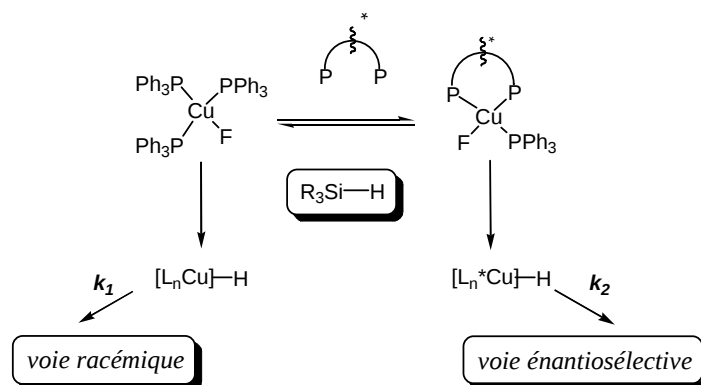
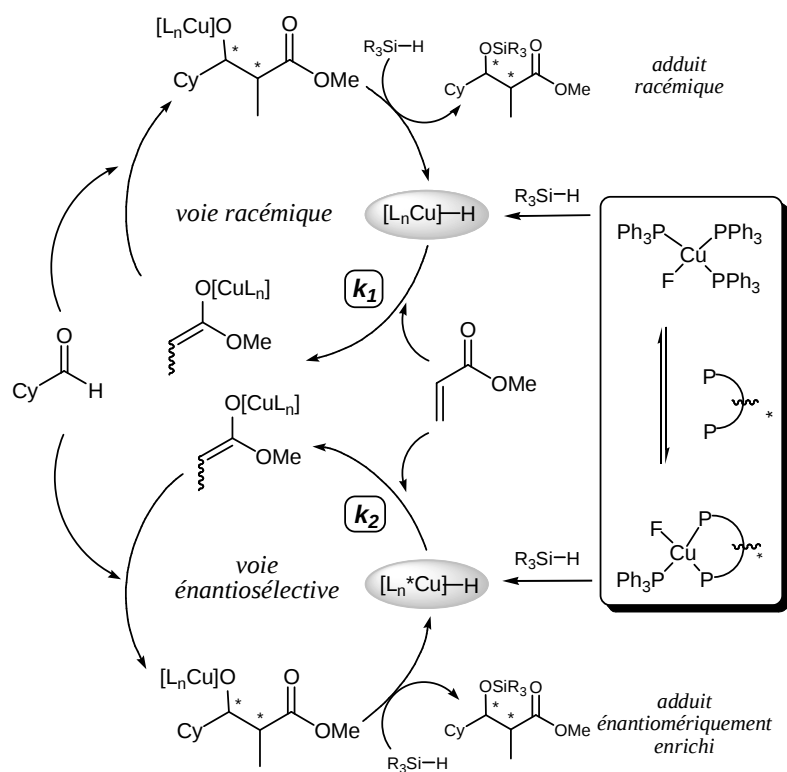


Schéma 81

En effet, il est tout à fait possible d'envisager l'existence d'une voie compétitive racémique selon le **Schéma 81**.

Plusieurs cas de figure sont alors envisageables dans le mécanisme supposé de la réaction domino de réduction–aldolisation (cf. § I.1 ; **Cycle catalytique 8**) :

- ✿ Si $k_1 > k_2$: la voie racémique serait donc plus rapide que la voie énantiosélective. La réaction d'équilibration pourrait alors être déplacée dans le sens de la formation de l'espèce active achirale. Dans ce cas aucune énantiosélectivité ne serait observée.
- ✿ Si $k_2 > k_1$: la voie énantiosélective serait cette fois plus rapide que la voie racémique. La réaction d'équilibration pourrait alors être déplacée dans le sens de la formation de l'espèce active chirale. Les adduits devraient donc être obtenus sous formes énantiomériquement enrichis.
- ✿ Si $k_1 \sim k_2$: la réaction par les deux voies peut avoir lieu de manière compétitive.

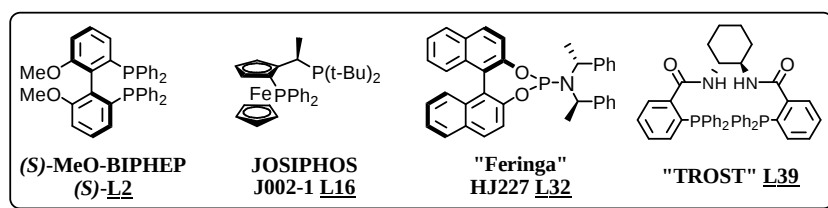


Cycle catalytique 8

Les différents cas envisagés dépendent donc de la nature des ligands et de leur aptitude à favoriser la formation de l'espèce active chirale plus rapidement que le complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ seul.

Pour une meilleure compréhension du système, nous avons envisagé d'utiliser d'autres sources de cuivre qui ne sont pas susceptibles de catalyser seules la réaction domino. Le *tert*-butanolate de cuivre $[\text{CuOt-Bu}]_4$ et $\text{CuCl}(\text{COD})$ ont été sélectionnés comme sources de cuivre ainsi que la (*S*)-MeO-BIPHEP (*S*)-**L2**, la JOSIPHOS J002-1 **L16**, le ligand de Feringa **L32** et de Trost **L39** comme ligands. Le *tert*-butanolate de cuivre a été synthétisé et isolé au laboratoire¹⁰⁷ mais il a aussi été généré *in situ* à partir de chlorure de cuivre (I) et de *tert*-butanolate de potassium ($\text{CuCl}/\text{KOt-Bu}$:

procédure B₃). Nous avons également synthétisé le complexe CuF(S-MeO-BIPHEP) *in situ* selon la **procédure B₁** décrite par Shibasaki¹⁰⁸ afin d'éviter le problème d'équilibration due à la triphénylphosphine. Ces différents complexes combinés aux ligands ont ensuite été engagés en réaction domino de réduction–aldolisation (**Tableau 10**).



Entrée	[Cu]	L*	18/19	Syn/Anti	ee _{Syn} (ee _{Anti})
1 ^a	CuF(PPh ₃) ₃	(S)- L2	62/38	59/41	41 (10)
2 ^b	CuF(MeO-BIPHEP)		65/35	62/38	40 (15)
3	[CuOt-Bu] ₄ ^c ou CuCl/KOt-Bu ^d	(S)- L2	65/35	61/39	41 (15)
4 ^a	CuF(PPh ₃) ₃	L16	83/17	70/30	60 (13)
5 ^d	CuCl/KOt-Bu	L16	92/8	70/30	62 (30)
6 ^d	CuCl(COD)/LiOt-Bu	L16	88/12	74/26	64 (20)
7 ^a	CuF(PPh ₃) ₃	L32	90/10	54/46	0 (0)
8 ^d	CuCl/KOt-Bu	L32	50/50	55/45	18 (5)
9 ^a	CuF(PPh ₃) ₃	L39	41/59	64/36	53 (30)
10 ^d	CuCl/KOt-Bu	L39	91/9	72/28	62 (30)

^a **procédure B**. ^b **procédure B₁** ^c **procédure B₂**. ^d **procédure B₃**.

Tableau 10

Le complexe CuF(S-MeO-BIPHEP) a conduit à la formation des adduits aldol **18** avec la même chimio-, diastéro- et énantiosélectivités (entrées 1 *versus* 2). Le tétramère de cuivre (I) [CuOt-Bu]₄ utilisé tel quel ou généré *in situ* à partir de chlorure de cuivre et de *tert*-butanolate de potassium a également permis de conduire à la formation des adduits avec les mêmes sélectivités (entrée 3 *versus* 1). Dans le cas du ligand (S)-MeO-BIPHEP (S)-**L2**, aucune variation n'a été observée en fonction de la source de cuivre utilisée (entrée 1 à 3).

Les adduits **18** ont été obtenus en présence de CuCl/KOt-Bu/ J002-1 **L16** et de CuCl(COD)/J002-1 **L16** avec une bonne chimiosélectivité, un rapport diastéroisomérique de l'ordre de 70/30 et un excès énantiomérique de 62 % en faveur de l'isomère *Syn* (entrées 5 et 6). A l'instar des résultats obtenus avec la S-MeO-BIPHEP **L2**, le ligand JOSIPHOS J002-1 **L16** a conduit à la même énantiosélectivité, et ce quelle que soit, la source de cuivre utilisée (entrées 4 à 6). Cependant, il est à noter qu'une légère augmentation de la chimiosélectivité a été observée (83/17 → 92/8).

L'utilisation de CuCl/KOt-Bu/**L32** a conduit à la formation du β -hydroxyester **18** avec une plus faible chimiosélectivité de 50 %, un rapport diastéroisomérique identique de 55/45 et cette fois des excès énantiomériques mesurables ($ee_{Syn} = 18\%$ et $ee_{Anti} = 5\%$; entrées 8 *versus* 7).

Le seul résultat qui diffère de manière significative est celui obtenu en présence CuCl/KOt-Bu/**L39** (entrées 10 *versus* 9). En effet, la chimiosélectivité s'inverse en faveur de l'adduit **18** (41/59→91/9), avec une meilleure diastérosélectivité de 72/28 et un excès énantiomérique de 62 % en faveur de l'isomère *Syn*.

D'après ces quelques expériences, il semble possible qu'un cycle racémique dû à des problèmes de complexations soit en compétition avec le cycle

énantiosélectif pour certains ligands. Toutefois, l'augmentation de l'énantiosélectivité dans le cas du ligand de Feringa **L32** reste assez faible.

Cependant, Il est à noter que certaines des diphosphines basiques telles que la S-MeO-BIPHEP **L2**, et la JOSIPHOS J002-1 **L16**, ont conduit aux mêmes sélectivités. Cette compétition semble donc être interdépendante de la nature du ligand et de la source de cuivre. Avec des ligands plus basiques comme les diphosphines (S)-**L2** et **L16**, ce problème ne semble pas se poser.

Le ligand de Trost qui s'était déjà montré plus sélectif que certaines familles de ligands, a permis d'obtenir l'adduit **18** avec des sélectivités comparables aux meilleurs ligands mis en relief au cours du criblage précédent comme la JOSIPHOS J002-1 **L16**.

Cependant, il est à noter que certains problèmes de reproductibilité sont apparus lorsque le *tert*-butanolate de cuivre (I) a été utilisé. Il a été supposé que ces problèmes sont liés à la haute sensibilité du complexe aux traces d'air, bien que des précautions supplémentaires aient été prises. Des problèmes similaires sont apparus pour le complexe généré *in situ* à partir de CuCl/KOt-Bu dus vraisemblablement à la solubilité ou aux sels présents dans le milieu réactionnel.

III.1.6. Conclusions

Au cours de ce criblage, 38 ligands ont été évalués en réaction domino de réduction–aldolisation. Tous, se sont montrés particulièrement réactifs avec des conversions supérieures à 98 % après 1 h de réaction à 0°C.

Les ligands à atropoisomérisation de la famille de la MeO–BIPHEP ont conduit à la formation des adduits de manière moins efficace que le (S)-BINAP (S)-**L1**.

Les autres phosphines, phosphonites et phosphites à symétrie C_2 n'ont conduit à aucune énantiosélectivité.

Les ligands ferrocéniques se sont montrés les plus sélectifs, tant au niveau de la chimio- que de la diastéro- et énantiosélectivité. Le meilleur résultat a été obtenu avec le ligand TANIAPHOS T001-1 **L28** (91 % d'adduit **18** ; *Syn/Anti* : 68/32 ; $ee_{Syn(Anti)} = 67\%$ (39 %)).

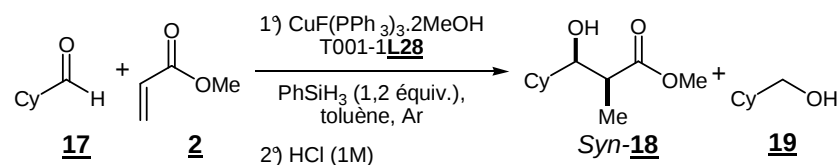
Un problème possible de complexation a pu être mis en exergue pour des ligands moins basiques comme les phosphonites, phosphoramides et les ligands à géométrie *trans* comme le ligand de Trost **L39**.

Cependant, des problèmes de reproductibilité sont apparus avec certaines sources de cuivre ([CuOt-Bu]₄ ; CuCl/KOt-Bu).

Le complexe CuF(PPh₃)₃•2MeOH stable à l'air et facilement manipulable reste la meilleure source de cuivre pour réaliser la réaction domino de réduction–aldolisation

III.2. Influence de la température

Suite aux résultats obtenus au cours du criblage de ligands, l'étude de l'influence de la température a été conduite dans les conditions suivantes : le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** et l'acrylate de méthyle **2** ont été engagés en réaction en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / T001-1 **L28** et de phénylsilane comme donneur d'hydrure (Tableau 11).



Entrée	temp.	Conv. (%)	18/19	Syn/Anti	ee _{Syn(Anti)} (%)
1	0°C	99	91/9	68/32	67 (39)
2	-50°C	99	99/1	57/43	86 (70)
3*	-78°C	99	97/3	77/23	96 (74)
4**	-78°C	99	97/3	77/23	96 (74)

* réaction réalisée dans le THF. ** réaction dans le THF en présence de 0,1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / T001-1 **L28**.

Tableau 11 : procédure générale C.

L'adduit **18** a été obtenu à -50°C avec une excellent chimiosélectivité de 99 % sous la forme de deux diastéréoisomères (Syn/Anti : 57/43). Les excès énantiomériques sur les produits Syn et Anti atteignent respectivement 86 % et 70 % (entrée 2).

La diminution de la température jusqu'à -78°C a permis d'obtenir 97 % d'adduit **18** avec un rapport diastéréoisomérique de 77/23 en faveur de l'isomère Syn et un excès énantiomérique de 96 % (ee_{Anti} = 74 %). Il a

également été possible de réduire la quantité de catalyseur à 0,1 mol % sans observer de chute de la conversion ou des sélectivités (entrées 3 et 4). Il est à préciser que pour cette température, la réaction a été réalisée dans le THF pour des raisons de solubilité.

Il nous a alors paru intéressant d'évaluer à -78°C dans le THF une sélection de ligands ferrocéniques qui s'étaient montrés les plus sélectifs au cours du criblage de ligands (**Figure 16 : procédure générale B**).

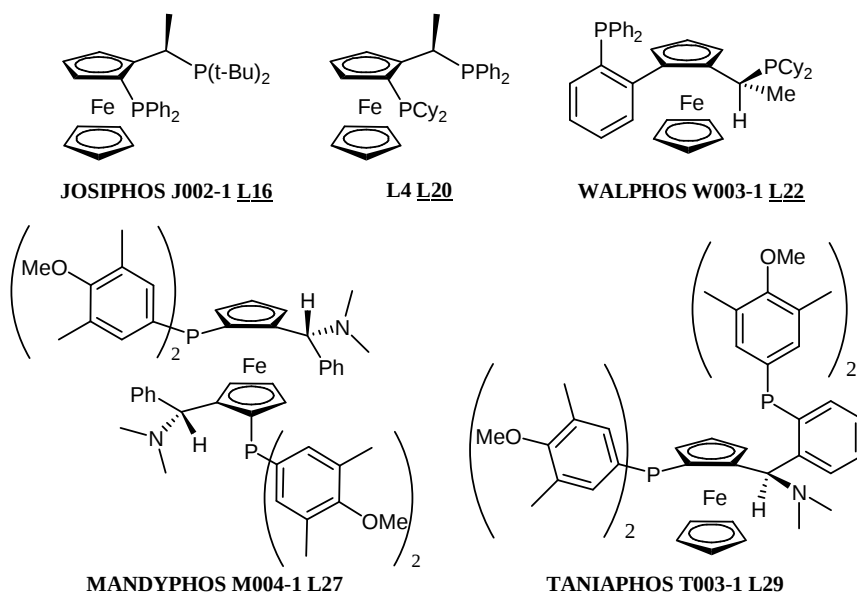
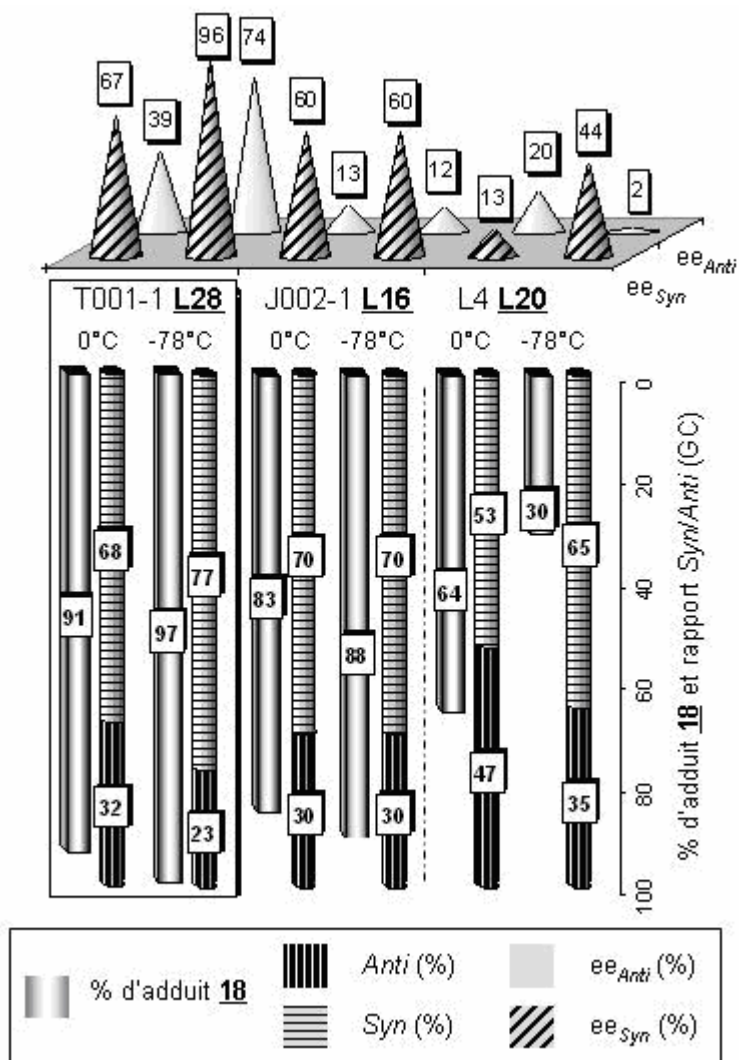


Figure 16 : ligands ferrocéniques sélectionnés

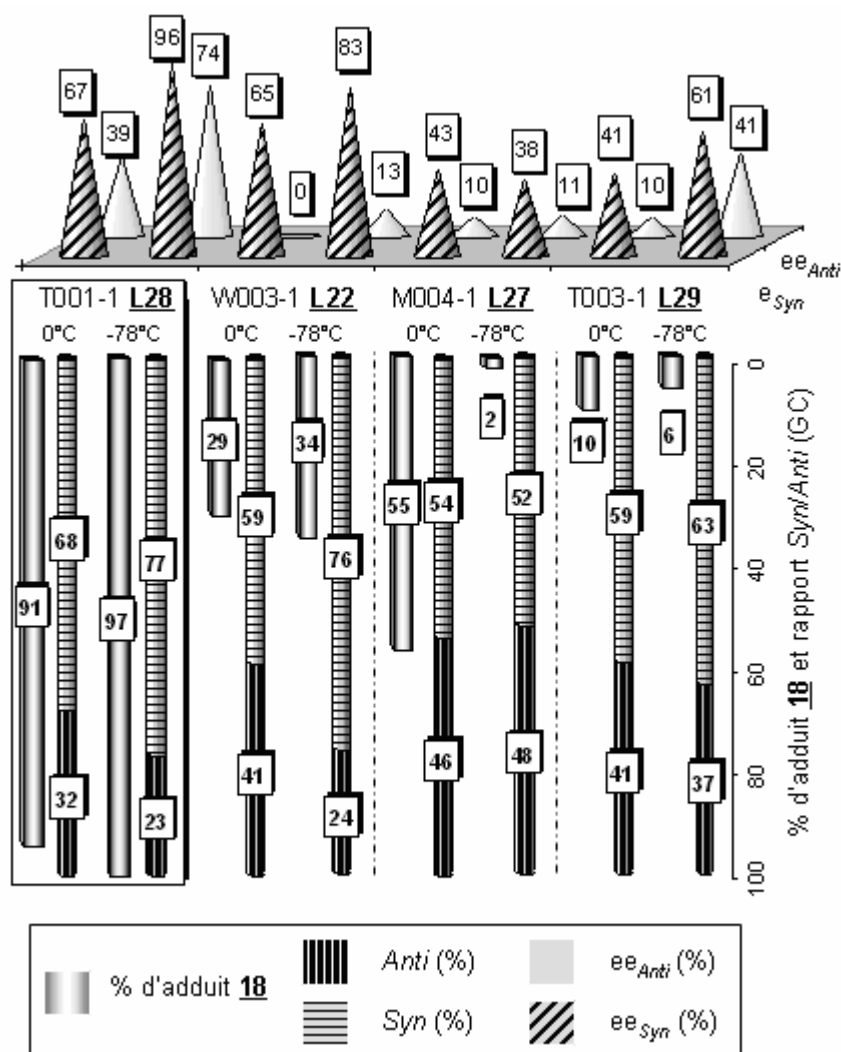
La réaction en présence du ligand JOSIPHOS J002-1 **L16** a mené à la formation de l'adduit **18** avec une légère amélioration de la chimiosélectivité et une diastéréo- et énantiosélectivités identiques à celles obtenues à 0°C (**Graphique 10**). Bien que l'excès énantiomérique sur l'isomère majoritaire en présence du ligand **L20** atteint 44 % à -78°C , la chimiosélectivité quant à elle diminue de manière significative (30 %).



Graphique 10

L'utilisation du ligand WALPHOS W003-1 **L22** à -78°C a permis d'obtenir l'adduit **18** avec une légère amélioration de la chimiosélectivité (29→34 %), avec une augmentation de la diastéréo- (59/41→76/24) et énantiosélectivités (65 %→83 %). Cependant, une chute de la chimio-, diastéréo- et

énantiosélectivité a été constatée en présence des ligands M004-1 **L27** et T003-1 **L29** (Graphique 11).



Graphique 11

Ces ligands ferrocéniques se sont montrés pour la plupart actifs à -78°C. Certains de ces ligands comme la JOSIPHOS **L16** et la WALPHOS **L22** ont

permis d'obtenir l'adduit **18** avec une plus grande discrimination mais qui malheureusement reste assez modeste.

Cette évaluation nous donc permis de confirmer que le ligand ferrocénique de la famille des TANIAPHOS T001-1 **L28** était le plus efficace en terme de chimio-, diastéréo- et énantiosélectivité.

III.3. Variations du silane

Avant de nous intéresser à la variation de la source d'agent réducteur, nous avons tout d'abord étudié l'influence de la quantité de phénylsilane introduite. Ce dernier est potentiellement donneur de trois hydrures (**Tableau 12**).

Entrée	quantité	Conv.	18/19	<i>Syn/Anti</i>	<i>ee_{Syn(Anti)}</i> (%)
1	1,0 équiv. Si-H	8 %	98/2	66/34	88 (65)
2	1,0 équiv. Si-H	11 % ^a	98/2	62/38	86 (67)
3	1,0+1,0 équiv. Si-H	95 % ^b	97/3	77/23	94 (74)
4	2,0 équiv. Si-H	95 %	97/3	77/23	96 (74)
5	3,0 équiv. Si-H	95 %	97/3	77/23	96 (74)
6	4,2 équiv. Si-H ^c	99 %	97/3	77/23	96 (74)

^a après 16 h de réaction. ^b ajout de 1 équiv. Si-H après 12 h de réaction. ^c conditions standards de réaction (1,4 équiv. de PhSiH₃).

Tableau 12 : variation de la quantité de PhSiH₃ : procédure générale D.

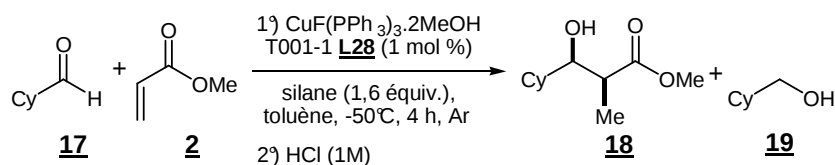
La réaction domino de réduction–aldolisation a tout d'abord été réalisée en présence de 1 équivalent de Si–H ($\frac{1}{3}$ PhSiH₃). La conversion n'est que de 8 % après 4 h de réaction. De plus, la réaction ne semble quasiment plus évoluer après 16 h puisque la conversion n'atteint alors que 11 % (entrées 1 et 2). Cependant, lorsqu'un équivalent supplémentaire de Si–H est ajouté à la réaction précédente, la conversion devient quasiment complète en 2 h (entrée 3). Le système catalytique apparaît donc comme étant assez stable puisque la réaction redémarre après ajout d'un équivalent de Si–H.

Lorsque 2 équivalents de Si–H sont employés (entrée 3), 97 % d'adduit **18** ont été détectés avec les mêmes sélectivités qu'avec trois et plus d'équivalents (entrées 4 à 6).

D'après ces expériences nous pouvons en conclure que deux des hydrures du phénylsilane sont potentiellement transférés au cours de la réaction.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature de l'agent réducteur sur la réaction domino de réduction–aldolisation. Les premiers tests ont été menés dans le THF à -78°C, mais de très faibles conversions ont été observées pour tous les silanes utilisés.

Nous avons alors conduit la réaction à -50°C dans le toluène, sachant que les mêmes résultats ont été obtenus dans le tétrahydrofurane. De plus, il a été nécessaire d'employer 1,6 équivalents de silane, afin d'observer une réactivité suffisante (**Tableau 13**) :



Entrée	silane	Conv.	18/19	Syn/Anti	ee _{Syn(Anti)} (%)
1 ^a	PhSiH_3	99 %	97/3	77/23	96 (74)
2 ^b	PhSiH_3	99 %	99/1	57/43	86 (70)
3 ^b	Ph_2SiH_2	99 %	100/0	88/12	97 (30)
4 ^b	PhMe_2SiH	5 %	-	-	-
5 ^b	Et_3SiH	0 %	-	-	-
6 ^b	$(\text{TMSO})_2\text{MeSiH}$	20 %	20/80	60/40	43 (23)
7 ^b	$(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$	15 %	95/5	65/35	55 (27)
8 ^b	Me_2EtOSiH	50 %	95/5	66/34	57 (30)
9 ^b	PMHS	40 %	95/5	63/37	43 (20)

^a **procédure générale D** : THF ; -78°C . ^b **procédure générale E** : toluène ; -50°C .

Tableau 13 : variation de l'agent réducteur à -50°C dans le toluène.

L'utilisation du diphenylsilane a conduit à la formation de l'adduit **18** avec une excellente chimiosélectivité, un rapport diastéréoisomérique de 88/12 et un excès énantiomérique de 97 % en faveur de l'isomère Syn (entrée 3).

Les alkylsilanes tels que le diméthylphénylsilane et le triéthylsilane se sont montrés très peu réactifs vis-à-vis de la réaction domino même après plusieurs heures de réaction en présence de 2 à 3 équivalents de silane (entrées 4 et 5).

Les alcoxysilanes ont également été testés en réaction domino (entrées 6 à 9). De faibles conversions de l'ordre de 20 % ont été observées avec les silanes, $(\text{TMSO})_2\text{MeSiH}$ et $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ avec des chimiosélectivités respectivement de 20 % et 80 % (entrées 6 et 7).

De plus, 95 % d'adduits ont été obtenus avec l'éthoxydiméthylsilane et le PMHS, malheureusement avec une conversion de l'ordre de 50 % (entrées 8 et 9). Les diastéro- et énantiosélectivités restent assez modestes pour ces alcoxysilanes (*Syn/Anti* : 60/40 et $ee_{syn} \sim 50\%$).

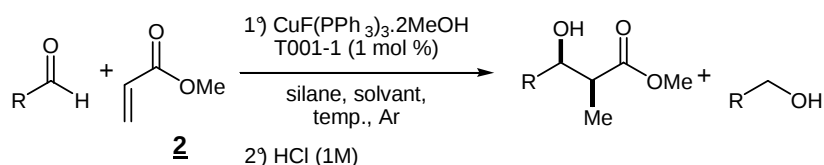
Cette variation de silane a permis de montrer d'une part que seul deux hydrures du phénylsilane sont transférés au cours de la réaction domino.

De plus, l'utilisation du diphénylsilane a permis d'obtenir l'adduit aldol **18** avec une excellente chimio-, de meilleures diastéro- et énantiosélectivité à -50°C dans le toluène.

III.4. Applications à d'autres aldéhydes

Après avoir étudié l'influence du ligand chiral, de la température et de la nature de l'agent réducteur, nous nous sommes intéressés à appliquer la méthodologie sur d'autres aldéhydes aliphatiques et aromatiques.

Au vu de ce qui a été obtenu sur le cyclohexanecarboxaldéhyde, plusieurs conditions opératoires ont été testées sur ces substrats afin de déterminer la meilleure combinaison possible (température/silane ; **Équation 8**).



Équation 8

Nous avons tout d'abord testé des aldéhydes aliphatiques (**Tableau 14**) :

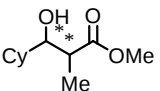
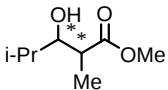
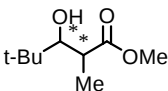
Adduits	Sélectivités	Ph ₂ SiH ₂	PhSiH ₃	
		-50°C ^a	-50°C ^b	-78°C ^c
	Conv. (%)	99	99	99
	chimiosélectivité	100/0	99/1	99/1
	<i>Syn/Anti</i>	88/12	57/43	77/23
	<i>ee_{Syn}(ee_{Anti}) (%)</i>	97(30)	86(70)	96(74)
	Conv. (%)	99	99	99
	chimiosélectivité	100/0	100/0	100/0
	<i>Syn/Anti</i>	64/36	70/30	70/30
	<i>ee_{Syn}(ee_{Anti}) (%)</i>	73 (26)	62 (0)	62 (0)
	Conv. (%)	99	99	99
	chimiosélectivité	77/23	77/23	77/23
	<i>Syn/Anti</i>	76/24	76/24	76/24
	<i>ee_{Syn}(ee_{Anti}) (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
^a procédure E : dans le toluène ^b procédure C dans le toluène ^c procédure D : dans le THF.				

Tableau 14

La réaction sur l'isobutyraldéhyde conduit à l'adduit aldol avec une excellente chimiosélectivité avec un rapport diastéréoisomérique de 70/30 et un excès énantiomérique de 62 % sur l'isomère majoritaire *Syn* qui a pu être légèrement amélioré jusqu'à 73 % en présence de diphénylsilane. Des résultats identiques en termes de diastéreo- et énantiosélectivité ont été obtenus en présence de phénylsilane à -50°C et -78°C.

L'adduit substitué par le groupement *tert*-butyle est quant à lui formé à 77 % avec un rapport diastéréoisomérique de 76/24 quelles que soient les conditions réactionnelles. Il est à noter qu'aucune différenciation faciale n'a eu lieu au cours de l'aldolisation (*ee* = 0 %).

Les aldéhydes aromatiques ont ensuite été engagés en réaction domino de réduction–aldolisation (**Tableau 15**).

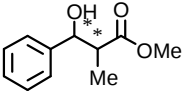
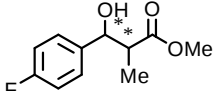
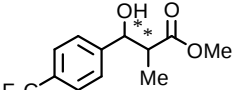
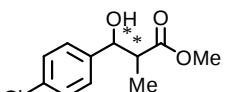
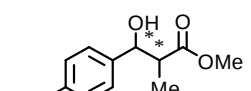
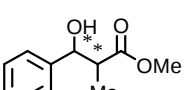
Adduits	Sélectivités	Ph ₂ SiH ₂	PhSiH ₃	
		-50°C ^a	-50°C ^b	-78°C ^c
	Conv. (%)	99	99	99
	chimiosélectivité	95/5	99/1	99/1
	Syn/Anti	50/50	42/58	53/47
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	nd(75)	~80(72)	nd(71)
	Conv. (%)	95	99	80
	chimiosélectivité	95/5	97/3	46/54
	Syn/Anti	56/44	44/56	56/44
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	67 (54)	86 (76)	48 (60)
	Conv. (%)	95	99	99
	chimiosélectivité	62/38	74/26	80/20
	Syn/Anti	46/54	47/53	44/56
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	71 (67)	84 (65)	61 (66)
	Conv. (%)	75	99	-
	chimiosélectivité	85/15	95/5	-
	Syn/Anti	46/54	47/53	-
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	58 (63)	84 (65)	-
	Conv. (%)	99	99	-
	chimiosélectivité	100/0	95/5	-
	Syn/Anti	41/59	60/40	-
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	66 (69)	68 (72)	-
	Conv. (%)	99	99	-
	chimiosélectivité	100/0	95/5	-
	Syn/Anti	41/59	60/40	-
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) (%)	66 (69)	68 (72)	-
^a procédure E ^b procédure C ^c procédure D.				

Tableau 15

Le benzaldéhyde et les aldéhydes substitués en *para* par des groupements électroattracteurs ont conduit à la formation des adduits aldol avec d'excellentes conversions et chimiosélectivités. Les excès énantiomériques sur l'isomères *Syn* sont de l'ordre de 85 % à -50°C. Il en est de même pour

l'aldéhyde substitué par un groupement Cl en *para*. Malheureusement, de très mauvaises diastéréosélectivités ont été observées quelles que soient les conditions opératoires.

Les adduits comprenant un noyau aromatique substitué par un groupement méthoxy- en *ortho* ou en *para* ont été obtenus avec de très bonnes conversions et chimiosélectivités. Cependant, comme précédemment les diastéréo- et énantiosélectivités restent assez faibles (*Syn/Anti* ~ 60/40 et $ee_{Syn} = \sim 70\%$).

Il a également été possible de réaliser la réaction sur des aldéhydes hétéroaromatiques (**Tableau 16**) :

Entrée	Adduits	Conv.	18/19	<i>Syn/Anti</i>	$ee_{Syn(Anti)}$ (%)
1 ^a		99	95/5	67/33	83 (nd)
2 ^b		99	99/1	53/47	77 (72)
3 ^c		99	99/1	51/49	86 (76)
4 ^a		94	88/12	67/33	34 (44)
^a procédure générale D : THF, -78°C PhSiH ₃ . ^b procédure générale E : toluène, -50°C, Ph ₂ SiH ₂ . ^c procédure générale C : toluène, -50°C, PhSiH ₃ .					

Tableau 16

Les conversions atteignent 99 % avec de très bonnes chimiosélectivités de l'ordre de 95 %. Les excès énantiomériques s'échelonnent entre 77 et 86 % pour les dérivés thiophényles (entrées 1 à 3). Cependant, les diastéréosélectivités restent assez modestes.

En conclusion, il a été possible de réaliser la réaction domino de réduction–aldolisation sur divers aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques. Bien que les diastéréosélectivités restent assez modestes, des énantiosélectivités de l'ordre de 85 % ont été atteintes.

Cependant, il s'est avéré que les conditions optimisées sur le cyclohexanecarboxaldéhyde (Ph_2SiH_2 , THF, -78°C) ne correspondaient pas aux meilleures conditions pour les autres substrats (PhSiH_3 , toluène, -50°C). Les résultats obtenus pour le cyclohexanecarboxaldéhyde apparaissent comme étant assez singuliers par rapport aux autres résultats.

III.5. Autres accepteurs de Michael

L'optimisation du système nous a permis de générer divers adduits aldol avec en générale une excellente chimiosélectivité. Bien que des excès énantiomériques de l'ordre de 85 à 97 % aient été atteints, les diastéréosélectivités restent assez modestes.

C'est pourquoi nous nous sommes ensuite intéressés comme lors de l'étude préliminaire (cf.§ II.3) à l'influence de la substitution de l'accepteur de Michael sur le rapport diastéréoisomérique.

Nous avons tout d'abord engagé la réaction entre le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** et l'acrylate de *tert*-butyle **12** en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{T001-1}$ **L28** et de phénylsilane (**Schéma 82** ; **procédure générale C**).

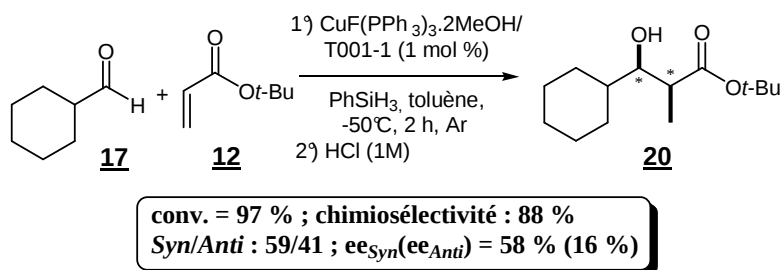


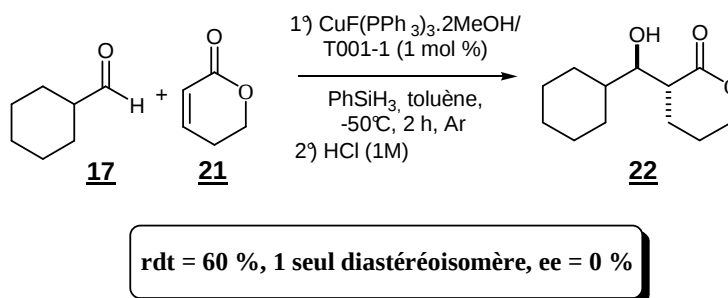
Schéma 82

L'adduit **20** est obtenu avec une assez bonne chimiosélectivité de 88 % avec un rapport diastéréoisomérique seulement de 59/41 en faveur de l'isomère *Syn* et un excès énantiomérique de 58 %.

Les sélectivités sont beaucoup moins bonnes que celles obtenues avec l'acrylate de méthyle (*Syn/Anti* : 77/23 $\rightarrow$ 59/41 et ee_{Syn} : 96 % $\rightarrow$ 58 %).

De plus ces résultats sont analogues à ceux obtenus lors de l'étude préliminaire (cf. §II.3.1 : chimiosélectivité : 58 % $\rightarrow$ 88 % ; *Syn/Anti* : 56/43 $\rightarrow$ 59/41 et ee_{Syn} : 36 % $\rightarrow$ 58 %).

Nous avons ensuite testé la lactone α,β -insaturée **21** comme accepteur de Michael dans les conditions optimisées de réaction (Schéma 83) :

Schéma 83 : procédure générale C

Le β -hydroxyester **22** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère malheureusement avec aucune énantiosélectivité.

Finalement, nous avons engagé en réaction le dérivé oxazolidinone **23** et le cyclohexanecarboxaldéhyde **17** en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{T001-1}$ **L28** et de phénylsilane (Schéma 84) :

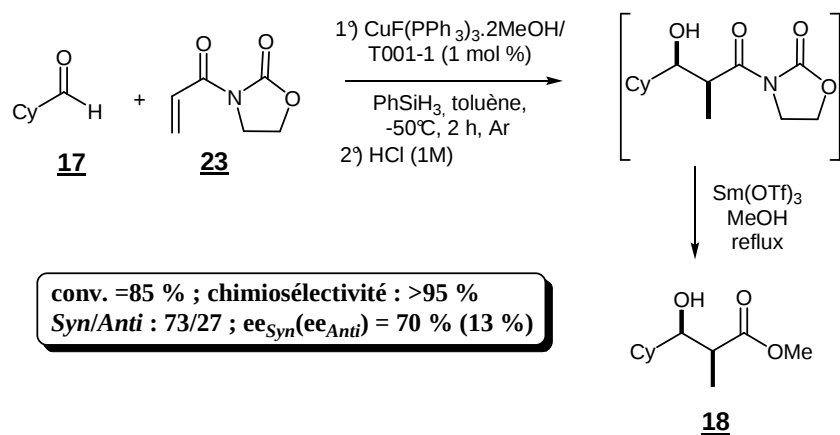


Schéma 84 : procédure générale C.

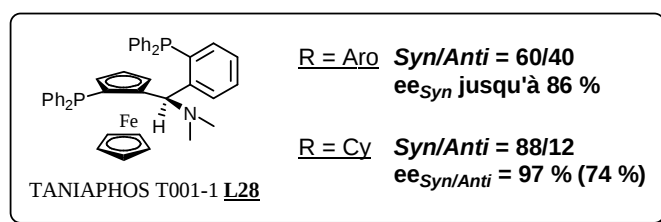
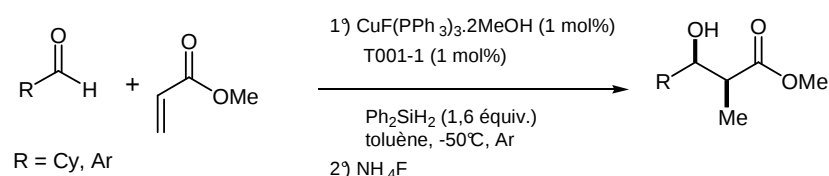
L'adduit **18** a pu être obtenu après transformation du dérivé oxazolidinone avec une assez bonne diastéreo- et énantiosélectivité mais qui restent moins bonnes que celles obtenues avec l'acrylate de méthyle.

III.6. Conclusions

Au cours de cette étude, nous avons montré que le système très actif à température ambiante l'était également jusqu'à -78°C.

Le criblage de ligand a désigné les ligands ferrocéniques comme étant les plus sélectifs en particulier le ligand TANIAPHOS T001-1 **L28**.

De plus, la méthodologie a pu être appliquée avec succès à divers aldéhydes aliphatiques, aro- et hétéroaromatiques.



Malheureusement, aucune de nos tentatives pour optimiser le rapport diastéréoisomérique n'a abouti.

Ce travail a fait l'objet d'une publication disponible en annexe 2.^{p-109}

^p Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec O. Chuzel.

IV. Application du système catalytique sur les cétones comme électrophiles

Au début de notre étude préliminaire sur les aldéhydes, nous avons observé que notre système catalytique $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / *rac*-BINAP *rac*-**L1** était particulièrement réactif. Cependant, la chimiosélectivité n'était que de 76 % en faveur de l'adduit aldol (Cf. § II.1). Cette chimiosélectivité a tout d'abord pu être améliorée à 86 % en utilisant 2 équivalents d'acrylate de méthyle. Puis, la baisse de la température et l'utilisation d'autres ligands chiraux ont pu minimiser ce problème de sélectivité (Cf. § III.2).

Toutefois, parallèlement à ces optimisations, nous avons commencé à envisager d'utiliser d'autres électrophiles comme partenaire en réaction domino afin de palier à ce manque de chimiosélectivité. Les cétones ont plus particulièrement attiré notre attention, elles offrent en effet l'avantage d'être moins réactives que les aldéhydes.

IV.1. Défis et pré-requis.

Bien que de nombreux exemples dans la littérature décrivent l'utilisation de systèmes catalytiques pour l'addition de nucléophiles sur des cétones, peu d'entre eux sont applicables à une large gamme de substrats et/ou souffrent parfois d'un manque de sélectivité en réaction d'aldolisation.¹¹⁰⁻¹¹⁴ La plupart du temps, il s'agit de nucléophiles latents sous la forme d'éthers d'énol silylé préalablement formés. Il nécessitent ensuite d'être activés pour réagir avec l'électrophile.¹¹⁵

Le groupe de Shibasaki a récemment décrit une méthodologie d'aldolisation catalysée par le complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{EtOH}$ en présence d'une quantité stœchiométrique de EtO_3SiF (Schéma 85).¹¹⁶

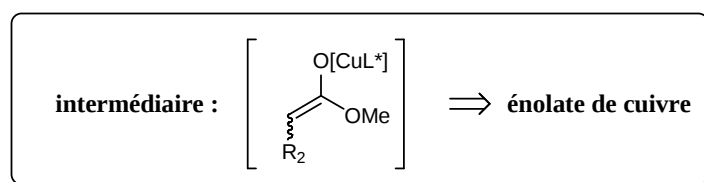
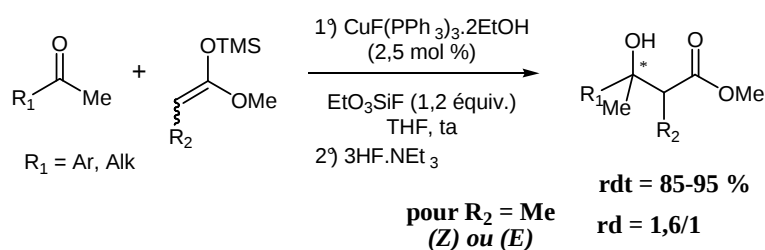


Schéma 85

L'addition de divers éthers d'énols silylés sur différentes cétones a conduit à la formation des β -hydroxyesters avec d'excellents rendements (85 à 95 %). Lorsque l'éther d'énol silylé est substitué en α par un méthyle, les adduits aldol ont été isolés sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 1,6/1. De plus, des études cinétiques et de RMN réalisées par le groupe de Shibasaki semblent indiquer que le nucléophile intermédiaire est un énolate de cuivre.

Au vu du potentiel du système, des tentatives de développement en version chirale ont ensuite été entreprises.¹¹⁴ Différents ligands ont alors été testés et ont conduit aux résultats suivants (Schéma 86) :

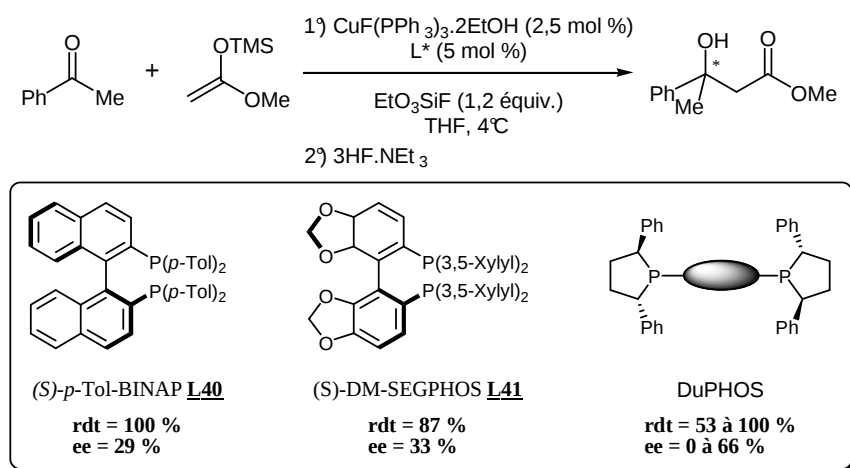


Schéma 86

La réaction en présence des ligands à atropoisomérisation **L40** et **L41** a fourni les adduits aldol avec d'excellents rendements mais malheureusement avec de faibles énantiosélectivités.

Les auteurs ont alors testé une série de ligands dérivés des DuPHOS qui se sont montrés malheureusement très peu sélectifs en réaction aldol (ee = 0-66 %).

C'est dans ce contexte que notre étude de la réaction domino de réduction-aldolisation a alors débuté sur les cétones comme électrophiles.

IV.2. Premiers résultats.

Nous avons tout d'abord choisi l'acétophénone **24** et l'acrylate de méthyle **2** comme substrats modèles. La réaction a alors été conduite en présence de $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / (S)-MeO-BIPHEP (S)-**L2** et de phénylsilane dans le toluène à 0°C selon la **procédure générale F** (Schéma 87).

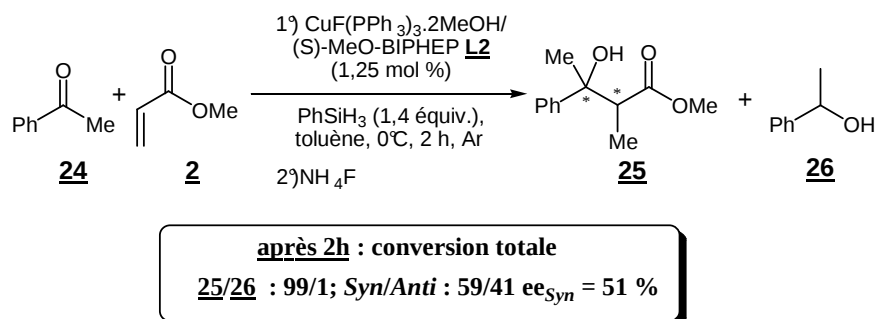


Schéma 87

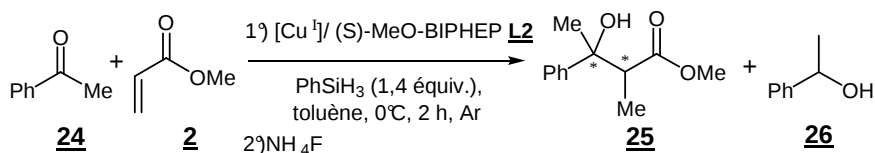
Le produit **25** a été isolé avec une excellente chimiosélectivité sous la forme de deux diastéréoisomères. Bien que le rapport diastéréoisomérique soit assez modeste (*Syn/Anti* : 59/41), un excès énantiomérique tout à fait encourageant de 51 % sur l'isomère *Syn* a été déterminé par GC chirale.

L'évolution de la conversion a été suivie en fonction du temps. Il a été observé qu'elle atteignait déjà 95 % après seulement 5 min de réaction. La conversion devient totale après 1 h.

De plus, le taux catalytique a pu être diminué jusqu'à 0,05 mol % sans observer de perte d'activité. Le système semble donc très réactif pour cette réaction domino sur les cétones.

IV.2.1. Variations de la source de cuivre.

Au vue des résultats obtenus sur les aldéhydes, nous avons ensuite testé différentes sources de cuivre à 0°C (**Tableau 17**) :



Entrée	[Cu]	<u>25/26</u>	Syn/Anti	ee _{Syn} (ee _{Anti})
1 ^a	CuF(PPh ₃) ₃	99/1	59/41	51 (0)
2 ^a	CuF(PPh ₃) ₃ sans <u>L2</u>	19 % ^b 43/57	67/33	-
3 ^c	CuF(MeO-BIPHEP)	98/2	60/40	51 (0)
4 ^d	CuCl/KOt-Bu	98/2	60/40	52 (0)
5 ^d	CuCl/NaOt-Bu	98/2	60/40	52 (0)
6 ^e	[CuOt-Bu] ₄	98/2	61/39	52 (0)

^a procédure générale G₁ . ^b conversion après 4 h. ^c procédure générale G₁
^d procédure générale G₂ ^e procédure générale G₃

Tableau 17

Contrairement aux aldéhydes, le catalyseur n'est pas très actif sans ligand. La conversion n'est que de 19 % après 4 h. Et, elle évolue très peu ensuite (entrée 2).

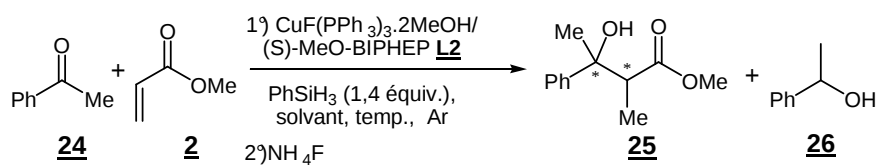
Quelle que soit la source de cuivre, les conversions atteignent 98 % après 2 h de réaction à 0°C.

Le complexe CuF(MeO-BIPHEP) a conduit à la formation des adduits aldol avec les mêmes sélectivités que CuF(PPh₃)₃•2MeOH /L2.(entrées 3 versus 1).

Les β-hydroxyesters 25 ont également été obtenus en présence de *tert*-butanolate de cuivre que ce soit avec le complexe formé *in situ* ou le complexe tétramérique isolé (entrées 4 à 6 versus 1). Il est à noter que les réactions sont plus lentes avec ce complexe qu'avec CuF(PPh₃)₃•2MeOH (conv. totale en 2 h).

IV.2.2. Variations solvants / températures.

Divers solvants ont ensuite été utilisés en réaction domino à différentes températures selon la **procédure générale G** (Tableau 18) :



temp.	sélectivités	toluène	THF	DMF
0°C ^a	Conv. (%)	97	93	84
	25 (%)	95	94	97
	Syn/Anti	61/39	59/41	61/39
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) %	53 (2)	49 (3)	41 (15)
-50°C ^b	Conv. (%)	80	82	67
	25 (%)	98	99	73
	Syn/Anti	59/41	58/42	57/43
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) %	55 (25)	53 (29)	37 (7)
-78°C ^c	Conv. (%)	75	72	30
	25 (%)	99	99	0
	Syn/Anti	53/47	52/48	-
	ee _{Syn} (ee _{Anti}) %	49 (43)	39 (55)	-

^a 2 h à 0,1 mol %. ^b 2 h à 1,0 mol %. ^c 4 h à 1,0 mol %

Tableau 18

A 0°C, les adduits ont été obtenus avec une excellente chimiosélectivité, des rapports Syn/Anti de l'ordre de 60/40 et des excès énantiomériques sur

l'isomère majoritaire de 50 % quel que soit le solvant utilisé. Il est à noter que la conversion dans le DMF n'est que de 84 %.

Les conversions dans le toluène et le THF atteignent 80 % après 2h de réaction à -50°C alors qu'elle n'est que de 67 % dans le DMF. Bien que la chimio- et la diastéréosélectivité restent les mêmes dans le toluène et le THF, les excès énantiomériques sur l'isomère *Anti* augmente de 2 à 25 %.

Lorsque la température est abaissée à -78°C, les conversions continuent de chuter jusqu'à 75 % dans le toluène et le THF et 30 % dans le DMF. De plus les excès énantiomériques sur l'isomère *Anti* augmentent jusqu'à 55 % alors qu'ils chutent légèrement sur le produit *Syn* à 49 %.

Ces expériences dans divers solvants à différentes températures indiquent qu'aucune augmentation notable des sélectivités n'a eu lieu lorsque le toluène a été remplacé par le THF. Lorsqu'un solvant plus polaire comme le DMF est utilisé, les conversions et les énantiosélectivités diminuent.

Les meilleures conditions sont d'utiliser le toluène comme solvant à -50°C.

IV.3. Criblages de ligands.

A l'instar des résultats obtenus sur les aldéhydes et afin d'optimiser la diastéréo- et les énantiosélectivités, les 38 ligands chiraux déjà présentés au paragraphe § III.1 ont été évalués en réaction domino sur les cétones selon la **procédure générale H** (Schéma 88).

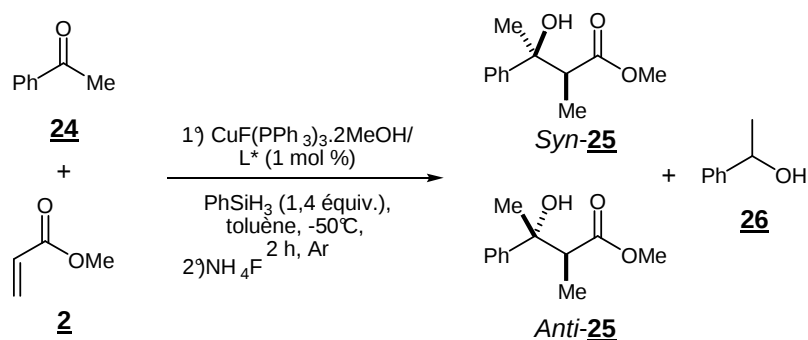


Schéma 88

Dans cette partie, seuls les ligands qui ont conduit à de bonnes activités, chimio, diastéréo- et énantiosélectivités seront exposés ci-dessous. L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce criblage sont présentés en annexe 1.

IV.3.1. Ligands à atropoisomérisation

Les ligands atropoisomères de symétrie C_2 suivants ont été testés en réaction domino (Figure 17).

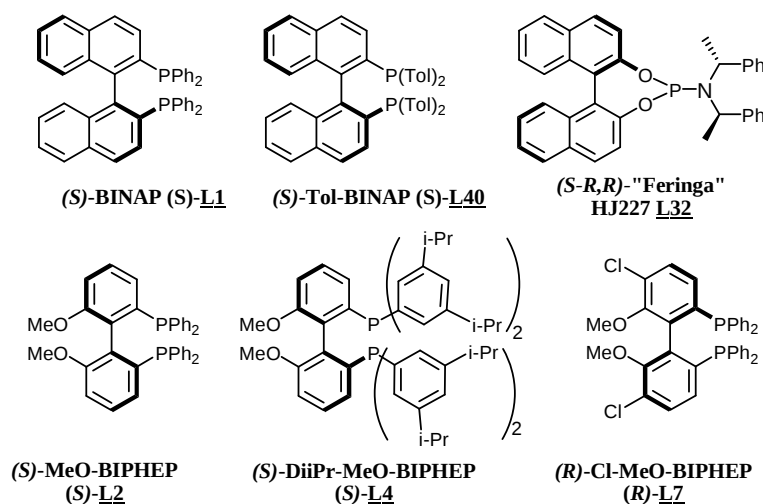


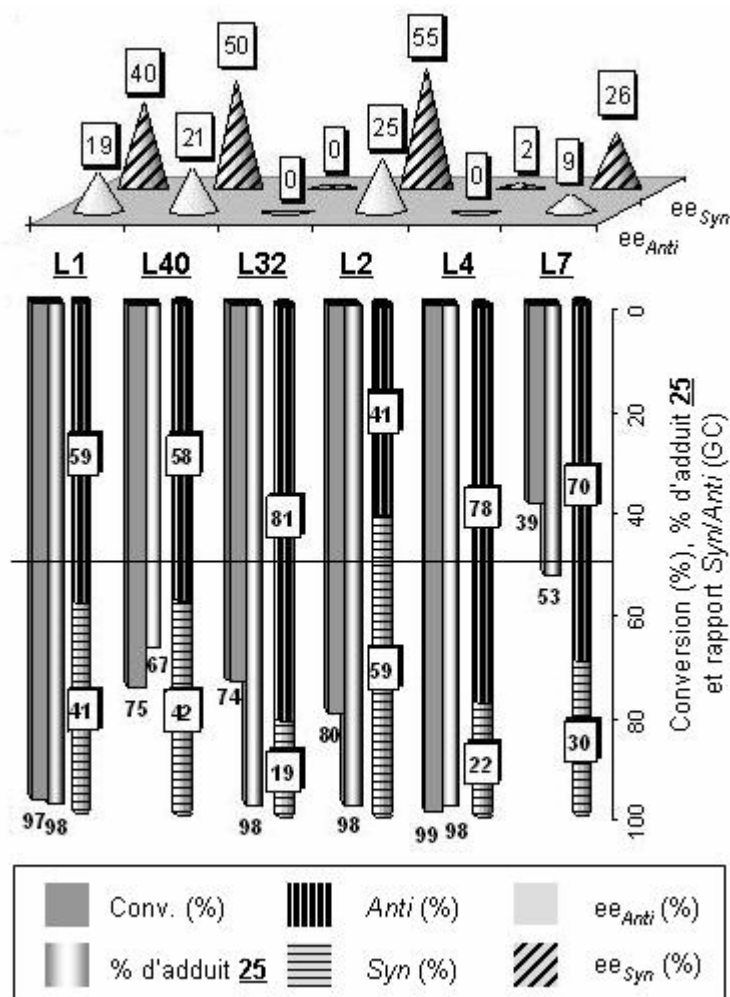
Figure 17 : ligands à atropoisomérisation à symétrie C_2 .

La réaction domino en présence de S-BINAP L1 a conduit à la formation des adduits 25 sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 59/41 en faveur de l'isomère *Anti*. L'excès énantiomérique sur l'isomère minoritaire est de 40 %. Lorsque le ligand devient plus encombré comme le ligand S-Tol-BINAP L40, l'excès énantiomérique augmente sur l'adduit *Syn* jusqu'à 50 %.

L'utilisation du ligand de Feringa L32 a permis de former les adduits 25 avec une conversion de 74 % après 2 h de réaction avec une excellente chimiosélectivité de 98 % et une bonne diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *Anti* (rd = 81/19). Malheureusement, aucun excès énantiomérique n'a été observé.

L'encombrement accru autour de l'atome de phosphore sur le ligand MeO-BIPHEP L4 a permis d'augmenter le rapport diastéréoisomérique *Syn/Anti* : 59/41 à 22/78, cependant, les excès énantiomériques chutent de 55 % à 2 % sur l'isomère *Syn*.

Le ligand Cl-MeO-BIPHEP **L7** s'est quant à lui montré moins réactif vis-à-vis de la réaction domino avec une conversion en β -hydroxyester **25** de seulement 39 % après 2 h et une chimiosélectivité de 53 %. La diastéréosélectivité atteint tout de même 70 % en faveur de l'isomère *Anti*.



Graphique 12

IV.3.2. Ligands ferrocéniques de la famille des JOSIPHOS et des WALPHOS.

Les trois ligands JOSIPHOS et les trois ligands WALPHOS suivants (**Figure 18**) ont été évalués en réaction domino et ont conduit aux résultats représentés par le **Graphique 13**.

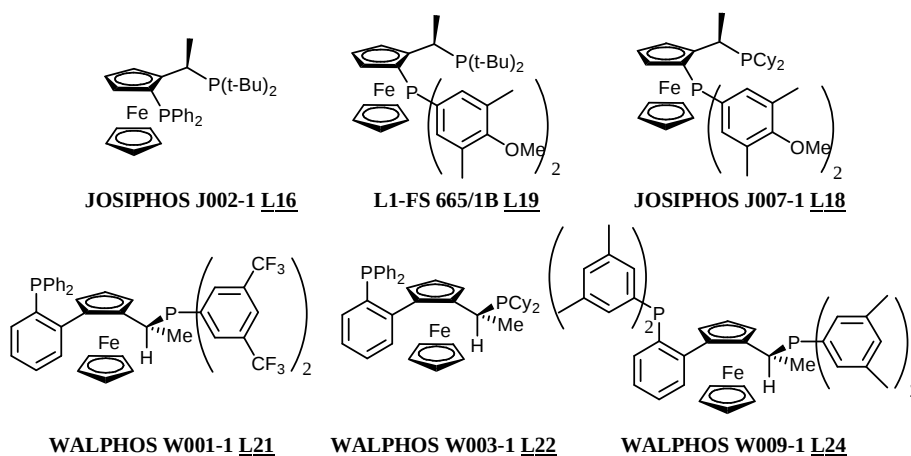
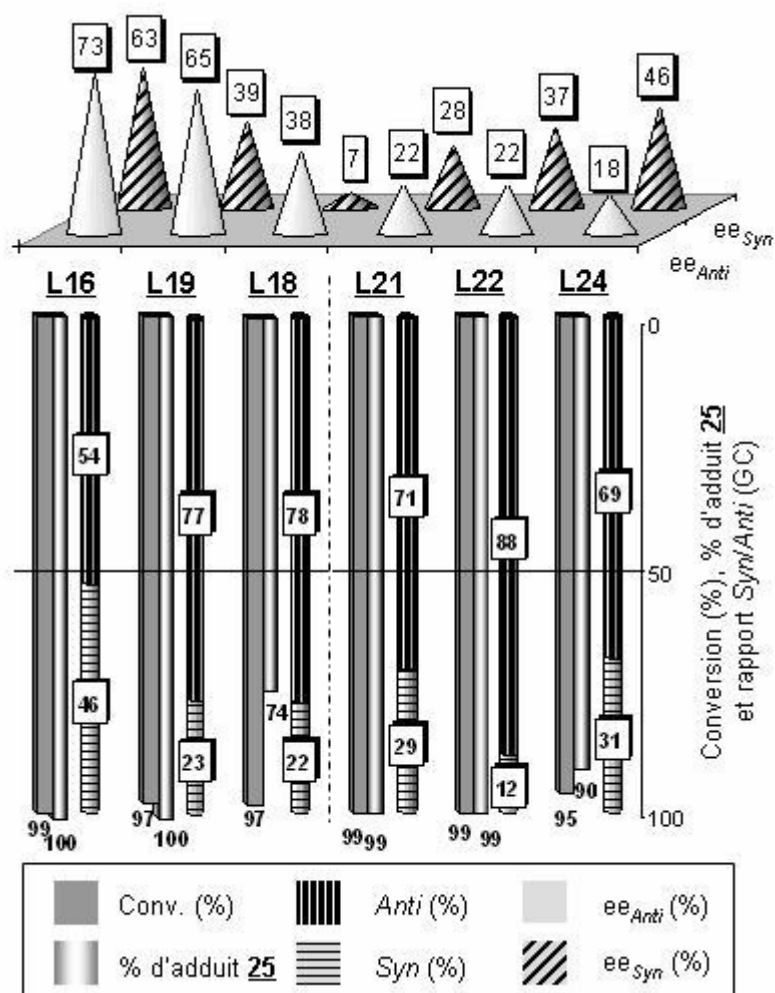


Figure 18

Les adduits **25** ont été obtenus en présence des ligands JOSIPHOS avec d'excellentes conversions et de bonnes voire d'excellentes chimiosélectivités (74 à 100 %). Des excès énantiomériques de 73 % sur l'isomère *Anti* et de 63 % sur le produit *Syn* ont été observés en présence de la JOSIPHOS J002-1 **L16**. L'augmentation de l'encombrement autour de l'atome de phosphore entre le ligand **L16** et **L19** a permis d'accroître le rapport diastéréoisomérique de 54/46 à 77/23. Malheureusement, les excès énantiomériques ont chuté (ee_{Anti} : 73 % $\rightarrow$ 65 % ; ee_{Syn} : 63 % $\rightarrow$ 39 %). Le rapport *Anti/Syn* est quant à lui analogue à celui obtenu avec la JOSIPHOS **L18**.

D'excellentes conversions (97-99 %) et chimiosélectivités (90-99 %) ont été constatées en présence des ligands WALPHOS. Le rapport diastéréoisomérique atteint 88/12 avec la WALPHOS W003-1 **L22**. Malheureusement, les excès énantiomériques obtenus avec ces ligands WALPHOS restent quant à eux assez modestes (ee_{Anti} : 18-22 % ; ee_{Syn} : 28-46 %).



Graphique 13

IV.3.3. Ligands ferrocéniques de la famille des MANDYPHOS et de la famille des TANIAPHOS.

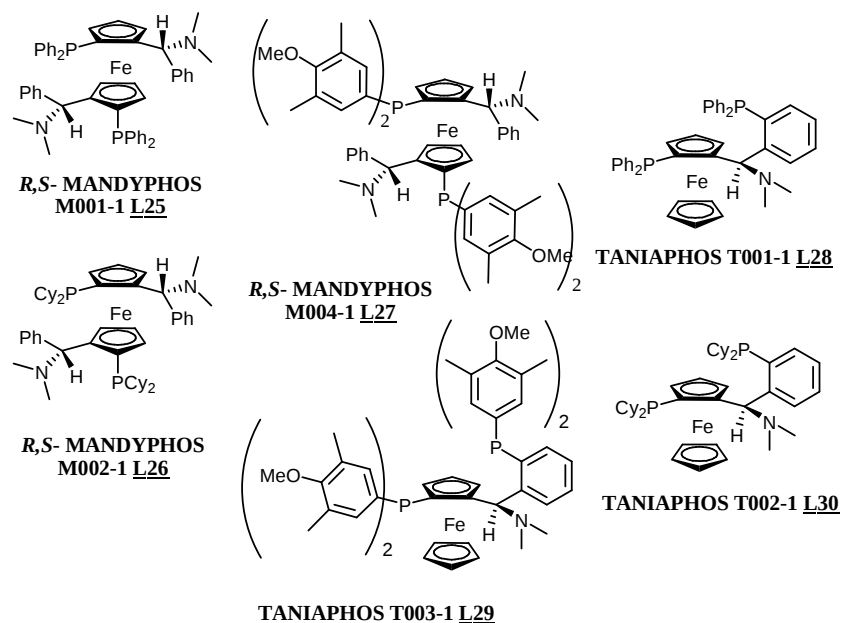


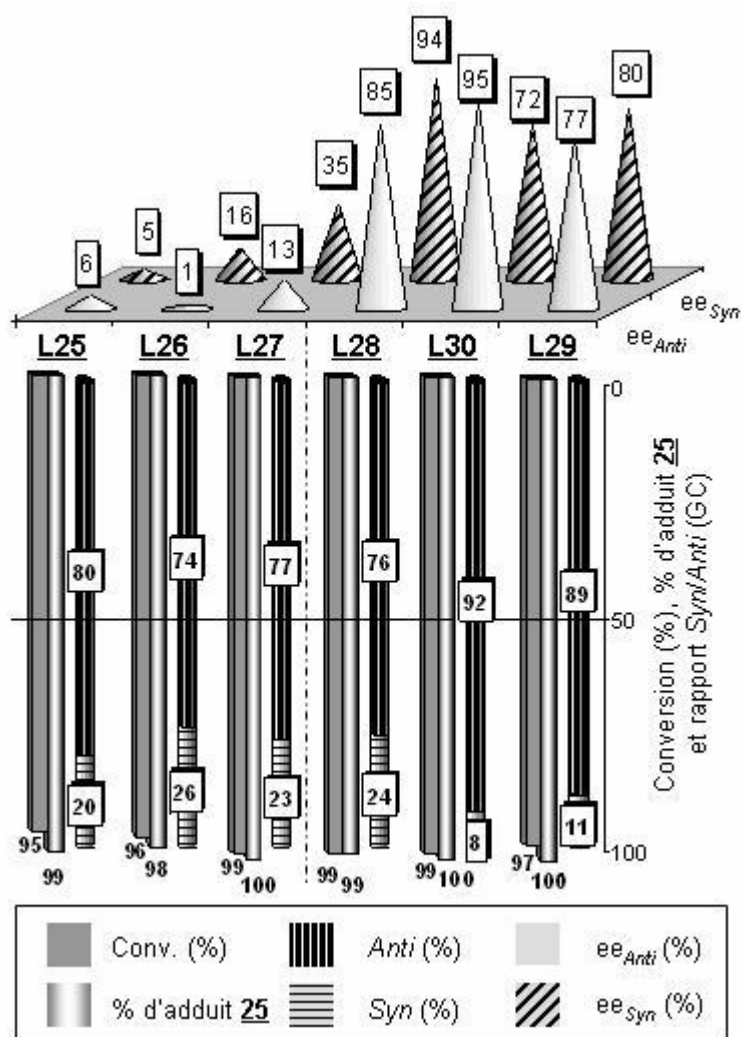
Figure 19

Les ligands MANDYPHOS représentés à la **Figure 19** ont permis d'isoler les adduits aldol **25** avec d'excellentes conversions et chimiosélectivités (95-100 %) et d'assez bonnes diastéréosélectivités (*Anti/Syn* : 80/20).

Les ligands qui se sont montrés les plus sélectifs sont ceux de la famille des TANIAPHOS. En effet, d'excellentes conversions et chimiosélectivités ont été observées : Le ligand T001-1 **L28** permet de générer l'adduit *Anti*-**25** majoritaire (76 %) avec de très bons excès énantiomériques sur les deux isomères ($ee_{Anti} = 85\%$; $ee_{Syn} = 94\%$). Lorsque l'atome de phosphore est plus contraint stériquement comme pour le ligand T003-1 **L29**, le rapport diastéréoisomérique augmente jusqu'à atteindre 89/11. Cependant, cette

augmentation s'accompagne d'une diminution des excès énantiomériques (ee_{Anti} : 85 % $\rightarrow$ 77 % ; ee_{Syn} : 94 % $\rightarrow$ 80 %).

Enfin, le produit *Anti*-**25** a été isolé très majoritairement (*Anti*/*Syn* : 92/8) en présence du ligand TANIAPHOS T002-1 **L29** avec un excès énantiomérique excellent de 95 % sur l'isomère *Anti*.



Graphique 14

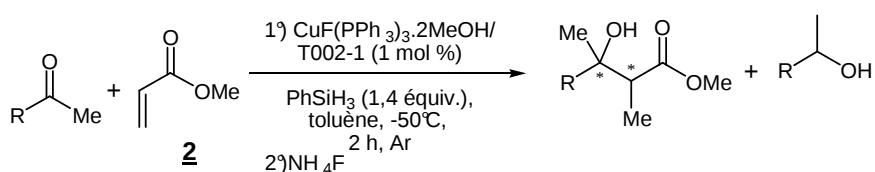
En conclusion, tous les ligands présentés se sont montrés particulièrement réactifs vis-à-vis de la réaction domino de réduction–aldolisation.

Les ligands à atropoisomérisation ont permis de former les adduits avec en général d'assez bonnes diastéréosélectivités mais avec des excès énantiomériques assez modestes.

Les ligands ferrocéniques se sont de nouveau montrés les plus sélectifs, tout particulièrement, le ligand TANIAPHOS T002-1 **L30** qui a permis de générer de manière majoritaire l'adduit *Anti* avec un excellent excès énantiomérique de 95 %. De plus le taux catalytique a pu être diminué jusqu'à 0,1 mol % sans observer aucune variation de réactivité, chimio- et diastéréosélectivité mais avec une légère baisse de l'excès énantiomérique sur l'isomère majoritaire.

IV.4. Applications à d'autres cétones prochirales.

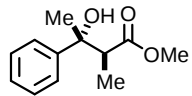
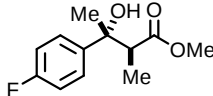
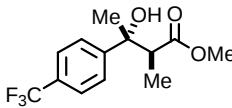
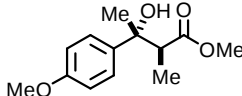
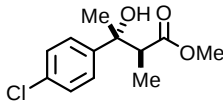
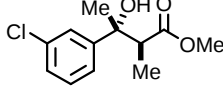
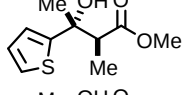
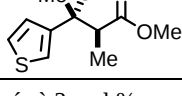
Nous avons ensuite engagé en réaction domino d'autres cétones aromatiques dans les conditions précédemment optimisées (**Équation 9, Tableau 19**) :



Équation 9 : procédure générale I

La substitution en *para* de l'acétophénone par un fluor ou un groupement méthoxy conduit aux mêmes diastéréosélectivités avec une légère baisse des excès énantiomériques sur l'adduit *Anti* (entrées 2 et 4 *versus* 1).

L'introduction d'un groupement CF₃ en *para* et d'un chlore en *para* ou *méta* entraîne une légère diminution des rapports *Anti/Syn* ainsi que des excès énantiomériques sur le produit *Anti* majoritaire (entrées 3, 5 et 6 *versus* 1).

Entrée	Adduit	Chimio. (%)	<i>Anti/Syn</i>	ee _{Anti} (ee _{Syn})
1		> 99	92/8	95 (72)
2		94	91/9	92 (73)
3		89	80/20	83 (72)
4		97	92/8	90 (56)
5		95	86/14	90 (77)
6		89	88/12	82 (nd)
7 ^a		> 99	96/4	90 (15)
8		> 99	95/5	95 (65)

^a réaction réalisée à 3 mol %;

Tableau 19

La réaction réalisée sur des cétones hétéroaromatiques a conduit à la formation des adduits correspondants avec d'excellentes chimiosélectivités et

des diastéréo- et énantiosélectivités analogues à celles obtenues avec l'acétophénone (entrées 7 et 8).

IV.5. Bilans.

Au cours de cette étude, le système catalytique développé sur les aldéhydes a pu être appliqué avec succès sur les cétones.

D'une manière générale, les chimiosélectivités sont meilleures que celles obtenues sur les aldéhydes ainsi que le contrôle de la diastéréosélectivité.

Comme précédemment, les ligands de la famille de la TANIAPHOS se sont montrés les plus efficaces quant aux contrôles des diastéréo- et énantiosélectivités.

La méthodologie a ensuite pu être appliquée avec succès à d'autres cétones aromatiques. L'application à des cétones aliphatiques ne s'est pas avérée très efficace à l'heure actuelle. D'autres études seront nécessaires par la suite afin de pouvoir appliquer cette méthode aux cétones aliphatiques.

Ce travail a fait l'objet d'une publication disponible en annexe 2.^{q-117}

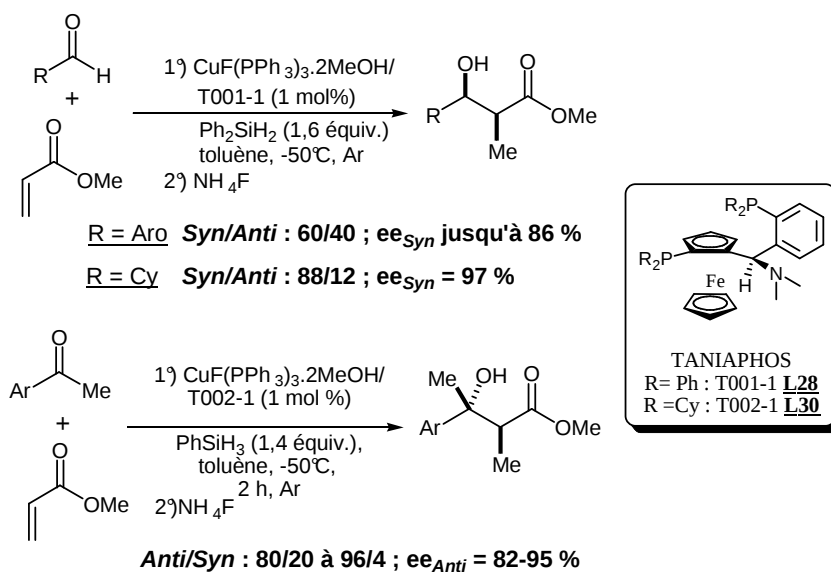
Au moment de la publication de ces résultats, Shibasaki a également rapporté l'étude d'une réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par le complexe $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{EtOH}$ /diphosphine avec des rapports diastéréoisomériques de 44/56 à 71/29 et des excès énantiomériques de l'ordre de 30 %.¹¹⁸

^q Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec O. Chuzel et Dr. J. Hannedouche.

V. Conclusions.

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté les études menées sur la réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un complexe de cuivre $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / diphosphine.

Le système catalytique s'est montré très actif particulièrement sur les aldéhydes. En effet, un TON de 10000 et un TOF de 40000 ont pu être atteints après 15 min de réaction à un taux catalytique de 0,01 mol %.



Les ligands de la famille de la TANIAPHOS qui sont susceptibles de former des cycles chélates à 8 chaînons en présence d'un métal ont permis d'obtenir les meilleures sélectivités sur les aldéhydes et sur les cétones.

De plus ces deux méthodologies ont pu être appliquées avec succès sur divers aldéhydes et cétones.

**CHAPITRE 3 : Réaction domino
de réduction – aldolisation
intramoléculaire**

**Application à la synthèse de
composés de la famille de la
Marrubiine**

I. Objectifs et enjeux

Après avoir étudié et développé avec succès la réaction domino de réduction–aldolisation intermoléculaire entre des accepteurs de Michael et divers électrophiles, nous nous sommes intéressés à l'application du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH} / \text{L}^*$ en version intramoléculaire (**Schéma 89**).

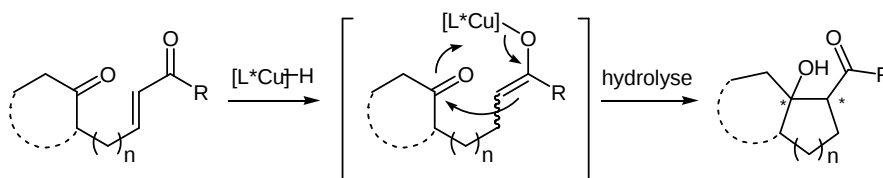


Schéma 89

La réduction–1,4 par l'espèce hydruure de cuivre suivie par l'aldolisation intramoléculaire conduiraient à la formation de β -hydroesters cycliques. Ces motifs peuvent être intéressants pour la synthèse de molécules biologiquement actives. En effet, ce squelette se retrouve dans un grand nombre de produits naturels, comme les terpènes ou encore les stéroïdes.

D'une part, il serait intéressant de développer une telle méthodologie, et d'autre part de l'appliquer à la synthèse d'une molécule cible. Nous avons pour notre part, choisi la Marrubiine **27** pour des raisons qui seront exposées au paragraphe suivant.

I.1. La marrubiine

La marrubiine 27 est un diterpène naturel présent dans le marrube blanc (**Figure 20**). *Marrubium vulgare* L. est une plante herbacée à odeur de thym qui fait partie de la famille des Lamiacées et peut atteindre 40 à 60 cm. Ethymologiquement, elle doit son nom à son jus amer (hébreux : Marrob) et se retrouve en Europe, mais aussi en Afrique du Sud et en Asie sur des sols calcaires.^r

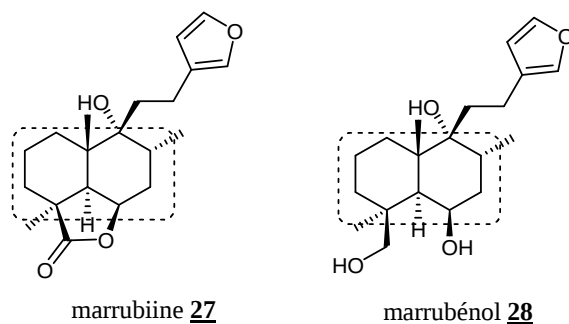


Figure 20

Cette plante est connue depuis la plus haute antiquité : par exemple, les égyptiens l'utilisaient comme ingrédient principal dans un antidote contre des poisons végétaux. Elle était également employée dans l'Egypte et la Grèce antique contre des infections de l'appareil respiratoire.

Cette plante était connue au Moyen Age entre autres pour ses vertus toniques et diurétiques, et a même été considérée par Gilibert en 1798 comme "l'une des meilleures plantes d'Europe". De plus, les Navajos administraient une décoction de ses racines aux mères avant et après l'accouchement (connu aussi contre la toux et les infections bronchiques ; aucun effet secondaire connu à ce jour).

^r <http://uiabotanique.free.fr/activite/plantesimple/marrub.htm>

Plus récemment, le laboratoire de pharmacognosie du professeur Quetin-Leclercq^{s-119-121} a montré que les diterpènes présents dans la plante (marrubiine **27** et marrubénol **28**) possédaient une activité antihypertensive intéressante. Malheureusement, les faibles quantités de marrubiine **27** et de marrubénol **28** extraites de la plante sont insuffisantes pour effectuer d'autres tests complémentaires. Les chimistes de synthèse peuvent alors intervenir afin de proposer une voie de synthèse applicable à l'échelle du gramme. De plus, la synthèse devra être modulable afin de pouvoir synthétiser des analogues pour pouvoir réaliser d'autres tests structure/activité.

I.2. Stratégie de synthèse

Nos récents travaux sur la réaction domino de réduction–aldolisation permettent d'envisager ce schéma rétrosynthétique (**Schéma 90**) ; Le choix de cette stratégie sera discutée plus tard au cours de ce chapitre (cf. § VII.) :

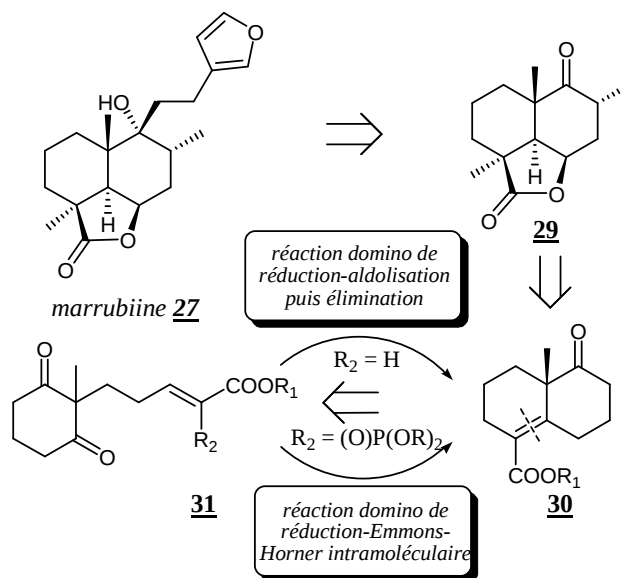


Schéma 90

^s Il a été montré que le marrubénol était plus actif que la marrubiine (cf. réf.)

La marrubiine **27** pourrait être obtenue à partir de la lactone **29**. Ce composé tricyclique **29** offre l'avantage de pouvoir introduire diverses modulations afin de synthétiser différents analogues de la marrubiine **27**. Cette lactone **29** pourrait quant à elle être synthétisée à partir du cétoester α,β -insaturé **30**. Ce dernier pourrait être formé par réduction–aldolisation intramoléculaire, suivi par une élimination. Une autre voie pourrait également être envisagée dans le cas où le substituant R_2 serait un groupement phosphonate ((O)P(OR)₂). Le phosphonate pourrait être alors engagé en réaction domino de réduction–Emmons-Horner intramoléculaire ce qui permettrait d'obtenir directement l'ester α,β -insaturé **30**.

I.3. Enjeux et objectifs

I.3.1. Acquis de la littérature

Les récents travaux décrits dans la littérature par Krische^{64, 62, 63} et Chiu^{82, 85} entre autres, ont permis la formation de divers cycles avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (cf. chapitre 2 § II.2. et II.3.3.). De plus, les cyclisations rapportées par Chiu ont été effectuées en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe de Stryker.⁸² Enfin, à notre connaissance aucune méthode énantiosélective pour cette réaction de réduction–aldolisation n'avait été rapportée dans la littérature au moment où nous avons débuté cette étude.

Cependant, Krische a décrit en 2004, d'une part, l'addition énantiosélective de Et₂Zn suivi par une réaction d'aldolisation catalysée par un complexe de cuivre en présence du ligand de Feringa¹²² **L32** et d'autre part, l'addition énantiosélective d'acide boronique suivie par une réaction aldol

S-BINAP L1 (Schéma 91).⁶⁴

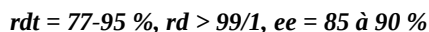


Schéma 91

énantiomériques atteignent quant à eux 80 à 90 %.

1.3.2. Objectifs

synthèse de la marrubiine 27.

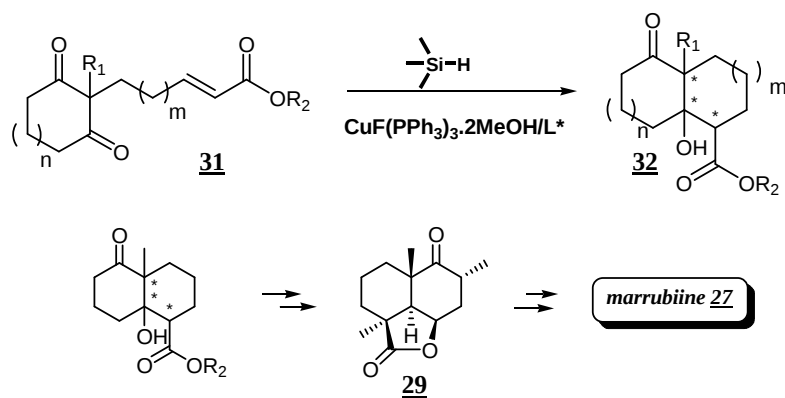


Schéma 92

Cette méthode conduira également à d'autres composés bicycliques qui pourraient constituer des intermédiaires clefs pour la synthèse d'autres molécules biologiquement actives.

D'autre part, il a également été envisagé d'étudier une réaction domino de réduction–Wadsworth-Emmons-Horner intramoléculaire catalysée par un complexe chiral de cuivre (I). Cette voie permettrait alors, de générer directement l'intermédiaire insaturé **30**, ce qui permettrait d'accéder plus rapidement à la marrubiine **27** (Schéma 93).

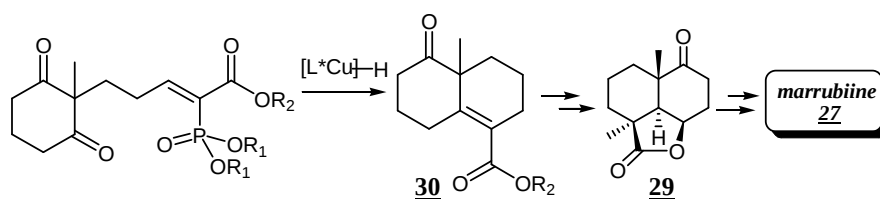


Schéma 93

Dans ce chapitre, nous présenterons tout d'abord l'étude de la réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre.

L'étude préliminaire de la réaction domino de réduction–Wadsworth–Emmons–Horner intramoléculaire catalysée par un complexe chiral de cuivre sera ensuite détaillée.

Enfin, nous aborderons les premiers développements et les perspectives de la synthèse de la marrubiine et de ses analogues.

II. Étude de la réactivité du système en réaction domino de réduction–aldolisation sur un système modèle

II.1. Synthèse du précurseur

Le dicétoester α,β -insaturé **36a** a été synthétisé en 2 étapes à partir de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione commerciale **33a** selon le Schéma 94 suivant :

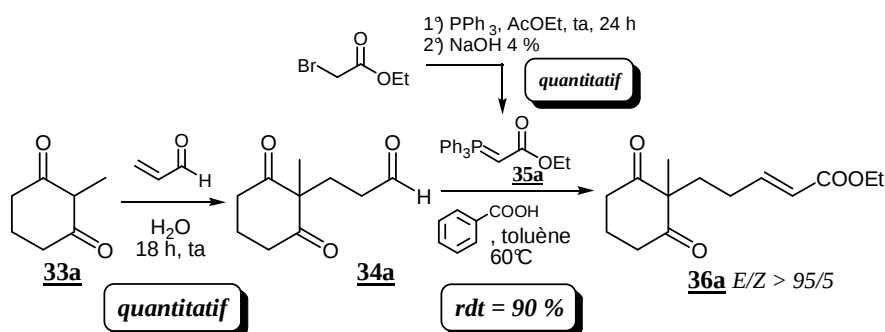


Schéma 94

L'addition de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** sur l'acroléine dans l'eau conduit quantitativement à la formation de l'aldéhyde **34a** après 18 h de réaction et ne nécessite aucune purification.⁶⁰ L'ylure **35a** préalablement préparé quantitativement à partir du bromoacétate d'éthyle¹²³ réagit avec l'aldéhyde **34a** pour conduire sous les conditions opératoires optimisées, à l'ester α,β -insaturé **36a** avec un excellent rendement de 90 % après purification.¹²⁴

II.2. Évaluation de la réactivité en catalyse

Après avoir synthétisé le précurseur, nous avons débuté l'étude de la réactivité du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{rac-BINAP}$ **L1** vis-à-vis de la réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire (**Schéma 95**).

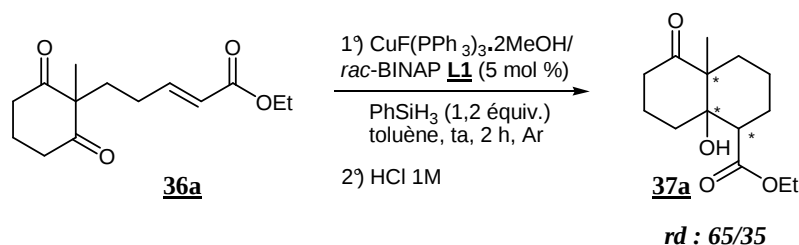


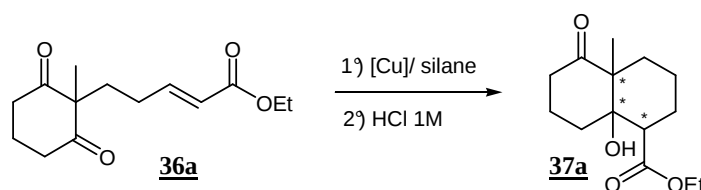
Schéma 95

Le dicétoester α,β -insaturé **36a** a alors été mis en présence du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{rac-BINAP}$ **L1** et du phénylsilane à température ambiante selon la **procédure générale J** : Un suivi qualitatif de la réaction par CCM a montré que le précurseur a été rapidement consommé. De plus, deux nouveaux produits avec des rapports frontaux assez différents ont été formés. L'analyse quantitative du brut réactionnel par GC a confirmé la disparition totale du précurseur **36a** et la formation des deux nouveaux produits dans un rapport 65/35.

Les différents spectres RMN des deux produits isolés après purification ont permis de conclure qu'il s'agissait de deux bicycles diastéréoisomères **37a**.

Afin de comparer ce résultat avec ceux de la littérature, la réaction a été réalisée d'une part en présence du réactif de Stryker utilisé par Chiu,⁸² et

d'autre part en présence du complexe de Wilkinson selon la méthode rapportée par Motherwell⁵⁸ (**Tableau 20**).



Conditions	Résultats
CuF(PPh ₃) ₃ •2MeOH/ <i>rac</i> -BINAP L1 (5 mol %) ; PhSiH ₃ (1,2 équiv.) ; toluène, ta, Ar. ^a	Conversion totale après 2 h. 37a 2 dia ⇒ rd : 65/35
[PPh ₃ CuH] ₆ (100 mol %) ; toluène, ta, Ar. ^b	Conversion totale après 2 h. 37a 4 dia ⇒ rd : 50/17(8/25)
[RhCl(PPh ₃) ₃] (3 mol %) ; Et ₃ SiH (2,0 équiv.) ; toluène, 50°C, Ar. ^c	Aucune conversion 36a
^a procédure générale J. ^b procédure générale J₁. ^c procédure générale J₂	

Tableau 20

Le substrat **36a** mis en présence du réactif de Stryker conduit à la formation des bicycles **37a** sous la forme de 4 diastéréoisomères détectés en GC. Des produits de dégradations semblent également s'être formés en petite quantité. De plus, la cyclisation n'a pas eu lieu en présence du complexe de Wilkinson même après 24 h à 50°C.

Notre système semble donc être particulièrement réactif par rapport à la méthode au rhodium et également plus sélectif par rapport à l'hexamère de cuivre (I). De plus, dans le cas du CuF(PPh₃)₃•2MeOH stable à l'air, les conditions sont moins drastiques puisqu'il n'est pas nécessaire de dégazer le solvant avant la réaction.

Nous avons ensuite procédé à quelques variations de température et de taux catalytiques à température ambiante en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /*rac*-BINAP **L1** et de phénylsilane dans le toluène selon la **procédure générale K** (Tableau 21).

Entrée	taux catalytique	température	conversion ^a	37a rd ^a
1	5 mol %	ta	100 %	65/35
2	1 mol %	ta	100 %	65/35
3	1 mol % S-BINAP L1	ta	100 %	65/35 ee = 30 %
4	1 mol %	0°C	100 %	60/40
5	1 mol %	-20°C	100 %	55/45
6	1 mol %	-40°C	100 %	50/50
7	1 mol %	-60°C	100 %	52/48
8	1 mol %	-78°C	100 %	50/50

^a les conversions et les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés en GC chirale.

Tableau 21

Le taux catalytique a pu être diminué à 1 mol % sans aucune perte de réactivité (entrées 2 *versus* 1). Un excès énantiomérique encourageant de 30 % a été obtenu sur le diastéréoisomère majoritaire en présence de S-BINAP **L1** à température ambiante (entrée 3).

Une série d'expériences a été réalisée en diminuant la température de 0°C à -78°C (entrées 4 à 8) : Les β -hydroxyesters bicycliques **37a** ont été obtenus après 1 h de réaction, et ce quelle que soit la température.

Le système est donc très réactif même à -78°C. Cependant, il est à noter que le rapport diastéréoisomérique varie de 65/35 à 50/50 quand la température est abaissée.

II.3. Détermination des stéréochimies relatives

La désymétrisation de ce dicétoester α,β -insaturé **36a** conduit à la formation de bicycles **37a** comportant trois centres stéréogènes, c'est-à-dire qu'il est possible de générer 4 diastéréoisomères différents (Figure 21) :

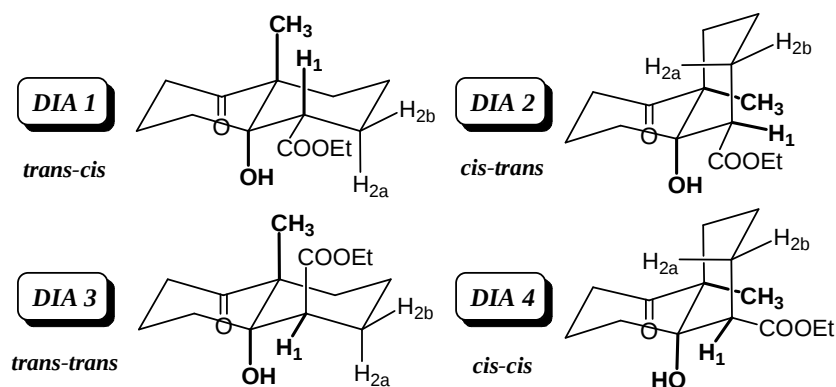


Figure 21

Afin d'élucider la position des divers groupements sur le bicyclic, diverses expériences RMN ont été menées :

Tout d'abord, les spectres RMN ^1H des deux composés ont indiqué que le proton H_1 est couplé avec H_{2a} avec respectivement des constantes de couplage de **12,6 Hz** (produit majoritaire) et de **12,4 Hz** (produit minoritaire). Celles-ci sont caractéristiques d'un couplage axial-axial. De plus, les valeurs des constantes de couplage entre H_1 et H_{2b} , sont quant à elles caractéristiques d'un couplage axial-équatorial (produit majoritaire : $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2b}} = 3,5 \text{ Hz}$; produit minoritaire : $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2b}} = 4,1 \text{ Hz}$; Figure 22).

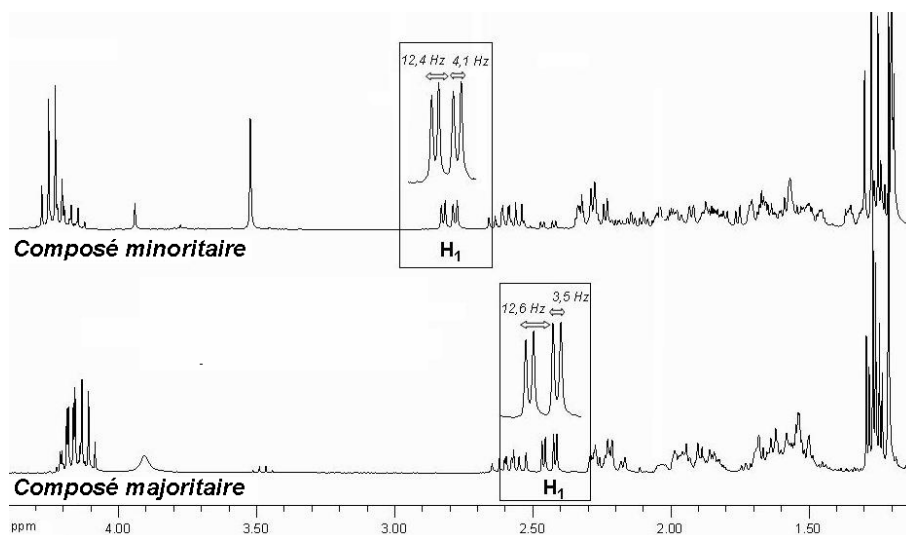


Figure 22

Il a donc pu être déduit que le proton H_1 est en position *axiale* : les deux composés sont donc les diastéréoisomères **DIA 1** et **DIA 2** (Figure 23).

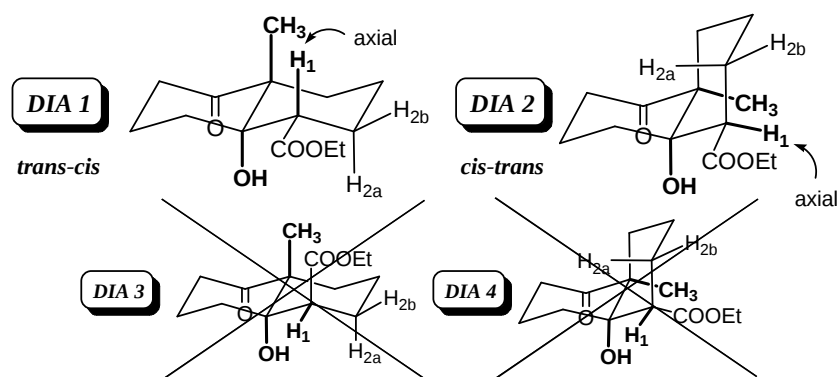


Figure 23

Ensuite, des expériences d'irradiation (nOe)^t ont été menées sur les deux composés afin de mettre en évidence des couplages spatiaux. Il a alors été observé qu'il existait un couplage dans l'espace entre les groupements **Me**, **OH** et **H₁** dans le cas du composé minoritaire. Nous en avons donc conclu que le produit minoritaire est le **DIA 2** (**Figure 24**).

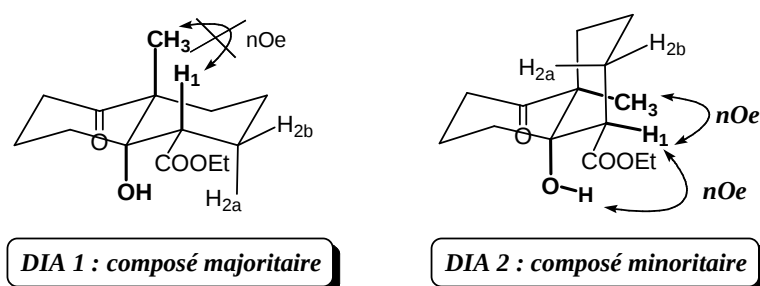


Figure 24

Il est à noter qu'aucun nOe n'a été observé entre le groupement **Me** et **H₁** sur le **DIA 1** bien que des expériences de NOESY et de nOe à différentes températures aient été réalisées. Nous avons supposé que la distance entre ces deux groupements était supérieure à la distance maximale ($1/r^6 < 5\text{-}6 \text{ \AA}$) nécessaire pour observer le nOe. Par la suite, les diastéréoisomères 1 et 2 seront nommés respectivement *trans*-**37a** et *cis*-**37a**.

Par ailleurs, des réactions d'élimination sur ces deux diastéréoisomères ont été réalisées dans le cadre de la synthèse de la marrubiine **27** (cf. § VII.) et ont conduit aux résultats suivants (**Schéma 96**) :

^t Les expériences RMN ont été réalisées par le docteur D. Chapon du laboratoire de de RMN à l'UCL.

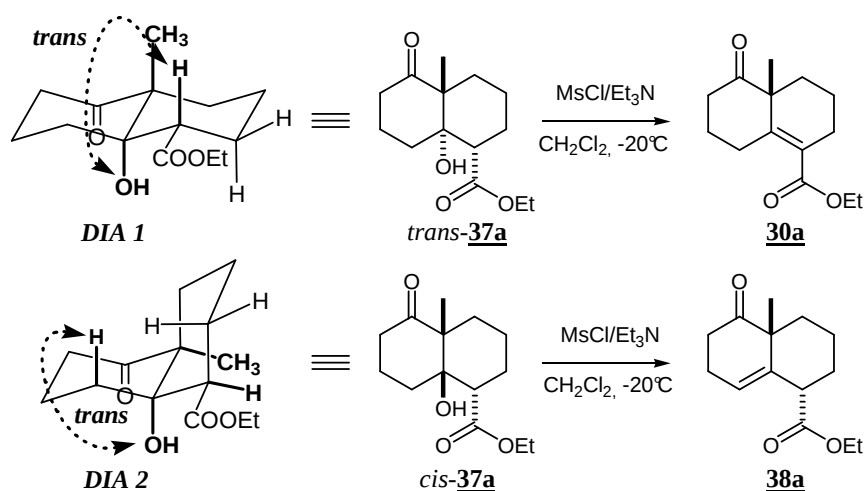


Schéma 96

Le β -hydroxyester **trans-37a** a conduit à la formation de l'ester α,β -insaturé **30a** en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine. Tandis que l'ester insaturé non-conjugué **38a** a été formé dans les mêmes conditions à partir de l'isomère **cis-37a**.

Il est en effet connu dans littérature que les éliminations réalisées en présence de chlorure de mésyle s'effectuent selon un mécanisme antipériplanaire de type E_2 .^u

En considérant ce type de mécanisme, l'ester α,β -insaturé **30a** ne peut être obtenu qu'à partir du composé où le groupement **OH** et **H₁** sont en *trans* (**DIA 1 : trans-37a**). Le produit **cis-37a** ne peut alors former que l'ester insaturé non conjugué **38a** qui résulte de l'élimination du seul hydrogène en *trans*. Ces réactions d'élimination nous ont donc confortés dans l'attribution effectuée grâce aux expériences en RMN. Ces réactions d'élimination seront plus amplement discutées au paragraphe § VII.3.2.

^u Cependant, il est à noter que les éliminations de β -hydroxyester en milieu basique s'effectuent selon un mécanisme E_1C_B .

III. Influence de la température et du ligand chiral sur la réaction domino de réduction-aldolisation

Après avoir évalué la réactivité du système, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'influence de la température et du ligand chiral.

Nous avons alors sélectionné des ligands que nous avons déjà testés lors de nos précédentes optimisations sur les réactions domino intermoléculaires.

III.1. Première série de ligands

Les ligands suivants ont donc été évalués en réaction domino intramoléculaires à différentes températures (Schéma 97).

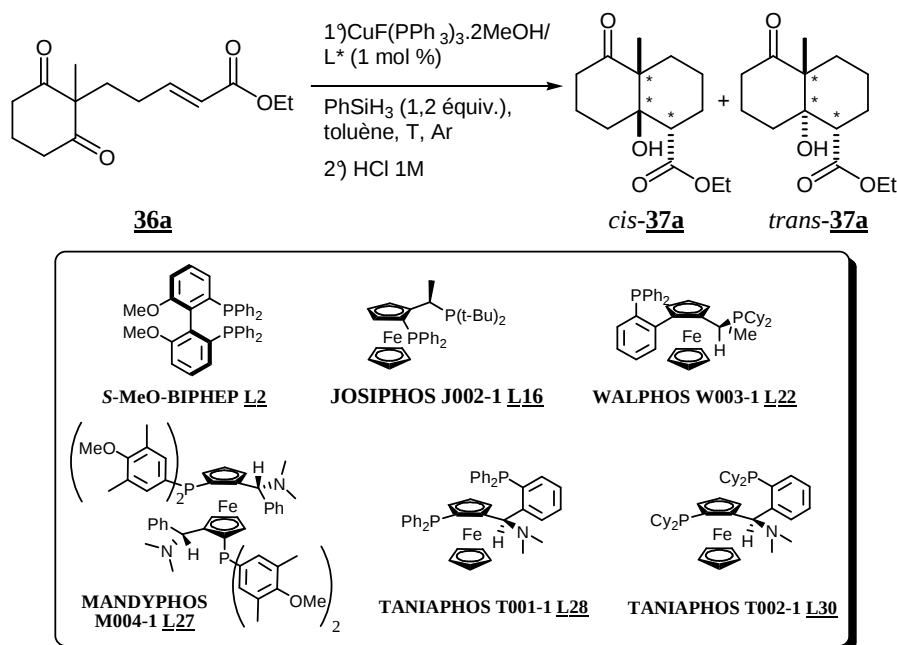


Schéma 97 : procédure générale L

Les résultats suivants ont été obtenus avec le ligand à atropoisomérisation **L2**, et les ligands ferrocéniques **L16**, **L22**, **L27**, **L28** et **L30** (Tableau 22).

ligands	Sélectivités ^a	Températures			
		ta	0°C	-50°C	-78°C
L2	<i>trans/cis</i>	68/32	67/33	76/24	44/19(8/29) ^b
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	23 (14)	42 (22)	70 (35)	9/24(0/85) ^b
L16	<i>trans/cis</i>	54/46	54/46	54/46	-
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	4 (17)	4 (17)	4 (17)	-
L22	<i>trans/cis</i>	63/37	32/68	37/63	50/50
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	16 (13)	47 (27)	68 (45)	0 (0)
L27	<i>trans/cis</i>	68/32	68/32	68/32	-
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	19 (5)	19 (5)	19 (5)	-
L28	<i>trans/cis</i>	43/57	35/65	32/68	30/43(14/13) ^b
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	47 (82)	50 (86)	63 (89)	52/81(0/83) ^b
L30	<i>trans/cis</i>	49/51	49/51	-	-
	<i>ee_{trans}</i> (<i>ee_{cis}</i>)	5 (16)	5 (16)	-	-

^a les sélectivités ont été déterminés en GC chirale. ^b détection des deux autres diastéréoisomères minoritaires qui n'ont pas été caractérisés

Tableau 22

La réaction domino intramoléculaire en présence de S-MeO-BIPHEP **L2** conduit avec une conversion totale à la formation des adduits aldol **37a** à température ambiante sous la forme de deux diastéréoisomères (*trans/cis* : 68/32) avec un excès énantiomérique de 23 % sur le produit *trans*-**37a** majoritaire. La diminution de la température jusqu'à -50°C permet d'augmenter le rapport diastéréoisomérique jusqu'à 76/26 ainsi que l'excès énantiomérique à 70 % sur l'isomère *trans*.

Lorsque la réaction est réalisée à -78°C dans le THF, la formation des quatre diastéréoisomères a été détectée en GC Chirale avec 44 % d'isomère *trans* et 19 % d'isomère *cis*. Les excès énantiomériques sont quant à eux assez faibles ($ee_{trans} = 9\%$; $ee_{cis} = 24\%$).

Les ligands JOSIPHOS **L16** et MANDYPHOS **L27** ont quant à eux conduit à la formation des adduits aldol **37a** respectivement avec des rapports *trans/cis* de 54/46 et de 68/32 ainsi que des excès énantiomériques de 4 et 19 %. Il est à noter que la diminution de la température n'a entraîné aucune variation de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité.

La réaction domino réduction–cyclisation en présence du ligand WALPHOS W003-1 **L22** a généré à température ambiante les deux diastéréoisomères **37a** dans un rapport 63/37. Il a été observé que la diastéréosélectivité s'inversait à plus basse température (*trans/cis* : 63/37 → 32/68), les excès énantiomériques, quant à eux, augmentent mais restent toutefois assez modestes ($ee_{trans} = 16\text{--}68\%$; $ee_{cis} = 13\text{--}16\%$).

Les ligands de la famille de la TANIAPHOS **L28** et **L30** ont également été évalués en réaction domino. La TANIAPHOS T001-1 **L28** a permis la formation des deux adduits aldol **37a** dans un rapport *cis/trans* de 43/57 et un excès énantiomérique très encourageant de 82 % sur l'isomère *cis* à température ambiante. La diminution de la température a permis d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction (*trans/cis* : 43/57 → 31/68) ainsi que l'énantiosélectivité ($ee_{cis}(ee_{trans})$: 82 % (47 %) → 89 % (63 %)). La réaction à -78°C conduit à la formation des quatre diastéréoisomères comme avec le ligand **L2**. Il est à noter que le ligand T002-1 **L30** n'est quant à lui que peu diastéréo- et énantiosélectif.

Cette première évaluation a révélé que tous les ligands étaient très actifs en réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire. Le ligand ferrocénique de la famille des TANIAPHOS T001-1 **L28** s'est montré le plus diastéréo- et énantiosélectif.

III.2. Deuxième série de ligands

Au vu des résultats du premier criblage, des ligands à atropoisomérisation de la famille de la MeO–BIPHEP et des ligands ferrocéniques de la famille des TANIAPHOS ont été sélectionnés pour être testés en réaction domino (Schéma 98 ; **procédure générale L**).

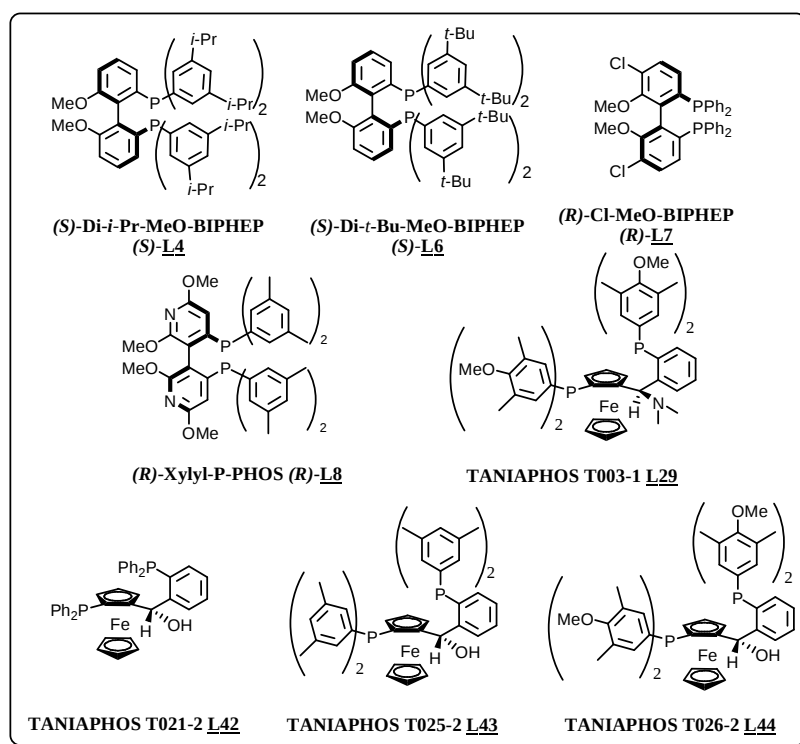
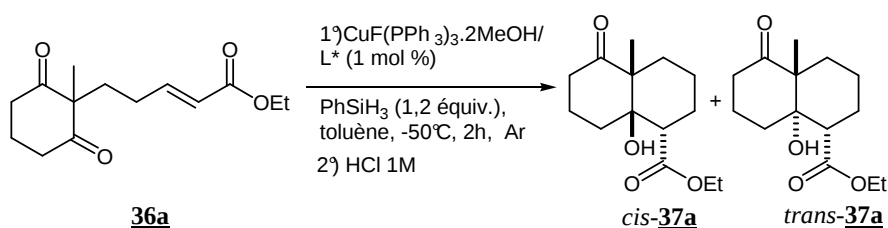


Schéma 98

Nous avons alors procédé à ce deuxième criblage de ligands à -50°C en présence de phénylsilane comme agent réducteur. Tous les ligands se sont montrés très réactifs en réaction domino comme lors du 1^{er} criblage (**Tableau 23**).



Entrée	Ligands	<i>trans</i> - 37a / <i>cis</i> - 37a ^a	<i>ee</i> _{<i>trans</i>} (%) ^a	<i>ee</i> _{<i>cis</i>} (%) ^a
1	L2	76/24	70	35
2	L4	24/7(15/54) ^b	0/0(0/67) ^b	
3	L6	45/11(14/30) ^b	0/0(0/91) ^b	
4	L7	62/38	9	21
5	L8	75/25	21	1
6	L28	32/68	63	89
7	L29	18/82	33	92
8	L42 ^c	27/73	-72	-91
9	L43 ^c	18/31(18/33) ^b	-54/-82(-2/-69) ^b	
10	L44 ^c	20/26(20/34) ^b	-41/-82(-1/-70) ^b	

^a Les rapports diastéréoisomériques et les excès énantiomériques ont été déterminés en GC chirale. ^b les diastéréoisomères minoritaires ont été détectés mais n'ont pas été caractérisés. ^c l'inversion de sélectivité est due à la configuration des ligands **L42**, **L43** et **L44** représentés dans le **schéma 10**

Tableau 23

Les ligands *i*-Pr-MeO-BIPHEP **L4** et *t*-Bu-MeO-BIPHEP **L6** pour lesquels l'encombrement est accru autour de l'atome de phosphore conduisent à la formation des quatre diastéréoisomères (entrées 2 et 3 *versus* 1).

L'introduction d'atomes de chlore sur le noyau MeO-BIPHEP, **L7** ne permet pas d'augmenter la diastéréosélectivité. De plus, les excès énantiomériques chutent fortement (ee = 9-21 %) (entrées 4 *versus* 1).

Une diastéréosélectivité analogue est obtenue avec le ligand **L8** comportant un noyau diméthoxypyridyle (*trans/cis* : 76/24 ~ 75/25). De plus, les excès énantiomériques diminuent fortement de 70 % à 21 % sur l'isomère majoritaire *trans* et de 35 % à 1 % sur l'adduit *cis* (entrées 5 *versus* 1).

La substitution du noyau aromatique porté par le phosphore du ligand TANIAPHOS T001-1 **L28** par deux groupements méthyle en *méta* et un groupement méthoxy en *para*, T003-1 **L29** a permis d'augmenter de manière significative le rapport diastéréoisomérique *cis/trans* de 68/32 à 82/18. Il a également été observé une nette augmentation des excès énantiomériques jusqu'à 92 % sur l'isomère *cis* majoritaire.

Le ligand TANIAPHOS T021-2 **L42**, pour lequel l'amine du ligand T001-1 **L28** a été remplacée par un groupement hydroxyle avec une configuration absolue opposée conduit également aux adduits aldol avec une meilleure diastéréosélectivité que **L28** (*cis/trans* : 73/27). Les énantiosélectivités sur les deux diastéréoisomères **37a** sont également meilleures et atteignent 91 % pour l'isomère majoritaire *cis* et 72 % sur l'adduit *trans* minoritaire (entrées 8 *versus* 6).

Cependant, lorsque les analogues substitués sur le noyau aromatique de la TANIAPHOS T021-2 **L42**, T025-2 **L43** et T026-2 **L44** ont été engagés en réaction domino, la formation des quatre diastéréoisomères a été observée comme dans le cas des ligands MeO-BIPHEP encombrés **L4** et **L6** (entrées 9 et 10).

III.3. Influence de l'encombrement de l'ester

Après ces deux criblages de ligand, au cours desquels, encore une fois, les ligands ferrocéniques de la famille des TANIAPHOS se sont montrés les plus sélectifs, nous avons envisagé d'étudier l'influence de l'encombrement de l'ester sur la cyclisation. Le substrat comportant un ester *tert*-butylique **36b** a alors été synthétisé selon la méthode précédemment décrite (cf. § II.1) (Schéma 99).

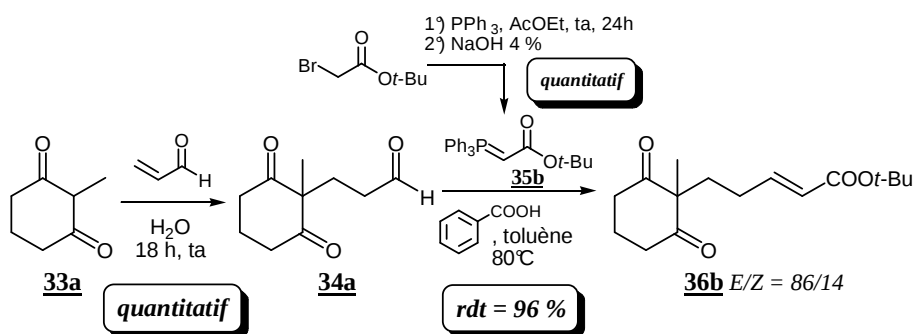


Schéma 99

Le dicétoester α,β -insaturé **36b** a été obtenu en deux étapes avec un rendement de 96 % à partir la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** via l'aldéhyde **34a**. Ce substrat **36b** a alors été évalué en réaction domino en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /TANIAPHOS et de phénylsilane dans les conditions précédemment optimisées (Schéma 100 ; Graphique 15).

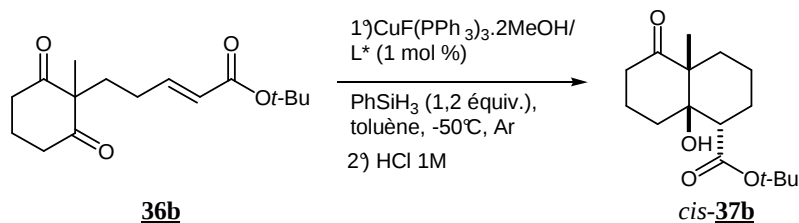
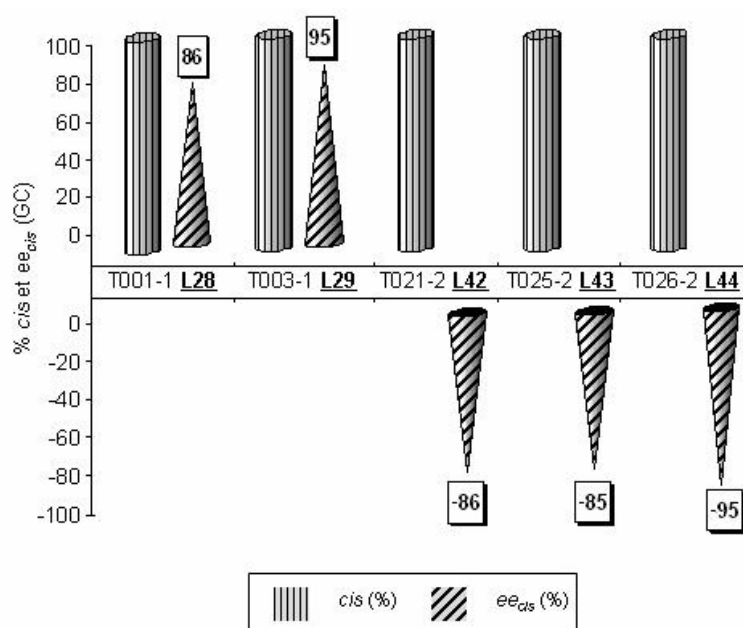


Schéma 100

Les ligands de la famille de la TANIAPHOS ont conduit uniquement à la formation du diastéréoisomère *cis*-**37b**, le produit *trans* n'a en effet pas été détecté en GC chirale dans ces conditions réactionnelles (**Graphique 15**).



Graphique 15

Les ligands T001-1 **L28** et T021-2 **L42** analogues ont permis de former l'adduit aldol avec un excès énantiomérique de 86 %. Une énantiosélectivité identique a été observée en présence du ligand TANIAPHOS T025-2 **L43**. Les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues en présence des ligands T003-1 **L29** et T026-2 **L44**. Les excès énantiomériques atteignent 95 %.

III.4. Bilans

Une sélection de ligands à atropoisomérisation et ferrocéniques ont tout d'abord été évalués à différentes températures. Les meilleures sélectivités ont été obtenues à -50°C en présence du ligand S-MeO-BIPHEP **L2** et des ligands ferrocéniques de la famille de la TANIAPHOS.

D'autres réactions domino ont ensuite été réalisées en présence de différents ligands de ces mêmes familles afin d'augmenter la diastéréo- et énantiosélectivité. Les ligands TANIAPHOS se sont montrés les plus sélectifs et ont permis d'atteindre un rapport diastéréoisomérique *cis/trans* de 82/18 avec un excès énantiomérique de 92 % sur l'isomère *cis*-**37a** majoritaire.

De plus, le dicétoester *tert*-butylique α,β -insaturé **36b** mis en réaction a conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère *cis*-**37b** en présence de CuF(PPh₃)₃•2MeOH/TANIAPHOS. L'encombrement de l'ester **36b** semble donc avoir une influence sur la diastéréosélectivité. De plus, des excès énantiomériques de 95 % ont pu être atteints avec les ligands T003-1 **L29** et T026-2 **L44**. Le contrôle de l'énantiosélectivité par ces deux ligands chiraux analogues et énantiomères l'un de l'autre, permet de générer l'un ou l'autre des bicycles énantiomères.

IV. Application à la synthèse d'autres bicycles

Après ces premiers résultats prometteurs, nous nous sommes intéressés à l'étude de la formation d'autres dérivés polycycliques (**Schéma 101**).

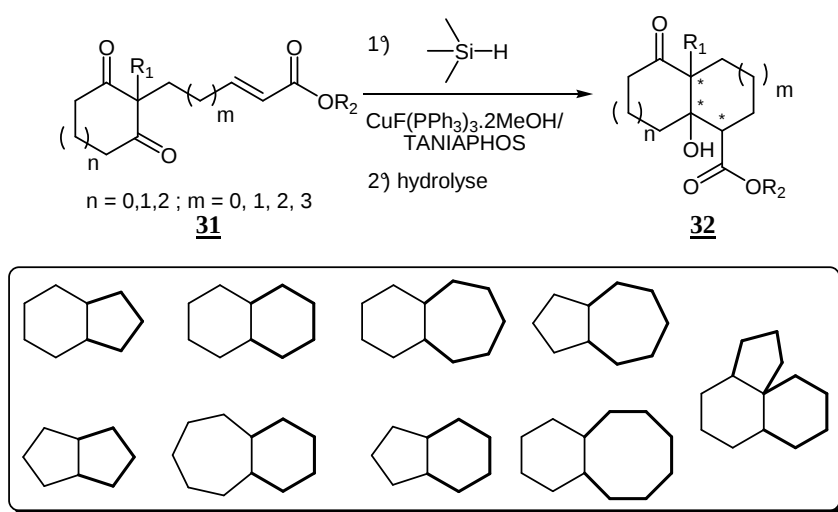


Schéma 101

La modulation de la taille du cycle et la longueur de la chaîne latérale peut en effet permettre de générer des cycles à 5, 6, 7 et 8 chaînons. D'autre part, la fonctionnalisation du carbone quaternaire de la dicétone (R_1) peut permettre d'introduire des groupements qui pourront participer en réaction domino et ainsi engendrer plusieurs cycles en cascade ou en processus par étapes.

IV.1. Synthèses des précurseurs

IV.1.1. Synthèse de la chaîne latérale à 5 carbones

L'introduction de la chaîne carbonée est réalisée en deux étapes à partir de la dicétone commerciale (**Schéma 102**).

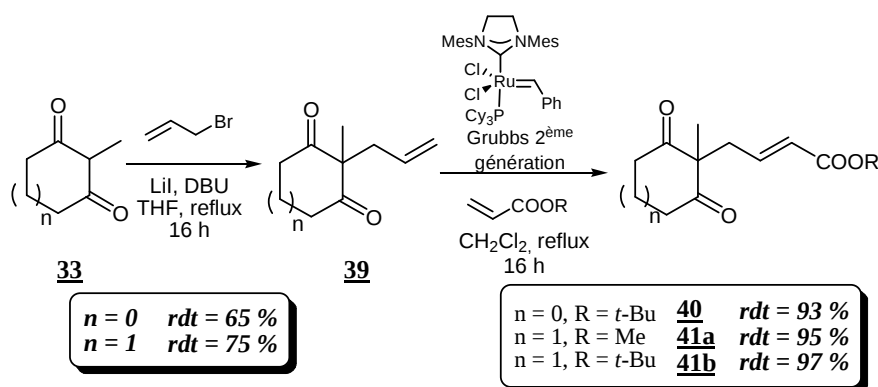


Schéma 102

L'addition de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** et de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **33b** sur le bromure d'allyle en présence de DBU et d'iodure de lithium au reflux du tétrahydrofurane conduit à la formation des dérivés allyliques correspondants après 16 h de réaction.¹²⁵ Les deux dicétones substituées **39a** ($n = 1$) et **39b** ($n = 0$) sont isolées respectivement avec des rendements de 65 % et 75 % après chromatographie sur gel de silice. Les acrylates et les dérivés allyliques sont ensuite engagés en réaction de métathèse en présence de 1 mol % de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Les dicétoesters α,β -insaturés **40** ($n = 0, R = t\text{-Bu}$), **41a** ($n = 1, R = \text{Me}$) et **41b** ($n = 1, R = t\text{-Bu}$) sont alors isolés avec des rendements de l'ordre de 95 % après filtration sur silice.^{61, 126}

Une voie alternative moins onéreuse mais plus longue, pourrait également être réalisée pour la synthèse de ces substrats (**Schéma 103**).

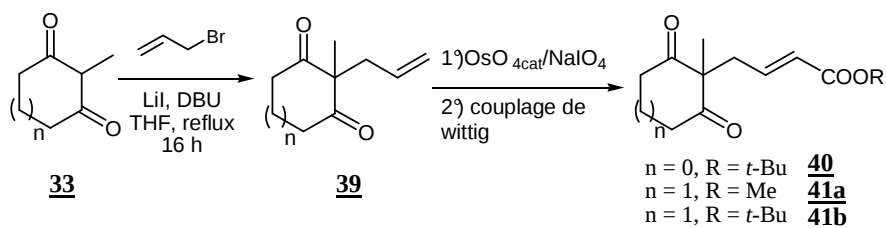


Schéma 103

En effet, les esters α,β -insaturés pourraient être obtenus en deux étapes à partir du dérivé allylique **39** par coupure oxydante suivie par une réaction de Wittig.

IV.1.2. Synthèse de la chaîne latérale à 6 carbones

IV.1.2.1. Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione

La cycloheptane-1,3-dione n'étant pas commerciale, elle a été synthétisée en trois étapes à partir de cyclopentanone selon une procédure rapportée dans la littérature (**Schéma 104**).^{v-127}

^v La mise au point de la synthèse a été réalisée au laboratoire par Sonia Gharbi.

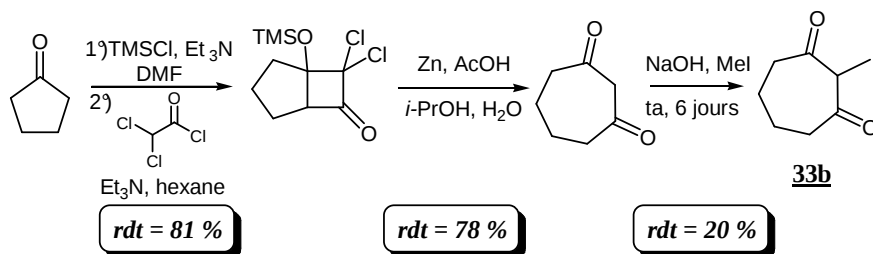


Schéma 104

La cyclopentanone en présence de chlorure de triméthylsilyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane conduit à la formation de l'éther d'énol silylé correspondant ($\text{rdt}_{\text{isolé}} = 84 \%$). Ce dernier réagit avec le chlorure de dichloroacétyl pour former la dichlorocyclobutanone ($\text{rdt}_{\text{isolé}} = 96 \%$). Le rendement global sur ces deux étapes est de 81 %.

La réduction de la dichlorobutanone et la déprotection concomitante de l'alcool conduit après expansion de cycle à la cycloheptane-1,3-dione ($\text{rdt} = 78 \%$). Le rendement global de 63 % sur ces trois étapes est compatible avec le rendement rapporté dans la littérature (*litt.* : 64 %).¹²⁷

L'alkylation de la cycloheptane-1,3-dione par l'iodure de méthyle en présence d'hydroxyde de sodium dans le diméthylformamide conduit à la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione avec un rendement maximal de 20 % après optimisation.¹²⁸

IV.1.2.2. Synthèses des dicétoesters α,β -insaturés

Les substrats **42**, quant à eux sont préparés par la voie de synthèse déjà présentée au § II.1 (Schéma 105).

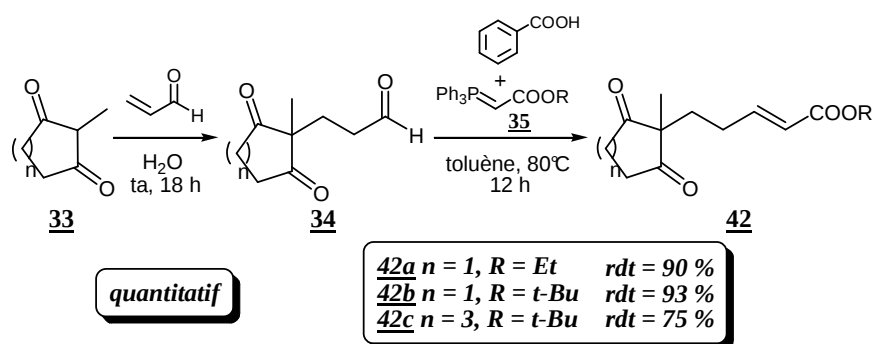


Schéma 105

L'addition de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **33b** et de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione **33c** sur l'acroleïne conduit quantitativement à la formation des cétoaldéhydes **34b** et **34c**. Ces derniers sont ensuite engagés tels quels en réaction d'oléfine de Wittig en présence de l'ylure stabilisé **35** et d'acide benzoïque.

Les trois cétoesters α,β -insaturés **42a** ($n = 1, R = Et$), **42b** ($n = 1, R = t-Bu$) et **42c** ($n = 3, R = t-Bu$) sont isolés après purification avec de bons rendements (75 à 93 %).

IV.1.3. Synthèse de la chaîne latérale à 7 et 8 carbones

IV.1.3.1. Première voie de synthèse

La synthèse du substrat portant la chaîne à 7 carbones à tout d'abord été envisagée selon le **Schéma 106** suivant qui s'inspire des voies empruntées pour les autres substrats.

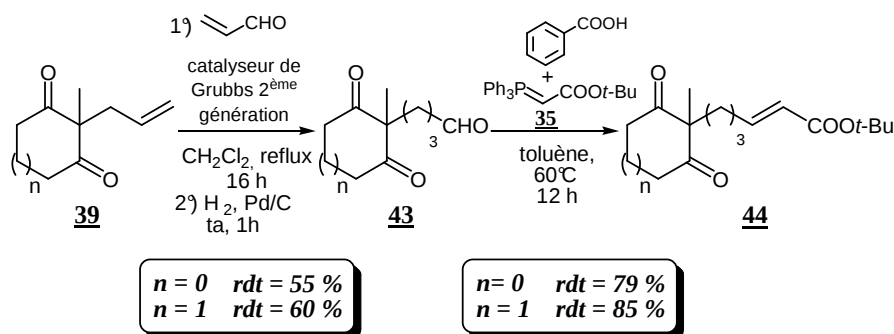


Schéma 106

Cette voie de synthèse a été envisagée car la dicétone **39** avait été préalablement synthétisée à large échelle. La réaction de métathèse⁶¹ entre la dicétone **39** et l'acroleïne conduit aux dicétoaldéhydes insaturés. Après purification, ces derniers sont réduits après purification par de l'hydrogène moléculaire en présence de palladium sur charbon. Les aldéhydes **43** sont alors isolés avec des rendements de 55 % et 60 % à partir du dérivé allyle **39**. Il est à noter que la conversion pour la réaction de métathèse n'a jamais excédé 60 % malgré nos multiples tentatives d'optimisation. De plus, des problèmes de reproductibilité sont apparus pour cette réaction. En effet, la conversion maximale de 60 % n'a été obtenue qu'une seule fois bien que par la suite le solvant ainsi que les réactifs aient été dégazés.

Cependant, le produit de départ n'ayant pas réagi est tout de même recyclé au cours de la purification et est ensuite ré-engagé en réaction de métathèse.

Les aldéhydes **43** sont ensuite couplés avec les ylures stabilisés **35** et conduisent aux esters α,β -insaturés **44** avec de bons rendements de 79 % et 85 % après purification.

IV.1.3.2. Seconde voie de synthèse

Les rendements obtenus au cours de la métathèse n'étant pas satisfaisants, une autre voie de synthèse a alors été étudiée (**Schéma 107**).

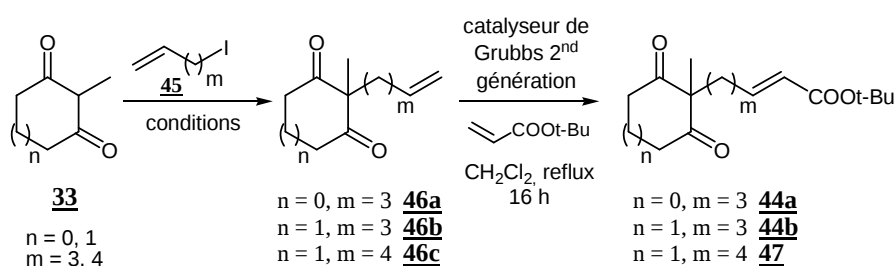


Schéma 107

Les dérivés **44** et **47** peuvent en effet être obtenus à partir des dicétones **33** en deux étapes par alkylation suivie d'une métathèse croisée.^w

^w La synthèse du composé **47** a été réalisée au laboratoire par Sonia Gharbi.

IV.1.3.2.1. Synthèse des agents alkylants **45**

Les iodoalcènes **45** sont synthétisés en deux étapes à partir des alcools correspondants (Schéma 108) :¹²⁹

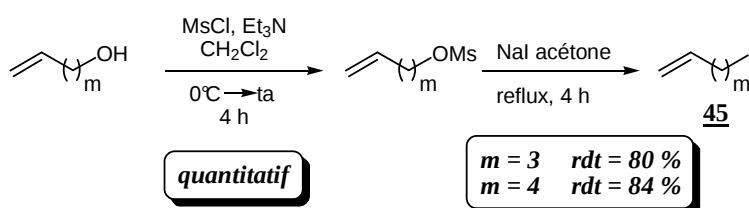


Schéma 108

Le pent-4-èn-1-ol et l'hexan-5-èn-1-ol réagissent avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane pour fournir quantitativement les dérivés mésylés correspondants. Ces derniers ne nécessitent aucune purification. La substitution nucléophile du mésylate par l'ion iodure à reflux dans l'acétone conduit aux iodoalcènes correspondants **45** avec de bons rendements de l'ordre de 80 %. Il a également été observé que ces composés **45** étaient volatiles ce qui expliquerait que les rendements ne soient pas plus élevés (*litt.* : 83-86 %).¹²⁹

IV.1.3.2.2. Alkylations

L'alkylation des 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** et 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **33b** par les dérivés iodés **45** a ensuite été entreprise. Le choix de la base et du solvant dans ces réactions d'alkylation de dicétones cycliques est crucial, permettrait de favoriser la C-alkylation par rapport à la O-alkylation (Schéma 109) :

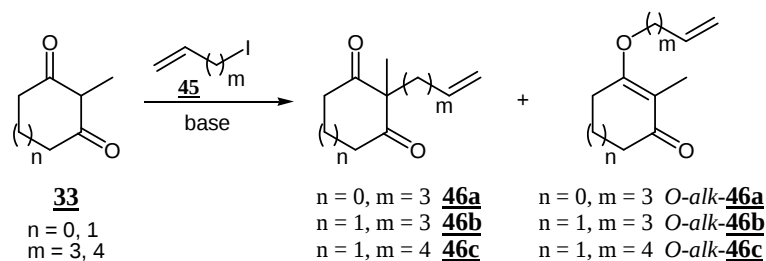


Schéma 109

Différentes conditions opératoires représentées dans le **Tableau 24** ont donc été testées afin de favoriser la formation du produit C-alkylé **46**.

Entrées	n	m	Conditions	O-Alk/C-Alk*
1	1	3	Cs ₂ CO ₃ , DMF 24 h, ta, Ar	54/46
2	1	4		60/40
3	0	3		90/10
4	1	3	DBU, THF ¹²⁵	74/26
5	0	3	16 h, ta ou reflux	97/3
6	1	3	NaH, DMF	< 95/5
7	0	3	16 h, ta, Ar	< 95/5

* les rapports ont été déterminés sur le brut réactionnel par ¹H RMN

Tableau 24

Tout d'abord, le carbonate de césium a été utilisé comme base dans le diméthylformamide comme solvant selon des conditions décrites par Molander¹³⁰. Il a en effet montré que la proportion des produits dépendait de l'électrophile et de la base utilisée (entrées 1, 2 et 3). Un mélange de **46b**/O-Alk-**46b** dans un rapport 46/54 a ainsi été obtenu (entrée 1). Il est à noter qu'une proportion similaire a été observée dans le cas de l'alcène **46c**

(entrée 2). Le produit *O*-alkylé *O*-Alk-**46a** a quant à lui été isolé très majoritairement par rapport au produit désiré *C*-alkylé **46a** (entrée 3).

Les conditions précédemment utilisées dans le cadre de la synthèse du dérivé allylique **39** (Cf. §IV.1.1) ont également été testées et ont conduit à la formation du produit *O*-alkylé très majoritairement (entrées 4 et 5).

L'hydruide de sodium a finalement été utilisé comme base selon d'autres conditions proposées par Molander.¹³⁰ Malheureusement, seules des traces de produits *C*-alkylés **46** sont détectés en RMN ¹H (entrées 6 et 7).

Les meilleures conditions sont donc d'utiliser le carbonate de césium dans le diméthylformamide à température ambiante. Cette nouvelle voie de synthèse ne permet pas d'améliorer les rendements par rapport à la première voie envisagée. Cependant, les réactifs de départ étant moins chers que le catalyseur de Grubbs, cette voie reste la plus attractive.

D'autres optimisations sont donc nécessaires pour améliorer cette synthèse. Cependant, les quantités d'alcènes **46** obtenues au cours de ces différents essais étant suffisantes pour effectuer les tests catalytiques, nous n'avons pas poursuivi d'avantage cette optimisation.

IV.1.3.2.3. Métathèses croisées

Les alcènes **46** ont ensuite été engagés en réaction de métathèse en présence de l'acrylate de *tert*-butyle et du catalyseur de Grubbs de seconde génération comme précédemment (Schéma 110).

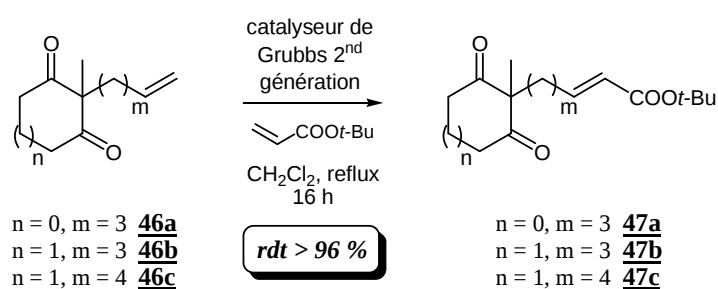


Schéma 110

Les dicétoesters α,β -insaturés **47** ont alors été obtenus après filtration sur silice avec des rendements de l'ordre de 96 %.

IV.1.4. Bilans

Ces différentes synthèses ont permis d'obtenir ces différents précurseurs (Schéma 111).

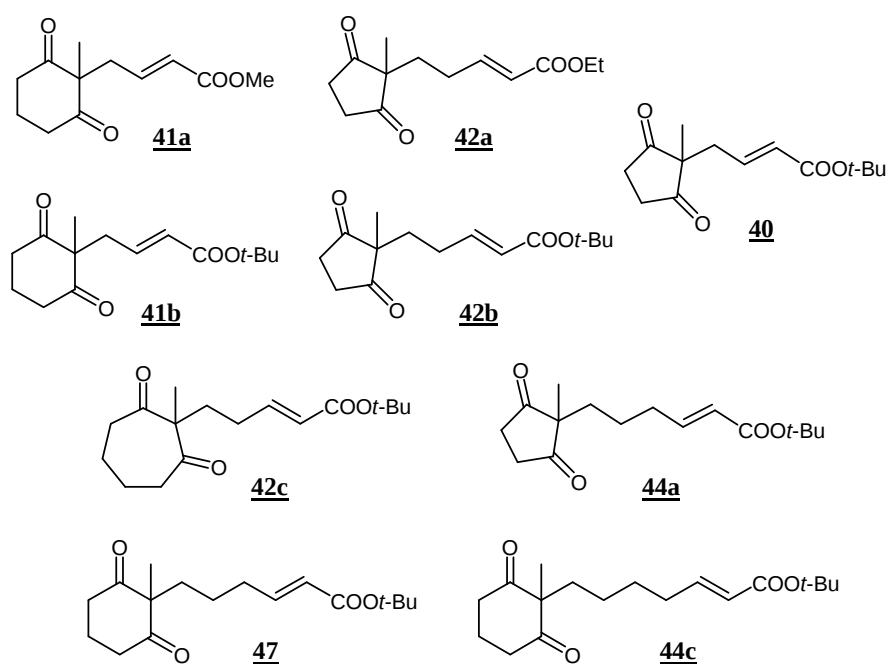


Schéma 111

Ces derniers ont ensuite été engagés en réaction domino de réduction-aldolisation intramoléculaire.

IV.2. Réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire

Les différents substrats ont été testés en catalyse dans les conditions optimisées (**Schéma 112 : procédure générale M**).

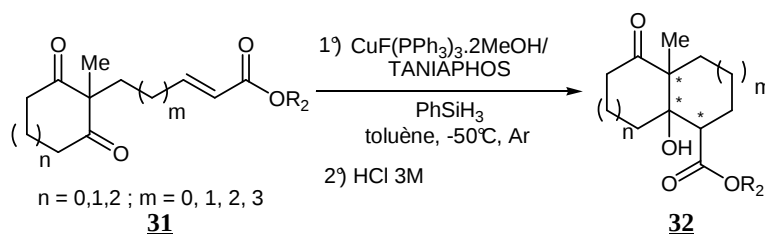
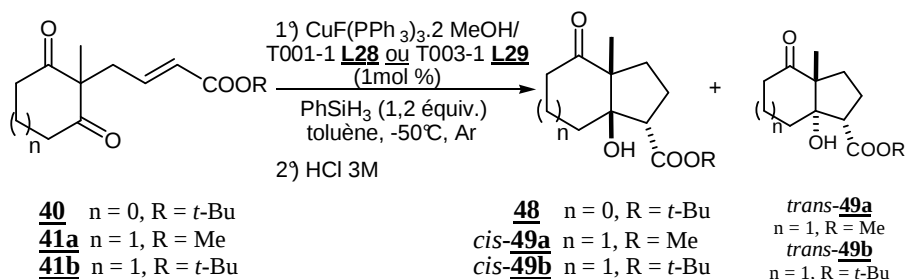


Schéma 112

Certains précurseurs ont été engagés en réaction domino en présence du ligand TANIAPHOS T001-1 **L28** car nous ne disposions que de peu de ligand TANIAPHOS T003-1 **L29** à ce stade. Les résultats seront présentés par taille de cycles formés.

IV.2.1. Formation des cycles à 5 chaînons

Les composés **40**, **41a** et **41b** ont été mis en présence de 1 mol % de $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH/TANIAPHOS}$ et de phénylsilane dans le toluène à -50°C . Les conversions en produits cyclisés **48**, **49a** et **49b** sont complètes après 2 h de réaction à -50°C (**Tableau 25**).



Produit ^a	Ligand	<i>cis/trans</i> ^b	<i>ee</i> _{<i>cis</i>} ^b	<i>ee</i> _{<i>trans</i>} ^b
 48	L29	100/0	66 %	-
 <i>cis</i> - 49a	L28	70/30	86 %	61 %
	L29	70/30	88 %	66 %
 <i>cis</i> - 49b	L29	94/6	80 %	85 %

^a Les déterminations des configurations relatives des différents bicycles ont été réalisées de la même manière que précédemment (cf. § II.3.)
^b les sélectivités ont été déterminées en GC chirale.

Tableau 25

Dans les conditions de la réaction, il a été possible de former le bicyclic **48** avec un excès énantiomérique de 66 %.

Le β -hydroester méthylique **49a** a été obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 70/30 et un excès énantiomérique de 86 % sur

l'isomère *cis* majoritaire. Le précurseur **41b** a conduit à l'adduit aldol *cis*-**49b** avec une très bonne diastéréosélectivité (*cis/trans* : 94/6) et un assez bon excès énantiomérique de 80 %.

IV.2.2. Formation des cycles à 6 chaînons

Les précurseurs **42** ont été testés en réaction domino en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /TANIAPHOS **L28** et **L29** et de phénylsilane comme agent réducteur (Schéma 113).

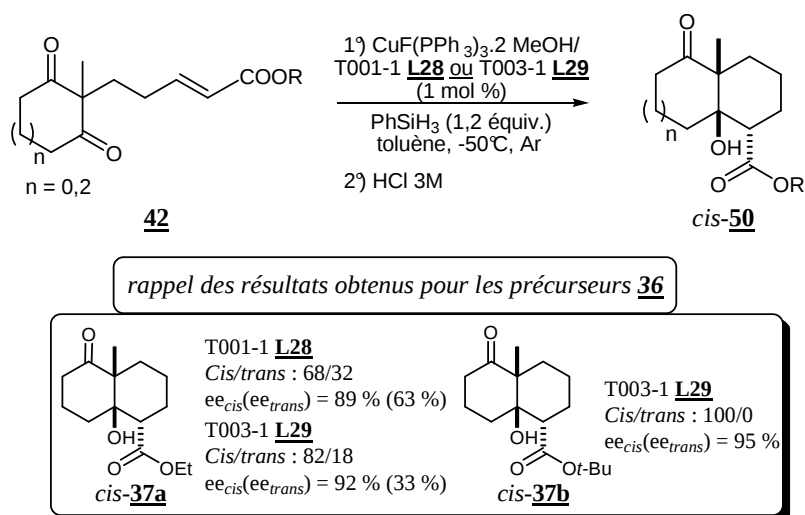


Schéma 113

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 26** :

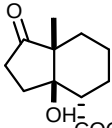
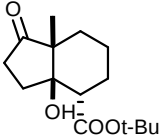
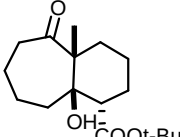
Produit	Ligands	<i>cis/trans</i>	<i>ee</i> _{<i>cis</i>}	<i>ee</i> _{<i>trans</i>}
 <i>cis</i> - 50a	L28	70/30	92 %	65 %
	L29	88/12	92 %	60 %
 <i>cis</i> - 50b	L29	89/11	97 %	72 %
	L29			
 <i>cis</i> - 50c	L29			

Tableau 26

Le composé **50a** a été obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 70/30 en faveur de l'isomère *cis* et avec un excès énantiomérique de 92 %. La cyclisation du précurseur **42b** a conduit à la formation de **50b** sous la forme de deux diastéréoisomères (rd : 89/11), avec un excès énantiomérique de 97 % sur le produit *cis* majoritaire. Ces résultats montrent que la diastéréosélectivité est meilleure quand le précurseur porte un ester *tert*-butylique, comme dans le cas des composés **37a** et **37b**. De plus, les énantiosélectivités sont similaires à celles obtenues dans le cas des β -hydroxyester **37a** et **37b**.

IV.2.3. Formation des cycles à 7 et 8 chaînons

Les précurseurs **47** ont été mis en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{T003-1}$ **L29** dans le toluène à -50°C (Schéma 114).

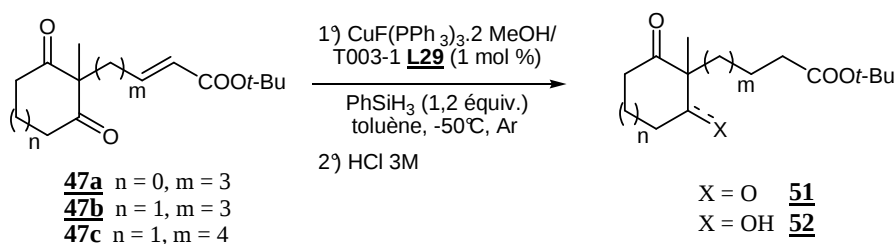


Schéma 114

Le premier test de la réaction sur le substrat **47a** n'a malheureusement pas conduit à la formation du produit cyclisé attendu. Seul le composé **51a** résultant de la réduction-1,4 de la double liaison a été isolé après 2 h de réaction. Le substrat **47a** a de nouveau été engagé en réaction domino dans les conditions optimisées pendant 24 h. La réaction a été traitée et purifiée après 24 h. Un nouveau produit différent de la réaction précédente a alors été isolé. Les analyses par RMN et par spectrométrie de masse ont indiqué qu'il s'agissait du composé **52a**. Ce dernier résulterait des réductions de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ et de l'une des deux doubles liaisons $\text{C}=\text{O}$. le produit cyclisé n'a malheureusement jamais pu être obtenu quelles que soient les conditions opératoires.

Les substrats **47b** et **47c** ont également été engagés en réaction domino mais malheureusement des résultats identiques ont été obtenus.

Au vu de ces résultats, nous avons pu postuler que la réaction d'aldolisation est soit plus lente, soit équilibrée. Dans ce cas, l'énolate intermédiaire pourrait être finalement piégé sous forme d'éther d'énol silylé (**Schéma 115**).

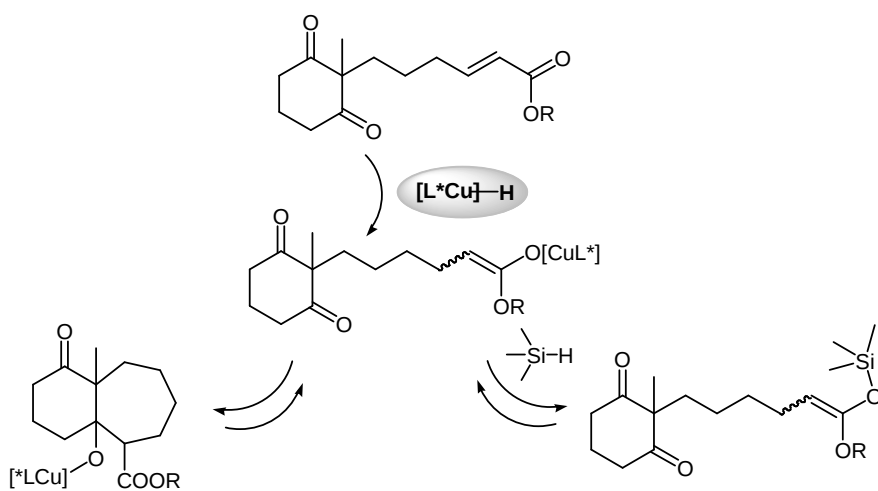


Schéma 115

Nous avons alors décidé de tester la cyclisation en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe de Stryker selon les conditions rapportées par Chiu (**Schéma 116**).⁸²

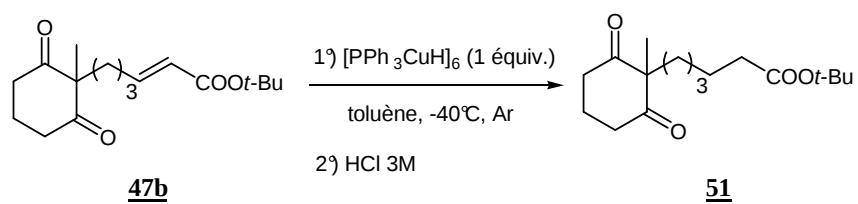


Schéma 116

Malheureusement, comme précédemment, seul le produit réduit **51** a été obtenu après hydrolyse.

La difficulté à former des cycles à 7 chaînons est cependant, peu surprenante au vu de la littérature. En effet, seul le groupe de Krische a synthétisé à notre connaissance un tel composé.⁵⁶ (**Schéma 117**).

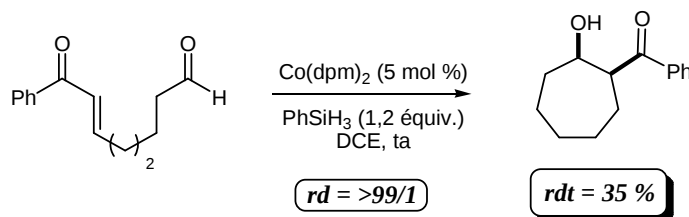


Schéma 117

Celui-ci a été généré en présence du complexe de cobalt Co(dpm)₂ et de phénylsilane comme agent réducteur avec un rendement assez faible de 35 %.

Nous espérons néanmoins, pouvoir réaliser la cyclisation de type 7-*exo-trig* de nos précurseurs en bénéficiant d'un effet de complexation entre l'énolate de cuivre généré et la fonction cétone.

Toutes nos tentatives n'ont malheureusement pas permis la formation de ce cycle à 7 chaînons.

Par la suite, il serait intéressant de tester les conditions décrites par Krische sur nos précurseurs afin de tester la faisabilité de ce processus 7-*exo-trig* sur notre composé.

IV.3. Bilans

Au cours de cette étude nous avons pu appliquer la méthodologie de réduction–aldolisation intramoléculaire à diverses dicétones substituées. Différents bicycles ont ainsi pu être isolés avec de bonnes, voire d'excellentes diastéreo- et énantiosélectivités (**Schéma 118**).

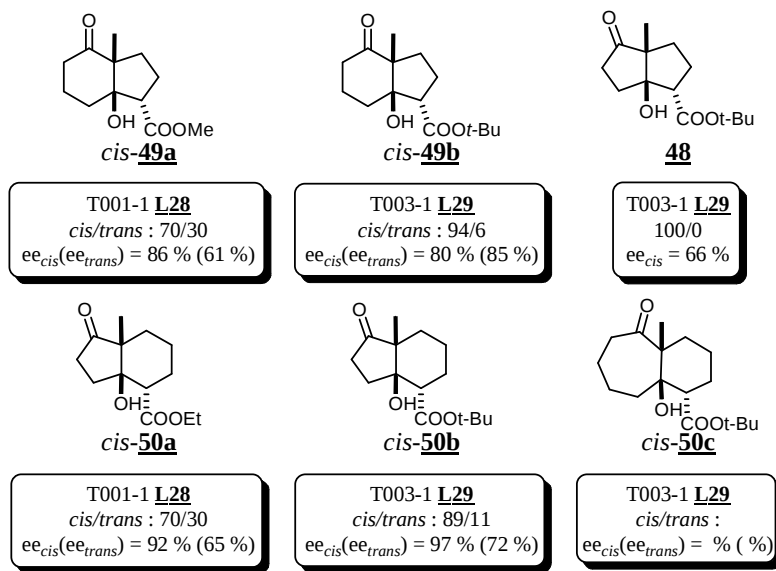
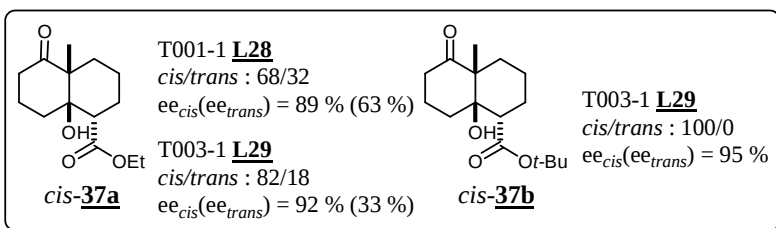
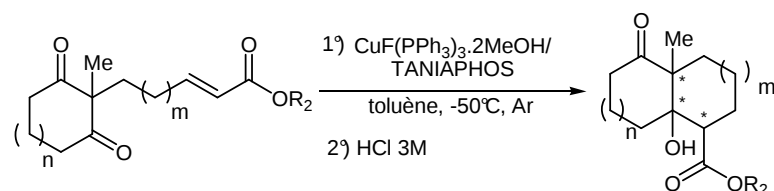


Schéma 118

V. Synthèse de composés tricycliques : Étude préliminaire

Au cours des paragraphes précédents, nous avons présenté l'étude réalisée sur la réaction domino de réduction–aldolisation qui a conduit à la formation de cycles à 5 et 6 chaînons avec de bonnes voire d'excellentes sélectivités. Il serait également très intéressant de pouvoir générer plusieurs cycles en cascade ou en processus par étapes. Cette voie donnerait ainsi accès à des structures tricycliques qui constitueraient des plateformes très intéressantes pour la synthèse de produits biologiquement actifs.

Au départ de nos substrats précurseurs et cyclisés, diverses fonctionnalités peuvent être introduites sur le carbone quaternaire de la dicétone **31** (Figure 25)

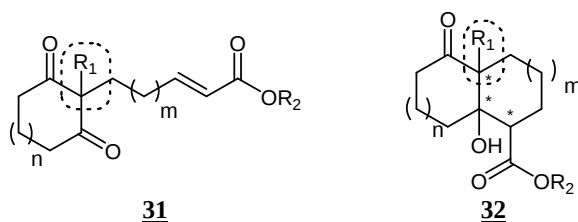


Figure 25

Au vu de nos résultats précédents, nous nous sommes intéressés particulièrement à l'introduction d'une chaîne allyle, fonctionnalisable par la suite *via* réaction de métathèse, par exemple. Ces substrats pourraient alors en présence du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{TANIAPHOS}$ conduire à la formation de composés tricycliques suivants (Schéma 119) :

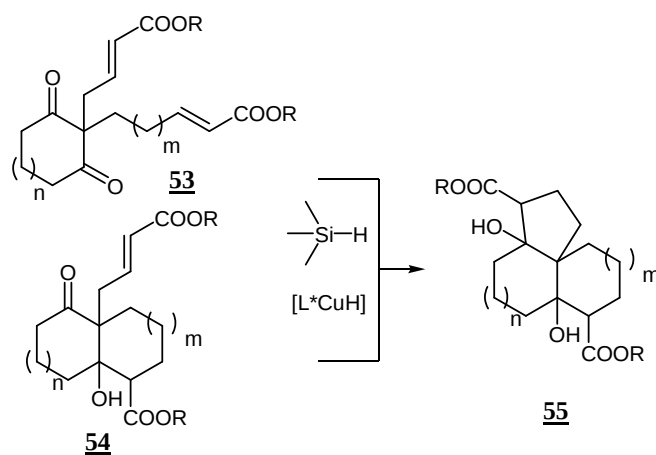


Schéma 119

V.1. Synthèses des précurseurs

V.1.1. Voie de synthèse envisagée

Le substrat **53a** pourrait être obtenu en 4 étapes à partir de la cyclohexane-1,3-dione **56** (Schéma 120).

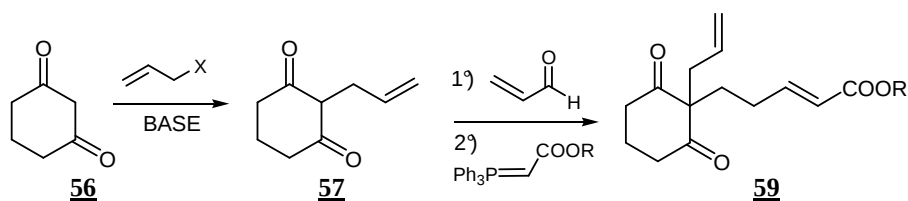


Schéma 120

L'alkylation de la cyclohexane-1,3-dione **56** par un halogénure d'allyle en présence de la base adéquate pourrait fournir l'allyldicétone **57**. Cette dernière mise en présence de l'acroléine, pourrait former le dicétoaldéhyde **58**.

Ensuite, l'oléfination de Wittig de **58** conduirait alors au dérivé allylique **59**. Cet intermédiaire commun **59** pourrait ensuite donner accès aux composés **53a** et **54a** (Schéma 121).

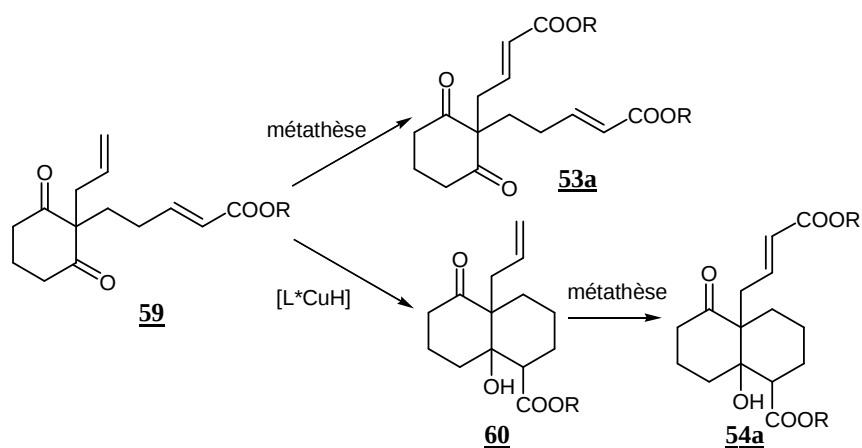


Schéma 121

Le dérivé allylique **59** pourrait être engagé en réaction de métathèse pour conduire au substrat **53a**.

Le composé **54a** pourrait quant à lui être synthétisé en 5 étapes à partir de la cyclohexane-1,3-dione **56**. Dans ce cas, l'intermédiaire **59** pourrait être engagé en réaction domino de réduction-aldolisation suivie par une réaction de métathèse conduisant à la formation du précurseur **54a**.

V.1.2. Synthèse de l'intermédiaire 59

Le substrat 59 a été synthétisé avec succès selon le **Schéma 122** suivant :

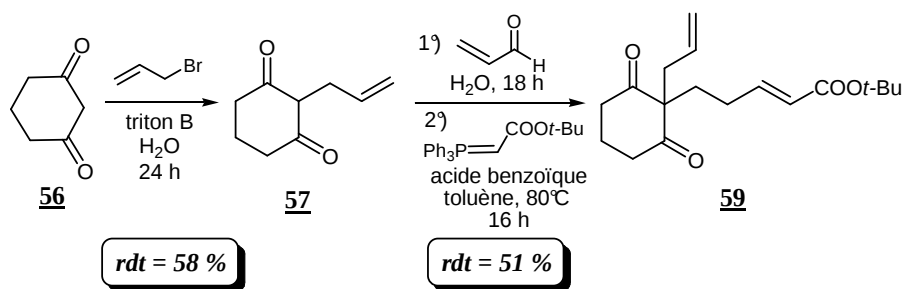


Schéma 122

L'addition de la cyclohexane-1,3-dione 56 sur le bromure d'allyle en présence de Triton B dans l'eau conduit au dérivé allylique 57 avec un rendement moyen de 58 % (*litt.* 69 %).¹³¹ Après addition de Michael sur l'acroléine, la condensation de l'aldéhyde et de l'ylure stabilisé permet d'obtenir le composé 59 avec un rendement global sur 2 étapes de 51 % après purification.

V.1.3. Synthèse du composé 53a

La métathèse entre le dicétoester α,β -insaturé 59 et l'acrylate de *tert*-butyle a ensuite été réalisée dans les conditions précédemment décrites (**Schéma 123**).

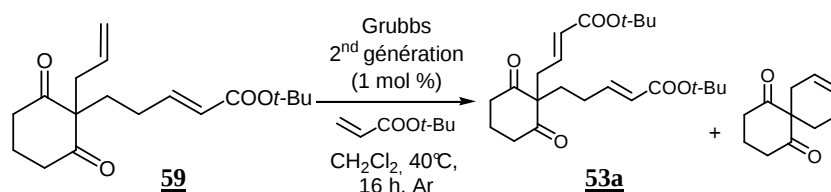


Schéma 123

Cette première tentative en présence de 1 mol % de catalyseur de Grubbs de seconde génération et de 4 équivalents d'acrylate de *tert*-butyle dans le dichlorométhane a conduit à une faible conversion du produit de départ **59**. La CCM du brut réactionnel a cependant indiqué que deux produits s'étaient formés. La purification du brut a permis d'isoler ces deux composés qui se sont révélés être le produit attendu **53a** et un autre produit résultant de la métathèse cyclisante. Le produit de départ **59** a également été récupéré au cours de la purification.

La réaction de métathèse a alors été réalisée directement dans l'acrylate de *tert*-butyle en présence de 2 mol % de catalyseur de Grubbs (**Schéma 124**).

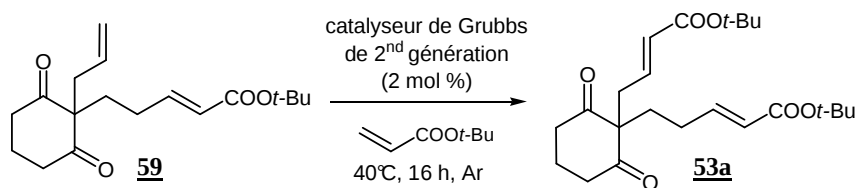


Schéma 124

Au bout de 16 h, le produit de départ a été presque totalement consommé et seul le produit attendu **53a** est formé. Le rendement après purification sur gel de silice est 80 %, le reste du produit de départ a également pu être recyclé (~ 10 %).

V.1.4. Synthèse du bicyclic **54a**

La réduction–aldolisation intramoléculaire du composé **59** en présence de 1 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /T003-1 **L29** et de phénylsilane a conduit au produit cyclisé **60** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excès énantiomérique de 94 % (Schéma 125).

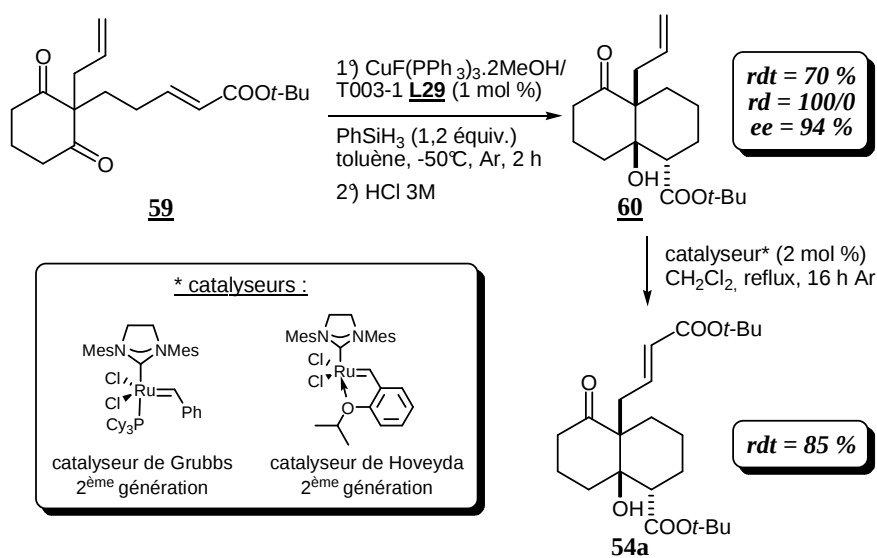


Schéma 125

La réaction de métathèse a tout d'abord été réalisée en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération (1 mol %). Après 16 h de réaction, une faible conversion a été constatée, 1 mol % de catalyseur a alors été ajouté au mélange réactionnel. Malheureusement, la réaction a très peu évolué, même après 24 h. Le catalyseur de Hoveyda de seconde génération, connu comme étant plus actif, a alors été utilisé.¹³²⁻¹³⁵ Le composé **54a** a ainsi pu être obtenu avec un bon rendement de 85 % après purification.

V.2. Tests en catalyse

V.2.1. Réduction–aldolisation du composé **54a**

Le composé **54a** a alors été engagé en réaction domino de réduction–aldolisation en présence de 1 mol % $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{T003-1}$ **L29** et de 1,4 équivalents de phénylsilane (**Schéma 126**).

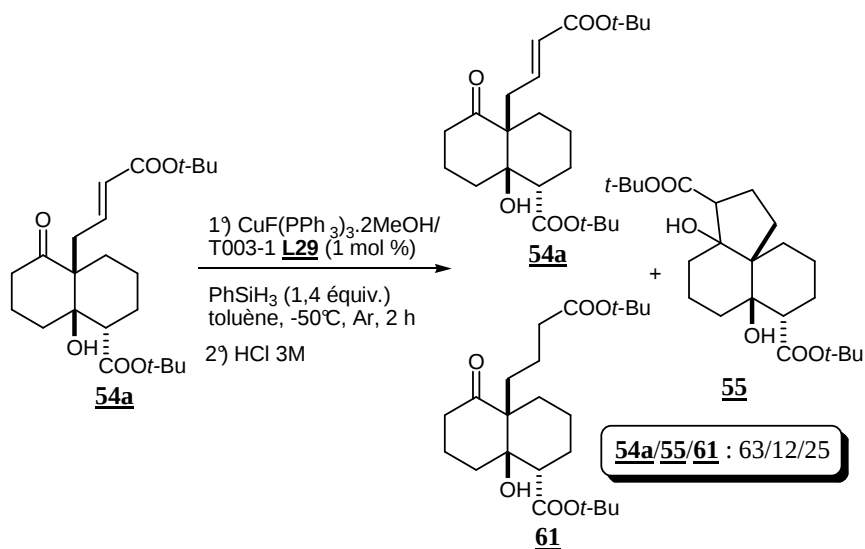


Schéma 126

Le mélange réactionnel a été hydrolysé au bout de 2 h de réaction à -50°C . Les trois produits suivants ont ainsi pu être isolés dans un rapport **54a/55/61** de 63/12/25 après purification par chromatographie sur colonne. Le composé tricyclique **55** a ainsi pu être obtenu et caractérisé. Une quantité non négligeable de produit réduit **61** a également été observée. Il est à noter que la conversion n'est pas totale au bout de deux heures de réaction.

Nous pouvons d'une part, en conclure que la proportion de phénylsilane (1,4 équivalents) n'est pas suffisante pour avoir une réaction totale. La présence de l'alcool libre dans la molécule **54** pourrait expliquer cette conversion incomplète. De plus, la réaction de cyclisation peut être plus lente et dans ce cas, la réaction a peut être été arrêtée prématurément.

La réaction a alors de nouveau été réalisée mais cette fois, en présence de 2 équivalents de phénylsilane (**Schéma 127**).

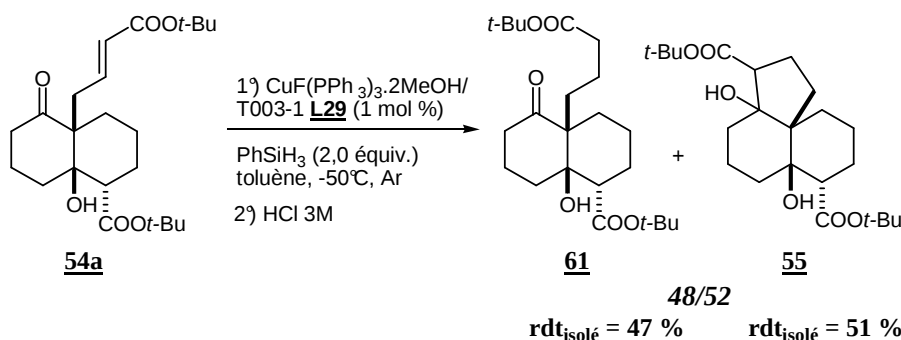


Schéma 127

Au bout de 2 h de réaction, un contrôle par CCM a indiqué que le produit de départ **54a** semblait avoir été totalement consommé. Cependant, le mélange réactionnel a encore été agité pendant 12 h à -50°C .

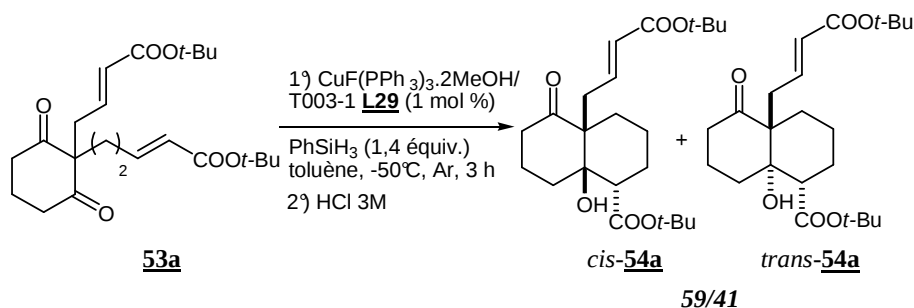
La purification du brut réactionnel a ensuite permis d'isoler les deux composés **55** et **61** dans un rapport 52/48 en légère faveur du produit tricyclic **55**. Le bicyclic réduit **61** a également été obtenu avec un rendement isolé de 47 %.

Il est à noter que l'augmentation de la proportion de phénylsilane a ainsi permis de consommer la totalité du produit de départ. Cependant, une proportion non négligeable du composé réduit **61** a également été isolée.

D'autres essais seront nécessaires afin de favoriser complètement la formation du composé tricyclique 55.

V.2.2. Réduction–aldolisation du composé 53a

La réaction de réduction–aldolisation a été réalisée parallèlement sur le précurseur 53a en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /T003-1 L29 et de 1,4 équivalents de phénylsilane (Schéma 128).



Au bout de 3 h de réaction, le mélange réactionnel a été hydrolysé comme précédemment. La purification du brut a permis d'isoler les deux produits formés au cours de la réaction. L'analyse des spectres de masse et des divers spectres RMN (^1H , ^{13}C , $^1\text{H}/^1\text{H}$, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) a indiqué qu'il s'agissait des composés cyclisés *cis*-54a et *trans*-54a dans un rapport 41/59. Nous n'avons malheureusement pas détecté la présence de composés tricycliques.

Il est intéressant de noter que seule la double liaison de la chaîne latérale à 6 carbones a réagi au cours de la réaction. Il est possible d'envisager comme précédemment que les réactions de cyclisation sont plus lentes et donc que la réaction a été arrêtée trop tôt.

Le substrat **53a** alors été engagé en réaction domino de réduction–aldolisation en présence de 2,0 équivalents de phénylsilane (**Schéma 129**).

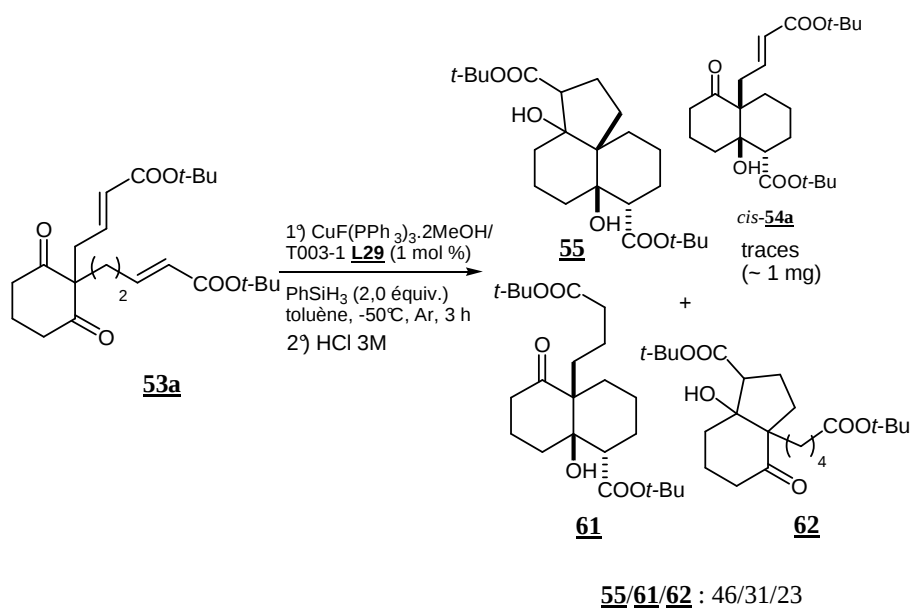


Schéma 129

Au bout de 16 h de réaction, le mélange réactionnel a été hydrolysé, puis a été purifié sur gel de silice. L'analyse des différentes fractions a permis d'isoler ces quatre produits représentés ci-dessus. Les différents composés ont été obtenus dans un rapport **55/61/62** de 46/31/23. Les produits réduits **61** et **62** sont légèrement majoritaires par rapport au composé tricyclique (produit réduit/produit cyclisé : 54/46).

D'autres tests seront donc nécessaires afin de confirmer les résultats obtenus. La variation des conditions réactionnelles pourra ensuite être envisagée afin d'optimiser ces résultats.

V.3. Bilan de l'étude préliminaire

Au cours de cette étude, il a été envisagé de réaliser les réactions domino de réduction–aldolisation soit en cascade, soit en processus par étape (Schéma 130).

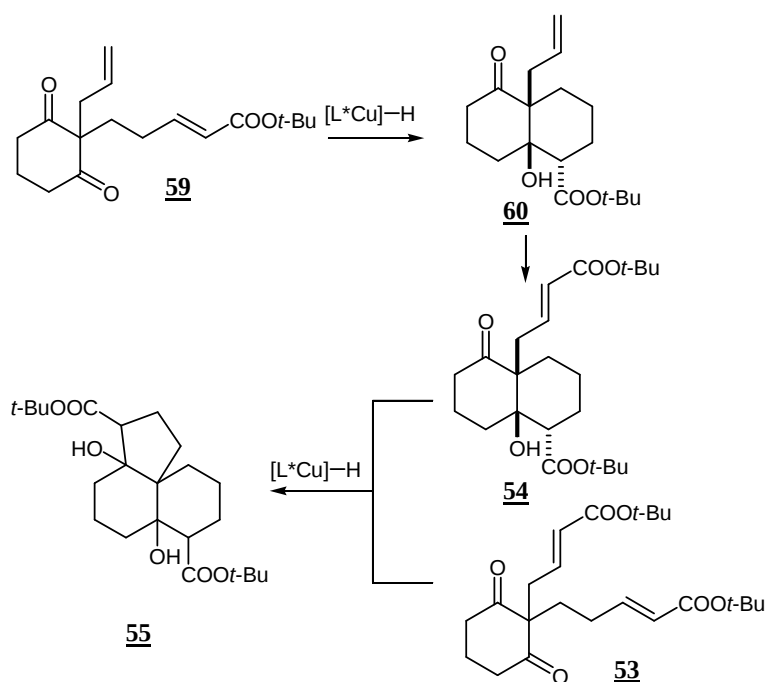


Schéma 130

Il a été possible de former ces composés tricycliques. Cependant, une quantité non négligeable de produits réduits ont également été observés. Les résultats préliminaires sont très encourageants pour la suite de l'étude. D'autres optimisations seront réalisées par la suite afin de générer ces composés de manière sélective.

VI. Etude d'une réaction domino de réduction-Wadsworth-Emmons-Horner catalysée par un complexe chiral de cuivre

Dans le cadre de la synthèse de la marrubiine qui sera abordée par la suite dans ce chapitre, nous avons envisagé d'accéder à l'intermédiaire insaturé **30** par deux voies différentes (**Schéma 131**) :

- ✱ La première stratégie est basée sur la réaction de réduction-aldolisation dont nous venons de présenter l'étude (§ II. ; III.).
- ✱ La deuxième voie envisagée consisterait en la réduction de dicétophosphonate insaturé **31c** ($R_2 = (O)P(OR)_2$) suivie par une réaction intramoléculaire de Wadsworth-Emmons-Horner.

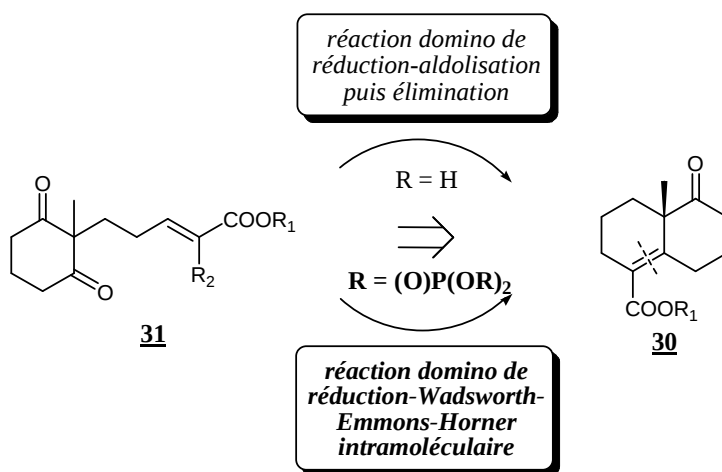


Schéma 131

Cette seconde stratégie offre l'avantage de générer l'ester insaturé **30** de façon monotope, ce qui permettrait d'accéder plus rapidement à la Marrubiine.

VI.1. Pré-requis bibliographiques

La condensation entre le carbanion d'un phosphonate et un dérivé carbonyle permet de générer sélectivement des doubles liaisons carbone-carbone. Cette réaction, dite de Wadsworth-Emmons-Horner, a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature. Généralement, cette transformation est réalisée à basse température, et peut être réalisée sur différents composés carbonylés.¹³⁶

Ces dernières années, une version asymétrique de cette réaction, basée sur la désymétrisation de composés dicarbonylés, a notamment été étudiée par Tanaka. Cette approche consiste en l'utilisation de dicétophosphonates chiraux représentée ci-dessous (**Schéma 132**).²⁴

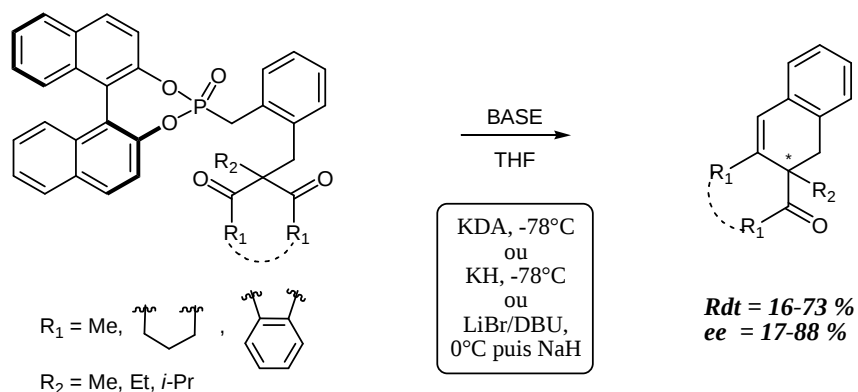


Schéma 132

Les réactions des divers dicétophosphonates chiraux conduisent à la formation des produits cycliques avec de faibles à de bons rendements en fonction de la base utilisée. Les meilleurs rendements et sélectivités sont

obtenus en présence de diisopropylamide de potassium et d'éther couronne (18-C-6) à -78°C (rdt = 44 à 73 % ; ee = 50 à 86 %).

Le groupe de Tanaka a ensuite développé le même type de condensation sur des composés dicétoester semblables à nos précurseurs **31** (Schéma 133).²⁵

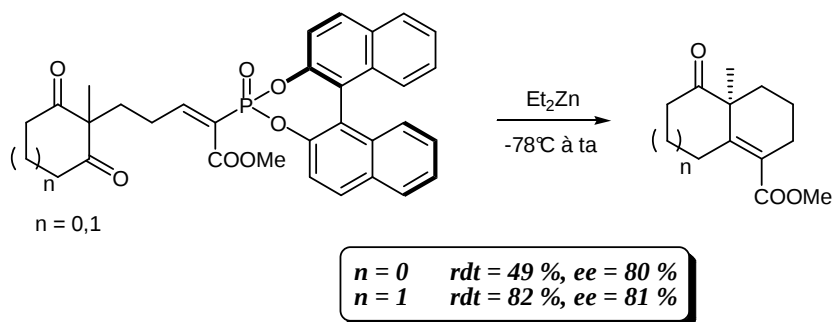


Schéma 133

Les composés bicycliques sont alors obtenus avec des rendements moyens à bon et d'assez bons excès énantiomériques.

L'inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation de l'auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique par rapport à notre approche catalytique.

VI.2. Synthèse du précurseur insaturé **31**

VI.2.1. Stratégie de synthèse

Nous avons tout d'abord envisagé la synthèse du dicétophosphonate **31** par la voie représentée dans le **Schéma 134**.

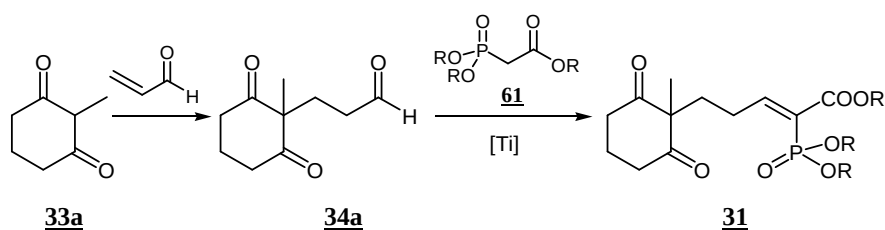


Schéma 134

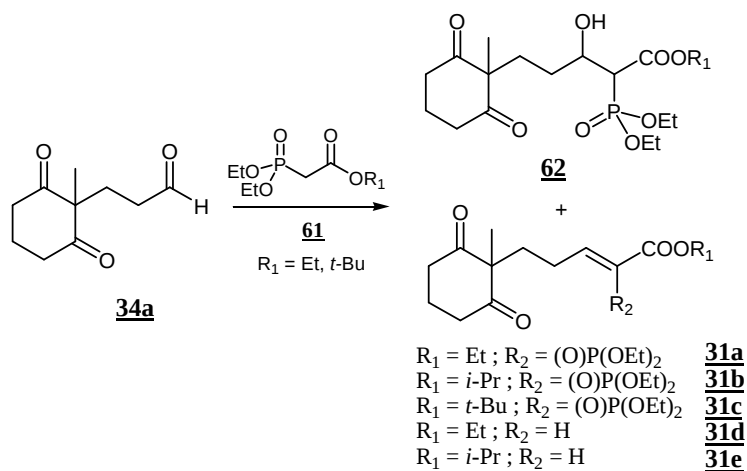
La 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** conduit à la formation de l'aldéhyde **34a** (§ II.1). Celui-ci, mis en présence du phosphonate dans les conditions de Knoevenagel, conduirait à la formation du dicétophosphonate **31c** désiré.

VI.2.2. Condensation de Knoevenagel

La réaction de Knoevenagel,^{137, 138} qui consiste en la condensation de dérivés type malonate et d'aldéhydes, permet d'obtenir des oléfines portant deux groupements électroattracteurs géminaux. De nombreux exemples ont jusqu'à présent été rapportés dans la littérature. Ces réactions peuvent être réalisées en présence d'une base comme la pipéridine ou la diéthylamine,¹³⁹ d'un sel d'acide organique comme l'acétate de pipéridinium.^{140, 141} Elle peut

également être effectuée en présence de complexes de titane IV et d'une base.¹⁴²⁻¹⁴⁵

Nous avons alors débuté l'étude de la synthèse du dicétophosphonate **31c**. Le composé carbonylé **34a** déjà synthétisé, a été engagé en réaction en présence du phosphonate **61** suivant différentes conditions opératoires (Tableau 27).



Entrée	R	Conditions	temp.	Résultats*
1	Et	 /CH ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂	ta	34a + 61a
2	Et	TiCl ₄ /NMM	-78°C puis ta	61a
3		THF	0°C puis ta	61a
4	Et	TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ /	-20°C	61a/62 : 7/3
5		NMM, THF	0°C	61a/31 : 1/1
6	Et	1°) NaH, THF	ta,	61a/62/31
7	<i>t</i> -Bu	2°) TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	-78°C → ta	61b
8	<i>t</i> -Bu	TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ / Et ₃ N, THF	0°C	61b/31b : 1/1

* les proportions ont été déterminées par RMN 1H sur le brut réactionnel.

Tableau 27

La réaction a tout d'abord été testée en présence de pipéridine et d'acide acétique.¹⁴¹ Le composé attendu **31** a n'a malheureusement pas été obtenu. Seuls les produits de départ ont été récupérés (entrée 1).

Les réactifs ont ensuite été mis en présence du tétrachlorure de titane IV (2 équivalents) dans le tétrahydrofurane à -78°C, puis est ajoutée la *N*-méthylmorpholine (10 équivalents).^{142, 143} Après 16 h de réaction à température ambiante, seul le phosphonate **61** est récupéré après traitement (entrée 2). L'addition des réactifs a alors été réalisée à 0°C puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h. Comme précédemment, seul le phosphonate de départ **61** est isolé en fin de réaction (entrée 3).

L'aldéhyde **33a** et le phosphonate **61** ont alors été mis en présence du complexe chlorotriisopropytitane IV ($\text{TiCl}(\text{Oi-Pr})_3$) obtenu préalablement à partir de tétrachlorure de titane (TiCl_4) et de tétraisopropytitane ($\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$). La *N*-méthylmorpholine est ensuite ajoutée à -20°C (entrée 4).¹⁴³ Le mélange réactionnel a ensuite été agité à -20°C pendant 24 h. L'analyse du brut réactionnel a montré la présence du phosphonate de départ mais également d'un nouveau produit. La purification sur colonne de chromatographie a permis d'isoler ce nouveau composé. Les analyses ont permis de conclure qu'il s'agissait de l'alcool **62**.

La réaction a alors été réalisée dans les mêmes conditions mais à 0°C (entrée 5). L'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel après 16 h de réaction a indiqué une proportion de cétophosphonates **31** formés/ phosphonate **61**, de 1/1. Au cours de la purification, le cétophosphonate **31a** ainsi que le composé transestérifié **31b** ont été isolés.

D'autres conditions décrites dans la littérature ont ensuite été testées (entrées 6 et 7) ¹⁴³ :

Le phosphonate est tout d'abord déprotoné par l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à température ambiante, le complexe $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ préformé dans le tétrahydrofurane est alors ajouté à -78°C . Finalement, l'aldéhyde est ensuite additionnée goutte à goutte en solution dans le tétrahydrofurane, puis le mélange réactionnel est ensuite agité à -78°C pendant 2 h puis à température ambiante pendant 24 h. Les composés **31d** et **31e** résultant de la réaction de Wadsworth-Emmons-Horner ont été isolés après purification ainsi que l'alcool **62** et le phosphonate de départ (entrée 6).

La réaction a alors été effectuée dans les mêmes conditions sur le phosphonester *tert*-butylique **61b** afin d'éviter la réaction de transestérification (entrée 7). Malheureusement, le phosphonate de départ et l'alcool **62** ont été obtenus.

L'aldéhyde **34a** et le phosphonate **61b** ont été mis en réaction en présence du complexe $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ puis a été additionnée la triéthylamine à 0°C (entrée 8).¹⁴⁴ Dans ce cas, un mélange 1/1 de phosphonate **61b** et de cétophosphonate attendu **31c** ont été isolé après purification. Des résultats similaires ont été observés même après plusieurs jours de réaction.

Plusieurs conditions opératoires ont été réalisées pour cette réaction de type Knoevenagel entre l'aldéhyde **34a** et le phosphonate **61**. Malheureusement, le cétophosphonate **31** a pu être obtenu dans certains cas, mais d'autres produits secondaires étaient présents. Il est à noter que le transestérification avaient déjà été remarquée par Reetz pour ce genre de transformation.¹⁴³

De plus, certains auteurs avaient également eu quelques difficultés à réaliser ces condensations sur des aldéhydes aliphatiques comportant des hydrogènes en α , de nombreux produits secondaires ayant alors été obtenus.¹⁴¹

Au vu de des ces difficultés nous avons décidé de changer de stratégie de synthèse

VI.2.3. Deuxième voie de Synthèse

Nous avons décidé pour cette nouvelle voie de réaliser tout d'abord la réaction de Knoevenagel entre l'acroléine et le phosphonate **61**, puis de condenser la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **34a** sur le diène correspondant (Schéma 135).

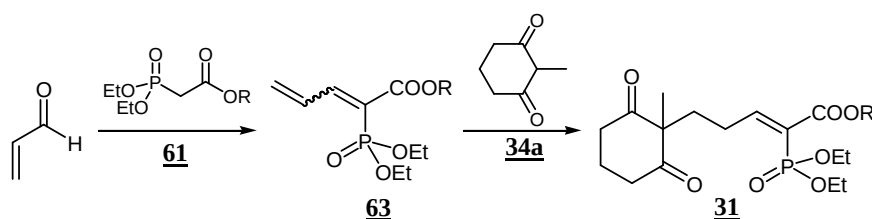


Schéma 135

Les conditions précédemment décrites ont donc été utilisées pour cette condensation de type Knoevenagel entre le phosphonate **61** et l'acroléine (Schéma 136).

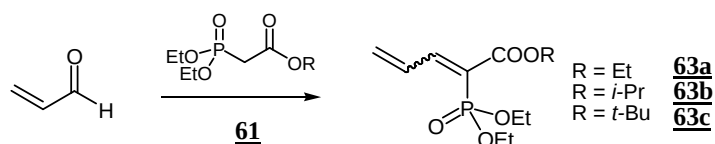


Schéma 136

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 28** suivant :

Entrée	R	Conditions	temp.	Résultats ^a
1	Et	 /CH ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂	ta ou reflux	61a
2	Et	1°) NaH, THF 2°) TiCl ₄ /Ti(Oi-Pr) ₄	ta, -78°C → ta	61a
3 ^b	Et	Ti(Oi-Pr) ₄ /i-PrOH	reflux	63b/61b : 7/3
4	<i>t</i> -Bu			63b/61b : 7/3
5 ^c	Et	Ti(Oi-Pr) ₄ /i-PrOH	reflux	63b : rdt = 90 %

^a les proportions ont été déterminées par RMN 1H sur le brut réactionnel. ^b 1,0 équiv.
^c 2,0 équiv.

Tableau 28

L'acroléine et le phosphonate mis en présence de pipéridine et d'acide acétique dans le dichlorométhane à température ambiante ou à reflux n'ont pas conduit à la formation du diène **63** (entrée 1).

La réaction a également été effectuée en présence du complexe TiCl(Oi-Pr)₃ et d'hydruure de sodium comme précédemment (entrée 2). Malheureusement, seul le phosphonate de départ a été récupéré en fin de réaction.

Suite aux travaux récents rapportés dans la littérature par Hayashi,^{146, 147} la réaction a alors été testée en présence de Ti(Oi-Pr)₄, à reflux dans l'isopropanol (entrées 3 à 5). Cette fois, le composé **63b** a été obtenu majoritairement ainsi que 30 % de produit de départ (entrée 3). Il est à noter que le produit isolé correspond au produit transestérifié. La réaction a alors été réalisée sur le phosphonoester tert-butylique **61b**. Cependant, le produit isolé est de nouveau transestérifié (entrée 4).

Les conditions ont ensuite été optimisées afin d'avoir une conversion totale en phosphonoester insaturé **63b** (entrée 5), la réaction étant pour cela réalisée en présence de 2 équivalents d'acroléine et de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. Le rendement atteint alors 90 % après purification, celui-ci restant inchangé lorsque la réaction est effectuée à plus grande échelle (100 mmol). Le rapport *E/Z* de 55/45 a été déterminé en RMN ^{31}P . L'attribution a été réalisée par comparaison des déplacements chimiques et des constantes de couplage observées avec ceux décrits dans la littérature.¹⁴⁸

Le diène **63b** a ensuite été engagé en réaction avec la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 137**).

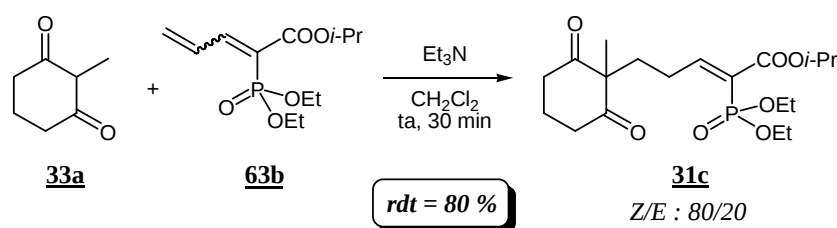


Schéma 137

La réaction est complète en 30 min à température ambiante. Le dicétophosphonoester **31c** est finalement obtenu avec un rendement isolé de 80 %. Comme précédemment, le rapport *Z/E* a été déterminé par RMN ^{31}P en accord avec les données de la littérature.¹⁴⁹

VI.3. Tests catalytiques

La précurseur **31c** a tout d'abord été engagé en réaction domino de réduction–Wadsworth-Emmons-Horner en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /*rac*-BINAP (*rac*-**L1**) et de phénylsilane comme agent réducteur (Schéma 138).

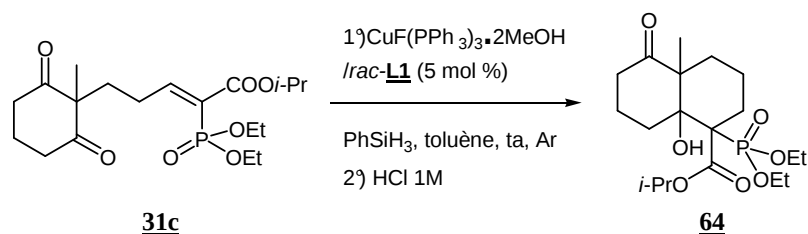


Schéma 138 : procédure générale M

Le suivi de la réaction par CCM a indiqué la disparition rapide du produit de départ ainsi que l'apparition d'un nouveau produit très polaire. Après 6 h de réaction, le mélange réactionnel a ensuite été hydrolysé. La purification du produit brut a permis d'isoler le produit formé. L'analyse par spectrométrie de masse nous a indiqué que le pic de l'ion moléculaire $[\text{M-H}]^+$ était de 407. Les analyses des divers spectres RMN (^1H , ^{13}C et ^{31}P) nous ont amené à conclure qu'il s'agissait du composé cyclisé non-éliminé **64**.

La réaction a de nouveau été réalisée mais cette fois le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 24 h. Malheureusement des résultats similaires ont été obtenus.

Le précurseur a alors été mis en présence soit de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /*rac*-BINAP, soit du complexe de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) à différentes température (Schéma 139).

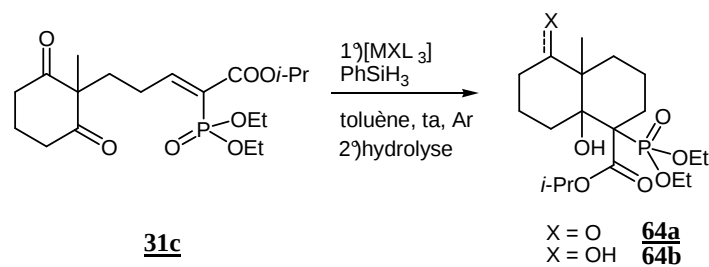


Schéma 139

Les résultats suivants ont alors été obtenus (**Tableau 29**) :

Entrée	[MXL ₃]	température	Résultats ^c
1	CuF(PPh ₃) ₃ •2MeOH	ta	64a
2	<i>rac</i> - L1 (5 mol %) ^a	ta puis reflux	64b
3	RhCl(PPh ₃) ₃	ta, puis 55°C	64a
4	(7,5 mol %) ^b	ta, puis reflux	64b

^a **procédure générale M.** ^b **procédure générale M₁** ^c les produits **64** ont détecté en masse, mais ont toujours été isolés en mélange.

Tableau 29

La réaction a tout d'abord été réalisée comme précédemment en présence de 5 mol % de CuF(PPh₃)₃•2MeOH/*rac*-BINAP *rac*-**L1** mais cette fois à reflux (entrée 2). La formation d'un produit cyclisé a alors été observée. Cependant, les diverses analyses nous ont permis de conclure qu'il ne s'agissait malheureusement pas du produit attendu **30** mais du produit non éliminé réduit **64b**.

Le précurseur **31c** a alors été engagé en réaction domino en présence du catalyseur de Wilkinson qui a déjà été utilisé par Motherwell en réaction domino de réduction–aldolisation (entrées 3 et 4).^{58, 59} Malheureusement, la formation du même produit cyclisé non éliminé **64a** a été observée. De plus,

quand la réaction est chauffée à reflux pendant plusieurs heures, le composé réduit **64b** a été isolé.

Il apparaît donc qu'il n'est possible de réaliser la réaction d'élimination même à plus haute température. Il est en effet possible d'envisager que les deux groupements, hydroxyle et phosphonate, sont en *trans* l'un par rapport à l'autre. Il serait alors impossible de réaliser la réaction d'élimination qui a lieu au cours de la réaction de Wadsworth-Emmons-Horner classique (Schéma 140).

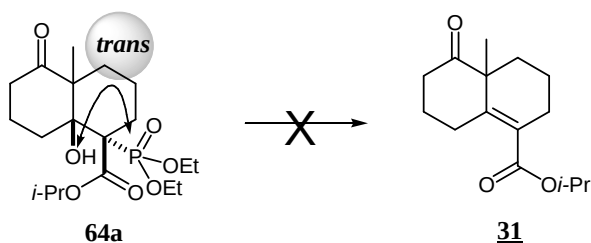


Schéma 140

Nous avons tout de même voulu réaliser la réaction dans les conditions optimisées pour la réaction domino de réduction–aldolisation. Nous avons en effet, déjà observé des inversions de sélectivité en baissant la température dans le cadre des réactions domino de réduction–aldolisation.

Le précurseur **31c** alors été mis en présence du système $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /T003-1 **L29** et du phénylsilane à -50°C (Schéma 141).

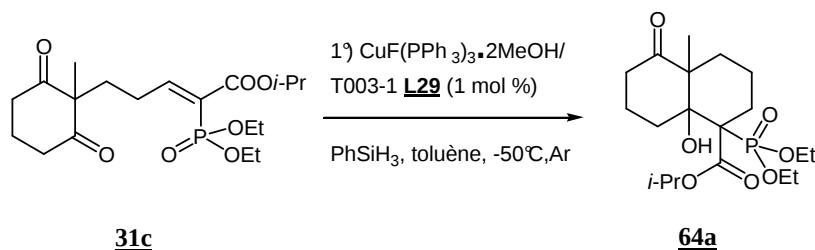


Schéma 141 : procédure générale N

Malheureusement, le composé cyclisé non éliminé **64a** a de nouveau été isolé après purification.

VI.4. Bilans

Au cours de ce paragraphe, nous avons tout d'abord synthétisé le précurseur nécessaire pour notre étude qui nous amené à considérer les différentes conditions pour la réaction de Knoenvagel.

Nous avons ensuite effectué une étude préliminaire sur la réaction domino de réduction–Wadsworth-Emmons-Horner intramoléculaire catalysée par un complexe de cuivre en présence de phénylsilane comme agent réducteur.

Malheureusement, le composé bicyclique insaturé **30** n'a jamais pu être obtenu quelles que soient les conditions opératoires entreprises.

D'autres variations pourront par la suite être apportées afin de palier aux différents problèmes rencontrés au cours de cette étude.

VII. En route vers la synthèse asymétrique de la marrubiine : étude préliminaire

L'un des objectifs majeurs lorsque que nous avons débuté ces travaux était la synthèse de la marrubiine 27 ainsi que de certains analogues. Comme nous l'avons précisé en début de chapitre, le potentiel de ces composés en font des cibles très intéressantes pour le développement de nouvelles thérapeutiques (**Figure 26**).

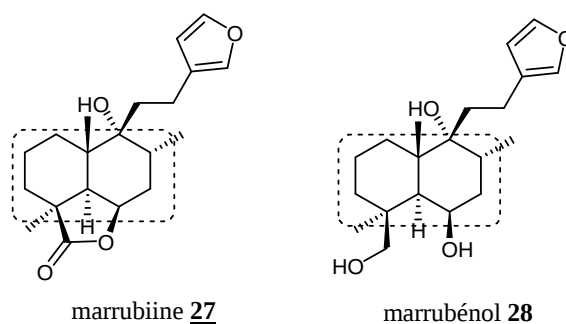


Figure 26

Ces composés font parties de la famille des diterpènes et sont constitués d'un squelette *trans*-décaline. La marrubiine possède également une lactone à 5 chaînons ainsi qu'une chaîne alkylhétéroaromatique.

VII.1. Travaux de la littérature.

La synthèse de la marrubiine a déjà été réalisée en 1972 par le groupe de Mangoni.¹⁵⁰ Celle-ci comporte 24 étapes. (Schéma 142).

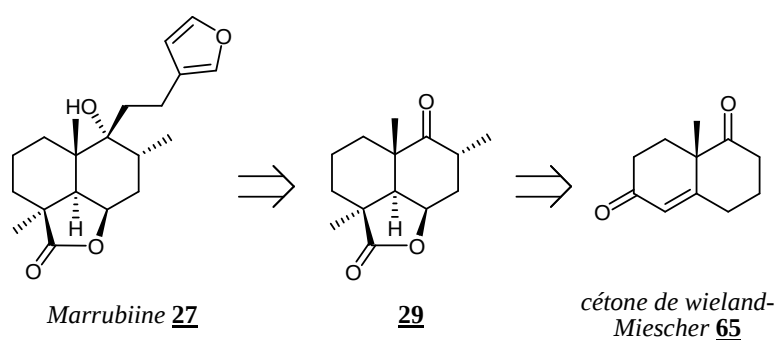


Schéma 142

Cette synthèse a été réalisée à partir de la cétone de Wieland-Miescher 65,¹⁵¹ qui est un intermédiaire classique très utilisé pour la synthèse de produits biologiquement actifs.¹⁵²⁻¹⁵⁶

La synthèse de la cétone de Wieland-Miescher a été très décrite dans littérature sous sa forme racémique¹⁵⁷ ainsi que sous forme énantiopure.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

La 2-méthylcyclohexane-1,3-dione 33a et de la but-3-èn-2-one conduisent à la formation de la tricétone intermédiaire. Celle-ci est ensuite soumise aux conditions de la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert pour conduire à la formation de la cétone 65 (Schéma 143).

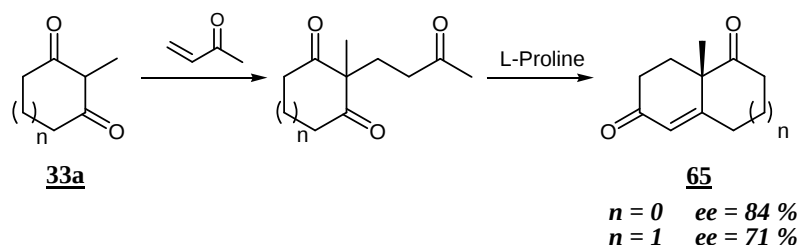


Schéma 143

Cette annélation de Robinson est en général, réalisée en présence de la proline. Cet acide aminé offre l'avantage d'être disponible en abondance sous ses deux formes énantiopures. De plus, elle peut être apparentée à un catalyseur bifonctionnel. L'amine et l'acide carboxylique peuvent en effet, agir respectivement comme base et acide au cours des réactions tout comme le font les enzymes.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'énantiosélectivité de cette réaction catalysée par la proline. Le dernier en date a été envisagé d'après une approche théorique par Houk.¹⁶¹ Il propose le passage par une énamine intermédiaire qui conduirait à la cétone de Hajos-Parrish **65a** après cyclisation et départ de la proline (Schéma 144).

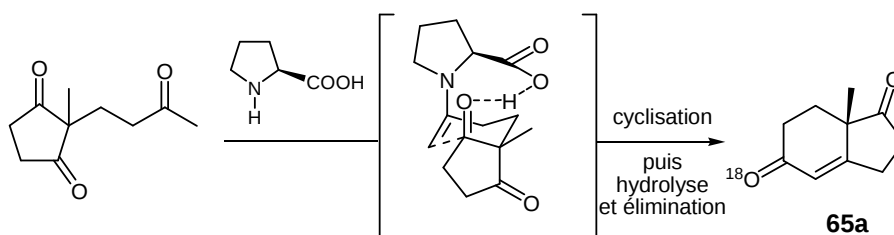


Schéma 144

La cyclisation s'effectuerait selon un état de transition à 6 chaînons dans lequel la cétone serait activée par l'acide de la proline. Ce mécanisme a également été proposé par l'équipe de List suite à des études expérimentales réalisées par incorporation en ^{18}O .¹⁶²

VII.2. Stratégie de synthèse

Bien que la synthèse développée par Mangoni soit assez longue, elle nous a tout de même servi de point de départ pour notre stratégie de synthèse (Schéma 145).

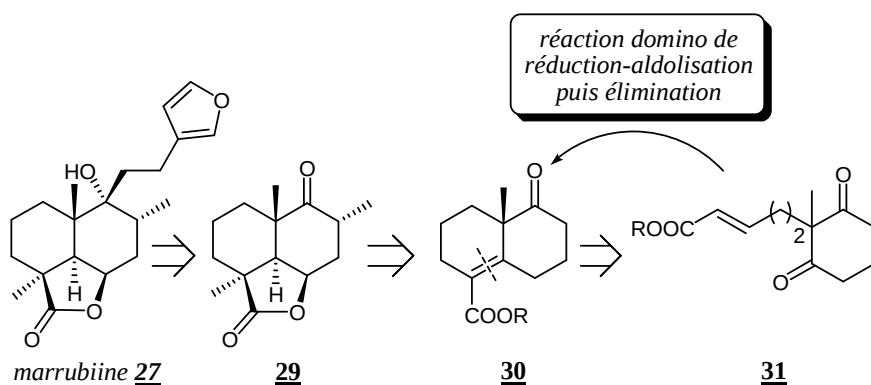


Schéma 145

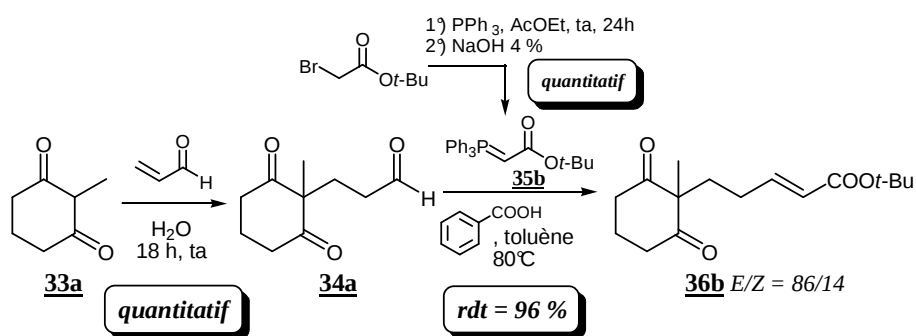
Une disconnection logique fait apparaître la céto-lactone **29** comme intermédiaire clef. Celui-ci a été également décrit dans la synthèse de composés à activité biologique tels que l'antibiotique ($\pm$) LL-Z1271 α .¹⁵²

Ce composé tricyclique **29** offre l'avantage de pouvoir introduire diverses modulations afin de synthétiser différents analogues de la marrubiine **27**. Cette lactone **29** quant à elle pourrait être synthétisée à partir du cétostère α,β -insaturé **30** obtenu par notre méthodologie de réduction-aldolisation asymétrique suivie par une étape d'élimination.

VII.3. Premiers développements

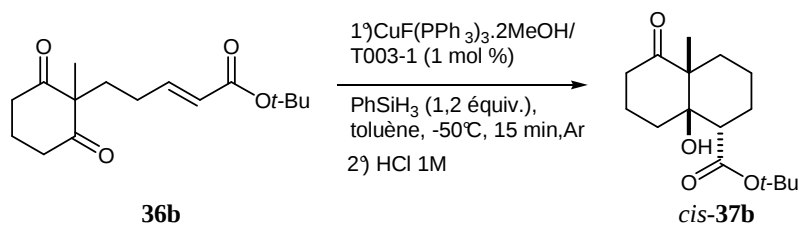
VII.3.1. Synthèse du composé cyclisé *cis*-**37b**

La synthèse a débuté avec les premières études de la réaction domino de réduction–aldolisation. Au cours de cette optimisation, l'étape clef énantiosélective a ainsi pu être mise au point. Le composé **36b** a été obtenu en deux étapes à partir de la méthylcyclohexane-1,3-dione **33a** (Schéma 146).



La synthèse a pu être appliquée avec succès sur 50 mmol de produits de départ avec un rendement global de 96 %.

La cyclisation du composé **36b** a ensuite conduit selon les conditions optimisées à la formation du produit cyclisé *cis*-**37b** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excès énantiomérique de 95 % (Schéma 147).



A l'heure actuelle, la réaction de cyclisation a pu être réalisée en présence de 0,5 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{T003-1}$ **L29** sur 10 mmol de précurseur **36b**. Le suivi de la réaction en GC a indiqué une conversion totale en produit cyclisé *cis*-**37b** après seulement 15 min de réaction à -50°C . D'autres tests avec des taux catalytiques plus faibles, sont en cours de développement afin d'utiliser le moins possible de catalyseur et de ligand chiral.

La suite de la synthèse a ensuite été abordée par la réaction d'élimination qui conduit à la formation de l'intermédiaire insaturé **30b**.

VII.3.2. Réaction d'élimination

Les premiers de tests d'élimination ont été réalisés parallèlement au développement de la réaction domino de réduction–aldolisation. C'est pourquoi les composés *cis*-**37a** et *trans*-**37a** ont été engagés en réaction d'élimination ainsi que d'autres composés bicycliques dont le produit *cis*-**37b**.

VII.3.2.1. Les premières tentatives.

Nous avons tout d'abord appliqué les conditions rapportées par Node.¹⁶³ Divers bicycles ont alors été engagés en réaction en présence de chlorure de thionyle dans la pyridine (**Schéma 148**).

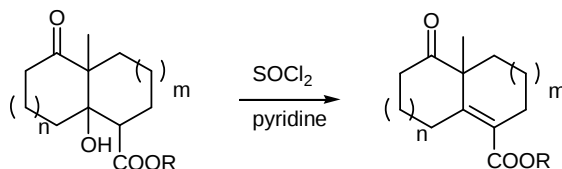
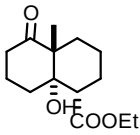
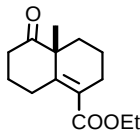
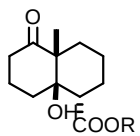
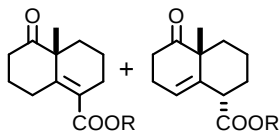
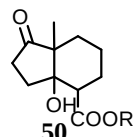
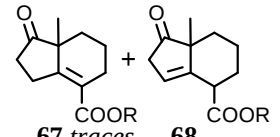
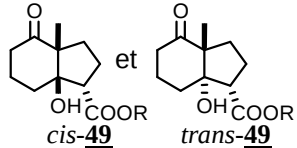
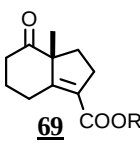


Schéma 148

Les résultats suivants ont ainsi été obtenus (**Tableau 30**) :

entrée	β -hydroxyester	résultats
1	 <i>trans</i> - 37a	 30a
2 ^a	 <i>cis</i> - 37	 30 traces 66
3 ^b	 50	 67 traces 68
4	 <i>cis</i> - 49 <i>trans</i> - 49	 69

^a la réaction a été réalisée parallèlement sur les composés *cis*-**37a** et *cis*-**37b**. ^b la réaction a été réalisée parallèlement sur les composés *trans*-**50a**, *cis*-**50a** et *cis*-**50b**. ^c les composés *trans*-**49a**, *cis*-**49a** et *cis*-**49b** ont conduit au même produit éliminé **69**.

Tableau 30

Le composé bicyclique *trans*-**37a** mis en présence de chlorure de thionyle dans la pyridine a conduit à la formation du produit éliminé **30a** isolé après purification avec un rendement de 50 % (entrée 1).

L'autre diastéréoisomère *cis*-**37a** (R = Et) ainsi que le composé *cis*-**37b**¹⁶³ (R = *t*-Bu) ont quant à eux formé les esters insaturés non-conjugués **66**

majoritairement. Il est à noter que de faibles quantités de composés insaturés **30** ont tout de même été isolées au cours de la purification sur colonne de chromatographie (entrée 2).

Ces conditions ont ensuite été réalisées en présence des composés bicycliques *trans*-**50a** (R = Et), *cis*-**50a** (R = Et) et *cis*-**50b** (R = *t*-Bu) (entrée 3). Comme précédemment, les produits éliminés non-conjugués ont été isolés après purification et ce quels que soient le diastéréoisomère et la nature de l'ester.

Seuls les composés bicycliques **49** ont conduit à la formation des esters α,β -insaturés **69** quel que soit le diastéréoisomère (entrée 4).

Les résultats obtenus au cours de ces quelques réactions nous ont poussés à envisager de tester d'autres conditions réactionnelles.

VII.3.2.2. Éliminations en présence de MsCl/Et₃N.

Le β -hydroxyester *trans*-**37a** a tout d'abord été engagé en réaction d'élimination (Schéma 149).

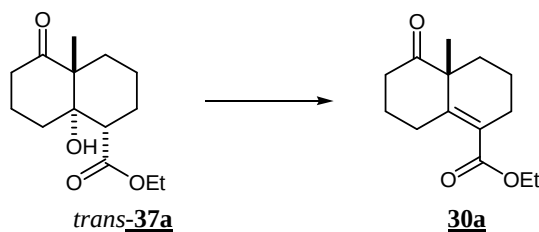


Schéma 149

Plusieurs conditions ont été testées pour cette réaction d'élimination et les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 31**).

Entrée	Conditions	temp.	temps	résultats
1	SOCl ₂ /Pyr	ta	1 h	30a (50 %) ^b
2	DBU, THF	reflux	12 h	<i>trans</i> - 37a / <i>cis</i> - 37a 70/30 ^a
3	MsCl/Et ₃ N ^c CH ₂ Cl ₂	0°C puis ta	16 h	<i>trans</i> - 37a / ε 30a
4	MsCl/Et ₃ N ^c CH ₂ Cl ₂	-20°C	16 h	<i>trans</i> - 37a / ε 30a
5	MsCl/Et ₃ N ^c /DMAP CH ₂ Cl ₂	-20°C	16 h	<i>trans</i> - 37a / ε 30a
6	MsCl/Et ₃ N ^d CH ₂ Cl ₂	-20°C	16 h	<i>trans</i> - 37a / 30a Conv. 20 % ^e
7	MsCl/Et ₃ N ^f CH ₂ Cl ₂	-20°C	20 h	30a Conv. 100 %

^a rapport déterminé par RMN ¹H. ^b rendement isolé. ^c MsCl (2,5 équiv.)/Et₃N (3,0 équiv.). ^d MsCl (10 équiv.)/ Et₃N (15 équiv.). ^e conversion déterminée par RMN ¹H. ^f MsCl (4 équiv. + 4 × 4 équiv.)/ Et₃N (25 équiv.).

Tableau 31

Le composé *trans*-**37a** a tout d'abord été mis en présence de DBU dans le tétrahydrofurane (entrée 2). Après 12 h de réaction, seul le produit de départ a été récupéré. De plus, l'analyse RMN ¹H a indiqué la présence du composé *cis*-**37a** provenant de la rétro-aldol de *trans*-**37a**.

L'élimination du β-hydroxyester *trans*-**37a** a ensuite été réalisée en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine (entrées 3 à 7).

Lorsque le chlorure de mésyle a été additionné à 0°C puis que la réaction a été agitée à température ambiante, le produit de départ *trans*-**37a** a été majoritairement isolé avec des traces de produits éliminé **30a** (entrée 3).

Nous avons alors supposé que la réaction d'élimination étant assez difficile compte tenu de l'encombrement de l'alcool tertiaire, le sulfène intermédiaire généré à partir du chlorure de mésyle et de triéthylamine se dégradait avant de pouvoir réagir avec l'alcool (**Schéma 150**).

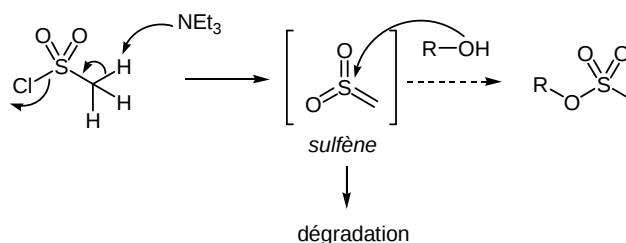


Schéma 150

C'est pourquoi, la réaction a ensuite été menée à -20°C (entrées 4 et 5). Malheureusement, des résultats similaires ont été obtenus (entrée 4) même en présence de DMAP (entrée 5).

La réaction alors été réalisée en présence de larges excès de chlorure de mésyle (10 équivalents) et de triéthylamine (15 équivalents) à -20°C (entrée 6). Dans ce cas, le composé éliminé **30a** a été obtenu avec une conversion de 20 % après 16 h de réaction.

Finalement, le composé bicyclique *trans*-**37a** a été engagé en réaction en présence de 25 équivalents de triéthylamine et de 4 équivalents de chlorure de mésyle à -20°C. Puis toutes les heures, ont ensuite été ajoutés 4 équivalents supplémentaires de chlorure de mésyle (entrée 7). Le mélange réactionnel a alors été agité pendant 12 h à -20°C. Nous avons ainsi pu atteindre une conversion totale en produit éliminé **30a** ($\text{rdt}_{\text{isolé}} = 70 \%$).

Le composé bicyclique **cis-37b** a alors été engagé en réaction d'élimination en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane à -20°C (**Schéma 151**).



Schéma 151

Le composé insaturé non-conjugué **66b** a alors été isolé avec un rendement de l'ordre de 70 % après purification. Il est à noter qu'aucune trace de produit insaturé conjugué **30b** n'a pu être détectée.

La régiochimie de la réaction peut être expliquée par le mécanisme de l'élimination comme nous l'avons précisé au cours du paragraphe relatif à la détermination des configurations relatives (cf § II.3.).

En effet, si l'élimination procède selon un mécanisme de type E₂, l'hydrogène et le groupement partant doivent se trouver en *trans* l'un par rapport à l'autre (**Schéma 152**)^x

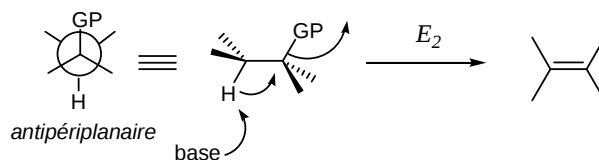


Schéma 152

^x Clayden, J. ; Greeves, N. ; Wothers, P. ; chap. 19 : Elimination reactions, *Organic Chemistry*, University Press Oxford, New York, 2001, p 485-490.

Il est en effet connu que les réactions d'élimination de mésylate procèdent selon ce type de mécanisme.

Cependant, l'élimination de composés β -hydroxyesters en présence d'une base peuvent aussi avoir lieu selon un mécanisme E_1cB (**Schéma 153**)^y

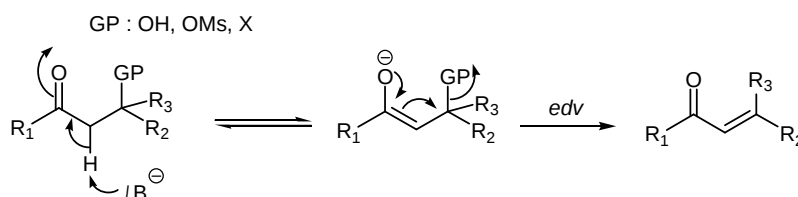


Schéma 153

La base peut tout d'abord arracher l'hydrogène en α du carbonyl et ainsi générer l'énonolate, cette déprotonation étant un équilibre rapide. Puis, l'élimination du groupe partant permet alors de former la cétone α,β -insaturée.

Au vu de ces deux mécanisme, les composés bicycliques **37** peuvent être de bons candidats pour les deux types de mécanisme (**Schéma 154**) :

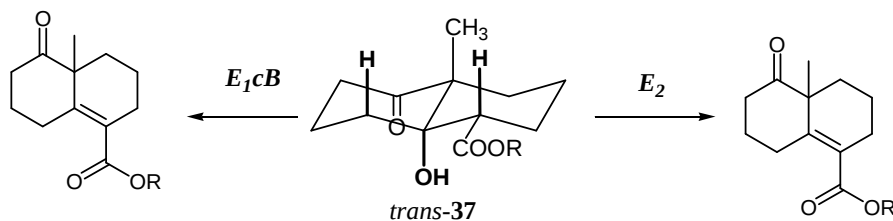


Schéma 154

Le composé *trans*-**37** possède deux hydrogènes en *trans* du groupement hydroxyle, dont un également en α de l'ester. Donc, les deux mécanismes permettent de générer le même produit insaturé.

^y Clayden, J. ; Greeves, N. ; Wothers, P. ; chap. 19 : Elimination reactions, *Organic Chemistry*, University Press Oxford, New York, 2001, p 495-500.

Dans le cas du composé *cis*-37, un hydrogène se trouve en *trans* du groupement hydroxyle et l'hydrogène en α de l'ester est cette fois en *cis* (Schéma 155).

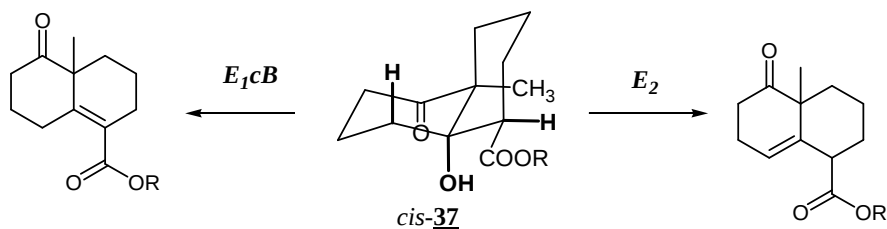


Schéma 155

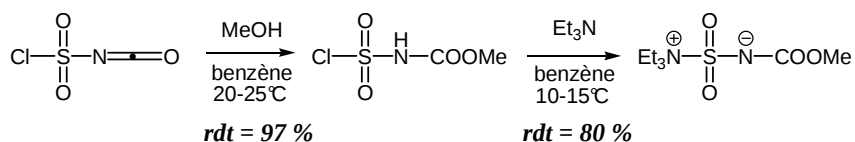
La réaction selon le mécanisme E_2 conduit à l'ester insaturé non conjugué. Et l'élimination selon un mécanisme E_1cB permet de former le composé insaturé conjugué. En considérant l'encombrement stérique des deux hydrogènes, il est tout à fait possible que la réaction selon le mécanisme E_2 soit plus rapide que l'élimination selon le mécanisme E_1cB .

Ces considérations mécanistiques sembleraient donc expliquer la régiosélectivité observée lors des réactions d'élimination des composés *trans*-37 et *cis*-37.

VII.3.2.3. Réaction d'élimination en présence du réactif de Burgess.

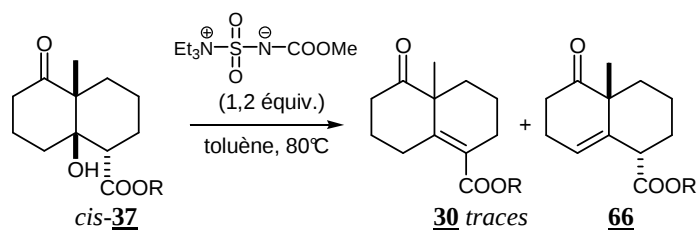
Au vu des résultats précédents, nous avons décidé d'envisager d'autres conditions d'élimination afin de générer l'ester α,β -insaturé conjugué **30** à partir des composés *cis*-37. Ceux-ci ont alors été engagés en réaction d'élimination en présence du réactif de Burgess. Celui-ci est en effet, connu dans la littérature pour pouvoir réaliser des *cis*-éliminations. Le réactif de

Burgess est préparé en deux étapes à partir du chlorosulfonylisocyanate de méthyle commercial (**Schéma 156**).¹⁶⁴



Le réactif de Burgess est isolé avec un rendement sur deux étapes de 78 %.

Les résultats suivants ont alors été obtenus (**Schéma 157**) :



Malheureusement, les composés **66** ont de nouveau été isolés en fin de réaction. Des traces de produits éliminés conjugués ont été détectées en RMN ainsi qu'un autre produit insaturé. Les analyses semblent indiquer qu'il s'agisse d'un produit issu d'un réarrangement de type Wagner-Meerwein.

En étudiant de nouveau la structure du composé bicyclique *cis*-**37**, on peut remarquer que celui-ci possède deux hydrogènes en α et en *cis* (**Schéma 158**).

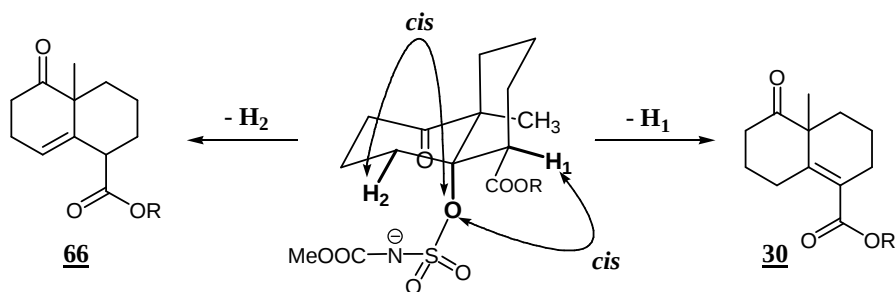


Schéma 158

L'élimination de l'hydrogène H_1 conduirait à la formation du composé insaturé conjugué **30** tandis que l'élimination de l'hydrogène H_2 formerait le produit éliminé non-conjugué **66**. Comme précédemment, la régiosélectivité observée peut s'expliquer par l'encombrement stérique des deux hydrogènes éliminables. L'hydrogène H_1 semble alors plus contraint stériquement comme précédemment.

Par la suite, nous avons essayé de réaliser l'isomérisation de cette double liaison (Schéma 159) :

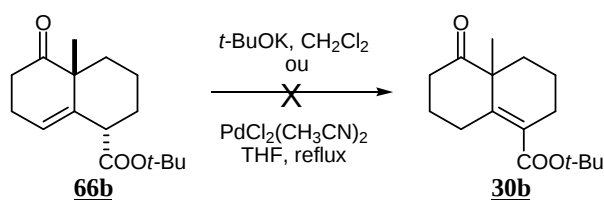


Schéma 159

Malheureusement, le composé insaturé **30b** n'a pas été obtenu, seul le produit de départ **66b** a été récupéré en fin de réaction quelles que soient les conditions opératoires.¹⁶³

VII.3.2.4. Bilans.

Au cours de ce paragraphe, nous avons présenté les résultats relatifs aux réactions d'élimination réalisées sur les composés bicycliques 37.

Les composés insaturés conjugués 30 ont été obtenus à partir des bicycles à jonctions *trans* en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane à -20°C.

Les β -hydroxyesters à jonction *cis* ont quant à eux permis de former les composés bicycliques insaturés non-conjugués et ce quelles que soient les conditions opératoires.

Pour la suite de la synthèse, nous envisageons donc de poursuivre la synthèse avec ces composés non-conjugués 66.

VII.4. Conclusions.

Au cours de cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la marrubiine ainsi que certains analogues. Nous avons pour cela, envisagé une stratégie de synthèse basée sur la première voie développée par le groupe de Mangoni. Mais, nous avons aussi mis à profit le savoir-faire du laboratoire dans le domaine de la catalyse asymétrique en faisant intervenir des composés organométalliques.

L'étape clef de cette synthèse consiste en une réaction domino de réduction–aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre.

Le composé bicyclique *cis*-**37b** a ainsi pu être généré sous la forme d'un diastéréoisomère avec un excès énantiomérique de 95 % suite aux travaux d'optimisations présentés en début de chapitre.

Des études d'élimination sur ces composés bicycliques ont par la suite été menées. Il a alors été observé que les composés bicycliques *trans* conduisaient à la formation d'esters insaturés conjugués tandis que les dérivés à jonction *cis* formaient les intermédiaires insaturés non-conjugués.

Bien que ces composés ne fassent pas partie de la stratégie initiale, le schéma de synthèse a été adapté en tenant compte de ces résultats (**Schéma 160**).

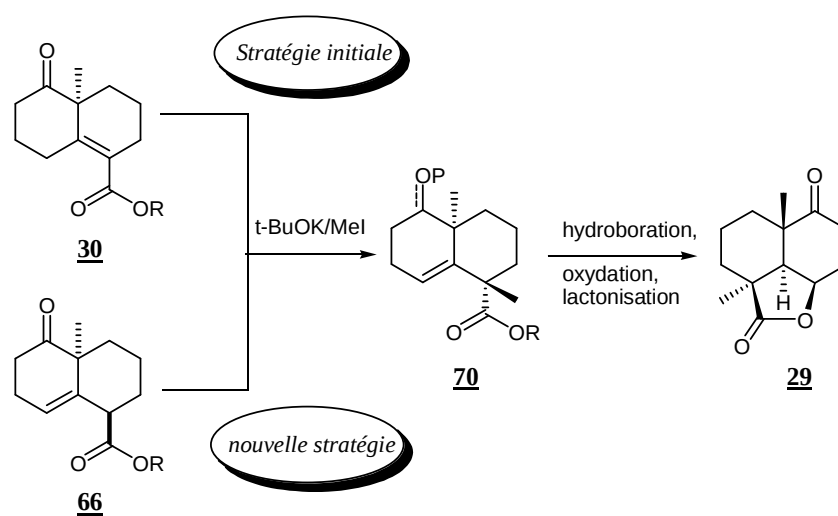


Schéma 160

Après protection de la fonction cétone, le composé **66** peut tout à fait, conduire tout comme l'intermédiaire **30** à la formation de l'ester **70**.

La protection de la cétone a d'ailleurs déjà été réalisée dans les conditions décrites par Noyori (**Schéma 161**) :

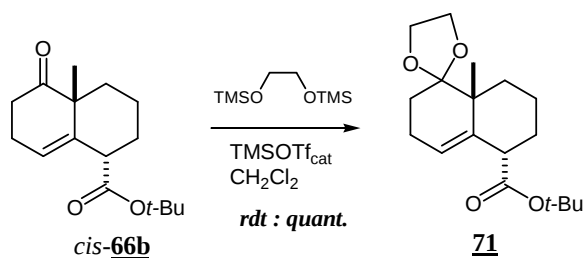


Schéma 161

Le cétal **71** a ainsi pu être obtenu quantitativement. La suite de la synthèse sera effectuée selon le **Schéma 162** suivant :

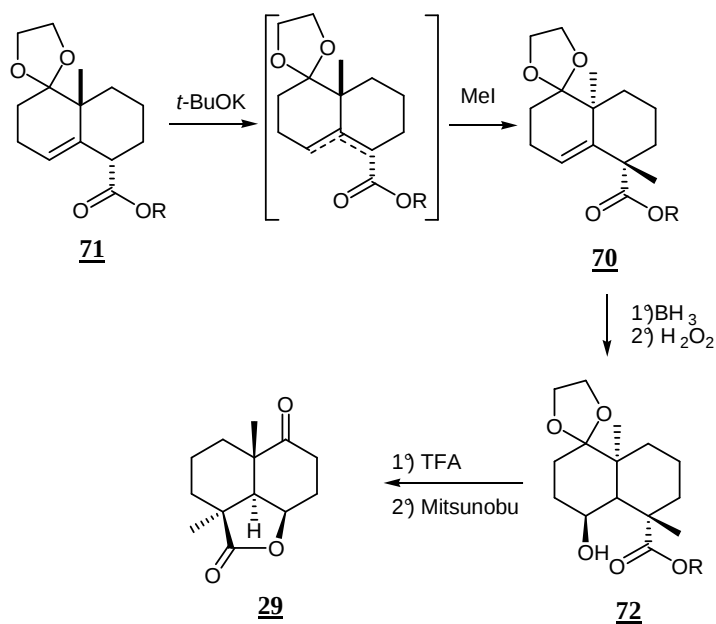


Schéma 162

La déprotonation du composé **71** en présence de *tert*-butylate de potassium suivie par l'addition sur l'iodométhane conduirait à la formation du dérivé ester **70**.¹⁶⁵ L'hydroboration suivie par l'oxydation de l'alcène **70** formerait

alors l'alcool 72. L'hydrolyse de l'ester et la déprotection concomitante du cétal généreraient l'acide carboxylique. La réaction de Mitsunobu conduirait enfin à la formation de l'intermédiaire clef 29.

A partir de cette plateforme 29, pourront ensuite être synthétisés, la marrubiine 27 et le marrubénol 28, ainsi que d'autres analogues. Le groupement méthyle devra être introduit en α de la fonction cétone suivi par la chaîne hétéroaromatique selon le **Schéma 163** décrit par Mangoni :

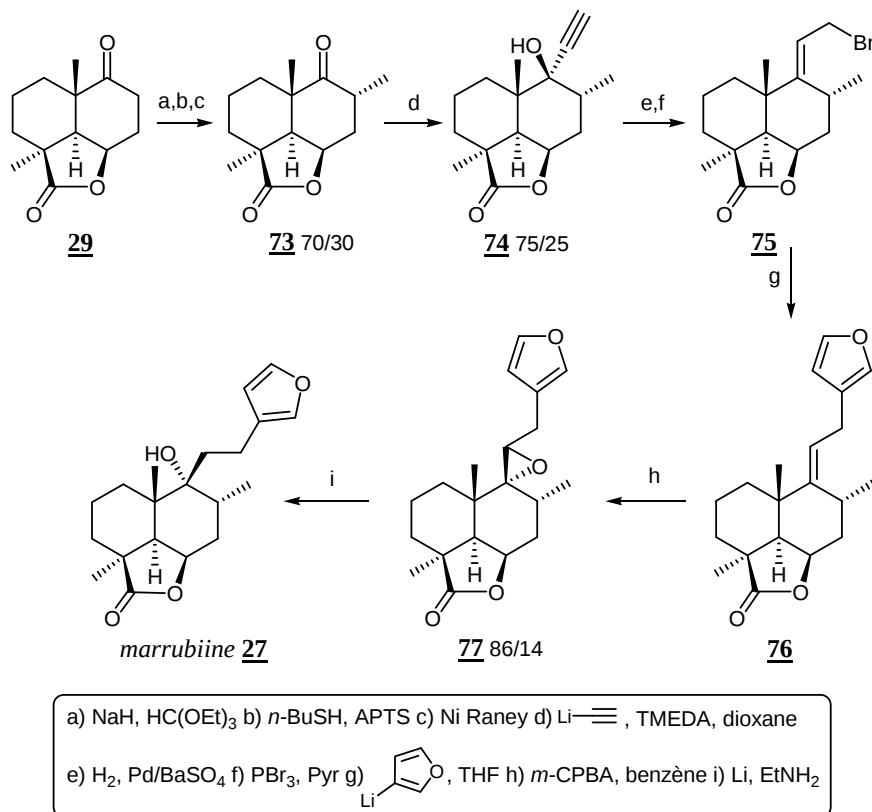


Schéma 163

Le composé méthylé 73 serait obtenu en trois étapes à partir de l'intermédiaire 29 sous la forme de deux épimères (70/30) qui sont

séparables par chromatographie sur colonne. L'addition d'acétylure de lithium sur la cétone **73** en présence de TMEDA dans le dioxane conduira majoritairement à la formation de l'épimère de l'alcool souhaité **74**. Le mélange des deux alcynes **74** pourra ensuite être réduit sélectivement pour conduire au mélange d'alcènes terminaux épimères. Ceux-ci pourront ensuite être engagés en réaction de substitution en présence de PBr_3 . Le dérivé allylique bromé **75** isolé, mis en présence de furyllithium, pourra alors, conduire à la formation de l'alcène disubstitué **76**. L'époxydation de ce dernier permettra, ensuite, d'isoler les deux composés **77**, sous la forme de deux épimères, dans un rapport 86/14. Enfin, la réduction de **77** en présence de lithium dans l'éthylamine permettra d'accéder à la marrubiine **27**.

La réduction de la marrubiine **27** conduirait ensuite à la formation du marrubénol **28** (Schéma 164).

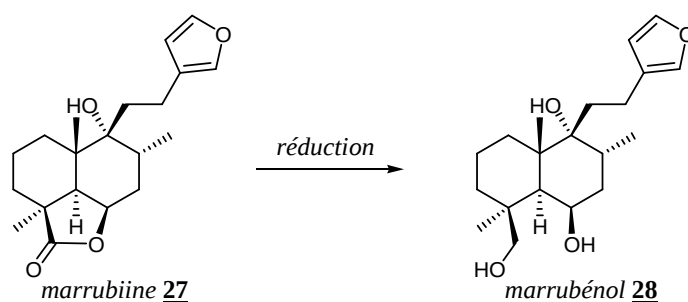


Schéma 164

Conclusions

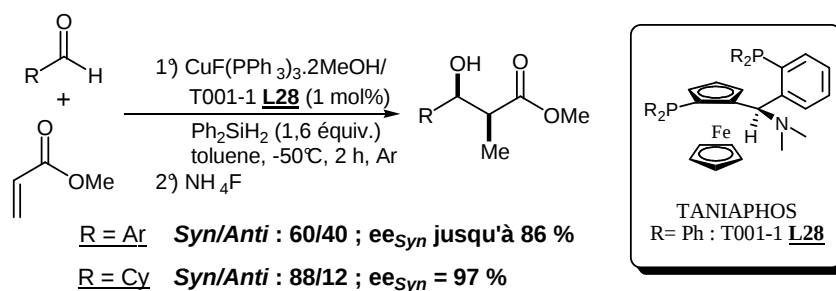
Et

Perspectives

I. Les conclusions générales

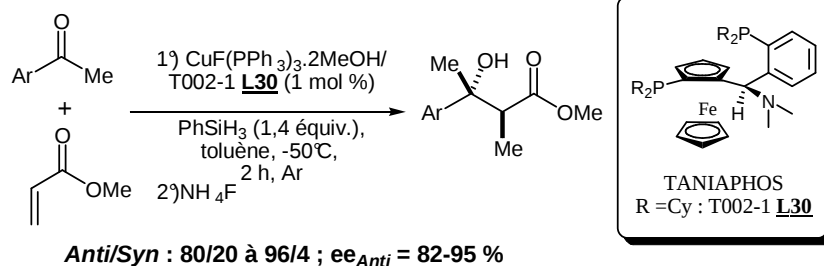
Au cours de ces travaux, nous avons étudié une réaction domino inter- et intramoléculaire de réduction-aldolisation catalysée par un complexe chiral de cuivre (I) en présence d'un organosilane comme agent réducteur.

Le système catalytique s'est montré *très actif*, particulièrement sur les aldéhydes. Un TON de 10000 et un TOF de 40000 h⁻¹ ont, en effet, pu être atteints après seulement 15 min de réaction, à un taux catalytique de 0,01 mol %.



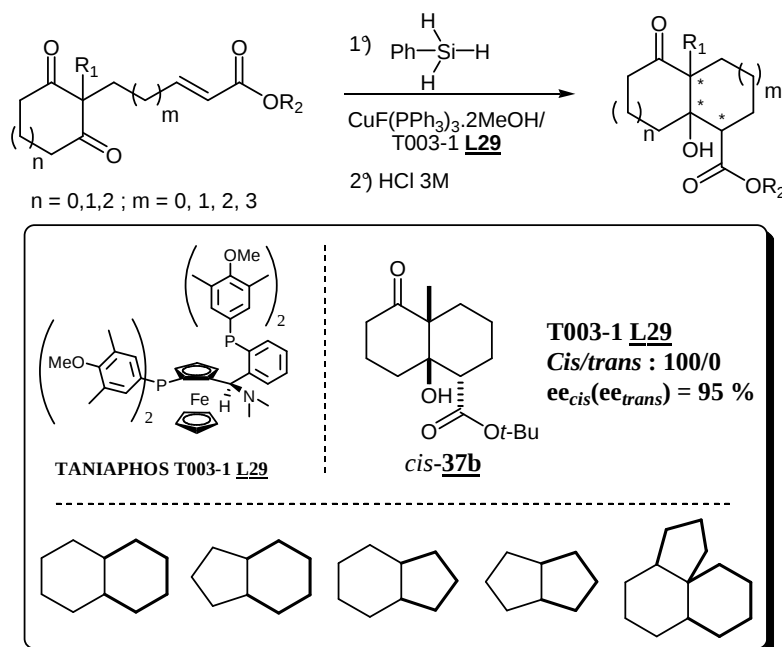
Bien que les diastéréosélectivités restent encore modestes sur les aldéhydes aromatiques, de bonnes énantiosélectivités (**ee jusqu'à 86 %**) ont pu être obtenues en présence du ligand *TANIAPHOS* T001-1 L28. La réaction a également été appliquée avec succès aux aldéhydes aliphatiques. Il est à noter que les meilleures diastéreo- et énantiosélectivités ont été atteintes pour le cyclohexanecarboxaldéhyde (**Syn/Anti : 88/12 ; ee_{Syn} = 97 %**).¹⁰⁹

La réaction domino a ensuite pu être menée sur des cétones, comme électrophiles.¹¹⁷



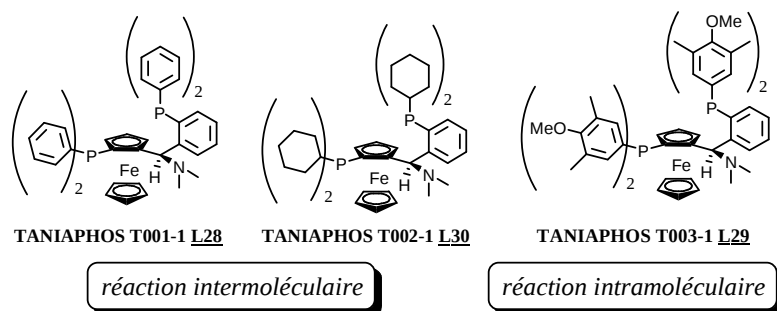
De bonnes à d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités ont ainsi pu être obtenues en présence du ligand **TANIAPHOS T002-1 L30** (ee : 95 %).

Le système catalytique $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / **TANIAPHOS** a ensuite été utilisé pour réaliser avec succès des réactions domino de réduction-aldolisation intramoléculaires :



L'optimisation du système a permis d'obtenir le composé *cis*-**37b**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un excès énantiomérique de 95 % en présence du ligand *TANIAPHOS* T003-1 **L29**. D'autres composés cycliques à 5 et 6 chaînons ont également pu être générés avec, en général, de bonnes diastéréo- et énantiosélectivités.

Les différents criblages de ligands réalisés au cours des optimisations de la réaction domino de réduction–aldolisation en inter- et intramoléculaire, ont permis de mettre en exergue la famille des *TANIAPHOS*. Ces ligands, qui sont susceptibles de former des cycles chélates à 8 chaînons en présence d'un métal, se sont, en effet, montrés particulièrement sélectifs vis-à-vis de la réaction domino.



Les différentes optimisations réalisées aussi bien en inter- qu'en intramoléculaire nous ont permis de développer une méthode efficace de réduction-aldolisation. La réaction domino intramoléculaire en particulier, permet, en effet, de former trois centres stéréogènes de manière parfaitement contrôlée.

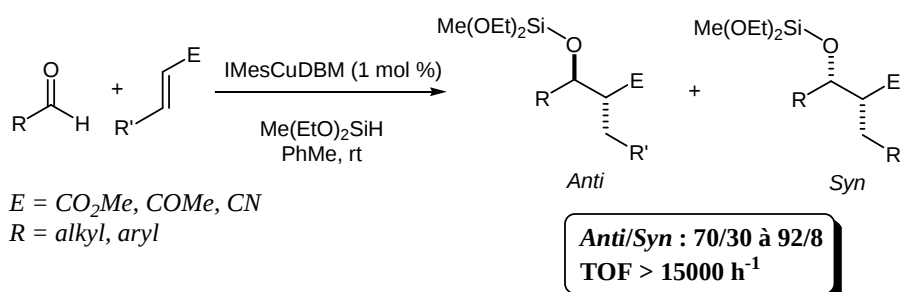
De plus, cette méthode présente l'avantage d'utiliser un système catalytique peu onéreux, stable à l'air et de mise en œuvre facile.

II. Les perspectives

II.1. Réactions domino de réduction–aldolisation intermoléculaires

Par la suite, l'exploitation de ce type de réaction entre d'autres accepteurs de Michael et d'autres électrophiles, comme les imines, par exemple, pourrait conduire sélectivement à la formation d'autres types d'adduits. Ces premiers développements sont actuellement étudiés par Alexandre Welle dans le cadre de son doctorat.

Ces travaux ont déjà conduit au développement d'une méthode diastéréosélective de réduction–aldolisation intermoléculaire catalysée par des complexes de type (NHC)CuDBM entre différents accepteurs de Michael et divers électrophiles.¹⁶⁶



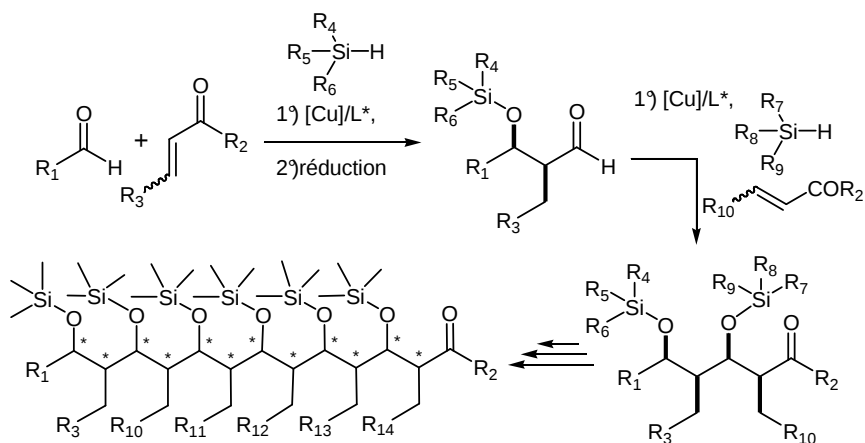
De bonnes à d'excellentes diastéréosélectivités en faveur de l'isomère *Anti* ont ainsi pu être obtenues en présence de ce système.

Par ailleurs, l'étude mécanistique de ce processus domino va pouvoir être entreprise, grâce, entre autre, à l'expérience accumulée dans le domaine. Les objectifs seront, tout d'abord, de connaître la nature du nucléophile qui

réagit, à savoir un *O*-énolate ou un *C*-énolate. Ensuite, les différents états de transitions possibles pourront ensuite être envisagés, afin de justifier les sélectivités obtenues.

Une meilleure compréhension du mécanisme pourrait, en effet, nous permettre d'augmenter la diastéréosélectivité. Son contrôle représente toujours, un enjeu majeur en réaction d'aldolisation asymétrique.

A plus long terme, cette méthode pourrait représenter une voie alternative intéressante pour le développement de chaînes polypropionates présentes dans de nombreux produits biologiquement actifs :

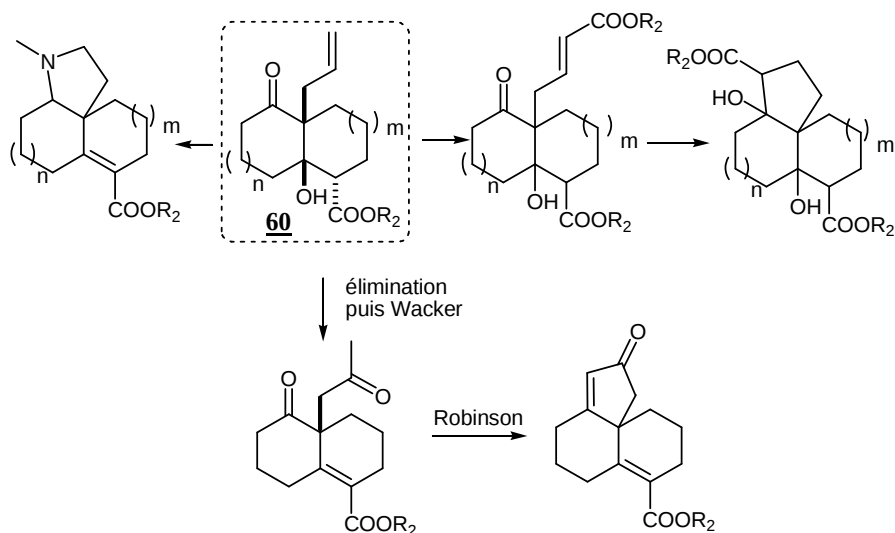


L'utilisation de monosilane permettrait alors d'isoler directement les alcools protégés ce qui évite des étapes supplémentaires de protection. De plus, l'emploi de différents silanes, au cours de l'accroissement de la chaîne, pourrait permettre de procéder à des protections orthogonales qui se révèlent souvent nécessaire pour la synthèse de composés naturels.

II.2. Réactions domino de réduction–aldolisation intramoléculaires et leurs applications en synthèse

D'une part, le potentiel de la méthode pourrait être utilisé pour la synthèse d'une plus large gamme de composés cycliques afin de montrer la grande compatibilité fonctionnelle du système.

D'autre part, l'étude préliminaire sur la formation de composés tricycliques a indiqué que plusieurs cycles pouvaient être formés en cascade ou séquentiellement. L'optimisation de la formation de ces composés tricycliques sera tout d'abord nécessaire. Puis, l'extension à la synthèse de divers composés polycycliques pourra être réalisée. Cette voie sera exploitée par Thomas Hermant dans le cadre de son doctorat.

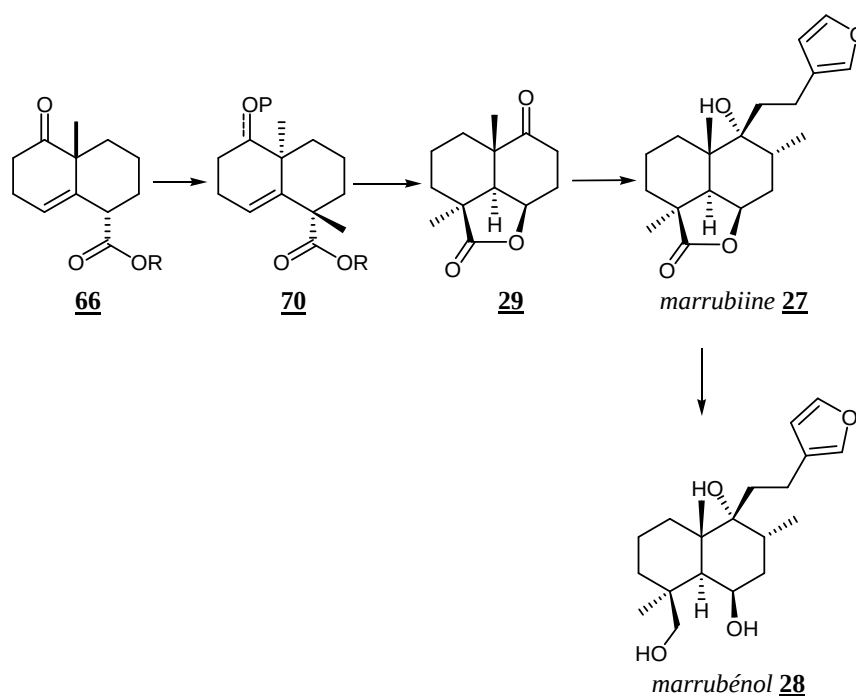


La fonctionnalisation du composé **60** pourrait en effet, conduire à la formation de composés tricycliques représentés dans le schéma ci-dessus.

La synthèse de molécules biologiquement actives pourrait, ensuite, être abordée. En effet, Cette approche pourrait permettre d'accéder à divers squelettes de molécules cibles.

II.3. Synthèse de la marrubiine et de ses analogues

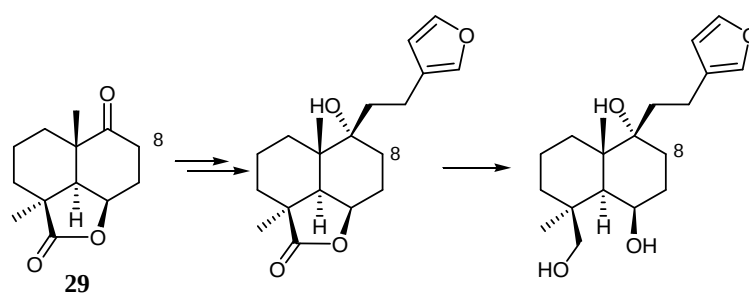
Le développement de la réaction de réduction–aldolisation intramoléculaire va donc pouvoir permettre, de synthétiser la marrubiine par une voie nouvelle énantiosélective plus courte que la synthèse décrite par Mangoni.



Cette voie permettrait donc de synthétiser la marrubiine 27 et le marrubénol 28 en quantité suffisante pour réaliser divers tests biologiques.

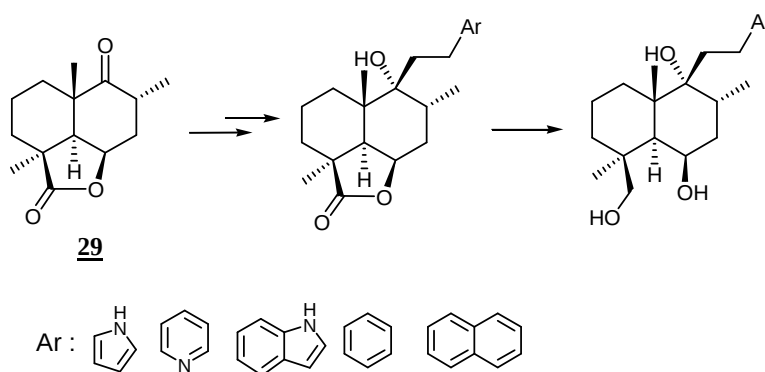
Par la suite, des variations structurelles pourront être envisagées afin de synthétiser des analogues de la marrubiine en vue de réaliser des tests de relation de structure/activité.

Tout d'abord, nous pouvons envisager la synthèse de composés sans groupement méthyle en position 8, obtenu directement à partir de la lactone 29 :

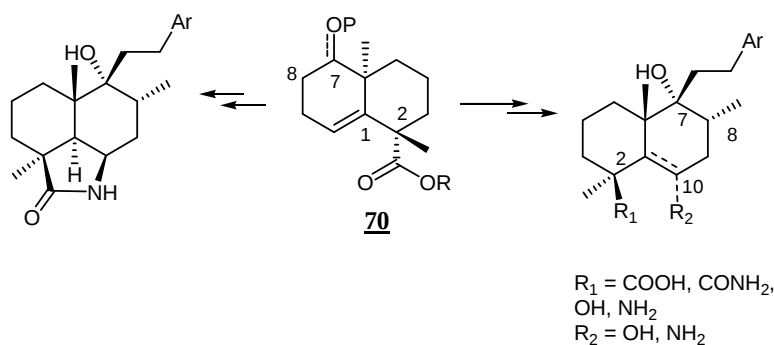


L'évaluation de ces composés pourra alors indiquer l'influence ou non de ce méthyle sur l'activité biologique.

Ensuite, divers groupements hétéroaromatiques pourront également être introduits :



Il est à noter que les tests biologiques déjà réalisés par l'équipe du Professeur Quetin-Leclercq ont montré que le marrubénol **28** était plus actif que la marrubiine elle-même. D'autres variations sur cette lactone pourraient donc être envisagées. L'analogue possédant le motif pyrrolidinone, par exemple, à la place du motif "lactone" pourrait être obtenu à partir du composé **70**. De plus, d'autres composés comportant, par exemple, une fonction alcool, amine, amide ou acide en position 2, pourraient alors être synthétisés avec ou sans la fonction alcool en position 10.



D'autres variations supplémentaires au niveau du groupement aromatique en position 7 pourraient être en plus réalisées.

La voie de synthèse envisagée permet potentiellement, donc, d'introduire diverses variations structurales. Tous ces analogues pourraient ensuite, être évalués en vue de déterminer les diverses relations de structure/activité, pour d'une part mettre en exergue une nouvelle famille de composés plus actifs. Et d'autre part, ces diverses modulations pourront permettre d'avoir une meilleure connaissance quant au mode d'action de ces composés.

Partie expérimentale

I. Généralités

I.1. Appareillages et analyses

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur des spectromètres Varian GEMINI-300 BB, Bruker-250, Bruker-300 et Bruker-500. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du phosphore (^{31}P) et du fluor (^{19}F) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker-300. Les spectres ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) sauf mention contraire, en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne pour la RMN du proton et du carbone, l'acide phosphorique (85 % dans l'eau) comme étalon interne pour la RMN du phosphore et le trichlorofluorométhane comme référence interne pour la RMN du fluor. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). La multiplicité est transcrite comme suit : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), sextuplet (sext), septuplet (sept), multiplet (m), doublet de doublet (dd), doublet de doublet de doublet (ddd), doublet de doublet qui apparaît comme un triplet (dd $\rightarrow$ t). Les constantes de couplage J (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les analyses de chromatographie gazeuse (GC) ont été réalisées sur un HRGC 5300 avec Intégrateur chromato D-2500 ou un appareil ThermoFinnigan Trace GC utilisant une colonne de type CHIRALSIL-DEX CB (25m, 0,25 mm, 25 μm).

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FTIR-8400S. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Les produits ont été analysés sous forme de films sur l'ATR soit purs, soit en solution dans CH_2Cl_2 .

Les spectres de masse et de masse haute résolution ont été enregistrés respectivement au moyen d'un spectromètre de masse FINNIGAN-MAT TSQ-7000

ou FINNIGAN-MAT LCQ par le service spectroscopie de masse de l'Université catholique de Louvain et au moyen d'un spectromètre Autospec 6F par le service de masse de l'Université de Mons.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 MC et les concentrations sont données en g / 100 mL.

Les purifications par distillation horizontale (four à boules) ont été réalisées à l'aide d'un appareil Büchi GKR 50 ou GKR 51.

I.2. Solvants et réactifs

Les solvants utilisés sont de qualité p.a. ou distillés avant emploi :

Le benzène et le toluène sont distillés sur sodium sous atmosphère d'argon. L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. L'acétonitrile est distillé sur CaH_2 sous argon. La triéthylamine et la pyridine sont distillés sur CaH_2 .

Les solvants utilisés pour les traitements sont des solvants techniques distillés : le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 , l'éther est distillé sur KOH et l'acétate d'éthyle est distillé pour éliminer les graisses.

Les réactifs commerciaux sont fournis par les firmes Acros, Sigma- Aldrich, Fluka, ABCR et STREM et sont utilisés tels quel sauf mention contraire.

Les ligands ont été fournis par les firmes Aldrich et STREM.

Les ligands des familles JOSIPHOS, WALPHOS, MANDYPHOS et TANIAPHOS et les ligands de la famille de la MeO-BIPHEP nous ont été généreusement donnés respectivement par la firme SOLVIAS et Hoffmann-LaRoche. Les ligands phosphonites ont été généreusement fournis par le prof. Reetz.

I.3. Techniques de purification

Les chromatographies flash sur colonne ont été réalisées sur gel de silice MERCK 60 (40-63 μm). Les solvants utilisés lors de ces purifications chromatographiques sont de qualité technique mais sont distillés avant utilisation. Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 . L'acétate d'éthyle et le cyclohexane sont distillés pour éliminer les graisses.

Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silices commerciales (plaques d'aluminium recouvertes de silice de types MERCK 5179, 250 mesh, avec indicateur fluorescent 60 PF254, 0,25 mm d'épaisseur) et révélées à l'UV à 254 nm et à l'aide d'une solution de *para*-anisaldéhyde dans l'éthanol (10 % p/v) ou d'une solution basique de KMnO_4 .

I.4. Criblages des paramètres et analyses

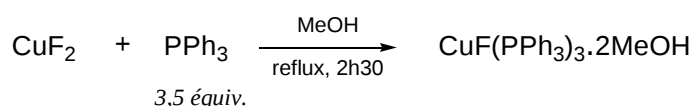
Les différents criblages de solvants, températures et de ligands ont été réalisés en série de 12 tubes sous argon à l'aide d'un carrousel de type Radley.

Les suivis des réactions ainsi que les différentes sélectivités ont été effectuées par GC chirale. Ces mesures sont réalisées sur des prélèvements hydrolysés par une solution d'acide chlorhydrique 1M ou une solution saturée de fluorure d'ammonium (NH_4F). Après décantation, les phases organiques sont filtrées sur silice et aliquotées en piluliers.

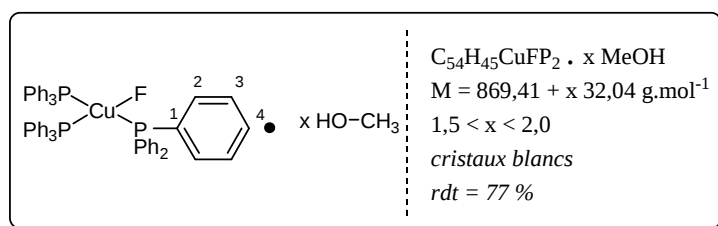
II. Synthèse des complexes

II.1. Synthèse de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$

Le complexe a été préparé selon le mode opératoire décrit par Gulliver.¹⁶⁷



Dans un ballon monocol rodé de 250 mL, muni d'un barreau magnétique, surmonté d'un réfrigérant et d'un ballon d'argon, le fluorure de cuivre (II) hydraté (1,03 g, 10,0 mmol, 1,0 équiv.) et la triphénylphosphine (9,18 g, 35,0 mmol, 3,5 équiv.) sont mis en suspension dans le méthanol non distillé (100 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h30. La solution est ensuite filtrée à chaud pour éliminer tout résidu solide encore présent, puis le méthanol est réduit à un volume de 40 mL. Après une nuit en chambre froide à 4°C, des cristaux blancs sont formés. Ces derniers sont filtrés, rincés avec un peu de méthanol froid puis séchés à l'air. Les eaux mères sont à nouveau concentrées sous vide dans le méthanol (20 mL). Après une nuit en chambre froide, des cristaux blancs sont à nouveau isolés.



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 3,44 (s, 3 H ($x = 1,5$), CH_3) ; 7,30 (m, 45 H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 50,8 (s, CH_3) ; 128,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10,5 \text{ Hz}$, C_3) ; 129,5 (s, C_4) ; 134,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 18,7_5 \text{ Hz}$, C_2) ; 136,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 5,8 \text{ Hz}$, C_1).

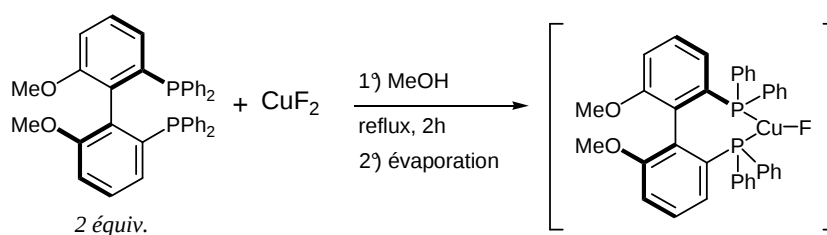
RMN ^{31}P (202,4 MHz, CDCl_3) : δ -3,55 (s).

Note : le nombre de molécules de méthanol complexées au fluorure de cuivre (I) varie selon la préparation. L'analyse RX réalisée par Monsieur Bernard Tinant nous a permis de montrer que $x = 2$ donc deux molécules de méthanol et l'une d'elle est fortement liée à l'atome de fluor par liaison hydrogène.

RX $\text{C}_{56}\text{H}_{49}\text{CuFO}_2\text{P}_3$, $M_r = 929.40$, orthorhombic, $\text{Pc}21n$, $a = 13.119(5)$, $b = 19.841(7)$, $c = 18.523(7)$ Å, $V = 4821(3)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.28$ gcm⁻³. A total of 74644 reflections were collected using a MAR345 image plate detector and Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069$ Å). $T = 293\text{K}$. 7629 independent reflections ($R_{\text{int}} = 0.059$), $2\theta_{\text{max}} = 49^\circ$. The structure was isomorphous with the EtOH analogue [3]. It was refined omitting firstly the 2 EtOH molecules by least square using F^2 values and anisotropic thermal parameters for non hydrogen atoms with SHELXL-97 [1]. The MeOH molecules were localized and included in the refinement. H atoms were calculated with AFIX and included in the refinement with a common isotropic temperature factor. The H atoms of the solvent molecules were not localized. The final R values are $R = 0.035$ for 7025 observed reflections and $WR_2 = 0.096$ all data. [1] Sheldrick GM. 1997; SHELXS-97 and SHELXL-97. Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany. [2] Spek, A. : PLATON, Molecular Geometry Program University of Utrecht, The Netherlands 1998 [3] structure RX du complexe avec EtOH

II.2. Synthèse de CuF-MeO-BIPHEP *in situ*

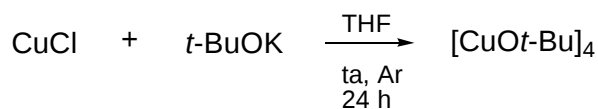
Ce complexe a été préparé selon une méthode *in situ* rapportée par Shibasaki.¹⁰⁸



Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté, sont introduits le fluorure de cuivre (II) hydraté et la S-MeO-BIPHEP (2 équiv.) ainsi que le méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h sous argon. Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Puis, le résidu est repris dans le toluène et le mélange est de nouveau évaporé, cette opération est effectuée trois fois ce qui permet d'éliminer les dernières traces de méthanol par formation d'un azeotrope. Le complexe est ensuite redissous dans le toluène et est utilisé tel quel pour les tests catalytiques.

II.3. Synthèse de [CuOt-Bu]₄

Ce complexe a été préparé selon le mode opératoire décrit par Shibasaki.¹⁰⁷



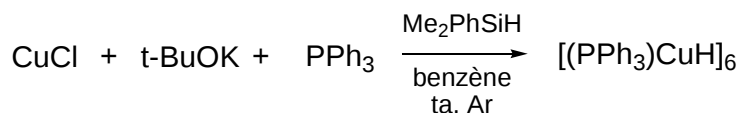
Dans un Schlenk sec muni d'un barreau aimanté, sont introduits le chlorure de cuivre (I) (1,02 g, 10,3 mmol, 98,99 g.mol⁻¹, 1,3 équiv.) et le *tert*-butanolate de potassium

(1,12 g, 10,0 mmol, 112,22 g.mol⁻¹). Après trois cycles de purge vide-argon, sont ajoutés 20 mL de tétrahydrofurane préalablement dégazé. Le mélange est agité 24 h à température ambiante sous argon. Le mélange est filtré sous argon sur célite (élimination de KCl), puis le filtrat est évaporé sous vide (rampe à vide). Le résidu est repris avec de l'hexane sous argon (56 mL, 50 mL / g de *t*-BuOK) et la suspension est de nouveau filtré sous argon (élimination de KCl). Le filtrat est ensuite évaporé sous vide (rampe à vide). Le solide vert obtenu est conservé en boîte à gant.

II.4. Synthèse du complexe de Stryker [(PPh₃)CuH]₆.

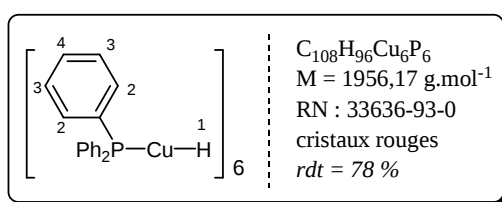
Le complexe de Stryker a été préparé au laboratoire selon deux méthodes :

L'hexamère de cuivre a tout d'abord été préparé selon la voie classique décrite par Chiu.⁸⁰



Dans un ballon préalablement chauffé à la flamme sous pression réduite puis refroidi sous atmosphère inerte d'argon, sont introduits le chlorure de cuivre (I) (0,99 g, 10,0 mmol, 98,99 g.mol⁻¹), le *tert*-butanolate de potassium (1,12 g, 10,0 mmol, 112,22 g.mol⁻¹, 1,00 équiv.) et la triphénylphosphine (5,24 g, 20,0 mmol, 269,29 g.mol⁻¹, 2,00 équiv.). Le système est alors purgé trois fois (cycles de purge vide-argon). Après avoir ajouté le toluène dégazé (50 mL), le milieu réactionnel est agité pendant 30 min sous argon (solution jaune). Le diméthylphénylsilane est alors ajouté goutte à goutte (3,0 mL, 19,6 mmol, 136,27 g.mol⁻¹, d = 0,876, 1,96 équiv.), le mélange réactionnel devient rouge sombre. Après 2 h, le milieu réactionnel est transféré par cannule puis filtré sur célite dans un Schlenk préalablement séché et mis sous argon. Le gateau de célite est rincé avec 3 × 10 mL de toluène dégazé. Le filtrat rouge est concentré sous pression réduite pour obtenir environ 20 mL de toluène, puis sont

introduits 40 mL d'acétonitrile dégazé. Le Schlenk est ensuite placé dans une chambre froide à 4°C sous argon pendant 48 h pour augmenter la cristallisation déjà amorcée. Une filtration par cannule est effectuée afin d'isoler 2,53 g (7,8 mmol ; rendement 78 %) de cristaux rouges sombres qui sont conservés sous argon dans une boîte à gants.



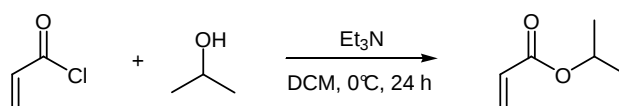
RMN 1H (300 MHz, C_6D_6) δ 3,51 (s, 6H, H_1) ; 6,74 (t, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, 36H, H_2) ; 6,95 (t, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, 18H, H_4) ; 7,67 (t, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, 36H, H_3).

III. Réactions domino de réduction–aldolisation intermoléculaires

III.1. Réactions domino de réduction–aldolisation sur les aldéhydes

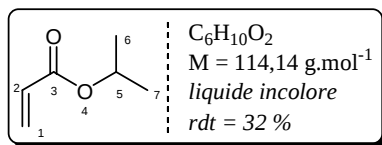
III.1.1. Synthèses des acrylates

✱ Acrylate d'isopropyle¹⁶⁸



Dans un ballon monocol sec muni d'un barreau aimanté, sont introduits 7,50 mL de CH_2Cl_2 ainsi que l'isopropanol (2,30 mL ; 30,0 mmol ; 60,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 0,785$) et la triéthylamine (5,20 mL ; 37,5 mmol ; 101,19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 0,726$; 1,25 équiv.). Le mélange réactionnel est alors agité pendant 30 minutes à température ambiante. Après avoir refroidi le mélange à 0°C , est ajouté goutte à goutte le chlorure d'acryloyle (3,65 mL ; 45,0 mmol ; 90,51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 1,14$; 1,50 équiv.) en solution dans 3,75 mL de CH_2Cl_2 . Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 24 heures.

Le mélange est hydrolysé à l'aide de 20 mL d'eau et la phase aqueuse est alors extraite avec 2 x 5 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont lavées avec 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié par distillation au four à boules (1,09 g, rdt = 32 %).



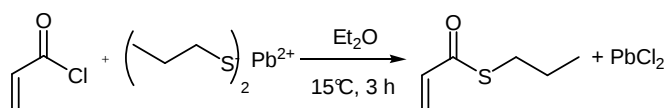
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (d, $^3J = 6,6 \text{ Hz}$, 6H, H_6 et H_7) ; 5,09 (Sept, $^3J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 5,80 (dd, $^3J_{cis \ H1a-H2} = 8,7 \text{ Hz}$ et $^2J_{gem \ H1a-H1b} = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{1a}) ; 6,12 (dd, $^3J_{trans \ H2-H1b} = 17,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{cis \ H2-H1a} = 8,7 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,38 (dd, $^3J_{trans \ H1b-H2} = 17,4 \text{ Hz}$ et $^2J_{gem \ H1b-H1a} = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{1b}).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ 22,0 (C_6 et C_7) ; 68,0 (C_5) ; 129,3 (C_2) ; 130,3 (C_1) ; 165,9 (C=O).

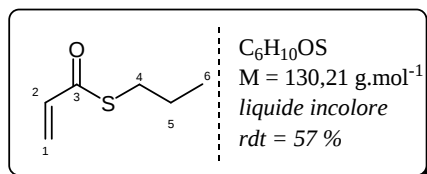
MS (APCI) : $[M+H]^+ = 114,94$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2978 ; 1717 ; 1634 ; 1466 ; 1284 ; 1273.

✿ Thioacrylate de propyle¹⁶⁹



Dans un ballon monocol sec, muni d'un barreau aimanté sont introduits 20 mL d'éther anhydre, ainsi que le thiopropanolate de plomb fraîchement préparé (3,90 g ; 11 mmol). Le mélange réactionnel est agité et la température est maintenue entre 10 et 20°C pendant que le chlorure d'acryloyle (2,10 g ; 20 mmol ; 90,51 $g.mol^{-1}$; d = 1,14 ; 1,8 équiv.) est additionné goutte à goutte sur une période de 2 heures. La température et l'agitation sont encore maintenues une heure après la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est alors filtré. Le filtrat est distillé sous pression réduite en présence d'hydroquinone (1 %) afin d'éviter que le produit ne polymérise (1,48 g, rdt = 57 %).



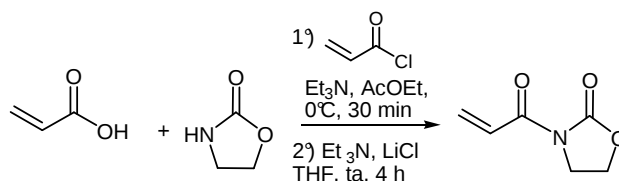
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $^3J_{\text{H6-H5}} = 7,5 \text{ Hz}$, 3H, H_6) ; 1,64 (qd $\rightarrow$ sext, $^3J_{\text{H5-H6}} = ^3J_{\text{H5-H4}} = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H_5) ; 2,95 (t, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 5,66 (dd, $^2J_{\text{gem H1a-H1b}} = 1,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{cis H1a-H2}} = 9,3 \text{ Hz}$, 1 H, H_{1a}) ; 6,25-6,43 (m, 2 H, H_{1b} et H_2).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 13,5 (C_6) ; 23,0 (C_5) ; 30,8 (C_4) ; 126,1 (C_1) ; 135,3 (C_2) ; 190,7 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 130,96$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2966 ; 2931 ; 1675 ; 1458 ; 1395 ; 1378.

3-acryloyloxazolidin-2-one.¹⁷⁰

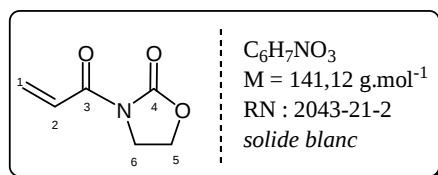


A une solution d'acide acrylique (1,72 mL, 25 mmol, 1,25 équiv.) dans 125 mL d'acétate d'éthyle à 0°C sont ajoutés la triéthylamine (3,5 mL, 25 mmol, 1,25 équiv.) suivi par le chlorure d'acryloyle goutte à goutte (2,00 mL, 25 mmol, 90,51 g.mol^{-1} ; $d = 1,14$; 1,50 équiv.). Un précipité se forme immédiatement. Le mélange est agité 40 min à 0°C puis 30 min à température ambiante. Le solide est ensuite filtré et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du filtrat, le résidu est précipité dans 50 mL d'hexane. L'anhydride mixte est ensuite filtré et séché sous vide, puis est redissous dans 5 mL de THF anhydre pour être utilisé tel quel.

A une suspension d'oxazolidinone (1,74 g, 20 mmol) et de chlorure de lithium (1,06 g, 25 mmol, 1,25 équiv.) dans 18 mL de THF sont ajoutées successivement la triéthylamine (3,5 mL, 25 mmol, 1,25 équiv.) et la solution d'anhydride suivi de

2 mL de THF de rinçage. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 4 h.

Les solvants sont ensuite évaporés. Une solution d'acide chlorydrique 1M (50 mL) est ajoutée au résidu qui est ensuite extrait avec 3×25 mL de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées successivement par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau 1/1 puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Le résidu est alors purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : Cyclohexane/AcOEt : 70/30) pour donner un solide blanc (2,3 g, Rdt = 80 %).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,07 (t, $^3J_{H6-H5} = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H_6) ; 4,43 (t, $^3J_{H5-H6} = 8,0 \text{ Hz}$, H_5) ; 5,87 (dd, $^3J_{cis H1a-H2} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^2J_{gem H1a-H1b} = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{1a}) ; 6,53 (dd, $^3J_{trans H1b-H2} = 17,0 \text{ Hz}$ et $^2J_{gem H1b-H1a} = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{1b}) ; 7,46 (dd, $^3J_{trans H2-H1b} = 17,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{cis H2-H1a} = 10,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ 42,6 (C_6) ; 62,1 (C_5) ; 126, 9 (C_2) ; 131, 7 (C_1) ; 153,5 (C_4) ; 165,0 (C_3).

III.1.2. Tests catalytiques

III.1.2.1. Procédures générales

Procédure générale A : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{rac-BINAP}$ (§ Chap.2 II.1).

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (5-0,01 mol %) et le *rac*-BINAP (5-0,01 mol %). Après 3 cycles vide-argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (coloration jaune citron). Le phénylsilane (150 μL , 1,2 mmol, $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) est ensuite ajouté, une coloration rouge apparaît. Sont alors introduits en même temps l'accepteur de Michael (1,0 mmol, 1,2 équiv.) et l'aldéhyde (0,8 mmol), une élévation de la température a été observée après quelques minutes. Après agitation à température ambiante sous argon pendant 1 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec $3 \times 2 \text{ mL}$ d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash.

Procédure générale B : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}/\text{L}^*$ $\Rightarrow$ criblage de ligands chiraux (chap 2 § III.1).

Le criblage de ligands a été réalisé par série de 12 tubes en carousel.

Dans un tube préalablement séché dans une étuve muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, sont introduits le fluorure de cuivre (I) (9,0 mg, 0,01 mmol, 1 mol %) et le ligand chiral (0,01 mmol, 1 mol %). Après avoir purgé le tube par 3 cycles vide-argon, 4 mL de toluène distillé sont ajoutés. Après agitation du mélange pendant 30 min à température ambiante, est ajouté le phénylsilane (150 μL , 1,20 mmol, $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.). Après refroidissement à 0°C , l'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μL , 1,00 mmol, $d = 0,926$, $112,17 \text{ g.mol}^{-1}$) sont ajoutés en même temps. Après 1 h de réaction à 0°C , un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure B₁ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de CuF-S-MeO-BIPHEP *in situ* préparé selon la méthode citée au §II.2.

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté est introduite la solution de CuF-S-MeO-BIPHEP dans le toluène (solution $0,25 \times 10^{-3} \text{ M}$, 4 mL, 0,01 mmol, 1 mol %). Le phénylsilane (150 μL , 1,20 mmol, $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) est ensuite ajouté et la solution est refroidie à 0°C . L'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μL , 1,00 mmol, $d = 0,926$, $112,17 \text{ g.mol}^{-1}$) sont ensuite ajoutés en même temps. Après 2 h de réaction à 0°C , un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les

différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure B₂ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de [CuOt-Bu]₄ préparé selon le mode opératoire décrit au §II.3.

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté est introduite une solution de *tert*-butanolate de cuivre (I)/*S*-MeO–BIPHEP préalablement préparée sous argon (solution $0,1 \times 10^{-3}$ M, 3 mL, 0,03 mmol, 3 mol %) suivi de 1 mL de toluène. Le phénylsilane (150 μ L, 1,2 mmol, $d = 0,878$, 108,22 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) est ensuite ajouté et la solution est refroidie à 0°C. L'acrylate de méthyle (110 μ L, 1,2 mmol, $d = 0,956$, 86,09 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μ L, 1,0 mmol, $d = 0,926$, 112,17 g.mol⁻¹) sont ensuite ajoutés en même temps. Après 2 h de réaction à 0°C, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure B₃ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de CuCl/KOt-Bu ou CuCl(COD)/LiOt-Bu.

Dans un tube préalablement séché dans une étuve muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, sont introduits la source de cuivre (I) (CuCl : 98,99 g.mol⁻¹ ; CuCl(COD) : 207,18 g.mol⁻¹) le *tert*-butanolate (*t*-BuOK : 112,22 g.mol⁻¹ ; *t*-BuOLi : solution 1M dans le THF) et le ligand chirale (**L2** : 582,61 g.mol⁻¹ ; **L16** : 542,45 g.mol⁻¹ ; **L32** : 538,61 g.mol⁻¹ ; **L39** : 690,75 g.mol⁻¹). Après avoir purgé le tube par 3 cycles vide-argon, 4 mL de toluène distillé sont ajoutés. Après agitation du mélange pendant 30 min à température ambiante, est ajouté le phénylsilane (150 μ L, 1,2 mmol, $d = 0,878$, 108,22 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.). Après refroidissement à 0°C, l'acrylate de méthyle (110 μ L, 1,2 mmol, $d = 0,956$,

86,09 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 µL, 1,0 mmol, d = 0,926, 112,17 g.mol⁻¹) sont ajoutés en même temps. Après 1 h de réaction à 0°C, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

[Cu]	<i>t</i> -BuOM	ligand	X (mol %)
CuCl 3,0 mg	<i>t</i> -BuOK 3,4 mg	<u>L2</u> 16,8 mg	3 mol %
CuCl 3,0 mg	<i>t</i> -BuOK 3,4 mg	<u>L16</u> 16,2 mg	3 mol %
CuCl(COD) 2,1 mg	<i>t</i> -BuOLi 10 µL	<u>L16</u> 5,4 mg	1 mol %
CuCl 3,0 mg	<i>t</i> -BuOK 3,4 mg	<u>L32</u> 16,2 mg	3 mol %
CuCl 3,0 mg	<i>t</i> -BuOK 3,4 mg	<u>L39</u> 23,7 mg	3 mol %

Procédure générale C : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de CuF(PPh₃)₃•2MeOH /T001-1 **L28** ⇔ *Influence de la température (Chap2. § III.2).*

L'influence de température a été réalisée en tubes de carousel.

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté sont introduits le fluorure de cuivre (I) (9,0 mg, 0,01 mmol, 1 mol %) et de T001-1 (6,9 mg, 687,57 g.mol⁻¹, 1 mol %). Après avoir purgé le tube par 3 cycles vide-argon, 4 mL de solvant distillé sont ajoutés (toluène : 0°C et -50°C ; THF : -78°C). Après agitation du mélange pendant 30 min à température ambiante, est ajouté le phénylsilane (150 µL, 1,20 mmol, d = 0,878, 108,22 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.). Après refroidissement, l'acrylate de méthyle (110 µL, 1,20 mmol, d = 0,956, 86,09 g.mol⁻¹,

1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μL , 1,00 mmol, $d = 0,926$, 112,17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) sont ajoutés en même temps. Après 2 h de réaction, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure générale D : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /T001-1 **L28**. $\Rightarrow$ *Influence de la quantité de phénylsilane (Chap2. § III.3).*

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté sont introduits le fluorure de cuivre (I) (9,0 mg, 0,01 mmol, 1 mol %) et de T001-1 (6,9 mg, 687,57 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1 mol %). Après avoir purgé le tube par 3 cycles vide-argon, 4 mL de THF distillé sont ajoutés. Après agitation du mélange pendant 30 min à température ambiante, est ajouté le phénylsilane* ($d = 0,878$, 108,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Après refroidissement à -78°C , l'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, 86,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μL , 1,00 mmol, $d = 0,926$, 112,17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) sont ajoutés en même temps. Un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

entrée	*Équiv. de Si–H	Volume
2	1	40 μL
4	2	80 μL
5	3	120 μL
6	4,2	150 μL

Procédure générale E : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /T001-1 **L28** $\Rightarrow$ *Influence d'autres silanes* (Chap2. § III.3.).

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté est introduite une solution de fluorure de cuivre (I)/ T001-1 préalablement préparée dans le toluène sous argon (solution à $3,3 \times 10^{-3}\text{M}$, 3 mL, 0,01 mmol, 1 mol %) suivi par 1 mL de toluène. Le silane est ensuite ajouté (1,6 équiv.), puis la solution est refroidie à -50°C . L'acrylate de méthyle (110 μL , 1,2 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et le cyclohexanecarboxaldéhyde (120 μL , 1,0 mmol, $d = 0,926$, $112,17 \text{ g.mol}^{-1}$) sont ajoutés en même temps. Un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé après 4 h et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Entrées	Silanes	M (g.mol^{-1})	d	Volume
3	Ph_2SiH_2	184,31	0,993	300 μL
4	PhMe_2SiH	136,27	0,876	250 μL
5	Et_3SiH	116,28	0,728	260 μL
6	$(\text{TMSO})_2\text{MeSiH}$	222,50	0,819	360 μL
7	$(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$	134,22	0,760	280 μL
8	Me_2EtOSiH	104,22	0,760	220 μL
9	PMHS	60	1,000	100 μL

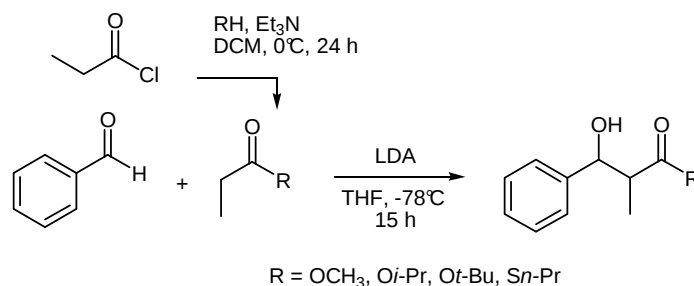
III.1.2.2. Détermination des stéréochimies et analyses.

Les rapports diastéréoisomériques et les excès énantiomériques ont été déterminés par analyse GC chirale.

Les diastéréoisomères *Syn* et *Anti* ont été identifiés par comparaison des déplacements chimiques en analyses RMN ^1H avec ceux décrits dans la littérature.²⁴

Les mélanges racémiques des différents adduits aldol ont été préalablement synthétisés afin d'identifier les produits formés au cours de la réaction.

Les racémiques suivants ont été obtenus par voie classique selon le mode opératoire suivant :^{168, 171}

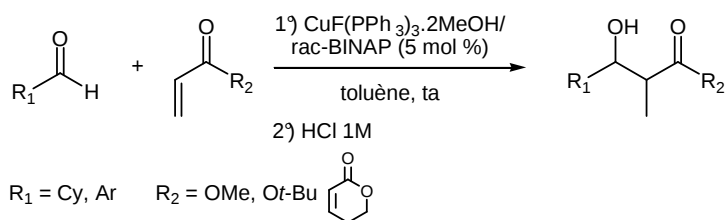


Les différents propionates ont été synthétisés par le même mode opératoire décrit pour la synthèse des acrylates (Cf. § III.1.1).

Un ballon tricol sec de 100 mL muni d'un barreau aimanté est fermé hermétiquement à l'aide de septa et est placé sous atmosphère d'argon. Le propionate (20 mmol) ainsi que 20 mL de THF y sont introduits. La température du mélange réactionnel est alors abaissée à -78°C avant que ne soit additionnée goutte à goutte une solution de LDA 1,8 M dans le THF (20 mmol ; 1 équiv.). Le mélange réactionnel est ensuite agité durant 1 h à -78°C avant que l'aldéhyde (20 mmol ; 1 équiv.) ne soit ajouté. Le mélange est alors agité une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par 30 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et dilué dans 15 mL d'éther. Les phases organiques et aqueuses sont alors séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'aide de 3 × 20 mL

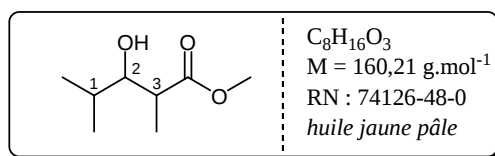
d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées avec 50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le produit est alors purifié sur gel de silice par chromatographie flash (éluant : cyclohexane/AcOEt : 8/2 $\rightarrow$ 7/3).

Les autres racémiques ont été synthétisés par réaction domino de réduction–aldolisation en présence de 5 mol % de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / *rac*-BINAP selon la **procédure générale A** :



III.1.3. Descriptions des produits

3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de méthyle.²⁴



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (d, 3H, $^3J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,02 (d, 3H, $^3J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,19 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,70 (m, 1H, H_1) ; 2,50 (sl, 1H, OH) ; 2,68 (m, 1H, H_3) ; 3,40 (m, 1H, H_2) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (CH_3) ; 18,7 (CH_3) ; 19,0 (CH_3) ; 30,5 (CH, C_1) ; 41,7 (CH, C_3) ; 51,8 (OCH_3) ; 76,8 (CH, C_2) ; 176,3 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3300, 2962, 2929, 1736, 1429, 1384, 1265 .

GC chirale : four = 120°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 4,70 min et 4,97 min.

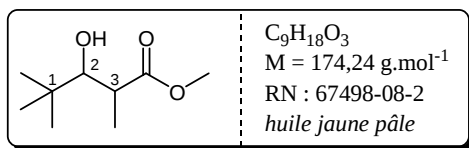
Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (d, 3H, $^3J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3) ; 0,97 (d, 3H, $^3J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,24 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,70 (m, 1H, H_1) ; 2,50 (sl, 1H, OH) ; 2,68 (m, 1H, H_3) ; 3,40 (m, 1H, H_2) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (CH_3) ; 19,2 (CH_3) ; 19,4 (CH_3) ; 31,0 (CH , C_1) ; 42,6 (CH , C_3) ; 51,7 (OCH_3) ; 78,2 (CH , C_2) ; 178,3 (C=O).

GC chirale : four = 120°C, débit = 1,2 mL/min tr = 4,14 min et 4,40 min.



3-hydroxy-2,4,4-triméthylpentanoate de méthyle.²⁴



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H, $t\text{-Bu}$) ; 1,26 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 2,50 (sl, 1H, OH) ; 2,75 (m, 1H, H_3) ; 3,60 (m, 1H, H_2) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 12,2 (CH_3) ; 26,5 ($t\text{-Bu}$) ; 38,2 (C_1) ; 41,0 (C_3) ; 51,8 (OCH_3) ; 78,2 (C_2) ; 176,3 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3415, 2954, 2914, 1735, 1429, 1363, 1209.

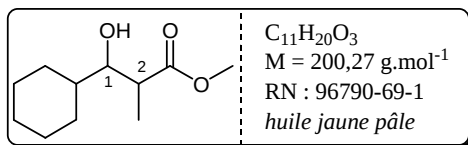
GC chirale : four 110°C, débit = 1,2 mL/min tr = 11,40 min et 11,91 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (s, 3H, $t\text{-Bu}$) ; 1,28 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 2,50 (sl, 1H, OH) ; 2,85 (m, 1H, H_3) ; 3,60 (s, 3H, OCH_3) ; 3,71 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 12,9 (CH_3) ; 26,6 ($t\text{-Bu}$) ; 38,3 (C_1) ; 40,6 (C_3) ; 52,1 (OCH_3) ; 79,2 (C_2) ; 176,3 (C=O).

GC chirale: four 110°C, débit = 1,2 mL/min tr = 6,20 min et 6,91 min.

✱ **3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle.**²⁴



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,35-1,73 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2 - \text{Cy}$) ; 2,00-2,10 (m, 1H, $\text{CH} - \text{Cy}$) ; 2,50 (sl, 1H, OH) ; 2,70 (m, 1H, H_2) ; 3,64 (m, 1H, H_1) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,9 (CH_3) ; 25,8, 26,0, 26,3 ($3 \times \text{CH}_2 - \text{Cy}$) ; 40,0 (C_2) ; 41,1 ($\text{C}_{\text{quat}} - \text{Cy}$) ; 51,8 (OCH_3) ; 75,6 (C_1) ; 176,3 ($\text{C}=\text{O}$).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,2$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3444, 2925, 2852, 1716, 1450, 1429, 1377, 1263.

GC chirale : four 140°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 13,59 min et 13,84 min.

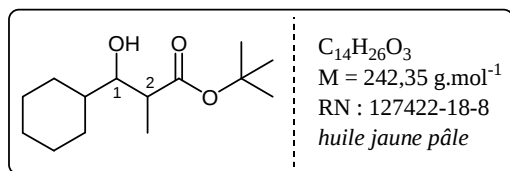
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +36,7$ (c = 3,0 in CH_2Cl_2).

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,35-1,73 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2 - \text{Cy}$) ; 2,00-2,10 (m, 1H, $\text{CH} - \text{Cy}$) ; 2,60 (sl, 1H, OH) ; 2,70 (m, 1H, H_2) ; 3,40 (m, 1H, H_1) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,9 (CH_3) ; 28,9, 29,1 et 29,9 ($3 \times \text{CH}_2 - \text{Cy}$) ; 41,1 (C_2) ; 41,8 ($\text{C}_{\text{quat}} - \text{Cy}$) ; 51,7 (OCH_3) ; 77,8 (C_1) ; 176,3 ($\text{C}=\text{O}$).

GC chirale : four 140°C, débit = 1,2 mL/min tr = 11,24 min et 11,83 min.

 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de tert-butyle.³⁹



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,45 (s, 9H, *t*-Bu) ; 1,52-1,75 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$ -Cy) ; 2,05 (m, 1H, CH -Cy) ; 2,53 (m, 1H, H_2) ; 3,29 (sl, 1H, OH) ; 3,56 (m, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ 9,9 (CH_3) ; 25,8, 26,0, 26,3 ($3 \times \text{CH}_2$ -Cy) ; 28,7 (*t*-Bu) ; 40,0 (C_2) ; 41,1 (C_{quat} -Cy) ; 75,6 (C_1) ; 80,2 (C_{quat} -*t*-Bu) ; 176,3 ($\text{C}=\text{O}$).

MS+CI/ CH_4 - N_2O : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243,2$.

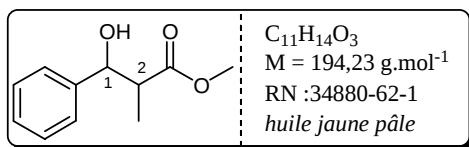
IR (film, cm^{-1}) ν 3481, 2975, 2923, 2852, 1724, 1708, 1595, 1450, 1431, 1367, 1255.

GC chirale : four 145°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 15,22 min et 16,45 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (d, 3H, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3) ; 1,45 (s, 9H, *t*-Bu) ; 1,50-1,70 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$ -Cy) ; 1,85 (m, 1H, CH -Cy) ; 2,55 (m, 1H, H_2) ; 3,30 (sl, 1H, OH) ; 3,55 (m, 1H, H_1).

GC chirale : four 145°C, débit = 1,2 mL/min tr = 12,89 min et 13,12 min.

✱ **3-hydroxy-2-méthyl-3-phénylpropanoate de méthyle.**²⁴



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,80 (m, 1H, H_2) ; 2,94 (sl, 1H, OH) ; 3,67 (s, 3H, OCH_3) ; 5,10 (d, $^3J = 4,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 7,26-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,6 (CH_3) ; 46,3 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 73,7 (C_1) ; 125,9, 127,5 et 128,2 (CH-Ph) ; 141,3 ($\text{C}_{\text{quat}}\text{-Ph}$) ; 176,2 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195,0$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3461, 3006, 2950, 1735, 1454, 1365, 1217.

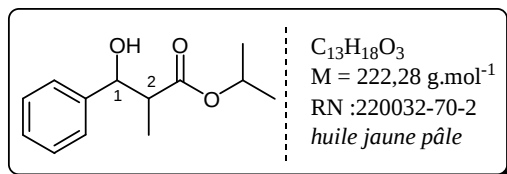
GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 11,87 min et 11,95 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,80 (m, 1H, H_2) ; 3,00 (s, 1H, OH) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 4,74 (d, $^3J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,26-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,6 (CH_3) ; 46,3 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 73,7 (C_1) ; 125,9, 127,5 et 128,2 (CH-Ph) ; 141,3 ($\text{C}_{\text{quat}}\text{-Ph}$) ; 176,2 (C=O).

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min tr = 12,96 min et 13,20 min.

☀ 3-hydroxy-2-méthyl-3-phénylpropanoate d'isopropyle.



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01-1,28 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$) ; 2,42 (sl, 1H, OH) ; 2,75 (m, 1H, H_2) ; 5,05 (m, 2H, H_1 et CH-*i*-Pr) ; 7,25-7,36 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 14,8 (CH_3) ; 21,9 ($2 \times \text{CH}_3$) ; 47,4 (C_2) ; 68,4 (CH-*i*-Pr) ; 76,5 (C_1) ; 126,3, 127,7 et 128,4 (CH-Ph) ; 141,9 (C_{quat} -Ph) ; 175,6 (C=O).

MS (IE) : $[M]^+ = 222,28$.

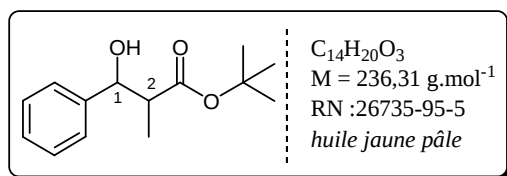
IR (film, cm^{-1}) ν 3474, 3055, 2978, 2930, 1717, 1603, 1487, 1450, 1377, 1184.

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 22,39 min et 23,81 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01-1,28 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$) ; 2,42 (sl, 1H, OH) ; 2,75 (m, 1H, H_2) ; 4,75 (d, $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 5,04 (m, 1H, CH-*i*-Pr) ; 7,24-7,36 (m, 5H, Ph).

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min tr = 24,36 min et 26,23 min.

☀ 3-hydroxy-2-méthyl-3-phénylpropanoate de *tert*-butyle.



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (d, $^3J = 6,6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,44 (s, 9H, *t*-Bu) ; 2,70 (m, 1H, H_2) ; 3,12 (sl, 1H, OH) ; 5,03 (d, $^3J = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,26-7,36 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 14,8 (CH_3) ; 28,2 (*t*-Bu) ; 47,2 (C_2) ; 74,0 (C_1) ; 126,8, 127,6 et 128,3 (CH-Ph) ; 141,7 (C_{quat} -Ph) ; 175,5 (C=O).

MS (APCI) : $[M]^+ = 236,93$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3459, 3061, 2973, 2920, 1711, 1603, 1456, 1362, 1147.

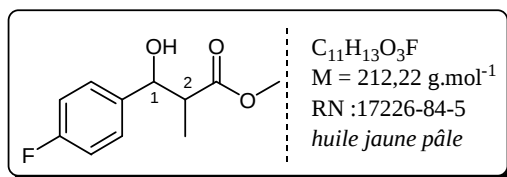
GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 25,10 min et 26,65 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,40 (s, 9H, *t*-Bu) ; 2,70 (m, 1H, H_2) ; 3,12 (sl, 1H, OH) ; 4,70 (d, $^3J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,26-7,36 (m, 5H, Ph).

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min tr = 27,77 min et 29,77 min.



3-(4-fluorophényl)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle.³⁹



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,76 (m, 1H, H_2) ; 3,03 (d, $^3J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 3,68 (s, 3H, OCH_3) ; 5,08 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 6,98-7,06 et 7,25-7,35 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,7 (CH_3) ; 46,3 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 73,0 (C_1) ; 115,0, 115,2, 128,2 et 128,3 (CH-Ph) ; 137,3 ($\text{C}_{\text{quat}}\text{-Ph}$) ; 163,8 ($\text{C}_{\text{quat}}\text{-F}$) ; 176,2 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[M+\text{H}]^+ = 212,9$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3444, 3070, 3002, 2950, 1731, 1604, 1591, 1509, 1458, 1429, 1222.

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min tr = 12,13 min et 12,55 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +69,4$ (c = 3,8 dans CH_2Cl_2).

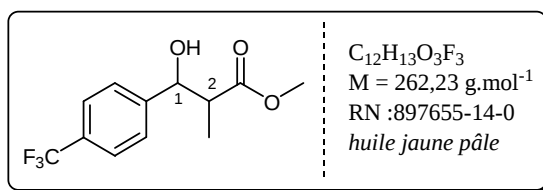
Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,76 (m, 1H, H_2) ; 3,05 (d, $3J = 4,3 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 4,75 (dd, $^3J = 8,5$ et $4,3 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 6,98-7,06 et 7,25-7,35 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,4 (CH_3) ; 47,1 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 75,7 (C_1) ; 115,0, 115,2, 128,2 et 128,3 (CH-Ph) ; 143,4 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$) ; 163,8 ($\text{C}_{\text{quat-F}}$) ; 176,2 (C=O).

GC chirale : four 150°C , débit = 1,2 mL/min tr = 13,41 min et 14,05 min.



**3-hydroxy-2-méthyl-3-[(4-trifluorométhyl)phényl]
propanoate de méthyle.**³⁹



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,80 (m, 1H, H_2) ; 3,30 (sl, 1H, OH) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 5,19 (d, $^3J = 3,4 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,28-7,34 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,3 (CH_3) ; 45,6 (C_2) ; 52,0 (OCH_3) ; 72,7 (C_1) ; 123,0 et 125,3 (CH-Ph et CF_3) ; 149,2 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$) ; 162,3 ($\text{C}_{\text{quat-CF}_3}$) ; 177,5 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3433, 3072, 3051, 3002, 2950 1730, 1620, 1591, 1458, 1429, 1263, 850.

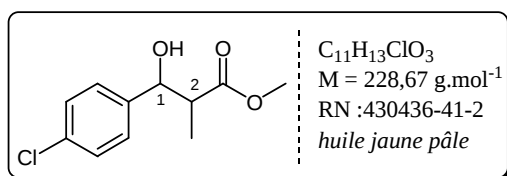
GC chirale : four 150°C , débit = 1,2 mL/min tr = 12,13 min et 13,01 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,80 (m, 1H, H_2) ; 3,30 (sl, 1H, OH) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 4,82 (d, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 7,26-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,4 (CH_3) ; 46,8 (C_2) ; 52,0 (OCH_3) ; 75,6 (C_1) ; 123, 3 et 125,1 (CH-Ph et CF_3) ; 151,7 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$) ; 162,3 ($\text{C}_{\text{quat-CF}_3}$) ; 177,5 (C=O).

GC chirale : four 150°C, débit = 1,2 mL/min tr = 13,43 min et 14,37 min.

✱ **3-(4-chlorophényl)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle.**³⁹



Syn : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,77 (m, 1H, H_2) ; 3,30 (sl, 1H, OH) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 5,08 (d, $^3J = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,26-7,35 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10,6 (CH_3) ; 46,1 (C_2) ; 52,0 (OCH_3) ; 72,9 (C_1) ; 126,7, 128,8 et 136,5 ($CH-Ph$ et $C_{quat}-Cl$) ; 145,7 ($C_{quat}-Ph$) ; 177,0 ($C=O$).

MS+CI/ CH_4-N_2O : $[M+H]^+ = 229,0$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3425, 3070, 2983, 2950, 1731, 1591, 1488, 1458, 1429, 1265, 850.

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 17,27 min et 18,20 min.

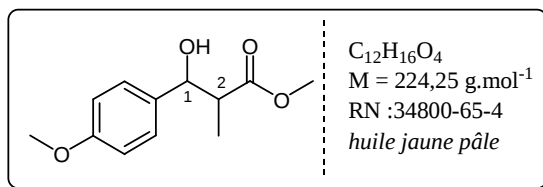
Anti : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,77 (m, 1H, H_2) ; 3,50 (sl, 1H, OH) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 4,74 (d, $^3J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,26-7,35 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,4 (CH_3) ; 47,1 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 75,7 (C_1) ; 127,8, 128,2 et 132,6 ($CH-Ph$ et $C_{quat}-Cl$) ; 146,2 ($C_{quat}-Ph$) ; 177,0 ($C=O$).

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 18,75 min et 19,80 min.



3-hydroxy-2-méthyl-3-(4-méthoxyphényl)propanoate de méthyle.³⁹



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,75 (m, 1H, H_2) ; 3,49 (s, 3H, OCH_3) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 5,32 (m, 1H, H_1) ; 6,82-7,55 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,7 (CH_3) ; 48,2 (C_2) ; 51,4 (OCH_3) ; 55,2 (OCH_3) ; 73,5 (C_1) ; 113,3 et 125,9 (CH-Ph) ; 139,6 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$) ; 158,3 ($\text{C}_{\text{quat-OCH}_3}$) ; 177,1 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,2$.

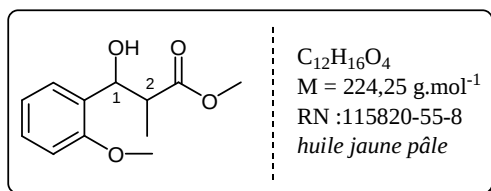
IR (film, cm^{-1}) ν 3471, 3070, 3001, 2950, 1735, 1612, 1512, 1456, 1429, 1248, 835.

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 12,16 min et 12,61 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,85 (m, 1H, H_2) ; 3,66 (s, 3H, OCH_3) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 4,93 (m, 1H, H_1) ; 6,82-7,55 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,4 (CH_3) ; 48,3 (C_2) ; 51,5 (OCH_3) ; 55,1 (OCH_3) ; 77,1 (C_1) ; 124,6 et 126,8 (CH-Ph) ; 128,1 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$) ; 147,5 ($\text{C}_{\text{quat-OCH}_3}$) ; 177,2 (C=O).

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 13,38 min et 13,80 min.

**3-hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthoxyphényl)propanoate de méthyle.³⁹**

Syn: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,97 (m, 1H, H_2) ; 3,25 (d, $^3J = 4,1 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 3,66 (s, 3H, OCH_3) ; 3,83 (s, 3H, OCH_3) ; 5,25 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 6,84-6,98 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,1 (CH_3) ; 43,9 (C_2) ; 51,7 (OCH_3) ; 55,2 (OCH_3) ; 70,5 (C_1) ; 110,2 et 120,5 (CH-Ph) ; 127,7 et 128,4 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$ et $\text{C}_{\text{quat-OCH}_3}$) ; 177,1 (C=O).

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3460, 3072, 2948, 2839, 1731, 1600, 1490, 1460, 1431, 1357, 1240, 912.

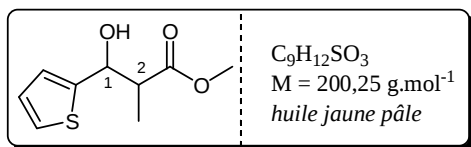
GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 19,48 min et 22,37 min.

Anti: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,97 (m, 1H, H_2) ; 3,33 (d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,96 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 6,85-6,98 (m, 4H, Ph). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,7 (CH_3) ; 46,1 (C_2) ; 51,7 (OCH_3) ; 55,3 (OCH_3) ; 73,4 (C_1) ; 110,6 et 120,8 (CH-Ph) ; 128,2 et 128,9 ($\text{C}_{\text{quat-Ph}}$ et $\text{C}_{\text{quat-OCH}_3}$) ; 177,2 (C=O).

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 24,99 min et 26,99 min.



3-hydroxy-2-méthyl-3-(thiophén-2-yl)propanoate de méthyle.³⁹



Syn : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,93 (m, 1H, H_2) ; 3,10 (sl, 1H, OH) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 5,31 (d, $^3J = 3,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,00-7,35 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,4 (CH_3) ; 46,7 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 70,7 (C_1) ; 122,2 et 125,2 ($CH-Ar$) ; 145,1 ($C_{quat}-Ar$) ; 176,7 ($C=O$).

MS+CI/ CH_4-N_2O : $[M+H]^+ = 199,7$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3477, 3070, 3049, 3002, 2948, 1731, 1591, 1456, 1429, 1375, 1265, 854.

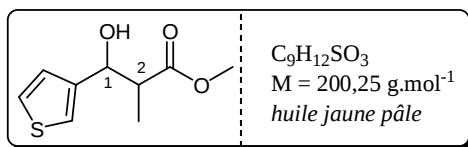
GC chirale : four 145°C, débit = 1,6 mL/min tr = 20,99 min non séparé.

Anti : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,88 (m, 1H, H_2) ; 3,10 (sl, 1H, OH) ; 3,74 (s, 3H, OCH_3) ; 5,03 (d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 7,00-7,30 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,5 (CH_3) ; 47,3 (C_2) ; 52,0 (OCH_3) ; 72,2 (C_1) ; 119,7 et 125,4 ($CH-Ar$) ; 149,4 ($C_{quat}-Ar$) ; 176,9 ($C=O$).

GC chirale : four 145°C, débit = 1,6 mL/min tr = 21,20 min et 22,83 min.

✱ **3-hydroxy-2-méthyl-3-(thiophén-3-yl)propanoate de méthyle.**³⁹



Syn : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,83 (m, 1H, H_2) ; 3,34 (sl, 1H, OH) ; 3,68 (s, 3H, OCH_3) ; 5,15 (d, $^3J = 3,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 6,98-7,10 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,0 (CH_3) ; 45,8 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 70,9 (C_1) ; 121,2 et 125,6 ($CH-Ar$) ; 142,8 ($C_{quat}-Ar$) ; 176,0 ($C=O$).

MS+CI/ CH_4-N_2O : $[M+H]^+ = 200,9$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3473, 3097, 2981, 2948, 1731, 1595, 1456, 1431, 1375, 1255, 856.

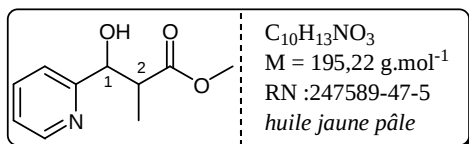
GC chirale : four 145°C, débit = 1,6 mL/min tr = 20,62 min et 21,29 min.

Anti : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,83 (m, 1H, H_2) ; 3,50 (sl, 1H, OH) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3) ; 4,85 (d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,98-7,08 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,4 (CH_3) ; 46,6 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 72,4 (C_1) ; 122,1 et 126,3 ($CH-Ar$) ; 142,8 ($C_{quat}-Ar$) ; 176,0 ($C=O$).

GC chirale : four 145°C, débit = 1,6 mL/min tr = 22,95 min et 23,39 min.

 3-hydroxy-2-méthyl-3-(pyridin-2-yl)propanoate de méthyle.³⁹



Syn : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,88 (m, 1H, H_2) ; 3,10 (sl, 1H, OH) ; 3,69 (s, 3H, OCH_3) ; 5,35 (m, 1H, H_1) ; 7,00-7,80 (m, 4H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,0 (CH_3) ; 38,6 (C_2) ; 51,6 (OCH_3) ; 73,1 (C_1) ; 125,3 et 128,2 (CH-Ar) ; 129,0 ($\text{C}_{\text{quat-Ar}}$) ; 176,4 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3475, 3070, 3049, 3024, 3002, 1735, 1591, 1429, 1265, 860.

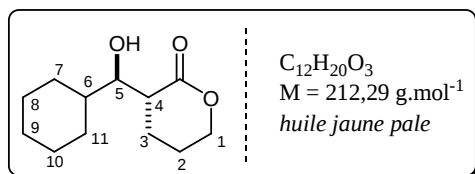
GC chirale : four 140°C, débit = 1,4 mL/min tr = 15,75 min et 16,10 min.

Anti : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 2,88 (m, 1H, H_2) ; 3,20 (sl, 1H, OH) ; 3,74 (s, 3H, OCH_3) ; 5,00 (m, 1H, H_2) ; 7,00-7,80 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,2 (CH_3) ; 45,8 (C_2) ; 51,9 (OCH_3) ; 73,1 (C_1) ; 125,3 et 128,2 (CH-Ar) ; 129,0 ($\text{C}_{\text{quat-Ar}}$) ; 176,4 (C=O).

GC chirale : four 140°C, débit = 1,4 mL/min tr = 16,82 min et 17,17 min.

✱ 3-(cyclohexyl(hydroxy)méthyl)tétrahydropyran-2-one.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,31 (m, 4H, $2 \times CH_2$) ; 1,40-1,80 (m, 9H, $4 \times CH_2 + \frac{1}{2} CH_2$ dont H_{3a} et H_6) ; 1,89-2,03 (m, 3H, $CH_2 + \frac{1}{2} CH_2$: H_2 et H_{3b}) ; 2,63 (dt, $^3J = 11,8$ et $7,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 3,55 (m, 1H, H_5) ; 3,71 (d, $^3J = 4,3 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 4,32 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21,2 et 21,8 (C_2 et C_3) ; 25,6, 26,1, 26,3, 26,5 et 30,3 (C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} et C_{11}) ; 39,3 (C_6) ; 42,1 (C_4) ; 68,0 (C_1) ; 75,5 (C_5) ; 175,9 (C=O).

MS (+ CI) : $[M+H]^+ = 213,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν .3419, 2921, 2852, 1712, 1450, 1398, 1263, 1169;

GC chirale : four $155^\circ C$, débit = 1,4 mL/min tr = 25,82 min et 26,21 min.

III.2. Réactions domino de réduction–aldolisation sur les cétones

III.2.1. Procédures générales

Procédure générale F : réaction domino de réduction–aldolisation sur les cétones $\Rightarrow$ *Premier résultat (Chap2. § IV.2.)*.

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (9,0 mg, 0,012₅ mmol, 900 g.mol⁻¹, 1,25 mol %) et le *S*-MeO–BIPHEP (5,8 mg, 0,012₅ mmol, 582,61 g.mol⁻¹, 1,25 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (150 μL , 1,2 mmol, $d = 0,878$, 108,22 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement à 0°C, sont ensuite ajoutés en même temps l'acrylate de méthyle (90 μL , 1,0 mmol, $d = 0,956$, 86,09 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) et l'acétophénone (94 μL , 0,8 mmol, $d = 1,028$, 120,15 g.mol⁻¹). Après agitation à 0°C sous argon pendant 2 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution saturée de fluorure d'ammonium (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 $\times$ 2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash.

Procédure générale G : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ / $S\text{-MeO-BIPHEP}$ **S-L2** (Chap2. IV.2.1).

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (9,0 mg, 0,01 mmol, 900 g.mol^{-1} , 1 mol %) et le $S\text{-MeO-BIPHEP}$ (5,8 mg, 0,01 mmol, $582,61 \text{ g.mol}^{-1}$, 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4,8 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (180 μL , 1,40 mmol, $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement à 0°C , sont ensuite ajoutés en même temps l'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et l'acétophénone (120 μL , 1,00 mmol, $d = 1,028$, $120,15 \text{ g.mol}^{-1}$). Après 2 h de réaction, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure G₁ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de CuF-S-MeO-BIPHEP *in situ* préparé selon la méthode citée au §II.2 (Chap2. IV.2.1).

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté est introduite la solution de CuF-S-MeO-BIPHEP dans le toluène (solution $0,25 \times 10^{-3} \text{ M}$, 4 mL, 0,01 mmol, 1 mol %) suivi de 0,8 mL de toluène. Le phénylsilane (180 μL , 1,40 mmol, $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,4 équiv.) est ensuite ajouté et la solution est refroidie à 0°C . L'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et l'acétophénone (120 μL , 1,00 mmol, $d = 1,028$, $120,15 \text{ g.mol}^{-1}$) sont ensuite ajoutés en même temps. Après 2 h de réaction à 0°C , un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure G₂ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de CuCl/KOt-Bu ou CuCl/NaOt-Bu (**Chap2. IV.2.1**).

Dans un tube préalablement séché dans une étuve, muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, sont introduits le chlorure de cuivre (I) (3,0 mg, 0,03 mmol, 98,99 g.mol⁻¹, 3 mol %) le *tert*-butanolate (3,0 mg, 0,03 mmol, *t*-BuOK : 112,22 g.mol⁻¹ ; *t*-BuONa : 96,01 g.mol⁻¹, 3 mol %) et la S-MeO–BIPHEP (17,4 mg, 0,03 mmol, 582,61 g.mol⁻¹, 3 mol %). Après avoir purgé le tube par 3 cycles vide-argon, 4,8 mL de toluène distillé sont ajoutés. Après agitation du mélange pendant 30 min à température ambiante, est ajouté le phénylsilane (180 µL, 1,40 mmol, *d* = 0,878, 108,22 g.mol⁻¹, 1,4 équiv.). Après refroidissement à 0°C, l'acrylate de méthyle (110 µL, 1,20 mmol, *d* = 0,956, 86,09 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.) et l'acétophénone (120 µL, 1,00 mmol, *d* = 1,028, 120,15 g.mol⁻¹) sont ajoutés en même temps. Après 1 h de réaction à 0°C, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure G₃ : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de [CuOt-Bu]₄ préparé selon le mode opératoire décrit au §II.3 (**Chap2. IV.2.1**).

Dans un tube sec et purgé (3 cycles vide-argon) muni d'un barreau aimanté est introduite une solution de *tert*-butanolate de cuivre (I)/S-MeO–BIPHEP préalablement préparée sous argon (solution 0,1×10⁻³M, 3 mL, 0,03 mmol, 3 mol %) suivi de 1,8 mL de toluène. Le phénylsilane (180 µL, 1,40 mmol, *d* = 0,878, 108,22 g.mol⁻¹, 1,20 équiv.) est ensuite ajouté et la solution est refroidie à 0°C. L'acrylate de méthyle (110 µL, 1,20 mmol, *d* = 0,956, 86,09 g.mol⁻¹, 1,20 équiv.) et l'acétophénone (120 µL, 1,00 mmol, *d* = 1,028, 120,15 g.mol⁻¹) sont ensuite ajoutés en même temps. Après 2 h de réaction à 0°C, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons

sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure générale H : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH} / \text{L}^* \Rightarrow$ *Criblage de ligands* (Chap2. §IV.3.).

Dans un tube sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (9,0 mg, 0,01 mmol, 900 g.mol^{-1} , 1 mol %) et le *ligand chiral* (0,01 mmol, 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4,8 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (180 μL , 1,40 mmol, $d = 0,878$, 108,22 g.mol^{-1} , 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement à -50°C , sont ensuite ajoutés en même temps l'acrylate de méthyle (110 μL , 1,20 mmol, $d = 0,956$, 86,09 g.mol^{-1} , 1,2 équiv.) et l'acétophénone (120 μL , 1,00 mmol, $d = 1,028$, 120,15 g.mol^{-1}). Après 2 h de réaction, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure générale I : réaction domino de réduction–aldolisation en présence de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH} / \text{T002-1}$ **L30** $\Rightarrow$ *gamme de substrats* (Chap2. § IV.4.).

Dans un ballon de 25 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (45,0 mg, 0,05 mmol, 900 g.mol^{-1} , 1 mol %) et la TANIAPHOS T002-1 (35,5 mg, 0,05 mmol, 711,76 g.mol^{-1} , 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (24 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (900 μL , 7,00 mmol, $d = 0,878$, 108,22 g.mol^{-1} , 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement à -50°C , sont ensuite ajoutés en même temps l'acrylate de méthyle (550 μL ,

6,00 mmol, $d = 0,956$, $86,09 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,2 équiv.) et la cétone (5,00 mmol). Après 2 h de réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de fluorure d'ammonium (20 mL) et est dilué avec l'éther (10 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 2 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec $3 \times 10 \text{ mL}$ d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash.

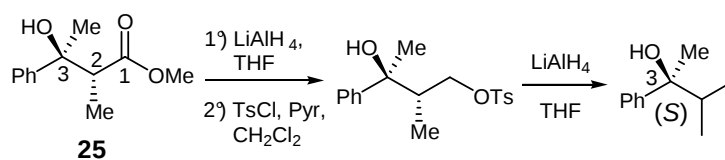
III.2.2. Détermination des configurations relatives et absolues

Les rapports diastéréoisomériques et les excès énantiomériques ont été déterminés par GC chirale.

Les divers adduits aldol ont été identifiés par analyse RMN ^1H et par GC chirale par comparaison avec les mélanges racémiques correspondants.¹⁷²

Les diastéréoisomères *Syn* et *Anti* ont été identifiés par comparaison des déplacements chimiques en analyses RMN ^1H avec ceux décrits dans la littérature.

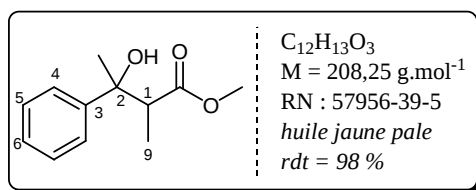
La configuration absolue de l'adduit **25** a été déterminée selon la procédure décrite par Shibasaki :¹⁷³



La configuration du centre C_3 a été déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire de l'alcool réduit obtenu avec celui décrit dans la littérature : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25.3$ ($c = 2.5$ dans CH_2Cl_2) la configuration est S.

III.2.3. Descriptions des produits

3-hydroxy-2-méthyl-3-phénylbutanoate de méthyle



Anti : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,46 (s, 3H, CH_3) ; 3,00 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,46 (s, 3H, OCH_3) ; 4,03 (sl, 1H, OH), 7,21-7,33 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,5 (CH_3) ; 26,6 (CH_3) ; 48,5 (OCH_3) ; 51,6 (C_1) ; 74,6 (C_2) ; 124,6 (C_5) ; 126,8 (C_6) ; 128,1 (C_4) ; 147,5 (C_3) ; 177,2 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3498, 3057, 2986, 2948, 1713, 1494, 1380, 1352, 876.

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209,0$.

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$; 208,1099 found 208,1098.

GC chirale : four 135°C, débit = 1,2 mL/min tr = 10,96 min et 11,45 min.

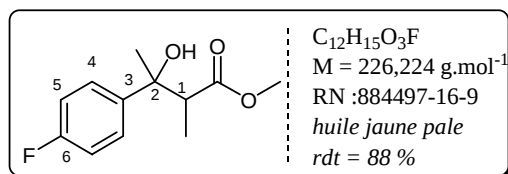
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,3$ ($c = 6,0$ dans CH_2Cl_2). (2R, 3S)

Syn : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,55 (s, 3H, CH_3) ; 2,95 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,76 (s, 3H, OCH_3) ; 4,03 (sl, 1H, OH) ; 7,21-7,33 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,7 (CH_3) ; 29,1 (CH_3) ; 49,0 (CH_3) ; 52,0 (C_1) ; 74,2 (C_2) ; 124,1 (C_5) ; 125,7 (C_6) ; 126,8 (C_4) ; 146,5 (C_3) ; 177,7 (C=O).

GC chirale : four 135°C, débit = 1,2 mL/min tr = 12,37 min et 12,70 min.

🌿 **3-(4-fluorophényl)-3-hydroxy-2-butanoate de méthyle**



Anti : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,43 (s, 3H, CH_3) ; 2,96 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,47 (s, 3H, OCH_3) ; 4,06 (sl, 1H, OH) ; 6,95-7,01 (m, 2H, Ph), 7,35 (m, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 12,6 (CH_3) ; 26,9 (CH_3) ; 48,7 (OCH_3) ; 51,9 (C_1) ; 74,6 (C_2) ; 114,8, 115,1, 126,5 et 126,6 (C_4 et C_5) ; 143,4 (C_3) ; 163,8 (C_6) ; 177,2 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3498, 2987, 2950, 1712, 1604, 1456, 1379, 877.

MS + CI/ CH_4-N_2O : $[M+H]^+ = 227,0$.

HRMS (EI+) calcd for $C_{12}H_{15}O_3F$ 226,1005 found 226,1004.

GC chirale : four 130°C, débit = 1,0 mL/min tr = 17,00 min et 17,77 min.

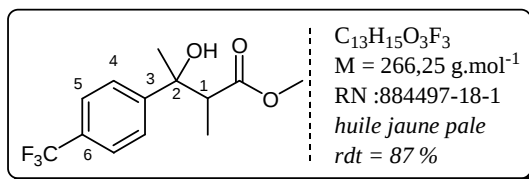
$[\alpha]_D^{20} -25,7$ (c = 8,3 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,53 (s, 3H, CH_3) ; 2,80 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,76 (s, 3H, OCH_3) ; 3,87 (sl, 1H, OH) ; 6,98-7,05 (m, 2H, Ph) ; 7,26-7,42 (m, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 12,6 (CH_3) ; 29,9 (CH_3) ; 49,3 (OCH_3) ; 51,9 (C_1) ; 74,2 (C_2) ; 114,8, 115,1, 126,7 et 126,8 (C_4 et C_5) ; 143,5 (C_3) ; 163,7 (C_6) ; 177,7 (C=O).

GC chirale : four 130°C, débit = 1,0 mL/min tr = 19,25 min et 20,31 min.

✱ **3-hydroxy-2-méthyl-3-[4-trifluorométhyl]phényl]
butanoate de méthyle**



Anti : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,02 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,47 (s, 3H, OCH_3) ; 4,17 (sl, 1H, OH) ; 7,40-7,60 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (CH_3) ; 26,8 (CH_3) ; 48,1 (OCH_3) ; 51,8 (C_1) ; 74,6 (C_2) ; 125,1 (C_4 et C_5) ; 151,7 (C_3) ; 177,5 ($C=O$).

IR (film, cm^{-1}) ν 3493, 2928, 2851, 1718, 1618, 1452, 1433, 1326, 848.

MS+CI/ CH_4 - N_2O : $[M+H]^+ = 277,0$.

HRMS (EI+) calcd for $C_{13}H_{15}O_3F_3$ 276,0973 found 276,0976.

GC chirale : four 120°C, débit = 1,6 mL/min tr = 21,14 min et 22,66 min.

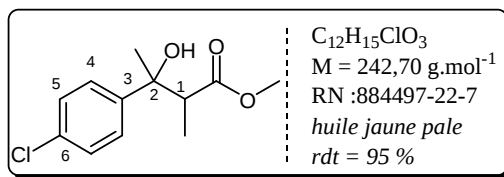
$[\alpha]_D^{20} -15,8$ (c = 8,1 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,55 (s, 3H, CH_3) ; 3,02 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,47 (s, 3H, OCH_3) ; 7,40-7,70 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 12,8 (CH_3) ; 30,0 (CH_3) ; 49,4 (OCH_3) ; 52,2 (C_1) ; 74,3 (C_2) ; 123,0 et 125,3 (C_4 et C_5) ; 149,2 (C_3) ; 177,5 ($C=O$).

GC chirale : four 120°C, débit = 1,6 mL/min tr = 26,45 min et 28,82 min.

3-(4-chlorophényl)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate de méthyle



Anti : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,37 (s, 3H, CH_3) ; 2,93 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,43 (s, 3H, OCH_3) ; 4,10 (sl, 1H, OH) ; 7,01-7,55 (m, 4H, Ph).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 12,4 (CH_3) ; 26,6 (CH_3) ; 48,2 (OCH_3) ; 51,7 (C_1) ; 74,4 (C_1) ; 128,2 (C_4 et C_5) ; 137,7 (C_3) ; 147,3 (C_6) ; 176,9 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (film, cm^{-1}) ν 3495, 2988, 2928, 2851, 1735, 1490, 1452, 1379, 1352, 842.

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243,3$.

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ 242,0710 found 242,0707.

GC chirale : four 125°C, débit = 1,6 mL/min tr = 41,88 min et 44, 23 min.

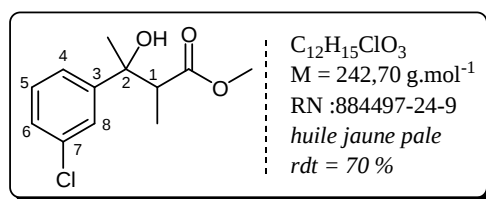
$[\alpha]_D^{20} -31,0$ (c = 7.0 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,50 (s, 3H, CH_3) ; 2,77 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 4,10 (sl, 1H, OH) ; 7,04-7,42 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,6 (CH_3) ; 29,7 (CH_3) ; 49,0 (OCH_3) ; 51,9 (C_1) ; 73,9 (C_2) ; 126,7 et 128,8 (C_4 et C_5) ; 136,5 (C_3) ; 145,7 (C_6) ; 177,0 ($\text{C}=\text{O}$).

GC chirale : four 125°C, débit = 1,6 mL/min tr = 51,18 min et 54,48 min.

3-(3-chlorophényl)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate de méthyle



Anti : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,43 (s, 3H, CH_3) ; 2,98 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,49 (s, 3H, OCH_3) ; 3,92 (sl, 1H, OH) ; 7,19-7,41 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (CH_3) ; 26,7 (CH_3) ; 48,2 (OCH_3) ; 52,3 (C_1) ; 74,4 (C_2) ; 122,8, 125,2, 127,0 et 129,4 (C_4 , C_5 , C_6 et C_8) ; 133,5 (C_3) ; 149,8 (C_7) ; 176,9 . ($C=O$).

IR (film, cm^{-1}) ν 3487, 3053, 2988, 1731, 1595, 1456, 1434, 1350, 977.

MS+CI/ CH_4-N_2O : $[M+H]^+ = 243,2$.

HRMS (EI+) calcd for $C_{12}H_{15}ClO_3$ 242,0710 found 242,0711.

GC chirale : four 145°C, débit = 1,2 mL/min tr = 14,94 min et 15,61 min.

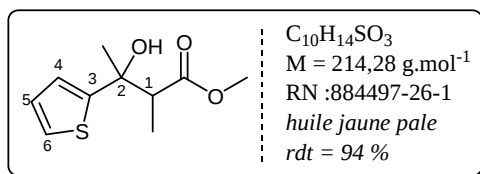
$[\alpha]_D^{20} -26,4$ (c = 5,7 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,52 (s, 3H, CH_3) ; 2,81 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 3,92 (sl, 1H, OH) ; 7,15-7,31 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 13,2 (CH_3) ; 30,3 (CH_3) ; 48,7 (OCH_3) ; 52,5 (C_1) ; 74,7 (C_2) ; 122,8, 125,2, 127,0 et 129,4 (C_4 , C_5 , C_6 et C_8) ; 138,1 (C_3) ; 149,2 (C_7) ; 177,5 ($C=O$).

GC chirale : four 145°C, débit = 1,2 mL/min tr = 17,83 min (non séparés).

🌿 **3-hydroxy-2-méthyl-3-(2-thiophényl)butanoate de méthyle.**



Anti : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,47 (s, 3H, CH_3) ; 2,93 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,54 (s, 3H, OCH_3) ; 4,07 (sl, 1H, OH) ; 7,05-7,35 (m, 3H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,3 (CH_3) ; 26,2 (CH_3) ; 48,8 (OCH_3) ; 51,7 (C_1) ; 73,6 (C_2) ; 119,7, 125,4 et 125,7 (C_4 , C_5 et C_6) ; 149,4 (C_3) ; 176,9 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3053, 2985, 1731, 1431, 1380, 1355, 964.

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,1$.

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ 214,0664 found 214,0663.

GC chirale : four 130°C, débit = 1,0 mL/min tr = 15,17 min et 15,92 min.

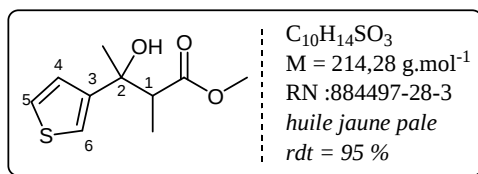
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -52,9$ (c = 8,0 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,52 (s, 3H, CH_3) ; 2,89 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,69 (s, 3H, OCH_3) ; 4,00 (sl, 1H, OH) ; 6,95-7,22 (m, 3H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,8 (CH_3) ; 30,5 (CH_3) ; 50,3 (OCH_3) ; 51,7 (C_1) ; 74,1 (C_2) ; 119,7, 125,4 et 125,7 (C_4 , C_5 et C_6) ; 149,4 (C_3) ; 176,9 (C=O).

GC chirale : four 130°C, débit = 1,0 mL/min tr = 17,25 min et 17,64 min.

🌱 **3-hydroxy-2-méthyl-3-(3-thiophényle)butanoate de méthyle**



Anti : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,47 (s, 3H, CH_3) ; 2,93 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,54 (s, 3H, OCH_3) ; 4,07 (sl, 1H, OH) ; 7,03-7,25 (m, 3H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,3 (CH_3) ; 26,8 (CH_3) ; 48,8 (OCH_3) ; 51,7 (C_1) ; 73,7 (C_2) ; 119,7, 125,3 et 125,7 (C_4 , C_5 et C_6) ; 149,4 (C_3) ; 176,9 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3497, 2926, 2850, 1712, 1456, 1431, 1352, 860.

MS+CI/ $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,1$.

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ 214,0664 found 214,0665.

GC chirale : four 140°C, débit = 1,0 mL/min tr = 12,10 min et 12,92 min.

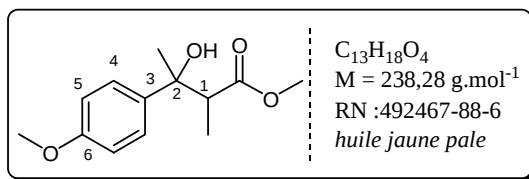
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23,5$ (c = 11,6 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,54 (s, 3H, CH_3) ; 2,79 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 4,00 (sl, 1H, OH) ; 6,95-7,22 (m, 3H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,6 (CH_3) ; 30,5 (CH_3) ; 50,3 (OCH_3) ; 51,7 (C_1) ; 74,1 (C_2) ; 119,6, 125,4 et 125,8 (C_4 , C_5 et C_6) ; 150,1 (C_3) ; 176,7 (C=O).

GC chirale : four 140°C, débit = 1,0 mL/min tr = 13,19 min et 13,67 min.

 3-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-méthylbutanoate de méthyle



Anti : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,44 (s, 3H, CH_3) ; 2,98 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,55 (s, 3H, OCH_3) ; 3,79 (s, 3H, OCH_3) ; 3,75 (sl, 1H, OH) ; 6,83-6,86 (m, 2H, Ph) ; 7,32-7,35 (m, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,5 (CH_3) ; 26,6 (CH_3) ; 48,5 (CH_3) ; 51,6 (OCH_3) ; 55,1 (OCH_3) ; 74,6 (C_2) ; 113,4 et 125,8 (C_4 et C_5) ; 139,6 (C_3) ; 158,3 (C_6) ; 177,2 (C=O).

IR (film, cm^{-1}) ν 3649, 3053, 2986, 1714, 1512, 1456, 1421, 894.

MS + $\text{Cl}/\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,2$.

HRMS (EI +) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 238,1205 found 238,1211.

GC chirale : four 140°C, débit = 1,0 mL/min tr = 33,46 min et 34,25 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23,7$ (c = 2,5 dans CH_2Cl_2).

Syn : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,54 (s, 3H, CH_3) ; 2,80 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, H_1) ; 3,75 (s, 3H, OCH_3) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 3,97 (sl, 1H, OH) ; 6,87-6,88 (m, 2H, Ph) ; 7,32-7,35 (m, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,7 (CH_3) ; 29,9 (CH_3) ; 49,4 (OCH_3) ; 51,9 (OCH_3) ; 55,2 (C_1) ; 74,2 (C_2) ; 113,3 et 126,0 (C_4 et C_5) ; 139,6 (C_3) ; 158,3 (C_6) ; 177,1 (C=O).

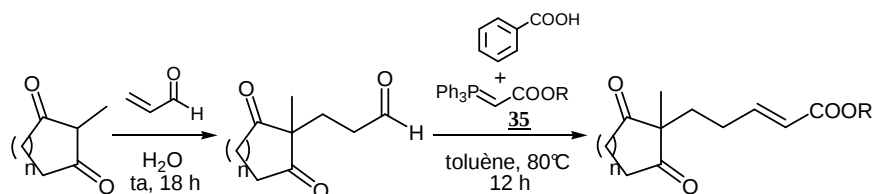
GC chirale : four 140°C, débit = 1,0 mL/min tr = 38,47 min et 39,53 min.

IV. Réactions domino de réduction–aldolisation intramoléculaires

IV.1. Synthèses des substrats

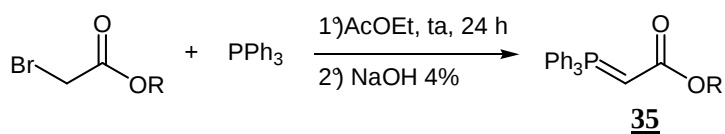
IV.1.1. Synthèse des chaînes latérales à 6 carbones

Les esters α,β -insaturés ont été synthétisés en deux étapes selon des procédures décrites dans la littérature.



IV.1.1.1. Synthèse des ylures.

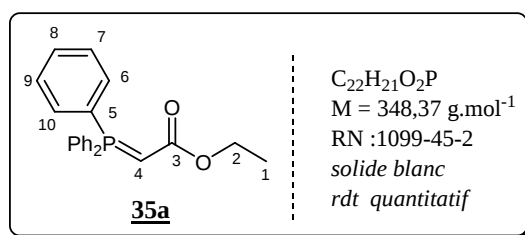
Les ylures **35** ont été synthétisés par la méthode décrite dans la littérature : ¹²³



A une solution de triphénylphosphine (35,0 g ; 130 mmol ; 262,29 g.mol⁻¹, 1,3 équiv.) dans 200 mL d'acétate d'éthyle est ajoutée une solution de bromoacétate (R = Et : 12,0 mL, 100 mmol, 167,00 g.mol⁻¹, d = 1,506 ; R = *t*-Bu : 16,0 mL, 100 mmol, 195,05 g.mol⁻¹, d = 1,208) dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La formation d'un précipité blanc est observée après 1 h de réaction. Après agitation 24 h à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le solide est rincé avec 2 ×

20 mL d'acétate d'éthyle froid puis est séché sous vide. Le solide est ensuite dissous dans 200 mL de dichlorométhane puis est ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 4 % (200 mL ; 8 g, 200 mmol, 2 équiv.). la solution est agitée vigoureusement pendant 15 min, puis les phases sont séparées. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO_4), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide est repris dans l'éther (50 mL), puis le mélange est filtré sur fritté. Le solide est ensuite séché sous vide sous agitation pendant 16 h (R = Et : 34 g, quantitatif ; R = *t*-Bu : 37 g, rdt = 96 %).

✱ **2-(triphenylphosphoranylidene)acétate d'éthyle 35a**



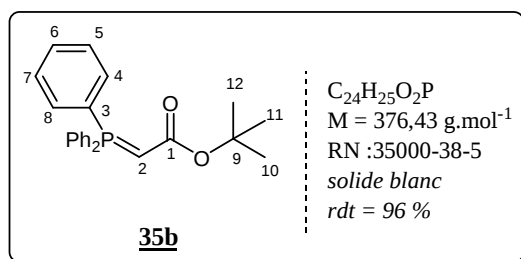
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 33 % 0,68 et 67 % 1,24 (t, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 33 % 2,72 et 67 % 2,94 (d, $^2J_{\text{H}_4-\text{P}} = 22,2 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 33 % 3,83 et 67 % 4,05 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 7,44-7,64 (m, 15H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,7 (C_1) ; 29,5 (d, $^1J_{\text{C}_4-\text{P}} = 129 \text{ Hz}$, C_4) ; 57,8 (C_2) ; 126,8 (d, $^1J_{\text{C}_5-\text{P}} = 76 \text{ Hz}$, C_5) ; 128,6 (d, $^3J_{\text{C}_7-\text{P}} = 12 \text{ Hz}$, C_7 et C_9) ; 131,8 (s, C_8) ; 132,8 (d, $^2J_{\text{C}_6-\text{P}} = 10 \text{ Hz}$, C_6 et C_{10}) ; 171,3 (C_3).

RMN ^{31}P (120 MHz, CDCl_3) δ 18,5 (sl).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,5$.

🌿 2-(triphenylphosphoranylidene)acétate de *tert*-butyle **35b**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (sl, 9H, H_{10} , H_{11} , H_{12}) ; 2,70 (sl, 1H, H_2) ; 7,63 (m, 15H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 28,7 (C_{10} , C_{11} et C_{12}) ; 31,3 (d, $^1J_{C2-P} = 101 \text{ Hz}$, C_2) ; 76,2 (C_9) ; 128,4 (d, $^1J_{C3-P} = 92 \text{ Hz}$, C_3) ; 128,5 (d, $^3J_{C5-P} = 12 \text{ Hz}$, C_5 et C_7) ; 131,6 (d, $^4J_{C6-P} = 3 \text{ Hz}$, C_6) ; 132,8 (d, $^2J_{C4-P} = 10 \text{ Hz}$, C_4 et C_8).

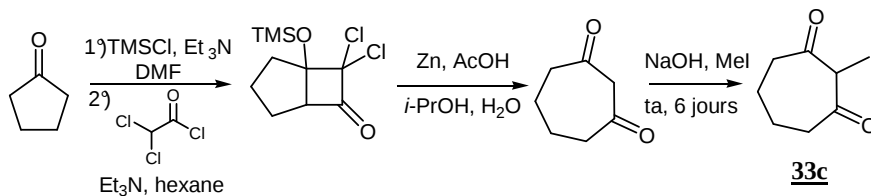
RMN ^{31}P (120 MHz, $CDCl_3$) δ 17,1 (sl).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 377,1$.

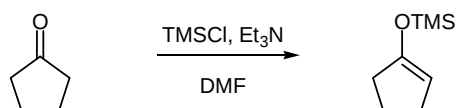
IV.1.1.2. Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione

33c

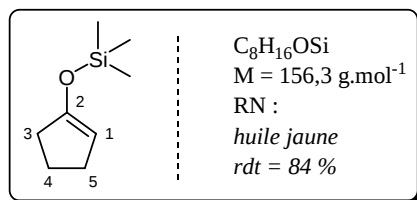
La méthylcycloheptane-1,3-dione a été préparée en 4 étapes à partir de la cyclopentanone.^{127, 128}



IV.1.1.2.1. Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione

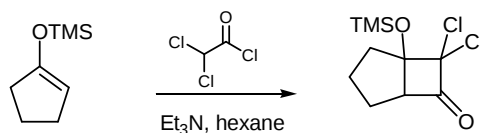


Dans un bicol sec de 250 mL sont introduits la cyclopentanone (15 mL ; 170 mmol ; 84,12 g.mol⁻¹ ; d = 0,951) et le *N,N*-diméthylformamide (70 mL). La triéthylamine (57 mL ; 408 mmol ; 101,19 g.mol⁻¹ ; d = 0,726 ; 2,4 équiv.) ainsi que le chlorotriméthylsilane (26 mL ; 204 mmol ; 108,64 g.mol⁻¹ ; d = 0,850 ; 1,2 équiv.) sont ensuite ajoutés, puis le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 24 h. Après avoir refroidi le mélange à température ambiante, celui-ci est transféré dans une ampoule à décanter ; sont alors ajoutés de l'eau et de l'hexane. La phase organique est ensuite lavée successivement avec de l'eau (3 fois), et avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est utilisé tel quel pour l'étape suivante (22,3 g ; 84 %).

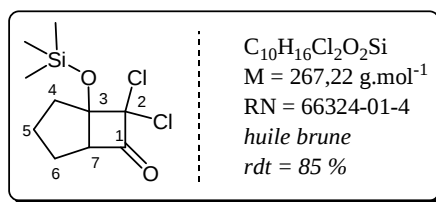


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 9H, 3 × CH₃) ; 1,88 (m, 2H, H₄) ; 2,26 (m, 4H, H₃ et H₅) ; 4,62 (m, 1H, H₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 0,1 (3 × CH₃) ; 21,3 (C₄) ; 28,7 (C₅) ; 34,6 (C₃) ; 102,1 (C₁) ; 155,0 (C₂).

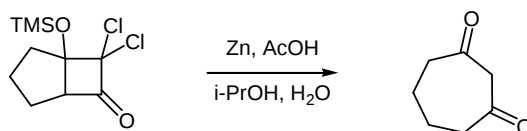


Dans un tricol (500 mL), la triéthylamine est additionnée (13,1 mL ; 93 mmol ; 101,19 g.mol⁻¹ ; d = 0,726 ; 1,2 équiv.) à une suspension d'éther d'énol silylé (12 g ; 78 mmol ; 156,29 g.mol⁻¹) dans l'hexane (100 mL). Une solution de chlorure de 2,2-dichloroacétyle (7,5 mL ; 78 mmol ; 147,39 g.mol⁻¹ ; d = 1,530 ; 1,0 équiv.) dans l'hexane (50 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Après agitation du mélange réactionnel pendant 16 h à température ambiante, celui-ci est filtré (fritté), puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile brune ainsi obtenue est utilisée telle quelle pour l'étape suivante (18,5 g ; rdt = 85 %).

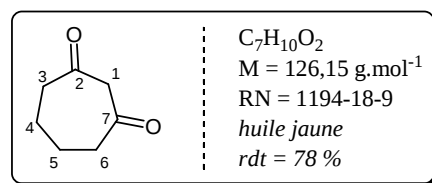


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,22 (s, 9H, 3 $\times$ CH₃) ; 1,55 (m, 1H, H_{5a}) ; 1,88-2,07 (m, 4H, H_{4a}, H_{5b}, et H₆) ; 2,50 (m, 1H, H_{4b}) ; 3,64 (m, 1H, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 1,5 (3 $\times$ CH₃) ; 26,1 (C₅) ; 29,7 (C₆) ; 38,0 (C₄) ; 67,7 (C₇) ; 88,8 (C₂) ; 90,1 (C₃) ; 199,3 (C₁).



Dans un tricol (250 mL), est introduit le zinc en poudre (13,7 g ; 210 mmol, 65,36 g.mol⁻¹ ; 4 équiv.) qui est ensuite chauffé sous vide. Le zinc est alors agité sous vide pendant 15 min. Le tricol est ensuite mis sous atmosphère d'argon et est ajoutée une solution de dichlorocétone (14 g ; 52 mmol ; 267,22 g.mol⁻¹) dans un mélange isopropanol/eau : 1/1 (30 mL/30 mL). Après agitation du mélange réactionnel pendant 1 h à température ambiante sous argon, est ensuite ajouté goutte à goutte à 0°C un mélange eau/acide acétique : 7/3 (65 mL). Après agitation à température ambiante pendant 16 h, le mélange réactionnel est filtré, et le filtrat est ensuite transféré dans une ampoule à décanter. L'éther et une solution saturée de chlorure de sodium sont ensuite ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5 fois), puis avec du dichlorométhane (3 fois). Toutes les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO₄), filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 98/2) pour conduire à une huile jaune (5,1 g ; rdt = 78 %).

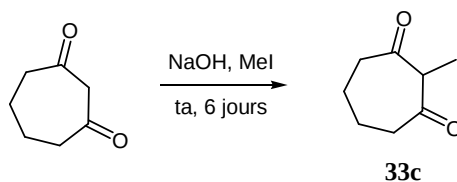


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,96 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 2,56 (m, 4H, H₃ et H₆) ; 3,58 (s, 2H, H₁).

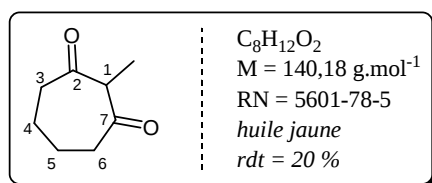
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 24,9 (C₄ et C₅) ; 44,1 (C₃ et C₆) ; 59,7 (C₁) ; 205,1 (C₂ et C₇).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 127,3.

IV.1.1.2.2. Synthèse de la 2-méthylcycloheptane-1,3-dione **33c**



Dans un monocol contenant la méthylcycloheptane-1,3-dione (1,7 g ; 13,8 mmol ; $126,15 \text{ g.mol}^{-1}$) est ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M (3,8 mL ; 15,2 mmol ; 1,1 équiv.). Le ballon est refroidi à 0°C et est ensuite additionné l'iodométhane (2,0 mL ; 31,7 mmol ; $141,94 \text{ g.mol}^{-1}$; $d = 2,28$; 2,3 équiv.). Le mélange est agité pendant 6 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans une ampoule à décanter puis sont ajoutés du dichlorométhane et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO_4), filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 98/2) pour conduire à une huile jaune (340 mg ; rdt = 20 %).



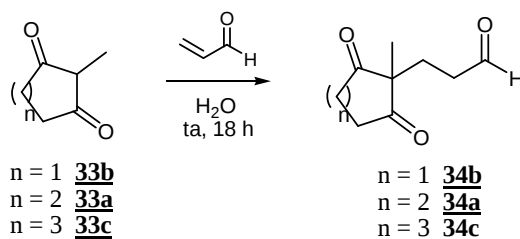
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $^3J_{\text{CH}_3-\text{H}_1} = 6,9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3) ; 1,88 et 2,03 ($2 \times \text{m}$, $2 \times 2\text{H}$, H_4 et H_5) ; 2,51 et 2,58 ($2 \times \text{m}$, $2 \times 2\text{H}$, H_3 et H_6) ; 3,58 (q, $^3J_{\text{H}_1-\text{CH}_3} = 6,9 \text{ Hz}$, 2H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 24,9 (C_4 et C_5) ; 44,1 (C_3 et C_6) ; 59,7 (C_1) ; 205,1 (C_2 et C_7).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 127,3$.

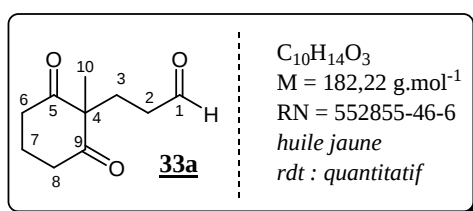
IV.1.1.3. Synthèse des aldéhydes 34

Les aldéhydes ont été obtenus par la méthode décrite dans la littérature.⁶⁰



A une solution de 2-méthylcycloalcane-1,3-dione (50 mmol) dans l'eau (125 mL) est ajouté goutte à goutte l'acroléine (75 mmol, 1,5 équiv.), puis le mélange est agité pendant 18 h à température ambiante. L'excès d'acroléine et l'eau sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris dans le dichlorométhane (30 mL). Après agitation pendant 15 min à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est ensuite séché sur sulfate de magnésium, puis est filtré et évaporé sous pression réduite pour fournir l'aldéhyde qui est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

✿ 3-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)propanal 33a

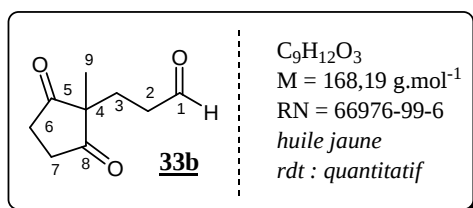


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (s, 3H, H_{10}) ; 1,97 (m, 2H, H_7) ; 2,12 (m, 2H, H_3) ; 2,36 (m, 2H, H_2) ; 2,69 (m, 4H, H_6 et H_8) ; 9,70 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,5 (C_7) ; 21,5 (C_{10}) ; 27,2 (C_3) ; 37,8 (C_6 et C_8) ; 39,3 (C_2) ; 65,0 (C_4) ; 201,0 (C_1) ; 209,8 (C_5 et C_9).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 183,0$.

✱ 3-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)propanal **33b**

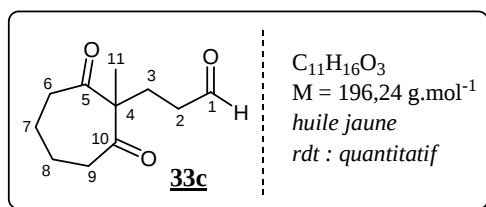


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 3H, H_9) ; 1,92 (t, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 2,47 (t, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, H_3) ; 2,79 (m, 4H, H_6 et H_7) ; 9,66 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19,3 (C_9) ; 25,9 (C_3) ; 34,7 (C_6 et C_7) ; 39,3 (C_2) ; 55,1 (C_4) ; 200,7 (C_1) ; 215,6 (C=O).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 169,0$.

✱ 3-(1-méthyl-2,7-dioxocycloheptyl)propanal **33c**



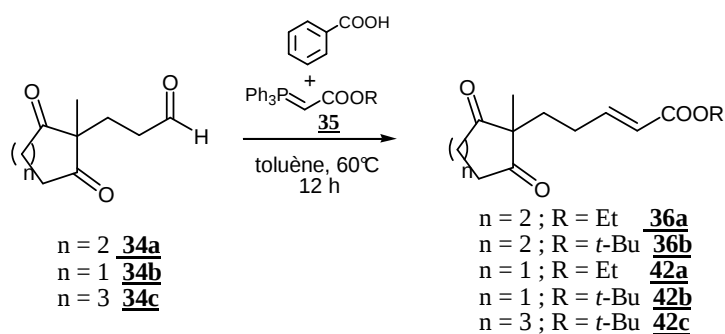
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (s, 3H, H_{11}) ; 1,86 (m, 4H, H_7 et H_8) ; 2,07 (t, $^3J_{H3-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_3) ; 2,36 (t, $^3J_{H2-H3} = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 9,70 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,7 (C_{11}) ; 25,2 (C_3) ; 27,9 (C_7 et C_8) ; 38,3 (C_2) ; 41,3 (C_6 et C_9) ; 63,3 (C_4) ; 200,6 (C_1) ; 212,6 (C_5 et C_{10}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 197,3$.

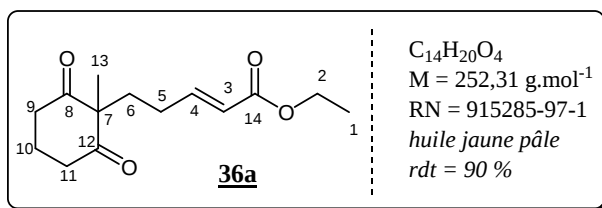
IV.1.1.4. Réaction de Wittig

Le couplage de Wittig a été réalisé en présence de l'ylure stabilisé **35** et d'acide benzoïque.¹²⁴



A une solution d'aldéhyde **34** (50 mmol) dans le toluène (250 mL) sont ajoutés successivement l'ylure **35** (75 mmol ; 1,5 équiv.) et l'acide benzoïque (6,1 g ; 50 mmol ; 122,12 g.mol⁻¹ ; 1,0 équiv.). Le mélange est ensuite chauffé à 60°C pendant 12 h. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, celui-ci est traité avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors repris à l'éther, le précipité blanc (O=PPh₃) est ensuite éliminé par filtration, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 100/0 → 98/2).

☀ (E)-5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)pent-2-énoate d'éthyle
36a



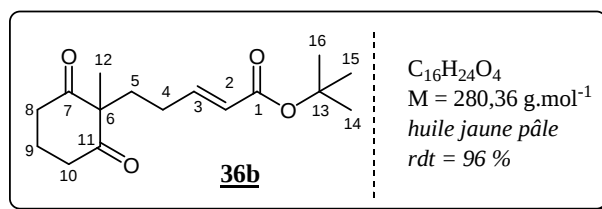
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (s, 3H, H_{13}) ; 1,28 (t, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 2,03 (m, 6H, H_5 , H_6 et H_{10}) ; 2,66 (m, 4H, H_9 et H_{11}) ; 4,16 (q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 5,80 (dt, $^3J_{H3-H4} = 15,8_5 \text{ Hz}$ et $^4J_{H3-H5} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_3) ; 6,85 (dt, $^3J_{H4-H3} = 15,8_5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H4-H5} = 6,3_5 \text{ Hz}$, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ 14,1 (C_{13}) ; 15,2 (C_9) ; 21,1 (C_1) ; 27,4 et 34,0 (C_4 et C_5) ; 37,9 (C_9 et C_{11}) ; 60,1 (C_2) ; 64,8 (C_7) ; 121,9 (C_3) ; 147,3 (C_4) ; 166,3 (C_{14}) ; 209,8 (C_8 et C_{12}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 253,0$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2925, 2854, 1706, 1460, 1256, 1134, 1099.

☀ (E)-5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)pent-2-énoate de *tert*-butyle
36b



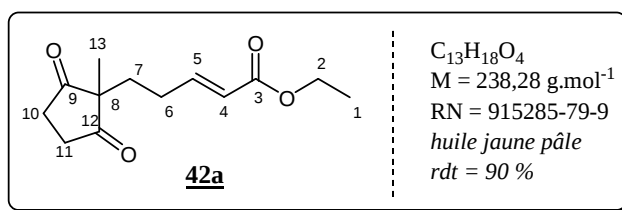
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (s, 3H, H_{12}) ; 1,46 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,95 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_9) ; 2,67 (m, 4H, H_8 et H_{10}) ; 5,68 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,75 (dt, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,5 (C_9) ; 20,8 (C_{12}) ; 27,3 et 34,4 (C_4 et C_5) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 37,9 (C_8 et C_{10}) ; 64,9 (C_6) ; 80,3 (C_{13}) ; 123,7 (C_2) ; 146,0 (C_3) ; 165,7 (C_1) ; 209,8 (C_7 et C_{11}).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2933, 1726, 1650, 1319, 1284, 1255, 1155.

 (E)-5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclopentyl)pent-2-énoate d'éthyle 42a



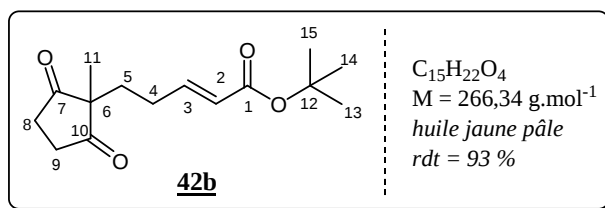
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (s, 3H, H_{13}) ; 1,27 (t, $3J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_1) ; 1,81 et 2,08 (m, $2 \times 2\text{H}$, H_6 et H_7) ; 2,78 (m, 4H, H_{10} et H_{11}) ; 5,79 (dt, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_4-\text{H}_6} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_4) ; 6,79 (dt, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 15,7 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6,9 \text{ Hz}$, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (C_{13}) ; 19,8 et 32,7 (C_6 et C_7) ; 27,2 (C_1) ; 35,0 (C_{10} et C_{11}) ; 56,1 (C_2) ; 69,6 (C_8) ; 122,3 (C_4) ; 146,7 (C_5) ; 171,2 (C_3) ; 215,8 (C_9 et C_{12}).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2933, 1726, 1650, 1319, 1284, 1255, 1155.

✱ (E)-5-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)pent-2-énoate de *tert*-butyle **42b**



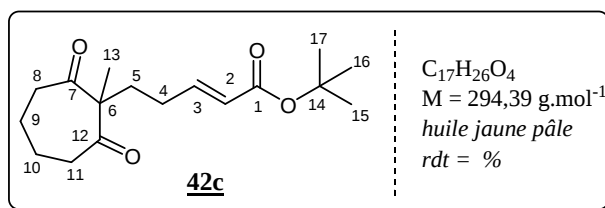
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 3H, H_{11}) ; 1,45 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,78 et 2,03 ($2 \times m$, $2 \times 2H$, H_4 et H_5) ; 2,76 (m, 4H, H_8 et H_9) ; 5,67 (dt, $^3J_{H_2-H_3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{H_2-H_4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,67 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{H_3-H_4} = 6,9 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19,8 (C_{11}) ; 27,1 et 32,9 (C_4 et C_5) ; 28,1 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 35,0 (C_8 et C_9) ; 56,1 (C_6) ; 80,3 (C_{12}) ; 124,1 (C_2) ; 145,6 (C_3) ; 165,5 (C_1) ; 215,8 (C_7 et C_{10}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 267,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2977, 2931, 1766, 1716, 1652, 1454, 1367, 1288, 1255, 1157.

✱ (E)-5-(1-méthyl-2,7-dioxocycloheptyl)pent-2-énoate de *tert*-butyle **42c**



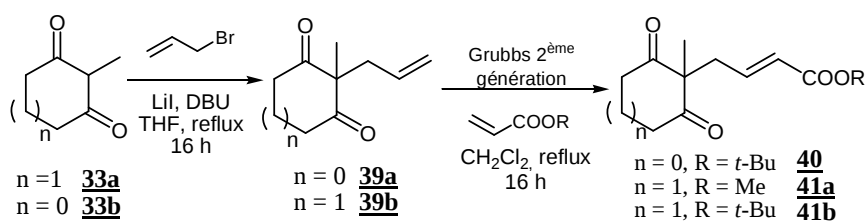
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (s, 3H, H_{13}) ; 1,48 (s, 9H, H_{15} , H_{16} et H_{17}) ; 1,89 (m, 8H, H_4 , H_5 , H_9 et H_{10}) ; 2,45 (m, 4H, H_8 et H_{11}) ; 5,77 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,77 (dt, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,9 (C_{13}) ; 26,4 (C_9 et C_{10}) ; 28,0 (C_5) ; 28,3 (C_{15} , C_{16} et C_{17}) ; 32,0 (C_4) ; 41,4 (C_8 et C_{11}) ; 64,1 (C_6) ; 80,3 (C_{14}) ; 123,8 (C_2) ; 146,3 (C_3) ; 165,9 (C_1) ; 212,4 (C_7 et C_{12}).

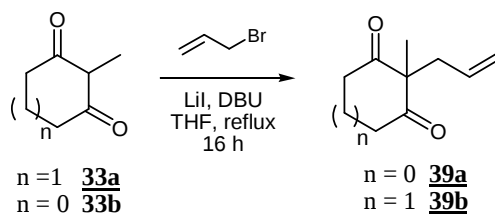
MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,4$.

IV.1.2. Synthèse des chaînes latérales à 5 carbones

Les substrats **40** et **41** ont été synthétisés en deux étapes à partir des 2-méthylcycloalcane-1,3-dione **33**.^{125, 61, 126}



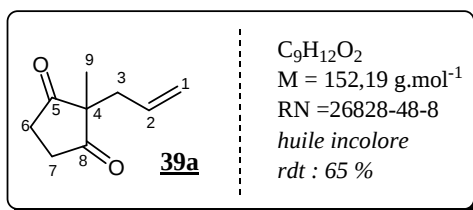
IV.1.2.1. Synthèse des allylcycloalcanedione **39**



Dans un ballon sec placé sous atmosphère inerte et muni d'un barreau aimanté, sont introduits la 2-méthyl-cycloalcane-1,3-dione (10 mmol ; $n=0$: 1,12 g,

112,13 g.mol⁻¹ ; n = 1 : 1,26 g, 126,13 g.mol⁻¹) suivi par le solvant (20 mL ; n = 0 : CH₃CN ; n = 1 : THF). Sont ensuite ajoutés successivement l'iodure de lithium (1,47 g ; 11 mmol ; 1,1 équiv.) et le DBU (1,7 mL ; 11 mmol ; 122,27 g.mol⁻¹ ; d = 1,01 ; 1,1 équiv.), le mélange réactionnel est ensuite agité durant 30 minutes. Au bout de quelques minutes, la formation d'un précipité blanc est observée et 10 mL de solvant supplémentaire sont ajoutés afin d'assurer une bonne homogénéisation. Le bromure d'allyle (1,7 mL ; 20 mmol ; 120,98 g.mol⁻¹ ; d = 1,398 ; 2,0 équiv.) est alors ajouté et un réfrigérant est alors placé sur le ballon. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 11 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé sur de la glace puis est extrait à l'aide de 4 × 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec 5 mL d'eau, puis avec 5 mL d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium 5 % et enfin avec 5 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée (MgSO₄) puis filtrée (fritté) et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice par chromatographie flash (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30 ou CH₂Cl₂/MeOH : 99/1).

 2-allyl-2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione 39a



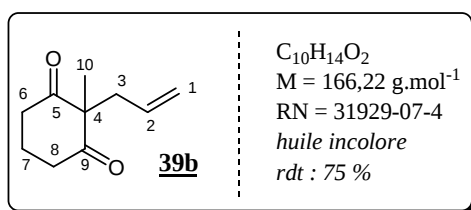
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 3H, H₉) ; 2,35 (t, ³J = 7,5 Hz, 2H, H₃) ; 2,72 (m, 4H, H₆ et H₇) ; 5,06 (m, 2H, H₁) ; 5,58 (ddt, ³J_{transH2-H1a} = 15,6 Hz, ³J_{cisH2-H1b} = 9,0 Hz, ³J_{H2-H3} = 7,5 Hz, 1H, H₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 18,8 (C₉) ; 35,4 (C₆ et C₇) ; 40,0 (C₃) ; 56,7 (C₄) ; 119,8 (C₁) ; 131,4 (C₂) ; 216,2 (C₅ et C₈).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 153,4.

IR (film, cm^{-1}) ν 3078, 2975, 1718, 1685, 1450.

 2-allyl-2-méthyl-cyclohexane-1,3-dione 39b



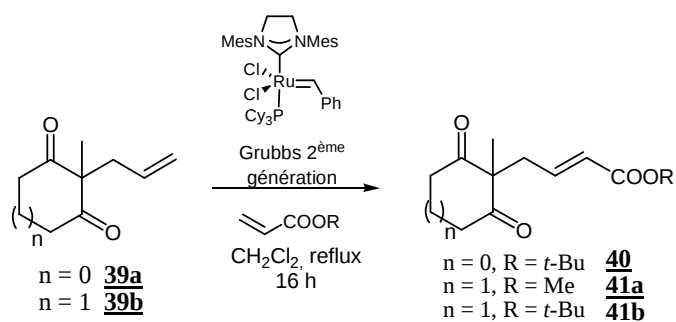
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (s, 3H, H_{10}) ; 1,96 (m, 2H, H_7) ; 2,53 (d, $^3J_{\text{H3-H2}} = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, H_3) ; 2,64 (m, 4H, H_6 et H_8) ; 5,03 (m, 2H, H_1) ; 5,56 (ddt, $^3J_{\text{transH2-H1a}} = 17,3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cisH2-H1b}} = 9,7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 14,3 (C_7) ; 19,6 (C_{10}) ; 27, 2 (CH_2) ; 38,0 (C_6 et C_8) ; 41,3 (C_3) ; 65,3 (C_4) ; 119,2 (C_1) ; 132,3 (C_2) ; 209,9 (C_5 et C_9).

MS (APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167,4$.

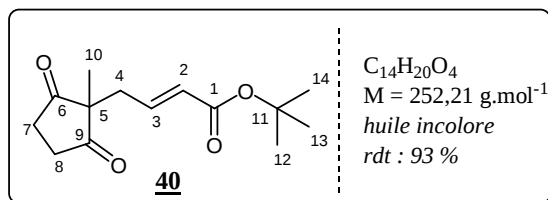
IR (film, cm^{-1}) ν 3082, 2973, 1722, 1695, 1460.

IV.1.2.2. Réactions de métathèse



Dans un ballon sec (10 mL) muni d'un barreau aimanté est introduit le catalyseur de Grubbs de seconde génération (8,5 mg ; 0,01 mmol ; 848,98 g.mol⁻¹ ; 1 mol %). Le ballon est ensuite purgé (3 cycles vide-argon) puis sont ajoutés tout d'abord le dichlorométhane (2 mL), puis une solution d'allylcycloalcanedione **39** (n = 0 : 152 mg, 1,00 mmol, 152,19 g.mol⁻¹ ; n = 1 : 166 mg, 1,00 mmol, 166,20 g.mol⁻¹) et d'acrylate (R = Me : 175 µL, 2,00 mmol, 86,09 g.mol⁻¹, d = 0,956 ; R = *t*-Bu : 290 µL, 2,00 mmol, 128,17 g.mol⁻¹, d = 0,883 ; 2,0 équiv.) dans le dichlorométhane (4 mL). Un réfrigérant est ensuite adapté sur le ballon, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 h sous argon. Le volume du mélange réactionnel est ensuite réduit à 1 mL sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 100/0 à 98/2).

✿ (E) 4-(1-méthyl-2,5-dioxycyclopentyl)but-2-énoate de *tert*-butyle **41a**



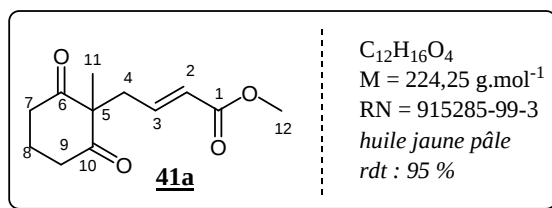
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (s, 3H, H₁₀) ; 1,44 (s, 9H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 2,45 (dd, ³J_{H4-H3} = 7,7 Hz et ⁴J_{H4-H2} = 1,3 Hz, 2H, H₄) ; 2,78 (m, 4H, H₇ et H₈) ; 5,72 (dt, ³J_{H2-H3} = 15,5 Hz et ⁴J_{H2-H4} = 1,3 Hz, 1H, H₂) ; 6,56 (dt, ³J_{H3-H2} = 15,5 Hz et ³J_{H3-H4} = 7,8 Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 19,8 (C₁₀) ; 28,1 (C₁₃, C₁₄ et C₁₅) ; 35,1 (C₇ et C₈) ; 36,9 (C₄) ; 56,1 (C₅) ; 80,6 (C₁₁) ; 127,5 (C₂) ; 139,7 (C₃) ; 165,6 (C₁) ; 215,2 (C₆ et C₉).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 253,3.

IR (film, cm⁻¹) ν 2970, 2931, 1716, 1655, 1365, 1218, 1159.

✱ (E) 4-(1-méthyl-2,6-dioxycyclohexyl)but-2-énoate de méthyle **41a**



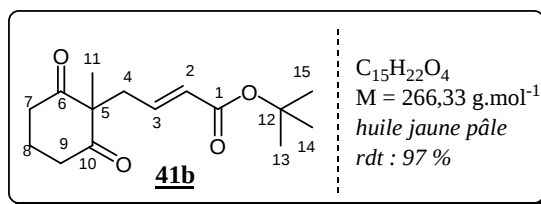
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (s, 3H, H_{11}) ; 1,95 (m, 2H, H_8) ; 2,66 (m, 6H, H_4 , H_7 et H_9) ; 3,69 (s, 3H, H_{12}) ; 5,82 (d, $^3J_{H_2-H_3} = 15,6 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,69 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{H_3-H_4} = 7,7 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,3 (C_7) ; 22,6 (C_{11}) ; 37,2 (C_4) ; 37,9 (C_7 et C_9) ; 51,4 (C_{12}) ; 64,5 (C_5) ; 124,6 (C_2) ; 143,2 (C_3) ; 166,4 (C_1) ; 209,1 (C_6 et C_{10}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 225,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2952, 2908, 1716, 1693, 1656, 1456, 1434, 1272, 1174.

✱ (E) 4-(1-méthyl-2,6-dioxycyclohexyl)but-2-énoate de *tert*-butyle **41b**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (s, 3H, H_{11}) ; 1,44 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,94 (m, 2H, H_8) ; 2,64 (m, 6H, H_4 , H_7 et H_9) ; 5,73 (dt, $^3J_{H_2-H_3} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^4J_{H_2-H_4} = 1,3 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,56 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H_3-H_4} = 7,7 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,3 (C_8) ; 22,2 (C_{11}) ; 28,1 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 37,4 (C_4) ; 38,0 (C_7 et C_9) ; 64,5 (C_6) ; 80,4 (C_{12}) ; 126,8 (C_2) ; 141,4 (C_3) ; 165,3 (C_1) ; 209,2 (C_6 et C_{10}).

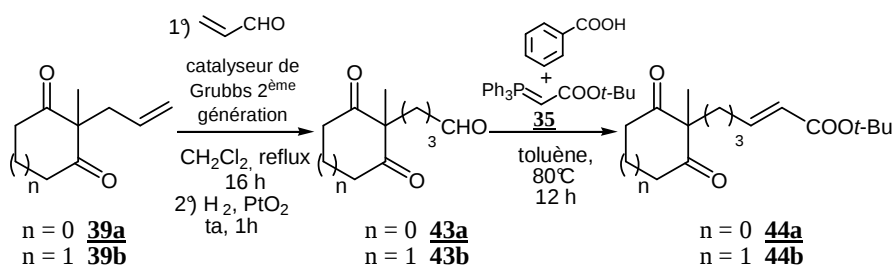
MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2935, 1708, 1652, 1367, 1367, 1255, 1155.

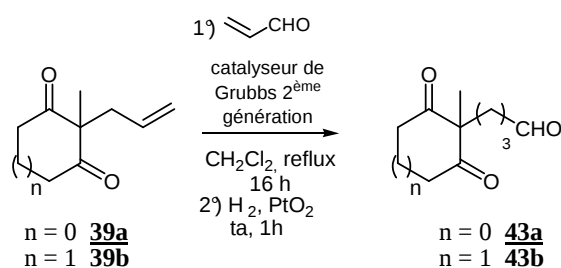
IV.1.3. Synthèse des chaînes latérales à 7 et 8 carbones

IV.1.3.1. 1^{ère} voie de synthèse

L'obtention des précurseurs comportant une chaîne latérale à 7 carbones a tout d'abord été réalisée selon ce schéma de synthèse : ⁶¹



IV.1.3.1.1. Synthèse des aldéhydes **43**

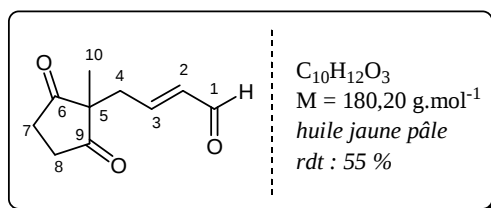


Dans un ballon sec (25 mL) muni d'un barreau aimanté, est introduit le catalyseur de Grubbs de seconde génération (17,0 mg ; 0,01 mmol ; $848,98 \text{ g.mol}^{-1}$; 1 mol %). Le ballon est ensuite purgé (3 cycles vide-argon) puis sont ajoutés tout d'abord le dichlorométhane (3 mL), puis une solution d'allylcycloalcanedione **39** ($n = 0$:

304 mg, 2,00 mmol, 152,19 g.mol⁻¹ ; n = 1 : 332 mg, 2,00 mmol, 166,20 g.mol⁻¹) et d'acroléine (270 µL, 4,00 mmol ; 56,06 g.mol⁻¹ ; d = 0,839 ; 2,0 équiv.) dans le dichlorométhane (5 mL). Un réfrigérant est ensuite adapté sur le ballon, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 h sous argon. Le volume du mélange réactionnel est ensuite réduit à 1 mL sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 100/0 à 98/2).

A une suspension de palladium sur charbon (20 mg, 106,42 g.mol⁻¹, 10 mol %) dans l'éthanol (5 mL) est ajoutée une solution d'aldéhyde α,β -insaturé (200 mg, 1,0 mmol, 194,13 g.mol⁻¹) dans l'éthanol (5 mL). Un ballon de dihydrogène est ensuite adapté sur la ballon. Le mélange est alors agité 1 h à température ambiante. La fin de la réaction est contrôlée par CCM. Le mélange est ensuite filtré sur célite, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Les aldéhydes ainsi obtenus ne nécessitent pas de purification.

✿ (E) 4-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)but-2-énal



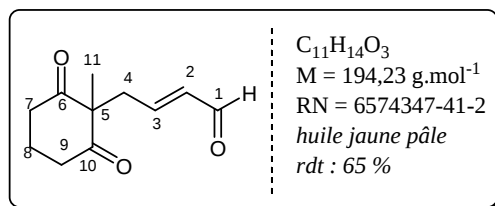
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 3H, H₁₀) ; 2,61 (dd, ³J_{H4-H3} = 7,5 Hz et ⁴J_{H4-H2} = 1,2 Hz, 2H, H₄) ; 2,86 (m, 4H, H₇ et H₈) ; 6,09 (ddt, ³J_{H2-H3} = 15,6 Hz, ³J_{H2-H1} = 7,8 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1,2 Hz, 1H, H₂) ; 6,67 (dt, ³J_{H3-H2} = 15,6 Hz, ³J_{H3-H4} = 7,7 Hz, 1H, H₃) ; 9,47 (d, ³J_{H1-H2} = 7,7 Hz, 1H, H₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,0 (C₁₀) ; 35,0 (C₇ et C₈) ; 36,2 (C₄) ; 56,7 (C₅) ; 136,3 (C₂) ; 150,1 (C₃) ; 193,1 (C₁) ; 214,5 (C₆ et C₉).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 181,3.

IR (film, cm⁻¹) ν 3078, 2975, 1718, 1685, 1450.

✱ (E) 4-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)but-2-énal



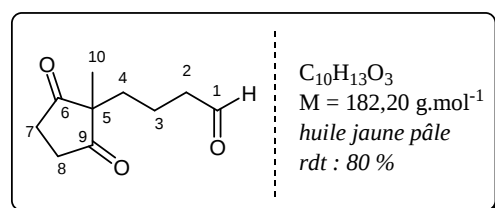
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 3H, H_{11}) ; 1,85 et 2,07 ($2 \times$ m, $2 \times$ 1H, H_8) ; 2,62 (m, 2H, H_4) ; 2,79 (m, 4H, H_7 et H_9) ; 6,10 (ddt, $^3J_{H_2-H_3} = 14,7 \text{ Hz}$, $^3J_{H_2-H_1} = 7,9 \text{ Hz}$, $^4J_{H_2-H_4} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,66 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 14,7 \text{ Hz}$, $^3J_{H_3-H_4} = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H_3) ; 9,42 (d, $^3J_{H_1-H_2} = 7,8 \text{ Hz}$, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,4 (C_8) ; 23,3 (C_{11}) ; 36,5 (C_4) ; 37,7 (C_7 et C_9) ; 64,9 (C_5) ; 135,8 (C_2) ; 152,6 (C_3) ; 193,6 (C_1) ; 208,8 (C_6 et C_{10}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 195,2$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2960, 2877, 1722, 1691, 1456, 1423, 1317.

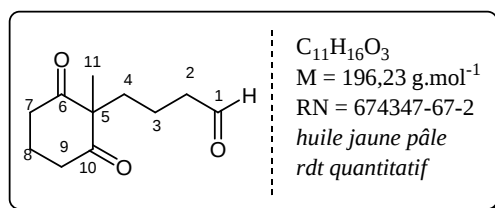
✱ 4-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)butanal 43^a



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (s, 3H, H_{10}) ; 1,65 et 2,00 ($2 \times$ m, $2 \times$ 2H, H_3 et H_4) ; 2,40 (m, 2H, H_2) ; 2,77 (m, 4H, H_7 et H_8) ; 9,94 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,3 (C_{10}) ; 25,9 (C_3) ; 34,7 (C_7 et C_8) ; 39,3 (C_2) ; 42,4 (C_4) ; 55,1 (C_5) ; 200,7 (C_1) ; 215,6 (C_6 et C_9).

✱ 4-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)butanal **43b**



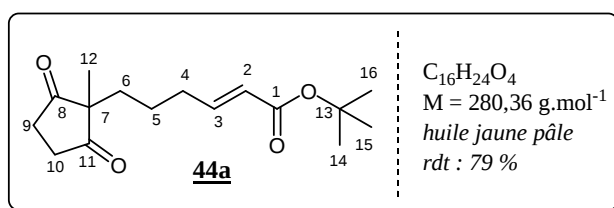
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s, 3H, H_{11}) ; 1,47 (m, 2H, H_4) ; 1,78 (m, 2H, H_8) ; 2,40 (m, 2H, H_3) ; 2,68 (m, 6H, H_2 , H_7 et H_9) ; 9,73 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,5 (C_8) ; 21,5 (C_{11}) ; 23,2 (C_3) ; 34,3 (C_4) ; 37,8 (C_7 et C_9) ; 39,3 (C_2) ; 65,3 (C_5) ; 202,1 (C_1) ; 210,0 (C_6 et C_{10}).

IV.1.3.1.2. Réaction de Wittig

Mode opératoire cf. § IV.1.1.4

✱ (*E*) 6-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)hex-2-énoate de *tert*-butyle **44a**



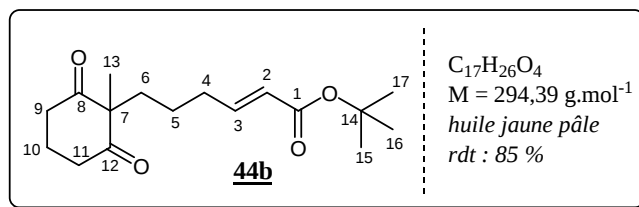
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (s, 3H, H_{12}) ; 1,26 (m, 2H, H_5) ; 1,47 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,61 (m, 2H, H_6) ; 2,08 (tdd $\rightarrow$ qd, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 7,0 \text{ Hz}$ et $^4J_{H4-H1} = 1,5 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 2,75 (m, 4H, H_9 et H_{10}) ; 5,70 (dt, $^3J_{H2-H3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{H2-H4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,74 (dt, $^3J_{H3-H2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{H3-H4} = 7,0 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,3 (C_{12}) ; 23,2 (C_5) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 32,0 (C_4) ; 34,9 (C_6) ; 35,2 (C_9 et C_{10}) 56,5 (C_7) ; 80,2 (C_{13}) ; 123,7 (C_2) ; 146,2 (C_3) ; 165,8 (C_1) ; 216,4 (C_8 et C_{11}).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,2$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2931, 1764, 1713, 1650, 1456, 1367, 1292, 1257, 1155.

✱ **(E) 6-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)hex-2-énoate de tert-butyle 44b**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (s, 3H, H_{13}) ; 1,24 (m, 2H, H_4) ; 1,47 (s, 9H, H_{15} , H_{16} et H_{17}) ; 1,79 (m, 2H, H_5) ; 1,97 (m, 2H, H_{10}) ; 2,14 (tdd $\rightarrow$ qd, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = ^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 7,4 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_4-\text{H}_1} = 1,4 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 2,65 (m, 4H, H_9 et H_{11}) ; 5,70 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,76 (dt, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

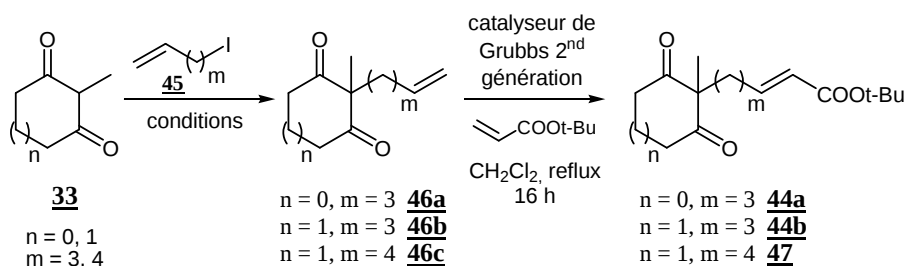
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,6 (C_5) ; 20,0 (C_{13}) ; 23,3 (C_4) ; 28,1 (C_{15} , C_{16} et C_{17}) ; 32,1 (C_3) ; 36,3 (C_{10}) ; 38,0 (C_9 et C_{11}) ; 65,3 (C_7) ; 80,1 (C_{14}) ; 123,6 (C_2) ; 146,5 (C_3) ; 165,8 (C_1) ; 210,2 (C_8 et C_{12}).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,2$.

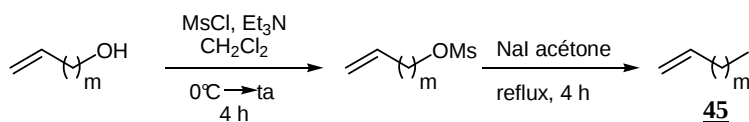
IR (film, cm^{-1}) ν 2974, 2937, 2879, 1697, 1654, 1456, 1394, 1280, 1249, 1151.

IV.1.3.2. 2^{ème} voie de synthèse

Les esters α,β -insaturés ont ensuite été synthétisés par la voie alternative^{129, 130}



IV.1.3.2.1. Synthèses des agents alkylants **45**

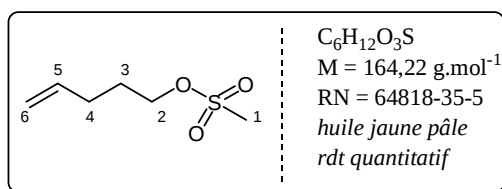


A une solution d'alcool ($m = 3$: 5,2 mL, 50 mmol, 86,14 g.mol⁻¹, $d = 0,834$; $m = 4$: 5,7 mL, 50 mmol, 100,16 g.mol⁻¹, $d = 0,872$) et de triéthylamine (10,5 mL, 60 mmol, 101,19 g.mol⁻¹, $d = 0,726$, 1,5 équiv.) dans le dichlorométhane (250 mL) refroidie à 0°C sous argon est ajouté goutte à goutte le chlorure de mésyle (4,6 mL, 60 mmol, 114,55 g.mol⁻¹, $d = 1,48$, 1,2 équiv.). Après agitation pendant 1 h à 0°C puis 3 h à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau (50 mL). La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (50 mL), puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL) et enfin par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée (MgSO₄), filtrée (fritté) et évaporée sous pression réduite (bain-marie : 30°C). L'huile obtenue (rendement quantitatif) est utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

Au mésylate précédent contenu dans un ballon de 250 mL sont ajoutés successivement l'acétone anhydre (100 mL), puis l'iodure de sodium sec (9,0 g, 60 mmol, 149,49 g.mol⁻¹, 1,2 équiv.). Un réfrigérant est ensuite adapté sur le ballon

et le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h. Après refroidissement à température ambiante, l'acétone est évaporée sous pression réduite (bain-marie : 30°C). Le résidu est repris dans du pentane (100 mL) puis est hydrolysé par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10 % (ajout progressif de la solution jusqu'à dissolution totale des sels ~ 10 mL). Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO₄), filtrée (fritté) et évaporée sous pression réduite (bain-marie : 30°C). Les dérivés iodés obtenus sont assez purs pour être utilisés tels quels en réaction d'alkylation.

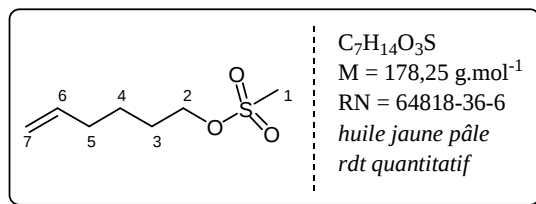
✿ Pent-4-ényméthanesulfonate



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,85 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 6,6 \text{ Hz}$, 2H, H₃) ; 2,18 (td $\rightarrow$ q, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 6,6 \text{ Hz}$, 2H, H₄) ; 3,00 (s, 3H, H₁) ; 4,23 (t, $^3J_{H2-H3} = 6,5 \text{ Hz}$, H₂) ; 5,04 (m, 2H, H₆) ; 5,79 (ddt, $^3J_{transH5-H6a} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH5-H6b} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{H5-H4} = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 28,2 (C₃) ; 29,4 (C₄) ; 37,3 (C₁) ; 69,3 (C₂) ; 116,1 (C₆) ; 136,6 (C₅).

✿ Hex-4-ényméthanesulfonate

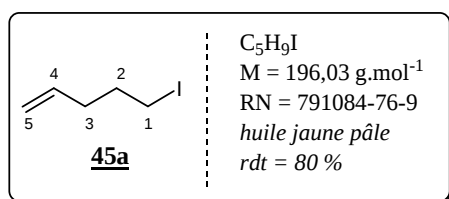


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, H₄) ; 1,74 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, H₃) ; 2,10 (td $\rightarrow$ q, $^3J_{H5-H4} = ^3J_{H5-H6} = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, H₅) ; 2,98 (s, 3H, H₁) ; 4,21 (t, $^3J_{H2-H3} = 6,5 \text{ Hz}$, H₂) ; 4,98 (m, 2H,

H₇) ; 5,75 (ddt, $^3J_{\text{transH6-H7a}} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cisH6-H7b}} = 10,2 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H6-H5}} = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H₆).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 24,3 (C₄) ; 28,5 (C₃) ; 33,0 (C₅) ; 37,3 (C₁) ; 70,0 (C₂) ; 115,2 (C₇) ; 137,9 (C₆).

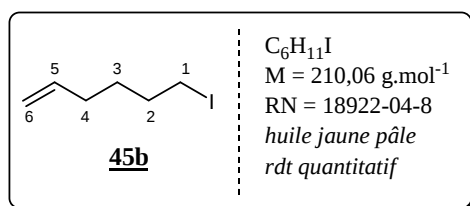
5-iodopent-1-ène **45a**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (tt → quint., $^3J_{\text{H2-H1}} = ^3J_{\text{H2-H3}} = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, H₂) ; 2,18 (td → q, $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, H₃) ; 3,18 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 6,9 \text{ Hz}$, H₁) ; 5,03 (m, 2H, H₅) ; 5,75 (ddt, $^3J_{\text{transH4-H5a}} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cisH4-H5b}} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H4-H3}} = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H₅).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 6,3 (C₁) ; 32,4 (C₂) ; 34,3 (C₃) ; 115,9 (C₅) ; 136,5 (C₄).

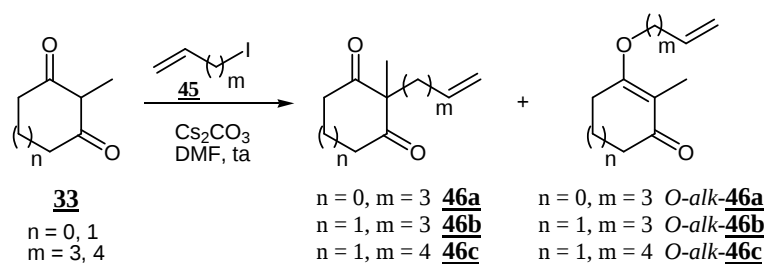
6-iodohex-1-ène **45b**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (tt → quint., $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H₃) ; 1,84 (tt → quint., $^3J_{\text{H2-H1}} = ^3J_{\text{H2-H3}} = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, H₂) ; 2,07 (td → q, $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H5}} = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H₄) ; 3,18 (t, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7,0 \text{ Hz}$, H₁) ; 4,99 (m, 2H, H₆) ; 5,78 (ddt, $^3J_{\text{transH5-H6a}} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cisH5-H6b}} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H5-H4}} = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H₅).

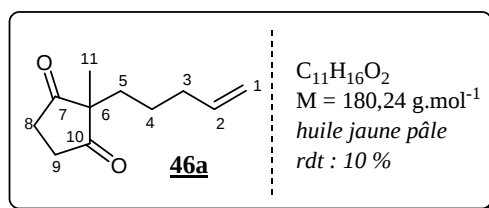
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 7,0 (C_1) ; 29,6 (C_3) ; 32,7 (C_2) ; 33,0 (C_4) ; 115,1 (C_6) ; 137,9 (C_5).

IV.1.3.2.2. Alkylations des allylcycloalcanediones 46



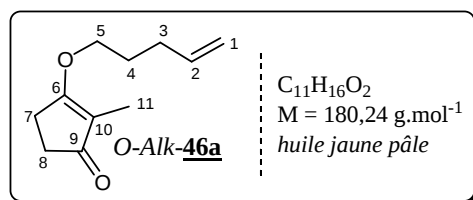
Dans un ballon (100 mL) sec sous argon sont introduits la méthylcycloalcanedione **33** ($n = 0$: 1,12 g, 10 mmol, 112,13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $n = 1$: 1,26 g, 10 mmol, 126,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) et le diméthylformamide anhydre (50 mL), puis est ajouté le carbonate de césium (3,9 g ; 12 mmol ; 325,82 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1,2 équiv.). Après agitation du mélange pendant 1 h à température ambiante sous argon, est alors additionnée une solution d'iodoalcène **45** ($m = 3$: 2,9 g, 15 mmol, 196,03 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $m = 4$: 3,2 g, 15 mmol, 210,06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1,5 équiv.) dans le diméthylformamide (5 mL). Le mélange est ensuite agité 24 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par de l'eau (50 mL), puis est ajouté de l'éther (50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO_4), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié sur gel de silice par chromatographie sur colonne (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 à 98/2).

✱ 5-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)pent-1-ène **46a**



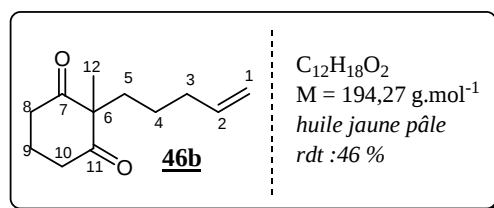
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (s, 3H, H_{11}) ; 1,19 (m, 2H, H_4) ; 1,77 (m, 2H, H_5) ; 1,88 (m, 1H, H_{9a}) ; 2,01 (m, 3H, H_{9b} et H_3) ; 2,62 (m, 4H, H_8 et H_{10}) ; 4,95 (m, 2H, H_1) ; 5,70 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,1 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18,0 (C_{11}) ; 23,9 (C_4) ; 33,7 (C_3) ; 36,9 (C_5) ; 37,9 (C_8 et C_9) ; 65,6 (C_5) ; 115,2 (C_1) ; 137,4 (C_2) ; 210,3 (C_7 et C_{11}).



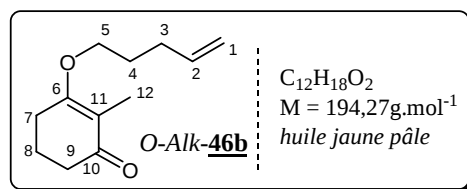
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,64 (s, 3H, H_{11}) ; 1,88 (m, 2H, H_4) ; 2,20 (m, 2H, H_3) ; 2,44 (m, 2H, H_7) ; 2,61 (m, 2H, H_8) ; 4,17 (t, $^3J_{H5-H6} = 6,1 \text{ Hz}$, 2H, H_5) ; 5,04 (m, 2H, H_1) ; 5,80 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

✱ 5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)pent-1-ène **46b**



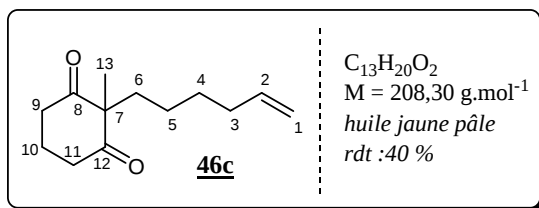
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (s, 3H, H_{12}) ; 1,21 (m, 2H, H_4) ; 1,77 (m, 2H, H_5) ; 1,88 (m, 1H, H_{9a}) ; 2,01 (m, 3H, H_{9b} et H_3) ; 2,62 (m, 4H, H_8 et H_{10}) ; 4,95 (m, 2H, H_1) ; 5,70 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,1 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ . 17,7 (C_9) ; 19,0 (C_{12}) ; 23,9 (C_4) ; 33,7 (C_3) ; 36,9 (C_5) ; 37,9 (C_8 et C_{10}) ; 65,6 (C_6) ; 115,2 (C_1) ; 137,4 (C_2) ; 210,3 (C_7 et C_{11}).



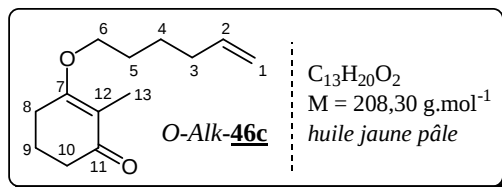
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71 (s, 3H, H_{12}) ; 1,81 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H8-H7} = ^3J_{H8-H8} = 6,5 \text{ Hz}$, 2H, H_8) ; 1,98 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 6,5 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 2,22 (td $\rightarrow$ q, $^3J_{H3-H4} = ^3J_{H3-H2} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_3) ; 2,34 (dd, $^3J_{H7-H8a} = 7,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{H7-H8b} = 6,5 \text{ Hz}$, 2H, H_7) ; 2,53 (ddd $\rightarrow$ td, $^3J_{H10-H8a} = ^3J_{H10-H8b} = 6,3 \text{ Hz}$ et $^4J_{H10-H7} = 1,6 \text{ Hz}$, 2H, H_9) ; 4,00 (t, $^3J_{H5-H6} = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, H_5) ; 5,04 (m, 2H, H_1) ; 5,80 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

🌿 **6-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)hex-1-ène 46c**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (m, 2H, H_5) ; 1,21 (s, 3H, H_{13}) ; 1,36 (m, 2H, H_4) ; 1,75 (m, 2H, H_6) ; 1,88 (m, 1H, H_{10a}) ; 2,00 (m, 3H, H_{10b} et H_3) ; 2,64 (m, 4H, H_9 et H_{11}) ; 4,93 (m, 2H, H_1) ; 5,73 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,1 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ . 17,5 (C_{10}) ; 19,0 (C_{13}) ; 24,2 (C_5) ; 29,1 (C_4) ; 33,4 (C_3) ; 37,6 (C_6) ; 38,1 (C_9 et C_{11}) ; 65,8 (C_7) ; 114,8 (C_1) ; 138,5 (C_2) ; 212,3 (C_8 et C_{12}).



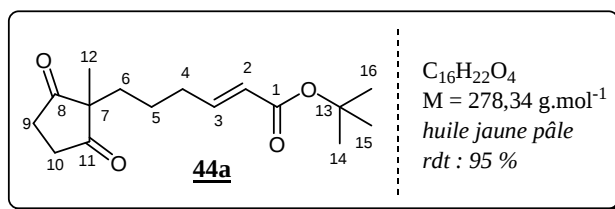
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (m, 2H, H_4) ; 1,68 (s, 3H, H_{13}) ; 1,68 (m, 2H, H_5) ; 1,95 (tt $\rightarrow$ quint., $^3J_{H9-H8} = ^3J_{H9-H10} = 6,6 \text{ Hz}$, 2H, H_9) ; 2,08 (td $\rightarrow$ q, $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 7,0 \text{ Hz}$, 2H, H_3) ; 2,32 (dd, $^3J_{H8-H9a} = 7,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{H8-H9b} = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, H_8) ; 2,53 (ddd $\rightarrow$ td, $^3J_{H10-H9a} = ^3J_{H10-H9b} = 6,3 \text{ Hz}$ et 1,6 Hz, 2H, H_{10}) ; 4,00 (t, $^3J_{H6-H5} = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, H_6) ; 5,04 (m, 2H, H_1) ; 5,80 (ddt, $^3J_{transH2-H1a} = 17,0 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH2-H1b} = 10,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{H2-H3} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (C_{13}) ; 21,1 ; 24,6 ; 25,1 ; 29,1 ; 33,3 et 36,4 ($6 \times CH_2$; C_3 , C_4 , C_5 , C_8 , C_9 , C_{10}) ; 67,7 (C_6) ; 115,1 (C_1) ; 138,3 (C_2) ; 171,6 (C_7) ; 199,0 (C_{11}).

IV.1.3.2.3. Synthèse des précurseurs 47

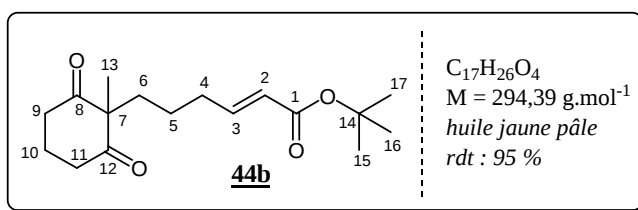
Les précurseurs ont été préparés par réaction de métathèse selon le mode opératoire décrit au paragraphe § IV.1.2.2.

✱ **(E) 6-(1-méthyl-2,5-dioxocyclopentyl)hex-2-énoate de *tert*-butyle 44a**



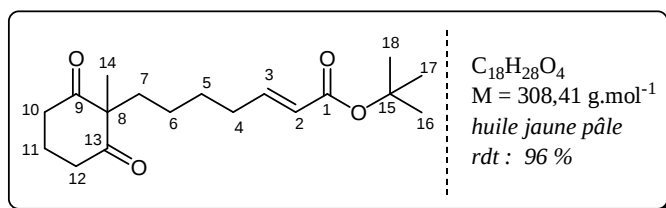
La caractérisation du produit **44a** a été décrite au paragraphe § IV.1.3.1.2.

✱ **(E) 6-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)hex-2-énoate de *tert*-butyle 44b**



La caractérisation du produit **44b** a été décrite au paragraphe § IV.1.3.1.2.

✱ (E) 7-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)hept-2-énoate de *tert*-butyle 47



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (m, 2H, H_6) ; 1,22 (s, 3H, H_{14}) ; 1,40 (m, 2H, H_5) ; 1,48 (s, 9H, H_{16} , H_{17} et H_{18}) ; 1,77 (m, 2H, H_7) ; 1,80 (m, 1H, H_{11a}) ; 1,99 (m, 1H, H_{11b}) ; 2,13 (tdd $\rightarrow$ qd, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 7,4 \text{ Hz}$ et $^4J_{H4-H2} = 1,4 \text{ Hz}$, 2H, H_4) ; 2,65 (m, 4H, H_{10} et H_{12}) ; 5,70 (dt, $^3J_{H2-H3} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{H2-H4} = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,80 (dt, $^3J_{H3-H2} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{H3-H4} = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 17,6 (C_{11}) ; 19,5 (C_{14}) ; 24,4 (C_6) ; 28,1 (C_{16} , C_{17} et C_{18}) ; 28,3 (C_5) ; 31,7 (C_5) ; 37,0 (C_7) ; 38,0 (C_{10} et C_{12}) ; 65,5 (C_8) ; 80,1 (C_{15}) ; 123,2 (C_2) ; 147,3 (C_3) ; 166,0 (C_1) ; 210,4 (C_9 et C_{13}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 309,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2975, 2935, 2868, 1693, 1650, 1456, 1425, 1367, 1284, 1257, 1151.

IV.2. Tests catalytiques

IV.2.1. Procédure générale

Procédure générale J : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire $\Rightarrow$ réactivité du système (Chap3. § II.2).

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (45 mg ; 900 g.mol^{-1} ; 5 mol %) et le *rac*-BINAP (35 mg ;

622 g.mol⁻¹ ; 5 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (coloration jaune citron). Le phénylsilane (150 µL ; 1,2 mmol ; d = 0,878 ; 108,22 g.mol⁻¹ ; 1,2 équiv.) est ensuite ajouté suivi par une solution d'ester α,β -insaturé **36a** (252 mg ; 1,0 mmol ; 252 g.mol⁻¹) dans le toluène (1 mL). Une élévation de la température a été observée après quelques minutes. Après agitation à température ambiante sous argon pendant 1 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 × 2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash.

Procédure générale J₁ : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire en présence de complexe de Stryker ([PPh₃CuH]₆) (Chap3. § II.2).

Dans un Schlenk préalablement séché dans une étuve muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, est introduit le complexe de Stryker (312 mg ; 0,97 mmol ; 1956 g.mol⁻¹ ; 1 équiv.). Après avoir purgé le Schlenk par 3 cycles vide-argon, 10 mL de toluène dégazé sont ajoutés. Une solution d'ester α,β -insaturé **36a** (240 mg ; 0,97 mmol ; 252 g.mol⁻¹) dans le toluène (1 mL) est alors ajoutée à température ambiante. Après 2 h de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 × 2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de

chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le rapport diastéréoisomérique a été déterminé par GC.

Procédure générale J₂ : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire en présence de complexe de Wilkinson ($[(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}]$) (Chap3. § II.2).

Dans un Schlenk préalablement séché dans une étuve muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, est introduit le complexe de Wilkinson (3,0 mg ; 0,03 mmol ; 824 g.mol^{-1} ; 3 mol %). Après avoir purgé le Schlenk par 3 cycles vide-argon, 5 mL de toluène dégazé sont ajoutés. Après agitation à température ambiante, sont alors ajoutés successivement le triéthylsilane (320 mL ; 2,0 mmol ; 116,28 g.mol^{-1} ; $d = 0,728$; 2,0 équiv.) suivi par une solution d'ester α,β -insaturé **36a** (252 mg ; 1,0 mmol ; 252 g.mol^{-1}) dans le toluène (1 mL). Après 2 h de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3×2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le rapport diastéréoisomérique a été déterminé par GC.

Procédure générale K : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire $\Rightarrow$ *influence de la température ($0^\circ\text{C} \rightarrow -80^\circ\text{C}$)* (Chap3. § III.).

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (9,0 mg ; 900 g.mol^{-1} ; 1 mol %) et le *rac*-BINAP (7,5 mg ; 622 g.mol^{-1} ; 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (coloration

jaune citron). Le phénylsilane (150 μL ; 1,2 mmol ; $d = 0,878$; $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$; 1,2 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement du milieu réactionnel, est alors additionnée une solution d'ester α,β -insaturé **36a** (252 mg ; 1,0 mmol ; 252 g.mol^{-1}) dans le toluène (1 mL). Après agitation sous argon pendant 2 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec $3 \times 2 \text{ mL}$ d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le rapport diastéréoisomérique a été déterminé par GC.

Procédure générale L : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire $\Rightarrow$ *criblage de ligands* (Chap3. § III.1. et III.2).

Le criblage de ligand a été réalisé dans en tubes de carousel.

Dans un tube sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (3,8 mg ; 900 g.mol^{-1} ; 1 mol %) et le *ligand chiral* (1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (80 μL ; 0,6 mmol ; $d = 0,878$, $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$, 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement du mélange réactionnel, est ensuite ajoutée une solution d'ester α,β -insaturé **36a** (1,6 mL ; solution à 0,24 M ; 0,4 mmol). Après 2 h de réaction, un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé et est traité selon la procédure décrite au §I.4. Les différents échantillons sont ensuite injectés en GC chirale afin de déterminer les conversions et les diverses sélectivités.

Procédure générale L : réaction domino de réduction–aldolisation intramoléculaire $\Rightarrow$ *test des substrats* (Chap3. § IV.2.).

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (9,0 mg ; 1 mol %) et le ligand TANIAPHOS T003-1 **L29** (8,6 mg ; 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (10 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (180 μL ; 1,4 mmol ; $d = 0,878$; $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$; 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement du milieu réactionnel à -50°C sous argon, est alors additionnée une solution d'ester α,β -insaturé (1,0 mmol) dans le toluène (1 mL). Après agitation sous argon pendant 2 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 3M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec $3 \times 2 \text{ mL}$ d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le rapport diastéréoisomérique a été déterminé par GC. Puis les produits bruts ont été purifiés sur gel de silice.

IV.2.2. Déterminations des configurations et des sélectivités

Tous les composés bicycliques ont été synthétisés sous leurs formes racémiques selon la **procédure générale J**. les rapports diastéréo-isomériques et les excès énantiomériques ont été déterminés en GC chirale par comparaison avec les mélanges racémiques correspondants.

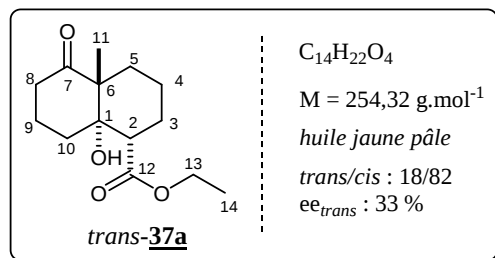
Les configurations relatives ont été déterminées en RMN ^1H et par des expériences nOe.

La configuration absolue du composé **37a** a été déterminée par mesure du pouvoir rotatoire du composé **30a** éliminé correspondant en comparaison avec celui obtenu dans la littérature.^{163, 174}



IV.2.3. Descriptions des produits

2-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-6-méthylbicyclo[4,4,0]-décane-7-one **37a**



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (s, 3H, H_{11}) ; 1,25 (t, $^3J_{H14-H13} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_{14}) ; 1,54 (m, 3H, H_4 et H_{10a}) ; 1,62 (m, 3H, H_{3a} , H_{5a} et H_{9a}) ; 1,90 (m, 3H, H_{3b} , H_{5b} et H_{9b}) ; 2,24 (m, 2H, H_{8a} et H_{10b}) ; 2,45 (dd, $^3J_{ax-ax} = 12,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 3,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 2,57 (ddd, $^2J_{H8a-H8b} = 15,5 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 7,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 3,90 (sl, 1H, OH) ; 4,16 (q, $^3J_{H13-H14} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_{13}).

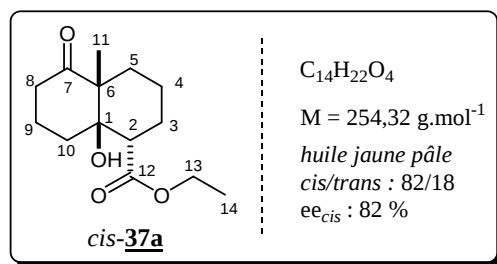
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (C_{14}) ; 19,2 (C_9) ; 21,6 (C_{11}) ; 22,5, 25,5 et 28,9 (C_3 , C_4 et C_5) ; 32,4 (C_{10}) ; 36,4 (C_8) ; 47,2 (C_2) ; 54,1 (C_6) ; 60,9 (C_{13}) ; 74,0 (C_1) ; 176,2 (C_{12}) ; 213,3 (C_7).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 255,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3498, 2974, 2937, 2873, 1704, 1463, 1392, 1311, 1230, 1110.

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 16,41 min et 16,80 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (s, 3H, H_{11}) ; 1,29 (t, $^3J_{\text{H}14-\text{H}13} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_{14}) ; 1,51 (m, 2H, H_{5a} et H_{10a}) ; 1,59 (m, 3H, H_{3a} , H_{4a} et H_{9a}) ; 1,88 (m, 2H, H_{3b} , H_{10b}) ; 2,10 (m, 2H, H_{4b} et H_{9b}) ; 2,29 (m, 2H, H_{5b} et H_{8a}) ; 2,58 (ddd, $^2J_{\text{H}8a-\text{H}8b} = 15,0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax-ax}} = 14,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 2,79 (dd, $^3J_{\text{ax-ax}} = 12,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 4,1 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,49 (sl, 1H, OH) ; 4,20 (q, $^3J_{\text{H}13-\text{H}14} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_{13}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (C_{14}) ; 14,7 (C_{11}) ; 19,9 (C_9) ; 20,2 et 25,0 (C_3 et C_4) ; 28,3 (C_5) ; 34,1 (C_{10}) ; 36,9 (C_8) ; 48,5 (C_2) ; 54,4 (C_6) ; 61,1 (C_{13}) ; 73,3 (C_1) ; 174,3 (C_{12}) ; 214,3 (C_7).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255,1$.

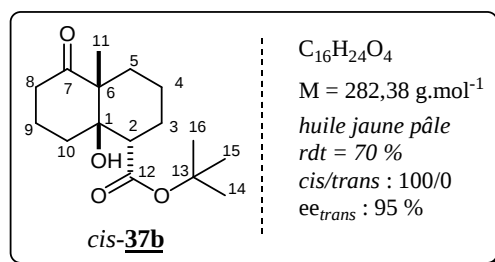
IR (film, cm^{-1}) ν 3487, 2950, 2939, 2873, 1728, 1703, 1465, 1450, 1392, 1313, 1257, 1135.

HRMS (EI +).

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 34,89 min et 35,30 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

✱ 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-hydroxy-6-méthylbicyclo-[4,4,0]-
décan-7-one **37b**



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (s, 3H, H₁₁) ; 1,35 (m, 1H, H_{10a}) ; 1,49 (m, 9H, H₁₄, H₁₅ et H₁₆) ; 1,60-1,75 (m, 2H, H_{3a} et H_{9a}) ; 1,84-1,95 (m, 5H, H_{3b}, H_{4a}, H_{5a}, H_{9b}, H_{10a}) ; 2,17-2,33 (m, 3H, H_{4b}, H_{5b}, H_{8a}) ; 2,57 (ddd $\rightarrow$ td, ²*J*_{H_{8a}-H_{8b}} = ³*J*_{ax-ax} = 13,9 Hz et ³*J*_{ax-éq} = 6,8 Hz, 1H, H_{8b}) ; 2,71 (dd, ³*J*_{ax-ax} = 12,3 Hz et ³*J*_{ax-éq} = 4,0 Hz, 1H, H₂) ; 3,72 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (C₁₁) ; 20,0 et 20,1 (C₄ et C₉) ; 25,1 (C₃) ; 28,1 (C₁₄, C₁₅ et C₁₆) ; 28,2 (C₅) ; 34,1 (C₁₀) ; 36,9 (C₈) ; 48,8 (C₂) ; 54,5 (C₆) ; 82,2 (C₁₃) ; 73,3 (C₁ et C₆) ; 173,6 (C₁₂) ; 214,5 (C₇).

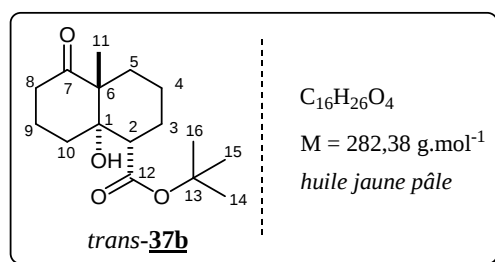
MS (+CI) : [M+H]⁺ = 283,3.

IR (film, cm⁻¹) ν 3487, 2958, 2929, 1707, 1429, 1367, 1151, 1058.

HRMS (EI +).

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 25,15 min et 26,01 min.

[α]_D²⁰

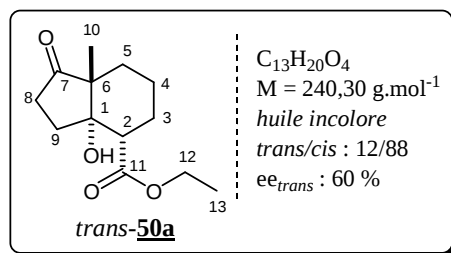


Produit minoritaire isolé lors de la préparation du composé **37b** racémique.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (s, 3H, H_{11}) ; 1,32-1,39 (m, 2H) ; 1,46 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,46-1,56 (m, 2H) ; 1,62-1,73 (m, 2H) ; 1,83-1,97 (m, 2H) ; 2,16-2,29 (m, 2H, dont H_{8a}) ; 2,29-2,35 (dd, $^3J_{ax-ax} = 12,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 3,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 2,52-2,65 (ddd, $^2J_{\text{H}_{8a}-\text{H}_{8b}} = 15,7 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 13,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 7,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 4,03 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 21,6 (C_{11}) ; 19,2, 22,5, 25,5 et 28,6 ($4 \times \text{CH}_2$) ; 28,8 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 32,4 (CH_2) ; 36,5 (C_8) ; 48,2 (C_2) ; 55,1 (C_6) ; 74,0 (C_1) ; 72,3 (C_{13}) ; 174,2 (C_{12}) ; 210,3 (C_7).

 2-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-6-méthylbicyclo[4,3,0]-nonane-7-one 50a



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 3H, H_{10}) ; 1,30 (t, $^3J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{12}} = 7,3 \text{ Hz}$, 3H, H_{13}) ; 1,25-1,42 (m, 2H, H_{3a} et H_{4a}) ; 1,55-1,80 (m, 2H, H_{4b} et H_{5a}) ; 1,80-2,00 (m, 3H, H_{3b} , H_{5b} et H_{9a}) ; 2,05-2,28 (m, 3H, H_{8a} , H_{9b} et H_2) ; 2,57 (m, 1H, H_{8b}) ; 3,90 (sl, 1H, OH) ; 4,20 (q, $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{13}} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_{12}).

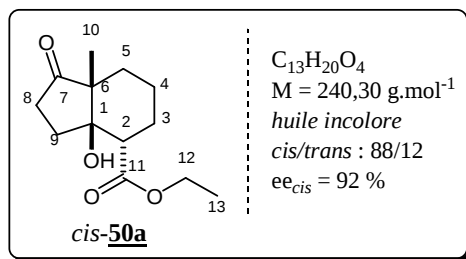
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (C_{13}) ; 18,9 (C_{10}) ; 22,1 (C_4) ; 25,1 (C_5) ; 28,6 (C_3) ; 31,2 (C_9) ; 34,3 (C_8) ; 47,7 (C_2) ; 53,6 (C_6) ; 61,1 (C_{12}) ; 74,0 (C_1) ; 176,0 (C_{11}) ; 218,1 (C_7).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3467, 2970, 2935, 1728, 1708, 1448, 1371, 1352, 1197.

GC chirale : four 155°C, débit = 1,2 mL/min tr = 13,75 min et 14,14 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +75,0$ (c = 2,0 dans CH_2Cl_2).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (s, 3H, H_{10}) ; 1,30 (t, $^3J_{H13-H12} = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, H_{13}) ; 1,25-1,32 (m, 2H, H_{4a} et H_{5a}) ; 1,45-1,70 (m, 3H, H_{3a} , H_{4b} et H_{5b}) ; 1,84-1,93 (ddd, $^2J_{H8a-H8b} = 13,4 \text{ Hz}$, $^3J_{trans} = 10,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{cis} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{9a}) ; 2,03-2,11 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,18-2,34 (m, 1H, H_{9b}) ; 2,41-2,48 (m, 2H, H_8) ; 2,67 (dd, $^3J_{ax-ax} = 12,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,39 (sl, 1H, OH) ; 4,21 (q, $^3J_{H12-H13} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,8 (C_{10}) ; 14,2 (C_{13}) ; 20,1 (C_4) ; 25,8 (C_3) ; 27,7 (C_9) ; 31,9 (C_5) ; 32,8 (C_8) ; 47,5 (C_2) ; 53,5 (C_6) ; 61,1 (C_{12}) ; 79,4 (C_1) ; 174,0 (C_{11}) ; 219,9 (C_7).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 241,3$.

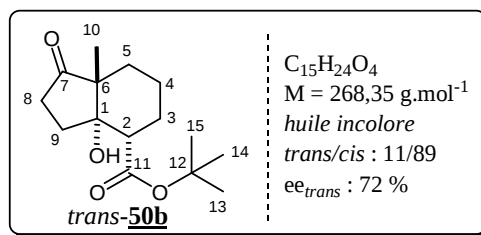
IR (film, cm^{-1}) ν 3467, 2970, 2935, 1728, 1708, 1448, 1371, 1352, 1197.

HRMS (EI +).

GC chirale : four 155°C, débit = 1,2 mL/min tr = 26,58 min et 29,65 min.

$[\alpha]_D^{20} +82,4$ ($c = 3,4$ dans CH_2Cl_2).

2-*tert*-butoxycarbonyl-1-hydroxy-6-méthylbicyclo-[4,3,0]-nonane-7-one 50b



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (s, 3H, H_{10}) ; 1,25-1,42 (m, 2H, H_{3a} et H_{4a}) ; 1,43 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,55-1,80 (m, 2H, H_{4b} et H_{5a}) ; 1,80-2,00 (m, 3H, H_{3b} ,

H_{5b} et H_{9a}) ; 2,05-2,28 (m, 3H, H_{8a}, H_{9b} et H₂) ; 2,57 (m, 1H, H_{8b}) ; 4,00 (sl, 1H, OH).

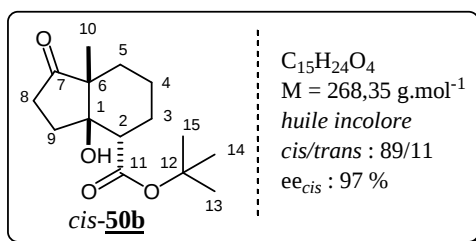
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 17,1 (C₁₀) ; 20,7 (C₄) ; 25,1 (C₅) ; 28,1 (C₁₃, C₁₄ et C₁₅) ; 28,7 (C₃) ; 31,2 (C₉) ; 34,3 (C₈) ; 48,3 (C₂) ; 53,6 (C₆) ; ; 80,2 (C₁) ; 82,2 (C₁₂) ; 175,6 (C₁₁) ; 218,3 (C₇).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 269,4.

IR (film, cm⁻¹) ν 3460, 2972, 2930, 1724, 1705, 1456, 1431, 1367, 1247.

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 14,10 min et 14,33 min.

$[\alpha]_D^{20}$ +8,7 (c = 2,3 dans CH₂Cl₂).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 3H, H₁₀) ; 1,30 (m, 2H, H₅) ; 1,40-1,52 (m, 2H, H_{3a} et H_{4a}) ; 1,49 (s, 9H, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1,64-1,68 (m, 1H, H_{4b}) ; 1,82-1,91 (ddd, ²J_{H_{8a}-H_{8b}} = 13,3 Hz, ³J_{trans} = 8,6 Hz et ³J_{cis} = 2,1 Hz, 1H, H_{9a}) ; 1,97-2,04 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,17-2,26 (m, 1H, H_{9b}) ; 2,41-2,49 (m, 2H, H₈) ; 2,58 (dd, ³J_{ax-ax} = 12,4 Hz et ³J_{ax-éq} = 4,5 Hz, 1H, H₂) ; 3,59 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 12,9 (C₁₀) ; 20,1 (C₄) ; 25,9 (C₃) ; 27,7 (C₉) ; 28,1 (C₁₃, C₁₄ et C₁₅) ; 32,0 (C₅) ; 32,8 (C₈) ; 48,0 (C₂) ; 53,5 (C₆) ; 79,4 (C₁₂) ; 82,2 (C₁) ; 173,3 (C₁₁) ; 220,1 (C₇).

MS (+CI) : [M+H]⁺ = 269,4.

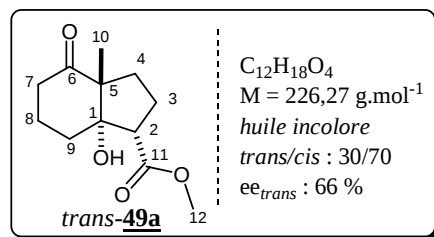
IR (film, cm⁻¹) ν 3460, 2972, 2930, 1724, 1705, 1456, 1431, 1367, 1247.

HRMS (EI +)

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 15,85 min et 16,82 min.

$[\alpha]_D^{20}$ +111,3 (c = 8,0 dans CH₂Cl₂).

🌱 2-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-5-méthylbicyclo[4,3,0]-
nonane-6-one **49a**



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 3H, H_{10}) ; 1,51-1,62 (m, 3H, H_{4a} , H_{8a} et H_{9a}) ; 1,89-2,01 (m, 5H, H_3 , H_{4b} , H_{8b} et H_{9b}) ; 2,23-2,30 (m, 1H, H_{7a}) ; 2,49-2,65 (ddd, $^2J_{H_{7a}-H_{8b}} = 15,3 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 13,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-eq} = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{7b}) ; 2,61-2,67 (dd $\rightarrow$ t, $^3J_{trans} = ^3J_{cis} = 9,9 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,60 (sl, 1H, OH) ; 3,70 (s, 3H, H_{12}).

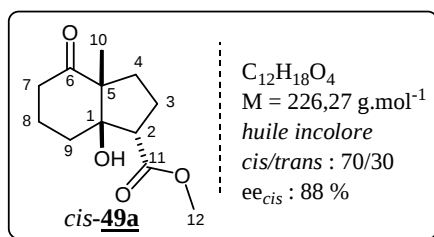
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 15,2 (C_{10}) ; 20,2, 23,9, 29,6 et 30,5 (C_3 , C_4 , C_8 et C_9) ; 36,7 (C_7) ; 47,6 (C_2) ; 52,0 (C_{12}) ; 61,7 (C_5) ; 83,5 (C_1) ; 175,3 (C_{11}) ; 212,7 (C_6).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 227,2$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3508, 2950, 1730, 1697, 1431, 1247, 1134.

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 9,85 min et 10,21 min.

$[\alpha]_D^{20}$ (c = dans CH_2Cl_2).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (s, 3H, H_{10}) ; 1,51-1,59 (m, 2H, H_{8a} et H_{9a}) ; 1,25-1,32 (m, 2H, H_{4a} et H_{8b}) ; 1,83-1,94 (m, 2H, H_{4b} et H_{9b}) ; 1,97-2,07 (m, 1H, H_{3a}) ; 2,09-2,19 (m, 1H, H_{3b}) ; 2,31-2,39 (m, 1H, H_{7b}) ; 2,48-2,60 (ddd, $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15,3 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 13,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-eq} = 6,1 \text{ Hz}$, 1H, H_{7b}) ; ; 3,12 (dd, $^3J_{trans} = 10,1 \text{ Hz}$ et $^3J_{cis} = 9,2 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,39 (sl, 1H, OH) ; 3,76 (s, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,0 (C_{10}) ; 20,6, 21,4, 29,7 et 30,9 (C_3 , C_4 , C_5 et C_9) ; 36,8 (C_7) ; 51,9 (C_2) ; 53,5 (C_{12}) ; 58,3 (C_5) ; 85,3 (C_1) ; 173,3 (C_{11}) ; 212,8 (C_7).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 227,2$.

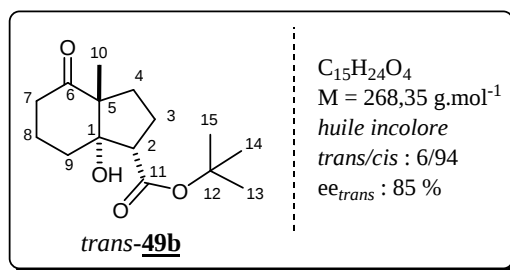
IR (film, cm^{-1}) ν 3508, 2950, 1730, 1697, 1431, 1247, 1134.

HRMS (EI +).

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 18,70 min et 19,70 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43,8$ (c = 4,0 in CH_2Cl_2).

 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-hydroxy-5-méthylbicyclo-[4,3,0]-nonane-6-one 49b



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (s, 3H, H_{10}) ; 1,45 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,50-1,60 (m, 4H, H_4 , H_9) ; 1,84-1,93 (m, 2H, H_{3a} et H_{8a}) ; 1,94-2,04 (m, 2H, H_{3b} et H_{8b}) ; 2,22-2,29 (m, 1H, H_{7a}) ; 2,36 (sl, 1H, OH) ; 2,49-2,56 (dd→t, $^3J_{\text{trans}} = ^3J_{\text{cis}} = 9,9 \text{ Hz}$, 1H, H_{2a}). 2,54-2,66 (ddd, $^2J_{\text{H}_{7a}-\text{H}_{7b}} = 13,2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax-ax}} = 7,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-eq}} = 5,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{7a}) ;

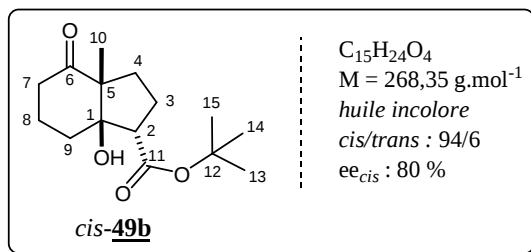
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,1 (C_{10}) ; 21,7, 22,3, (C_3 et C_8) ; 28,1 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 31,7 (C_9) ; 32,4 (C_4) ; 35,6 (C_7) ; 51,8 (C_2) ; 57,3 (C_5) ; 80,7 (C_{11}) ; 82,1 (C_1) ; 171,0 (C_{11}) ; 214,1 (C_6).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3519, 2972, 2941, 1724, 1704, 1456, 1429, 1367, 1147.

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 14,68 min et 15,29 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22,5$ (c = 2,0 dans CH_2Cl_2).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (s, 3H, H_{10}) ; 1,43 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,55 (m, 2H, H_{4a} et H_{9a}) ; 1,75-1,85 (m, 3H, H_{4a} , H_{8a} et H_{9b}) ; 1,90-2,13 (m, 3H, H_3 et H_{8a}) ; 2,24-2,31 (m, 1H, H_{7a}) ; 2,36 (sl, 1H, OH) ; 2,46 (ddd, $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15,3 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 13,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-eq} = 6,1 \text{ Hz}$, 1H, H_{7a}) ; 3,01 (dd, $^3J_{trans} = 10,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{cis} = 9,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{2a}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,1 (C_{10}) ; 20,7 (C_3) ; 21,2 (C_8) ; 28,2 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 30,7 (C_9) ; 33,4 (C_4) ; 36,9 (C_7) ; 53,8 (C_2) ; 58,3 (C_5) ; 81,7 (C_{11}) ; 85,1 (C_1) ; 172,0 (C_{11}) ; 213,1 (C_6).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 269,4$.

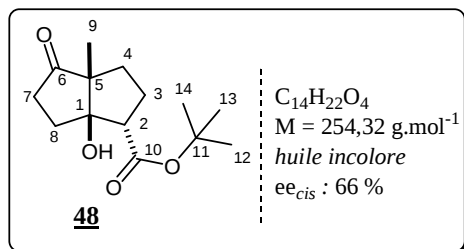
IR (film, cm^{-1}) ν 3519, 2972, 2941, 1724, 1704, 1456, 1429, 1367, 1147.

HRMS (EI +).

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min tr = 26,03 min et 26,84 min.

$[\alpha]_D^{20} +25,0$ ($c = 1,2$ dans CH_2Cl_2).

 2-tert-butoxycarbonyl-1-hydroxy-5-méthylbicyclo-[3,3,0]-octane-6-one 48



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (s, 3H, H_9) ; 1,50 (s, 9H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 1,53-1,59 (m, 1H, H_{3a}) ; 1,76-1,99 (m, 5H, H_{3b} , H_4 , et H_8) ; 2,35-2,44 (m, 1H, H_{7a}) ;

2,241-2,61 (m, 1H, H_{7b}) ; 2,73 (sl, 1H, OH) ; 2,95 (dd, $^3J_{trans} = 9,7$ Hz et $^3J_{cis} = 9,4$ Hz, 1H, H₂).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,7 (C₉) ; 23,2 (C₃) ; 28,2 (C₁₂, C₁₃ et C₁₄) ; 30,7 (C₈) ; 33,2 (C₄) ; 35,5 (C₇) ; 54,0 (C₂) ; 58,4 (C₅) ; 81,8 (C₁₁) ; 87,6 (C₁) ; 171,9 (C₁₁) ; 220,6 (C₆).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 3519, 2972, 2941, 1724, 1704, 1456, 1429, 1367, 1147.

HRMS (EI +)

GC chirale : four 170°C, débit = 1,2 mL/min tr = 9,64 min et 10,05 min.

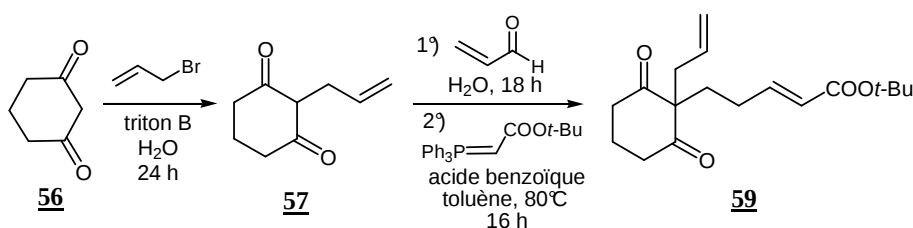
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62,5$ (c = 2,0 dans CH_2Cl_2).

V. Formation de composés tricycliques

V.1. Synthèse des précurseurs 53 et 54

V.1.1. Synthèse de l'intermédiaire 59

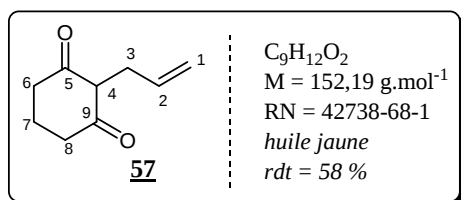
L'ester α,β -insaturé 59 a été préparé en 3 étapes selon des modes opératoires décrits dans la littérature.^{131, 60, 124}



🌿 Synthèse du 2-allylcyclohexane-1,3-dione 57

A une solution de cyclohexane-1,3-dione (5,6 g ; 50 mmol, $112,13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) dans l'eau (25 mL) est ajoutée une solution d'hydroxyde de benzyltriéthylamonium dans le méthanol (Triton B : solution à 40 % en masse ; 20,9 g ; 50 mmol ; $167,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1,0 équiv.). Le bromure d'allyle (5,2 mL ; 60 mmol ; $120,98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 1,398$; 1,2 équiv.) est ensuite additionné à température ambiante. Après agitation du mélange pendant 16 h, celui-ci est filtré puis le filtrat est extrait avec du dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 fois), puis sont séchées (MgSO_4), filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est repris avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0,5M ; 10 mL), est lavé avec de l'éther ($3 \times 10 \text{ mL}$). La phase aqueuse est ensuite neutralisée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,5M ; 10 mL) puis est extraite avec de l'éther ($3 \times 10 \text{ mL}$). Les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO_4), filtrées et évaporées sous

pression réduite. L'huile jaune obtenue est utilisée telle quelle pour l'étape suivante (4,4 g ; 58 %).



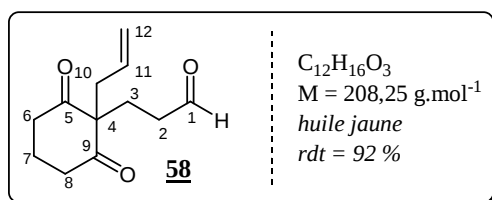
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,97 (m, 2H, H_7) ; 2,44 (m, 4H, H_6 et H_8) ; 2,64 (m, 1H, H_4) ; 3,14 (m, 2H, H_3) ; 5,15 (m, 2H, H_1) ; 5,85 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20,6 (C_7) ; 26,2 (C_3) ; 40,0 (C_6 et C_8) ; 65,3 (C_4) ; 116,7 (C_1) ; 136,1 (C_2) ; 204,1 (C_5 et C_9).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 153,2$.

🌿 Synthèse du 3-(1-allyl-2,6-dioxocyclohexyl)propanal **58**

Mode opératoire identique qu'au paragraphe § IV.1.1.3.



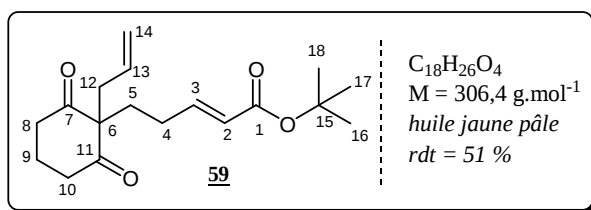
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11 (m, 2H, H_7) ; 2,32 (m, 4H, H_3 et H_{10}) ; 2,51 (m, 2H, H_2) ; 2,63 (m, 4H, H_6 et H_8) ; 5,00 (m, 2H, H_{12}) ; 5,68 (m, 1H, H_{11}) ; 9,67 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,5 (C_7) ; 27,2 (C_3) ; 37,8 (C_6 et C_8) ; 39,3 (C_2) ; 41,5 (C_{10}) ; 65,0 (C_4) ; 120,0 (C_{12}) ; 132,0 (C_{13}) ; 201,0 (C_1) ; 209,8 (C_5 et C_9).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 209,3$.

✱ Synthèse du (E) 5-(1-allyl-2,6-dioxocyclohexyl)pent-2-
énoate de *tert*-butyle 59

Le composé 59 a été synthétisé selon le mode opératoire décrit au paragraphe IV.1.1.4.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H, H_{16} , H_{17} et H_{18}) ; 1,93 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_9) ; 2,47 (d, $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 7,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{12}) ; 2,60 (t, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 4H, H_8 et H_{10}) ; 5,06 (m, 2H, H_{14}) ; 5,55 (ddt, $^3J_{transH_{13}-H_{14a}} = 16,7 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH_{13}-H_{14b}} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{H_{13}-H_{12}} = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{13}) ; 5,70 (dt, $^3J_{H_2-H_3} = 15,6 \text{ Hz}$, $^4J_{H_2-H_4} = 1,4 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 6,70 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 15,6 \text{ Hz}$, $^3J_{H_3-H_4} = 6,1 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

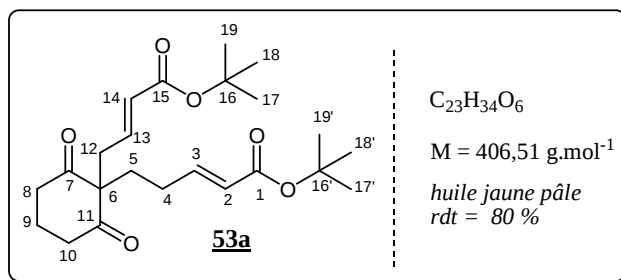
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16,8 (C_9) ; 27,4 (C_4) ; 28,1 (C_{16} , C_{17} et C_{18}) ; 32,9 (C_5) ; 39,3 (C_8 et C_{10}) ; 41,5 (C_{12}) ; 68,2 (C_6) ; 80,2 (C_{16}) ; 119,6 (C_{14}) ; 123,6 (C_2) ; 131,9 (C_{13}) ; 146,1 (C_3) ; 165,7 (C_1) ; 209,9 (C_7 et C_{11}).

MS (+CI) : $[M+H]^+ =$.

V.1.2. Synthèse de l'intermédiaire 53a

Le composé 53a a été obtenu par réaction de métathèse décrit au paragraphe IV.1.2.2.

✱ (E) 5- [1- ((E)-4- *tert*-butoxy-4- oxobut-2- ènyl)-2,6-dioxocyclohexyl]pent-2-énoate de *tert*-butyle **53a**



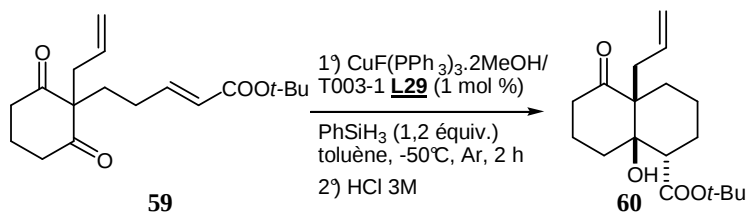
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 et 1,47 ($2 \times s$, $2 \times 9H$, H_{17} , $H_{17'}$, H_{18} , $H_{18'}$, H_{19} et $H_{19'}$) ; 1,9 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_9) ; 2,62 (m, 6H, H_8 , H_{10} et H_{12}) ; 5,06 (m, 2H, H_{14}) ; 5,71 (dt, $^3J_{H_2-H_3} = 15,6 \text{ Hz}$, $^4J_{H_2-H_4} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 5,73 (dt, $^3J_{H_{14}-H_{13}} = 15,5 \text{ Hz}$, $^4J_{H_{14}-H_{12}} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{14}) ; 6,53 (dt, $^3J_{H_{13}-H_{14}} = 15,5 \text{ Hz}$, $^4J_{H_{13}-H_{12}} = 7,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{13}) ; 6,71 (dt, $^3J_{H_3-H_2} = 15,6 \text{ Hz}$, $^3J_{H_3-H_4} = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16,8 (C_9) ; 27,1 (C_4) ; 28,1 (C_{17} , C_{18} , C_{19} , $C_{17'}$, $C_{18'}$ et $C_{19'}$) ; 34,3 (C_5) ; 37,3 (C_{12}) ; 39,1 (C_8 et C_{10}) ; 67,7 (C_6) ; 80,3 et 80,5 (C_{16} et $C_{16'}$) ; 124,1 (C_2) ; 127,1 (C_{14}) ; 140,1 (C_{13}) ; 145,3 (C_3) ; 163,4 et 165,6 (C_1 et C_{15}) ; 209,1 (C_7 et C_{11}).

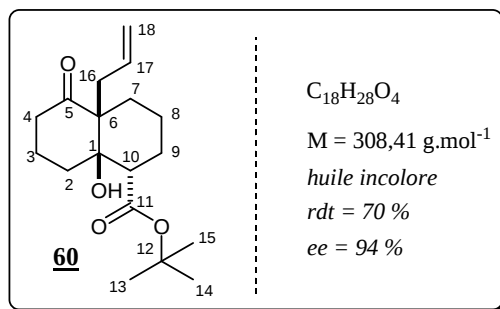
MS (+CI) : $[M+H]^+ =$.

V.1.3. Synthèse du bicyclic **54a**

Le composé **60** a été obtenu selon la **procédure générale L** décrite au paragraphe IV.2.1.



✱ **6-allyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-1-hydroxybicyclo[4,4,0]-
décan-7-one 60**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,48-1,66 (m, 5H, H_{3a} , H_7 et H_8) ; 1,70-2,00 (m, 3H, H_{2a} , H_{3b} et H_{9a}) ; 2,03-2,10 (m, 2H, H_{2b} et H_{9b}) ; 2,10-2,20 (m, 2H, H_{4a} et H_{16a}) ; 2,65 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{H_{4b}-H_{4a}} = ^3J_{ax-ax} = 13,9 \text{ Hz}$, et $^3J_{ax-éq} = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 2,79 (dd, $^3J_{ax-ax} = 13,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 4,3 \text{ Hz}$, 1H, H_{10}) ; 2,89 (m, 1H, H_{16b}) ; 3,70 (sl, 1H, OH) ; 5,02 (m, 2H, H_{18}) ; 5,98 (dtd, $^3J_{transH_{17}-H_{18a}} = 17,2 \text{ Hz}$, $^3J_{H_{17}-H_{16}} = 9,9 \text{ Hz}$ et $^3J_{cisH_{17}-H_{18b}} = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,5, 20,8 et 24,9 (C_3 , C_8 et C_9) ; 28,1 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 28,7 et 29,7 (C_2 et C_7) ; 33,1 (C_{16}) ; 37,5 (C_4) ; 48,7 (C_{10}) ; 56,8 (C_6) ; 78,3 (C_1) ; 82,3 (C_{12}) ; 116,2 (C_{18}) ; 136,9 (C_{17}) ; 173,5 (C_{11}) ; 213,8 (C_5).

MS (+CI) : $[M+H]^+ =$.

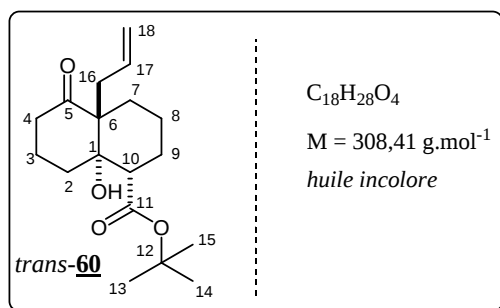
IR (film, cm^{-1}) ν .

HRMS (EI +).

GC chirale : four 160°C, débit = 1,2 mL/min, tr = 48,65 min et 49,84 min.

$[\alpha]_D^{20}$ (c = in CH_2Cl_2).

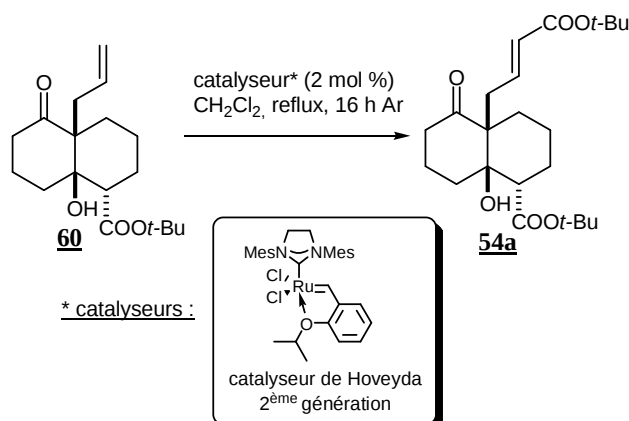
Le composé *trans*-**60** a été isolé lors de la synthèse en racémique de **60** selon la procédure générale J.



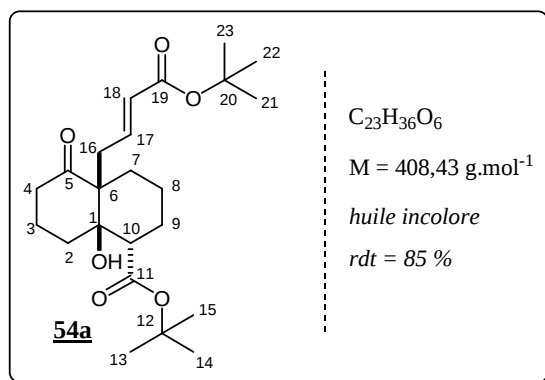
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 1,44-1,66 (m, 5H, H_{3a} , H_{2a} , H_{9a} et H_8) ; 1,85-2,00 (m, 2H, H_{3b} et H_{9b}) ; 2,10 (m, 2H, H_7) ; 2,24-2,31 (m, 3H, H_{2b} , H_{4a} et H_{10}) ; 2,45-2,52 (m, 2H, H_{4b} et H_{16a}) ; 2,67 (dd, $^3J_{ax-ax} = 14,4 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{16b}) ; 4,07 (sl, 1H, OH) ; 5,00 (m, 2H, H_{18}) ; 5,98 (ddt, $^3J_{transH13-H14a} = 16,7 \text{ Hz}$, $^3J_{cisH13-H14b} = 10,3 \text{ Hz}$ et $^3J_{H13-H12} = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19,4 (C_3) ; 21,3 (C_8) ; 25,1 (C_9) ; 26,1 (C_7) ; 28,0 (C_{13} , C_{14} et C_{15}) ; 32,4 (C_2) ; 37,6 (C_4) ; 38,9 (C_{16}) ; 48,0 (C_{10}) ; 57,7 (C_6) ; 74,6 (C_1) ; 81,9 (C_{12}) ; 117,9 (C_{18}) ; 132,7 (C_{17}) ; 175,7 (C_{11}) ; 211,5 (C_5).

Le composé **54a** a été obtenu par métathèse selon le mode opératoire décrit au paragraphe IV.1.2.2. en présence de 1,5 mol % catalyseur de Hoveyda de seconde génération (9 mg, $626,63 \text{ g.mol}^{-1}$).



✱ 2-*tert*-butoxycarbonyl-6-[(*E*)-4-*tert*-butoxy-4-oxobut-2-
-ènyl]- 1-hydroxybicyclo[4,4,0]-décan-7-one **54a**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,39 et 1,48 ($2 \times s$, $2 \times 9\text{H}$, H_{13} , H_{14} , H_{15} , H_{21} , H_{22} et H_{23}) ; 1,50-1,60 (m, 3H, H_{3a} , H_8) ; 1,70-1,80 (m, 3H, H_{2a} , H_{7a} et H_{9a}) ; 1,95-2,10 (m, 3H, H_{3b} , H_{7b} et H_{9b}) ; 2,15-2,25 (m, 3H, H_{2b} , H_{4a} et H_{16a}) ; 2,65 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{\text{H}4b-\text{H}4a} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 14,0 \text{ Hz}$, et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 2,70 (dd, $^3J_{\text{ax-ax}} = 12,7 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 4,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{10}) ; 2,95 (dd, $^2J_{\text{H}16b-\text{H}6a} = 14,7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}16b-\text{H}17} = 4,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{16b}) ; 3,75 (sl, 1H, OH) ; 5,70 (d, $^3J_{\text{transH}18-\text{H}17} = 16,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{18}) ; 6,91 (ddd, $^3J_{\text{transH}17-\text{H}18a} = 16,0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}17-\text{H}16a} = 5,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}17-\text{H}16b} = 4,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,7 et 20,7 (C_3 et C_8) ; 24,7 (C_9) ; 28,2 et 28,1 (C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{21} , C_{22} et C_{23}) ; 28,6 et 29,8 (C_2 et C_7) ; 31,2 (C_4) ; 37,4 (C_{16}) ; 48,6 (C_{10}) ; 57,1 (C_6) ; 78,2 (C_1) ; 79,9 (C_{20}) ; 82,5 (C_{12}) ; 124,7 (C_{18}) ; 146,5 (C_{17}) ; 165,9 (C_{19}) ; 173,4 (C_{11}) ; 213,0 (C_5).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,5$.

IR (film, cm^{-1}) ν .

HRMS (EI +).

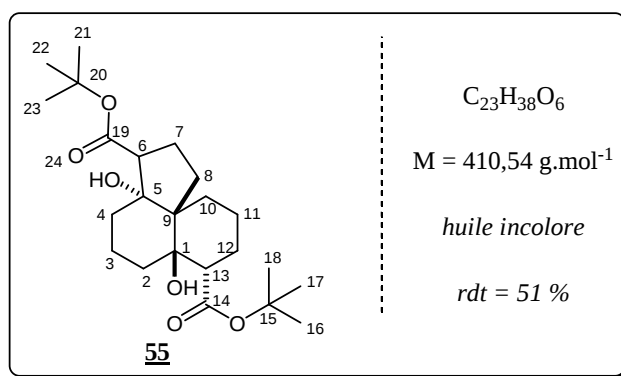
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c =$ in CH_2Cl_2).

V.2. Tests catalytiques

Les tests catalytiques ont été réalisés selon la **procédure générale L** en présence de 1,4 ou 2,0 équivalents de phénylsilane.

V.2.1. Cyclisation du composé 54a

✿ Composé tricyclique 55.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,25 (m, 2H, CH_2) ; 1,45 et 1,47 ($2 \times s$, $2 \times 9H$, H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{21} , H_{22} et H_{23}) ; 1,35-1,50 (m, 3H, CH_2 dont H_{3a}) ; 1,54-1,69 (m, 4H, CH_2 dont H_4) ; 1,73-1,90 (m, 5H, CH_2 dont H_{3b} et H_{8a}) ; 1,95-2,16 (m, 2H, CH_2 dont H_{8b}) ; 2,55 (dd, $^3J_{ax-ax} = 12,9 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,62 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 9,8 \text{ Hz}$, 1H, H_9) ; 3,89 (sl, 2H, $2 \times OH$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18,1 et 21,9 (C_4 et C_{12}) ; 25,8 et 27,2 (C_5 et C_7) ; 28,1 et 28,2 (C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{21} , C_{22} et C_{23}) ; 29,1 et 29,8 (C_3 et C_8) ; 31,2 et 31,6 (C_{11} et C_{13}) ; 49,9 (C_9) ; 51,2 (C_2) ; 54,3 (C_6) ; 75,4 (C_{10}) ; 80,8 (C_1) ; 81,9 et 82,9 (C_{15} et C_{20}) ; 174,4 et 176,3 (C_{14} et C_{19}).

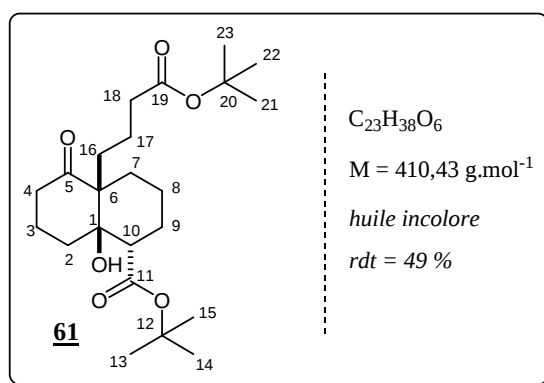
MS (+CI) : $[M+H]^+ = 411,2$.

IR (film, cm^{-1}) ν .

HRMS (EI +).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 2,5$ dans CH_2Cl_2).

 2-tert-butoxycarbonyl-6-[4-tert-butoxy-4-oxobutyl]-1-hydroxybicyclo[4,4,0]-décan-7-one 61



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 et 1,48 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 9\text{H}$, H_{13} , H_{14} , H_{15} , H_{21} , H_{22} et H_{23}) ; 1,60-2,35 (m, 17H, $8 \times \text{CH}_2$ et H_{8a}) ; 2,63 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{\text{H}7b-\text{H}7a} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 13,8 \text{ Hz}$, et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 2,78 (dd, $^3J_{\text{ax-ax}} = 12,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,72 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20,2, 20,4, 20,9, 25,0, et 27,2 ($5 \times \text{CH}_2$) ; 28,0 et 28,1 (C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{21} , C_{22} et C_{23}) ; 28,8, 29,1, 36,2 et 37,6 ($4 \times \text{CH}_2$) ; 48,7 (C_2) ; 56,7 (C_6) ; 78,6 (C_{20}) ; 79,9 (C_1) ; 82,3 (C_{12}) ; 173,4 et 173,6 (C_{11} et C_{19}) ; 213,9 (C_5).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,3$.

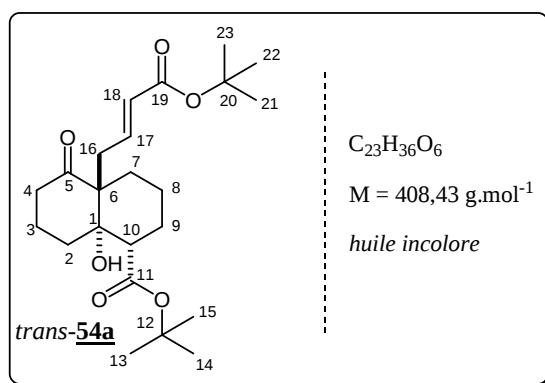
IR (film, cm^{-1}) ν .

HRMS (EI +).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c =$ dans CH_2Cl_2).

V.2.2. Cyclisation du composé 53a

✱ 2-*tert*-butoxycarbonyl-6-[(*E*)-4-*tert*-butoxy-4-oxobut-2-
-ènyl]- 1-hydroxybicyclo[4,4,0]-décan-7-one *trans*-54a



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 et 1,44 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 9\text{H}$, H_{13} , H_{14} , H_{15} , H_{21} , H_{22} et H_{23}) ; 1,50-1,70 (m, 4H, H_{3a} , H_{2b} , H_8) ; 1,72-2,00 (m, 5H, H_{2b} , H_{3b} , H_7 et H_{9a}) ; 2,22-2,28 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,28-2,42 (m, 2H, H_{9b} , H_{16a}) ; 2,65 (ddd $\rightarrow$ td, $^2J_{\text{H}4b-\text{H}4a} = ^3J_{\text{ax-ax}} = 13,2 \text{ Hz}$, et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 2,92-3,03 (m, 2H, H_{10} et H_{16b}) ; 3,75 (sl, 1H, OH) ; 5,77 (d, $^3J_{\text{transH}18-\text{H}17} = 15,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{18}) ; 6,91 (ddd, $^3J_{\text{transH}17-\text{H}18a} = 15,4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}17-\text{H}16a} = 9,8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}17-\text{H}16b} = 5,1 \text{ Hz}$, 1H, H_{17}).

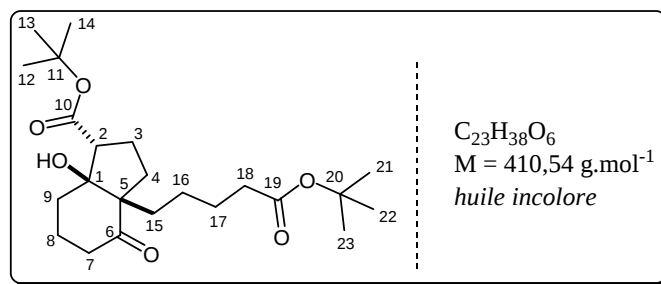
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (C_8) ; 21,0 (C_3) ; 26,6 (C_9) ; 27,7 (C_7) ; 27,9 et 28,1 (C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{21} , C_{22} et C_{23}) ; 30,3 (C_2) ; 31,3 (C_{16}) ; 37,1 (C_4) ; 49,7 (C_{10}) ; 58,7 (C_6) ; 79,9 (C_1) ; 81,3 (C_{20}) ; 83,8 (C_{12}) ; 125,0 (C_{18}) ; 146,0 (C_{17}) ; 165,9 (C_{19}) ; 172,7 (C_{11}) ; 212,5 (C_5).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c = dans CH_2Cl_2).

✱ 2- *tert*-butoxycarbonyl -5- [5- *tert*-butoxy -5- oxopentyl]- 1-hydroxybicyclo[4,3,0]-nonan-6-one 62



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 et 1,47 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 9\text{H}$, H_{12} , H_{13} , H_{14} , H_{21} , H_{22} et H_{23}) ; 1,55-1,65 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$) ; 1,70-1,90 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$) ; 2,21 (m, 2H, H_{7a} et H_{18}) ; 2,41 (m, 1H, H_{7b}) ; 2,78 (dd $\rightarrow$ t, $^3J = 9,96 \text{ Hz}$, 1H, H_2) ; 3,70 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,2, 22,6, 24,9, 25,9 ($4 \times \text{CH}_2$) ; 28,1 et 28,2 (C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{21} , C_{22} et C_{23}) ; 30,4, 31,2 et 32,9 ($3 \times \text{CH}_2$) ; 35,4 (C_{18}) ; 36,3 (C_7) ; 55,8 (C_2) ; 61,8 (C_5) ; 79,9 (C_1) ; 81,6 et 85,0 (C_{11} et C_{20}) ; 171,9 et 173,2 (C_{10} et C_{19}) ; 213,9 (C_6).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,3$.

IR (film, cm^{-1}) ν .

HRMS (EI +).

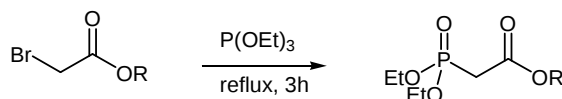
$[\alpha]_D^{20}$ ($c =$ dans CH_2Cl_2).

VI. Réaction domino de réduction–Wadsworth-Emmons-Horner intramoléculaire

VI.1. Synthèse du précurseur 31

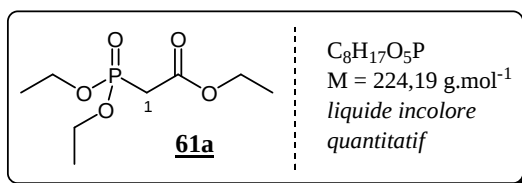
VI.1.1. Synthèses des phosphonate 61

Les phosphonates 61 ont été préparé selon la procédure décrite dans la littérature.¹⁷⁵



Dans un ballon (50 mL) contenant le triéthylphosphite (21 mL ; 120 mmol ; 166.15 g.mol⁻¹ ; 1.2 équiv.) est ajouté le bromoacétate (R = Et : 11 mL, 100 mmol, 167 g.mol⁻¹, d = 1,506 ; R = *t*-Bu : 16 mL, 100 mmol, 195,05 g.mol⁻¹, d = 1,208). Le mélange est chauffé à reflux (85°C) pendant 3h. Le mélange réactionnel est ensuite distillé à pression atmosphérique (élimination de RBr : t = 85°C). Puis, le résidu est purifié par distillation verticale sous pression réduite (four à boule : P = 2.10⁻¹ mbar ; T = 150°C).

🌿 2-(diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle 61a

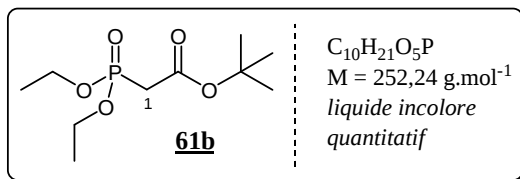


RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (m, 3 × 3H, 3 × CH₃) ; 2,96 (d, ²J_{H1-P} = 21,4 Hz, H₁) ; 4,18 (m, 3 × 2H, 3 × CH₂).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 14,1 (CH₃) ; 16,3 (3 × CH₃) ; 34,0 (d, ²J_{C-P} = 133,4 Hz, C₁) ; 61,6 (CH₂) ; 62,6 (2 × CH₂) ; 165,6 (C=O).

MS (+CI) : $[M + H]^+$: 225,1.

🌿 **2-(diéthoxyphosphoryl)acétate de *tert*-butyle 61b**

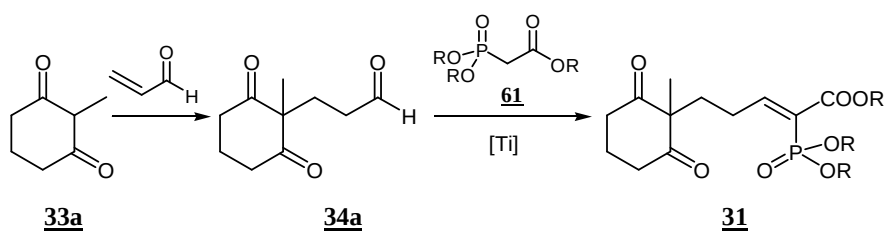


RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (t, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, $3 \times 3H$, $3 \times CH_3$) ; 1,48 (s, 9H, *t*-Bu) ; 2,86 (d, $^2J_{H1-P} = 21,4 \text{ Hz}$, H_1) ; 4,17 (2 $\times$ q, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, $2 \times 2H$, $2 \times CH_2$).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ 16,2 et 16,3 ($2 \times CH_3$) ; 27,9 (*t*-Bu) ; 35,5 (d, $^2J_{C-P} = 131,7 \text{ Hz}$, C_1) ; 62,3 et 62,4 ($2 \times CH_2$) ; 81,9 ($C_{quat-t-Bu}$) ; 165,7 (C=O).

MS (ESI) : $[M]^+$: 252,77.

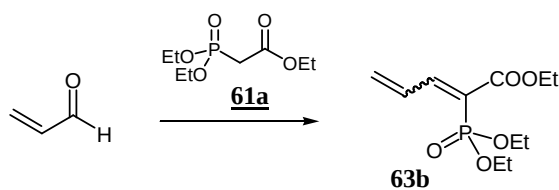
VI.1.2.1^{ère} voie de synthèse



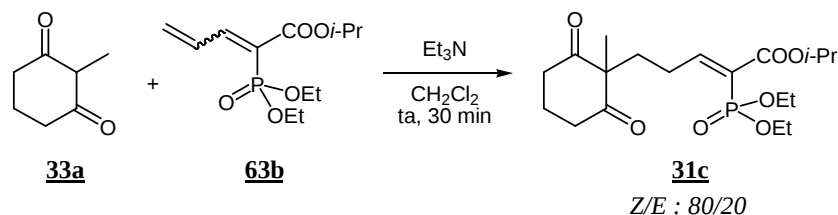
L'aldéhyde **34a** a été obtenu selon la procédure décrite au paragraphe § IV.1.1.3.

Les différents essais de la réaction de Knoevenagel ont été réalisés selon les modes opératoires décrits dans la littérature.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

VI.1.3. 2^{ème} voie de synthèse



Dans un ballon de 500 mL sous argon, contenant le 2-(diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle **61a** (22,4 g, 50 mmol ; 224.08 g.mol⁻¹ ; 1,0 équiv.), sont introduits 120 mL d'isopropanol sec, puis, l'acroléine est additionnée (13,4 mL ; 200 mmol ; 56.06 g.mol⁻¹ d = 0,839 ; 2,0 équiv.). Ensuite de tétraisopropoxytane IV est ajouté (60 mL, 200 mmol ; 284.36 g.mol⁻¹ ; d = 0,95 ; 2,0 équiv.) au mélange réactionnel. Ce dernier est agité 5 min puis est chauffé à reflux. Après une nuit à reflux, le ballon est refroidi à 0 °C et 120 mL d'une solution HCl 1M sont ajoutés, le mélange est agité 30 min à cette température. Les phases sont séparées en présence d'éther, puis la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. Cette phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur fritté et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire à une huile jaune pâle (24,8 g ; rdt = 90 %).

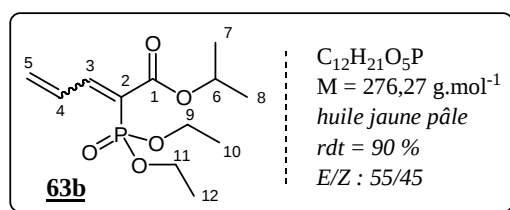


Dans un ballon de 500 mL contenant la 2-méthylcyclohexa-1,3-dione **33a** (11,4 g ; 90 mmol ; 126,15 g.mol⁻¹ ; 1.0 équiv.), sont ajoutés le 2-(diéthoxyphosphoryl)penta-2,4-diénoate d'isopropyle **63b** (24,8 g ; 90 mmol ; 276,11 g.mol⁻¹) et 250 mL de

dichlorométhane anhydre. Le mélange est agité pendant 5 min avant que la triéthylamine (19 mL ; 135 mmol ; 101,19 g.mol⁻¹ ; d = 0,726 ; 1,5 équiv.) ne soit ajoutée. La réaction est complète lorsque la totalité du solide (dicétone) a disparu. Le mélange est ensuite successivement lavé avec de l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium saturé et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant restant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/*i*-PrOH : 99/1 à 97/3) pour conduire à une huile jaune (29 g ; rdt = 80 %).

VI.1.4. Descriptions des produits

2-(diéthoxyphosphoryl)penta-2,4-diénoate d'isopropyle **63b**



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (m, 12H, H₇, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 4,15 (m, 4H, H₉ et H₁₁) ; 5,15 (m, 1H, H₆) ; 5,81 (m, 2H, H₅) ; 7,18 (m, 1H, H₃ oléfine Z : 45 %) ; 7,42 (dd, ³J_{H3-P} = 21,8 Hz et ³J_{H3-H4} = 11,1 Hz, 1H, H₃ oléfine E : 55 %) ; 7,74 (m, 1H, H₄)

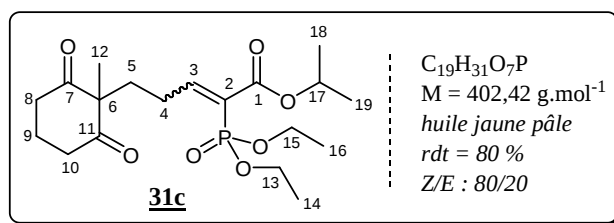
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 16,2 (d, ³J_{C-P} = 6,4 Hz, C₁₀ et C₁₂) ; 21,7 (s, C₇ et C₈) ; 62,2 (d, ²J_{C-P} = 5,4 Hz, C₉ et C₁₁ oléfine Z) ; 62,4 (d, ²J_{C-P} = 5,4 Hz, C₉ et C₁₁ oléfine E) ; 69,0 (s, C₆) ; 130,5 (s, C₅) ; 131,6 (d, ¹J_{C2-P} = 139,5 Hz, C₂) ; 132,5 (d, ²J_{C3-P} = 19,4 Hz, C₃ oléfine E) ; 133,3 (d, ²J_{C3-P} = 5,9 Hz, C₃ oléfine Z) ; 153,4 (d, ³J_{C4-P} = 7,0 Hz, C₄ oléfine E) ; 156,2 (d, ³J_{C4-P} = 7,3 Hz, C₄ oléfine Z) ; 167,2 (C₁).

RMN³¹P (300 MHz, CDCl₃) δ 12.99 (s, 45 % oléfine Z) ; 15.61 (s, 55 % oléfine E).

MS (+CI) : [M + H]⁺ : 227,2.

IR (cm⁻¹) ν 2986 ; 2252 ; 1709 ; 1573 ; 1456 ; 1375 ; 1249.

✱ **2-(diéthoxyphosphoryl)-5-(1-méthyl-2,6-dioxocyclohexyl)-pent-2-énoate d'isopropyle 31c**



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (2 $\times$ d, ³J = 7,1 Hz, 6H, H₁₈ et H₁₉) ; 1,33 (m, 9H, H₁₂, H₁₄ et H₁₆) ; 1,98 (m, 4H, H₄ et H₉) ; 2,55 (m, 2H, H₅) ; 2,65 (m, 4H, H₈ et H₁₀) ; 4,12 (m, 4H, H₁₃ et H₁₅) ; 5,08 (m, 1H, H₁₇) ; 5,55 (m, 1H, H₃).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 17,3 (C₉ oléfine Z) ; 17,6 (C₉ oléfine E) ; 20,4 (C₁₂ oléfine Z) ; 20,5 (C₁₂ oléfine E) ; 21,5 (d, ³J_{C-P} = 3,5 Hz, C₁₄ et C₁₆) ; 25,3 (C₁₈ et C₁₉) ; 37,8 (C₅) ; 38,2 (d, ³J_{C-P} = 4,5 Hz, C₄) ; 39,5 (C₈ et C₁₀) ; 62,5 (C₆) ; 63,0 (m, C₁₃ et C₁₅) ; 64,3 (d, ¹J = 143,0 Hz, C₂) ; 69,1 (C₁₇ oléfine E) ; 69,3 (C₁₇ oléfine Z) ; 130,2 (d, ²J_{C-P} = 12,2 Hz, C₃) ; 166,9 (C₁) ; 209,9 (C₇ et C₁₁)

RMN ³¹P (300 MHz, CDCl₃) δ 14.41 (s, oléfine E) ; 19.67 (s, oléfine Z).

MS (+CI) : [M + H]⁺ : 403,4

IR (cm⁻¹) ν = 2970 ; 2931 ; 2883 ; 2252 ; 1726 ; 1697 ; 1464 ; 1379 ; 1340 ; 1301 ; 1249.

VI.2. Tests catalytiques

VI.2.1. Procédures générales

Procédure générale M : réaction domino de réduction–Wadsworth–Emmons–Horner intramoléculaire en présence de CuF(PPh₃)₃•2MeOH /*rac*-BINAP (Chap3 § VI.3).

Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (45 mg ; 900 g.mol^{-1} ; 5 mol %) et le *rac*-BINAP (35 mg ; 622 g.mol^{-1} ; 5 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (4 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (coloration jaune citron). Le phénylsilane ($150 \mu\text{L}$; 1,2 mmol ; $d = 0,878$; $108,22 \text{ g.mol}^{-1}$; 1,2 équiv.) est ensuite ajouté suivi par une solution d'ester α,β -insaturé **31c** (402 mg ; 1,0 mmol ; $402,42 \text{ g.mol}^{-1}$) dans le toluène (1 mL). Une élévation de la température a été observée après quelques minutes. Après agitation à température ambiante sous argon pendant 1 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec $3 \times 2 \text{ mL}$ d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO_4), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$: 95/5).

Procédure générale M_1 : réaction domino de réduction–Wadsworth–Emmons–Horner intramoléculaire en présence de complexe de Wilkinson ($[(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}]$) (**Chap3 § VI.3**).

Dans un Schlenk préalablement séché dans une étuve muni d'un barreau aimanté puis refroidi sous vide et sous argon, est introduit le complexe de Wilkinson (3,0 mg ; 0,03 mmol ; 824 g.mol^{-1} ; 3 mol %). Après avoir purgé le Schlenk par 3 cycles vide-argon, 5 mL de toluène dégazé sont ajoutés. Après agitation à température ambiante, sont alors ajoutés successivement le triéthylsilane (320 mL ; 2,0 mmol ; $116,28 \text{ g.mol}^{-1}$; $d = 0,728$; 2,0 équiv.) suivi par une solution d'ester α,β -insaturé

31c (402 mg ; 1,0 mmol ; 402,41 g.mol⁻¹) dans le toluène (1 mL). Après 2 h de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 × 2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/i-PrOH : 95/5).

Procédure générale N : réaction domino de réduction–Wadsworth-Emmons-Horner intramoléculaire en présence de CuF(PPh₃)₃•2MeOH /T003-1 **L29** (Chap3 § VI.3).

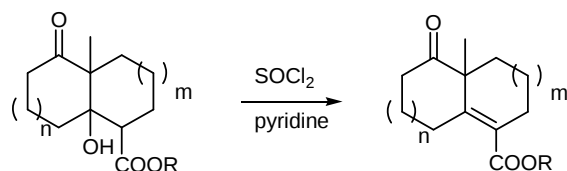
Dans un ballon de 10 mL sec muni d'un barreau aimanté sont ajoutés CuF(PPh₃)₃•2MeOH (9,0 mg ; 1 mol %) et le ligand TANIAPHOS T003-1 **L29** (8,6 mg ; 1 mol %). Après 3 cycles vide-Argon, le toluène (10 mL) est ajouté sous argon, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le phénylsilane (180 µL ; 1,4 mmol ; d = 0,878 ; 108,22 g.mol⁻¹ ; 1,4 équiv.) est ensuite ajouté. Après refroidissement du milieu réactionnel à -50°C sous argon, est alors additionnée une solution d'ester α,β-insaturé (1,0 mmol) dans le toluène (1 mL). Après agitation sous argon pendant 2 h, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (4 mL) et est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 3M (5 mL). Le mélange biphasique est agité vigoureusement à l'air pendant 1 h. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 × 2 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elles sont séchées (MgSO₄), filtrées (fritté) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur gel de silice par chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/i-PrOH : 95/5).

VII. En route vers la synthèse de la Marrubiine.

VII.1.1. Réactions d'élimination.

VII.1.1.1. Réaction en présence de SOCl_2 /Pyridine

Les réactions d'élimination ont tout d'abord été réalisées en présence de SOCl_2 dans la pyridine selon la procédure décrite dans la littérature.¹⁶³



A une solution de β -hydroxyester (0,5 mmol) dans la pyridine (3 mL) refroidi à 0°C est ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (1 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 h. celui-ci est refroidi à 0°C , puis, est hydrolysé, avec précautions, goutte à goutte, avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement, avec une solution saturée de carbonate de potassium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium et enfin est séchée (MgSO_4), filtrée (fritté) et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 100/0 $\rightarrow$ 98/2) pour conduire à un huile jaune.

VII.1.1.2. Réaction en présence de $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$

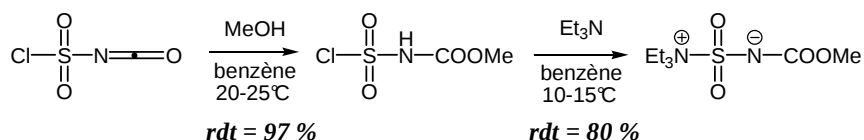


A une solution de β -hydroxyester **37** (0,6 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) refroidi à -20°C est ajoutée la triéthylamine (1,7 mL ; 12,0 mmol ; $101,19\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 0,726$; 20 équiv.) suivie par le chlorure de mésyle (190 μL ; 2,4 mmol, $114,55\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $d = 1,48$; 4 équiv.). Toutes les heures sont additionnés 4 équivalents de chlorure de mésyle supplémentaire ($4 \times 190\text{ }\mu\text{L}$; $4 \times 2,4\text{ mmol} = 9,6\text{ mmol}$). Après agitation du mélange à -20°C pendant 12 h, celui-ci est hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Après décantation, la phase organique est lavée successivement, avec une solution saturée de carbonate de potassium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium et enfin est séchée (MgSO_4), filtrée (fritté) et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 100/0 $\rightarrow$ 98/2) pour conduire à un huile jaune.

VII.1.1.3. Réaction en présence du réactif de Burgess

VII.1.1.3.1. Synthèse du réactif de Burgess

Le réactif de Burgess a été préparé selon la procédure décrite dans la littérature.¹⁶⁴

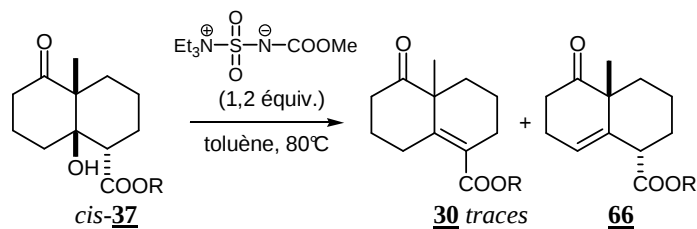


A une solution de chlorosulfonylisocyanate de méthyle (5,0 mL ; 57 mmol ; $141,53\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1,1 équiv.) dans le benzène (80 mL), contenue dans un tricol muni d'une ampoule decoulée isobare et d'une garde à chlorure de calcium, est ajouté goutte à goutte une solution de méthanol (2,0 mL ; 50 mmol) dans le benzène (20 mL). Pendant l'addition, le mélange réactionnel est maintenu à $\sim 20^{\circ}\text{C}$ grace à bain d'eau froide, puis est agité à température ambiante pendant 12 h. Après réduction du volume de benzène de moitié, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C , puis est ajouté l'hexane (25 mL). Après agitation pendant 1 h à 0°C , le mélange est

filtré sur fritté. Le solide est rincé avec 20 mL d'hexane froid puis est séché sous vide (8,4 g ; rdt : 97 %)

Dans un tricol de 250 mL muni d'une ampoule de coulée isobare, d'une garde à chlorure de calcium et d'un thermomètre, sont introduits la triéthylamine (13,3 mL ; 96 mmol ; 101,19 g.mol⁻¹ ; d = 0,726 ; 2,0 équiv.) et le benzène (25 mL). A la solution refroidie à l'aide d'un bain d'eau froide (~ 15°C) est ajoutée goutte à goutte une suspension de carbamate dans 100 mL de benzène. Le mélange est ensuite agité pendant 1 h à température ambiante. Le solide formé au cours de la réaction est filtré sur fritté (Et₃NCl), puis le benzène est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL de tétrahydrofurane, le solide formé est ensuite filtré sur fritté et est séché sous vide (9,1 g ; rdt = 80 %)

VII.1.1.3.2.Élimination

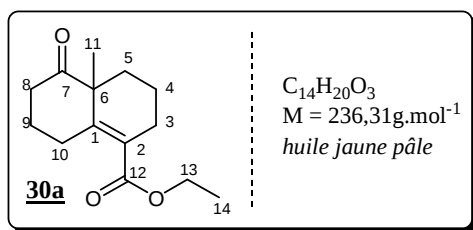


A une solution de β -hydroxyester (1,5 mmol) dans le toluène (10 mL) est ajouté le réactif de Burgess (400 mg ; 1,1 équiv.). La solution est chauffée à 80°C pendant 4 h. Après retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution saturée de carbonate de potassium, et avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis est séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

VII.1.1.4. Description des produits

✱ 2-éthoxycarbonyl-6-méthylbicyclo[4,4,0]déc-1-èn-7-one

30a.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (t, $^3J_{H14-H13} = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, H_{14}) ; 1,34 (s, 3H, H_{11}) ; 1,55-1,70 (m, 4H, H_4 , H_{5a} et H_{9a}) ; 1,85-1,92 (m, 1H, H_{5b}) ; 1,95-2,04 (m, 1H, H_{9b}) ; 2,20-2,30 (m, 2H, H_3) ; 3,35-2,45 (m, 2H, H_{8a} et H_{10a}) ; 2,59-2,66 (ddd, $^2J_{H8a-H8b} = 15,2 \text{ Hz}$, $^3J_{ax-ax} = 12,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{ax-éq} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{8b}) ; 3,04-3,13 (m, 1H, H_{10b}) ; 4,18 (q, $^3J_{H13-H14} = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{13}).

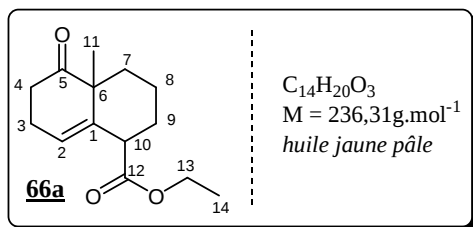
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (C_{11}) ; 18,3 (C_4) ; 23,5 (C_9) ; 25,8 (C_{14}) ; 26,6 (C_{10}) ; 27,3 (C_3) ; 37,3 (C_8) ; 51,3 (C_6) ; 60,4 (C_{13}) ; 127,4 (C_2) ; 145,7 (C_1) ; 169,7 (C_{12}) ; 213,5 (C_7).

MS (+CI) : $[M+H]^+ = 237,1$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2959, 2927, 2854, 1716, 1693, 1454, 1369, 1317, 1269, 1178.

✱ 10-éthoxycarbonyl-6-méthylbicyclo[4,4,0]déc-1-èn-5-one

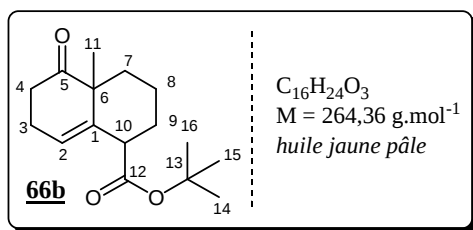
66a.



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (s et t, $^3J_{\text{H14-H13}} = 7,2 \text{ Hz}$, 6H, H_{11} et H_{14}) ; 1,54-1,95 (m, 6H, H_7 , H_8 et H_9) ; 2,38-2,45 (m, 2H, H_3) ; 2,45-2,55 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,20-2,30 (ddd, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 15,2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax-ax}} = 12,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 3,11 (m, 1H, H_{10}) ; 5,40 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20,4 (C_8) ; 21,9 (C_{11}) ; 24,8 (C_3) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 30,5 (C_9) ; 34,6 (C_7) ; 35,5 (C_4) ; 47,0 (C_{10}) ; 48,1 (C_6) ; 80,7 (C_{13}) ; 118,3 (C_2) ; 141,1 (C_1) ; 173,3 (C_{12}) ; 214,6 (C_5).

✱ **10-tert-butoxycarbonyl-6-méthylbicyclo[4,4,0]déc-1-èn-5-one 66b.**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (s, 3H, H_{11}) ; 1,49 (s, 9H, H_{14} , H_{15} et H_{16}) ; 1,40-1,95 (m, 6H, H_7 , H_8 et H_9) ; 2,38-2,45 (m, 2H, H_3) ; 2,45-2,55 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,20-2,30 (ddd, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 15,2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{ax-ax}} = 12,0 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{ax-éq}} = 6,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}) ; 3,11 (m, 1H, H_{10}) ; 5,47 (m, 1H, H_2).

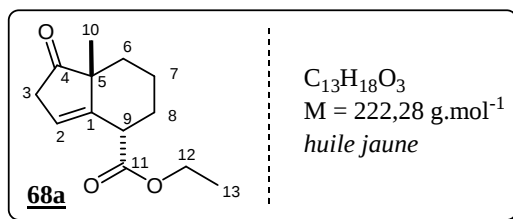
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20,4 (C_8) ; 21,9 (C_{11}) ; 24,8 (C_3) ; 28,1 (C_{14} , C_{15} et C_{16}) ; 30,5 (C_9) ; 34,6 (C_7) ; 35,5 (C_4) ; 47,0 (C_{10}) ; 48,1 (C_6) ; 80,7 (C_{13}) ; 118,3 (C_2) ; 141,1 (C_1) ; 173,3 (C_{12}) ; 214,6 (C_5).

MS (+CI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265,4$.

IR (film, cm^{-1}) ν 2959, 2927, 2854, 1716, 1693, 1454, 1369, 1317, 1269, 1178.

✱ 9-éthoxycarbonyl-5-méthylbicyclo[4,3,0]non-1-èn-4-one

68a.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (s, 3H, H_{10}) ; 1,26 (t + m, $^3J_{H13-H12} = 7,1 \text{ Hz}$, 4H, H_{6a} et H_{14}) ; 1,57-1,65 (m, 1H, H_{7a}) ; 1,70-1,80 (m, 1H, H_{6b}) ; 1,80-1,90 (m, 1H, H_{7b}) ; 2,30-2,35 (m, 1H, H_{8a}) ; 2,81-2,90 (dd, $^2J_{H3a-H3b} = 23,1 \text{ Hz}$, $^3J_{H3a-H2} = 2,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{3a}) ; 3,04-3,12 (dd, $^2J_{H3a-H3b} = 23,1 \text{ Hz}$, $^3J_{H3b-H2} = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H_{3b}) ; 3,40 (m, 1H, H_9) ; 4,16 (q, $^3J_{H13-H14} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H_{12}) ; 5,87 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,2 (C_{13}) ; 19,6 (C_7) ; 20,4 (C_{10}) ; 28,2 (C_8) ; 33,3 (C_6) ; 40,1 (C_3) ; 43,8 (C_9) ; 51,0 (C_5) ; 60,9 (C_{12}) ; 120,7 (C_2) ; 145,3 (C_1) ; 173,0 (C_4) ; 221,4 (C_4).

Annexe 1

Résultats du criblage de ligands sur les cétones :

	Ligands	Conv.	Chimio.	Syn/Anti	ee _{Syn}	ee _{Anti}
ATROPOISOMRES	<u>L1</u>	97 %	98 %	41/59	40 %	19 %
	<u>L40</u>	75 %	67 %	42/58	50 %	21 %
	<u>L2</u>	99 %	98 %	59/41	51 %	2 %
	<u>L4</u>	99 %	98 %	22/78	2 %	0 %
	<u>L5</u>	98 %	98 %	46/54	52 %	29 %
	<u>L6</u>	100 %	81 %	23/77	0 %	0 %
	<u>L7</u>	39 %	53 %	30/70	26 %	9 %
	<u>L8</u>	98 %	81 %	45/55	18 %	12 %
SYMETRIE C ₂	<u>L9</u>	34 %	86 %	50/50	8 %	15 %
	<u>L12</u>	85 %	97 %	34/66	9 %	3 %
	<u>L13</u>	84 %	80 %	38/62	8 %	4 %
	<u>L14</u>	80 %	98 %	17/83	0 %	0 %
JOSIPHOS	<u>L15</u>	97 %	94 %	38/62	22 %	22 %
	<u>L16</u>	99 %	100 %	46/54	63 %	73 %
	<u>L17</u>	98 %	100 %	44/56	45 %	40 %
	<u>L18</u>	97 %	74 %	22/78	7 %	38 %
	<u>L19</u>	97 %	100 %	23/77	39 %	65 %
	<u>L20</u>	99 %	96 %	37/63	41 %	13 %

	Ligands	Conv.	Chimio.	Syn/Anti	ee _{Syn}	ee _{Anti}
WALPHOS	<u>L21</u>	99 %	99 %	29/71	28 %	22 %
	<u>L22</u>	99 %	99 %	12/88	37 %	22 %
	<u>L23</u>	95 %	100 %	36/64	46 %	4 %
	<u>L24</u>	95 %	90 %	31/69	46 %	18 %
MANDY PHOS	<u>L25</u>	95 %	99 %	20/80	5 %	6 %
	<u>L26</u>	96 %	98 %	26/74	16 %	1 %
	<u>L27</u>	99 %	100 %	23/77	35 %	13 %
TANIA PHOS	<u>L28</u>	99 %	99 %	24/76	94 %	85 %
	<u>L29</u>	99 %	100 %	8/92	72 %	95 %
	<u>L30</u>	97 %	100 %	11/89	80 %	77 %
PHOSPHO NITES	<u>L31</u>	25 %	70 %	46/54	0 %	0 %
	<u>L32</u>	74 %	98 %	19/81	0 %	0 %
	<u>L33</u>	11 %	95 %	38/62	2 %	16 %
	<u>L34</u>	7 %	92 %	41/59	0 %	0 %
AUTRE	<u>L36</u>	44 %	80 %	40/60	0 %	0 %
	<u>L37</u>	54 %	96 %	18/82	0 %	0 %
	<u>L39</u>	18 %	11 %	33/67	0 %	0 %

Annexe 2

ORGANIC
LETTERS2006
Vol. 8, No. 26
5943–5946

Copper(I)-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Tandem Reductive Aldol Reaction

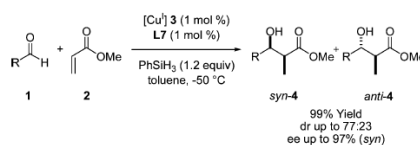
Olivier Chuzel, Julia Deschamp, Christophe Chausteur, and Olivier Riant*

Unité de chimie organique et médicinale, Université catholique de Louvain,
Place Louis Pasteur, 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

riant@chim.ucl.ac.be

Received September 29, 2006

ABSTRACT



An efficient method for the enantioselective tandem reductive aldol reaction of methyl acrylate with aldehydes is reported. By using a copper(I) precursor and a proper diphosphane ligand, high reactivities can be reached, with TOF up to 40 000 h⁻¹. Taniaphos-based ligands lead to enantioselectivities of up to 97% in the case of the major *syn* diastereoisomer.

The aldol reaction is a classical method for the creation of carbon–carbon bonds in organic synthesis.¹ Reductive aldol reaction of α,β -unsaturated esters with aldehydes promoted by catalytic amounts of various transition-metal complexes and a silane source is a powerful tool for stereocontrolled C–C bond formation.² By using this method, the preactivation of the nucleophile in an independent step is not required as the enolate (the activated form of the nucleophile) is generated in situ through the conjugated addition of a metal hydride onto a Michael acceptor. Previous works in this area has been described, including the obtaining of good levels of diastereo- and enantioselectivity variants with rhodium or iridium metal complexes.³ We were interested in develop-

ing a more economic process and selected copper as the transition metal. To our knowledge, copper was only employed in intramolecular reductive aldol cyclization as the Stryker's reagent or as Cu(OAc)₂·H₂O.^{4–6} In a preliminary communication, we have recently reported a new catalytic method for the construction of stereogenic quaternary carbon

(3) For reductive aldol reactions catalyzed by rhodium and iridium complexes, see: (a) Taylor, S. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12202. (b) Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528. (c) Zhao, C. X.; Duffey, M. O.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829. (d) Townes, J. A.; Evans, M. A.; Queffelec, J.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2537. (e) Russell, A. E.; Fuller, N. O.; Taylor, S. J.; Aurisset, P.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2309. (f) Fuller, N. O.; Morken, J. P. *Synlett* **2005**, 1459. (g) Fuller, N. O.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4867. (h) Nishiyama, H.; Shiomi, T.; Tsuchiya, Y.; Matsuda, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972. For an iridium-catalyzed reductive aldol reaction, see: (i) Shibata, I.; Kato, H.; Ishida, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 711.

(4) For intramolecular reductive aldol reactions with a stoichiometric amount of Stryker reagent, see: (a) Chiu, P.; Chen, B.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9229. (b) Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901. (c) Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091. For intramolecular reductive aldol reactions with a catalytic amount of Stryker reagent, see: (d) Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Commun.* **2004**, 2308. (e) Chiu, P. *Synthesis* **2004**, 2210. For intramolecular reductive aldol reactions catalyzed by Cu(OAc)₂·H₂O, see: (f) Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225. (g) Lam, H. W.; Murray, G. J.; Furth, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5743.

(1) For reviews on asymmetric aldol reactions, see: (a) Nelson, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 357. (b) Carreira, E. M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1999; Vol. III, Chapter 29.1, pp 997–1065. Mahrwald, R., Ed. *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.

(2) For original reports of catalytic reductive aldol reactions, see: (a) Revis, A.; Hilby, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4809. (b) Isayama, S.; Makayama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 2005. (c) Matsuda, I.; Takakashi, K.; Sato, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *37*, 5331. (d) Kiyooka, S.; Shimizu, A.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 237.

10.1021/ol062398v CCC: \$33.50 © 2006 American Chemical Society
Published on Web 11/23/2006

centers through a copper-catalyzed domino conjugated reduction/aldol reaction of methyl acrylate with various alkyl aryl ketones that gave high chemo-, diastereo-, and enantioselectivity.⁷ These results prompted us to investigate the use of this system for the construction of small propionate-type compounds.

In our initial experiment we used benzaldehyde **1a** (R = Ph) and methyl acrylate **2** (2.0 equiv), with a catalytic amount of [CuF(PPh₃)₂]-2MeOH (**3**),⁸ (*S*)-BINAP (**L1**), and a stoichiometric quantity of phenylsilane, at room temperature. In the presence of **3** and (*S*)-**L1** (0.01 mol %), a smooth reaction was almost complete within 15 min (94% conversion) affording the aldol adduct **4a** (*syn:anti*, 60:40) (ee_{syn} = 45%) and the benzyl alcohol **5a** in a ratio of 86:14. This catalytic system displays a very high activity and the TON was estimated to be 10,000 and the TOF to be 40 000 h⁻¹.

Cyclohexanecarboxaldehyde (**1b**, R = Cy) and **2** were also tested in the presence of **3** and (*S*)-**L1** (0.1 mol %) catalyst. The reaction was completed in 1 h at room temperature leading to **4b** (R = Cy) and **5b** (R = Cy) in a ratio of 89:11, a *syn:anti* diastereomeric ratio of 58:42, and an enantiomeric excess for the *syn* adduct of 30% (Table 1, entry 1).⁹

Table 1. Copper-Catalyzed Asymmetric Reductive Aldol Reaction with Various Ligands^a

entry	ligand	conversion (%) ^b	4b:5b	<i>syn:anti</i>	ee _{syn} (ee _{anti}) (%) ^f
1 ^{c,e}	L1	99	89:11	58:42	30
2 ^f	L2	99	88:12	70:30	60 (12)
3	L3	99	30:70	65:35	44
4	L4	99	67:33	64:36	57 (30)
5	L5	99	34:67	76:24	83
6	L6	75	2:98	52:48	38
7 ^c	L7	99	99:1	77:23	95 (74)
8 ^e	L7	99	97:3	77:23	94 (74)
9 ^f	L8	99	15:85	31:69	40 (30)
10	L9	39	6:94	63:37	61
11	L10	51	5:95	62:38	41

^a All reactions were carried out in solution (0.25 M) in THF at -78 °C under an oxygen-free argon atmosphere containing **1b** (1.0 equiv), **2** (1.2 equiv), **3** (1 mol %), ligand (1 mol %), and PhSiH₃ (1.4 equiv) unless otherwise stated. ^b Determined by chiral GC analysis CHIRALSIL-DEX CB (25 m, 0.25 mm, 25 μm). ^c **3** (0.1 mol %), ligand (0.1 mol %). ^d **1b** (0.8 equiv), **2** (1.0 equiv), **3** (1.25 mol %), ligand (1.25 mol %), PhSiH₃ (1.2 equiv). ^e At room temperature. ^f At 0 °C. ^g In toluene.

Despite the high activity of this catalytic system and the rather good chemoselectivity attained, **4a,b** (R = Ph or Cy) was obtained only with moderate diastereomeric and enantiomeric excesses. To optimize these results, several parameters were modified. Some chiral ligands were initially screened in THF at lower temperature (-78 °C). Various

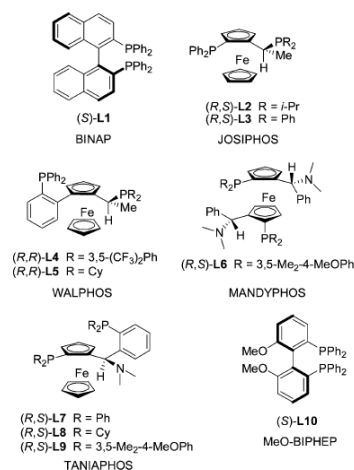


Figure 1. Chiral diphosphane ligands evaluated in asymmetric reductive aldol reaction.

families of chiral diphosphane ligands **L2–L10** (Figure 1) were employed and some of the most pertinent results are summarized in Table 1 (entries 2–11), with cyclohexanecarboxaldehyde (**4b**) as the substrate.¹⁰ The reactions were almost complete in less than 2 h, regardless of the ligand's structure (except entries 6, 10, and 11). However, the ratio between **4b** and **5b** fluctuates and depends upon the structure

(5) For intramolecular reductive aldol cyclizations catalyzed by Wilkinson's complex, see: (a) Emiabata-Smith, D.; McKillop, A.; Mills, C.; Motherwell, W. B.; Whitehead, A. J. *Synlett* **2001**, 8, 1302. (b) Freiria, M.; Whitehead, A. J.; Tocher, D. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2673.

(6) Alternatively, molecular hydrogen may be used as the reducing agent for the reductive aldol cyclization catalyzed by rhodium and cobalt complexes, see: (a) Baik, T.-G.; Luis, A. L.; Wang, L.-C.; Krsisce, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5112. (b) Huddleston, R. R.; Krsisce, M. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1143. (c) Jang, H. Y.; Krsisce, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 653. (d) Jang, H. Y.; Krsisce, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3953.

(7) (a) Deschamp, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1292. After our submission, Shibasaki reported a similar catalytic system for the reductive aldol reaction: (b) Zhao, D. B.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1403.

(8) The complex was prepared according to a literature procedure, see: Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 52, 153. The amount of methanol molecules was determined by single-crystal X-ray crystallographic analysis of the complex (unpublished results).

(9) *Syn* and *anti* diastereoisomers were identified by comparison of chemical shifts obtained by ¹H NMR with those reported by Morken et al.^{3a–e} and Nishiyama et al.^{3b} Conversion, chemo-, diastereo-, and enantioselectivities were determined by chiral GC. Analytical gas chromatography was performed on a ThermoFinnigan Trace GC, using a CHIRALSIL-DEX CB (25 m, 0.25 mm, 25 μm). The ratios are based upon crude integrations which correspond to the corrected integrations by calibration.

(10) For example, monodentate Feringa phosphonite, bidentate Reetz phosphites, and tetradentate Trost ligands gave also good activities but low diastereo- and enantioselectivities.

of the ligands. In some cases, the chemoselectivity could almost be completely shifted in favor of the reduction product **5b** (Table 1, entries 6, 9, 10, and 11). Promising results were observed in the case of ligands JOSIPHOS **L2**, WALPHOS **L4**, and **L5**. Good enantioselectivities were reached in the case of the *syn* isomer (Table 1, entries 2, 4, and 5). We subsequently tested TANIAPHOS ligands **L7–L9**, which contain a 1,5-diphosphane unit and hence are capable of forming an eight-membered chelate ring with the metal. To our delight, **L7** provided a remarkable improvement in the chemoselectivity in favor of **4b** (99:1), with a diastereoselectivity (dr 77:23) (Table 1, entries 7 and 8) similar to that obtained with the **L2** or **L4** ligands, in favor of the *syn* adduct (Table 1, entries 2 and 4). However, the enantiodifferentiation was drastically enhanced for both isomers of **4b**. Under these conditions, the reaction with **L7** furnished adduct **4b** with 95% ee and 74% ee for the *syn* and *anti* isomers, respectively (Table 1, entry 7). The catalyst loading can be decreased to 0.1 mol % without any variation in chemo-, diastereo-, and enantioselectivities (Table 1, entries 1 and 7). Interestingly, TANIAPHOS **L8** and **L9** showed poor results in the reductive aldol reaction compared to **L7** (Table 1, entries 9 and 10).

Next, we studied the scope of the copper-catalyzed asymmetric reductive aldol reaction with respect to the aldehyde substrates and the TANIAPHOS chiral ligand **L7**, under optimal conditions. A variety of aliphatic, aromatic, or heteroaromatic aldehydes were tested at -78°C in THF. However, the low solubility of aromatic substrates at low temperature in THF or toluene forced us to select a compromise in which in toluene, at -50°C , provided the best results.¹¹ Remarkably, the selectivity of the domino process did not change when THF was replaced by toluene, and we observed that all substrates participate successfully in the reaction (conversion >99%). The chemoselectivity remains excellent (generally >95:5) with good enantioselectivities but moderate diastereoselectivities (Table 2). The isolated yields for the corresponding adducts after chromatographic purification were all in the range of 74–99%. For acyclic aliphatic aldehydes, good chemoselectivities and moderate diastereoselectivities were observed (entries 1 and 2) and some enantioselectivity was detected in the case of isobutyraldehyde ($\text{ee}_{\text{syn}} = 73\%$) (entry 1).

Nevertheless, the domino process was more efficient when aromatic and heteroaromatic aldehydes were employed. For the range of substrates studied, the chemoselectivity was

Table 2. Asymmetric Copper-Catalyzed Reductive Aldol Reaction between **2** and Various Aldehydes **1** in the Presence of (*R,S*)-**L7** under the Optimal Conditions^a

entry	R	conversion (%) ^b	4:5	<i>syn:anti</i>	ee_{syn} (ee_{anti}) (%) ^c
1	<i>i</i> -Pr	99	100:0	64:36	73 (26)
2	<i>t</i> -Bu	99	77:23	76:24	0 (0)
3	Cy	99	100:0	57:43	86 (70)
4	Cy ^d	99	99:1	77:23	96 (74)
5	Cy ^e	99	100:0	88:12	97 (30)
6	C ₆ H ₅	99	95:5	41:58	nd (72)
7	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	99	97:3	44:56	86 (76)
8	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	99	74:26	47:53	84 (65)
9	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	99	95:5	44:56	85 (69)
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	99	95:5	60:40	68 (72)
11	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	99	95:5	41:59	58 (78)
12	2-thienyl ^{d-f}	99	95:5	67:33	83 (nd)
13	3-thienyl	99	99:1	51:49	86 (76)
14	2-pyridyl ^d	94	82:18	67:33	34 (44)

^a All reactions were carried out in toluene (0.25 M) at -50°C under an oxygen-free argon atmosphere containing **1** (1.0 equiv), **2** (1.2 equiv), **3** (1 mol %), **L7** (1 mol %), and PhSiH₃ (1.4 equiv) unless otherwise stated.

^b Determined by chiral GC analysis CHIRALSIL-DEX CB (25 m, 0.25 mm, 25 μm). ^c Configuration determined by comparison with known products. ^d At -78°C . ^e Ph₂SiH₂ (1.4 equiv) instead of PhSiH₃. ^f In THF.

good to excellent but the diastereoselectivity remained moderate, favoring either the *syn* or the *anti* isomers (Table 2, entries 6 to 14). In all cases, good to excellent enantiomeric excesses were obtained (up to 86% for the *syn* isomer) at -50°C . As a general trend, the introduction of a halogen substituent at the *para* position (entries 7 to 9) did not change the selectivity, whereas the replacement of an electron-withdrawing group, at the *para* position of benzaldehyde, by an electron-donating group increased the diastereoselectivity in favor of the *syn* isomer. Unfortunately, the enantiomeric excess on the *syn* isomer was slightly decreased (Table 2, entry 10).

Heteroaromatic aldehydes, such as 2- and 3-thiophene-substituted aldehydes, also took part efficiently in the domino sequence to give the *syn-4* adducts with rather good enantioselectivities (Table 2, entries 12 and 13).

We have also investigated the dependence of the structure of the silane on the domino process. Various silanes were tested, such as (Me₃SiO)₂MeSiH, Me₂EtOSiH, (Me₂SiH)₂O, or PMHS, in the reductive asymmetric aldol reaction process, with carboxylaldehyde as the electrophile. Unfortunately, only Ph₂SiH₂ gave excellent results as the diastereomeric ratio and the enantiomeric excesses were both improved at -50°C in toluene (*syn:anti* 88:12, $\text{ee}_{\text{syn}} = 97\%$) (Table 2, entries 3 and 4 versus 5). Alas, Ph₂SiH₂ did not lead to significantly improved selectivities with the other aldehydes used.

(11) General procedure for catalytic reductive aldol reaction: A 10 mL flame-dried round-bottomed flask, equipped with a magnetic stirrer, was charged with Cu(PPh₃)₂·2MeOH (9.0 mg, 0.01 mmol), ligand (0.01 mmol), and toluene (4.8 mL). The catalyst solution was stirred for 30 min at room temperature and phenylsilane (180 μL , 1.40 mmol) was added at the same temperature. After the solution was cooled at -50°C , methyl acrylate (110 μL , 1.20 mmol) and the corresponding aldehyde (1.00 mmol) were simultaneously added to the solution. The mixture was stirred for 1 h at -50°C under argon. Conversion, dr and ee were followed by gas chromatography (aliquots were hydrolyzed by 1 mL of aqueous NH₄F solution and filtered through a plug of silica). The reaction mixture was quenched by adding aqueous NH₄F solution (5 mL). The aqueous layer was extracted by diethyl ether (3 $\times$ 5 mL). Then, the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography to yield the corresponding adduct.

In summary, we have developed a new catalytic asymmetric system for the reductive/aldol reaction sequence between methyl acrylate and various aldehydes. The process, catalyzed by a chiral diphosphane modified copper(I) fluoride complex, in the presence of phenylsilane or diphenylsilane, is highly chemoselective but gives moderate diastereoselectivity. However, good to excellent enantioselectivities were obtained for a wide range of cyclic aliphatic, aromatic, and heteroaromatic aldehydes when the TANIAPHOS ligand **L7** was employed. This observation clearly reveals that the key parameter in this reaction strongly depends on the choice of the ligand.¹²

(12) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164.

Acknowledgment. This work was supported by the Université catholique de Louvain. Dr. B. Pugin (Solvias) and Dr. R. Schmid (Hoffmann-La Roche) are gratefully acknowledged for generous gifts of chiral ligands. SHIMADZU Benelux is gratefully acknowledged for financial support for the acquisition of a FTIR-8400S spectrometer.

Supporting Information Available: Experimental procedures and full spectroscopic data for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL062398V

Communications

Asymmetric Aldol Reactions



DOI: 10.1002/anie.200503791

Highly Diastereo- and Enantioselective Copper-Catalyzed Domino Reduction/Aldol Reaction of Ketones with Methyl Acrylate***Julia Deschamp, Olivier Chuzel, Jérôme Hannedouche, and Olivier Riant**

The development of efficient catalytic asymmetric methodologies for the construction of chiral, nonracemic tertiary alcohols is currently a challenging research area of interest,^[1] and a few asymmetric catalytic methods dealing with this demanding task have been described.^[2–7] Despite excellent progress in the field of metal-catalyzed enantioselective nucleophilic addition to ketones, only limited success has

[*] J. Deschamp, O. Chuzel, Dr. J. Hannedouche, Prof. O. Riant
Unité de chimie organique et médicinale
Université catholique de Louvain
Place Louis Pasteur 1, 1348 Louvain-la-Neuve (Belgium)
Fax: (+32) 1047-4168
E-mail: riant@chim.ucl.ac.be

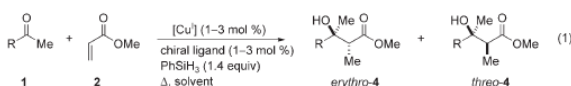
[**] This work was supported by the Université Catholique de Louvain. Dr. B. Pugin (Solvias) and Dr. R. Schmid (Hoffmann–La Roche) are gratefully acknowledged for generous gifts of chiral ligands. Mr. V. Van Tran is also acknowledged for his assistance with the chiral analysis of the new compounds.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

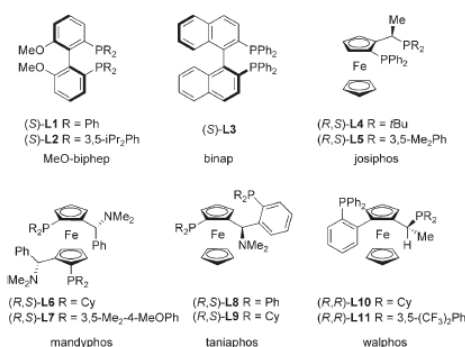
been achieved in catalytic enantioselective aldol reaction to ketones.^[7] The reported systems suffer from either moderate enantioselectivity and/or poor substrate scope and practicality. Moreover, they involve silyl enolate derivatives as nucleophilic partners and thus require an additional and stoichiometric step for their preparation. We are interested in developing an efficient catalytic and enantioselective aldol reaction to simple ketones that overcomes these limitations and does not involve preactivation of the nucleophile in an independent step.^[8]

For this purpose, we turned our intention to the domino conjugate reduction/aldol reaction between α,β -unsaturated carbonyl compounds and ketones with hydrosilane as the reducing agent.^[9] This three-component reaction,^[10] which allows the preactivation of the nucleophile in situ by generation of a silyl or metal enolate, was successfully employed in the catalytic asymmetric reductive aldol reaction between α,β -unsaturated esters and prochiral aldehydes in the presence of chiral rhodium and iridium complexes.^[11,12] Nevertheless, to our knowledge, such a strategy for the development of a catalytic asymmetric aldol process has not been applied to ketones.^[13] Herein we disclose our initial studies towards this goal and report the first metal-catalyzed diastereo- and enantioselective intermolecular domino conjugate reduction/aldol reaction between methyl acrylate and simple ketones.^[14]

In 1997, pioneer work by Mori et al.^[15] suggested that $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]_2\text{EtOH}$ was an efficient copper(I) source for the generation of copper hydride species by transmetalation of an hydrogen atom from hydrosilane without any additional silane activator.^[16,17] The copper hydride species generated under these conditions reduced α,β -unsaturated carbonyl compounds stoichiometrically^[18] in a 1,4-selective manner.^[15,19] Later, various enantioselective copper hydride catalyzed protocols for the 1,4-reduction of a variety of prochiral conjugated compounds were successfully developed by using other copper hydride precursors that were also generated from a stoichiometric amount of silane reagent.^[20] These reactions are proposed to proceed by formation of a copper enolate that subsequently undergoes metathesis with a silane to form a silyl enolate. The latter can further participate in an alkylation,^[21a] arylation,^[21b] or Mukaiyama aldol^[21c] reaction to give a one-pot sequential process overall. Trapping the copper enolate by the formation of a C–C bond with an electrophilic ketone partner at a rate faster than the metathesis step could be an opportunity for the development of a copper-catalyzed stereoselective domino reaction between α,β -unsaturated carbonyl compounds and ketones. Shibasaki et al. recently reported a general method for the catalytic aldol reaction between ketene trimethylsilyl acetates and ketones by using catalytic $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]_2\text{EtOH}$ in the presence of a stoichiometric amount of $(\text{EtO})_3\text{SiF}$ additive.^[22] Mechanistic studies showed that the copper enolate intermediate was the reactive nucleophile in this process.^[23,24] These observations prompted us to investigate the use of chiral diphosphane-modified copper fluoride as a catalyst for the stereoselective reductive aldol reaction between methyl acrylate and aromatic ketones with hydrosilanes [Eq. (1)].



Our initial experiment was conducted on acetophenone (**1**; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) and methyl acrylate (**2**) with a catalytic amount of $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]_2\text{MeOH}$ ^[25] (**3**) and Roche chiral ligand (**S**)-**L1** and a stoichiometric quantity of phenylsilane at 0°C .^[26] In



the presence of **3** and (*S*)-**L1** (1.25 mol%) catalyst, the reaction was almost complete in 2 h (95% conversion) to afford solely a single product, which was identified as adduct **4**.^[27]

Despite high chemoselectivity (99%), **4** was obtained in a low diastereomeric ratio (d.r. = 41:59) but with an encouraging 51% *ee* for the major *threo* isomer (Table 1, entry 1).^[28] To optimize these results, several parameters were changed. Copper(I) salts were first surveyed to assess the effect of the copper hydride precursor on the reaction. No significant changes in chemo-, diastereo-, and enantioselectivity of the domino reaction between **1** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) and **2** were observed when using either PPh_3 -free $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-L1}$ ^[29] or $\text{CuCl}/\text{NaO}t\text{Bu-L1}$ systems under the same conditions.^[31] The media effect was then examined by using the easy to handle and air-stable precatalyst **3** and ligand (*S*)-**L1**.

The selectivity of the domino process did not improve by replacing THF with toluene. However, a more polar solvent such as DMF led to poorer conversion and a lower *ee* value of the *threo* isomer. We next investigated the temperature dependence of the reaction. Varying the temperature from 0 to -50°C raised the *ee* value of *erythro*-**4** from 2 to 25% (Table 1, entry 1 versus 2), but had hardly any influence on the chemo- and diastereoselectivity of the reaction or on the *ee* value of the *threo* isomer. However, when the reaction was run at -78°C , chemoselectivity dropped significantly from 99 to 52% (Table 1, entry 1 versus 3). Diverse chiral ligands were subsequently screened under the optimized conditions (**3**,

Table 1: Asymmetric copper-catalyzed reductive aldol reaction between methyl acrylate (**2**) and acetophenone (**1**; R = C₆H₅) under various reaction conditions with different chiral ligands **L1**–**L11**.^[a]

Entry	Ligand	t [h]	Conversion [%] ^[b]	Chemoselectivity [%] ^[b,c]	d.r. ^[d] <i>erythro</i> / <i>threo</i>	ee ^[e] [%] (<i>erythro</i> - 4)	ee ^[f] [%] (<i>threo</i> - 4)
1 ^[a]	L1	2	95	99	41:59	2	51
2 ^[a]	L1	2	80	98	41:59	25	55
3 ^[a,b]	L1	2	77	52	45:55	16	38
4	L2	1	99	98	78:22	0	2
5	L3	1	98	98	54:46	29	52
6	L4	1	99	> 99	54:46	−73	−63
7	L5	1	98	> 99	56:44	40	45
8	L6	2	96	98	74:26	16	−1
9	L7	2	99	> 99	77:23	13	35
10	L8	1	99	99	76:24	−85	−94
11	L9	1	99	> 99	92:8	95 ^[g]	72
12 ^[h]	L9	4	92	> 99	89:11	87	55
13	L10	2	99	99	88:12	−22	37
14	L11	2	99	> 99	64:36	4	46

[a] Reactions were carried out in solution (0.25 M) in toluene at −50 °C under an oxygen-free argon atmosphere containing **1** (R = C₆H₅) (1.0 equiv), **2** (1.2 equiv), **3** (1 mol %), ligand (1 mol %), PhSiH₃ (1.4 equiv) unless otherwise stated. [b] Determined by chiral GC analysis. [c] Chemoselectivity = (4/(4+phenylethanol) × 100). [d] Absolute configuration: 2*R*,3*S* (see Supporting Information). [e] **1** (0.8 equiv), **2** (1.0 equiv), **3** (1.25 mol %), ligand (1.25 mol %), PhSiH₃ (1.2 equiv). [f] At 0 °C. [g] At −78 °C. [h] **3** (0.1 mol %), **L9** (0.1 mol %).

toluene, −50 °C). Among them, diphosphane-based ligands were the most promising ligands in terms of activity and selectivity.^[62] Various families of chiral diphosphane ligands **L2**–**L11** were tested, and some results are summarized in Table 1, entries 4–14. To our delight, the reactions were highly chemoselective (> 98%) and almost complete (95–98% conversion) in less than 2 h (unoptimized reaction time), regardless of the ligand structure. The *erythro*-**4** isomer was favored in all cases. We first investigated axially chiral biaryl ligands **L2** and **L3**. The substitution of (*S*)-**L1** for (*S*)-**L2** led to a remarkable improvement in the diastereoselectivity (d.r. 41:59–78:22) in favor of the *erythro* isomer (Table 1, entry 2 versus 4). Unfortunately, both isomers were obtained as a racemic mixture. The employ of commonly used (*S*)-**L3** restored some enantioselectivity to the reaction with 29 and 52% ee for the major and minor isomers, respectively, despite a decrease in the diastereoselectivity (Table 1, entry 4 versus 5).

We then assessed chiral ferrocenyl-based diphosphane ligands available from the Solvias kit. Among the different ligand families tested, the josiphos^[33a] and taniaphos^[63a] ligand families were the most efficient in terms of diastereo- and/or enantioselectivities. For example, the combination of C₁-symmetric (*R,S*)-**L4** and precatalyst **3** in the presence of **1**, **2**, and phenylsilane afforded almost quantitatively the adduct **4** with a moderate −73% ee for the *erythro* isomer, despite a low 54:46 d.r. (Table 1, entry 6). The use of **L5**, which bears a more acidic phosphane group on the side chain, did not improve the diastereomeric ratio but led to a significantly lower enantioselectivity (Table 1, entry 7). Improved diastereocontrol of the reaction was observed with mandyphos diphosphane ligands (*R,S*)-**L6** and (*R,S*)-**L7**, which have a C₂-symmetric backbone (Table 1, entries 8 and 9). Unfortunately, both ligands afforded **4** with low enantioselectivities.

We subsequently tested taniaphos ligand (*R,S*)-**L8**, which contains a 1,5-diphosphane unit and hence is capable of

forming an eight-membered chelate ring with a metal. Taniaphos ligand (*R,S*)-**L8** provided a diastereoselectivity (d.r. 76:24) similar to that obtained with mandyphos ligands (*R,S*)-**L6** and (*R,S*)-**L7**. However, the enantiodifferentiation was drastically enhanced for both isomers of **4**. Under the optimal conditions, the reaction with (*R,S*)-**L8** furnished adduct **4** with −85 ee and −94% ee for the *erythro* and *threo* isomers, respectively (Table 1, entry 10). The substitution of phenyl groups attached to phosphorus atoms of **L8** by cyclohexyl substituents further improved the diastereo- and enantioselectivity of the reaction.^[34] Indeed, the addition of **1**, **2**, and phenylsilane to **3** (1 mol %) and (*R,S*)-**L9** (1 mol %) in toluene gave **4** with 92:8 d.r. in favor of the *erythro* isomer and 95% ee for the major isomer (Table 1, entry 11). The catalyst loading can be decreased to 0.1 mol % without significant variation of chemo- and diastereocontrol (Table 1, entry 12). However, under these conditions, a slight decrease in the enantioselectivity was observed for the preponderant isomer. Notably, for both privileged^[33] josiphos and taniaphos ligand families, the opposite absolute configuration of the major compound was observed when the groups on the phosphorus atoms were changed from alkyl to aryl substituents (Table 1, entry 6 versus 7 and entry 10 versus 11). Moreover, a change from josiphos ligands (*R,S*)-**L4** and (*R,S*)-**L5** to taniaphos ligand (*R,S*)-**L9** and (*R,S*)-**L8**, respectively, which exhibit the same planar chirality, afforded *erythro*-**4** with the opposite configuration (Table 1, entry 6 versus 11 and entry 7 versus 10).^[36] The use of other chiral ligands bearing a 1,5-diphosphane unit such as walphos ligands (*R,R*)-**L10** and (*R,R*)-**L11** afforded adduct **4** with lower diastereo- and enantioselectivity (Table 1, entries 13 and 14).

Next, we analyzed the scope of the copper-catalyzed asymmetric reductive aldol reaction with respect to the ketone substrate by using taniaphos chiral ligand (*R,S*)-**L9** under the optimal conditions. A variety of aromatic and heteroaromatic ketones participate successfully in the reac-

Table 2: Asymmetric copper-catalyzed reductive aldol reaction between **2** and various aromatic ketones **1** with (*R,S*)-**19** under the optimal conditions.^[a]

Entry	R	t [h]	Yield [%] ^[b]	Chemoselectivity [%] ^[b]	d.r. ^[c] erythro/ threo	ee ^[d] [%] (erythro- 4)	ee ^[d] [%] (threo- 4)
1	C ₆ H ₅	1	98	> 99	92:8	95 ^[e]	72
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	1	88	94	91:9	92	73
3	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	1	87	89	80:20	83	72
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1	31 ^[f]	97	92:8	90	56
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	1	95	95	86:14	90	77
6	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	1	70	89	88:12	82	n.d. ^[g]
7 ^[h]	2-thienyl	2	94	> 99	96:4	90	15
8	3-thienyl	2	95	> 99	95:5	95	65

[a] Reactions were carried out in solution (0.25 M) in toluene at -50 °C under an oxygen-free argon atmosphere containing **1** (1.0 equiv), **2** (1.2 equiv), **3** (1 mol%), (*R,S*)-**19** (1 mol%), PhSiH₃ (1.4 equiv) unless otherwise stated. [b] Determined by chiral GC analysis. [c] Chemoselectivity = (**4**/(**4**+phenylethanol) × 100). [d] Absolute configuration: 2*R*,3*S*. [e] Not determined. [f] Conversion determined by GC analysis and not optimized. [g] **3** (3 mol%), (*R,S*)-**19** (3 mol%). [h] Yield of isolated product.

tion (Table 2). For the range of substrates studied, the diastereo- and enantioselectivity of the reaction were moderate to high (*erythro*-**4**: d.r. 80:20–96:4 and 82–95% *ee*). As a general trend, the introduction of a halogen substituent at the *para* or *meta* position of acetophenone slightly decreased the diastereoselectivity of the reaction and the enantioselectivity of the major isomer (Table 2, entry 1 versus entries 2, 5, and 6). The substitution of an electron-withdrawing group at the *para* position of acetophenone by an electron-donating group increased both the diastereomeric ratio and the *ee* of the *erythro* compound (Table 2, entry 3 versus 4). Heteroaromatic ketones such as 2- and 3-thiophene-substituted ketones also took part efficiently in the domino sequence to give the corresponding *erythro*-**4** compound with very high chemo-, diastereo-, and enantioselectivity (Table 2, entries 7 and 8).

In summary, we have developed a new strategy for the catalytic asymmetric aldol reaction of ketones that relies on a domino reduction/aldol reaction sequence between methyl acrylate and aromatic ketones. The process, catalyzed by a diphosphane-modified copper(II) fluoride complex in the presence of phenylsilane, is highly selective (chemo-, diastereo-, and enantioselectivity) for a range of aromatic ketones. This strategy circumvents the need to preactivate the nucleophile prior to the C–C bond-forming step and affords highly functionalized products with two contiguous stereogenic centers, one of which is a chiral tertiary alcohol. Current efforts are focused on exploring the breadth of this domino reaction.

Received: October 26, 2005

Published online: January 20, 2006

Keywords: aldol reaction · copper · enantioselectivity · enolates · hydrosilylation

[1] D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284.

[2] For catalytic asymmetric alkylation/phenylation of ketones, see: a) P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445; b) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668; c) C. García, L. K. La Rochelle, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970; d) S.-J. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*

2003, *125*, 9544; e) C. García, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641; f) H. Li, C. García, P. J. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5427; g) J. M. Betancort, C. García, P. J. Walsh, *Synlett* **2004**, 749; h) C. Anaya de Parrodi, P. J. Walsh, *Synlett* **2004**, 2417; i) S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. La Rochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448; j) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239; k) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651; l) M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103; m) K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5647; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489; n) M. W. Fennie, E. F. Di Mauro, E. M. O'Brien, V. Annamalai, M. C. Kozlowski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6249.

[3] For catalytic asymmetric allylation of ketones, see: a) S. Casolari, D. D'Addario, E. Tagliavini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061; b) K. M. Waltz, J. Gavenonis, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3849; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697; c) G. Kim, K. M. Waltz, I. F. García, D. Kwiatkowski, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580; d) S. Kii, K. Maruoka, *Chirality* **2003**, *15*, 68; e) A. Cunningham, S. Woodward, *Synlett* **2002**, 43; f) A. Cunningham, V. Mokul-Parekh, C. Wilson, S. Woodward, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 741; g) S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536; h) R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910; i) Y. C. Teo, J. D. Goh, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2743.

[4] For catalytic asymmetric vinylation, see: a) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538; b) H. M. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355.

[5] For catalytic asymmetric alkylation of ketones, see: a) B. Jiang, Z. L. Chen, X. X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451; b) P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895; c) P. G. Cozzi, S. Alesi, *Chem. Commun.* **2004**, 2448; d) G. Lu, X. S. Li, X. Jia, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057; e) B. Saito, T. Katsuki, *Synlett* **2004**, 1557; f) Y. F. Zhou, R. Wang, Z. Q. Xu, W. J. Yan, L. Liu, Y. F. Kang, Z. J. Han, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4147; g) L. Liu, Y. F. Kang, W. Rui, Y. F. Zhou, C. Chao, N. Ming, M. Z. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3757; h) L. Liu, R. Wang, Y. F. Kang, C. Chen, Z. Q. Xu, Y. F. Zhou, M. Ni, H. Q. Cai, M. Z. Gong, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1084; i) F. Kang, L. Liu, R. Wang, Y. F. Zhou, W. J. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 243; j) J. C. Mao, B. S. Wan, F. Wu, S. W. Lu, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *237*, 126.

[6] For catalytic asymmetric cyanosilylation of ketones, see: a) N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771; b) S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195; c) S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900; d) H. B. Deng, M. R. Isler,

- M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1051; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1009; e) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412; f) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908; g) F. X. Chen, X. M. Feng, B. Qin, G. L. Zhang, Y. Z. Jiang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949; h) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384; i) D. E. Furst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.
- [7] a) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325; b) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233; c) E. Denmark, Y. Fan, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235; d) K. Oisaki, D. Zhao, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4325; e) X. Moreau, B. Bazan-Tejeda, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288.
- [8] For a recent review on asymmetric aldol reactions, see: C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
- [9] A. Revis, T. K. Hilty, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4809.
- [10] For a recent review on asymmetric multicomponent reactions, see: D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- [11] a) S. J. Taylor, M. O. Duffey, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528; b) C.-X. Zhao, M. O. Duffey, S. J. Taylor, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829; c) A. E. Russell, N. O. Fuller, S. J. Taylor, P. Aurisset, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2309; d) N. O. Fuller, J. P. Morken, *Synlett* **2005**, 1459; e) H. Nishiyama, T. Shiomu, Y. Tsuchiya, I. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972.
- [12] a) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2005; b) Matsuda, K. Takahashi, S. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5331; c) S.-I. Kiyooka, A. Shimizu, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5237; d) S. J. Taylor, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12202; e) C. X. Zhao, J. Bass, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2839; f) I. Shibata, H. Kato, T. Ishida, M. Yasuda, A. Baba, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 711; g) M. Freiria, A. J. Whitehead, D. A. Tocher, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2673.
- [13] For the intramolecular reductive aldol reaction of alkenediones with a stoichiometric amount of the Stryker reagent, see: a) P. Chiu, C. P. Szeto, Z. Geng, K. F. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901; b) P. Chiu, B. Chen, K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9229; c) P. Chiu, C. P. Szeto, Z. Geng, K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091; for intramolecular reductive aldol reaction of alkyne-diones with stoichiometric or catalytic amounts of the Stryker reagent, see: d) P. Chiu, S. K. Leung, *Chem. Commun.* **2004**, 2308; for an intramolecular reductive Henry reaction with stoichiometric amounts of the Stryker reagent, see: e) W. K. Chung, P. Chiu, *Synlett* **2005**, 55.
- [14] During the preparation of this manuscript, a diastereo- and enantioselective copper-catalyzed intramolecular reductive aldol reaction of α,β -unsaturated esters and ketones was reported: H. W. Lam, P. M. Joensuu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225.
- [15] a) A. Mori, A. Fujita, *Chem. Commun.* **1997**, 2159; b) H. Ito, T. Ishizuka, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8887; c) A. Mori, A. Fujita, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4573.
- [16] We have reported the use of copper fluoride-phosphine complexes for the catalytic enantioselective hydrosilylation of aromatic ketones with excellent yields and enantioselectivities: a) S. Sirol, J. Courmarcel, N. Mostefai, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111; b) J. Courmarcel, N. Mostefai, S. Sirol, S. Choppin, O. Riant, *Isr. J. Chem.* **2002**, *42*, 231; for a review on catalytic asymmetric hydrosilylation to ketones and imines, see: c) O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943.
- [17] For a special topic on copper-mediated conjugate reductions and reductive aldol reactions with organosilanes as the hydride source, see: P. Chiu, *Synthesis* **2004**, 2943.
- [18] A catalytic amount of $[\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3] \cdot 2\text{EtOH}$ was less efficient.^[5d]
- [19] For a 1,4-reduction mediated by stoichiometric or catalytic amounts of the Stryker reagent, see: a) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291; b) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818; c) B. H. Lipshutz, J. Keith, P. Papa, R. Vivian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627.
- [20] a) B. H. Lipshutz, J. M. Servosko, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789; b) B. H. Lipshutz, J. M. Servosko, T. B. Petersen, P. P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273; c) B. H. Lipshutz, J. M. Servosko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352; d) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473; e) Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797; f) G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253; g) P. Rainka, Y. Aye, S. L. Buchwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5821; h) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4941; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793; i) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575.
- [21] a) B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, P. Papa, J. A. Sclafani, R. W. Vivian, J. M. Keith, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779; b) J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1129; c) J. Chae, J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4809.
- [22] K. Oisaki, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644; for complementary work, see reference [7d].
- [23] The copper enolate intermediate was proposed to be generated by dynamic ligand exchange between silicon and copper;^[2a] for pioneering work on a CuF-(S)-tolbinap-catalyzed enantioselective aldol reaction between silyl dienolate and aldehyde that involved a metalloenolate intermediate, see: a) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837; b) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124.
- [24] For a CuF-tolbinap-catalyzed enantioselective vinylogous Mukaiyama reaction on aliphatic ketones, see reference [7e].
- [25] The complex was prepared according to a literature procedure: D. J. Gulliver, W. Levason, M. Webster, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *52*, 153; the amount of methanol molecules contained in the complex was determined by single-crystal X-ray crystallographic analysis of the complex (unpublished results).
- [26] PhSiH_3 was chosen as hydride source for its tendency not to form stable silyl enol ethers upon transmetalation with copper enolate.^[5a]
- [27] A minor trace of phenylethanol (<1%), the product of reduction of acetophenone, was observed by GC analysis.
- [28] Under the same conditions, without any additional ligand, 3 (1.25 mol %) gave only 20% conversion after a 2-hour reaction.
- [29] For the preparation, see: D. Tomita, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138.
- [30] For the preparation of CuO tBu , see: T. Tsuda, T. Hashimoto, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 658.
- [31] Notably, no effect on the reaction rate was observed when using either preprepared CuO tBu or CuO tBu prepared in situ (from CuCl/NaO tBu); for a report on the salt effect on the rate of the enantioselective 1,4-reduction of β,β -disubstituted nitroalkenes when using both methods of CuO tBu preparation, see reference [20 h].
- [32] For example, monodentate Feringa phosphonite, tridentate *t*Bu-pybox, and tetradentate Trost ligand gave very low activity and/or no enantioselectivity.
- [33] For original work, see: a) A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062; b) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212.

- [34] These observations are in contrast to those usually made in other processes using taniaphos-derived ligands containing either alkyl or aromatic substituents on phosphorus atoms. Generally, a change from electron-rich aromatic groups to cyclohexyl groups has a negative effect on the enantioselectivity of the process. For some examples, see: a) B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834; b) F. Spindler, C. Malan, M. Lutz, M. Kesselgruber, U. Pittelkow, A. Rivas-Nass, O. Briel, H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299.
- [35] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691.
- [36] A similar observation was previously made in the copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of Grignard reagents to cyclic enones.^[34]

Abréviations

APCI	: atmospheric pressure chemical ionisation
(-)DIPT	: diidopropyltartrate
9-BBN	: 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Å	: Angström
Ac	: acétyle
acac	: acétoacétyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
AcOH	: acide acétique
Ar	: aromatique
atm.	: atmosphère
Bn	: benzyle
BINAP	: 2,2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
CI	: chemical ionisation
Cinnam.	: cinnamyl
COD	: cyclooctadiène
Cy	: cyclohexyle
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	: dichloroéthane
DCM	: dichlorométhane
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DME	: diméthyléther
DPPB	: diphénylphosphinobenzène
DPPE	: diphénylphosphinoéthane

DPPF	: diphénylphosphinoferrocène
ee	: excès énantiomérique
équiv.	: équivalent
ESI	: electrospray ionisation
Et	: ethyle
EWG	: electrowithdrawing group
GC	: gas chromatography
h	: heure
HMPA	: hexaméthylphosphoramide
HRMS	: high resolution mass spectroscopy
Hz	: hertz
<i>i</i> -Pr	: isopropyle
KDA	: diisopropylamidure de potassium
LDA	: diisopropylamidure de lithium
M	: masse molaire
Me	: méthyle
MePh ₂ SiH	: méthyldiphénylsilane
Ms	: mésyle
mmol	: millimole
MOM-Cl	: chlorure de méthoxyméthyle
MOP	: 2-diphénylphosphino-2'-méthoxy-1,1'- binaphtalène
Naph.	: naphthyle
<i>n</i> -BuLi	: <i>n</i> -butyllithium
PMHS	: polyméthylhydrosilyloxane
Pr	: propyle

pyr	: pyridine
Quinap	: 1-(2-diphenylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline
rdt	: rendement
re	: rapport énantiomérique
RMN	: résonance magnétique nucléaire
SM	: spectroscopie de masse
stoech.	: stoechiométrie
ta	: température ambiante
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
THF	: tétrahydrofurane
TMDS	: tétraméthylidisilyloxane
Ts	: tosyle
tol	: tolyle
TOF	: turn over frequency
TON	: turn over number

Références bibliographiques

1. Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131-163.
2. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
3. Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-165.
4. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. rev.* **2004**, 248, 2365-2379.
5. Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis* **2007**, 1-21.
6. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Comm.* **2003**, 551-564.
7. Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134-7186.
8. Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001-1020.
9. Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265.
10. Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique* **1838**, 181.
11. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
12. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
13. Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
14. Thoma, R.; Schulz-Gasch, T.; D'Arcy, B.; Benz, J.; Aebi, J.; Dehmlow, H.; Hennig, M.; Stihle, M.; Ruf, A. *Nature* **2004**, 432, 118-122.
15. Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332-4334.
16. Morton, D. R.; Gravestock, M. B.; Parry, R. J.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4417-4418.
17. Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9421-9438.
18. Ohshima, T.; Kagechika, K.; Adachi, M.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7108-7116.
19. Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4809-4812.
20. Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 2005-2008.
21. Matsuda, I.; Takahashi, K.; Sato, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5331-5334.
22. Kiyooka, S.; Shimizu, A.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5237-5238.
23. Ooi, T.; Doda, K.; Sakai, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2133-2136.
24. Taylor, S. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12202-12203.
25. Zhao, C. X.; Bass, J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2839-2842.
26. Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4528-4529.
27. Russell, A. E.; Fuller, N. O.; Taylor, S. J.; Aurisset, P.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2309-2312.
28. Slough, G. A.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 938-949.

29. Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
30. Fuller, N. O.; Morken, J. P. *Synlett* **2005**, 1459-1461.
31. Fuller, N. O.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4867-4869.
32. Umezawa, K. *Adv. Enzyme Regul.* **1995**, *35*, 43-53.
33. Baba, Y.; Tsukuda, M.; Mochimatsu, I.; Furukawa, S.; Kagata, H.; Nagashima, Y.; Sakai, N.; Koshika, S.; Imoto, M.; Kato, Y. *Clin. Exp. Metastasis* **2000**, *18*, 273-279.
34. Baba, Y.; Tsukuda, M.; Mochimatsu, I.; Furukawa, S.; Kagata, H.; Nagashima, Y.; Koshika, S.; Imoto, M.; Kato, Y. *Cell Biol. Int.* **2001**, *25*, 613-620.
35. Miller, S. P.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2743-2745.
36. Motoyama, Y.; Koga, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 853-860.
37. Motoyama, Y.; Okano, M.; Narusawa, H.; Makihara, N.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics* **2001**, *20*, 1580-1591.
38. Tsuchiya, Y.; Kanazawa, Y.; Shiomi, T.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2004**, 2493-2496.
39. Nishiyama, H.; Shiomi, T.; Tsuchiya, Y.; Matsuda, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972-6973.
40. Shiomi, T.; Ito, J.-i.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5594-5600.
41. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
42. Jang, H.-Y.; Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156-15157.
43. Jung, C. K.; Garner, S. A.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 519-522.
44. Han, S. B.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5657-5660.
45. Jung, C. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17051-17056.
46. Zhao, C. X.; Duffey, M. O.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829-1831.
47. Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459.
48. Berger, J.; Jampolsky, L. M.; Goldberg, M. W. *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476.
49. Paetz, W.; Nass, G. *Eur. J. Biochem.* **1973**, *35*, 331.
50. Tsuchiya, E.; Yukawa, M.; Miyakawa, T.; Kimura, K. I.; Takahashi, H. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 84-90.
51. Wakabayashi, T.; Kageyama, R.; Naruse, N.; Tsukahara, N.; Funahashi, Y.; Kitoh, K.; Watanabe, Y. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 671-676.
52. Miyai, T.; Inoue, K.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1929-1932.
53. Inoue, K.; Ishida, T.; Shibata, I.; Baba, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283-287.
54. Miura, K.; Yamada, Y.; Tomita, M.; Hosomi, A. *Synlett* **2004**, 1985-1989.
55. Shibata, I.; Kato, H.; Ishida, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 711-714.
56. Baik, T.-G.; Luis, A. L.; Wang, L.-C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5112-5113.

57. Wang, L.-C.; Jang, H.-Y.; Roh, Y.; Lynch, V.; Schultz, A. J.; Wang, X.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9448-9453.
58. Emiabata-Smith, D.; McKillop, A.; Mills, C.; Motherwell, W. B.; whitehead, A. J. *Synlett* **2001**, *8*, 1302-1304.
59. Freiria, M.; whitehead, A. J.; Tocher, D. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2673-2692.
60. Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1143-1146.
61. Koesh, P. K.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 691-694.
62. Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3953-3958.
63. Jang, H. Y.; Krische, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 653-661.
64. Bocknack, B. M.; Wang, L.-C.; Krische, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5421-5424.
65. Chiu, P.; Chen, B.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9229-9232.
66. Zhou, B. N., in *Phytochemistry of plants Used in Traditional Medicine*. (ed.:K. Hostettmann, A. Marston, M. Maillard, M. Hamburger), Clarendon Press, Oxford, **1995**; pp. 313-334.
67. Pan, D. J.; Li, Z. L.; Hu, C. Q.; Chen, K.; Chang, J. J.; Lee, K. H. *Planta Med.* **1990**, *56*, 383-385.
68. Li, E. G.; Clark, A. M.; Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 57-67.
69. Zhang, Y. L.; Lu, R. Z.; Yan, A. L. *Acta Pharmacol. Sin.* **1990**, *11*, 60-62.
70. Bezman, S. A.; Churchill, M. R.; Osborn, J. A.; Wormald, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2063-2065.
71. Churchill, M. R.; Bezman, S. A.; Osborn, J. A.; Wormald, J. *Inorganic Chemistry* **1972**, *11*, 1818-1825.
72. Mahonney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *110*, 291-293.
73. Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677-5680.
74. Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
75. Chen, J. X.; Daeuble, J. F.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2789-2798.
76. Chen, J.-X.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166.
77. Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627-4630.
78. Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
79. Brestensky, D. M.; Huseland, D. E.; McGettigan, V.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749-3752.
80. Chiu, P.; Li, Z. N.; Fung, K. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 455-457.
81. Lee, D. W.; Yun, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2037-2039.
82. Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901-1903.
83. Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793-4795.
84. Chung, W. K.; Chiu, P. *Synlett* **2005**, 55-58.
85. Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Comm.* **2004**, 2308-2309.
86. Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091-4093.

87. Castillo, L. V.; Lanza, A. M. D.; Faure, R.; Debrauwer, L.; Elias, R.; Balansard, G. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1193-1195.
88. Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225-4228.
89. Lam, H. W.; Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Prieto, O.; Luebbbers, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3729-3732.
90. Lam, H. W.; Murray, G. J.; Firth, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5743-5746.
91. Chiu, P. *Synthesis* **2004**, 2210-2215.
92. Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504.
93. Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111-4113.
94. Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Sirol, S.; Choppin, S.; Riant, O. *Israel J. Chem.* **2001**, *41*, 231-240.
95. Mostefai, N.; Sirol, S.; Courmarcel, J.; Riant, O. *Synthesis* **2007**, 1265-1271.
96. Mori, A.; Fujita, A.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Comm.* **1997**, 2159-2160.
97. Mori, A.; Fujita, A.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4573-4582.
98. Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8887-8890.
99. Pagenkopf, B. L.; Kruger, J.; Stojanovic, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124-3126.
100. Kruger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837-838.
101. Bluet, G.; Campagne, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507-5509.
102. Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
103. Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Parisel, S. L. *Coord. Chem. rev.* **2004**, *248*, 2131-2150.
104. Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
105. Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal* **2003**, *345*, 160-164.
106. Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215.
107. Shibasaki, M.; Tsuda, T.; Hashimoto, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 658.
108. Tomita, D.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138-4139.
109. Chuzel, O.; Deschamp, J.; Chausteur, C.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5943-5946.
110. Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
111. Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233-4235.
112. Denmark, S. E.; Fan, Y.; Eastgate, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235-5248.
113. Moreau, X.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288-7289.

114. Oisaki, K.; Zhao, D.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4325-4329.
115. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65-75.
116. Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5644-5645.
117. Deschamp, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292-1297.
118. Zhao, D. B.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1403-1407.
119. El Bardai, S.; Wibó, M.; Hamaide, M. C.; Lyoussi, B.; Quetin-Leclercq, J.; Morel, N. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140, 1211-1216.
120. El Bardai, S.; Morel, N.; Wibó, M.; Fabre, N.; Llabres, G.; Lyoussi, B.; Quetin-Leclercq, J. *Planta Med.* **2003**, 69, 75-77.
121. El Bardai, S.; Hamaide, M. C.; Lyoussi, B.; Quetin-Leclercq, J. L.; Morel, N.; Wibó, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 492, 269-272.
122. Agapiou, K.; Cauble, D. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4528-4529.
123. Werkhoven, T. M.; van Nispen, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914.
124. Thiemann, T.; Umeno, K.; Wang, J.; Tabuchi, Y.; Arima, K.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Gorohmaru, H.; Mataka, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2090-2110.
125. Bedekar, A. V.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Fuji, K. *Synthesis* **1995**, 1069-1070.
126. Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783-3784.
127. Ragan, J. A.; Makowski, T. W.; Ende, D. J. A.; Clifford, P. J.; Young, G. R.; Conrad, A. K.; Eisenbeis, S. A. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 379-381.
128. Barrack, S. A.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3201-3206.
129. Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Mealy, M. J.; Punzalan, E. R. *Org. Synth.* **2005**, 81, 121-133.
130. Molander, G. A.; Le Huerou, Y.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4511-4516.
131. Renouf, P.; Poirier, J. M.; Duhamel, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1739-1745.
132. Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791-799.
133. Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179.
134. Cossy, J.; BouzBouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 215-221.
135. Cossy, J.; BouzBouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 327-332.
136. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
137. Céline Simon, T. C. J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 4957-4980.

138. Tietze, L. F.; Beifuss, U., in *Comprehensive Organic Synthesis*. (ed.:B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**; Vol. 2, pp. 341-394.
139. Jones, G. *Org. Reactions* **1967**, 15, 204-599.
140. McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 226-231.
141. Janecki, T.; Kus, A.; Krawczyk, H.; Blaszczyk, E. *Synlett* **2000**, 611-614.
142. Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, 30, 301-305.
143. Reetz, M. T.; Peter, R.; Vonitzstein, M. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 121-122.
144. Okauchi, T.; Kakiuchi, T.; Kitamura, N.; Utsunomiya, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8419-8424.
145. Takagi, R.; Hashizume, M.; Nakamura, M.; Begum, S.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 179-190.
146. Hayashi, M.; Nakamura, N.; Yamashita, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6777-6783.
147. Yamashita, K.; Tanaka, T.; Hayashi, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7981-7985.
148. Flitsch, W.; Rosche, J.; Lubisch, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 661-664.
149. Burini, A.; Cacchi, S.; Pace, P.; Pietroni, B. R. *Synlett* **1995**, 677-679.
150. Mangoni, L.; Adinolfi, M.; Laonigro, G.; Caputo, R. *Tetrahedron* **1972**, 28, 611-621.
151. Wieland, P.; Miescher, K. *Helvetica Chimica Acta* **1950**, 33, 2215-2228.
152. Welch, S. C.; Hagan, C. P.; D.H., W.; Fleming, W. P.; Trotter, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 549-556.
153. Yajima, A.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4079-4091.
154. Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843-8853.
155. Cheung, W. S.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11001-11016.
156. Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5712-5719.
157. Telschow, J. E.; Reusch, W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 862-865.
158. Eder, U.; Sauer, G.; Wieschert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.
159. Hajos, Z. H.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1612-1621.
160. Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308-2311.
161. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273-11283.
162. List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557.
163. Katoh, T.; Mizumoto, S.; Fudesaka, M.; Takeo, M.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 1655-1662.
164. Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A.; Williams, W. M. *Org. Synth.* **1977**, 56, 40-43.
165. Pelletier, S. W.; Chappell, R. L.; Prabhakar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2889-2894.
166. Welle, A.; Diez-Gonzalez, S.; Tinant, B.; Nolan, S. P.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6059-6062.
167. Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorganica chimica Acta* **1981**, 52, 153-159.
168. Shi, M.; Li, C. Q.; Jiang, J. K. *Molecules* **2002**, 7, 721-733.
169. Braude, G. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1675-1678.

170. Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573.
171. Evans, D. A.; McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975-3978.
172. Durandetti, M.; Meignein, C.; Perichon, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 317-320.
173. Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911.
174. Yamazaki, J.; Bedekar, A. V.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Watanabe, J.; Fuji, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 729-734.
175. van der Klei, A.; de Jong, R. L. P.; Lugtenburg, J.; Tielens, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3015-3023.