Thèse

« Aldolisation intramoléculaire directe organocatalysée par les guanidines et application à la synthèse totale de la Nigellamine A »

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Spécialité : Chimie Organique

Par

Cynthia GHOBRIL

Ingénieur ECPM-Strasbourg

Soutenue le 5 novembre 2009 devant la commission d'examen composée de :

Prof. Françoise COLOBERT (Université de Strasbourg)	Rapporteur interne
Prof. Janick ARDISSON (Université de Paris Descartes)	Rapporteur externe
Dr. Marc TAILLEFER (ENSCM Montpellier)	Rapporteur externe
Prof. Fahmi HIMO (Université de Stockholm)	Membre invité
Dr. Rachid BAATI (Université de Strasbourg)	Encadrant
Dr. Alain WAGNER (Université de Strasbourg)	Directeur de thèse
Dr. Charles MIOSKOWSKI (Université de Strasbourg)	Directeur de thèse

A ma famille, à mes amis

"The picture shows the delicate white blooms of the giant Saguaro, a cactus found in the deserts of Arizona. The flowers first appear only when the plant is about 50 years old. An attractive parallel can be seen between this slowly maturing beauty and the development of asymmetric organocatalysis…"

P. Dalko 2001

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de chimie des systèmes fonctionnels de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg sous la direction du Dr Charles Mioskowski puis du Dr Alain Wagner.

Je tiens d'abord à rendre hommage à Miko et à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour m'avoir formée à la recherche. Je me rappellerai toujours des discussions scientifiques passionnées que j'ai eues avec lui et de sa motivation et créativité pour la chimie. Cela m'a personnellement donné goût à la recherche et à la persévérance quand souvent la chimie n'avançait pas.

Je voudrais remercier le Dr Alain Wagner qui a pris le poste de directeur de laboratoire. Il a été en mesure d'apporter des idées importantes afin d'expliquer et d'interpréter certains résultats.

Je tiens aussi à remercier le Dr. Rachid Baati pour ses encouragements constants, ses conseils et son aide dans la correction du manuscrit.

Je désire témoigner toute ma gratitude aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de juger mes travaux : Pr. Janick Ardisson, Pr. Françoise Colobert et Dr. Marc Taillefer.

Je tiens également à remercier le service d'analyse de la Faculté de Pharmacie. Cyril Antheaume pour les analyses RMN, Patrick Wehrung et Pascale Buisine pour les masses. Je les remercie surtout pour leur disponibilité et leur patience avec mes guanidines.

Je tiens à remercier Nathalie, Mariane et Liliane pour leur disponibilité et leur gentillesse à tout moment, ainsi que pour toutes les démarches administratives.

Je voudrais également remercier le Pr. Himo et Peter Hammar pour leur collaboration dans les calculs théoriques et leur aide et disponibilité à répondre à toute question.

Je remercie également toutes les personnes de la faculté de pharmacie qui étaient toujours présents en cas de besoin. Je pense plus particulièrement au Pr. Spiess qui m'a aidé dans la détermination des pK_a des guanidines et qui était tout le temps disponible en cas de doute ou

de problèmes. Il faut dire que sans lui je n'aurai pas réussi à avoir ces résultats en si peu de temps !

Finalement, je pense à tous mes amis du labo avec qui j'ai partagés des moments de folie (eh oui ca arrivait pas mal de fois), des soirées inoubliables et assez cool ☺. Jérémy, eh oui, on va commencer par toi !! Jérémy, mon ami de paillasse, avec qui j'ai beaucoup appris sur la chimie et qui était toujours là pour me supporter et me motiver quand la chimie ne marchait pas. Cyril (notre précurseur de guanidine au labo), un grand merci pour ton aide à chaque fois que j'en avais besoin, surtout sur les guanidines !!! sans toi, je n'aurai jamais découvert la TBD ☺. Pasquale, Mr l'italien, Ghys, Cédric et Belen que de moments sympas et drôles passés avec vous mes habboul, merci pour tout, je vous embrasse très fort. Christelle, à toi je dédie un grand merci spécial, tu as toujours été là pour moi. Tu as supporté mes humeurs et parfois mes exigences, merci pour ta présence et pour la correction de mon manuscrit.

Un grand merci à Olivier, ma zaytouné qui a toujours su être là pour me remonter le morale et pour m'apaiser même si ce n'était pas toujours facile !

Je remercie également Claire, Géraldine, Sylvie, Manu, Hélène, Alexandre, Cédric, Mathieu et Antoine pour les bons moments passés ensemble et les belles rigolades. Il y avait une bonne ambiance après tout au labo !!

Merci également aux immigrés du labo, je pense à Damien, Vanessa, Carine et Renaud pour les moments animés qu'on a eus ensemble.

Un grand merci à Michel Mosser, notre permanent du labo, dont la présence est très importante dans la vie du laboratoire.

Le dernier remerciement est dédié à ma famille qui pendant tout mon séjour en France, a toujours été à côté de moi dans les moments difficiles…

SOMMAIRE

ABREVIATIONS 13

INTRODUCTION GENERALE 17

- CHAPITRE I - INTRODUCTION SUR L'ALDOLISATION 27

I. GENERALITES SUR L'ALDOLISATION 29

II. ALDOLISATION INTERMOLECULAIRE 30

II.1 Aldolisation intermoléculaire indirecte 31

II.2 Aldolisation intermoléculaire directe. 35

III. ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE 44

III.1 Aldolisation intramoléculaire indirecte 47

III.2 Aldolisation intramoléculaire directe. 49

IV. CONCLUSION 55

- CHAPITRE II - ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE DIRECTE DES CETOALDEHYDES CATALYSEE PAR LES GUANIDINES 61

I. ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE DIRECTE DES CETOALDEHYDES 63

I.1 Synthèse des cétoladéhydes non fonctionnalisés 64

I.2 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par l'acide. 65

I.3 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par des catalyseurs bifonctionnels .. 68

I.4 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par les bases. 73

I.5 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par les guanidines 77

I.5.1 Exemples de la littérature de réactions organiques utilisant les guanidines comme organocatalyseurs bifonctionnels 78

I.5.1.A. La réaction de Henry catalysée par les guanidines chirales 78

I.5.1.B. Réaction de Michael catalysée par les guanidines chirales 81

I.5.1.C. Réaction de Strecker catalysée par les guanidines chirales. 85

I.5.1.D. Autres réactions chimiques catalysées par les guanidines chirales. 87

I.5.2 Application des guanidines à la réaction d'aldolisation intramoléculaire ..... 88 des cétoaldéhydes 88

I.5.2.A. Essais préliminaires de cyclisation de cétoaldéhyde avec des guanidines non chirales. 90

I.5.2.B. Etude de la diastéréosélectivité 92
I.5.2.C. Applications des conditions optimisées à différents cétoaldéhydes..... 96
II. ETUDE DU MECANISME REACTIONNEL, DE LA DIASTEREOSELECTIVITE ET DE LA CHIMIOSELECTIVITE DE L'ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE DIRECTE CATALYSEE PAR LA TBD, PAR LES CALCULS THEORIQUES 99
II.1 Etudes mécanistiques de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD..... 101
II.1.1 La réaction d'aldolisation intramoléculaire directe non catalysée 101
II.1.2 Premier mécanisme proposé : Mécanisme acido-basique 105
II.1.3 Deuxième mécanisme proposé : le mécanisme covalent 108
II.1.3.A. Détection d'un intermédiaire réactionnel par DOSY RMN 109
II.1.3.B. Détection d'un intermédiaire réactionnel par spectrométrie de masse (MS-ES) 112
II.1.3.C. Etude du mécanisme covalent par les calculs théoriques. 114
II.1.4 Troisième mécanisme proposé : la catalyse iminium-énamine 117
II.2 Etude de la chimiosélectivité de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD 120
*II.3 Etude de la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation du cétoaldéhyde **25a** catalysée par la TBD. 122*
III. STRUCTURE ET REACTIVITE DE LA FAMILLE DE GUANIDINES 125
III.1 Synthèse des dérivés de guanidines 126
III.2 Application à l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes 131
III.3 Détermination expérimentale des valeurs de pK_a des guanidines testées 137
III.3.1 Introduction 137
III.3.2 Valeurs de pK_a obtenues pour les guanidines étudiées 137
III.4 Etude de la structure/réactivité des guanidines par les calculs théoriques 140
III.5 Résultats et discussion : conséquence de la structure des guanidines sur leurs réactivités dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoladéhydes. 145
IV. CONCLUSION SUR L'ETUDE DE LA RELATION ENTRE LA STRUCTURE ET LA REACTIVITE DES GUANIDINES 153
V. APPLICATION DES GUANIDINES CHIRALES A L'ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE DIRECTE DES CETOALDEHYDES 153
VI. CONCLUSION 161
- CHAPITRE III - VERS LA SYNTHESE TOTALE DE LA NIGELLAMINE A..... 169

I. INTRODUCTION 171
II. TRAVAUX ANTERIEURS REALISES DANS LE CADRE DE LA SYNTHESE DE LA NIGELLAMINE A. 172
III. RETROSYNTHESE ENVISAGEE. 175
IV. UTILISATION D'UN SUBSTRAT MODELE SIMPLIFIE PERMETTANT DE TESTER LA METHODOLOGIE DE CYCLISATION PAR ALDOLISATION INTRAMOLECULAIRE DIRECTE. 177
*IV.1 Synthèse du cétoaldéhyde modèle **145*** *178*
*IV.2 Validation de la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD sur le cétoaldéhyde **145***. *183*
V. VERS LA SYNTHESE DE DE LA NIGELLAMINE A. 186
*V.1 Synthèse du substrat clé **44***. *187*
*V.2 Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **44** organocatalysée par la TBD* *189*
VI. CONCLUSION 190

- CHAPITRE IV - RESOLUTION CINETIQUE DES AMINES A L'AIDE DE GUANIDINES CHIRALES 193

I. INTRODUCTION 195
I.1 Principe de la résolution cinétique d'un mélange racémique *195*
I.2 Résolution cinétique enzymatique d'un mélange racémique d'amines *196*
I.3 Résolution cinétique non enzymatique d'amines racémiques. *198*
I.3.1 A l'aide d'agents chiraux d'acylation utilisés en quantité stœchiométrique 198
I.3.2 A l'aide de catalyseurs chiraux d'acylation 205
II. TRAVAUX ANTECEDENTS DANS NOTRE LABORATOIRE POUR LA MISE AU POINT D'UN SYSTEME CATALYTIQUE POUR LA RESOLUTION CINETIQUE D'AMINES. 208
II.1 Utilisation du dérivé de diamine bis-trifluorométhanesulfonylée comme catalyseur d'acétylation d'amines. *208*
II.2 Utilisation de la TBD comme catalyseur d'acétylation d'amines *210*
II.2.1 Indications générales 210
II.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles avec l'acétate de phényle 173 211
II.2.2.A. Effet de la concentration du milieu réactionnel 211
II.2.2.B. Effet de la température 212
II.2.2.C. Effet de solvant 212
II.2.2.D. Effet de la quantité de TBD 212

II.2.2.E. Effet de l'ajout d'un additif basique 213
II.2.3 Mise en évidence du mode de fonctionnement de la TBD 214
II.2.4 Optimisation des conditions réactionnelles de la catalyse avec les dérivés d'acétate de vinyle 216
II.3 Récapitulatif de la mise au point des systèmes catalytiques 217
III. APPLICATION DU SYSTEME CATALYTIQUE A LA RESOLUTION CINETIQUE D'AMINES 219
III.1 Criblage de guanidines 219
*III.2 Utilisation des guanidines chirales **137** et **138** pour la résolution cinétique d'amines. 229*
III.2.1 Effet du système catalytique 230
III.2.2 Effet du solvant 230
III.2.3 Etude cinétique d'acétylation des catalyseurs 231
IV. CONCLUSION 233

- CHAPITRE V - NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX BUTENOLIDES SUBSTITUES EN POSITION 3 ET APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE (+)-ANCEPSENOLIDE 237

I. INTRODUCTION 239
II. TRAVAUX ANTECEDENTS DECRITS DANS LA LITTERATURE POUR LA SYNTHESE DES BUTENOLIDE α-ALKYLES 242
III. NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX BUTENOLIDES SUBSTITUES EN POSITION 3 246
III.1 Voie de synthèse 246
III.2 Application de la méthodologie à différents acides carboxyliques 250
IV. APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE (+)-ANCEPSENOLIDE 253
IV.1 Introduction 253
IV.2 Travaux antécédents décrivant la synthèse totale de (+)-Ancespsenolide 253
IV.3 Application de la méthodologie mise au point à la synthèse énantiosélective de l'ancepsenolide 255
V. CONCLUSION 259

CONCLUSION GENERALE 267

PARTIE EXPÉRIMENTALE 273

Abréviations

aq	aqueux
AcOEt	acétate d'éthyle
AcOH	acide acétique
Ac	groupement acétyle
Ar	groupement aromatique
APTS	acide paratoluènesulfonique
BEMP	2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,2,3-diazaphosphorine
Bn	groupement benzyle
n-Bu	groupement *n*-butyle
t-Bu	groupement *tert*-butyle
°C	degré Celsius
C	concentration
cat	catalyseur
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CH_2Cl_2	dichlorométhane
$CHCl_3$	chloroforme
CH_3CN	acétonitrile
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.0]octane
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMP	Dess-Martin périodinane
DMSO	diméthylsulfoxyde
DIPEA	*N*,*N*-diisopropyléthylamine

dppp	1,1’-bis(diphénylphosphino)propane
ee	excès énantiomérique
ed	excès diastéréomérique
éq.	équivalent
ES	electrospray
EI	electronic impact
Et	groupement éthyle
et *al.*	et *alii* (et les autres)
et *coll.*	et collaborateurs
EtOH	éthanol
Et_2O	diéthyl éther
g	gramme
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
i-Pr	groupement isopropyle
IR	infrarouge
J	constante de couplage
KOH	hydroxyde de potassium
LAH	hydrure d’aluminium et de lithium
LDA	diisopropylamidure de lithium
M	molarité
m	masse
Me	méthyle
MeOH	méthanol
MHz	méga-Hertz
ml	millilitre
min	minute
MTBD	1,3,4,6,7,8-hexahydro-1-méthyl-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine
mmol	millimole
MOM	groupement méthoxyméthyle
µl	microlitre
Mes	groupement mésyle
N	normalité
NaI	iodure de sodium

P	pression
Pr	groupement propyle
Ph	groupement phényle
P_f	point de fusion
$P_{éb}$	point d'ébullition
ppm	partie par million
Py	pyridine
rdt	rendement
R_f	rapport frontal d'élution
RMN	résonnance magnétique nucléaire
RX	rayons X
SM	spectrométrie de masse
T	température
TA	température ambiante
TBDPS	groupement *tertio*-butyldiphénylsilyle
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
TES	groupement triéthylsilyle
Tf	groupement triflate
TfOH	acide triflique
THF	tétrahydrofurane
TMS	groupement triméthylsilyle
Tos	groupement tosyle
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
Et_3N	triéthylamine

Introduction générale

La synthèse de composés énantiosélectifs est un thème important et central dans la recherche actuelle. Jusqu'à lors, la biocatalyse (utilisant les enzymes comme catalyseurs) et la catalyse métallique (utilisant des complexes de métaux de transition comme catalyseurs) étaient les deux classes principales de catalyseurs asymétriques efficaces. Les chimistes ont rarement utilisé des petites molécules organiques comme catalyseurs durant le dernier siècle bien qu'elles fassent déjà partie des premiers catalyseurs utilisés dans la synthèse asymétrique. En effet, en 1912, Bredig a rapporté une synthèse modestement énantiosélective de la cyanohydrine (≤ 10% ee) catalysée par les alcaloïdes.[1] En 1960, Pracejus a démontré que les organocatalyseurs pourraient donner de très bonnes énantiosélectivités. En 1970, deux groupes industriels Hajos et Wiechert ont publié les premières réactions d'aldolisation hautement énantiosélectives catalysées par un simple acide aminé, la proline.[2] Alors que la fin du dernier siècle était dominée par l'utilisation de catalyseurs métalliques,[3] une nouvelle stratégie a émergé durant ces dernières années lorsque plusieurs publications ont confirmé que de petites molécules organiques pouvaient être utilisées comme catalyseurs efficaces et remarquablement énantiosélectifs pour une variété de transformations importantes. Cette redécouverte a initié la croissance des activités de recherche dans l'organocatalyse aussi bien en industrie que dans le milieu académique. Il a été également démontré que mise à part les synthèses énantiosélectives, catalysées par les métaux de transition et la biocatalyse, l'utilisation de catalyseurs purement organiques est un outil supplémentaire et efficace pour la synthèse de composés chiraux. Bien que les premiers exemples aient été rapportés depuis quelques décennies, le secteur de l'organocatalyse énantiosélective est devenu, tout récemment, un centre principal de recherche. La dernière décennie a vu une croissance exponentielle dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique (environ 1500 publications). La catalyse basée sur le concept de l'iminium-énamine et de la phosphoramide permet maintenant des cycloadditions, des additions de Michael, des réactions d'aldolisation, des substitutions nucléophiles et plein d'autres réactions avec d'excellentes énantiosélectivités.[4] Au cours de ces dernières années, un nombre impressionnant de nouveaux catalyseurs a été mis au point et de nouvelles méthodologies pour l'époxydation, la réduction d'imine ou l'acétylation, les études mécanistiques des condensations aldoliques, les réactions de Mannich, les réactions aza-Henry et Baylis-Hillman et les procédés de transfert de phase ont vu le jour.[5] Entre 1998 et 2008, plus de 1500 manuscrits décrivant l'utilisation d'organocatalyseurs dans plus de 130 types de réactions différentes ont été publiés (Figure 1).

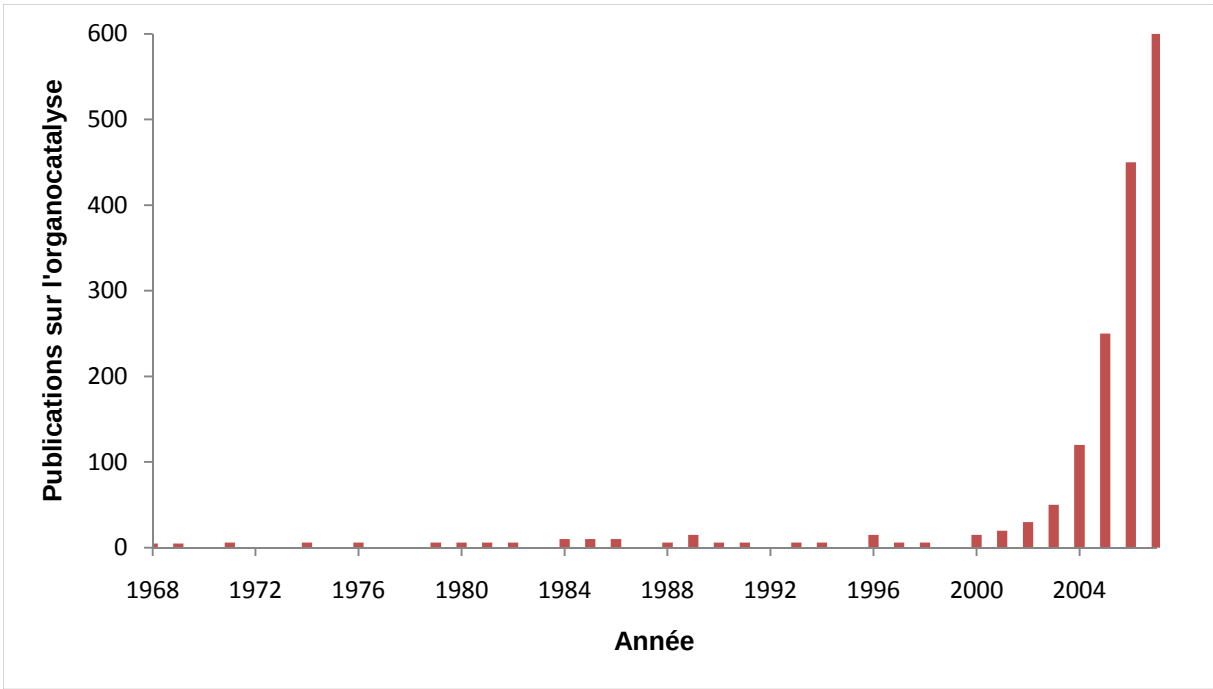


Figure 1. Evolution quasi-exponentielle du nombre de publications entre 1968 et 2008. Les données ont été obtenues par une recherche d'ISI Web of Knowledge en mai 2008, pour le mot organocatalyse et ses dérivés, ainsi que pour les mots tranfert de phase, énamine et Hajos (afin de localiser les articles sur le sujet avant que le terme d'organocatalyse n'ait été utilisé). Cette recherche n'a probablement pas répertorié toutes les publications sur l'organocatalyse et le nombre de manuscrits sur ce sujet a été estimé à 2000 jusqu'à maintenant.

Aujourd'hui, l'organocatalyse est largement reconnue comme étant une des plus importantes branches de la synthèse asymétrique, avec la catalyse enzymatique et métallique. Les organocatalyseurs ont d'importants avantages parce qu'ils sont robustes, pas chers et commerciaux. Puisqu'ils sont également inertes vis-à-vis de l'humidité et de l'oxygène, des conditions de réaction exigeantes telles que des atmosphères inertes, des températures basses ou des solvants anhydres, ne sont plus parfois nécessaires. De même, l'absence des métaux de transition dans ces molécules est important pour la préparation de composés qui ne tolèrent pas une contamination métallique tels que les composés pharmaceutiques.

Une collection d'organocatalyseurs chiraux est déjà utilisée dans la synthèse asymétrique, tel que la proline et les alcaloïdes de la Cinchona (quinine ou composés dérivés à base de sucres, d'amino acides ou de peptides). En effet, ce type de catalyse a plusieurs avantages comparé à la biocatalyse ou la catalyse métallique. Les catalyseurs sont généralement plus stables et pouvant être supportés, facilitant ainsi leur récupération et leur recyclage. Finalement, l'organocatalyse peut être utilisée aussi bien dans les réactions multi composants[6] que les

réactions domino,[7] tandem[8] ou les transformations en cascade.[9] Par conséquent, cette méthodologie sera très importante dans l'industrie à cause de sa versatilité et son impact environnemental favorable.

L'aldolisation inter ou intramoléculaire est l'une des réactions les plus importantes et la plus étudiée en organocatalyse.[10] En particulier, l'aldolisation intramoléculaire directe des composés carbonylés représente un outil fondamental pour la formation de liaison carbone-carbone et permet l'accès à des cycles fonctionnalisés à cinq, six et sept chaînons, importants intermédiaires clés pour la synthèse totale de molécules biologiquement actives. Cependant, malgré l'importance de l'aldolisation intramoléculaire directe, peu de travaux ont été décrits dans la littérature dans le domaine asymétrique[2,10] et uniquement deux publications sont rapportées sur des cétoaldéhydes comme réactifs de départ.[11]

Ce manuscrit débute par une introduction générale sur l'aldolisation et les travaux rapportés dans la littérature sur ce type de réaction, suivie du développement et de l'utilisation des guanidines comme organocatalyseurs dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe. Une étude systématique et conséquente a permis de mettre au point une nouvelle méthodologie permettant d'obtenir des cétols à partir de cétoaldéhydes, avec une régiosélectivité inversée par rapport à la catalyse *via* l'énamine. Ces travaux synthétiques importants ont ensuite été rationalisés par l'étude physico-chimique des guanidines visant à déterminer leurs pK_a respectifs. Une étude mécanistique a été également entreprise, en utilisant la méthode DFT (Density Functional Theory).

Ensuite, dans une troisième partie, nous avons utilisé la nouvelle méthodologie mise au point pour la synthèse totale de la Nigellamine A, une molécule naturelle possédant des propriétés biologiques intéressantes (diminution du taux de triglycérides). L'étape clé de cette synthèse est une aldolisation intramoléculaire asymétrique directe et chimiosélective d'un cétoaldéhyde fonctionnalisé, qui permettrait d'aboutir à l'intermédiaire clé pour la formation de la Nigellamine A.

Dans la quatrième partie du manuscrit, nous avons utilisé les guanidines comme catalyseurs d'acétylation énantiosélective, pour la résolution cinétique d'amines.

Enfin, la dernière partie aborde une nouvelle méthodologie mise au point pour la synthèse de buténolides α-alkylés, composés communs de nombreux produits naturels importants et son application à la synthèse totale du (+)-Ancepsenolide.

[1] Bredig, G.; Fiske, W.S. *Biochem. Z.* **1912**, 7

[2] a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615

[3] Ramon, D.J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208

[4] Revues sur les réactions énantiosélectives catalysées par des organocatalyseurs : a) Buckley, B.R. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B,* **2007**, *103*, 90-106; b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; c) Pihko, P.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544-547; d) Gaunt, M.J.; Johansson, C.C.C.; McNally, A.; Vo, N.T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27; e) Jaroch, S.; Weinmann, H.; Zeitler, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1261-1264; f) Ikunaka, M. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2007**, *11*, 495-502; g) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *20*, 3726-3748

[5] Dalko, P.I. "*Enantioselective Organocatalysis*", **2007**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

[6] Ramon, D.J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634

[7] Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619-1665

[8] Wasilke, J.-C.; Obrey, S.J.; Baker, R.T.; Bazan, G.C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020

[9] Padwa, A.; Weingarten, M.D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223-269

[10] Guillena, G.; Najera, C.; Ramon, D.J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 2249-2293

[11] a) Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2891; b) Itigaki, N.; Kimura, M.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4185-4188

Publications

1. **Ghobril, C.**; Sabot, C.; Mioskowski, C; Baati, R. "TBD-Catalyzed Direct 5- and 6-*enolexo* Aldolization of Ketoaldehydes", *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *24*, 4104-4108

2. Hammar, P.; **Ghobril, C.**; Wagner, A.; Baati, R.; Himo, F. "Mechanistic studies of the TBD-catalyzed intramolecular aldol reaction" (en cours de rédaction)

3. "Structure/reactivity study of guanidines in the intramolecular aldol reaction" (en cours de rédaction)

4. "New access to α-substituted butenolides and its application to the total synthesis of (+)-Ancepsenolide" (en cours de rédaction)

Communications orales

Ghobril Cynthia, Baati Rachid, Wagner Alain "Aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes organocatalysée par la TBD", Communication orale - SECO (**Mai 2008**), France

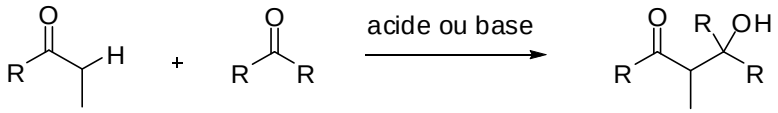
- Chapitre I -

Introduction sur l’aldolisation

Les travaux publiés sur l'aldolisation étant trop nombreux, dans l'introduction seront résumées les publications les plus importantes.

I. Généralités sur l'aldolisation

Dans une aldolisation, un composé carbonylé énolisable réagit avec un autre composé carbonylé qui est soit un aldéhyde soit une cétone (Schéma 1).



R = H, alkyle, aryle, etc. Aldol

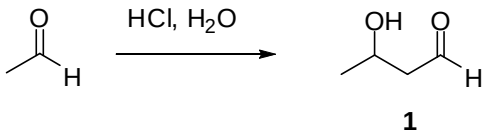
Schéma 1. Aldolisation entre un composé carbonylé énolisable et un aldéhyde ou une cétone.

Le composé carbonylé énolisable, qui doit au moins avoir un proton acide en α de cette fonction, réagit comme un nucléophile, alors que le deuxième composé a plutôt une réactivité électrophile. Dans sa définition classique, la réaction d'aldolisation s'appliquait uniquement aux aldéhydes et cétones et pouvait s'effectuer entre des composés carbonylés identiques ou pas. Le terme « aldolisation », dans un sens plus étendu, est appliqué à tout composé carbonylé énolisable comme par exemple, les esters, les amides, les carboxylates, qui se condense sur les aldéhydes ou les cétones. Les produits obtenus sont toujours des β-hydroxycarbonyles, qui peuvent par la suite éliminer une molécule d'eau pour former les composés carbonylés α,β-insaturés. La réaction d'aldolisation « traditionnelle »[1] se fait sous contrôle thermodynamique, telle une réaction réversible, dans des conditions acides ou basiques.

Par contre, les méthodes d'aldolisation modernes se basent sur la formation irréversible des « énolates préformés » qui sont additionnés sur les aldéhydes et les cétones. Dans tous les cas, l'aldolisation est un outil fondamental pour la formation de liaison carbone-carbone qui permet d'accéder soit à des chaînes carbonées avec une fonction oxygène en position 1,3, soit aux alcènes par un procédé d'oléfination de carbonyle.[2]

Le premier exemple de cette réaction, l'autocondensation de l'acétone en milieu acide qui donne l'oxyde de mésityle, a été rapporté il y a plus d'un siècle et demi par Kane.[3] La

condensation d'un aldéhyde aromatique avec un aldéhyde ou une cétone aliphatique, premier exemple d'une condensation aldolique en milieu basique, a été rapportée par Schmidt,[4] Claisen et Claparède,[5] et nommée d'après ses inventeurs « Claisen-Schmidt condensation ».[2a] Wurtz a été le premier à reconnaître la présence simultanée des fonctions aldéhyde et alcool dans le composé **1**,[6] résultant de la condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide, et la réaction a adopté par la suite le nom du produit formé : l'aldol **1** (Schéma 2).

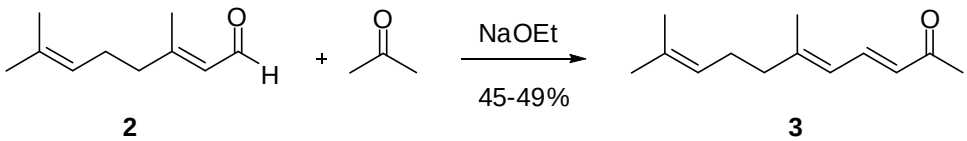


1

Schéma 2. Condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide et formation de l'aldol **1.**

II. Aldolisation intermoléculaire

L'aldolisation intermoléculaire mixte entre différents aldéhydes ou cétones forme généralement un mélange de produits puisque chaque réactif peut agir en tant que nucléophile ou électrophile. La combinaison « idéale » dans l'aldolisation mixte serait l'utilisation d'un aldéhyde avec une cétone énolisable. L'aldéhyde, ayant une réactivité supérieure à celle de la cétone, va réagir en tant qu'électrophile, alors que la cétone, de réactivité plus faible, agira comme nucléophile. Comme l'autocondensation de la cétone est endothermique, cette réaction parasite ne se produit pas. Dans ce cas, le produit de l'aldolisation mixte peut être obtenu avec un bon rendement, comme l'illustre l'exemple de la formation de la cétone **3** à partir du citral **2** et de l'acétone,[7] une étape clé dans la synthèse de la β-ionone, qui a lieu entre une cétone énolisable et un aldéhyde non-énolisable (Schéma 3).



2 **3**

Schéma 3. Réaction d'aldolisation intermoléculaire entre une cétone et un aldéhyde.

Plusieurs exemples de ce type de combinaison sont illustrés dans le schéma 4.[8] Généralement, une élimination *in situ* se produit pour former des cétones α,β-insaturées, en particulier

lorsque des aldéhydes aromatiques sont condensés avec des cétones (« réaction de Claisen-Schmidt »).

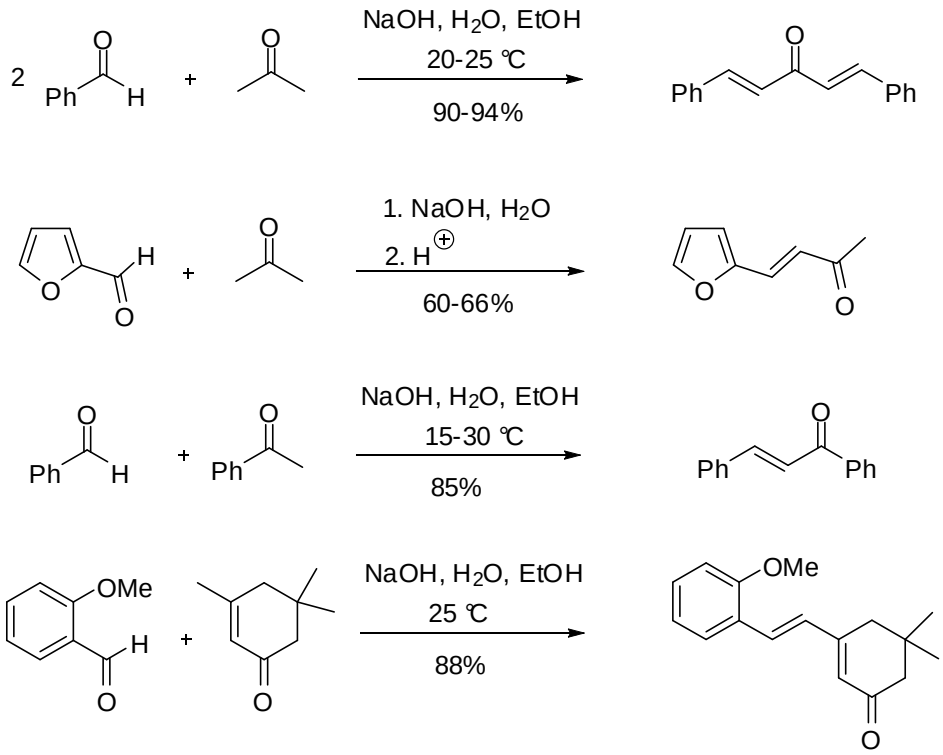


Schéma 4. Exemples de condensation d'aldéhydes aromatiques avec des cétones énolisables.

D'ailleurs, l'un des problèmes majeurs de ces condensations réside dans le fait que les produits d'addition, c'est-à-dire les aldols ne peuvent être isolés et que l'élimination conduit aux composés α,β-insaturés thermodynamiquement plus stables.

II.1 Aldolisation intermoléculaire indirecte

La principale raison du développement des réactions d'« aldolisations modernes » et donc des énolates préformés est le contrôle de la stéréosélectivité et de la régiosélectivité de cette transformation. Excepté pour les exemples relativement rares où R_1 est identique à R_2 et R_3 identique à R_4, tous les produits d'aldol sont stéréogéniques. Si le carbonyle électrophile est un aldéhyde (excepté le formaldéhyde $-R_4 = H$) ou bien une cétone prochirale ($R_3 \neq R_4$), l'addition de l'énolate aboutit à la formation d'un ou deux centres stéréogènes. Ceci dépend

du fait de l'utilisation d'un énolate avec des substituants en α identiques (R_1 = R_2 = H) ou d'un énolate avec des substituants différents (Schéma 5).

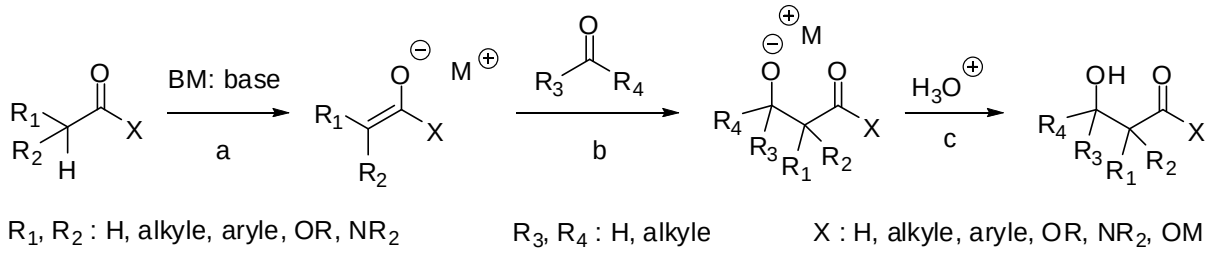


Schéma 5. Réaction d'aldolisation d'énolates préformés de façon cinétique; (a) formation irréversible de l'énolate; (b) addition de l'énolate préformé sur l'aldéhyde ou la cétone; (c) protonation

Un exemple général des produits d'aldol possibles, issus de l'aldolisation intermoléculaire indirecte est illustré dans le Schéma 6.

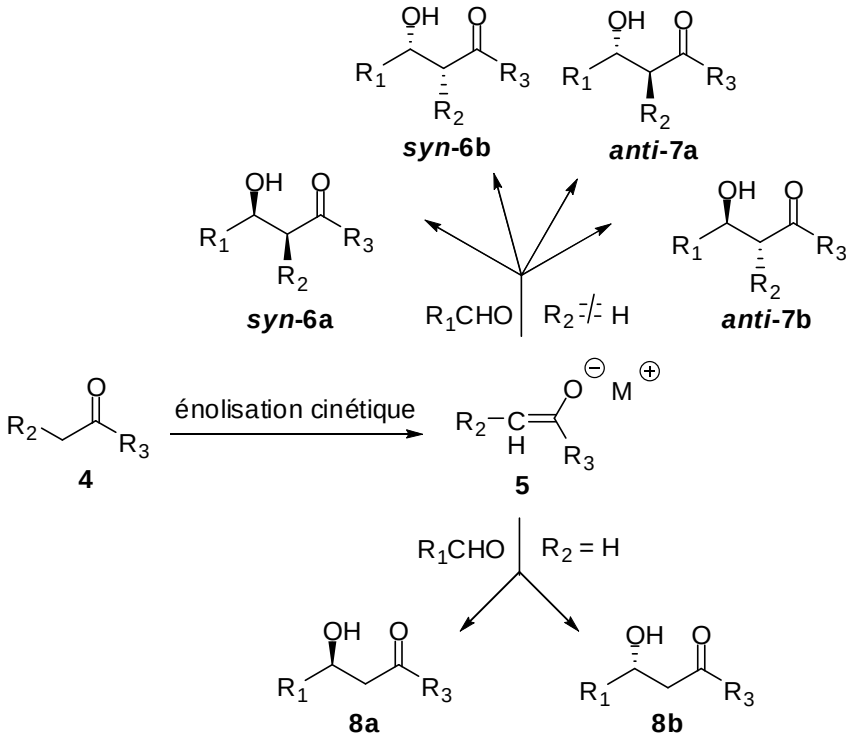


Schéma 6. Schéma général de l'aldolisation intermoléculaire indirecte entre un énolate préformé **5** et un aldéhyde R_1CHO.

Lorsqu'un composé carbonylé **4** avec un substituant R_2 en α (groupement alkyle ou aryle, alkoxy ou amine protégée, mais qui est différent d'un hydrogène) est converti en énolate **5**

puis additionné sur un aldéhyde, quatre stéréoisomères **6a**, **6b**, **7a** et **7b** peuvent se former. Lorsque ni l'énolate **5**, ni l'aldéhyde ne contiennent des centres stéréogéniques, les deux réactifs ont des faces énantiotopiques et **6a** et **6b** ainsi que **7a** et **7b** sont des énantiomères. Par contre, **6** et **7** forment une paire de diastéréoisomères. Quand une addition aldolique conduit à un excès d'un des diastéréoisomères **6** et **7**, nous parlons d'une simple diastéréosélectivité. La configuration est *syn* quand les deux substituants des centres stéréogéniques sont pointés en avant ou en arrière du plan, et la configuration *anti* lorsque l'un des deux substituants est en avant et l'autre en arrière du plan ou vice versa. Selon cette notation, les stéréoisomères **6a** et **6b** sont *syn* alors que les stéréoisomères **7a** et**7b** sont *anti*.

Lorsque l'énolate **5** avec des substituants identiques (où R_2 = H) réagit avec un aldéhyde ou une cétone prochirale, les produits d'aldol **8a** et **8b** obtenus de cette combinaison sont des énantiomères, si ni l'aldéhyde ni l'énolate ne sont des molécules chirales.

La plupart des réactions d'aldolisation avec des énolates préformés sont sous contrôle cinétique. Dans ce type de réaction, la diastéréosélectivité est généralement reliée à la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'énolate. Les investigations de Dubois,[9] puis les études intensives du groupe de House, Heathcock et Ireland,[10] ont révélé que la configuration (*Z*) de l'énolate donnait majoritairement les produits d'aldol *syn* alors que les composés *anti*-β-hydroxycarbonyles sont obtenus majoritairement à partir l'énolate (*E*). En général, les énolates (*Z*) du bore et du titane donnent de meilleure diastéréosélectivité en faveur du produit d'aldol *syn* que ceux du lithium et du magnésium.[11] Le modèle le plus connu pour expliquer la stéréochimie des produits d'aldol issus des énolates préformés est le modèle de Zimmerman-Traxler.

Ce modèle offre une explication rationnelle pour la corrélation (*Z*)-*syn* et (*E*)-*anti* comme le montre le Schéma 7.

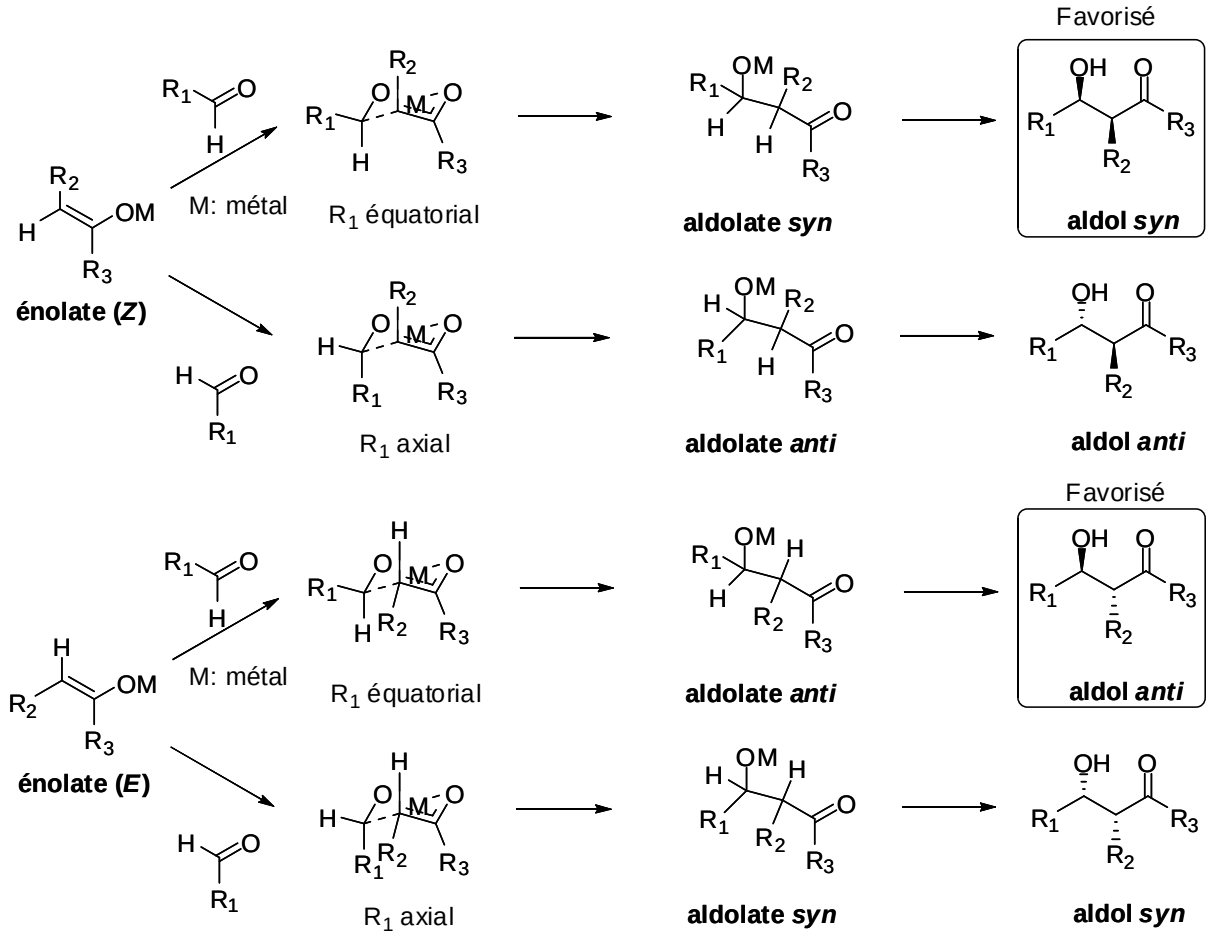


Schéma 7. Modèle de Zimmerman-Traxler dans la réaction d'aldolisation des énolates (*Z*) et (*E*).

Dans la version asymétrique, l'aldolisation intermoléculaire indirecte représente une réaction très importante pour la formation de liaison carbone-carbone, particulièrement pour accéder à des produits naturels complexes et bioactifs. De nombreux travaux significatifs dans ce domaine ont permis de contrôler la stéréochimie des produits d'aldolisation avec une énantiosélectivité et une diastéréoselectivité très élevées.[12]

En effet, l'ion métallique associé à l'énolate a un effet prononcé sur la stéréochimie absolue. Plusieurs réactions d'aldol asymétriques avec des énolates de titane, de bore ou de silicium ont permis la formation de produits d'aldol énantiomériquement purs (Schéma 8). Grâce à ces travaux, le contrôle de la régiosélectivité, de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité a été maîtrisé.[12]

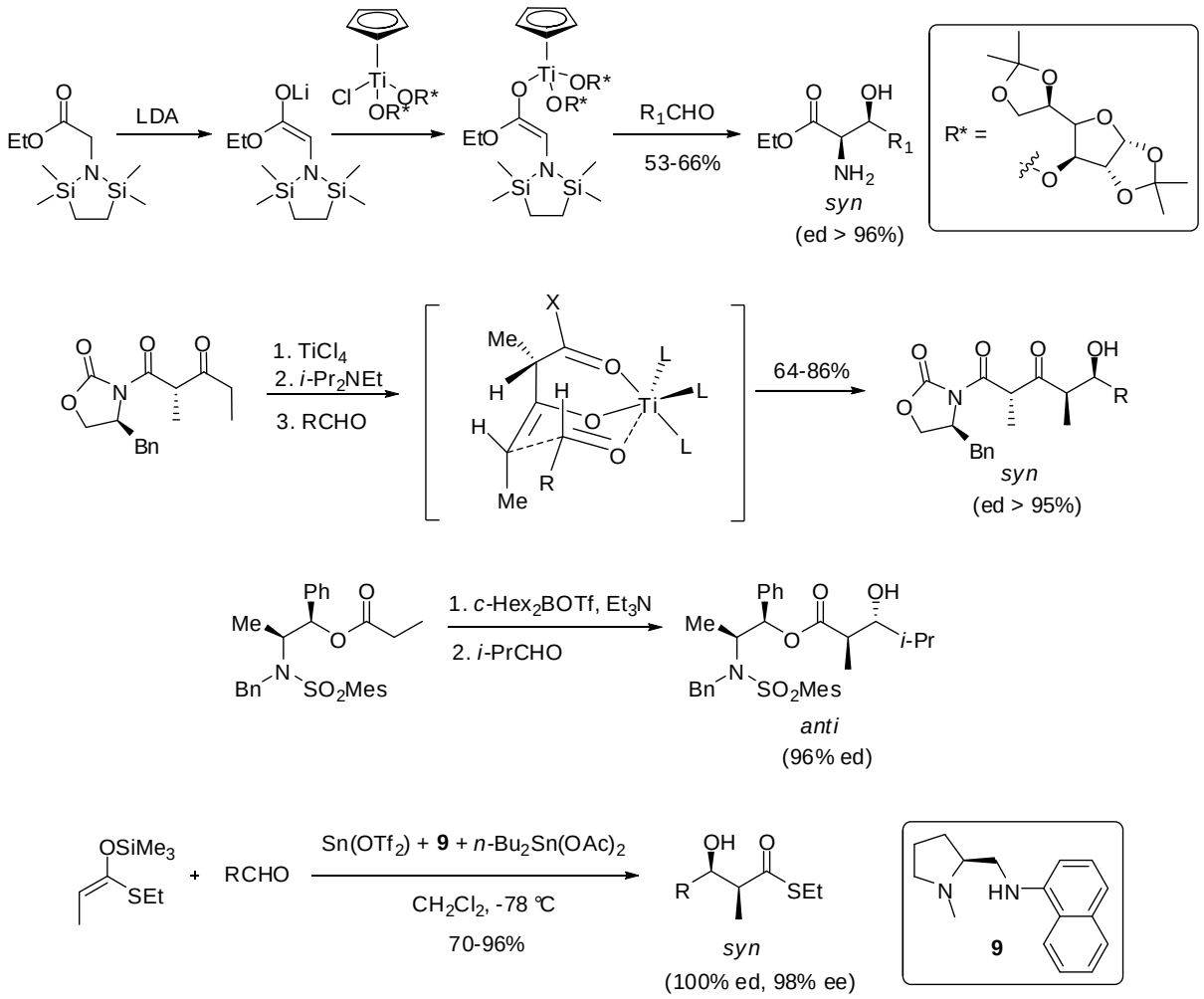


Schéma 8. Exemples d'aldolisations asymétriques intermoléculaires indirectes à partir d'énolates de titane, de bore et d'étain.

II.2 Aldolisation intermoléculaire directe.

Bien que les applications rapportées dans la littérature sur la formation d'aldols (énantiosélectifs ou pas) soient nombreuses, la plupart des méthodes que nous avons décrites préalablement requièrent la préformation d'un énolate (méthode indirecte) par addition d'une quantité stœchiométrique d'agents silylés (exemple de réaction type Mukaiyama) et de bases (Schéma 9, a), avant l'addition de l'entité électrophile. Ce genre de réactions génère inévitablement l'utilisation de réactifs qui devrait être exclu de tous procédés pour le bien de l'environnement et le développement d'une chimie durable et économique. Dans ce but, le

développement d'une réaction d'aldolisation directe, qui emploie des cétones non modifiées comme donneurs, est hautement désiré (Schéma 9, b).

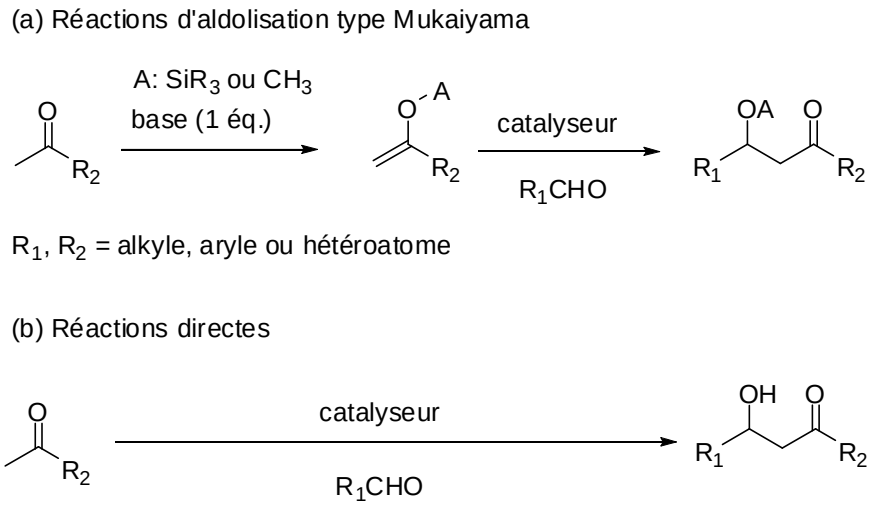


Schéma 9. (a) Réactions type Mukaiyama; (b) Réactions d'aldolisation directe.

L'aldolisation directe peut être catalysée par des acides de Lewis et de Brönsted et par des bases.[13] Cette diversité catalytique est rendue possible car cette réaction combine une addition nucléophile catalysée par un acide, avec une énolisation préalable catalysée aussi bien par les acides que par les bases (Schéma 10).

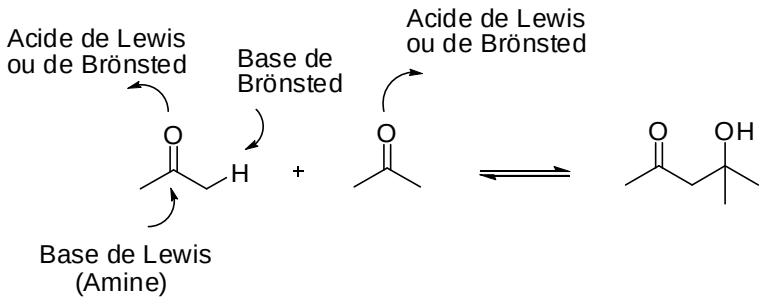


Schéma 10. Catalyse d'une réaction d'aldolisation.

La chimiosélectivité de l'aldolisation intermoléculaire directe peut être contrôlable si un réactif est utilisé en excès par rapport à l'autre en présence du catalyseur pour avoir un produit d'aldol exclusivement. Cependant, le développement d'une version asymétrique de cette réaction à partir de composés carbonylés non modifiés constitue un défi pour l'obtention de produits d'aldols énantiosélectifs.

La clé du succès d'une énolisation directe de cétones non modifiées, de façon catalytique, réside dans les réactions enzymatiques. Les aldolases naturelles utilisent une combinaison d'acides et de bases dans leurs sites actifs pour accomplir l'aldolisation asymétrique directe des composés carbonylés non modifiés. Nous pouvons distinguer deux types d'aldolases. Les aldolases de classe I, qui utilisent un groupement amine primaire comme base de Lewis pour la catalyse de l'aldolisation, et les aldolases de classe II qui utilisent le zinc comme acide de Lewis pour cette catalyse.[14]

Pour accomplir l'énolisation, dans des conditions neutres et aqueuses, ces enzymes diminuent le pK_a du carbonyle donneur (une cétone en général) en la convertissant en une espèce cationique, un ion iminium **10** ou un ion oxonium **12**. Une co-catalyse avec une base de Brönsted relativement faible, génère alors l'espèce nucléophile, une énamine **11**, ou un énolate de zinc **13**, au moyen d'une déprotonation (Schéma 11).

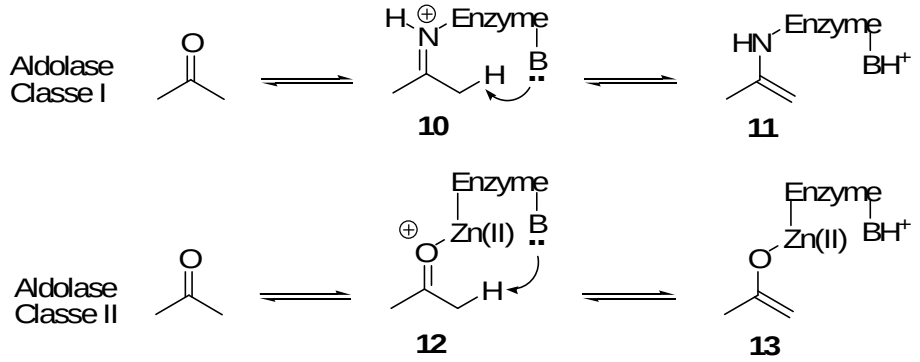


Schéma 11. Deux stratégies enzymatiques pour l'énolisation des composés carbonylés.

Bien que les chimistes utilisent aussi des acides et des bases pour catalyser les aldolisations, la catalyse de cette réaction de manière asymétrique et directe par des molécules artificielles type « aldolases » est restée depuis longtemps un pari à relever. L'aldolisation indirecte utilisant des énolates préformés, était jusqu'à maintenant la seule stratégie fiable pour la synthèse des produits d'aldols énantiopurs.[14-15] Parmi les premiers catalyseurs « artificiels » d'aldolisation asymétrique intermoléculaire directe, on trouve les catalyseurs bifonctionnels métalliques qui miment les aldolases de classe II.[16] Pour la première fois, des cétones non modifiées ont été utilisées dans la réaction d'aldolisation intermoléculaire asymétrique directe, par Shibasaki et coll.[16a] Cette catalyse a été réalisée avec le catalyseur bifonctionnel $LnLi_3$tris(binaphthoxide) (LLB) combinant les deux fonctions acide et basique d'une manière identique aux aldolases correspondantes. En présence du (*S*)-LLB, les produits d'aldol désirés

sont accessibles avec 44 à 94% d'excès énantiomérique, à partir d'une variété d'aldéhydes énolisables et de cétones non modifiées (Schéma 12).

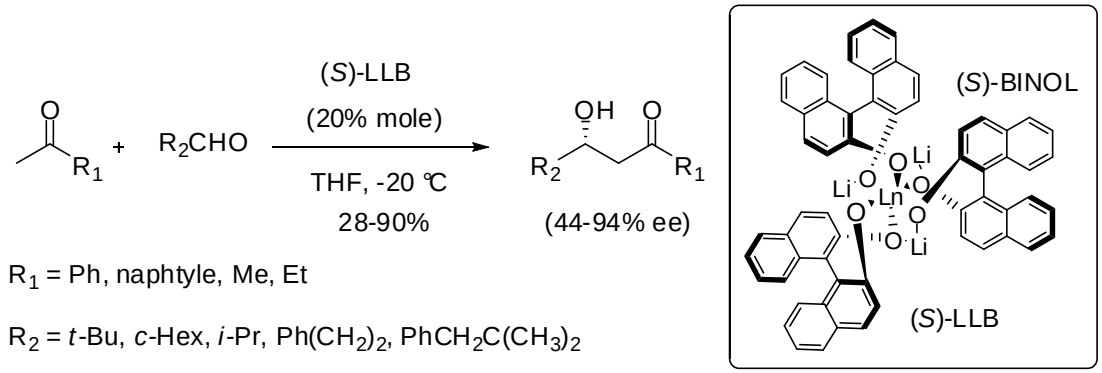


Schéma 12. Aldolisation intermoléculaire asymétrique et directe catalysée par (*S*)-LLB

Un mécanisme catalytique plausible pour cette réaction à partir du catalyseur bifonctionnel a été proposé par Shibasaki et illustré dans le schéma 13.

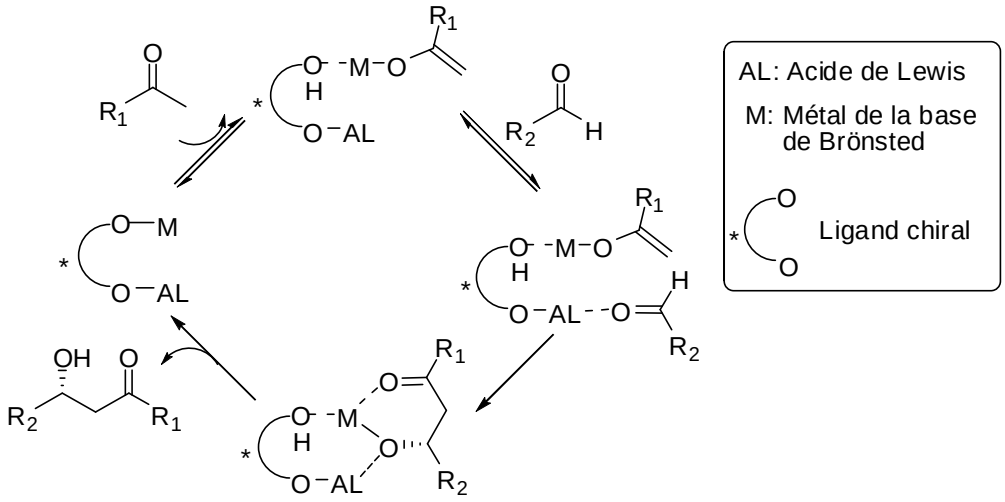


Schéma 13. Cycle catalytique proposé pour l'aldolisation intermoléculaire directe et asymétrique.

Afin de réduire la quantité de cétone utilisée dans la réaction, Shibasaki a préparé un complexe de Barium Ba-**14** (Schéma 14) à partir de Ba(O-*i*Pr)$_2$ et du composé **14**.[17] Ce complexe a permis la formation des produits d'aldol avec un bon rendement (77-96%) à partir de deux équivalents de cétone, bien que les excès énantiomériques soient modestes (50-70% ee).

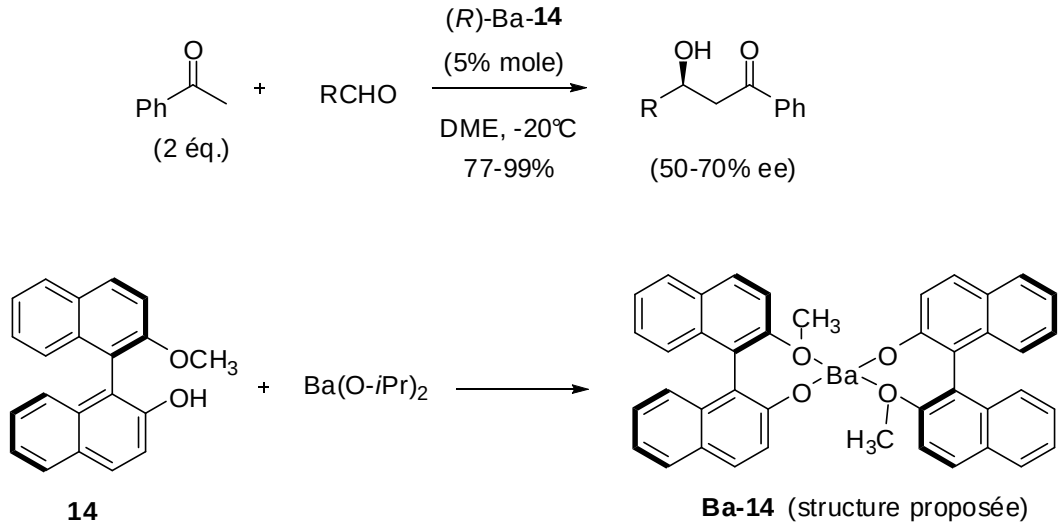


Schéma 14. Aldolisation intermoléculaire directe et asymétrique de l'acétophénone catalysée par le (*R*)-Ba-**14**

En 2000, Trost a rapporté une préparation d'un complexe dinucléaire de zinc qui s'est avéré efficace dans la promotion de l'aldolisation avec des variétés d'aryles cétones utilisées en excès (10 éq.).[16d] D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus avec 5% en mole du catalyseur **15**, bien que la cétone soit en excès et les rendements modérés. Une catalyse bifonctionnelle du Zn a été proposée avec un atome de Zn réagissant en temps qu'acide de Lewis et l'autre alkoxyde de zinc fonctionnant comme base de Brönsted pour générer l'énolate de zinc (Schéma 15).

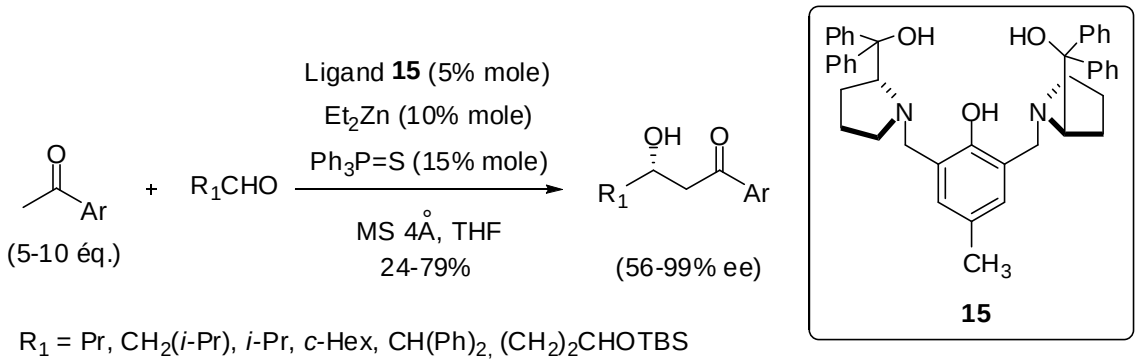
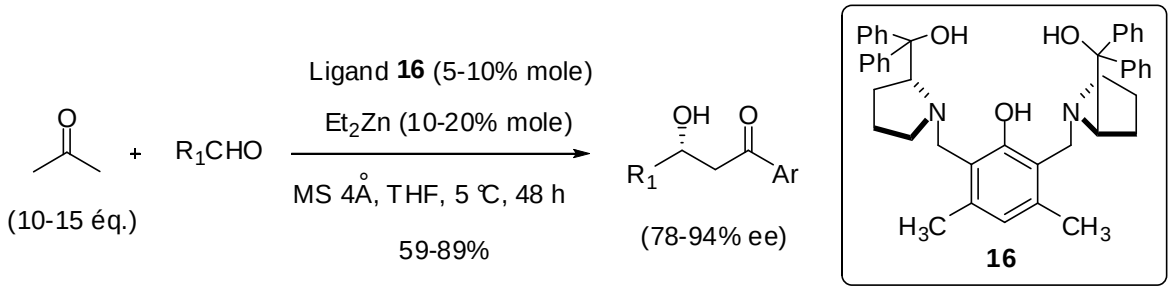


Schéma 15. Aldolisation intermoléculaire directe des cétones catalysée par Zn_2-**15**

Trost a aussi rapporté qu'une modification du complexe Zn_2-**15** a conduit à de meilleurs résultats. En effet, lorsque le ligand **16** a été utilisé à la place de **15**, l'aldolisation directe de l'acétone (10-15 éq.) a conduit à des excès énantiomériques très élevés.[16e] Les produits

d'aldol ont été obtenus avec des rendements entre 59 et 89% et les excès énantiomériques entre 78 et 94% (Schéma 16).



R_1 = *c*-Hex, *i*-Pr, $CH(Ph)_2$, $CH(i\text{-}Pr)$, $(CH_2)_2Ph$, $(CH_2)_3$, Ph, *p*-NO_2Ph

Schéma 16. Aldolisation intermoléculaire directe des cétones catalysée par Zn_2-**16**

Plusieurs autres groupes ont rapporté l'utilisation de catalyseurs métalliques bifonctionnels pour la catalyse de l'aldolisation intermoléculaire directe tels que Noyori avec le complexe Ca-**17**,[18] Mahrwald avec le complexe Ti-**18**-rac-Binol,[19] Shibasaki avec deux types de catalyseurs bifonctionnels (*S*)-LLB-KOH **19** et Et_2Zn/(*S*,*S*)-linked-BINOL **20** (Schéma 17).[20] Bien que de bons excès énantiomériques aient été obtenus avec ces catalyseurs, ces méthodes restent toujours limitées par l'utilisation de la cétone (donneur) en excès par rapport à l'aldéhyde (accepteur) à l'exception du complexe de Mahrwald où un seul équivalent de cétone pour 1,5 équivalents d'aldéhyde ont été suffisants pour promouvoir la réaction de manière stéréosélective.

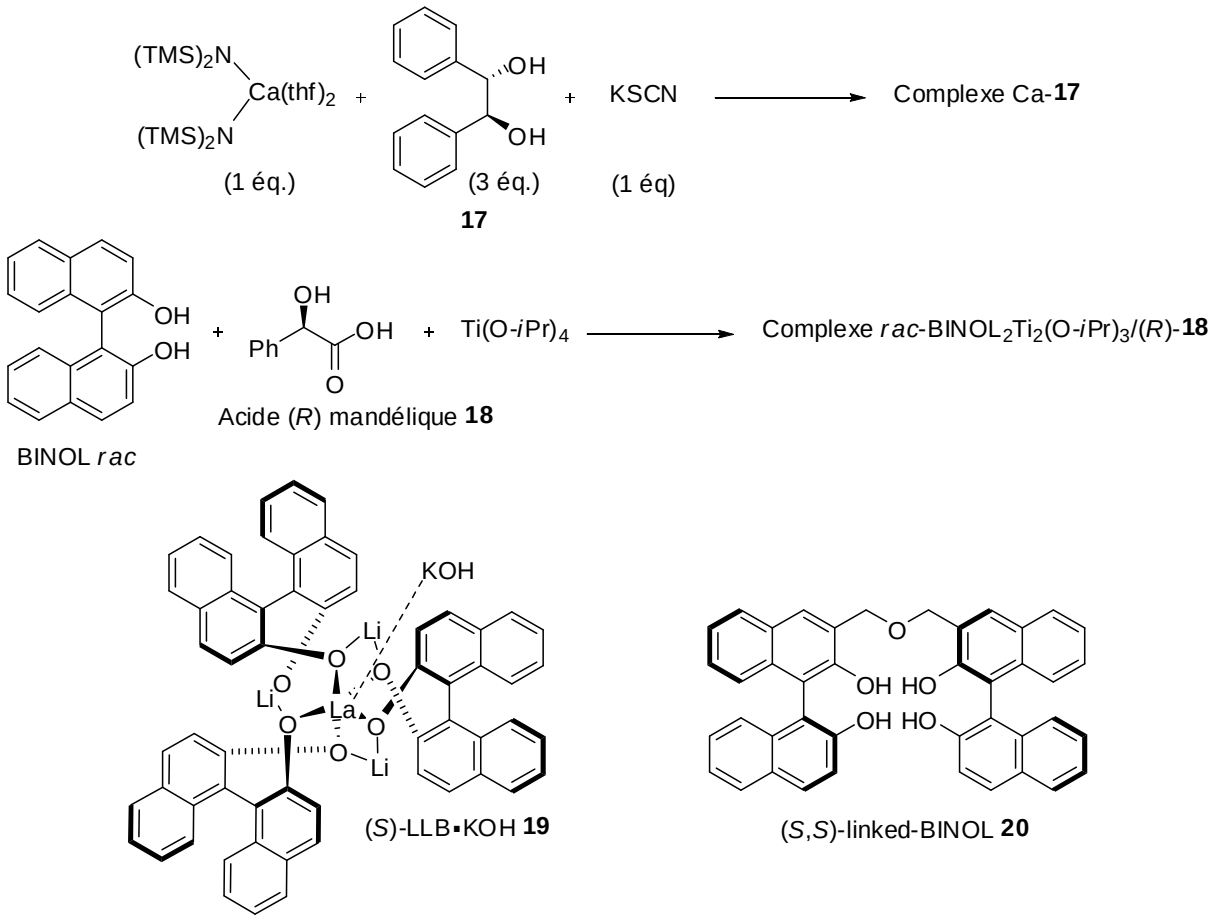


Schéma 17. Différents catalyseurs métalliques utilisés dans la réaction d'aldolisation intermoléculaire asymétrique directe.

Les acides aminés qui miment quant à eux les aldolases de classe I, ont aussi été étudiés dans la réaction d'aldolisation. En 2000, List et coll. ont décrit la première aldolisation intermoléculaire asymétrique et directe catalysée par les acides aminés.[21] Initialement, il a été trouvé qu'un excès d'acétone dans le DMSO, contenant une quantité sub-stœchiométrique de (*S*)-proline, réagit avec des aldéhydes aromatiques et l'isobutyraldéhyde pour donner les produits d'aldol correspondants avec des rendements (55-94%) et des excès énantiomériques (76-99%) très élevés (Schéma 18).

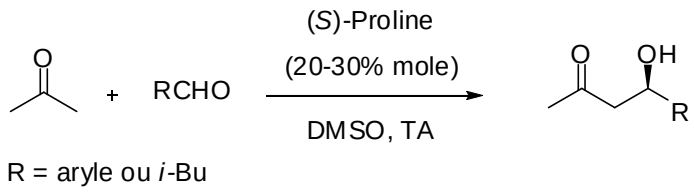


Schéma 18. Exemple d'aldolisation intermoléculaire asymétrique et directe organocatalysée par la proline.

Les aldéhydes non substitués en α du carbonyle réagissaient très difficilement avec l'acétone comme donneur, dans les conditions habituelles. Dans ces cas particuliers, l'autocondensation de l'aldéhyde a été le produit majoritaire de la réaction. Il a cependant été rapporté que lorsque le DMSO est substitué par un mélange $CHCl_3$/acétone, les produits d'aldol ont pu être isolés avec des rendements modérés (environ 30%) et de bonnes énantiosélectivités (36-73% ee).[21c]

L'aldolisation organocatalysée par la proline avec des cétones autres que l'acétone a aussi été étudiée. L'utilisation de la cétone en large excès par rapport à l'aldéhyde a limité cette réaction à des cétones commerciales et peu chères comme la butanone, la cyclopentanone, la cyclohexanone et l'hydroxyacétone. Selon les aldéhydes utilisés, d'excellentes énantio- et (*anti*)-diastéréosélectivité ont pu être obtenues dans ces réactions.[21b,c,22]

Des résultats excellents ont également été obtenus avec l'hydroxyacétone comme donneur. Dans ce cas, des diols de configuration *anti* ont été formés régiosélectivement, diastéréosélectivement et énantiosélectivement.[21b]

Afin d'obtenir des diols de configuration *syn*, Barbas a proposé l'utilisation de deux acides aminés le *L*-thréonine et le O-*t*Bu-*L*-Thréonine. De très bons rendements (65-95%) et énantiosélectivités (80-98%) ont pu ainsi être obtenus.[23]

Des catalyseurs autres que la proline ont aussi été étudiés et développés dans l'aldolisation intermoléculaire directe et asymétrique de l'acétone avec le *p*-nitrobenzaldéhyde.[21a,24] La meilleure énantiosélectivité a été obtenue avec les catalyseurs **21** (93% ee),[24b] **22** (94% ee),[24c] et **23** (95% ee)[24d] comparée à la proline (76% ee) (Schéma 19).

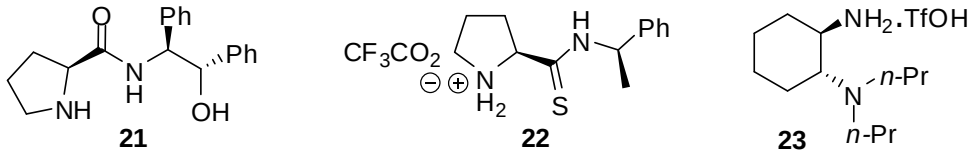


Schéma 19. Organocatalyseurs développés pour la réaction d'aldolisation intermoléculaire asymétrique directe pour le système acétone/*p*-nitrobenzaldéhyde**.**

Les aldéhydes ont été généralement utilisés comme accepteurs dans la réaction d'aldolisation intermoléculaire directe et asymétrique, mais ils peuvent aussi agir en tant que donneurs dans certaines conditions. Par exemple, l'acétaldéhyde trimérise en présence de la (*S*)-proline pour

donner l'aldéhyde **24** avec un très faible rendement (4%) mais une bonne énantiosélectivité (84%) (Schéma 20).[25]

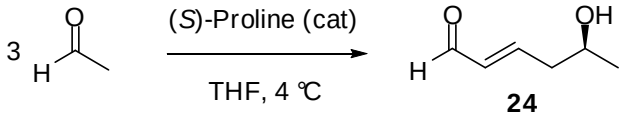


Schéma 20. Trimérisation de l'acétaldéhyde organocatalysée par la proline

De même, il a été trouvé que plusieurs aldéhydes sans substituants en α du carbonyle réagissaient avec des cétones non énolisables pour donner les produits d'aldol avec de bons rendements (> 90%) et énantiosélectivités (84-90%).[26]

Enfin, MacMillan et Barbas III ont rapporté des réactions d'aldolisation organocatalysées par la proline, avec une série d'aldéhydes réagissant entre eux en tant que donneur et accepteur. De bons rendements ainsi que de bonnes énantiosélectivités ont été obtenus (Schéma 21).[27]

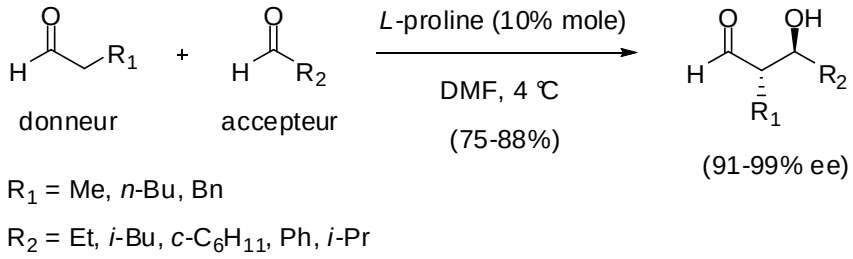
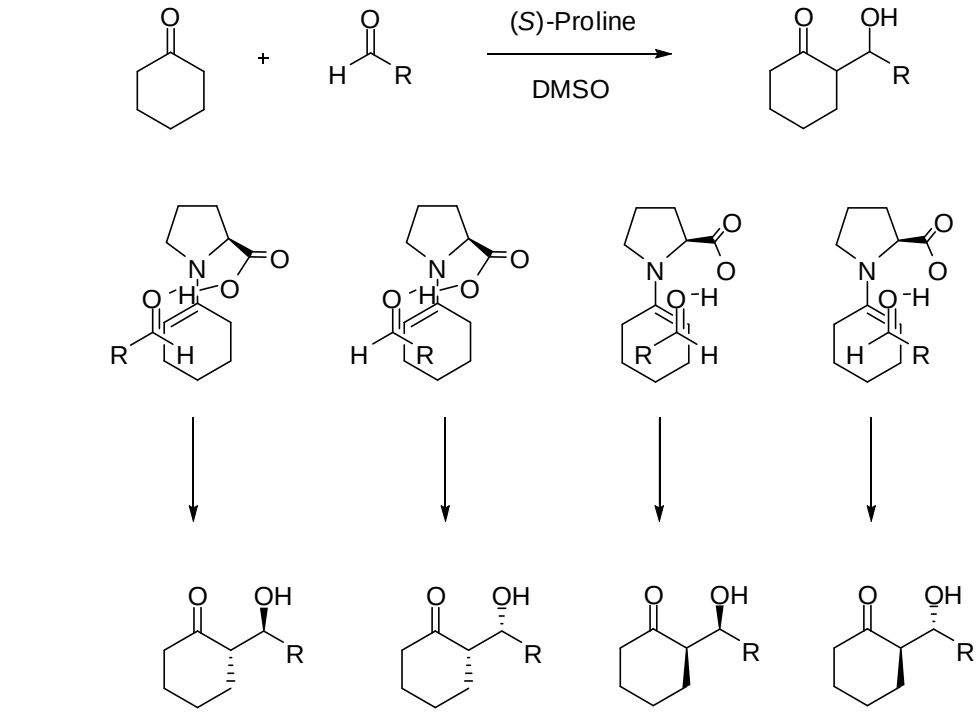


Schéma 21. Réaction d'aldolisation énantiosélective et directe d'aldéhydes

Le mécanisme proposé de l'aldolisation intermoléculaire directe et asymétrique organocatalysée par la proline, est basé sur le mécanisme des aldolases classe I, qui implique les intermédiaires imine ou iminium, et énamine.[28] La stéréosélectivité des réactions de la cyclohexanone avec l'isobutéraldéhyde et le benzaldéhyde a été premièrement prédite par les calculs théoriques sur des modèles basés sur les états de transition de la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert calculés par Houk.[29] Les prédictions ont été ensuite comparées avec les résultats expérimentaux (Schéma 22). La cohérence entre les deux a clairement validé les études théoriques et justifié le mécanisme proposé.



R = *i*-Pr	98,5 % (>99 %)	<1 % (<1 %)	<1 % (<1 %)	1,5 % (<1 %)
R = Ph	46,5 % (54.5 %)	44 % (44,5 %)	6 % (0,1 %)	3,5 % (0,8 %)

Expérience (Calcul par DFT)

Schéma 22. Prédiction théorique et vérification expérimentale de la diastéréo- et énantiosélectivité de l'aldolisation intermoléculaire directe catalysée par la proline

III. Aldolisation intramoléculaire

L'aldolisation intramoléculaire est une réaction très importante qui permet d'accéder par une formation de liaison carbone-carbone à des cycles à cinq-, six- et sept chaînons, qui sont des intermédiaires essentiels dans la synthèse de produits naturels notamment.[30]

Dans les aldolisations intramoléculaires, les deux fonctions carbonyles sont présentes dans le même composé. Ce type de réaction peut donc s'effectuer à partir de dialdéhydes, de dicétones et de cétoaldéhydes.

De plus, deux types de cyclisation sont possibles: la cyclisation *enolexo* (quand la liaison qui se rompt est exocyclique au plus petit cycle formé) et la cyclisation *enolendo* (quand elle est endocyclique au plus petit cycle formé) (Schéma 23).

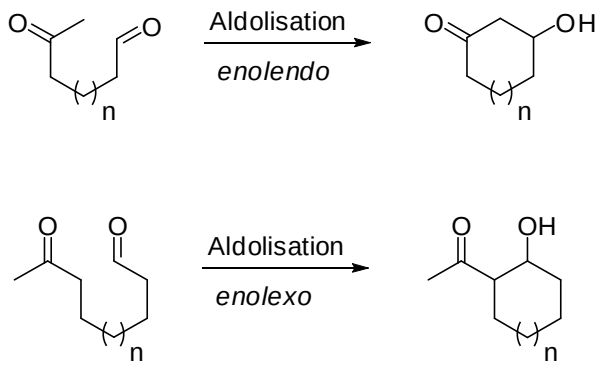


Schéma 23. Les deux types de l'aldolisation intramoléculaire.

En général, le produit majoritaire de ces condensations est le produit d'élimination (Schéma 24).

Une des premières aldolisations intramoléculaires catalytiques a été appliquée à une synthèse totale de stéroïdes par Woodward et coll. Une condensation aldolique 5-*enolexo* a permis de construire le cycle D du squelette du sétroïde (Schéma 24, a).[31]

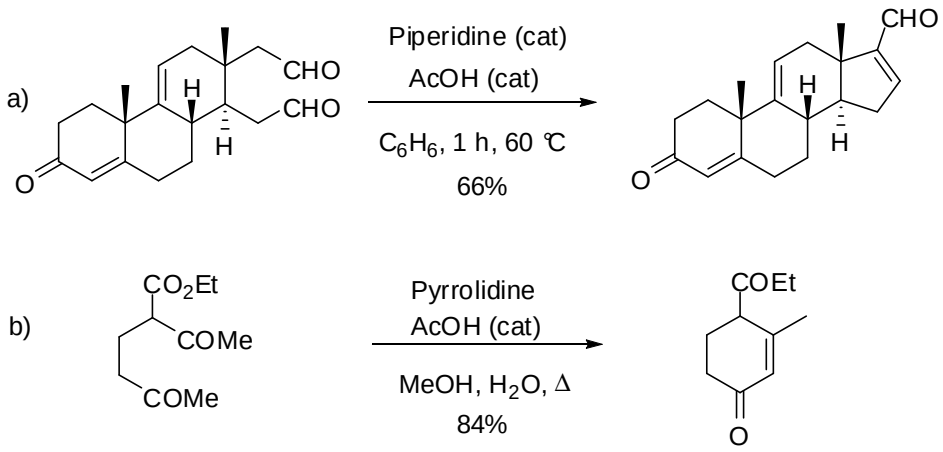


Schéma 24. Exemples d'aldolisation intramoléculaire à partir de dialdéhydes et de dicétones

Dans les aldolisations de type *enolendo*, le donneur est toujours une cétone alors que les accepteurs peuvent être aussi bien des aldéhydes que des cétones (Schéma 24, b).

Les plus importantes aldolisations de type 6-*enolendo* catalysées par des amines, sont utilisées dans la synthèse de dicétones bicycliques à partir de tricétones *via* une cycloaddition catalysée par la pyrrolidine (Schéma 25).[32] Les énones ainsi obtenues sont des intermédiaires importants dans la synthèse de produits naturels, particulièrement pour la construction des fragments AB- et CD- dans la synthèse des stéroïdes. Spencer et coll. ont démontré que toutes ces réactions passent par des intermédiaires énamines.[33]

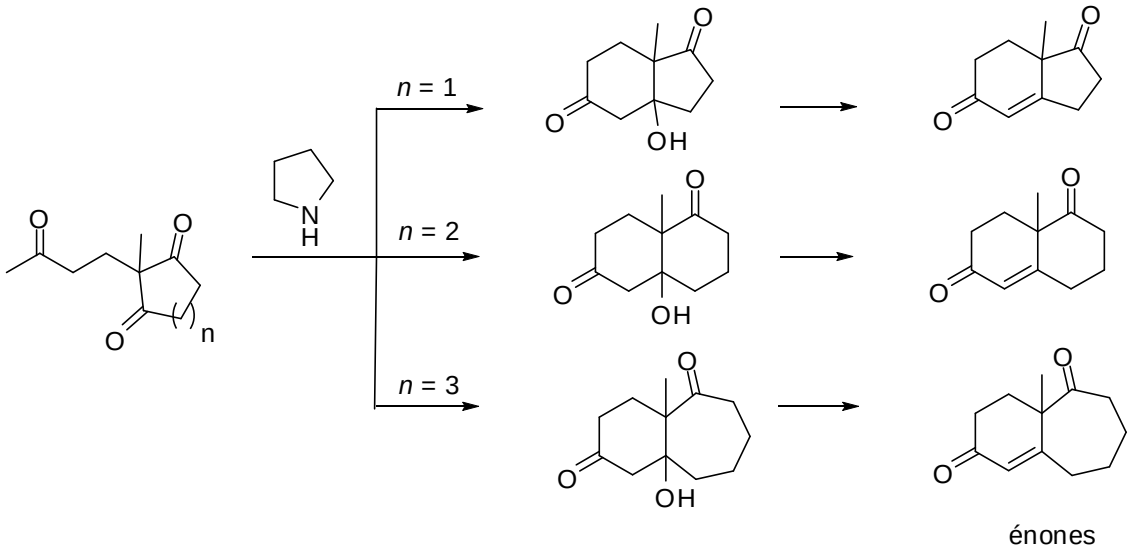


Schéma 25. Aldolisations 6-*enolendo* catalysées par la pyrrolidine.

Dans le cas particulier des cétoladéhydes, la chimiosélectivité dans l'aldolisation intramoléculaire est plus difficile à contrôler que dans l'aldolisation intermoléculaire, du fait de la présence de deux fonctions carbonyles de nature différente. En effet, si nous soumettons le réactif **25** à une aldolisation intramoléculaire, deux régioisomères **26** et **27** sont susceptibles d'être formés ainsi que les produits d'élimination **28** et **29** issus de chaque régioisomère (Schéma 26).

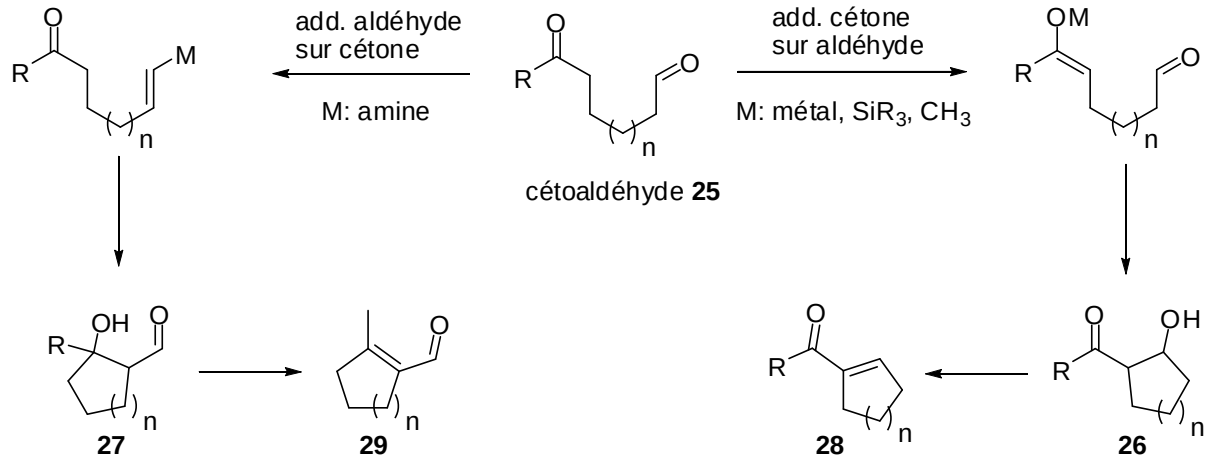


Schéma 26. Régioisomères **26** et **27** ainsi que les produits d'élimination **28** et **29** issus de l'aldolisation intramoléculaire d'un cétoaldéhyde **25.**

Plusieurs groupes ont travaillé sur cette problématique et ont tenté dans un premier temps de contrôler la chimiosélectivité d'une manière directe ou indirecte afin d'obtenir exclusivement un régioisomère par rapport à l'autre. Dans un second temps, ils se sont intéressés au développement d'une version asymétrique de cette réaction qui permettrait l'accès à des cyclopentanols et des cyclohexanols chiraux, importants intermédiaires pour la synthèse de molécules bioactives.

Dans l'étude bibliographique qui suit, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux stratégies utilisées pour le contrôle de la chimio- et la stéréosélectivité de l'aldolisation des cétoaldéhydes (sans toutefois omettre de citer des publications intéressantes dans le domaine de l'aldolisation intramoléculaire asymétrique), puisque notre travail ultérieur se focalisera uniquement sur ce type de composé.
Deux approches ont été essentiellement utilisées, celle consistant à opérer de façon indirecte et celle représentant un défi synthétique considérable, la manière directe.

III.1 Aldolisation intramoléculaire indirecte

Pour la préparation sélective du régioisomère **26**, plusieurs groupes ont tenté de promouvoir l'aldolisation intramoléculaire d'une manière indirecte à partir de cétoaldéhydes modifiés. Par exemple, Krische et coll. ont développé une réaction tandem de réduction-aldolisation de

cétoaldéhydes α-β-insaturés.[34] Cette réaction génère par réduction un énolate *in situ* sur la fonction cétone qui par la suite s'additionne sur l'aldéhyde pour former le régioisomère désiré **26** (Schéma 27).

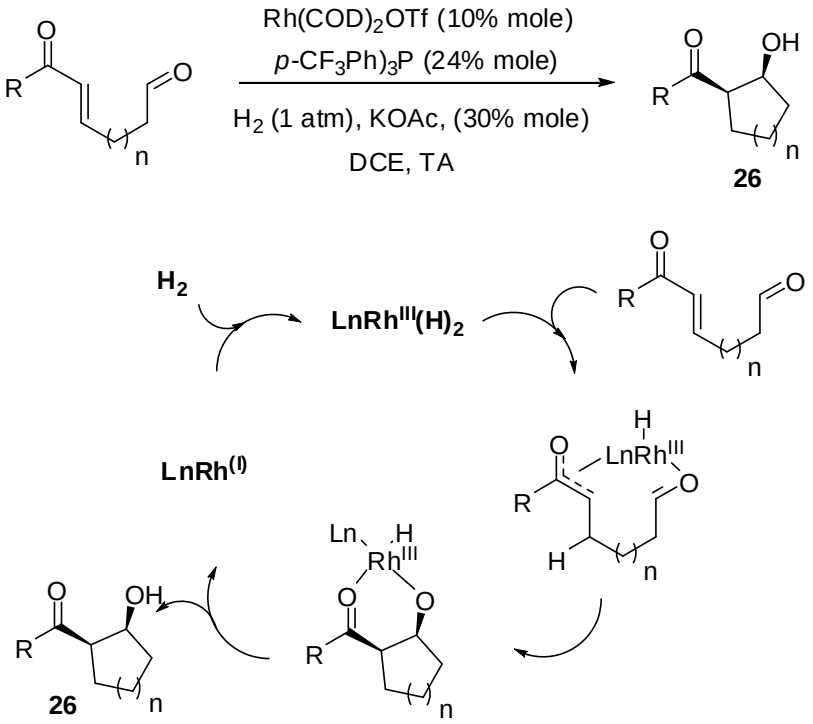


Schéma 27. Cycle catalytique proposé par Krische pour l'aldolisation intramoléculaire de cétoaldéhydes modifiés

De façon identique, Tsuji a rapporté une élégante aldolisation intramoléculaire indirecte à partir d'énolates de palladium, générés par une décarboxylation *in situ* de l'allyl β-cétocarboxylate.[35] La formation *in situ* de l'énolate sur la fonction cétone suivie de l'addition sur l'aldéhyde a permis d'obtenir le produit d'aldol β-hydroxycétone **30** d'une manière chimiosélective (Schéma 28). Il est important de noter que ces méthodes indirectes pour former le produit d'aldol **26** requièrent une synthèse multi-étapes des substrats de départ fonctionnalisés ou ne peuvent être appliquées qu'à des cétoaldéhydes avec un carbone quaternaire en α de la fonction cétone. Bien qu'elles permettent de fournir le produit désiré régiosélectivement, ces réactions restent substrat-dépendantes et donc pas applicables à tous les cétoaldéhydes.

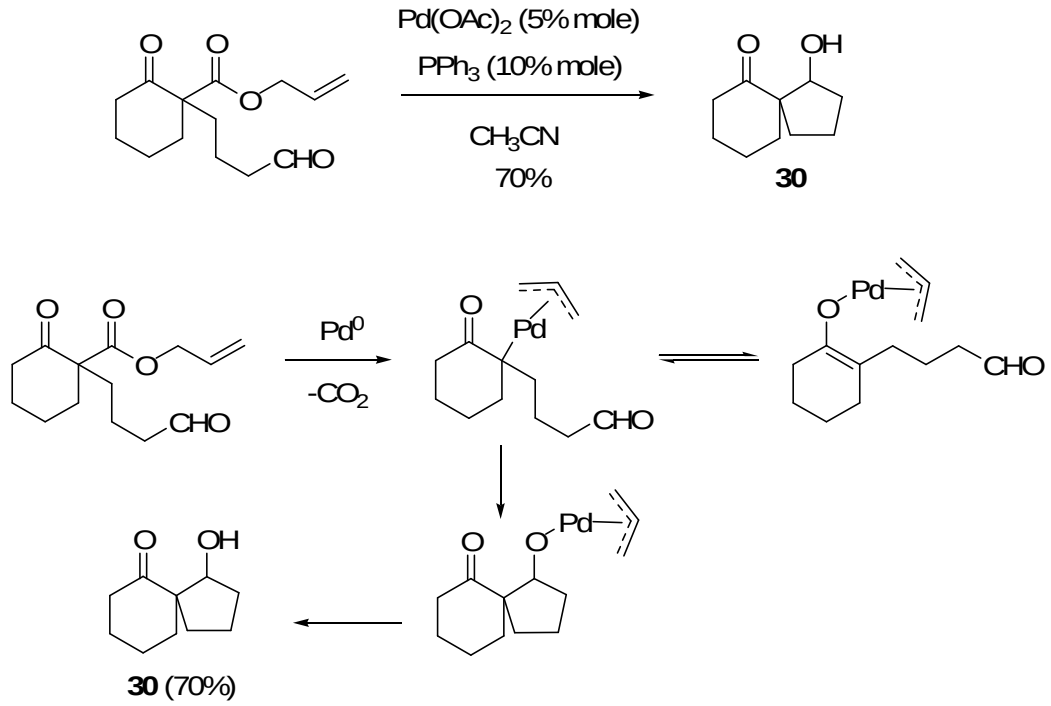


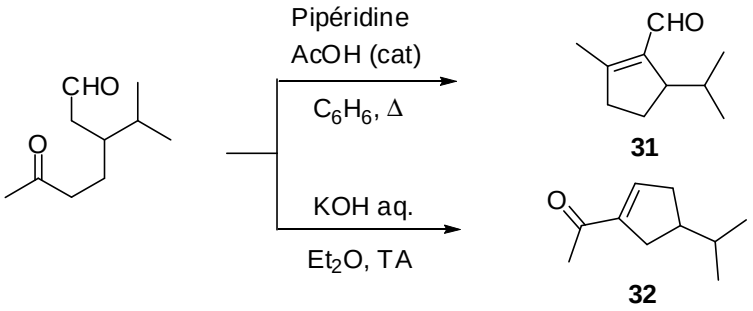
Schéma 28. Mécanisme proposé par Tsuji pour l'aldolisation intramoléculaire catalysée par le Pd.

Le développement de méthodes générales directes ne nécessitant pas de synthèses fastidieuses des substrats de départ reste un problème synthétique majeur à résoudre en chimie organique.

III.2 Aldolisation intramoléculaire directe.

Dans l'aldolisation intramoléculaire directe de composés dicarbonylés, deux énolates différents peuvent être générés *in situ* dans le milieu. De ce fait, il est, à priori encore plus difficile de contrôler la chimiosélectivité de la réaction dans le cas de cétoaldéhydes. De même, il faut empêcher la réaction de déshydratation de l'aldol désiré, qui est dans la plupart des cas, le produit majoritaire de la réaction (Schéma 29). Les aldolisations intramoléculaires directes non asymétriques des systèmes dicarbonylés catalysées par des amines ou des bases sont largement décrites dans la littérature.[36] La chimiosélectivité des aldolisations amino-catalysées de cétoaldéhydes contraste avec celles catalysées par des bases de Brönsted. Dans l'exemple du Schéma 29, le traitement du cétoaldéhyde avec l'acétate de pyridinium dans le

benzène, a donné uniquement l'énal **31**, alors que le traitement avec de la soude aqueuse dans l'éther a fourni son régioisomère le β-hydroxycétone **32**.



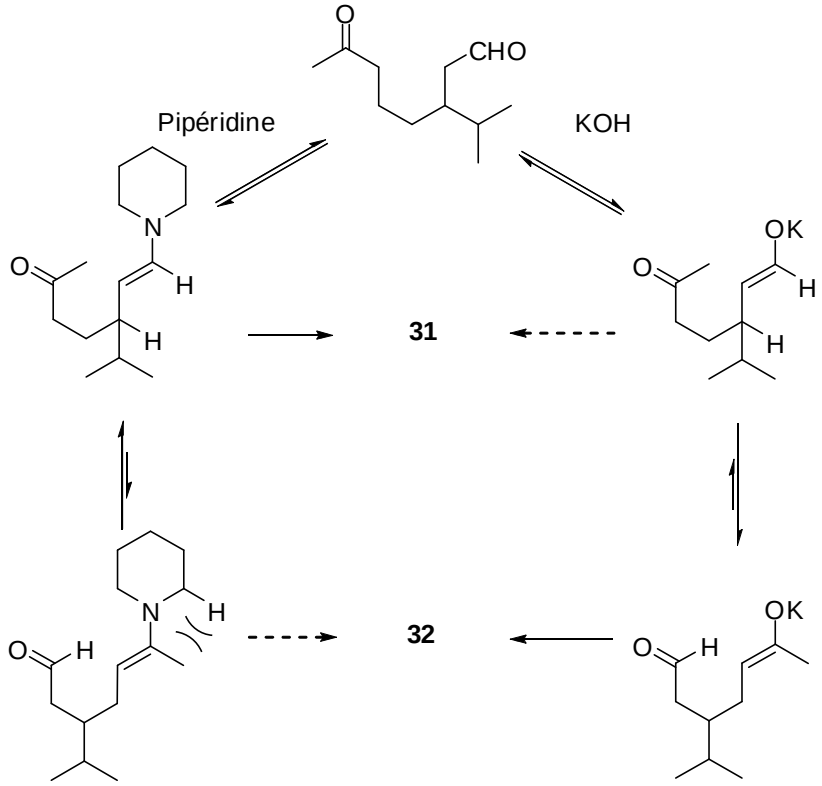


Schéma 29. Rationalisation de la chimiosélectivité de l'aldolisation catalysée par une amine et une base de Brönsted

La chimiosélectivité de la réaction du cétoaldéhyde de départ catalysée par la pipéridine montre la formation de l'énamine avec l'aldéhyde plutôt qu'avec la cétone, du fait de l'effet stérique d'une part, et de la haute réactivité de l'aldéhyde par rapport à la cétone, d'autre part. Dans la catalyse basique, l'énolate de cétone, plus stable et relativement moins encombré fournit le régioisomère opposé majoritairement, et son aldolisation peut être plus rapide que celle de l'énolate d'aldéhyde moins nucléophile (Schéma 29).

Il faut tout de même préciser que la plupart des exemples classiques de l'aldolisation intramoléculaire directe conduisent aux produits déshydratés **28** et **29** plutôt qu'aux produits d'addition **26** et **27** (Schéma 26).

Le premier exemple d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire asymétrique organocatalysée par une amine est la cyclisation de type 6-*enolendo* de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, une aldolisation catalysée par la proline, à partir de di- et tricétones.[37] Découverte en 1970, cette réaction est le premier exemple d'un procédé organocatalytique hautement énantiosélectif. Malgré l'importance reconnue de cette réaction lors de sa découverte, ce n'est que trente ans plus tard que les aldolisations intermoléculaires asymétriques organocatalysées par la proline ont été décrites.[21]

Hajos et Parrish ont découvert que l'aldolisation intramoléculaire de tricétones (composés **33** et **34**) catalysée par la proline, donnait les produits d'aldol **35** et **36** avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Une déshydratation de ces composés par une catalyse acide a donné par la suite les produits d'élimination **37** et **38** (Schéma 30).[37b]

Indépendamment, Eder, Sauer et Wiechert ont directement isolé les produits de déshydratation **37** et **38** lorsque ces mêmes cyclisations ont été conduites en présence de proline (10-200% en mole) et une cocatalyse acide (Schéma 30).[37a] Une cyclisation directe de la cétone **34** catalysée par la proline et sans cocatalyse acide a été décrite par Fürst et coll.[38]

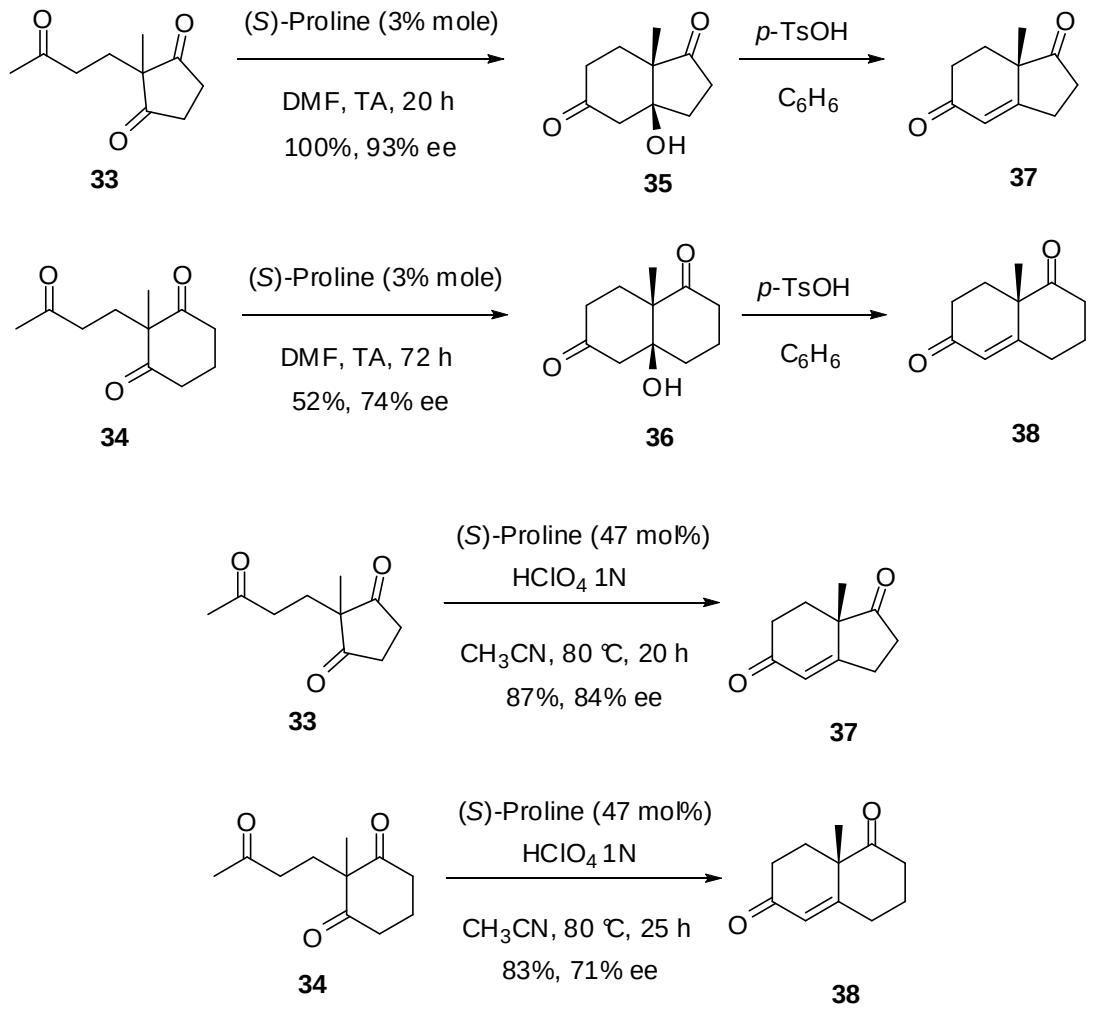
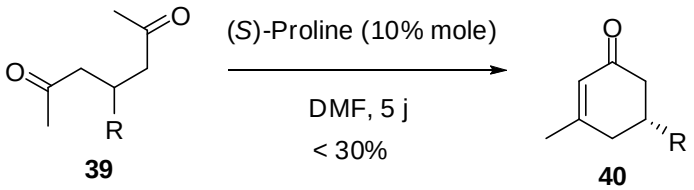


Schéma 30. Réactions de type 6-*enolendo* de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

Plusieurs essais ont été réalisés afin d'appliquer la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert à d'autres dicétones acycliques **39** pour obtenir des cyclohexenones **40**.[39]

Le rendement ainsi que l'énantiosélectivité de ces réactions ont été relativement modestes comparés à ceux obtenus avec les cétones **33** et **34** (Schéma 31).



R	% ee
Ph	47
n-C_5H_{11}	20
Me	42
i-Pr	8
t-Bu	0

Schéma 31. Aldolisation intramoléculaire asymétrique et directe à partir de dicétones acycliques 4-substituées

Bien que les cyclisations *enolexo* catalysées par les amines soient relativement communes et que l'aldolisation intramoléculaire asymétrique type *enolendo* soit connue depuis trente ans, la première aldolisation asymétrique type *enolexo* n'a été développée que récemment. Il a été découvert que le traitement d'une variété d'heptanedials achiraux et de 7-oxoheptanal **41** par une quantité catalytique de (*S*)-proline donnait des produits d'aldol *anti* **42** avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 32).[40]

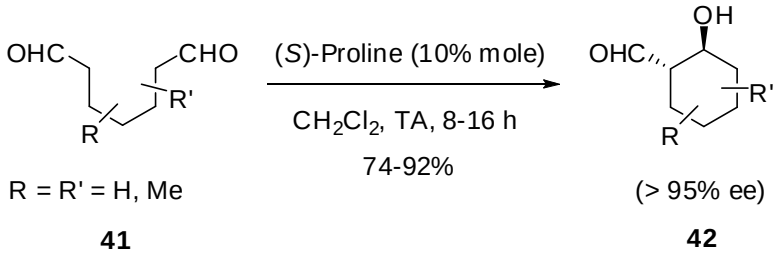


Schéma 32. Aldolisation énantiosélective type 6-*enolexo* catalysée par la proline

Alors que les catalyses non asymétriques induites par les amines dans les aldolisations *enolexo* donnent généralement des produits de déshydratation, ce procédé catalysé par la proline fournit sélectivement les produits d'aldol **42**.

Les aldolisations 5-*enolexo* sont beaucoup moins stéréosélectives que les 6-*enolexo*. Par exemple, le traitement de l'hexanedial **43** avec une quantité catalytique de (*S*)-proline donne le produit d'aldol avec une diastéréo- et énantiosélectivité modérées (Schéma 33).

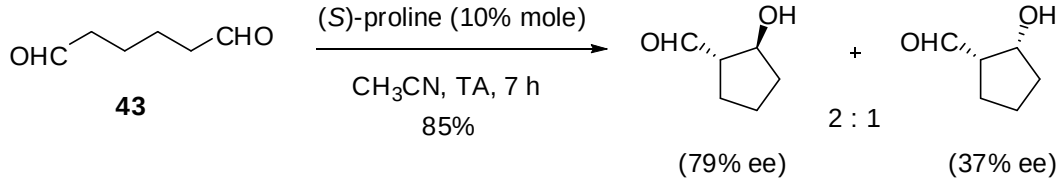
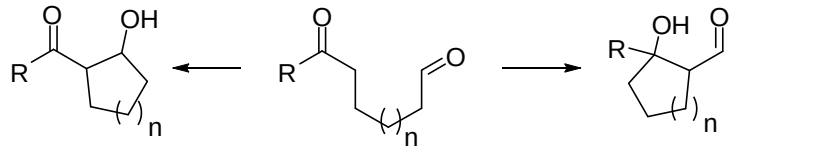


Schéma 33. Aldolisation énantiosélective de type 5-*enolexo* catalysée par la proline

*Si nous nous intéressons de plus près aux cas des cétoladéhydes plutôt que des dialdéhydes ou des dicétones, où le contrôle de la régiosélectivité d'une manière directe est plus difficilement obtenu, nous remarquons que, malgré toutes les études réalisées sur les aldolisations intramoléculaires catalytiques directes, il n'existe que deux exemples dans la littérature qui permettent d'obtenir respectivement les régioisomères β-hydroxycétones **26** et β-hydroxyaldéhyde **27**, d'une manière sélective (Schéma 34).*



β-hydroxycétone **26** cétoaldéhyde **25** β-hydroxyaldéhyde **27**

Schéma 34. Deux régioisomères potentiels **26** et **27** issus de l'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25.**

Le premier exemple est celui d'une catalyse asymétrique par la proline, décrite précédemment en 2003 par List et coll. C'est une réaction de type 6-*enolexo* qui permet par une condensation de l'énamine sur la cétone, d'obtenir le β-hydroxyaldéhyde **27** (*n* = 2, R = Me) sélectivement et sans formation de produit de déshydratation.[40] Cette cyclisation est irréversible et se fait sous contrôle cinétique (Schéma 35, a).

Le deuxième exemple est aussi une aldolisation catalysée par un dérivé de proline, qui a été rapporté par Iwabuchi et coll. en 2005.[41] Cette cyclisation a permis d'obtenir le régioisomère **26**, avec un bon rendement (77%) et une très bonne énantiosélectivité (94% ee). Malheureusement, cette aldolisation intramoléculaire directe, catalysée par le dérivé de prolinate **49**, est substrat-dépendante et n'a pas pu être généralisée sur des cétoaldéhydes acycliques non modifiés (Schéma 35, b).

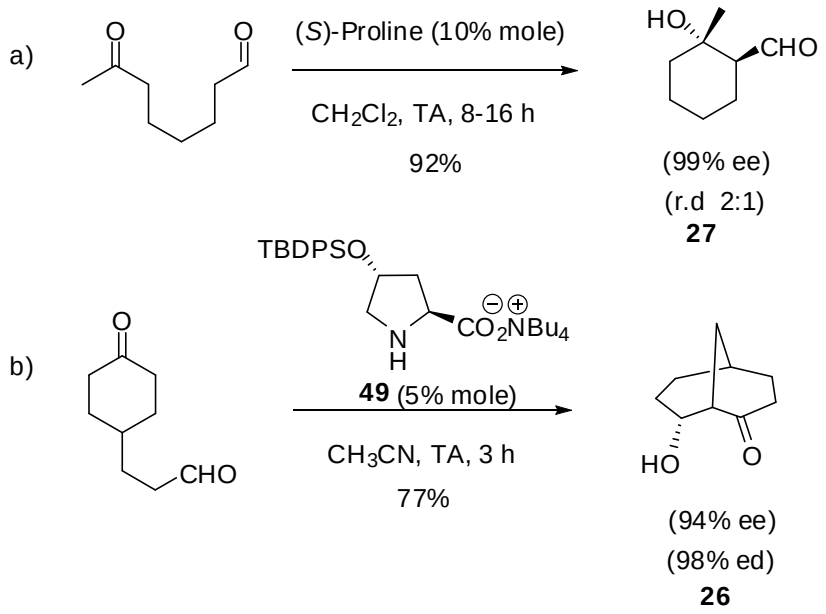


Schéma 35. Exemples connus à ce jour dans la littérature, d'une aldolisation intramoléculaire catalytique et directe de cétoaldéhydes

Mises à part les aldolisations intramoléculaires directes catalysées par des bases de Brönsted ou des amines et qui, en général, donnent des produits d'élimination, ces deux exemples restent les seuls décrits pour l'obtention des deux isomères **26** et **27** d'une manière chimio- et énantiosélective.

IV. Conclusion

Malgré toutes les études rapportées dans la littérature sur la réaction d'aldolisation intramoléculaire, aucune méthode générale, directe et chimiosélective permettant d'obtenir les cétols **26**, sans produits de déshydratation **28** (Schéma 26), et à partir de cétoaldéhydes acycliques non modifiés **25**, n'avait été à ce jour développée. L'optimisation d'une telle méthodologie catalytique et asymétrique permettrait d'aboutir de façon hautement convergente, à des 2-cétocyclopentanols et des 2-cétocyclohexanols chiraux.

Ces travaux font l'objet du chapitre II qui suit, où nous décrirons le cheminement qui nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode d'aldolisation directe et chimiosélective de cétoaldéhydes. Nous décrirons également les essais réalisés pour mettre au point la version asymétrique.

[1] Nielsen, A.T.; Houlihan, W.J. *Organic Reactions*, **1968**, Vol. 16

[2] a) House, H.O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., Benjamin, W.A. Menlo Park, **1972**; b) Heathcock, C.H. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, (Ed.: Trost, B.M.), Pergamon, Oxford **1991**, Chapter 15

[3] Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129

[4] Schmidt, J.G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2342; **1881**, *14*, 1459

[5] Claisen, L.; Claparède, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 349

[6] Wurtz, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, *5*, 326

[7] Russell, A.; Kenyon, R.L. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 747

[8] a) Conard, C.R.; Dolliver, M.A. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 167; b) Leuck, J.G.; Cejka, L. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, **1944**, 283; c) Kohler, E.P.; Chadwell, H.M. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, **1944**, 78; d) Kabas, G. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 1213

[9] a) Dubois, J.E.; Dubois, M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4215; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1567; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3120, 3553; b) Dubois, J.E.; Fellmann, P. *Acad. Sci. Sér. C.* **1972**, *274*, 1307; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1225

[10] a) Heathcock, C.H. *Science* **1981**, *214*, 395; b) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; c) Heathcock, C.H. in *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Part B (Eds.: Buncel, E.; Durst, T.), Elsevier, Amsterdam **1984**, Chap. 4; d) Heathcock, C.H. in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B (Ed.: Morrison, J.D.), Academic Press, New York **1984**, Chap. 2

[11] a) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; b) Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1; c) Fellmann, P.; Dubois, J.-E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1349; d) Chan, T.H.; Aida, T.; Lau, P.W.K.; Gory, V.; Harpp, D.N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4029; e) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106; f) House, H.O.; Crumrine, D.S.; Teranishi, A.Y.; Olmstead, H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310; g) Majewski, M.; Gleave, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *42*, 5681

[12] Lim, B.-M.; Williams, S.F.; Masamune, S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I. Eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 2, Heathcock, C.H., ed., Chap. 1.7, 239

[13] Heathcock, C.H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I.; Heathcock, C.H.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, p. 133

[14] Machajewski, T.D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.

[15] a) Johnson, J.S.; Evans, D.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325; b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595; c) Denmark, S.E.; Stavenger, R.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432; d) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T.; Iida, T. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1027; e) Carreira, E.M.; Singer, R.A. *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 145; f) Peterson, I. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821; g) Masamune, S.; Choy,W.; Peterson, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1

[16] a) Yamada, Y.M.A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871; b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y.M.A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4168; c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539; d) Trost, B.M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003; e) Trost, B.M.; Silcoff, E.R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497; f) Nakagawa, M.; Nakao, H.; Watanabe, K.-I. *Chem. Lett.* **1985**, 391; g) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2569; h) Trost, B.M.; Ito, H.; Silcoff, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367; i) Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2000**, *25*, 4011-4012

[17] Yamada, Y.M.A.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5561

[18] Suzuki, T.; Yamagiwa, N.; Matsuo, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4669

[19] Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459

[20] a) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moli, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466; b) Yoshikawa, N.; Susuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2556; c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.

[21] a) List, B.; Lerner, R.A.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386; c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573; d) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5572; e) List, B. *Synlett* **2001**, 1675

[22] Bahmanyar, S.; Houk, K.N.; Martin, H.J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475

[23] Ramasastry, S.S.V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288-289

[24] a) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267; b) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263; c) Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipinski, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964-970; d) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074-3075; e) Diner, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091-2096; f) Limbach, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3843-3847

[25] Cordova, A.; Notz, W.; Barbas III, C.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301-303

[26] Bogevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jorgensen, K.A. *Chem. Commun.* **2002**, 620-621

[27] a) Northrup, A.B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799; b) Northrup, A.B.; Mangion, I.K.; Hettche, F.; MacMillan, D.W.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154; c) Nobuyuki, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420-2423.

[28] Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J.G.; Mitchell, M.; Wong, C.-H.; Wilson, I.A. *Science* **2001**, *294*, 369-374 et les références dedans

[29] a) Bahmanyar, S.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912; b) Bahmanyar, S.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283; c) Bahmanyar, S.; Houk, K.N.; Martin, J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; d) List, B.; Hoang, L.; Martin, J.H. *PNAS* **2004**, *16*, 5839-5842

[30] a) Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D.-S.; Sorensen, E.J.; Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803; b) Shigehisa, H.; Mizutani, T.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5057-5065; c) Woodward, R.B.; Wong, N.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.

[31] Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.

[32] a) Swaminathan, S.; Newman, M.S. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 88; b) Ramachandran, S.; Newman, M.S. *Org. Synth.* **1961**, *41*, 38; c) Selvarajan, R.; John, J.P.; Narayanan, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 949

[33] a) Spencer, T.A.; Neel, H.S.; Flechtner, T.W.; Zayle, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *43*, 3889; b) Spencer, T.A.; Schmiegel, K.K. *Chem. Ind.* **1963**, 1765; c) Roberts, R.D.; Ferran, Jr. H.E.; Gula, M.J.; Spencer, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7054

[34] a) Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156-15157; b) Baik, T.-G., Luis, A.L.; Wang, L.-C.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5112-5113

[35] Nokami, J. ; Mandai, T.; Watanabe, H.; Ohyama, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4126-4127.

[36] a) Heathcock, C.H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I.; Heathcock, C.H.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, p. 133; b) Johnson, J.S.; Evans, D.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325; c) Machajewski, T.D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352; d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595; e) Denmark, S.E.; Stavenger, R.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432; f) Nelson, S.G. *Tetrahedron:*

Asymmetry **1998**, *9*, 357; g) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T.; Iida, T. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1027

[37] a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615

[38] Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; Fürst, A. *Synthesis* **1977**, 167

[39] a) Agami, C.; Platzer, N.; Sevestre, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *2*, 358; b) Agami, C.; Sevestre, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *21*, 1385

[40] Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2785-2788

[41] Itigaki, N.; Kimura, M.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4185-4188

- Chapitre II -

Aldolisation intramoléculaire directe

des cétoaldéhydes catalysée par les guanidines

I. Aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes

Nous nous sommes intéressés à l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes dans le cadre de la synthèse totale de la Nigellamine A, en cours dans notre laboratoire. L'étape clé de cette synthèse repose sur une cyclisation intramoléculaire directe et asymétrique d'un cétoaldéhyde acyclique fonctionnalisé **44**, qui conduit chimiosélectivement au composé β-hydroxycétone **45** (Schéma 1).

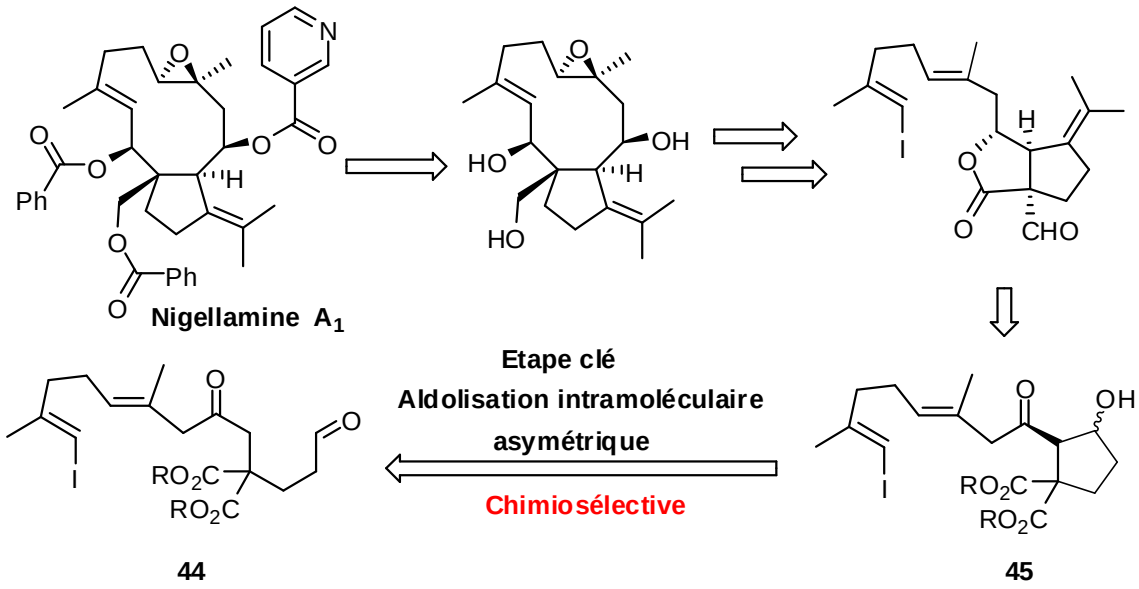


Schéma 1. Rétrosynthèse de la Nigellamine A_1

Le but principal des travaux rapportés dans ce chapitre a consisté à mettre au point une nouvelle méthodologie d'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes qui permet tout d'abord l'accès aux 2-cétocyclopentanols et aux 2-cétocyclohexanols, d'une manière chimiosélective. Ensuite, les essais réalisés pour mettre au point la version asymétrique seront décrits.

Nous avons travaillé, dans un premier temps avec un cétoaldéhyde simplifié **25** afin de promouvoir la cyclisation d'une manière racémique et chimiosélective. Le problème majeur à résoudre consistait également à pouvoir isoler la β-hydroxycétone **26**, sans produit d'élimination et sans la condensation de l'aldéhyde sur la cétone (Schéma 2).

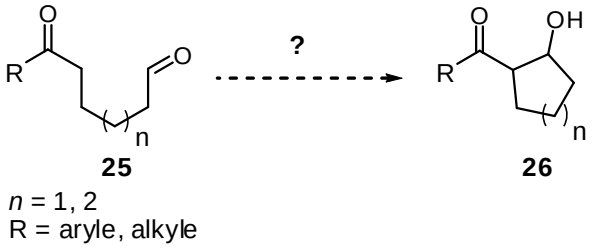


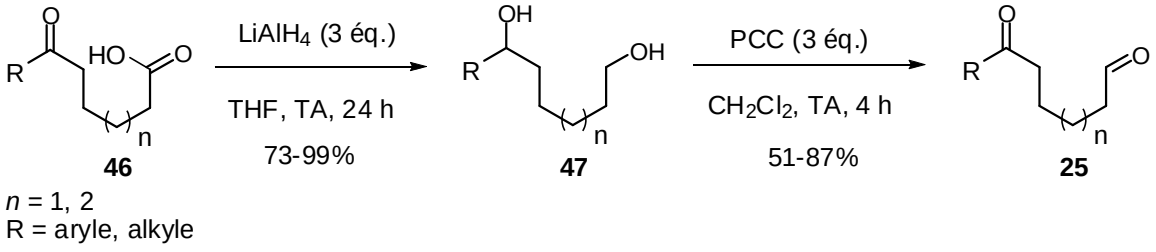
Schéma 2. Aldolisation intramoléculaire directe à partir d'un cétoaldéhyde non fonctionnalisé **25**

Les trois modes de cyclisation que nous avons étudié, envisagé et appliqué sur le cétoladéhyde **25** sont : la cyclisation par catalyse acide, la cyclisation par catalyse bifonctionnelle et la cyclisation par catalyse basique. Nous détaillerons dans les paragraphes suivants les résultats obtenus avec chaque mode de cyclisation.

I.1 Synthèse des cétoladéhydes non fonctionnalisés

Le cétoaldéhyde **25a** ainsi qu'un large panel de cétoaldéhydes **25b-i** ont été obtenus par une réduction des acides oxocarboxyliques correspondants **46** en diols **47**, suivie d'une oxydation avec le PCC, avec un très bon rendement global (Tableau 1).

Tableau 1. Synthèse des cétoaldéhydes **25a-i**



entrée	substrat **46**	diol **47** (%) [a]	cétoaldéhyde **25** (%) [a]
1	**46a** : *n* = 1, R = Me	**47a** : 81	**25a** : 65
2	**46b** : *n* = 1, R = *t*-Bu	**47b** : 97	**25b** : 82
3	**46c** : *n* = 1, R = *c*-Hex	**47c** : 99	**25c** : 84

4	**46d** : *n* = 1, R = Ph	**47d** : 94	**25d** : 74
5	**46e** : *n* = 2, R = Me	**47e** : 91	**25e** : 68
6	**46f** : *n* = 2, R = Ph	**47f** : 96	**25f** : 73
7	**46g** : *n* = 2, R = 4-$MeOC_6H_4$	**47g** : 73	**25g** : 83
8	**46h** : *n* = 2, R = 4-BrC_6H_4	**47h** : 83	**25h** : 85
9	**46i** : *n* = 2, R = naphtyle	**47i** : 75	**25i** : 87

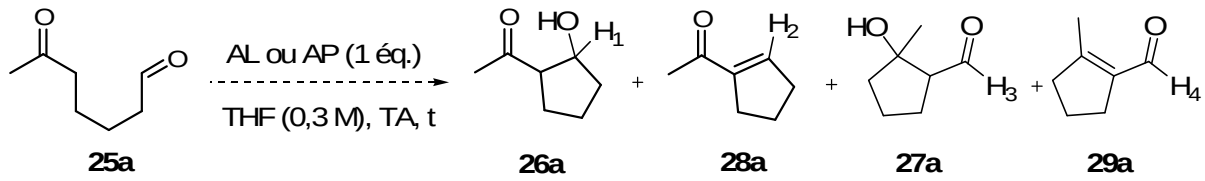
[a] Rendement isolé

Grâce à cette méthode, nous avons préparé neuf composés nécessaires à la mise au point d'une méthodologie générale.

I.2 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par l'acide.

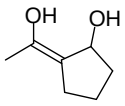
Nous avons dans un premier temps, tenté de cycliser le cétoaldéhyde **25a** (*n* = 1, R = Me), en activant les fonctions carbonyles avec une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis ou d'acide protique (Tableau 2). Les catalyseurs les plus actifs seront utilisés par la suite dans la même réaction mais en quantité catalytique. Plusieurs acides de Lewis mous et durs selon le principe de Pearson ont été testés avec le cétoaldéhyde **25a**, dans le THF à une concentration de 0,3 M. Les résultats obtenus pour l'aldolisation intramoléculaire directe sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2. Essais de cyclisation du cétoaldéhyde **25a** avec des acides de Lewis et des acides protiques



25a **26a** **28a** **27a** **29a**

AL: Acide de Lewis AP: Acide protique

entrée	acide	temps (h)	rendement des produits formés (%) [a]			
			26a	**28a**	**27a**	**29a**
1	Ti (O*i*-Pr)$_4$	24	0	0	0	0
2	$FeCl_3$	24	0	0	0	0
3	$Cu(OTf)_2$	24	0	0	0	0
4	$ZnCl_2$	24	0	0	0	0
5	$HgCl_2$	24	0	0	0	0
6	$BF_3.Et_2O$	0.5	0	0	0	0
7	AgOTf	24	0	0	0	0
8	$AlBr_3$ [b]	0,25	0	22	0	0
9	$SnCl_4$ [c]	0,5	0	0	0	28
10	$TiCl_4$ [b]	24	27	5	0	4
11	TMSOTf	0,25	0	traces	0	maj.
12	TMSOTf [d]	3	produit d'aldol énolisé (100%) 			
13	TfOH	0,5	0	traces	0	maj.
14	PTSA	24	Traces	0	0	0
15	HCl	24	29	9	0	0

[a] Rendements déterminés par spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel par intégration des signaux des protons H_1 pour **26a**, H_2 pour **28a**, H_3 pour **27a** et H_4 pour **29a** par rapport au réactif de départ **25a** et aux produits formés; [b]Réaction effectuée à -78 °C pendant 3 h, puis à -25 °C pendant 48 h, puis à 0 °C pendant 3 h; [c]Réaction dans CH_2Cl_2; [d] Réaction effectuée à -78 °C

Les aldolisations intramoléculaires directes réalisées en présence d'acides de Lewis tels que Ti(O*i*-Pr)$_4$, $FeCl_3$, $Cu(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $HgCl_2$, $BF_3.Et_2O$ et AgOTf n'ont pas permis la formation

du régioisomère désiré **26a**. Le produit de départ **25a** a été récupéré inchangé exclusivement (Tableau 2, entrées 1-7). L'utilisation de l'acide $AlBr_3$ a donné le produit déshydraté **28a** du régioisomère **26a** (22%), avec le produit de départ **25a** majoritairement (78%) (Tableau 2, entrée 8). De même, l'activation par $SnCl_4$ n'a pas permis la formation de l'isomère désiré. Le produit secondaire **29a** issu de la condensation de l'aldéhyde sur la cétone puis d'une élimination, a été obtenu (28%) avec le produit de départ **25a** (72%) (Tableau 2, entrée 9). L'activation avec le TMSOTf à différentes températures n'a pas abouti aux mêmes résultats. En effet, à température ambiante, la réaction a donné le produit d'élimination **29a** en majorité alors qu'à -78 °C, nous avons obtenu le produit d'aldol cyclisé mais sous forme énol (Tableau 2, entrées 11 et 12). La réaction induite avec TfOH ou PTSA n'a pas permis non plus l'obtention du bon régioisomère **26a**. En effet, La réaction effectuée avec l'acide triflique a donné le produit d'élimination **29a** majoritairement alors qu'avec l'acide paratoluènesulfonique, le produit de départ **25a** a été récupéré avec des traces du composé **26a** (Tableau 2, entrées 13 et 14).

Les seuls acides qui ont permis d'obtenir le régioisomère **26a**, sont l'acide de Lewis $TiCl_4$ et l'acide de Brönsted HCl, avec des rendements de 27% et de 29% respectivement (Tableau 2, entrées 10 et 15). Des produits secondaires de déshydratation ont aussi été formés dans la réaction et le produit de départ a été récupéré majoritairement (64% et 62% respectivement).

Les résultats obtenus montrent que dans la majorité des cas, et quelque soit la nature de l'acide utilisé (mou ou dur), l'activation acide n'est pas suffisante à elle seule pour promouvoir la réaction d'aldolisation de façon hautement chimiosélective. Un mode d'activation dual ou bifonctionnel pourrait s'avérer plus efficace pour réussir à cycliser le cétoaldéhyde avec la bonne régiochimie, si nous utilisons un acide de Lewis pour activer l'aldéhyde électrophile, et une base de Brönsted pour former l'énolate *in situ* qui s'additionnerait alors sur l'aldéhyde activé.

Suite aux résultats décevants menés en milieu acide nous avons alors tenté l'utilisation de catalyseurs bifonctionnels typiques de la réaction d'aldolisation afin d'optimiser cette transformation.

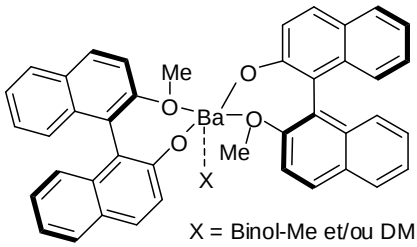
I.3 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par des catalyseurs bifonctionnels

Les catalyseurs bifonctionnels décrits dans la littérature pour la réaction d'aldolisation sont les catalyseurs métalliques[1,2] tels que ceux de Shibasaki ou de Trost ainsi que les catalyseurs organiques tels que la proline et ses dérivés.[3,4]

Les catalyseurs métalliques n'ont jamais été utilisés pour une aldolisation intramoléculaire. Leurs applications se résumaient aux aldolisations intermoléculaires directes. De même, afin que la cétone s'additionne sur l'aldéhyde et non pas l'inverse, un excès de ce réactif a été nécessaire dans la plupart des exemples. Or, dans notre cas, nous ne pouvons pas utiliser un réactif en excès par rapport à l'autre pour la simple raison que les deux fonctions se trouvent dans la même molécule. Nous avons tout de même synthétisé deux catalyseurs de Shibasaki, le (*R*)-LLB[1b] et le Ba-**14**[2a] ainsi que le catalyseur de Mahrwald le BINOL-Ti-(O*t*Bu)$_2$/Acide (*R*)-mandélique[1i] **48** (Figure 1) suivant les procédures décrites dans la littérature et nous les avons testés sur notre cétoaldéhyde **25a** (Tableau 3).

En ce qui concerne les catalyseurs organiques, nous avons testé notre réaction avec la (*S*)-proline décrite selon la procédure de List.[3] Un autre dérivé de proline, tel que le catalyseur d'Iwabuchi **49** a aussi été testé. Finalement, nous avons choisi également le catalyseur de MacMillan **50** ainsi que deux catalyseurs bifonctionnels **51** et **52** (Figure 1), connus pour d'autres applications que l'aldolisation,[5] et les avons testés dans l'aldolisation intramoléculaire directe à partir de notre cétoladéhyde acyclique **25a**. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 3.

Catalyseurs métalliques

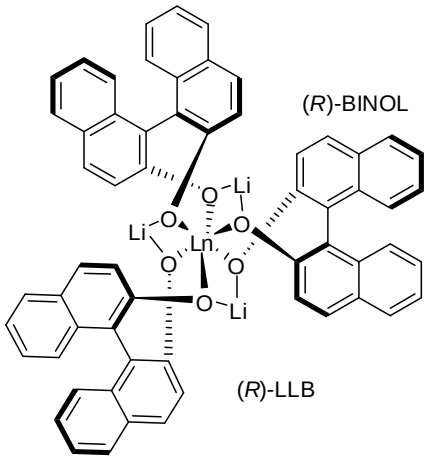


X = Binol-Me et/ou DME

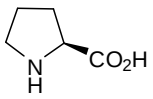
Ba-**14**

Acide (*R*)-mandélique

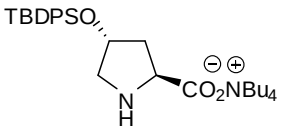
48



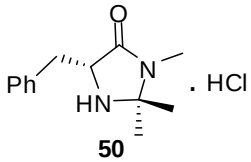
Catalyseurs organiques



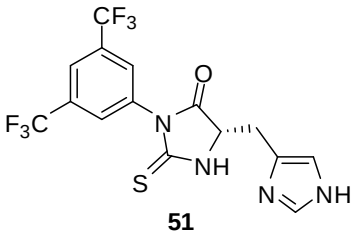
(*S*)-proline



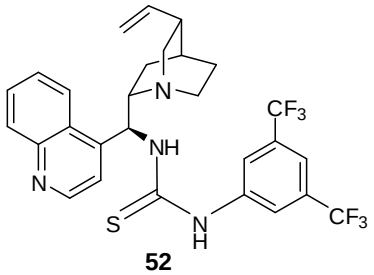
49, cat. Iwabuchi



50



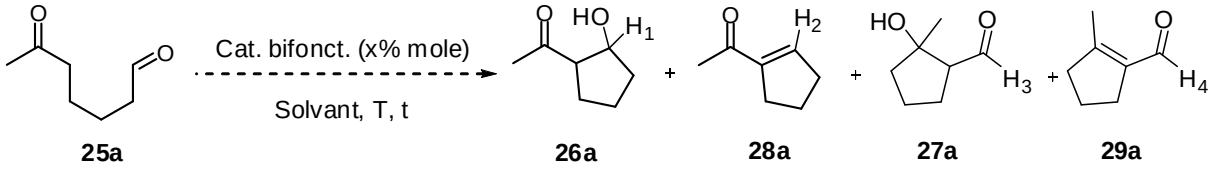
51



52

Figure 1. Catalyseurs métalliques et organiques utilisés dans cette étude.

Tableau 3. Essais de cyclisation du cétoaldéhyde **25a** avec des catalyseurs bifonctionnels métalliques et organiques



25a **26a** **28a** **27a** **29a**

entrée	catalyseur (% mole)	conditions	rendement des produits formés (%) [a]			
			26a	**28a**	**27a**	**29a**
1	Ba-**14** (5%)	DME, -20 °C, TA, 24 h	16	0	0	0
2	cat. Mahrwald **48** (100%)	Toluène, TA, 48 h	0	62	0	13
3	(*R*)-LLB (20%)	THF, -20 °C, TA, 24 h	traces	0	0	0
4	(*S*)-proline (30%)	DMSO, TA, 3 h	0	0	0	55
5	(*S*)-proline (30%)	CH_2Cl_2, TA, 140 h	33 [b]	0	0	38
6	cat. Iwabuchi **49** (25%)	CH_3CN, TA, 15 h	0	0	0	14
7	**50** (8%)	CH_2Cl_2, TA, 48 h	0	0	0	76
8	**51** (20%)	THF, TA, 24 h	0	0	0	0
9	**52** (20%)	THF, TA, 72 h	0	0	0	0

[a] Rendements déterminés par spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel par intégration des signaux des protons H_1 pour **26a**, H_2 pour **28a**, H_3 pour **27a** et H_4 pour **29a** par rapport au réactif de départ **25a** et aux produits formés**;** [b] L'excès énantiomérique de ces composés n'a pas été déterminé**.**

L'utilisation du catalyseur bifonctionnel de Shibasaki, le Ba-**14**, dans les mêmes conditions que celles rapportées dans la littérature n'a pas permis la formation du produit d'aldol. Le produit de départ était majoritaire dans la réaction même lorsque la température a été augmentée jusqu'à 0 °C. Il a fallu travailler à température ambiante afin de former uniquement 16% du régioisomère désiré **26a**, le reste étant du produit de départ qui n'a pas réagi (Tableau 3, entrée 1). L'aldolisation intermoléculaire décrite avec le catalyseur de Mahrwald **48**[1i] a été intéressante du fait que l'aldéhyde est utilisé en excès par rapport à la cétone, et malgré cela, la cyclisation a été induite avec une bonne chimiosélectivité, à savoir l'addition de la cétone sur l'aldéhyde et non l'inverse. Cependant, l'application de ce catalyseur à notre aldolisation intramoléculaire directe n'a pas permis la formation du produit

d'aldol désiré **26a**. Un mélange de produits d'élimination **28a** (62%) et **29a** (13%) et du produit de départ **25a** (7%) a pu être identifié (Tableau 3, entrée 2). L'utilisation du catalyseur (*R*)-LLB à basse température ainsi qu'à température ambiante n'a pas permis non plus la formation du régioisomère **26a** avec un bon rendement et le réactif de départ **25a** a été récupéré majoritairement (Tableau 3, entrée 3). Shibasaki a décrit dans sa publication que l'utilisation du (*R*)-LLB avec du KHMDS et H_2O, améliorait le temps ainsi que le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction.[1b] Cependant, ce catalyseur a donné les mêmes résultats que le (*R*)-LLB et le réactif de départ **25a** a été récupéré majoritairement.

Aucun de ces catalyseurs bifonctionnels métalliques n'a permis de promouvoir la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a** et la formation du régioisomère désiré **26a** avec un bon rendement. Après ces résultats, nous avons testé les catalyseurs organiques en espérant avoir une meilleure réactivité.

L'utilisation de la (*S*)-proline (30% mole) dans le DMSO pendant 3 h à température ambiante a conduit directement à la formation du produit d'élimination **29a** avec 55% de rendement et 45% d'un produit non identifié (Tableau 3, entrée 4). De manière intéressante, la même réaction effectuée dans CH_2Cl_2 a conduit à la formation d'un mélange 1:1 de **26a** (33%) et de **29a** (38%), et 29% du produit de départ a été récupéré (Tableau 3, entrée 5). Cet intéressant effet de solvant montre que dans le cas de la cyclisation 5-*enolexo* dans le dichlorométhane, la réaction n'est pas sous contrôle cinétique et aussi chimiosélective que l'aldol 6-*enolexo* décrite par List.

Ensuite, nous avons testé le catalyseur d'Iwabuchi **49**, le seul catalyseur dans la littérature qui décrit la formation du composé β-hydroxycétone à partir d'un cétoaldéhye σ-symétrique. L'extension de cette méthodologie aux cétoaldéhydes acycliques nous a paru intéressante. Malheureusement, la réaction réalisée dans les mêmes conditions que celles rapportées dans la littérature, en utilisant le cétolaldéhyde **25a** comme substrat de départ, n'a pas abouti à la formation du produit d'aldol désiré **26a** (Tableau 3, entrée 6). Cependant, un mélange de produit d'élimination **29a** (14%) ainsi qu'un produit non identifié (40%) a été obtenu.

Les imidazolidinones de MacMillan (catalyseur **50**) ont été initialement décrites comme organocatalyseurs dans la réaction énantiosélective de Diels-Alder entre des aldéhydes α-β-insaturés et des diènes[5a] et dans l'alkylation énantiosélective des indoles.[5b] Récemment, une aldolisation intermoléculaire énantiosélective entre deux aldéhydes, catalysée par l'imidazolidinone a été également rapportée par MacMillan.[6] Cette publication nous a incités à tester le catalyseur asymétrique **50** dans notre aldolisation intramoléculaire directe. Comme

dans les cas des réactions catalysées par l'amine (cas de la proline par exemple), c'est plutôt le produit d'élimination **29a** qui a été récupéré (76%) avec 24% du réactif de départ (Tableau 3, entrée 7). Ces résultats obtenus avec la proline et ses dérivés ainsi qu'avec l'imidazolidinone ne sont toutefois pas surprenants. La chimiosélectivité ainsi obtenue (addition de l'aldéhyde sur la cétone et non l'inverse) s'explique par le fait que l'amine secondaire se condense plutôt sur l'aldéhyde qui est plus électrophile, plutôt que sur la cétone, *via* l'énamine comme intermédiaire réactionnel. De plus, nous n'avons pas réussi à isoler le composé β-hydroxyaldéhyde **27a** qui, dans tous les cas, a conduit au produit de déshydratation **29a**.

Suite aux résultats peu satisfaisants obtenus avec ces molécules organiques, nous avons conclu que tous les catalyseurs présentant une fonction amine nucléophile conduisent *via* la catalyse énamine à l'addition de l'aldéhyde sur la cétone. De plus, dans la majorité des cas, le β-hydroxyaldéhyde **27a** issu de cette condensation, n'est pas isolé dans le milieu réactionnel mais conduit majoritairement au produit de déshydratation **29a**.

Afin de résoudre le problème de la chimiosélectivité, nous avons pensé à tester l'activité de deux catalyseurs bifonctionnels **51** et **52** dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe. En effet, ces deux molécules présentent chacune un site basique et non nucléophile qui pourrait déprotoner le proton en α de la fonction cétone et des sites acides capables d'activer l'aldéhyde par des liaisons hydrogènes (Figure 2). Ce double mode d'activation a déjà été décrit dans la littérature pour les réactions d'aldolisation, avec des catalyseurs bifonctionnels dérivés des alcaloïdes de la Cinchona.[7]

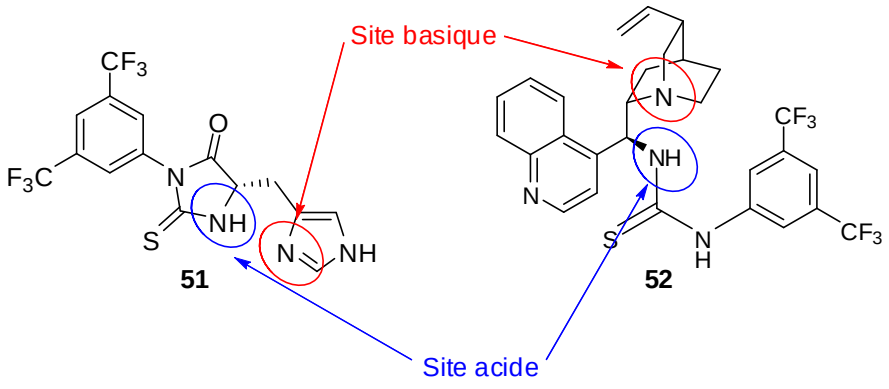


Figure 2. Double mode d'activation des deux catalyseurs bifonctionnels **51** et **52**

L'utilisation de ces deux catalyseurs bifonctionnels a été inefficace dans la promotion de l'aldolisation intramoléculaire directe. Ceci est probablement dû à la faible basicité de l'amine de la quinuclidine et de l'imidazole et à l'encombrement stérique en α de ces fonctions qui empêchent la déprotonation en α de la cétone et donc la formation de l'énolate *in situ*. Le réactif de départ **25a** a été récupéré comme composé majoritaire de la réaction (Tableau 3, entrées 8 et 9).

La catalyse bifonctionnelle avec les catalyseurs métalliques et organiques que nous avons testés n'a pas permis la formation du produit d'aldol **26a** avec un bon rendement. En effet, les rares publications sur ce type de condensation directe et asymétrique et surtout à partir de cétoaldéhydes acycliques non modifiés, montrent bien la difficulté du problème.

Le dernier mode d'activation que nous avons testé est la catalyse basique.

I.4 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par les bases.

Depuis longtemps et dans plusieurs synthèses organiques, les produits d'aldol ont été obtenus par une catalyse basique.[8] Cependant, le problème majeur de cette réaction est que dans la plupart des cas, les produits d'élimination sont les produits majoritaires de la réaction. Les bases utilisées en général dans l'aldolisation sont des bases minérales telles que l'hydroxyde de potassium KOH,[8d,e,k] l'hydroxyde de sodium NaOH,[8a] l'hydroxyde de barium $Ba(OH)_2$[8j] ou le carbonate de sodium Na_2CO_3[8l] et des alcoolates (bases organiques) comme l'éthanolate de sodium EtONa ou le méthanolate de sodium MeONa[8f-h] (Schéma 3).

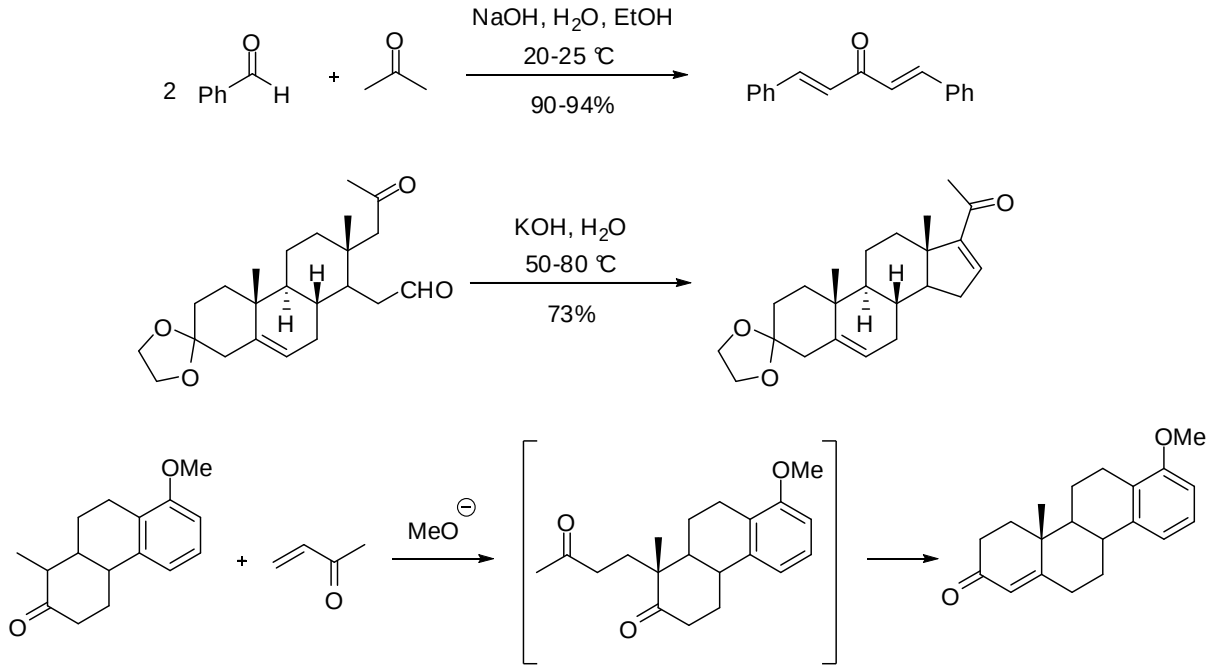
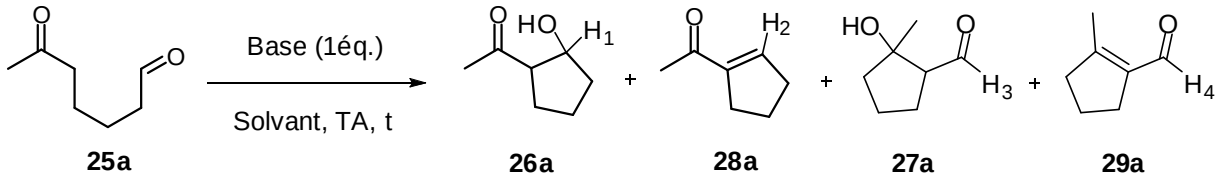


Schéma 3. Exemples d'aldolisations inter- et intramoléculaires activées par des bases.

Ces bases permettent de former l'énolate de la fonction cétone *in situ* alors que l'aldéhyde joue le rôle de l'électrophile. Cette régiochimie est d'autant plus favorable lorsque les conditions de contrôle thermodynamique sont appliquées dans la réaction.

Dans le but d'isoler, dans un premier temps, le produit d'aldol **26a**, nous avons testé ces bases minérales et les alcoolates dans notre réaction d'aldolisation intramoléculaire directe, à température ambiante. Nous avons également choisi des bases organiques (pK_a compris entre 7 et 12) de basse nucléophilie telles que la DMAP, l'imidazole, la triéthylamine (Et_3N) et la DBU pour tester la cyclisation (Tableau 4).

Tableau 4. Essais de cyclisation du cétoaldéhyde **25a** avec des bases minérales et organiques



25a **26a** **28a** **27a** **29a**

entrée	base	solvant (M), temps (h)	*anti*/*syn*	rendement des produits formés (%) [a]			
			26a	**26a**	**28a**	**27a**	**29a**
1	K_2CO_3	THF (0,05 M), 18 h	-		0		
2	K_2CO_3	MeOH (0,05 M), 3 h	70/30	64	19	0	8
3	K_2CO_3 [b]	MeOH (0,05 M), 4 h	*n.d* [c]	28	54	0	18
4	K_2CO_3 [d]	MeOH (0,1 M), 1 h reflux	-	0	57	0	43
5	K_2CO_3 [e]	MeOH (0,3 M), 2 h	70/30	75	10	0	15
6	K_2CO_3 [e]	CH_3CN (0,3 M), 24 h	-		0		
7	Li_2CO_3 [e]	CH_3CN (0,3 M), 24 h	-		0		
8	Cs_2CO_3 [e]	CH_3CN (0,3 M), 24 h	60/40	83	0	0	0
9	NaOH [f]	MeOH/THF (0,05 M), 4 h	*n.d* [c]	18	59	0	23
10	MeONa	THF (0,05 M), 1 h	-		0		
11	MeONa [e]	MeOH (0,3 M), 3 h	60/40	81	5	0	7
12	DMAP	THF (0,05 M), 18 h	-		0		
13	Imidazole	THF (0,05 M), 18 h	-		0		
14	Et_3N	THF (0,05 M), 18 h	-		0		
15	DBU	THF (0,05 M), 18 h	*n.d* [c]	11	0	0	0

[a] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel, intégration faite sur les signaux de H_1 pour **26a**, H_2 pour **28a**, H_3 pour **27a** et H_4 pour **29a** par rapport au réactif de départ **25a** et aux produits formés; Rapport diastéréoisomérique déterminé par intégration du signal de H_1 de chaque diastéréoisomère *syn* ou *anti* de **26a** par rapport à l'autre; [b] 7 éq. de bases ont été utilisés; [c] non déterminé; [d] Chauffage à reflux pendant 1 h, utilisation de 7 éq. de base et un cristal de 18-Cr-6; [e] 16% de base ont été utilisés; [f] 4 éq. de bases ont été utilisés

L'utilisation d'un équivalent de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a**, dans le THF à température ambiante n'a pas permis la formation du produit d'aldol **26a** (Tableau 4, entrée 1). Des solvants polaires aprotiques tels que l'acétonitrile ou le diméthylformamide n'ont pas non plus amélioré la réactivité du substrat vis-à-vis de la base. Lorsque la même réaction est

effectuée dans le méthanol à température ambiante avec la base K_2CO_3, utilisée en quantité stœchiométrique ou catalytique (16% en mole), le produit **26a** est obtenu comme mélange de deux diastéréoisomères *anti*/*syn* de rapport 70/30, avec un bon rendement (64% et 75% respectivement) (Tableau 4, entrées 2 et 5). L'utilisation d'un excès de carbonate de potassium (7 éq.) ou le chauffage de la réaction à reflux dans le MeOH fournit le produit d'élimination **28a** issu de la déshydratation de la β-hydroxycétone **26a**, comme produit majoritaire de la réaction, accompagné de l'autre régioisomère déshydraté **29a** (Tableau 4, entrées 3 et 4). Lorsque la taille du contre ion de la base varie (Cs^+), **26a** est obtenu exclusivement avec un rendement de 83%, dans le cas du carbonate de césium (Cs_2CO_3), utilisé en quantité catalytique (16% en mole) dans l'acétonitrile, à température ambiante (Tableau 4, entrée 8). Aucun produit d'élimination n'a été formé dans le milieu. Par contre, les deux bases minérales K_2CO_3 et Li_2CO_3 ont été inefficaces dans les mêmes conditions opératoires (Tableau 4, entrées 6 et 7). La soude, utilisée en excès (4 éq.) dans un mélange MeOH/THF a donné le même résultat que le carbonate de potassium à savoir la formation non sélective d'un mélange du produit d'aldol **26a** (18%) avec les produits d'élimination **28a** et **29a** (59% et 23% respectivement) (Tableau 4, entrée 9). Le méthanolate de sodium, utilisé en quantité stœchiométrique dans le THF a été inefficace pour promouvoir la réaction (Tableau 4, entrée 10). Par contre, en l'utilisant en quantité catalytique (16% en mole) dans le MeOH, le produit d'aldol désiré **26a** a pu être formé avec 81% de rendement avec des traces de produits d'élimination (Tableau 4, entrée 11).

L'utilisation de bases minérales en quantité catalytique, en particulier le $CsCO_3$, a permis la cyclisation de notre substrat modèle d'une manière chimiosélective et sans formation de produits de déshydratation. Cependant, disposer de dérivés chiraux en introduisant des contre ions ou des ligands chiraux n'est pas facile à faire. Le mieux serait d'arriver à catalyser cette réaction avec une molécule organique, sur laquelle nous pourrions par la suite introduire des centres ou des groupements chiraux pour effectuer la réaction de façon asymétrique.

C'est pour cette raison que nous avons également testé l'aldolisation intramoléculaire directe avec des bases organiques qu'il est possible d'avoir chirales, sur notre cétoaldéhyde **25a**, dans le THF (0,05 M) à température ambiante. Cependant, la DMAP (pK_a 9,2 dans l'eau), l'imidazole (pK_a 6,95 dans l'eau) et la triéthylamine (Et_3N; pK_a 10,75 dans l'eau) ont été inefficaces dans la promotion de la réaction probablement à cause de leur faible basicité (Tableau 4, entrées 12-14). Le produit de départ a été récupéré comme composé exclusif de la réaction. L'utilisation d'une base plus forte telle que la DBU (pK_a ~12 dans l'eau) dans les

mêmes conditions n'a pas été très satisfaisante malgré la formation de **26a** avec 11% de rendement (Tableau 4, entrée 15), accompagné du réactif de départ qui n'a pas réagi.

Suite à ces résultats très prometteurs obtenus avec les bases minérales mais décevant avec les bases organiques, nous avons envisagé d'utiliser la famille des guanidines afin d'évaluer leur efficacité dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes. Les guanidines sont des composés azotés neutres qui sont largement utilisés comme bases fortes en chimie organique de synthèses.[9] Les dérivés de guanidines chiraux fonctionnent comme des catalyseurs asymétriques grâce à la forte basicité du groupement guanidine et à l'activation des deux liaisons hydrogènes de l'ion guanidinium (Figure 3).[10]

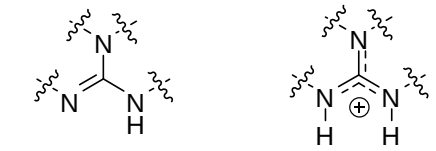


Figure 3. Représentation de la fonction guanidine neutre et de l'ion guanidinium

I.5 Aldolisation intramoléculaire directe catalysée par les guanidines.

Une des forces majeures motivant les recherches sur la chimie des guanidines a été son application dans l'organocatalyse, utilisant leur forte basicité dans les réactions organiques.[9] Leurs avantages par rapport aux bases ioniques largement utilisées, résident dans le fait qu'elles peuvent être manipulées facilement et dans des conditions douces. Jusqu'à maintenant, leur efficacité a été démontrée dans plusieurs transformations (Réactions de Henry, de Michael, de Strecker, de Mannich, d'époxydation énantiosélective, etc) et des exemples de nouvelles réactions dans lesquelles cette classe de composés joue un rôle catalytique continuent à être rapportés dans la littérature.

Avant de décrire en détail nos travaux, une présentation de quelques réactions importantes catalysées par cette famille de composés sera tout d'abord exposée.

I.5.1 Exemples de la littérature de réactions organiques utilisant les guanidines comme organocatalyseurs bifonctionnels

Les réactions organiques catalysées par les guanidines sont relativement nombreuses et diverses d'après les travaux rapportés dans la littérature. Dans cette partie du chapitre II, nous allons décrire et nous limiter à quelques réactions importantes catalysées par cette famille de molécules telles que la réaction de Henry, la réaction de Michael et la réaction de Strecker. Ces trois réactions intéressantes ont été particulièrement choisies dans la mesure où elles rendent compte des propriétés et des modes d'activation intrinsèques des guanidines en catalyse.

Pour les autres réactions asymétriques catalysées par les guanidines, nous citerons quelques exemples de publications intéressantes et récentes décrivant l'ensemble des autres transformations.

I.5.1.A. La réaction de Henry catalysée par les guanidines chirales

La réaction de Henry entre un nitrolalcane et un aldéhyde a été découverte en 1895. C'est l'une des plus anciennes réactions pour la formation de liaison carbone-carbone. Il a été démontré par l'analyse aux rayons X et les études par spectrométrie RMN que la guanidine bicyclique 1,5,7-triaza-bicyclo-[4.4.0]dec-5-ène **53** (TBD) se liait fortement aux nitroalcanes pour former une paire d'ion (Schéma 4).[11]

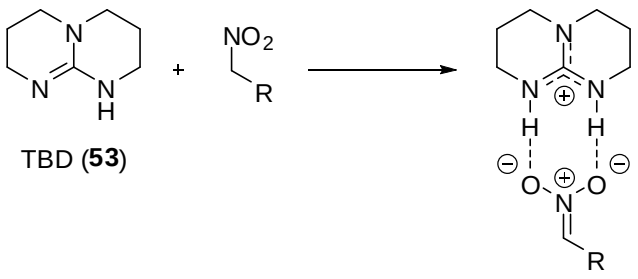


Schéma 4. Formation du complexe entre la TBD **53** et le nitroalcane.

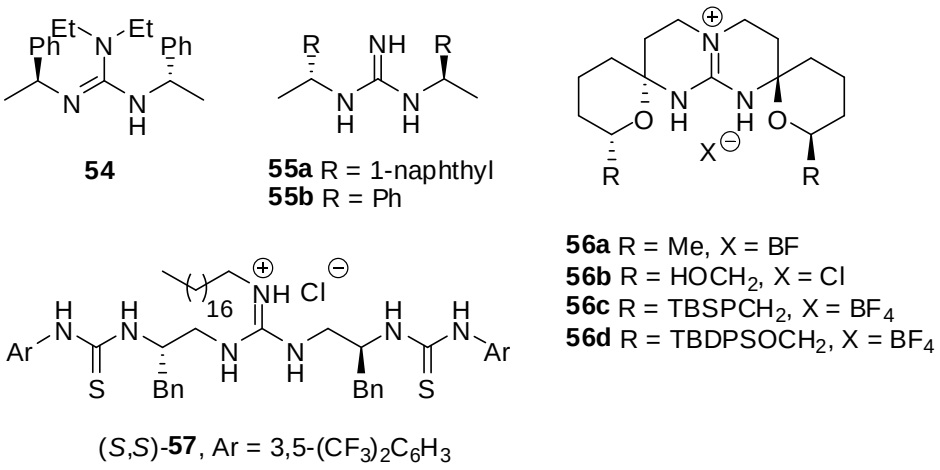


Schéma 5. Structures des guanidines chirales utilisées comme catalyseurs dans la réaction de Henry.

En 1994, Najera et coll. ont rapporté les premiers résultats d'une version énantiosélective de la réaction de Henry catalysée par les guanidines.[12]

Plusieurs catalyseurs composés de guanidines avec ou sans axe de symétrie C_2 ont été examinés.

La guanidine **54** possédant un axe de symétrie C_2 (Schéma 5) a donné la meilleure énantiosélectivité et a permis la formation des 1,2-aminoalcools avec 54% d'excès énantiomérique (Schéma 6).

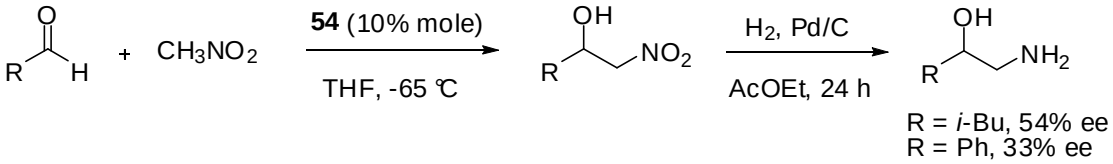


Schéma 6. Réaction asymétrique de Henry catalysée par la guanidine **54**

Ma et coll. ont étudié la réaction diastéréosélective de Henry à partir des α-amino aldéhydes *N*,*N*-dibenzylés et du nitrométhane, catalysée par les guanidines chirales **55** (Schéma 5).[13]

Dix guanidines chirales de structures différentes ont été testées et la guanidine acyclique **55a** a été la plus efficace dans la promotion de la réaction d'une manière diastéréosélective. Le meilleur excès diastéréoisomérique (92%) a été obtenu pour le réactif possédant un groupement isopropyle (Schéma 7).

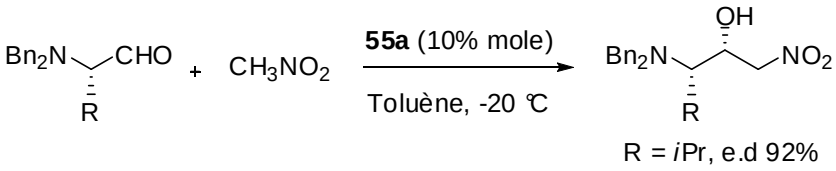


Schéma 7. Réaction de Henry organocatalysée par la guanidine **55a**

Le groupe de Murphy a décrit la synthèse et l'utilisation de sels de guanidiniums chiraux **56** (Schéma 5) dans la réaction de Henry avec du nitrométhane et l'aldéhyde isovalérique énolisable.[14a] Un excès énantiomérique de 20% a été obtenu en utilisant la base libre du sel de guanidinium **56a** (Schéma 8).[14b]

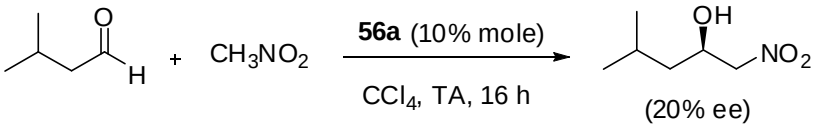


Schéma 8. Réaction de Henry catalysée par la guanidine **56a**

Nagasawa et coll. ont synthétisé la guanidine-thiourée bifonctionnelle **57** (Schéma 5) et l'ont également appliquée à la réaction asymétrique de Henry.[15] Il a été proposé que la fraction thiourée et l'anion nitronate interagissaient fortement avec le groupement carbonyle et le groupement guanidine respectivement. En effet, le catalyseur bifonctionnel **57** activait aussi bien le nitroalcane (nucléophile) que l'aldéhyde (électrophile), séparés par un espaceur chiral. Après optimisation des conditions opératoires, de bonnes énantiosélectivités ont pu être obtenues. Dans tous les exemples testés, le produit nitroaldol *syn* est obtenu majoritairement (Schéma 9).

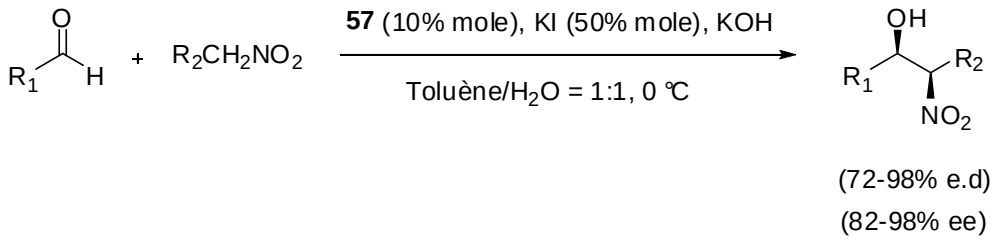


Schéma 9. Réaction de Henry catalysée par la guanidine **57**

I.5.1.B. Réaction de Michael catalysée par les guanidines chirales

Une des approches pour la formation d'une liaison C-C ou C-X (X = N, O et S) est l'addition conjuguée de nucléophiles sur des alcènes α,β-insaturés déficients en électrons.[16] Ma et coll. ont testé plusieurs guanidines chirales comme catalyseurs pour la réaction de Michael à partir de glycinate et d'acrylate d'éthyle.[17] La guanidine **55b** a été la plus efficace parmi la série de catalyseurs utilisés (Figure 4, **54**, **58** et **59**) et a permis une induction énantiomérique de 30% (Schéma 10).

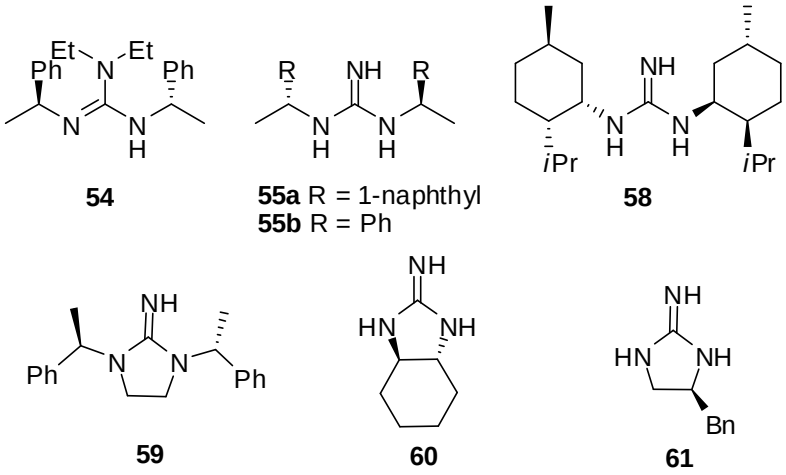


Figure 4. Guanidines chirales utilisées comme catalyseurs pour la réaction asymétrique de Michael

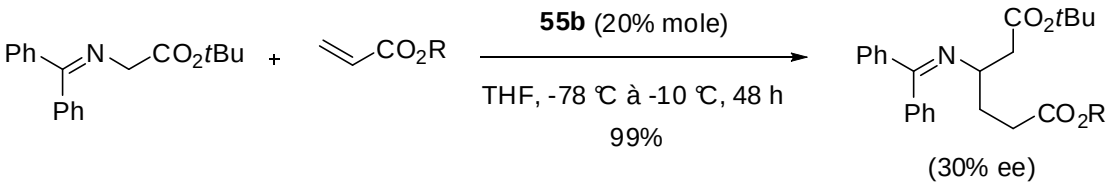


Schéma 10. Réaction de Michael catalysée par la guanidine chirale **55b**

Les guanidines chirales ont été également utilisées pour catalyser la réaction tandem Michael-aldolisation qui est l'étape clé de la synthèse énantiosélective de la (-)-Hyperzine A.[18] Plusieurs guanidines ont été testées (Figure 4, **55a**, **55b**, **60** et **61**) et le meilleur rapport diastéréoisomérique (73%) a été obtenu avec le catalyseur **60** (Schéma 11).

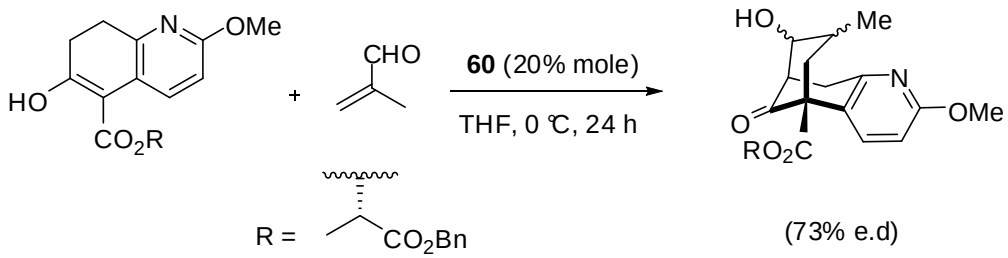
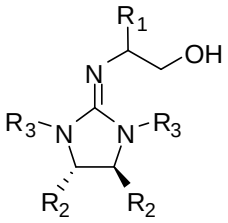
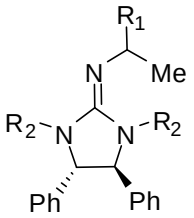


Schéma 11. Réaction tandem Michael/aldolisation, étape clé de la synthèse énantiosélective de la (-)-Hyperzine A

Ishikawa et coll. ont utilisé la guanidine **62a** (Figure 5) pour catalyser la réaction de Michael à partir de glycinate et d'une variété de composés accepteurs de Michael.[19a]



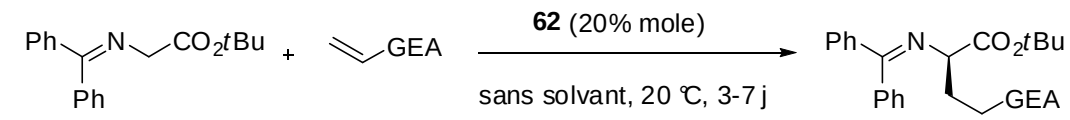
62a: R_1 = (*R*)-Bn, R_2 = Ph, R_3 = Me
62b: R_1 = (*S*)-Bn, R_2 = Ph, R_3 = Me
62c: R_1 = (*R*)-Ph, R_2 = Ph, R_3 = Me
62d: R_1 = (*R*)-Bn, R_2 = 2-MeC_6H_4, R_3 = Me
62e: R_1 = (*R*)-Bn, R_2 = Ph, R_3 =Bn



63a: R_1 = (*S*)-Ph, R_2 = Me
63b: R_1 = (*S*)-Ph, R_2 = H
63c: R_1 = (*S*)-1-naphthyl, R_2 = Me

Figure 5. Une variété de structures de guanidines chirales monocycliques**.**

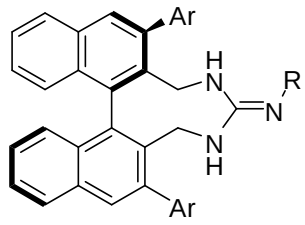
Cette réaction a été effectuée sans solvant afin d'accélérer le temps réactionnel et elle fonctionne mieux pour les acrylates, induisant des excès énantiomériques de 97% (Schéma 12). La configuration relative des trois centres asymétriques du catalyseur est très importante. Ceci est justifié par la diminution de l'excès énantiomérique lorsque **62b** est utilisé. Finalement, le groupement hydroxyle dans le catalyseur est vital pour que la réaction fonctionne. Ishikawa et coll. ont essayé d'optimiser davantage la structure du catalyseur avec les guanidines **62d** et **62e** mais n'ont pas réussi à améliorer l'énantiosélectivité.[19b]



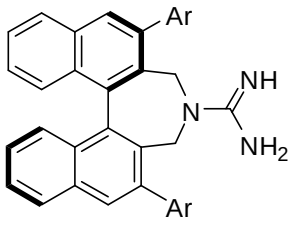
GEA: Groupement électro-attracteur = CO_2Et, CO_2ME, COMe, CN,

Schéma 12. Addition énantiosélective conjuguée des glycinates sur une variété d'accepteurs.

Les guanidines chirales discutées jusqu'à présent étaient toutes des guanidines acycliques et mono- ou polycycliques. Terada et coll. ont pu incorporer un binaphthyle avec une chiralité axiale dans leur catalyseur à base de guanidine (Figure 6).[20] Une série de catalyseurs de type **64** avec des groupements aryles encombrés sur la position adjacente, a été testée avec la réaction de Michael sur une variété de nitroalcènes aromatiques et de malonate de diméthyle.



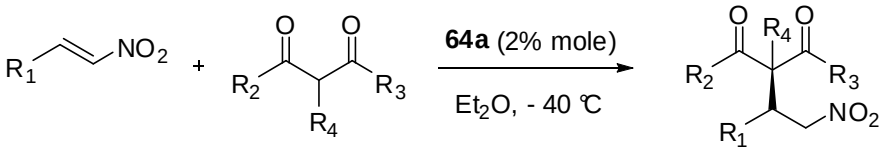
64a: Ar = 3,5-(3,5-di-*t*BuC_6H_3)$_2$$C_6H_3$; R = Me
64b: Ar = 3,5-di-*t*BuC_6H_3; R = Bn



65: Ar = 4-(3,5-di-*t*BuC_6H_3)C_6H_4

Figure 6. Structures de guanidines **64** et **65** avec une chiralité axiale.

La guanidine chirale **64a** a donné les meilleurs rendements (86-100%) et énantiosélectivités (86-98%) avec uniquement 2% de catalyseur (Schéma 13).



(86-98% ee)

Schéma 13. Réaction asymétrique de Michael à partir de composés 1,3-dicarbonylés et de nitroalcènes conjugués, catalysée par la guanidine **64a**

La recherche de catalyseurs à base de peptides a également suscité d'intérêt parmi les chercheurs. Le groupe de Linton a synthétisé un pentapeptide **66** (Figure 7) pour la réaction asymétrique de Michael à partir de composés nitrocarbonyles.

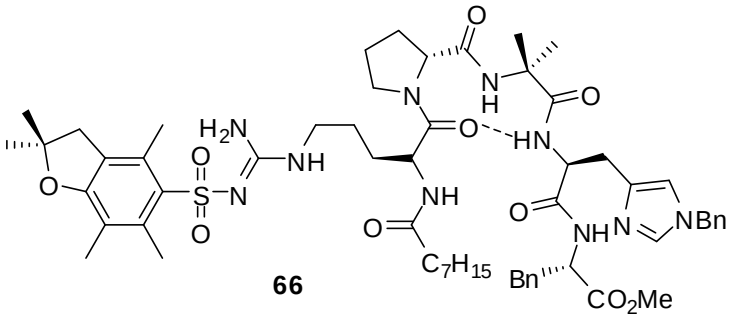
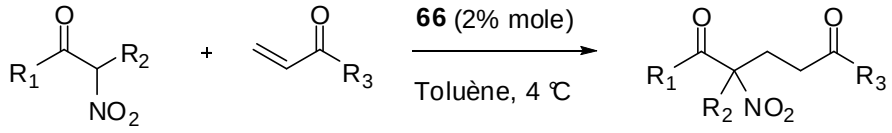


Figure 7. Structure du catalyseur pentapeptidique **66**

Le groupement histidine a été introduit comme base douce pour activer le nitrocarbonyle. Il a été également proposé que le groupement guanidine de l'arginine, protégé par un sulfonamide, pouvait interagir *via* des liaisons hydrogènes avec la fonction nitro du substrat, fournissant ainsi des produits avec des énantiosélectivités modérées (Schéma 14).[21]

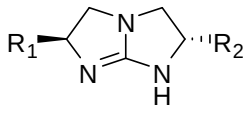


R_1 = Ph, OEt, O*t*Bu, *c*-C_6H_{11}
R_2 = Me, Et, *n*Pr
R_3 = Me, Ph

(0-74% ee)

Schéma 14. Réaction énantiosélective de Michael catalysée par le pentapeptide **66.**

Tan et coll. ont réétudié la réaction entre l'anthrone et les maléimides.[22] En utilisant 10% en mole de la guanidine **67a** (Figure 8), les produits ont été obtenus avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 15).



67a: $R_1 = R_2$ = Bn **67c**: $R_1 = R_2$ = *t*Bu
67b: $R_1 = R_2$ = *i*Pr **67d**: R_1 = Bn, R_2 = *i*Pr

Figure 8. Structure de guanidines bicycliques utilisées comme catalyseurs dans la réaction de Michael

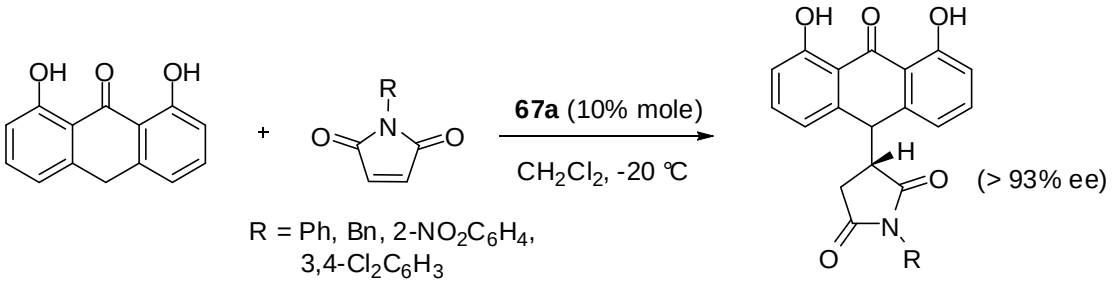


Schéma 15. Réaction de Michael avec les maléimides, catalysée par la guanidine bicyclique **67a**

Le groupe de Tan a également étudié la réaction de Michael entre le 2-cyclopentène-1-one et les composés 1,3-dicarbonylés, catalysée par la TBD.[23] En conséquence, une version asymétrique de la réaction a été développée utilisant les guanidines bicycliques **67a-d** comme catalyseurs (Figure 8).[24] Le catalyseur **67c** a donné le meilleur excès énantiomérique (78%) malgré le fait que la cinétique de la réaction soit lente (conversion totale : 4 jours) (Schéma 16). L'addition d'amines telles que la triéthylamine (utilisée comme solvant) a permis l'accélération de la cinétique de la réaction.

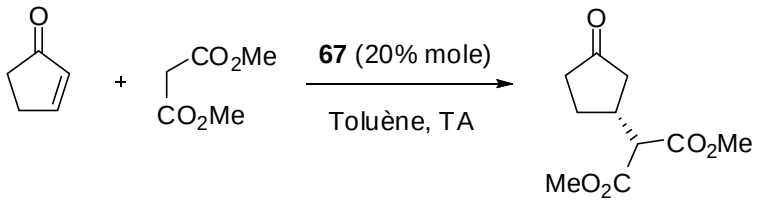


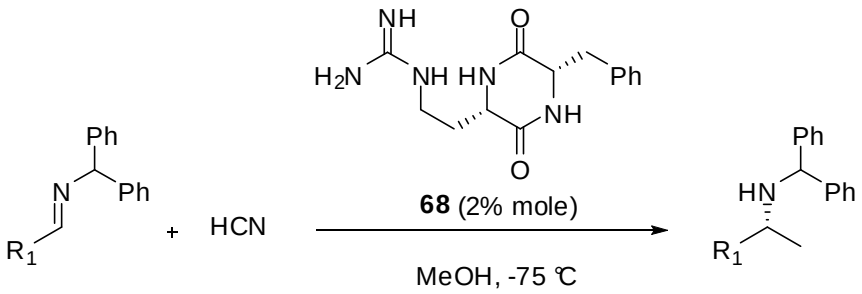
Schéma 16. Addition de Michael du malonate de diméthyle sur le 2-cyclopentène-1-one, catalysée par la guanidine **67**

Plusieurs autres réactions de type Michael catalysées par les guanidines ont été rapportées récemment dans la littérature, telles que la réaction aza-Michael,[14,25] la réaction phospha-Michael pour la synthèse des acides β-amino phosphoniques[26] et la réaction oxa-Michael pour la synthèse des flavanes et des chromanes hétérocycliques.[27]

I.5.1.C. Réaction de Strecker catalysée par les guanidines chirales.

En 1996, Lipton et coll. ont rapporté une catalyse hautement efficace de la réaction de Strecker utilisant un dipeptide cyclique **68** comme catalyseur chiral.[28] La structure guanidine

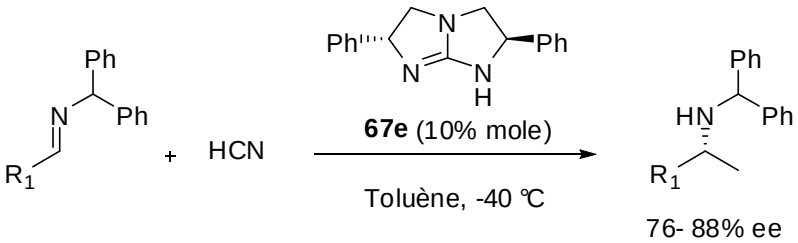
du catalyseur a été cruciale pour obtenir une énantiosélectivité élevée. Son remplacement par un groupement imidazole n'a fourni aucune sélectivité. Avec uniquement 2% en mole de ce catalyseur, d'excellents excès énantiomériques (> 96%) ont pu être obtenus avec des imines *N*-benzhydryle aromatiques (Schéma 17).



R_1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 3-ClC_6H_4

Schéma 17. Réaction de Strecker organocatalysée par un dérivé de guanidine **68.**

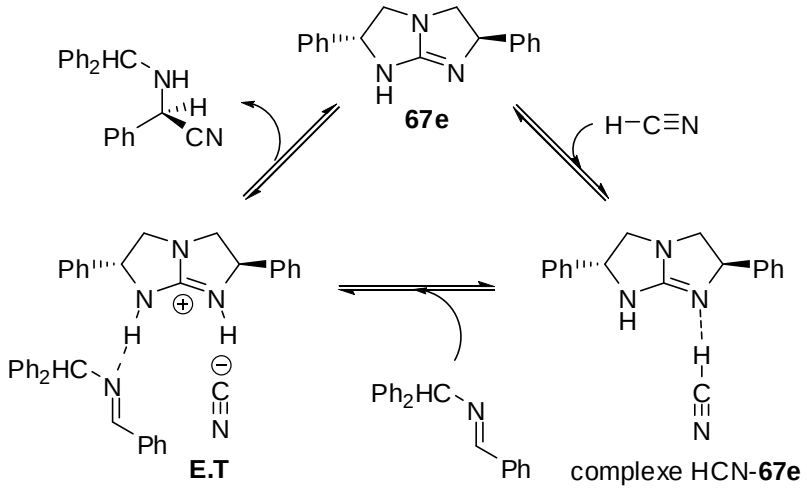
Le groupe de Corey a par la suite développé une synthèse de guanidine bicyclique **67e** présentant un axe de symétrie C_2, et l'a appliquée à la réaction catalytique asymétrique de Strecker (Schéma 18).[29]



R_1 = Ph, *p*-tolyl, 3,5-xylyl, o-tolyl, 4-*t*-Bu-Ph, 4-TBSO-Ph, 4-MeO-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 1-naphthyl

Schéma 18. Réaction de Strecker catalysée par la guanidine cyclique **67e**

L'action catalytique de la guanidine bicyclique **67e** a été expliquée par un mécanisme bifonctionnel comme l'illustre le schéma 19.



E.T. : Etat de transition

Schéma 19. Mécanisme bifonctionnel proposé par Corey pour la réaction de Strecker catalysée par la guanidine **67e**

La première étape du cycle est une liaison hydrogène entre l'acide cyanhydrique et la guanidine **67e**, qui génère un complexe cyanure de guanidinium. Ce complexe HCN-**67e** peut servir de donneur de liaison hydrogène avec l'imine formant ainsi l'état de transition illustré dans le cycle catalytique. Finalement, une attaque par l'ion cyanure sur l'imine activée génère le produit de Strecker de configuration absolue majoritaire (*R*). Une étude du mécanisme de cette réaction par la méthode de DFT (Density Functional Theory) a été par la suite publiée.[30] Elle rationalisait deux mécanismes possibles catalysés par la guanidine : 1) HCN s'isomérise en HNC puis se condense sur la méthanimine pour donner l'aminoacétonitrile, ou 2) HCN se condense sur la méthanimine pour former l'aminoisoacétonitrile, qui s'isomérise pour donner l'aminoacétonitrile. La formation de l'aminoisoacétonitrile n'est pas favorable et la voie 1) est thermodynamiquement plus stable que la voie 2). Les calculs confirment que la guanidine bicyclique pourrait catalyser efficacement la réaction de Strecker à partir de HCN et de la méthanimine.

I.5.1.D. Autres réactions chimiques catalysées par les guanidines chirales.

Les guanidines se sont révélées très efficaces dans la catalyse de plusieurs autres réactions organiques[31] importantes telles que la réaction de protonation énantiosélective,[32] la réaction d'amination électrophile,[33] l'époxydation asymétrique des amidoquinones et des chalcones,

[14b-34] la réaction de Mannich,[35] la résolution cinétique des alcools secondaires à travers une silylation asymétrique,[36] l'alkylation des glycinates,[14b-37] la transamination,[38] l'azidation[9] et le réarrangement de Claisen.[39]

Malgré le vaste champ d'application des guanidines comme catalyseurs dans les réactions citées précédemment, nous avons relevé que les publications sur les réactions d'aldolisation organocatalysées par cette famille de molécules ne sont pas nombreuses.
Dans la suite des paragraphes suivants, nous allons décrire leur utilisation dans la réaction d'aldolisation.

I.5.2 Application des guanidines à la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes

Likhar et coll. ont récemment rapporté une aldolisation intermoléculaire d'une variété d'aldéhydes avec le diazoacétate d'éthyle catalysée par la tétraméthylguanidine supportée sur silice (Schéma 20).[40] Les produits d'addition ont été obtenus avec de très bons rendements (60-95%).

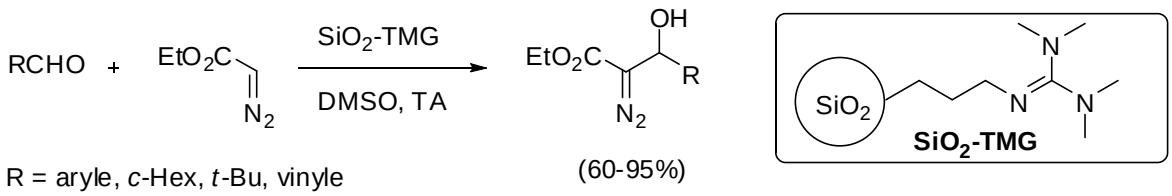


Schéma 20. Aldolisation intermoléculaire catalysée par SiO_2-TMG

De même, une aldolisation intermoléculaire catalysée par la TBD supportée sur silice a été décrite par Srivastava pour la synthèse des esters β-hydroxyle méthyles (Schéma 21).[41]

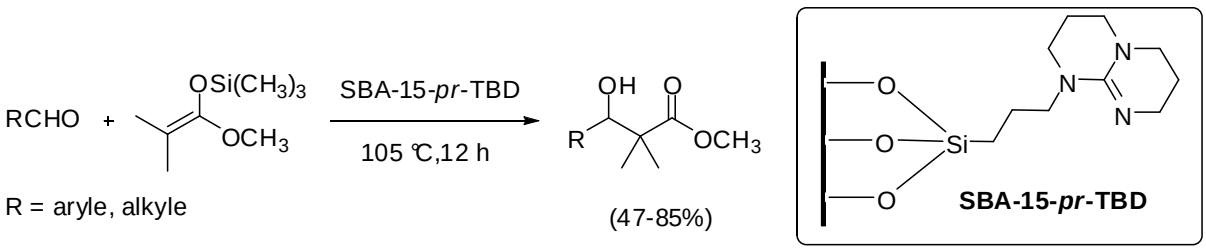


Schéma 21. Aldolisation intermoléculaire catalysée par SBA-15-*pr*-TBD

Les guanidines ont aussi été étudiées dans les aldolisations intermoléculaires comme solvants (liquides ioniques) en même temps que catalyseurs.[42] La réaction du nitrobenzaldéhyde avec la cyclopentanone et la butane-2-one, catalysée par les sels de la tétraméthylguanidine a permis la formation des produits d'aldol avec des rendements compris entre 25 et 96% (Schéma 22).

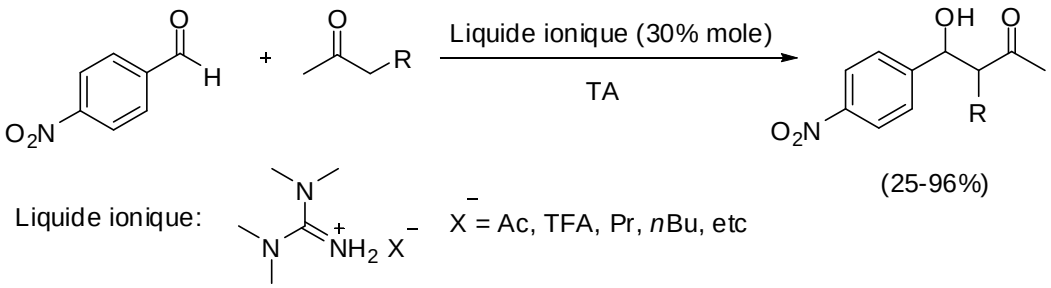


Schéma 22. Aldolisation intermoléculaire catalysée par les liquides ioniques (guanidiniums)

Finalement, une aldolisation intermoléculaire catalysée par la TBD supportée sur du polystyrène, sans présence de solvant, a été décrite entre le benzaldéhyde et la benzophénone. Le produit d'aldol a été obtenu déshydraté avec 97% de rendement (Schéma 23).[43]

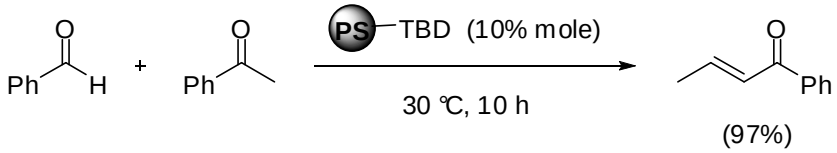


Schéma 23. Aldolisation intermoléculaire catalysée par la TBD supportée.

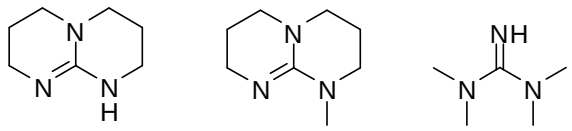
A travers l'ensemble de la bibliographie, nous remarquons bien que l'activité des guanidines n'a pas été très développée dans la réaction d'aldolisation. Les seuls exemples rapportés jusqu'à lors dans la littérature sont effectués d'une manière intermoléculaire et non chirale, avec des aldéhydes non énolisables lorsque la cyclisation est directe (Schémas 22 et 23).

Nous avons ainsi décidé de développer leur utilisation dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe à partir du cétoladéhyde modèle **25a** afin d'évaluer dans un premier temps leur activité catalytique et la possibilité d'accéder aux composés 2-cétocyclopentanols et 2-cétocyclohexanols d'une manière chimiosélective. Par la suite, nous présenterons les essais effectués sur l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes catalysée par des guanidines chirales

I.5.2.A. Essais préliminaires de cyclisation de cétoaldéhyde avec des guanidines non chirales.

Suite aux résultats peu encourageants que nous avons obtenus avec la catalyse acide et bifonctionnelle, nous avons entrepris d'évaluer l'activité des guanidines dans la réaction intramoléculaire directe des cétoaldéhydes.

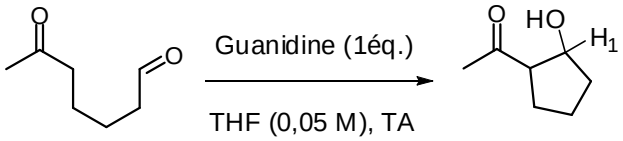
Dans un premier temps, nous avons choisi trois guanidines bicycliques commerciales, la 1,5,7-triaza-bicyclo-[4.4.0]dec-5-ène (TBD, **53**), son dérivé méthylé (MTBD, **69**) et la 1,1,3, 3-tétraméthyle guanidine (TMG, **70**) (Figure 9), et nous les avons testées en quantité stœchiométrique dans la réaction d'aldolisation avec le cétoaldéhyde modèle **25a**, dans le THF (0,05 M), à température ambiante. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 5.



TBD (**53**) MTBD (**69**) TMG (**70**)

Figure 9. Guanidines testées dans l'aldolisation intramoléculaire directe.

Tableau 5. Essais de cyclisation du cétoaldéhyde **25a** avec les guanidines bicycliques.



25a **26a**

entrée	guanidines	temps de réaction (h)	*anti*/*syn* **26a**	rendement brut **26** (%) [a]
1	TMG (pK_a = 23,7) [b]	72	55/45	17
2	MTBD (pK_a = 25,7) [b]	72	44/56	39
3	TBD (pK_a = 26,2) [b]	0,5	71/29	94
4	TBD [c]	3	71/29	92
5	TBD [d]	0,5	69/31	93
6	TMG [d]	19	-	0
7	MTBD [d]	19	-	0

[a] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel, intégration faite sur le signal du proton H_1 de **26a** par rapport au réactif de départ; Rapport diastéréoisomérique déterminé par intégration du signal de H_1 de chaque diastéréoisomère *syn* ou *anti* de **26a** par rapport à l'autre; [b] Valeurs de pK_a dans l'acétonitrile, réf. 44; [c] 8% en mole de TBD utilisés; [d] 8% en mole de catalyseur utilisés dans THF (0,3 M)

La réaction effectuée avec un équivalent de TMG (**70**, pK_a = 23,7)[44] conduit au produit d'aldol désiré **26a** avec un mélange de deux diastéréoisomères de rapport *anti*/*syn* 55/45 et uniquement 17% de rendement, même après 72 h de réaction. Le produit de départ a été récupéré majoritairement (Tableau 5, entrée 1). L'utilisation de la MTBD (**69**, pK_a = 25,7)[44] de basicité plus forte n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction (39% de produit d'aldol **26a** et 61% de produit de départ) (Tableau 5, entrée 2). Dans les deux cas, aucune trace de formation du régioisomère β-hydroxyaldéhyde **27a** ou de son produit d'élimination **29a** n'a été détectée dans le milieu réactionnel. Finalement, nous avons mis en évidence que la TBD (**53**, pK_a = 26,2)[44], de basicité équivalente à la MTBD, a permis avec une conversion totale du réactif de départ, la formation exclusive du composé **26a** comme mélange de deux diastéréoisomères de rapport *anti*/*syn* 71/29, après uniquement 30 min de réaction et avec 94% de rendement. L'analyse par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel a révélé la formation majoritaire du composé **26a** avec 6% du produit déshydraté **28a** (Tableau 5, entrée 3).

Ces résultats sont très intéressants puisqu'apparemment la basicité de la TBD, pourtant similaire à celle de la MTBD, ne peut pas expliquer, à elle seule, la réactivité et la chimiosélectivité observées.

Encouragés par ces résultats préliminaires, nous avons voulu dans un deuxième temps tester l'activité catalytique de la TBD, dans la perspective de développer un catalyseur organique asymétrique pour la réaction d'aldolisation intramoléculaire. Nous avons donc effectué l'aldolisation avec 8% en mole de TBD dans le THF (0,05 M), à température ambiante. De façon surprenante, la conversion est totale après 3 h de réaction et le régioisomère **26a** est obtenu avec 92% de rendement, avec 8% du produit d'élimination **28a** (Tableau 5, entrée 4). En augmentant la concentration à 0,3 M, nous avons même pu diminuer le temps réactionnel et le produit d'aldol est obtenu après seulement 30 min avec 93% de rendement et 7% de produit d'élimination **28a** (Tableau 5, entrée 5). L'utilisation de 8% en mole de la TMG et de la MTBD dans les mêmes conditions opératoires (THF (0,3 M), TA, 19 h) n'a pas abouti à la formation du produit d'aldol **26a** et le réactif de départ a été récupéré majoritairement (Tableau 5, entrées 6 et 7).

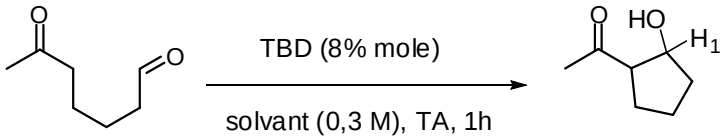
Nous avons pu effectuer la réaction d'aldolisation avec 2% en mole de TBD, le produit cyclisé a été obtenu avec 78% de rendement, après 3 h 30 de temps réactionnel.

Comme nous avons pu le constater, **26a** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères. Dans la suite, nous avons cherché à déterminer les différents paramètres permettant de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction.

I.5.2.B. Etude de la diastéréosélectivité

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la nature du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction. Le cétoaldéhyde **25a** a donc été mis en réaction avec la TBD (8% en mole) dans plusieurs solvants, à la concentration optimisée de 0,3 M, pendant 1 h à température ambiante.

Tableau 6. Effet de solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation



25a **26a**

entrée	solvant	*anti*/*syn* [a]
1	Toluène	71/29
2	$ClCH_2CH_2Cl$	59/41
3	CH_2Cl_2	71/29
4	Dioxane	71/29
5	Et_2O	77/23
6	CH_3CN	66/34
7	DMSO	77/23
8	DMF	77/23
9	EtOH	77/23

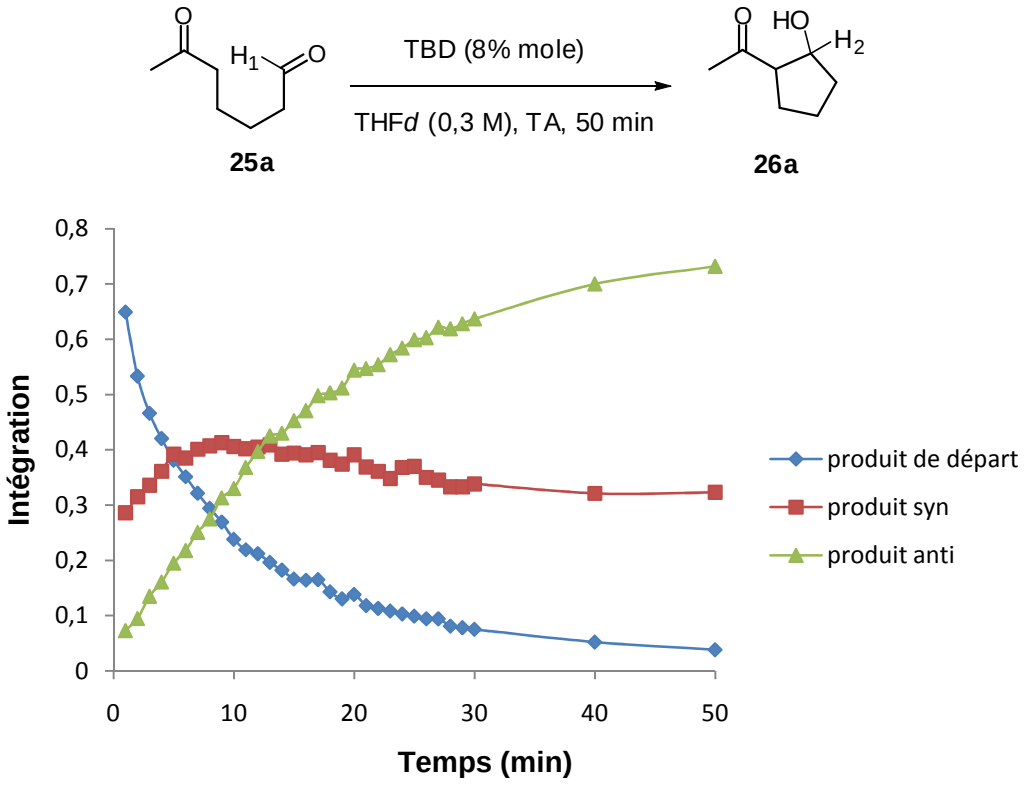
[a] Rapport diastéréoisomérique déterminé par intégration du signal de H_1 de chaque diastéréoisomère *syn* ou *anti* de **26a** par rapport à l'autre

Les aldolisations effectuées dans le toluène, le dichloroéthane, le dichlorométhane, le dioxane, l'éther, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide et l'éthanol ont toutes permis la formation du produit d'aldol **26a** avec des rendements supérieurs à 90% (à l'exception du dichloroéthane où 65% de **26a** avec 35% de réactif de départ et du DMF où 75% de **26a** et 25% du produit d'élimination **28a**, ont été obtenus) sans pouvoir cependant, améliorer la diastéréosélectivité qui était toujours comprise entre 59/41 et 77/23 *anti*/*syn* (Tableau 6). Aucune trace du β-hydroxyaldéhyde **27a** ou de son produit d'élimination **29a** n'a été observée dans le brut réactionnel.

Nous avons également essayé de promouvoir la réaction à basse température afin de favoriser un diastéréoisomère par rapport à l'autre. Pour des températures inférieures à 0 °C, nous n'avons récupéré que le réactif de départ **25a**. Par contre, la réaction d'aldolisation effectuée avec 8% en mole de TBD, dans le THF (0,3 M), à 0 °C, a donné le produit d'aldol désiré **26a** mais avec le même rapport diastéréoisomérique *anti*/*syn* 66/34 que celle menée à température ambiante.

Bien que nous n'ayons pas pu améliorer la diastéréosélectivité, notons que ces essais démontrent la possibilité de réaliser la réaction d'aldolisation dans différents types de solvants : polaires aprotiques, polaires protiques et apolaires, de façon chimiosélective.

Afin de mieux comprendre l'origine de cette diastéréosélectivité, nous avons suivi par spectrométrie RMN du ^{1}H la cinétique de la réaction d'aldolisation du cétoaldéhyde **25a** avec la TBD (8% en mole) dans le THF deutérié (0,3 M). Les spectres ont été effectués à des intervalles d'une minute pendant 50 min de temps, et le pic du proton H_2 des deux diastéréoisomères du composé **26a** ainsi que le proton H_1 de la fonction aldéhyde du réactif de départ **25a** ont été intégrés en fonction du temps (Graphique 1).



Graphique 1. Cinétique de l'aldolisation intramoléculaire de **25a** organocatalysée par la TBD

Tableau 7. Evolution de la diastéréosélectivité du produit d'aldol **26a** au cours du temps

entrée	temps (min)	*anti*/*syn*	conversion (%) **26a** [a]
1	1	20/80	35
2	5	33/67	61
3	10	45/55	75
4	15	53/47	84
5	20	58/42	87
6	25	62/38	91
7	30	65/35	93
8	40	68/32	95
9	50	69/31	97

[a] Conversion déterminée par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel, par intégration du proton H_2 de **26a** par rapport au réactif de départ (Graphique 1); Rapport diastéréoisomérique déterminé par intégration du signal de H_1 de chaque diastéréoisomère *syn* ou *anti* de **26a** par rapport à l'autre

La cinétique de la réaction d'aldolisation intramoléculaire organocatalysée par la TBD est très rapide. Au bout d'une minute déjà, nous observons la formation majoritaire du produit d'aldol **26a** *syn* par rapport à l'*anti* (rapport *anti*/*syn* 20/80) avec une conversion de 35% (Tableau 7, entrée 1). Cependant, nous remarquons qu'au fur et à mesure que la réaction se déroule, la formation du produit *syn* atteint un maximum (Graphique 1, t = 10 min) puis diminue ensuite légèrement pour se stabiliser et rester constante alors que celle du produit *anti* s'accroît au fil du temps jusqu'à obtenir un rapport *anti*/*syn* 69/31 après 50 min (Tableau 7, entrée 9).

Ces résultats montrent bien que la réaction se fait sous contrôle thermodynamique et qu'elle tend vers la formation du produit le plus stable, le composé **26a** *anti*. Tout de même, afin de s'assurer que nous travaillons dans des conditions thermodynamiques, nous avons effectué également deux réactions simultanées contenant chacune 100% d'un des deux diastéréoisomères, avec 8% de TBD dans du THF (0,3 M) (Schéma 24).

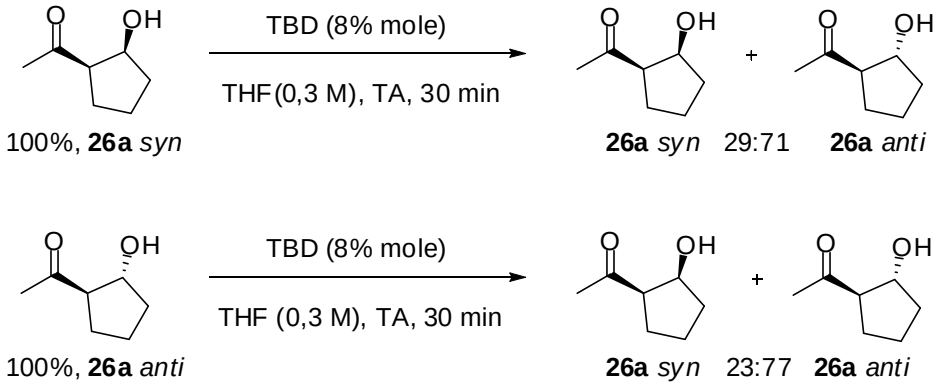


Schéma 24. Equilibre thermodynamique de formation des deux diastéréoisomères *anti* et *syn*

Les deux réactions tendent après 30 min de temps réactionnel vers la formation d'un mélange de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* avec un rapport égal à 71/29 lorsque l'isomère *syn* (100%) est utilisé et un rapport de 77/23 lorsque l'isomère *anti* (100%) est utilisé. Nous ignorons cependant si le mécanisme de la réaction passe par une rétroadolisation ou par une simple épimérisation *in situ* du diastéréoisomère *syn* par la TBD qui génère l'autre isomère *anti* par reprotonation.

Avant d'étudier le mécanisme de la réaction plus en détail, nous avons dans un premier temps décidé d'étudier le champ d'application de la transformation et l'efficacité de la TBD vis-à-vis d'autres cétoaldéhydes.

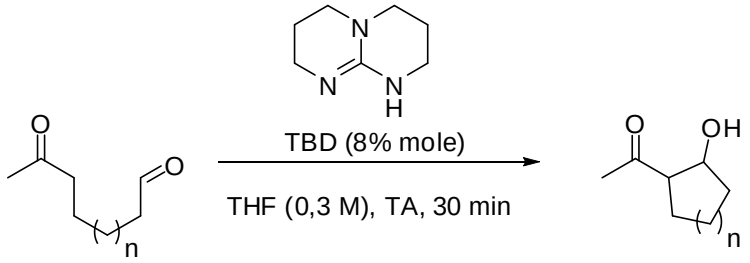
I.5.2.C. Applications des conditions optimisées à différents cétoaldéhydes

Ayant identifié les conditions optimales, nous avons évalué ensuite la réaction d'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD avec une variété de cétoaldéhydes acycliques de différentes structures. L'aldolisation intramoléculaire directe a permis la formation des composés 2-cétocyclopentanols (**26a-d**) et 2-cétocyclohexanols (**26e-j**) d'une manière chimiosélective et avec de très bons rendements. La cyclisation a lieu avec une conversion totale des réactifs de départ **25a-k**, permettant ainsi la formation de cycles à cinq et six chaînons (Tableau 8).

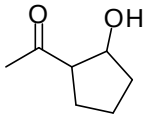
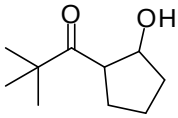
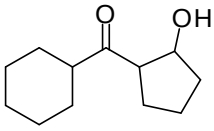
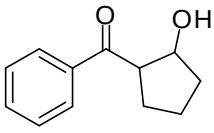
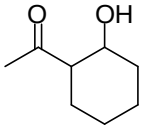
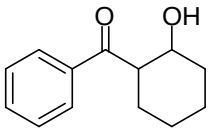
Un effet électronique modéré a été observé dans le cas des cétoaldéhydes aromatiques avec des groupes électro-donneurs (Tableau 8, entrée 7) et électro-attracteurs (Tableau 8, entrée 8),

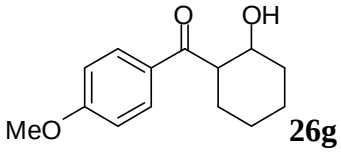
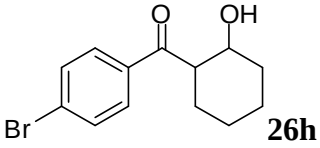
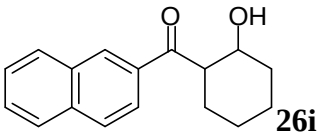
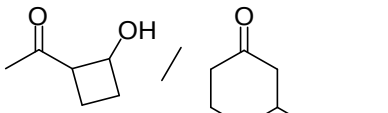
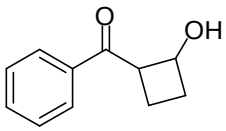
où les produits d'aldol n'ont pas été obtenus avec le même rendement (85% et 66% respectivement). Les cétoaldéhydes **25b** et **25c** ont permis la formation des produits cyclisés **26b** et **26c** avec des rendements isolés modérés (Tableau 8, entrées 2 et 3). Ceci est dû à la perte d'une partie des produits d'aldol (où R = alkyle) lors de la purification par chromatographie sur gel de silice et leurs rendements n'ont pas pu être améliorés.

Tableau 8. Application de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD à d'autres cétoaldéhydes [a]



n = 1, 2 R = alkyle, aryle

entrée	substrat **25**	produit **26**	*anti*/*syn*	rendement **26** (%) [b]
1	**25a** *n* = 1, R = Me	 **26a**	69/31	93
2	**25b** *n* = 1, R = *t*-Bu	 **26b**	23/77	60
3	**25c** *n* = 1, R = *c*-Hex	 **26c**	77/23	59
4	**25d** *n* = 1, R = Ph	 **26d**	83/17	90
5	**25e** *n* = 2, R = Me	 **26e**	83/17	76 [c]
6	**25f** *n* = 2, R = Ph	 **26f**	83/17	91

7	**25g** *n* = 2, R = 4-$MeOC_6H_4$	 **26g**	55/45	85
8	**25h** *n* = 2, R = 4-BrC_6H_4	 **26h**	83/17	66
9	**25i** *n* = 2, R = naphthyl	 **26i**	77/23	87
10	**25j**	 **26j**	-	0/82
11	**25k**		-	0 [d]

[a] Conditions: **25** (1éq.), THF (0,3 M), TBD (8% en mole), TA, 30 min. Purification de **26** (où R = alkyle) par chromatographie sur gel de silice a diminué le rendement isolé même si la RMN ^{1}H du brut réactionnel montre la formation de **26** exclusivement (exception pour l'entrée 5 où le régioisomère **27e** a aussi été formé); [b] Rendement isolé; [c] Déterminé par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel; [d] Conversion totale de **25k** et formation d'un produit majoritaire non identifié.

D'une manière intéressante, le cétoaldéhyde **25b** a montré une diastéréosélectivité inverse en comparaison avec les autres cétoaldéhydes, probablement due à l'effet stérique du groupement *tert*-butyle (Tableau 8, entrée 2). Dans le cas du cétoaldéhyde **25e**, la réaction n'a pas été aussi régiosélective. Le régioisomère β-hydroxyaldéhyde **27e** a été formé dans le milieu réactionnel comme mélange de deux diastéréoisomères avec 24% de rendement (Tableau 8, entrée 5). C'est le seul exemple où la régiosélectivité n'a pas été totale.

Nous avons également testé la formation d'un cycle à quatre chaînons à partir des cétoaldéhydes **25j** et **25k** comme substrats de départ (Tableau 8, entrées 10 et 11). Dans les deux cas, nous n'avons pas détecté la formation du produit désiré, cependant la formation du produit de cyclisation thermodynamique *enolendo* **26j** a été exclusive pour le cétoaldéhyde **25j** (Tableau 8, entrée 10).

La réaction d'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD a été efficace sur une grande variété de cétoaldéhydes. Elle a permis ainsi la formation chimiosélective des composés β-hydroxycétones, importants précurseurs pour la synthèse de produits biologiquement actifs, sans la formation de produits d'élimination ou des composés β-hydroxyaldéhydes. Par la suite, nous avons mené une étude mécanistique approfondie afin de rationaliser l'ensemble de nos résultats.

II. Etude du mécanisme réactionnel, de la diastéréosélectivité et de la chimiosélectivité de l'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD, par les calculs théoriques

L'activité unique de la TBD dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes, en comparaison avec d'autres guanidines que nous avons testées (MTBD et TMG) nous a poussés à étudier le mécanisme réactionnel de cette transformation. La forte basicité de la TBD et son utilisation comme catalyseur basique dans une variété de tranformations[45] suggérait que cette molécule pouvait déprotoner le groupement méthylène en α de la fonction cétone, aboutissant à la formation de l'énolate thermodynamique, le plus stable. Cet intermédiaire pourrait alors se condenser sur l'aldéhyde et donner le produit d'aldol désiré **26**. Cependant, la MTBD et la TMG ont été moins réactives et efficaces (cinétiquement et chimiquement) que la TBD, dans les mêmes conditions, malgré leur basicité quasi similaire (pK_a des acides conjugués 25,5, 23,7 et 26.1 respectivement).[44]

Ces résultats nous ont dirigés vers un mécanisme bifonctionnel plutôt que basique, qui pourrait expliquer la réactivité exclusive et supérieure de la TBD par rapport à la MTBD et TMG. Ce mécanisme est basé sur la réactivité bifonctionnelle de la TBD, nucléophile et basique par analogie avec les travaux rapportés par Waymouth[46] et par Mioskowski[47] sur la polymérisation des esters cycliques et l'aminolyse des esters respectivement.

Inspirés par ces études, la première étape du mécanisme proposé serait la condensation sélective de la TBD sur la fonction aldéhyde la plus électrophile du cétoaldéhyde **25**, générant ainsi un intermédiaire I, stabilisé par les liaisons hydrogènes (Schéma 25). Après le transfert d'un proton sur la fonction alcoolate, l'azote sp^2 de la TBD pourrait permettre l'énolisation intramoléculaire de la cétone, générant ainsi un intermédiaire II. Cette espèce labile

éliminerait par la suite le groupement guanidinium qui activerait l'aldéhyde de l'intermédiaire III. L'addition intramoléculaire de l'énolate de la cétone sur l'adéhyde activé donnerait le produit d'aldol **26** chimiosélectivement et régénérerait la TBD.[48]

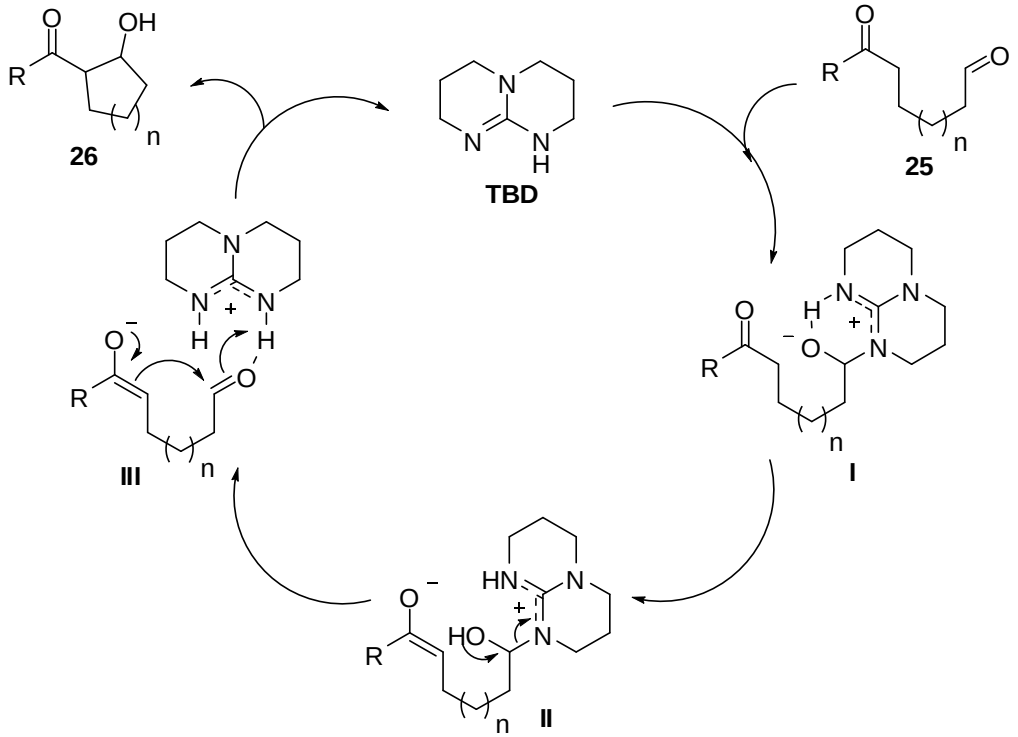


Schéma 25. Mécanisme proposé pour l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes catalysée par la TBD

Nous avons par la suite entamé une étude approfondie du mécanisme réactionnel en utilisant la méthode de DFT (Density Functional Theory) en collaboration avec le laboratoire du Prof. Fahmi Himo de l'Université de Stockholm en Suède. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la formation du régioisomère **26**, la chimiosélectivité et la diastéréosélectivité observées. Les résultats de ces calculs théoriques seront abordés dans la partie suivante de ce chapitre.

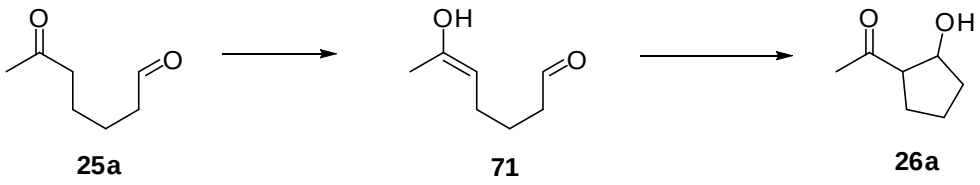
II.1 Etudes mécanistiques de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD

Nous avons démontré que la TBD, une guanidine bifonctionnelle, est un organocatalyseur puissant pour la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes acycliques. Elle a permis la formation chimiosélective des β-hydroxycétones avec de très bons rendements et à partir d'une grande variété de cétoaldéhydes. Le contrôle de la chimiosélectivité pour l'aldolisation directe des systèmes dicarbonylés non symétriques a toujours été un défi important. De façon générale, dans le cas des cétoaldéhydes acycliques, le contrôle de la chimiosélectivité a uniquement été rapporté avec la catalyse énamine (exemple de List)[3] ou lorsque la réaction est effectuée d'une manière indirecte, avec des cétones ou des aldéhydes masqués (exemple de Krische).[49] Les études mécanistiques pour la rationalisation et pour la prédiction de la stéréochimie des produits d'aldol sont bien décrites dans la littérature, concernant la catalyse *via* l'énamine.[50] Par contre, l'origine de la chimiosélectivité ainsi que le mécanisme de l'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD ne sont pas encore connus à l'heure actuelle bien qu'un mécanisme ait été récemment postulé par notre laboratoire.[48]

Dans cette étude, nous avons examiné trois mécanismes réactionnels par la méthode de DFT avec le cétoaldéhyde **25a** (*n* =1, R = Me). Cette étude est également supportée par des expériences de spectrométrie RMN de DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) et par spectrométrie de masse.

II.1.1 La réaction d'aldolisation intramoléculaire directe non catalysée

Avant de discuter du mécanisme de l'aldolisation catalysée par la TBD, il était intéressant dans un premier temps, d'étudier par les calculs théoriques la réaction sans catalyseur (Schéma 26) (Voir partie expérimentale pour les caractéristiques de la méthode DFT utilisée).



25a **71** **26a**

Schéma 26. Réaction d'aldolisation intramoléculaire non catalysée

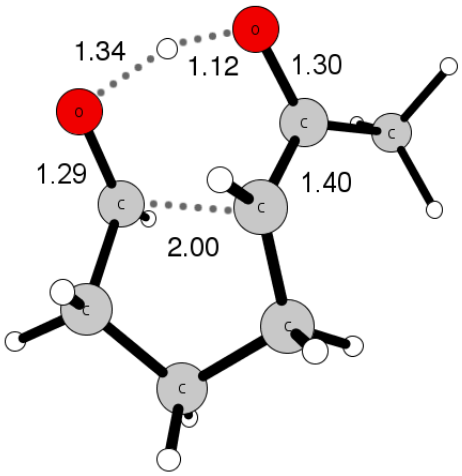


Figure 10. Etat de transition optimisé pour la formation de liaison carbone-carbone, E.T.**71**→**26a**, distances données en Å, (E.T. = Etat de transition)

Un état de transition a été localisé pour la fermeture de cycle de l'énol **71** et la génération du produit d'aldol **26a** (Figure 10). L'énergie de l'énol **71** est de 10,9 Kcal/mole plus élevée que celle du cétoaldéhyde de départ **25a**, ce qui est en accord avec les études précédentes effectuées avec l'acétaldéhyde.[50d,51] L'état de transition dans lequel le proton de l'énol est transféré d'une manière concertée à l'aldéhyde, avec la formation de la liaison carbone-carbone, est de 20,2 Kcal/mole plus élevé que l'énergie de l'énol **71**. Le profil énergétique de la réaction d'aldolisation non catalysée est présenté dans la figure 11.

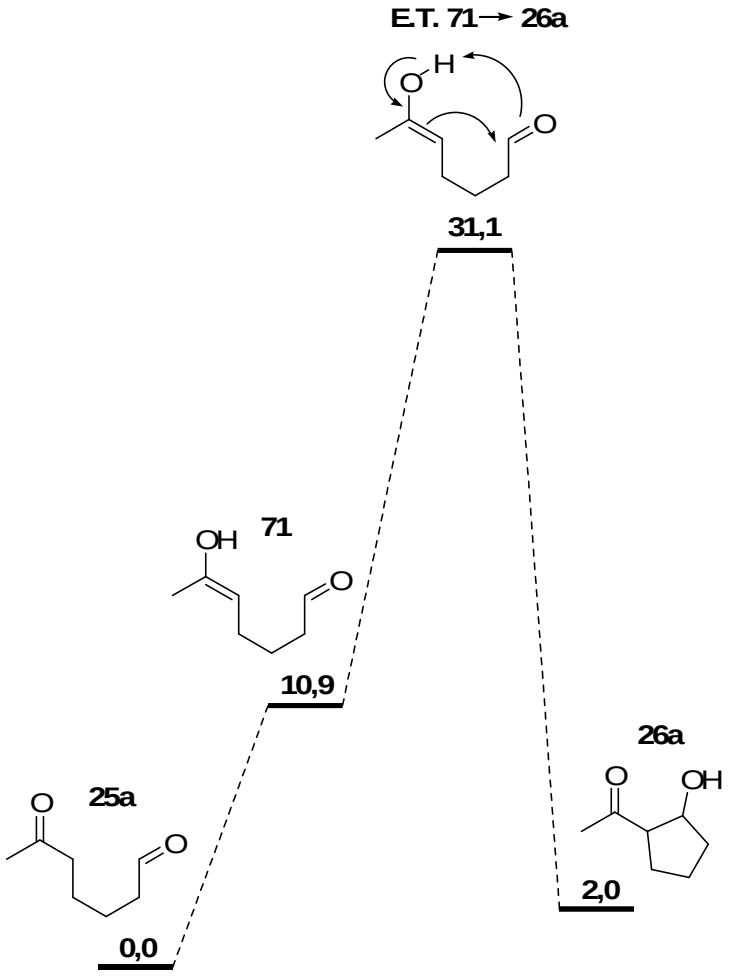


Figure 11. Profil énergétique pour la réaction d'aldolisation non catalysée, énergies en Kcal/mole, incluant l'effet de solvant (THF)

L'énergie du produit d'aldol **26a** est plus élevée que celle du réactif de départ **25a** de 2 Kcal/mole, incluant les effets de solvant avec le modèle continuum diélectrique. L'interaction possible du solvant avec le produit final par liaisons hydrogènes pourrait le stabiliser et réduire la différence d'énergie de 1 Kcal/mole.

De même, il est intéressant d'étudier le cas de l'énolisation de la fonction aldéhyde **72** et du carbone terminal en α de la fonction cétone **73**, du cétoaldéhyde **25a** (Schéma 27).

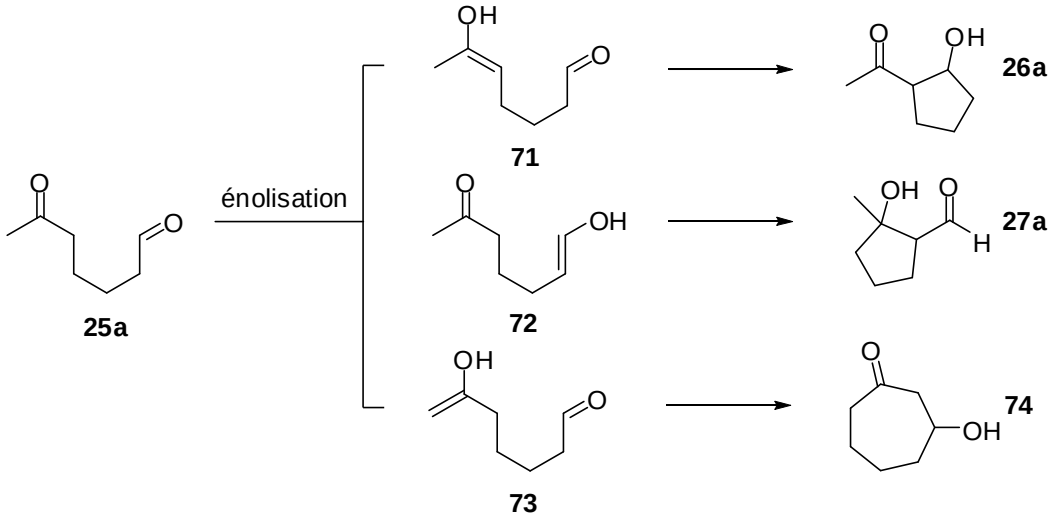


Schéma 27. Différentes énolisations et cyclisations possibles sur les fonctions carbonyles du cétoaldéhyde **25a**

L'énolisation de l'aldéhyde **72** est plus élevée de 5,9 Kcal/mole en énergie que le cétoaldéhyde de départ **25a**, donc plus favorisée de 5 Kcal/mole par rapport à l'énol **71** (10,9 Kcal/mole). Par contre, le produit d'aldol **27a** obtenu, est moins stable de 8,8 Kcal/mole par rapport à **25a** et l'état de transition de la cyclisation non catalysée a une barrière d'énergie de 35,5 Kcal/mole par rapport au réactif de départ **25a**.

L'énol **73** a une énergie similaire à celle de **71**, 11,3 Kcal/mole plus élevée que le cétoaldéhyde **25a**. L'état de transition concerté pour la formation du produit *enolendo* **74** a une barrière d'énergie de 34,6 Kcal/mole. Le composé **74** a une énergie relative de 3,6 Kcal/mole par rapport au réactif de départ. Malgré le fait que toutes ces cyclisations soient favorisées par les règles de Baldwin,[52] l'énergie relative des produits **26a**, **27a** et **74** confirme que le régioisomère **26a** est le plus favorable énergétiquement à se former.

Nous allons étudier à présent l'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD selon trois mécanismes proposés : le mécanisme acido-basique, le mécanisme covalent et le mécanisme iminium-énamine. A l'aide des calculs théoriques, nous établirons un mécanisme rationnel parmi les trois, en cohérence avec les résultats expérimentaux obtenus.

II.1.2 Premier mécanisme proposé : Mécanisme acido-basique

Le premier mécanisme étudié pour la réaction d'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD, est la catalyse acido-basique (Schéma 28).

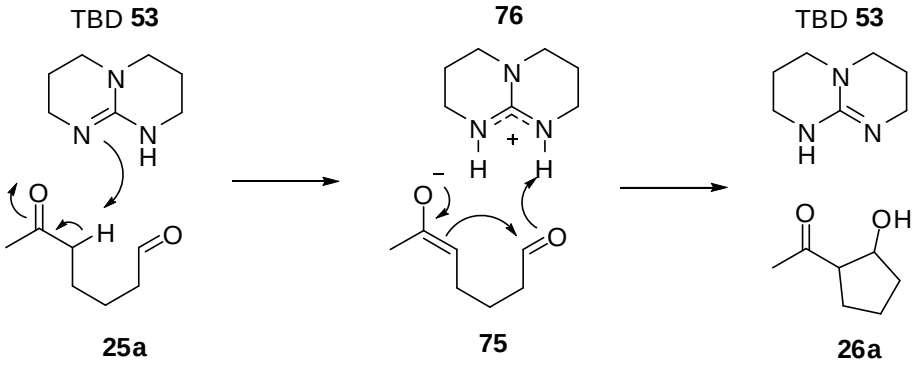
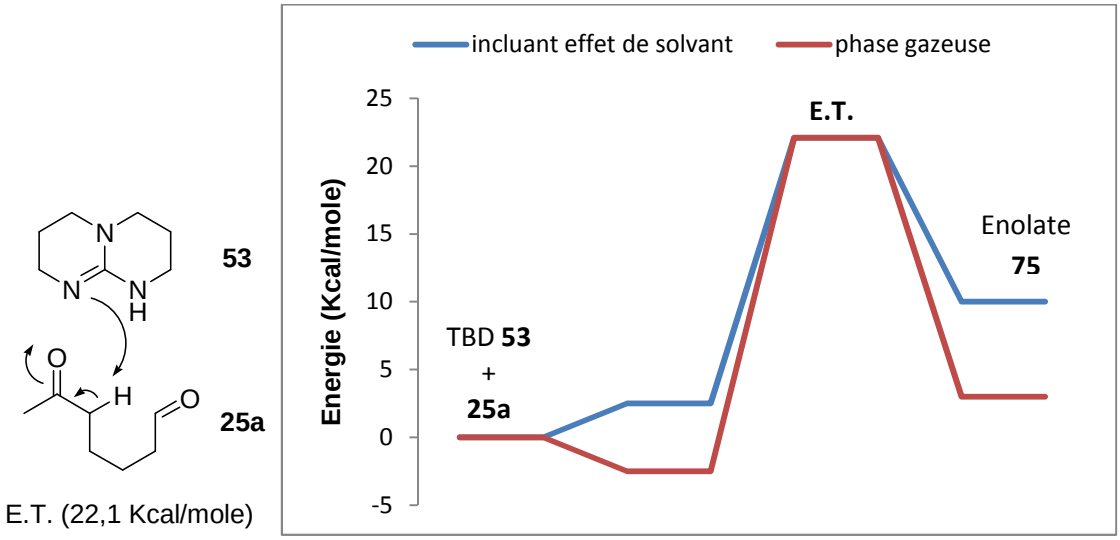


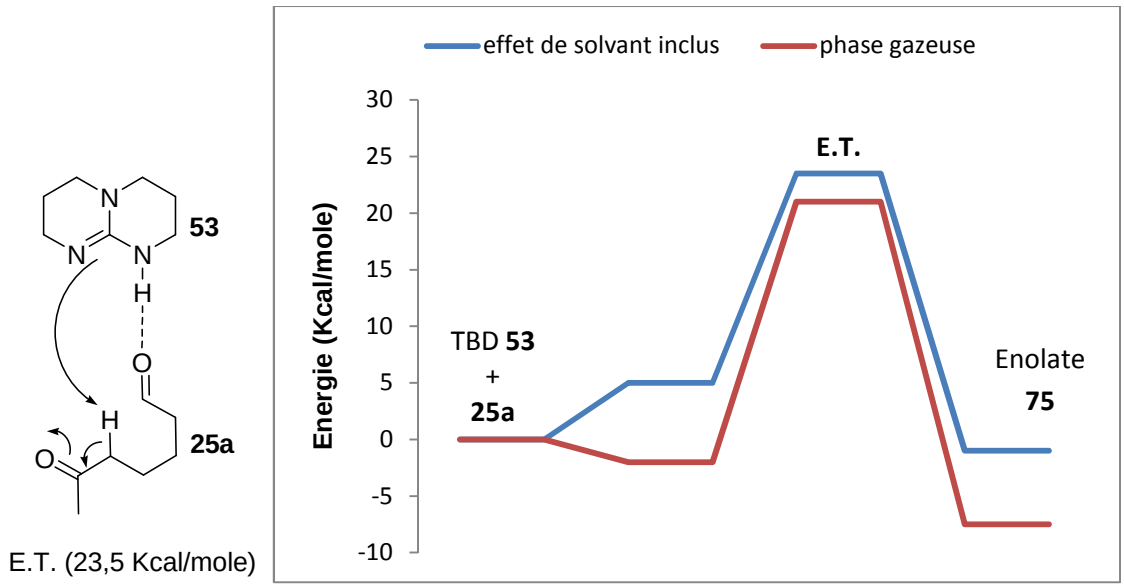
Schéma 28. Catalyse acido-basique de l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes

La TBD jouant le rôle d'une base va déprotoner le méthylène en α de la fonction cétone pour générer l'énolate thermodynamique le plus stable **75**. Cette espèce va se condenser intramoléculairement sur l'aldéhyde pour former la liaison carbone-carbone et l'alcoolate se reprotoner pour regénérer la TBD.

La formation de l'énolate **75** a une barrière d'énergie de 22,1 Kcal/mole par rapport au réactif de départ **25a** (Graphique 2). Une activation de l'aldéhyde par liaison hydrogène avec le proton de l'azote du guanidinium **76** augmenterait la barrière d'énergie de l'état de transition à 23,5 Kcal/mole du fait de la gêne stérique induite dans le substrat (Graphique 3). Cependant lorsque la fonction cétone est initialement liée par liaison hydrogène au catalyseur, un état de transition optimal pour l'énolisation a été trouvé (E.T. **25a**+**53**→**71**) (Figure 12). Dans cet état de transition, la déprotonation en α de la cétone par la TBD est concertée avec la reprotonation de l'énolate. La barrière d'énergie de ce mode réactionnel est de 15,4 Kcal/mole.



Graphique 2. Diagramme d'énergie de la formation de l'énolate **75** (22,1 Kcal/mole) sans coordination de l'aldéhyde



Graphique 3. Diagramme d'énergie de la formation de l'énolate **75** (23,5 Kcal/mole) avec coordination de l'aldéhyde (23,5 Kcal/mole)

Pour l'étape de formation de la liaison carbone-carbone, un état de transition (E.T. **71→26a+53**) a été localisé dans lequel la formation de la liaison est concertée avec la déprotonation de l'énol **71** et la protonation de l'alcoolate par le proton du guanidinium **76** (Figure 12 et 13).

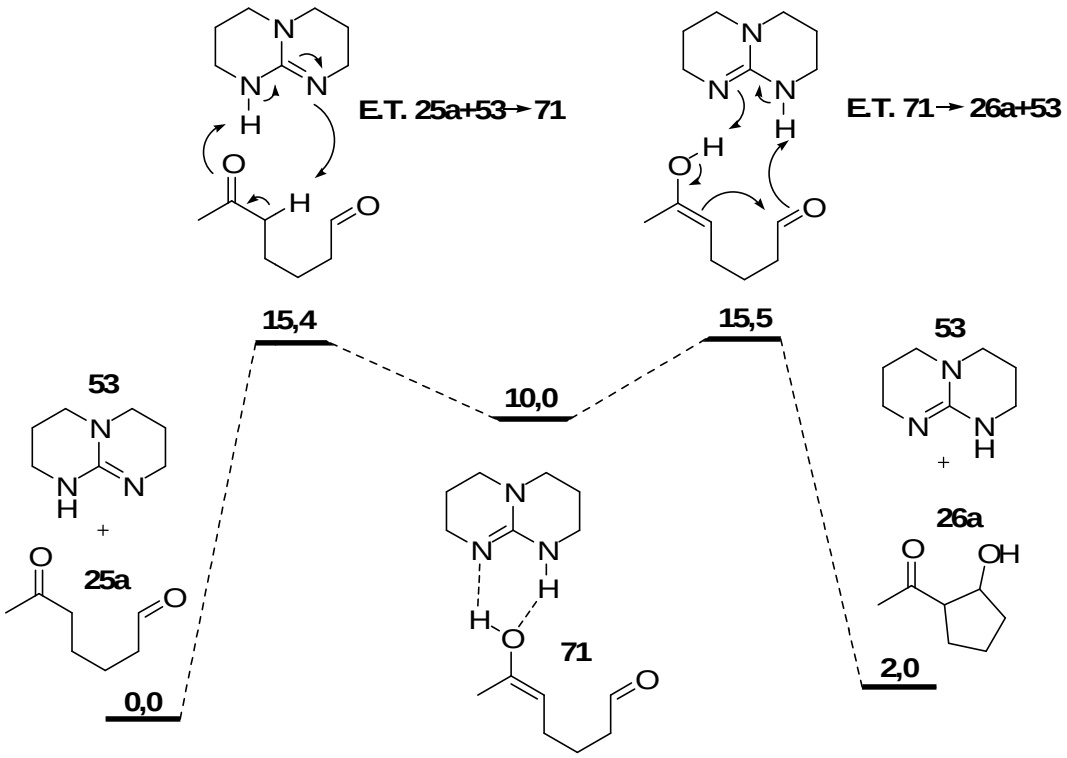


Figure 12. Diagramme d'énergie du mécanisme acido-basique, énergies en Kcal/mole

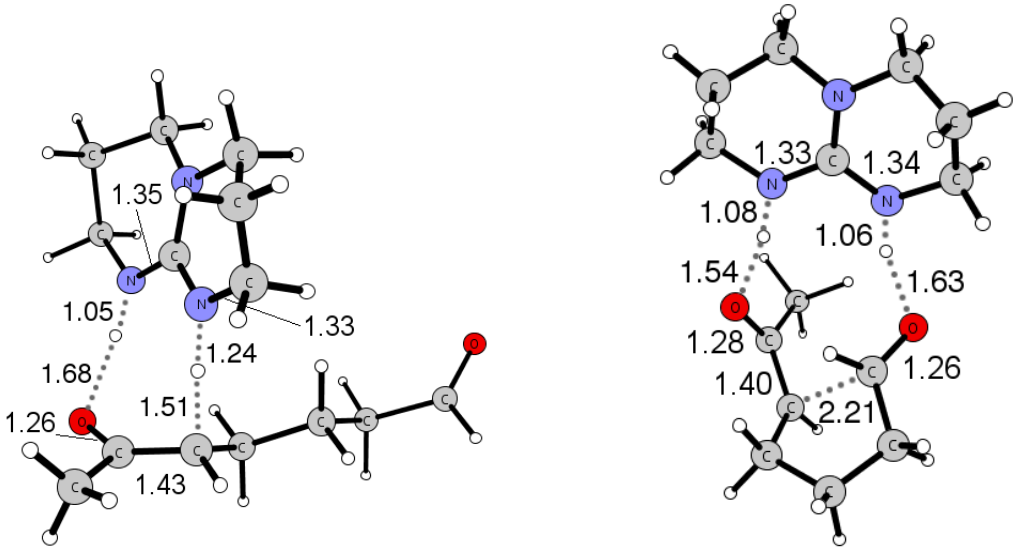


Figure 13. Etats de transition optimisés E.T. **25a+53→71** (énolisation du cétoaldéhyde) et E.T. **71→26a+53** (formation de liaison C-C) respectivement, distances données en Å

En conclusion, dans ce mécanisme la TBD joue le rôle d'un catalyseur bifonctionnel, basique et acide (Schéma 29). Dans un premier temps, elle va déprotoner le carbone en α de la fonction cétone pour générer l'énolate **75** qui, d'une manière concertée, va se reprotoner pour

donner l'énol **71** d'énergie plus faible (15,4 Kcal/mole par rapport à 22,1 Kcal/mole). Ensuite, la TBD redéprotone l'énol et active l'aldéhyde par liaisons hydrogènes. Après cyclisation, le produit d'aldol **26a** est formé et la TBD regénérée.

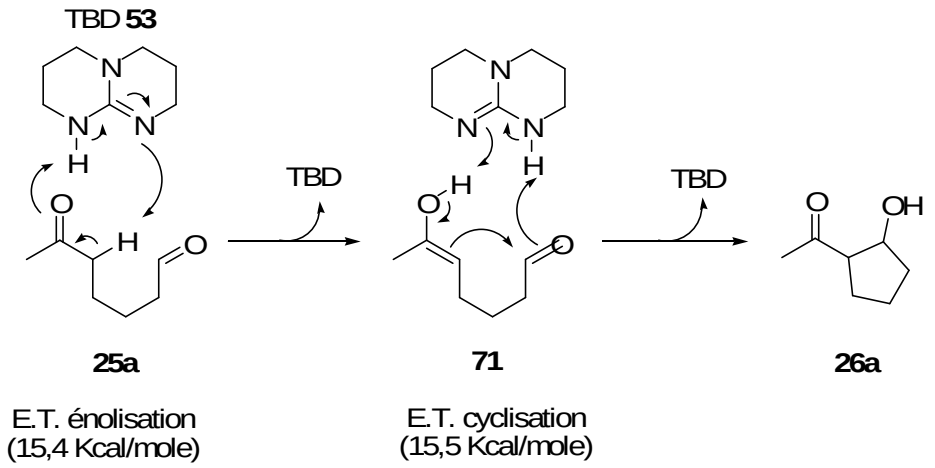
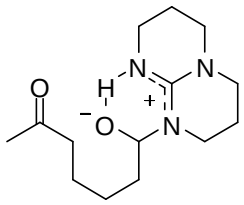


Schéma 29. Mécanisme acido-basique proposé pour l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes catalysée par la TBD

Ce mécanisme explique bien la différence de réactivité entre la TBD et son dérivé méthylé la MTBD. La MTBD a un de ses deux azotes adjacents méthylé, ce qui bloque un de ses sites réactionnels pour le transfert de proton et pour les liaisons hydrogènes. Or, la présence du proton sur l'azote de la TBD est cruciale pour les liaisons hydrogènes et améliore significativement la vitesse de la réaction.

II.1.3 Deuxième mécanisme proposé : le mécanisme covalent

Un second mécanisme faisant intervenir un intermédiaire covalent a également été proposé (cf. Schéma 25).[48] Cette hypothèse est fondée sur le fait que nous avons détecté par spectrométrie DOSY par RMN et par spectrométrie de masse, la présence d'un intermédiaire issu de la condensation de la TBD **53** avec la fonction aldéhyde du cétoaldéhyde **25a**, stabilisé par liaisons hydrogènes (Figure 14).



77

Figure 14. Intermédiaire covalent **77** détecté dans le milieu réactionnel

Dans cette partie, nous exposerons tout d'abord nos résultats obtenus par spectrométrie DOSY par RMN et par spectrométrie de masse, ensuite nous entamerons une étude mécanistique par les calculs théoriques afin de trancher si le mécanisme covalent est rationnel ou pas.

II.1.3.A. Détection d'un intermédiaire réactionnel par DOSY RMN

La spectrométrie DOSY par RMN (Diffusion Ordered Spectroscopy)[53] est une technique RMN puissante souvent décrite comme la "chromatographie en tube". C'est une méthode bidimensionnelle qui se base sur les différences de diffusion translationnelle de solutés permettant de distinguer sans séparation physique les composants d'un mélange en solution. Le coefficient de diffusion dans la deuxième dimension diminue généralement avec le rayon hydrodynamique d'une espèce intrinsèquement lié à l'augmentation de la masse moléculaire de cette même espèce.
Cette méthode d'analyse, généralement appliquée pour l'identification de composés dans des mélanges complexes, a été rarement utilisée dans l'étude de mécanisme réactionnel.

Nous avons voulu appliquer cette technique originale dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a** afin de détecter la formation possible de l'espèce covalente **77** qui résulterait de l'addition nucléophile de la TBD **53** sur la fonction aldéhyde du cétoaldéhyde **25a**, stabilisé par des liaisons hydrogènes (Schéma 30).

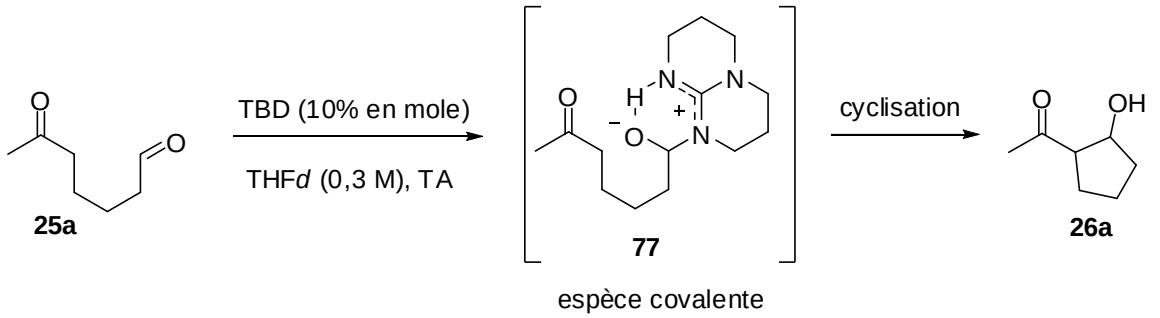


Schéma 30. Suivi de la réaction d'aldolisation par spectrométrie DOSY par RMN

Pour cela, le cétoaldéhyde **25a** a été mélangé avec 10% en mole de la TBD, dans du THF deutérié (0,3 M), à température ambiante et la réaction a été suivie par spectrométrie RMN ^{1}D et DOSY. Plusieurs spectres RMN bidimensionnels ont été enregistrés à des intervalles de temps réguliers décelant la présence de plusieurs espèces dans le milieu (réactif de départ, TBD, intermédiaire réactionnel et produit d'arrivée), diffusant chacune différemment suivant leur « volume » ou assemblage. Chaque molécule formée dans le milieu est associée à un rayon hydrodynamique, caractéristique obtenue par l'exploitation des résultats expérimentaux de la DOSY.

Dans un premier temps, nous avons enregistré des spectres de référence par DOSY, à savoir le réactif de départ, la TBD, le benzoate de TBD (pour l'effet des interactions ioniques) et le produit d'arrivée. Nous avons calculé par la suite leurs rayons hydrodynamiques correspondants (Tableau 9). Cette étude a été réalisée par l'intermédiaire de Cyril Antheaume en collaboration avec le service de RMN du campus de l'Esplanade et celui de la Faculté de Pharmacie d'Illkirch.

Tableau 9. Données expérimentales des rayons hydrodynamiques de chaque espèce

entrée	substrats ou intermédiaires réactionnels	rayons hydrodynamiques (Å)
1	**25a** isolé	2,7
2	TBD isolée	3,4
3	**26a** en solution	3,4
4	Benzoate de TBD	6,6
5	Intermédiaire réactionnel **77**	5,3

Ensuite, nous avons suivi la réaction par la même technique et avons détecté la formation d'un intermédiaire qui diffuse moins rapidement que les autres entités et de rayon

hydrodynamique proche de la somme de la TBD et du réactif de départ **25a** (Tableau 9, entrée 5).

$$R_{intermédiaire} = R_{TBD} + R_{\mathbf{25a}} = 5{,}3\ Å$$

Cependant, la méthode de spectrométrie DOSY par RMN ne différencie pas une espèce covalente d'une espèce ionique dans le milieu, comme nous l'avions soupçonné avec le benzoate de TBD. En effet, cette expérience effectuée avec la TBD et l'acide benzoïque a montré que la paire d'ions formée entre les deux entités pouvait être détectée comme intermédiaire par cette même technique (Tableau 9, entrée 4).

Suite à ces résultats, nous n'avons pas pu vérifier et démontrer sans ambigüité la nature covalente **77** ou ionique **78** de l'intermédiaire formé avec la TBD et le réactif de départ **25a** (Figure 15).

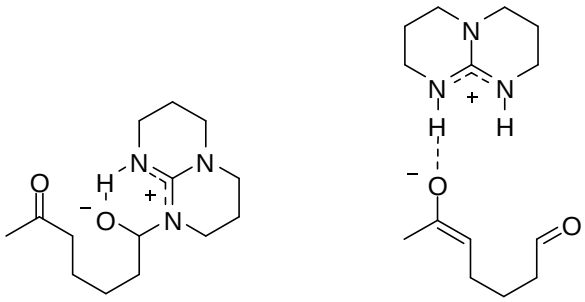


Figure 15. Espèces susceptibles d'être formées dans le milieu réactionnel

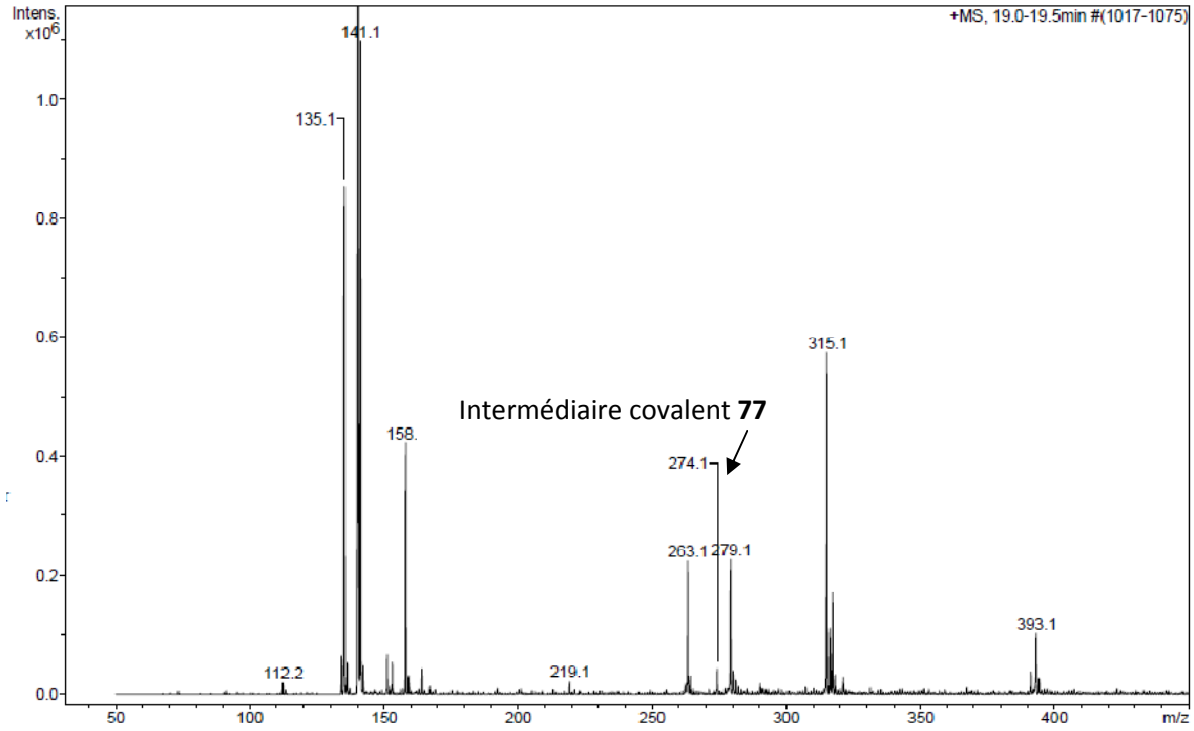
Afin de détecter par spectrométrie RMN la formation de l'intermédiaire covalent **77**, une synthèse de la TBD marquée ^{15}N serait intéressante. En effet, la formation de la liaison covalente (si elle a lieu) pourrait ainsi être détectée et validée par HMQC ^{1}H-^{15}N. Du fait de la synthèse fastidieuse de TBD marquée au ^{15}N, nous avons opté pour la spectrométrie de masse afin de détecter la formation de l'espèce covalente **77**.

II.1.3.B. Détection d'un intermédiaire réactionnel par spectrométrie de masse (MS-ES)

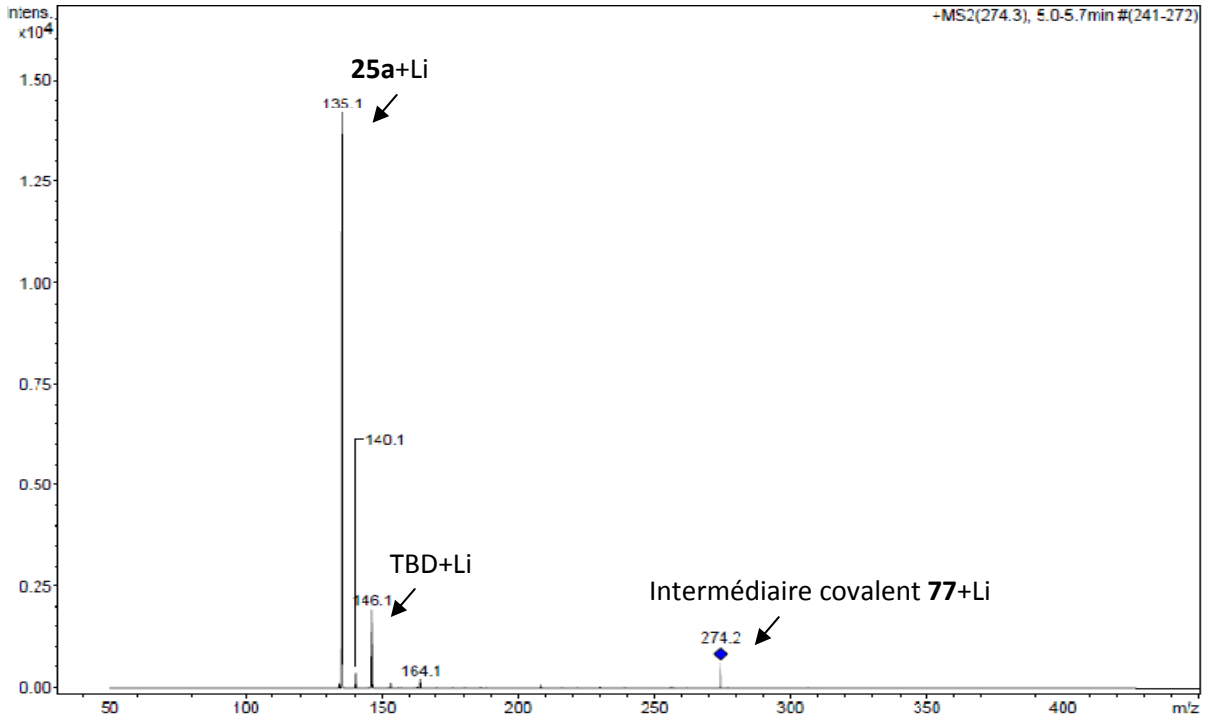
Nous avons ainsi suivi la réaction d'aldolisation intramoléculaire du cétoaldéhyde **25a** avec 10% en mole de la TBD dans le THF par spectrométrie de masse (MS/ES) afin de détecter la formation de l'intermédiaire covalent **77** dans le milieu réactionnel. L'espèce ionique **78** ne serait pas visible en temps que paire d'ions par cette technique. Plusieurs injections ont été effectuées pendant 30 minutes de réaction, à différents intervalles de temps.

Cependant, la TBD répondait fortement en ElectroSpray (ES) et masquait la présence d'autres produits dans le milieu. Il a fallu ajouter quelques gouttes d'une solution de formiate de lithium afin de diminuer l'intensité de la réponse de la TBD et déceler la présence des autres réactifs.

Effectivement, nous avons détecté un intermédiaire de masse $[M+Li]^+$ = 274 qui correspondrait à la masse de l'intermédiaire covalent **77** plus un atome de lithium (Spectre de masse 1). De même, la défragmentation de ce pic génère deux autres de masses égales à celles de la TBD+Li (M_{TBD+Li} = 146,1) et du cétoaldéhyde **25a**+Li ($M_{\mathbf{25a}+Li}$ = 135,1) (Spectre de masse 2). L'analyse par spectrométrie de masse (MS/ES) nous a permis de rejeter l'hypothèse de la formation de l'espèce ionique, dont la paire d'ions serait dissociée par cette technique et de valider la formation de l'intermédiaire covalent **77**.



Spectre de masse 1. Détection de l'intermédiaire covalent **77** de masse $[M+Li]^+$ = 274,1



Spectre de masse 2. Fragmentation du pic de masse $[M+Li]^+$ = 274,2

II.1.3.C. Etude du mécanisme covalent par les calculs théoriques.

Lors de notre étude sur l'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD, nous avions publié un mécanisme covalent, basé sur les travaux de Waymouth et de Mioskowski et qui tient compte de la propriété nucléophile de la TBD (Schéma 31).[48] De même, nous avons pu détecter dans le milieu réactionnel par spectrométrie de masse, la présence d'un intermédiaire qui avait une masse équivalente à celle de l'espèce covalente **77**. Nous avons voulu tout de même vérifier la plausibilité du mécanisme par la méthode de DFT afin de corréler les résultats théoriques avec ceux obtenus expérimentalement.

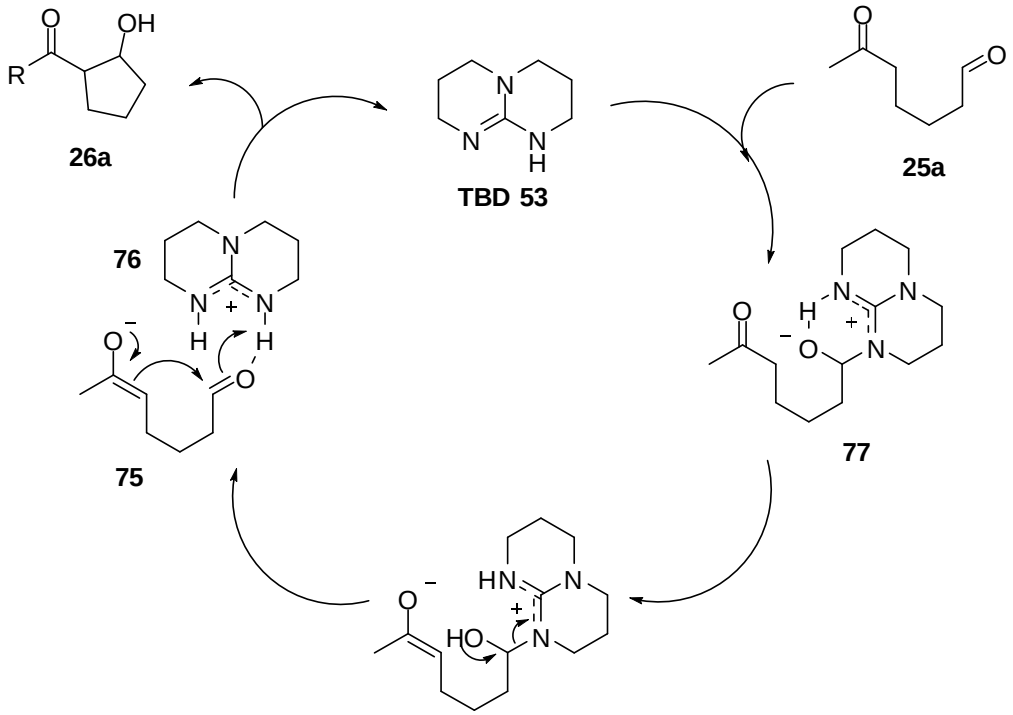
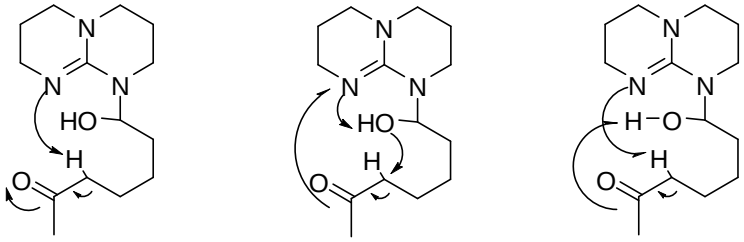


Schéma 31. Mécanisme covalent proposé pour l'aldolisation intramoléculaire du cétoaldéhyde **25a.**

Les études par la méthode de DFT confirment que l'intermédiaire **77** se forme effectivement dans le milieu avec une barrière d'énergie de 7,9 Kcal/mole (Figure 16). L'intermédiaire covalent a une énergie de 2,7 Kcal/mole, en comparaison avec les réactifs de départ.

Pour la deuxième étape du mécanisme représentant l'énolisation de l'intermédiaire covalent **77**, plusieurs modes réactionnels ont été étudiés et calculés cependant aucuns d'entre eux n'a montré un avantage en énergie par rapport au mécanisme acido-basique (Schéma 32).



Energies d'énolisation

a) 37,3 Kcal/mole **b) 24,1 Kcal/mole** **c) 30,7 Kcal/mole**

Schéma 32. Modes d'énolisation possibles de l'intermédiaire covalent **77**, énergies d'énolisation en Kcal/mole

Un premier état de transition avec une barrière d'énergie égale à 37,3 Kcal/mole fournit un énolate stabilisé par liaisons hydrogènes à une énergie de 34,1 Kcal/mole (Schéma 32, a).
Pour le deuxième état de transition, une abstraction de proton en α de la fonction cétone par la TBD, forme ainsi l'énolate *in situ.* Celui ci pourrait déprotoner le groupement hydroxyle (E.T. 30,7 Kcal/mole), générant ainsi un alcoolate stabilisé par deux liaisons hydrogènes à une énergie de 19,6 Kcal/mole (Schéma 32, c). Le meilleur état de transition qui a pu être obtenu est celui présenté dans la Figure 16 (E.T. **77→79**). L'hydroxyle, après le transfert de son proton *via* la TBD à la fonction carbonyle, déprotonerait le proton en α de la fonction cétone pour générer l'intermédiaire énol **79** d'énergie égale à 23 Kcal/mole.

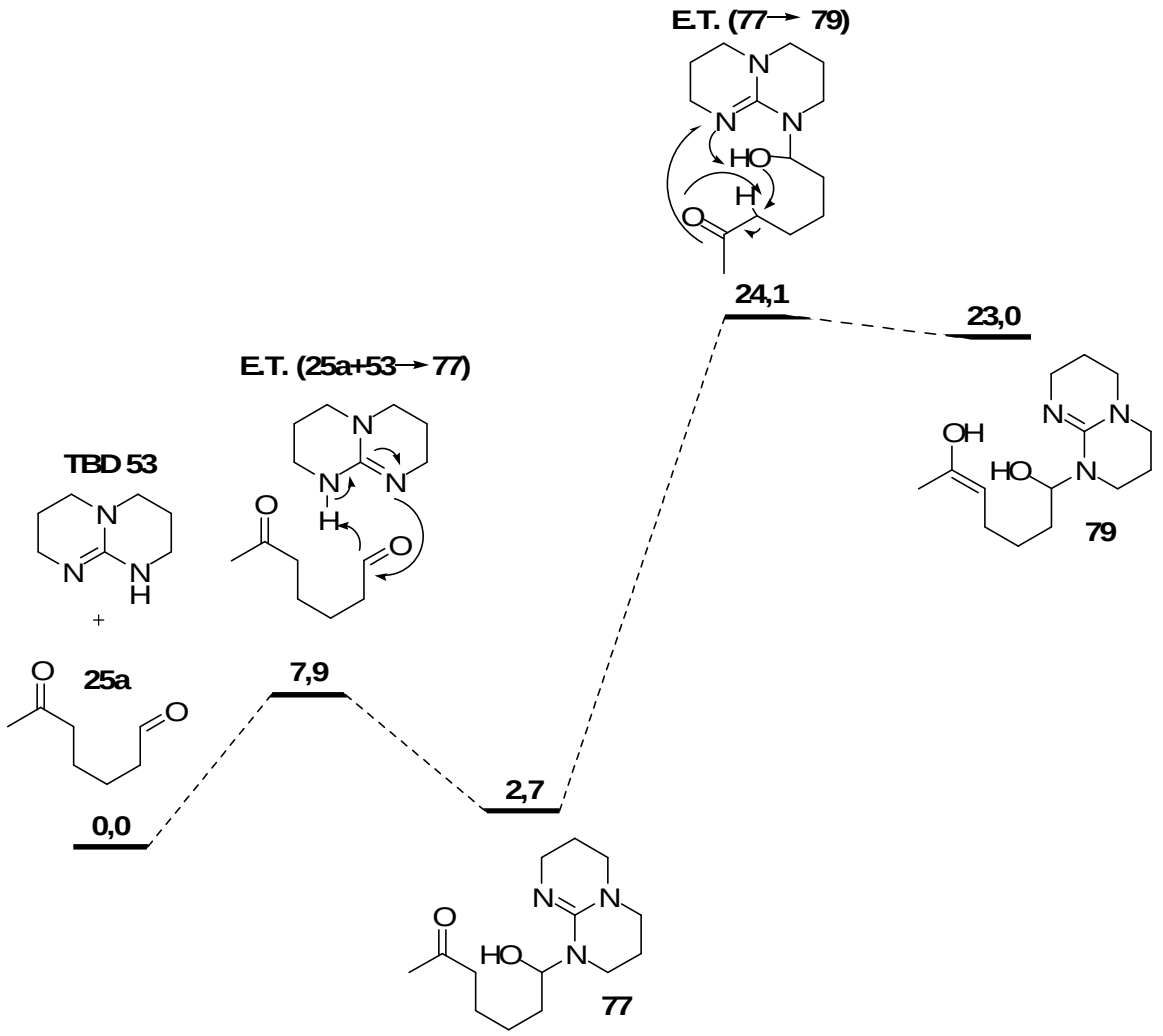


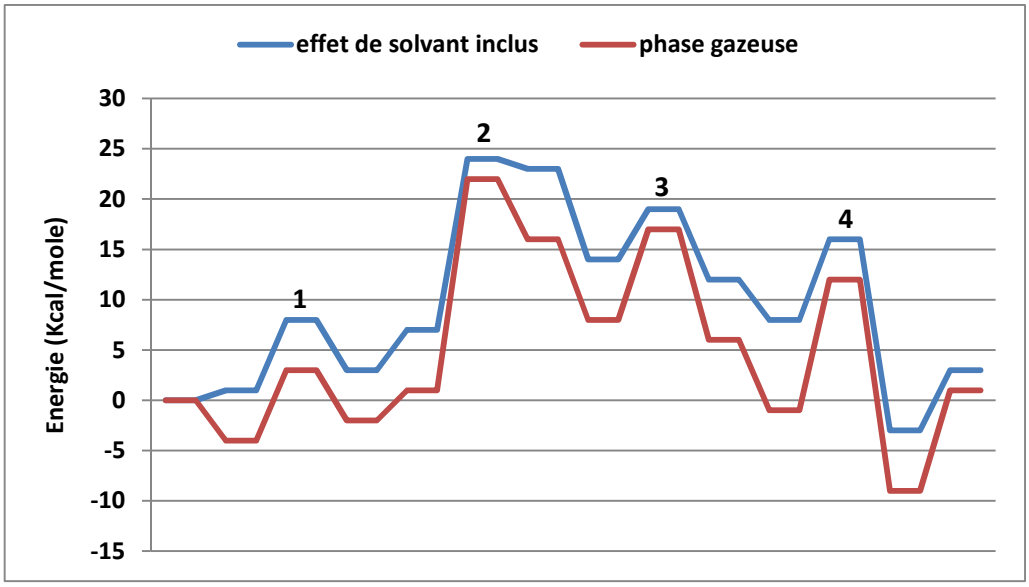
Figure 16. Diagramme d'énergie du mécanisme covalent, énergies en Kcal/mole

Une énolisation de l'intermédiaire **77** par une deuxième molécule de TBD ne montre pas un avantage en énergie en comparaison avec le mécanisme acido-basique incluant une seule molécule de TBD. L'énolisation par une deuxième molécule de catalyseur sur l'intermédiaire covalent **77** a en effet une barrière d'énergie de 18,8 Kcal/mole, proche de la somme des énergies de l'intermédiaire covalent (2,7 Kcal/mole) et de l'état de transition de l'énolisation (15,5 Kcal/mole).

La barrière d'énergie nécessaire pour rompre la liaison covalente et générer l'énol **71** est égale à 18,9 Kcal/mole, la somme de l'énergie de formation de cette liaison (7,9 Kcal/mole) plus la différence d'énergie entre la cétone libre et l'énol **71** (10,9 Kcal/mole).

Par ailleurs, nous n'avons pas pu localiser un état de transition optimal pour la fermeture du cycle avec le mécanisme covalent, qui soit avantageux par rapport au mécanisme acido-basique. Nous pouvons donc exclure le fait que l'intermédiaire covalent faciliterait

l'énolisation intramoléculairement. Nous supposons que l'espèce covalente **77** détectée dans le milieu réactionnel par spectrométrie de masse est un intermédiaire non réactif, en équilibre avec les réactifs de départ, avec une barrière et une énergie relative suffisamment basses pour être observé.



Graphique 4. Profil énergétique général pour le mécanisme covalent, avec les états de transition de chaque étape: 1. Formation de l'intermédiaire covalent **77**; 2. Enolisation; 3. Rupture de la liaison covalente; 4. Formation de la liaison C-C assistée par les liaisons hydrogènes de la TBD.

En conclusion, le mécanisme covalent ne présente pas un profil énergétique avantageux par rapport au mécanisme acido-basique (Graphique 4), malgré la présence de l'espèce covalente **77** détectée dans le milieu réactionnel. En conséquence, cet intermédiaire est fugace et se dissocie probablement pour fournir les réactifs de départ.

II.1.4 Troisième mécanisme proposé : la catalyse iminium-énamine

Le dernier mécanisme étudié par les calculs théoriques est la catalyse iminium-énamine, qui procède de la même manière que le mécanisme covalent (Schéma 33).

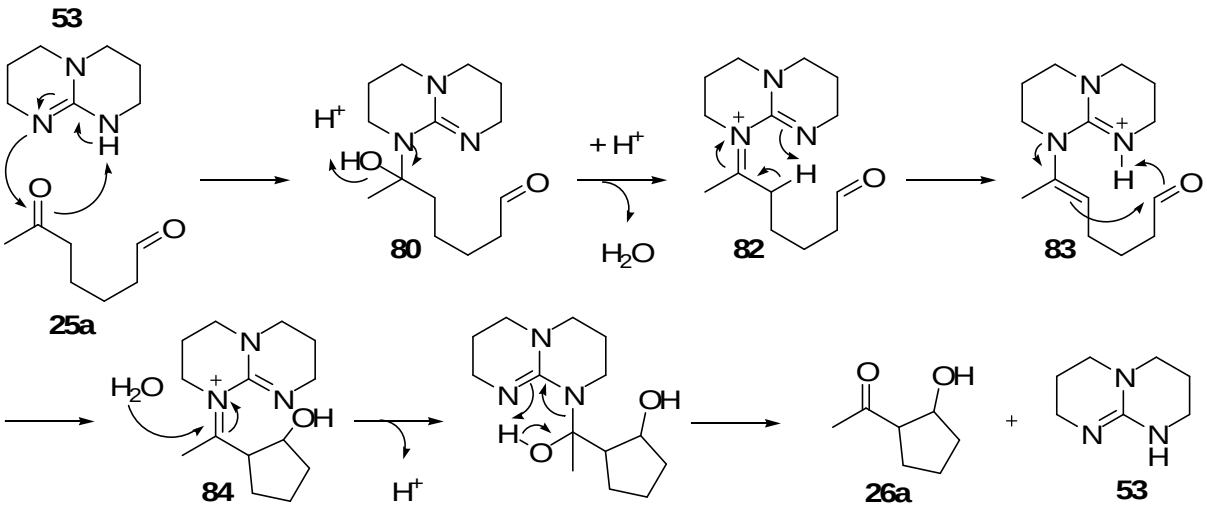


Schéma 33. Mécanisme proposé pour la catalyse iminium-énamine

Initialement, un intermédiaire covalent **80** serait formé lors de l'addition de la TBD sur la fonction cétone du cétoaldéhyde **25a** (Schéma 33). La barrière énergétique de cette étape est de 15,8 Kcal/mole, supérieure à celle de la condensation de la TBD sur la fonction aldéhyde. Ceci est dû à la gêne stérique entre le groupement méthyle en α de la cétone et le catalyseur. En effet, l'intermédiaire covalent **80** est environ 10 Kcal/mole plus élevé en énergie que **77**, de 12,2 Kcal/mole comparé au réactif de départ.

Ce n'est qu'après addition d'un proton sur l'intermédiaire **80** qu'un état de transition (E.T. **81→82**, Figure 17) favorable pour l'élimination d'une molécule d'eau a été localisé avec une barrière énergétique de 25,6 Kcal/mole plus élevée que la structure protonée **81**.

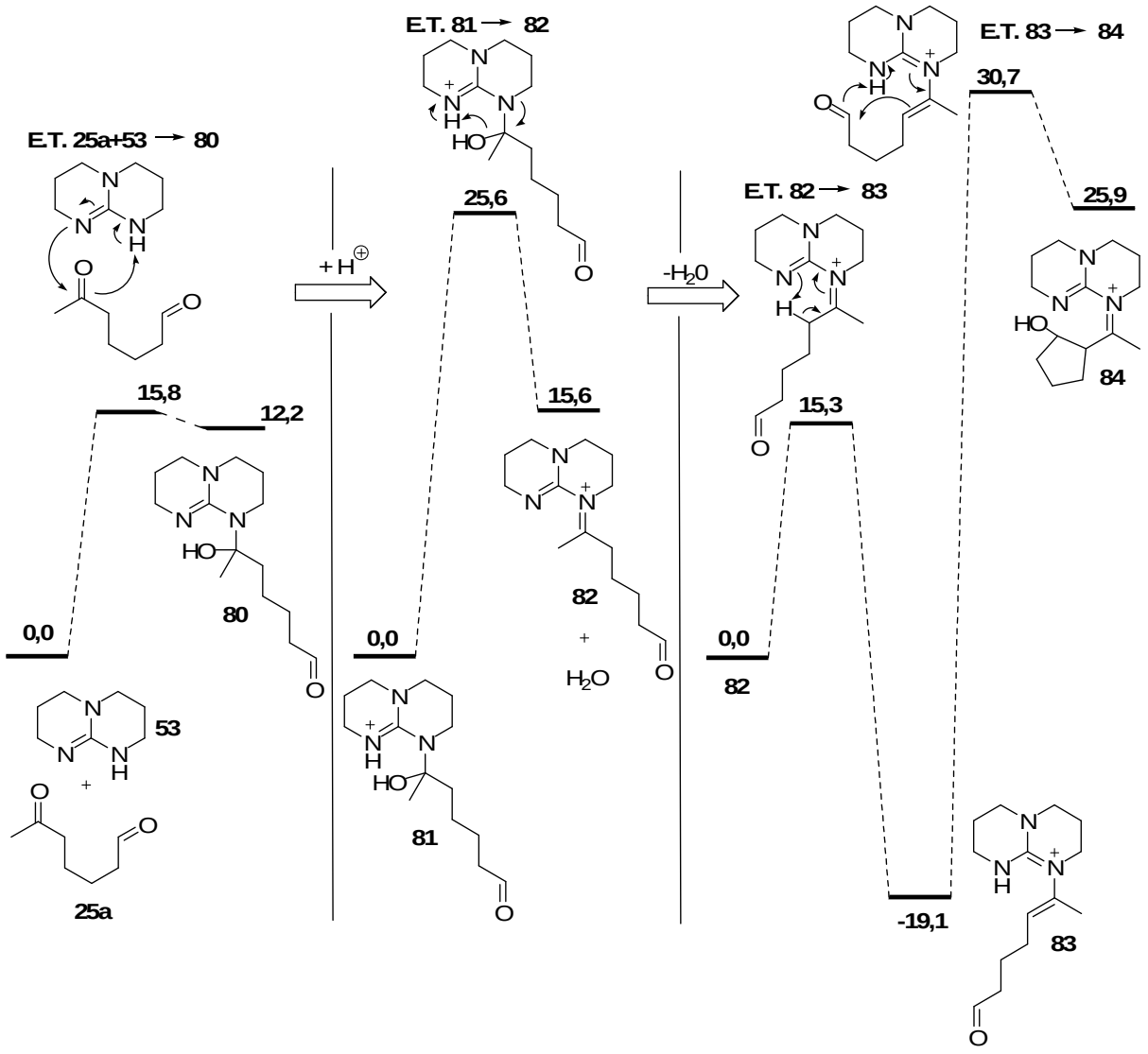


Figure 17. Profil énergétique du mécanisme iminium-énamine, énergie en Kcal/mole

La barrière élevée de l'état de transition E.T. **81→82** est due à la perte de la résonnance du groupement guanidinium qui présente désormais deux systèmes π séparés lorsque l'iminium est formé. L'iminium **82** coordiné avec l'eau a une énergie de 15,6 Kcal/mole comparée à la structure protonée **81** (Figure 17). La transformation iminium-énamine (E.T. **82→83**) a une barrière de 15,3 Kcal/mole et serait exothermique d'environ 20 Kcal/mole due au gain de résonnance du guanidinium.

La formation de la liaison carbone-carbone (E.T. **83→84**) est couplée avec un transfert de proton de la TBD jusqu'à l'alcoolate et la reformation de l'intermédiaire iminium. Le transfert de proton induit une tension qui complique la transformation iminium-énamine, résultant dans un état de transition très haut en énergie (30,7 Kcal/mole plus élevé que **83**).

L'intermédiaire cyclisé **84** ainsi obtenu a une énergie de 4,8 Kcal/mole moins élevée que l'état de transition. Le produit d'aldol **26a** est obtenu après hydrolyse. Cette étape est similaire en énergie à l'étape de condensation et de déshydratation (pas étudié).

Plusieurs étapes étudiées dans le mécanisme iminium-énamine ont des barrières énergétiques qui excèdent celles du mécanisme acido-basique. En particulier, la formation de la liaison carbone-carbone qui présente une barrière double en énergie comparée à celle de tout le mécanisme acido-basique.

Nous avons proposé au début de ce mécanisme une élimination d'un anion hydroxyde, très mauvais groupe partant. Cependant, nous n'avons pas pu localiser un état de transition optimal pour cette étape sans une assistance acide. En conclusion, ce mécanisme ne peut pas être envisagé sans présence d'acide dans le milieu réactionnel pour faciliter la déshydratation.

Nous avons examiné le mécanisme de la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes catalysée par la TBD en comparant trois mécanismes proposés. Contrairement à la réaction catalysée par la proline qui passe par un mécanisme iminium-énamine, la TBD agit comme un catalyseur bifonctionnel à travers une catalyse acido-basique où le mode d'interaction est la liaison hydrogène. Les deux sites de réaction des azotes adjacents dans la TBD sont cruciaux pour la réaction puisque la forte résonnance stabilise les états de transition où les deux protons sont transférés simultanément comme dans les mécanismes acido-basiques.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Chuma et coll.[54] et Simon et Goodman[55] qui ont démontré, dans la polymérisation des esters cycliques, catalysée par la TBD, que le mécanisme passe par des liaisons hydrogènes plutôt que par une liaison covalente comme proposée initialement.[56]

II.2 Etude de la chimiosélectivité de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD

La réaction d'aldolisation intramoléculaire directe du 6-oxoheptanal catalysée par la TBD donne exclusivement le régioisomère **26a** alors que sa catalyse avec la proline donne **26a** et

29a (le produit déshydraté du β-hydroxyaldéhyde **27a**) en quantité équimolaire (Schéma 34).[48]

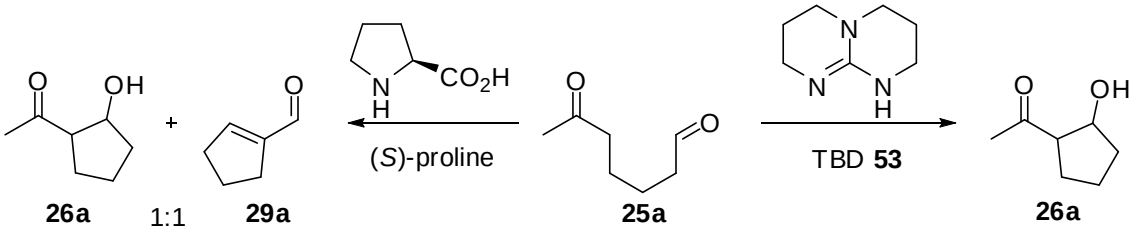


Schéma 34. Chimiosélectivité de la réaction d'aldolisation du cétoaldéhyde **25a** avec deux catalyseurs organiques.

Suite à ces observations, nous avons également décidé de calculer l'état de transition de l'étape de formation de la liaison carbone-carbone catalysée par la TBD et générant les différents régioisomères possibles, **27a** et **74** (Schéma 35).

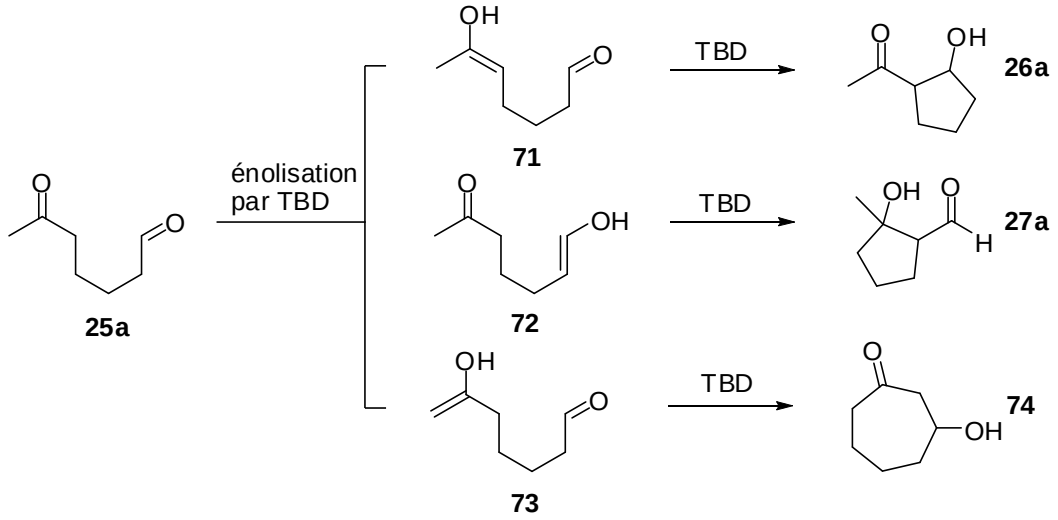


Schéma 35. Différents régioisomères possibles issus de l'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a** catalysée par la TBD

La barrière d'énergie de formation du régioisomère **27a** est égale à 21,5 Kcal/mole, 6 Kcal/mole plus élevée en énergie que celle donnant **26a** (E.T. **25a→27a**, Figure 18). L'état de transition pour la formation du régioisomère *enolendo* **74** (E.T. **25a→74**, Figure 18) a une barrière énergétique de 22,6 Kcal/mole. L'énergie du composé **27a** est 6,8 Kcal/mole plus élevée que celle de **26a**, ce qui expliquerait en partie la haute barrière d'énergie de la réaction et le fait que cet isomère n'est pas observé expérimentalement, dans le milieu réactionnel.

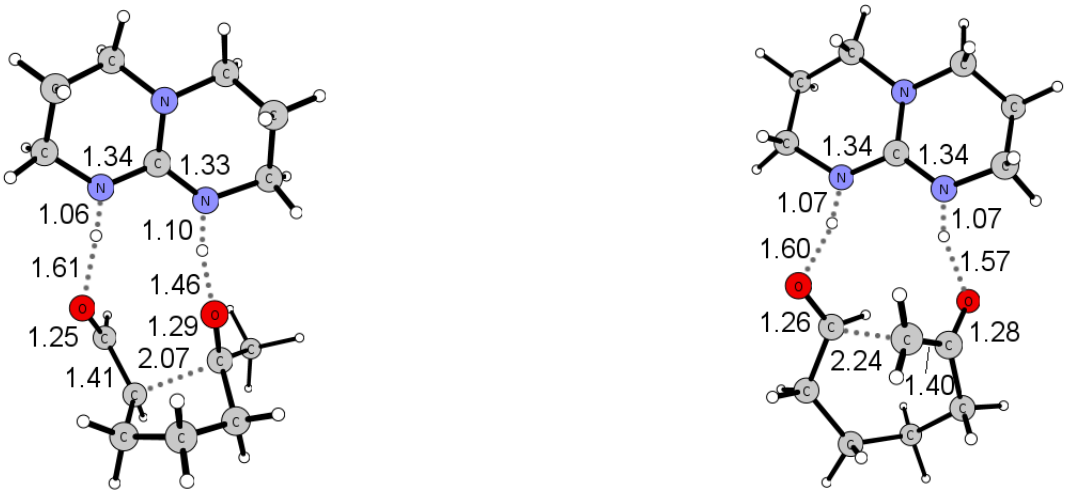


Figure 18. Etats de transition E.T. **25a→27a** et E.T. **25a→74** de la formation des isomères **27a** et **74**, respectivement; Liaisons données en Å

II.3 Etude de la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation du cétoaldéhyde 25a catalysée par la TBD.

La réaction d'aldolisation intramoléculaire du cétoaldéhyde **25a** catalysée par la TBD donne le produit d'aldol **26a** comme mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti* de rapport 31/69 (Schéma 36).

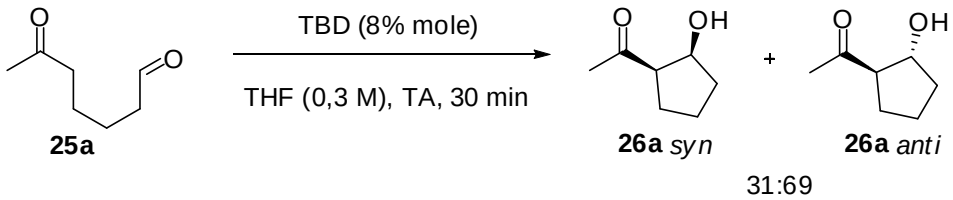
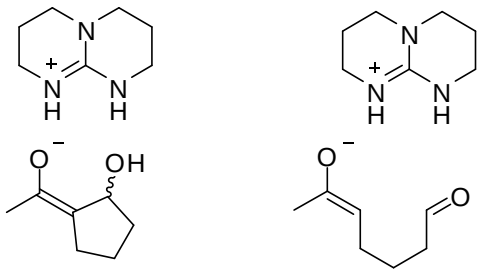


Schéma 36. Formation des deux diastéréosimères *syn* et *anti* issus de l'aldolisation intramoléculaire directe.

Nous avons voulu rationaliser la diastéréosélectivité de la réaction par les calculs théoriques et comprendre si le mécanisme de formation des isomères passe par une rétroaldolisation ou une simple épimérisation du carbone en α de la fonction cétone du produit d'aldol **26**. Nous

avons vu précédemment lors de l'étude cinétique que le diastéréoisomère *syn* se forme majoritairement en premier dans le milieu réactionnel et qu'au fur et à mesure que le temps s'écoule, la formation de l'autre isomère *anti* augmente jusqu'à atteindre un équilibre de rapport diastéréoisomérique *syn*/*anti* 31/69. Similairement, lorsque nous faisons réagir un des deux isomères avec la TBD, la réaction tend vers le même équilibre après 30 min de temps réactionnel (cf. Schéma 24).

L'épimérisation du produit d'aldol **26a** formant la paire d'ions **85** a pour énergie relative 19,4 Kcal/mole (Schéma 37). D'autre part, la formation de la paire d'ions **86** résultant de l'ouverture du cycle du composé **26a**, sans transfert de proton, a une énergie plus élevée égale à 21,7 Kcal/mole. Ces résultats suggèrent que le mécanisme passerait par une épimérisation plutôt que par une ouverture de cycle.



paire d'ions **85** paire d'ions **86**

Schéma 37. Paires d'ions formées lors d'une épimérisation et d'une rétroaldolisation respectivement.

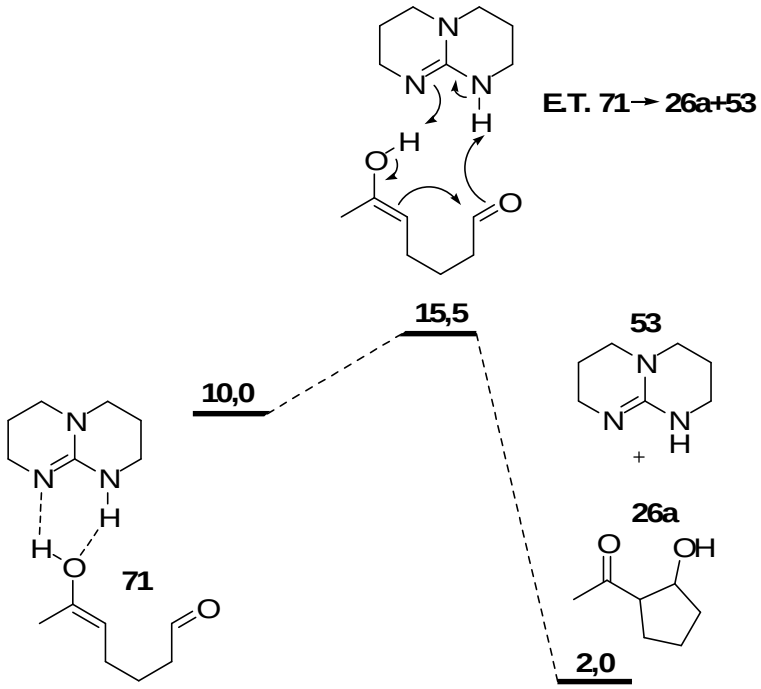
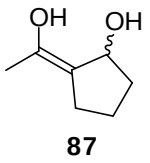


Figure 19. Profil énergétique de la rétroaldolisation, énergies en Kcal/mole

Cependant, la barrière énergétique de l'état de transition (E.T. **71→26a**+**53**) par rapport au produit **26a** est de 13,5 Kcal (15,5-2,0 = 13,5 Kcal/mole) (Figure 19).

De plus, l'état de transition de l'épimérisation (E.T. **26a→87**) formant l'hydroxyénol **87** (Schéma 38) est plus élevé en énergie que celui de l'ouverture/fermeture de cycle (E.T. **71→26a**+**53**) de 3,4 Kcal/mole.



87

Schéma 38. Hydroxyénol généré après épimérisation d'un des isomères *syn* ou *anti*

Suite à ces résultats, nous n'avons pas pu déterminer par la méthode DFT si le produit d'aldol **26a** passe par une épimérisation de l'isomère *syn* ou une rétroaldolisation pour former l'isomère *anti* en présence de la TBD.

L'état de transition de la formation de l'isomère *syn* est plus bas en énergie que celui de la formation de l'isomère *anti,* de 2,3 Kcal/mole. Ces résultats sont en accord avec le fait de la formation majoritaire du produit d'aldol *syn* en premier dans le milieu réactionnel. Les deux

isomères ont une différence d'énergie de 0,5 Kcal/mole également en accord avec le rapport thermodynamique 69/31 observé expérimentalement. Cependant, l'interconversion *syn→anti* n'est pas encore élucidée.

Une fois le mécanisme réactionnel établi, nous nous sommes par la suite intéressés à l'étude de la structure/réactivité de plusieurs guanidines bicycliques, monocycliques et acycliques de la même famille que la TBD afin de valider notre mécanisme et mieux comprendre la réactivité du catalyseur dans l'aldolisation. Il faut également savoir que notre but final c'est d'utiliser les guanidines chirales pour développer la version asymétrique de l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes. Or, jusqu'à présent, la synthèse de la TBD chirale requiert plusieurs étapes de synthèse[57] (environ 11 étapes) sans purification. C'est également pour cette raison que nous avons voulu évaluer la réactivité d'autres guanidines probablement plus simples à synthétiser en version asymétrique que la TBD et les tester dans notre réaction.

III. Structure et réactivité de la famille de guanidines

Nous avons choisi une librairie variée de guanidines pour étudier leur activité catalytique dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes (Figure 20). Jusqu'alors, aucune étude de relation entre la structure et la réactivité des guanidines n'avait été rapportée dans la littérature, surtout sur ce type de réaction.

Des guanidines bicycliques de différentes tailles (**53**, **69**, **88-90**), monocycliques (**91-95**), acycliques (**70**, **96** et **97**) ainsi que des composés dont un azote a été substitué par un atome de soufre (**98-101**) ont été examinées. L'étude de la réactivité en fonction de la structure du catalyseur a été complétée par une détermination expérimentale de la valeur des pK_a de ces bases organiques par potentiométrie et par spectrométrie RMN du ^{1}H. De plus, une étude mécanistique par la méthode de DFT de chaque composé, a permis d'expliquer et de rationaliser la différence de réactivité des guanidines en fonction de leur structure et de leur pK_a.

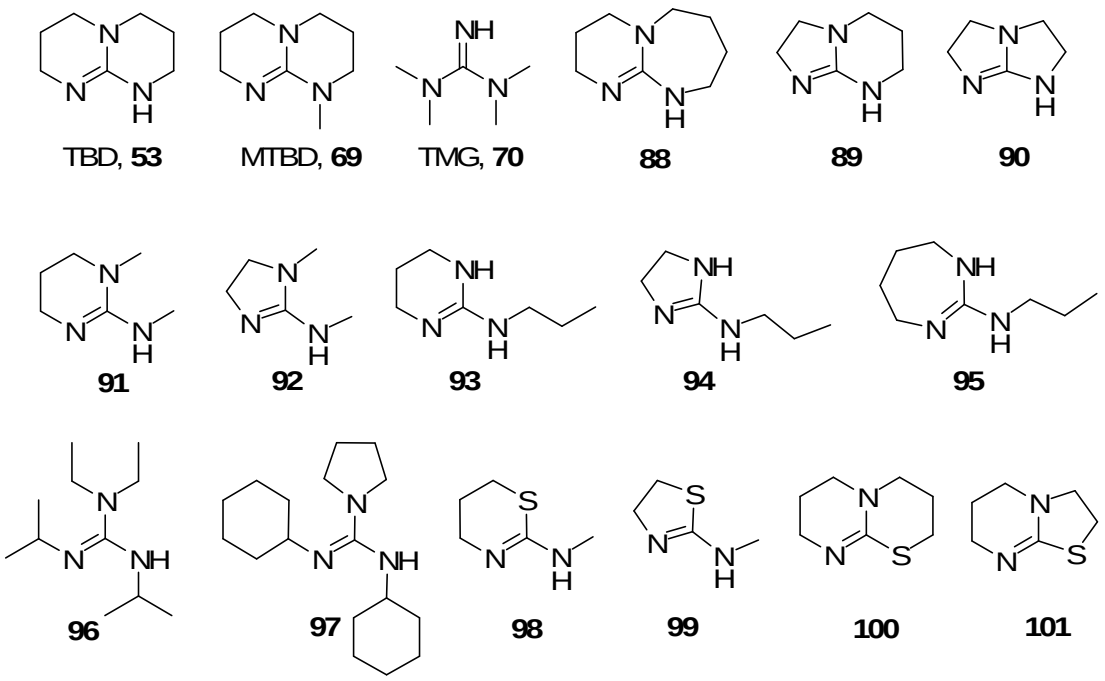


Figure 20. Guanidines et dérivés examinés dans l'aldolisation intramoléculaire directe

III.1 Synthèse des dérivés de guanidines

Les différents dérivés de guanidines examinés dans notre étude ont été synthétisés suivant des procédures rapportées dans la littérature.[58-63]

Une procédure multi étape pour la synthèse de la guanidine non fonctionalisée **88** incorporant un cycle à sept chaînons, guanidine-{7, *n*} (*n* = 6) a été rapportée par Cotton et coll.[58] Le plus grand cycle a été synthétisé dans la première étape à partir du sulfure de carbone (CS_2) et de la 1,4-diaminobutane (Schéma 39, a). La formation du deuxième cycle (à six chaînons) se fait à travers une série de réactions dans lesquelles le groupement C=S est initialement converti en un groupement plus réactif (**103**). La taille du second cycle est déterminée par la longueur de la chaîne de l'aminoalcool. Ensuite, la cyclisation procédant *via* une bromation suivie d'une déhydrohalogénation avec l'hydroxyde de potassium (KOH) conduit à la guanidine bicyclique **88**.

La synthèse des guanidines bicycliques non symétrique **89** et symétrique **90** a également été rapportée par Cotton et coll.[59] à partir des réactions du sulfure de carbone avec la *N*-(2-aminoéthyl)-1,3-propanediamine et la *N*-(2-aminoéthyl)-1,3-éthanediamine respectivement (Schéma 39, b et c).

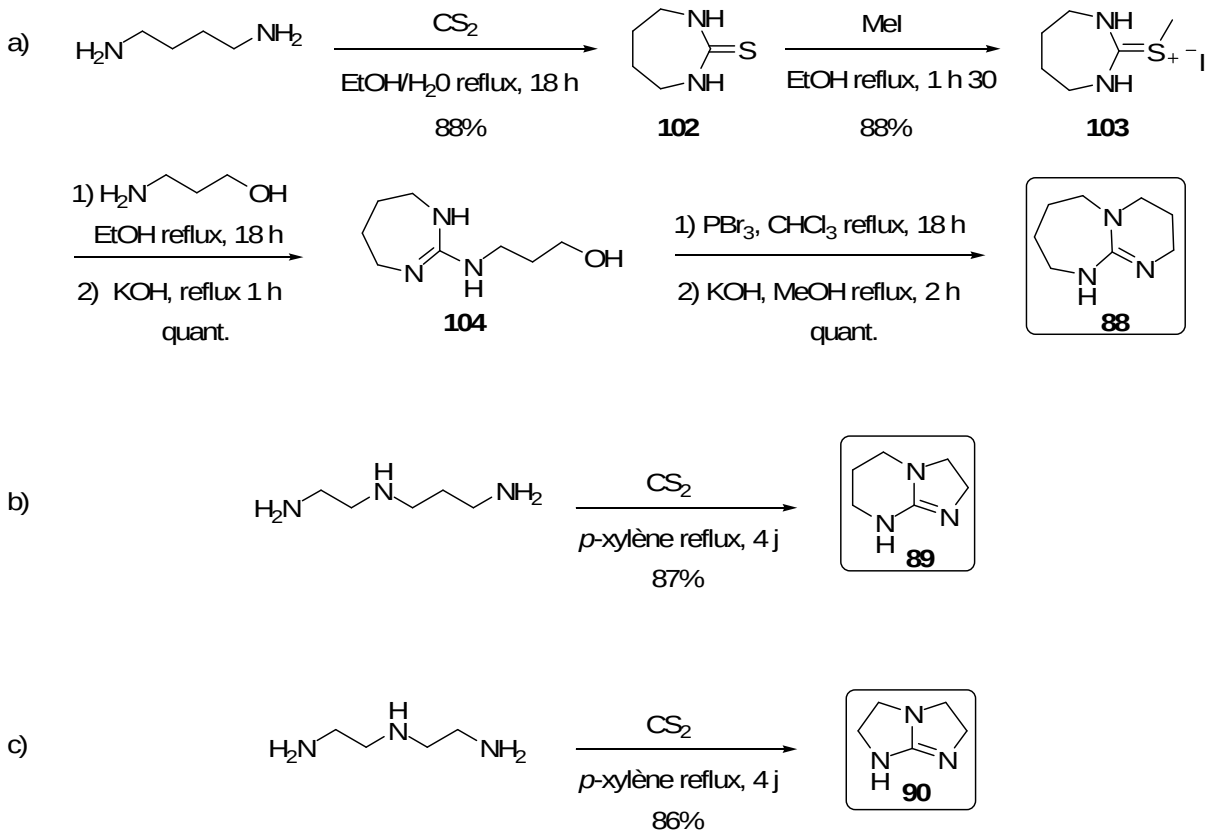


Schéma 39. Synthèse des guanidines bicycliques

La synthèse des guanidiniums monocycliques tétrasubstitués **106** et **107** (Schéma 40, a et b) a été rapportée par Rapoport et coll. en 1979, à partir d'un intermédiaire commun **105** obtenu par réaction du chlorure de méthylammonium avec le sulfure de carbone en milieu basique.[60]

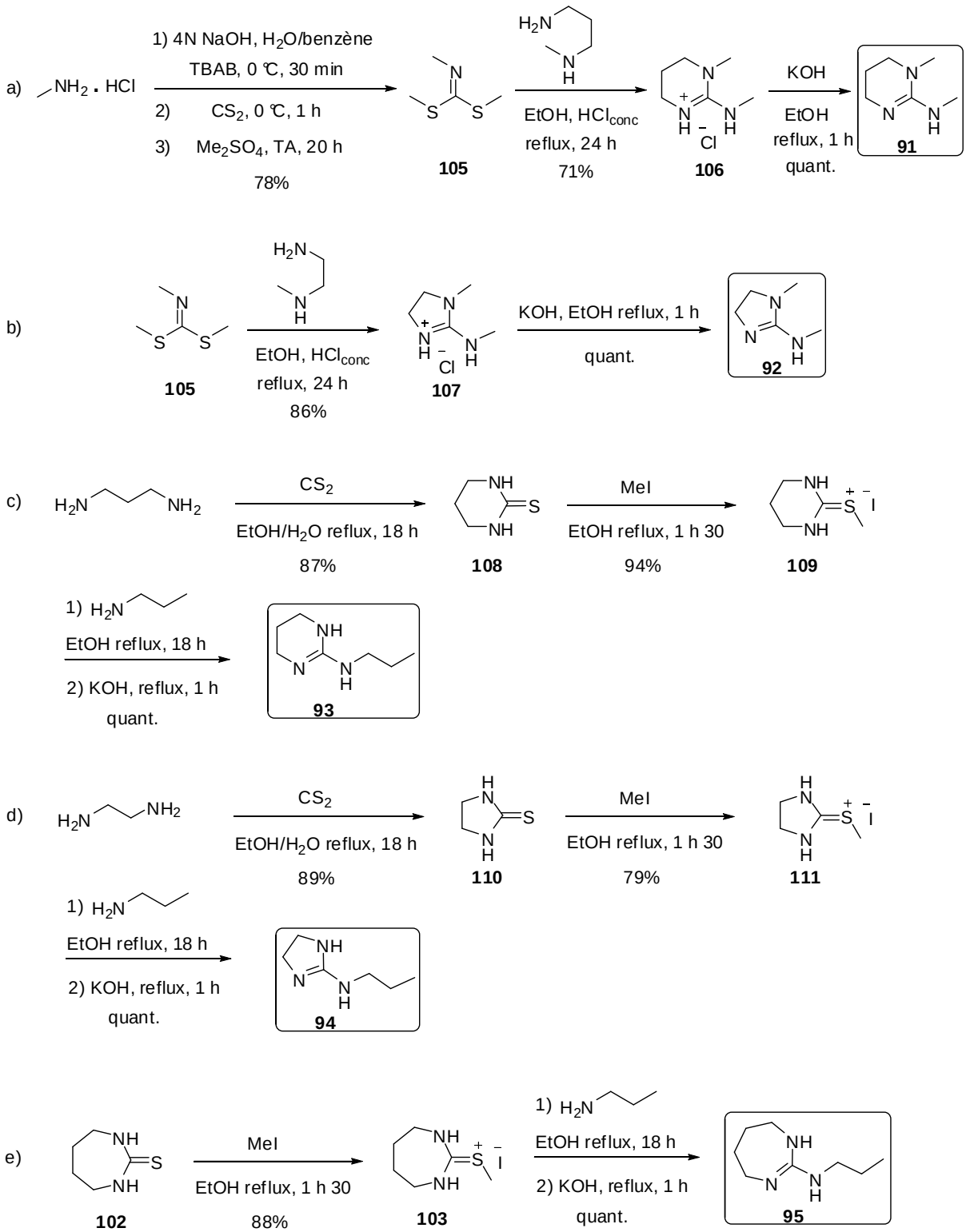


Schéma 40. Synthèse de guanidines monocycliques tri- et tétrasubstituées.

L'utilisation du sulfate de diméthyle a permis ensuite la méthylation du soufre. L'obtention de l'un ou l'autre des guanidiniums dépend de la longueur de la diamine utilisée dans l'avant dernière étape. Finalement, la déprotonation des deux composés en milieu basique a fourni les deux guanidines neutres tétrasubstituées **91** et **92** quantitativement.

La synthèse des guanidines monocycliques neutres et trisubstituées **93**, **94** et **95** n'est pas connue dans la littérature. Afin de les obtenir, nous nous sommes inspirés de la procédure de synthèse de la guanidine **88** avant l'étape finale de cyclisation. En effet, la condensation de la diamine sur le sulfure de carbone a permis d'aboutir aux dérivés thiourées cycliques **102**, **108** et **110** (Schéma 40). La taille du cycle dépend de la longueur de la chaîne de la diamine utilisée. Finalement, après activation du groupement C=S par l'iodure de méthyle puis condensation de la propylamine (au lieu de l'aminoalcool) et déprotonation en milieu basique, les différentes guanidines **93**, **94** et **95** ont été obtenues.

La synthèse des guanidines neutres acycliques **96** et **97** a été effectuée selon la procédure rapportée par Thomas et coll. à partir de la réaction de condensation d'une amine secondaire sur un dérivé carbodiimide (Schéma 41).[61]

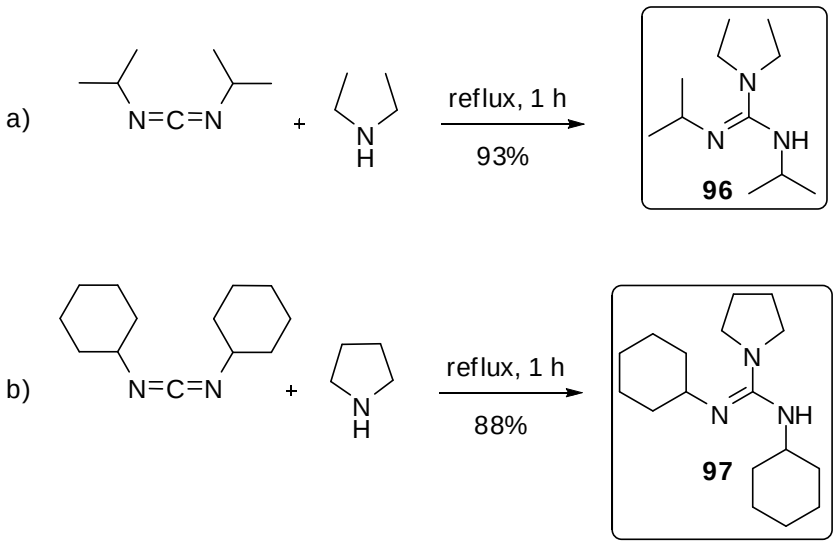


Schéma 41. Synthèse de guanidines acycliques

Finalement, nous avons voulu tester l'importance de la présence de l'atome d'azote N(2) du groupement amidine de la guanidine d'une part et l'azote tertaire N(3) d'autre part, en les substituant un à un par un atome de soufre (Schéma 42).

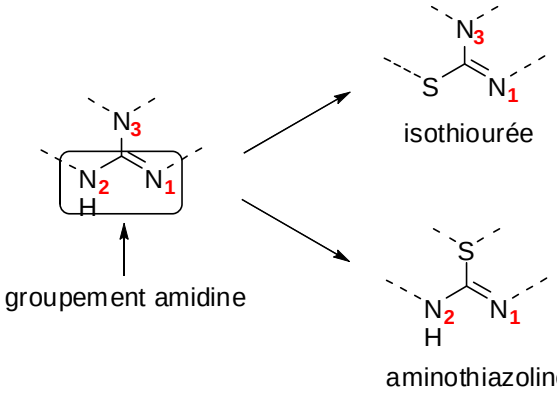


Schéma 42. Substitution d'un atome d'azote de la guanidine par un soufre.

Dans ce but, nous avons synthétisé deux guanidines monocycliques **98** et **99** où l'atome d'azote N(3) a été substitué par un soufre et deux autres bicycliques **100** et **101** où l'atome d'azote N(2) du groupement amidine a été substitué par un soufre. La synthèse de ces quatre molécules est illustrée dans le schéma 43.

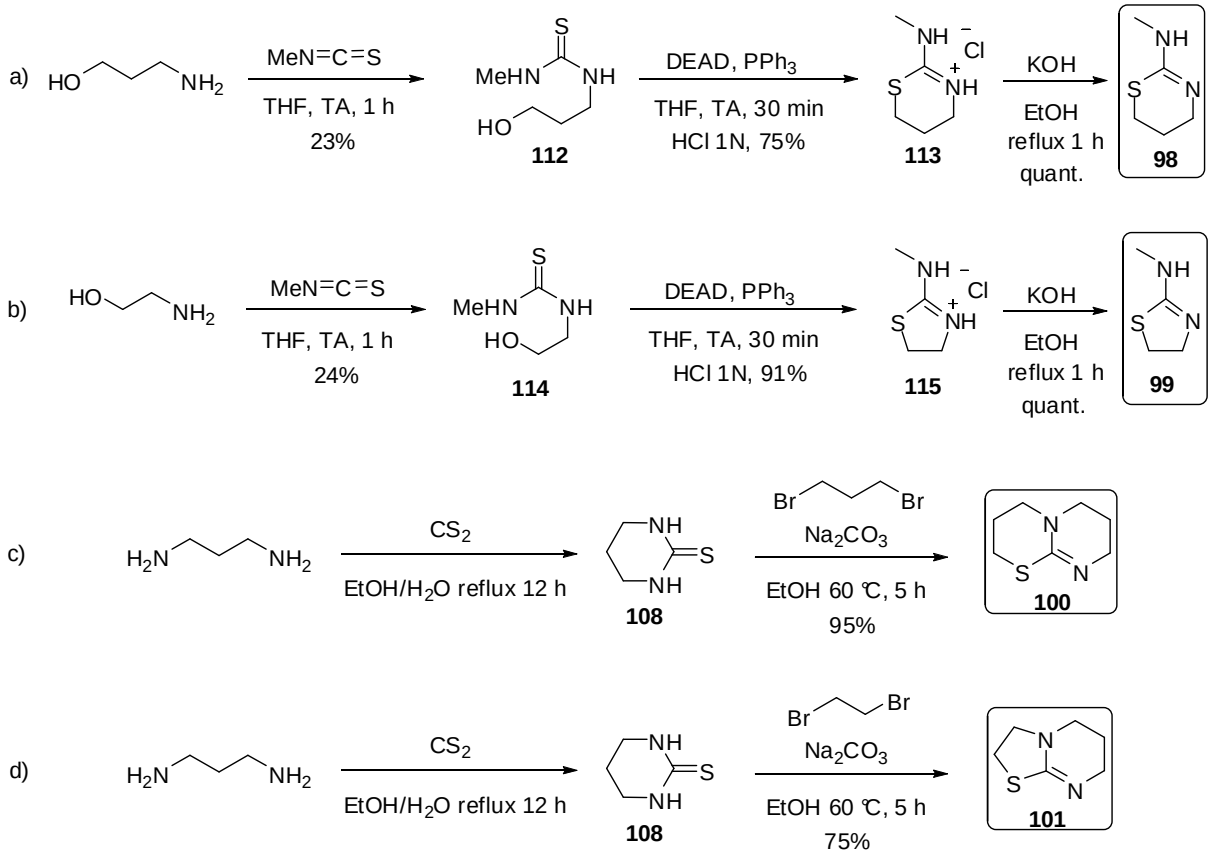


Schéma 43. Synthèse des guanidines dont un des azotes est substitué par un soufre**.**

La synthèse des deux aminothiazolines **98** et **99** est effectuée suivant la procédure rapportée par Kim et coll. via une réaction de Mitsunobu intramoléculaire et sélective des thiourées **112** et **114**.[62] La taille du cycle de la molécule finale dépend de la longueur de chaîne de l'aminoalcool initialement utilisé lors de la condensation sur l'isothiocyanate de méthyle (Schéma 43, a et b). La réaction de Mitsunobu des thiourées telles que **112** et **114** pourrait s'effectuer à travers une attaque nucléophile sur l'oxyphosphonium soit par l'atome de soufre pour donner les aminothiazolines soit par les deux atomes d'azote pour donner des imidazolidinethiones ou des aziridines. Cependant, la nucléophilie plus élevée de l'atome de soufre comparée à celle de l'azote a favorisé la formation des composés désirés **98** et **99**.

Il a été également rapporté par Kim et coll. que la séparation et la purification des produits issus de la réaction de Mitsunobu n'était pas très efficace parce que les produits secondaires tels que l'oxyde de la triphénylphosphine et la 1,2-dicarbethoxyhydrazine avaient souvent des rapports frontaux (R_f) similaires aux produits obtenus. C'est pour cette raison que les aminothiazolines ont été isolées par précipitation après acidification du milieu réactionnel par l'acide chlorhydrique.

Les intermédiaires **113** et **115** exposés à des conditions basiques (KOH) ont permis l'obtention des composés désirés **98** et **99** neutres.

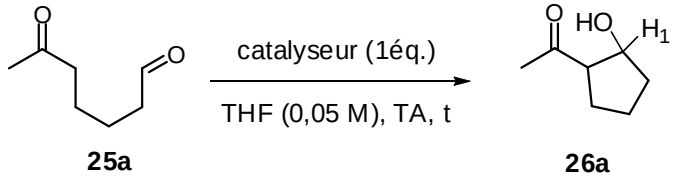
Finalement, les isothiourées bicycliques **100** et **101** ont été préparées selon la procédure rapportée par Birman et coll. à partir de l'intermédiaire **108**, le dibromopropane et le dibromoéthane respectivement (Schéma 43, c et d).[63]

Après la synthèse de cette librairie de molécules basiques, leur activité catalytique dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes a pu être évaluée.

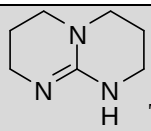
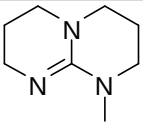
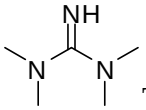
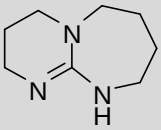
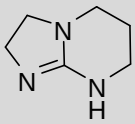
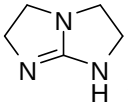
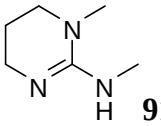
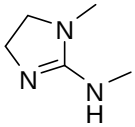
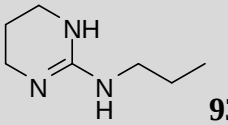
III.2 Application à l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes

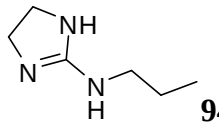
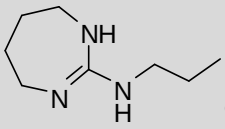
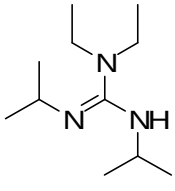
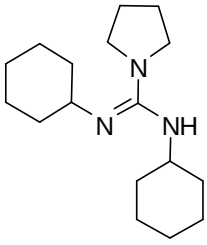
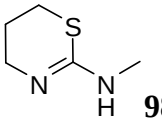
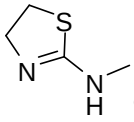
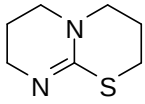
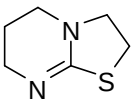
Dans un premier temps, nous avons testé l'activité d'un équivalent de guanidine dans l'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a** (*n* = 1, R = Me), dans du THF (0,05 M) à température ambiante. Les résultats de la cyclisation sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10. Application des guanidines à l'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25a** [a]



25a **26a**

entrée	catalyseur	temps (h)	*anti*/*syn*	rendement **26a** (%) [b]
1	 TBD **53**	0,5	71/29	94
2	 MTBD **69**	72	44/56	39
3	 TMG **70**	72	55/45	17
4	 **88**	2,5	62/38	80
5	 **89**	2,5	66/34	88
6	 **90**	24	-	0
7	 **91**	24	46/54	59
8	 **92**	24	-	12
9	 **93**	2	70/30	81

10	 **94**	2 24	33/67 72/28	39 92
11	 **95**	2	77/23	85
12	 **96**	24	-	0
13	 **97**	24	-	0
14	 **98**	24	-	0
15	 **99**	24	-	0
16	 **100**	96	-	0
17	 **101**	96	-	0

[a] Conditions : Cétoaldéhyde **25a** (1éq.), guanidine (1éq.) dans THF (0,05 M), à température ambiante, pendant temps t; [b] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel, intégration faite sur le signal du proton H_1 de **26a** par rapport au réactif de départ ; Rapport diastéréoisomérique déterminé par intégration du signal de H_1 de chaque diastéréoisomère *syn* ou *anti* de **26a** par rapport à l'autre

Nous avons déjà comparé l'activité de la TBD à d'autres guanidines commerciales telles que la MTBD et la TMG et nous avons vu qu'elle est la plus réactive cinétiquement par rapport aux deux autres dans la réaction d'aldolisation (Tableau 10, entrées 1-3).

L'utilisation des guanidines bicycliques **88** et **89** a également été efficace dans la promotion de la cyclisation et le produit d'aldol désiré **26a** a été obtenu comme mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti* avec un très bon rendement (80 et 88% respectivement) après seulement 2 h 30 de temps réactionnel (Tableau 10, entrées 4 et 5). Cependant, la guanidine bicyclique **90** (C_5-C_5), malgré la présence de la pince N_1=C-N_2H essentielle pour le transfert de proton, n'a pas permis d'obtenir le composé **26a** même après 24 h de temps réactionnel. Le produit de départ a été récupéré comme produit majoritaire de la réaction (Tableau 10, entrée 6). Suite à ces résultats préliminaires, nous constatons que la taille du cycle de la guanidine bicyclique a un effet sur sa réactivité dans la réaction d'aldolisation.

L'utilisation des guanidines monocycliques tétrasubstituées **91** et **92** n'a pas abouti à la formation du produit cyclisé avec de très bons rendements (59 et 12% respectivement) (Tableau 10, entrées 7 et 8). Cependant, le fait de substituer le méthyle de l'azote N(3) par un proton (guanidines monocycliques **93**, **94** et **95**) a permis de former dans les trois cas le produit d'aldol avec un bon rendement (excepté pour la guanidine **94** où il a fallu 24 h pour atteindre une conversion de 92%) (Tableau 10, entrées 9-11). Cependant, nous remarquons un effet cinétique intéressant dans le cas des guanidines monocycliques, qui dépend apparemment de la taille du cycle de ces composés ainsi que de leur substitution.

L'utilisation des guanidines acycliques encombrées n'a pas été efficace pour promouvoir l'aldolisation intramoléculaire. Le réactif de départ a été récupéré dans tous les cas comme produit exclusif de la réaction (Tableau 10, entrées 12 et 13).

Finalement, la substitution des atomes d'azote N(2) et N(3) par des atomes de soufre a eu comme conséquence d'annihiler la réactivité de ces bases dans la réaction d'aldolisation. Aucune n'a permis la formation du produit cyclisé même après de longs temps de réaction (Tableau 10, entrées 14-17). Ces résultats montrent bien l'importance de la présence des trois atomes d'azote, à l'origine de la réactivité de ces bases organiques.

Dans un deuxième temps, la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe a été de nouveau effectuée mais cette fois ci avec une quantité catalytique de guanidines les plus actives identifiées précédemment (10% mole) en présence du cétoaldéhyde **25d** (*n* = 1, R = Ph) dans le THF (0,3 M), à température ambiante. L'activité catalytique des catalyseurs testés a été évaluée par la détermination de la conversion de la réaction au cours du temps. Pour cela, des échantillons ont été prélevés du milieu réactionnel à différents intervalles de temps et analysés par spectrométrie RMN du ^{1}H. Les résultats sont présentés dans le graphique 5. Les

catalyseurs utilisés en quantité stœchiométrique qui ont été inefficaces dans la promotion de la cyclisation n'ont pas été testés avec le cétoaldéhyde **25d** en quantité catalytique (Figure 21).

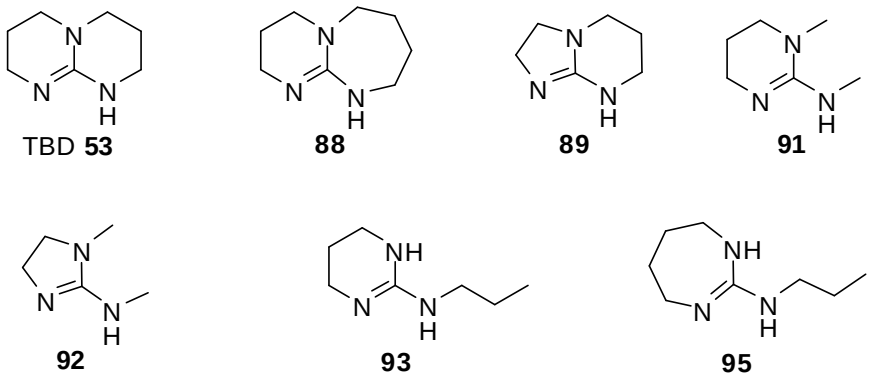
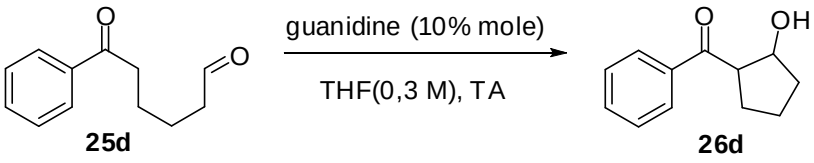
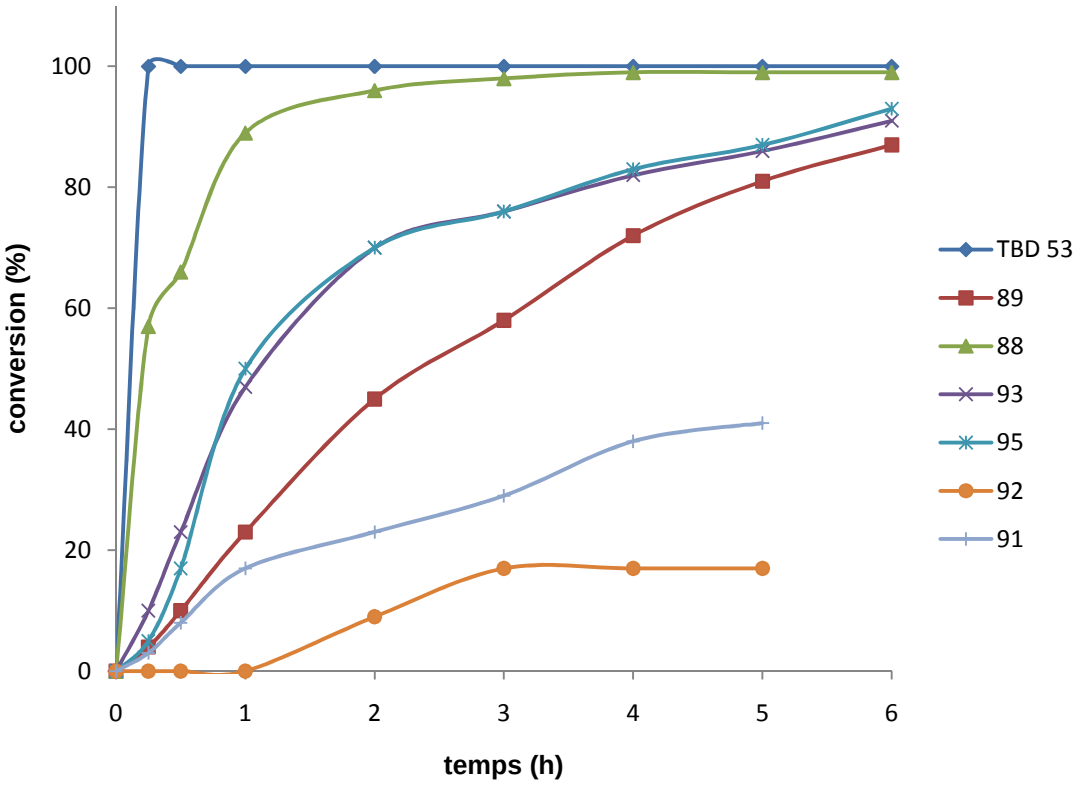


Figure 21. Organocatalyseurs utilisés dans l'aldolisation intramoléculaire.





Graphique 5. Activité catalytique des guanidines dans l'aldolisation intramoléculaire directe; la conversion représente le rapport entre le produit aldol **26d** et le cétoaldéhyde **25d** non réagi (déterminée par spectrométrie RMN du ^{1}H)

D'après ces résultats, nous pouvons bien conclure que la TBD est la plus réactive de toutes les guanidines. Tout de même, nous avons observé des réactivités très intéressantes des guanidines bicycliques **88** et **89** et des guanidines monocycliques trisubstituées **93** et **95** dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes. En effet, ces catalyseurs permettent également la formation exclusive du produit d'aldol **26d** avec un très bon rendement après 6 h de temps (Graphique 5). De plus, la conception de ces catalyseurs en version asymétrique ne devrait pas requérir autant d'étapes de synthèse que celle que nécessite la synthèse de TBD chirale.

En se basant sur le mécanisme acido-basique proposé, il nous a paru important et intéressant de déterminer dans un premier temps les valeurs de pK_a des guanidines testées. Ceci pourrait expliquer en partie la différence de réactivité observée avec les différentes molécules examinées. En parallèle, des calculs théoriques par la méthode de DFT des barrières d'énergie des états de transition obtenus avec chaque catalyseur seront abordés.
Finalement, en combinant ces résultats, une étude structurale des guanidines sera exploitée. Celle-ci permettra de mettre en évidence l'effet de la géométrie des guanidines sur leurs réactivités, l'importance de la pince N_1=C-N_2H (Schéma 44) et des liaisons hydrogènes essentielles pour le déroulement de la réaction.

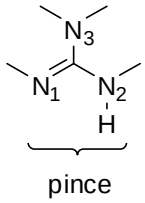


Schéma 44. Schéma représentatif de la pince de la guanidine

III.3 Détermination expérimentale des valeurs de pK_a des guanidines testées

III.3.1 Introduction

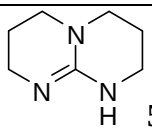
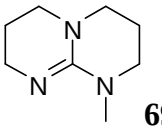
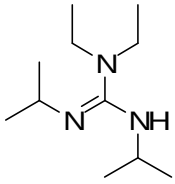
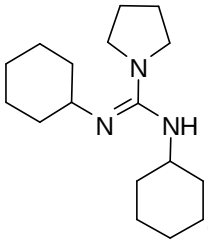
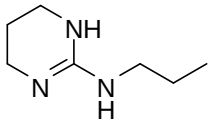
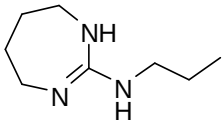
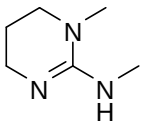
La détermination des valeurs de pK_a élevées est un vrai défi pour lequel la méthode potentiométrique classique est souvent inadéquate. Par conséquent, puisque des basicités élevées sont attendues pour les guanidines étudiées, les valeurs de pK_a sont obtenues par des titrations par spectrométrie RMN du ^{1}H, dans un mélange CD_3OD/D_2O 80/20 (en masse), en présence de KCl 0,2 M. Le fait de travailler dans un mélange $MeOH/H_2O$ plutôt que dans un milieu aqueux a pour avantage un plus large intervalle de pK_a (14,7 plutôt que 13,78 dans nos conditions de température et de force ionique) et une diminution des valeurs de pK_a. Il a effectivement été démontré que pour les protons dissociant des atomes d'azote, le pK_a décroit pour atteindre un minimum à 80% de MeOH pour ensuite réaugmenter à des pourcentages plus élevés.[64] De plus, la solubilité des composés organiques tels que les guanidines est plus élevée dans un milieu mixte polaire ($MeOH/H_2O$) que dans un milieu complètement aqueux (pour les conditions opératoires, voir partie expérimentale).

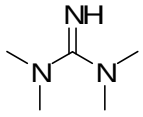
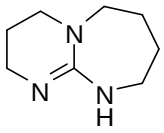
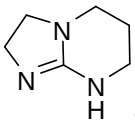
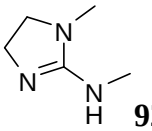
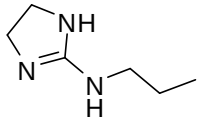
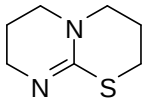
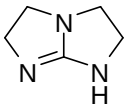
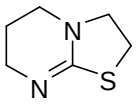
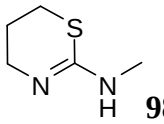
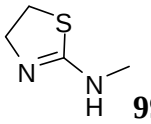
III.3.2 Valeurs de pK_a obtenues pour les guanidines étudiées

Les valeurs de pK_a sont obtenues par titrations des guanidines protonées avec une solution basique de KOD dans un mélange $MeOD/D_2O$ 80/20. Le suivi du déplacement chimique des protons correspondants par spectrométrie RMN du ^{1}H et la détermination du pH du même titrage par potentiométrie, nous a permis de déterminer les pK_a des différentes guanidines étudiées dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes. Il est important de noter que trois situations ont été rencontrées : pour les composés **53**, **69**, **91**, **93**, **95**, **96** et **97** (Tableau 11), nous n'avons pas observé de variations de déplacements chimiques en ajoutant le réactif titrant jusqu'à un pH de 12,5. Cependant, en ajoutant une solution concentrée de KOD afin d'atteindre un intervalle de pH entre 13,0 et 14,6, la déprotonation a été clairement observée. La faible précision de la détermination du pH n'a pas permis la détermination des constantes. C'est pour cela que nous considérons que ces molécules ont un pK_a > 14, dans nos conditions. Pour les composés **70**, **88** et **89**, les valeurs des déplacements chimiques ont

légèrement changé pour un pH compris entre 10 et 12, montrant le début de la déprotonation de la molécule. Dans ce cas, le nombre des données expérimentales n'était pas assez suffisant pour permettre un raffinement automatique par le programme HypNMR.[65] Pour cela, un fit manuel de ce programme a été utilisé pour obtenir des valeurs de pK_a approximatives. Ces valeurs sont données sans intervalle de confiance dans le tableau 11. Finalement, pour les composés **90**, **92**, **94**, **98-101** ayant des pK_a entre 8,7 et 12,3, un traitement classique des données a été utilisé avec le programme HypNMR.

Tableau 11. Détermination de la basicité des guanidines par spectrométrie RMN du ^{1}H

entrée	guanidines	pK_a
1	 **53**	>14
2	 **69**	>14
3	 **96**	>14
4	 **97**	>14
5	 **93**	>14
6	 **95**	>14
7	 **91**	>14

8	 **70**	13,2
9	 **88**	13,2
10	 **89**	12,9
11	 **92**	12,4
12	 **94**	12,3
13	 **100**	11,5
14	 **90**	11,1
15	 **101**	10,5
16	 **98**	9,8
17	 **99**	8,4

Sept guanidines fortement basiques **53**, **69**, **91**, **93**, **95**, **96** et **97** ont été identifiées (Tableau 11, entrées 1-7), la TBD **53** est la plus basique de toutes les molécules. En comparant la TBD C_6-C_6 (**53**) avec les autres guanidines bicycliques, la C_7-C_6 (**88**), la C_6-C_5 (**89**) et la C_5-C_5 (**90**), nous remarquons que lorsqu'un des cycles à six chaînons est substitué par un cycle de plus grande ou de plus petite taille, le pK_a diminue : pK_a C_6-C_6 > pK_a C_7-C_6 > pK_a C_6-C_5 > pK_a C_5-C_5 (Tableau 11, entrées 1, 9, 10 et 14). De même, lorsqu'un atome d'azote du groupement amidine est substitué par un atome de soufre (exemple composé **100**), le pK_a chute

drastiquement de 3 unités environ par rapport à la TBD (Tableau 11, entrées 1 et 13, pK_a respectifs de 14 et 11,5). Si nous comparons la force de basicité dans les composés contenant un cycle à cinq chaînons, nous remarquons que les guanidines monocycliques de structures plus flexibles sont plus basiques que la bicyclique C_5-C_5, de structure plus rigide (Tableau 11, entrées 11, 12 et 14). Par contre, lorsque la guanidine contient un cycle à six chaînons, c'est la TBD C_6-C_6 qui se déprotonait le plus difficilement, même si les trois guanidines ont toutes des pK_a > 14 (Tableau 11, entrées 1, 5 et 7). Dans tous les cas, les composés soufrés ont une basicité plus faible comparés à leurs « guanidines » correspondantes, aussi bien avec les composés bicycliques qu'avec les monocycliques (Tableau 11, entrées 13, 15-17). En effet, lorsqu'un atome d'azote est remplacé par un atome de soufre, la délocalisation des électrons sur les azotes dans les composés protonés est moindre (le doublet libre du soufre n'est pas inclus dans la délocalisation comme dans le cas des doublets libres d'azotes dans les guanidiniums), d'où l'acidité augmente et la basicité diminue.
Finalement, la substitution d'un proton par un méthyle n'a pas d'influence drastique sur le pK_a de la molécule, par conséquent, la MTBD **69** a une basicité similaire à la TBD **53** (Tableau 11, entrée 2).

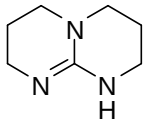
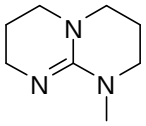
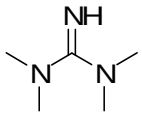
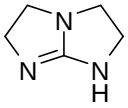
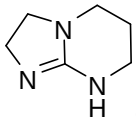
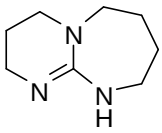
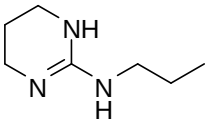
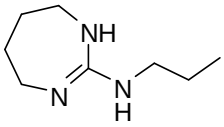
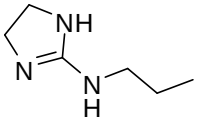
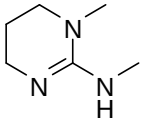
En conclusion, la structure tridimensionnelle de la guanidine a une très grande influence sur la valeur du pK_a de la molécule. Par conséquent, puisque la première étape du mécanisme proposé pour l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes repose sur les propriétés basiques du catalyseur, nous allons démontrer par la suite qu'il existe une corrélation entre le pK_a des guanidines et la cinétique de la réaction d'aldolisation, mais qu'elle n'explique pas à elle seule la réactivité de ces catalyseurs vis-à-vis des cétoaldéhydes.

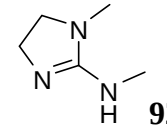
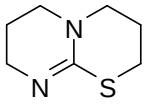
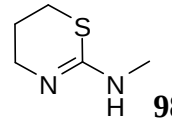
III.4 Etude de la structure/réactivité des guanidines par les calculs théoriques

En nous basant sur le mécanisme proposé précédemment, à savoir l'énolisation du cétoaldéhyde par la guanidine (première étape), suivie d'une déprotonation de l'énol et d'une cyclisation activée par le guanidinium (deuxième étape), nous nous sommes intéressés à déterminer par les calculs théoriques, les barrières d'énergie des états de transition de chaque étape avec chaque catalyseur (Tableau 12). Cette étude nous permettra de comprendre et

d'expliquer la différence de réactivité des différentes guanidines ainsi que l'activité exclusive de la TBD dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes.

Tableau 12. Barrières d'énergie des états de transition de l'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par les guanidines

entrée	catalyseur	E.T. énolisation (Kcal/mole) [a]	E.T. cyclisation (Kcal/mole)
1	 **53**	15,4	15,5
2	 **69**	21,6	*n.d.* [b]
3	 **70**	25,9	21,7
4	 **90**	18,2	16,6
5	 **89**	16,7	16,3
6	 **88**	16,0	17,0
7	 **93**	17,2	14,9
8	 **95**	17,8	16,2
9	 **94**	18,3	17,0
10	 **91**	18,7	16,2

11	 **92**	20,3	20,3
12	 **100**	28,5	*n.d.*[b]
13	 **98**	20,0	20,3

[a] E.T. (Etat de transition); [b] Non déterminé

Parmi tous les catalyseurs étudiés, la TBD est la plus efficace. Elle utilise un mécanisme acido-basique incluant un transfert de proton dans les deux étapes. Les états de transition de ces deux étapes ont des barrières d'énergie égales à 15,4 et 15,5 Kcal respectivement (Schéma 45) (Tableau 12, entrée 1).

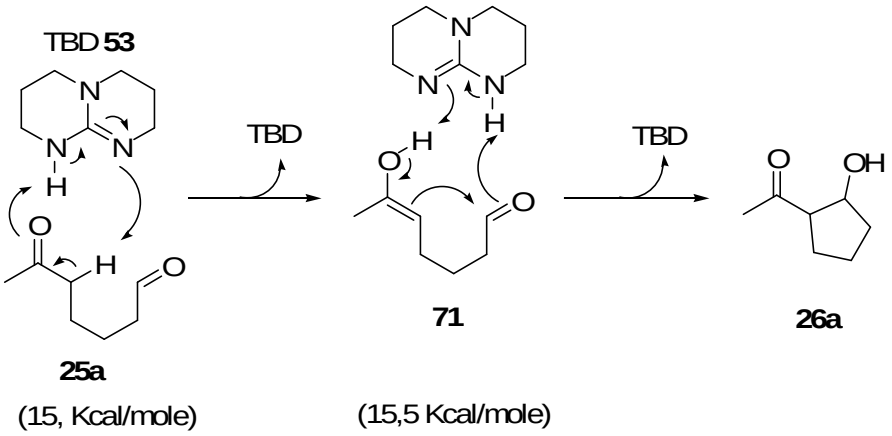


Schéma 45. Mécanisme proposé pour l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD

Dans le cas de la MTBD, le double transfert de proton ne peut pas avoir lieu puisqu'un des sites azotés du catalyseur est bloqué par une méthylation. L'étape d'énolisation est un seul transfert de proton pour la tautomérisation, avec une barrière d'énergie élevée de 21,6 Kcal. Ceci pourrait expliquer la faible réactivité de la MTBD (L'état de transition est obtenu avec l'abstraction du proton qui est immédiatement transféré à l'énolate dans la phase gazeuse). La différence significative de réactivité entre la TBD et la MTBD malgré la faible différence de pK_a entre les deux, confirme que l'acidité à elle seule n'est pas le mode d'action de la TBD mais plutôt le mécanisme de transfert de proton (Schéma 46) (Tableau 12, entrée 2).

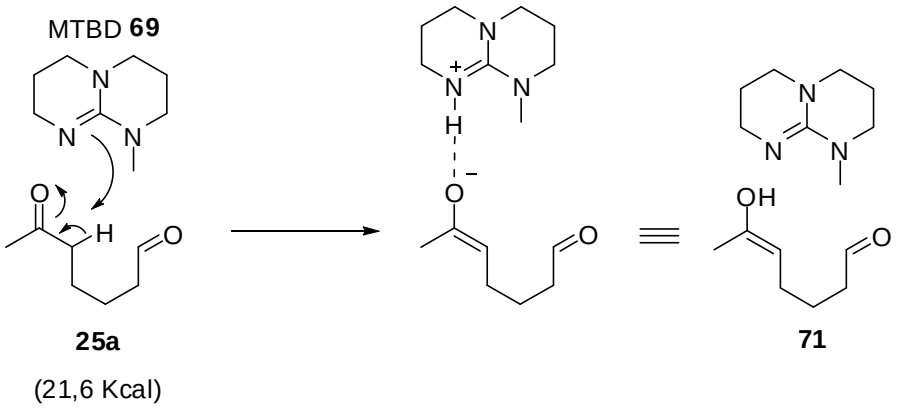


Schéma 46. Première étape basique de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la MTBD

La barrière d'énergie de l'étape de l'énolisation, dans le cas de la TMG, est très élevée et égale à 25,9 Kcal. Elle consiste en une abstraction d'un proton et d'une coordination du catalyseur avec l'énolate généré. Pour le deuxième état de transition (cyclisation), le catalyseur réagit comme la TBD avec un transfert de proton sauf que les deux protons se transfèrent du/au même atome d'azote. Le deuxième état de transition est plus bas en énergie (21,7 Kcal) que le premier (Schéma 47) (Tableau 12, entrée 3).

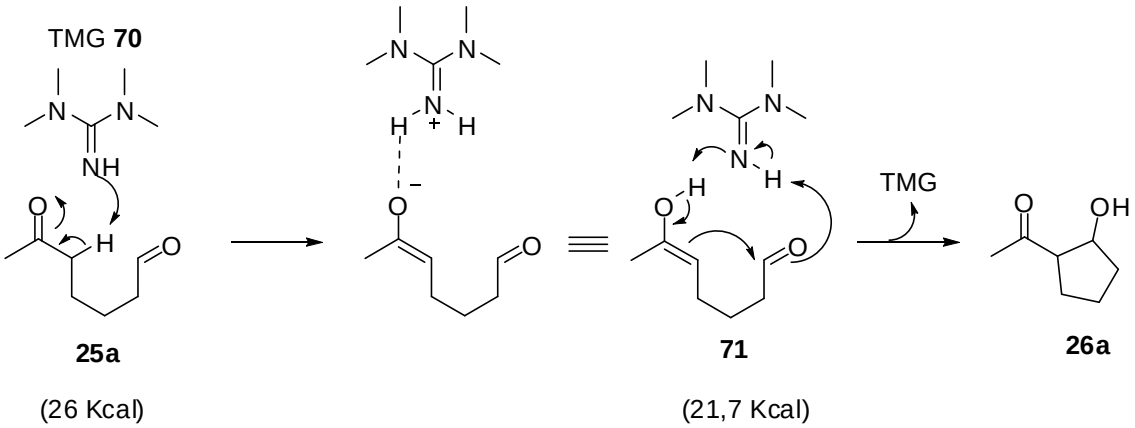


Schéma 47. Mécanisme de l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TMG

La guanidine C_5-C_5 **90**, a les mêmes états de transition que la TBD (énolisation et cyclisation), mais les barrières d'énergie sont plus élevées, 18,2 et 16,6 Kcal pour les deux étapes (mécanisme acido-basique) (Tableau 12, entrée 4). La première étape qui est une abstraction/transfert de proton (étape d'énolisation) a une barrière énergétique plus élevée que celle de la TBD de 2,7 Kcal/mole. Ceci est en corrélation avec la différence de pK_a calculée entre la TBD et la C_5-C_5 **90**, cette dernière ayant un pK_a inférieur de 3 unités à celui de la TBD.

La première étape catalysée par la guanidine C_6-C_5 **89**, a une barrière d'énergie plus élevée que celle par la TBD de 1,2 Kcal/mole (16,7 Kcal/mole pour l'étape d'énolisation). Pour la deuxième étape de cyclisation, la barrière d'énergie de l'état de transition est égale à 16,3 Kcal/mole (Tableau 12, entrée 5).
Le catalyseur C_7-C_6 **88**, a une barrière d'énergie égale à 16,0 Kcal/mole pour la première étape et 17,0 Kcal/mole pour la deuxième (Tableau 12, entrée 6).
La différence d'énergie entre les guanidines bicycliques C_6-C_6, C_7-C_6 et C_6-C_5 est faible pour les deux étapes, d'où une réactivité proche de ces catalyseurs dans l'aldolisation.

En ce qui concerne les guanidines monocycliques trisubstituées, la C_6 **93** a une barrière d'énergie de 17,2 Kcal/mole pour la première étape et de 14,9 Kcal/mole pour la seconde (Tableau 12, entrée 7). L'énergie de l'état de transition de la première étape catalysée par la guanidine C_7 **95** est égale à 17,8 Kcal/mole, la deuxième étant égale à 16,2 Kcal/mole (Tableau 12, entrée 8). Finalement pour la guanidine C_5 **94**, la barrière d'énergie de l'étape basique est égale à 18,3 Kcal/mole et de la cyclisation 17,0 Kcal/mole (Tableau 12, entrée 9).
Dans le cas des guanidines monocycliques tétrasubstituées, le catalyseur **91** a une barrière d'énergie de 18,7 Kcal/mole pour la première étape et de 16,2 Kcal/mole pour l'étape de cyclisation (Tableau 12, entrée 10). En ce qui concerne la guanidine **92**, l'énergie de l'étape basique est égale à 20,3 Kcal/mole et celle de la cyclisation pareille (20,3 Kcal/mole) (Tableau 12, entrée 11).
Nous pouvons conclure que dans le cas des guanidines monocycliques, nous avons un effet de cycle et de substitution qui influencent la réactivité de ces catalyseurs. Ces composés sont plus flexibles que les guanidines bicycliques d'un point de vue structure, et peuvent donc adopter plusieurs conformations qui vont influencer leur réactivité vis-à-vis du cétoaldéhyde.

Finalement, lorsqu'un atome d'azote est substitué par un soufre, la réactivité du catalyseur vis-à-vis du cétoaldéhyde est nulle. Par exemple, dans le cas du catalyseur bicyclique **100**, le fait de remplacer l'azote par le soufre le réduit au mode basique uniquement comme dans le cas de la MTBD (pas de transfert de proton possible). La détermination du pK_a indique que ce catalyseur est moins basique que la MTBD de deux unités environ, réduisant son activité par un facteur supérieur à cent. Les calculs des états de transition montrent que la barrière de la déprotonation/énolisation est augmentée de 10 Kcal/mole (28,5 Kcal/mole) comparée à la MTBD ou de 13 Kcal/mole comparée à la TBD (Tableau 12, entrée 12). Les valeurs des pK_a

des autres composés thiourées sont encore plus faibles que celle du catalyseur **100**, d'où l'absence de réactivité de cette famille de composés. Par exemple, le catalyseur **98**, qui a un mode de réaction identique que la TBD (énolisation/cyclisation par transfert de proton), a une barrière d'énergie de la première étape égale à 20,0 Kcal/mole. Pour l'étape de cyclisation, la barrière est égale à 20,3 Kcal/mole (Tableau 12, entrée 13).

En se basant sur la détermination des pK_a des catalyseurs étudiés ainsi que sur les calculs théoriques des barrières d'énergie obtenus avec chacun d'eux, une étude détaillée de la relation entre la structure et la réactivité sera abordée et discutée dans la partie suivante de ce chapitre. Une explication rationnelle des résultats obtenus mettra en évidence la remarquable activité de la TBD vis-à-vis des cétoladéhydes dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe ainsi que l'importance structurale des catalyseurs étudiés sur leur réactivité.

III.5 Résultats et discussion : conséquence de la structure des guanidines sur leurs réactivités dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoladéhydes.

Les guanidines substituées, dans lesquelles le carbone de l'unité centrale CN_3 est incorporé dans une structure bicyclique, (Figure 22) leur confèrent des propriétés physique, électronique et chimique qui les différencient de leurs analogues acycliques.[66]

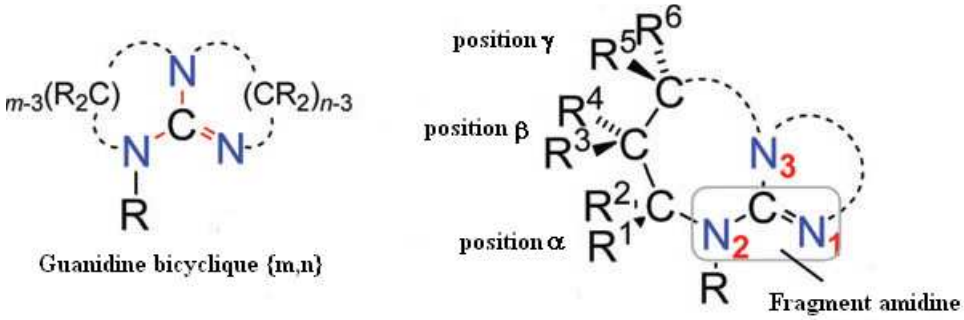


Figure 22. Définition des paramètres des guanidines bicycliques ($m > n$)

Le groupement amidine, fragment « N(2)-C=N(1) » localisé dans les guanidines neutres, représente la position sur laquelle la plupart des réactions chimiques se produisent, malgré la présence de l'azote tertiaire N(3) qui joue un rôle important dans la définition des attributions

électroniques et physiques de la guanidine. L'influence que la structure bicyclique exerce sur les propriétés stériques et électroniques de la guanidine pourrait être résumée en trois axes principaux :

1) Leur habilité à distribuer la charge sur toute la molécule qu'elle soit négative pour les ions guanidinates ou positive pour les ions guanidiniums (Schéma 48). D'un point de vue description orbitalaire, ceci est déterminé par un recouvrement entre le doublet libre de l'azote et l'orbitale p vide du carbone sp^2 de l'unité CN_3. Le fait de contraindre les substitutants de l'azote N(3) dans le système cyclique génère un alignement favorable du doublet non liant de cet atome dans le schéma de la délocalisation. Ceci est en contraste avec les guanidines acycliques dans lesquelles les interactions stériques jouent un rôle dominant, souvent favorisant un déplacement orthogonal des substituants de N(3) par rapport à l'unité amidine CN_2.

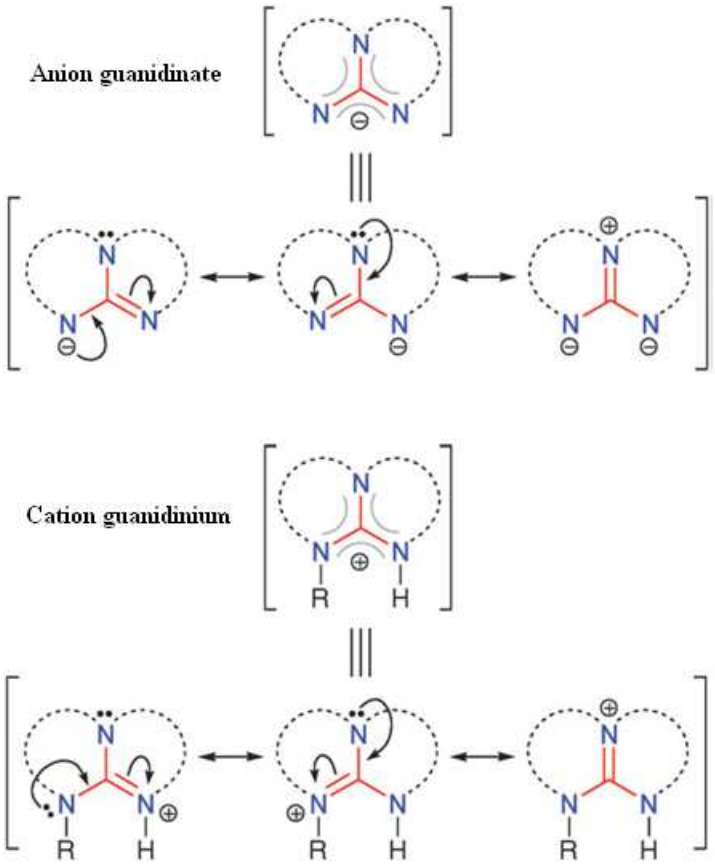


Schéma 48. Formes de résonnance des ions guanidinates et guanidiniums.

2) Le fait de contraindre les substituants des atomes d'azote dans le système cyclique génère une structure rigide de la guanidine, où la liberté de rotation autour des liaisons

C-N est réduite. De même, l'isomérisation de la double liaison C=N n'est pas possible. Pour les dérivés tétrasubstitués, ceci bloque effectivement les substituants dans la conformation *E*, définissant une orientation spécifique de la liaison N-H (Figure 23)

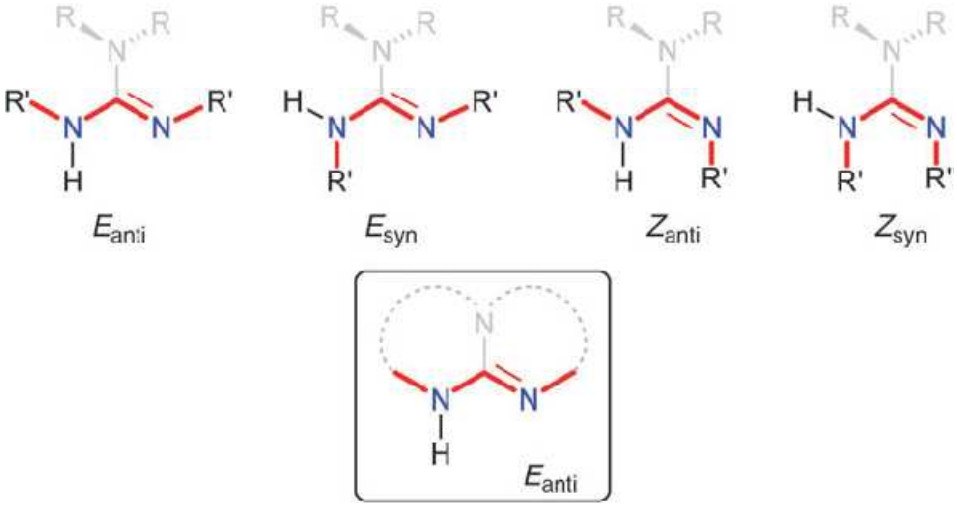


Figure 23. Différentes orientations des substituants de l'azote dans les guanidines tétrasubstituées, incluant un exemple de structure bicyclique.

3) La définition de la taille des cycles impose une contrainte supplémentaire sur la molécule, qui dicte la projection des orbitales frontières des atomes d'azote du fragment amidine (Figure 24). Pour les guanidines neutres et les cations guanidiniums, ceci va influencer la direction des interactions hydrogènes (NH-X). Par contre, dans le cas des guanidines acycliques, c'est l'encombrement stérique des substituants de l'azote qui va influencer fortement la direction des orbitales, favorisant une confluence dans la pince de l'amidine (Figure 24, guanidine acyclique).

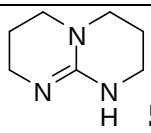
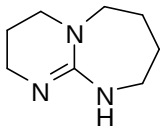
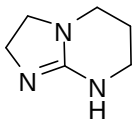
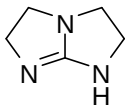
Figure 24. Projection des orbitales frontières des guanidines acyclique, bicyclique C_6-C_6 et bicyclique C_5-C_5

De même, les analyses rapportées par diffraction de rayons X de la série des guanidines bicycliques {*m*, *n*}, permettent de comparer leurs paramètres structuraux. Ces paramètres sont définis dans le tableau 13 et sont décrits plus en détails dans la littérature.[67] Pour chaque molécule, une distribution similaire des distances de liaison carbone-azote est observée dans le fragment amidine, avec des liaisons C=N(1) et C-N(2) clairement définies. Cependant, une différence de valeurs du degré de pyramidalisation (% DP) est notée pour l'azote N(3) qui affecte la valeur de Δ'_{CN} (utilisée comme mesure de la contribution du doublet non liant de l'azote N(3) dans la délocalisation).

La présence d'un cycle à cinq dans les guanidines **89** et **90** empêche l'azote tertiaire N(3) d'atteindre une configuration plane (% DP élevé) (Tableau 13, entrées 3 et 4) et, par conséquent, retient la densité électronique sur cette position. Ceci réduit toute délocalisation à travers l'unité CN_3, d'où des valeurs de Δ'_{CN} plus élevées pour ces guanidines.

Ce n'est que récemment que les synthèses de ces guanidines ont été publiées et les conséquences de ces différences de délocalisation au niveau de leur réactivité n'ont pas encore été explorées à ce jour.

Tableau 13. Résumé des paramètres structuraux des guanidines bicycliques non substituées

entrée	guanidines	{m,n}	Δ'_{CN} (Å)	% DP N(3)
1	 **53**	{6,6}	0,038	0,11
2	 **88**	{7,6}	0,034	4,20
3	 **89**	{6,5}	0,065	18,19
4	 **90**	{5,5}	0,070	26,58

Dans cette étude de structure et de réactivité, nous démontrons pour la première fois, l'impact de cette différence de délocalisation sur la réactivité des guanidines étudiées dans l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes.

Rationalisation des résultats

Parmi les guanidines bicycliques testées, la TBD **53** est la plus efficace. Elle est la plus basique (pK_a > 14), avec de basses barrières d'énergie des états de transitions des deux étapes mécanistiques. Par sa structure bicyclique rigide, la délocalisation entre les doublets non liants des trois atomes d'azote et de l'orbitale p vide du carbone sp^2 est optimal (% DP = 0,11, tableau 13, entrée 1). La présence de la pince HN(2)-C=N(1) avec une direction des orbitales frontières vers l'intérieur de la pince permet un excellent transfert de proton entre ce catalyseur et le cétoaldéhyde.

Lorsqu'un des cycles de la TBD est substitué par un cycle à 7 ou à 5, comme dans le cas respectif de la guanidine **88** {7,6} et **89** {6,5}, les % DP augmentent (Tableau 13, entrées 2 et 3). Ceci a pour conséquence la diminution des valeurs de pK_a des molécules (pK_a = 13,2 pour **88** et 12,9 pour **89**) et donc la diminution légère de la réactivité de ces catalyseurs vis-à-vis du cétoaldéhyde (environ 80% de conversion en 2,5 h contre 94% en 30 min avec la TBD). Cependant, la substitution des deux cycles à six chaînons par des cycles à cinq, réduit drastiquement l'activité du catalyseur. La guanidine bicyclique **90** {5,5} a un % DP très élevé comparé à la TBD (Tableau 13, entrée 4). L'azote N(3) ne participe quasiment pas à la délocalisation, d'où une valeur de pK_a beaucoup plus basse (pK_a = 11,1) et une réactivité nulle vis-à-vis du cétoaldéhyde. De même, par sa structure bicyclique contraignante, la projection des orbitales frontières est plutôt orientée vers l'extérieur de la pince, rendant plus difficile le transfert de protons entre les deux composés.

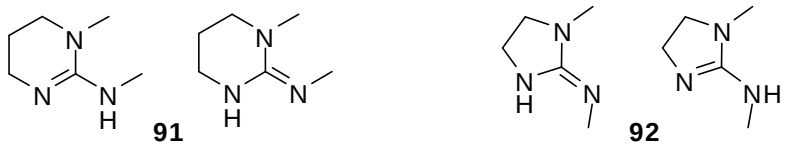
La substitution d'un atome d'azote par un atome de soufre (dans les structures bicycliques **100** et **101** et monocycliques **98** et **99**) réduit la délocalisation et donc le pK_a de ces catalyseurs (8 < pK_a < 11). De même, dans les structures bicycliques des molécules soufrées, aucun transfert de proton n'est possible. Les barrières d'énergie des états de transition de ces catalyseurs sont très élevées (> 20 Kcal/mole), par conséquent, leur réactivité est nulle vis-à-vis du cétoladéhyde.

En ce qui concerne les guanidines acycliques **96** et **97**, l'effet stérique causé par les groupements isopropyles et cyclohexyles dicte la direction de la liaison N-H (conformation *E-syn* adoptée, cf. figure 23). Celle-ci n'est plus dirigée vers la pince de la guanidine empêchant ainsi les transferts de proton dans les états de transition. Par conséquent, même si les valeurs de pK_a sont élevés (pK_a > 14), la réactivité de ces deux catalyseurs est nulle vis-à-vis du cétoladéhyde.

Dans le cas des guanidines monocycliques tri et tétrasubstituées **91-95**, la structure de la molécule n'est plus rigide, donc une rotation autour de la liaison C-N est possible et un mélange de rotamères pourrait exister dans le milieu.

Par exemple, pour les guanidines monocycliques tétrasubstituées **91** et **92**, la conformation la plus stable prédite par la méthode DFT, est celle où la double liaison est à l'extérieur du cycle, le NH et le groupement Me étant en position *syn* l'un par rapport à l'autre (Figure 25). Par conséquent, les orbitales frontières ne sont pas dirigées toutes les deux vers l'intérieur de la pince et donc le mécanisme de transfert de proton n'est pas efficace. La structure réactive est 1,4 Kcal/mole plus élevée en énergie que le rotamère stable dans le cas de la guanidine **91** et 3,6 Kcal/mole dans le cas de **92**. En comparant la réactivité des deux guanidines dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhyes, la réaction effectuée avec **91** permet une conversion de 59% en 24 h alors que celle effectuée avec **92** donne 12% de conversion après le même temps réactionnel.

Pour comprendre cette différence de réactivité, nous avons effectué une spectrométrie de RMN de ROESY pour voir s'il existe une interaction entre les deux groupements méthyles dans les deux guanidines. En effet, les analyses spectrométriques ont démontré que dans le cas de la guanidines **91**, les deux méthyles sont plutôt en position *syn* l'un par rapport à l'autre alors que pour la guanidine **92**, ils sont en *trans* (Schéma 49).



91 **92**

Les deux groupements méthyles en position *syn*

Les deux groupements méthyles en position *anti*

Schéma 49. Détermination de la position *syn* ou *trans* des groupements méthyles des guanidines **91** et **92** par spectrométrie RMN de ROESY.

Ces résultats sont en parfaite cohérence avec ceux obtenus expérimentalement et pourraient expliquer le manque de réactivité de la guanidine **92** dans la réaction d'aldolisation. En effet, mise à part la forte basicité de la guanidine **91** (pK_a > 14), le passage du rotamère stable à la structure réactive, dans le cas de **91**, ne requiert pas autant d'énergie que dans le cas de la guanidine **92**. C'est ainsi que, l'existence d'un équilibre de rotamères dans le milieu (rotamère stable + structure réactive) pourrait expliquer la conversion non totale du réactif de départ

(59% de conversion). Cependant, pour la guanidine **92**, il n'existerait dans le milieu que les rotamères dont les groupements méthyles sont en position *trans* (mis en évidence par la spectrométrie ROESY par RMN), d'autant plus que le passage à la structure réactive demande plus d'énergie (Figure 25). Ceci pourrait expliquer les barrières d'énergie des états de transition qui sont élevées (20,3 Kcal/mole) et sa faible réactivité comparée à la guanidine **91**.

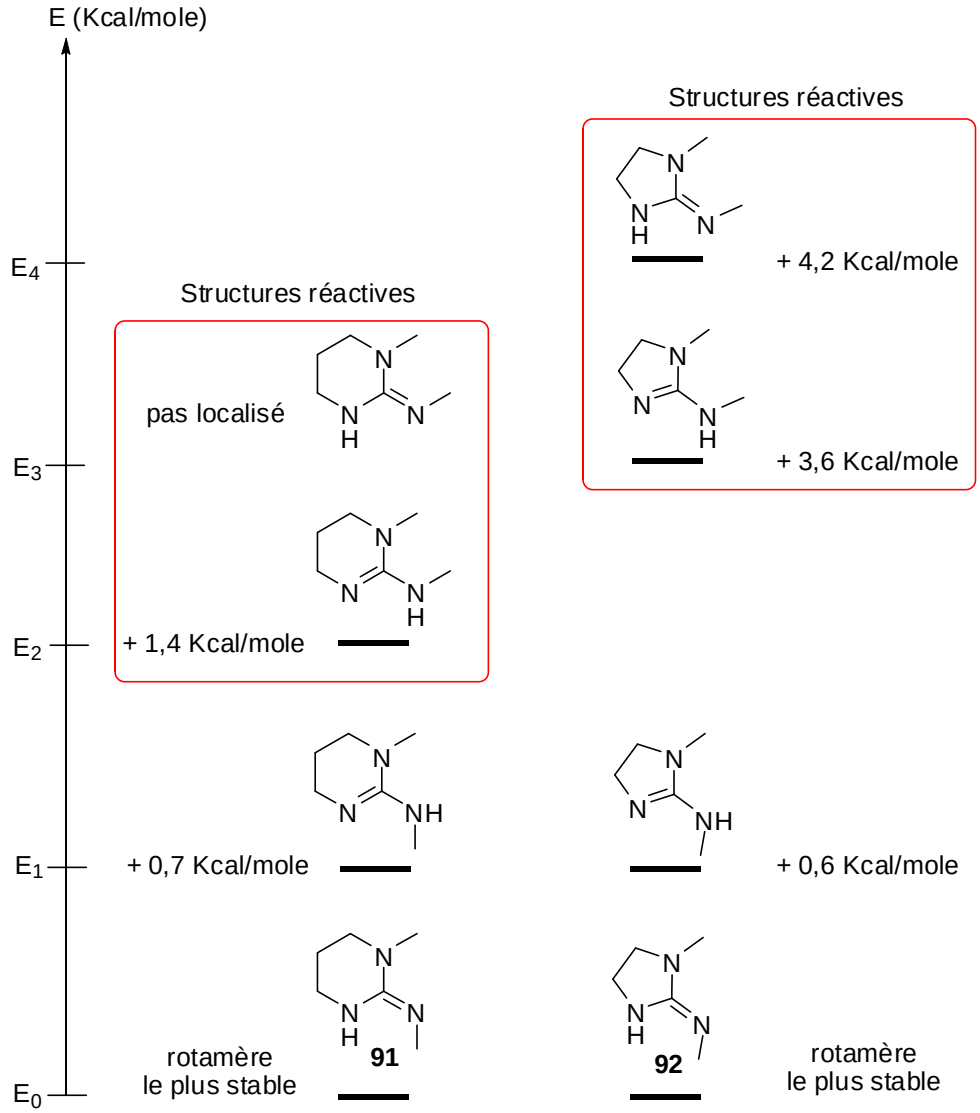


Figure 25. Profil énérgétique des différents rotamères des guanidines monocycliques tétrasubstituées **91** et **92**, énergies données en Kcal/mole; E_0 = état de basse énergie, E_1 = E_0+0,6 (ou 0,7) Kcal/mole, E_2 = E_0+1,4 Kcal/mole, E_3 = E_0+3,6 Kcal/mole, E_4 = E_0+4,2 Kcal/mole,

Finalement, dans le cas des guanidines monocycliques trisubstituées **93-95**, quelque soit le rotamère existant dans le milieu, le passage du rotamère stable au rotamère réactif ne requiert pas beaucoup d'énergie (Figure 26). Par conséquent, l'aldolisation intramoléculaire du cétoaldéhyde catalysée par ces guanidines est efficace.

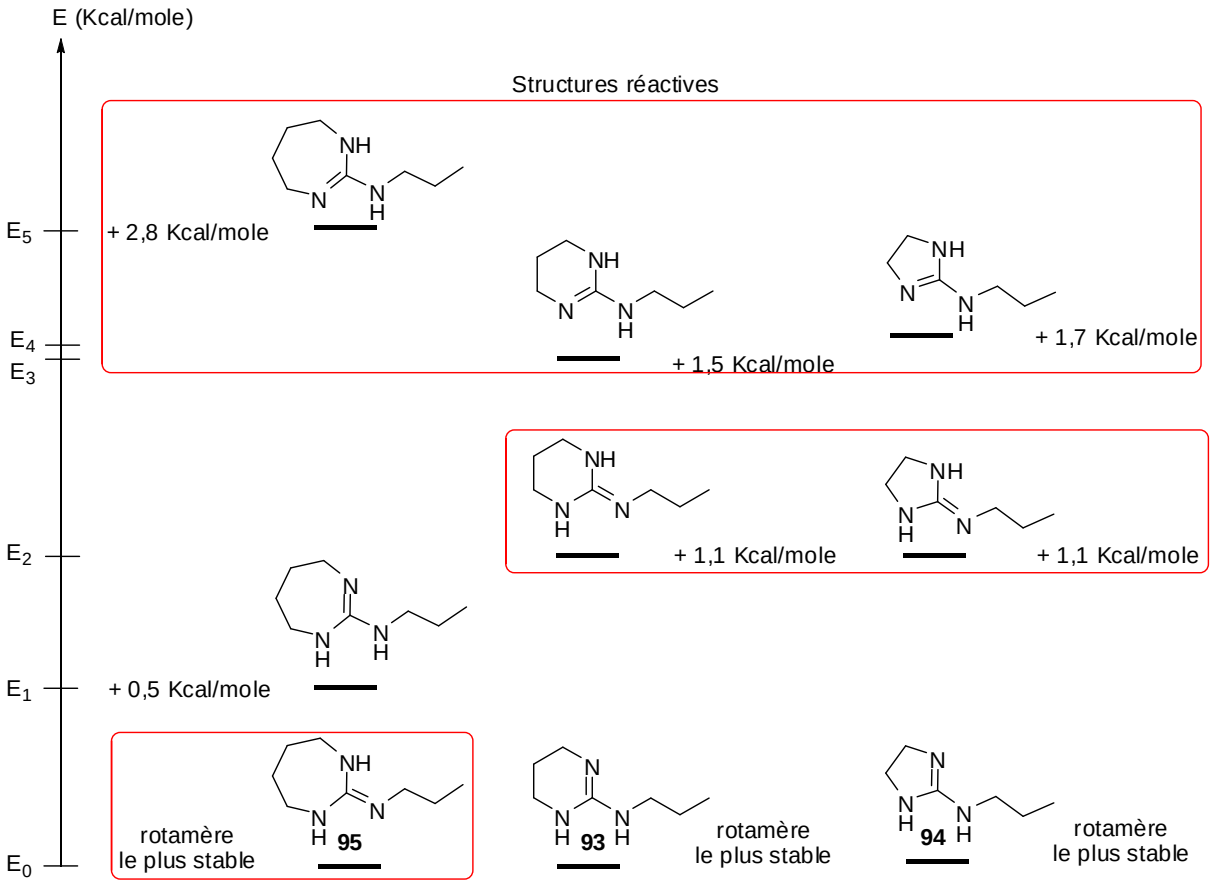


Figure 26. Profil énergétique des différents rotamères des guanidines monocycliques trisubstituées **93-95**, énergies données en Kcal/mole; E_0 = état de basse énergie, $E_1 = E_0+0,5$ Kcal/mole, $E_2 = E_0+1,1$ Kcal/mole, $E_3 = E_0+1,5$ Kcal/mole, $E_4 = E_0+1,7$ Kcal/mole, $E_5 = E_0+2,8$ Kcal/mole

Les guanidines **93** et **95** (pK_a > 14) ont quasiment la même réactivité vis-à-vis du cétoaldéhyde (85% de conversion en 2 h), alors que la guanidine **94** de basicité plus faible (pK_a = 12,3) est moins réactive (39% de conversion en 2 h).

IV. Conclusion sur l'étude de la relation entre la structure et la réactivité des guanidines

L'étude de la relation entre la structure et la réactivité de la famille des guanidines nous a permis d'identifier de nouveaux catalyseurs potentiels pour la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe et surtout d'expliquer leur efficacité dans la transformation. Des guanidines monocycliques trisubstituées **93**, **94** et **95** et d'autres structures bicycliques ont démontré leur efficacité dans cette transformation, avec des cinétiques réactionnelles différentes. Nous avons démontré qu'il existe une corrélation entre la valeur de pK_a de ces catalyseurs et leur activité dans l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes. Cependant, le pK_a n'explique pas à lui seul le mode d'action de ces guanidines mais plutôt le mécanisme de transfert de proton.

Suite à nos résultats et à la compréhension de la réactivité des guanidines dans l'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes, nous avons envisagé de développer des guanidines chirales pour la version asymétrique de la réaction.

V. Application des guanidines chirales à l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes

Nous avons envisagé dans un premier temps, la synthèse de guanidines monocycliques trisubstituées dont la chiralité pourrait être introduite par le biais d'une amine asymétrique lors de sa condensation sur l'intermédiaire thiourée (Schéma 50).

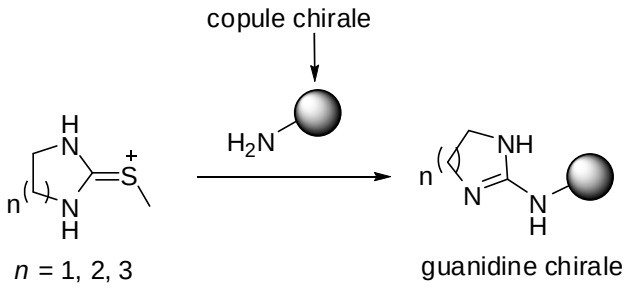


Schéma 50. Conception de guanidines monocycliques chirales

Dans ce but, nous avons alors synthétisé deux guanidines monocycliques **116** et **117** avec un cycle à sept chaînons (n = 2), suivant le schéma 51 illustré ci-dessous.

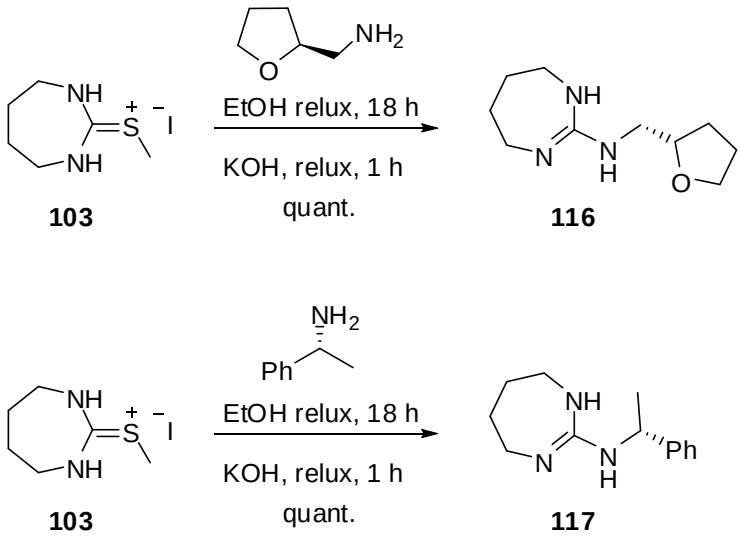


Schéma 51. Synthèse des guanidines monocycliques chirales **116** et **117**

En parallèle, nous avons également élaboré des guanidines chirales par une réaction de *N*-alkylation de la TBD par ouverture d'époxides chiraux (Schéma 52). Cette réaction décrite par Taylor et coll. a permis la formation de plusieurs catalyseurs asymétriques.[68] Cependant, le proton du groupement guanidine ayant été substitué par des groupements alkyles ou aryles, ces catalyseurs ne devraient pas être très réactifs (activité comparable à la MTBD, dérivé méthylé de la TBD). Nous avons néanmoins pensé que l'utilisation de ces catalyseurs en quantité stœchiométrique, permettrait d'effectuer la cyclisation du cétoaldéhyde.

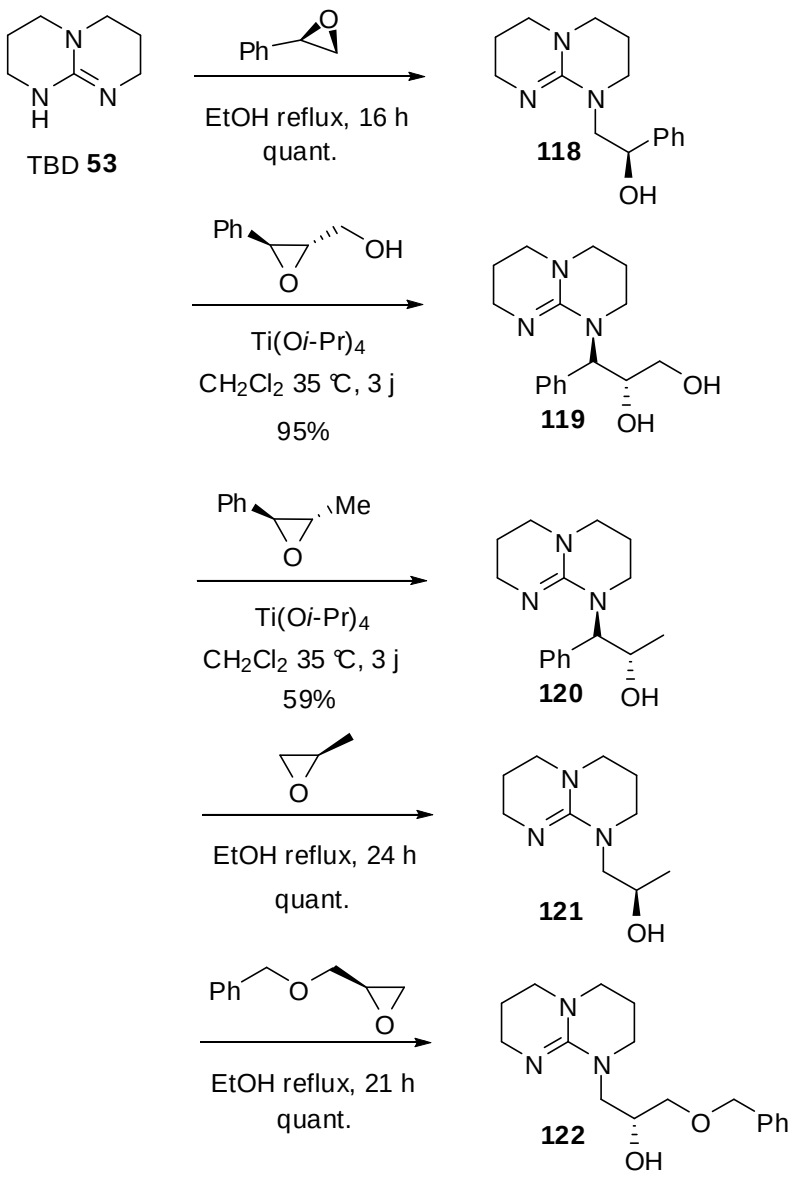
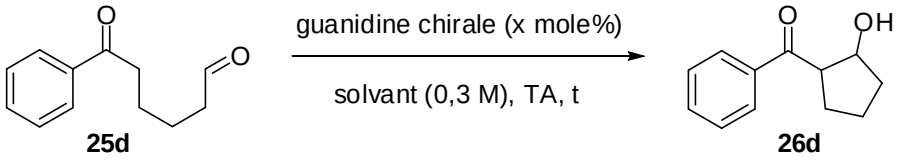


Schéma 52. Schéma de synthèse des guanidines bicycliques chirales, issues de la TBD

La réactivité des guanidines chirales ainsi obtenues a été testée par la suite dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe du cétoadéhyde **25d**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 14.

Tableau 14. Essais de cyclisation du cétoaldéhyde **25d** avec les guanidines chirales [a]



25d **26d**

entrée	guanidines (% en mole)	conditions	rendement (%) **26d** [b]	ee (%) *anti*/*syn* [c]
1	**116** (10%)	Toluène, $CHCl_3$, DMSO, 3h	quant.	0
2	**117** (10%)	Toluène, $CHCl_3$, DMSO, 3h	quant.	0
3	**118** (100%)	CH_2Cl_2, 48 h	52	0
4	**119** (100%)	CH_2Cl_2, 112 h	23	0
5	**120** (100%)	CH_2Cl_2, 112 h	50	0
6	**121** (100%)	CH_2Cl_2, 112 h	50	4/0
7	**122** (100%)	CH_2Cl_2, 48 h	63	0

[a] Le cétoaldéhyde **25d** présentant un groupement phényle chromophore a été utilisé afin de pouvoir déterminer l'excès énantiomérique par CLHP chirale; [b] Rendement isolé après purification; [c] l'excès énantiomérique a été déterminé sur le mélange *anti* et *syn*, par CLHP chirale, colonne AS, éluant: hexane/EtOH 90/10, débit: 1 ml/min

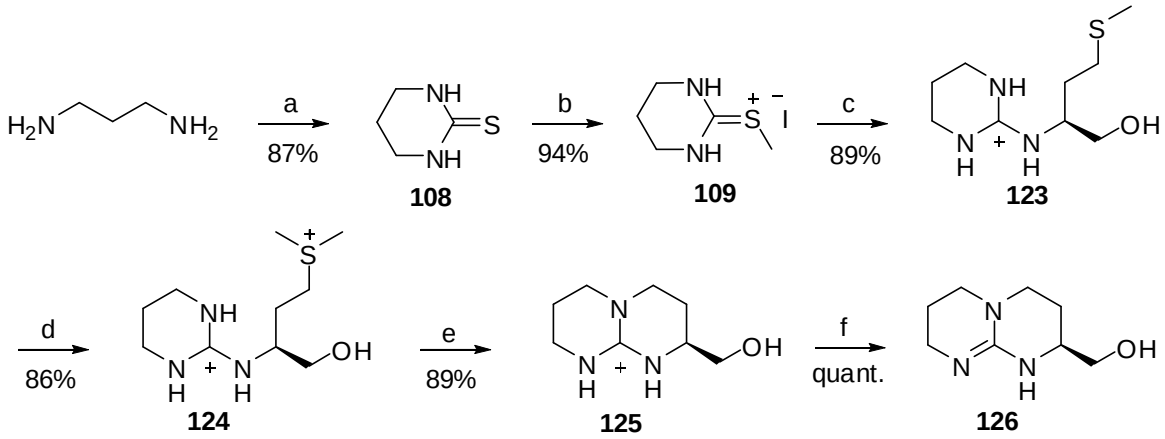
L'utilisation des catalyseurs **116** et **117** (10% en mole) a permis l'obtention du produit d'aldol **26d** comme mélange de deux diastéréoisomères *anti* et *syn*, d'une manière quantitative. Cependant, aucune induction asymétrique n'a été observée même lorsque la réaction a été effectuée dans différents solvants apolaires et polaires tels que le toluène, le chloroforme et le diméthylsulfoxide (Tableau 14, entrées 1 et 2). De même, l'utilisation des guanidines dérivées de la TBD en quantité stœchiométrique a permis la formation du produit d'aldol **26d** comme mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti*, avec des rendements modérés (23-63%). Cependant aucun excès énantiomérique significatif n'a été obtenu avec ces bases chirales (Tableau 14, entrées 3-7).

Suite à ces résultats peu satisfaisants, nous avons décidé de synthétiser deux dérivés de TBD chiraux mono et disubstitué avec des groupements chiraux en α et α' du groupement amidine (Figure 27).

Figure 27. Conception de dérivés de TBD asymétriques substitués par des groupements chiraux en positions α et α'

Du point de vue de la réactivité, ce type de catalyseur devrait permettre la formation du produit d'aldol **26d** quantitativement et chimiosélectivement. Cependant, pour obtenir un excès énantiomérique, nous avons pensé à varier les groupements en α et α' de l'amidine et étudier l'effet de substitution sur l'induction asymétrique.

Nous avons dans un premier temps tenté la synthèse du dérivé de la TBD chiral α monosubstitué, suivant la procédure décrite par Schmidtchen et coll.[57e] Quelques modifications expérimentales ont cependant été apportées lors de la synthèse (Schéma 53).

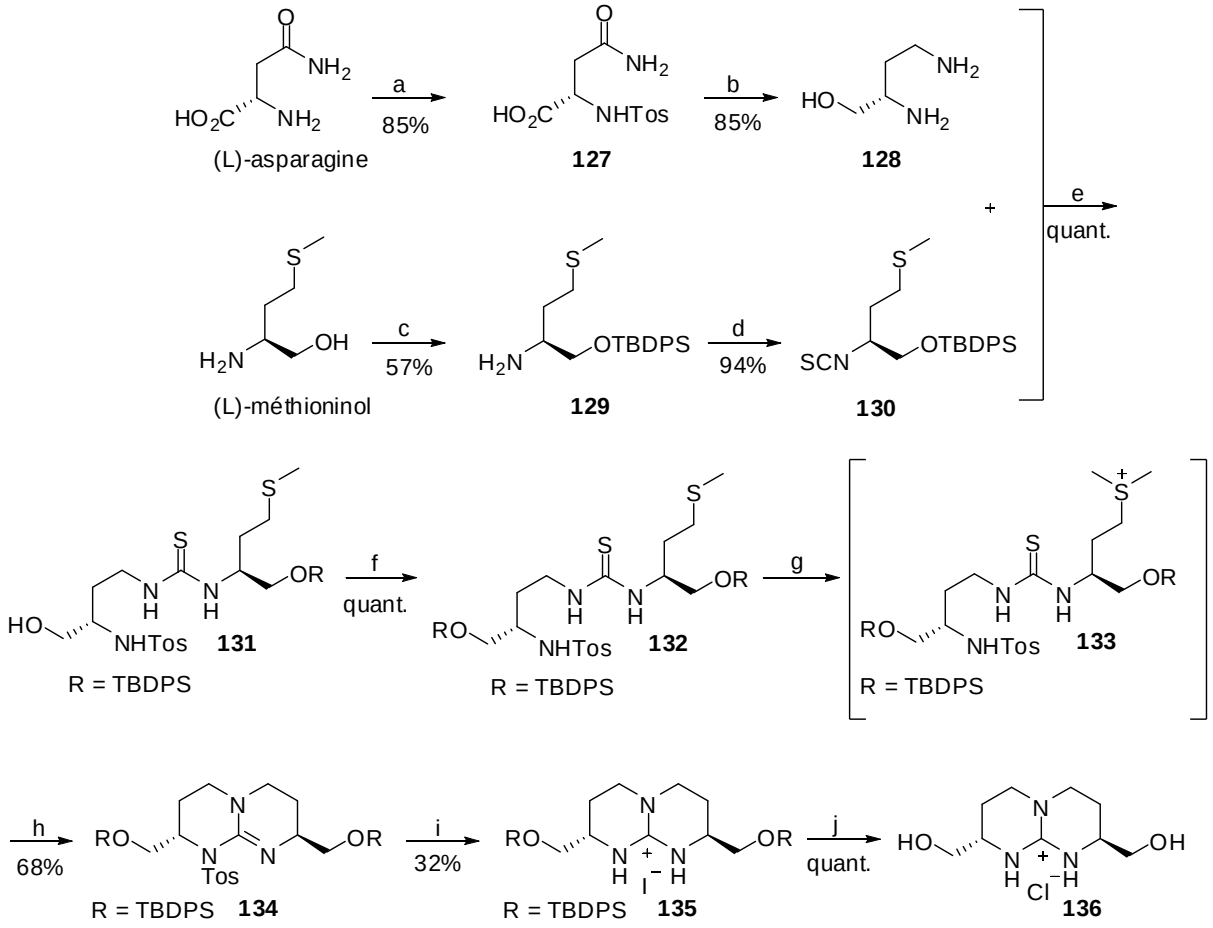


Conditions : a) CS_2, EtOH/ H_2O reflux, 18 h; b) MeI, EtOH reflux, 1 h 30; c) *L*-Méthioninol, EtOH reflux, 18 h; d) MeI, MeOH/H_2O, TA, 14 h; e) Na_2CO_3, H_2O reflux, 3 h; f) KOH, EtOH reflux, 1 h.

Schéma 53. Synthèse du dérivé de la TBD chiral **126** monosubstitué.

Une fois l'intermédiaire **109** formé, sa condensation avec l'aminoalcool *L*-méthioninol a permis d'introduire le troisième fragment azoté. Cependant, le brut réactionnel du composé **123** a été difficile à purifier par cristallisation. La protection de l'alcool avec un groupement silylé (TBDPS) n'a pas permis l'isolation du produit pur comme décrit dans la littérature. Nous avons donc décidé de poursuivre l'étape suivante sans purification malgré la présence

d'impuretés minoritaires dans le milieu. L'intermédiaire **124** n'a pas été isolé mais directement utilisé dans l'étape de cyclisation pour former le guanidinium **125** contaminé avec 10% d'impureté. L'isolement de la molécule finale **126** pure n'a pas été possible avec les moyens de purifications traditionnels. Elle se dégradait sur les colonnes chromatographiques d'alumine ou de silice et donc aucune fraction pure n'a pu être obtenue à la sortie des colonnes. Nous avons quand même utilisé la guanidine **126** (avec 10% d'impureté) comme catalyseur dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire afin de voir si ce dernier permet la formation du produit d'aldol.



Conditions : a) TosCl, acétone 45 °C, NaOH 1N, 5 h; b) $LiBH_4$, TMSCl, THF 0 °C (30 min) puis TA, 1 h 30; c) TBDPSCl, imidazole, CH_3CN, TA, 18 h; d) Thiophosgène, Na_2CO_3, H_2O/CH_2Cl_2, TA, 3 h; e) CH_3CN 35 °C (3 h), TA, 18 h; f) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2, TA, 2 h; g) CF_3SO_2Me, DIPEA, CH_2Cl_2, TA, 2 h; h) DIPEA, CH_2Cl_2 reflux 18 h; i) Al/Hg, THF/H_2O, TA, 4 h puis NaOH 4N et NH_4I; j) Et_3NHCl, F^- supporté, THF, TA, 18 h.

Schéma 54. Synthèse des guanidiniums chiraux disubstitués **135** et **136**

La TBD chirale disubstituée a été synthétisée dans un deuxième temps suivant la procédure de Schimdtchen et coll décrite en 12 étapes.[57c] Malgré l'absence de tout processus de purification par colonne chromatographique, cette synthèse s'est avérée plus satisfaisante et facile à reproduire que la première. Les guanidines finales **135** et **136** ont été isolées pures (Schéma 54).

La chiralité de la guanidine disubstituée a été introduite dès le départ à partir du *L*-méthioninol et de la *L*-asparagine. L'étape de détosylation pour obtenir le guanidinium **135** doit s'effectuer essentiellement dans des conditions neutres parce qu'un milieu acide affectera le groupement silylé alors qu'un milieu basique dégradera le groupement amidine. Cette déprotection a été obtenue grâce à l'amalgame d'aluminium suivant la procédure décrite par Kemp.[69] Finalement, une étape de recristallisation du brut réactionnel contenant **135**, dans l'acétonitrile à -20 °C a permis d'obtenir le guanidinium iodé **135** sous forme de solide blanc pur. L'étape de déprotection a été quantitative, par contre le rendement de la recristallisation était modéré (32%).

La déprotection du guanidinium iodé **135** avec du fluorure supporté sur polymère a permis la formation du produit **136** quantitativement mais contaminé avec du chlorure de triéthylamine.[70] L'obtention des guanidines **137** et **138** neutres à partir des composés guanidiniums a été possible par extraction avec NaOH 4 N dans un mélange éther/THF (Schéma 55).

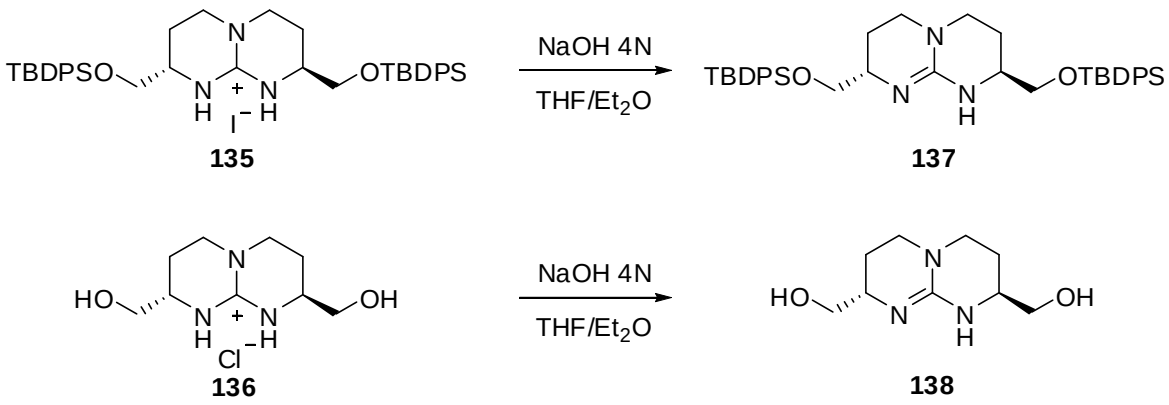
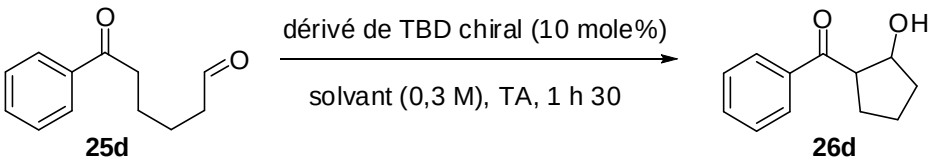


Schéma 55. Synthèse des guanidines chirales neutres **137** et **138**

Ainsi, la réactivité des trois guanidines chirales **126**, **137** et **138** ainsi synthétisées a été testée dans l'aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **25d**, dans plusieurs solvants, à température ambiante. Les résultats de cette cyclisation sont rapportés dans le tableau 15.

Tableau 15. Essais de cyclisation du cétoladéhyde **25d** avec les dérivés de TBD chiraux [a]



25d **26d**

entrée	TBD chirales	solvant	*anti*/*syn* **26d** [b]	ee *anti*/*syn* (%) [c]
1	**126**	THF	-	0
2	**137**	Toluène	47/53	12/2
3	**137**	CH_2Cl_2	53/47	5/3
4	**137**	$CHCl_3$	46/54	7/3
5	**137**	THF	43/57	22/6
6	**137**	Et_2O	69/31	12/1
7	**137**	Dioxane	43/57	22/4
8	**137**	AcOEt	52/48	16/3
9	**137**	CH_3CN	67/33	2/2
10	**137**	DMSO	72/28	2/1
11	**137**	EtOH	85/15	0/6
12	**138**	$CHCl_3$	*n.d* [d]	0
13	**138**	CH_3CN	*n.d*	0
14	**138**	DMSO	*n.d*	0
15	**138**	THF/H_2O	*n.d*	0

[a] Le cétoaldéhyde **25d** présentant un groupement phényle chromophore a été utilisé afin de pouvoir déterminer l'excès énantiomérique par CLHP chirale; [b] Rapport diastéréoisomérique a été déterminé par CLHP; [c] l'excès énantiomérique a été déterminé sur le mélange *anti* et *syn*, par CLHP chirale, colonne AS, éluant: hexane/*i*PrOH 98/2, débit: 1,5 ml/min pour **138** et 0,5 ml/min pour **139**; [d] non déterminé

L'utilisation de la guanidine **126** comme catalyseur dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire du cétoaldéhyde **25d** n'a pas abouti à la formation du produit d'aldol **26d**. Le réactif de départ a été récupéré majoritairement (Tableau 15, entrée 1). Par contre, la réaction effectuée avec la TBD chirale **137** a donné le produit cyclisé quantitativement et chimiosélectivement comme mélange de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* de rapport compris entre 43/57 et 85/15, suivant le solvant utilisé. Cependant, le meilleur excès

énantiomérique obtenu a été dans le THF et le dioxane (22% pour *anti*) (Tableau 15, entrées 5 et 7). L'induction asymétrique dans le diastéréoisomère *syn* n'a jamais excédé les 6%. Finalement, l'utilisation de la guanidine chirale déprotégée **138** a permis l'obtention quantitative du produit cyclisé **26d** mais aucun excès énantiomérique n'a été observé même en variant la nature du solvant de la réaction (Tableau 15, entrées 12-15).

Nous n'avons pas réussi à induire une bonne énantiosélectivité dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire catalysée par les TBD chirales **126**, **137** et **138**. Cependant, l'obtention de 22% d'excès énantiomérique dans le diastéréoisomère *anti* a été un résultat préliminaire encourageant et prometteur pour la poursuite de la conception d'autres TBD chirales. La synthèse d'une TBD substituée en α avec des groupements pouvant établir des liaisons hydrogènes supplémentaires avec la fonction aldéhyde du cétoaldéhyde pourrait ainsi privilégier une face pour la condensation et donc induire une meilleure énantiosélectivité.

Faute de temps, nous n'avons pas pu optimiser davantage ces transformations chirales.

VI. Conclusion

Nous avons mis au point une méthodologie générale et chimiosélective de l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes catalysée par les guanidines qui permet d'aboutir à des cétocyclopentanols et des cétocyclohexanols avec de très bons rendements.

Cette étude a permis d'identifier pour la première fois l'activité organocatalytique des guanidines dans cette transformation. L'originalité de la méthode réside dans le contrôle de la chimiosélectivité et surtout en l'absence d'élimination d'une molécule d'eau du cétol ce qui représentait la principale limitation de toutes les méthodes décrites à ce jour.

En effet, plusieurs bases organiques et minérales généralement utilisées pour l'aldolisation, ainsi que des acides protiques et de Lewis ont été testés sur un cétoaldéhyde modèle **25** (R = Me, *n* = 1), sans succès. Seules les guanidines connues comme étant des superbases et des catalyseurs bifonctionnels se sont révélées efficaces pour cette réaction. Plus particulièrement, la 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD) a permis de catalyser (8% en mole) cette cyclisation de manière chimiosélective et les cétols ont été obtenus avec des rendements compris entre 60 et 93%.

De même, une librairie d'une quinzaine de guanidines (bicycliques, monocycliques et acycliques) a été synthétisée et l'activité catalytique a été évaluée dans la réaction d'aldolisation des cétoaldéhydes.

Une étude approfondie du mécanisme de la réaction d'aldolisation intramoléculaire, menée en collaboration avec le Prof. F. Himo (Université de Stockholm) pour les calculs théoriques et avec le Prof. B. Spiess (Université de Strasbourg) pour la détermination des pK_a par potentiométrie et par spectrométrie RMN du ^{1}H, a permis d'expliquer d'une part, la différence de réactivité des guanidines en fonction de leur structure et d'autre part, la chimiosélectivité de cette transformation. Le mécanisme le plus rationnel proposé est basé sur les propriétés acido-basiques de la TBD ce qui est en accord avec les calculs théoriques réalisés. Nous avons démontré qu'il est existe une corrélation entre le pK_a des catalyseurs étudiés et leur réactivité dans l'aldolisation intramoléculaire. Cependant, la structure des guanidines (effet de la taille du cycle, des substitutions sur les atomes d'azotes, effet stérique et transfert de proton) joue également un rôle très important dans la détermination de leur réactivité vis-à-vis du cétoladéhyde.

Suite à ces nouveaux résultats, l'étude de la réaction en version asymétrique en utilisant des guanidines chirales a conduit à des excès énantiomériques prometteurs de 22%. La conception de nouvelles guanidines chirales avec des groupements pouvant effectuer des liaisons hydrogènes supplémentaires est en cours au laboratoire, pour l'amélioration de l'induction asymétrique de l'aldolisation.

Par la suite, nous avons mené en parallèle des études visant à appliquer l'aldolisation à la synthèse totale de la Nigellamine A. L'étape clé de cette synthèse est une cyclisation intramoléculaire chimiosélective et asymétrique d'un cétoaldéhyde acyclique fonctionnalisé pour aboutir à l'intermédiaire clé : le cétocyclopentanol chiral.

Dans le troisième chapitre de ce manuscrit, nous avons validé dans un premier temps la faisabilité de cette réaction avec un substrat modèle fonctionnalisé proche de celui de l'intermédiaire clé nécessaire à la synthèse de la Nigellamine A et dans un deuxième temps, nous avons synthétisé notre intermédiaire clé afin de valider notre méthodologie.

[1] a) Yamada, Y.M.A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871; b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y.M.A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4168; c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539; d) Trost, B.M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003; e) Trost, B.M.; Silcoff, E.R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497; f) Nakagawa, M.; Nakao, H.; Watanabe, K.-I. *Chem. Lett.* **1985**, 391; g) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2569; h) Trost, B.M.; Ito, H.; Silcoff, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367; i) Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2000**, *25*, 4011-4012

[2] a) Yamada, Y.M.A.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5561; b) Suzuki, T.; Yamagiwa, N.; Matsuo, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4669; c) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459; d) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moli, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466; e) Yoshikawa, N.; Susuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2556; f) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.

[3] Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2891

[4] Itigaki, N.; Kimura, M.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4185-4188

[5] a) Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; b) Austin, J.F.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *7*, 1172-1173

[6] Mangion, I.K.; Northrup, A.B.; MacMillan, D.W.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722-6724

[7] a) Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666-8669; b) Chen, J.-R.; An, X.-L.; Wang, X.-F.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006-6009; c) Zhou, J.; Wakchaure, V.; Kraft, P.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7656-7658.

[8] a) Conard, C.R.; Dolliver, M.A. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 167; b) Leuck, J.G.; Cejka, L. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, **1944**, 283; c) Kohler, E.P.; Chadwell, H.M. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, **1944**, 78; d) Kabas, G. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1213; d) Grignard, V.; Vesterman, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 425; e) Weizmann, C.; Garrard, S.F. *J. Chem. Soc.* **1920**, *117*, 324; f) Sanz, J.F.; Oviedo, J.; Marquez, A.; Odriozola, J.A.; Montes, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 506; g) Zhang, G.; Hattori, H.; Tanabe, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1989**, *62*, 2070; h) Tanabe, K.; Zhang, G.; Hattori, H. *Appl. Catalysis* **1989**, *48*, 63; i) Zhang, G.; Hattori, H.; Tanabe, K. *Appl. Catalysis* **1988**, *36*, 189; j) Claisen, L.; Claparède, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 349; k) Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129; l) Häusermann, M. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1482

[9] Ishikawa, T.; Kumamoto, T. *Synthesis* **2006**, 737-752

[10] Revues sur les guanidines chirales comme organocatalyseurs bifonctionnels dans les réactions organiques énantiosélectives: a) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, 488-507 ; b) Coles, M.P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659-3676

[11] a) Boyle, P.H.; Convery, M.A.; Davis, A.P.; Hosken, G.D.; Murray, B.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 239-242; b) Van Aken, E.; Wynberg, H.; Van Bolhuis, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 629-630

[12] Chinchilla, R.; Najera, C.; Sanjez-Agullo, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1393-1402

[13] Ma, D.; Pan, Q.; Han, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9401-9403

[14] a) Howard-Jones, A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1039-1041; b) Allingham, M.T.; Howard-Jones A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A.; Caulkett, P.W.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677-8680.

[15] a) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643-1648; b) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T. Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 144-146; c) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894-2897; d) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1150-1160; e) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1623-1626

[16] Almasi, D.; Alonso, A.D.; Najera, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365

[17] Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713-719

[18] Pan, Q.-B.; Ma, D.-W. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 793-796

[19] a) Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.* **2001**, 245-246; b) Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 133-141.

[20] Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454-1455

[21] Linton, B.R.; Reutershan, M.H.; Aderman, C.M.; Richardson, E.A.; Brownell, K.R.; Ashley, C.W.; Evans, C.A.; Miller, S.J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1993-1997

[22] Shen, J.; Nguyen, T.T.; Goh, Y.-P.; Ye, W.; Fu, X.; Xu, J.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692-13693

[23] Ye, W.; Xu, J.; Tan, C.-T.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6875-6878

[24] a) Ye, W.; Leow, D.; Goh, S.L.M.; Tan, C.-T.; Chian, C.-H.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007-1010; b) Jiang, Z.; Ye, W.; Yang, Y.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2345-2351; c) Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S.L.M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454-2458

[25] a) Alcazar, V.; Moran, J.R.; De Mendoza, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3941-3944 ; b) Nagasawa, K. ; Georgieva, A. ; Takahashi, H.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8959-8964; c) Martin-Portugues, M.; Alcazar, V.; Prados, P; De Mendoza, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2951-2955

[26] a) Jiang, Z.; Zhang, Y.; Ye, W.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 51-54; b) Fu, X.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2007**, 5058-5060; c) Terada, M.; Ikehara, T.; Ube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14112-14113

[27] Saito, N.; Ryoda, A.; Nakanishi, W.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2759-2766.

[28] Iyer, M.S; Gigstad, K.M.; Namdev, N.D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.

[29] Corey, E.J.; Grogan, M.J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160

[30] Li, J.; Jiang, W.-Y.; Han, K.-L.; He, G.-Z.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8786-8789

[31] Pour des revues récentes sur les guanidines: a) Coles, M.P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659-3676; b) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 488-507

[32] Leow, D.; Lin, S.; Chittimala, S.K.; Fu, X.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5641-5645

[33] Terada, M.; Nakano, M.; Ube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16044-16045

[34] a) Genski, T.; Macdonald, G. ; Wei, X. ; Lewis, N.; Taylor, R.J.K. *ARKIVOC* **2000**, 266-273; b) McManus, J.C.; Carey, J.S.; Taylor, R.J.K. *Synlett* **2003**, 365-368; c) McManus, J.C.; Genski, T.; Carey, J.S.; Taylor, R.J.K. *Synlett* **2003**, 369-371

[35] Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5613-5615

[36] Isobe, T.; Fukuda, K.; Araki, Y.; Ishikawa, T. *Chem. Commun.* **2001**, 243-244

[37] Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834

[38] Hjelmencrantz, A.; Berg, U. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3585-3594

[39] Uyeda, C.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228-9229

[40] Likhar, P.R.; Roy, S.; Roy, M.; Subhas, M.S.; Kantam, L. *Synlett* **2008**, *9*, 1283-1286

[41] Srivastava, R. *J. Mol. Catal. A : Chemical* **2007**, *264*, 146-152

[42] a) Zhu, A.; Jiang, T.; Han, B.; Huang, J.; Zhang, J.; Ma, X. *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 736-740; b) Zhu, A.; Jiang, T. ; Wang, D.; Han, B.; Liu, L.; Huang, J.; Zhang, J.; Sun, D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 514-517

[43] Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vittoriani, C.; Vaccaro, L. *Chem. Commun.* **2004**, 2756-2757

[44] Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1020.

[45] a) Ye, W.; Xu, J.; Tan, C.-T.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6875; b) Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Mazzali, A.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Roberti, M.; Invidiata, F.P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3765; c) Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1607; d) Schuchardt, U.F.; Vargas, R.M.; Gelbard, G.J. *J. Mol. Catal. A* **1995**, *99*, 65; e) LePerchec, P.; Baudry, R.; Alvarez, F. U. S. Patent 6 646 103B1, **2003**.

[46] Pratt, R.C.; Lohmeijer, B.G.G.; Long, D.A.; Waymouth, M.; Hedrick, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556-4557

[47] Sabot, C.; Kanduluru, A.K.; Meunier, S.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3863-3866

[48] L'étude de la réaction d'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD ainsi que la proposition du mécanisme ont fait l'objet d'une publication: Ghobril, C.; Sabot, C.; Mioskowski, C.; Baati, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4104-4108

[49] a) Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156-15157; b) Baik, T.-G., Luis, A.L.; Wang, L.-C.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5112-5113

[50] a) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F.R.; Cheong, P.H.-Y.; Houk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569; b) Hammar, P.; Cordova, A.; Himo, F. *Tetrahedron Asym.* **2008**, *19*, 1617-1621; c) Bassan, A.; Zou, W.; Reyes, E.; Himo, F.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028-7032; d) Zhang, X.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9712-9716; e) Clemente, F.R.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294-11302; f) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K.N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 16-17.

[51] Lee, D. ; Kim, K. ; Lee, B.S.; Lee, I.; Lee, B.C. *J. Comp. Chem.* **1997**, *18*, 56-69

[52] a) Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734; b) Baldwin, J.E.; Lusch, M.J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939-2947

[53] Johnson, C.S. *Prog. Nucl. Mag. Res. Spect.* **1999**, *34***,** 203-256

[54] Dove, A.P.; Pratt, R.C.; Lohmeijer, B.G.G.; Waymouth, R.M.; Hedrick, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749-6754

[55] Simon, L.; Goodman, J.M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9656-9662

[56] Pratt, R.; Lohmeijer, B.G.G.; Long, D.A.; Waymouth, R.M.; Hedrick, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556-4557

[57] a) Echavarren, A.; Galan, A.; de Mendoza, J.; Salmeron, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685-693; b) Gleich, A.; Schmidtchen, F.P. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 907-915; c) Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749-3755; d) Schmidtchen, F.P.; Oswald, H.; Schummer, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 539-543; e) Metzger, A.; Peschke, W.; Schmidtchen, F.P. *Synthesis* **1995**, 566-570; f) Howard-Jones, A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A.; Caulkett, P.W.R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1039-1041; g) Allingham, M.T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A.; Caulkett, P.W.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677-8680; h) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 187-192; i) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Takahashi, H.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8959-8964; j) Davis, A.P.; Dempsey, K.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *11*, 2829-2840

[58] Cotton, F.A.; Murillo, C.A.; Wang, X.; Wilkinson, C.C. *Dalton Trans.* **2006**, 4623-4631

[59] Cotton, F.A.; Murillo, C.A.; Wang, X.; Wilkinson, C.C. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5493-5500

[60] Houghten, R.A.; Simpson, R.A.; Hanson, R.N.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *25*, 4536-4543

[61] Thomas, E.W.; Nishizawa, E.E.; Zimmermann, D.C.; Williams, D.J. *J. Med. Chem.* **1989**, *1*, 228-236

[62] Kim, T.H.; Cha, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3125-3128

[63] Birman, V.B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* **2007**, *1*, 37-40

[64] Rived, F.; Canals, I.; Bosch, E.; Rosés, M. *Anal. Chim. Act.* **2001**, *439*, 315-333

[65] Frassineti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M.S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374-382

[66] Coles, M.P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659-3676

[67] a) Maksic, Z.B.; Kovacevic, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2623-2629; b) Coles, M.P.; Hitchcock, P.B. *Organometallics* **2003**, *22*, 5201-5211; c) Khalaf, M.S.; Coles, M.P.; Hitchcock, P.B. *Dalton Trans.* **2008**, 4288-4295.

[68] Genski, T.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lexwis, N.; Taylor, R.J.K. *ARKIVOC* **2000**, 266-273

[69] a) Arzeno, H.B.; Kemp, D.S. *Synthesis* **1988**, 32-36; b) Keck, G.E.; Fleming, S.; Nickell, D.; Weider, P. *Synth. Comm.* **1979**, *4*, 281-286

[70] Jadhav, V.D.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1077-1087

- Chapitre III -

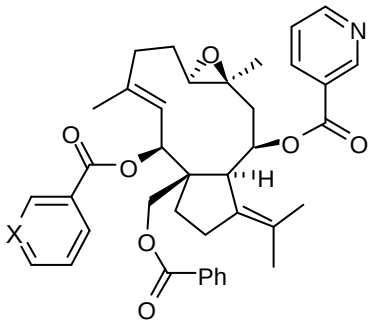
Vers la synthèse totale de la Nigellamine A

I. Introduction

La médecine traditionnelle tire parti depuis très longtemps des molécules que la nature produit. C'est ainsi que les graines de la *Nigella Sativa* ou cumin noir (Figure 1, a), sont utilisées depuis plusieurs centaines d'années au moyen-orient, au nord de l'Afrique et en Asie pour le traitement de l'asthme, la flatulence, la polio, les calculs rénaux et les douleurs abdominales.[1]

Ces graines comportent une multitude de principes actifs dont un alcaloïde diterpénique, la Nigellamine A (Figure 1, b), qui fut extraite (taux d'extraction : 0,017%) et caractérisée pour la première fois par le groupe de Yoshikawa, en 2004.[2]

(a)



Nigellamine A A_1: X = CH
A_2: X = N

(b)

Figure 1. a) *Nigella Sativa*; b) Structure de la Nigellamine A_1 et A_2.

L'effet de la Nigellamine A sur les triglycérides stockés dans les hépatocytes des souris a été examiné.[2] La Nigellamine A_1 (% d'inhibition à 0,1 µM : 64 ± 4) a démontré une activité hypolipidémique équivalente à celle du clofibrate (64 ± 5 %), principe actif du médicament LIPAVLON, utilisé pour réduire le taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

A l'heure actuelle, les mécanismes d'action du produit naturel avec les différentes cibles biologiques ne sont pas connus et de nombreuses études détaillées restent à faire. Ainsi, dans le but de disposer d'une quantité de matière importante pour la réalisation des études

biochimiques, la synthèse totale de ce principe actif et de ses analogues représente un challenge scientifique important. C'est pourquoi notre laboratoire s'est intéressé à ce composé. Cette synthèse totale, d'après notre analyse rétrosynthétique, permettra d'appliquer la nouvelle méthodologie mise au point. Ce point sera discuté en détail dans la suite de ce chapitre après une présentation des travaux antérieurs réalisés.

II. Travaux antérieurs réalisés dans le cadre de la synthèse de la Nigellamine A.

Jusqu'à aujourd'hui, une seule synthèse énantiosélective de la Nigellamine A_2 a été publiée par le groupe de Ready, en 2006 (Schéma 1).[3] La lactone **I** a été utilisée comme produit de départ. Ce réactif, après une série de réactions d'alkylation, de protection et de déprotection, est transformé en ester allylique **IV** (6 étapes, 37%), dans lequel le groupement nucléophile malonate ainsi que le futur groupement partant OCO*i*-Pr sont installés. Une cyclisation énantiosélective catalysée par un complexe de Pd(phosphinooxazoline) qui représente l'étape clé de la synthèse, permet la formation du diène **VI** comme produit exclusif avec 95% d'excès énantiomérique. Une iodolactonisation de cet intermédiaire différencie les deux carbonyles et installe le groupement hydroxyle avec une très bonne diastéréosélectivité (r.d. 10:1). Une réaction d'alkynylation radicalaire de Fuchs utilisant la triflone,[4] suivie d'une désilylation, d'une réduction, d'une carbométallation suivie d'une iodation[5] et finalement d'une protection de diol, permet d'obtenir l'iodure de vinyle sylilé **IX** (4 étapes, 46%). L'incorporation de la chaîne de carbone restante est effectuée par un couplage avec un réactif de zinc alkylé **X** suivi d'une seconde séquence d'alumination méthylée/iodation. La formation du macrocycle est effectuée par une cyclisation de Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'iodure de vinyle et la fonction aldéhyde obtenue par oxydation avec la PCC de l'intermédiaire **XI**.[6] Cependant, le nouveau groupement hydroxyle introduit possède la mauvaise stéréochimie relative. Pour cela, une oxydation par le réactif Dess Martin, suivie d'une réduction par un mélange 1:1 d'hydrure d'isobutylaluminium et de *tert*-BuLi produit l'alcool allylique avec la bonne stéréochimie que celle de l'énantiomère de la Nigellamine A_2. Une ouverture réductive de la lactone suivie d'une acylation sélective de l'alcool primaire permet d'obtenir l'intermédiaire **XIII** pour l'étape d'époxydation. L'utilisation du catalyseur de Shi **XIV** et de l'oxone ont permis une oxydation régio- et stéréosélective et la formation de l'époxyde comme produit majoritaire.[7]

Finalement, l'acétylation des deux alcools secondaires avec l'acide nicotinique donne l'énantiomère de la Nigellamine A_2. La synthèse du produit naturel, la Nigellamine A_2 est effectuée à partir de l'énantiomère de l'intermédiaire **VI** suivant le même schéma réactionnel. Cette voie de synthèse permet la formation des deux énantiomères de la Nigellamine A_2 en 25 étapes avec un rendement global de 0,07% à partir du composé I.

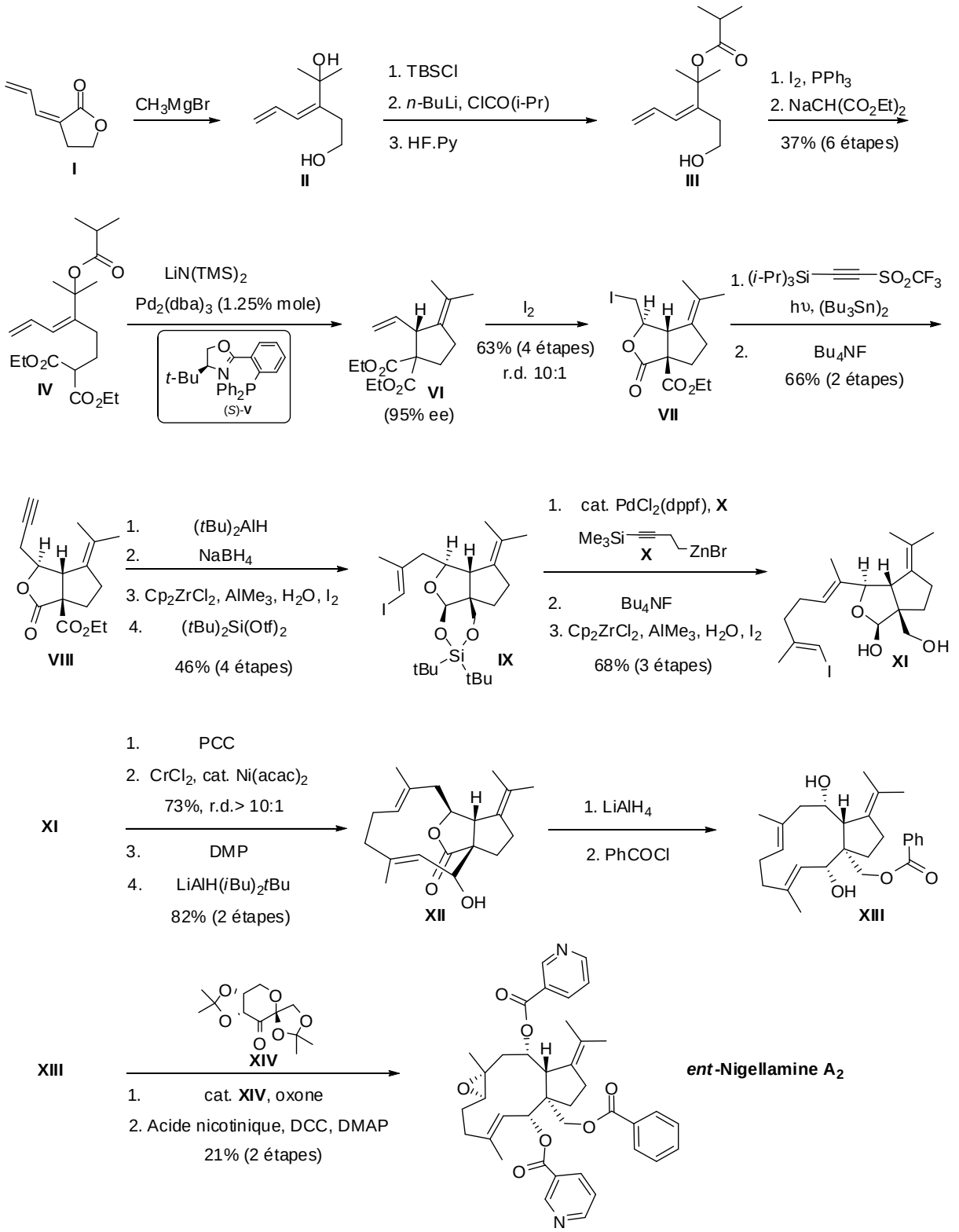


Schéma 1. Synthèse totale de l'énantiomère de la Nigellamine A_2 décrite par Ready en 2006

L'un des problèmes majeurs de cette première synthèse est le fait qu'elle est réalisée de façon linéaire. Elle offre peu de possibilité de préparation d'analogues nécessaires aux études de structure et de réactivité à envisager.

III. Rétrosynthèse envisagée.

Chronologiquement, lorsque nous avons démarré la synthèse totale de la Nigellamine A, aucune synthèse de cette molécule n'avait encore été décrite dans la littérature.

Le choix d'une voie de synthèse est délicat, car trois années de thèse vont dépendre d'une prise de décision concernant la meilleure stratégie à suivre, ou du moins celle qui nous semble la meilleure. Afin d'être sélectionnée, la synthèse considérée devait remplir plusieurs critères.

L'introduction de la chiralité dans la molécule d'une manière originale ainsi que la flexibilité de la synthèse à grande échelle sont également des critères cruciaux pour atteindre notre objectif.

La stratégie que nous avons choisie repose sur une aldolisation intramoléculaire directe et asymétrique d'un cétoaldéhyde acyclique fonctionnalisé **44** comme étape clé. Cette transformation permettrait la formation du cétol chiral **45**, d'une manière énantio- et chimiosélective (Schéma 2).

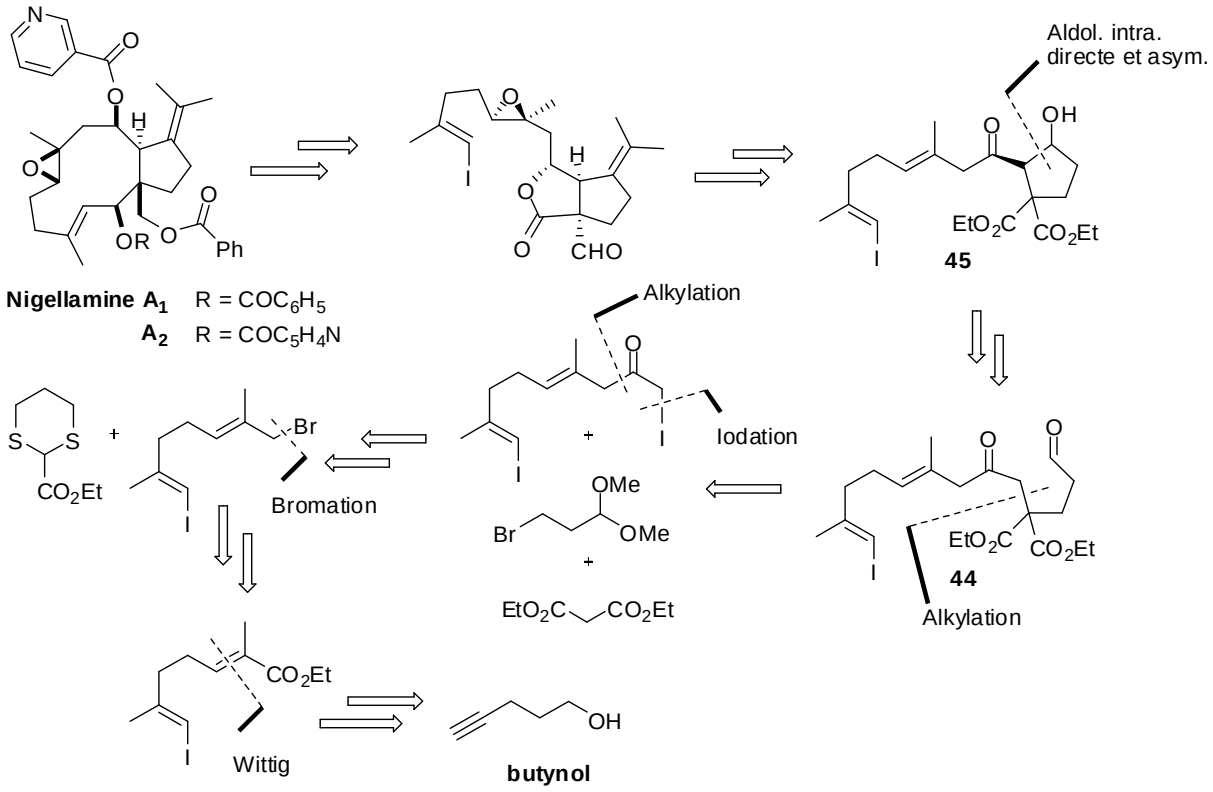


Schéma 2. Rétrosynthèse envisagée de la Nigellamine A

La validation de l'étape clé par le biais de la méthodologie de cyclisation mise au point avec la TBD représente une bonne stratégie pour la construction directe du cycle à cinq chaînons fonctionnalisé qui nous permettra d'aboutir à la Nigellamine A. L'utilisation de cétoaldéhydes fonctionnalisés tels que **44** permettrait d'étendre davantage la méthodologie mise au point et de développer une synthèse totale asymétrique.

Le cétoaldéhyde clé **44** pourrait être construit à partir du produit commercial le butynol par une séquence de réactions en 11 étapes incluant une réaction de carbométallation suivie d'une iodation, d'oxydation de Swern, de Wittig, de réduction avec le DibalH, de bromation, d'alkylation, de déprotection, d'iodation et finalement d'alkylation. Nous avons envisagé dans un premier temps l'aldolisation intramoléculaire directe du substrat **44** catalysée par la TBD pour valider notre stratégie. L'utilisation éventuelle de groupements malonates pourrait permettre la différenciation des deux groupements carbonyles par une lactonisation sélective. Ensuite la formation du macrocycle s'effectuerait par un couplage organométallique et l'époxydation chirale par le catalyseur de Shi.

Cependant, durant nos travaux et réflexions, le groupe de Ready a publié la première synthèse totale de la Nigellamine A_2 qui reposait malheureusement sur une stratégie quasi similaire à la notre, mise à part l'étape clé permettant l'introduction de la chiralité et la construction du cycle à cinq chaînons par l'aldolisation intramoléculaire directe.
Nous avons décidé tout de même de poursuivre les travaux sur la rétrosynthèse mise au point initialement étant donné que notre étape clé envisagée restait originale. Nous avons donc concentré nos efforts uniquement sur l'obtention de l'intermédiaire clé **45** sachant que les autres étapes initialement prévues étaient quasiment identiques à celles de Ready.

Cependant, avant d'entamer la synthèse du cétoaldéhyde **44**, nous avons voulu dans un premier temps valider la méthodologie sur un substrat modèle dont la synthèse ne requiert pas trop d'étapes.

IV. Utilisation d'un substrat modèle simplifié permettant de tester la méthodologie de cyclisation par aldolisation intramoléculaire directe.

Dans le but de tester l'aptitude de la TBD à promouvoir l'aldolisation intramoléculaire directe et régiosélective à partir d'un cétoaldéhyde acyclique fonctionnalisé, nous avons décidé dans un premier temps de synthétiser un substrat proche de l'intermédiaire clé **44** (Schéma 3). Les caractéristiques structurales du modèle simplifié **145** sont deux fonctions carbonyles (cétone et aldéhyde), un groupement malonate et une double liaison en β de la fonction cétone.
Ce modèle pourrait être formé par un couplage entre la cétone **140** et le dérivé du malonate de diéthyle **142** suivi d'une déprotection de l'aldéhyde en milieu acide. Une addition nucléophile du bromure de vinyle magnésium sur l'épichlorhydrine suivie d'une oxydation permettrait d'accéder au produit **140**. Une substitution nucléophile de l'atome de brome du réactif 3-bromo-1-méthoxy propane par le malonate de diéthyle conduirait au produit **142**.

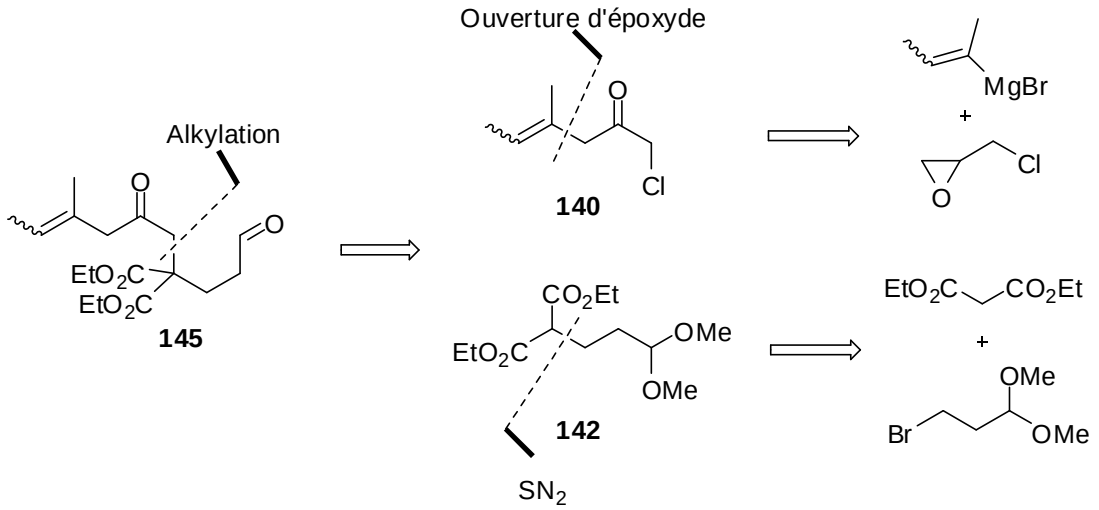


Schéma 3. Rétrosynthèse du modèle simplifié **145**

IV.1 Synthèse du cétoaldéhyde modèle 145

La synthèse de la cétone **140** a été réalisée à partir d'une addition nucléophile du bromure de vinyle magnésium sur le réactif commercial, l'épichlorhydrine,[8] suivie d'une oxydation avec le réactif de Dess-Martin.[9] La molécule est obtenue en mélange de deux isomères *E* et *Z* de rapport *E*/*Z* égal à 78/22 et avec un rendement de 40% sur deux étapes (Schéma 4).

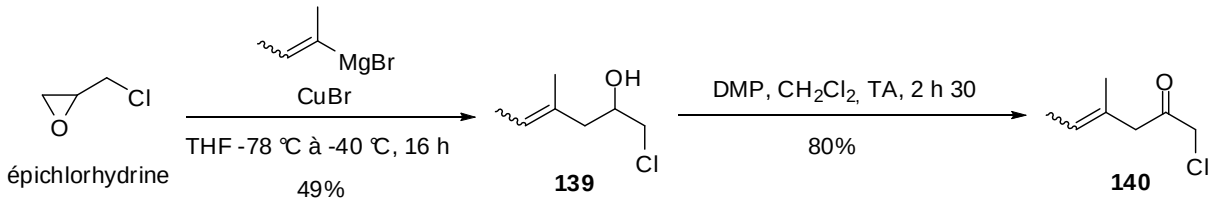


Schéma 4. Synthèse de la cétone **140**

Ensuite, le composé **142** est obtenu à partir de deux réactifs commerciaux, le diéthyle malonate et le 3-bromo-1-méthoxy propane, par une réaction de substitution nucléophile avec un rendement de 52% (Schéma 5).[10]

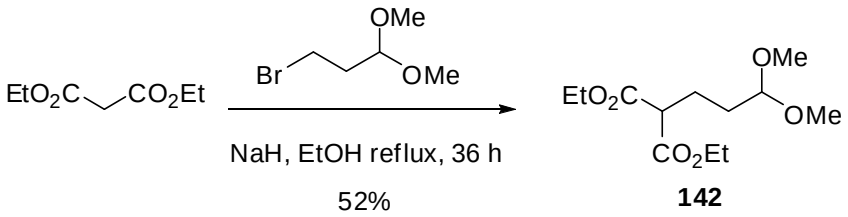


Schéma 5. Synthèse du composé **142**

L'étape d'alkylation entre les deux composés **140** et **142**, en milieu basique (NaH), s'est avérée inefficace due à la faible réactivité de l'α-chlorocétone **140** vis-à-vis de la substitution nucléophile (Schéma 6).[11] Les produits de départ ont été récupérés exclusivement, même en effectuant la réaction dans différentes conditions en faisant varier la quantité de réactifs de départ ainsi que les solvants.

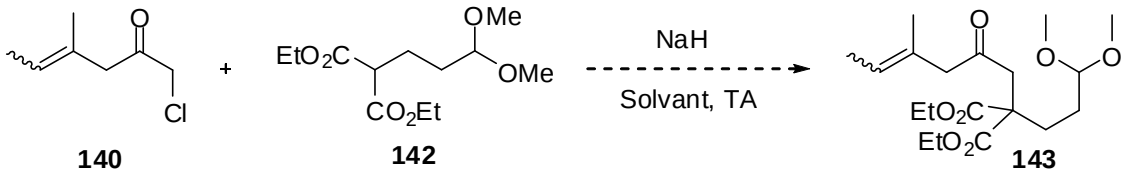


Schéma 6. Etape d'alkylation de la cétone avec le réactif **142.**

L'augmentation de l'électrophilie a été envisagée en substituant l'atome de chlore par un iode, meilleur nucléophuge. Le traitement de **140** par NaI a permis la formation dans un premier temps, de l'α-iodocétone **141** avec un très bon rendement (84%) (Schéma 7).[12]

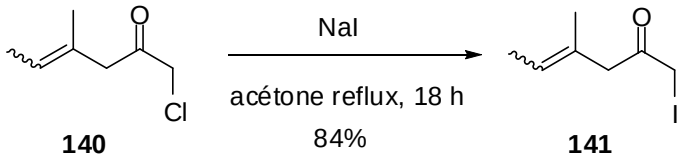
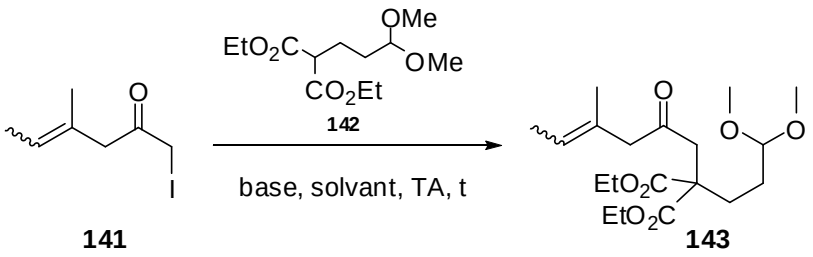


Schéma 7. Synthèse de l'α-iodocétone **141**

Par la suite, nous avons donc tenté d'alkyler **142** avec le substrat **141**, bien plus activé que **140** (Schéma 8).[11]



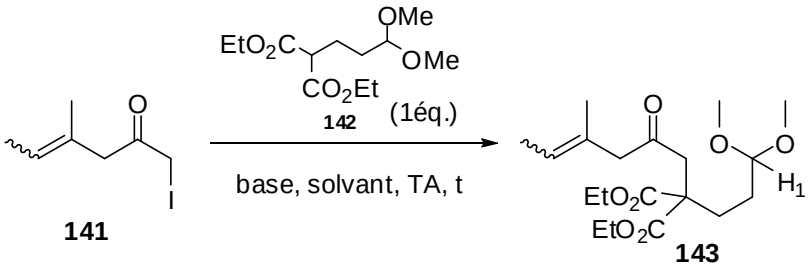
141 **143**

Schéma 8. Synthèse du dérivé **143**

Cependant, cette étape d'alkylation a nécessité une mise au point du fait que le produit de couplage **143** avait le même rapport frontal (R_f) que le réactif de départ **142**. Ainsi, une conversion totale de **142** s'est avérée nécessaire pour l'isolement du produit désiré avec une grande pureté.

Nous avons donc effectué la réaction dans différents solvants, avec différentes quantités de réactifs et différents temps réactionnels. Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Essais d'alkylation entre la cétone **141** et le composé **142** [a]



entrée	**141** (x éq.)	conditions	conversion (%) [b]
1	1,1	NaH (1 éq.), DMF, 18 h	60
2	1,1	NaH (1 éq.), DMF, 15C-5, 18 h	55
3	1,1	NaH (1 éq.), DMSO, 20 h	68
4	1,1	NaH (1 éq.), HMPA, 18 h	73
5	1,1	NaH (1 éq.), DMPU, 24 h	56
6	1,1	NaH (1 éq.), CH_3CN, 18 h	60
7	1,1	NaH (1 éq.), Dioxane, 24 h	51
8	1,1	KH (1 éq.), Dioxane, 24 h	50
9	1,1	NaH (1 éq.), THF/HMPA, 18 h	68
10	1,5	NaH (1,5 éq.), DMSO, 20 h	87
11	1,8	NaH (1,8 éq), DMSO, 20 h	100
12	1,8	NaH (1,8 éq), THF, 21 h	90

[a] Conditions réactionnelles: à une solution de **142** (1 éq.) dans un solvant, NaH (x éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min puis versé sur une solution de **141** (x éq.) dans le solvant. Après agitation à TA pendant un temps t, une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée et la phase aqueuse est réextraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le brut obtenu est ensuite analysé par spectrométrie RMN du ^1H; [b] Déterminée par spectrométrie RMN du ^1H, intégration faite sur le signal du proton H_1 de **143** par rapport aux réactifs de départ.

Nous avons pensé à promouvoir la réaction dans des solvants polaires aprotiques capables de complexer les cations et accélérer la cinétique de la substitution nucléophile tels que le DMSO, le DMF, le HMPA, le DMPU et le CH_3CN. Ces solvants permettent aussi de dissocier davantage les paires d'ions. Cependant aucun de ces solvants n'a permis une conversion totale de **142** même avec 1,1 équivalents d'électrophile **141** (Tableau 1, entrées 1, 3-6). La réaction effectuée dans le DMF avec un éther-couronne 15-C-5 pour la complexation du sodium, n'a pas amélioré non plus la conversion (Tableau 1, entrée 2). De même, les

réactions effectuées dans un solvant moins polaire tel que la dioxane ou dans un mélange THF/HMPA (9:1, v/v) ou même avec une base ayant un plus gros cation (KH) n'ont pas abouti à la formation exclusive de l'aldéhyde protégé **143** même après des temps réactionnels plus longs (Tableau 1, entrées 7-9). Ce n'est qu'en utilisant la cétone en plus large excès (1,5 éq. et 1,8 éq.) dans des solvants aussi bien polaires que non polaires que nous avons pu obtenir une excellente conversion de **142** (100 et 90% respectivement) (Tableau 1, entrées 11 et 12). Le désavantage de cette réaction est l'utilisation en excès de la cétone **141** (1,5 et 1,8 éq.) qui nécessite trois étapes de synthèse et qui ne peut pas être recyclée à la fin de la réaction du fait de sa dégradation sur gel de silice.

Nous avons donc pensé que l'inversion des étapes d'alkylation du diéthyle malonate pourrait conduire à **143** avec de meilleur rendement.

La mono-alkylation du diéthyle malonate avec la cétone chlorée **140** ou iodée **141** suivie d'une deuxième addition sur le composé 3-bromo-1-méthoxy propane, suivant le schéma réactionnel 9, n'a pas permis la formation du cétoaldéhyde protégé **143** avec de meilleurs rendements. En effet, le composé **144** issu de la première addition se décompose en milieu basique, lors de la seconde étape d'alkylation.

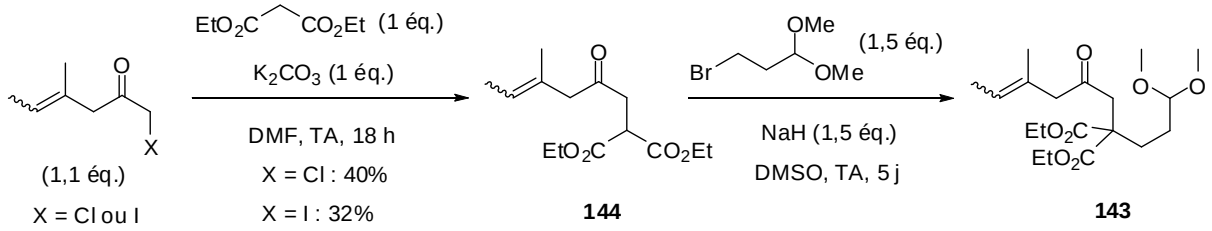


Schéma 9. Essai de formation du cétoladéhyde protégé **143** par une voie d'addition inverse

Finalement, la déprotection de l'aldéhyde protégé **143** obtenu suivant le premier protocole, avec l'acide paratoluènesulfonique dans un mélange eau/acétone 1:1 à reflux pendant 2 h, permet d'obtenir le cétoaldéhyde **145** comme mélange de deux isomères *E* et *Z* de rapport égal à 77/23, avec un rendement de 94% (Schéma 10).[10]

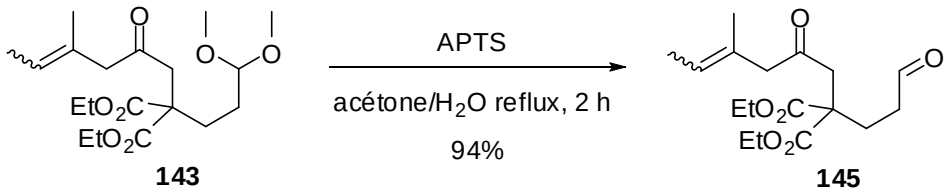


Schéma 10. Déprotection de l'acétal en milieu acide pour la formation du cétoladéhyde **145.**

A l'aide de ce cétoaldéhyde fonctionnalisé nous avons étudié l'aldolisation intramoléculaire directe.

IV.2 Validation de la réaction d'aldolisation intramoléculaire directe catalysée par la TBD sur le cétoaldéhyde 145.

Cette étape de cyclisation du cétoaldéhyde **145** a donc été tentée avec la TBD comme catalyseur, dans le THF (0,3 M), à température ambiante (Schéma 11), comme dans les conditions optimisées initialement (Voir Ch. II, paragraphe I.5.2.C).

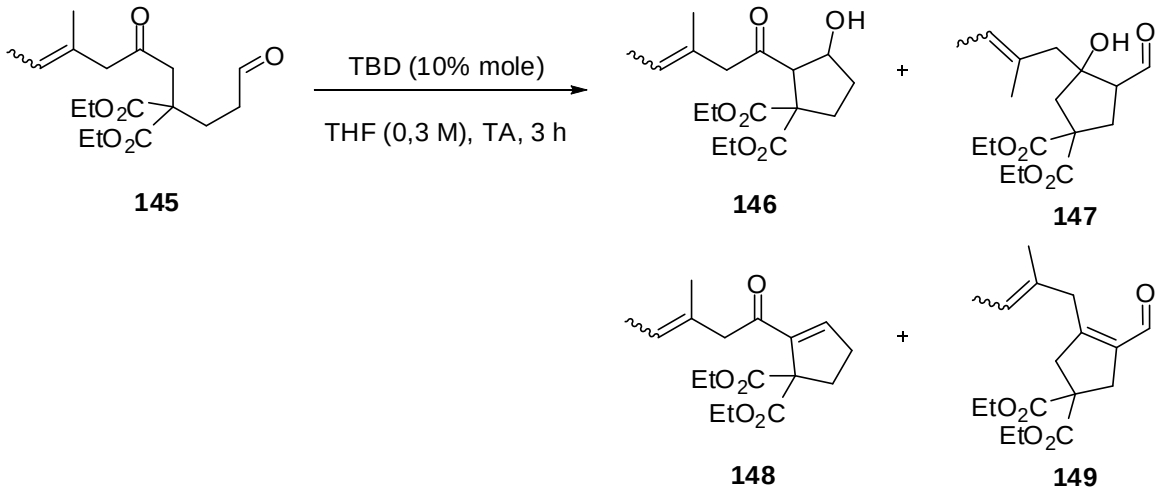


Schéma 11. Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **145** organocatalysée par la TBD

Lors de l'aldolisation intramoléculaire organocatalysée par la TBD, la conversion du cétoaldéhyde **145** a été totale mais n'a pas été aussi sélective qu'avec le substrat simple non fonctionnalisé **25**. Nous avons en effet décelé et identifié par spectrométrie RMN du ^{1}H la formation minoritaire de produits déshydratés **148** et **149**, moins polaires et visibles en UV ainsi que les deux régioisomères **146** et **147**. De plus, la formation de plusieurs isomères (*E*, *Z*, *anti* et *syn* du régioisomère **146**) en plus des produits de déshydratation, a rendu l'interprétation des spectres de RMN du ^{1}H du brut réactionnel très difficile. La purification du brut par chromatographie sur gel de silice ou sur alumine a causé une dégradation partielle des produits, probablement dû à une rétroaldolisation (sur silice), rendant l'évaluation du

rendement en produit d'aldol **146** délicate. Cependant, afin d'estimer le rendement du régioisomère **146** formé, nous avons procédé à une étude par spectrométrie de masse LC-masse (CLHP couplée à une spectrométrie de masse) (en plus de la spectrométrie RMN du ^{1}H) du brut réactionnel sans passer par une étape de purification. Comme tous les isomères formés de masses M ou M-H_2O pourraient avoir des temps de rétention proches en LC-masse, deux réactions de référence d'aldolisation du cétoaldéhyde **145** avec la (*S*)-proline et le catalyseur d'Iwabuchi **49** en plus de celle avec la TBD, ont été nécessaires afin de déterminer les temps de rétention du régiosiomère **147** ainsi que de son produit déshydraté **149** (Schéma 11). Ces réactions de référence ont effectivement permis la formation majoritaire de ces isomères (**147** et **149**) ainsi que l'identification par CCM de leurs rapports frontaux et par spectrométrie RMN du ^{1}H et LC-masse de leurs déplacements et leur temps de rétention respectifs.

La réaction induite par le catalyseur d'Iwabuchi a fourni un mélange du régioisomère **147** (50%) et de son produit déshydraté **149** (25%) avec du produit de départ (25%). La purification par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler uniquement le produit d'élimination pur (21%) (Schéma 12).

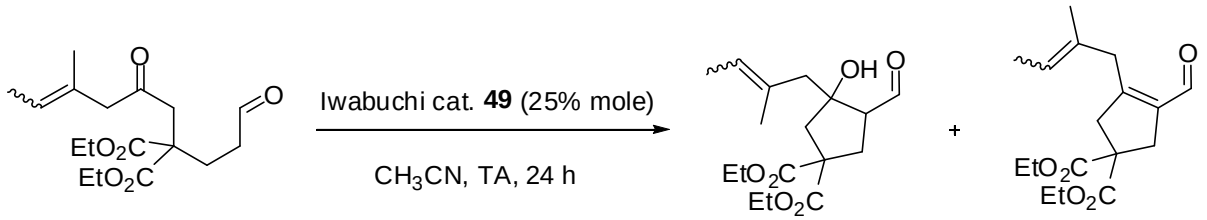
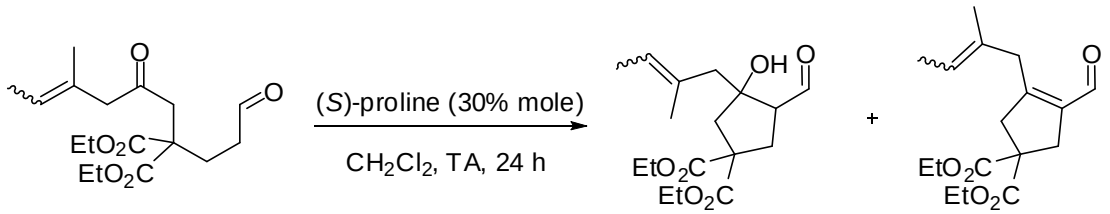


Schéma 12. Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **145** catalysée par le catalyseur d'Iwabuchi **49**

La réaction effectuée avec la (*S*)-proline a été totale et a permis également après purification d'obtenir un mélange du β-hydroxyaldéhyde **147** (46%) avec son produit déshydraté **149** (54%) (Schéma 13).



145 **147** (46%) **149** (54%)

Schéma 13. Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **145** catalysée par la (*S*)-proline

Les deux échantillons ont été par la suite injectés en CLHP et les chromatogrammes obtenus ont montré des masses de $[M+H]^+$ = 327 et $[M+Na]^+$ = 349 pour le régioisomère **147** et $[M-H_2O+H]^+$ = 309 et $[M-H_2O+Na]^+$ = 331 pour l'isomère déshydraté **149**.

La spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel de l'aldolisation catalysée par la TBD a montré la formation d'environ 48% du produit d'aldol désiré **146** avec 26% du β-hydroxyaldéhyde **147** et 13% de chacun des isomères déshydratés **148** et **149**. Cependant, la purification du brut par les méthodes traditionnelles (chromatographie sur gel de silice ou alumine) a été difficile et non reproductible. Tout de même, nous avons réussi à obtenir 32% du régioisomère désiré **146** de masse $[M+H]^+$ = 327 par spectrométrie de masse.

Une fraction du brut réactionnel obtenu avec la TBD a également été injectée en CLHP. Les chromatogrammes de masses ont montré la formation de 25% du β-hydroxyaldéhyde **147** de masse $[M+H]^+$ = 327 et $[M+Na]^+$ = 349, 17% de son isomère déshydraté **149** de masse $H_2O+H]^+$ = 309 et $[M-H_2O+Na]^+$ = 331, 34% du produit d'aldol désiré **146** et 23% de son isomère **148** de masses respectives $[M+H]^+$ = 327 et $[M-H_2O+H]^+$ = 309.

Apparemment, les isomères issus de l'addition de l'aldéhyde sur la cétone ont tendance à se fixer à un ion de sodium dans la source de la spectrométrie de masse. Ceci nous a facilité l'interprétation des chromatogrammes et l'identification des produits formés lorsque la séparation des pics n'était pas évidente.

Suite à ces résultats, nous nous sommes rendu compte que la cyclisation du cétoaldéhyde fonctionnalisé tel que **145** avec la TBD pour obtenir le cétol nécessite une nouvelle mise au point. Le produit d'aldol **146** se forme bien dans le milieu mais il pourrait être sensible au milieu basique ou acide (isomérisation de la double liaison en β de la fonction cétone, rétroaldolisation ou déshydratation). Peut être que le piégeage de l'alcoolate *in situ* par un

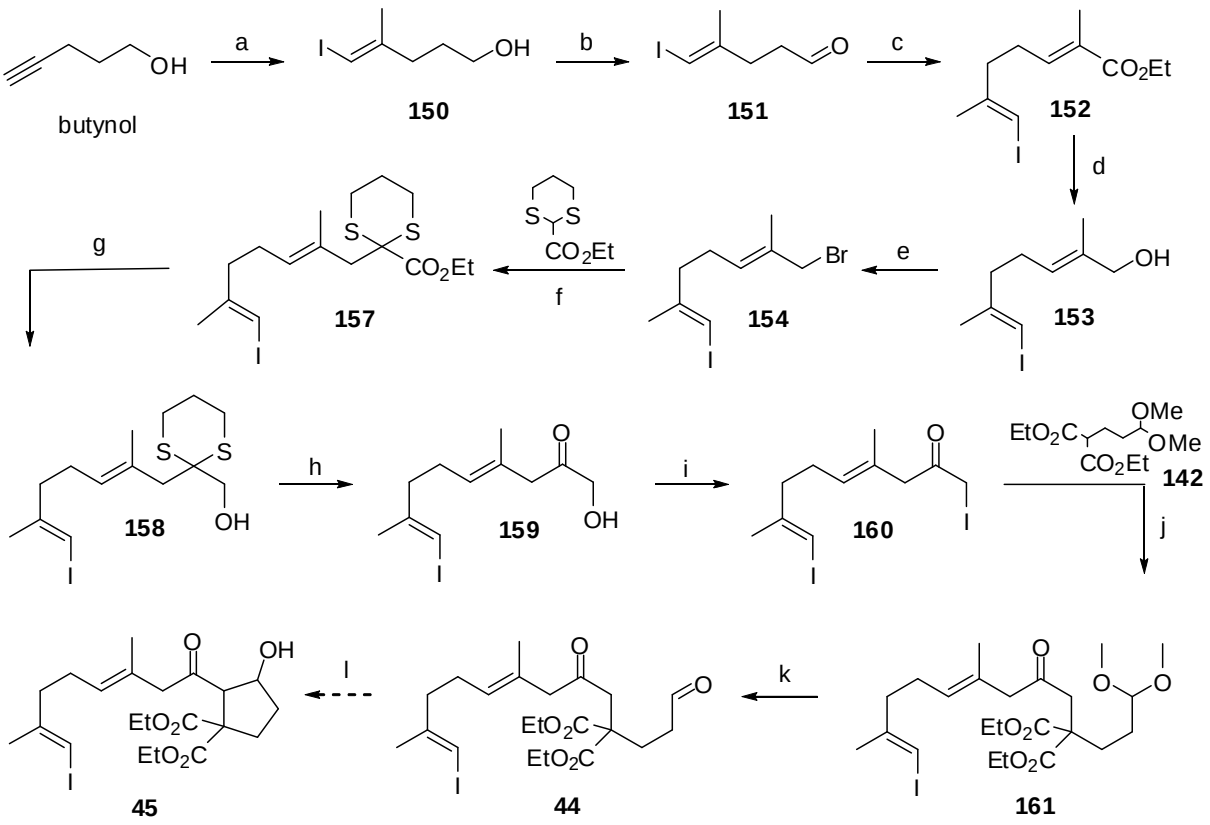
groupement silylé pour empêcher la rétroaldolisation ou l'époxydation de la double liaison pour empêcher l'isomérisation serait nécessaire pour obtenir **146** avec un bon rendement.

L'étude du cétoladéhyde **145** s'est avérée plus complexe que prévu : L'isomérisation cis/trans au niveau de la double liaison issue du bromure de vinyle magnésium, la déshydratation des produits d'aldol issus de la condensation et le problème de la chimiosélectivité ont rendu l'interprétation des résultats difficile. De même, l'instabilité des isomères durant leur purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis une évaluation du rendement isolé de chaque isomère pur.
Néanmoins, la réactivité est observée et la cyclisation désirée a lieu mais dans des rendements qu'il reste à améliorer.
Malgré ce résultat prometteur mais qu'il reste définitivement à optimiser par la mise au point des conditions opératoires, nous avons poursuivi nos recherches afin de tenter l'aldolisation intramoléculaire directe avec le substrat réel permettant d'atteindre la Nigellamine A.
Le système réel, compte tenu de la stéréochimie contrôlée de la double liaison devrait être plus simple à étudier.

V. Vers la synthèse de de la Nigellamine A.

Comme nous avions également poursuivi en parallèle la synthèse de l'intermédiaire clé de la Nigellamine A, le cétoaldéhyde **44**, nous avons, malgré tous les problèmes rencontrés avec le composé **145**, décidé de tenter la cyclisation intramoléculaire directe de **44**, catalysée par la TBD.

V.1 Synthèse du substrat clé 44.



Conditions: a) i. Cp_2ZrCl_2, $Al(Me)_3$, dichloroéthane, TA, 48 h ; ii. I_2, THF, -30 °C, 1 h puis 0 °C, 1 h; b) $C_2O_2Cl_2$, DMSO, Et_3N, -78 °C, 1 h 30; c) $PPh_3{=}(CH_3)CO_2Et$, THF, TA, 18 h, 86% sur 3 étapes; d) DibalH, CH_2Cl_2, -78 °C, 1 h, 88%; e) PBr_3, Et_2O, TA, 2 h, 82%; f) NaH, DMF, TA, 24 h, 84%; g) DibalH, CH_2Cl_2, -78 °C, 3 h, 73%; h) $PhI(OCOCF_3)_2$, $MeOH/H_2O$, TA, 30 min, 66%; i) i. MesCl, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2, TA, 18 h; ii. NaI, acétone, TA, 18 h, quant.; j) NaH, THF, TA, 24 h, 60%; k) APTS, acétone/H_2O, reflux, 2 h, quant.

Schéma 14. Synthèse du cétoaldéhyde **44**, intermédiaire clé de la Nigellamine A

La synthèse de **44** débute à partir du butynol commercial. Ce composé permet après une série de transformations (méthylation/iodation,[5] oxydation de Swern[13] et réaction de Wittig[14]) d'aboutir à l'intermédiaire **152**, sans aucune étape de purification et avec un rendement global de 86% (Schéma 14). Cet ester, après une réduction avec le DibalH[15] et une bromation avec le PBr_3[16] donne le composé **154** avec un rendement de 72% sur les deux étapes. Ces réactions sont totales et donnent exclusivement les produits désirés et peuvent donc s'effectuer sans purification. Le produit bromé **154**, suite à une réaction de substitution avec le dérivé dithiane a permis d'obtenir l'ester **157** avec un bon rendement (84%).[17] Cependant, une optimisation

de cette réaction afin d'obtenir une conversion totale a été nécessaire du fait que le produit désiré **157** avait le même rapport frontal que le dérivé dithiane commercial. La substitution de l'hydroxyle **153** par un iode pour une activation de la liaison C-halogène (I_2/PPh_3[18] et MesCl/NaI[19]) a causé une isomérisation au niveau de la double liaison et a donné le produit iodé comme mélange de deux isomères *E* et *Z* de rapport 63/37. Cette isomérisation n'a pas été observée avec le produit bromé **154**. Nous avons alors décidé de faire varier la nature du solvant de la réaction (THF, DMF et THF/HMPA), la température (TA et à reflux) et la quantité du réactif de départ **154** (1 éq. et 1,5 éq.) afin d'améliorer la conversion. Le meilleur rendement isolé du composé **157** (84%) a été obtenu en utilisant les réactifs en quantité stœchiométrique dans le DMF, à température ambiante et pendant 24 h.

Après une réduction de l'ester obtenue **157** avec le DibalH, nous avons effectué la déprotection du groupement 1,3-dithiane avec différentes conditions opératoires décrites dans la littérature pour ce type de substrat : $NCS/AgNO_3$,[20] $NaHCO_3/I_2$[21] et $PhI(OCOCF_3)_2$.[22] Ce n'est qu'avec l'iode trivalent $PhI(OCOCF_3)_2$ que nous avons obtenu la cétone **159** avec le meilleur rendement de 66%.

La substitution de l'hydroxyle **159** par un iode a été effectuée en deux étapes. L'activation de l'hydroxyle par un groupement mésyle est suivie par la substitution par l'iodure. La première étape a donné un mélange équimolaire de cétone mésylée et chlorée. Ce mélange a été par la suite directement substitué par un atome d'iode en utilisant l'iodure de sodium dans l'acétone.

Après activation de la liaison C-halogène en α de la fonction cétone, le produit **160** est engagé dans une réaction de substitution nucléophile qui a permis l'introduction des deux fonctions carbonyles du dérivé diéthyle de malonate. Pour cette réaction, nous avons utilisé les mêmes conditions opératoires mises au point pour la formation de l'intermédiaire simple **144**, à savoir l'utilisation de la cétone iodée largement en excès par rapport au réactif **142** afin d'obtenir une conversion quasi-totale du réactif de départ **142**.

Finalement, la déprotection de l'acétal en milieu acide a permis la formation du cétoaldéhyde **44**, intermédiaire clé de la synthèse de la Nigellamine A_2, d'une manière quantitative.[10] La purification de ce produit sur colonne a causé sa dégradation partielle et donc une chute du rendement isolé.

A l'aide de ce cétoaldéhyde fonctionnalisé **44** nous avons étudié l'aldolisation intramoléculaire directe.

V.2 Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde 44 organocatalysée par la TBD

La cyclisation du cétoaldéhyde **44** catalysée par la TBD **53** a été menée dans les conditions optimisées initialement (Voir Ch. II, paragraphe I.5.2.C), dans le THF (0,3 M), à température ambiante (Schéma 15),

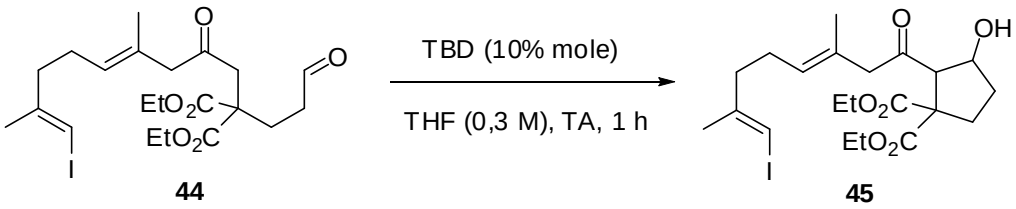


Schéma 15. Aldolisation intramoléculaire directe du cétoaldéhyde **44** catalysée par la TBD

L'analyse par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel a montré que la conversion du réactif de départ **44** est totale, au bout d'une heure de réaction. Le composé **45** s'est formé avec 80% de rendement et 20% du régioisomère β-hydroxyaldéhyde déshydraté (issu de la condensation de l'aldéhyde sur la cétone suivie d'une élimination d'une molécule d'eau). Cependant, durant l'étape de purification par chromatographie sur gel de silice, le produit de cyclisation **45** s'est dégradé et par conséquent, nous n'avons pas pu l'isoler pur avec un bon rendement. Nous avons mis en évidence la formation du produit désiré comme mélange de deux diastéréoisomères en analysant également le brut réactionnel en spectrométrie de masse. Par analyse LC-masse, nous avons détecté la formation de trois produits dont deux avaient une masse égale à la masse du composé **45** ($[M+H]^+$ = 507,09) et le troisième la masse du β-hydroxyaldéhyde déshydraté ($[M-H_2O+H]^+$ = 489). Le rendement du produit désiré **45** a été estimé à 70% et celui du composé déshydraté à 30%, par spectrométrie de masse. Cependant, afin de déterminer le rendement isolé et exact du composé **45**, une mise au point de l'étape de purification est nécessaire. Nous pourrions envisager une purification sur alumine. En cas d'échec, une époxydation de la double liaison afin d'empêcher une isomérisation possible en milieu acide ou basique, ou bien une protection *in situ* de l'alcoolate formé après la cyclisation, par un groupement silylé pourrait empêcher la dégradation ou la rétroaldolisation du produit durant l'étape de purification. Faute de temps, l'optimisation des conditions opératoires ainsi que de l'étape de purification n'ont pas pu se faire.

VI. Conclusion

Nous nous sommes intéressés à l'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes dans le cadre de la synthèse totale de la Nigellamine A. L'étape clé de cette synthèse est une cyclisation intramoléculaire énantiosélective d'un cétoaldéhyde fonctionnalisé **44**.

Dans un premier temps, nous avons appliqué la méthodologie de cyclisation catalysée par la TBD sur un substrat modèle fonctionnalisé, proche du cétoaldéhyde clé utilisé dans la rétrosynthèse de la Nigellamine A. Cependant, la dernière étape de cyclisation par la TBD n'a pas été chimiosélective et plusieurs isomères ont été formés dans le milieu réactionnel. De plus, les produits se dégradaient durant l'étape de purification, par conséquent, nous n'avons pas pu estimer le rendement exact du produit désiré. Tout de même, nous avons réussi à l'isoler comme mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti*, avec un rendement de 32%.

Malgré ce résultat prometteur mais qu'il reste à optimiser par la mise au point des conditions opératoires, nous avons poursuivi nos recherches afin de tenter l'aldolisation intramoléculaire directe avec le substrat permettant d'atteindre la Nigellamine A.

Nous avons établi une synthèse de l'intermédiaire clé **44**, en 11 étapes et avons testé l'aldolisation intramoléculaire catalysée par la TBD. Comme dans le cas du cétoaldéhyde modèle, l'étape de purification a posé problème et n'a pas permis l'obtention du cétol attendu **45** pur.

Cette méthodologie appliquée à des cétoaldéhydes fonctionnalisés s'est avérée plus compliquée que prévu. Même si nous avons réussi à valider la cyclisation et la formation des produits désirés dans le brut réactionnel, des mises au point de l'étape de purification afin d'isoler le produit pur, sont nécessaires. Probablement, le fait de transformer la double liaison en β de la fonction cétone en époxyde ou de piéger l'alcoolate issu de la cyclisation par un groupement protecteur rendrait le composé plus stable et donc plus facile à isoler après purification

[1] Sayed, K.A.; Ross, S.A.; El Sohly, M.A.; Khalafalla, M.M.; Abdel-Halim, O.B.; Ikegami, F. *Saoudi Pharm. J.* **2000**, *8*, 175-181; b) Enomoto, S.; Asano, R.; Iwahori, Y.; Naruti, T. ; Okada, Y.; Singab, A.N.B.; Okuyama, T. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 307-310 et les références citées dedans.

[2] a) Morikawa, T.; Xu, F.; Kashima, Y.; Matsuda, H.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 869-872; *Chem. & Pharm. Bull.* **2004**, *4*, 494-497

[3] Bian, J. ; Van Wingerden, M.V.; Ready, M.J. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7428-7429

[4] Xiang, J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597-8600

[5] Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 65-72

[6] a) Conditions modifiées de Nicolaou, K.C.; Theodorakis, E.A.; Rutjes, F.P.J.T.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171-1172; b) Réactions NHK pour la synthèse des bicycles *trans*: Luker, R.; Whitby, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7661-7664.

[7] Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496

[8] a) Klunder, J.M.; Onami, T.; Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295-1304; b) De Camp Schuda, A.; Mazzocchi, P.H.; Fritz, G.; Morgan, T. *Synthesis* **1986**, 309-312

[9] Yoshimitsu, T.; Fukumoto, N.; Tetsuaki, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *2*, 696-702

[10] Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *2*, 450-451

[11] Mercier, C.; Addas, A.R.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *12*, 1882-1885

[12] Moriello, A.S.; Balas, L.; Ligresti, A.; Cascio, M.G.; Durand, T.; Morera, E.; Ortar, G.; Di Marzo, V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2320-2332

[13] Peter, K.; Vollhardt, C. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *12*, 1819-1826

[14] Krishna Reddy, Y.; Falck, J.R. *Org. Lett.* **2002**, *6*, 969-971

[15] Nakamura, M.; Mori, Y.; Okuyama, K.; Tanikawa, K.; Yasuda, S.; Hanada, K.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3362-3376

[16] Haynes, R.K.; Katsifis, A.G.; Vonwiller, S.C.; Hambley, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *16*, 5423-5433

[17] Kayser, M.M.; Zhao, H.; Chen, G.; Feicht, A. *ARKIVOC* **2002**, *xii*, 47-62

[18] Jr. Boeckman, R.K.; Pero, E.J.; Boehmler, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032-11033

[19] Oumzil, K.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. *Steroids* **2006**, *71*, 886-894

[20] Smith, A.B.III; Kim, D.-S. *Org. Lett.* **2007**, *17*, 3311-3314

[21] Dai, W.-M.; Feng, G.; Wu, J.; Sun, L. *Synlett* **2008**, *7*, 1013-1016

[22] Nicolaou, K.C.; Koftis, T.V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W.T.; Frederick, M.O.; Chen, D.Y.-K.; Li, Y.; Ling, T.; Yamada, Y.M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2859-2872

- Chapitre IV -

Résolution cinétique des amines à l'aide de guanidines chirales

I. Introduction

I.1 Principe de la résolution cinétique d'un mélange racémique

La résolution cinétique est la plus ancienne des méthodes utilisées pour obtenir un composé énantiomériquement pur, à partir d'un mélange racémique. En effet, en 1848, Louis Pasteur isole sélectivement l'acide-(*S*,*S*)-tartrique après la fermentation d'un mélange racémique avec des levures *Penicillium glaucun*.[1]
Cette expérience constitue le premier exemple de résolution cinétique (en fait enzymatique). Plus tard en 1899, Markwall et MacEnzie décrivent la première résolution cinétique non enzymatique de l'acide mandélique par le (-)-menthol.[2] En effet, au cours de l'estérification énantiosélective d'un mélange racémique de l'acide mandélique par le (-)-menthol, les auteurs ont observé qu'une partie de l'acide-(-)-mandélique n'avait pas réagi.

La résolution cinétique est un processus dans lequel l'un des énantiomères (par exemple l'énantiomère S_R) d'un mélange racémique S_R+S_S réagit plus rapidement avec l'entité chirale que l'autre énantiomère (donc l'énantiomère S_S). Le produit P_R se forme alors plus rapidement que le produit P_S (Schéma 1). Si k_R représente la constante de vitesse associée à la réaction (1) et k_S celle associée à la réaction (2), plus la différence entre ces constantes de vitesse est importante ($k_R >> k_S$), plus la résolution cinétique sera efficace. L'idéal serait que seul l'énantiomère S_R réagisse. Dans ce cas précis, à 50% de conversion, on obtiendrait un mélange constitué de 50% de l'énantiomère n'ayant pas réagi S_S et 50% de produit P_R.

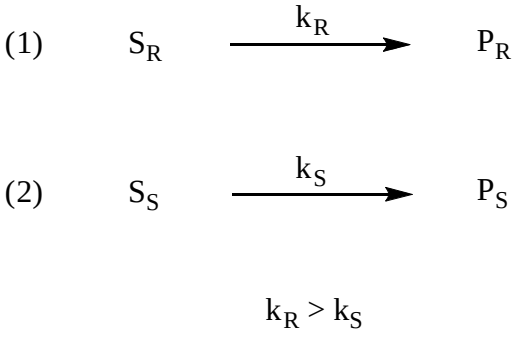


Schéma 1. Résolution cinétique d'un mélange racémique S_R+S_S

Les entités chirales utilisées en quantité stœchiométrique ou catalytique, peuvent être de nature chimique (acide, base ou complexe métallique) ou biochimique (enzyme ou microorganisme). En effet, dans l'exemple de Pasteur, les microorganismes jouent le rôle de l'entité chirale et le produit obtenu est un métabolite de l'acide-(*S*,*S*)-tartrique.

Dans la suite de ce chapitre, les différentes résolutions cinétiques enzymatiques et non enzymatiques d'un mélange racémique d'amines décrites dans la littérature, seront successivement abordées dans les parties I.2 et I.3.

I.2 Résolution cinétique enzymatique d'un mélange racémique d'amines

L'aminolyse d'un ester catalysée par une enzyme est découverte en 1984 par Inada et coll.[3] Quatre ans plus tard, Gotor décrit la première acétylation énantiosélective par voie enzymatique d'un mélange racémique d'amines.[4] Dès lors, les exemples de résolution cinétique enzymatique d'amines se multiplient. De nos jours, ce procédé est appliqué à l'échelle industrielle (plusieurs dizaines de tonnes) par BASF, pour l'obtention de diverses amines énantiomériquement pures, dont la (*R*)- et (*S*)-1-phényléthylamine (Schéma 2).[5]

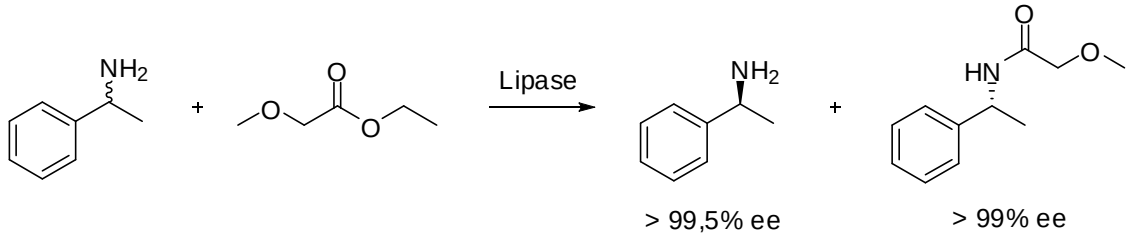


Schéma 2. Résolution cinétique enzymatique de la (±)-1-phényléthylamine par BASF.

L'utilisation d'enzymes pour la résolution cinétique d'amines est une méthode de plus en plus utilisée par rapport à d'autres procédés concurrents comme la cristallisation de sels de diastéréoisomères et la synthèse énantiosélective (amination réductrice). En effet, les biocatalyseurs utilisés sont rarement toxiques et la plupart d'entre eux sont commercialisés. De plus, les conditions douces de réaction sont compatibles avec un grand nombre de substrats et les produits sont obtenus avec des rendements et sélectivités généralement élevés.

Les lipases dont la plus répandue est la lipase B *Candida antartica* (CAL-B), sont les enzymes les plus utilisées pour l'acylation énantiosélective d'amines.[6] L'avantage de ces

enzymes c'est qu'elles fonctionnent de manière optimale dans les solvants organiques. Ces conditions anhydres évitent avantageusement la réaction secondaire d'hydrolyse du donneur d'acyle en acide carboxylique correspondant. Toutefois, l'utilisation efficace de ces enzymes nécessite leur immobilisation afin de rendre leur site actif plus accessible aux substrats. Ainsi une gamme importante de lipases est maintenant commercialisée immobilisée, comme par exemple la lipase CAL-B immobilisée sur un support polyacrylamide et commercialisée sous le nom de Novozym 435®. Le site actif de la lipase est constitué par une triade d'aminoacides : la sérine, l'histidine et l'acide aspartique ou glutamique (Schéma 3).[7]

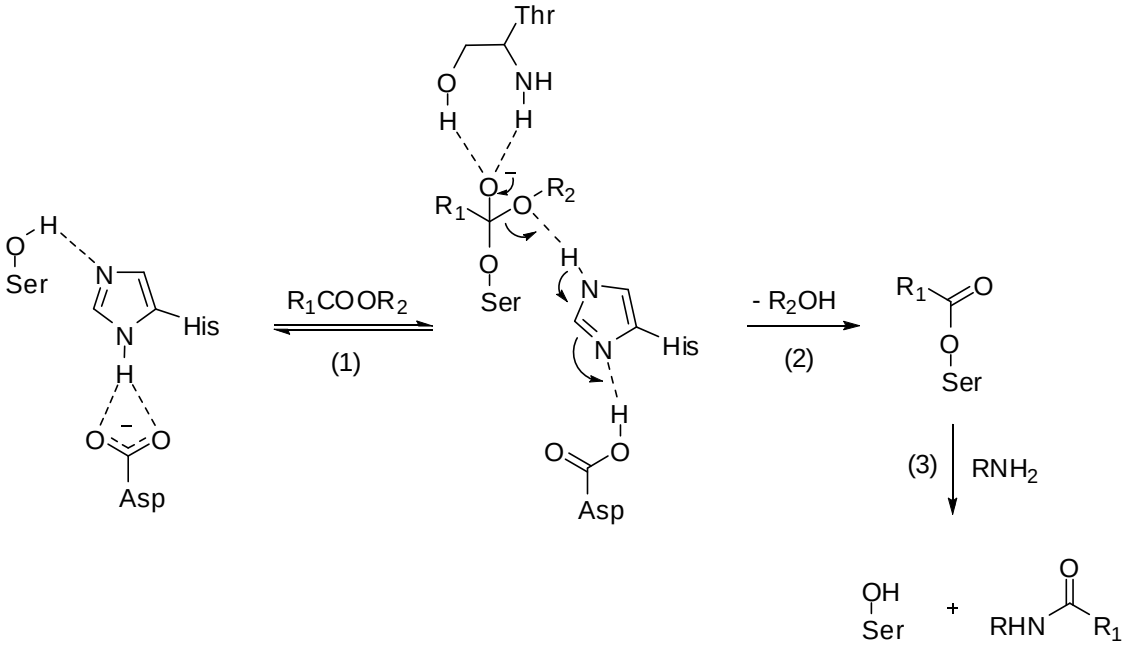
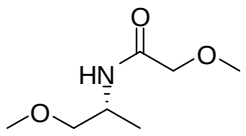


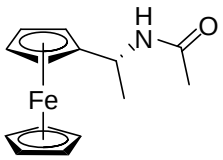
Schéma 3. Mécanisme réactionnel d'acylation d'une amine catalysée par la lipase.

La sérine activée par l'histidine et l'acide aspartique, réagit avec l'ester pour former un intermédiaire tétraédrique (équation (1)). L'élimination de l'alcool conduit à la formation de l'enzyme acylée (équation (2)), qui réagit ensuite avec l'amine pour former l'amide et regénérer la sérine (équation (3)).

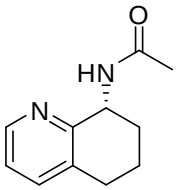
Une grande diversité d'amines a été résolue par voie enzymatique avec de très bonnes énantiosélectivités.[8] Les dialkylamines, les arylalkylamines, les 1-hétéroarylamines, les hydroxyalkylamines, les diamines et les β-aminoesters en sont quelques exemples représentatifs (Schéma 4).



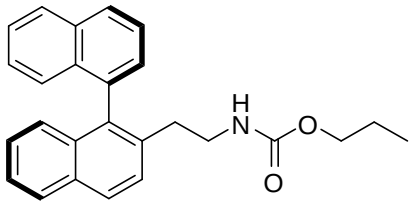
> 99% ee



99% ee (CAL-B)



99% ee (CAL-B)



99% ee (Lipase *Pseudomonas aeruginosa* LIP)

Schéma 4. Amides obtenus par résolution cinétique enzymatique.

Cependant, la résolution cinétique d'amines aromatiques et d'amines secondaires est difficile par voie enzymatique suite à la faible nucléophilie de ces substrats.[9]

Le développement très récent de la résolution cinétique d'amines par voie chimique, devrait permettre de compenser les limites d'utilisation des biocatalyseurs.

I.3 Résolution cinétique non enzymatique d'amines racémiques.

I.3.1 A l'aide d'agents chiraux d'acylation utilisés en quantité stœchiométrique

La première résolution cinétique non enzymatique d'amines a été réalisée par Murakami en 1998.[10] Elle repose sur l'utilisation d'un atropoisomère de type binaphtyl-1,1-diamine **161** comme réactif chiral d'acétylation. L'optimisation des conditions réactionnelles à partir d'une variété d'amines a conduit à la meilleure énantiosélectivité avec le (±)-1-phénylalaninate de benzyle (48% ee) en présence de 0,25 éq. de réactif **161** (Schéma 5).

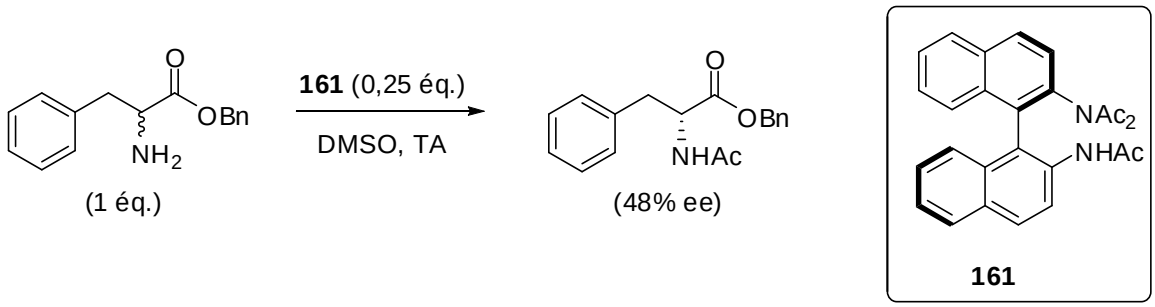


Schéma 5. Première résolution cinétique non enzymatique d'amines de Murakami

Atkinson a contribué au développement d'un procédé non enzymatique de résolution cinétique d'amines en utilisant un réactif chiral dérivé de la 3-(*N*,*N*-diacylamino)quinazolin-4(3H)-ones **162**.[11] L'acylation énantiosélective de la (±)-2-méthylpipéridine en présence de 0,5 éq. du réactif chiral **162**, conduit à la pipéridine benzoylée avec un excès énantiomérique de 95% (Schéma 6).

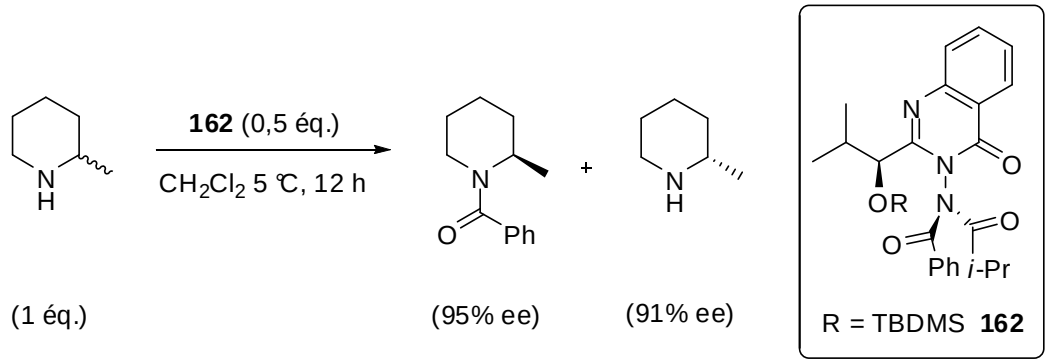


Schéma 6. Benzoylation énantiosélective d'Atkinson

Plus récemment, Fu a développé un réactif chiral dérivé de la 4-aminopyridine, (-)-Ph-PPY* **163**, hautement énantiosélectif pour la résolution cinétique d'amines.[12] Le sel de pyridinium chiral, formé *in situ* par réaction du (-)-Ph-PPY* **163** avec le chlorure d'acétyle, permet l'acétylation énantiosélective de la (±)-1-phényléthylamine à -78 °C avec un excès énantiomérique de 78% (Schéma 7).

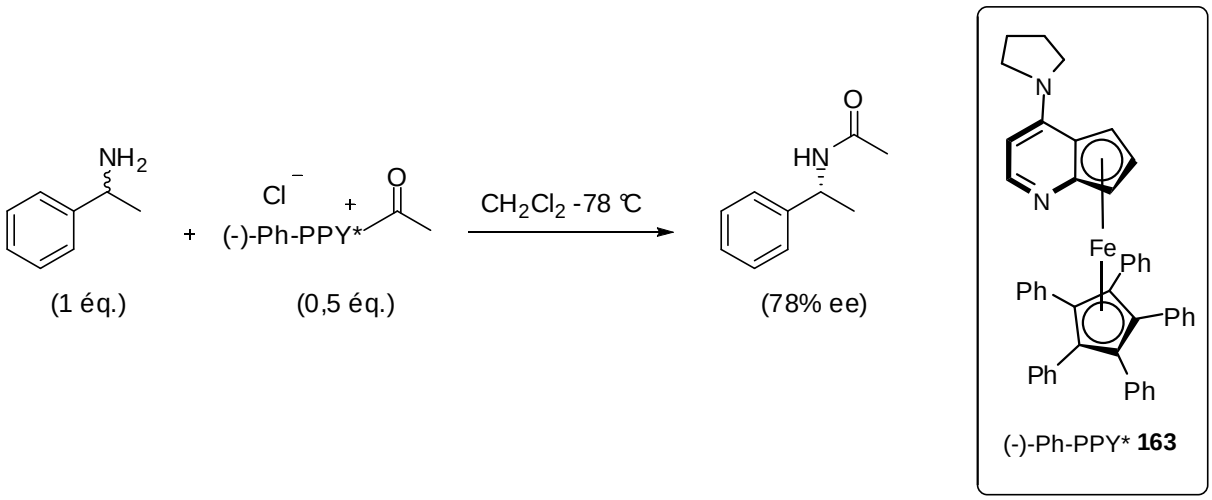


Schéma 7. Résolution cinétique d'amines selon Fu

Dans les mêmes conditions réactionnelles (dichlorométhane, -78 °C) mais en présence d'un excès d'amines (8 éq.), plusieurs amines benzyliques ont été résolues avec de très bonnes sélectivités par le dérivé de (-)-Ph-PPY* **163** (1 éq.) (Schéma 8).

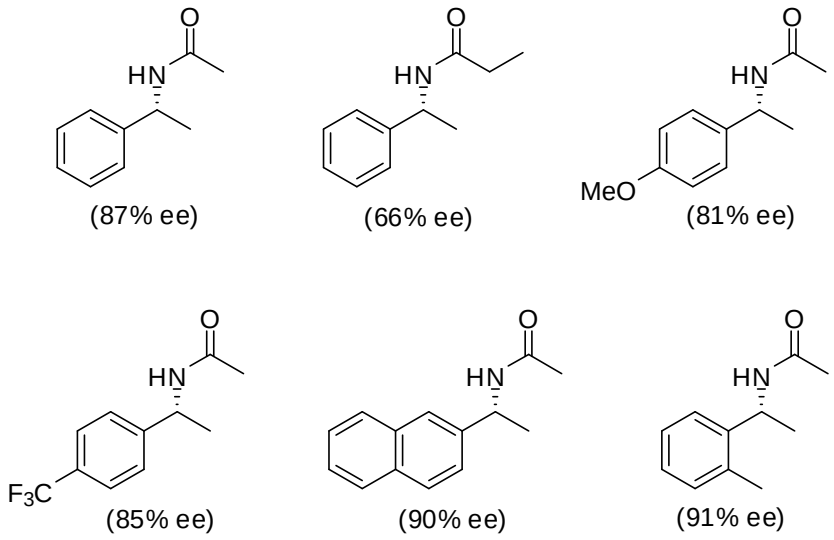


Schéma 8. Résolution cinétique de quelques amines benzyliques.

Enfin, dernièrement Mioskowski et coll. ont décrit l'utilisation d'un agent chiral de type sulfonamide pour la résolution cinétique des amines.[13] Le réactif d'acétylation **164** est préparé en deux étapes à partir du (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane commercial *via* le disulfonamide **165**, avec un rendement global de 73% (Schéma 9).

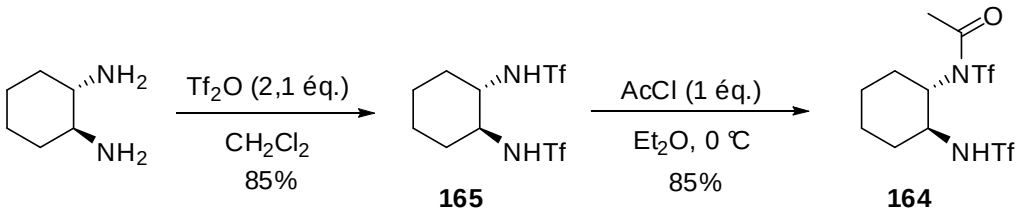
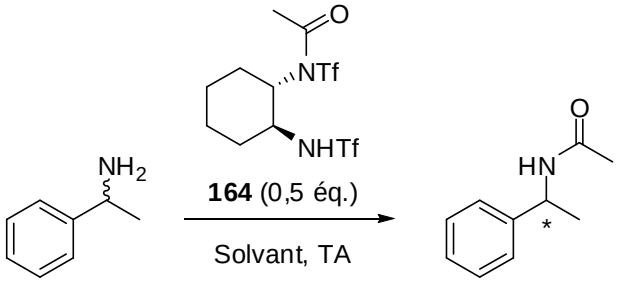


Schéma 9. Synthèse du réactif chiral d'acétylation **164** à partir du (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane

Des études préliminaires ont montré que l'agent chiral **164** réagit chimiosélectivement avec les amines en présence d'alcools. Par ailleurs, ce réactif est parfaitement stable dans l'éthanol. La résolution cinétique d'un substrat modèle, la (±)-1-phényléthylamine (1 éq.) par le réactif chiral **164** (0,5 éq.) a été effectuée à température ambiante dans plusieurs solvants (Tableau 1).

Tableau 1 Influence du solvant sur l'énantiosélectivité de l'acétylation de la (±)-1-phényléthylamine par l'agent chiral **164**



entrée	solvant	ε_t [a]	ee (%) de l'amide
1	Toluène	2,38	58 (*R*)
2	$CHCl_3$	4,81	56 (*R*)
3	1,4-Dioxane	2,21	50 (*R*)
4	THF	7,58	42 (*R*)
5	CH_2Cl_2	8,93	40 (*R*)
6	AcOEt	6,02	18 (*R*)
7	MeOH	32,66	38 (*S*)
8	CH_3CN	35,94	35 (*S*)
9	DMSO	46,45	60 (*S*)
10	DMF	36,71	72 (*S*)
11	HMPA	29,6	84 (*S*)
12	DMPU	36,12	84 (*S*)

[a] constante diélectrique du liquide pur à 24 °C

L'énantiosélectivité de la réaction est fortement liée à la nature du solvant utilisé. En effet, dans les solvants plutôt apolaires (Tableau 1, entrées 1-6), le réactif chiral **164** réagit préférentiellement avec l'amine de configuration (*R*), avec une sélectivité maximale de 58% obtenue dans le toluène (Tableau 1, entrée 1). Dans les solvants polaires, l'amine de configuration (*S*) est acétylée préférentiellement (Tableau 1, entrées 7-12). La sélectivité maximale est observée dans la 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) avec un excès énantiomérique de 84% (Tableau 1, entrée 12).

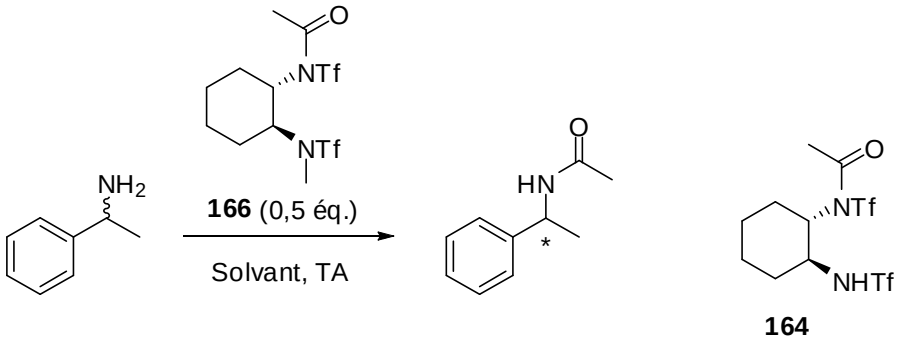
Afin de rationaliser ce phénomène, l'analyse par spectrométrie RMN du ^{1}H du réactif **164** a été effectuée dans un solvant apolaire, le toluène (sélectivité (*R*) observée) et dans un solvant polaire, le diméthylsulfoxyde (sélectivité (*S*) observée). Le signal du proton porté par le sulfonamide libre apparaît à un déplacement chimique de 5,0 et 9,7 ppm dans ces deux solvants respectivement. Cette différence de déplacement chimique traduit une solvatation importante du proton du sulfonamide dans les solvants polaires tel que le diméthylsulfoxyde.
Ces observations ont conduit Mioskowski et coll. à proposer deux mécanismes distincts suivant la nature du solvant utilisé :

- Dans les solvants apolaires, l'énantiosélectivité de la réaction serait contrôlée par des interactions stériques mises en jeu entre le réactif chiral et l'amine.

- Dans les solvants polaires, la sélectivité serait contrôlée par une première étape de protonation énantiosélective de l'amine par le réactif chiral suivie d'une étape d'acétylation de l'amine.

Pour vérifier ces hypothèses, l'énantiosélectivité du dérivé *N*-méthylé **166** du sulfonamide **164** a été testée dans la réaction d'acétylation de la (±)-1-phényléthylamine à température ambiante dans différents solvants (Tableau 2).

Tableau 2 Influence du solvant sur la sélectivité de l'acétylation de l'amine par le dérivé *N*-méthylé **166**



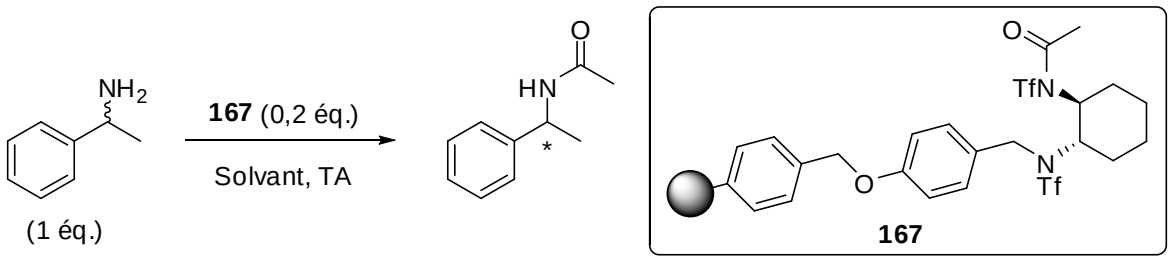
164

entrée	solvant	ee (%) de l'amide avec **166**	ee (%) de l'amide avec **164**
1	Toluène	64 (*R*)	58 (*R*)
2	1,4-Dioxane	50 (*R*)	50 (*R*)
3	DMSO	12 (*R*)	60 (*S*)
4	DMF	20 (*R*)	72 (*S*)
5	DMPU	40 (*R*)	84 (*S*)

Comme attendu, quelque soit la polarité du solvant utilisé, l'amine de configuration (*R*) est préférentiellement acétylée en présence du réactif **166**. Les sélectivités des réactifs **164** et **166** sont comparables en milieu apolaire (Tableau 2, entrées 1 et 2). La substitution du proton du sulfonamide **164** par un Me, n'a donc pas d'influence notable sur la sélectivité dans ce milieu. Toutefois, contrairement au réactif **164**, le composé **166** ne permet pas d'inverser la sélectivité de l'acétylation dans les solvants polaires. Cette expérience confirme donc l'importance de la présence du proton du sulfonamide du réactif **164** pour l'orientation de la sélectivité de l'acétylation dans les solvants polaires uniquement.

Suite aux bonnes sélectivités observées avec le réactif **166** en milieu apolaire, Mioskowski et coll. ont préparé un réactif supporté **167** en 4 étapes à partir de la résine de Merrifield, pour l'acétylation énantiosélective de la (±)-1-phényléthylamine (Tableau 3).

Tableau 3. Résolution cinétique de l'amine par le réactif supporté **167** dans différents solvants.

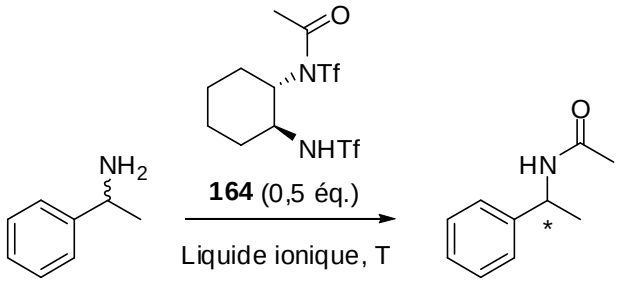


entrée	solvant	ee (%) de l'amide
1	Benzène	82 (*R*)
2	$CHCl_3$	62 (*R*)
3	1,4-Dioxane	48 (*R*)
4	THF	46 (*R*)
5	CH_2Cl_2	40 (*R*)
6	Cyclohexane	32 (*R*)
7	DMF	4 (*R*)

Cette résine constitue le premier réactif supporté de résolution cinétique d'amines. Elle permet l'obtention de l'amide avec des sélectivités très élevées dans les solvants apolaires (82% dans le benzène, entrée 1). De plus, dans le *N*,*N*-diméthylformamide aucune inversion de configuration n'est observée, ce qui est en accord avec les résultats obtenus précédemment avec le réactif **166**.

Suite aux très bonnes sélectivités observées par Mioskowski et coll. avec le réactif **164** dans les solvants polaires (jusqu'à 84% ee dans le DMPU, cf. Tableau 1), l'activité de **164** a été évaluée dans des milieux très polaires tels que les liquides ioniques.[14]
Ainsi, l'acétylation énantiosélective de la (±)-1-phényléthylamine (1 éq.) par le réactif **164** (0, 5 éq.) a été testée dans les liquides ioniques à différentes températures (Tableau 4).

Tableau 4. Résolution cinétique de la (±)-1-phényléthylamine par le réactif **164** dans les liquides ioniques



(1 éq.)

entrée	liquide ionique	T (°C)	ee (%) de l'amide
1	*n*-BuPyNTf$_2$	25	20 (*S*)
2	*n*-Bu$_4$NCl	90	60 (*S*)
3	*n*-Bu$_4$PCl	90	40 (*S*)
4	*n*-BuPyCl	120	64 (*S*)
5	*n*-Bu$_4$PBr	120	70 (*S*)
6	*n*-oct$_3$MeNCl	30	84 (*S*)

Les sels fondus permettent d'obtenir l'amide avec des sélectivités modérées à 90 °C (60% et 40%, entrées 3 et 4). De manière surprenante, de bonnes sélectivités sont obtenues à 120 °C (70%, entrée 5). Enfin, le chlorure de trioctylméthylammonium, liquide à température ambiante, donne la meilleure sélectivité avec un excès énantiomérique de 84% (entrée 6).

Jusqu'à lors, nous n'avons abordé que les résolutions cinétiques d'amines qui utilisent une quantité stœchiométrique de l'agent chiral d'acétylation. Dans la seconde partie, nous exposerons les travaux de résolution cinétique d'amine à l'aide de catalyseurs chiraux.

I.3.2 A l'aide de catalyseurs chiraux d'acylation

Depuis une dizaine d'années, de nombreux travaux décrivent l'utilisation de catalyseurs efficaces pour la résolution cinétique non enzymatique d'alcools.[15] En revanche il n'existe, à ce jour, qu'un seul système catalytique efficace pour la résolution cinétique d'amines décrit récemment par Fu.[16] Ses travaux reposent sur l'utilisation d'un catalyseur dérivé de 4-aminopyridine (-)-PPY*, couplé à un donneur d'acyle achiral **168** dérivé d'azalactone pour la

résolution cinétique de benzylamines (Schéma 10). Les carbamates correspondants sont obtenus avec de bonnes sélectivités (S > 10).[17]

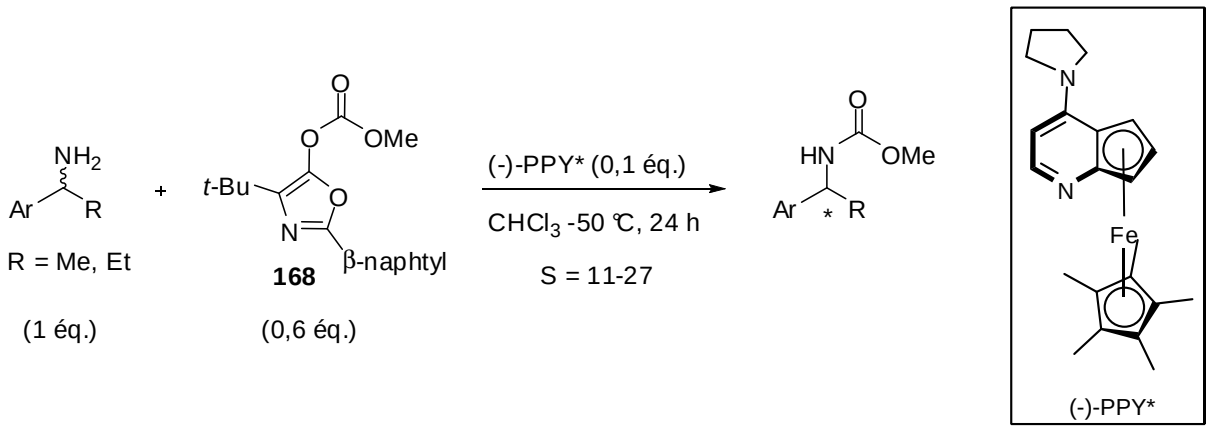


Schéma 10. Résolution cinétique d'amines selon Fu catalysée par (-)-PPY*

Fu propose un mécanisme réactionnel dans lequel le catalyseur (-)-PPY* réagit rapidement avec le donneur d'acyle **168** pour former un intermédiaire ionique chiral **169** (Schéma 11). Dans l'étape suivante cinétiquement déterminante, l'acyle de l'intermédiaire **169** est transféré énantiosélectivement sur l'amine et le catalyseur (-)-PPY* est regénéré.

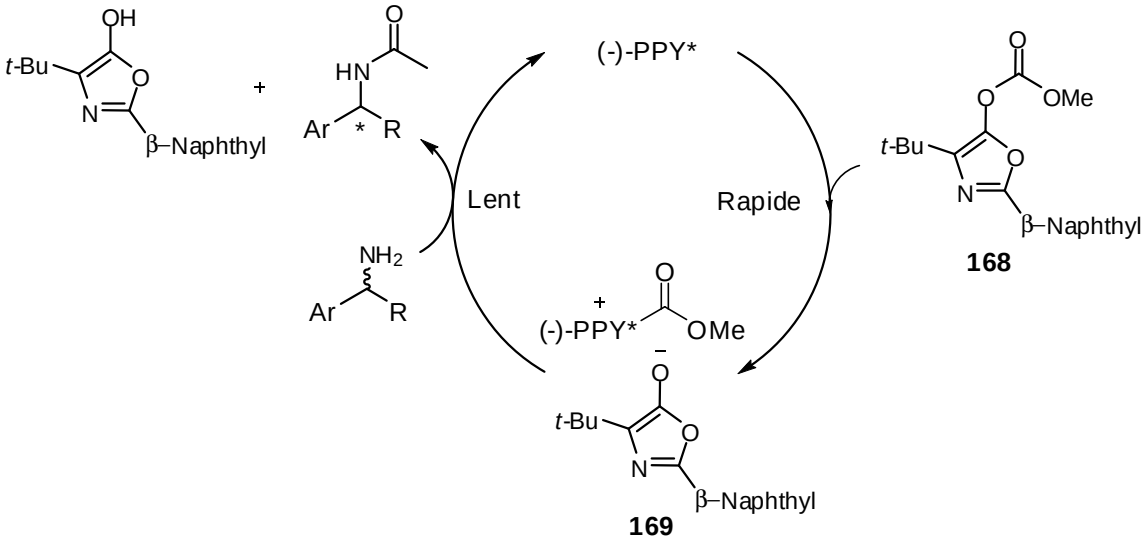


Schéma 11. Mécanisme rationnel proposé par Fu pour l'acylation énantiosélective catalysée par (-)-PPY*

Très récemment, Fu a mis à profit son système catalytique pour la résolution cinétique de 2-alkylindolines (Schéma 12).[18] Toutefois, les groupements méthyles du cyclopentadiène du

catalyseur (-)-PPY* ont été substitués par des groupements 3,5-diméthylphényle afin de garantir de bonnes sélectivités.

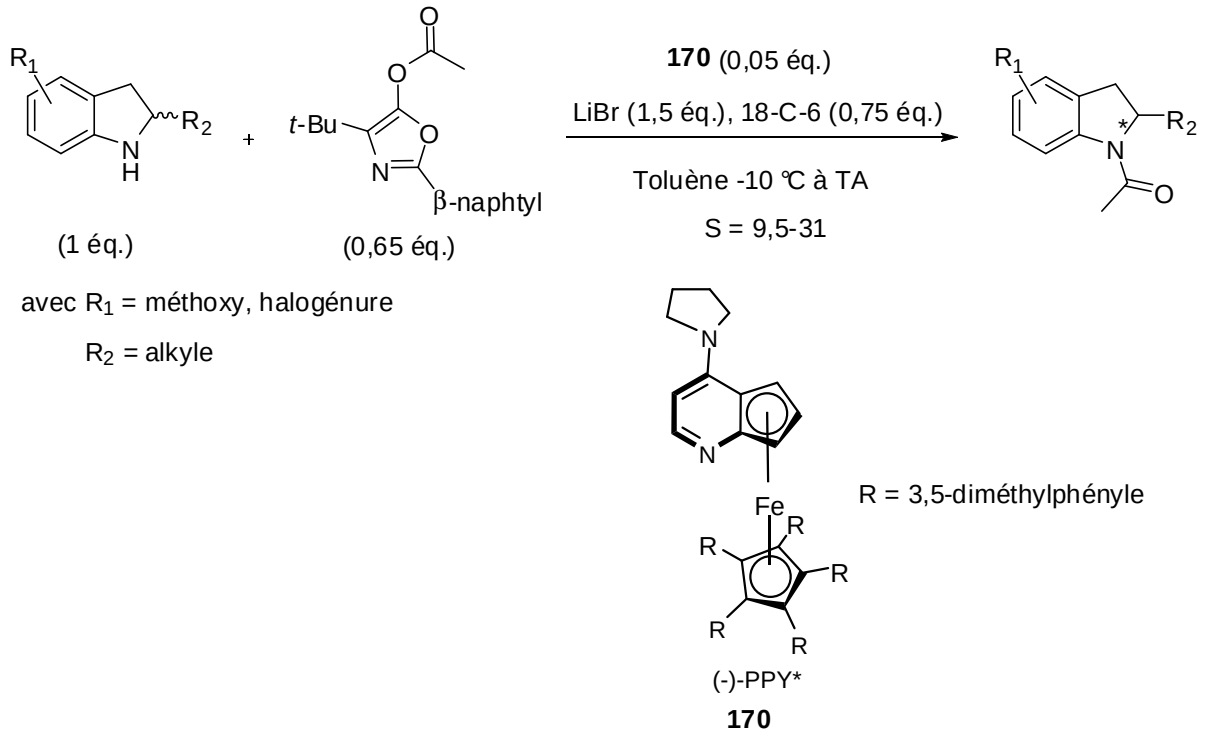


Schéma 12. Résolution cinétique de 2-alkylindolines catalysée par l'analogue chiral de 4-aminopyridine **170**

La recrudescence du nombre d'exemples de systèmes catalytiques pour la résolution cinétique d'alcools par rapport aux amines, témoigne de la difficulté particulière liée à ces derniers composés. En effet, les amines sont des espèces beaucoup plus réactives (nucléophiles) que les alcools et ne nécessitent généralement pas d'activation catalytique. De ce fait, il convient de choisir judicieusement le système catalytique (donneur d'acyle achiral + catalyseur chiral) afin de privilégier la réaction énantiosélective entre l'amine et le catalyseur chiral acylé, au détriment de la réaction directe non sélective entre l'amine et le donneur achiral.

Si k_1 est la constante de vitesse d'acétylation du catalyseur par le donneur d'acétyle, k_2 celle du transfert de l'acétyle du catalyseur sur l'amine et k_3 celle du transfert de l'acétyle par le donneur d'acétyle à l'amine, alors le système catalytique sera d'autant plus efficace que la somme des constantes de vitesse k_1+k_2 sera grande par rapport à k_3 (Schéma 13).

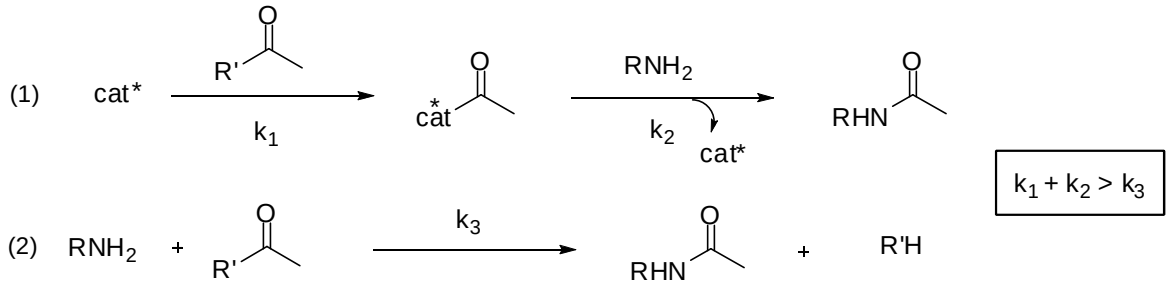


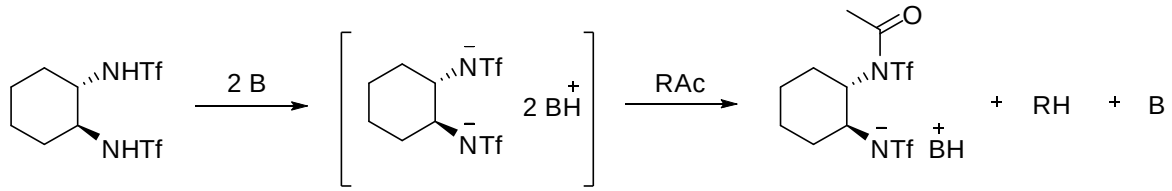
Schéma 13. Comparaison des constantes de vitesse entre le système catalytique (1) et non catalytique (2)

Ainsi dans une première partie de ce chapitre, nous décrirons les travaux antérieurs effectués par le laboratoire pour la mise au point d'un système catalytique dans lequel la réaction entre l'amine et le donneur d'acétyle n'est possible qu'en présence d'un catalyseur non chiral.
Puis dans une seconde partie, nous utiliserons le système catalytique mis en place pour la résolution cinétique d'amines en présence d'un catalyseur chiral.

II. Travaux antécédents dans notre laboratoire pour la mise au point d'un système catalytique pour la résolution cinétique d'amines.

II.1 Utilisation du dérivé de diamine *bis*-trifluorométhanesulfonylée comme catalyseur d'acétylation d'amines.

Il nous a paru intéressant d'utiliser le dérivé de diamine *bis*-trifluorométhanesulfonée **165** comme catalyseur afin de bénéficier des bonnes sélectivités obtenues avec son dérivé *N*-acétylé, lors de la résolution cinétique d'amines (cf. partie I.3.1). Cependant, contrairement aux catalyseurs d'acylation habituels que sont les dérivés de diamines tertiaires,[19] de DMAP,[20] ou autres phosphines,[21] le disulfonamide **165** est très faiblement nucléophile à en juger par l'acidité de ses protons (pK_{a1} 5,6).[22] Ainsi, son utilisation nécessiterait l'emploi d'une base B afin de former dans un premier temps, l'intermédiaire **171** plus réactif vis-à-vis du donneur d'acétyle Rac (Schéma 14). L'espèce mono-acétylée **172** ainsi générée, permettrait de transférer le groupement acétyle énantiosélectivement sur l'amine.

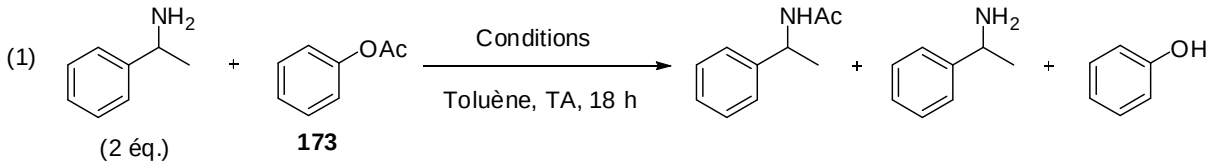


165 **171** **172**

Schéma 14. Activation du disulfonamide **165** par des bases

Le choix du donneur d'acétyle est donc très important car il doit réagir plus vite et sélectivement avec l'espèce intermédiaire **171**, et ce malgré la présence de l'amine. L'acétate de phényle **173** est un donneur d'acétyle intéressant car sa réactivité est facilement modulable par des substitutions sur le noyau aromatique par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

Deux expériences de contrôle, avec ou sans le sulfonamide **165**, permettent de vérifier que la 1-phényléthylamine (2 éq.) ne conduit pas à la formation de l'amide en présence de l'acétate de phényle **173** (1 éq.) à température ambiante après 18 h de réaction (équations (1a) et (1b), Schéma 15).



Conditions: (1a) : sans disulfonamide **165**, sans base
(1b) : + disulfonamide **165** (1éq.)
(1c) : + disulfonamide **165** (1 éq.) + base B (2 éq.)
(1d) : + base B (2 éq.)

Schéma 15. Acétylation de la 1-phényléthylamine par l'acétate de phényle **173** dans différentes conditions de base

Dans un premier, notre groupe a évalué l'influence de la base (triéthylamine, DIPEA, DMAP, DABCO, DBN, TBD, BEMP) sur le rendement de la réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine par l'acétate de phényle **173** en présence du disulfonamide **165** (équation (1c)). Ensuite, pour chaque réaction, le contrôle en l'absence de **165** a été vérifié (équation (1d). Cette dernière série d'expériences permet de s'assurer que les bases seules ne catalysent pas la réaction, ce qui conduirait à un transfert non énantiosélectif de l'acétyle sur l'amine de départ.

Les résultats du criblage montrent que très peu d'amide (< 10%) est formé quelque soit la base utilisée, dans la première série d'expériences (Schéma 15, équation (1c)). Dans la seconde série d'expériences (équation (1d)), aucune base n'a permis la formation de l'amide à l'exception de la réaction conduite en présence de la TBD, dont la chromatographie sur couche mince atteste de l'achèvement de la réaction après 18 h d'agitation à température ambiante.

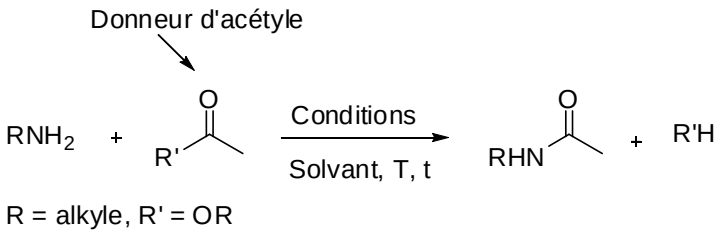
Ces expériences montrent donc que le disulfonamide **165** en présence de base n'est pas suffisamment nucléophile pour former le disulfonamide acétylé **172**. D'autre part au vu des résultats, la TBD est la seule base permettant le transfert de l'acétyle sur l'amine de départ. Toutefois, la TBD est vraisemblablement inhibée en présence du disulfonamide **165** puisque très peu d'amide est alors formé.

Suite à ces résultats peu satisfaisants, l'utilisation du disulfonamide **165** comme catalyseur de transfert d'acétyle a été abandonnée. Dans la partie suivante, des études complémentaires sont menées avec la TBD afin d'établir des conditions réactionnelles qui permettraient son utilisation en quantité catalytique pour la réaction de transfert d'acyle sur l'amine.

II.2 Utilisation de la TBD comme catalyseur d'acétylation d'amines

Dans cette partie, nous allons décrire les travaux effectués dans notre laboratoire pour la mise au point d'un système catalytique d'acétylation d'amines, basé sur la TBD. Pour cela, différents paramètres réactionnels ont été analysés : concentration en donneur d'acétyle, température du milieu réactionnel, quantité de TBD, ajouts d'additifs basiques et ce, avec des donneurs d'acétyle de différente nature.

II.2.1 Indications générales



Tout d'abord, nous avons mis en place une méthode pour déterminer rapidement la quantité d'amide formé dans le milieu réactionnel. Ainsi, au temps t où l'on veut arrêter et analyser la réaction, un large excès (150 éq.) de *n*-propylamine est rapidement ajouté au milieu réactionnel pour éliminer le donneur d'acétyle résiduel. Le solvant de la réaction et l'excès de *n*-propylamine qui n'a pas réagi avec le donneur d'acétyle sont alors évaporés sous pression réduite. Puis un étalon externe, le 1-phényl-1-cyclohexène (1 éq. par rapport au donneur d'acétyle) est alors ajouté au brut réactionnel. La quantité d'amide formé est alors déterminée et quantifiée par spectrométrie de RMN du ^{1}H par rapport à l'étalon externe introduit. Les rendements seront exprimés par rapport au donneur d'acétyle.

II.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles avec l'acétate de phényle 173

II.2.2.A. Effet de la concentration du milieu réactionnel

La réaction entre la 1-phényléthylamine (2 éq.) et l'acétate de phényle **173** (1 éq.) est effectuée pour différentes concentrations du milieu réactionnel (0,04, 0,24 et 1,2 M) avec et sans TBD (0,1 éq.) (Schéma 16). La réaction est arrêtée après 18 h d'agitation à température ambiante.

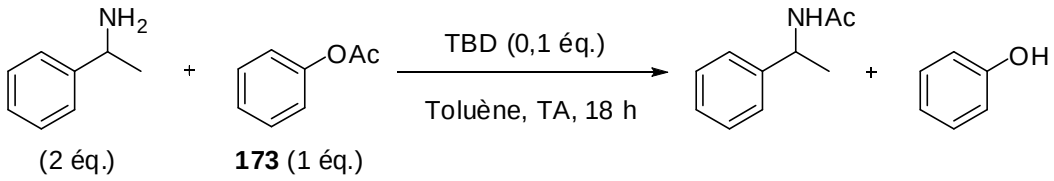


Schéma 16. Réaction entre la 1-phényléthylamine et l'acétate de phényle **173**

Nous avons noté qu'à une concentration de 0,24 M en acétate de phényle **173**, 39% d'amide sont formés en présence de TBD par rapport à 2% obtenus en son absence. Ces conditions de concentration sont les plus intéressantes car une dilution du milieu réactionnel (0,04 M) conduit à une baisse importante du rendement en amide (5%). A l'inverse, un milieu trop concentré (1,20 M) permet la formation d'amide en quantité non négligeable en l'absence de TBD (32%) ce qui est à proscrire dans notre cas.

Suite à ces essais, nous avons décidé de travailler à la concentration de 0,24 M pour l'optimisation du système catalytique.

II.2.2.B. Effet de la température

Toutes les réactions ont été menées dans le toluène, dans les meilleures conditions de concentration établies précédemment (0,24 M en acétate de phényle **173**). Les essais d'optimisation ont été effectués par C. Sabot à température ambiante et 40 °C avec et sans TBD (0,1 éq.). L'élévation de température n'entraîne qu'une légère augmentation en amide en présence de TBD (52%). De plus, il est en général préférable d'opérer à basse température dans le cadre de réactions énantiosélectives pour conserver une bonne sélectivité. La suite des optimisations des conditions opérationnelles a donc été effectuée à température ambiante.

II.2.2.C. Effet de solvant

La réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine par l'acétate de phényle **173** a été testée en présence de TBD (0,1 éq.), à température ambiante pendant 18 h dans différents solvants (Toluène, AcOEt, $CHCl_3$, CH_3CN, MeOH, *i*-PrOH). Le toluène est le solvant pour lequel le rendement en amide a été le plus élevé en présence de 0,1 éq. de TBD (39%).

II.2.2.D. Effet de la quantité de TBD

La réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine par l'acétate d'éthyle **173** a été testée pour différentes quantités de TBD (0, 0,1, 0,2 et 0,3 éq.), à température ambiante pendant 18 h. L'augmentation de la quantité de TBD (0,1 à 0,3 éq.) a permis une augmentation importante du rendement de l'amide jusqu'à 81% avec 0,3 éq. de TBD.

Toutefois, la réaction d'acétylation de l'amine en présence d'acétate de phényle conduit à la formation secondaire de phénol dans le milieu réactionnel. La différence élevée entre le pK_a de la TBD et celui du phénol favoriserait une réaction acide/base qui pourrait conduire à l'inhibition du catalyseur TBD (Schéma 17).

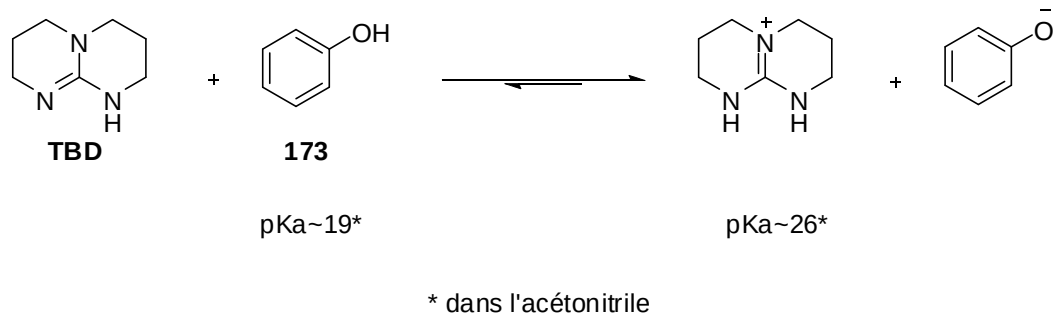


Schéma 17. Réaction d'inhibition de la TBD par le phénol

Pour vérifier cette hypothèse, C. Sabot a effectué la réaction d'acétylation de l'amine par l'acétate de phényle **173** en présence d'une quantité catalytique de phénol dans les conditions optimisées (Schéma 18).

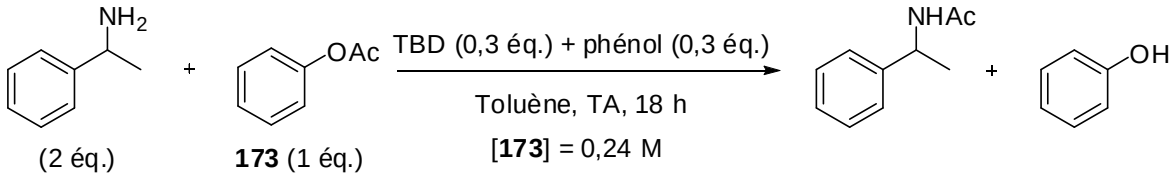


Schéma 18. Inhibition du transfert d'acétyle en présence de phénol.

En effet, l'utilisation du phénol (0,3 éq.) a conduit à une diminution du rendement en amide (de 81% sans phénol jusqu'à 59% avec phénol). Ces résultats montrent que le phénol inhibe en partie l'activité catalytique de la TBD dans la réaction d'acétylation de l'amine de départ.
Au vu de ces résultats, la TBD a été utilisée conjointement avec d'autres bases au cours de la réaction d'acétylation d'amines. En effet, le phénol généré pourrait être neutralisé par ces additifs basiques et permettre à la TBD de catalyser efficacement la réaction de transfert d'acétyle sur l'amine.

II.2.2.E. Effet de l'ajout d'un additif basique

La réaction d'acétylation de l'amine effectuée à température ambiante, pendant 18 h en présence de la triéthylamine ou de DBN et dans chaque cas en absence et en présence de 0,1 éq. de TBD, n'a pas permis une amélioration du rendement en amide.

Suite à l'ensemble de ces résultats, les meilleures conditions mises au point permettent d'obtenir 81% d'amide. La réaction s'effectue dans le toluène pour une concentration de 0,24 M en acétate de phényle **173**, nécessite 0,3 éq. de TBD et 18 h d'agitation à température ambiante.

Dès lors, il a semblé important de comprendre le fonctionnement de la TBD afin de cibler les modifications à opérer pour encore améliorer les conditions opératoires (*e.g.* augmenter le rendement en amide et diminuer la charge du catalyseur TBD) et surtout envisager une réaction énantiosélective par résolution cinétique.

II.2.3 Mise en évidence du mode de fonctionnement de la TBD

Le mode de fonctionnement « covalent » est celui mis en œuvre dans la plupart des résolutions cinétiques d'alcools et d'amines (Schéma 19). Il stipule la formation d'une liaison covalente entre le catalyseur chiral et le groupement acyle. L'acyle est ensuite transféré, dans une deuxième étape, avec divers degrés d'énantiosélectivité sur le substrat. C'est probablement le mode de fonctionnement le plus favorable pour l'obtention d'une bonne sélectivité.

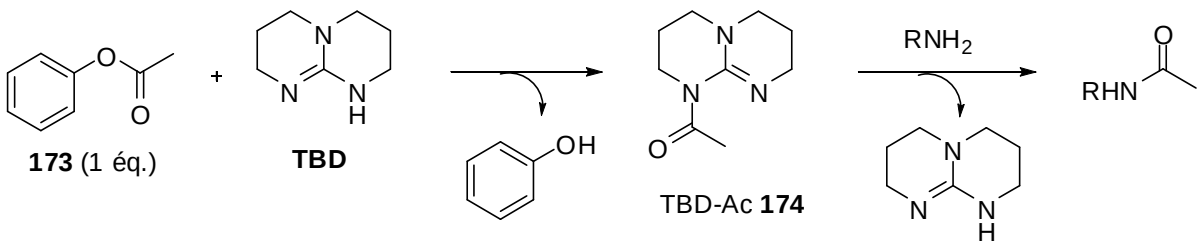


Schéma 19. Mode de fonctionnement covalent de la TBD

Waymouth et coll. ont mis en évidence l'existence *in situ* de TBD-Ac **174** par réaction de la TBD avec l'acétate de vinyle **175** dans le benzène-d_6 (Schéma 20).[23] La réaction de formation du TBD-Ac a été suivie par spectrométrie RMN du ^{1}H. Puis l'addition de l'alcool benzylique au mélange a permis de visualiser la formation de l'acétate de benzyle **176** et la regénération de la TBD.

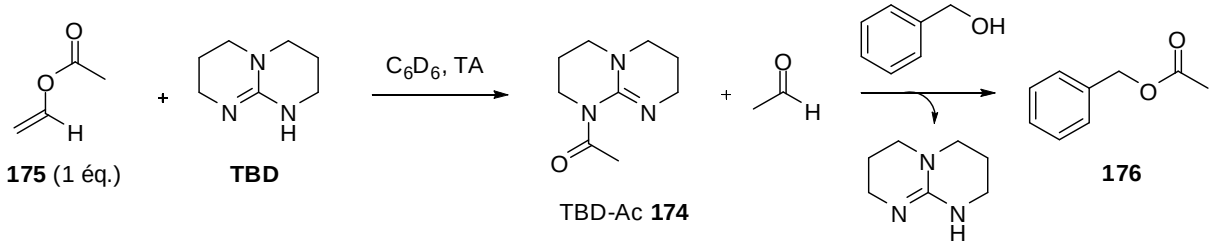


Schéma 20. Formation du TBD-Ac **174** et sa réactivité avec les alcools

Afin de mettre en évidence la formation de l'espèce TBD-Ac **174**, notre groupe a alors entrepris l'acétylation de la TBD (1 éq.) avec l'acétate de phényle **173** (1 éq.) dans le toluène-d_8 et a suivi la réaction par spectrométrie RMN du ^{1}H. Les spectres ont été pris à plusieurs intervalles de temps et ont montré la formation de TBD-Ac après 2 minutes d'agitation à température ambiante. 66% de TBD-Ac **174** ont été obtenus ainsi que le phénol généré. Il reste cependant 33% des réactifs TBD et acétate de phényle qui n'ont pas réagi. Le système a atteint son équilibre puisqu'aucune évolution du rendement de la réaction n'a été observée après 5 h d'agitation supplémentaire. Cette observation suggère qu'une partie de la TBD est probablement inhibée par le phénol formé, dans la mise en jeu d'une réaction acide/base entre ces deux espèces.

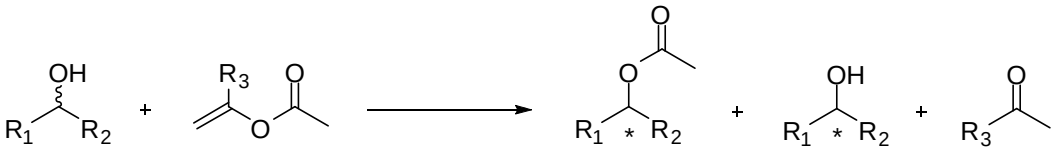
Ensuite la réactivité de la TBD-Ac **174** avec la 1-phényléthylamine a été également testée dans le toluène, à température ambiante. L'amide correspondant est formé avec un rendement de 98%, après 18 h d'agitation.

En résumé, la TBD réagit avec l'acétate de phényle **173** pour former la TBD-Ac **174**. Ce réactif transfère l'acétyle quantitativement sur l'amine pour fournir l'amide. Ces observations suggèrent que le mécanisme d'acétylation d'amines catalysée par la TBD, serait covalent.

Finalement, afin d'éviter la formation d'une espèce acide (phénol) dans le milieu réactionnel, qui inhibe l'activité catalytique de la TBD, d'autres donneurs d'acétyle qui génèreraient une espèce moins acide que le phénol ont été envisagés. Ceci devrait limiter l'inhibition du catalyseur et permettre une catalyse plus efficace.

II.2.4 Optimisation des conditions réactionnelles de la catalyse avec les dérivés d'acétate de vinyle

Les dérivés d'acétate de vinyle sont des esters activés largement utilisés dans les résolutions cinétiques d'alcools par voies enzymatiques[24] et non enzymatiques.[25] Ils conduisent à des aldéhydes ou cétones, espèces peu acides comme sous produits de la réaction (Schéma 21).



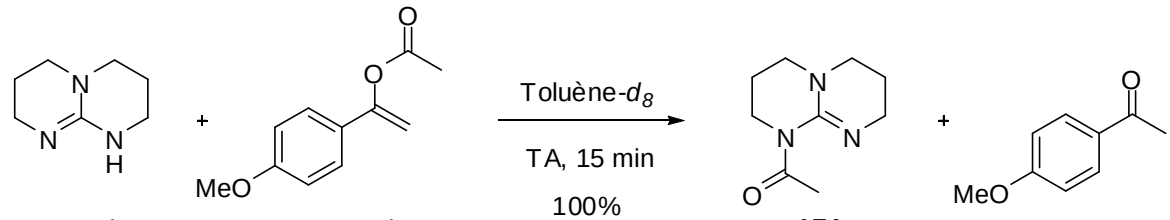
R_1, R_2 = alkyle, aryle

R_3 = H ou alkyle

Schéma 21. Résolutions cinétiques d'alcools via des dérivés d'acétate de vinyle

Après un criblage de plusieurs dérivés d'acétate de vinyle, l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **177** s'est avéré être le donneur d'acétyle le plus efficace puisqu'il ne réagit pas directement avec les amines.

En effet, la réaction d'acétylation de la TBD par le composé **177** dans le toluène-d_8 a été analysée par spectrométrie RMN du ^{1}H. La TBD-Ac **174** a été formée quantitativement en moins de 15 minutes de réaction (Schéma 22).



TBD (1 éq.) **177** (1 éq.) **174**

Schéma 22. Réactivité de l'acétate vinylique **177** avec la TBD

De plus, la réaction de contrôle entre la 1-phényléthylamine et **177** ne conduit pas à l'amide après 18 h d'agitation à température ambiante (Schéma 23).

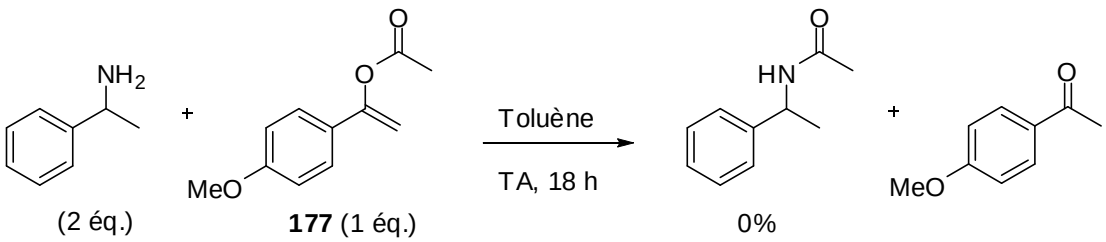


Schéma 23. Réactivité de l'acétate vinylique **177** avec la 1-phényléthylamine

L'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **177** satisfait donc aux deux conditions importantes pour être un bon donneur d'acétyle dans le cadre de la catalyse :

- Il réagit rapidement et quantitativement avec la TBD

- Il ne réagit pas avec l'amine

Afin d'améliorer le système utilisant une quantité catalytique de TBD et de l'ester vinylique **177**, une optimisation de la concentration du milieu réactionnel à 0,8 M en **177** a été nécessaire pour un rendement efficace en amide.

II.3 Récapitulatif de la mise au point des systèmes catalytiques

Deux systèmes efficaces d'acétylation d'amines basés sur l'utilisation d'une quantité catalytique de TBD ont été mis au point par notre laboratoire :

- Le premier système utilise l'acétate de phényle **173** comme donneur d'acétyle en présence d'une quantité catalytique de TBD (0,3 éq.). L'amide est alors obtenu avec un rendement de 81% contre 2% en l'absence du catalyseur (Schéma 24).

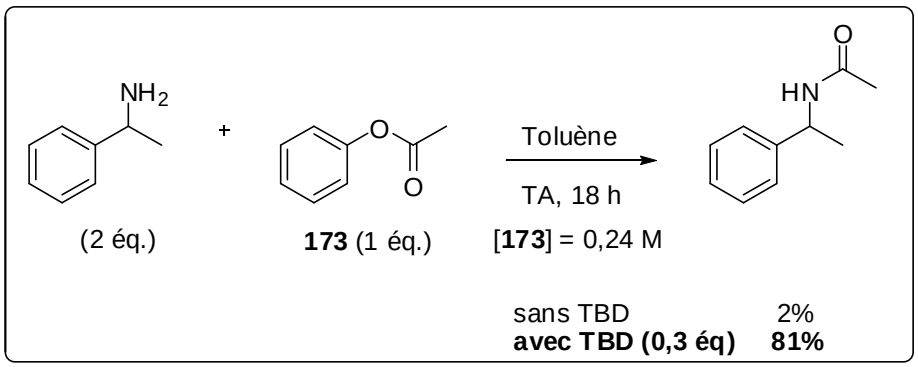


Schéma 24. Système catalytique utilisant l'acétate de phényle **173**

- Le deuxième système requiert l'utilisation de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **177** en tant que donneur d'acétyle et une quantité catalytique de TBD (0,3 éq.). Ce système, plus concentré que le précédent, fournit l'amide avec un rendement de 100% contre 8% en l'absence du catalyseur (Schéma 25).

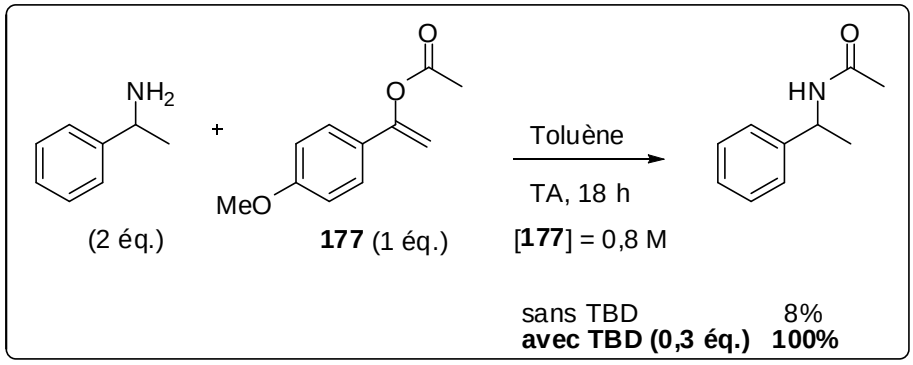


Schéma 25. Système catalytique utilisant l'acétate de 1-(4'-méthoxyohényl)vinyle **177**

Dans ces deux systèmes, la réaction de la TBD avec le donneur d'acétyle ROAc conduit à la formation d'un intermédiaire acétylé TBD-Ac **174**. Cet intermédiaire est capable de transférer l'acétyle à l'amine pour former l'amide et régénérer le catalyseur TBD (Schéma 26).

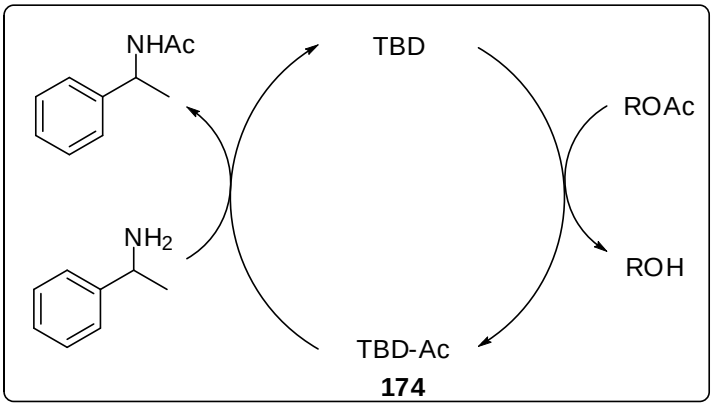


Schéma 26. Mécanisme réactionnel d'acétylation de l'amine catalysée par la TBD

Dans la partie suivante, nous allons utiliser les systèmes catalytiques mis au point précédemment par notre groupe, pour la résolution cinétique des amines. Dans cette nouvelle étude, le catalyseur TBD sera donc remplacé par une guanidine chirale.

III. Application du système catalytique à la résolution cinétique d'amines

Dans un premier temps, nous avons identifié par criblage les guanidines qui catalysent efficacement le transfert d'acétyle, du donneur d'acétyle à la 1-phényléthylamine. Des guanidines chirales ont alors été préparées et utilisées dans la réaction afin d'obtenir une transformation énantiosélective.

III.1 Criblage de guanidines

Avant de nous engager dans des synthèses souvent laborieuses de guanidines chirales, l'activité catalytique de guanidines achirales plus accessibles a été testée dans nos conditions d'acétylation optimisées. Cette étude permettra d'identifier rapidement les structures de guanidines requises pour la résolution cinétique des amines.

Deux guanidines commerciales, la 1,1,3, 3-tétraméthyle guanidine (TMG, **70**) et l'analogue *N*-méthylé de la TBD (MTBD, **69**) ainsi qu'une librairie de guanidines bicycliques (**88**-**90**,

100 et **101**), monocycliques (**91-95**, **98** et **99**) et acycliques (**96** et **97**) ont été préparées (cf. Chapitre II, paragraphe IV) (Figure 1) et testées dans les mêmes conditions optimisées précédemment avec la TBD (cf. Paragraphe II.3). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 5.

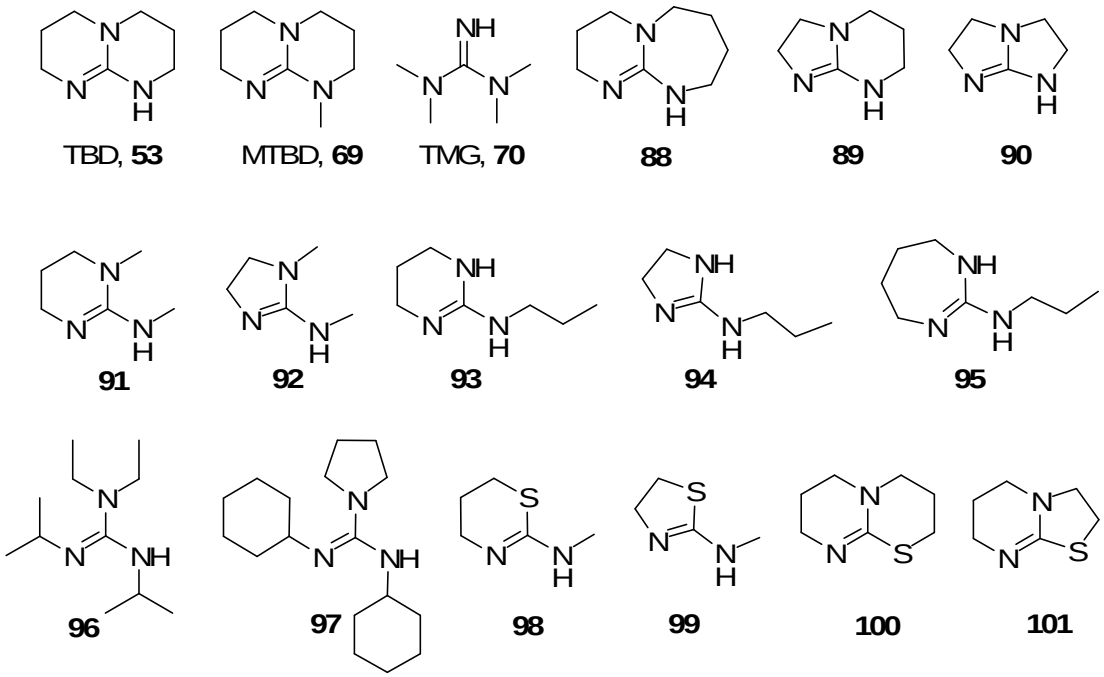
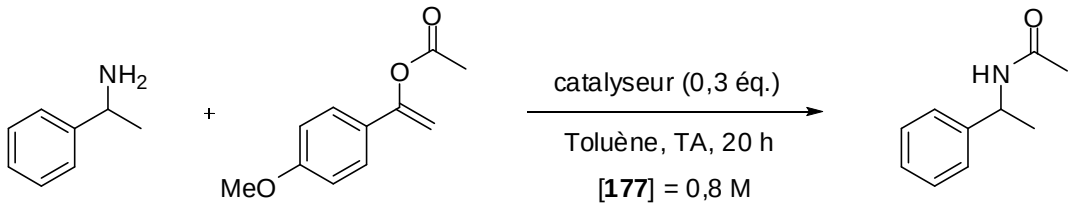
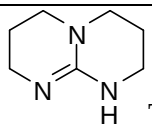
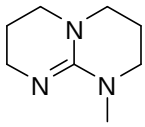
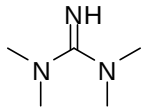
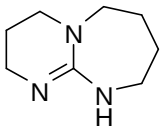
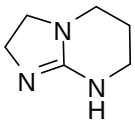
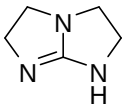
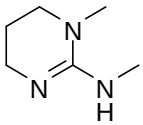
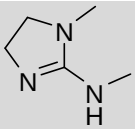
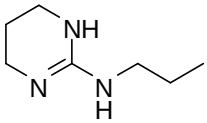
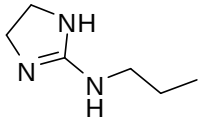


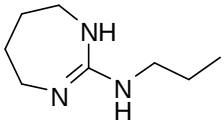
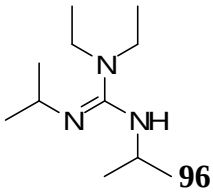
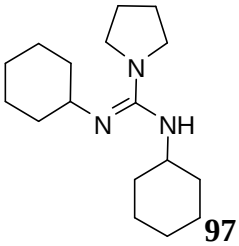
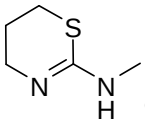
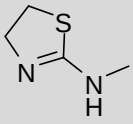
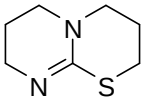
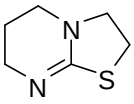
Figure 1. Catalyseurs non chiraux utilisés dans la résolution cinétique d'amines.

Tableau 5. Réactivité de différents catalyseurs dans l'acétylation d'amine



(2 éq.) **177** (1 éq.)

entrée	catalyseur	rendement (%) [a]
1	 TBD, **53**	100
2	 MTBD, **69**	10
3	 TMG, **70**	10
4	 **88**	30
5	 **89**	38
6	 **90**	10
7	 **91**	10
8	 **92**	47
9	 **93**	20
10	 **94**	28

11	 **95**	10
12	 **96**	10
13	 **97**	10
14	 **98**	20
15	 **99**	50
16	 **100**	10
17	 **101**	18

[a] Rendement en amide contenu dans le brut réactionnel déterminé par spectrométrie RMN du ^{1}H exprimé par rapport à l'étalon externe : 1-phényl-1-cyclohexène

Aucune des molécules testées en quantité catalytique (0,3 éq.) (structures bicycliques, monocycliques et acycliques) ne permet de catalyser la réaction mieux que la TBD. Pourtant, la majorité de ces catalyseurs dispose d'une fonction N-H susceptible de former l'acétyliminoguanidine ou l'acétylaminoguanidine, en présence d'un donneur d'acétyle.

En effet, lorsque la MTBD **69** est utilisée comme catalyseur dans la réaction d'acétylation de la phényléthylamine, 10% d'amide sont formés dans les conditions optimisées par rapport à 100% obtenus avec la TBD (Tableau 5, entrée 1 et 2). Ceci pourrait s'expliquer par l'absence du transfert de proton entre le catalyseur et le donneur d'acétyle qui pourrait accélérer la cinétique de la réaction (première étape du mécanisme covalent proposé) et permettre la formation de l'intermédiaire acétylé (Figure 2).

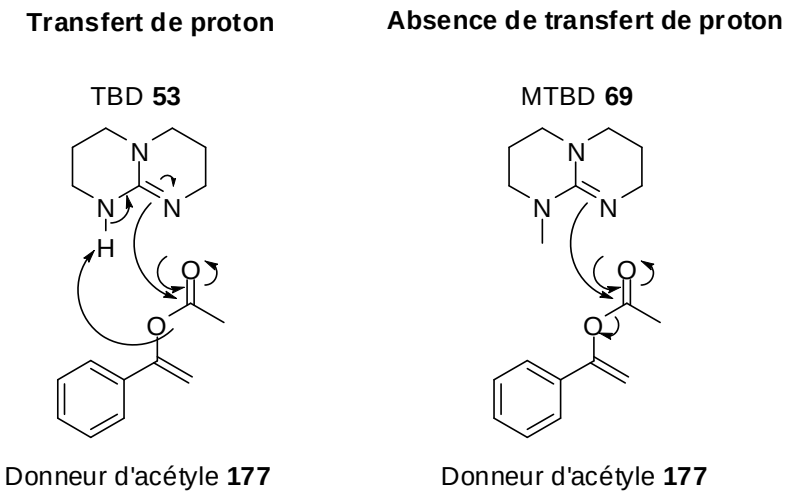


Figure 2. Transfert de proton entre le catalyseur et le donneur d'acétyle **177** lors de la première étape du mécanisme covalent.

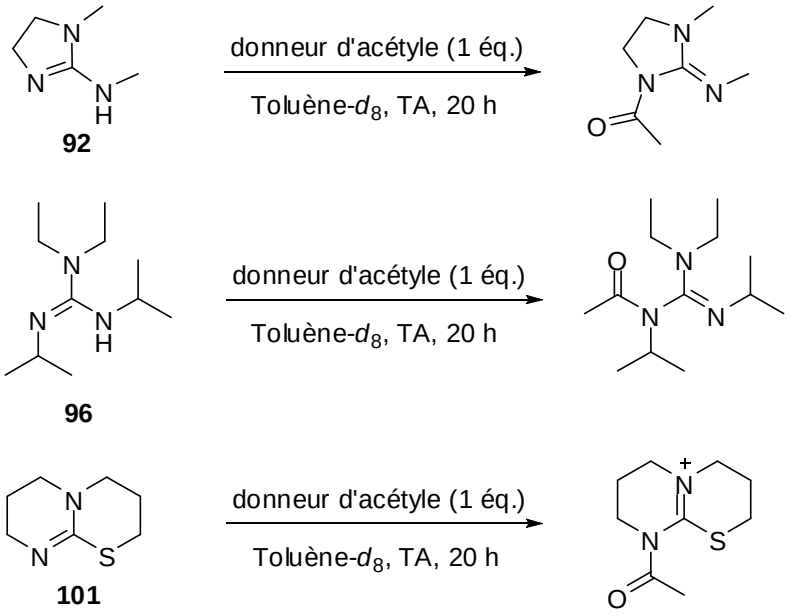
De même, la réaction d'acétylation de la phényléthylamine catalysée par la TMG **70** ne permet pas non plus la formation de l'amide avec un bon rendement (Tableau 5, entrée 3), également dû à l'absence du proton sur l'atome d'azote adjacent du groupement amidine et donc à son transfert sur le donneur d'acétyle.

L'utilisation de guanidines bicycliques **88**, **89** et **90** de structures similaires à la TBD par la présence de la fonction N-H susceptible de former l'acétylaminoguanidine, en présence d'un donneur d'acétyle, mais avec des tailles de cycle différentes, n'a pas permis non plus la formation de l'amide avec de bons rendements (Tableau 5, entrées 4-6). Cependant, nous remarquons que la variation de la taille du cycle de la guanidine bicyclique influence la réactivité du catalyseur vis-à-vis du donneur d'acétyle **177**. La guanidine **90** a été la moins réactive (10% de rendement) (Tableau 5, entrée 6), alors que les guanidines **88** et **89** ont conduit à la formation de l'amide avec 30 et 38% de rendement, respectivement (Tableau 5, entrées 4 et 5). Les guanidines monocyliques tétrasubstituées **91** et **92** n'ont pas non plus la même réactivité vis-à-vis du donneur d'acétyle dû à la différence de taille des deux catalyseurs qui semblent jouer un rôle important dans le mécanisme réactionnel (Tableau 5, entrées 8 et 9). En effet, la guanidine monocyclique **92** à cinq chaînons a permis la formation de l'amide avec 47% de rendement (Tableau 5, entrée 8) alors que celle à six chaînons **91** a été complètement inefficace dans la réaction d'acétylation de la phényléthylamine (Tableau 5, entrée 7). La substitution d'un méthyle par un proton (guanidines **93-95**) n'a pas abouti à la formation de l'amide avec un bon rendement quelque soit la taille du cycle de la guanidine monocyclique trisubstituée utilisée (Tableau 5, entrées 9-11). L'utilisation de guanidines

acycliques encombrées **96** et **97** n'a pas permis la formation de l'amide avec un bon rendement (10%) (Tableau 5, entrées 12 et 13). Finalement, nous avons testé l'effet de substitution d'un azote par un atome de soufre sur la réactivité du catalyseur dans la réaction d'acétylation de la phényléthylamine. Dans le cas des catalyseurs soufrés monocycliques, la taille du cycle a une influence importante sur la réactivité du catalyseur. En effet, lorsque la réaction est induite avec le composé **98** à six chaînons, l'obtention de l'amide est médiocre (20%) (Tableau 5, entrée 14). Par contre, l'utilisation du catalyseur **99** à cinq chaînons a permis la formation de l'amide avec 50% de rendement (Tableau 5, entrée 15). Cet effet lié à la taille du cycle n'est pas remarqué dans les catalyseurs bicycliques soufrés **100** et **101** où le rendement en amide était faible quelque soit la taille du cycle des catalyseurs utilisés (Tableau 5, entrées 16 et 17). Il faut noter que l'absence de proton dans ces derniers composés pourrait être la raison de l'inefficacité de ces deux catalyseurs dans le transfert d'acétyle.

Ces résultats peu satisfaisants pourraient s'expliquer par l'inaptitude de ces catalyseurs à former ces intermédiaires acétylés à partir de **177**. Afin de démontrer cette hypothèse, nous avons préparé quelques guanidines acétylées dans le toluène deutérié afin de comprendre si l'étape de l'acétylation du catalyseur est celle qui limite la formation de l'amide.

Tableau 6. Acétylation des guanidines



entrée	catalyseur	conditions	rendement (%) [a]
1	**92**	acétate d'*iso*-propènyle **177**	57
2	**96**	acétate de phényle **173**	0
3	**96**	acétate d'*iso*-propènyle **177**	0
4	**101**	acétate de phényle **173**	0
5	**101**	acétate d'*iso*-propènyle **177**	0

[a] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^{1}H du brut réactionnel

La réaction entre la guanidine **92** qui a permis d'obtenir 47% d'amide et le donneur d'acétyle **177** a permis la formation de la guanidine acétylée correspondante avec un rendement de 57% (Tableau 6, entrée 1). Par contre, la même réaction effectuée entre les deux guanidines **96** et **101** et les deux donneurs d'acétyle différents **173** et **177** n'a pas permis la formation des dérivés acétylés correspondants (Tableau 6, entrée 2-5). Ceci pourrait expliquer le faible rendement de l'amide obtenu avec les deux catalyseurs **96** et **101**, alors qu'avec la guanidine **92**, 47% de l'amide a été formé (Tableau 5, entrée 8). Il semblerait donc que l'étape limitante du processus soit l'étape d'acétylation du catalyseur. Notons tout de même, que les deux catalyseurs monocycliques **92** et **99** à cinq chaînons ont été les plus efficaces dans la promotion de la réaction d'acétylation de la phényléthylamine (mise à part la TBD). Le fait de substituer un atome d'azote par un soufre ne semble pas avoir un effet drastique sur la réactivité du catalyseur vis-à-vis du donneur d'acétyle.

Des études supplémentaires concernant la deuxième étape de la réaction (transfert de l'acétyle de la guanidine à l'amine) avec les différents catalyseurs testés n'ont pas été menées. Suite à nos résultats, il est probable que les rendements faibles obtenus avec les catalyseurs utilisés pourraient être dûs à la faible réactivité de ces molécules vis-à-vis du donneur d'acétyle.
Pour cette étude de criblage de catalyseurs, nous avons appliqué les conditions de concentration, de température et de donneur d'acétyle optimisées par C. Sabot. Par conséquent, nous n'avons pas varié ces paramètres et étudié leur influence sur la réactivité des catalyseurs dans la réaction d'acétylation. Il faut tout de même noter que l'utilisation d'un donneur d'acétyle plus réactif pourrait privilégier la réaction directe non sélective entre l'amine et le donneur achiral au détriment de la réaction énantiosélective entre l'amine et le catalyseur chiral acétylé dans la résolution cinétique d'amines.

En conclusion, parmi tous les catalyseurs de guanidines testés dans la réaction d'acétylation de la 1-phényléthylamine, la TBD a été la plus efficace puisqu'elle a permis la formation de l'amide avec 100% de rendement.
Cependant, avant de s'engager dans la synthèse multi-étapes d'une TBD chirale, nous avons envisagé d'introduire plus simplement la chiralité sur le donneur d'acétyle **177** plutôt que sur la guanidine (TBD) du fait des synthèses très fastidieuses,[26] suivant le schéma 27 suivant :

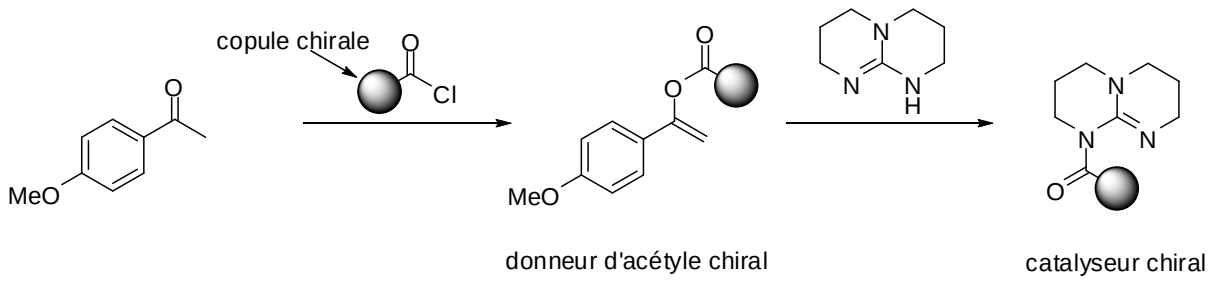
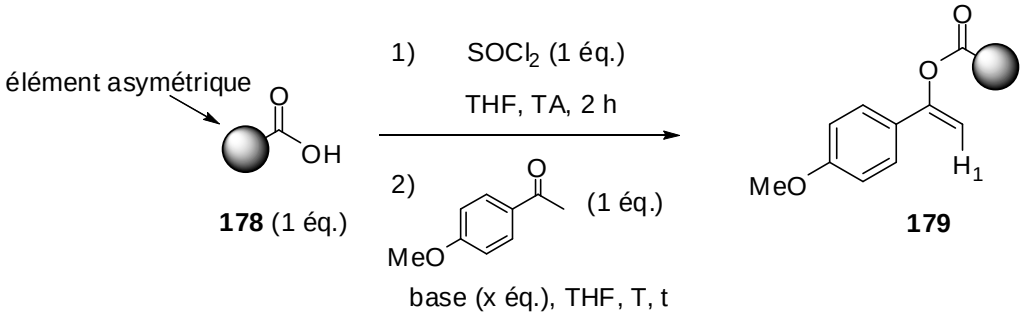
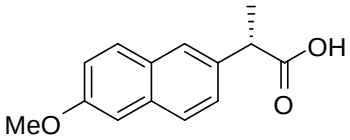
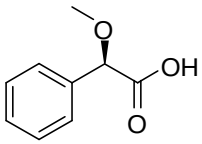


Schéma 27. Conception d'un donneur d'acétyle chiral

Le donneur d'acétyl chiral devrait être aussi réactif que l'acétate d'*iso*-propényle **177** vis-à-vis de la TBD. Cette stratégie pourrait permettre l'induction de chiralité sur l'amine sans avoir à s'engager dans une synthèse laborieuse de TBD chirale.
Pour cela, plusieurs acides carboxyliques chiraux **178** ont été acylés pour ensuite réagir avec la 4-méthoxyacétophénone afin de former des esters d'énols chiraux. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Synthèse de donneurs d'acétyle chiraux [a]



entrée	acide carboxylique **178**	bases (x éq.)	rendement **179** (%) [b]
1	 **178a**	LiHMDS (1 éq.), TA, 2 h	0
2		LiHMDS (2 éq.), TA, 2 h	0
3		LiHMDS (1 éq.), TA, 16 h	0
4		KHMDS (1 éq.), TA, 16 h	0
5		KHMDS (1 éq.), reflux, 48 h	0
6	 **178b**	LiHMDS (1 éq.), TA, 2 h	0

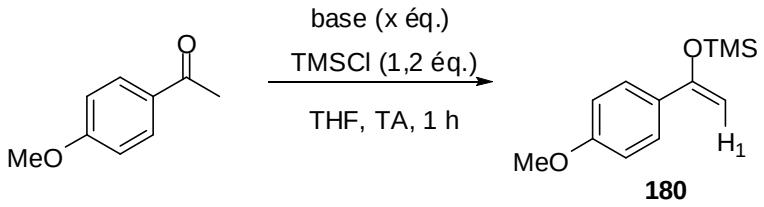
[a] Conditions réactionnelles: à une solution d'acide carboxylique **178** (1 éq.) dans le THF, SO_2Cl_2 (1 éq.) est ajouté, à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h puis ajouté à une solution de 4-méthoxyacétophénone (1 éq.) et de base (x éq.) dans le THF. Le mélange est ensuite agité à la température T pour un temps t pour ensuite être quenché à température ambiante par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est réextraite avec le diéthyle éther. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le brut est analysé par spectrométrie RMN du ^1H; [b] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel, intégration faite sur le signal du proton H_1 de **179** par rapport au réactif de départ.

La réaction effectuée entre l'acide carboxylique **178** activé sous la forme RCOCl et l'énolate de la 4-méthoxyacétophénone n'a pas permis la formation du composé **179** même avec différentes conditions opérationnelles (Tableau 7). La 4-méthoxyacétophénone a été récupérée intacte du milieu réactionnel. Nous avons voulu comprendre à quel stade expérimental la réaction ne fonctionnait pas. Pour cela, nous avons fait réagir dans un premier temps l'acide carboxylique **178a** avec le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) dans le THF afin de former le chlorure d'acyle. Du méthanol a été ensuite ajouté au milieu après 2 h de temps

réactionnel, confirmant la formation quantitative du chlorure d'acyle au cours de la première étape.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu nous assurer que l'énolate était bien généré dans le milieu lors du traitement de la 4-méthoxyacétophénone avec la base forte. Pour cela, la cétone a été traitée avec différentes bases dans le THF pendant 1 h puis du chlorure de triméthylsylile (1,2 éq.) a été ajouté. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 8.

Tableau 8. Réaction de la 4-méthoxyacétophénone avec le TMSCl [a]



180

entrée	conditions	rendement **180** (%) [b]
1	LiHMDS (1 éq)	43
2	KHMDS (1 éq.)	65
3	KHMDS (1,5 éq.)	65
4	*t*BuOK (1 éq.)	18
5	*n*BuLi (1 éq.)	18
6	NaH (1 éq.)	0

[a] Conditions réactionnelles: à une solution de la 4-méthoxyacétophénone (1 éq.) dans le THF, la base (x éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h ensuite TMSCl (1,2 éq.) est ajouté. L'agitation est poursuivie pour 30 min. Le milieu est ensuite concentré et repris dans CH_2Cl_2. Les sels inorganiques sont filtrés et le milieu reconcentré pour donner l'éther d'énol silylé. Le brut est analysé par spectrométrie RMN du ^1H; [b] Rendement déterminé par spectrométrie RMN du ^1H du brut réactionnel, intégration faite sur le signal du proton H_1 de **180** par rapport au réactif de départ

La déprotonation de la 4-méthoxyacétophénone avec diverses bases (LiHMDS, KHMDS, *t*BuOK, *n*BuLi et NaH) suivie de la réaction avec le TMSCl n'a pas permis la formation du composé **180** quantitativement (Tableau 8). Le meilleur résultat a été obtenu avec le KHMDS (65% de **180**). Même l'utilisation d'un agent d'acylation fort tel que le chlorure d'acyle à la place du TMSCl et dans les mêmes conditions opératoires (KHMDS 1 éq., TA, 3 h) a donné le produit acétylé **177** avec uniquement 33% de rendement et 67% de réactif de départ, la cétone 4-méthoxyacétophénone (Schéma 28).

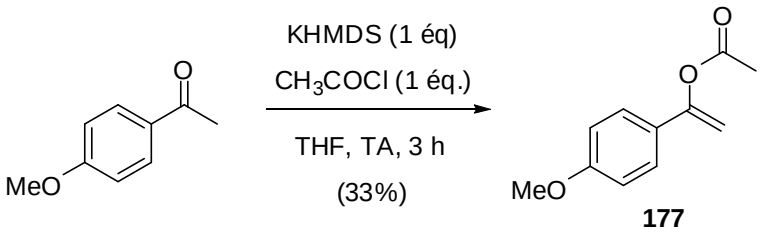


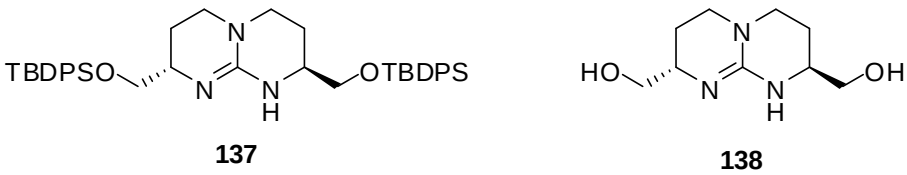
Schéma 28. Réaction d'acétylation de la 4-méthoxyacétophénone avec le chlorure d'acyle

Suite à ces résultats, nous nous sommes rendu compte que la génération de l'énolate *in situ* de la 4-méthoxyacétophénone, suivie de son acétylation n'était pas une réaction triviale. Ceci est probablement dû à la présence du groupement OMe en *para* du noyau aromatique. En effet, la génération de l'énolate de l'acétophénone avec LiHMDS a permis l'obtention du composé acétylé avec 89% de rendement.[27] De plus, les chlorures d'acyles obtenus à partir des acides carboxyliques chiraux **178** ne sont pas assez réactifs vis-à-vis de l'énolate généré *in situ* par rapport au chlorure d'acyle qui a conduit au produit acétylé avec un rendement médiocre de 33%.

Compte tenu du fait que seule la TBD a été la plus efficace dans la réaction d'acétylation de la phényléthylamine, nous avons décidé de préparer des guanidines bicycliques chirales afin d'étudier la résolution cinétique d'amines.

III.2 Utilisation des guanidines chirales 137 et 138 pour la résolution cinétique d'amines.

Nous avons synthétisé deux guanidines bicycliques chirales **137** et **138** (cf. Chapitre II, partie V) que nous avons testées dans la résolution cinétique de la (±)-1-phényléthylamine dans les conditions mises au point précédemment pour la TBD (Schéma 29).



137 **138**

Schéma 29. Guanidines bicycliques chirales **137** et **138** utilisées dans la résolution cinétique d'amines

III.2.1 Effet du système catalytique

Dans un premier temps, les deux guanidines chirales **137** et **138** ont été utilisées pour la résolution cinétique de la (±)-1-phényléthylamine en présence de l'acétate de 1-(4'-méthoxyphényl)vinyle **177**, dans le toluène, à température ambiante (Schéma 30).

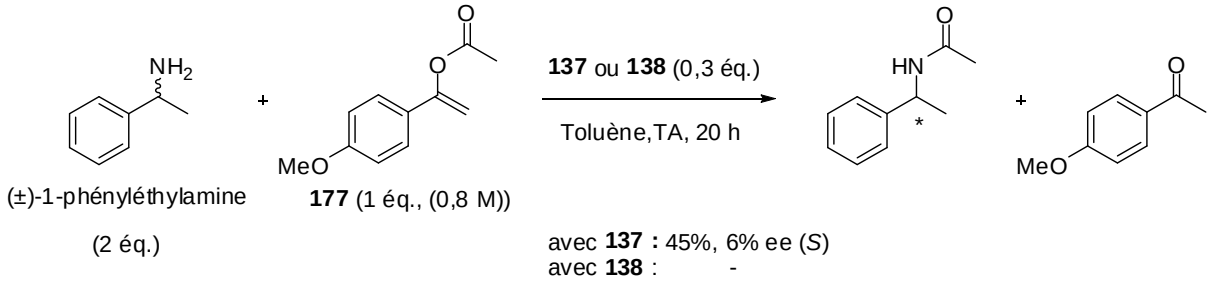


Schéma 30. Effet du système catalytique

Expérimentalement, nous avons observé un rendement et surtout une énantiosélectivité faibles lorsque la guanidine **137** est utilisée. Par contre, la réaction effectuée avec le catalyseur **138** n'a pas permis la formation de l'amide correspondant dû à l'insolubilité du catalyseur dans le toluène même après sonication.

Suite à cette observation et afin de poursuivre l'optimisation, plusieurs conditions expérimentales ont été évaluées en testant des solvants de différentes natures (Tableau 9).

III.2.2 Effet du solvant

La résolution cinétique de la 1-phényléthylamine a donc été entreprise en utilisant les catalyseurs **137** et **138** dans différents solvants, à température ambiante, pendant 20 h.

Tableau 9. Influence du solvant sur la sélectivité [a]

entrée	guanidine	solvant	rendement (%) de l'amide [b]	ee (%) de l'amide [c]
1	**137**	Toluène	45	6 (*S*)
2		$CHCl_3$	45	6 (*S*)
3		THF	33	4 (*S*)
4		DMSO	42	0
5	**138**	$CHCl_3$	40	0
6		CH_3CN	30	10 (*S*)
7		DMSO	40	0
8		THF/H_2O	20	0

[a] Réaction menée avec l'acétate d'*iso*-propènyle **177** (1 éq.), le catalyseur **137** ou **138** (0,3 éq.), à TA, pendant 20 h; [b] Rendement isolé; [c] Excès énantiomérique déterminé par CLHP sur colonne chirale CHIRALPACK AS, éluant : isooctane/éthanol 95/5 ou 97/3, débit : 1 ml/min, λ = 230 nm

Les rendements obtenus sont modestes (20 à 45%) et les énantiosélectivités faibles. Le meilleur excès énantiomérique obtenu est de 10% (Tableau 9, entrée 6), en utilisant le catalyseur **138** dans l'acétonitrile.

Afin de comprendre la faible réactivité des guanidines chirales dans la réaction d'acétylation d'amines, nous avons effectué une étude cinétique d'acétylation des deux catalyseurs **137** et **138** en présence du donneur d'acétyle **177** et nous l'avons comparée à celle de la TBD.

III.2.3 Etude cinétique d'acétylation des catalyseurs

L'étude comparative des cinétiques d'acétylation des guanidines chirales **137** et **138** et de la TBD a été réalisée en présence du donneur d'acétyle **177**. La réaction catalysée avec la guanidine **137** et celle avec la TBD sont effectuées dans le toluène-d_8 alors que celle catalysée par la guanidine **138**, dans le chloroforme deutérié. L'avancement de la réaction est contrôlé par spectrométrie RMN du ^1H (Schéma 31).

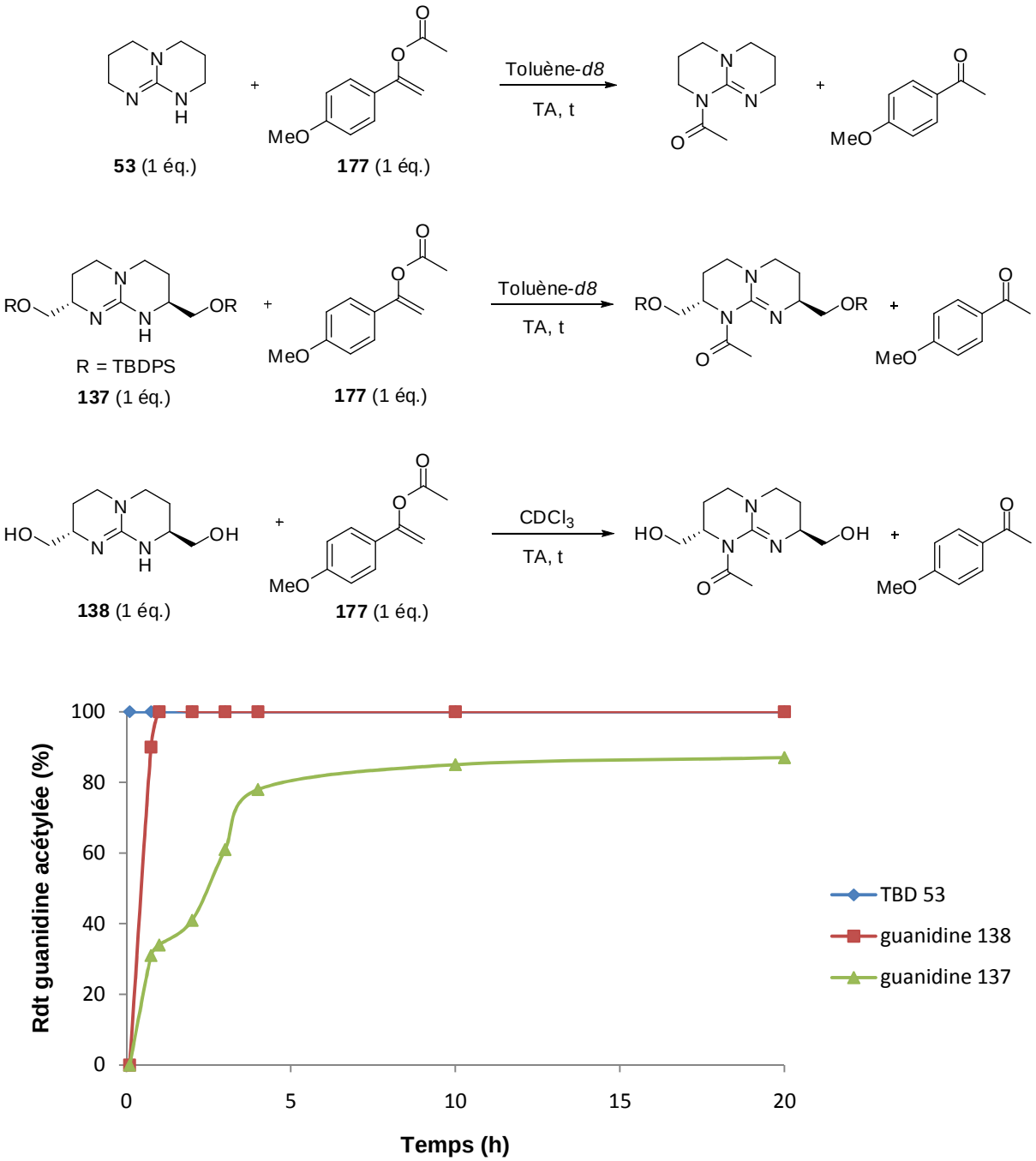


Schéma 31. Comparaison des cinétiques d'acétylation des catalyseurs **137, 138** et la TBD **53**

Avec la TBD, la réaction d'acétylation est complète après quelques minutes d'agitation seulement. La conversion est totale en présence de l'acétate de vinyle **177**. Comparativement, avec la guanidine **137**, l'acétylation est beaucoup plus lente, atteignant environ 90% après 20 h de réaction. Ce résultat explique en partie le faible rendement en amide obtenu (45%). La présence du gros groupement TBDPS proche du centre réactif de la guanidine **137** pourrait être la cause de la forte diminution de l'activité catalytique observée. Par contre, la réaction

d'acétylation de la guanidine **138** dans le $CDCl_3$ s'est avérée plus efficace. La réaction d'acétylation est complète après 1 h de réaction (100% d'acétylation). Cependant, nous avons également obtenu un rendement modéré en amide (40%) avec ce catalyseur. Apparemment, dans les deux cas (avec **137** et **138**), l'optimisation de cette transformation énantiosélective reste à poursuivre.

IV. Conclusion

Cette étude voit l'achèvement d'un système catalytique efficace pour l'acétylation d'amines. La stratégie mise en place repose sur la formation d'un intermédiaire TBD-Ac, obtenu par réaction du catalyseur TBD avec un donneur d'acétyle (acétate de phényle ou de vinyle). Cet intermédiaire réagit avec les amines aliphatiques pour former les amides correspondants et regénérer le catalyseur.
Ce système catalytique appliqué à la résolution cinétique d'amines, via une guanidine bicyclique chirale, a malheureusement conduit à la formation d'amides avec des rendements modérés et de sélectivités faibles (rdt max = 45%, ee max = 10%).

Toutefois, étant donné l'activité catalytique remarquable de la TBD dans l'acétylation d'amines, il serait intéressant de cribler d'autres dérivés de TBD chirales afin d'induire une bonne sélectivité et donc réussir la résolution cinétique d'amines.

[1] Pasteur, L.C.R. *Heb. Séance Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535

[2] Marckwald, M.; McKenzie, A. *Chem. Ber.* **1899**, *32B*, 2130

[3] Inada, Y.; Nishimura, H.; Takahashi, K.; Yoshimoto, T.; Saha, A.R.; Saito, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *122*, 845

[4] Gotor, V.; Brieva, R.; Rebolledo, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 957

[5] a) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kebeler, M.; Stürmer, R.; Zelinsky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788; b) Balkenhohl, F.; Hauer, B.; Ladner, W.; Presler, U. (BASF AG), DE 4332738, **1993**; c) Ditrich, K.; Balkenhohl, F.; Ladner, W. (BASF AG), DE 19534208, **1995**.

[6] a) Iglesias, L.E.; Sànchez, V.M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2675; b) Sànchez, V.M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1464; c) García-Urdiales, E.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 721; d) Alfonso, I.; Astorga, C.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2525; e) Gotor, V. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1; f) Ismail, H.; Lau, R.M.; Van Rantwijk, F.; Sheldon, R.A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1511-1516

[7] a) Rantwijk, F.; Sheldon, R.A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 501; b) Schmid, A.; Dordick, J.S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature* **2001**, *409*, 258.

[8] a) Iglesias, L.E.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1047; b) Aoyagi, N.; Izumi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5529; c) Skupinska, K.A.; McEachern, E.J.; Baird, I.R.; Skerlji, R.T.; Bridger, G.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3546; d) Ismail, H.; Lau, R.M.; Van Langen, L.M., Van Rantwijk, F.; Svedas, V.K.; Sheldon, R.A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 415-418; e) Jaeger, K.-E.; Liebeton, K.; Zonta, A.; Schimossek, K.; Reetz, M.T. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *46*, 99-105; f) Paetzold, J.; Bäckvall, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17620-17621; g) Gastaldi, S.; Escoubet, S.; Vanthuyne, N.; Gil, G.; Bertrand, M.P. *Org. Lett.* **2007**, *5*, 837-839; h) Parvulescu, A.N.; Jacobs, P.A.; De Vos, D.E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 113-121 ; i) Nechab, M.; El Blidi, L.; Vanthuyne, N.; Gastaldi, S.; Vertrand, M.P.; Gil, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3917-3920; j) Ditrich, K. *Synthesis* **2008**, *14*, 2283-2287; k) El Blidi, L.; Nechab, M.; Vanthuyne, N.; Gastaldi, S.; Bertrand, M.; Gil, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2901-2903; l) Thalén, L.K.; Zhao, D.; Sortais, J.-B.; Paetzold, J.; Hoben, C.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3403-3410; m) Truppo, M.D.; Turner, N.J.; Rozzell, J.D. *Chem. Commun.* **2009**, 2127-2129; n) Koszelewski, D.; Clay, D.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2289-2292; o) Pamies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261

[9] a) Takayama, S.; Lee, S.T.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **1999**, *127*; b) Liljeblad, A.; Lindborg, J.; Kanerva, A.; Katajisto, J.; Kanerva, L.T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 2471.

[10] Kondo, K.; Kurosaki, T.; Murakami, Y. *Synlett* **1998**, 725

[11] a) Al-Sehemi, A.G.; Atkinson, R.S.; Fawcett, J.; Russell, D.R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2239; b) Al-Sehemi, A.G.; Atkinson, R.S.; Fawcett, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 257-274; c) Al-Sehemi, A.G.; Atkinson, R.S.; Fawcett, J.; Russell, D.R. *Chem. Commun.* **2000**, 43-44

[12] Ie, Y.; Fu, G.C. *Chem. Commun.* **2000**, 119

[13] Arseniyadis, S.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3314

[14] Sabot, C.; Subhash, P.V.; Valleix, A.; Arseniyadis, S.; Mioskowski, C. *Synlett* **2008**, *2*, 268-272

[15] a) Dálaigh, C.Ó.; Hynes, S.J.; O'Brien, J.E.; McCabe, T.; Maher, D.J.; Watson, G.W.; Connon, S. *J. Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2785; b) Lewis, C.A.; Sculimbrene, B.R.; Xu, Y.; Miller, S.J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3021; c) Spivey, A.C. ; Fekner, T.; Spey, S.E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154; d) Mitsuda, M.; Tanaka, T.; Demizu, Y.; Onomura, O.; Matsumara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8073; e) Birman, V.B.; Guo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859; f) Bellemin-Laponnaz, S.; Tweddell, J.; Ruble, J.C.; Breitling, F.M.; Fu, G.C. *Chem. Commun.* **2000**, 1009; g) MacKay, J.A.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498; h) Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S.J.F.; Anson, M.S.; Campbell, I.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 384.

[16] a) Arai, S.; Bellemin-Laponnaz, S.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234; b) Fu, G.C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547

[17] Facteur de sélectivité $s = k_R/k_S$ cf. Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249

[18] Arp, F.O.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128

[19] Oriyama, T.; Hori, Y.; Imai, K.; Sasaki, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8543

[20] Spivey, A.C.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436

[21] Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S.T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430

[22] Anstiss, M.; Nelson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135

[23] Pratt, R.C.; Lohmeijer, B.G.G.; Long, D.A.; Waymouth, R.M.; Hedrick, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556

[24] Bakkern M.; Spruijt, A.S.; Van Rantwijk, F.; Sheldon, R.A *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1801

[25] a) Lin, M.-H.; RajanBabu, T.V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1607; b) Orita, A.; Mitsutome, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2420

[26] a) Echavarren, A.; Galan, A.; de Mendoza, J.; Salmeron, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685-693; b) Gleich, A.; Schmidtchen, F.P. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 907-915; c) Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749-3755; d) Schmidtchen, F.P.; Oswald, H.; Schummer, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 539-543; e) Metzger, A.; Peschke, W.; Schmidtchen, F.P. *Synthesis* **1995**, 566-570; f) Howard-Jones, A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A.; Caulkett, P.W.R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1039-1041; g) Allingham, M.T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P.J.; Thomas, D.A.; Caulkett, P.W.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677-8680; h) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 187-192; i) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Takahashi, H.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8959-8964; j) Davis, A.P.; Dempsey, K.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *11*, 2829-2840

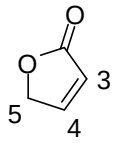
[27] Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, J.S; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2945-2948

- Chapitre V -

Nouvelle voie d’accès aux buténolides substitués en position 3 et Application à la synthèse totale de (+)-Ancepsenolide

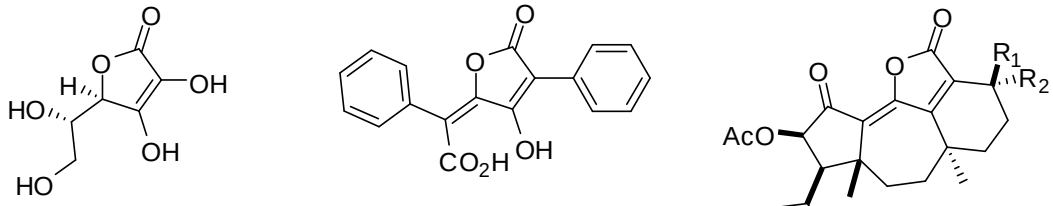
I. Introduction

Les composés contenant le fragment 2(5H)-furanone (Figure 1) ou buténolide sont des cibles synthétiques importantes en raison de leur présence comme sous-unité dans beaucoup de produits naturels[1] (Figure 2) et, plus précisément, ils jouent un rôle significatif dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques.[2] Ces composés ont également été évalués comme insecticides, herbicides, inhibiteurs d'allergie et inhibiteurs de la cyclooxygenase et de la phospholipase A_2.[3]



2(5H)-furanone ou buténolide

Figure 1. Structure du fragment 2(5H)-furanone ou buténolide



acide ascorbique | acide pulvinique | guanacastepe N (R_1 = OH, R_2 = H)

Figure 2. Produits naturels contenant le fragment buténolide

En raison de leur importance dans la recherche aussi bien chimique que pharmaceutique, plusieurs travaux de synthèse de buténolides ont été rapportés dans la littérature,[4] et la plupart d'entre eux reposent sur des méthodolgies catalysées par des métaux de transition (Pd, Ru, Ag, et Au).[5] Ces voies ont permis l'accès à des buténolides polysubstitués en position 3, 4 et/ou 5. Quelques exemples de ces synthèses sont illustrés dans le schéma 1 ci-dessous.

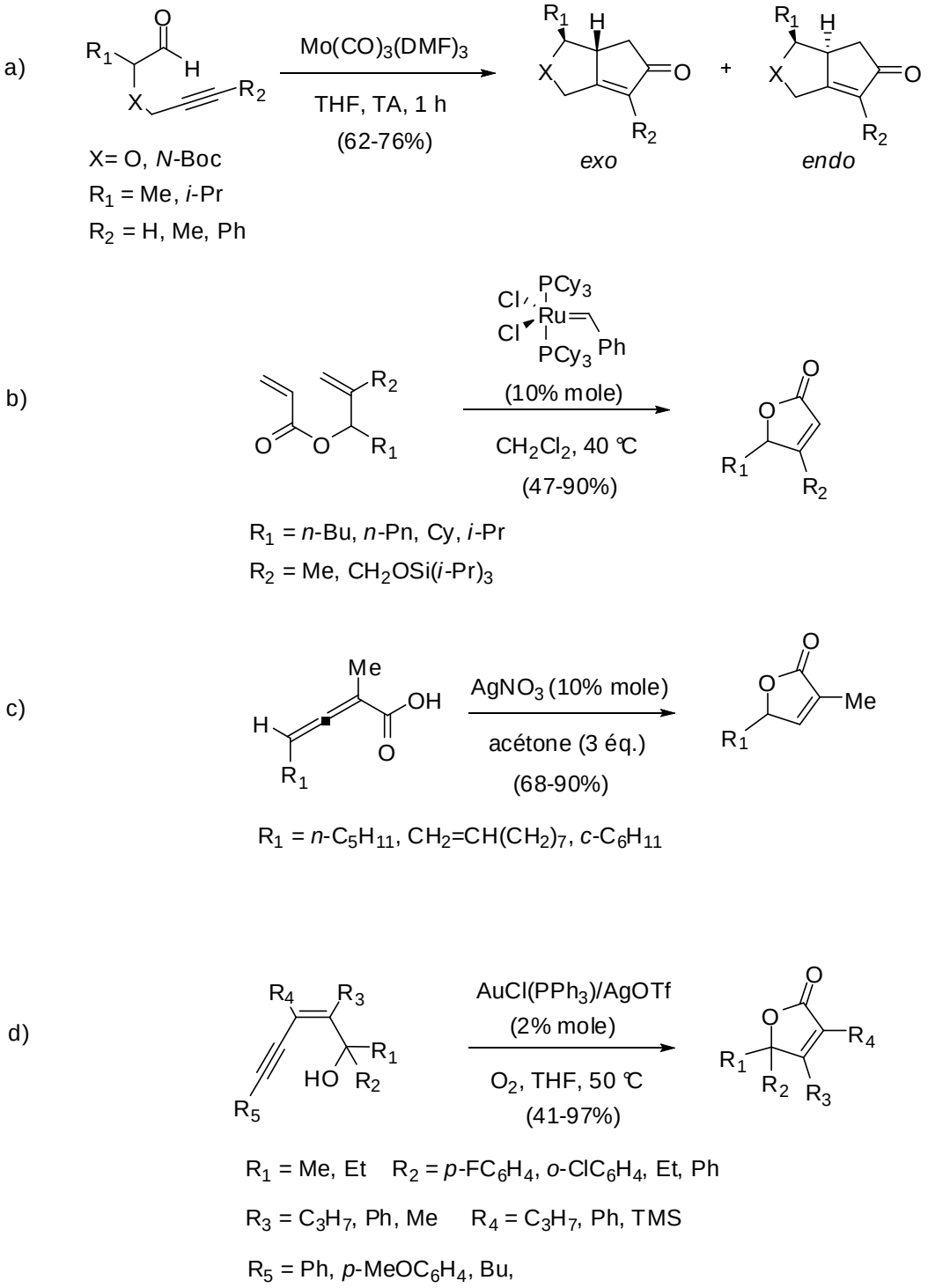


Schéma 1. Exemples de synthèse de buténolides catalysés par des métaux de transition

Souvent, les groupements fonctionnels attachés au cœur hétérocyclique du buténolide jouent un rôle important dans la détermination des propriétés chimiques et physiologiques de la molécule.[6]

Nous nous sommes intéressé plus particulièrement à la structure des buténolides alkylés en position 3 (ou α-alkylés) qui se trouve dans une variété de produits naturels

pharmacologiquement actifs tels que le pinusolide de type labdane **181** (antileucémique et neuroprotecteur),[7] le gomphostinine de type clérodane **182** (antimalarial),[8] l'acétogénine **183** (annomolon A, antitumoral)[9] et le lipide gorgonian **184** (anti-inflammatoire)[10] (Figure 3).

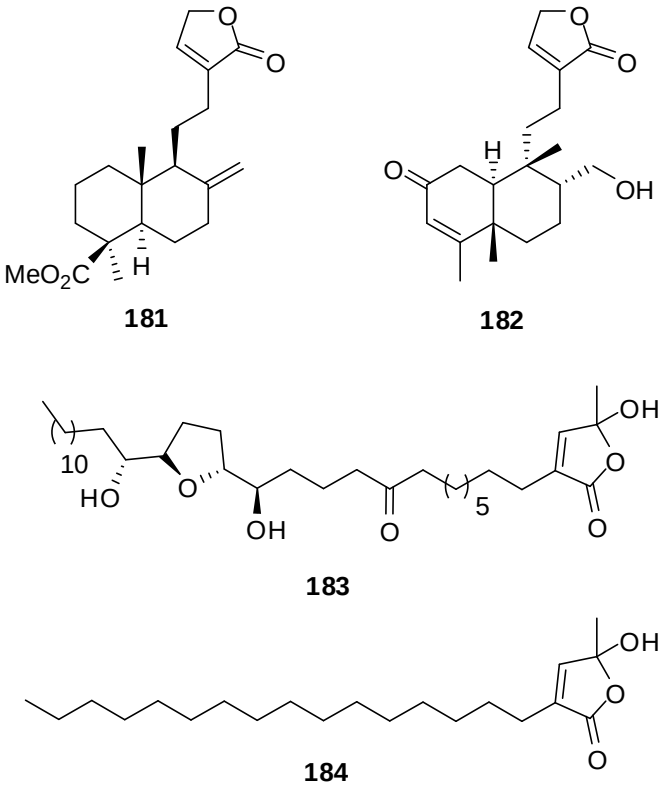


Figure 3. Buténolides naturels α-substitués.

De plus, les buténolides α-alkylés sont de précieux intermédiaires pour la synthèse d'autres cibles importantes[11] (Chiloscyphone, Fimbrolide et *trans*-Dihydroconfertifolin : produits naturels ayant des propriétés antimicrobiales et antifongiques).[12] Par conséquent, beaucoup de travaux ont été rapportés, décrivant leur préparation[13] à partir de précurseurs acycliques[14] et oxacycliques.[15]

Dans les parties suivantes de ce chapitre, nous allons décrire brièvement, dans un premier temps, les voies de synthèse des buténolides α-substitués rapportés dans la littérature. Dans un second temps, nous détaillerons la méthodologie mise au point par notre laboratoire pour accéder à cette famille de composés. Finalement, cette méthodologie sera validée et appliquée à la synthèse totale de (+)-Ancepsenolide.

II. Travaux antécédents décrits dans la littérature pour la synthèse des buténolide α-alkylés

En 1995, Trost et coll. ont rapporté une méthodologie de synthèse de buténolides α-substitutés **186** à partir d'une variété d'alcènes terminaux et d'alcynes, catalysée par le ruthénium **185** (Schéma 2)[14a] Cette méthodologie a permis l'accès à cette famille de composés avec une bonne régiosélectivité et de bons rendements (47-83%) et a été par la suite appliquée pour la première fois à la synthèse d'un produit naturel le (+)-Ancepsenolide.

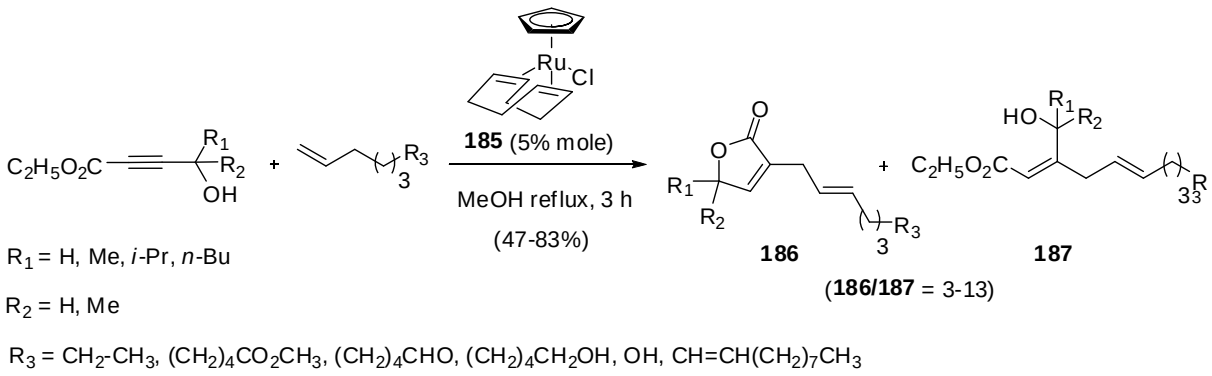


Schéma 2. Synthèse de buténolides α-alkylés catalysée par le ruthénium

Chiusoli et coll. ont également décrit une voie de synthèse de buténolides substitués en position 3 par une réaction de carbonylation réductrice des alcynes catalysée par le palladium en présence d'eau (Schéma 3)[14c] La réaction est régiosélective et les composés 2(5*H*)-furanone α-alkylés sont obtenus dans tous les cas, comme isomères majoritaires de la réaction.

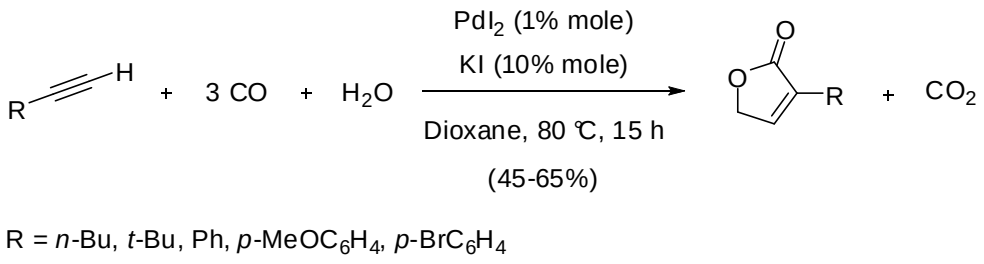
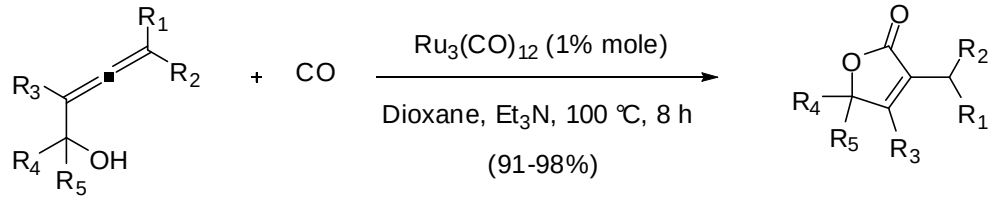


Schéma 3. Synthèse de buténolides α-alkylés catalysée par le palladium

La synthèse de buténolides α-alkylés par une réaction de cyclocarbonylation d'allènes catalysée par un complexe ruthénium a été rapportée récemment par Takahashi et coll (Schéma 4).[14e] Des lactones de cinq à six chaînons ont pu ainsi être préparées directement à partir du 4-hydroxybuta-1,2-diène et du 4-hydroxypenta-1,2-diène respectivement et avec d'excellents rendements.

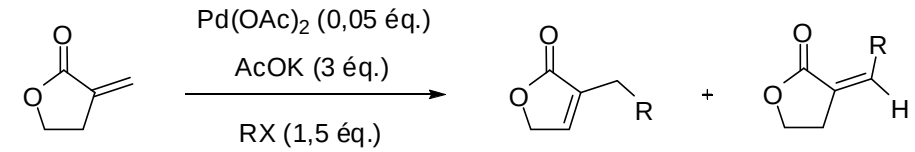


$R_1 = R_2 =$ H, Me
R_3 = H, Me, *i*-Pr, OMe
R_4 = H, Me, $(CH_2)_5$
R_5 = H, Me, Et, Ph, $(CH_2)_5$

Schéma 4. Synthèse de buténolides polysubstitués catalysée par un complexe de ruthénium.

La préparation de cette famille de composés à partir de précurseurs oxacycliques a également été rapportée dans la littérature. Arcadi et coll. ont mis au point une méthodologie de synthèse des buténolides α-alkylés **189** à partir du réactif α-méthylène-γ-butyrolactone **188** et d'iodure/triflate d'aryles/vinyles, catalysée par le palladium (Schéma 5).[15b]

Cependant, cette voie de synthèse appliquée à une variété d'iodure d'aryles ou de triflate de vinyles a permis l'obtention des composés buténolides avec des rendements modérés et dans la plupart des cas, un mélange de produits **189** et **190** a été obtenu.



188 (1éq.) **189** (26-64%) **190** (36-65%)

R = aryle, vinyle X = I, OTf

Schéma 5. Synthèse de buténolides α-alkylés catalysée par le palladium

En 2004, Susuki et coll. ont décrit pour la première fois la synthèse totale d'un produit naturel, la chapecodrin, dont la structure contient un fragment de buténolide α-alkylé (Figure 4).[15e]

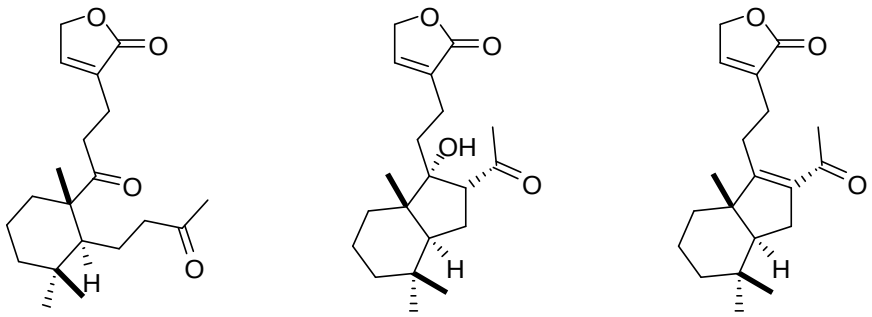


Figure 4. Structures des Chapecodrins A, B et C.

Le cycle buténolide a été introduit par une réaction nucléophile du dérivé γ-butyrolactone **191** avec l'électrophile **192** (Schéma 6).

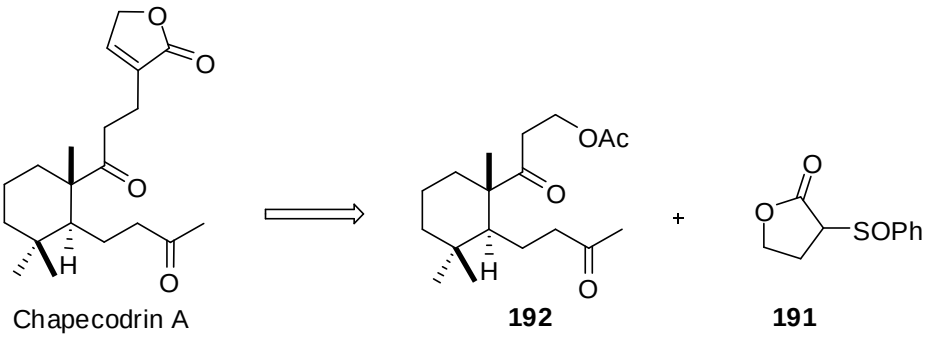


Schéma 6. Rétrosynthèse de la Chapecodrin A

La réaction procède suivant trois étapes : (1) β-élimination de l'acide acétique du composé **192** afin d'obtenir la cétone vinylique (2) addition conjuguée du nucléophile **191** (3) élimination de l'acide phénylsulfinique. Suite à cette séquence réactionnelle, un mélange de Chapecodrins A et B a été obtenu avec des rendements respectifs de 39% et 18%.

Jones et coll. ont décrit une méthodologie d'accès aux buténolides α-alkylés à partir d'une réaction de Diels-Alder entre l'anhydride maléique et l'anthracène **193** suivie d'une réduction qui génère la lactone **194** (Schéma 7).[16] Ce composé, après déprotonation par la LDA, réagit

avec une variété d'électrophile pour générer les produits d'alkylation **195**, avec de bons rendements (Schéma 8). Finalement, une pyrolyse de ces composés va fournir une série de buténolides **196** substitués en position 3 (Schéma 8).

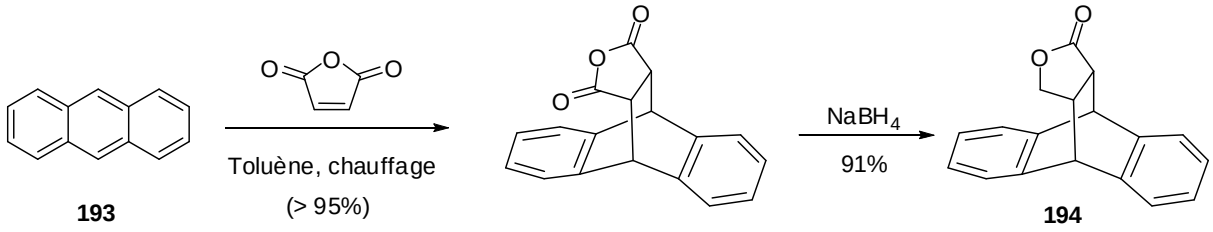
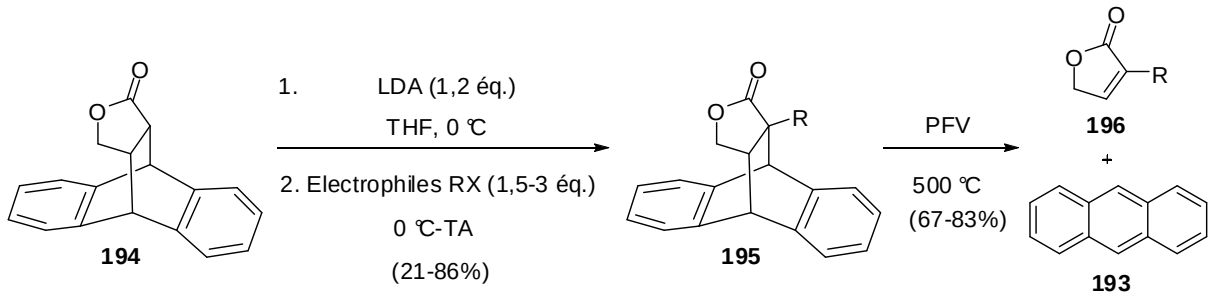


Schéma 7. Préparation de la lactone clé **194**

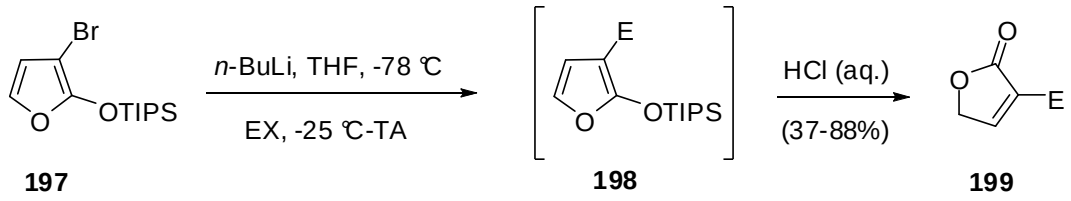


RX = CH_3I, $CH_2=CHCH_2I$, $CH_2=CH(CH_2)_2Br$, $PhCH_2Br$, $(EtO)_2P(O)Cl$, TMSCl

Schéma 8. Déprotonation et réaction de la lactone **194** avec les électrophiles suivie d'une pyrolyse rapide sous vide pour générer les buténolides α-alkylés **196**

Cependant, l'importante limitation de cette méthodologie réside dans le fait que la réaction rétro-Diels-Alder pour la synthèse des buténolides **196** est uniquement possible à travers une pyrolyse rapide sous vide (ou flash vacuum pyrolysis) à 500 °C.

Finalement, Boukouvalas et coll. ont mis au point une stratégie de synthèse de buténolides α-alkylés **199** qui repose sur un échange halogène-métal du réactif **197** avec le *n*-butyllithium suivi de l'alkylation avec des électrophiles (**198**) puis de l'hydrolyse acide *in situ* (Schéma 9).[17]



197 **198** **199**

EX = *n*-BuI, MeI, CH_2=$CHCH_2Br$, CH_2=$CH(CH_2)_2I$, $PhCH_2Br$, *m*-OMe-$PhCH_2Br$
ICH_2CH_2I, C_2Cl_6, $(PhSO_2)_2NF$(NFSi), EtSSEt, PhSeSePh, TMSCl

Schéma 9. Synthèse one-pot de buténolides α-substitués

Cette méthodologie a été par la suite appliquée à la synthèse d'un produit anti-inflammatoire, le lipide **184** (cf. Figure 3), qui a été obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 57%.

Nous nous sommes intéressé au développement d'une méthodologie pratique et simple qui permettrait d'accéder à la famille de buténolides α-substitués avec de bons rendements et sans étapes limitantes. La réussite de cette mise au point nous permettrait d'aboutir également à des produits naturels biologiquement actifs. Dans la partie suivante de ce chapitre, nous allons détailler la nouvelle stratégie adoptée pour l'obtention de ce type de composés.

III. Nouvelle voie d'accès aux buténolides substitués en position 3

III.1 Voie de synthèse

Nous avons développé une méthodologie d'accès aux buténolides substitués en position 3 suivant la voie de synthèse illustrée dans le schéma 10 ci-dessous :

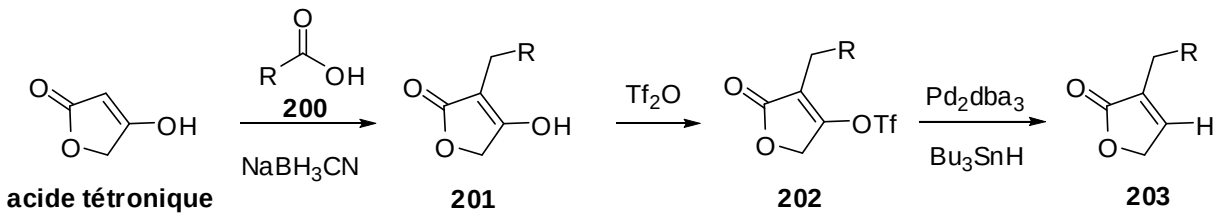


Schéma 10. Voie de synthèse des buténolides substitués en position 3

En partant du produit commercial, l'acide tétronique, et après une série de transformations incluant une réaction d'acylation avec des acides carboxyliques commerciaux, de réduction douce *in situ* avec le cyanoborohydrure de sodium, d'activation d'énol avec l'anhydride triflique et de réduction des triflates d'énol avec l'hydrure de tributylétain catalysée par le palladium, les buténolides α-alkylés sont ainsi obtenus en 4 étapes, avec un rendement global d'environ 35%.

Trois méthodes ont été rapportées concernant la première étape de synthèse, l'acétylation en position 3 de l'acide tétronique: 1) l'acétylation avec des chlorures d'acides catalysée par des acides de Lewis ou le réarrangement de Fries,[18] 2) la lithiation des acides O-méthyltétroniques en position 3 (avec LDA ou échange Br/Li) suivie d'une réaction avec les chlorures d'acyles ou les esters[19] et 3) le réarrangement O→C(3) des O-acétates en présence de Et_3N et DMAP.[20] Malgré l'utilisation fréquente de la première méthode pour la synthèse des acides tétroniques tels que l'acide carolique,[18d] cette technique n'est pas apparemment convenable pour des substrats ayant des groupements fonctionnels sensibles. De plus, les rendements rapportés sont faibles. La seconde méthode, introduite plus récemment, requiert une étape de protection/déprotection du groupement hydroxyle et de même, les rendements varient avec l'étape d'acétylation. Nous avons décidé d'appliquer la troisième méthode décrite par Yoshii et coll. pour l'acétylation de l'acide tétronique avec divers acides carboxyliques commerciaux, dans des conditions basiques douces (Schéma 11).[20]

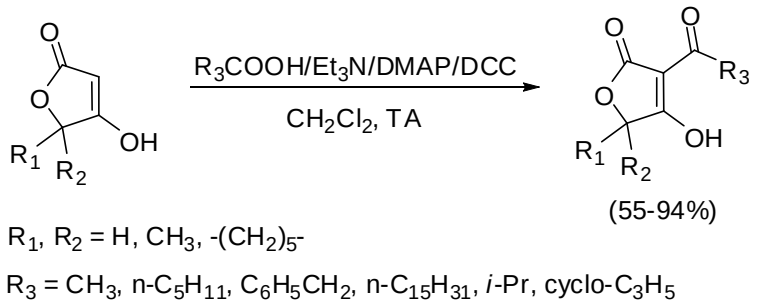


Schéma 11. Synthèse d'acides tétroniques acétylés en position 3.

Cette technique permet d'introduire le fragment acétyle en position 3, en une seule étape, suivant un réarrangement du produit cinétique O-acétylé, assisté par la DMAP. De plus, les rendements décrits à partir d'une variété d'acides carboxyliques étaient bons, parfois excellents (55-94%).

Nous avons validé cette méthode avec l'acide carboxylique commercial **200a** et l'acide tétronique comme réactifs de départ (Schéma 12). Le produit acétylé n'a pas été isolé mais réduit *in situ* avec le cyanoborohydrure de sodium pour former le buténolide **201a**, alkylé en position 3, avec 56% de rendement en 2 étapes.

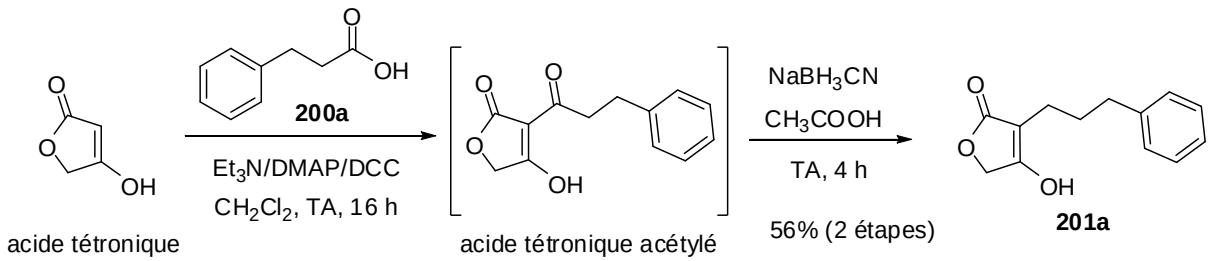
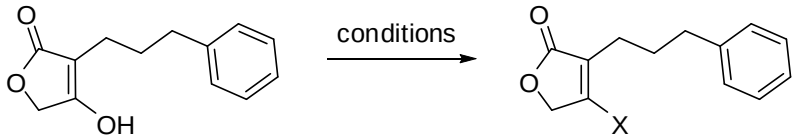


Schéma 12. Première étape de synthèse du buténolide alkylé en position 3

Afin de valider la dernière étape de réduction catalysée par le palladium, une étape décrite uniquement avec les buténolides iodés,[21] nous avons entamé dans un premier temps quelques essais d'activation de la fonction énol du buténolide **201a**, avec différentes conditions opératoires. Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Essais d'activation de la fonction énol du buténolide **201a**



201a

X = I **205**
= Br **206**
= OTf **202a**

entrée	conditions	rdt (%) du produit obtenu [a]
1	PPh_3/I_2, Et_3N, benzène, TA, 24 h	**201a** (100%)
2	$(COBr)_2$, DMF, CH_2Cl_2, 0°C→TA, 16 h	**206** (20%)
3	Tf_2O, DIPEA, CH_2Cl_2, -78°C, 1 h	**202a** (74%)

[a] Rendement isolé

Nous avons voulu dans un premier temps appliquer l'hydrogénation réductrice sur des buténolides iodés comme décrit dans la littérature.[21] Cependant, aucune activation par l'iode de la fonction énol d'un dérivé buténolique n'a été décrite dans littérature jusqu'à maintenant. L'application des conditions PPh_3/I_2, dans le benzène, à température ambiante, utilisée pour la transformation des β-dicétones en β-iodo dicétones α,β-insaturées, n'a pas abouti à la formation du buténolide iodé **205**.[22] Le réactif de départ a été récupéré majoritairement (Tableau 1, entrée 1). Par contre, l'utilisation du bromure d'oxalyle comme activateur a déjà été appliquée à l'acide buténolique et a permis la formation du buténolide bromé avec 86% de rendement.[23] Avec les mêmes conditions opératoires appliquées sur le buténolide **201a**, nous avons obtenu un mélange de 20% du produit bromé **206** et d'un produit majoritaire non identifiable formé dans le milieu réactionnel (Tableau 1, entrée 2). Finalement, l'activation de la fonction énol avec l'anhydride triflique a permis l'obtention du triflate d'énol **202a** avec 74% de rendement (Tableau 1, entrée 3). Cette condition d'activation décrite dans la littérature sur des dérivés buténoliques[24] a été par la suite appliquée sur tous les buténolides **201** synthétisés ultérieurement.

La dernière étape de réduction du triflate d'énol catalysée par le palladium n'a jamais été décrite sur des dérivés buténoliques auparavant mais plutôt sur des systèmes aromatiques ou vinyliques avec différentes sources de palladium et d'hydrure.[25] Nous avons validé la réduction du triflate d'énol du composé **202a** avec $Bu_3SnH/Pd_2dba_3/PPh_3$ dans le THF à 50 °C et le buténolide α-substitué **203a** a été obtenu avec 84% de rendement (Schéma 13). Cette

condition de réduction a été par la suite appliquée sur tous les buténolides **202** synthétisés ultérieurement.

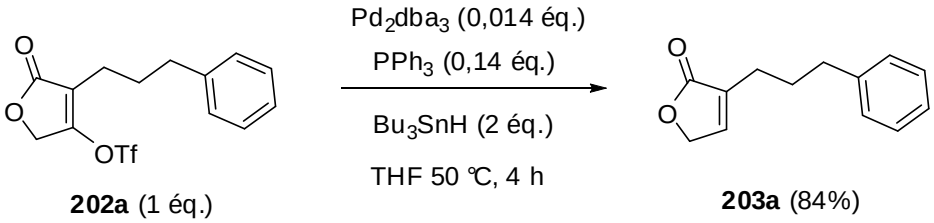


Schéma 13. Réduction de triflate d'énol catalysée par le palladium

Nous avons réussi à valider la voie de synthèse du buténolide α-substitué **203a** à partir de l'acide buténolique et de l'acide carboxylique commercial **200a**, en 4 étapes et avec un rendement global de 35%. Dans la suite de l'étude, nous avons évalué l'étendu et les limitations de la méthodologie avec d'autres acides carboxyliques commerciaux dans le but de synthétiser des buténolides alkylés en position 3.

III.2 Application de la méthodologie à différents acides carboxyliques

Nous avons évalué la méthodologie mise au point avec une variété d'acides carboxyliques commerciaux de différentes structures afin d'accéder à une série de buténolides α-alkylés. Nous avons choisi des acides carboxyliques présentant des groupements fonctionnels pouvant être sensibles aux conditions de réduction utilisées, tels qu'une fonction alcène, alcyne, OBn, cétone et ester afin d'évaluer l'étendu et les limitations de la méthodologie (Figure 5).

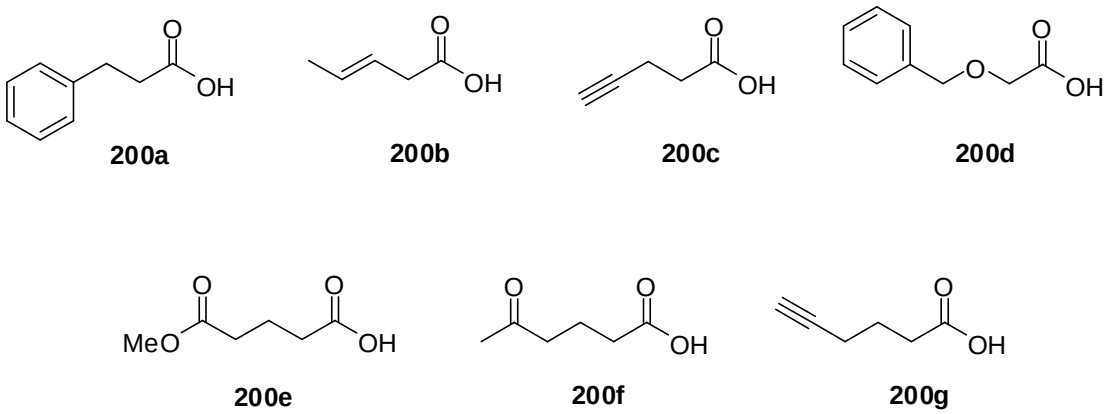
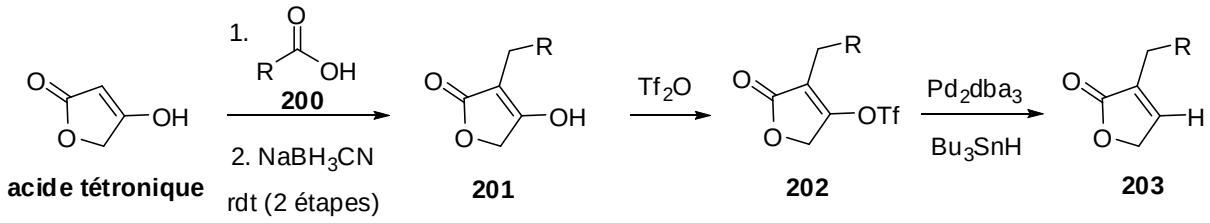
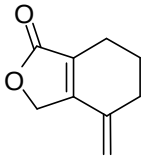


Figure 5. Acides carboxyliques utilisés dans la méthodologie de synthèse des buténolides α-alkylés.

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Synthèse de buténolides α-alkylés à partir de l'acide tétronique et d'acides carboxyliques commerciaux [a]



entrée	substrat **200** R =	% rdt (**201**)	% rdt (**202**)	% rdt (**203**) [b]
1	CH_2CH_2Ph (**200a**)	56 (**201a**)	74 (**202a**)	84 (**203a**)
2	$CH_2CHCHCH_3$ (**200b**)	60 (**201b**)	67 (**202b**)	75 (**203b**)
3	CH_2CH_2CCH (**200c**)	48 (**201c**)	75 (**202c**)	 45 (**204**)
4	CH_2OCH_2Ph (**200d**)	62 (**201d**)	72 (**202d**)	77 (**203d**)
5	$CH_2(CH_2)_2CO_2Me$ (**200e**)	71 (**201e**)	70 (**202e**)	60 (**203e**)
6	$CH_2(CH_2)_2COMe$ (**200f**)	0	0	0
7	$CH_2(CH_2)_2CCH$ (**200g**)	78 (**201g**)	73 (**202g**)	0

[a] Pour les conditions opératoires voir la partie expérimentale; [b] Rendement isolé

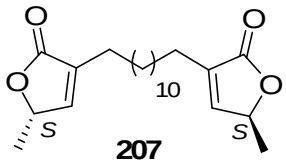
La méthodologie mise au point a permis l'obtention d'une série de buténolides avec des groupements fonctionnels variés sur leur position 3. La réaction de l'acide tétronique avec l'acide carboxylique **200a**, ne présentant aucune fonction spécifique, a permis l'obtention du buténolide α-alkylé **203a** avec un bon rendement (84% à partir de son dérivé triflé) (Tableau 2, entrée 1). L'utilisation de l'acide carboxylique **200b** présentant une fonction alcène n'a pas été affectée par les conditions réductrices utilisées (Bu_3SnH/Pd_2dba_3) (Tableau 2, entrée 2). Le buténolide **203b** a été formé avec 75% de rendement, à partir de son dérivé triflé **202b**. De même pour les acides carboxyliques **200d** et **200e**, où les deux fonctions OBn et ester n'ont pas été altérées et les buténolides correspondants ont été obtenus avec 77 et 44% de rendement, respectivement à partir de leurs dérivés triflés **202d** et **202e** (Tableau 2, entrées 4 et 5). L'utilisation des acides **200c** et **200g** a permis la formation des buténolides alkylés **201c** et **201g** ainsi que leurs dérivés triflés correspondants avec de bons rendements (Tableau 2, entrées 3 et 7). Cependant, la dernière étape de réduction n'a pas permis la formation des produits finaux désirés. En effet, lorsque le buténolide triflé **202c** a été placé dans les conditions de réduction (Bu_3SnH/Pd_2dba_3), le produit de cyclisation **204** a été isolé avec 45% de rendement (Tableau 2, entrée 3). Aucune trace du buténolide **203c** n'a été observée. Par contre, les mêmes conditions appliquées au buténolide triflé **202g** ont conduit à un mélange complexe de produits non identifiables (Tableau 2, entrée 7). Finalement, l'utilisation de l'acide carboxylique **200f**, présentant une fonction cétone, n'a pas permis la formation du produit alkylé **201f** dû à la réduction simultanée des deux fonctions carbonyles par le cyanoborohydrure de sodium (Tableau 2, entrée 6).

Nous avons mis au point une méthodologie de synthèse en 4 étapes, qui permet d'accéder avec un bon rendement global (environ 35%), à une famille de buténolides α-alkylés, très importants précurseurs de produits naturels pharmacologiquement actifs.
Afin d'illustrer davantage l'utilité de cette chimie, nous avons choisi d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale d'un produit naturel, l'(+)-Ancepsenolide.

IV. Application à la synthèse totale de (+)-Ancepsenolide

IV.1 Introduction

L'ancepsenolide, le premier lipide bisbuténolide isolé d'un organisme marin, *Pterogorgia anceps*, a été décrit par Schmitz et coll. en 1966 (Figure 6).[26, 27a]



207

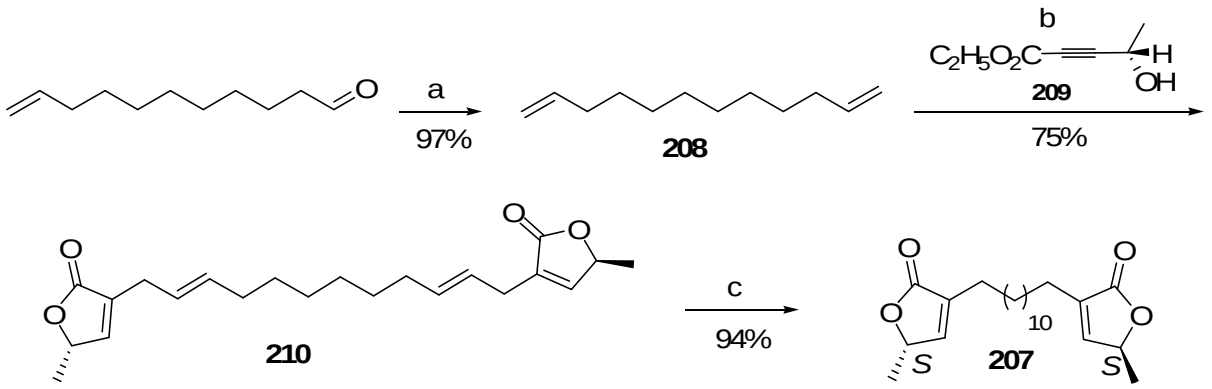
Figure 6. Structure de l'ancepsenolide **207**

Malgré qu'il soit considéré comme substance de défense de cet organisme,[27] son activité n'est pas encore claire. L'ancepsenolide a également été isolé de la *Pterogorgia Citrina*[28] et la *Pterogorgia guadalupensis*.[27b] Il a deux fractions (*S*)-4-méthyl-2-buten-4-olide sur les deux positions terminales du dodécane (Figure 6). La présence du fragment buténolide avec une configuration (*S*) le relie aux acétogénines qui sont connues pour leurs activités biologiques cytotoxiques, antitumorales, antimalariales, immunosuppressives, pesticides et microbicides. Il a été rapporté que la présence du groupement (*S*)-4-méthyl-2-buten-4-olide est important pour ces activités.[29]

Jusqu'à aujourd'hui, deux synthèses énantiosélectives de l'ancepsenolide **207** ont été rapportées dans la littérature.[30] Dans la partie suivante de ce chapitre, nous allons décrire ces deux voies pour ensuite appliquer notre méthodologie à la synthèse totale du produit naturel.

IV.2 Travaux antécédents décrivant la synthèse totale de (+)-Ancespsenolide

La première synthèse du (+)-Ancepsenolide a été décrite par Trost et coll. en 1995.[30a] Elle repose sur une méthodologie de synthèse de buténolides catalysée par le ruthénium (Schéma 14).

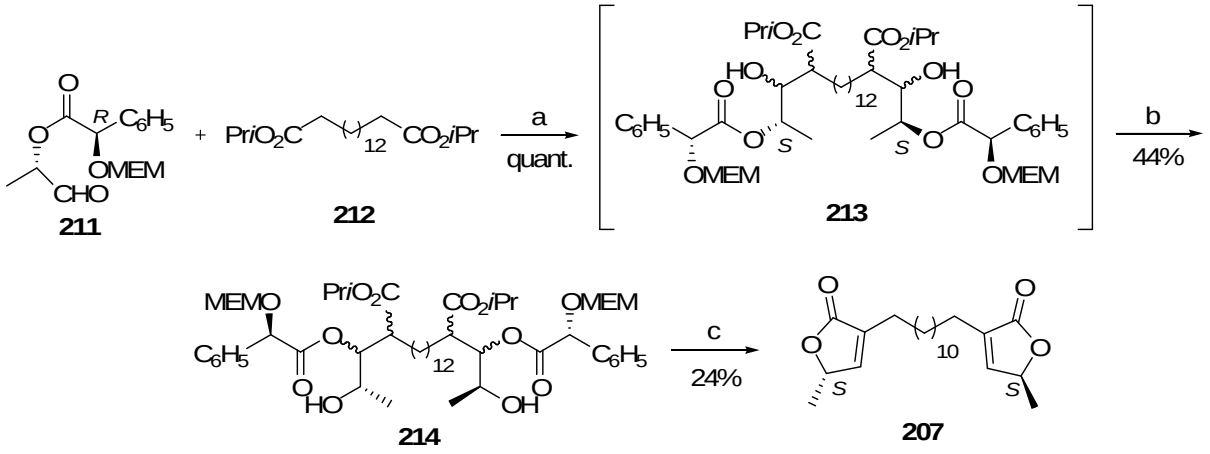


Conditions : a) Ph_3PCH_3Br, *n*-C_4H_9Li, THF, -78 °C; b) 10% en mole **185** (cf paragraphe II, schéma 2), **209**, CH_3OH, reflux; c) 10% en mole $(Ph_3P)_3RhCl$, 1 atm H_2, PhH-C_2H_5OH (1:1), TA.

Schéma 14. Synthèse de (+)-Ancespsenolide **207**, décrite par Trost.

A partir du produit commercial, le 10-undécenal et suite à une réaction d'oléfination, le 1,11-dodecadiène est formé avec 97% de rendement. L'étape clé de cette synthèse est l'annulation du buténolide catalysée par le complexe de ruthénium **185**, à partir de l'alcène terminal **208** et de l'alcyne chiral **209**, obtenu en 4 étapes à partir du méthyl (*S*)-lactate, avec un rendement global de 43%.[30a] La réaction catalysée par le ruthénium et utilisant un rapport de 2,3:1 de **209** par rapport à **208** donne le bisbuténolide **210** exclusivement et énantiosélectivement, avec un rendement de 75%. Finalement, une hydrogénation catalytique avec le $(Ph_3P)_3RhCl$ dans un mélange de solvant benzène/éthanol 1:1 permet d'obtenir le (*S*,*S*)-ancepsenolide **207** avec 94% de rendement. Le produit naturel est obtenu en 7 étapes, avec un rendement global de 68% à partir du réactif 10-undécenal.

La deuxième synthèse du produit naturel rapportée dans la littérature est celle décrite par Iriyé et coll. en 2001 (Schéma 15).[30b]



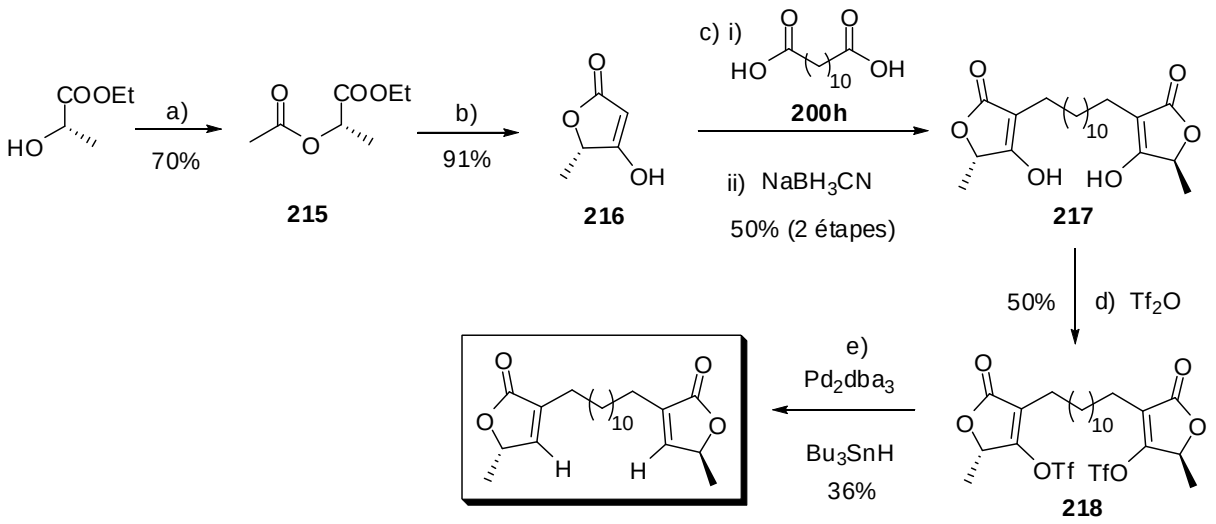
Conditions : a) LDA, THF, -78 °C, 2 h; b) AcONa, DMF/HMPA 3:1, 50 °C, 5 h; c) NaH, THF, TA, 1 h.

Schéma 15. Synthèse de (+)-Ancepsenolide **207**, décrite par Iriye.

Le réactif de départ **211** a été préparé à partir du (*R*)-O-MEM-mandelate et du bromopropanal avec 9% de rendement.[31] L'aldéhyde **211** a été ensuite traité avec le diénolate de diisopropyle hexadecanedioate **212** pour former l'hydroxyester **213** quantitativement. Ce composé instable a été directement transformé en **214** suite à un traitement avec l'acétate de soldium à 50 °C avec un rendement de 44%. Finalement, le traitement de **214** par l'hydrure de sodium dans le THF, suivi d'une purification sur plaque préparative de silice et d'une recristallisation, a fourni le (*S*,*S*)-ancepsenolide avec un rendement de 24%.
Le produit naturel a été obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 0,9%.

IV.3 Application de la méthodologie mise au point à la synthèse énantiosélective de l'ancepsenolide

Afin d'illustrer davantage l'utilité de la méthodologie mise au point dans notre laboratoire, nous avons choisi de l'appliquer à la synthèse totale du produit naturel, le (*S*,*S*)-ancepsenolide, suivant le schéma 16 illustré ci-dessous:



Condition : a) Ac_2O, pyridine, TA, 24 h; b) LiHMDS, THF, -78 °C, 2 h; c) i) **200h**, DMAP, DCC, DIPEA, CH_2Cl_2, TA, 16 h; ii) CH_3CO_2H, $NaBH_3CN$, TA, 2 h; d) Tf_2O, DIPEA, CH_2Cl_2, -78 °C, 1 h; e) Pd_2dba_3, PPh_3, Bu_3SnH, THF, 50 °C, 4 h.

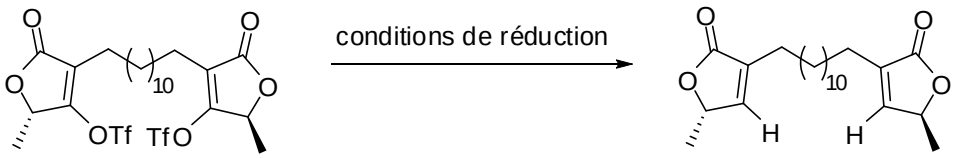
Schéma 16. Méthodologie mise au point pour la synthèse de l'ancepsenolide **207**

La synthèse de l'acide (*S*)-γ-méthyltétronique **216** a été rapportée dans la littérature en 2 étapes, à partir du produit commercial le (*S*)-lactate d'éthyle et avec un rendement de 64%.[32] Ce composé a été par la suite traité avec l'acide carboxylique commercial **200h** pour l'étape de l'acétylation en position C3. L'intermédiaire acétylé a été réduit *in situ* avec le cyanoborohydrure de sodium pour former le bisbuténolide **217** α-substitué, avec un rendement de 50% sur les deux étapes. L'étape d'activation de l'énol avec l'anhydride triflique a fourni le composé **218** avec 50% de rendement. Par analyse spectrométrique de RMN du ^1H du brut réactionnel, le composé triflé **218** semble se former majoritairement dans le milieu. Cependant, après purification, nous n'obtenions que 50% de rendement du produit désiré pur. Nous avons essayé d'optimiser le rendement de cette étape en l'effectuant à différentes températures (-78 °C, -30 °C et -10 °C) ou en engageant le composé triflé **218** directement dans l'étape suivante sans purification. Cependant, ces modifications n'ont pas amélioré le rendement global de la synthèse.

Finalement, nous avons appliqué les conditions de réduction Bu_3SnH/Pd_2dba_3 sur le buténolide triflé **218**. L'analyse spectrométrique de RMN du ^1H du brut réactionnel a été difficilement interprétable dû à la présence de composés d'étain alkylés. Tout de même, la conversion de la réaction a pu être suivie par chromatographie sur couche mince qui montrait

encore la présence de réactif de départ. De plus, l'étape de purification par chromatographie sur gel de silice + 5% de KF a été difficile probablement parce que l'ancepsenolide répondait faiblement aux révélateurs et n'a pas permis d'isoler le produit final avec un bon rendement (20%). Dans un premier temps, nous avons varié les conditions de chauffage, de solvant et de temps réactionnel afin d'optimiser la conversion de la réaction avant l'étape de purification (Tableau 3).

Tableau 3. Essais de réduction du buténolide triflé **218**



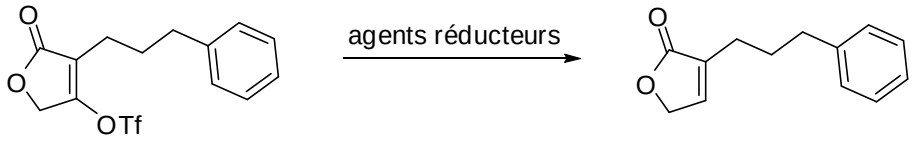
218 **(+)-Ancepsenolide 207**

entrée	conditions de réduction	rendement (%) **207** [a]
1	Bu_3SnH, Pd_2dba_3, PPh_3, THF, 50 °C, 4 h	20
2	Bu_3SnH, Pd_2dba_3, PPh_3, THF, 50 °C, 16 h	21
3	Bu_3SnH, Pd_2dba_3, PPh_3, DMF, 100 °C, 16 h	22

[a] Rendement isolé

Cependant, l'augmentation du temps réactionnel (16 h) ainsi que la variation du solvant (DMF) n'ont pas amélioré le rendement isolé du produit désiré (Tableau 3, entrées 2 et 3), probablement dû à la présence d'étain qui retenait le produit sur la colonne de chromatographie. C'est pour cela, dans le but d'optimiser le rendement du produit naturel **207**, nous avons pensé à varier la source d'hydrure. Nous avons testé, dans un premier temps, différents agents de réduction sur un buténolide triflé modèle, le composé **202a**. Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Essais de réduction du buténolide triflé **202a** avec différents agents réducteurs



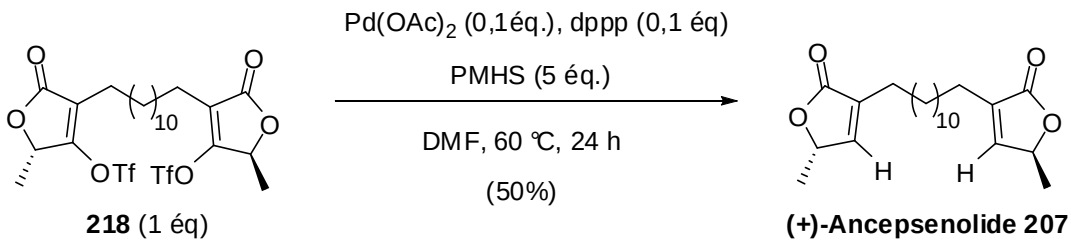
202a **203a**

entrée	agents de réduction	rendement (%) **203a** [a]
1	$Pd_2dba_3/PPh_3/Bu_3SnH$, THF, 50 °C, 4 h	84
2	$Pd(OAc)_2/PPh_3/HCOOH/Et_3N$, DMF, 40 °C, 5 h	94 (**201a**)
3	$Pd(OAc)_2$/dppp/(TES)H, DMF, 60 °C, 24 h	52
4	$Pd(OAc)_2$/dppp/$(TMS)_3SiH$, DMF, 60 °C, 5 h	40
5	$Pd(OAc)_2$/dppp/$(TMS)_3SiH$, DMF, 60 °C, 24 h	44
6	$Pd(OAc)_2$/dppp/PMHS, DMF, 60 °C, 5 h	57
7	$Pd(OAc)_2$/dppp/PMHS, DMF, 60 °C, 24 h	quant.

[a] Rendement isolé

La première entrée du tableau correspond à la réduction référence, mise au point dans la méthodologie (Tableau 4, entrée 1). Par la suite, la réduction du buténolide **202a** effectuée avec l'acide formique comme source d'hydrogène et catalysée par l'acétate de palladium, n'a pas permis la formation du produit **203a**. Par contre, le composé hydroxylé **201a** a été obtenu exclusivement, avec 94% de rendement (Tableau 4, entrée 2). L'utilisation d'un agent réducteur plus doux, tel que l'hydrure de triéthyle silylé (TESH), avec l'acétate de palladium comme catalyseur, a donné le produit désiré mais avec un rendement de 52%. Le reste étant du produit de départ (Tableau 4, entrée 3). De même, la réaction effectuée avec le $(TMS)_3SiH$ n'a pas amélioré le rendement isolé du produit réduit (45%) même en augmentant le temps réactionnel (Tableau 4, entrées 4 et 5). Finalement, l'utilisation du poly(méthoxyhydrosiloxane) (PMHS) avec le palladium acétate dans le DMF a été efficace et a permis d'isoler le produit réduit **203a** quantitativement après 24 h de réaction à 60 °C (Tableau 4, entrée 7).

Nous avons appliquée cette dernière condition à la réduction du buténolide triflé **218** afin d'isoler l'ancepsenolide avec un meilleur rendement (Schéma 17).



218 (1 éq) **(+)-Ancepsenolide 207**

Schéma 17. Etape de réduction du buténolide **218** pour la formation de l'ancepsenolide.

Effectivement, la réduction effectuée avec l'agent doux PMHS et catalysée par l'acétate de palladium, dans le DMF, à 60 °C a permis une conversation totale du réactif de départ **218**. Cependant, après la purification par chromatographie sur gel de silice, l'ancepsenolide a été isolé avec 50% de rendement.

V. Conclusion

Nous avons mis au point une méthodologie de synthèse en 4 étapes, qui permet d'accéder avec un bon rendement global (environ 35%), à une famille de buténolides α-alkylés, à partir de l'acide buténolique et d'acides carboxyliques commerciaux.

Les buténolides substitués en position 3 sont de très importants précurseurs de produits naturels pharmacologiquement actifs, par conséquent beaucoup de travaux ont été rapportés dans littérature, décrivant leur préparation.

Nous avons également démontré l'utilité de la méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale d'un produit naturel, le (*S*,*S*)-ancepsenolide. Ce composé, par sa structure et la présence de deux fragments buténoliques avec une configuration (*S*), est relié aux acétogénines qui sont connues pour leurs activités biologiques cytotoxiques, antitumorales, antimalariales, immunosuppressives, pesticides et microbicides. Il a été rapporté que la présence du groupement (*S*)-4-méthyl-2-buten-4-olide est important pour ces activités.

Par la méthodologie mise au point, nous avons pu isoler l'ancepsenolide pur, en six étapes, avec un rendement global de 8%. La dernière étape de réduction a nécessité une mise au point afin d'optimiser le rendement isolé du produit naturel. Par conséquent, l'hydrure de tributylétain ainsi que la source de palladium (Pd_2dba_3) ont été remplacés par le poly(méthoxyhydrosiloxane) (PMHS) et l'acétate de palladium respectivement. La réduction

des autres buténolides triflés pourrait être également effectuée avec PMHS, qui est d'ailleurs moins toxique et plus facilement maniable que l'hydrure de tributylétain.

[1] a) Limura, S.; Overman, L.E.; Paulini, R.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13095-13101; b) Clark, J.S.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2003**, *1*, 89-92; c) Marshall, A.J.; Wolf, M.A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3238-3239; d) Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 33; e) Zografos, A.L.; Georgiadis, D. *Synthesis*, 3157; f) Gill, M.; Steglich, W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1987**, *51*, 1; g) Rao, Y.S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625; h) Ortega, M.J.; Zubia, E.; Ocana, G.M.; Naranjo, S.; Salva, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3963-3967;

[2] a) Schobert, R.; Jagusch, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129-6132; b) Vale-Silva, L.A.; Buchta, V.; Vokurkova, D.; Pour, M. *Bioorga. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2492-2495; c) Bellina, F.; Falchi, E.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9091-9100

[3] a) Brima, T.S. *U.S. Patent Appl.* 635,338, **1994**; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 185246; b) Tanabe, A. JP 63,211,176 [88,211,276], 1988; Chem. Abstr. 1996, 110, 94978; c) Ducharme, Y.; Gauthier, J.Y.; Prasit, P.; Leblanc, Y. ; Wanq, Z. ; Leger, S.; Therien, M. *PCT Int. Appl.* WO 9500,501, **1995**; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 55954; d) Lee, G.C.M.; Garst, M.E. *PCT Int. Appl.* WO 9116,055; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 59197m

[4] a) Ugurchieva, T.M.; Veselovsky, V.V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 337-373; b) Xu, H.-W.; Wang, J.-F.; Liu, G.-Z.; Hong, G.-F.; Liu, H.M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1247-1250; c) Raju, R.; Allen, L.J.; Le, T.; Taylor, C.D.; Howell, A.R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1699-1701; d) Patil, S.N.; Liu, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 195-198; e) Browne, D.M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *16*, 3169-3171; f) Vaz, B.; Dominguez, M.; Alvarez, R.; de lera, A.R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1273-1290; g) Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 778-779; h) Legall, T.; Mioskowski, C. *Synlett* **2008**, *3*, 386-388; i) Krishna, P.R.; Narsingam, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 62-69; j) Brasholz, M.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2007**, 1294-1298; k) Duchêne, A.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Anselmi, E.; Abarbri, M. *Synthesis* **2007**, 597-607; l) Li, Y.; Zhang, T.; Li, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1503-1505; m) Bassora, B.K.; Da Costa, C.E.; Gariani, R.A.; Comasseto, J.V.; Dos Santos, A.A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1485-1487; n) Chavan, S.P.; Thakkar, M.; Kalkote, U.R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 643-644; o) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9510-9517; p) Albrecht, U.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 4648-4654; q) Aquino, M.; Bruno, I.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4831-4834; r) Maulide, N.; Marko, I.E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3705-3707; s) Ma, J.; Wang, S.H.; Tian, G.R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1229-1233; t) Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4444-4452; u) Cho, C.S.; Shim, S.H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3835-3837; v) Langer, P. *Synlett* **2006**, 3369-3381; w) Bouillon, J.P. Kikelji, V.; Trinant, B.; Harakat, D.; Portella, C. *Synthesis* **2006**, 1050-1056

[5] a) Yoneda, E.; Kanecko, T.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Tkahashi, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 441-443; b) Hoye, T.R.; Donaldson, S.M.; Vos, T.J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279; c) Boukouvalas, J.; Côté, S.; Ndzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 105-107; d) Ma, S.; Shi, Z.; Yu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2393-2396; e) Carter, N.B.; Mabson, R.; Walmsley, R.;

Richecouer, A.M.E.; Sweeney, J.B. *Synlett* **2006**, 1747-1749; f) Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5260-5263; g) Wu, J.; Zhang, L; Luo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6747-6750; h) Aquino, M.; Bruno, R.; Riccio, L.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4831-4834; i) Song, Y.S.; Lee, Y.-J.; Kim, B.T.; Heo, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7427-7430; j) El Murr, M.D.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1489-1498; k) Ahmed, Z.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1057-1060; l) Mathews, C.J.; Taylor, J.; Tyte, M.J.; Worthington, P.A. *Synlett* **2005**, 538-540; m) Kalbalka, G.W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5139-5141; n) Wu, J.; Zhu, Q.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 670-673; o) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5034-5036; p) Marshall, J.A.; Wolf, M.A.; Wallace, E.M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5034-5036; q) Liu, Y.; Song, F.; Guo, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11332-11333; r) Kang, J.-E.; Lee, E.-S.; Park, S.-I.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7431-7433; s) Gu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6002-6005; t) Ma, S.M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 197-208; u) Ma, S.M.; Gu, Z.H.; Deng, Y.Q. *Chem. Commun.* **2006**, 94-96; v) Ma, S.; Yu, Z. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2078-2087; v) Kato, K.; Nouchi, H.; Ishikura, K.; Takaishi, S.; Motodate, S.; Tanaka, H.; Okudaira, K.; Mochida, T.; Nishigaki, R.; Shigenobu, K.; Akita, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2545-2554; w) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **1993**, 65-68; x) Cacchi, S. ; Ciattini, P.G. ; Morera, E.; Pace, P. *Synlett* **1996**, 545-546; y) Ciattini, P.G. ; Ortar, G. *Synthesis* **1986**, 70-71; z) Harnisch, W.; Morera, E.; Ortar, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1990-1992

[6] a) Davies, D.H.; Snape, E.W.; Suter, P.J.; King, T.J.; Falshaw, C.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**,1073; b) Nowak, A.; Steffan, B. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, *9*, 1817.

[7] a) Schults, E.E.; Velder, J.; Schmalz, H.-G.; Chernov, S.V.; Rubalava, T.V.; Gatilov, Y.V; Henze, G.; Tolstikov, G.A.; Prokop, A. *Bioorga. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4228-4232 et les références citées dedans; b) Kook, K.A.; Lee, M.K.; Kim, S.H.; Jeong, E.J.; Oh, T.H.; Kim, Y.C. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *150*, 65-71

[8] Kaushik, M.P. ; Thavaselvam, D.; Nivsarkar, M.; Acharya, B.N.; Prasanna, S.; Sekhar, K. *PCT Int. Appl.* **2007**, WO 2007039915; *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 408201

[9] Son, J.K.; Kim, D.-H.; Woo, M.H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1369-1372

[10] Kikuchi, H.; Tsukitani, Y.; Nakanishi, H.; Shimizu, I.; Saitoh, S.; Iguchi, K.; Yamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1172-1176

[11] a) Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *48*, 7897-7900; b) De la Cruz, R.A.; Talamas, F.X.; Vazquez, A.; Muchowski, J.M. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 641-645; c) Bella, M.; Piancatelli, G.; Pigro, M.C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12387-12398; d) Monovich, L.G.; Le Huérou, Y.; Rönn, M.; Molander, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52-

57; e) Goeller, F.; Heinemann, C.; Demuth, M. *Synthesis* **2001**, 1114-1116; f) Reichelt, A.; Bur, S.K.; Martin, S.F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6323-6328; g) Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005**, 343-345 ; h) Huang, Q.; Rawal, V.H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 543-545; i) Nagase, R.; Matsumoto, N.; Hosomi, K.; Higashi, T.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 151-159; j) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7747-7750; k) Barbosa, L.C.A.; Demuner, A.J.; de Alvarenga, E.S.; Oliveira, A.; King-Diaz, B.; Lotina-Hennsen, B. *Pest. Manage. Sci.* **2006**, *62*, 214-222; l) Barbosa, L.C.A.; Rocha, M.E.; Teixeira, R.R.; Maltha, C.R.A.; Forlani, G. *J. Agri. Food. Chem.* **2007**, *55*, 8562-8569; m) Teixeira, R.R.; Barbosa, L.C.A.; Forlani, G.; Pilo-Veloso, D.; Walimar de Mesquita Carneiro, J. *J. Agri. Food Chem.* **2008**, *56*, 2321-2329

[12] a) Taber, D.F.; Nakajima, K.; Xu, M.; Rheingold, A.L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4501-4504; b) Shiina, J.; Obata, R.; Tomoda, H.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2362-2370; c) Haval, K.P.; Argade, N.P. *Synthesis* **2007**, 2198-2202

[13] Revue: Knight, D.W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287-315

[14] a) Trost, B.M.; Müller, T.J.J.; Martinez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888-1899; b) Marshall, J.A.; Wolf, M.A.; Wallace, E.M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367-371; c) Gabriele, B.; Salerno, G.; Casta, M.; Chiusoli, G.P.I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 989-990; d) Liao, B.; Negishi, E. *Heterocycles* **2000**, *52*, 1241-1249; e) Yoneda, E.; Zhang, S.-V.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571-8576

[15] a) Pashkovsky, F.S.; Katok, Y.M.; Khlebnicova, T.S.; Lakhvich, F.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3657-3658; b) Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Berente, Z.; Kollar, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3165-3173; c) Bella, M.; Piancatelli, G.; Squarcia, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429-4436; d) Carter, N.B.; Mabon, R.; Richecoeur, A.M.E.; Sweeney, J.B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9117-9129 et références citées dedans; e) Hagiwara, H.; Tekeuchi, F.; Nozawa, M.; Hoshi, T.; Susuki, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1983-1989; f) Cenal, J.P.; Carreras, C.R.; Tonn, C.E.; Padron, J.I.; Ramirez, M.A.; Diaz, D.D.; Garcia-Tellado, F.; Martin, V.S. *Synlett* **2005**, 1575-1578; g) Näsman, J.H.; Kopola, N.; Pensar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1391-1394; h) Näsman, J.H. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 396-403

[16] Jones, S.; Wilson, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4377-4380.

[17] Boukouvalas, J.; Loach, R.P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109-8112

[18] a) Tanaka, A.; Matsuo, K.; Nakaizumi, Y.; Morioka, Y.; Takashita, Y.; Tachibana, Y.; Sawamura, Y.; Kohda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1901; b) Jones, R.C.F.; Sumaria, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3173; c) Bloomer, J.L.; Kappler, F.E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 113; d) Bloomer, J.L.; Kappler, F.E. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 163; e) Mulholland, T.P.C.; Foster, R.; Haydock, D.B. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1972**, 1225; f) Haynes, L.J.; Jamieson, J.W.M. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4132.

[19] Clemo, N.G.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 585-588

[20] Nomura, K.; Hori, K.; Arai, M.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5188-5190

[21] Kobayashi, K.; Naka, H.; Wheatley, A.E.H.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3375-3377

[22] Piers, E.; Grierson, J.R.; Kun Lau, C.; Nagakura, I. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 210-223

[23] a) Jas, G. *Synthesis* **1991**, 965-966; b) Boukouvalas, J.; Lachance, N. *Synlett* **1998**, *1*, 31-32; c) Xin, Z.; Zheng, G.Z.; Stewart, A.O. *Synlett* **2000**, *9*, 1324-1326; d) Beccali, E.M.; Erba, E.; Trimarco, P. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 629-641

[24] a) Clark, J.S.; Northall, J.M.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C.; Blake, A.J.; Waring, M.J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4012-4025; b) Clark, J.S.; Marlin, F., Nay, B.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2003**, *1*, 89-92

[25] a) Cabri, W.; De Bernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 350-353; b) Cianci, J.; Baell, J.B.; Flynn, B.L.; Gable, R.W.; Mould, J.A.; Paul, D.; Harvey, A.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 2055-2061; c) Chiarotto, I.; Carelli, I.; Cacchi, S.; Pace, P. *J. Elect. Chem.* **1995**, *385*, 235-239; d) Kotsuki, H.; Datta, P.K.; Hayakawa, H.; Suenaga, H. *Synthesis* **1995**, 1348-1350.

[26] a) Schmitz, F.J.; Kraus, K.W.; Ciereszko, L.S.; Sifford, D.H.; Weinheimer, A.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 97-104; b) Schmitz, F.J.; Lorance, E.D.; Ciereszko, L.S. Chemistry of coelenterates XII. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1989-1990

[27] a) Ciereszko, L.S.; Sifford, D.H.; Weinheimer, A.J. Chemistry of coelenterates I. Occurrence of terpenoid compounds in gorgonians. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1960**, *90*, 917-919; b) Schmitz, F.J.; Lorance, E.D. Chemistry of coelenterates XXI. Lactones from the gorgonian Pterogorgia guadalupensis. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 719-721; c) Rupprecht, J.K.; Hui, Y.; McLaughlin, J.L. Annonaceous acetogenins: a review. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237-278

[28] Rodriguez, A.D.; Ramirez, C. Further butenolides from the Caribbean octocoral, *Pterogorgia citrina*. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 339-347

[29] a) Fang, X.; Rieser, M.J.; Gu, Z.; Zhao, G.; McLaughlin, J.L. Annaceous acetogenins: An update review. *Phytochem. Anal.* **1993**, *4*, 27-48; b) Cavé, A.; Figadère, B.; Laurens, A.; Cortes, D. Acetogenins from Annonaceae. In « *Progress in the chemistry of natural products* », eds Herz, W.; Kirby, G.W.; Moore, R.E.; Steglich, W.; Tamm, Ch., Springer, Wien, **1990**, *70*, 81-288; c) Alali, F.Q.; Liu, X.; McLaughlin, J.L. Annonaceous acetogenins: Recent Progress. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540; d) Hoppen, S; Emide, U.; Friedrich, T.;

Grubert, L.; Koert, U. Natural-product hybrids: Design, synthesis, and biological evaluation of quinine-annonaceous acetogenins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 2099-2101.

[30] a) Trost, B.M.; Müller, T.J.J.; Martinez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888-1899; b) Takai, K.; Iriye, R. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1903-1906

[31] a) Iriye, R.; Takai, K.; Noguchi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 199-202; b) Noguchi, M.; Takai, K.; Takei, Y.; Iriye, R. *Biocontrol Sci.* **2000**, *5*, 91-95

[32] a) Fryzuk, M.D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491-5494; b) Brandänge, S.; Flodman, L.; Norberg, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 927-928

Conclusion générale

Dans le cadre de mes travaux de thèse, nous avons mis au point une nouvelle méthode d'aldolisation intramoléculaire directe des cétoaldéhydes organocatalysée par les guanidines. En effet, la guanidine 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD) s'est révélée un excellent catalyseur pour cette transformation et a permis d'accéder à des composés 2-cétocyclopentanols et 2-cétocyclohexanols à partir de cétoaldéhydes fonctionalisés, avec une excellente chimiosélectivité et de très bons rendements.

De plus, nous avons réussi à proposer un mécanisme rationel de l'aldolisation intramoléculaire directe basé sur les calculs théoriques menés en collaboration avec le Prof. Himo de l'Université de Stockholm. Ce mécanisme est basé sur les propriétés acido-basiques de la TBD et permet d'expliquer la chimiosélectivité observée lors de la réaction. La première étape est une énolisation de la fonction cétone du cétoladéhyde assistée par la TBD. La deuxième étape est une déprotonation de l'énol par la TBD suivie d'une cyclisation concertée par une activation de la fonction aldéhyde par le proton du guanidinium.

Nous avons également synthetisé une librairie de guanidines de structures différentes afin d'étudier la relation entre la structure et la réactivité de ces composés dans la réaction d'aldolisation intramoléculaire des cétoaldéhydes. Cette étude est importante afin de trouver des catalyseurs potentiels pour cette transformation et plus facilement accessibles en version asymétrique que la TBD.

Basé sur le mécanisme réactionnel proposé, nous avons mis en évidence qu'il existe une corrélation entre le pK_a des catalyseurs et leur réactivité vis-à-vis du cétoaldéhyde. La détermination des valeurs de pK_a par spectrométrie RMN du ^{1}H et par potentiométrie a été menée en collaboration avec le Prof. Spiess de la Faculté de Pharmacie d'Illkirch. Après une étude approfondie de la relation entre la structure et la réactivité des différents catalyseurs étudiés, nous avons pu rationaliser les résultats obtenus en se basant d'une part sur l'acidité de ces composés et d'autre part sur leur structure, leur taille de cycle, leur conformation et leur substitution.

Suite à ces résultats, l'étude de l'aldolisation intramoléculaire directe en version asymétrique, en utilisant des guanidines chirales, a conduit à des excès énantiomériques prometteurs de 22%. La conception de nouvelles guanidines chirales avec des groupements pouvant effectuer des liaisons hydrogènes supplémentaires pourrait améliorer l'induction asymétrique de l'aldolisation.

Nous avons également appliqué cette méthodologie à la synthèse totale de la Nigellamine A, un produit naturel ayant des propriétés antidiabétiques. L'étape clé de cette synthèse est une

aldolisation intramoléculaire directe et asymétrique d'un cétoaldéhyde fonctionnalisé qui pourrait aboutir au 2-cétocyclopentanol chiral, intermédiaire clé pour l'obtention de la Nigellamine A. Malheureusement, la cyclisation catalysée par la TBD n'a pas été aussi chimiosélective que dans le cas de cétoaldéhyde simple et a abouti à un mélange d'isomères dans le milieu réactionnel. De même, la purification du brut a causé la dégradation du 2-cyclopentanol, du coup nous n'avons pas réussi à l'isoler ni à le caractériser.

Par la suite, nous avons mis au point un système catalytique efficace pour la résolution cinétique d'amines, reposant sur l'utilisation de la guanidine 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD) comme catalyseur. En outre, une étude mécanistique a mis en évidence la formation de la guanidine acétylée TBD-Ac, capable de transférer le groupement acétyle aux amines. La préparation d'un analogue chiral de la TBD a permis de tester le système catalytique mis en place, pour la résolution cinétique d'amines. Toutefois, les rendements sont modérés (40-45%) et les excès énantiomériques faibles (6-10%). La préparation de nouveaux catalyseurs chiraux de type guanidine bicyclique, avec des substitutions en α et α' du catalyseur pouvant faire des liaisons hydrogène supplémentaires avec l'amine, permettrait probablement d'induire une meilleure induction asymétrique.

Finalement, parallèlement à nos recherches, nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès aux buténolides α-substitués. Cette famille de composés se trouve dans une variété de produits naturels pharmacologiquement actifs et est également un précieux intermédiaire pour la synthèse de cibles importantes. Nous avons réussi à synthétiser une série de buténolides substitués en position 3, en 4 étapes et avec un bon rendement global (35%). Ensuite, nous avons validé l'utilité de cette méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale d'un produit naturel le (*S*,*S*)-Ancepsenolide. Par la méthodologie mise au point, nous avons pu isoler l'ancepsenolide pur, en six étapes, avec un rendement global de 8%.

Perspectives

Nous envisageons de cribler notre chimiothèque de guanidines chirales ou non sur différents types de réactions (Henry, Strecker, Diels-Alder, Michael, etc.) afin de mettre en évidence de nouvelles réactivités et d'élargir davantage les champs d'application de ces catalyseurs bifonctionnels particuliers. Ces screening sont en cours au laboratoire afin de développer de nouvelles méthodologies en synthèse organique. Certains de ces composés pourraient

également trouver une application en catalyse organométallique, comme ligands chiraux des métaux de transition.

Partie Expérimentale

Experimental procedure for the determination of guanidines p*K*a values

The titrations were initially carried out in a 1.5 cm^3 thermoregulated cell at 25 °C on 0.5 cm^3 of the sample solution at about $5*10^{-3}$ $mol.dm^3$, with KOD at a concentration of *ca* 10^{-2} $mol.dm^3$. The potentiometric device consisted in a combined Mettler-Toledo Inlab 423 microglass electrode connected to a Tacussel LPH 7430T pH meter. It should be noted that the glass electrode was calibrated in terms of hydrogen ion concentration by means of a strong acid-strong base titration according to the procedure recommended by Glee.[1] Thus, since the measurements were done in a deuteriated mixed protic solvent, pH means the cologarithm of the concentration of D^+. For the ^{1}H-NMR titrations, the same initial volume of the sample solution and the same additions of the base were used and the potentiometry pH values previously measured were retained. The ^{1}H-NMR spectra were obtained at 300.08 MHz on a Brüker DPX-300 Fourier transform spectrometer. Spectra were acquired with water presaturation over a spectral width of 12 ppm using 1 s relaxation delay and a $\pi/2$ pulse. 12 K data points were sampled with a corresponding 1.14 s acquisition time. The digital resolution was of 0.3 Hz per point. The temperature was controlled at 25±0.5 °C.

General information

All reactions were performed under an Argon atmosphere. The following solvents were distilled from the indicated drying agents: CH_2Cl_2 (CaH_2), THF (Na), CH_3CN (CaH_2), or dried over 4 Å molecular sieves. All commercially available reagents were used without further purification. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel plates. Visualization of the developed chromatogram was performed using UV absorbance, vanillin, ninhydrin and phosphomolybdic acid solutions and iodine. Flash column chromatography was performed with silica gel (40-63 μm) according to a standard technique. Nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H and ^{13}C) were recorded on Bruker DPX200, DPX300 and DPX 400. Chemical shifts for ^{1}H and ^{13}C spectra are recorded in parts per million and are calibrated to solvent residual peaks ($CHCl_3$: ^{1}H 7.26 ppm; ^{13}C 77.16 ppm; MeOH: ^{1}H 3.31 ppm; ^{13}C 49.00 ppm; DMSO: ^{1}H 2.50 ppm; ^{13}C 39.52 ppm; CH_2Cl_2: ^{1}H 5.30 ppm). Multiplicities are indicated by s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet) and m (multiplet). Coupling constants, *J*, are reported in Hertz. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer 2000 FT-IR spectrometer equipped

with KRS-5 (ThI/ThBr) lenses and are reported in reciprocal centimetres (cm^{-1}). Melting points were uncorrected. Mass spectra were recorded on a MS/MS high resolution MicroTof (Bruker) spectrometry and on Agilent (MSD) spectrometry for low resolution.

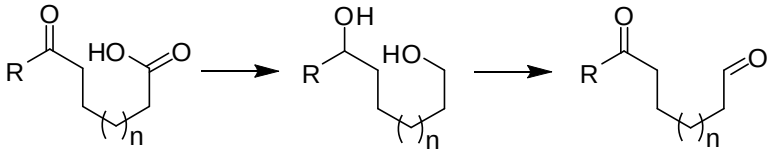
Determination of the optical rotation

The angular rotation $[\alpha]^t_x$ is measured with specific monochromatic light of *x* (described in terms of the wavelength or the name) at a temperature of *t* °C. Usually the measurement is performed at 20 °C, with a polarimeter tube of 100 mm in length, and with D line of sodium (589 nm) as the light source.
The specific rotation is represented by the following equation:

$$[\alpha]^t_x = 100\ \alpha/lc$$

t: The temperature of measurement
x: The wavelength or the name of the specific monochromatic light of the spectrum used (in our case the D line of sodium)
α: The angle, in degrees, of rotation of the plane of the polarized light
l: the thickness of the layer of sample solution, i.e., the length of the polarimeter tube (usually 100 mm)
c: The concentration of the sample in g/100 ml
The value of the specific rotation is followed by the concentration of the sample and the solvent in which it was dissolved.

A representative procedure for the synthesis of ketoaldehydes substrates 25



46 **47** **25**

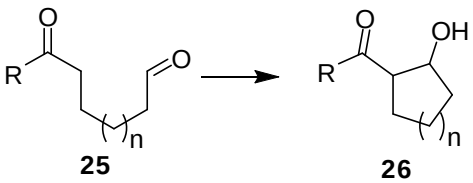
n = 1, 2

R = alkyl, aryl

To a suspension of lithium aluminium hydride (3.7 equiv) in anhydrous THF, was added dropwise via an addition funnel a solution of the oxocarboxylic acid **46** in THF. The reaction was stirred for 1h at room temperature then cooled to 0°C. The excess hydride was cautiously quenched by the sequential addition of water and 15% of sodium hydroxide. The resulting white suspension was warmed to rt and stirred for 30 min. Filtration through Celite afforded filtrate, which was dried over magnesium sulphate ($MgSO_4$). Filtration, followed by concentration *in vacuo,* provided the crude that was purified by flash chromatography to give the diol **47** as oil or solid.

To a solution of **47** in anhydrous CH_2Cl_2 was added pyridinium chlorochromate (PCC) (3 equiv) at room temperature. The mixture was stirred for 4 h then the medium was concentrated and the crude directly purified by silica gel chromatography to give the ketolaldehyde substrates **25**. These ketoaldehydes must be used directly for the intramolecular aldol reactions because they are unstable and undergo oxidation rapidly to give the oxocarboxylic acid derivatives.

A representative procedure for the TBD-catalyzed intramolecular aldolization.



25 **26**

n = 1, 2

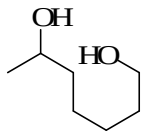
R = alkyl, aryl

To a solution of ketoaldehyde **25** in anhydrous THF (0.3 M) was added 8 mol % of TBD at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min and then quenched with

saturated ammonium chloride solution. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted 3 times with diethyl ether. The organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* to afford a crude that was purified by flash chromatography to give the desired aldol products **26.**

The relative stereochemistry of the diastereoisomers was assigned by analogy to our results and to reported data.[2]

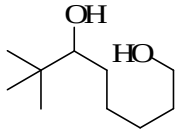
Characterization data



Heptane-1,6-diol (47a)

R_f = 0.037 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 20:80)

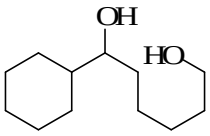
81% as colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 80/20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (m, 3H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.48-1.4 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 67.5, 62.0, 39.0, 32.4, 25.70 25.4, 23.2; IR (neat): 3356, 2929, 2858, 1463, 1376, 1135, 1057, 1018, 947 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_7H_{16}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 139.1305 ; found 139.1302



7,7-dimethyloctane-1,6-diol (47b)

R_f = 0.42 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 30:70)

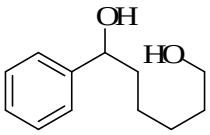
97% as colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 70/30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.62-1.20 (m, 8H), 1.41 (s, 2H), 0.88 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 79.8, 62.5, 35.0, 32.78, 31.4, 26.8, 25.8, 25.8; IR (neat): 3369, 2944, 2867, 1648, 1478, 1465, 1393, 1364, 1071, 1053, 1004, 652 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{22}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 181.1775 ; found 181.1773



1-cyclohexylhexane-1,6-diol (47c)

R_f = 0.39 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 30:70)

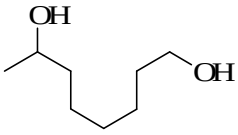
99% as colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc /cyclohexane 80/20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.18-1.01 (m, 19H), 1.40 (bs, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 75.60, 62.5, 43.7, 34.0, 32.6, 29.3, 27.9, 26.6, 26.4, 26.3, 25.8, 25.7; IR (neat): 3368, 2928, 2853, 1651, 1450, 1055, 683 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{12}H_{24}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 207.1931 ; found 207.1928



1-phenylhexane-1,6-diol (47d)

R_f = 0.19 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

94% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 50/50); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 4.68 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.77-1.18 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 128.4, 127.4, 125.9, 74.3, 62.5, 39.0, 32.5, 25.6, 25.56; IR (neat): 3339, 2935, 2860, 1651, 1493, 1453, 1055, 1015, 762, 701 cm^{-1}; mp: 54-57 °C; exact mass calculated for $C_{12}H_{18}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 201.1462 ; found 201.1460

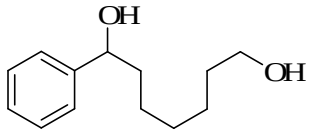


Octane-1,7-diol (47e)

R_f = 0.27 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20)

91% as colorless oil after flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 80:20); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87-3.72 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 10H), 1.18 (d, *J* = 6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 67.5, 62.0, 38.9, 32.4, 29.3, 25.6,

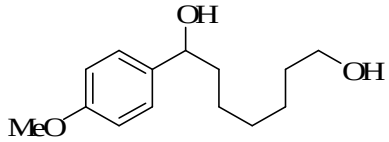
23.1; IR (neat): 3339, 2931, 2858, 1460, 1374, 1132, 1058 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_8H_{18}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 153.1462 ; found 153.1459



1-phenylheptane-1,7-diol (47f)

R_f = 0.26 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

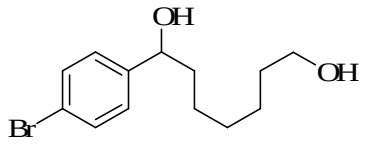
96% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 50:50); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 4.67 (dd, *J* = 7 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.31 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 128.4, 127.5, 126.0, 74.6, 62.8, 39.0, 32.6, 29.3, 25.8, 25.7 ; IR (neat): 3351, 2933, 2858, 1493, 1454, 1056, 763, 701 cm^{-1}; mp: 40-43 °C; exact mass calculated for $C_{13}H_{20}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 215.1618 ; found 215.1619



1-(4-methoxyphenyl)heptane-1,7-diol (47g)

R_f = 0.36 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 30:70)

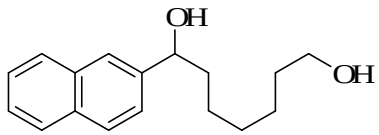
73% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc 100%); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.21 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.90-1.20 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 137.2, 127.2, 113.9, 74.3, 63.0, 55.4, 39.0, 32.7, 29.4, 25.9, 25.7; IR (neat): 3391, 2934, 2851, 1651, 1611, 1513, 1247, 833 cm^{-1}; mp: 80-81 °C; exact mass calculated for $C_{14}H_{22}Li_1O_3$ $[M+Li]^+$: 245.1724 ; found 245.1718



1-(4-bromophenyl)heptane-1,7-diol (47h)

R_f = 0.51 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 30:70)

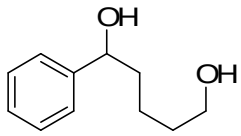
83% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 70:30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.23 (m, 4H), 4.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.90-1.30 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.0, 131.5, 127.7, 121.2, 73.9, 62.9, 39.1, 32.6, 29.3, 25.8, 25.7; IR (neat): 3359, 2933, 2857, 1486, 1070, 1010, 826, 701 cm^{-1}; mp: 53.5-56 °C; exact mass calculated for $C_{13}H_{19}Br_1Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 293.0723 ; found 293.0718



1-(naphthalene-2-yl)heptanes-1,7-diol (47i)

R_f = 0.47 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 30:70)

75% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 70:30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.78 (m, 4H), 7.50-7.45 (m, 3H), 4.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.57-1.35 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3, 133.4, 133.1, 128.4, 128.0, 127.8, 126.2, 125.9, 124.7, 124.2, 74.8, 63.0, 39.0, 32.7, 29.4, 25.9, 25.7 ; IR (neat): 3390, 2934, 1644, 820, 749 cm^{-1}; mp: 87-88 °C; exact mass calculated for $C_{17}H_{22}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 265.1775 ; found 265.1765

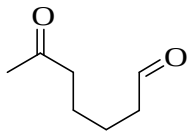


1-phenylpentane-1,5-diol (47k)

R_f = 0.21 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 20:80)

96% as a white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 90/10); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.68 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.63

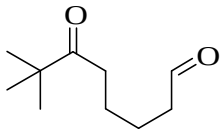
(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.93-1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 128.4, 127.4, 125.9, 74.3, 62.3, 38.7, 32.3, 22.0; IR (neat): 3351, 2939, 2864, 1455, 1070, 1056, 1029, 701 cm^{-1}; m.p: 52-54°C



6-oxoheptanal (25a)

R_f = 0.57 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 40:60)

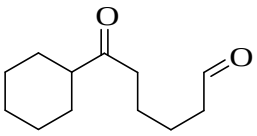
65% as colorless oil after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 50:50); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 208.5, 202.3, 43.7, 43.3, 30.0, 23.1, 21.5; IR (neat): 2941, 2868, 2727, 1717, 1412, 1365, 1174, 1162, 735 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_7H_{12}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 135.0992 ; found 135.0992



7,7-dimethyl-6-oxooctanal (25b)

R_f = 0.5 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30)

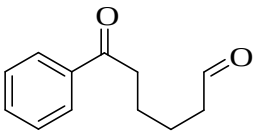
82% as yellow pale oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 0.88 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 215.3, 202.3, 44.0, 43.8, 36.0, 26.4, 23.3, 21.6; IR (neat): 2967, 2871, 2825, 1725, 1705, 1479, 1366, 1169, 1060, 736 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{18}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 177.1462 ; found 177.1454



6-cyclohexyl-6-oxohexanal (25c)

R_f = 0.54 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30)

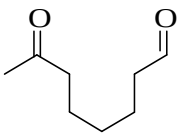
84% as yellow pale oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.12-0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 213.7, 202.4, 50.9, 43.8, 40.2, 28.6, 25.9, 25.7, 23.1, 21.7; IR (neat): 2931, 2855, 2720, 1724, 1707, 1450, 1410, 1375, 1145cm^{-1}



6-oxo-6-phenylhexanal (25d)

R_f = 0.62 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

74% as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.3, 199.7, 136.9, 133.1, 128.6, 128.0, 43.8, 38.2, 23.6, 21.7; IR (neat): 2945, 2934, 2868, 1713, 1678, 1459, 1449, 1405, 733, 692 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{12}H_{14}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 197.1149 ; found 197.1152

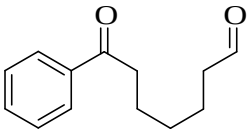


7-oxooctanal (25e)

R_f = 0.5 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

68% as colorless oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:50); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 208.6, 202.3, 43.4, 43.1,

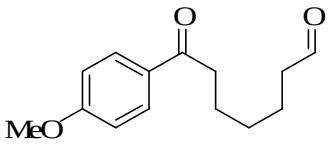
29.7, 28.4, 23.2, 21.6; IR (neat): 2938, 2863, 2725, 1716, 1460, 1411, 1361, 1163 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_8H_{14}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 149.1149 ; found 149.1145



7-oxo-7-phenylheptanal (25f)

R_f = 0.69 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

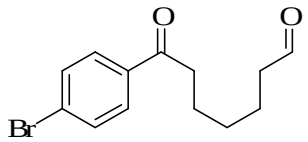
73% as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:50); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59-7.43 (m, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.5, 200.1, 137.0, 133.0, 128.6, 128.0, 43.7, 38.2, 28.8, 23.9, 21.9; IR (neat): 2938, 2863, 2724, 1723, 1686, 1597, 1580, 1449, 1218, 755, 692 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{16}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 211.1305; found 211.1309



7-(4-methoxyphenyl)-7-oxoheptanal (25g)

R_f = 0.42 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 40:60)

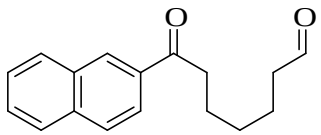
83% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 60:40); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7, 198.8, 163.5, 130.4, 130.1, 113.8, 55.6, 43.8, 38.0, 28.9, 24.2, 22.0; IR (neat): 2937, 2851, 2722, 1721, 1676, 1601, 1575, 1510, 1259, 1172, 1029, 837 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{14}H_{18}Li_1O_3$ $[M+Li]^+$: 241.1411 ; found 241.1400



7-(4-bromophenyl)-7-oxoheptanal (25h)

R_f = 0.68 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 50:50)

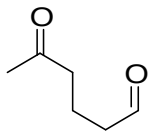
85% as white solid after purification by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 60:40); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.66-7.45 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (td, *J* = 7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.6, 199.1, 132.0, 129.6, 128.7, 128.1, 43.8, 38.3, 28.8, 23.9, 21.9; IR (neat): 2940, 2862, 2717, 1722, 1685, 1584, 1397, 1215, 1008, 692 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{15}Br_1Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 289.0410 ; found 289.0403



7-(naphthalen-2-yl)-7-oxoheptanal (25i)

R_f = 0.67 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30)

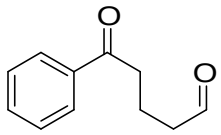
87% as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04-7.84 (m, 4H), 7.63-7.49 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.88-1.62 (m, 4H), 1.52-1.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.7, 200.1, 135.6, 134.3, 132.6, 129.7, 129.6, 128.5, 127.8, 126.8, 123.9, 43.8, 38.3, 28.9, 24.1, 22.0; IR (neat): 3061, 2938, 2863, 1719, 1682, 1461, 1410, 816 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{17}H_{18}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 261.1462 ; found 261.1458



5-oxohexanal (25j), synthesized according to literature.[3]

R_f = 0.18 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30)

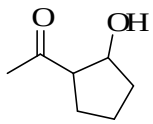
46% as colorless oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 70/30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.52-2.45 (m, 4H), 2.13 (bs, 3H), 1.89 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.7, 201.7, 42.6, 41.9, 29.6, 15.7



5-oxo-5-phenylpentanal (25k)

R_f = 0.66 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 40:60)

51% as yellow pale oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 50/50) ; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.06 (qt, *J*= 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181.0, 178.8, 126.8, 123.8, 120.0, 119.5, 48.9, 44.1, 26.8; IR (neat): 2942, 2896, 2823, 2726, 1722, 1685, 1598, 1580, 1449, 1372, 1230, 748, 692 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{11}H_{12}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 183.0992 ; found 183.0984



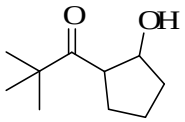
1-(2-hydroxycyclopentyl)ethanone (26a)

The product was partly lost in the aqueous phase thus no work up was used and the reaction medium was directly poured on the column for purification.

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 69/31

93% as colorless oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); *Syn* diastereoisomer: R_f = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 60:40); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48 (q, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.77 (td, *J* = 9.06 Hz, *J* = 4.38 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.89 (m,

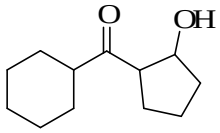
3H), 1.79-1.64 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212.2, 74.0, 57.2, 34.5, 30.5, 25.8, 22.2; IR (neat): 3448, 2962, 2877, 1706, 1364, 1184, 595 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.36 (cyclohexane/EtOAc 60:40); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (q, *J* = 6.24 Hz, 1H), 2.78 (td, *J* = 8.43 Hz, *J* = 6.24 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05-1.57 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 210.9, 75.1, 60.5, 34.7, 29.6, 27.0, 22.3; IR (neat): 3402, 2963, 2876, 1698, 1365, 1184, 665 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_7H_{12}O_2$ $[M]^+$: 128.08373 ; found 128.0832.



1-(2-hydroxycyclopentyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (26b)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 23/77

60% as colorless oil for both diastereoisomers after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); *Syn* diasteroisomer: R_f = 0.51 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.07 (td, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.90-1.50 (m, 6H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 221.5, 75.4, 49.1, 44.9, 35.3, 29.2, 25.7, 22.3; IR (neat): 3464, 2969, 2873, 1699, 1680, 1478, 1396, 1366, 1085 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.36 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 3.20 (td, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 218.9, 77.6, 54.3, 44.5, 35.3, 30.5, 26.0, 23.2; IR (neat): 3455, 2957, 2871, 1731, 1449, 1365, 1287, 1261, 1169, 1140, 1059, 1015 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{16}O$ $[M-H_2O]^+$: 152.12012 ; found 152.1208.

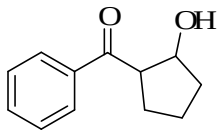


Cyclohexyl(2-hydroxycyclopentyl)methanone (26c)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 77/23

59% as a colorless oil for both diastereoisomers after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); *Syn* diastereoisomer: R_f = 0.51 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.89 (td, *J* = 9.3 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.00-1.10 (m, 17H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 218.7, 74.6, 53.9, 51.3,

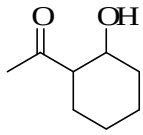
34.7, 28.6, 28.1, 26.9, 25.9, 25.8, 25.6, 22.3; IR (neat): 3482, 2932, 2855, 1705, 1450 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.31 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 2.92 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.03-1.51 (m, 10H), 1.38-1.09 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 216.3, 75.6, 58.0, 50.6, 34.8, 28.5, 28.3, 27.8, 25.9, 25.7, 25.7, 22.6; IR (neat): 3423, 2930, 2855, 1701, 1449, 1375, 1347, 1004 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{12}H_{18}O$ $[M-H_2O]^+$: 178.13577 ; found 178.1362



(2-hydroxycyclopentyl)(phenyl)methanone (26d)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 83/17

90% as colorless oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); *Syn* diastereoisomer: R_f = 0.51 (cyclohexane/EtOAc 60:40); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (m, 2H), 7.61-7.45 (m, 3H), 4.59 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.58 (td, *J* = 9.3 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.13-1.75 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.5, 137.2, 133.6, 128.9, 128.5, 75.1, 51.1, 34.8, 28.2, 22.5; IR (neat): 3443, 2962, 1681, 1597, 1580, 1448, 1261, 1223, 1096, 1024, 798, 693 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 60:40); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 3H), 4.60 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.21-1.68 (m, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2, 136.7, 133.1, 128.6, 75.8, 55.3, 35.0, 28.9, 23.0; IR (neat): 3409, 2960, 1676, 1448, 1219, 1004, 701 $cm^{-}1$; exact mass calculated for $C_{12}H_{12}O$ $[M-H_2O]^+$: 172.08882 ; found 172.0881

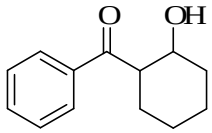


1-(2-hydroxycyclohexyl)ethanone (26e)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 83/17

33% as colorless oil for both diastereoisomers after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 60:40); *Syn* diastereoisomer: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (m, 1H), 2.71 (bs, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.21 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 213.0, 70.8, 58.9, 33.8, 29.2, 28.0, 25.4, 24.5; IR (neat): 3422,

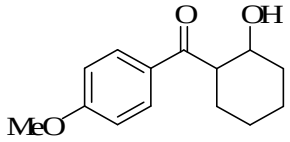
2934, 2859, 1702, 1450, 1424, 1356, 1172, 1066, 962, 609 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 (td, *J* = 9.6 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.53 (bs, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212.9, 70.8, 59.0, 33.8, 29.2, 28.0, 25.4, 24.5; IR (neat): 3415, 2934, 2859, 1702, 1450, 1424, 1357, 1172, 1066, 609 cm^{-1} exact mass calculated for $C_8H_{14}O_2$ $[M]^+$: 142.09938 ; found 142.1001.



(2-hydroxycyclohexyl)(phenyl)methanone (26f)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 83/17

91% as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); During purification the *syn* isomer (R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc 60:40) epimerized to the anti one. Isolated isomer (*Anti*): R_f = 0.53 (cyclohexane/EtOAc 60:40); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.40 (bs, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.51-1.27 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.8, 136.7, 133.1, 128.6, 128.5, 70.8, 53.8, 33.7, 29.7, 25.5, 24.6; IR (neat): 3436, 2934, 2858, 1676, 1597, 1580, 1448, 1211, 1063, 942, 701 cm^{-1}; mp: 75-77°C; exact mass calculated for $C_{13}H_{16}O_2$ $[M]^+$: 204.11503 ; found 204.1158

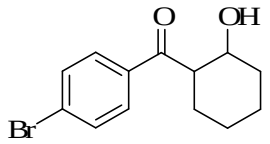


(2-hydroxycyclohexyl)(4-methoxyphenyl)methanone (26g)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 55/45

85% as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:50); *Syn* diastereoisomer: R_f = 0.59 (cyclohexane/EtOAc 40:60); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.90 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 5H), 1.57-1.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.6, 163.9, 130.8, 128.6, 113.9, 66.5, 55.5, 47.6, 32.0, 25.7, 24.9, 19.6; IR (neat): 3483, 2935, 2859, 1655, 1600, 1510, 1420, 1253, 1171, 978, 847 cm^{-1}; mp: 74.5-77 °C; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.46 (cyclohexane/EtOAc 40:60); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 2H), 6.94(m ,2H), 4.07

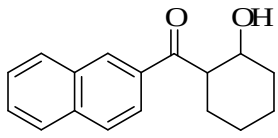
(m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2, 163.6, 130.8, 129.6, 113.8, 70.8, 55.5, 53.5, 33.7, 29.9, 25.5, 24.7; IR (neat): 3449, 2935, 2858, 1667, 1601, 1510, 1421, 1253, 1172, 942, 838 cm^{-1}; mp: 100-102 °C; exact mass calculated for $C_{14}H_{18}O_3$ $[M]^+$: 234.12559 ; found 234.1263



(4-bromophenyl)(2-hydroxycyclohexyl)methanone (26h)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 83/17

66 % as a colorless oil for the first diastereoisomer and white solid for the second one, after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10); *Syn* diastereoisomer coelutes with an unidentified minor compound: R_f = 0.54 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 4.27 (bs, 1H), 3.77 (bs, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.04-1.4 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.2, 132.5, 130.3, 129.1, 128.8, 66.8, 48.6, 32.3, 25.9, 25.0, 20.0; IR (neat): 3495, 2934, 2860, 1682, 1667, 1585, 1566, 1447, 1397, 1251, 1211, 1176, 1071, 1010, 978, 848, 704, 517 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.43 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.79 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.35 (bs, 1H), 2.10-1.74 (m, 4H), 1.44-1.27 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8, 135.4, 132.0, 130.0, 128.4, 70.9, 53.8, 33.8, 29.6, 25.5, 24.6; IR (neat): 3423, 2934, 2858, 1675, 1585, 1397, 1070, 941 cm^{-1}; mp: 106-108 °C; exact mass calculated for $C_{13}H_{15}Br_1O_2$ $[M]^+$: 282.02554 ; found 282.0257

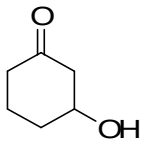


(2-hydroxycyclohexyl)(naphthalene-2-yl)methanone (26i)

Ratio of diastereoisomers (*anti*/*syn*): 77/23

87% as a colorless oil for the first diastereoisomer and white solid for the second one, after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20); *Syn* diastereoisomer

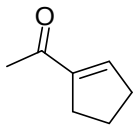
cospots with a unidentified minor compound (33 %): R_f = 0.58 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.00-7.85 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 4.34 (bs, 1H), 4.05 (bs, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.05-1.43 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.1, 135.9, 133.2, 132.63, 130.3, 129.8, 128.8, 128.3, 127.9, 127.0, 124.1, 66.6, 48.3, 32.1, 25.8, 25.0, 19.8; IR (neat): 3498, 2934, 2859, 1677, 1626, 1467, 1446, 1259, 1174, 1127, 981, 776, 476 cm^{-1}; *Anti* diastereoisomer: R_f = 0.39 (cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 4,12 (td, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 4H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.8, 135.6, 134.0, 132.6, 130.2, 129.7, 128.5, 127.8, 126.8, 124.2, 70.9, 53.9, 33.8, 29.9, 25.6, 24.7; IR (neat): 3443, 2934, 2858, 1672, 1627, 1467, 1450, 1182, 1126, 1064, 934, 755, 476 cm^{-1}; mp: 100-102 °C; exact mass calculated for $C_{17}H_{18}O_2$ $[M]^+$: 254.13068 ; found 254.1310.



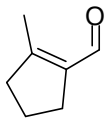
3-hydroxycyclohexanone (26j)

R_f = 0.26 (cyclohexane/EtOAc 30:70)

82% as colorless oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 50/50); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14-4.07 (m, 1H), 3.34 (bs, 1H), 2.56 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 210.9, 69.5, 50.3, 40.9, 32.6, 20.6; IR (neat): 3407, 2949, 2885, 1704, 1452, 1423, 1363, 1347, 1315, 1269, 1224, 1105, 1094, 1064, 965, 531 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_6H_{10}O_2$ $[M]^+$: 114.06808 ; found 114.0688



and

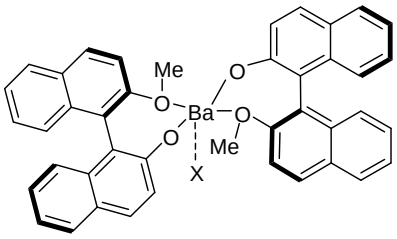


1-cyclopentenylethanone (28a) **2-methylcyclopent-1-enecarbaldehyde (29a)**

Crude not purified (contained a mixture of **28a** and **29a**)

28a : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.1, 147.3, 143.3, 33.1, 27.2, 25.3, 22.8

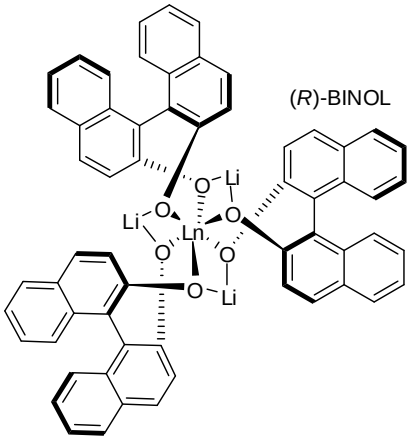
29a : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0 (s, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.2, 163.4, 139.3, 41.2, 30.2, 22.5, 15.1



Ba-**14**, synthesized according to literature.[4]

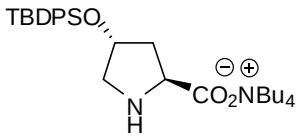
To a solution of (*R*)-binaphthol (0.87 mmol) in acetone (1.5 ml) was added potassium carbonate (0.1 mmol). After stirring for 10 min, methyl iodide (1.3 mmol) in acetone (1.5 ml) was added dropwise at room temperature and the mixture stirred for 24 h. The mixture was filtered and washed with acetone three times. Acetone was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10) to yield the monomethylated BINOL (54%) as white solid; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.01 (m, 12H), 4.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.7, 151.3, 134.1, 133.9, 131.1, 129.9, 129.5, 129.2, 128.2, 127.4, 126.5, 125.0, 124.9, 124.2, 123.3, 117.6, 115.5, 115.1, 113.9, 56.7; m.p. 80-82 °C

Under an argon atmosphere was added a 1.0 M solution of $Ba(O\text{-}i\text{-}Pr)_2$ (0.17 mmol) in DME to a 1.0 M solution of (*R*)-BINOL-Me (0.4 mmol) in DME at room temperature and the mixture was stirred overnight at the same temperature. The solution was evaporated under reduced pressure, the residue was dried for 3 h, and under an argon atmosphere DME was again added to give a 0.05 M solution of (*R*)-BaB-M solution.



(*R*) LnLi$_3$tris(binaphthoxide) (*R*)-LLB, synthesized according to literature.[5]

To a stirred solution of (*R*)-binaphthol (3.16 mmol) in THF (10.5 ml) at 0 °C, was added a solution of La(O-*i*-Pr)$_3$ (0.8 mmol). The solution was stirred for 30 min at room temperature, and then the solvent was evaporated under pressure. The resulting residue was dried for 1 h under reduced pressure and dissolved in THF (17.3 ml). The solution was cooled to 0 °C, and *n*-BuLi (3.16 mmol) wad added. The mixture was stirred for 12 h at room temperature to give a 0.06 M (*R*)-LLB solution, which can be stored for several months under an atmosphere of argon.



49, synthesized according to the following scheme reported in the literature.[6]

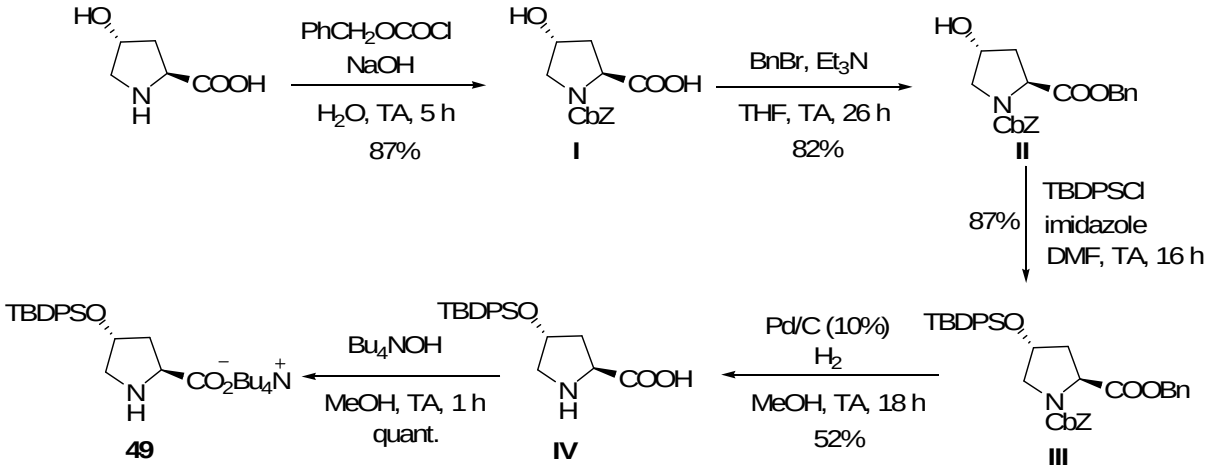


Schéma 1. Synthesis of Iwabuchi's catalyst **49.**

To a well stirred solution of 4-hydroxyproline (15.2 mmol) and sodium hydroxide (30.5 mmol) in water (15 ml), $PhCH_2OCOCl$ (15.2 mmol) was added dropwise at 0 °C. The stirring was continued for 5 h at room temperature. The reaction was then brought to pH = 2 by addition of 10% HCl solution. A white precipitate was formed and extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the compound **I** (87%) as a pink foam that was used without further purification; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 5H), 5.88 (bs, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

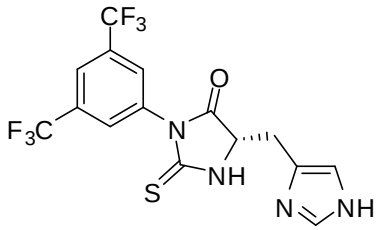
To a solution of compound **I** (11.8 mmol) and benzyl bromide (15.2 mmol) in THF (15 ml), triethylamine (11.8 mmol) was added at 0 °C. Stirring was continued overnight and then the solvent was removed. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (30 ml) and washed with HCl 1 N, water, saturated solution of sodium carbonate and then water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography ($CHCl_3$/MeOH 20:1) to afford the compound **II** (82%) as a transparent oil; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 10H), 5.15 (m, 4H), 4.56 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

TBDPSCl (11.3 mmol) and imidazole (22.7 mmol) were added to a solution of alcohol **II** (9.5 mmol) in DMF (9.5 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. Then, the reaction mixture was diluted with Et_2O and the organic solution was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 19:1) to afford silyl ether **III** (87%) as a colorless oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.17 (m, 20H), 5.14 (m, $3H_{rotamer}$), 4.99 (d, J = 12.6, $0.5H_{rotamer}$), 4.92 (d, J = 12.6, $0.5H_{rotamer}$), 4.66 and 4.57 (each t, total $1H_{rotamer}$, each J = 7.9 Hz), 4.45 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.06 and 1.05 (each s, $9H_{rotamer}$).

10% (w/w) Pd/C (0.1 g) was added to a solution of estercarbamate **III** (1.68 mmol) in MeOH (9 ml) and the mixture was stirred under atmospheric pressure of H_2 for 12 h at room temperature. Then the reaction mixture was filtered through Celite pad eluting with MeOH and concentrated under reduced pressure to afford amino acid **IV** (52%) as a colorless solid; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (m, 4H), 7.42 (m, 6H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 11.6, J = 4.8, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.06 (s, 9H);

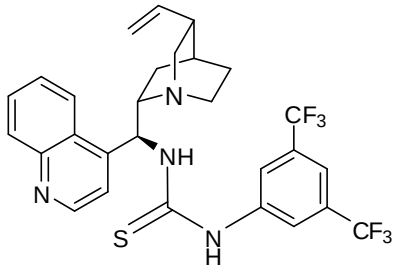
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.1, 136.5, 134.1, 131.5, 129.1, 74.0, 61.3, 54.0, 39.9, 27.2, 20.1

Tetrabutylammonium hydroxide (0.88 mmol) in MeOH was added to a stirred solution of amino acid **IV** (0.88 mmol) in MeOH (3.6 ml) at room temperature and stirring was continued for 30 min at the same temperature. Then, the mixture was concentrated *in vacuo* to give ammonium salt **49** (quant.) as a yellow oil.



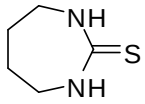
(*S*)-5-((1*H*-imidazol-4-yl)methyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-thioxoimidazolidin-4-one (51)

To a suspension of *L*-Histidine methyl ester dihydrochloride (3 mmol) in dichloromethane (12 ml), DIPEA (9 mmol) was added at 0 °C. To the transparent yellow solution, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (3 mmol) was then added and the reaction was stirred at the same temperature for 2 h. CH_2Cl_2 was added and the organic layer was washed with a saturated solution of sodium carbonate, water and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 94:6) to yield the compound **51** (68%) as white powder; R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 90:10); LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 409.



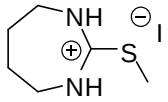
1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((*S*)-quinolin-4-yl(8-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiourea (52), synthesized according to literature.[7]

To the free primary amine (2 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml), was added a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl isothiocyanate (2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) at 0 °C. After stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuum*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) to give the desired tertiary amine **52** (90%) as a white solid; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.68 (m, 2H), 5.02 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.74-1.30 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 180.7, 149.8, 148.3, 140.7, 132.7, 132.3, 130.0, 129.5, 127.0, 124.8, 123.7, 121.2, 118.7, 114.9, 61.1, 54.9, 41.3, 39.1, 27.5, 27.1, 25.7; LC-Mass (ES): $[M-271+H]^+$ = 294.



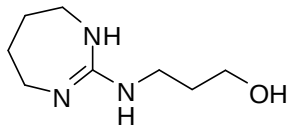
1,3-diazepane-2-thione (102), Synthesized according to literature.[8]

A mixture of 1,4-diaminobutane (0.11 mole) and carbon disulfide (6.46 ml) was refluxed in 40 ml of ethanol and 30 ml of water for overnight, during which the precipitate that had formed dissolved into a colorless solution. The next day the solution was cooled to room temperature and placed in a freezer overnight at -20 °C. The white crystals formed **102**, were filtered and washed with ether (88%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 1.57 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.75, 44.88, 27.20; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 131.11



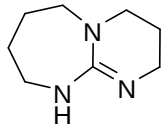
103, synthesized according to literature.[8]

The compound **102** (7.7 mmol) was dissolved in ethanol (4 ml). Methyl iodide (8.03 mmol) was added. As the mixture was heated, the solid dissolved and the solution was refluxed for one hour and a half. The solution was cooled to room temperature and 5 ml of ether was then added (precipitate was formed) and the solution placed in a freezer at -20 °C overnight. The white crystals formed **103** were filtered and washed with ether (88%); ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (m, 4H); ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 170.42, 45.60, 25.31, 15.25; LC-Mass (ES): $[M-I]^{+}$ = 145.08



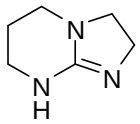
(*E*)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ylamino)propan-1-ol (104), synthesized according to literature.[8]

To a solution of **103** (3.67 mmol) in ethanol (1.8 ml), 3-hydroxypropylamine (3.67 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (3.67 mmol) was added and the reaction refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantitatively the desired compound **104** as orange oil that was used without further purification; ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ 5.17 (bs, 3H), 3.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.02 (m, 6H), 1.49 (m, 6H); ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 153.4, 61.5, 49.3, 41.5, 40.3, 35.4, 29.3, 25.0; LC-Mass (ES): $[M+H]^{+}$ = 172.12



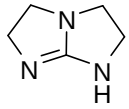
2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-*a*][1,3]diazepine (88), synthesized according to literature.[8]

The compound **104 (**2.82 mmol**)** was dissolved in 5 ml of chloroform. PBr_3 (1.38 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed overnight. An orange precipitate was formed. Then 9 ml of methanol and KOH (4.19 mmol) were added and the mixture was refluxed for an additional 2 h. The solution was cooled to room temperature, filtered and the solvent was removed under vacuum to give quantitatively the desired guanidine **88** as a white solid that was used without further purification; ^{1}H (200 MHz, Benzene + drop MeOD) δ 2.82 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.04 (m, 6H); LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 154.13



2,3,5,6,7,8-Hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine (89), synthesized according to literature.[9]

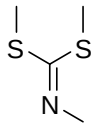
To a well stirred solution of *N*-(2-aminoethyl)-1,3-propanediamine (100 mmol) in anhydrous *p*-xylene (40 ml), carbon disulfide (100 mmol) was added under argon. A white precipitate immediately formed. The reaction mixture was refluxed until evolution of H_2S ceased (4 days) then the solvent was removed under vacuum, leaving (87%) of orange oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.71, 50.35, 44.58, 44.14, 40.60, 21.65



2,3,5,6-Tetrahydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole (90), synthesized according to literature.[9]

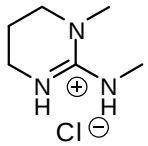
To a well stirred solution of diethylenetriamine (100 mmol) in anhydrous *p*-xylene (40 ml), carbon disulfide (100 mmol) was added under argon. A white precipitate immediately formed. The mixture was heated to boiling and the solid dissolved. The solution was refluxed until

evolution of H_2S ceased (4 days), and then the solvent was removed under vacuum, leaving (86%) of yellow solid 91, which was used without further purification; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97 (bs, 1H), 3.74 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.99 (t, *J* = 7 Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.47, 52.57, 49.42



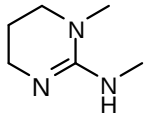
Diméthyl methylcarbonodithioimidate (105)

To a stirred solution of methylamine hydrochloride (200 mmol) and 4 N NaOH aqueous solution (800 mmol) in water (30 ml) and benzene (80 ml) was added TBAB (20 mmol) at 0 °C and stirred for 30 min, then treated with carbon disulfide (200 mmol) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h and dimethyl sulphate (400 mmol) was slowly added 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h followed by workup with ethyl acetate (3x100 ml). The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), evaporated and the residue obtained was purified by column chromatography to afford **105** (78%) as a yellow oil; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 159.38, 39.90, 14.30 (2 C)



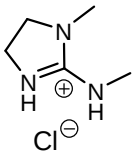
106, synthesized according to literature.[10]

A solution of *N*-methyl-1,3-propanediamine (150 mmol), *S*,*S*-dimethyl *N*-methyldithiocarbonimidate (**105**, 150 mmol), absolute ethanol (40 ml) and concentrated HCl (150 mmol) was heated under reflux for 24 h. The ethanol was evaporated, followed by purification on neutral alumina ($CHCl_3$/MeOH, 9:1) which gave pure monocyclic protonated guanidine **106** (71%) as yellow oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 3.31 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.86 (quint, *J* = 5.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.19, 48.25, 38.17, 38.07, 28.71, 20.93



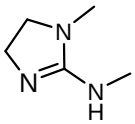
***N*,1-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amine (91)**

The protonated guanidine **106** (1.53 mmol) was then dissolved in 15 ml of ethanol and KOH (1.53 mmol) was added. The mixture was refluxed for 1 h and then brought to room temperature. KI was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to give the pure compound **91** as orange oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.86 (quint, *J* = 6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 48.4, 39.5, 37.7, 28.9, 21.7



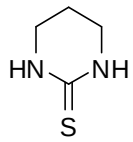
107, synthesized according to literature.[10]

A solution of *N*-methyl-1,2-ethylenediamine (150 mmol), *S*,*S*-dimethyl *N*-methyldithiocarbonimidate (150 mmol), absolute ethanol (40 ml) and concentrated HCl (150 mmol) was heated under reflux for 24 h. The ethanol was evaporated, followed by purification on neutral alumina ($CHCl_3$/MeOH, 9:1) which gave pure monocyclic protonated guanidine **107** (86%) as a yellow solid; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.14, 50.45, 41.22, 32.77, 29.94.



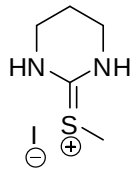
***N*,1-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amine (92)**

The protonated guanidine **107** (1.67 mmol) was then dissolved in ethanol (17 ml) and KOH (1.67 mmol) was added. The mixture was refluxed for 1 h and then brought to room temperature. KI was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to give the pure compound **92** as orange oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.2, 52.1, 45.1, 33.3, 31.4



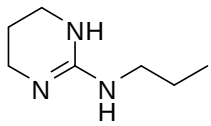
Tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione (108), synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

A mixture of 1,3-diaminopropane (100 mmol) and carbon disulfide (100 mmol) was refluxed in ethanol (8 ml) and water (6 ml) for overnight, during which the precipitate that had formed dissolved into a colorless solution. The next day the solution was cooled to room temperature and placed in a freezer overnight at -20 °C. The white crystals formed **108** were filtered and washed with ether (87%); ^{1}H NMR (300 MHz; DMSO) δ 7.82 (bs, 2H), 3.09 (m, 4H), 1.71 (qt, *J* = 5.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO) δ 85.88, 39.61, 32.61



109, synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

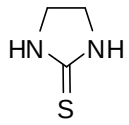
The compound **108** (17.2 mmol) was dissolved in ethanol (8 ml). Methyl iodide (17.2 mmol) was added. As the mixture was heated, the solid dissolved and the solution was refluxed for one hour and a half. The solution was cooled to room temperature and ether (11 ml) was then added (precipitate was formed) and the solution placed in a freezer at -20 °C overnight. The white crystals formed **109** were filtered and washed with ether (94%); ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ 9.52 (bs, 2H), 3.37 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.89 (m, 2H); ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 162.72, 39.96, 18.12, 13.49



***N*-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amine (93)**, synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

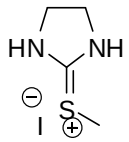
To a solution of **109** (3.87 mmol) in ethanol (2 ml), *n*-propylamine (3.87 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (3.87 mmol) was added and the reaction

refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantatively the desired compound **93** as yellow oil that was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$+MeOD) δ 3.00 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.66 (m, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$+MeOD) δ 152.20, 41.86, 37.77, 21.28, 10.16.



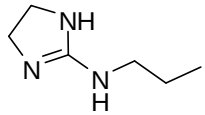
Imidazolidine-2-thione (110), synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

A mixture of 1,2-diaminoethane (100 mmol) and carbon disulfide (100 mmol) was refluxed in ethanol (8 ml) and water (6 ml) for overnight, during which the precipitate that had formed dissolved into a colorless solution. The next day the solution was cooled to room temperature and placed in a freezer overnight at -20 °C. The white crystals formed **110** were filtered and washed with ether (89%); ^{1}H NMR (200 MHz; DMSO) δ 7.96 (bs, 2H), 3.48 (s, 4H); ^{13}C NMR (50 MHz; DMSO) δ 183.39, 44.35



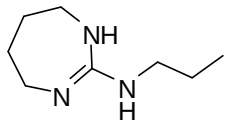
111, synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

The compound **110** (19.57 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml). Methyl iodide (19.57 mmol) was added. As the mixture was heated, the solid dissolved and the solution was refluxed for one hour and a half. The solution was cooled to room temperature and ether (15 ml) was then added (precipitate was formed) and the solution placed in a freezer at -20 °C overnight. The white crystals formed **111** were filtered and washed with ether (79%); ^{1}H NMR (300 MHz; DMSO) δ 9.94 (bs, 2H), 4.23 (bs, 4H), 3.00 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO) δ 170.11, 45.22, 44.06, 14.13



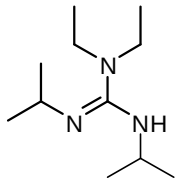
***N*-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine (94)**, synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

To a solution of **111** (4.09 mmol) in ethanol (2 ml), *n*-propylamine (4.09 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (4.09 mmol) was added and the reaction refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantitatively the desired compound **94** as yellow oil that was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$+MeOD) δ 3.15 (bs, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (qt, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz; MeOD) δ 164.07, 47.58, 45.85, 45.39, 23.86, 11.75



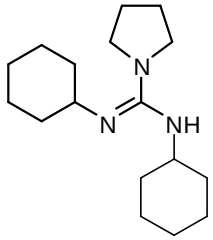
(*Z*)-*N*-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-amine (95), synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

To a solution of **103** (3.87 mmol) in ethanol (2 ml), *n*-propylamine (3.87 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (3.87 mmol) was added and the reaction refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantatively the desired compound **95** as yellow oil that was used without further purification; ^{1}H NMR (200 MHz; DMSO) δ 2.99 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.6, 44.9, 44.3, 27.7, 22.6, 11.4; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 156.15



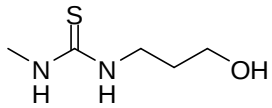
(*Z*)-1,1-diethyl-2,3-diisopropylguanidine (96), synthesized according to literature.[11]

Diisopropyl carbodiimide (60 mmol) and diethylamine (600 mmol) were heated at reflux for 1 h. The excess of diethylamine was removed in vacuo, and the last traces of diethylamine were removed at higher vacuum to give **96** (93%) as colorless oil; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37 (m, 2H), 3.09 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 1.02 (t, *J* = 7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.10, 47.32, 45.91, 42.51, 24.78, 23.70, 12.70



(*Z*)-*N*,*N*'-dicyclohexylpyrrolidine-1-carboxamidine (97), synthesized according to literature.[11]

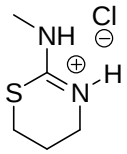
Dicyclohexylcarbodiimide (60 mmol) and pyrrolidine (480 mmol) were heated at reflux for 1 h. The excess of pyrrolidine was removed in vacuo, and the last traces of pyrrolidine were removed at higher vacuum to give **97** (88%) as colorless oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 1.68 (m, 14H), 1.21 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.38, 56.56, 53.35, 47.93, 35.77, 34.96, 25.87, 25.62, 25.24



1-(3-hydroxypropyl)-3-methylthiourea (112), synthesized according to literature.[12]

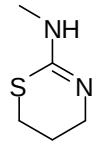
To a stirred solution of 1,3-aminopropanol (13.3 mmol) in THF (30 ml), was added methyl isothiocyanate (13.3 mmol) at room temperature. The reaction was stirred for 1 h then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The crude is purified by flash chromatography (DCM/MeOH 9/1) to afford **112** (23%) as a white solid; ^{1}H NMR (300 MHz;

MeOD) δ 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.5 (bs, 2H), 2.92 (bs, 3H), 1.77 (qt, *J* = 6.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 182.1, 59.5, 44.1, 32.4, 30.1



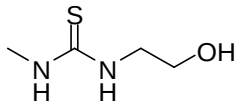
113, Synthesized according to literature.[12]

To a stirred solution of *N*-(2-hydroxypropyl)-*N'*-methyl-thiourea **112** (1.49 mmol) and PPh_3 (2.24 mmol) in THF (20 ml) was added at room temperature a solution of DEAD (2.24 mmol) in THF (10 ml) dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min. 1 N HCl in ether (1.49 ml, 1.49 mmol) was added dropwise. The resulting solution was cooled to 5 °C overnight. The product was isolated by filtration and washed with chilled THF. Drying in vacuo provided (75%) of the protonated compound **113** as white solid; ^{1}H NMR (300 MHz; MeOD) δ 3.54 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (m, 2H)



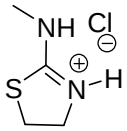
***N*-methyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-amine (98)**

The protonated compound **113** (1.06 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml). KOH (1.06 mmol) was then added and the reaction mixture was refluxed for 1 h. The solution was then cooled to room temperature and the solvent evaporated. Water was added to the medium and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried with magnesium sulphate and then the solvent was evaporated to yield quantatively the desired compound **98** as orange solid that was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 4.23 (bs, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.82 (qt, *J* = 5.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.5, 45.3, 29.0, 26.7, 21.0



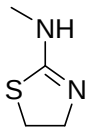
1-(2-hydroxyethyl)-3-methylthiourea (114), synthesized according to literature.[12]

To a stirred solution of 1,2-aminoethanol (16.37 mmol) in THF (30 ml), was added methyl isothiocyanate (16.37 mmol) at room temperature. The reaction was stirred for 1 h then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The crude is purified by flash chromatography (DCM/MeOH 9/1) to afford **114** (24%) as white solid; ^{1}H NMR (300 MHz; MeOD) δ 3.66 (m, 4H), 3.56 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 187.1, 60.2, 47.4, 32.0



115, Synthesized according to literature.[12]

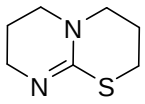
To a stirred solution of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-methyl-thiourea **114** (1.49 mmol) and PPh_3 (2.24 mmol) in THF (20 ml) was added at room temperature a solution of DEAD (2.24 mmol) in 10 ml of THF dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min. 1 N HCl in ether (1.49 ml, 1.49 mmol) was added dropwise. The resulting solution was cooled to 5 °C overnight. The product was isolated by filtration and washed with chilled THF. Drying in vacuo provided (91%) of the protonated compound **115** as white solid; ^{1}H NMR (200 MHz; MeOD) δ 4.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H)



***N*-methyl-4,5-dihydrothiazol-2-amine (99)**

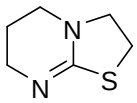
The protonated compound **115** (1.49 mmol) was dissolved in THF (20 ml). A solution of 0.1 N NaOH in water (0.6 ml, 1.49 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min and then water was added. The aqueous phase was extracted two times with ethyl acetate. The organic phases were collected and dried over magnesium sulphate and the solvent was evaporated to afford **99** (43%) as white pink solid; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 4.00 (t, *J* =

7.3 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ 175.4, 48.8, 33.6, 30.8.



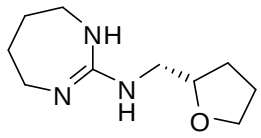
2,3,4,6,7,8-hexahydropyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazine (100), synthesized according to literature.[13]

A mixture of 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinethiol (10 mmol), Na_2CO_3 (12 mmol), absolute ethanol (5 mL) and 1,3-dibromopropane (10 mmol) was heated at 60 °C for 5 h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated under vacuum. The residue was basified with 20% NaOH to pH 14 and immediately extracted with CH_2Cl_2. Evaporation of the solvent gave the product **100** as colorless oil in 95% yield; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$) δ 151.45, 49.55, 48.85, 44.60, 26.65, 23.84, 21.66



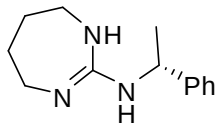
3,5,6,7-tetrahydro-2*H*-thiazolo[3,2,-*a*]pyrimidine (101), synthesized according to literature.[13]

A mixture of 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinethiol (10 mmol), Na_2CO_3 (12 mmol), absolute ethanol (5 mL) and 1,2-dibromoethane (10 mmol) was heated at 60 °C for 5 h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated under vacuum. The residue was basified with 20% NaOH to pH 14 and immediately extracted with CH_2Cl_2. The removal of solvent followed by column chromatography gave **101** (75%) as colorless oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.41, 53.25, 44.80, 44.03, 25.49, 20.12



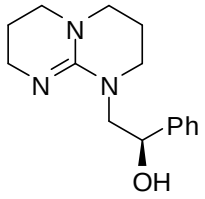
(*E*)-*N*-(tetrahydrofuran-2,yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-amine (116), synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

To a solution of **103** (0.9 mmol) in ethanol (0.5 ml), (*S*)-(+)-Tetrahydrofurfurylamine (0.9 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (0.9 mmol) was added and the reaction refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantitatively the desired compound **116** that was used without further purification; ^{1}H (200 MHz, MeOD) δ 4.58 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.46-3.23 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 163.1, 80.0, 69.2, 48.7, 45.8, 29.5, 29.3, 26.7; LC-Mass (ES): $[M+H]^{+}$ = 198.1



(*E*)-*N*-(1-phenylethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-amine (117), synthesized according to modified procedure in the literature.[8]

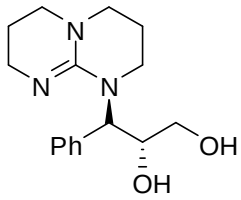
To a solution of **103** (0.9 mmol) in ethanol (0.5 ml), (*R*)-(+)-1-Phenylethylamine (0.9 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. Then, KOH (0.9 mmol) was added and the reaction refluxed for an additional hour. The solution was then cooled to room temperature and filtered to remove the potassium iodide formed. The solvent was then evaporated to give quantitatively the desired compound **117** that was used without further purification; ^{1}H (200 MHz, MeOD) δ 7.36 (m, 5H), 4.77 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 161.6, 145.2, 129.5, 128.2, 126.9, 53.8, 45.5, 29.0, 24.3; LC-Mass (ES): $[M+H]^{+}$ = 218.2



(*R*)-1-phenyl-2-(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1-(6*H*)-yl)ethanol (118), synthesized according to literature.[14]

R_f = 0.57 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/acetic acid 60:30:10)

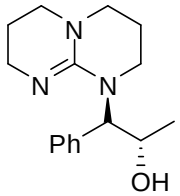
TBD (1.79 mmol) and (*R*)-styrene oxide (1.97 mmol) were heated in ethanol (6 ml) at gentle reflux for 16 h. Removal of the solvent afforded a pale yellow oil which was taken up in 4 M hydrochloric acid (5 ml) and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was brought to pH = 14 with a minimum amount of saturated aqueous sodium hydroxide solution. Extraction with dichloromethane followed. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **118** (quantitative) as a white sticky solid; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 5H), 4.98 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.17 (m, 5H), 2.92-2.73 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.4, 142.8, 128.1, 127.0, 126.4, 71.9, 59.2, 48.4, 47.9, 47.4, 41.0, 22.1; $[\alpha_D]^{20}$ = - 18.04 ° (c = 1.02, $CHCl_3$)



(2*R*,3*S*)-3-phenyl-3-(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1(6*H*)-yl)propane-1,2-diol (119), synthesized according to literature.[14]

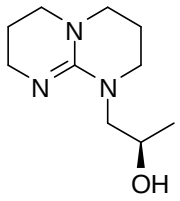
To a solution of (2*S*,3*S*)-phenylglycidol (2.5 mmol) in dichloromethane (17 ml), TBD (1.79 mmol) and titanium(IV) *iso*-propoxide (3.75 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere. After stirring for 3 days the reaction was quenched with a 10% solution of hydroxide in brine. Vigorous stirring was continued for 2 days. The mixture was filtered through celite and the residue was washed with dichloromethane several times. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The pale yellow oil obtained was dissolved in 1.4 M HCl and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was brought to pH

= 14 with a minimum amount of saturated aqueous sodium hydroxide solution. Extraction with dichloromethane followed. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **119** (95%) as a white sticky solid; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.55 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.33-3.01 (m, 5H), 2.87 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ 151.5, 137.2, 128.9, 127.9, 126.9, 69.4, 62.7, 58.6, 47.9, 47.4, 40.6, 39.7, 21.7; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 290.2; $[\alpha]^{20}_D$ = - 10.3 ° (c = 1, $CHCl_3$)



(1*S*,2*S*)-1-phenyl-1-(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1(6*H*)-yl)propan-2-ol (120)

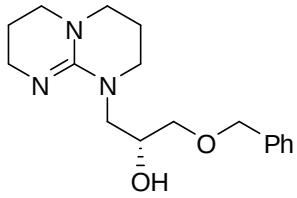
To a solution of (1*S*,2*S*)-(+)-phenylpropylenoxide (2.5 mmol) in dichloromethane (17 ml), TBD (1.79 mmol) and titanium(IV) *iso*-propoxide (3.75 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere. After stirring for 3 days the reaction was quenched with a 10% solution of hydroxide in brine. Vigorous stirring was continued for 2 days. The mixture was filtered through celite and the residue was washed with dichloromethane several times. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The pale yellow oil obtained was dissolved in 1.4 M HCl and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was brought to pH = 14 with a minimum amount of saturated aqueous sodium hydroxide solution. Extraction with dichloromethane followed. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **120** (59%) as a yellow oil; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.25 (m, 8H), 1.93 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.5, 138.1, 129.7, 128.5, 126.9, 67.2, 60.8, 47.2, 46.8, 46.0, 43.1, 22.4, 21.3



(*R*)-1-(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1(6*H*)-yl)propan-2-ol (121)

R_f = 0.45 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/acetic acid 60:30:10)

TBD (1.79 mmol) and (*R*)-propylene oxide (3.58 mmol) were heated in ethanol (6 ml) at gentle reflux for 24 h. Removal of the solvent afforded a pale yellow oil which was taken up in 4 M hydrochloric acid (5 ml) and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was brought to pH = 14 with a minimum amount of saturated aqueous sodium hydroxide solution. Extraction with dichloromethane followed. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **121** (quantitative) as a white sticky solid; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 3.99 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.23 (m, 4H), 3.02 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) δ 151.0, 64.4, 57.3, 47.5, 47.0, 46.9, 38.7, 20.9, 20.5, 20.1; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 198.1; $[\alpha]^{20}_D$ = + 11.8 ° (c = 1, $CHCl_3$)

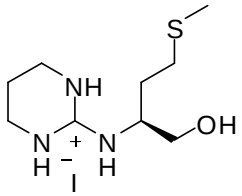


(*R*)-1-(benzyloxy)-3-(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1(6*H*)-yl)propan-2-ol (122)

R_f = 0.69 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/acetic acid 60:30:10)

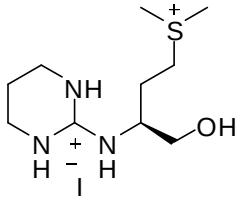
TBD (1.79 mmol) and (*R*)-Benzyloxymethyl-oxirane (1.97 mmol) were heated in ethanol (6 ml) at gentle reflux for 21 h. Removal of the solvent afforded a pale yellow oil which was taken up in 4 M hydrochloric acid (5 ml) and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was brought to pH = 14 with a minimum amount of saturated aqueous sodium hydroxide solution. Extraction with dichloromethane followed. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **122** (quantitative) as a yellow oil; ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.52-3.21 (m, 10H), 2.011 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ 152.2, 138.5, 128.3,

127.8, 127.5, 73.3, 72.1, 68.5, 54.2, 48.2, 47.7, 40.4, 21.9, 21.7; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 304.1; $[\alpha]^{20}_D$ = + 4.4 ° (c = 1, $CHCl_3$).



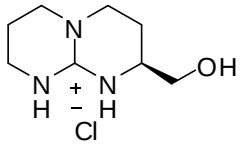
123, synthesized according to literature.[15]

A solution of **109** (1.9 mmol) and *L*-methioninol (1.9 mmol) in ethanol (6 ml) was refluxed for 18 h, during which potassium iodide precipitated. The reaction was brought to room temperature, filtered and concentrated *in vacuo* to give the compound **123** (89%) as a red oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43-3.22 (m, 6 H), 2.73-2.52 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 68.8, 52.3, 40.7, 39.9, 31.5, 30.7, 21.0, 15.7; LC-Mass (ES): $[M-I]^+$ = 219.



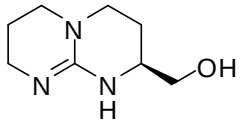
124, synthesized according to literature.[15]

To a solution of the guanidinium **123** (10 mmol) in a mixture of H_2O and MeOH (1:0.4 ml), methyliodide (15 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h. The solvent was then removed to give **124** (97%) which was used directly in the next step without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.80-3.57 (m, 5H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.11 (s, 6H), 2.23-1.97 (m, 4H); ^{13}C NMR (50 MHz, MeOD) δ 156.9, 65.8, 52.8, 40.7, 39.9, 31.5, 30.7, 21.0



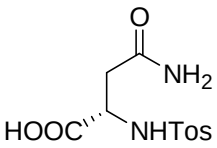
125, synthesized according to literature.[15]

A solution of the crude compound **124** (0.5 mmol) in water (0.5 ml) was added slowly to a stirred solution of sodium carbonate in water (0.5 ml) at 100 °C and the stirring was continued for 3 h at same temperature. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and acidified with a 2 M aqueous HCl solution. The solvent was removed and the residue dissolved in absolute ethanol (1 ml) filtered and finally concentrated *in vacuo* to yield **125** as red oil. The crude was then dissolved in water (0.5 ml) and extracted with diethyl ether (10 x 0.25 ml). These washings gave almost a colorless aqueous solution which was evaporated to provide **125** (95% crude) as colorless oil; ^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 3.91-3.10 (m, 9H), 2.12-1.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 153.1, 64.9, 52.1, 48.5, 46.8, 39.6, 24.6, 22.0; LC-Mass (ES): $[M+H]^+ = 170$



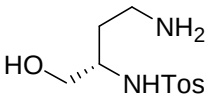
(*S*)-(2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)methanol (126), synthesized according to literature.[15]

A solution of bicyclic guanidinium **125** (10 mmol) and KOH (10 mmol) in ethanol (2 ml) was refluxed for 1 h (KCl solid formed) then cooled to room temperature, filtered and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed and the crude purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 80:20). The guanidine **126** (78%) was obtained as a brown solid; ^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 3.69- 2.94 (m, 9H), 2.16 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.27 (m, 1H); LC-Mass (ES): $[M+H]^+ = 170$



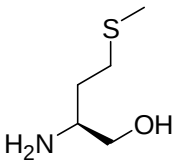
(*S*)-4-amino-2-(4-methylphenylsulfonamido)-4-oxobutanoic acid (127), synthesized according to literature.[16]

A solution of (4-methylpheænyl)sulfonyl chloride (0.33 mol) in 150 ml of acetone was added over 5 h at 45 °C to a solution of L-asparagine (0.25 mol) in 280 ml of 1N NaOH, while the pH was kept at 9-10 by addition of 1N NaOH. A small amount of precipitated sulfonyl chloride was removed by filtration and the filtrate was concentrated hydrochloric acid to pH<2 and cooling yielded a white precipitate, which was collected, recrystallized from 45% aqueous ethanol, and dried (80°C/13 Pa) to give (85%) of **127** as a white powder; ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172.3, 171.0, 142.8, 138.6, 129.6, 126.8, 52.7, 38.2, 21.2



(*S*)-*N*-(4-amino-1-hydroxybutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (128), synthesized according to literature.[16]

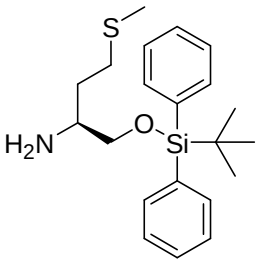
$LiBH_4$ (0.35 mol) was dissolved in THF (250 ml) under argon, and TMSCl (0.71 mol) was added cautiously with stirring. The mixture was chilled in an ice bath when the powder carboxylic acid **127** (0.11 mol) was added in small portions over a period of 15 min. Stirring was continued for 30 min at 0 °C and another one hour at room temperature. Heating under reflux for 2 h led to complete and clean conversion to the amino alcohol. The reaction mixture was cooled again and solvolyzed by addition of 140 ml of MeOH. Evaporation *in vacuo* left an oily residue, which was taken up in 140 ml of water and adjustment of the pH to 11 with 5 N NaOH gave a thick white precipitate, which was filtered and washed with water after standing overnight at 4 °C. Drying in the desiccator gave (85%) of **128** as a white powder; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.50 (bs, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO+MeOD) δ 74.6, 73.2, 70.0, 69.0, 47.7, 44.0, 38.7, 37.6, 32.8



(*S*)-2-amino-4-(methylthio)butan-1-ol, synthesized according to literature.[16]

To a well-stirred suspension of *L*-methionine (0.2 mol) in THF (500 ml), was added borane dimethyl sulphide complex (0.4 mol) cautiously. Stirring was continued for another hour at 25 °C followed by a reflux period of 16 h. The mixture was clear and TLC indicated complete conversion to the amino alcohol. After cooling, 150 ml of 10% HCl in isopropanol were added and the mixture was refluxed for 30 min.

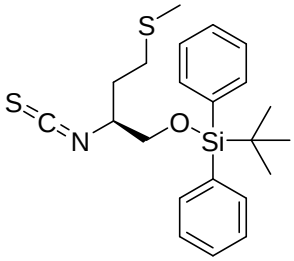
Evaporation of the solvent *in vacuo* left an oily residue, which was taken up in 100 ml of water and made basic by addition of 70 ml of 4 N NaOH. An emulsion formed which was extracted with 300 ml of ether. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and the solvent evaporated to leave (86%) of a light yellow oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.98 (sept, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.58 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.23 (bs, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 66.5, 52.0, 33.4, 31.1, 15.6



(*S*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(methylthio)butan-2-amine (129), synthesized according to literature.[16]

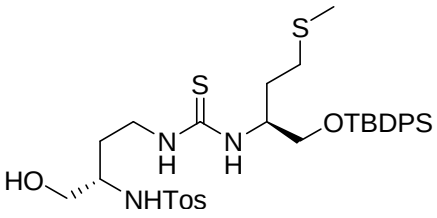
A solution of tert-butyldiphenylchlorosilane (114.46 mmol) in CH_3CN (16 ml) was added to a solution of methioninol (88.73 mmol) and imidazole (177.46 mmol) in CH_3CN (100 ml) under argon, while the temperature was kept at 25 °C. After standing over night, the conversion to the silyl ether was complete. The solvent was evaporated, and the residue was distributed at 50 °C between 300 ml of NaOH 1N and 260 ml of hexane. The aqueous phase was extracted again with 100 ml of hexane, and the combined organic phases were washed with water (3*100 ml).

Separation from the silanol byproduct was achieved by extraction of the hexane layer with $CH_3CN/H_2O/CH_3COOH$ = 40:60:2 vol (3*50 ml). The aqueous phase was reextracted with hexane (6*80 ml) to remove residual silanol, made basic by addition of 13 g Na_2CO_3, and concentrated to half its volume *in vacuo*. The emulsion was taken up in ether (2*130 ml) followed by drying of the organic phase ($MgSO_4$). Evaporation *in vacuo* left (57%) of almost colorless viscous oil **129** which was used without further purification; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 3.61 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.6, 133.5, 129.8, 127.8, 68.8, 52.1, 33.0, 31.0, 26.9, 19.3, 15.5; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 374; $[\alpha]^{20}_D$ = - 14.9 ° (c = 1, CH_3CN)



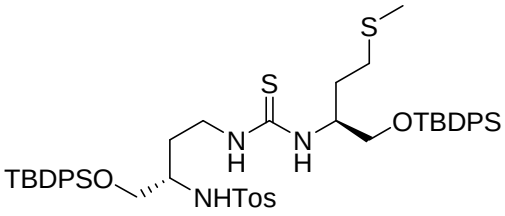
(*S*)-*tert*-butyl(2-isothiocyanato-4-(methylthio)butoxy)diphenylsilane (130), synthesized according to literature.[16]

The crude compound **129** (59.39 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (100 ml). Under vigorous stirring a solution of 33 g of Na_2CO_3 in 180 ml of water and then thiophosgene (5.2 ml) in 65 ml of CH_2Cl_2 were added. The mixture was stirred for another 3 h at room temperature. The layers were separated, the organic phase was washed with water (4*70 ml) and brine and dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated *in vacuo* to leave (94%) of **130** as a red oil which was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.20 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135.4, 133.3, 132.5, 129.8, 127.8, 65.6, 58.5, 31.1, 30.3, 26.6, 19.0, 15.3; $[\alpha]^{20}_D$ = -14.78 ° (c = 1, CH_3CN).



1-((*S*)-1(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(methylthio)butan-2-yl)-3-((*S*)-4-hydroxy-3-(4-methylphenylsulfonamido)butyl)thiourea (131), synthesized according to literature.[16]

The tosylamide **128** (56 mmol) was added all at once to a solution of isothiocyanate **130** (54 mmol) in CH_3CN (110 ml). On stirring at 35 °C, the mixture became clear within 3 h. After standing over night, the solvent was evaporated *in vacuo* to give a wax solid **131** in quantitative yield; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) δ 183.2, 144.3, 139.2, 136.4, 134.2, 134.1, 130.8, 130.6, 128.8, 127.7, 66.0, 64.4, 55.6, 54.3, 41.4, 32.1, 31.6, 31.2, 27.3, 21.6, 19.8, 15.5, LC-Mass (ES): $[M]^+ = 673$

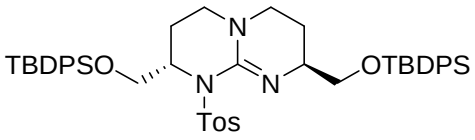


1-((*S*)-1(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-(4-methylphenylsulfonamido)butyl)-3-((*S*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(methylthio)butan-2-yl)thiourea (132), synthesized according to literature.[16]

The residue **131** was taken up in CH_2Cl_2 (200 ml) and 100 ml of the solvent was distilled off to remove any water. Then, imidazole (0.11 mol) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (0.07 mol) were added to the mixture. After two more hours at room temperature, the bissilyl ether had formed from the alcohol.

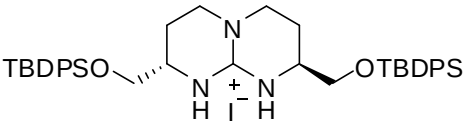
The solvent was stripped off *in vacuo*, and the residue was redissolved in ether (300 ml), extracted with 0.5 M succinate buffer pH 4.5 (3*150 ml) and 1 N soda solution (200 ml), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to give a wax brown solid **132** in quantitative yield; ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.65 (m, 12H), 7.42 (m, 12H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (bs, 1H), 6.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) δ 183.5, 144.2, 139.2, 136.3, 134.2, 133.9, 130.8, 130.6, 128.8,

127.5, 66.2, 66.0, 55.5, 54.0, 41.4, 32.2, 31.6, 31.2, 27.3, 27.2, 21.6, 19.8, 19.7, 15.5; LC-Mass (ES): $[M]^+ = 911$.



(2*S*, 8*S*)-2,8-bis((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine (134), synthesized according to literature.[16]

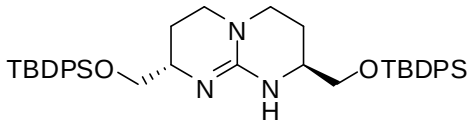
Thiourea **132** (12 mmol) was dissolved in 100 ml of CH_2Cl_2 and 75 ml solvent was distilled from the mixture. After cooling to 0 °C, 0.8 ml of ethyldiisopropylamine and then methyl trifluoromethanesulfonate (30 mmol) was added. After two hours of reaction time, 20.5 ml of ethyldiisopropylamine was added. The mixture was now refluxed gently over night after which the solvent was evaporated *in vacuo* and the honeylike oil was distributed between ether (150 ml) and 1N NaOH (80 ml) in the cold. The etheral layer was washed with another 80 ml of 1N NaOH and water (80 ml), dried (Na_2SO_4), and evaporated finally under 13 Pa to give (68%) of a slightly brownish solid **134** which was triturated two times with a small amount of hexane; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8, 142.7, 138.4, 135.6, 135.6, 133.9, 133.0, 129.9, 129.6, 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 67.7, 63.8, 54.7, 53.2, 46.7, 44.8, 26.9, 26.7, 25.3, 24.1, 21.3, 19.3



135, synthesized according to literature.[16]

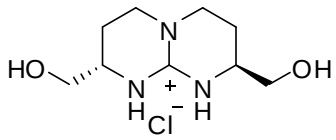
Aluminium foil (0.235 g) was etched on D-4 frit with KOH 1 N for 1 min, washed with water and amalgamated by soaking in 0.5% $Hg(Cl)_2$ solution for 2 min. The metal shreds were thoroughly washed with water then transferred to a stirred solution of **134** (1.7 mmol) in 16 ml of THF and 4 ml of water. Detosylation took place at ambient temperature. After complete conversion (4 h), the gray suspension was filtered through Celite and concentrated *in vacuo*. The residue was distributed between ice cold ether/THF (8 ml, 2.5 ml) and 4 N NaOH (1.6 ml), and the organic layer was extracted again with 1 N NaOH (2 ml) and water (2 ml) and finally was shaken with 3.5 ml of 1 N aqueous NH_4I. Evaporation of the ethereal

phase left a residue which was crystallized from acetonitrile at -20 °C to give (32%) of **135** as a white solid; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (bs, 2H), 7.63 (m, 8H), 7.42 (m, 12H), 3.83 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.06 (s, 18H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.35, 135.72, 135.60, 132.71, 132.64, 130.06, 128.06, 127.99, 65.20, 49.26, 44.80, 27.01, 22.70, 19.26; LC-Mass (ES): $[M-I]^+$ = 676.3; HRMS: 676.3744; $[\alpha]^{20}_D$ = +10.63 ° (c = 1, $CHCl_3$)



(2*S*, 8*S*)-2,8-bis((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine (137)

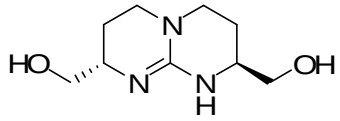
The protonated guanidine **135** (0.12 mmol) was distributed between ice cold ether/THF and 4 N NaOH and the organic layer was extracted again with 1 N NaOH and water, dried (Na_2SO_4) and the solvent was finally evaporated to give (89%) of **137** as a white solid; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (m, 8H), 7.37 (m, 12H), 3.73 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.06 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.71 (sextuplet, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 18H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.76, 135.65, 133.50, 129.70, 127.73, 68.00, 67.86, 52.00, 45.97, 27.01, 26.91, 24.84, 19.29; HRMS: 676.3752; $[\alpha]^{20}_D$ = + 23.9 ° (c = 0.96, $CHCl_3$)



136, synthesized according to literature.[17]

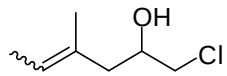
To a solution of the bicyclic guanidinium iodide **135** (1.24 mmol) in dry THF (25 ml) were added triethylamine hydrochloride (3.73 mmol) and fluoride (3.73 mmol) supported on polymer. The suspension was stirred at room temperature. In the initial two hours of stirring, the reaction mixture became a clear solution with polymer bits in it. After continued stirring overnight, a precipitation occurred in the reaction mixture. The precipitate was filtered off, and the residue was taken up in methanol (15 ml) and stirred vigorously for 15 min. Filtration separated the product solution from the polymer, which was repeatedly washed with

methanol. The combined filtrates and washings were evaporated *in vacuo* to afford a white solid compound **136** (400 mg) (containing triethylamine hydrochloride salt); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.66 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 8H), 2.04 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).



138

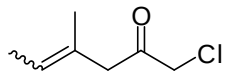
The crude of the protonated guanidine **136** (29.45 mmol) was dissolved in ethanol (3 ml). KOH (29.45 mmol) was then added and the solution was refluxed for an hour. After cooling the reaction mixture to room temperature, potassium chloride was filtered and the solvent evaporated to yield a yellow gum **138** (quantitative) which was used without further purification; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.59 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 5 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 152.8, 65.6, 52.3, 46.6, 24.5; LC-Mass (ES): $[M+H]^{+}$ = 200.1; HRMS = 200.141.



1-chloro-4-methylhex-4-en-2-ol (139)

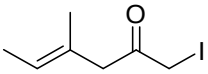
A solution of vinylmagnesium bromide (9.52 mmol) in THF (0.5 ml) was added to a suspension of copper bromide in THF (24 ml) at -78 °C. Epichlorhydrin (10 mmol) was then added and the reaction was allowed to warm to -50 °C within 1 h and a half, then to -40 °C and stirred at this temperature for 16 h. The medium was then quenched with a saturated solution of ammonium chloride and HCl 1 N. The aqueous phase was extracted with ether. The collected organic phases were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 99/1) to yield (49%) of **139** (colourless oil) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 78/22); *E* isomer: R_f = 0.35 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 131.3, 123.1, 69.8, 49.8,

36.4, 23.8, 13.6; IR (neat): 3394, 2958, 2920, 2863, 1444, 1379, 1094, 1059, 1043, 814, 737; GC-mass (EI) : 148.1



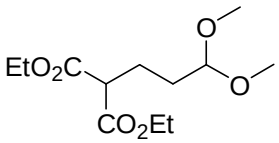
1-chloro-4-methylhex-4-en-2-one (140)

To a solution of the alcohol **139** (0.34 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml), Dess-Martin periodinane (DMP) (0.5 mmol) was added at 0 °C and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h and a half. The solvent was then evaporated and the crude purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20) to yield (80%) of **140** (colourless oil) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 78/22); *E* isomer: R_f = 0.53 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51 (q, *J* = 6.7 Hz , 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 200.1, 128.2, 124.3, 47.8, 43.3, 24.1, 14.0; IR (neat): 2975, 2930, 1737, 1449, 1401, 1113, 1063, 1029, 825, 811, 755, 666; GC-mass (EI) : 146.1.



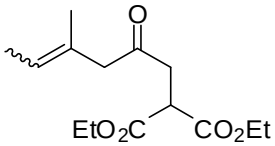
1-iodo-4-methylhex-4-en-2-one (141)

To a solution of the ketone **140** (0.34 mmol) in acetone (0.6 ml), sodium iodide (0.5 mmol) was added and the solution was refluxed overnight. The solvent was then evaporated, water was added and the aqueous phase extracted with EtOAc. The collected organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20) to yield (84%) of **141** (yellow oil) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 78/22); *E* isomer: R_f = 0.67 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 75:25); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.64 (m, 3H); ^{13}C NMR Jmod (50 MHz, $CDCl_3$) δ 201.1, 128.8, 124.3, 42.58, 23.9, 14.0, 5.3; GC-mass (EI) : 238.1



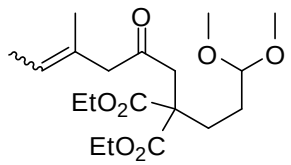
Diethyl 2-(3,3-dimethoxypropyl)malonate (142), synthesized according to literature.[18]

Sodium (38.9 mmol) was added to an anhydrous solution of ethanol (30 ml) and the reaction was heated to 80 °C. Diethyl malonate (38.1 mmol) was then added and the stirring was continued for half an hour at 80 °C. After the addition of bromomethoxy propane (41.5 mmol), the medium was refluxed for 36 h then cooled to room temperature. The solvent was evaporated *in vacuo* and water was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the organic phases washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95/5) to yield (52%) of **142** as a colourless oil; R_f = 0.55 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 65:35); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.2 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 104.0, 61.5, 52.9, 51.7, 30.2, 24.0, 14.2; LC-Mass (ES): $[M+K]^+$ = 301.1



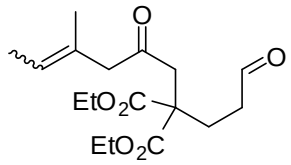
Diethyl 2-(4-methyl-2-oxohex-4-enyl)malonate (143)

To a suspension of potassium carbonate (0.34 mmol) in DMF (0.6 ml), a solution of diethyl malonate (0.34 mmol) in DMF (0.8 ml) was slowly added, and the mixture was stirred at room temperature for an hour. It was then added dropwise to a solution of **140** (0.37 mmol) in DMF (0.3 ml) at 0 °C. Stirring was continued for half an hour at 0 °C and one hour at room temperature. Water and a saturated solution of ammonium chloride were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography to afford the compound **143** (40%) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 78/22); *E* isomer: R_f = 0.34 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.48 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.85 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.27 (m, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 205.4, 169.0, 128.9, 123.7, 61.8, 47.1, 46.1, 41.8, 40.5, 24.1, 14.11; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 271.2



Diethyl 2-(3,3-dimethoxypropyl)-2-(4-methyl-2-oxohex-4-enyl)malonate (144)

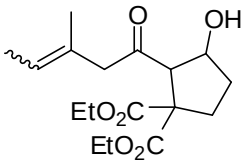
To a suspension of sodium hydride (2.65 mmol) in THF (4 ml), **142** (1.47 mmol) was added. The suspension was stirred for 30 min at room temperature then added to a solution of **141** (2.64 mmol) in THF (3.5 ml). Stirring was continued for 6 h then the reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted three times with ether, and the organic phases were collected, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20 + 0.5 % Et_3N) to yield 66 % of **144** (yellow oil) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 77/23); *E* isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 205.1, 170.7, 129.0, 123.5, 104.3, 61.6, 54.8, 52.8, 46.6, 44.7, 28.6, 28.1, 24.1, 14.1, 13.9; GC-mass (EI) : 372.0.



Diethyl 2-(4-methyl-2-oxohex-4-enyl)-2-(3-oxopropyl)malonate (145)

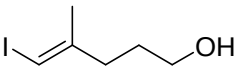
To a solution of **144** (0.054 mmol) in a 1:1 mixture H_2O/acetone, PTSA (0.026 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 2 h and then cooled to room temperature. Acetone was evaporated *in vacuo* and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2. The organic phases were collected, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20) to yield (94%) of **145** (yellow oil) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E*/*Z*, 77/23); *E* isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 5.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 205.0, 200.8, 170.4, 128.8, 123.6, 67.8, 61.6, 54.3, 46.4, 45.3, 39.8, 25.8,

24.1, 14.0, 13.9; IR (neat): 2981, 2937, 2726, 1724, 1446, 1413, 1190 cm^{-1}; GC-mass (EI) : 326.0



Diethyl 3-hydroxy-2-(3-methylpent-3-enoyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (146)

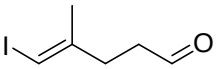
To a solution of aldehyde **145** (0.15 mmol) in THF (3 ml), TBD (0.015 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. A saturated solution of ammonium chloride was then added and the aqueous layer was extracted with ether. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20) to yield (32%) of **146** (yellow oil) as a mixture of two diastereoisomers *anti* and *syn*. The ^{1}H was difficult to interpretate due to the high number of isomers obtained (*E*, *Z*, *syn* and *anti*); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.50 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 206.8, 173.0, 169.8, 128.7, 123.7, 76.0, 64.5, 62.6, 62.5, 61.8, 46.6, 33.4, 32.4, 24.2, 14.1, 14.09, 13.9; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 327.



(*E*)-5-iodo-4-methylpent-4-en-1-ol (150)

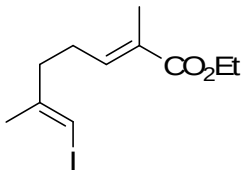
To a stirred solution of Cp_2ZrCl_2 (12.5 mmol) in dichloroethane (40 ml) was added a solution of $Al(Me)_3$ (150 mmol) at 0 °C. The yellow solution was stirred for 15 mn then a solution of the alcohol (50 mmol) in dichloroethane (10 ml) was added. Stirring was continued at room temperature for 48 h. Iodine (75 mmol) in THF (50 ml) was finally slowly added at -30 °C to the orange solution, and stirring was continued at this temperature for 1h. The mixture was brought to 0 °C and stirred for an additional 1h, then quenched carefully with a saturated solution of potassium carbonate (15 ml). Another 200 ml of potassium carbonate were added and the aqueous layer was extracted vigorously with hexane followed by ether. The organic layers were collected, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude **150** (quantitative) was used in the next step without purification; R_f = 0.27 (SiO_2,

cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.6, 75.1, 62.2, 35.9, 30.7, 24.0; GC-mass (EI): $[M+H]^+$ = 227.0; $[M+NH_4]^+$ = 244.0



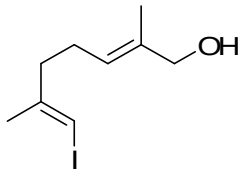
(*E*)-5-iodo-4-methylpent-4-enal (151)

To a solution of oxalyl chloride (65 mmol) in CH_2Cl_2 (120 ml), a solution of DMSO (130 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) was added at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 mn at this temperature then a solution of the alcohol **150** (50 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) was added dropwise to the mixture. Stirring was continued at this temperature for an additional hour then Et_3N (250 mmol) was added. The solution was stirred for 30 mn then warmed to room temperature. A solution of HCl 1 N was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude **151** (quantitative) was used in the next step without purification; R_f = 0.55 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.57 (m, 4H), 1.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 200.7, 145.7, 75.9, 41.6, 31.3, 23.9; LC-Mass (ES): $[M]^+$ = 224



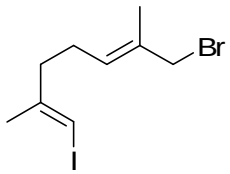
(2*E*, 6*E*)-ethyl 7-iodo-2,6-dimethylhepta-2,6-dienoate (152)

To a solution of the aldehyde **151** (0.45 mmol) in THF (3 ml), PPh_3=$(CH_3)CO_2Et$ (0.53 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight then the solvent was evaporated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10) to yield (88%) of **152** as a yellow oil; R_f = 0.68 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 146.9, 140.3, 128.7, 75.7, 60.6, 38.2, 27.1, 24.0, 14.4, 12.5; GC-mass (EI) : $[M-I]^+$ = 181.0



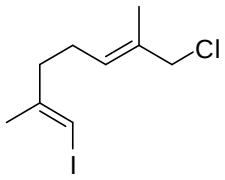
(2*E*, 6*E*)-7-iodo-2,6-dimethylhepta-2,6-dien-1-ol (153)

To a solution of the ester **152** (0.65 mmol) in CH_2Cl_2 (3ml) at -78 °C was added diisobutylaluminium hydride (1.62 mmol, 1M in hexane) dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, the reaction mixture was quenched with MeOH and then aqueous Rochelle salt and EtOAc were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred vigorously for 2 h. the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 70/30) to give the allylic alcohol **153** (88%) as a yellow oil; R_f = 0.38 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (s, 1H), 5.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 147.2, 135.5, 124.0, 75.0, 68.0, 38.9, 25.8, 23.8, 13.6; LC-Mass (ES): $[M-H_2O]^+$ = 248; $[M-I]^+$ = 139.1.



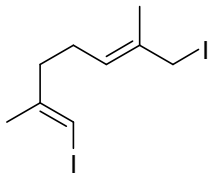
(1*E*, 5*E*)-6-(bromomethyl)-1-iodo-2-methylhepta-1,5-diene (154)

Phosphorous tribromide (0.28 mmol) was added dropwise to alcohol **153** (0.56 mmol) in dry ether (1 ml) at -10 °C. The solution was stirred for further 2 h, washed with aqueous potassium carbonate and brine solutions, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated in vacuo to leave the allylic bromide **154** (82%) as a pale yellow oil which was used without further purification; R_f = 0.79 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 90:10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.91 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 147.2, 133.2, 129.8, 75.6, 41.5, 38.7, 26.7, 24.1, 14.9; LC-Mass (ES): $[M-Br]^+$ = 249.



(1*E*, 5*E*)-6-(chloromethyl)-1-iodo-2-methylhepta-1,5-diene (155)

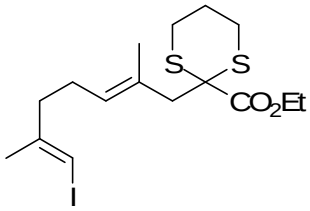
To a solution of allylic alcohol **153** (0.38 mmol) in CH_2Cl_2 (3.6 ml), triethylamine (0.49 mmol) was added. The reaction mixture was then cooled to 0 °C, and mesyl chloride (0.49 mmol) was added dropwise. The solution was warmed to room temperature and stirred for 48 h, then quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude **155** (pale yellow oil, 78%) was used in the next step without further purification; R_f = 0.74 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.90 (s, 1H), 5.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)



(1*E*, 5*E*)-1-iodo-6-(iodomethyl)-2-methylhepta-1,5-diene (156)

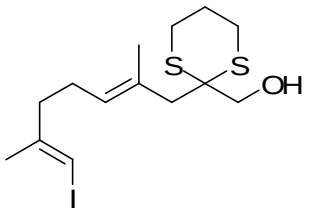
Procedure 1: To a solution of allylic alcohol **153** (2.8 mmol) in CH_3CN (5.6 ml) and Et_2O (8.5 ml) were added at 0 °C, triphenylphosphine (5.6 mmol) and imidazole (6.2 mmol). The reaction was stirred at this temperature until all solids were dissolved to give a clear and transparent solution (5 mn). Iodine (6.7 mmol) was then slowly added, and the orange mixture was stirred at room temperature monitored by TLC. The medium was then diluted with pentane (15 ml), and the organic layer washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$, a saturated solution of $CuSO_4$, and water. The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane 100%) to give (70%) of **156** as a yellow oil as a mixture of two isomers *E* and *Z* (ratio 63/37); Major isomer: R_f = 0.81 (cyclohexane/EtOAc 90:10); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); Minor isomer: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 (s, 1H), 5.3 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); LC-Mass (ES): $[M-I]^+$ = 249.0

Procedure 2: To a solution of allylic chloride **155** (0.14 mmol) in acetone (0.5 ml), sodium iodide (0.22 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated and the crude purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane 100%) to give (99%) of **156** as a yellow oil as a mixture of two isomers *E* and *Z* (ratio = 63/37).



Ethyl 2-((2*E*, 6*E*)-7-iodo-2,6-dimethylhepta-2,6-dienyl)-1,3-dithiane-2-carboxylate (157)

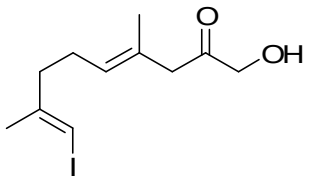
To a suspension of sodium hydride (0.19 mmol) in DMF (0.9 ml), Y (0.95 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 mn then added dropwise to a solution of allylic bromide **154** (0.95 mmol) in DMF (1 ml). Stirring was continued for 24 h then a solution of ammonium chloride was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 98/2) to give (84%) of **157** as a colourless oil; R_f = 0.27 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 95:5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (s, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.6 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2, 162.0, 147.4, 129.9, 75.4, 62.0, 52.9, 48.5, 39.0, 28.3, 27.0, 26.4, 24.8, 17.0, 14.3; LC-Mass (ES): $[M-I]^+$ = 313.1.



(2-((2*E*, 6*E*)-7-iodo-2,6-dimethylhepta-2,6-dienyl)-1,3-dithian-2-yl)methanol (158)

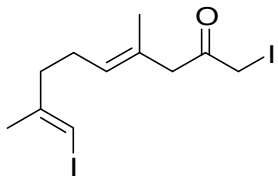
To a solution of the ester **157** (5.7 mmol) in CH_2Cl_2 (23 ml) at -78 °C was added diisobutylaluminium hydride (14.3 mmol, 1M in hexane) dropwise. After stirring at this temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with MeOH and then aqueous

Rochelle salt and EtOAc were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred vigorously for 2 h. the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80/20) to give (73%) of the alcohol **158** as a colourless oil; R_f = 0.37 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 60:40); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (m, 1H), 5.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.13 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 145.6, 130.1, 75.5, 62.3, 52.1, 47.1, 38.9, 26.5, 26.1, 24.9, 22.5, 18.7; LC-Mass (ES): $[M]^+$ = 308.1; $[M-I]^+$ = 271.1



(4*E*, 8*E*)-1-hydroxy-9-iodo-4,8-dimethylnona-4,8-dien-2-one (159)

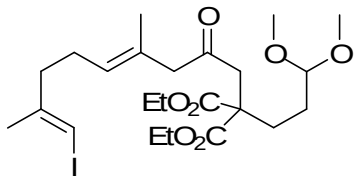
$Ph(ICOCF_3)_2$ (12.2 mmol) was added to a solution of protected alcohol **158** (8 mmol) in $MeOH/H_2O$ (9:1) (28 ml) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 mn. Ether then a saturated solution of $NaHCO_3$ were added to the solution. The aqueous layer was reextracted with ether. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered then concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 70/30) to give (66%) of the hydroxyketone **159** as a colorlouss oil; R_f = 0.3 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 208.1, 147.3, 129.3, 129.1, 75.2, 67.5, 49.5, 40.0, 26.4, 23.9, 16.6; GC-mass (EI) : $[M+Na]^+$ = 331.



(4*E*, 8*E*)-1,9-diiodo-4,8-dimethylnona-4,8-dien-2-one (160)

The hydroxyketone **159** (1.16 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (12 ml). Triethylamine (1.27 mmol) was added. The mixture was cooled to 0 °C then DMAP (0.16 mmol) and mesyl chloride (1.27 mmol) were added. The solution was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated.

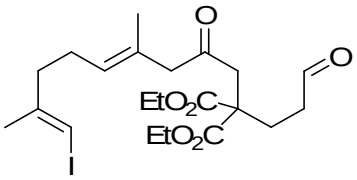
The crude was dissolved in acetone (6 ml) and sodium iodide (1.73 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated and water was added. The aqueous layer was extracted with ether. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude **160** (quantitative) was used quickly (because it decomposed rapidly with time) in the next step without purification; R_f = 0.6 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 70:30); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).



Diethyl 2-(3,3-dimethoxypropyl)-2-((4*E*, 8*E*)-9-iodo-4,8-dimethyl-2-oxonona-4,8-dienyl)malonate (161)

To a suspension of sodium hydride (0.6 mmol) in THF (1 ml), **142** (0.33 mmol) was added. The suspension was stirred for 30 mn at room temperature then added to a solution of **160** (0.6 mmol) in THF (0.6 ml). Stirring was continued for 24 h then the reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted three times with ether, and the organic phases were collected, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 80/20 + 0.5 % Et_3N) to yield 60% of the acetal **161** as a yellow oil; ^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (s, 1H), 5.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.26 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.7, 170.7, 147.5, 129.6, 128.7, 104.2, 75.2, 61.6, 54.8, 54.1, 52.9, 52.8, 44.5, 39.1, 28.5, 28.1, 26.5, 24.0, 16.4, 14.1, 14.0; IR (neat): 2980, 2936, 2830, 1727, 1617, 1445, 1211, 1182, 1027 cm^{-1}; LC-Mass (ES): $[M+Na]^+$ = 575.1



Diethyl 2-((4*E*, 8*E*)-9-iodo-4,8-dimethyl-2-oxonona-4,8-dienyl)-2-(3-oxopropyl)malonate (44)

To a solution of **161** (0.2 mmol) in a 1:1 mixture H_2O/acetone, PTSA (0.08 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 2 h and then cooled to room temperature. Acetone was evaporated in *vacuo* and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2. The organic phases were collected, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude ketoladehyde **44** (quantitative) was used without further purification; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.2 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.2 (m, 8H), 1.8 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.5, 200.7, 170.3, 147.4, 129.5, 128.8, 75.2, 61.8, 54.3, 54.0, 45.2, 39.8, 39.0, 26.4, 25.8, 23.9, 16.4, 14.1; IR (neat): 2979, 2933, 2724, 1720, 1617, 1444, 1187 cm^{-1}; LC-Mass (ES): $[M+H]^+$ = 507.0

A general procedure for the kinetic resolution of amine with a catalyst

a) With phenyl acetate **173** as acetyl donor

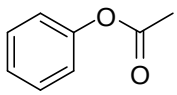
To a solution containing (±)-1-phenylethylamine (0.24 mmol) and the catalyst (0.03 mmol) in anhydrous solvent (500 µl), was added the phenyl acetate **173** (0.12 mmol). The reaction medium was stirred for 20 h at room temperature.

1.5 ml of *n*-propylamine (18 mmol) were then added to the mixture. The solution was stirred until the disappearance of the phenyl acetate by TLC. The solution was then concentrated and 1-phenyl-1-cyclohexen (0.13 mmol) was added. The yield of the amide formed in the crude was determined by NMR spectrometry compared to the integration of 1-phenyl-1-cyclohexen. When the catalyst was chiral, the enantiomeric excess of the isolated amide after purification of the crude mixture by silica gel chromatography, was determined by chiral HPLC.

b) With vinyl acetate **177** as acetyl donor

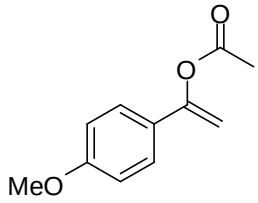
To a solution containing (±)-1-phenylethylamine (0.71 mmol) and the catalyst (0.11 mmol) in anhydrous solvent (450 µl), was added the vinyl acetate **177** (0.36 mmol). The reaction medium was stirred for 20 h at room temperature.

4.4 ml of *n*-propylamine (18 mmol) were then added to the mixture. The solution was stirred until the disappearance of the vinyl acetate by TLC. The solution was then concentrated and 1-phenyl-1-cyclohexen (0.37 mmol) was added. The yield of the amide formed in the crude was determined by NMR spectrometry compared to the integration of 1-phenyl-1-cyclohexen. When the catalyst was chiral, the enantiomeric excess of the isolated amide after purification of the crude mixture by silica gel chromatography was determined by chiral HPLC.



Phenyl acetate (173)

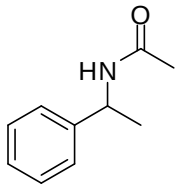
To a solution of phenol (10.63 mmol) in THF (30 ml) cooled at 0 °C, were added triethylamine (31.8 mmol) and acetyl chloride (21.1 mmol) dropwise. After 16 h of stirring, a saturated solution of sodium carbonate was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with ether. The organic phases were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and filtered. The solution was concentrated and the crude purified by silica gel chromatography to yield **173** (79%) as a colorless oil; R_f = 0.45 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 90:10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7, 151.0, 129.7, 126.0, 121.8, 21.3; IR (neat): 1765, 1594, 1493, 1371, 1217, 1195, 1026, 1013, 925, 750, 692 cm^{-1}; GC-Mass (IC, NH_3): $[M+NH_4]^+$ = 154



1-(4-methoxyphenyl)vinyl acetate (177)

To a solution of *iso*-propenyle acetate (0.21 mmol) at room temperature, was added 4-methoxyacetophenone (6.66 mmol) and *para*-toluenesulfonic acid (1.33 mmol). The reaction mixture was heated at 110 °C for 48 h.

100 ml of ether was added to the cooled solution. The organic phase was washed with water and brine then dried ($MgSO_4$) and filtered. The solution was concentrated and the crude purified by silica gel chromatography to yield **177** (59%) as a white solid; R_f = 0.35 (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 80:20); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 160.5, 153.0, 127.1, 126.6, 114.2, 100.5, 55.6, 21.3; IR (neat): 3018, 2966, 2935, 2836, 1753, 1640, 1513, 1379, 1256, 1213, 1090, 1027 cm^{-1}; GC-Mass (IC, NH_3): $[M+H]^+$ = 193; m.p. 78 °C

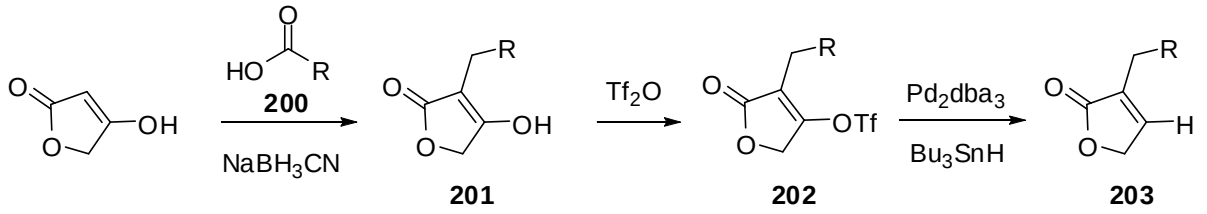


***N*-(1-phenylethyl)acetamide**

R_f = 0.20 (SiO2, CH_2Cl_2/EtOAc 80:20)

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.48 (m, 5H), 5.79 (bs, 1H), 5.17 (quint, *J* = 7 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 143.5, 129.0, 127.7, 126.5, 49.1, 23.8, 22.0; IR (neat): 3282, 3064, 2976, 1646, 1551, 1495, 1451, 1373, 1137 cm^{-1}; GC-Mass (IC, NH_3): $[M+H]^+$ = 164

A representative procedure for the synthesis of butenolides



To a suspension of tetronic acid (10 mmol), carboxylic acid **200** (11 mmol), 4-DMAP (3 mmol), and DCC (12 mmol), in dichloromethane (25 ml), was added DIPEA (11 mmol), at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was then filtered and the solid washed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated and the residue taken in EtOAc. The organic phase was washed with a solution of HCl 1 N followed by a saturated solution of NaCl, then dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield a brownish solid that was used directly in the reduction step.

The crude was dissolved in acetic acid (25 ml) and $NaBH_3CN$ (20 mmol) was added by portion at 10 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature and then poured into a solution of HCl 1 N. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic phases were washed with H_2O, NaCl and then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography to yield compounds **201**.

To a solution of compound **201** (2.33 mmol) in dichloromethane (8 ml), was added DIPEA (3.49 mmol) at room temperature. The reaction was cooled to -78 °C and triflic anhydride (2.79 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h at -78 °C and then CH_2Cl_2 was added. The organic phase was washed with HCl 1 N, H_2O and NaCl, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was then purified by flash chromatography to afford compound **202**.

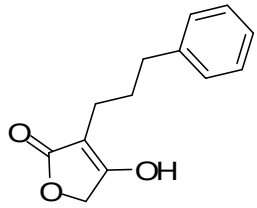
Reduction procedure using Pd_2dba_3/PPh_3/Bu_3SnH as reductive agent

A suspension of Pd_2dba_3 (0.01 mmol) and PPh_3 (0.1 mmol) in THF (4 ml) was stirred at room temperature (green color). After 5 min, a solution of compound **202** (0.7 mmol) in THF (3 ml) was added followed by Bu_3SnH (1.4 mmol) (brown color). The reaction mixture was heated at 50 °C for 4 h (black color), and then cooled to room temperature and poured on H_2O. The

aqueous phase was extracted with ether. The collected organic phases were washed with a saturated solution of NaCl, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography using silica gel + 5% KF to afford compound **203**.

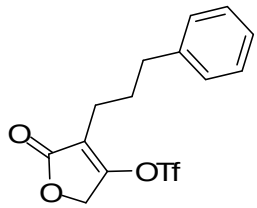
Reduction procedure using $Pd(OAc)_2$/dppp/(TES)H or $Pd(OAc)_2$/dppp/$(TMS)_3SiH$ or $Pd(OAc)_2$/dppp/PMHS as reductive agent

To a solution of **202** (1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.05 equiv.) and dppp (0.05 equiv.) in DMF (0.2 M) at 60 °C was added (TES)H (2.5 equiv.) or $(TMS)_3SiH$ (2.5 equiv.) or PMHS (2.5 equiv.). The stirring was continued for time t. After dilution with ether, the mixture was successively washed with water, a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAC 6:4) to yield **203**.



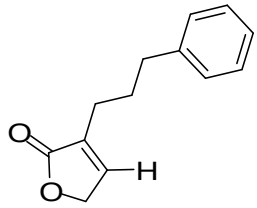
4-hydroxy-3-(3-phenylpropyl)furan-2(5*H*)-one (201a)

56% (in two steps) as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 30/70 then EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+MeOD) δ7.25-7.10 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$+MeOD) δ 177.5, 173.7, 142.1, 128.3, 128.1, 125.5, 100.4, 67.1, 35.5, 29.3, 20.8; IR (neat): 3324, 3028, 2929, 2850, 2709, 1651, 1625, 1574, 1454, 1104, 697 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{14}Li_1O_3$ $[M+Li]^+$: 225.181; found 225.182.



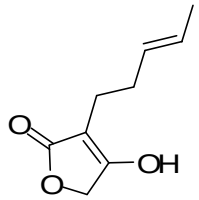
5-oxo-4-(3-phenylpropyl)2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (202a)

74% as transparent oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7, 160.2, 140.8, 128.4, 128.3, 126.1, 120.3, 118.3 (q, *J* = 320 Hz, -CF3), 66.2, 35.4, 27.8, 22.1 ; exact mass calculated for $C_{14}H_{13}F_3Na_1O_5S_1$ $[M+Na]^+$: 373.033; found 373.028.



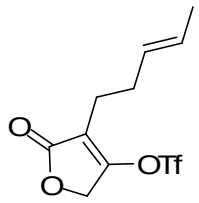
3-(3-phenylpropyl)furan-2(5*H*)-one (203a)

84% as transparent oil after after purification by flash chromatography (silica gel + 5% KF) (cyclohexane/EtOAc 80/20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.09 (quint, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.74 (q, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 144.3, 141.4, 133.9, 128.3, 125.9, 70.1, 35.3, 28.9, 24.8 ; IR (neat): 3026, 2931, 2862, 1743, 1651, 1602, 1452, 1201, 1070, 1055, 700 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{14}Na_1O_2$ $[M+Na]^+$: 225.089; found 225.088.



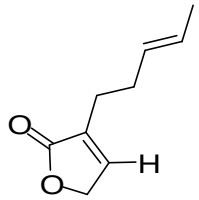
(*E*)-4-hydroxy-3-(pent-3-enyl)furan-2(5*H*)-one (201b)

60% (in two steps) as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 30/70); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.2, 175.0, 130.3, 126.0, 100.9, 68.0, 30.8, 21.3, 18.0; IR (neat): 3324, 2935, 2852, 2697, 1713, 1574, 1454 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_9H_{12}Li_1O_3$ $[M+Li]^+$: 175.0941; found 175.0937.



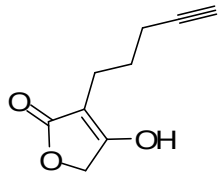
(*E*)-5-oxo-4-(pent-3-enyl)-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (202b)

67% as yellow oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6, 160.6, 128.5, 127.0, 119.7, 118.3 (q, *J* = 319.8 Hz, -CF_3), 66.2, 29.4, 22.5, 17.5; IR (neat): 2924, 1777, 1698, 1432, 1213, 808 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{12}F_3O_5S_1$ $[M+H]^+$: 301.0352; found 301.0352.



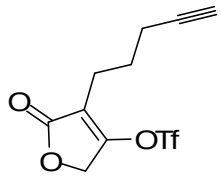
(*E*)-3-(pent-3-enyl)furan-2(5*H*)-one (203b)

75% as transparent oil after after purification by flash chromatography (silica gel + 5% KF) (cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (m, 1H), 5.33 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 144.8, 133.3, 129.3, 126.0, 70.1, 30.0, 25.0, 17.7; exact mass calculated for $C_9H_{12}Li_1O_2$ $[M+Li]^+$: 159.0992; found 159.0991.



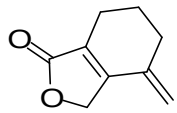
4-hydroxy-3-(pent-4-ynyl)furan-2(5*H*)-one (201c)

48% (in two steps) as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 30/70); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.66 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 175.0, 100.0, 84.1, 68.7, 67.7, 26.5, 20.3, 18.1; IR (neat): 3282, 2946, 2698, 1716, 1633, 1573, 1427, 1395, 1314 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_9H_{11}O_3$ $[M+H]^+$: 167.0703; found 167.0706.



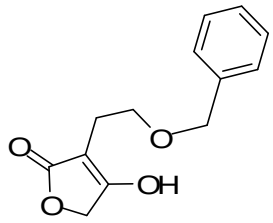
5-oxo-4-(pent-4-ynyl)-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (202c)

75% as yellow oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.92 (s, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (td, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.0 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$+drop MeOD) δ 169.6, 160.8, 124.6, 119.4, 118.2 (q, *J* = 318.6, -CF_3), 82.6, 69.2, 66.3, 25.1, 21.3, 17.8; IR (neat): 3303, 1775, 1698, 1431, 1213, 1132, 808 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{10}F_3O_5S_1$ $[M+H]^+$: 299.0196; found 299.0206.



4-methylene-4,5,6,7-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one (204)

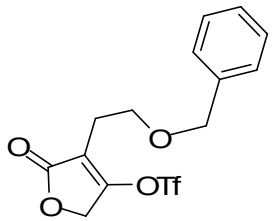
45% as transparent oil after after purification by flash chromatography (silica gel + 5% KF) (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.17 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 155.6, 137.6, 127.8, 114.3, 69.2, 30.4, 22.5, 20.6; IR (neat): 2943, 1740, 1653, 1435, 1350, 1226, 1015 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_9H_{11}O_2$ $[M+H]^+$: 151.0754; found 151.0755.



3-(2-(benzyloxy)ethyl)-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (201d)

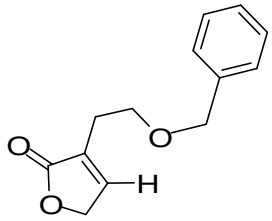
62% (in two steps) as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 30/70); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 10.4 (bs, 1H), 7.38 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 173.9, 135.7, 128.8, 128.7, 128.3, 98.7, 73.8, 69.9, 66.7, 23.0; IR (neat):

3031, 2944, 2883, 2697, 1720, 1626, 1573, 1453, 1394, 1349, 1089 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{15}O_4$ $[M+H]^+$: 235.0965; found 235.0972



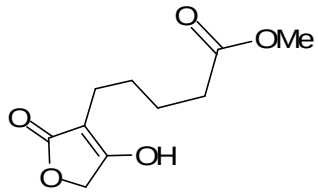
4-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (202d)

72% as yellow oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 5H), 4.92 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 161.7, 137.8, 128.1, 127.4, 118.1 (q, *J* = 319.7 Hz, $-CF_3$), 117.2, 72.5, 66.2, 65.6, 23.1; IR (neat): 2866, 1776, 1701, 1432, 1363, 1213 809 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{14}H_{13}F_3Li_1O_6S_1$ $[M+Li]^+$: 373.0540; found 373.0543.



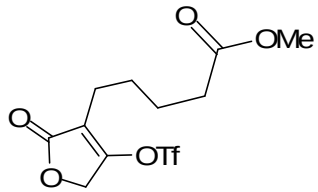
3-(2-(benzyloxy)ethyl)furan-2(5*H*)-one (203d)

77% as transparent oil after after purification by flash chromatography (silica gel + 5% KF) (cyclohexane/EtOAc 60/40); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.6 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 146.2, 138.1, 131.3, 128.5, 127.8, 73.0, 70.4, 67.4, 25.9; IR (neat): 2864, 1744, 1453, 1347, 1202, 1069 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{13}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$: 219.1016; found 219.1022.



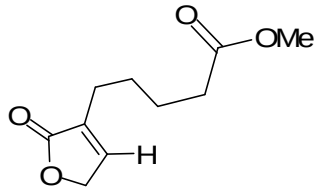
Methyl 5-(4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)pentanoate (201e)

71% (in two steps) as white solid after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 30/70); ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+drop MeOD) δ 4.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$+drop MeOD) δ 177.5, 174.7, 174.0, 99.8, 67.0, 51.3, 33.3, 26.8, 24.0, 20.2; IR (neat): 2938, 2862, 2720, 1731, 1651, 1439, 1410, 1100, 1043 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{10}H_{14}Li_1O_5$ $[M+H]^+$: 221.0996; found 221.0991



Methyl 5-(2-oxo-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-2,5-dihydrofuran-3-yl)pentanoate (202e)

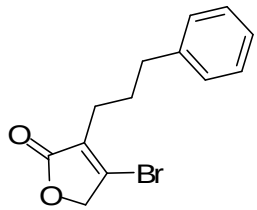
70% as yellow oil after purification by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.64 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 169.6, 160.5, 119.8, 118.2 (q, *J* = 318.3, -CF_3), 66.2, 51.3, 33.2, 25.9, 24.3, 22.0; IR (neat): 2955, 1777, 1735, 1698, 1432, 1212, 1133, 809 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{11}H_{13}F_3Na_1O_7S_1$ $[M+Na]^+$: 369.0226; found 369.0230.



Methyl 5-(2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)pentanoate (203e)

60% as transparent oil after after purification by flash chromatography (silica gel + 5% KF) (cyclohexane/EtOAc 70/30); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.73 (m,

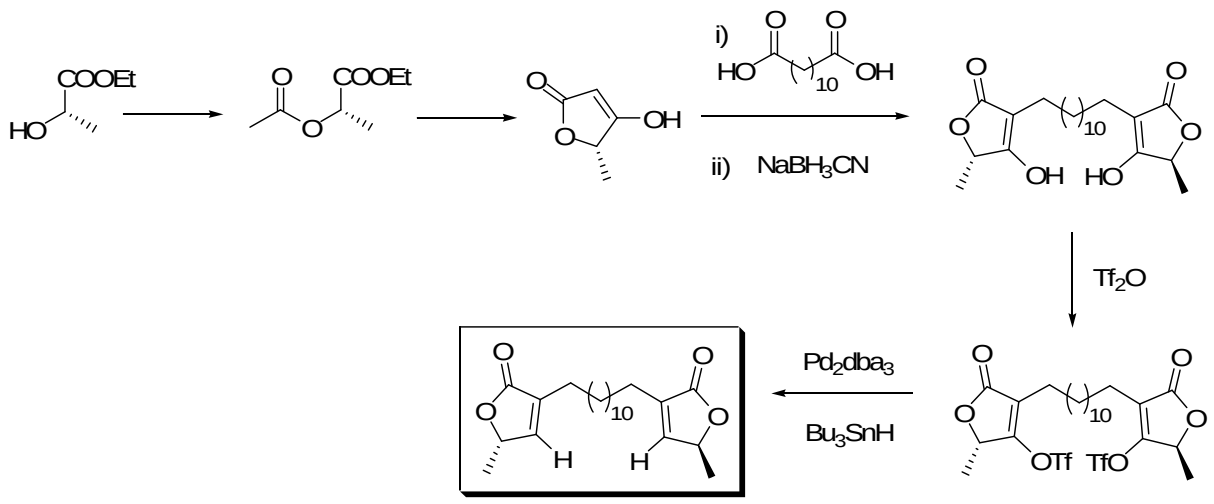
2H), 3.62 (s, 3H), 2.28 (m, 4H), 1.60 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 173.9, 144.6, 133.8, 70.2, 51.6, 33.6, 26.8, 25.2, 24.3.



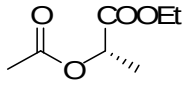
4-bromo-3-(3-phenylpropyl)furan-2(5*H*)-one (206)

To a suspension of **201a** (0.68 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml), DMF (0.07 ml) was added. The solution was cooled to 0 °C and then oxalyl bromide (0.8 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 2 h at room temperature. Water (2 ml) was then added and the aqueous layer extracted with ether. The organic layer was washed with water, a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude was purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 97/3) to yield (20%) of **206** as a yellow oil; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.4 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 141.4, 139.8, 132.4, 128.5, 126.1, 73.0, 35.6, 28.2, 24.6; LC-mass (ES): 281.0, 283.0.

Application to the total synthesis of (+)-Ancepsenolide

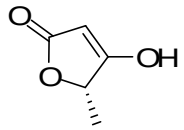


(+)-Ancepsenolide



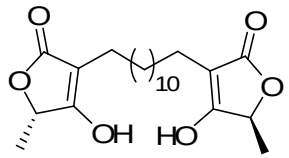
(*S*)-ethyl 2-acetoxypropanoate (215), synthesized according to literature.[19]

(*S*)-(-)-Ethyl lactate (0.092 mol) was dissolved in cold, dry pyridine (40 ml), and then acetic anhydride (0.1 mol) was rapidly added to the cold reaction. The solution was allowed to stir at room temperature for 24 h. the clear solution was poured into a mixture of crushed ice (500 ml) and HCl 12 N (35ml) with stirring. When the ice has melted, the mixture was extracted with ether, and the combined ether extracts were first washed with HCl 0.1 N, then with H_2O and finally with brine. The ether was dried ($MgSO_4$) and was removed under reduced pressure. The residue was fractionally distilled under reduced pressure to yield optically pure (*S*)-(-)-ethyl-*O*-acetyllactate **215** (70%) as transparent oil: bp 70 °C at 10 mmHg; ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.80 (q, *J* = 7 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3, 169.7, 68.3, 60.8, 20.1, 16.5, 16.4, 13.7, 13.6



(*S*)-4-hydroxy-5-methylfuran-2(5*H*)-one (216), synthesized according to literature.[20]

A solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (3.7 mmol) in THF (10 ml) was prepared from the commercially available 1 M solution in THF. The solution of the base was cooled to -78 °C, and a solution of (*S*)-(-)-ethyl-*O*-acetyllactate **215** (1.56 mmol) in THF (10 ml) was added with stirring over a period of 15 min. the reaction mixture was kept at -78 °C for 2 h and then poured into HCl 2 N (5 ml). The two layers were separated, the aqueous layer was washed once with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure to yield a yellow solid **216** (91%) that was used without further purification; ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.44 (bs, 2H), 4.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 185.4, 177.2, 87.6, 77.4, 17.9

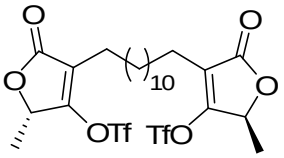


(*S*)-4-hydroxy-3-(12-((*S*)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)dodecyl)-5-methylfuran-2(5*H*)-one (217)

To a suspension of tetronic acid **216** (1.4 mmol), carboxylic acid (0.9 mmol), 4-DMAP (0.4 mmol), and DCC (1.7 mmol), in dichloromethane (2 ml), was added DIPEA (1.6 mmol), at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was then filtered and the solid washed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated and the residue taken in EtOAc. The organic phase was washed with a solution of HCl 1 N followed by a saturated solution of NaCl, then dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield a yellow solid that was used directly in the reduction step.

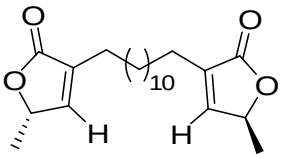
The crude was dissolved in acetic acid (2 ml) and $NaBH_3CN$ (2.9 mmol) was added by portion at 10 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and then poured into a solution of HCl 1 N. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic phases were washed with H_2O, NaCl and then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) to yield a white solid **217** (50%, in two steps); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.75 (q, *J* = 6.6

Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (bs, 16H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 178.5, 177.8, 100.9, 75.8, 30.7, 30.5, 30.3, 29.1, 21.9, 18.3; IR (neat): 3323, 2916, 2848, 2681, 1714, 1651, 1622, 1574, 1558, 1454, 1385, 1105, 1038 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{22}H_{34}O_6$ $[M+H]^+$: 395.2428; found 395.2431



218

To a solution of **217** (0.6 mmol) in dichloromethane (2 ml), was added DIPEA (1.9 mmol) at room temperature. The reaction was cooled to -78 °C and triflic anhydride (1.5 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h at -78 °C and then CH_2Cl_2 was added. The organic phase was washed with HCl 1 N, H_2O and NaCl, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was then purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2) to yield a transparent oil **218** (50%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.28 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2, 163.5, 123.3, 118.5 (q, *J* = 318.9 Hz, -CF_3), 74.5, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.8, 22.8, 17.8; IR (neat): 2928, 2856, 1777, 1698, 1432, 1217, 1136, 1104, 1067, 808 cm^{-1}; exact mass calculated for $C_{24}H_{32}F_6O_{10}S_2$ $[M+H]^+$: 659.1414; found 659.1413



(*S*,*S*)-Ancepsenolide (207)

Procedure using Pd_2dba_3/PPh_3/Bu_3SnH as reductive agent.

A suspension of Pd_2dba_3 (5 μmol) and PPh_3 (38 μmol) in THF (0.8 ml) was stirred at room temperature (green color). After 5 min, a solution of **218** (0.1 mmol) in THF (0.4 ml) was added followed by Bu_3SnH (0.5 mmol) (brown color). The reaction mixture was heated at 50 °C for 4 h (black color), and then cooled to room temperature and poured on H_2O. The aqueous phase was extracted with ether. The collected organic phases were washed with a

saturated solution of NaCl, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAC 7:3) using silica gel + 5% KF to yield a white solid **207** (20%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.34 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ174.0, 149.0, 134.5, 77.5, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.6, 25.3, 19.4; IR (neat): 2913, 2849, 1739, 1651, 1471, 1324, 1082, 884 cm^{-1}; m.p. 97-97.5 °C; exact mass calculated for $C_{22}H_{34}O_4$ $[M+H]^+$: 363.2530; found 363.2529; $[\alpha]^{20}_D$ = + 38 ° (c: 1, $CHCl_3$)

Procedure using $Pd(OAc)_2$/dppp/PMHS as reductive agent.

To a mixture of **218** (1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.1 equiv.) and dppp (0.1 equiv.) in DMF (0.2 M) at 60 °C, was added PMHS (5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 24 h then cooled to room temperature. After dilution with ether, the mixture was successively washed with water, a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAC 80:20) to yield a white solid **207** (50%).

[1] Gans, P; O'Sullivan, B. *Talanta* **2000**, *51*, 33-37

[2] a) Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *51*, 15156-15157;

b) Curran, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5826-5833; c) Curran, D.P.; Scanga, S.A.; Fenk, C.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3474-3478.

[3] Hong, B.; Chen, F.-L.; Chen, S.-H.; Liao, J.-H.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2005**, *4*, 557-560.

[4] a) Dabbagh, H.A.; Najafi-Chermahini, A.; Banibairami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3929-3932; b) Yamada, Y.M.A.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5561-5564

[5] Yoshikawa, N.; Yamada, Y.M.A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178

[6] Itigaki, N.; Kimura, M.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *19*, 4185-4188

[7] a) Ye, J.; Dixon, D.J.; Hynes, P.S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483; b) Liu, T.-Y; Long, J.; Li, B.-J.; Jiang, L.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097-2099

[8] Cotton, F.A.; Murillo, C.A.; Wang, X.; Wilkinson, C.C. *Dalton Trans.* **2006**, 4623-4631

[9] Cotton, F.A.; Murillo, C.A.; Wang, X.; Wilkinson, C.C. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5493-5500

[10] Houghten, R.A.; Simpson, R.A.; Hanson, R.N.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *25*, 4536-4543

[11] Thomas, E.W.; Nishizawa, E.E.; Zimmermann, D.C.; Williams, D.J. *J. Med. Chem.* **1989**, *1*, 228-236

[12] Kim, T.H.; Cha, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3125-3128

[13] Birman, V.B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* **2007**, *1*, 37-40

[14] Genski, T.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lexwis, N.; Taylor, R.J.K. *ARKIVOC* **2000**, 266-273

[15] Metzger, A.; Peschke, W.; Schmidtchen, F.P. *Synthesis* **1995**, 566-570

[16] Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749-3755

[17] Jadhav, V.D.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1077-1087

[18] Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *2*, 450-451

[19] Fryzuk, M.D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491-5494

[20] Brandänge, S.; Flodman, L.; Norberg, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 927-928