



**HAL**  
open science

**Elaboration de liquides ioniques (chiraux) réversibles et applications en catalyse organique et en glycochimie.  
Carbènes N-hétérocycliques chiraux : synthèse et application dans la réaction d'addition conjuguée**

Lucie Bouchardy

► **To cite this version:**

Lucie Bouchardy. Elaboration de liquides ioniques (chiraux) réversibles et applications en catalyse organique et en glycochimie. Carbènes N-hétérocycliques chiraux : synthèse et application dans la réaction d'addition conjuguée. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS400 . tel-01683248

**HAL Id: tel-01683248**

**<https://theses.hal.science/tel-01683248>**

Submitted on 13 Jan 2018

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

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

NNT : 2016SACLS400

THESE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A  
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 571

Sciences Chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystème

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

**Mme Lucie Bouchardy**

Elaboration de liquides ioniques (chiraux) réversibles et applications en catalyse organique et en glycochimie.

Carbènes *N*-hétérocycliques chiraux : synthèse et application dans la réaction d'addition conjuguée

**Thèse présentée et soutenue à Gif-Sur-Yvette, le 10 Novembre 2016 :**

**Composition du Jury :**

M. Cyrille Kouklovsky

Mme Nadège Lubin-Germain

M. Philippe Belmont

M. Peter Hesemann

M. Giang Vo-Thanh

M. François-Didier Boyer

Professeur Université Paris Sud

Professeur Université Cergy Pontoise

Professeur Université Paris Descartes

Directeur de Recherche Université de Montpellier 2

Professeur Université Paris Sud

Chargé de recherche ICSN

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directeur de thèse

Co-directeur de thèse



## Remerciements

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, dans l'équipe de Catalyse Moléculaire et au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, dans le département Chemical Biology, dans la thématique "Sondes et modulateurs pour cibles biologiques".*

*Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Nadège Lubin-Germain et le Professeur Philippe Belmont d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je tiens ensuite à remercier le Dr. Angela Marinetti et le Pr. Max Malacria pour avoir accepté que je poursuive ma thèse à l'ICSN. Merci aux Dr. Emmanuelle Schulz et Dr. Boris Vauzeilles pour m'avoir accueillie dans leurs laboratoires respectifs.*

*Je remercie mon directeur de thèse, le professeur Giang Vo-Thanh, pour m'avoir encadrée pendant ces trois années de thèse. Merci pour votre grande disponibilité, vous êtes toujours présent pour vos étudiants malgré votre emploi du temps très chargé. Merci pour votre soutien depuis la licence professionnelle, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci pour toutes les discussions scientifiques que nous avons partagées. Je garderai un très bon souvenir de ces trois années passées dans votre équipe.*

*Je remercie mon co-directeur de thèse, le Dr. François-Didier Boyer, pour m'avoir acceptée dans son équipe pour mes deux dernières années de thèse. Merci François-Didier pour ton accueil, pour la liberté de travail que tu m'as donnée, ta patience et les discussions que nous avons pu partager au cours des déjeuners, cafés.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr. Chloée Bournaud qui m'a encadrée pendant mon stage de Master 2 et pendant ma thèse. Chloée, tu es une très bonne encadrante, je te remercie pour tout ce que tu m'as appris. Tu m'as toujours accordée énormément de temps. Merci pour toutes les discussions scientifiques, tu es vraiment très pédagogue. De plus, je tiens à te remercier sincèrement pour ton soutien, pour tout ce que tu m'as apporté et d'avoir été là pour les moments plus difficiles. Ce fut très agréable de partager ces trois années avec toi, tes prochains étudiants auront beaucoup de chance de travailler à tes côtés.*

*Merci beaucoup au Dr. Martial Toffano! Tu as continué à suivre mon travail après mon départ du LCM, je t'en suis très reconnaissante. Tu as été de très bons conseils, notamment lors de la préparation de ma soutenance de thèse.*

*Merci également au Dr. Stéphanie Norsikian pour toute l'aide qu'elle m'a apportée et pour tous les moments de rigolade au café.*

*Je souhaite remercier toute l'équipe de chimie organique de l'IUT en particulier Florence et Valérie.*

*Je remercie vivement tous les membres du LCM pour ma première année passée en leur compagnie: Emilie pour ta gentillesse, ta bonne humeur et toute l'aide que tu m'a apportée; Momo pour tes anecdotes et nos franches rigolades; David pour ta sympathie, ton soutien et ton écoute; Christophe pour ta bonne humeur et ton soutien; Sophie et Caro les deux rayons de soleil !*

*Un grand merci à Amélia avec qui j'ai partagé mon bureau et le labo. Tu as été ma petite confidente :)*

*Mon Marco! Merci! Je te dois beaucoup, quelle chance j'ai eue de croiser ta route. Tu as toute mon amitié.*

*Merci à Linhao, Bastien, Violeta, Elise, Guillaume pour toutes les discussions que nous avons partagées à la cafétéria du LCM. Un merci particulier à Robert et Marine avec qui j'ai eu de nombreux fou rires. Je vous souhaite à tous une bonne continuation.*

*Je souhaite ensuite remercier plusieurs personnes rencontrées à l'ICSN:*

*Aurélie, merci pour l'aide que tu m'as apportée, particulièrement en fin de rédaction. Les étudiants peuvent compter sur toi, c'est très appréciable.*

*Tuan, j'ai été ravie de partager le labo et le bureau avec toi. Merci pour ton aide en glycochimie, tu as été d'un grand soutien. Merci pour ta bonne humeur, nos discussions et tes erreurs de syntaxe qui m'ont toujours fait beaucoup rire.*

*Marc, merci à toi. Ce fut un plaisir de t'avoir parmi nous....nos rigolades, nos coups de gueule, nos débats m'ont beaucoup manqué après ton départ. A très bientôt sur Lyon.*

*Matt, quelle personnalité !! Tu fais partie des personnes qui ont mis une sacrée ambiance dans cet institut. Donc merci à toi pour toutes les bonnes soirées que tu nous as fait passer :)*

*Polo, Valou et Max, merci à vous trois, je vous trouve formidables j'ai passé de supers moments en votre compagnie. Je vous reprends à la pétanque quand vous voulez :)*

*Nathan, tu es une personne très agréable et attentionnée, tu as toujours un mot gentil. Je te souhaite de réussir dans tes futurs projets. Tu as tout mon soutien.*

*Mon lolo, ton esprit pratique m'a sauvée plus d'une fois ^^ Merci pour ton écoute et ton soutien. Tu comptes beaucoup pour moi, tu es un ami formidable. Je te souhaite le meilleur pour la suite. A très vite!*

*Filipe, mon gros sac, je te dois énormément. Tu as été d'un grand soutien, tu as toujours su me remonter le moral et gérer mes angoisses. J'adore ta personnalité, tu es drôle, généreux et honnête. Je suis très reconnaissante de tous les moments que nous avons partagés.*

*Mes poupoules, les trois plus belles rencontres de ma thèse. Pour commencer, Roxane, tu as une sacrée personnalité !! Merci pour tes imitations, tes anecdotes, tes mots réconfortants.. tu as tous les talents :) Tu as ce petit brin de folie qui m'a fait passer des moments inoubliables avec toi. Puis, Amandine, j'ai toujours été admirative de ton travail et de ta persévérance. Tu as été un modèle pour moi. Pour le reste, tu es une amie formidable. Tu es présente et toujours à l'écoute. Hâte de te retrouver bientôt :) Et enfin, Margaux, ces quelques lignes ne suffiront pas exprimer toute l'amitié que je te porte. J'aime ta franchise et ton honnêteté. Nous avons tout partagé: nos fou rires, nos pleurs, nos points de vue, nos convictions.. Ce n'est que le début d'une belle amitié...*

*Je tiens ensuite à remercier mon entourage:*

*Batou, Dodote et Fabien, merci à vous 3, quelle joie de vous connaître!*

*Caro, merci pour ton soutien et tes anecdotes qui ont toujours le don de me faire beaucoup rire :)*

*Martin Tintin, merci pour tout ce que nous avons partagé. Je garde en mémoire nos soirées parisiennes :)*

*Les couilles à plume : Merci! vous êtes des mecs formidables avec une répartie incroyable. Vous avez apporté une pointe de légèreté à ma thèse. Emma et Anne-Lise, je garde un très bon souvenir de nos soirées. Je suis vraiment reconnaissante des moments passés tous ensemble.*

*Les soeurs Pastoch, vous comptez énormément pour moi. Audrey, je tiens à te remercier car tu m'a beaucoup aidée. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me reconforter et me rebooster. Karine, merci pour l'amitié que tu me portes depuis autant d'années, merci d'être là. Et nous voilà reparties pour de nouvelles aventures...:)*

*Popo et ma Luce, vous êtes des amies formidables. Malgré la distance, vous êtes toujours là pour moi.*

*Sophie et Barbara, vous êtes mes piliers, merci de croire en moi, vous savez me redonner confiance. c'est une belle amitié qui continue.*

*Anne-Laure, Solène, Martine et Thierry, merci beaucoup pour votre accueil et votre générosité. J'ai passé de très bons moments en votre compagnie qui m'ont fait oublier les moments difficiles de la thèse.*

*Pour finir je souhaite remercier mes parents, à qui je dois tout. Merci pour votre soutien et votre optimisme à toute épreuve. Passer des moments avec vous dans le Périgord m'ont permis de prendre du recul et m'ont fait beaucoup de bien.*

*Mon loutre, merci pour ton soutien, ta patience et tes conseils pendant ces trois années qui nous ont paru parfois très longues. Je te remercie pour toutes les belles choses que nous avons vécues et pour toutes celles qui nous restent encore à partager.*

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE 1 : LES LIQUIDES IONIQUES (CHIRAUX) REVERSIBLES .....</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES LIQUIDES IONIQUES.....</b>	<b>21</b>
A. LES LIQUIDES IONIQUES.....	23
I. Généralités.....	23
1. Définition.....	23
2. Historique .....	24
3. Synthèses .....	25
4. Propriétés physico-chimiques .....	25
5. Applications des liquides ioniques non chiraux.....	28
II. Conclusion.....	29
B. LES LIQUIDES IONIQUES CHIRAUX (LIC).....	30
I. Synthèse des liquides ioniques chiraux à base d'acides aminés naturels.....	30
1. Sans modification du squelette de l'acide aminé.....	31
2. Modification de la chaîne latérale et conservation d'une partie de l'acide aminé .....	33
3. Modification d'une fonction de l'acide aminé .....	34
4. Modification des deux fonctions .....	35
II. Applications des liquides ioniques chiraux en catalyse asymétrique.....	37
1. Réaction Baylis-Hillman asymétrique .....	38
2. Réaction de Diels-Alder asymétrique .....	40
3. Réaction d'addition de Michael asymétrique .....	42
III. Conclusion .....	46
C. LES LIQUIDES IONIQUES (CHIRAUX) REVERSIBLES .....	47
I. Définition.....	47
II. Synthèses et caractérisations des LI(C)Rev.....	48
1. Synthèses .....	48
2. Caractérisations .....	54
III. Applications.....	58
1. Transformations chimiques.....	59
2. Polymérisation.....	60
3. Extraction de pétrole .....	61
IV. Conclusion.....	62
D. CONCLUSION.....	63
<b>CHAPITRE 2: ELABORATION DE NOUVEAUX LIQUIDES IONIQUES REVERSIBLES ET APPLICATIONS.....</b>	<b>65</b>
A. SYNTHÈSE DE LIQUIDES IONIQUES CHIRAUX REVERSIBLES DANS LE SYSTEME MONO-COMPOSANT .....	68
I. Rappels bibliographiques .....	68
1. Synthèse de liquides ioniques réversibles à base d'amines silylées et caractérisations.....	68
2. Conclusions .....	72
II. Résultats et discussions.....	72
1. Synthèses de liquides ioniques chiraux réversibles.....	72
2. Caractérisations .....	75
III. Conclusion .....	80
B. APPLICATIONS A LA REACTION D'ADDITION DE MICHAEL ASYMETRIQUE .....	81
I. Réaction d'addition de Michael asymétrique du malonate sur la chalcone et ses dérivés..	82
1. Rappels bibliographiques .....	82
2. Résultats et discussions.....	84
3. Conclusion .....	87
II. Réaction d'addition de Michael asymétrique du malonate sur la cyclohexenone.....	87
1. Rappels bibliographiques .....	88
2. Résultats et discussions.....	90
3. Conclusion .....	91
III. Synthèse énantiosélective de la Warfarine via une addition de Michael.....	92
1. Rappels bibliographiques .....	92
2. Résultats et discussions.....	94
3. Conclusion .....	98



C. CONCLUSION .....	98
<b>CHAPITRE 3 : APPLICATIONS DES LIQUIDES IONIQUES REVERSIBLES EN GLYCOSYLATION POUR LA SYNTHÈSE DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE .....</b>	<b>101</b>
A. SYNTHÈSE D'OLIGOSACCHARIDES SUPPORTÉE.....	103
I. <i>Synthèse avec des liquides ioniques supportés</i> .....	104
1. Principe.....	104
2. Exemples de synthèses d'oligosaccharides.....	105
3. Conclusion .....	114
II. <i>Travaux préliminaires dans le laboratoire</i> .....	114
1. Présentation.....	114
2. Synthèse de monosaccharides supportée et glycosylation.....	116
3. Bilan.....	119
III. <i>Conclusion</i> .....	119
B. UTILISATION DES LIREV COMME GROUPEMENT PROTECTEUR TEMPORAIRE POUR LA SYNTHÈSE DE DISACCHARIDES .....	120
I. <i>Présentation</i> .....	120
II. <i>Résultats et discussions</i> .....	121
1. Synthèse des monosaccharides supportés par des LIRev .....	122
2. Conditions optimales pour la formation des disaccharides.....	128
3. Conclusion .....	132
C. CONCLUSION .....	133
<b>CONCLUSION : LES LIQUIDES IONIQUES.....</b>	<b>135</b>
<b>PARTIE 2: CARBENES N-HETEROCYCLIQUES.....</b>	<b>139</b>
A. LES NHCS DANS LA LITTÉRATURE .....	145
I. <i>Généralités sur les NHCs</i> .....	145
1. Structure et caractéristiques générales des NHCs .....	145
2. Propriétés électroniques.....	146
3. Propriétés stériques et aromaticité de l'hétérocycle .....	147
II. <i>Les NHCs chiraux</i> .....	148
III. <i>Applications des NHCs dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre</i> .....	151
1. Généralités.....	151
2. Formation de centres quaternaires catalysée par des complexes [Cu-NHC] avec des réactifs de Grignard 152	
B. SYNTHÈSE DE SELS PRECURSEURS DE NHCs ET APPLICATION DANS LA REACTION D'ADDITION CONJUGUÉE.....	155
I. <i>Résultats préliminaires</i> .....	155
II. <i>Résultats et discussions</i> .....	157
1. Présentation.....	157
2. Synthèse de sels d'azolinium <i>trans</i> .....	158
3. Synthèse de sels d'azolinium <i>cis</i> .....	163
III. <i>Application dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre</i> .....	166
1. Résultats préliminaires.....	166
2. Evaluation des sels <i>cis</i> et <i>trans</i> .....	169
<b>CONCLUSION DE LA PARTIE 2 .....</b>	<b>171</b>
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>175</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION .....</b>	<b>181</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION: PART 1, CHAPTER 2 .....</b>	<b>185</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION: PART 1, CHAPTER 3 .....</b>	<b>223</b>
<b>EXPERIMENTAL SECTION: PART 2.....</b>	<b>249</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>269</b>

## -Abréviations-

% mol : pourcentage molaire

Å : ångström

aa : anion carboxylate d'un acide aminé naturel

Ac : acétyle

Ad : adamantyle

ala : alanine

Ar : aryle

atm. : atmosphère

Aq : aqueux

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène

BINOL : 1,1'-bis(2-naphtol)

bmim : 1-butyl-3-méthylimidazolium

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Boc<sub>2</sub>O : di-*tert*-butyldicarbonate

Bu : butyle

Bz : benzoyle

cat. : catalytique

Cbz : carboxybenzyle

CCM : chromatographie sur couche mince

conv : conversion

D : chauffage conventionnel

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAc : *N,N*-diméthylacétamide

DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DSC : Calorimétrie Différentielle à Balayage (en anglais: Differential Scanning Calorimetry)

ed : excès diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

emim : éthylméthylimidazolium

## -Abréviations-

éq. : équivalent

Et : éthyle

EtOH : éthanol

h : heure

Hex : hexyle

*i*-Pr : isopropyle

ICROS : *Ionic Catch and Release Oligosaccharide Synthesis*

IR : infrarouge

isoleu : isoleucine

KHMDS : hexaméthylidisilylamidure de potassium

LC : liquid chromatography

LCO : lipo-chitooligosaccharide

Leu : leucine

LI(s) : liquide(s) ionique(s)

LIC : liquide ionique chiral

LICRev : liquide ionique chiral réversible

*m*-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

Me : méthyle

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

min. : minute

MO : micro-ondes

Mol. Wt. : masse moléculaire (molecular weight)

MS : spectrométrie de masse (mass spectrometry)

*n*-Bu : *n*-butyle

NHC(s) : carbène(s) *N*-hétérocyclique(s)

NIS : *N*-iodosuccinimide

NTf<sub>2</sub> : bis(trifluorométhanesulfonyl)amidure

Nu : nucléophile

OTf : triflate (trifluorométhanesulfonate)

Ph : phényle

Pheala : phenylalanine

ppm : partie par million

Pr : propyle

*-Abréviations-*

*p*-TSA : acide *para*-toluènesulfonique

PPY : 4-pyrrolidinopyridine

Py : pyridine ou 2-pyridyle

quant. : quantitatif

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

SA : silylamine

S<sub>N</sub> : substitution nucléophile

t : température

t.a. : température ambiante

TBAB : bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBDPS : *tert*-butyldiphénylesilyle

TBP : tétra-*n*-butylphosphonium

TBS : *tert*-butyldiméthylesilyle

*t*-Bu : *tert*-butyle

TFA : acide trifluoroacétique

Tg : transition vitreuse

TGA : analyse thermogravimétrique (en anglais: thermogravimetric analysis)

THF : tétrahydrofurane

TM : tamis moléculaire

Val : valine

*-Introduction générale-*

*-Introduction générale-*

## **Introduction Générale**

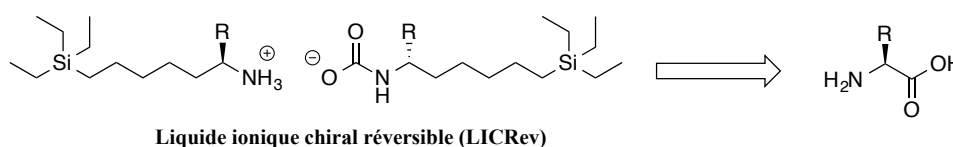
*-Introduction générale-*

## -Introduction générale-

Aujourd'hui, la démarche scientifique pour un grand nombre de chimistes s'inscrit dans la recherche et le développement de nouveaux procédés toujours plus respectueux de l'environnement. Le concept de "chimie verte" a conduit les chimistes organiciens à repenser leurs méthodes de synthèse. La catalyse, l'activation sous micro-ondes, le remplacement des solvants organiques sont des évolutions vers la recherche de procédés permettant de limiter la production de déchets.

Dans le cadre d'une chimie éco-compatible, l'utilisation de liquides ioniques comme nouveaux milieux réactionnels semble être une bonne alternative aux méthodes préexistantes. Les liquides ioniques présentent une faible tension de vapeur ce qui facilite leur recyclage. Leurs propriétés physico-chimiques particulièrement intéressantes et uniques en font des candidats attrayants pour diverses applications en particulier en synthèse et catalyse organique. Depuis une dizaine d'années, le liquide ionique chiral a été envisagé comme 'inducteur chiral' (solvant et/ou catalyseur chiral) et ce domaine continue d'être exploité. De plus, l'utilisation de liquides ioniques chiraux comme ligands pour des métaux de transition s'est révélée efficace. Plusieurs liquides ioniques à base de sels d'azolium pourraient être utilisés comme précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux (NHCs). Ces derniers se sont avérés performants en tant que ligands en catalyse organométallique.

C'est dans ce contexte que les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent. Une première partie sera consacrée à l'élaboration de nouveaux liquides ioniques chiraux réversibles à partir d'acides aminés naturels (Schéma 1).



Liquide ionique chiral réversible (LICRev)

Schéma 1

Ces nouveaux systèmes ioniques seront appliqués en organocatalyse et en glycochimie. La deuxième partie présentera la synthèse de deux nouvelles familles de sels chiraux *cis* et *trans*, précurseurs de NHCs, à partir d'un composé naturel issu de la biomasse (Schéma 2). Ces nouveaux catalyseurs chiraux seront évalués dans la réaction d'addition conjuguée.



*-Introduction générale-*

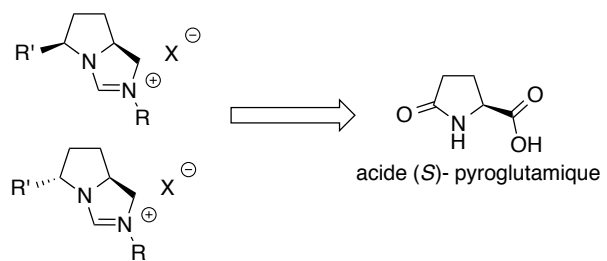


Schéma 2

## **Partie 1 : Les liquides ioniques (chiraux) réversibles**



Depuis quelques décennies, la communauté scientifique s'intéresse particulièrement aux liquides ioniques en raison de leurs propriétés physico-chimiques spécifiques telles qu'une faible tension de vapeur, une viscosité accrue, une faible solubilisation dans les solvants peu polaires et enfin un réarrangement supramoléculaire. Ces caractéristiques distinctives font des liquides ioniques des outils précieux notamment dans le domaine de la chimie organique en synthèse et catalyse (asymétrique) mais également en glycochimie. La chimie dans ces solvants ioniques ouvre la porte à l'exploration de nouveaux procédés. En effet, l'enjeu est la séparation du produit de la réaction qui peut être réalisable soit par extraction avec des solvants organiques appropriés soit par distillation du produit lui-même. Néanmoins, parfois, la température d'ébullition du produit de la réaction ne permet pas sa distillation ou la viscosité accrue du liquide ionique rend impossible l'extraction du produit. Récemment, une nouvelle classe de solvants ioniques appelés **Liquides Ioniques Réversibles (LIREv)** a fait son apparition. Un liquide moléculaire est transformé en liquide ionique par réaction avec CO<sub>2</sub>. Le liquide ionique est reconverti en liquide moléculaire selon un processus réversible. Ce changement de polarité induit une modification des propriétés physico-chimiques du solvant qui peuvent être ajustées pour des applications spécifiques.

Cette partie du travail de thèse s'organise sous la forme de trois chapitres. Dans un premier temps, une étude bibliographique générale sur les liquides ioniques (chiraux) puis une recherche plus approfondie sur les liquides ioniques (chiraux) réversibles seront réalisées. Ensuite, une synthèse de silylamines chirales, précurseurs de liquides ioniques chiraux réversibles, sera développée et les premiers résultats de l'application de ces nouveaux systèmes en organocatalyse seront rapportés à la fin du second chapitre. Enfin, l'utilisation de liquides ioniques réversibles, comme groupements protecteurs temporaires, dans la réaction de glycosylation  $\beta$ -stéréosélective pour la formation de disaccharides fera l'objet du troisième chapitre.



## **Chapitre 1 : Généralités sur les liquides ioniques**



## A. Les liquides ioniques

Depuis une vingtaine d'années, l'intérêt pour les liquides ioniques (LIs) connaît un essor considérable (Figure 1).

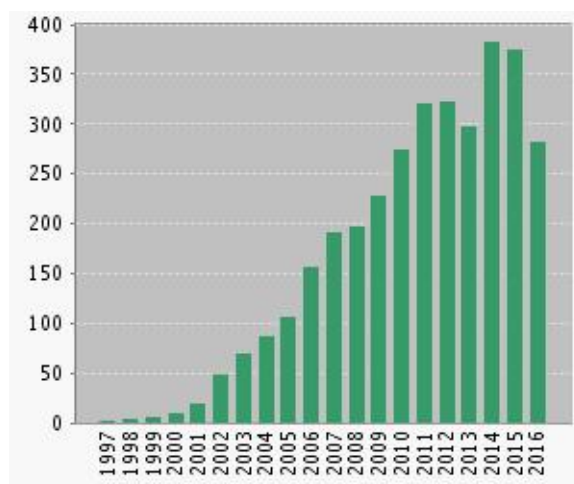


Figure 1: Nombre de publications entre 1997 et 2016 concernant le sujet "ionic liquids in organic synthesis" dans *Web of Science*

Les avancées concernant la compréhension de l'impact des liquides ioniques dans une réaction chimique sont remarquables. Actuellement, des découvertes sont en cours pour expliquer précisément comment les liquides ioniques interagissent avec les espèces pour changer leurs réactivités.

### I. Généralités

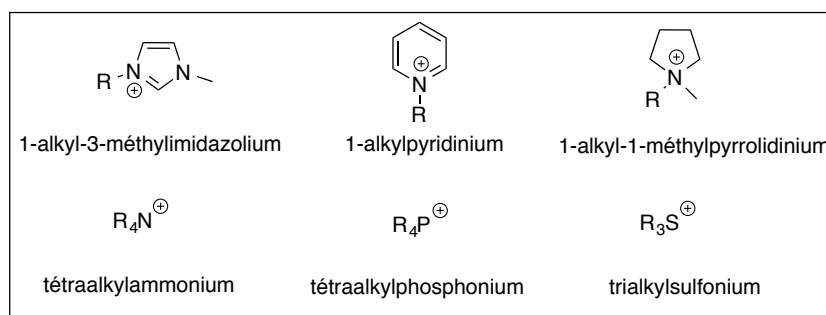
#### 1. Définition

La question de la définition d'un « liquide ionique » fait l'objet de nombreux débats depuis plusieurs années. Les liquides ioniques sont des sels organiques liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus liquides par une température de fusion inférieure à 100°C (arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau)<sup>1</sup> mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante. Les liquides ioniques sont constitués d'un cation organique, associé à un anion organique ou inorganique de taille variable. Les cations les plus couramment utilisés sont généralement volumineux et dissymétriques. Les plus classiques sont des ammoniums ou phosphoniums quaternaires mais de nombreux liquides ioniques sont à base de systèmes hétéroaromatiques comme les alkylypyridiniums, les triazoliums, les thiazoliums ou encore des alkylypyrrolidiniums. Les plus

<sup>1</sup> R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 221-227.

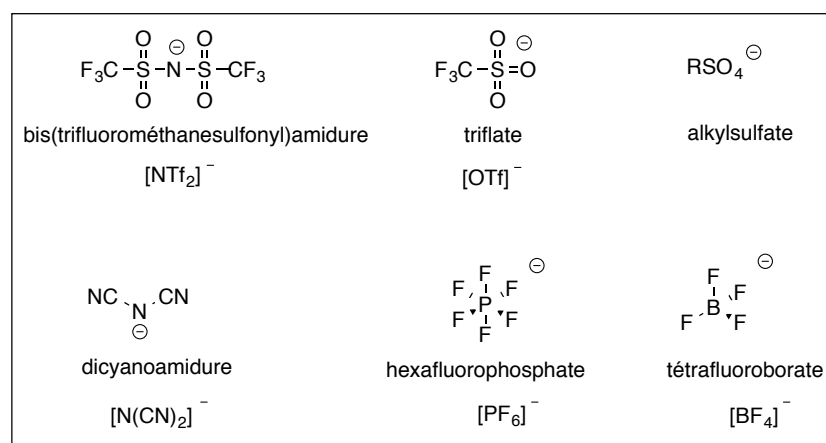


étudiés sont les sels d'imidazoliums diversément substitués sur les atomes d'azote et de carbone (Figure 2).



**Figure 2 : Les cations les plus utilisés pour les liquides ioniques**

Les contre-ions mis en œuvre sont des anions inorganiques ou organiques. Les anions inorganiques tels que  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $Cl^-$ ,  $AlCl_4^-$  sont les plus couramment utilisés en chimie organique ou organométallique pour conférer une solubilité recherchée aux espèces ioniques. Pour ce qui est des anions organiques volumineux à charge délocalisée, les anions fluorocarboxylates ( $CF_3CO_2^-$ ) et les dérivés sulfoniques ( $CF_3SO_3^-$ ,  $C_4F_9SO_3^-$ ,  $N(CF_3SO_2)_2^-$ ) sont également très étudiés (Figure 3).



**Figure 3 : Les anions les plus utilisés dans les liquides ioniques**

## 2. Historique

Le premier liquide ionique, le sel de nitrate d'éthylammonium, dont le point de fusion est de 12°C, a été synthétisé par Walden en 1914 durant la première guerre mondiale.<sup>2</sup> Quarante ans plus tard, Hurley a mis au point la première synthèse de LIs : les chloroaluminates de *N*-

<sup>2</sup> P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci.* **1914**, 405-422.

alkylpyridinium.<sup>3</sup> Ceux-ci ont été utilisés à l'époque en tant qu'électrolytes de batterie. Vers la fin des années 70, des synthèses de liquides ioniques à base de cation imidazolium ont été décrites. Cependant les LIs basés sur des chloroaluminates appelés « liquides ioniques de première génération » sont très sensibles à l'eau et s'hydrolysent. En 1992, l'équipe de Zaworotko a publié la préparation de liquides ioniques relativement stables à l'air et à l'eau, en particulier ceux constitués d'un anion tétrafluoroborate (liquides ioniques de deuxième génération).<sup>4</sup> C'est à partir de ces derniers travaux que l'intérêt porté aux liquides ioniques a pris son essor. Leur tension de vapeur reste extrêmement faible comparée à l'ensemble des solvants organiques. Les liquides ioniques ont ouvert de nouvelles voies dans le domaine de la synthèse organique.

### 3. Synthèses

Ces dix dernières années connaissent une croissance importante du nombre de liquides ioniques synthétisés. Cependant, ils sont constitués pour la plupart d'un cation imidazolium, d'autres sont des sels de phosphonium ou de sulfonium mais leurs synthèses sont semblables. La première étape est l'alkylation d'une amine / phosphine ou d'un sulfure pour former intermédiairement un sel. Cette étape de quaternisation de l'hétéroatome consiste en une substitution nucléophile S<sub>N</sub>2 sur un halogénoalcane. Puis, le sel subit une métathèse d'anions (Schéma 3).

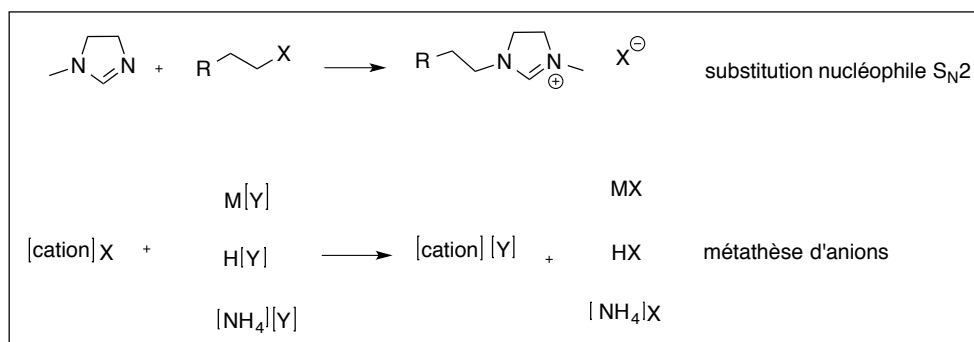


Schéma 3

### 4. Propriétés physico-chimiques

Les liquides ioniques présentent de nombreuses propriétés physico-chimiques intéressantes et uniques qui font d'eux une classe de solvant très convoitée pour de nombreuses applications. De plus, leurs caractéristiques physico-chimiques telles que le point de fusion, la viscosité, la

<sup>3</sup> F. Hurley, T. P. Wier, *J. Electrochem. Soc.*, 98, 203-206.

<sup>4</sup> J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 965-967.

densité et la conductivité dépendent fortement de la nature de la paire d'ions et de la pureté du liquide ionique. De ce fait, ce choix joue directement sur l'utilité qu'ils peuvent avoir en synthèse et catalyse.

- Point de fusion

D'après la définition d'un liquide ionique, un sel fondu est considéré comme liquide ionique lorsque son point de fusion est inférieur à 100 °C. La température de fusion est influencée entre autre par la structure des ions (symétrie) et les interactions entre eux (formation de liaisons hydrogène et interactions de Van der Waals). Pour exemple, l'influence de la symétrie du cation 1,3-dialkylimidazolium sur la valeur du point de fusion des liquides ioniques a été étudiée par Ngo *et al.*<sup>5</sup> Ils observent une diminution du point de fusion lorsqu'il y a une forte asymétrie des substituants du cation imidazolium. Le point de fusion dépend également de la longueur de la chaîne alkyle greffée sur le cation.<sup>6,7,8</sup> Concernant l'effet de l'anion sur le point de fusion, les résultats indiquent que dans le cas des liquides ioniques constitués de cations imidazolium combinés avec des anions TfO<sup>-</sup> ou NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, de faibles valeurs de points de fusion sont mesurées. Ce constat est probablement attribué à une importante délocalisation de la charge sur l'anion, et à une faible interaction par liaisons hydrogène.<sup>9</sup>

- Température de décomposition

Etant donné que les liquides ioniques présentent une faible tension de vapeur, leur température maximale d'utilisation est fixée par la température de décomposition. Généralement, les cations imidazolium ont des températures de décomposition supérieures à celles des cations ammonium, permettant leur utilisation à des températures supérieures à 250 °C et dans certains cas à 400 °C.<sup>10</sup> Mais la nature de l'anion a aussi une influence sur la température de dégradation des liquides ioniques. En effet, les températures de décomposition les plus élevées sont observées pour des anions engendrant les plus faibles interactions intermoléculaires selon l'ordre : PF<sub>6</sub><sup>-</sup> > NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> > BF<sub>4</sub><sup>-</sup> > I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup>.

<sup>5</sup> H. L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A. B. McEwen, *Thermochim. Acta* **2000**, 357–358, 97-102.

<sup>6</sup> J. D. Holbrey, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans* **1999**, 2133-2140.

<sup>7</sup> S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Chem. Comm.* **2001**, 1466-1467.

<sup>8</sup> A. E. Visser, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Chem. Comm.* **2001**, 2484-2485.

<sup>9</sup> J. M. Pringle, J. Golding, K. Baranyai, C. M. Forsyth, G. B. Deacon, J. L. Scott, D. R. MacFarlane, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1504-1510.

<sup>10</sup> R. Rousseau, M. R. Palacin, P. Gómez-Romero, E. Canadell, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1179-1184.

- Densité

La plupart des liquides ioniques sont plus denses que l'eau avec des valeurs de densité comprises entre 1,0 et 1,6 g.cm<sup>-3</sup>. Dans le cas des cations imidazolium, la densité diminue quand la longueur de la chaîne alkyle augmente.<sup>11</sup> Leur densité est reliée à l'encombrement du cation et de l'anion mais aucune règle empirique n'existe à ce jour.

- Viscosité

La viscosité des liquides ioniques est généralement supérieure à celle des solvants organiques conventionnels. Les valeurs de viscosité des liquides ioniques de type 1,3-dialkylimidazolium sont comprises entre 40 à 1000 mPa.s à température ambiante. Elles sont plus élevées que les viscosités de l'eau, de l'éthylène glycol et du glycérol à 25 °C qui sont respectivement : 0,89 ; 16,1 et 934 mPa.s. La viscosité est évaluée essentiellement par leur capacité à former des liaisons hydrogène et par la force des interactions de Van der Waals.<sup>12</sup> Une élongation de la chaîne alkyle entraîne une augmentation de la viscosité. Pour un même cation, la viscosité diminue dans le sens : Cl<sup>-</sup> > PF<sub>6</sub><sup>-</sup> > BF<sub>4</sub><sup>-</sup> > NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>. Une viscosité plus faible est observée dans le cas des liquides ioniques constitués de l'anion NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> en raison d'une délocalisation importante de la charge sur l'anion et d'un affaiblissement des liaisons hydrogène.

- Toxicité et biodégradabilité

Des études de toxicité entreprises sur les liquides ioniques ont été répertoriées par Thuy Pham *et al.*<sup>13</sup> Les recherches montrent que dans le cas des liquides ioniques constitués du cation alkyylimidazolium, la toxicité augmente avec une élongation de la chaîne alkyle. En revanche, l'introduction d'une chaîne polaire ou d'un groupe fonctionnel réduit leur toxicité et augmente leur biodégradabilité. Il semblerait que les cations pyridinium sont plus éco-compatibles que leurs analogues imidazolium.

- Solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques

Le caractère hydrophile ou hydrophobe des liquides ioniques est gouverné par la nature de l'anion et la longueur de la chaîne alkyle greffée sur le cation.

En règle générale, les liquides ioniques sont miscibles avec les solvants organiques polaires (alcools à courte chaîne, acétonitrile, THF, acétone, dichlorométhane et chloroforme). En

---

<sup>11</sup> S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Chem. Phys. Chem.* **2002**, *3*, 161-166.

<sup>12</sup> K. N. Marsh, J. A. Boxall, R. Lichtenthaler, *Fluid Phase Equilibria* **2004**, *219*, 93-98.

<sup>13</sup> T. P. Thuy Pham, C.-W. Cho, Y.-S. Yun, *Water Res.* **2010**, *44*, 352-372.

revanche, la plupart des liquides ioniques sont non-miscibles avec les alcanes, le dioxane, le toluène et l'éther.

De plus, les liquides ioniques ont la propriété d'être hygroscopiques. Cammarata *et al.* ont établi que les molécules d'eau absorbées dans les liquides ioniques sont à l'état « libre » en interaction par liaisons hydrogène avec les anions.<sup>14</sup> La force des liaisons hydrogène entre l'anion et l'eau augmente suivant l'ordre :  $\text{PF}_6^- < \text{BF}_4^- < \text{NTf}_2^- < \text{TfO}^- < \text{NO}_3^-$ .

Du fait de leur riche variabilité, les liquides ioniques peuvent être utilisés dans divers domaines d'application.

### 5. Applications des liquides ioniques non chiraux

Le fait de pouvoir adapter les propriétés physico-chimiques des liquides ioniques en fonction du couple cation/anion est un excellent avantage. Si les premières applications des liquides ioniques concernaient le domaine de l'électrochimie organique ou les procédés d'extraction liquide-liquide, c'est en tant que solvants que ces composés ont fait leurs preuves avec les travaux précurseurs d'Yves Chauvin<sup>15</sup>. Depuis, les liquides ioniques sont utilisés comme solvants dans de nombreuses réactions en synthèse et en catalyse (les réactions catalytiques d'hydrogénation, d'oxydation, de couplages pallado-catalysées et aussi des réactions d'acylation de Friedel-Craft, de cycloaddition de type Diels-Alder, etc).<sup>16</sup> L'exploitation de ces nouveaux solvants ont permis dans de nombreux cas, d'augmenter les vitesses, les sélectivités et les rendements de réaction. Les liquides ioniques se sont révélés avantageux dans d'autres domaines tels que les techniques séparatives,<sup>17,18</sup> les matériaux,<sup>19</sup> l'analyse (Figure 4).<sup>20</sup>

---

<sup>14</sup> L. Cammarata, S. G. Kazarian, P. A. Salter, T. Welton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 5192-5200.

<sup>15</sup> Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2698-2700.

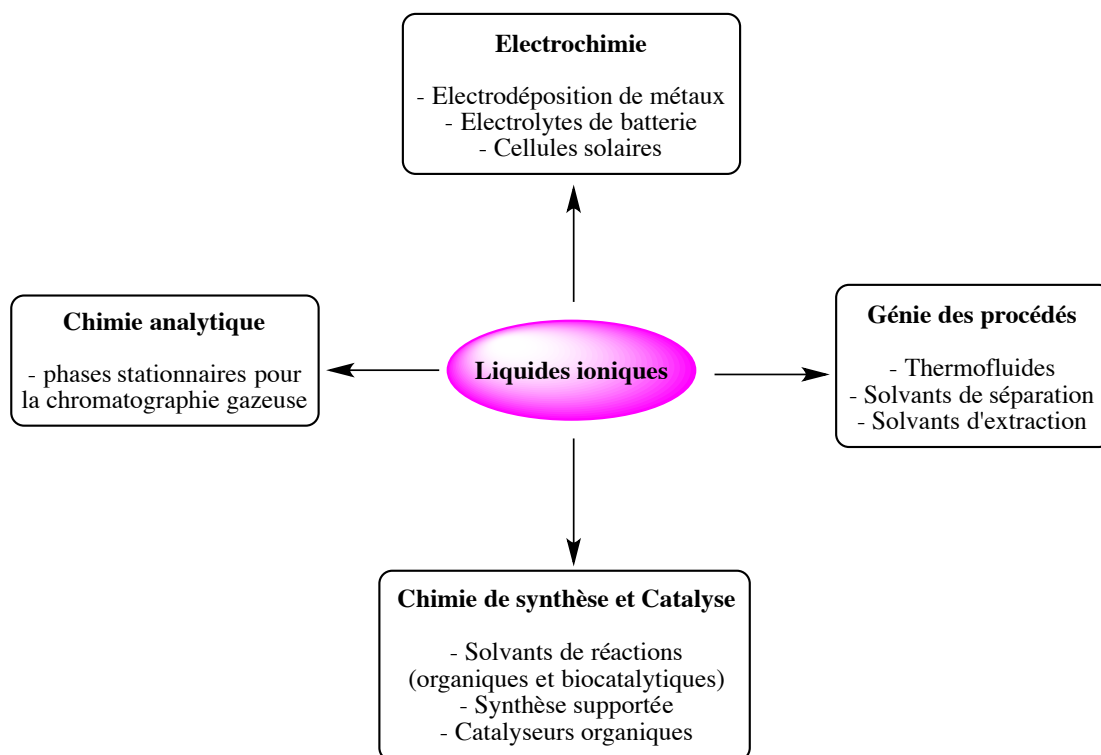
<sup>16</sup> C. E. Song, *Chem. Comm.* **2004**, 1033-1043.

<sup>17</sup> T. Predel, E. Schlücker, P. Wasserscheid, D. Gerhard, W. Arlt, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, 30, 1475-1480.

<sup>18</sup> P. Wasserscheid, A. Jess, *Green Chem.* **2004**, 6, 316-322.

<sup>19</sup> R. Kawano, H. Matsui, C. Matsuyama, A. Sato, M. A. B. H. Susan, N. Tanabe, M. Watanabe, *J. Photochem. Photobiol. A* **2004**, 164, 87-92.

<sup>20</sup> M. Koel, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2005**, 35, 177-192.



**Figure 4 : Applications des liquides ioniques**

## **II. Conclusion**

L'utilisation des liquides ioniques s'est notablement accrue depuis une dizaine d'années. Cet engouement de la communauté scientifique pour ces composés s'explique par leur potentiel en "chimie verte", principalement dû à leur faible tension de vapeur. Beaucoup d'exemples rapportés dans la littérature montrent l'utilité des LI en synthèse organique, notamment dans l'augmentation des rendements chimiques, dans l'amélioration de la chimio-, régio- et stéréosélectivité ou encore dans le recyclage des catalyseurs. Les scientifiques ont fait des liquides ioniques des solvants de choix pour la plupart des réactions organiques.

Depuis quelques années, les recherches se concentrent sur la synthèse de liquides ioniques chiraux (LIC) et leurs applications. En effet, l'utilisation d'un liquide ionique comme inducteur chiral permettrait de faire de la synthèse organique asymétrique en s'affranchissant d'auxiliaires ou de catalyseurs chiraux. Ce concept est attractif dans le domaine de la chimie éco-compatible.

## B. Les liquides ioniques chiraux (LIC)

La particularité des liquides ioniques est qu'ils présentent une importante organisation et structuration interne grâce à la formation de liaisons hydrogène entre les anions et les cations.<sup>21</sup> Ces nouveaux milieux sont propices à un transfert de chiralité. Les liquides ioniques chiraux sont devenus une réelle alternative en synthèse et en catalyse asymétrique.

Dans cette partie, nous avons choisi de présenter uniquement la synthèse de liquides ioniques chiraux à partir d'acides aminés naturels.

### I. Synthèse des liquides ioniques chiraux à base d'acides aminés naturels

Les acides aminés naturels et leurs dérivés apportent la source de chiralité naturelle la plus abondante. Ils peuvent former des précurseurs efficaces pour la préparation de composés chiraux. Quatre stratégies sont envisagées pour la synthèse de liquides ioniques chiraux à partir d'acides aminés (Schéma 4).

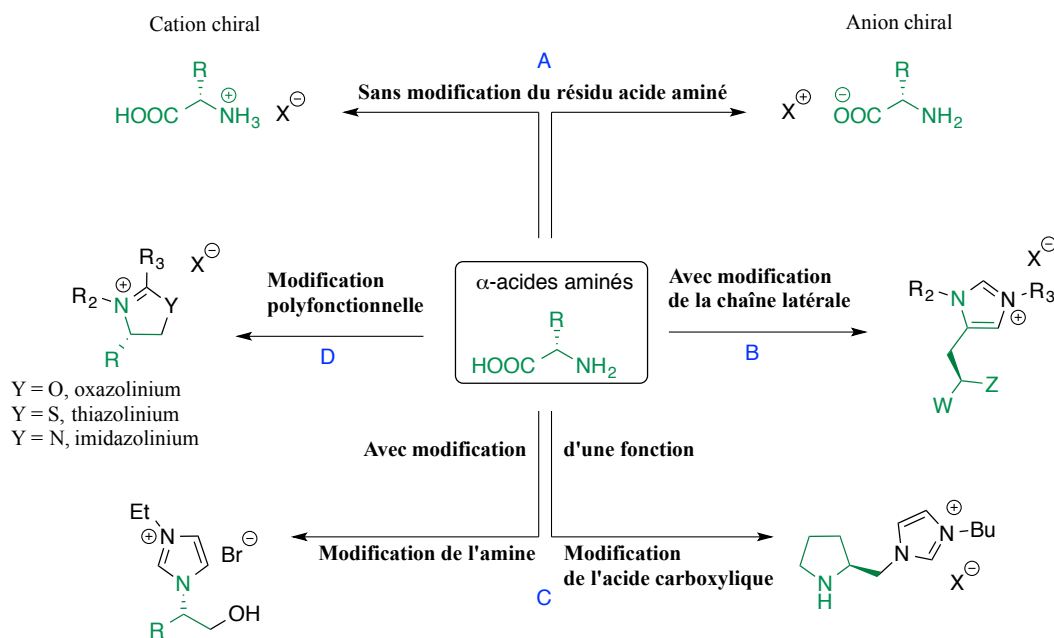


Schéma 4

Ils peuvent être construits :

- sans modification du squelette de l'acide aminé (A)

<sup>21</sup> J. Dupont, P. A. Z. Suarez, R. F. De Souza, R. A. Burrow, J.-P. Kintzinger, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2377-2381.

- avec modification de la chaîne latérale et conservation d'une partie de l'acide aminé (B)
- avec transformation de l'une des deux fonctions amine ou carboxyle (C)
- modification polyfonctionnelle des deux fonctions amine ou carboxyle (D)

### 1. Sans modification du squelette de l'acide aminé

Les acides aminés peuvent être utilisés directement pour synthétiser des anions ou des cations chiraux par déprotonation de la fonction carboxylique ou par protonation de l'amine en présence d'une base ou d'un acide de Brønsted respectivement. Les propriétés requises pour les liquides ioniques chiraux, comme la viscosité ou encore le point de fusion, peuvent être ajustées selon le choix de l'acide ou de la base organique ou inorganique par protection des autres fonctions présentes dans le dérivé de l'acide aminé.

#### Anion chiral

Le premier exemple d'un liquide ionique pour lequel la chiralité est portée par l'anion a été rapporté par Seddon en 1999. Pour celui-ci, la chiralité est apportée par l'anion lactate.<sup>22</sup>

Le LIC est obtenu après un échange d'anions entre le [bmim][Cl] et le (S)-2-hydroxypropionate de sodium qui est commercialement disponible (Schéma 5).

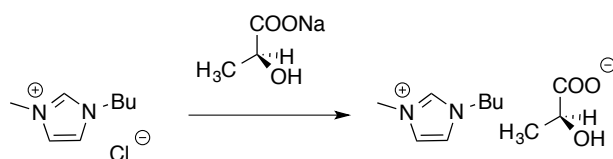


Schéma 5

Depuis, l'équipe de Ohno a synthétisé une librairie de liquides ioniques chiraux qui présentent un anion chiral. Ils sont préparés par couplage entre l'hydroxyde de 1-éthyl-3-méthylimidazolium et des acides aminés naturels (Schéma 6).<sup>23</sup>

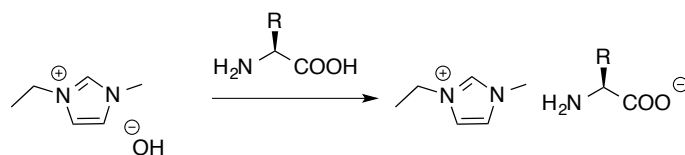


Schéma 6

<sup>22</sup> M. J. Earle, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Green Chem.* **1999**, *1*, 23-25.

<sup>23</sup> K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2398-2399.



L'utilisation d'un hydroxyde d'imidazolium permet d'obtenir directement le LIC par neutralisation de la fonction acide carboxylique sans avoir recours à des sels métalliques. Ces LIC sont des liquides visqueux à température ambiante et présentent des températures de transition vitreuse  $T_g$  allant de  $-57\text{ }^\circ\text{C}$  à  $6\text{ }^\circ\text{C}$  selon la nature de l'acide aminé employé.

Des sels de phosphonium chiraux ont notamment été synthétisés à partir de la L-alanine et de l'hydroxyde de tétrabutylphosphonium [TBP][OH]. Ce liquide ionique [TBP][ala] présente une température de transition vitreuse  $T_g$  plus faible que son homologue imidazolium [emim][ala] et de manière générale ces sels de phosphonium sont plus thermiquement stables ( $300\text{ }^\circ\text{C}$ ) (Schéma 7).

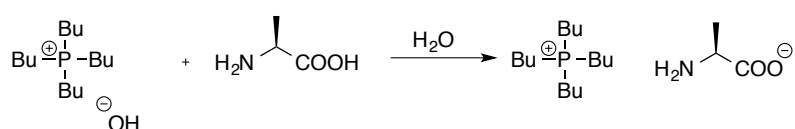


Schéma 7

D'autres liquides ioniques dérivés de la L-proline ont été synthétisés selon la même méthode par l'équipe de Han (Schéma 8).<sup>24</sup>

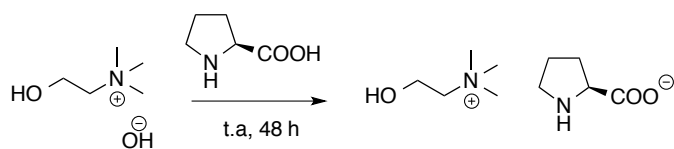


Schéma 8

Le chlorure de choline est dans un premier temps transformé en hydroxyde de choline par une résine échangeuse d'anion. La solution aqueuse obtenue est neutralisée avec la L-proline qui permet de générer le liquide ionique chiral [choline][pro] qui est une huile à température ambiante. Ce LIC possédant une température de décomposition de  $159,7\text{ }^\circ\text{C}$  a été testé comme catalyseur dans la réaction d'aldolisation entre l'acétone et le para-nitrobenzaldéhyde.

#### ✚ Cation chiral

Le groupe de Kou a synthétisé une librairie de liquides ioniques chiraux dérivés d'acides aminés naturels par une réaction économique en atome.<sup>25</sup> La protonation par un acide fort (HCl, HNO<sub>3</sub>, HBF<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) des acides aminés conduit à la formation des structures ioniques correspondantes (Schéma 9).

<sup>24</sup> S. Hu, T. Jiang, Z. Zhang, A. Zhu, B. Han, J. Song, Y. Xie, W. Li, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5613-5617.

<sup>25</sup> G.-h. Tao, L. He, N. Sun, Y. Kou, *Chem. Comm.* **2005**, 3562-3564.

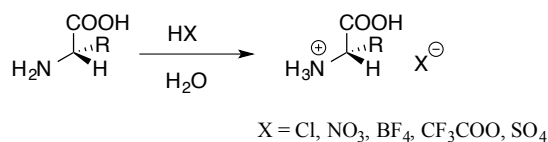


Schéma 9

Ces liquides ioniques présentent des stabilités thermiques comprises entre 160 °C et 240 °C et la plupart possède des points de fusion élevés en raison de fortes liaisons hydrogène dues à la présence de l'acide carboxylique.

## 2. Modification de la chaîne latérale et conservation d'une partie de l'acide aminé

Bien que la réaction directe avec un acide ou une base est la voie la plus rapide et la plus simple pour obtenir des liquides ioniques chiraux à partir des acides aminés, ces sels sont sensibles aux conditions de pH.

Le groupe de Plaquevent a réalisé la synthèse d'une nouvelle famille de liquides ioniques chiraux à base d'un acide aminé naturel, l'histidine.<sup>26</sup> En effet, celui-ci présente l'avantage de posséder un cycle imidazole. Ainsi, dans ce cas-là, les fonctions carboxylique et amine sont conservées sous la forme protégée ce qui permet de réaliser des modifications fonctionnelles (Schéma 10).

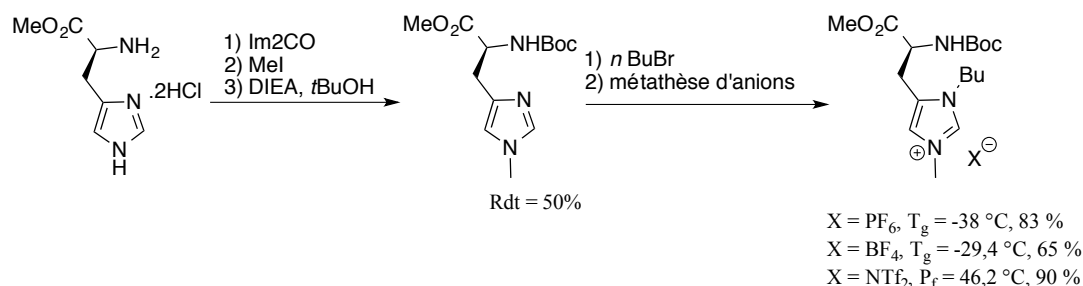


Schéma 10

La protection simultanée des deux atomes d'azote *via* une urée cyclique, suivie d'une alkylation et d'une ouverture de l'urée par le *tert*-butanol génère le dérivé de l'histidine qui est alkylé en position 1. Puis cet intermédiaire est alkylé sélectivement en position 3 du cycle. Le liquide ionique chiral obtenu après métathèse d'anion est liquide et présente un faible point de fusion.

<sup>26</sup> F. Guillen, D. Brégeon, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1245-1248.

### 3. Modification d'une fonction de l'acide aminé

Dans le but d'accéder à une diversité structurale des liquides ioniques, il est possible d'utiliser la fonction amine ou la fonction carboxyle comme précurseur pour construire la partie anionique ou cationique du sel.

#### ✚ Transformation du groupe carboxyle

Le groupe de Cheng a préparé des liquides ioniques chiraux d'imidazolium à base de pyrrolidine à partir de la *L*-proline.<sup>27</sup> La réduction avec  $\text{LiAlH}_4$  dans le tétrahydrofurane suivie d'une protection par un groupement Boc en conditions basiques et la tosylation dans la pyridine donnent lieu au tosylate avec un rendement de 68 %. La *N*-alkylation conduit à la formation du produit attendu avec un rendement de 83 %. Les liquides ioniques chiraux d'imidazolium à base de pyrrolidine ont été obtenus par la *N*-alkylation avec le bromure de butyle, suivie d'une métathèse d'anions par  $\text{NaPF}_6$  ou  $\text{NaBF}_4$  et de la déprotection (Schéma 11).

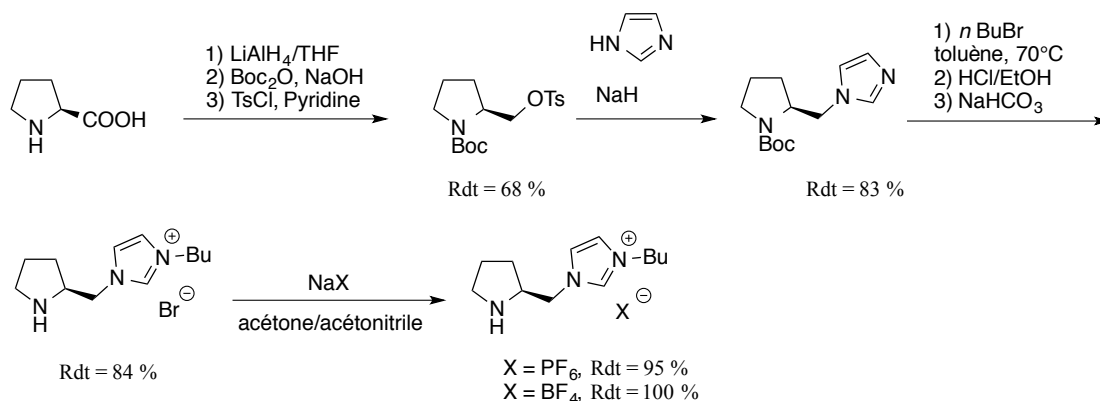
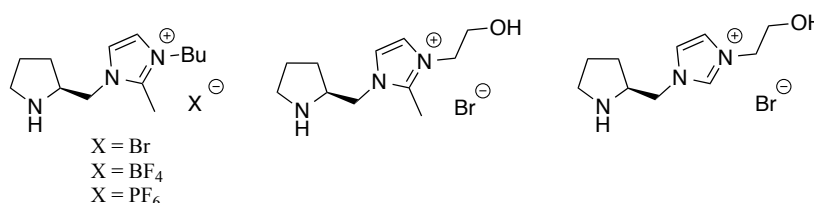


Schéma 11

Des méthodes similaires ont été appliquées pour synthétiser des sels à base de pyrrolidine possédant un noyau imidazolium modifié en utilisant le 2-méthylimidazole et/ou le bromoéthanol (Schéma 12).



<sup>27</sup> S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093-3097.

Schéma 12

La plupart de ces liquides ioniques sont visqueux et liquides à température ambiante. Ils sont partiellement solubles avec les solvants polaires (chloroforme, dichlorométhane, méthanol) et insolubles dans l'éther, dans l'acétate d'éthyle et l'hexane.

 Transformation du groupe amine

Le groupe de Li et Headley a mis au point la synthèse de sels d'imidazolium dont la chaîne latérale est modifiée en C2. Ils sont préparés par réaction entre le *N*-méthyl-2-imidazolecarboxaldéhyde et différents alcools chiraux.<sup>28</sup> L'imine intermédiaire est réduite par le borohydrure de sodium suivie d'une alkylation par le bromobutane pour conduire aux sels d'imidazolium. Les sels sont ensuite transformés en liquides ioniques par métathèse (Schéma 13). La fonction hydroxyle d'aminoalcools, lorsqu'elle est traitée par le chlorure de tosyloxy, conduit à la formation d'un intermédiaire tosylate qui est cyclisé pour donner des tosylates d'imidazolium. L'échange de l'anion tosylate par traitement avec  $(CF_3SO_2)_2NLi$  dans l'eau conduit à la formation des liquides ioniques à température ambiante. En revanche, un traitement avec  $KPF_6$  donne des sels avec des hauts points de fusion.

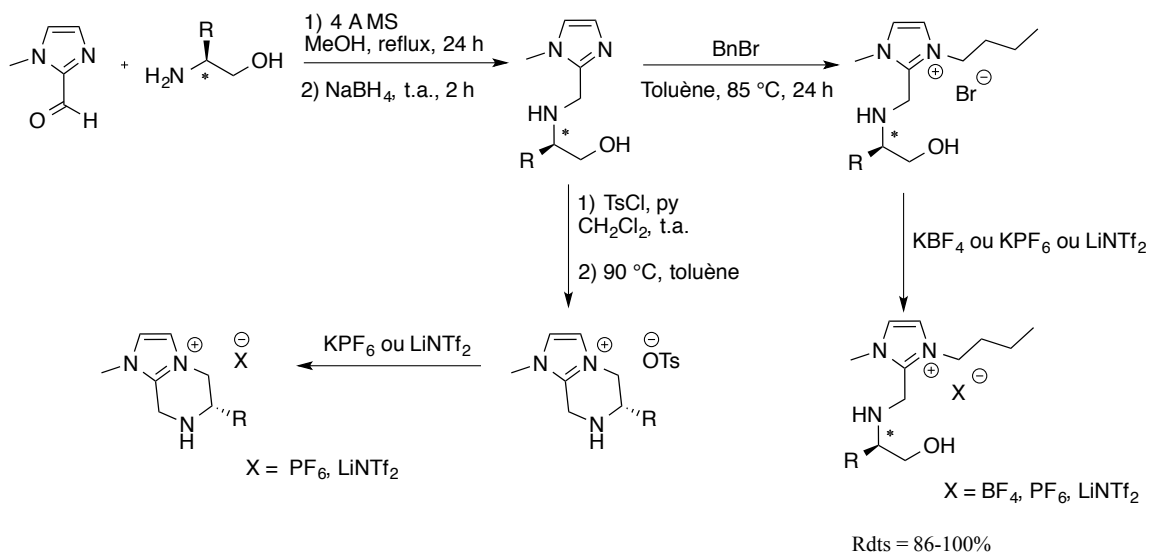


Schéma 13

#### 4. Modification des deux fonctions

<sup>28</sup> B. Ni, A. D. Headley, G. Li, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10600-10602.

La dernière méthode pour former des liquides ioniques chiraux à partir d'acides aminés naturels est d'utiliser la fonction amine et la fonction carboxyle pour construire la partie cationique. Plusieurs groupes ont choisi cette stratégie pour synthétiser des sels possédant un cation imidazolium, oxazolium ou thiazolium. Le principe est le même pour les trois cations : les deux fonctions de l'acide aminé sont engagées dans plusieurs réactions pour former des hétérocycles à 5 chaînons, hydrogénés en position 4 et 5. L'alkylation du cycle suivie de la métathèse permet de générer les liquides ioniques chiraux souhaités (Schéma 14).

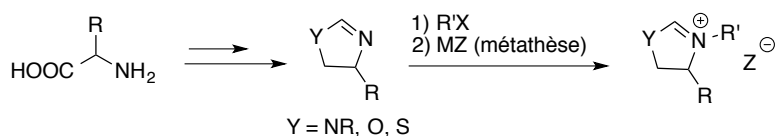


Schéma 14

En 2002, Wasserscheid a décrit la synthèse de liquides ioniques chiraux comprenant un cation oxazolium. Ceux-ci sont préparés en quatre étapes à partir d'un acide aminé naturel, la L-valine (Schéma 15).<sup>29</sup>

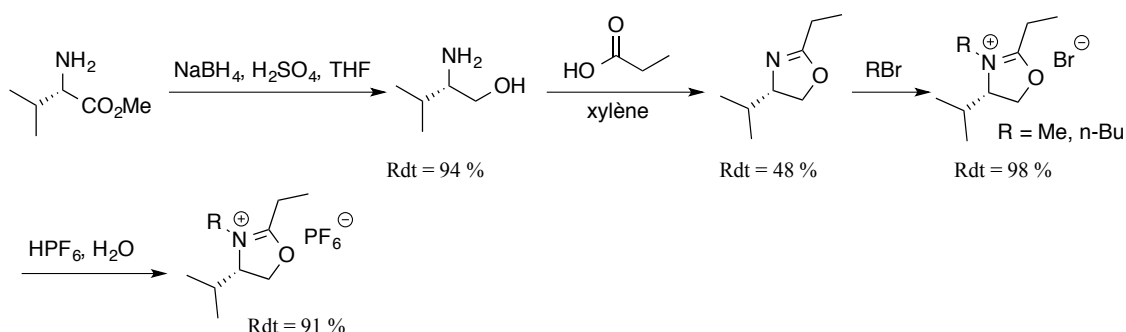


Schéma 15

En 2003, le groupe de Bao a rapporté la synthèse en quatre étapes des premiers liquides ioniques chiraux comportant un cation imidazolium, dérivés d'acides aminés naturels (L-leucine, L-alanine et L-valine) (Schéma 16).<sup>30</sup>

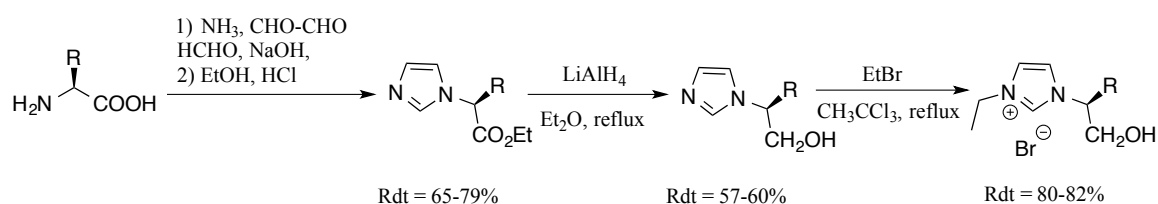


Schéma 16

<sup>29</sup> P. Wasserscheid, A. Bosmann, C. Bolm, *Chem. Comm.* **2002**, 200-201.

<sup>30</sup> W. Bao, Z. Wang, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 591-593.

Ces LIC sont miscibles avec l'eau et les solvants polaires (méthanol, acétone) mais insolubles dans les solvants peu polaires (diéthyléther, trichloroéthane etc). De plus, ils montrent une bonne stabilité thermique (jusqu'à 180 °C) et possèdent des points de fusion compris entre 5 °C et 16 °C.

Les sels chiraux d'imidazolium sont préparés en 5 étapes par l'équipe de Guillemin et de Mauduit à partir de *N*-Boc-*L*-valine (Schéma 17).<sup>31</sup>

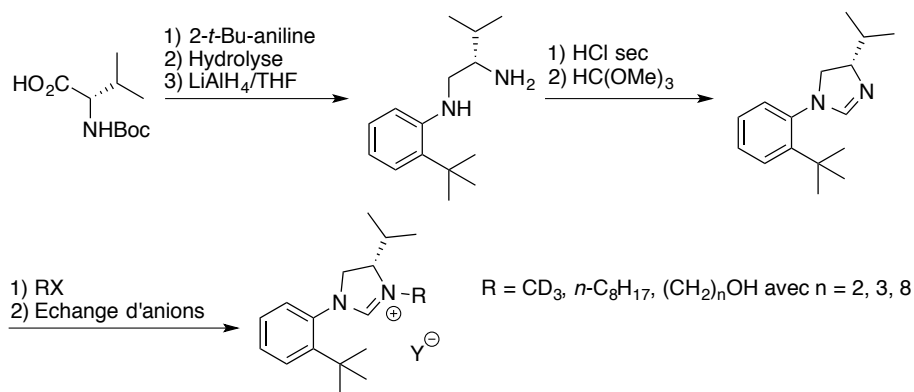


Schéma 17

La première étape est le couplage de l'acide aminé protégé avec la *tert*-butylaniline, suivie de la déprotection en conditions acides du groupement Boc. La réduction de la fonction amide conduit à la formation de la diamine correspondante. Celle-ci est chlorhydratée et réagit avec l'orthoformiate de triéthyle pour générer l'imidazoline. Les liquides ioniques chiraux d'imidazolium sont ensuite synthétisés après alkylation avec des halogénoalcane et métathèse d'anions.

## II. Applications des liquides ioniques chiraux en catalyse asymétrique

L'induction asymétrique promue par le solvant est une approche intéressante pour la synthèse de molécules énantiomériquement enrichies ou pures. Depuis l'apparition des liquides ioniques, solvants peu nocifs pour l'environnement et dotés d'une modularité illimitée, la communauté scientifique s'est penchée à explorer cette nouvelle approche. En effet, certains groupes se sont intéressés à l'utilisation des liquides ioniques chiraux comme solvant et/ou catalyseur pour la synthèse et la catalyse asymétrique.

Dans cette partie, nous présenterons leurs applications selon le type de réaction. Les liquides ioniques chiraux ont fait leurs preuves dans de nombreuses synthèses et catalyses

<sup>31</sup> H. Clavier, L. Boulanger, N. Audic, L. Toupet, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Comm.* **2004**, 1224-1225.

asymétriques mais nous avons choisi d'en présenter trois : la réaction de Baylis-Hillman, la réaction de Diels-Alder et l'addition de Michael.

### 1. Réaction Baylis-Hillman asymétrique

La réaction de Baylis-Hillman fait partie des nombreuses réactions qui permettent la formation de liaison carbone-carbone. Cette réaction respecte parfaitement le concept d'économie d'atomes et conduit à la formation de molécules fonctionnalisées. Elle est basée sur une séquence d'addition de Michael-aldolisation entre un composé éthylénique appauvri en électron et un composé carbonyle (ou dérivé). Elle est catalysée par une base de Lewis (amine ou phosphine tertiaire) ou par un acide de Lewis (Schéma 18).

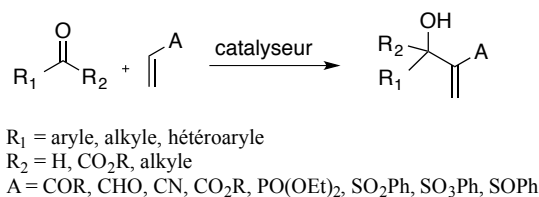


Schéma 18

Le premier exemple de l'utilisation de liquides ioniques chiraux dans la réaction de Baylis-Hillman asymétrique a été rapporté par le groupe de Vo-Thanh en 2004.<sup>32</sup> Celle-ci met en jeu des aldéhydes aromatiques et l'acrylate de méthyle en présence d'un liquide ionique chiral et d'un catalyseur, le DABCO. De bons rendements et des excès énantiomériques modérés allant de 20 à 44 % sont obtenus (Schéma 19).

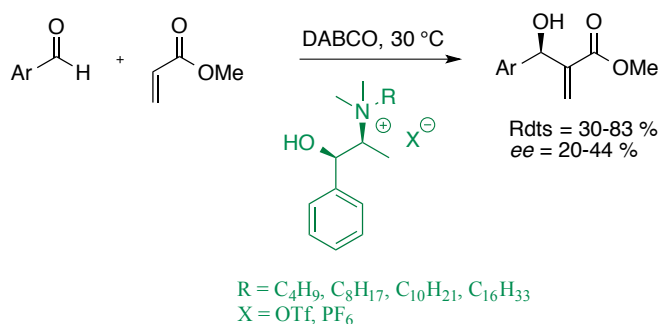


Schéma 19

Le liquide ionique peut être réutilisé sans perte d'efficacité après recyclage. Ces résultats restent toutefois modestes mais cette étude a permis une meilleure compréhension dans le transfert de chiralité. Les auteurs ont montré que la clé pour effectuer le transfert de chiralité était la formation de la liaison hydrogène du groupement hydroxyle présent sur le squelette du

<sup>32</sup> B. Pégot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6425-6428.

LI et les interactions électrostatiques entre le cation ammonium et les intermédiaires de la réaction.

La nécessité de liaisons hydrogène dans le transfert de chiralité a été confirmée par la suite par l'équipe de Leitner lorsqu'ils ont utilisé des liquides ioniques chiraux à anion borate à base d'acide L-(-)-malique pour la réaction d'*aza*-Baylis-Hillman (Schéma 20)<sup>33</sup>.

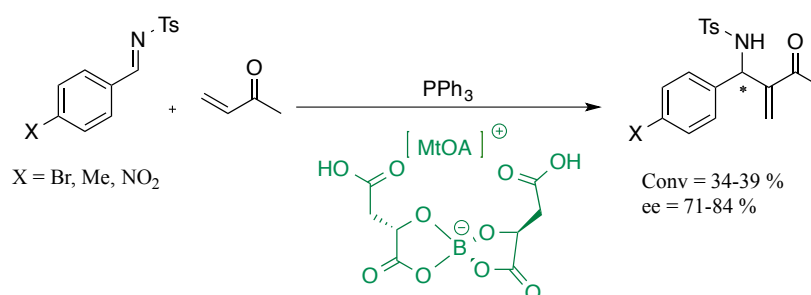


Schéma 20

Selon les auteurs, le liquide ionique permettrait d'établir une interaction bifonctionnelle par son centre acide de l'anion chiral et par l'acide de Brønsted relié à celui-ci, et ainsi stabiliser l'intermédiaire zwitterionique de la réaction. Cette stabilisation bifonctionnelle serait responsable de l'énantiosélectivité observée dans cette réaction d'*aza*-Baylis-Hillman (Schéma 21).

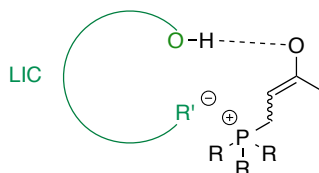


Schéma 21

En 2008, l'équipe de Headley a rapporté les résultats de l'utilisation de liquides ioniques chiraux portant deux centres stéréogènes dans la réaction de Baylis-Hillman asymétrique entre des aldéhydes aromatiques et l'acrylate de méthyle en présence du DABCO.<sup>34</sup> Le meilleur excès énantiomérique obtenu pour cette étude est de 25 % (Schéma 22).

<sup>33</sup> R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689-3692.

<sup>34</sup> S. Garre, E. Parker, B. Ni, A. D. Headley, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3041-3043.



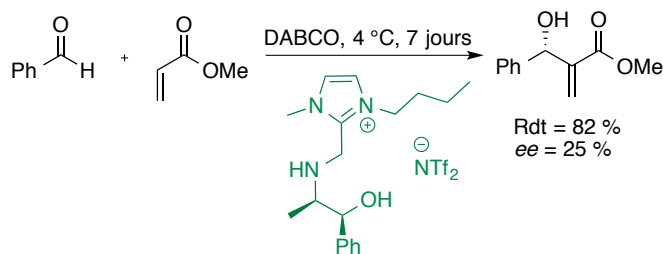


Schéma 22

## 2. Réaction de Diels-Alder asymétrique

La réaction de Diels-Alder est l'une des réactions les plus utilisées pour la formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique. De plus, elle est une réaction économique en atomes. Cependant, elle n'est pas toujours sélective et conduit à la formation d'un mélange d'isomères. L'emploi de liquides ioniques comme solvants et comme catalyseurs de type acide de Lewis dans la réaction de Diels-Alder est une excellente alternative puisqu'ils permettent d'augmenter la vitesse de réaction et d'améliorer la sélectivité.<sup>35</sup> Cet effet est dû à la formation d'une liaison hydrogène entre le cation et le diénophile.<sup>36</sup>

L'étude menée par l'équipe de Vo-Thanh a permis de mettre en évidence le potentiel des liquides ioniques chiraux à base de la (-)-éphédrine comme solvants et catalyseurs dans la réaction d'*aza*-Diels-Alder asymétrique entre des imines chirales et le diène de Danishefsky (Schéma 23).<sup>37</sup>

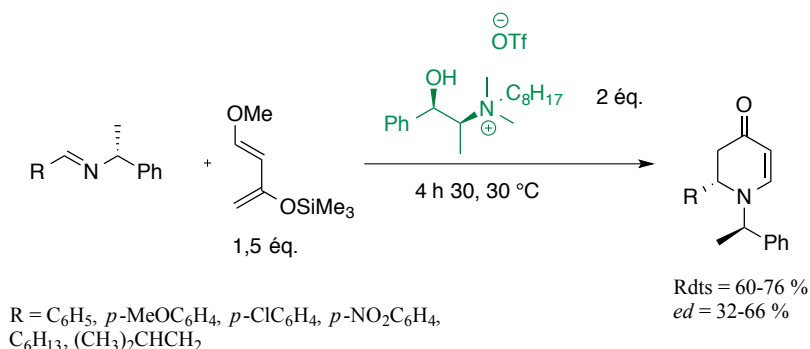


Schéma 23

De bons excès diastéréoisomériques ont été obtenus pour diverses imines à température ambiante, sans solvant organique et sans l'ajout d'acide de Lewis.

<sup>35</sup> I. Meracz, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6465-6468.

<sup>36</sup> A. Aggarwal, N. L. Lancaster, A. R. Sethi, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, *4*, 517-520.

<sup>37</sup> B. Pégot, O. N. Van Buu, D. Gori, G. Vo-Thanh, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 18.

Ces bons résultats en termes d'induction asymétrique sont probablement attribués aux interactions entre le liquide ionique et les substrats (Figure 5).

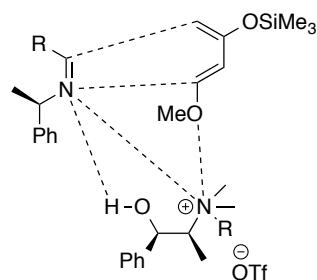


Figure 5 : Mise en évidence des interactions

L'utilisation du liquide ionique [emim][pro] comme catalyseur dans la réaction d'*aza*-Diels-Alder asymétrique dans un seul pot a été développée par le groupe de Wang.<sup>38</sup> Etant donné que la proline et ses dérivés sont d'excellents organocatalyseurs, Wang et ses collaborateurs ont eu l'idée de combiner la proline avec des liquides ioniques afin de promouvoir la réaction d'*aza*-Diels-Alder énantiosélective (Schéma 24).

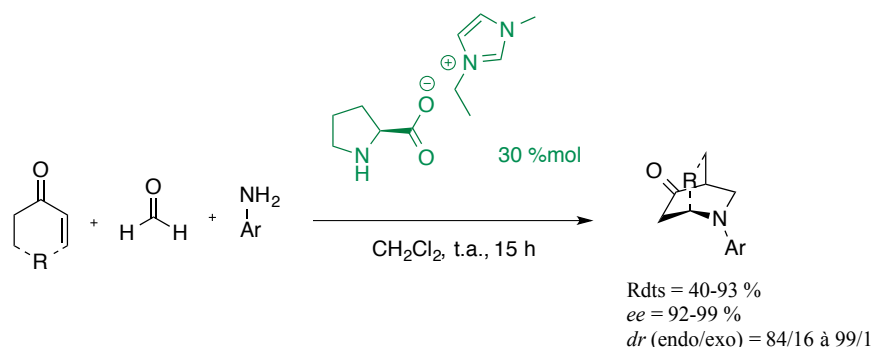


Schéma 24

Cette réaction est induite par l'anion chiral du liquide ionique qui peut élargir le champ d'application des liquides ioniques chiraux en synthèse organique. De plus, le catalyseur peut être réutilisé six fois grâce à une simple extraction.

Récemment, l'équipe de Singh a rapporté la synthèse du catalyseur de MacMillan modifié par un liquide ionique.<sup>39</sup> Dans ce cas-là, le rôle des liquides ioniques est de recycler facilement le catalyseur de MacMillan. Les liquides ioniques constitués d'un cation imidazolium sont reliés au catalyseur de MacMillan par des liaisons covalentes et ils sont supportés sur silice (Figure 6).

<sup>38</sup> X. Zheng, Y. Qian, Y. Wang, *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 567-570.

<sup>39</sup> M. S. Chauhan, P. Kumar, S. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52636-52641.

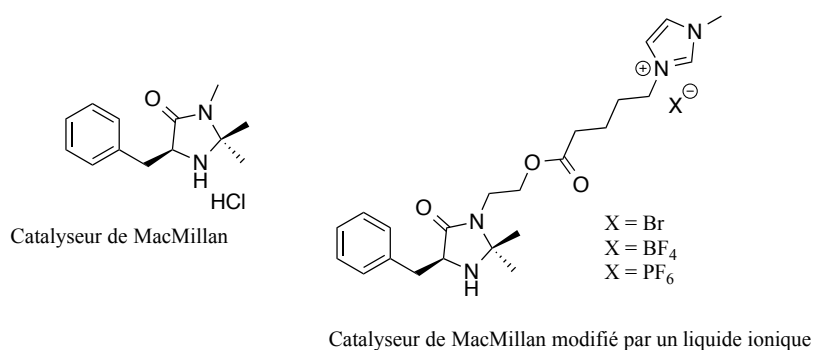


Figure 6 : Catalyseur de MacMillan modifié

Ces liquides ioniques agissent comme catalyseurs en présence d'un co-catalyseur, l'acide trifluoroacétique, pour la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le crotonaldéhyde pour former le produit bicyclique avec des sélectivités et des excès énantiomériques comparables à ceux obtenus avec l'organocatalyseur non modifié de MacMillan (Schéma 25).

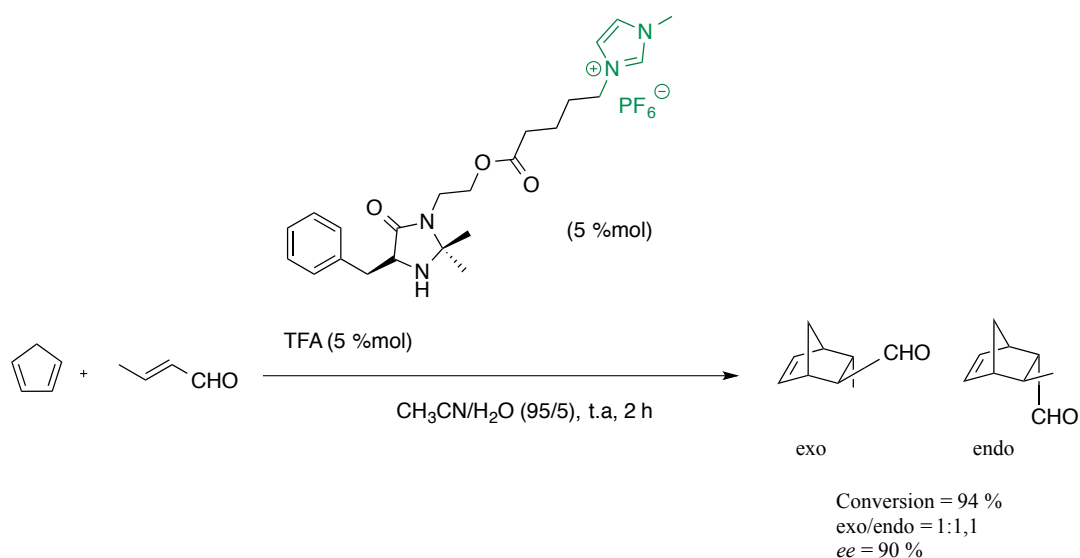


Schéma 25

Ce catalyseur modifié par le liquide ionique peut être recyclé jusqu'à cinq cycles avec une très légère baisse de la conversion mais avec des énantiosélectivités toujours très bonnes comprises entre 90 % et 87 %.

### 3. Réaction d'addition de Michael asymétrique

En 2005, l'équipe de Bao a étudié des liquides ioniques à base de cation mono- et bis imidazolium dans une réaction d'addition de Michael asymétrique du malonate de diéthyle

sur la chalcone.<sup>40</sup> De très bons rendements compris entre 90 % et 96 % sont obtenus en présence du carbonate de potassium comme base et du toluène comme co-solvant. Le contre-ion du liquide ionique a peu d'influence sur le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction, l'ion bromure est celui qui donne les meilleurs résultats. Cependant, les énantiosélectivités obtenues sont faibles (Schéma 26).

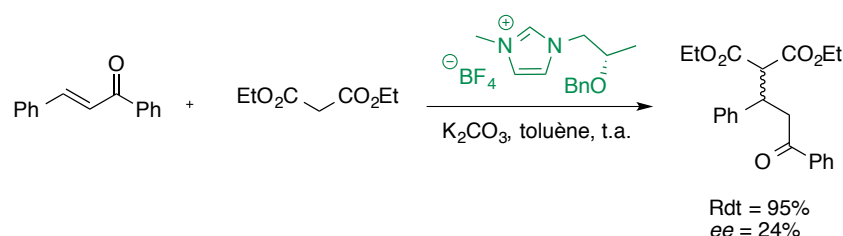


Schéma 26

En revanche, en 2010, cette réaction a été décrite par l'équipe de Vo-Thanh avec des liquides ioniques chiraux ammonium, imidazolium et pyridinium, dérivés de la (-)-éphédrine en l'absence de solvant, sous activation micro-ondes. Des excès énantiomériques à hauteur de 70 % ont été obtenus.<sup>41</sup>

En 2006, l'équipe de Malhotra a étudié une réaction d'addition-1,4 énantiosélective du diéthylzinc sur des énones, catalysée par le cuivre.<sup>42</sup> Le liquide ionique employé est un sel d'oxazolinium dérivé de l' $\alpha$ -pinène. L'induction asymétrique s'avère significative à partir de 25 équivalents de liquide ionique chiral. La température joue aussi un rôle important sur l'énantiosélectivité, ainsi les réactions ont été réalisées à -20 °C. Cependant, l'espèce active qui induit l'énantiosélectivité n'est pas élucidée. Les auteurs proposent que cette induction asymétrique soit due à une coordination du cuivre avec le liquide ionique chiral, créant une poche chirale qui influence la sélectivité du transfert du groupement éthyle du diéthylzinc à l'énone. Cette étude manque toutefois de tests de recyclage. Il est possible que le cuivre soit immobilisé dans le liquide ionique chiral (Schéma 27).

<sup>40</sup> Z. Wang, Q. Wang, Y. Zhang, W. Bao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4657-4660.

<sup>41</sup> T.-K.-T. Truong, G. Vo-Thanh, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5277-5282.

<sup>42</sup> S. V. Malhotra, Y. Wang, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 1032-1035.

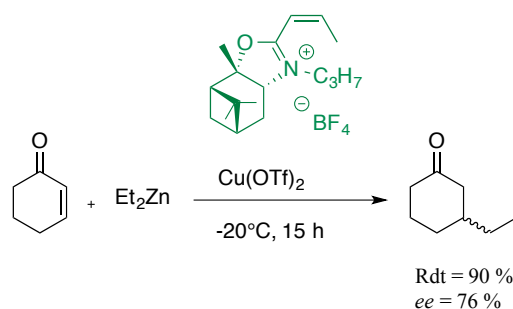


Schéma 27

La même année est apparue une nouvelle classe de liquides ioniques chiraux fonctionnels ou à tâche spécifique possédant dans leur structure, un catalyseur organique. L'équipe de Cheng et Luo s'est ainsi intéressée au motif pyrrolidinique qui catalyse la réaction de Michael et l'a relié au motif imidazolium.<sup>27</sup> Ce nouveau système catalytique s'est révélé être efficace dans la réaction d'addition de Michael entre des cétones et des nitrooléfines comme accepteurs de Michael. D'excellents rendements et énantiosélectivités sont obtenus. Leur meilleur résultat est présenté ci-dessous (Schéma 28).

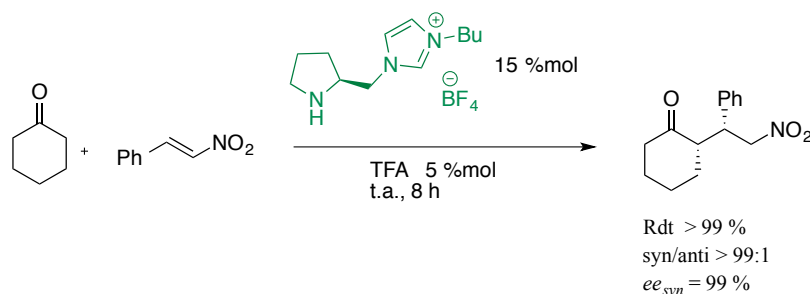


Schéma 28

Ce résultat est comparé à celui obtenu pour la même réaction catalysée par la L-proline (rdt 75 %, *syn/anti* 95/5 et *ee* 75 %) qui demande un temps de réaction plus long (60 h). De même, le catalyseur pyrrolidine-imidazole non ionique s'est avéré moins efficace (rdt 99 %, *syn/anti* 97/3 et *ee* 91 %). La partie ionique du catalyseur améliore donc l'énantiosélectivité et apporte la faculté d'être simplement recyclé par lavage à l'éther. L'étude montre tout de même une perte d'activité du liquide ionique à partir de la troisième utilisation mais d'excellents rendements et sélectivités sont toujours obtenus.

Headley et ses collaborateurs ont publié la même année, la synthèse d'un liquide ionique chiral constitué d'une pyrrolidine, greffé sur un support imidazolium via un groupement fonctionnel sulfonamide (Schéma 29).<sup>43</sup>

<sup>43</sup> B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737-739.

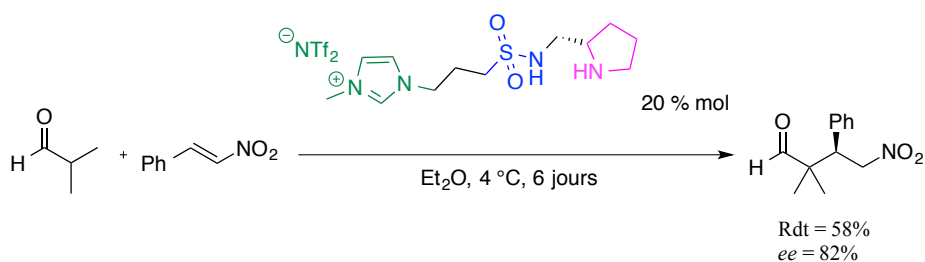


Schéma 29

Ces liquides ioniques chiraux supportés sont capables de catalyser la réaction d'addition de Michael entre des aldéhydes et le nitrostyrène comme accepteur de Michael. Des rendements modérés et de bonnes énantiosélectivités ont été obtenus. De plus, une diastéréosélectivité élevée (*syn/anti* 97:3) a été observée.

Un an plus tard, le même groupe a rapporté une modification des liquides ioniques chiraux organocatalytiques de Luo en remplaçant le cation imidazolium par un motif pyrridinium. Ces séries de liquides ioniques chiraux ont aussi été testées dans la réaction d'addition de Michael asymétrique entre différentes cétones et le nitrostyrène.<sup>44</sup> Des rendements compris entre 74 % et 99 % et des énantiosélectivités allant jusqu'à 99 % ont été obtenus.

Parmi les réactions de Michael organocatalysées, les additions de nucléophiles carbonés sur des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, impliquant la formation d'un ion iminium, permettent la synthèse efficace d'intermédiaires clés pour la préparation de médicaments. Ainsi, ils ont mis au point la synthèse d'un catalyseur qui est constitué d'une unité *trans*-1(*S*),2(*S*)-diaminodiphénylthane modifiée avec le cation 1-méthylimidazolium. En présence de ce catalyseur et d'un co-catalyseur (acide acétique), l'hydroxycoumarine réagit avec des dérivés du benzylidèneacétone ou la cyclohexanone pour former les adduits de Michael avec de bons rendements et une bonne énantiosélectivité (Schéma 30).

<sup>44</sup> B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1249-1252.

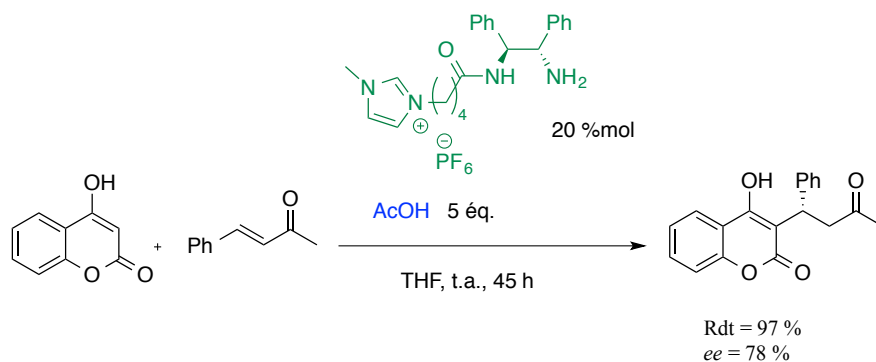


Schéma 30

Le catalyseur est facilement séparé des produits de réaction et peut être réutilisé trois fois. En revanche, une diminution de son activité et une chute de l'énantiosélectivité de la réaction sont observées.

### III. Conclusion

A la fin des années 90, un renouveau de la chimie des solvants chiraux est constaté qui est lié à l'essor d'une nouvelle famille de composés : les liquides ioniques. Ces solvants sont largement étudiés par la communauté scientifique tant pour leurs propriétés inhabituelles que pour leurs applications en chimie éco-compatible. Généralement, les liquides ioniques chiraux sont issus de dérivés du « pool » chiral qui ont fait leurs preuves dans le domaine de la synthèse et catalyse asymétrique.

Cependant, faire fonctionner la réaction et séparer les liquides ioniques des produits d'intérêt reste un défi majeur. La nature ionique inhérente des liquides ioniques et leur viscosité relativement élevée empêchent souvent la distillation du liquide ionique lui-même ou la précipitation du produit. Communément, les produits organiques sont extraits du liquide ionique avec un solvant non polaire comme l'hexane. Mais cette stratégie est produit-dépendant, génère un large flux de déchets organiques et aboutit souvent à une phase liquide ionique contaminée qui peut entraîner le problème d'une élimination coûteuse. Si le recyclage du liquide ionique est possible, il nécessite généralement un lavage à l'eau ou avec des solvants organiques créant des déchets organiques supplémentaires.

## C. Les liquides ioniques (chiraux) réversibles

Le développement de systèmes de solvants recyclables permettant d'effectuer à la fois la réaction et la récupération du produit reste aujourd'hui un enjeu majeur. Le choix du solvant est important pour une transformation chimique réussie mais aussi pour la séparation du produit et les procédés de purification. En effet, il est souvent préférable de faire réagir un réactif polaire avec un réactif apolaire. Dans le cas où les deux réactifs ne sont pas miscibles, il est nécessaire d'utiliser un solvant qui va permettre de solubiliser les deux réactifs pour faciliter la réaction et former le produit attendu. Les solvants aprotiques comme le DMSO et le DMF sont généralement employés, notamment dans le cas d'activation anionique. Cependant, en raison de leurs points d'ébullition élevés, leurs miscibilités à l'eau, l'isolement du produit de réaction est souvent difficile. De plus, ces solvants sont souvent toxiques et il est rare de pouvoir les recycler et les réutiliser.

De nouveaux systèmes de solvants ont été décrits permettant une séparation plus facile du produit et respectueux de l'environnement. Parmi eux, nous trouvons les liquides ioniques, les fluides super-critiques<sup>45</sup>, les liquides sous-critiques et les liquides expansés,<sup>46</sup> les solvants perfluorés.<sup>47</sup>

Les solvants ajustables (« switchable ») sont la seule classe de solvants qui a été développée pour faciliter la réaction et la séparation ultérieure du produit. Ils sont définis comme des solvants dont la réversibilité change brusquement leurs propriétés physiques. Cette caractéristique est la conséquence d'une réaction réversible en réponse à un stimulus externe tel que le réglage de la température et/ou l'addition ou le retrait d'un gaz. Il existe deux catégories de solvants ajustables: la pipérylène sulfone (un solvant dipolaire, aprotique et recyclable)<sup>48</sup> et les liquides ioniques réversibles.

Nous vous présenterons ici seulement les liquides ioniques réversibles.

### I. Définition

Un liquide ionique réversible est un nouveau milieu réactionnel dans lequel un liquide non ionique est transformé en liquide ionique (un sel sous la forme liquide) sous l'effet de l'exposition d'une atmosphère de dioxyde de carbone. Ce processus est réversible, le liquide

---

<sup>45</sup> M. Solinas, J. Jiang, O. Stelzer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2291-2295.

<sup>46</sup> C. A. Eckert, C. L. Liotta, D. Bush, J. S. Brown, J. P. Hallett, *J. Phys. Chem B.* **2004**, *108*, 18108-18118.

<sup>47</sup> M. S. Yu, D. P. Curran, T. Nagashima, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3677-3680.

<sup>48</sup> D. Vinci, M. Donaldson, J. P. Hallett, E. A. John, P. Pollet, C. A. Thomas, J. D. Grilly, P. G. Jessop, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Chem. Comm.* **2007**, 1427-1429.



ionique est reconverti en liquide moléculaire suite à l'application d'un gaz comme l'argon ou le diazote et/ou par chauffage (Figure 7).<sup>49</sup>

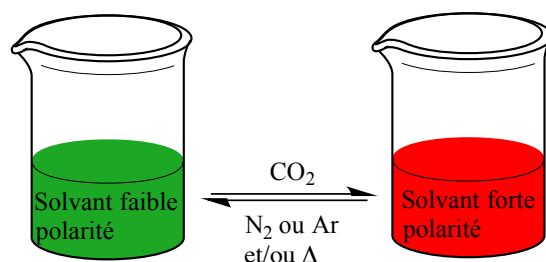


Figure 7 : Transformation du solvant neutre en solvant ionique selon un processus réversible

Cette réaction réversible induit un changement de la nature et des propriétés du solvant. En effet, les liquides ioniques sont souvent visqueux et toujours polaires contrairement aux solvants non ioniques qui ne sont pas visqueux et qui présentent des polarités variables. Cependant, ce phénomène de réversibilité se produit sous conditions très douces.

## II. Synthèses et caractérisations des LI(C)Rev

Plusieurs synthèses de liquides ioniques réversibles ont été décrites dans la littérature: des liquides ioniques réversibles dans le système bi-composant et le système mono-composant. Pour la plupart des exemples que nous allons présenter, les scientifiques ont choisi d'utiliser le dioxyde de carbone comme stimulus externe pour provoquer le changement des propriétés physiques du solvant car c'est un agent bénin et facilement retirable.

### 1. Synthèses

#### Les liquides ioniques réversibles bi-composant

Les groupes Liotta-Eckert-Jessop ont rapporté les premiers exemples de liquides ioniques réversibles dans le système bi-composant.<sup>50,51</sup>

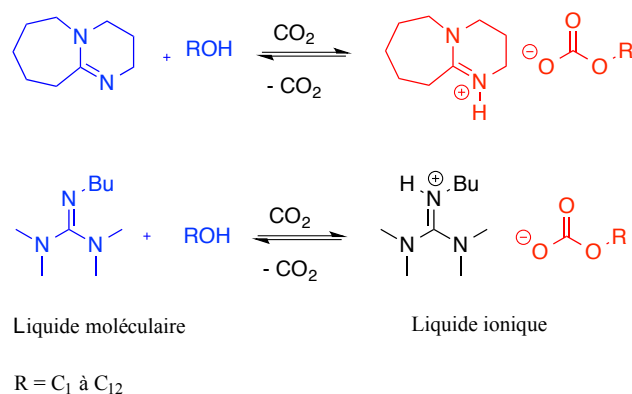
Ils sont basés sur un mélange équimolaire de deux liquides : un alcool neutre et une molécule neutre qui contient au moins un atome d'azote basique: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU) ou la *N, N, N', N'*-tétraméthyl-*N''*-butylguanidine (TMBG) (Schéma 31).

<sup>49</sup> L. Phan, J. R. Andreatta, L. K. Horvey, C. F. Edie, A.-L. Luco, A. Mirchandani, D. J. Darensbourg, P. G. Jessop, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 127-132.

<sup>50</sup> P. G. Jessop, D. J. Heldebrant, X. Li, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Nature* **2005**, *436*, 1102-1102.

<sup>51</sup> L. Phan, D. Chiu, D. J. Heldebrant, H. Huttenhower, E. John, X. Li, P. Pollet, R. Wang, C. A. Eckert, C. L. Liotta, P. G. Jessop, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 539-545.

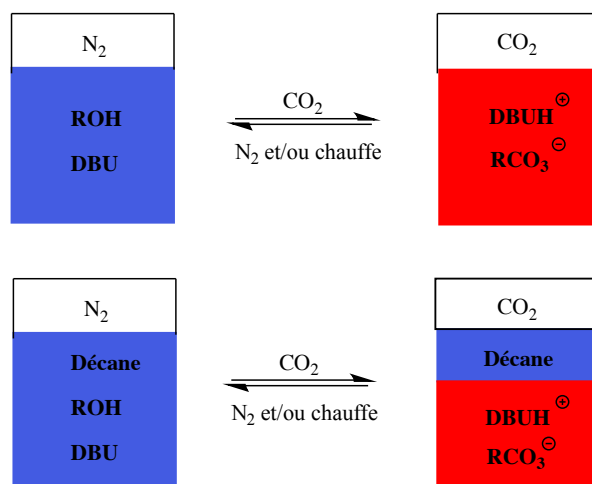
*-Chapitre 1: Généralités sur les liquides ioniques-*



**Schéma 31**

Expérimentalement, ces liquides ioniques réversibles sont préparés en faisant buller du CO<sub>2</sub> directement dans les solutions équimolaires d'alcool et d'amine (2 bulles de CO<sub>2</sub> par seconde pendant 1 h). Lorsque l'alcool, sous sa forme liquide moléculaire, est exposé à du dioxyde de carbone, il se forme intermédiairement un acide carbonique qui transfère ensuite son proton à l'azote basique pour former un liquide ionique. Ce processus est réversible, il est possible de retrouver l'alcool et la base sous leur forme liquide moléculaire en appliquant un gaz inerte et/ou en chauffant légèrement à 60 °C. La réaction est exothermique et une augmentation accrue de la viscosité est observée.

Le changement de polarité entre le liquide ionique et le liquide moléculaire est illustré par la miscibilité du solvant apolaire, le décane, avec le mélange alcool/DBU sous azote. Cependant, le décane devient immiscible avec le mélange devenu polaire en présence de CO<sub>2</sub>. De nouveau, sous azote et/ou en chauffant légèrement, le processus est réversible. L'azote et le dioxyde de carbone à 1 bar peuvent être utilisés comme déclencheurs de miscibilité ou d'immiscibilité respectifs (Figure 8).<sup>50</sup>



**Figure 8 : Mise en évidence de la différence de polarité entre le liquide moléculaire et sa forme ionique**

La plupart des liquides ioniques [DBUH][ROCO<sub>2</sub>] ne sont pas miscibles avec les solvants apolaires sauf celui formé à partir d'un mélange équimolaire de DBU/décaneol qui lui est miscible avec l'hexane. Les liquides ioniques réversibles constitués d'une TMBG sont généralement plus miscibles avec des solvants peu polaires car ils sont moins polaires que leurs analogues basés sur la DBU. L'exception est le liquide ionique [TMBGH][CH<sub>3</sub>OCO<sub>2</sub>] qui n'est pas miscible avec les solvants apolaires.

Les sels préparés à partir d'un mélange équimolaire de DBU et d'éthanol ou de méthanol sont solides à température ambiante. En revanche, ceux formés à partir d'un mélange équimolaire de DBU et propan-1-ol, butan-1-ol, hexan-1-ol, octan-1-ol ou décane-1-ol sont des liquides visqueux à température ambiante. Les sels formés à partir du mélange équimolaire de TMBG et de méthanol, butan-1-ol, hexan-1-ol, octan-1-ol ou dodécane-1-ol sont aussi des liquides visqueux à température ambiante. Le choix de l'alcool est crucial car tous les liquides ioniques réversibles ne sont pas de bons candidats pour des solvants astucieux.

En 2007, l'équipe de Weiss a exploré la réaction d'amines primaires et secondaires avec CO<sub>2</sub> pour obtenir des carbamates d'ammonium.<sup>52</sup> Les nombreuses combinaisons d'amidine et d'amines peuvent être transformées à température ambiante en liquides ioniques selon un processus réversible. Les auteurs ont choisi de travailler préférentiellement avec des amines primaires car elles réagissent plus rapidement avec CO<sub>2</sub> que les amines secondaires (Schéma 32).

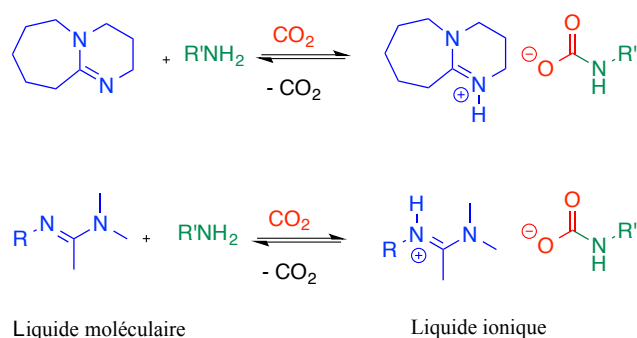


Schéma 32

Weiss et ses collaborateurs ont ensuite décrit une nouvelle classe de liquides ioniques chiraux réversibles et qui peuvent être synthétisés et modifiés facilement.<sup>53</sup> Ils sont constitués d'un mélange équimolaire d'une amidine (*N'*-alkyl-*N,N*-diméthylacétamidine) et d'un ester dérivé d'un acide aminé naturel. Sous atmosphère de CO<sub>2</sub>, il y a formation du liquide ionique qui est

<sup>52</sup> T. Yamada, P. J. Lukac, M. George, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 967-969.

<sup>53</sup> T. Yamada, P. J. Lukac, T. Yu, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 4761-4768.

reconverti en liquide moléculaire lorsque de l'azote est bullé directement dans la solution (Schéma 33).

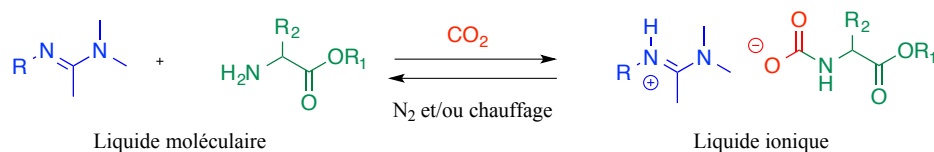


Schéma 33

Il est à noter que ces nouveaux liquides ioniques chiraux n'ont pas besoin d'être préparés et manipulés dans des conditions spécialement anhydres.

La même équipe a poursuivi ses travaux et a décrit, en 2008, les propriétés physico-chimiques de nouveaux liquides ioniques chiraux réversibles qui sont facilement synthétisés à partir d'un mélange équimolaire d'amidines et d'amino-alcools chiraux par réaction réversible avec CO<sub>2</sub> (Schéma 34).<sup>54</sup>

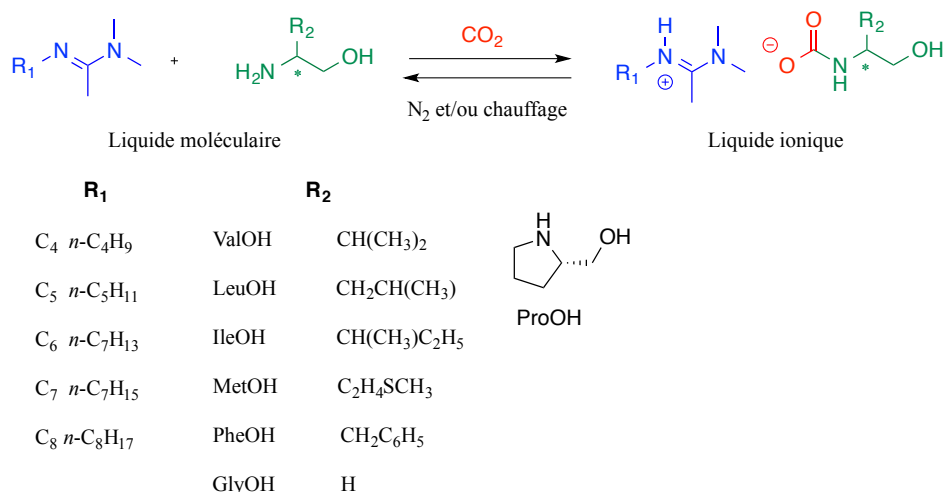


Schéma 34

Les alcools chiraux sont obtenus en une seule étape par réduction des acides aminés naturels. Ces nouveaux liquides ioniques réversibles sont stables indéfiniment sous atmosphère de CO<sub>2</sub> et sont liquides à -20 °C. Ils sont reconvertis en liquides moléculaires par application d'un gaz inerte (N<sub>2</sub>) ou plus rapidement, à des températures légèrement élevées (50 °C). La plupart de ces liquides ioniques réversibles sont insolubles dans les solvants peu polaires (heptane, toluène et éther) et solubles dans le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle. En revanche, ceux synthétisés à partir de l'amino-alcool (PheOH) sont partiellement solubles, voire insolubles dans le dichlorométhane et dans l'acétate d'éthyle.

<sup>54</sup> T. Yu, T. Yamada, G. C. Gaviola, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 5337-5344.

Tous les amino-alcools apportent un centre chiral et donc potentiellement une fonctionnalité utile pour de futures applications. De surcroît, ces nouveaux systèmes de liquides ioniques réversibles sont moins sensibles à l'eau que ceux déjà rapportés. Ainsi, les expériences ne doivent pas être réalisées dans des conditions scrupuleusement anhydres. De plus, les constituants de ces liquides ioniques réversibles sont biodégradables et possèdent une faible toxicité. Ces nouveaux solvants sont donc prometteurs pour des applications éco-compatibles.

Quelques années plus tard, d'autres stratégies de synthèses de liquides ioniques réversibles ont été envisagées dans le but d'augmenter leurs limites de température. En 2010, de nouveau, le groupe de Weiss a rapporté la formation de liquides ioniques sous atmosphère de CS<sub>2</sub> à la place de CO<sub>2</sub>. Différentes amidines réagissent avec des amines primaires en présence de CS<sub>2</sub> pour former des liquides ioniques sous la forme de dithiocarbamates d'amidinium. Ils sont facilement accessibles puisqu'ils peuvent être préparés dans un seul pot en mélangeant les trois composés : l'amidine, l'amine et CS<sub>2</sub> (Schéma 35).<sup>55</sup>

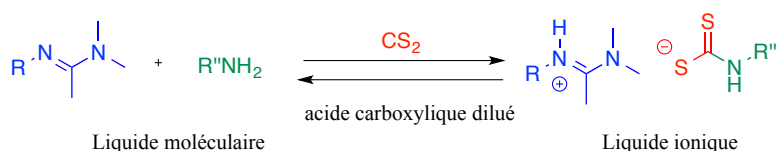


Schéma 35

Ces liquides ioniques sont plus stables thermiquement (jusqu'à 80 °C à l'air) que leurs analogues, les carbamates d'amidinium (50 °C sous atmosphère de CO<sub>2</sub>). Le problème de ces nouveaux sels est qu'ils ne sont pas réversibles thermiquement. Ils ne perdent pas une molécule de CS<sub>2</sub> lorsqu'ils sont chauffés à une température supérieure à leur température de décomposition. Ils subissent des modifications structurales qui les conduisent à la formation de divers produits comme des thiourées et des thioformamides.<sup>56</sup> Cependant, la perte de d'une molécule de CS<sub>2</sub> peut être atteinte à température ambiante par l'addition d'une petite quantité d'une solution aqueuse d'un acide carboxylique dilué.<sup>57</sup>

#### Les liquides ioniques réversibles mono-composant

<sup>55</sup> T. Yu, T. Yamada, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 5492-5499.

<sup>56</sup> R. Custelcean, M. G. Gorbunova, P. V. Bonnesen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1459-1466.

<sup>57</sup> T. Yu, K. Wakuda, D. L. Blair, R. G. Weiss, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11546-11553.



Les avantages et les inconvénients des deux systèmes décrits précédemment sont regroupés dans le Tableau 1. Contrairement aux systèmes mono-composant, les systèmes bi-composants sont complexes car ils doivent maintenir le mélange de deux liquides moléculaires dans des conditions stœchiométriques. De plus, lors de la conversion du liquide ionique en liquide moléculaire, ils peuvent éliminer avec le CO<sub>2</sub>, les alcools volatils. Les systèmes mono-composants sont plus stables à température ambiante car ils possèdent une température de réversibilité plus haute comparés à leurs analogues. Les différences de propriétés entre les deux systèmes de solvant offrent un large choix pour des applications spécifiques

Systèmes	Avantages	Inconvénients
Bi-composant	Différence de polarité plus grande entre les liquides moléculaire et ionique Température de réversibilité plus faible Viscosité plus faible Bon solvant basique	Système complexe Faible poids moléculaire des précurseurs qui peuvent s'évaporer durant la réaction de réversibilité
Mono-composant	Système simple	Viscosité élevée Différence de polarité plus faible entre les liquides moléculaire et ionique

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des deux systèmes de liquides ioniques réversibles

## 2. Caractérisations

Des mesures physico-chimiques sont effectuées sur les différents systèmes de liquides ioniques pour mettre en évidence ce phénomène de réversibilité.<sup>53</sup>

### ▪ Viscosité

La viscosité augmente par ordre de grandeur au cours du traitement avec CO<sub>2</sub>. La valeur de la viscosité des liquides moléculaires, sous argon, est plus faible que celle mesurée pour les liquides ioniques correspondants. Pour exemple, la valeur de la viscosité du mélange

DBU/propan-1-ol est égale à 5,5 cP à 23 °C. La viscosité du liquide ionique correspondant affiche une valeur de 410 cP.

- *Spectrométrie de masse*

Certains liquides ioniques réversibles dans le système bi-composant, notamment les sels d'alkylcarbonate sont caractérisés par spectrométrie de masse, l'anion hexylcarbonate est détecté.

- *Conductivité*

Des tests de conductivité sont effectués sur ces nouveaux systèmes pour confirmer la réversibilité de la réaction de conversion du liquide moléculaire en liquide ionique. Ces mesures peuvent être conduites dans un solvant (chloroforme) ou non, car parfois les liquides ioniques formés sont trop visqueux pour réaliser les tests de conductivité sans solvant. Au début de l'expérience, la conductivité est mesurée sur le mélange équimolaire des deux liquides moléculaires. Celui-ci ne conduit pas ou très peu l'électricité. Puis, du CO<sub>2</sub> est bullé dans le mélange ce qui entraîne une augmentation de la conductivité. Ceci correspond à la formation du liquide ionique. Après chauffage et/ou application d'un gaz inerte, la conductivité diminue jusqu'à atteindre quasiment la valeur initiale. Ce cycle est répété plusieurs fois et montre à chaque fois les mêmes observations. Par exemple, pour le mélange équimolaire [DBU][Hexan-1-ol], la valeur de la conductivité est égale à 7 µS/cm. Après exposition au CO<sub>2</sub>, la conductivité mesurée est de 187-189 µS/cm puis elle diminue pour atteindre de nouveau 7 µS/cm lorsque du diazote est appliqué.

- *Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)*

Les spectres RMN sont enregistrés avant et après exposition au CO<sub>2</sub> du liquide moléculaire. Les liquides ioniques sont soit formés en l'absence de solvant ou en solution dans un solvant deutéré (le plus souvent CDCl<sub>3</sub>) car pour certains, leur viscosité élevée empêche l'enregistrement du spectre RMN. Une différence dans les déplacements chimiques est observée entre le spectre du proton du mélange équimolaire des deux liquides neutres et celui de la forme ionique. Les protons sont plus déblindés dans le spectre enregistré après exposition au CO<sub>2</sub>. De plus, selon les liquides ioniques réversibles étudiés, les spectres RMN du <sup>13</sup>C indiquent un signal entre 154 et 159 ppm pour le carbone du carbonate ou du



carbamate et un pic compris entre 162 et 167 ppm pour le carbone de l'iminium. Le CO<sub>2</sub> n'ayant pas réagi n'est pas détecté par RMN puisque aucun signal n'apparaît à 120 ppm.

- *Infrarouge (IR)*

Pour l'ensemble des liquides ioniques réversibles décrits, les spectres IR sont enregistrés avant et après avoir fait buller du CO<sub>2</sub> sur le liquide moléculaire. Après exposition au CO<sub>2</sub>, les spectres IR montrent l'apparition de deux bandes vers 1640 cm<sup>-1</sup> et 1570 cm<sup>-1</sup> qui peuvent être attribuées respectivement à la fréquence de vibration de la liaison C=N de la base protonée et à celle du carbonate ou carbamate selon les liquides ioniques réversibles préparés.

- *Polarité*

Les polarités relatives du liquide moléculaire et du liquide ionique correspondant sont déterminées par des mesures d'absorption UV-visible par une sonde solvatochromique (Nile Red dye). Ces données sont généralement rapportées comme des valeurs de  $\lambda_{\max}$  (nm), des valeurs élevées indiquent des hautes polarités. Un mélange équimolaire de deux liquides moléculaires devient significativement plus polaire quand celui-ci est exposé à une atmosphère de CO<sub>2</sub>. Pour le système de liquides ioniques bi-composants, les essais de la sonde Nile Red révèlent que la différence de polarité entre les formes neutres et ioniques dépend de la longueur de la chaîne carbonée de l'alcool. En effet, plus la chaîne carbonée de l'alcool est courte, plus la différence de polarité entre le liquide molaire et le liquide ionique est grande. De plus, les liquides ioniques réversibles constitués d'une base TMBG présentent une différence de polarité plus importante contrairement aux systèmes composés d'une base DBU. La polarité des formes ioniques pour les deux systèmes est presque comparable. En revanche, concernant celle de la forme neutre, elle est beaucoup moins polaire pour le système constitué d'une base TMBG. Pour les autres liquides ioniques réversibles du système bi-composants, la longueur de la chaîne carbonée sur l'amidine n'a aucune influence sur la polarité. Il semblerait que la polarité est due aux différences de structures des ions carbamates issus des amino-alcools.

- Absorption de CO<sub>2</sub>

L'absorption de CO<sub>2</sub> par ces liquides ioniques réversibles est réalisée sur un appareil constitué d'une burette remplie d'un gaz (le CO<sub>2</sub>), séparé de l'air par une colonne de mercure. L'appareil est purgé avec du CO<sub>2</sub> pendant 30 min. Puis, un ballon contenant le ou les liquides moléculaires est fixé à la burette. Le liquide est agité pendant que le volume de CO<sub>2</sub> absorbé est enregistré en fonction du temps. La mesure est terminée lorsque le changement de volume n'est plus visible. Cette procédure est répétée trois fois pour chaque échantillon.

Il est possible de calculer le pourcentage théorique de la quantité de CO<sub>2</sub> absorbée. Le volume de CO<sub>2</sub> absorbé par le liquide moléculaire ( $V$ ) est calculé selon l'équation suivante :

$$V = (V_{\text{obs}} - V_{\text{blanc}})$$

$V_{\text{blanc}}$  est le volume diminuant dans la burette lorsque le ballon contient seulement du CO<sub>2</sub> et le  $V_{\text{obs}}$  est le volume total diminuant mesuré par la burette.

Le volume théorique de CO<sub>2</sub> ( $V_{P,T}$ ) absorbé par moles  $M$  de liquide moléculaire à une température ( $T$ , K) et pression ( $P$ , Torr) connues (en supposant que la conversion en liquide ionique est complète) est calculé selon l'équation ci-dessous :

$$V_{P,T} = [22,4(760/P)(T/273)]M$$

Puis

$$\% \text{ CO}_2 = [V / V_{P,T}]100$$

Généralement, les résultats montrent que les taux de CO<sub>2</sub> absorbés durant les 10 premières minutes sont rapides puis ils atteignent les valeurs du plateau après 50 min d'exposition au CO<sub>2</sub>. Pour certains liquides moléculaires, la quantité théorique est absorbée après 30 min et 10% sont encore absorbés peu de temps après. Ces mesures indiquent qu'il y a deux phénomènes d'absorption du CO<sub>2</sub>, une absorption chimique et une absorption physique. L'absorption initiale est probablement le résultat de la conversion du liquide moléculaire en liquide ionique. En revanche, l'excès de 10 % est la partie physiquement absorbée, le CO<sub>2</sub> se solubilise facilement dans le liquide ionique. Pour les liquides ioniques classiques, l'absorption physique de CO<sub>2</sub> est attribuée aux interactions entre le CO<sub>2</sub> et l'anion. Dans ces nouveaux systèmes, la liaison hydrogène est probablement aussi un contributeur. Il est connu que l'efficacité de l'absorption de CO<sub>2</sub> par des amines secondaires est beaucoup moins importante comparé aux amines primaires. De plus, les alcools peuvent réagir aussi avec le CO<sub>2</sub>. Des mesures sont réalisées sur les systèmes amidine/amino-alcool pour déterminer si deux molécules de gaz peuvent réagir par molécule d'amino-alcool lorsque l'amidine est

introduite en excès. Les résultats montrent que 1,5 équivalents de CO<sub>2</sub> sont absorbés ce qui indique que la conversion des groupements hydroxyles en carbonates n'est pas complète.

- *Analyse thermogravimétrique (TG ou ATG)*

C'est une technique qui permet de mesurer la variation de la masse d'un échantillon subissant un régime de température sous atmosphère contrôlée. L'appareil se compose typiquement d'une enceinte étanche permettant de maîtriser l'atmosphère de l'échantillon, d'un four permettant de gérer la température, d'un module de pesée (une microbalance), d'un thermocouple et d'un ordinateur pour piloter l'ensemble et enregistrer les données.

Dans le cas de l'analyse des liquides ioniques réversibles, cette mesure permet d'évaluer leur variation de masse qui correspond à la perte d'une molécule de CO<sub>2</sub> sous l'augmentation de température.

- *Analyse calorimétrique différentielle à balayage (Differential Scanning Calorimetry ou DSC)*

La calorimétrie différentielle à balayage est une technique d'analyse thermique. Elle mesure les différences des échanges de chaleur entre un échantillon à analyser et une référence. Elle permet de déterminer les transitions de phase telles que la température de transition vitreuse (T<sub>g</sub>), les températures de fusion et de cristallisation et les enthalpies de réaction. Les mesures sont réalisées sous balayage d'azote pour éviter toute réaction de la molécule à étudier avec l'atmosphère du four.

Les mesures DSC des liquides ioniques réversibles indiquent leur température de réversibilité et la température de dégradation du liquide moléculaire. Ce sont des données importantes pour les différentes applications des liquides ioniques réversibles.

### **III. Applications**

Comme les liquides ioniques traditionnels, les liquides ioniques réversibles (LIRev) peuvent être conçus pour des applications spécifiques, où l'architecture moléculaire du solvant ionique peut être ajustée pour obtenir les propriétés désirées. Les liquides ioniques réversibles ont été employés pour des procédés industriels incluant la capture de CO<sub>2</sub>, des transformations chimiques comme les réactions de Claisen-Schmidt et couplages de Heck, la polymérisation et la récupération d'huile brute. De plus, ils offrent l'opportunité de recycler le solvant de la

réaction ce qui est important dans les cas où les liquides moléculaires sont synthétisés à partir de ressources non renouvelables.

## 1. Transformations chimiques

### ✚ La réaction de Heck

Le couplage de Heck entre le bromobenzène et le styrène en présence d'un catalyseur de palladium a été étudié dans un liquide ionique réversible bi-composant constitué d'une amine (DBU) et d'un alcool (hexanol) (Schéma 38).<sup>60</sup>

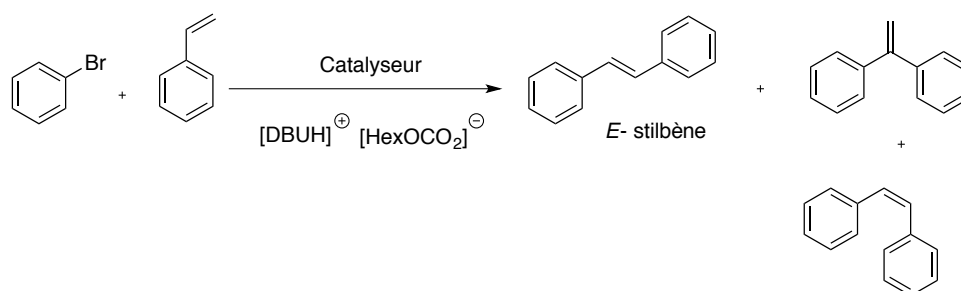


Schéma 38

Le composé *E*-stilbène est le produit majoritaire. Les autres isomères sont obtenus avec des rendements inférieurs à 5 %. L'équipe de Hart a montré que le complexe de palladium PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> est le catalyseur qui donne le meilleur rendement en faveur du produit *E*-stilbène (87 % de rendement pour 2 % mol de catalyseur). Cette réaction fonctionne sans base. Cependant, la présence du DBU va permettre plus facilement l'élimination de HBr.

Sous CO<sub>2</sub>, les deux liquides sont sous leur forme ionique [DBUH]<sup>+</sup> [HexOCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>. Le produit de la réaction est extrait du liquide ionique réversible avec des solvants apolaires ou peu polaires. Ensuite le liquide ionique est reconverti en liquide moléculaire DBU/hexanol. Ainsi, le sel incolore HBr de DBU est isolé de la solution par filtration. L'utilisation des liquides ioniques réversibles dans la réaction de Heck permet de résoudre le problème d'accumulation de l'acide produit lors de cette transformation.

### ✚ La condensation de Claisen-Schmidt

La réaction de Claisen-Schmidt entre la butanone et le benzaldéhyde a été réalisée dans un liquide ionique réversible bi-composant TMBG/MeOH. Les résultats ont été de nouveau rapportés par Hart et ses collaborateurs (Schéma 39).<sup>61,60</sup>

<sup>60</sup> R. Hart, P. Pollet, D. J. Hahne, E. John, V. Llopis-Mestre, V. Blasucci, H. Huttenhower, W. Leitner, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1082-1090.

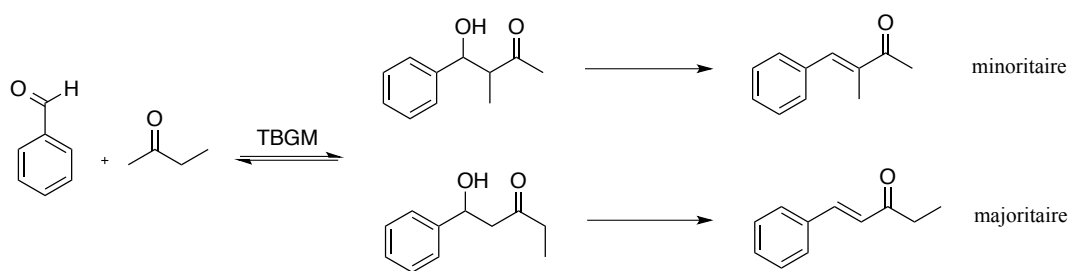


Schéma 39

Dans les conditions basiques, le produit qui se forme majoritairement est celui qui provient de l'énone terminale. La TMGB joue à la fois le rôle de catalyseur et celui de solvant de réaction. Une fois la réaction complète, du *n*-octane et du méthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. Puis, un courant de CO<sub>2</sub> est appliqué qui induit la formation du liquide ionique [TMGBH]<sup>+</sup> [CH<sub>3</sub>OCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>. Dans ces conditions, les produits de réaction sont solubles dans la phase octane et sont facilement isolés par décantation. La phase liquide ionique est retransformée en liquide moléculaire par formation de TMGB et de méthanol en chauffant. La TMGB peut être recyclée trois fois et des rendements isolés en énone de 34 %, 32 % et 34 % sont atteints pour chacun des cycles (une sélectivité de 95 % en faveur de l'énone terminale est obtenue). De plus, des étapes de séchage permettent d'éviter la formation d'espèces ioniques de carbonate de guanidinium.

## 2. Polymérisation

Le processus de réversibilité des liquides ioniques réversibles a été appliqué par Phan et ses collaborateurs dans la réaction de polymérisation du styrène.<sup>51</sup> Elle est conduite avec K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> comme initiateur dans un solvant neutre à 50 °C. Le liquide neutre est constitué d'un mélange de DBU et de propan-1-ol dans les proportions 1:2.5 respectivement. Une fois la réaction de polymérisation complète, le système est placé sous atmosphère de CO<sub>2</sub> qui permet la transformation du liquide neutre en liquide ionique. Le polystyrène formé est insoluble dans le solvant ionique, il est récupéré par filtration. Puis le liquide ionique est reconverti en liquide moléculaire en chauffant légèrement. Le liquide ionique réversible est réutilisable à nouveau pour une autre polymérisation. Quatre cycles de polymérisation sont réalisés avec un rendement moyen de 97 % par cycle (Figure 9).

<sup>61</sup> S. A. Nolen, C. L. Liotta, C. A. Eckert, R. Glaser, *Green Chem.* **2003**, *5*, 663-669.

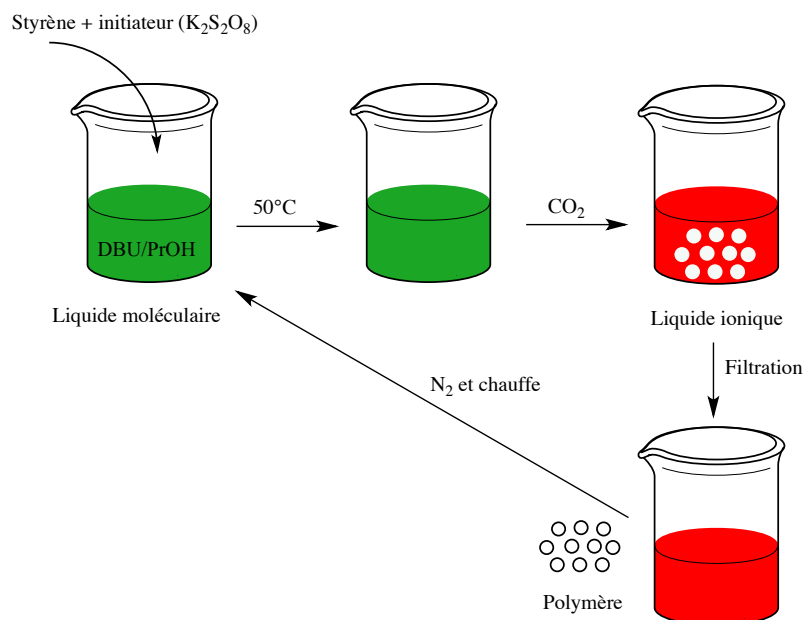


Figure 9 : Polymérisation du styrène

### 3. Extraction de pétrole

Blasucci et ses collaborateurs ont rapporté en 2010 l'extraction de pétrole à partir du goudron en utilisant un système de liquides ioniques réversibles.<sup>62</sup> Le liquide moléculaire, (3-aminopropyl)triéthoxysilane (TESA) est miscible avec un volume équivalent d'un hydrocarbure tandis que le liquide ionique (TESAC), lui, ne l'est pas. Le changement de polarité du solvant provoqué par un stimulus externe permet aux auteurs de séparer par décantation les hydrocarbures. De plus, par ce système d'extraction, le solvant peut être recyclé ce qui permet d'avoir un procédé plus efficace avec un coût plus faible (Figure 10).

<sup>62</sup> V. Blasucci, R. Hart, V. L. Mestre, D. J. Hahne, M. Burlager, H. Huttenhower, B. J. R. Thio, P. Pollet, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Fuel* **2010**, *89*, 1315-1319.

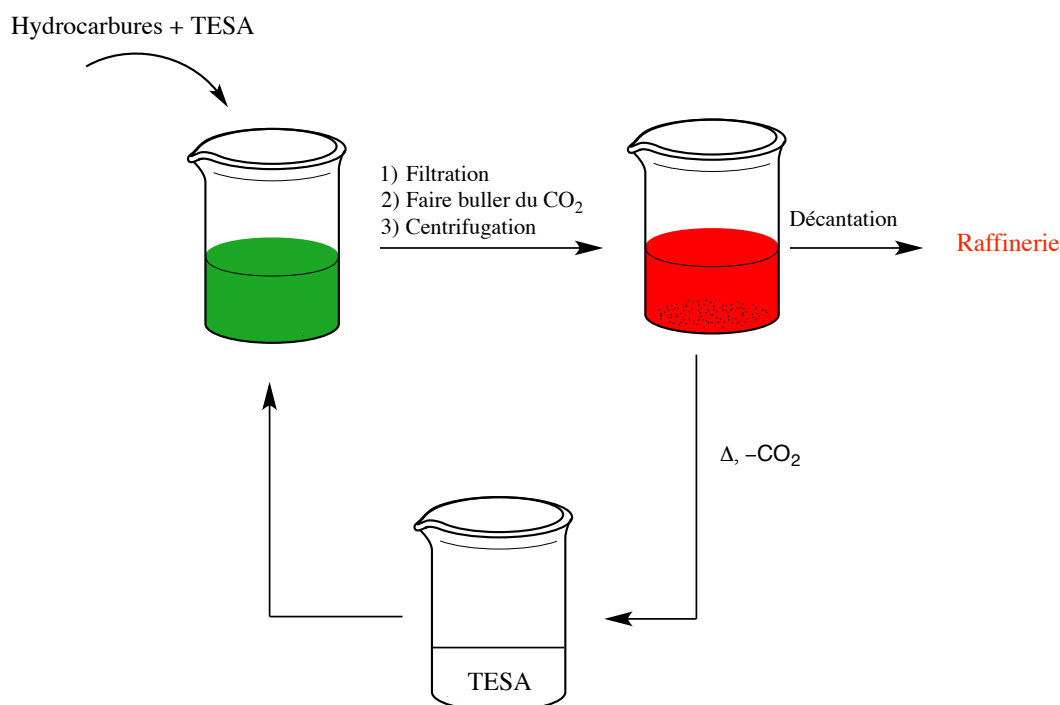


Figure 10 : Extraction d'hydrocarbures par les liquides ioniques réversibles

#### IV. Conclusion

Contrairement aux liquides ioniques conventionnels, les liquides ioniques réversibles peuvent passer de leur forme liquide moléculaire à leur forme liquide ionique et *vice-versa*, résultat d'une réaction réversible avec CO<sub>2</sub>. Les propriétés de cette nouvelle classe de solvants comme la viscosité, la densité et la polarité peuvent être ajustées en réalisant des modifications structurales. Par conséquent, les liquides ioniques réversibles sont capables de résoudre, en facilitant l'étape de purification des produits, une des limitations rencontrées avec les liquides ioniques conventionnels.

Deux réactions, la condensation de Claisen-Schmidt et le couplage de Heck, ont été présentées pour démontrer qu'elles fonctionnent dans ces nouveaux solvants ajustables. En effet, les liquides ioniques réversibles ont réussi à séparer facilement le produit de réaction et ont permis le recyclage du système de solvant.

Ces liquides ioniques réversibles pourraient aussi servir d'agrafes temporaires pour changer les propriétés physico-chimiques de molécules d'intérêt.

## **D. Conclusion**

A ce jour, de nombreux liquides ioniques chiraux ont été synthétisés à partir des acides aminés naturels et ont prouvé leur efficacité dans plusieurs réactions asymétriques. A travers les exemples qui ont été présentés précédemment, ils ont montré qu'ils pouvaient jouer le rôle à la fois de solvant et/ou de catalyseur dans la réaction. Certains liquides ioniques ont même été greffés sur des organocatalyseurs. Leur modularité structurale fait d'eux de bons candidats dans le domaine de la synthèse organique asymétrique.

Récemment, des liquides ioniques (chiraux) réversibles ont fait leur apparition. Ces milieux innovants ont démontré qu'ils pouvaient résoudre les problèmes de séparation des produits associés généralement aux liquides ioniques traditionnels. Deux systèmes, mono-composant et bi-composant, ont été étudiés. Leur unique propriété de réversibilité permet de faciliter la réaction et la séparation du produit d'intérêt en générant le moins de déchets possible. De plus, ces nouveaux systèmes sont capables d'être recyclés.





## **Chapitre 2: Elaboration de nouveaux liquides ioniques réversibles et applications**



Aussi bien dans les laboratoires de recherche académique que dans les procédés à l'échelle industrielle, les réactions et les séparations sont considérées le plus souvent comme deux unités d'opérations distinctes. Communément, en production chimique, les chimistes commencent par développer les conditions optimales de réaction pour une réaction donnée puis le mélange de produits est donné à un ingénieur qui concevra la séparation. Le résultat final est que les séparations en production chimique industrielle représentent une fraction importante du coût total de la production. De plus, de nombreuses synthèses multi-étapes impliquent un changement entre un solvant polaire et apolaire pour obtenir une réaction homogène ce qui augmente le nombre d'étapes de séparation requises. Les recherches se tournent vers le développement d'un système de solvant qui faciliterait d'une part, la réaction puis la séparation des produits et d'autre part, ces nouveaux solvants pourraient être recyclés. Depuis une vingtaine d'années, les liquides ioniques reçoivent une attention particulière de la part de la communauté scientifique car ils répondent à un certain nombre de problèmes auxquels un chimiste ou un ingénieur pourrait faire face. En effet, les liquides ioniques ont prouvé leur efficacité en tant que solvant et/ou catalyseur de réaction. Cependant, en raison de leur viscosité élevée, la récupération du produit ou du catalyseur de réaction devient très difficile sauf pour les produits très volatils qui sont séparés facilement du liquide ionique par distillation.

Ces dernières années, la communauté scientifique s'est intéressée à développer un système de solvant qui peut être conçu pour une application spécifique et pour lequel il est possible d'ajuster son architecture moléculaire pour obtenir les propriétés de solvant désirées. Ce nouveau concept, les liquides ioniques réversibles, est celui que nous avons choisi de développer.

Dans ce chapitre, nous décrirons dans la première partie la synthèse de liquides ioniques chiraux réversibles à partir d'acides aminés naturels puis la deuxième partie concernera la caractérisation de ces nouveaux liquides ioniques et la dernière partie décrira leurs applications en organocatalyse.

## A. Synthèse de liquides ioniques chiraux réversibles dans le système mono-composant

### I. Rappels bibliographiques

#### 1. Synthèse de liquides ioniques réversibles à base d'amines silylées et caractérisations

En 2012, le groupe de Liotta a mis au point la synthèse de silylamines pouvant réagir avec le dioxyde de carbone pour former des carbamates d'ammonium. Deux moles de silylamine (liquide moléculaire) réagissent avec une mole de CO<sub>2</sub> pour donner le liquide ionique. Ce processus est réversible, la silylamine est régénérée facilement et quantitativement à partir du liquide ionique par chauffage (Schéma 40).<sup>63</sup>

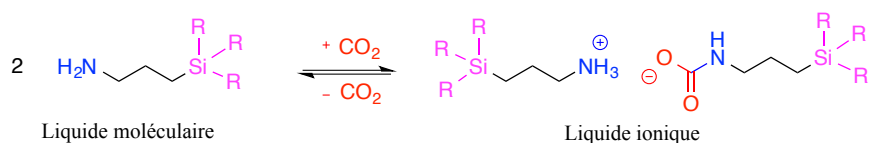


Schéma 40

Le groupe de Liotta a rapporté la synthèse de quatre silylamines, précurseurs de liquides ioniques réversibles (Figure 11).

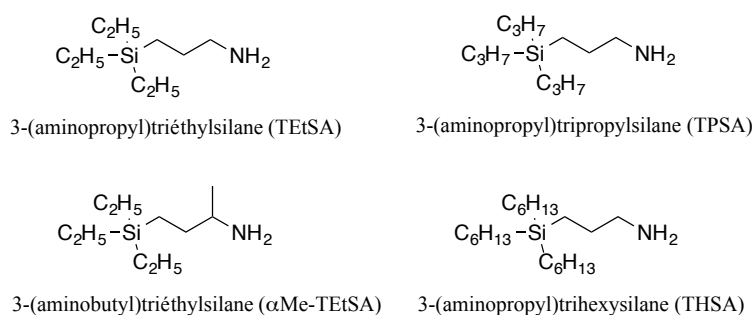


Figure 11 : Représentation des quatre trialkylsilylamines synthétisées

Les silylamines, TtEtSA, TPSA et THSA sont préparées en une seule étape par une réaction d'hydrosilylation. Les trialkylsilanes correspondants sont couplés avec l'allylamine en présence du catalyseur de Karstedt (DVDS-Pt : Divinyltétraméthylidisiloxane de platine) au

<sup>63</sup> A. L. Rohan, J. R. Switzer, K. M. Flack, R. J. Hart, S. Sivaswamy, E. J. Biddinger, M. Talreja, M. Verma, S. Faltermeier, P. T. Nielsen, P. Pollet, G. F. Schuette, C. A. Eckert, C. L. Liotta.

reflux du toluène. De bons rendements compris entre 89 % et 96 % sont obtenus pour cette réaction (Schéma 41).

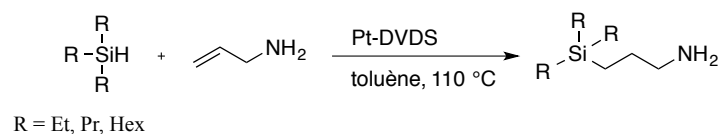


Schéma 41

Le (3-aminobutyl)triéthylsilane, qui porte un groupement méthyle sur le carbone en  $\alpha$  de la fonction amine, est synthétisé par la réaction de Gabriel (Schéma 42).

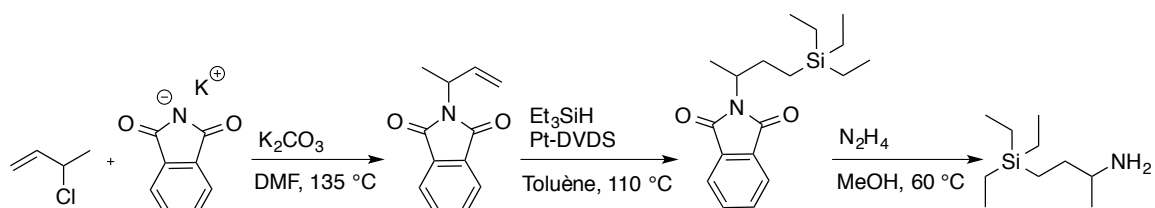


Schéma 42

Dans cette séquence, le 3-chloro-but-1-ène réagit en premier avec le phthalate de potassium en présence du carbonate de potassium dans le DMF à 135 °C. Le produit résultant, 3-phthalimido-but-1-ène, réagit avec le triéthylsilane en présence du catalyseur au platine dans le toluène pour conduire à la formation du 3-phthalimido-(butyl)triéthylsilane. Ce dernier est isolé sous forme d'une huile par distillation puis il est déprotégé dans l'étape suivante par action d'hydrazine dans le méthanol pour donner la silylamine correspondante.

Ces quatre nouveaux systèmes sont capables d'absorber le CO<sub>2</sub> selon un double mécanisme : une absorption chimique et physique. La capacité d'absorption de CO<sub>2</sub> pour chaque silylamine est mesurée par gravimétrie après réaction avec 1 bar de CO<sub>2</sub> à température ambiante. Les auteurs mettent en évidence l'influence de la longueur de la chaîne carbonée entre l'atome de silicium et l'amine sur l'absorption de CO<sub>2</sub>. En effet, les mesures d'absorption physique du CO<sub>2</sub> montrent que l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle entraîne une meilleure solubilité du gaz dans le liquide ionique réversible.

De plus, l'expérience met en évidence une relation directe entre la viscosité et la structure du liquide ionique réversible. En effet, l'utilisation de substituants plus encombrants sur l'atome de silicium conduit à une diminution de la viscosité. Sous exposition de CO<sub>2</sub>, le liquide

ionique réversible forme un réseau en trois dimensions dû à des interactions intermoléculaires et intramoléculaires, incluant les forces de Coulomb, les liaisons hydrogène et les interactions de London. Les auteurs expliquent la baisse de la viscosité pour certains liquides ioniques comme le résultat d'une diminution de ces interactions.

Plus récemment, en 2014, le même groupe a réalisé des études de relations structures-activités sur treize silylamines qui sont toutes des candidates potentielles pour le procédé de capture de CO<sub>2</sub>.<sup>64</sup> Les auteurs ont optimisé leur structure afin d'obtenir une meilleure absorption de CO<sub>2</sub>. Ils ont aussi mis en évidence l'influence de l'architecture moléculaire des silylamines sur les propriétés spécifiques des liquides ioniques réversibles comme la viscosité, la température de réversibilité et la température de décomposition (Figure 12).

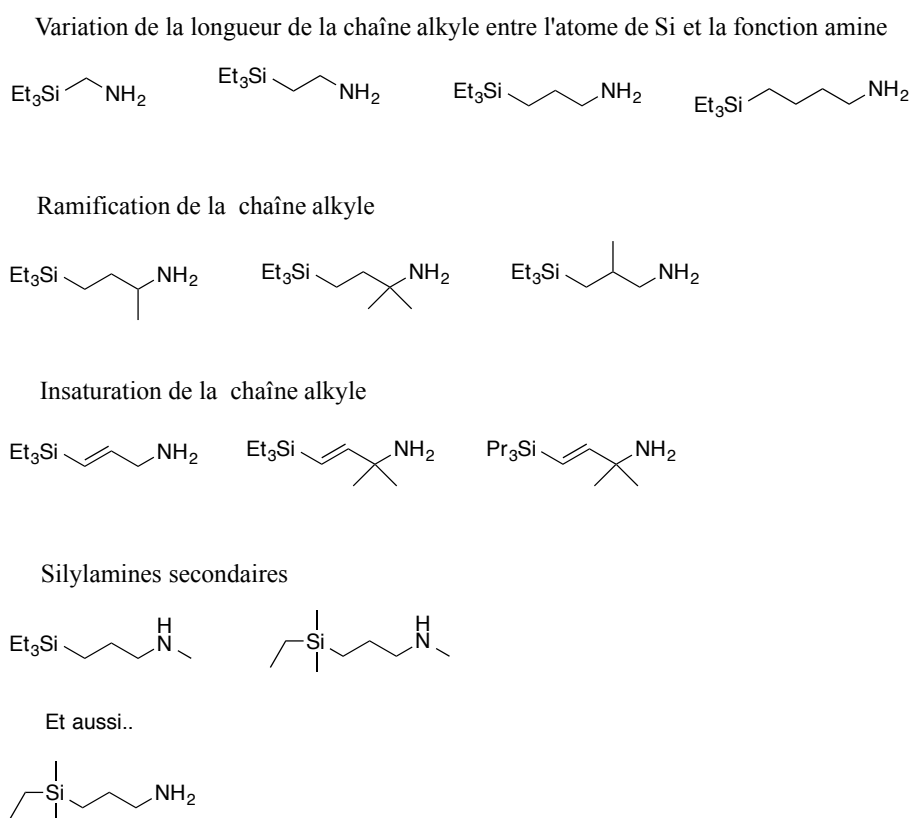


Figure 12 : Structure des silylamines

Selon l'étude de capture de CO<sub>2</sub>, en moyenne, les silylamines absorbent 0,59 moles de CO<sub>2</sub> par mole d'amine. Ceci est le résultat d'une absorption de CO<sub>2</sub> provenant majoritairement de la réaction chimique entre la silylamine et le CO<sub>2</sub> et d'une absorption physique (0,01-0,02 moles de CO<sub>2</sub> par mole d'amine). Cependant, pour leurs silylamines rapportées, une

<sup>64</sup> J. R. Switzer, A. L. Ethier, E. C. Hart, K. M. Flack, A. C. Rumble, J. C. Donaldson, A. T. Bemby, O. M. Scott, E. J. Biddinger, M. Talreja, M.-G. Song, P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 299-307.

amélioration de la capture de CO<sub>2</sub> est observée. Ceci peut être dû à des interactions intramoléculaires qui résultent dans la stabilisation du carbamate d'ammonium et des espèces acide carbamique (Figure 13).

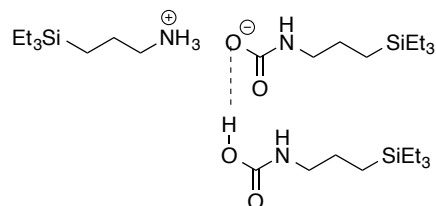


Figure 13 : Acide carbamique stabilisé par l'ion carbamate d'ammonium d'un liquide ionique réversible

En revanche, l'introduction de deux groupements méthyle en  $\alpha$  de la fonction amine entraîne une conversion incomplète de la silylamine en liquide ionique réversible. Ceci est expliqué par des raisons d'encombrement stérique qui déstabilisent l'ion carbamate.<sup>65</sup>

Des études thermodynamiques sont réalisées sur ces nouveaux systèmes pour déterminer leur température de dissociation, la température d'ébullition du liquide moléculaire et l'enthalpie de régénération. Cette dernière est l'énergie nécessaire pour libérer le CO<sub>2</sub> qui a été capturé et régénérer la silylamine. Ces enthalpies de régénérations pour les liquides ioniques réversibles sont calculées à partir des thermogrammes DSC. Une augmentation de la chaîne alkyle entre l'amine et l'atome de silicium entraîne une augmentation notable de l'enthalpie de régénération. L'ensemble des modifications structurales qui ont été apportées ont pour effet d'abaisser la température de réversibilité et d'augmenter celle de la dégradation du liquide moléculaire.

Les mesures de viscosité des liquides ioniques réversibles formés après réaction des silylamines avec 1 bar de CO<sub>2</sub> à 25 °C permettent de mettre en évidence les relations de structures-propriétés des liquides ioniques réversibles. L'augmentation de la chaîne alkyle entre l'atome de silicium et l'amine a pour effet d'augmenter la viscosité. Les ramifications de la chaîne permettent également une légère hausse de la viscosité. Cependant, dans le cas de la silylamine présentant deux groupes méthyle en  $\alpha$  de la fonction amine, la viscosité diminue.

<sup>65</sup> J. R. Switzer, A. L. Ethier, K. M. Flack, E. J. Biddinger, L. Gelbaum, P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52, 13159-13163.



## 2. Conclusions

En conclusion, ces nouveaux solvants décrits par le groupe de Liotta sont très prometteurs car ils peuvent offrir un avantage économique dû à leur capacité élevée d'absorption du CO<sub>2</sub> et des conditions d'énergie minimales.

Le but des travaux présentés dans la suite de ce chapitre est de synthétiser des liquides ioniques chiraux réversibles dans le système mono-composant. Ces derniers peuvent être obtenus à partir de produits naturels ou d'autres dérivés issus de la biomasse. A notre connaissance, aucun liquide ionique chiral réversible dans le système mono-composant n'a encore été rapporté dans la littérature.

## II. Résultats et discussions

### 1. Synthèses de liquides ioniques chiraux réversibles

Nous décrivons ici la synthèse de liquides ioniques chiraux réversibles par réaction de CO<sub>2</sub> avec des amines silylées chirales qui sont préparées à partir des acides aminés naturels. (Schéma 43).

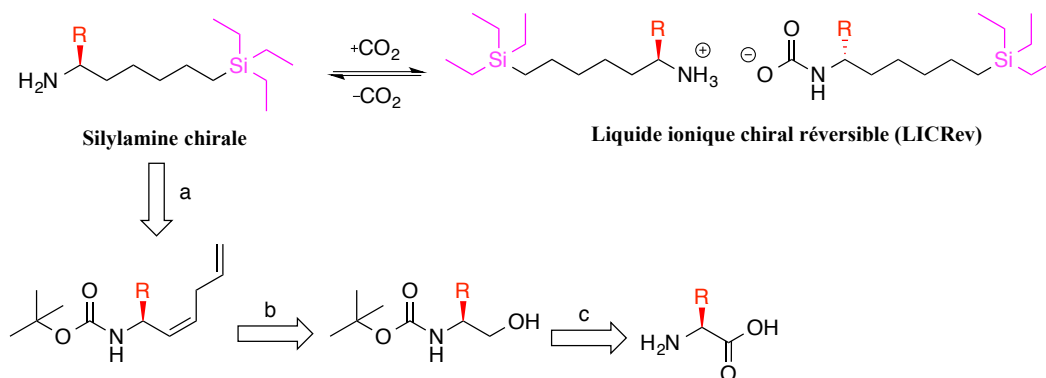


Schéma 43

Dans nos structures, l'atome de silicium porte un substituant éthyle et la chaîne carbonée saturée (C<sub>6</sub>) est plus longue que celle des liquides ioniques réversibles de la littérature rapportés précédemment (C<sub>4</sub> - C<sub>1</sub>).

Cette rétro-synthèse repose sur les étapes suivantes :

- Etape a : Les silylamines sont obtenues à partir des diènes chiraux après réaction d'hydrosilylation suivie d'une hydrogénation.

- Etape b : Les diènes proviennent d'une oxydation de Swern suivie d'une réaction de Wittig.
- Etape c : Les aminoalcools sont issus des acides aminés naturels.

**+** *Formation des alcools chiraux*

La synthèse débute par l'estérification de l'acide aminé naturel commercialement disponible suivie de la protection de la fonction amine. La fonction ester est ensuite réduite en fonction hydroxyle en présence du tétraborohydrure de lithium avec des rendements compris entre 55 % et 81 % (Schéma 44).

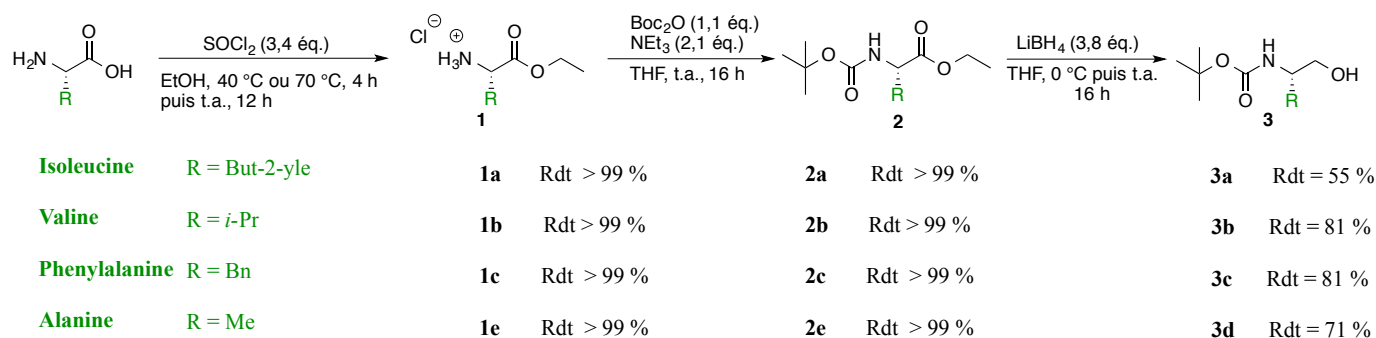


Schéma 44

Dans le cas de la L-leucine, la protection de la fonction amine a été réalisée sur l'ester méthylique chlorhydraté commercial **1'**. Le carbamate correspondant obtenu quantitativement est ensuite réduit en alcool avec un rendement de 70 % (Schéma 45).

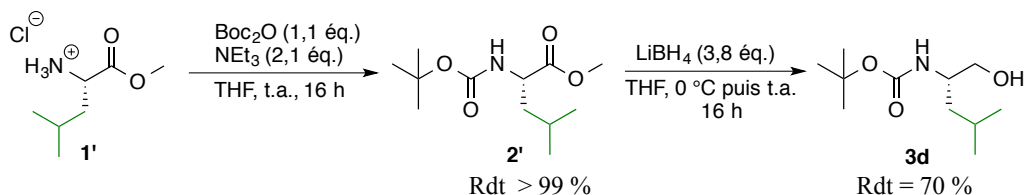


Schéma 45

**+** *Formation des diènes chiraux en géométrie Z*

L'alcool est soumis à une oxydation de Swern<sup>66</sup> pour conduire à la formation de l'aldéhyde intermédiaire. En raison de son instabilité,<sup>67</sup> celui-ci est directement engagé dans une réaction de Wittig en présence d'un sel de phosphonium pour donner uniquement l'alcène de stéréochimie Z avec des rendements modérés (Schéma 46).

<sup>66</sup> M. Drag, R. Latajka, E. Gumienna-Kontecka, H. Kozłowski, P. Kafarski, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1837-1845.

<sup>67</sup> R. Hili, S. Baktharaman, A. K. Yudin, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5201-5213.

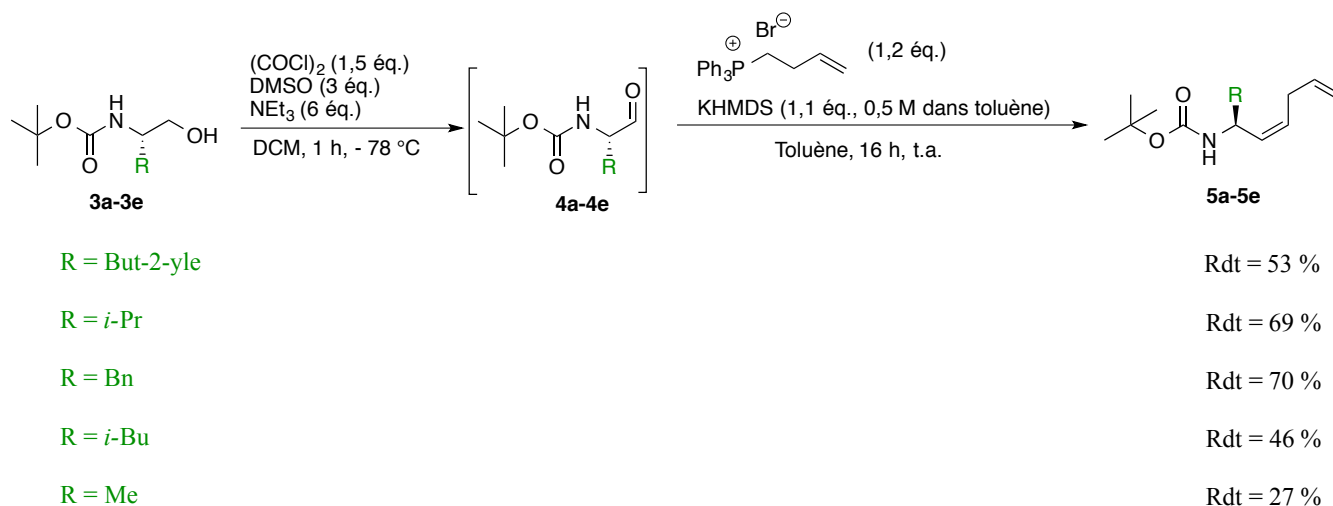


Schéma 46

### Synthèse des silylamines chirales

La première étape est une hydrosilylation de la double liaison terminale en présence de triéthylsilane et d'un catalyseur au platine sous irradiation micro-ondes. Les rendements obtenus pour la formation des composés **6** sont compris entre 39 % et 89 %. Pour cette réaction, nous avons observé une isomérisation de la double liaison terminale du diène **5**. Ceci est la cause des rendements modérés obtenus (Schéma 47).

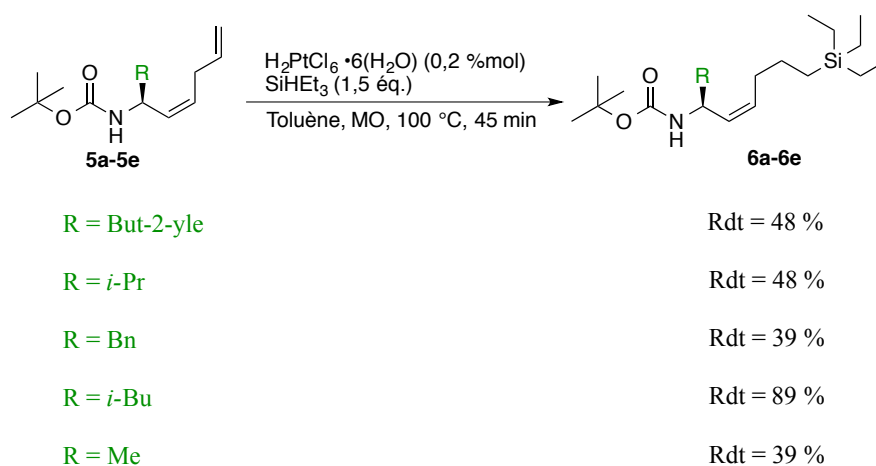


Schéma 47

L'étape suivante est une hydrogénation catalysée au palladium suivie de la déprotection de la fonction amine. Les silylamines chirales sont obtenues en conditions classiques avec de bons rendements allant de 86 % à 95 % à partir des composés **7a-7d** (Schéma 48).

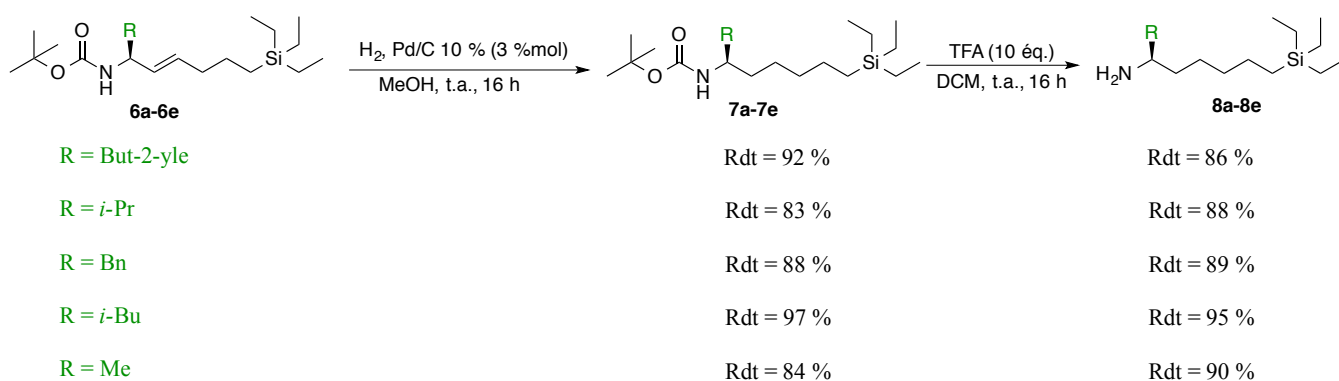


Schéma 48

### Formation des liquides ioniques chiraux réversibles

Les silylamines sont transformées quantitativement en liquides ioniques par addition de CO<sub>2</sub> à température ambiante en 10 min en l'absence de solvant. Cette réaction est réversible, autrement dit nos liquides ioniques sont convertis de nouveau en liquides moléculaires en chauffant à la température de réversibilité (Schéma 49). Celle-ci est déterminée dans la suite du chapitre.

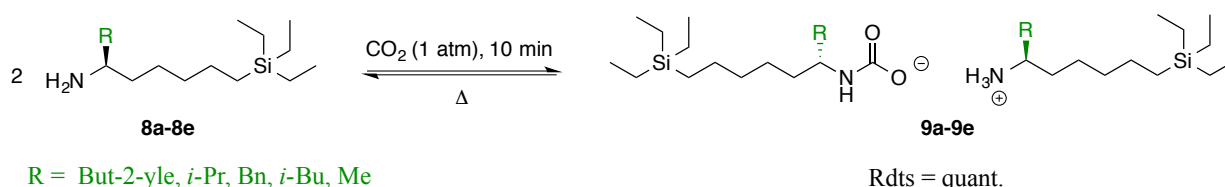


Schéma 49

Lors de la formation de nos liquides ioniques, nous observons visuellement une augmentation accrue de la viscosité. Pour confirmer la transformation de nos liquides moléculaires en espèces ioniques et leur réversibilité, nous avons réalisé plusieurs mesures physico-chimiques.

## 2. Caractérisations

Pour caractériser nos liquides ioniques réversibles, nous avons utilisé les méthodes d'analyse physico-chimiques classiques telles que la RMN et l'infrarouge mais aussi des méthodes d'analyse thermiques comme la DSC et l'ATG. Ce travail a été effectué en collaboration avec le Dr. Patrick Judeinstein au CEA-Saclay au sein de l'Institut Rayonnement Matière de Saclay (IRaMiS).

▪ RMN

Nous avons enregistré des spectres RMN du proton et du carbone des amines silylées et des liquides ioniques après exposition au CO<sub>2</sub>. Comme nous l'avons précisé précédemment, nos liquides ioniques sont formés en l'absence de solvant. Cependant, leurs viscosités étant élevées, la réalisation d'un spectre RMN <sup>1</sup>H après exposition au CO<sub>2</sub> est difficile. Nous avons alors opté pour la formation de nos liquides ioniques en solution dans le chloroforme deutéré mais dans ce cas-là encore, le spectre proton n'est pas interprétable.

En revanche, le spectre de RMN <sup>13</sup>C, après addition de CO<sub>2</sub>, indique l'apparition d'un signal vers 160 ppm attribué au C=O du groupe carbamate (Figure 14).

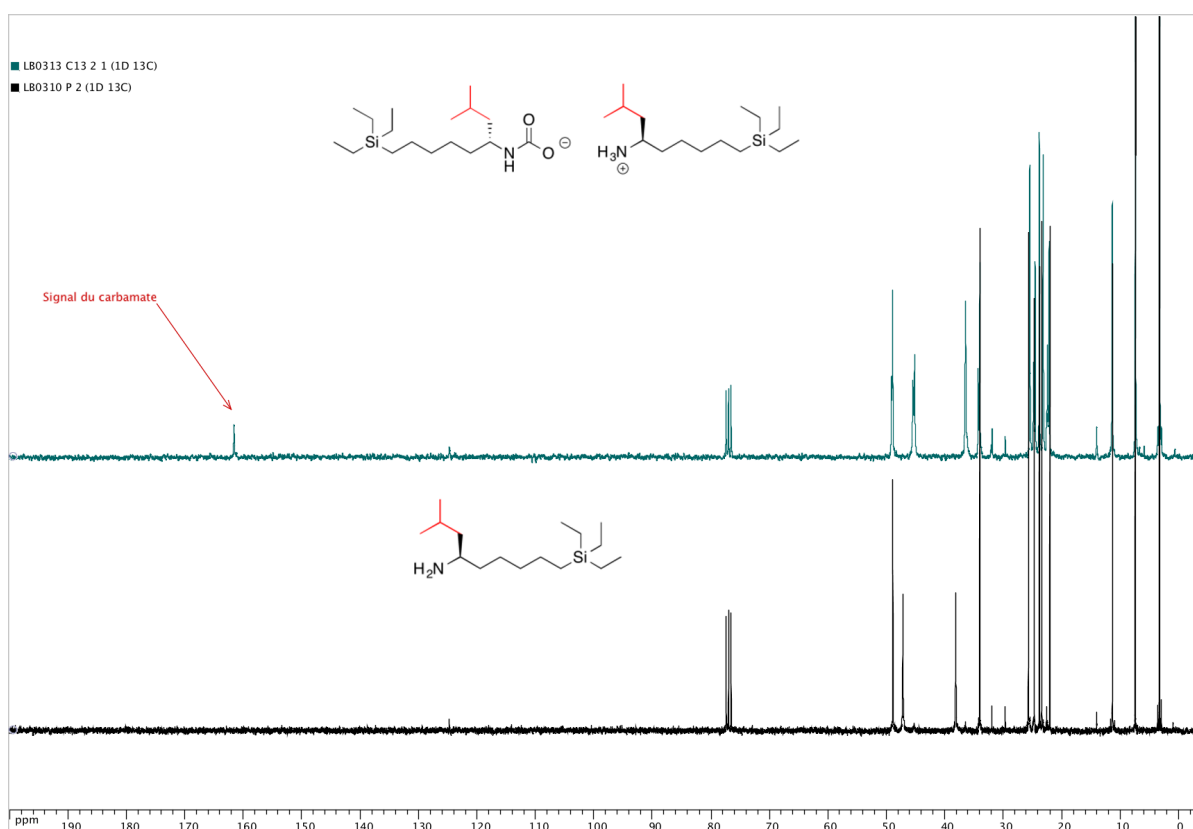
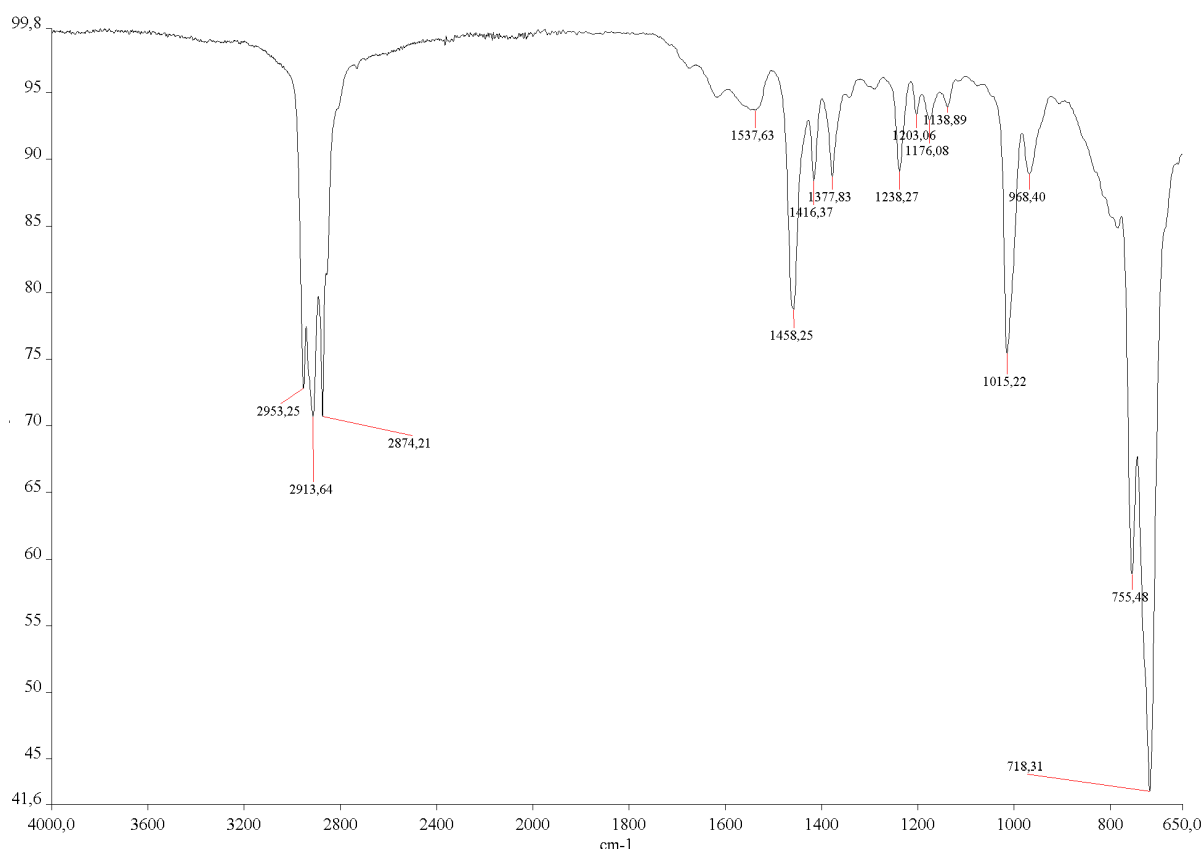


Figure 14: Spectres RMN <sup>13</sup>C de la silylamine 8d et du liquide ionique réversible correspondant 9d

▪ IR

De la même manière, nous avons réalisé un spectre IR avant et après avoir fait buller du CO<sub>2</sub> sur nos silylamines. Les pics caractéristiques du liquide moléculaire sont situés dans deux régions : l'élongation de la liaison C-H est observée entre 3000-2800 cm<sup>-1</sup> et la bande de

déformation de la liaison N-H entre  $1600-1550\text{ cm}^{-1}$  (Figure 15). La transformation du liquide moléculaire en liquide ionique réversible par absorption chimique du  $\text{CO}_2$  est montrée par l'apparition du pic de l'ammonium qui couvre la gamme  $2800-3000\text{ cm}^{-1}$  et le pic du carbamate vers  $1575\text{ cm}^{-1}$ . Ce dernier apparaît avec une intensité plus ou moins faible et légèrement déformé. Il y a un chevauchement dans les pics correspondant à l'élongation de la liaison C-H et de l'ammonium. Ceci est le résultat de la conversion de la silylamine en liquide ionique réversible.



**Figure 15: Spectre IR de la silylamine 8a**

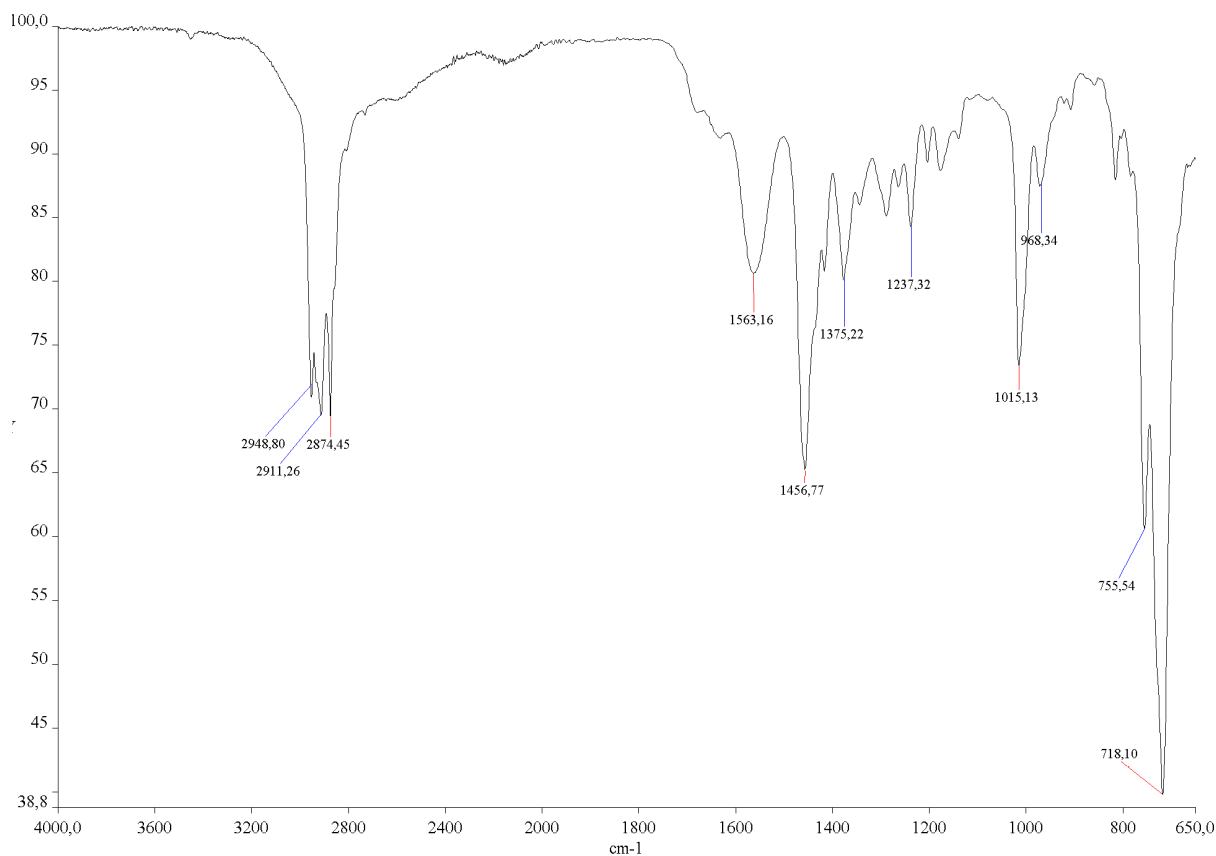


Figure 16: Spectre IR du liquide ionique réversible 8d

▪ *DSC et ATG*

Nous avons analysé l'ensemble de nos sels par des mesures DSC. Cette technique nous a apporté deux informations : la température de réversibilité de nos liquides ioniques  $T_{rev}$  et les enthalpies de régénération  $\Delta H_{régénération}$  des liquides moléculaires calculées à partir de l'aire intégrée de la libération de  $CO_2$ . L'enregistrement des thermogrammes se fait de la manière suivante : nous nous plaçons à température ambiante au début de la mesure. Progressivement ( $10\text{ }^\circ C$  par minute), nous diminuons la température jusqu'à  $-70\text{ }^\circ C$  puis nous chauffons jusqu'à  $250\text{ }^\circ C$ . Nous avons aussi caractérisé nos produits par des mesures d'ATG. L'expérience débute à température ambiante puis nous augmentons la température progressivement jusqu'à  $250\text{ }^\circ C$ . Les résultats obtenus mettent en évidence la perte de masse des liquides ioniques réversibles en fonction de la température ou du temps qui correspond à la libération d'une molécule de  $CO_2$ . Ces mesures nous ont permis de déterminer également la température d'évaporation de nos silylamines après libération de  $CO_2$ . Les thermogrammes DSC et TGA du liquide ionique et de la silylamine dérivés de l'isoleucine permettent d'illustrer ces mesures (Figure 17).

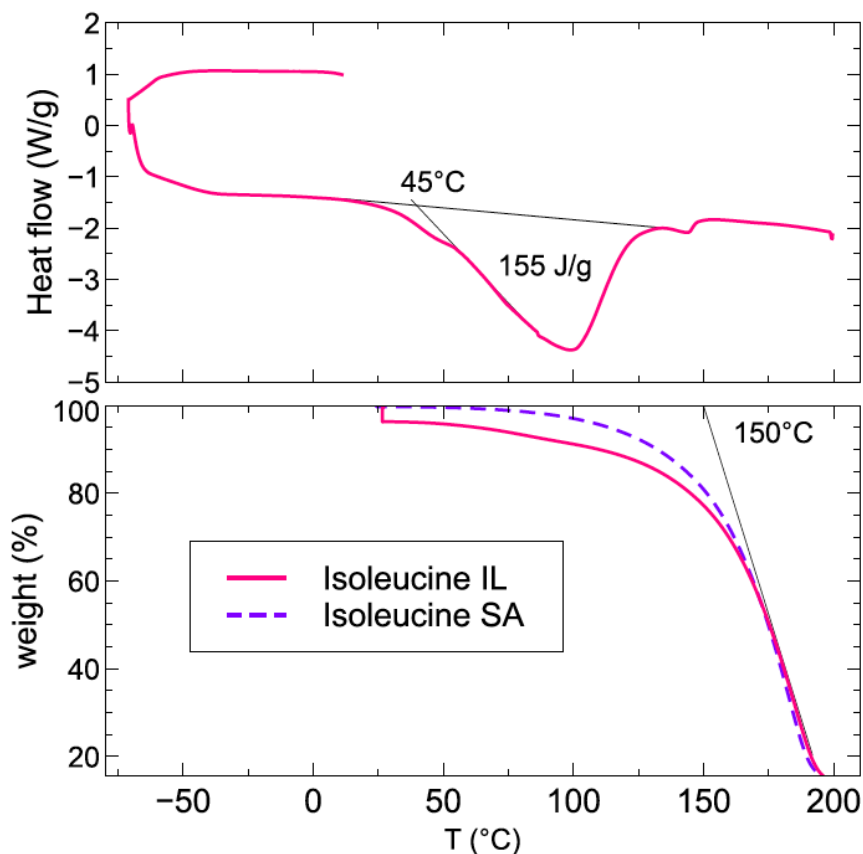


Figure 17: Thermogrammes DSC et TGA

D'après le Tableau 2, nos liquides ioniques chiraux présentent des températures de réversibilité proches, environ 45 °C. Nous en déduisons que le substituant en  $\alpha$  de l'amine quaternaire ou du carbamate a peu d'influence sur la température de dissociation. De plus, ces valeurs sont égales à celles obtenues pour les mesures d'ATG de nos silylamines correspondantes. Donc les températures d'évaporation de nos liquides ioniques réversibles correspondent aux températures de dégradation de nos silylamines.

	Liquide ionique chiral réversible (DSC)			Silyamine (TGA)
	$T_{rev}$ (°C)	$T_{évap}$ (°C)	$\Delta H_{régénération}$ (J/g)	$T_{évap}$ (°C)
<b>Série Ala</b>	45 ± 5	130	248	130
<b>Série Val</b>	45 ± 5	100	103	100
<b>Série Pheala</b>	41 ± 5	160	144	160
<b>Série Isoleu</b>	44 ± 5	150	155	150
<b>Série Leu</b>	50 ± 5	155	200	155

Tableau 2 : Températures de réversibilité des liquides ioniques réversibles



Nous constatons que les valeurs des températures de réversibilité des liquides ioniques réversibles sont très éloignées de celles des températures d'évaporation des silylamines. Nous évitons ainsi le risque de dégrader nos silylamines au cours de la libération de CO<sub>2</sub>.

▪ Polarité et stabilité

Nos liquides ioniques réversibles (**9a-d**) sont très peu solubles dans les solvants apolaires tels que le toluène, l'heptane et l'éther mais sont miscibles dans l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et le méthanol (Tableau 3).

	<b>9a (Isoleu)</b>	<b>9b (Val)</b>	<b>9c (Pheala)</b>	<b>9d (Leu)</b>	<b>9e (Ala)</b>
Heptane	- -	- -	- -	- -	- -
Toluène	-	-	-	-	-
Acétone	-	-	-	-	-
Ether éthylique	-	-	-	-	-
Tétrahydrofurane	-	-	-	-	-
Dioxane	-	-	-	-	-
Acétate d'éthyle	+	+	+	+	+
Dichlorométhane	+	+	+	+	+
Chloroforme deutéré	+	+	+	+	+
Méthanol	++	++	++	++	++
Eau	-	-	-	-	-

Tableau 3: Polarités des liquides ioniques réversibles pour différents solvants

++ très soluble

+ soluble

- peu soluble

- - insoluble

Concernant la stabilité, nos liquides ioniques réversibles peuvent rester sous forme ionique pendant 24 h à 48 h à condition qu'ils soient maintenus sous atmosphère de CO<sub>2</sub>.

### **III. Conclusion**

Nous avons développé une nouvelle classe de liquides ioniques chiraux réversibles dans le système mono-composant. 5 liquides ioniques chiraux réversibles ont été formés à partir des silylamines qui sont préparées en 8 étapes à partir des acides aminés naturels avec des rendements globaux modérés (10-19 %). Leur synthèse a été réalisée à l'échelle du gramme (Schéma 50).

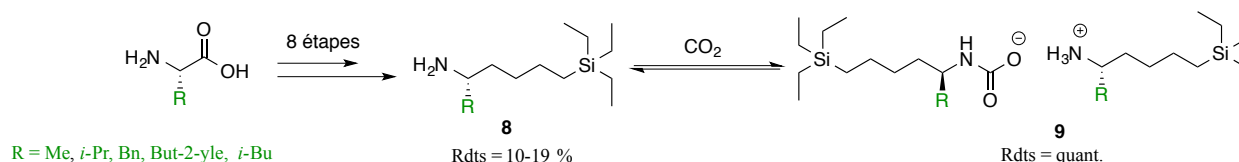


Schéma 50

Les liquides ioniques réversibles sont des huiles à température ambiante. De plus, ils sont stables sous CO<sub>2</sub>. Nous pouvons donc envisager de les utiliser en tant que solvant dans les réactions organiques asymétriques ou comme organocatalyseurs.

La suite du travail consiste à étudier nos liquides ioniques réversibles comme milieux réactionnels dans la réaction d'addition de Michael asymétrique

## B. Applications à la réaction d'addition de Michael asymétrique

La réaction d'addition de Michael est l'une des réactions les plus connues pour la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Elle consiste en l'addition d'un carbanion (donneur) sur un composé carbonylé  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé (accepteur: aldéhydes, cétones, mais aussi esters, nitriles, amides etc). Elle appartient à la famille des réactions d'addition nucléophile conjuguée. Généralement, une base forte est utilisée pour déprotoner le donneur ou un acide de Lewis qui est employé en quantité catalytique pour activer l'accepteur (Schéma 51).

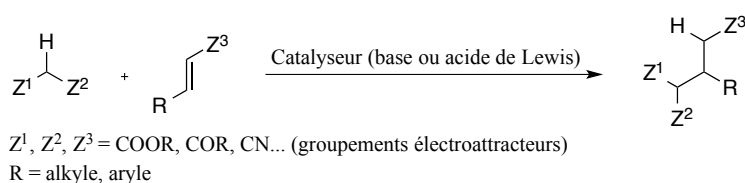


Schéma 51

Cependant, en 2007, Shimizu et Shirakawa ont montré que la réaction d'addition de Michael peut être réalisée efficacement sans catalyseur mais dans l'éthanol via la formation de liaisons hydrogène.<sup>68</sup>

De plus, cette réaction peut être effectuée sous activations micro-ondes<sup>69,70</sup> ou ultrasons.<sup>71,72</sup>

<sup>68</sup> S. Shirakawa, S. Shimizu, *Synlett* **2007**, 2007, 3160-3164.

<sup>69</sup> S. Narasimhan, S. Velmathi, *Molecules* **2003**, 8, 256.

<sup>70</sup> S. Paul, M. Gupta, P. P. Singh, R. Gupta, A. Loupy, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 325-332.

<sup>71</sup> M. Mirza-Aghayan, G. Etemad-Moghadam, A. Zaparucha, J. Berlan, A. Loupy, M. Koenig, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2643-2646.

## I. Réaction d'addition de Michael asymétrique du malonate sur la chalcone et ses dérivés

Nous nous intéresserons dans ce travail à la réaction d'addition conjuguée des malonates sur la chalcone. Le cycle catalytique de la réaction est présenté dans le Schéma 52.

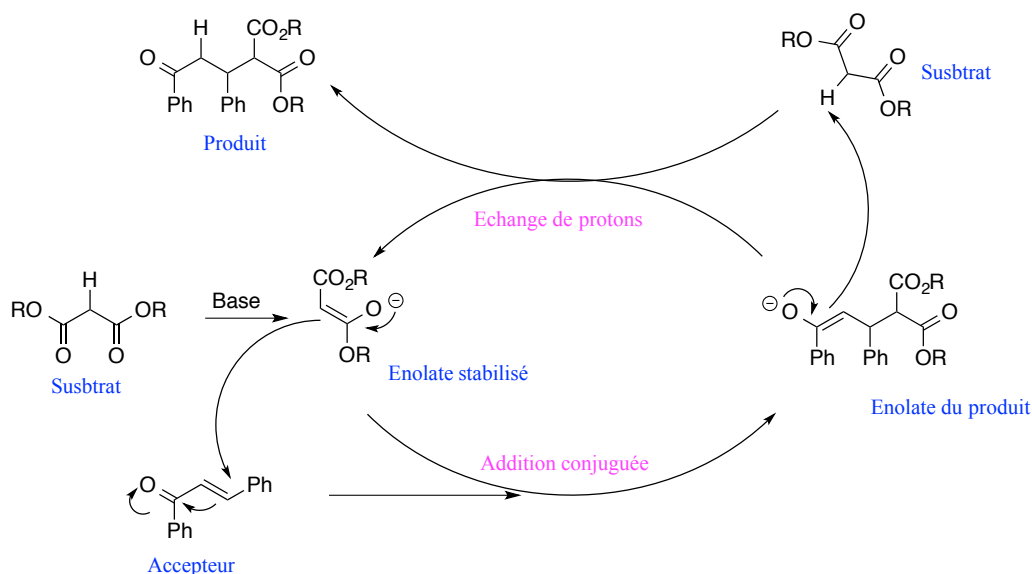


Schéma 52

La base déprotonne le malonate pour former l'énolate stabilisé. Puis, celui-ci vient s'additionner sur la chalcone pour générer à nouveau un énolate. Il se produit ensuite un échange de proton entre le malonate et l'énolate pour conduire à la formation du produit.

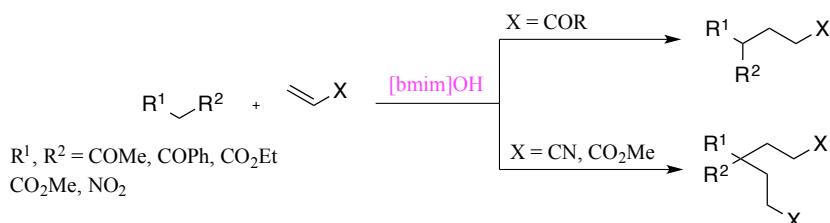
Pour réaliser une version asymétrique de cette réaction, la catalyse par transfert de phase est utilisée. Il est possible également d'employer des catalyseurs chiraux à base de complexe métallique ou encore des liquides ioniques chiraux.

Après quelques rappels bibliographiques de la réaction d'addition de Michael du malonate sur la chalcone (et ses dérivés) dans les liquides ioniques, nous présenterons les résultats de l'étude nos liquides ioniques réversibles dans cette réaction.

### 1. Rappels bibliographiques

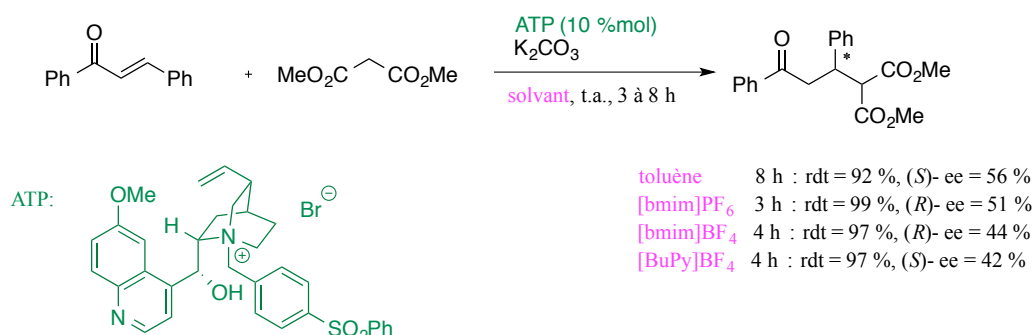
<sup>72</sup> J.-T. Li, Y. Cui, G.-F. Chen, Z.-L. Cheng, T.-S. Li, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 353-359.

En 2005, l'équipe de Ranu a réalisé la réaction d'addition de Michael de composés à méthylène activé sur des cétones, des esters et des nitriles conjugués en présence d'un liquide ionique [bmim]OH. Celui-ci est employé en tant que solvant et catalyseur de la réaction. Cette méthode a permis d'isoler les produits de réaction avec de bons rendements. De plus, ce liquide ionique montre son influence dans la formation de produits issus de la double addition qui sont difficiles à obtenir en une seule étape par les méthodes classiques (Schéma 53).<sup>73</sup>



**Schéma 53**

En 2003, Salunkhe et ses collaborateurs ont étudié l'utilisation de liquides ioniques ([bmim]PF<sub>6</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub>, [BuPy]BF<sub>4</sub>) en tant que solvants dans la réaction d'addition conjuguée du malonate de diméthyle sur la chalcone en présence d'un sel d'ammonium quaternaire dérivé de la quinine. Ce dernier est employé comme agent de transfert de phase (Schéma 54).<sup>74</sup>



**Schéma 54**

L'utilisation de liquides ioniques apporte plusieurs avantages: la réaction est plus rapide dans les LI comparée aux solvants organiques conventionnels, de meilleurs rendements sont obtenus, le traitement de la réaction est plus facile et enfin le recyclage du liquide ionique est rendu possible. En revanche, les excès énantiomériques sont un peu moins bons que ceux obtenus dans le toluène.

<sup>73</sup> B. C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3049-3052.

<sup>74</sup> R. T. Dere, R. R. Pal, P. S. Patil, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5351-5353.

Comme il a déjà été mentionné précédemment (chapitre 1, schéma 16), Bao et ses collaborateurs, en 2005, ont utilisé des liquides ioniques chiraux à base de cations d'imidazolium dans la réaction de Michael asymétrique du malonate de diéthyle sur la chalcone. De très bons rendements sont obtenus mais les énantiosélectivités restent faibles.<sup>30</sup> En utilisant les liquides ioniques chiraux ammoniums, imidazolium dérivés de la (-)-éphédrine, en 2010, l'équipe de Vo-Thanh a décrit cette même réaction sous activation de micro-onde et en l'absence de solvant. Des excès énantiomériques jusqu'à 70 % ont été obtenus.<sup>41</sup>

## 2. Résultats et discussions

Avant de présenter les résultats de nos liquides ioniques chiraux réversibles dans la réaction d'addition de Michael asymétrique, nous décrivons la stratégie que nous avons souhaitée mettre en place dans la Figure 18.

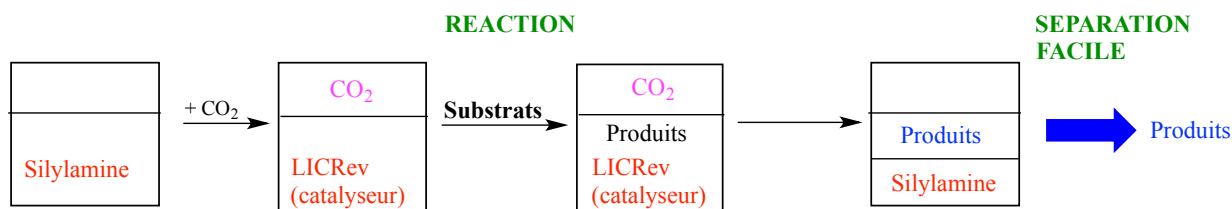
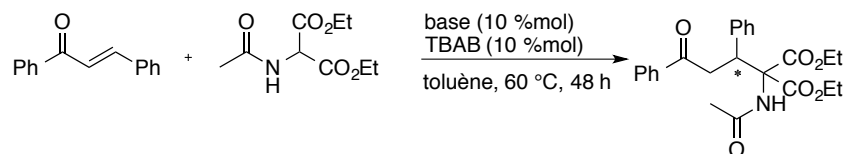


Figure 18 : Concept de l'utilisation de LICRev en catalyse asymétrique

En présence de  $CO_2$ , la silylamine chirale est transformée en liquide ionique réversible que l'on souhaite utiliser comme catalyseur de la réaction. Toujours sous atmosphère de  $CO_2$ , les substrats sont ajoutés au LICRev. Puis, après réaction, dans le milieu réactionnel, se trouvent les produits et le LICRev. Il est parfois difficile à cette étape d'extraire les produits du liquide ionique réversible, étant donné sa viscosité élevée et sa miscibilité dans les solvants organiques. Pour y remédier, nous nous mettons sous atmosphère d'un gaz inerte (argon) ou nous chauffons pour obtenir la reconversion du liquide ionique en liquide moléculaire. Ainsi, nous pouvons plus facilement séparer les produits de la silylamine par simples lavages.

Nous avons donc étudié la réaction d'addition de Michael asymétrique de l'acétylaminomalonate de diéthyle sur la chalcone en présence de notre liquide ionique chiral réversible qui jouerait le rôle de solvant et de catalyseur de la réaction. Nous avons utilisé les

conditions décrites dans la littérature.<sup>75</sup> En premier lieu, nous avons utilisé le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) comme agent de transfert de phase à la place de notre liquide ionique réversible pour réaliser cette réaction (**Schéma 55**). Les premiers résultats sont présentés dans le **Tableau 4**.



**Schéma 55**

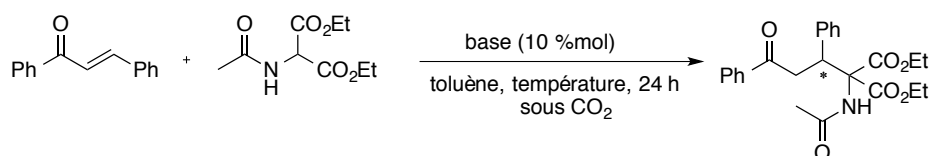
Entrée	Base (%mol)	Catalyseur (%mol)	Solvant	Rdt <sup>a</sup> (%)
1	KOH (10)	-	Toluène	70
2		TBAB (10)	Toluène	73
3		-	-	60
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	-	Toluène	78
5		TBAB (10)	Toluène	70
6		-	-	68

<sup>a</sup> Rendements déterminés par analyse de RMN

**Tableau 4: Addition de Michael en présence d'une base et d'un catalyseur, le TBAB**

Les rendements obtenus sont bons, compris entre 60 % et 78 %. Nous pouvons conclure de ces premiers résultats que la réaction fonctionne aussi bien avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et KOH. La présence du catalyseur TBAB ne permet pas d'améliorer significativement l'efficacité de la réaction (entrées 2, 3, 5 et 6).

La suite de notre étude consiste à déterminer si la réaction fonctionne sous atmosphère de CO<sub>2</sub>. En effet, le gaz peut se solubiliser dans le milieu et empêcher la réaction. De plus, nous avons réalisé des essais à plus basse température car nos liquides ioniques présentent une température de réversibilité inférieure à 60 °C (**Schéma 56**, **Tableau 5**).



**Schéma 56**

<sup>75</sup> A. Loupy, A. Zapparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 473-476.

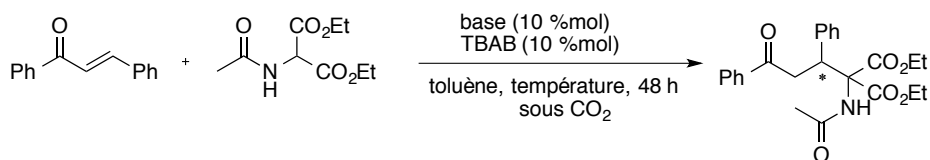
Entrée	Base (%mol)	Atmosphère de CO <sub>2</sub> (bar)	Température (°C)	Rdt <sup>a</sup> (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	-	60	58
2		1		45
3	KOH (10)	-		45
4		1		24
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	-	30	-
6		1		-

<sup>a</sup> Rendements déterminés par analyse de RMN

**Tableau 5: Addition de Michael sous atmosphère de CO<sub>2</sub>**

D'après les résultats observés, la réaction est moins favorisée sous atmosphère de CO<sub>2</sub>. Par ailleurs, à plus basse température, à 30 °C, aucune conversion n'a été obtenue au bout de 24 h (entrées 5 et 6).

Nous avons ensuite évalué l'efficacité du catalyseur TBAB en présence de CO<sub>2</sub> (Schéma 57, Tableau 6).



**Schéma 57**

Entrée	Base (%mol)	Atmosphère de CO <sub>2</sub> (bar)	Solvant	Catalyseur (%mol)	Température (°C)	Rdt <sup>a</sup> (%)		
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	-	Toluène	-	30	20		
2		1 bar				Neat	TBAB (10)	-
3								68
4	68							
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)		-	30	-			
6		KOH (10)	-					

<sup>a</sup> Rendements déterminés par analyse de RMN

**Tableau 6: Addition de Michael en présence de TBAB sous atmosphère de CO<sub>2</sub>**

A 30 °C, la conversion est très faible voire nulle en présence de CO<sub>2</sub> (entrées 1, 2, 5 et 6). En revanche, à 60 °C, de meilleures conversions sont observées en présence de TBAB et sous atmosphère de CO<sub>2</sub> (entrées 3 et 4). Elles sont semblables à celles obtenues dans les mêmes conditions mais en l'absence de CO<sub>2</sub>.

Nous avons terminé notre étude par l'évaluation de notre liquide ionique réversible dans la réaction d'addition de Michael asymétrique (Schéma 58). Etant donné que la réaction fonctionne mieux à 60 °C, notre choix pour le liquide ionique réversible s'est obligatoirement porté sur celui dérivé de la L-Leucine car c'est celui qui possède la température de réversibilité la plus élevée. Nous avons testé notre catalyseur dans les conditions optimisées précédemment.

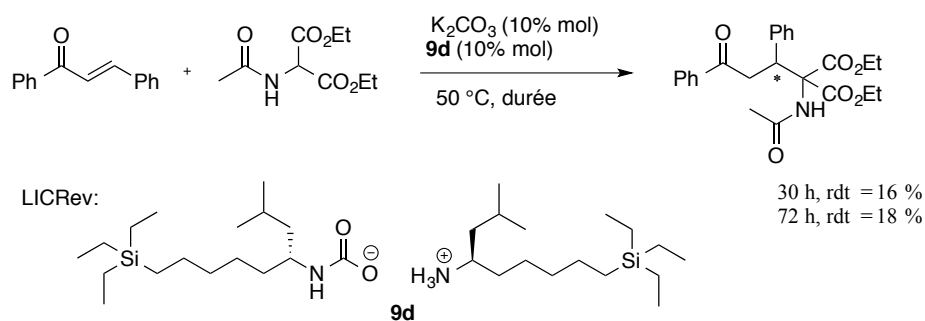


Schéma 58

Malheureusement, les résultats obtenus ne sont pas concluants. Après 72 h de réaction, nous formons le produit attendu avec un rendement 18 %.

### 3. Conclusion

Nous avons testé notre liquide ionique le plus stable à 50 °C dans la réaction d'addition de Michael asymétrique de l'acétylaminomalonate de diéthyle sur la chalcone. Notre liquide ionique qui devait jouer le rôle à la fois de solvant et de catalyseur n'a pas permis de catalyser efficacement la réaction.

## II. Réaction d'addition de Michael asymétrique du malonate sur la cyclohexenone

Depuis une dizaine d'années, l'organocatalyse asymétrique *via* l'utilisation d'amines primaires et secondaires connaît un essor considérable. L'aminocatalyse a été appliquée à des réactions d'additions conjuguées asymétriques dont le mécanisme résulte d'un mode d'activation iminium (Schéma 59).<sup>76</sup>

<sup>76</sup> L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Comm.* **2009**, 1807-1821.



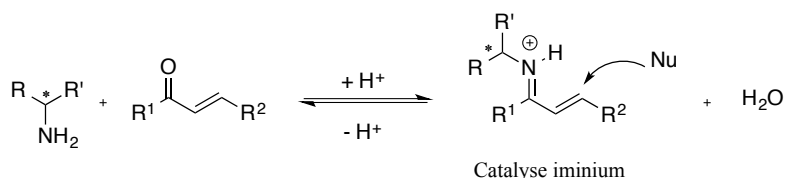


Schéma 59

En revanche, ce type de catalyse est peu appliqué en industrie chimique fine car l'inconvénient majeur des réactions organocatalysées est qu'elles requièrent une charge catalytique importante. De plus, les temps de réaction sont relativement longs.

L'objectif de notre travail a été de valoriser nos silylamines chirales dans la réaction de Michael asymétrique du malonate sur la cyclohexenone en tant que catalyseurs.

### 1. Rappels bibliographiques

En 2011, Yoshida et ses collaborateurs ont rapporté l'utilisation d'un mélange de catalyseurs constitué d'un acide aminé et de son sel de lithium correspondant dans la réaction d'addition de Michael asymétrique de malonates sur des énonés.<sup>77</sup> Dans une étude précédente, les auteurs avaient montré que le sel de lithium de l' $\alpha$ -aminoacide était un catalyseur efficace pour cette réaction même si les rendements et les énantiosélectivités pouvaient être améliorés.<sup>78,79</sup> Ils ont alors choisi d'utiliser de préférence le  $\beta$ -aminoacide comme catalyseur car il est connu que l'énantiosélectivité et le rendement sont affectés par la position de la fonction amine et du groupe carboxyle dans le catalyseur.<sup>80</sup> Avec ce nouveau système, de très bons rendements (jusqu'à 92 %) et d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 97 %) ont été obtenus (Schéma 60).

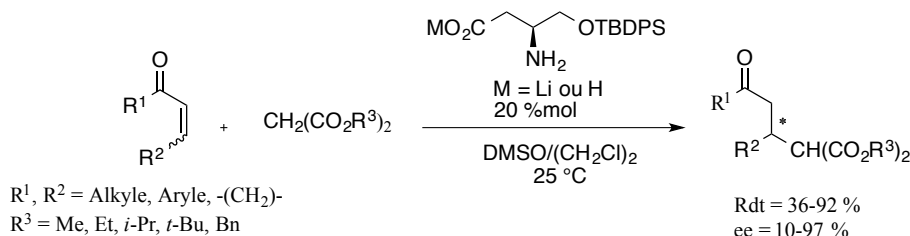


Schéma 60

Depuis quelques années, l'addition de Michael énantiosélective de malonates sur des énonés est réalisée efficacement par des catalyseurs bifonctionnels qui portent une amine primaire et

<sup>77</sup> M. Yoshida, M. Narita, S. Hara, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8513-8517.

<sup>78</sup> M. Yoshida, M. Narita, K. Hiram, S. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7297-7299.

<sup>79</sup> M. Yoshida, K. Hiram, M. Narita, S. Hara, *Symmetry* **2011**, 3, 155.

<sup>80</sup> A. Armstrong, Y. Bhoonah, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5041-5048.

une thiourée. En effet, une simple modification de la structure de l'amine chirale par l'introduction d'une thiourée peut améliorer considérablement les propriétés catalytiques.<sup>81,82</sup> En 2009, Liang et Ye ont développé un nouveau type d'organocatalyseurs dérivés du 1,2-diaminocyclohexane et de l'alcaloïde Cinchona 9-amino. Les énones cycliques ou acycliques réagissent avec différents malonates en présence du catalyseur bifonctionnel pour conduire à la formation du produit d'addition de Michael avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 61).<sup>83</sup>

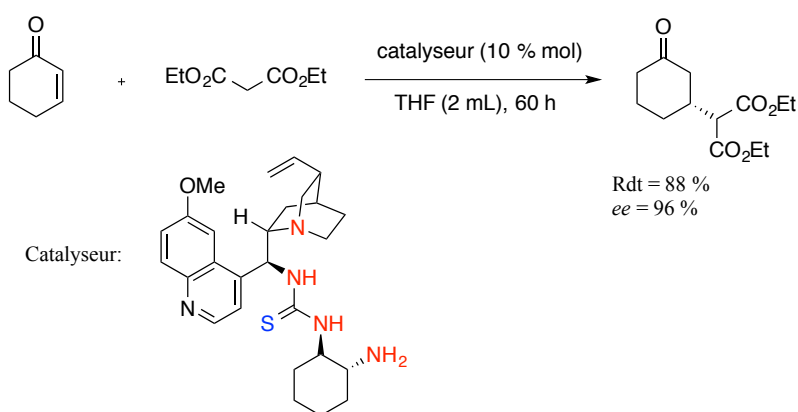


Schéma 61

Plus récemment, Kwiatkowski et ses collaborateurs ont également utilisé un catalyseur bifonctionnel à base d'amine primaire et de thiourée dans la réaction d'addition de malonates sur des énones cycliques. Ils ont démontré que l'ajout d'un acide faible comme co-catalyseur et des températures de réaction plus élevées permettaient d'améliorer significativement l'efficacité de la réaction d'addition de Michael. De plus, la charge catalytique introduite est beaucoup plus faible par rapport aux autres exemples présentés précédemment (Schéma 62).<sup>84</sup>

<sup>81</sup> W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310.

<sup>82</sup> S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427.

<sup>83</sup> P. Li, S. Wen, F. Yu, Q. Liu, W. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 753-756.

<sup>84</sup> K. Dudziński, A. M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222-4225.

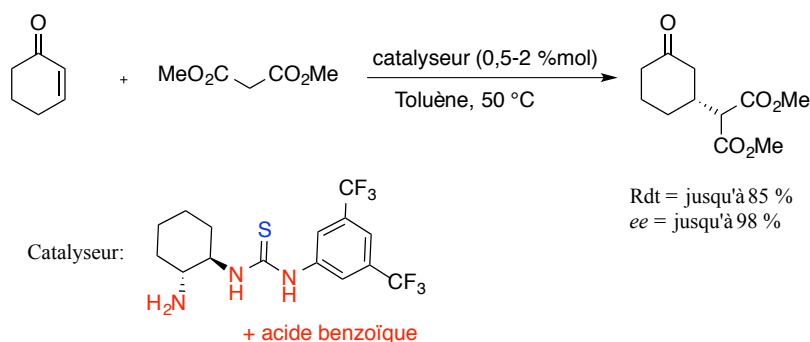


Schéma 62

L'induction asymétrique peut être expliquée par un modèle stéréochimique simplifié où la cyclohexenone forme un ion iminium avec l'amine primaire et le malonate est stabilisé par la thiourée par la formation de liaisons hydrogène (Figure 19).

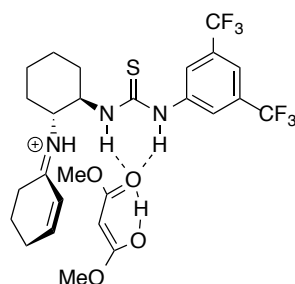
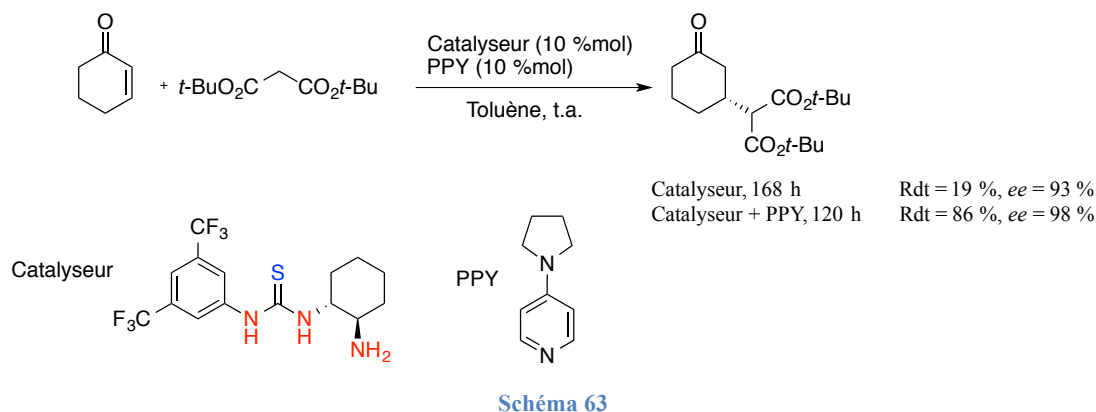


Figure 19 : Modèle stéréochimique proposé par les auteurs

La même année, en 2012, le groupe de Kotsuki a démontré que l'utilisation coopérative de deux catalyseurs, une thiourée chirale avec la 4-pyrrolidinopyridine (PPY), augmentait l'efficacité de la réaction d'addition de Michael asymétrique de malonate sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.<sup>85</sup> Ils ont mis en jeu la 2-cyclohexen-1-one avec le malonate de *tert*-butyle dans le toluène, en présence de leur organocatalyseur à base de thiourée avec ou sans PPY (Schéma 63).

<sup>85</sup> M. Moritaka, N. Miyamae, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Synlett* **2012**, 23, 2554-2558.



## 2. Résultats et discussions

Nous avons choisi d'évaluer nos silylamines en tant que catalyseurs dans la réaction d'addition du malonate de diéthyle sur la cyclohexenone dans le toluène. Nous avons utilisé un additif, l'acide acétique, comme activateur du groupe carbonyle de la cyclohexenone (Schéma 64). Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

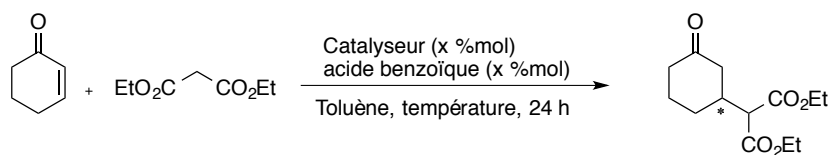


Schéma 64

Entrée	Catalyseur (%mol)	Co-catalyseur (%mol)	Température (°C)	Rdt <sup>a</sup> (%)
1	Hexylamine (5)	-	25	4
2			50	2
3		Acide benzoïque (2,5)	25	4
4			50	3
5	8a (10)	-	25	15
6	8a (5)	Acide benzoïque (5)	25	10

<sup>a</sup> Rendements en produits isolés

Tableau 7: Evaluation de la silylamine 8a dans la réaction d'addition du malonate de diéthyle sur la cyclohexenone

Tout d'abord, nous avons évalué l'activité de l'hexylamine dans la réaction. Deux premiers essais ont été réalisés en présence de 5 %mol d'hexylamine à 25 °C et à 50 °C. Au bout de 24 h, le rendement pour la formation du produit d'addition est quasi nul (Entrées 1 et 2). L'addition de 2,5 % mol d'acide benzoïque ne permet pas d'améliorer le rendement de réaction

(Entrées 3 et 4). Nous avons ensuite choisi de tester une de nos silylamines chirales, notre choix s'est porté sur celle dérivée de l'isoleucine (**8a**). La réaction a été effectuée à 25 °C afin d'obtenir la meilleure induction asymétrique possible (Entrées 5 et 6). En présence de 10 %mol de catalyseur, le produit souhaité est isolé avec un rendement de 15 % après 24 h de réaction. Si nous utilisons 5 %mol d'amine en présence de 5 %mol d'acide benzoïque, nous obtenons le produit avec le même ordre de grandeur que précédemment (Entrée 6). Dans ce dernier cas, aucune énantiosélectivité significative n'a été obtenue (ee = 6 %).

### 3. Conclusion

L'emploi de silylamines chirales dans la réaction de Michael qui met en jeu la cyclohexenone avec le malonate de diéthyle n'est pas concluant. En effet, celles-ci ne permettent pas de catalyser efficacement la réaction. Les rendements qui ont été obtenus après 24 h de réaction à température ambiante sont très faibles. De plus, aucune énantiosélectivité significative n'a été observée.

### III. Synthèse énantiosélective de la Warfarine via une addition de Michael

Ces dernières années, des recherches ont été entreprises pour produire des molécules biologiquement actives *via* une réaction de Michael asymétrique. Récemment, plusieurs procédures organocatalytiques ont été rapportées dans la littérature pour la synthèse de médicaments. L'un des exemples les plus marquants est la synthèse énantiosélective de la Warfarine par une réaction d'addition de Michael de la 4-hydroxycoumarine sur l'acétone benzylidène (Schéma 65).

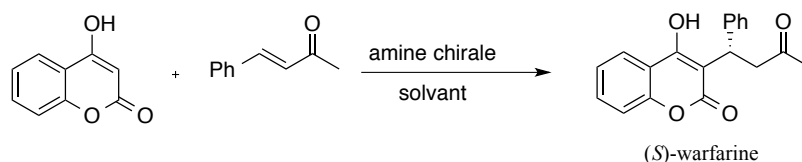


Schéma 65

La warfarine est l'un des anticoagulants le plus efficace qui est également connu sous les noms de marques de Coumadine, Jantoven, Marevan, de Lawarin et de Waran. Cette molécule a été introduite pour une utilisation clinique en tant que racémique mais l'activité et le métabolisme des deux formes énantiomères sont différents. En effet, la (S)-warfarine est

plus active que son énantiomère.<sup>86,87</sup> Pour cette raison, les recherches pour la synthèse asymétrique de la warfarine sont devenues nécessaires.

### 1. Rappels bibliographiques

En 2003, Jørgensen a développé la première réaction d'addition de Michael catalysée par des amines secondaires pour la formation de la warfarine et des molécules analogues énantiomériquement enrichies (Schéma 66).<sup>88</sup>

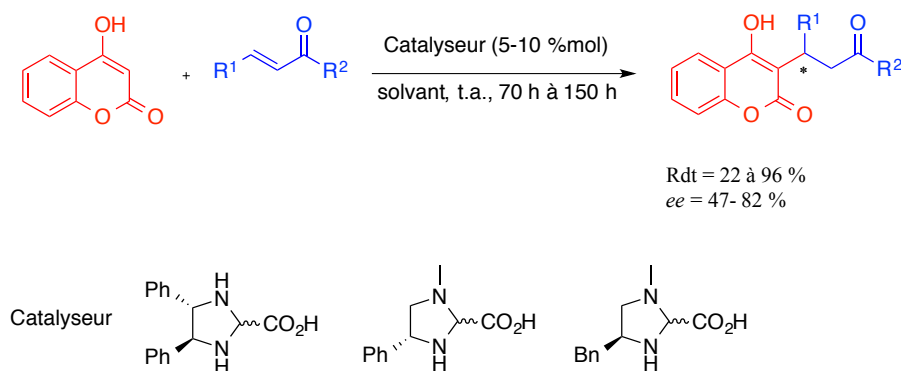


Schéma 66

Des amines primaires<sup>89,90</sup> dérivés des acides aminés se sont révélées efficaces comme catalyseurs dans cette réaction asymétrique. Souvent, cette réaction requiert une charge catalytique de 20 %mol et des temps de réaction longs en présence de solvants organiques conventionnels.

En 2006, Chin et ses collaborateurs ont réalisé la synthèse de la (*R*)-warfarine catalysée par une diamine vicinale.<sup>91</sup> La charge catalytique a été diminuée et un très bon rendement et excès énantiomérique ont été obtenus après 24 h de réaction (Schéma 67).

<sup>86</sup> L. B. Wingard, R. A. O'Reilly, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212-217.

<sup>87</sup> D. Fishelovitch, C. Hazan, S. Shaik, H. J. Wolfson, R. Nussinov, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1602-1611.

<sup>88</sup> N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955-4957.

<sup>89</sup> J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413-415.

<sup>90</sup> T. E. Kristensen, K. Vestli, F. K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5185-5191.

<sup>91</sup> H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239-5242.

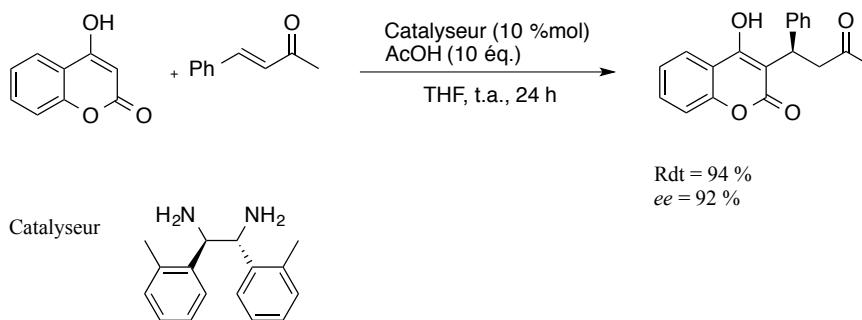


Schéma 67

En 2010, la synthèse de la warfarine et ses analogues a été réalisée *via* une réaction d'addition de Michael catalysée par une amine primaire, la diphényléthylène diamine (DPEN) combinée à un sel métallique. Les rendements sont modestes et les énantiosélectivités obtenues sont bonnes (Schéma 68).<sup>92</sup>

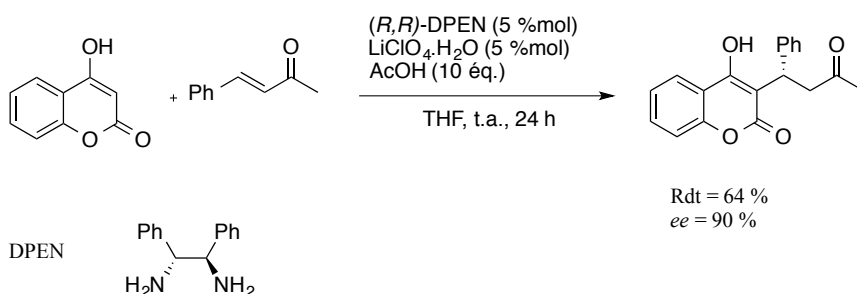


Schéma 68

Plus récemment, des catalyseurs bifonctionnels tels que des amines primaires chirales combinées à une thiourée<sup>93</sup> ou à un phosphinamide<sup>94</sup> ont également été employés dans la synthèse asymétrique de Warfarine (Figure 20).

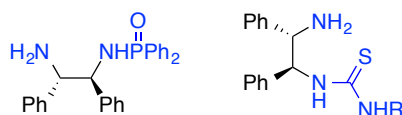


Figure 20 : Organocatalyseurs bifonctionnels utilisés dans la réaction asymétrique de Warfarine

<sup>92</sup> H.-M. Yang, L. Li, K.-Z. Jiang, J.-X. Jiang, G.-Q. Lai, L.-W. Xu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9708-9713.

<sup>93</sup> R.-Q. Mei, X.-Y. Xu, Y.-C. Li, J.-Y. Fu, Q.-C. Huang, L.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1566-1568.

<sup>94</sup> J. Dong, D.-M. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8125-8131.

## 2. Résultats et discussions

Nous avons réalisé l'étude de nos silylamines chirales dans la réaction énantiosélective de la Warfarine *via* une addition de Michael. L'objectif était de démontrer que nos silylamines étaient capables de catalyser cette réaction mais aussi d'utiliser la propriété de réversibilité de nos liquides ioniques pour recycler nos catalyseurs. La stratégie que nous avons mise en place est représentée dans la Figure 21.

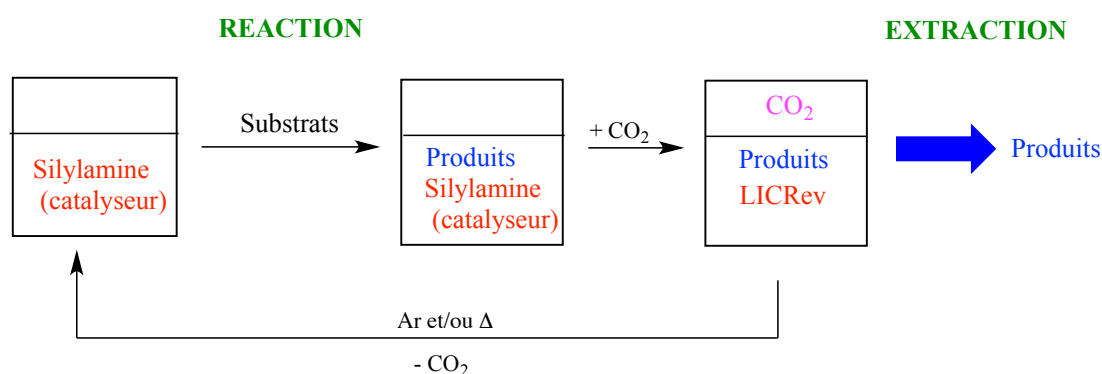


Figure 21 : Recyclage du catalyseur

Après réaction, nous récupérons le ou les produits de réaction et le catalyseur (silylamine). Si nous faisons buller du CO<sub>2</sub> directement sur ce mélange, nous pouvons envisager la conversion de la silylamine en liquide ionique réversible. Ainsi, la différence de polarité et de solubilité dans des solvants organiques entre les produits de réaction et le liquide ionique réversible serait plus importante. Les produits pourraient être isolés par extraction avec un solvant apolaire approprié. Le liquide ionique réversible serait retransformé sous sa forme neutre pour donner la silylamine par application d'un gaz inerte ou en chauffant légèrement. La propriété de réversibilité de nos liquides ioniques permettrait de recycler le catalyseur.

Nous avons appliqué nos nouveaux catalyseurs dans la réaction d'addition conjuguée de Michael de la 4-hydroxycoumarine sur l'acétone benzylidène en présence ou non d'acide acétique et de chlorure de fer (Schéma 69). De la même manière que pour les études précédentes, nous avons dans un premier temps évalué le comportement de l'hexylamine dans cette réaction (Tableau 8).

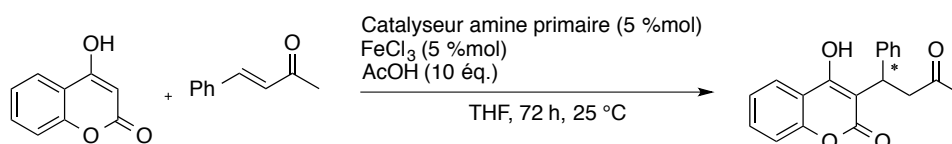




Schéma 69

Entrée	Catalyseur (%mol)	Additif (éq.)	Co-catalyseur (%mol)	Rdt <sup>a</sup> (%)
1	-	-	-	-
2	Hexylamine (5)	-	-	50
3		AcOH (10)	-	30
4		-	FeCl <sub>3</sub> (5)	-

<sup>a</sup> Rendements en produits isolés

Tableau 8: Etude de l'hexylamine dans la réaction de Warfarin

Nous avons remarqué que la réaction ne fonctionne pas sans catalyseur à 25 °C (entrée 1). En revanche, en présence d'un catalyseur de type amine primaire, telle que l'hexylamine, le produit d'addition a été obtenu après 72 h d'agitation avec un rendement modéré de 50 % (entrée 2). Nous avons réalisé le même essai mais nous avons ajouté un acide pour permettre l'exaltation de l'électrophilie de l'acétone benzylidène. Après 72 h, à 25 °C, nous avons isolé le produit avec un rendement de 30 %. Dans ces mêmes conditions, l'introduction d'un co-catalyseur tel que FeCl<sub>3</sub> n'a pas permis l'obtention du produit souhaité.

Nous avons choisi de tester ensuite, la silylamine **8d** dérivée de la L-alanine en tant que catalyseur dans la réaction de synthèse de la Warfarine (Schéma 70, Tableau 9).

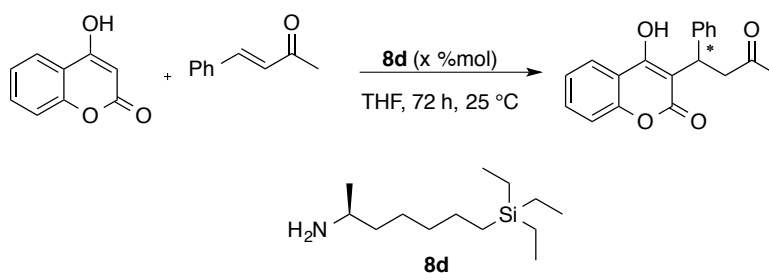


Schéma 70

Entrée	Catalyseur <b>8d</b> (%mol)	Température (°C)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	5	25	47
2	15		22
3	20		34

<sup>a</sup> Rendements en produits isolés

Tableau 9: Evaluation de SA-ala dans la réaction de Warfarin

La silylamine **8d** permet de catalyser la réaction. Le produit a été isolé avec un rendement de 47 % après 72 h de réaction à 25 °C. Ce résultat est comparable à celui obtenu avec l'hexylamine comme catalyseur (Entrée 1). Si nous augmentons la charge catalytique de la silylamine de 5 % à 20 %, nous observons une chute de rendement (Entrées 2 et 3).

Nous avons évalué l'ensemble de nos silylamines dans cette réaction afin de comparer dans un premier temps leur efficacité et par la suite, de déterminer si elles sont capables d'induire une énantiosélectivité. Pour ce faire, nous avons fait varier plusieurs paramètres comme la charge catalytique, la présence ou non d'un additif et la température. Les deux seuls paramètres que nous avons fixés sont la durée et le solvant. Toutes les réactions ont été réalisées dans le THF pendant 72 h (Schéma 71, Tableau 10).

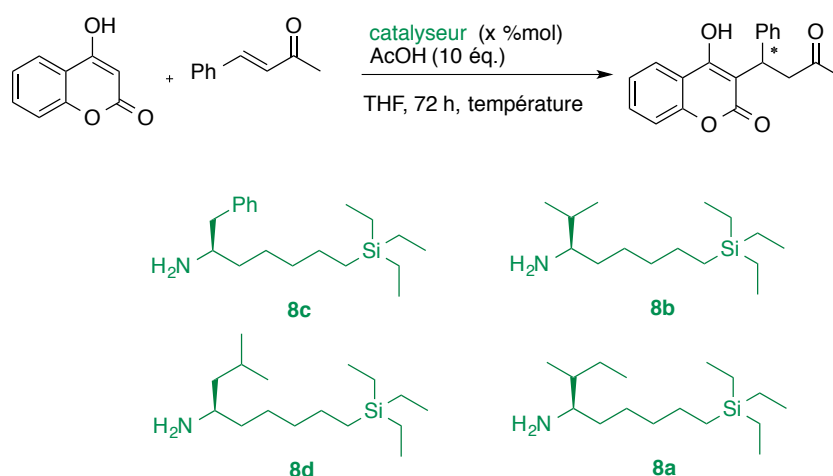


Schéma 71

Entrée	Catalyseur (% mol)	Additif AcOH (éq.)	Température (°C)	Rdt (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>8c</b> (5)	-	25	12	0
2	<b>8c</b> (5)	10	25	34	2
3	<b>8c</b> (10)	-	25	21	-
<b>4</b>	<b>8c</b> ( <b>5</b> )	-	<b>50</b>	<b>71</b>	5
<b>5</b>	<b>8c</b> ( <b>5</b> )	-	<b>70</b>	<b>82</b>	0
6	-	-	70	20	-
7	<b>8b</b> (5)	-	25	13	5
8	<b>8d</b> (5)	-	25	8	0
9	<b>8a</b> (5)	-	25	18	5
10	<b>8a</b> (5)	10	25	12	3
<b>11</b>	<b>8a</b> ( <b>5</b> )	-	<b>70</b>	<b>61</b>	0

<sup>a</sup> Rendements en produits isolés

<sup>b</sup> ee déterminés par HPLC chirale

Tableau 10: Evaluation de l'activité des catalyseurs silylamines

Dans un premier temps, nous avons fait varier la charge catalytique. Nous avons introduit au maximum 10 %mol de catalyseur car nous avons observé lors de l'étude précédente, une baisse de rendement lorsqu'on augmentait la charge catalytique à hauteur de 20 %mol. L'augmentation de la charge catalytique de la silylamine **8c** permet d'augmenter légèrement le rendement de réaction (Entrées 1 et 3). Cependant, nous remarquons une amélioration en terme de rendement en présence d'un co-catalyseur à température ambiante (Entrée 2).

Ensuite, nous avons choisi de faire varier la température et nous avons constaté une augmentation significative des rendements de réaction lorsque nous nous plaçons au reflux du THF. En effet, le produit d'addition a été isolé avec un rendement de 82 % à 70 °C. Suite à ce bon résultat, nous avons voulu vérifier la nécessité de notre catalyseur **8b** à cette température (entrée 6). La réaction a été chauffée au reflux du THF pendant 72 h en l'absence de catalyseur. Dans ces conditions seulement, 20 % de rendement en produit isolé a été obtenu. Nous pouvons en déduire que la silylamine **8b** catalyse en partie la réaction.

Les autres silylamines ont été évaluées dans la réaction de synthèse de Warfarin à température ambiante. Les produits souhaités ont été isolés avec des rendements faibles compris entre 8 et 18 % (Entrées 7 à 10). En revanche, à 70 °C, le catalyseur **8a** conduit à la formation du produit attendu avec un rendement de 61 % (Entrée 11). Par ailleurs, aucune induction asymétrique n'a été observée.

### 3. Conclusion

Dans cette étude, nous avons montré que les silylamines étaient capables de catalyser la réaction de synthèse de Warfarine à température ambiante. La présence d'acide acétique dans le milieu réactionnel entraîne une légère amélioration des rendements de réaction. C'est à température plus élevée que les silylamines se sont révélées plus efficaces. En revanche, elles n'ont pas permis de réaliser une induction asymétrique.

## C. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une synthèse de nouveaux liquides ioniques chiraux réversibles en système mono-composant à partir d'acides aminés naturels. Cinq silylamines chirales ont été préparées en 8 étapes avec des rendements globaux entre 10 et 19 %. Ces silylamines sont ensuite transformées en liquides ioniques, en présence de CO<sub>2</sub>, selon un processus réversible (Schéma 72).

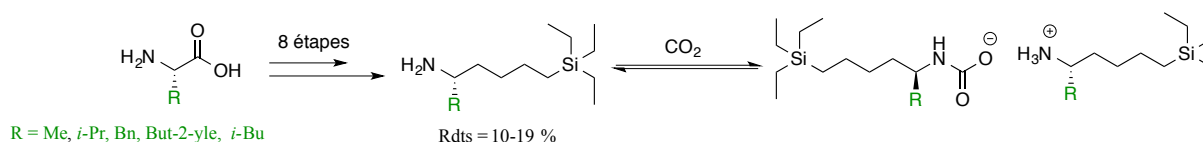


Schéma 72

Ces nouveaux milieux réactionnels ont été caractérisés par RMN, IR et par des mesures physico-chimiques (DSC, TGA) pour déterminer leur température de réversibilité dans le but de les appliquer en catalyse organique.

Nous avons choisi d'évaluer nos liquides ioniques réversibles dans la réaction d'addition de Michael. Pour ce faire, nous avons envisagé deux stratégies : la première était d'utiliser nos LICRev comme nouveaux milieux réactionnels (solvant et catalyseur organique). Cependant, ceux-ci n'ont pas permis de catalyser la réaction. La deuxième stratégie que nous avons étudiée consistait à employer nos silylamines chirales précurseurs de nos LICRev comme catalyseurs organiques chiraux. Ces silylamines ont montré qu'elles étaient capables de catalyser la réaction d'addition de Michael dans la synthèse de la Warfarine. De bons rendements ont été obtenus à température élevée. En revanche, aucune induction asymétrique a été observée.

Le concept de réversibilité étant validé, la suite de ce travail consistera à réaliser des modifications structurales des silylamines qui permettraient de former des liquides ioniques chiraux réversibles à température de réversibilité plus élevée. Ceux-ci pourraient être utilisés comme milieux réactionnels chiraux (solvant et/ou catalyseur) dans des réactions de catalyse organique qui nécessitent une température plus élevée. Nous pouvons envisager par exemple de travailler avec des silylamines possédant une insaturation ou avec une chaîne alkyle plus courte (Schéma 73). Pour ce qui concerne l'énantiosélectivité, il serait possible de synthétiser des amines primaires ou secondaires plus "décorées" possédant un groupement fonctionnel (double activation).

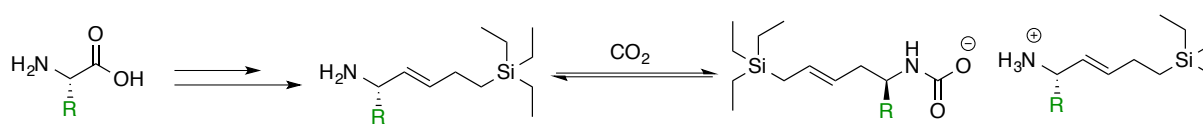


Schéma 73



**Chapitre 3 : Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique**

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

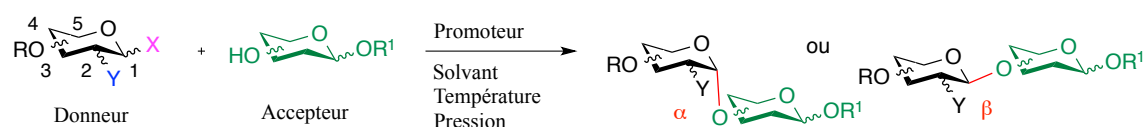
Ces dernières années ont vu l'apparition d'une nouvelle stratégie pour la synthèse organique en phase liquide qui consiste en l'utilisation d'ions organiques comme supports solubles.<sup>95,96</sup> Des réactifs ou catalyseurs peuvent être immobilisés sur ces ions organiques. Ceux-ci sont pour la plupart solubles dans les solvants organiques polaires mais sont non miscibles avec les solvants apolaires. Les réactions *via* ce système sont réalisées dans un solvant organique polaire ou dans les liquides ioniques. Après réaction, les espèces greffées sur l'ion organique sont séparées du solvant organique polaire par précipitation suite à l'addition d'un solvant apolaire. Le principal avantage de cette méthode est la purification des espèces supportées qui se fait par simples lavages avec un solvant peu polaire. De plus, ces supports solubles présentent la possibilité d'être recyclés avec une légère diminution de leur activité. Cette stratégie a déjà été utilisée dans la synthèse de peptides, d'oligosaccharides et d'oligonucléotides.<sup>97</sup>

Dans la suite de cette partie, nous nous intéresserons uniquement à la synthèse supportée d'oligosaccharides.

## A. Synthèse d'oligosaccharides supportée

La synthèse traditionnelle d'oligosaccharides présente une difficulté majeure qui est la purification laborieuse par chromatographie après chaque étape de glycosylation.

La réaction de glycosylation consiste en la formation d'une liaison carbone-oxygène appelée "liaison glycosidique" entre un sucre (donneur de glycosyle) présentant un groupe partant en position anomérique et un groupe hydroxyle sur une autre molécule (accepteur de glycosyle). La présence du promoteur dans la réaction permet d'activer le départ du groupe partant (Schéma 74).<sup>98</sup>



R, R<sup>1</sup> = groupements protecteurs  
X = groupement partant ou activable  
Y = groupement participant ou non

Schéma 74

<sup>95</sup> D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489-510.

<sup>96</sup> T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325-3344.

<sup>97</sup> C. Huo, T. H. Chan, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2977-3006.

<sup>98</sup> S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, 32, 1-43.



La stéréosélectivité de cette réaction dépend de nombreux paramètres tels que la nature du groupement partant, du promoteur, des groupements protecteurs, de la température, du solvant, de la concentration.

Pour obtenir de bons rendements de glycosylation, il est parfois nécessaire d'introduire le donneur ou l'accepteur en excès. La séparation par chromatographie sur silice entre le produit de glycosylation et le donneur ou accepteur en excès est difficile. Pour résoudre ce problème, plusieurs méthodes de synthèses supportées telles que les supports solides,<sup>99,100,101</sup> les polymères solubles<sup>102,103</sup> ou encore les molécules fluorées<sup>104</sup> ont été rapportées dans la littérature. Cependant, travailler avec ces méthodes présente certains inconvénients. Outre le prix excessif des supports solides, le défaut majeur de la synthèse supportée solide est la difficulté d'analyse de la réaction due à l'hétérogénéité du milieu réactionnel. En revanche, dans le cas de la synthèse sur supports solubles, les réactions sont plus faciles à analyser. Néanmoins, l'inconvénient de cette méthode est la mise au point des purifications car parfois, le produit attendu est difficile à isoler. La synthèse sur support fluoré permet de contrôler la réaction par des méthodes d'analyses habituelles et la purification est réalisée par des lavages avec des solvants fluorés. Mais le prix des supports fluorés et des solvants fluorés utilisés pour les extractions est très élevé.

Récemment, une alternative à ces méthodes est l'application des liquides ioniques en tant que supports solubles dans la synthèse d'oligosaccharides.

## **I. Synthèse avec des liquides ioniques supportés**

### **1. Principe**

Des catalyseurs, des réactifs ou des substrats ont été immobilisés sur des liquides ioniques. Ils sont reliés à l'ion organique par la formation d'une liaison covalente. Ce lien doit être assez résistant pour subir les transformations chimiques mais il doit être aussi facilement clivable pour récupérer le produit après les étapes de synthèse. Le principe de la synthèse utilisant un liquide ionique comme support soluble est illustré dans la Figure 22.

---

<sup>99</sup> C. Schuerch, J. M. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.

<sup>100</sup> J. M. Frechet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 604-609.

<sup>101</sup> J. M. Frechet, C. Schuerch, *Carbohydr. Res* **1972**, *22*, 399-412.

<sup>102</sup> S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095-5097.

<sup>103</sup> G.-J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095-1121.

<sup>104</sup> T. Miura, K. Goto, D. Hosaka, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047-2051.

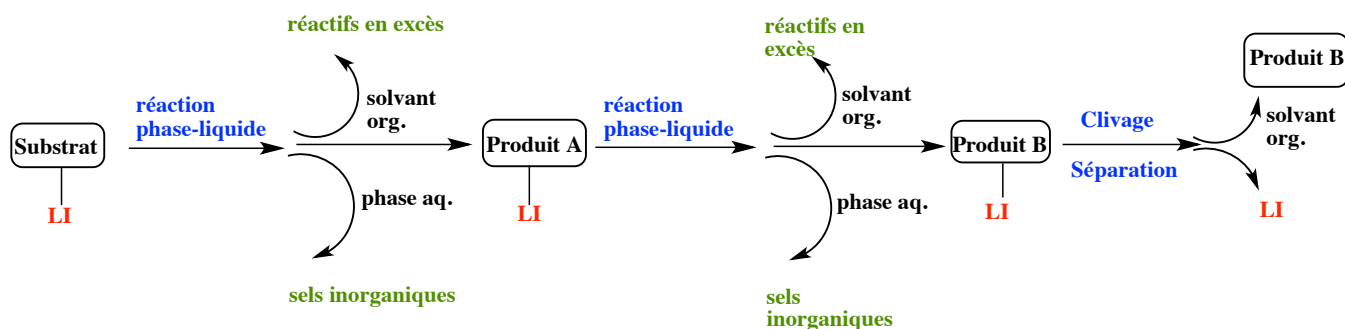


Figure 22: Principe de la synthèse supportée par un liquide ionique

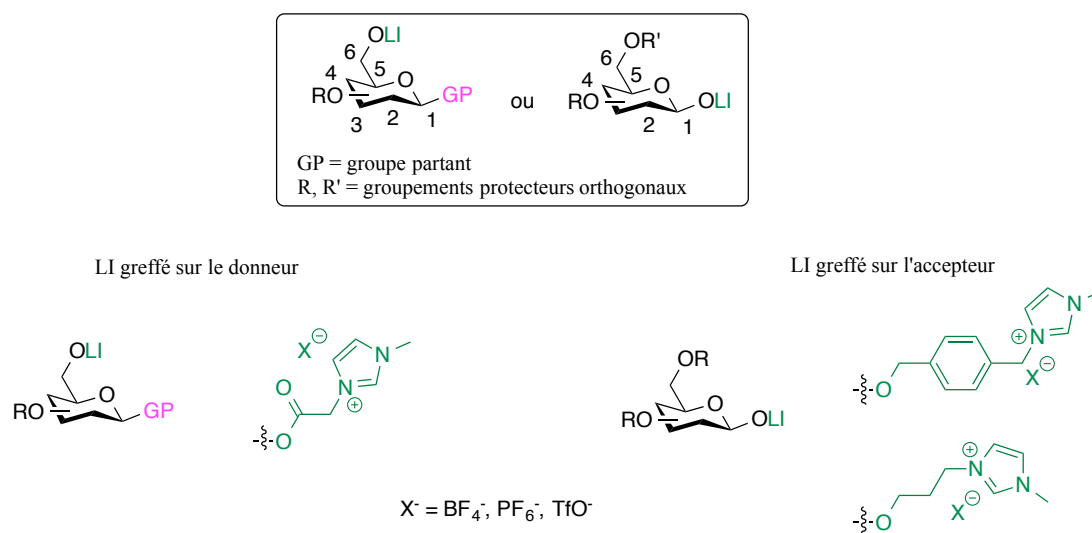
Dans un premier temps, le liquide ionique est greffé sur le substrat. Après réaction, le produit A qui porte toujours le liquide ionique est séparé par précipitation par ajout d'un solvant peu ou non polaire qui va extraire les réactifs introduits en excès.

La solubilité des supports ioniques dépend de la nature de l'espèce ionique et notamment du contre-ion. Ils ne sont pas solubles dans les solvants peu ou non polaires tels que l'hexane ou l'éther mais sont généralement miscibles avec les solvants polaires comme l'acétonitrile ou le DMF. La solubilité dans l'eau de ces supports ioniques est à prendre en considération. En effet, il est préférable qu'ils soient hydrophobes dans le cas où des lavages aqueux sont effectués pour éliminer les sous-produits inorganiques de la réaction.

## 2. Exemples de synthèses d'oligosaccharides

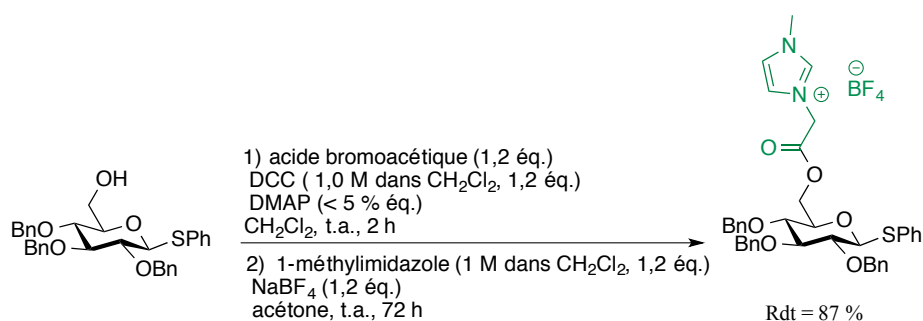
Durant ces dix dernières années, plusieurs synthèses d'oligosaccharides réalisées *via* l'emploi de liquides ioniques comme supports solubles ont été rapportées dans la littérature. Dans la plupart des exemples, le liquide ionique utilisé est un sel d'imidazolium. Il peut être greffé soit en position anomérique de l'accepteur de glycosyle ou sur d'autres positions de l'accepteur ou du donneur de glycosyle. De plus, la nature du lien clivable entre le liquide ionique et le sucre est variable mais ce bras doit être stable sous conditions de glycosylation et facilement clivable en fin de synthèse (Figure 23).

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*



**Figure 23: Position du LI et nature du lien entre le motif imidazolium et le sucre**

En 2006, l'équipe de Chan a démontré, pour la première fois, l'utilisation d'un liquide ionique à base d'un cation imidazolium comme support soluble fonctionnel pour la synthèse d'un trisaccharide.<sup>105</sup> Cette approche a permis de former un oligosaccharide sans avoir recours à des purifications par chromatographie après chaque étape de glycosylation. De plus, l'avantage de cette méthode est la simplicité du suivi de la réaction (CCM) et de l'analyse des produits formés après le couplage sucre-sucre (RMN, SM etc). Le  $\beta$ -thioglycoside est acylé en position 6 avec l'acide bromoacétique en présence de DCC et DMAP pour former le bromoacétate. Puis la réaction de celui-ci avec le 1-méthylimidazole et le tétrafluoroborate de sodium conduit à la formation du monosaccharide sur lequel est greffé le liquide ionique (Schéma 75).



**Schéma 75**

Le produit obtenu est simplement purifié par lavages à l'éther, pour éliminer l'excès de 1-méthylimidazole. Puis, il est solubilisé dans le dichlorométhane ce qui permet aux sels inorganiques formés d'être éliminés par précipitation.

<sup>105</sup> X. He, T. H. Chan, *Synthesis* **2006**, 2006, 1645-1651.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

Le monosaccharide obtenu est ensuite oxydé en présence de l'acide métachloroperbenzoïque pour donner le sulfoxyde correspondant sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 97 %. Le sulfoxyde est engagé dans une réaction de glycosylation avec un accepteur de glycosyle en présence d'anhydride triflique pour former le disaccharide présentant une liaison glycosidique  $\beta$ -1,6 (Schéma 76). Le disaccharide obtenu est purifié par lavages avec du *n*-pentane et de l'isopropyle éther pour éliminer l'accepteur en excès.

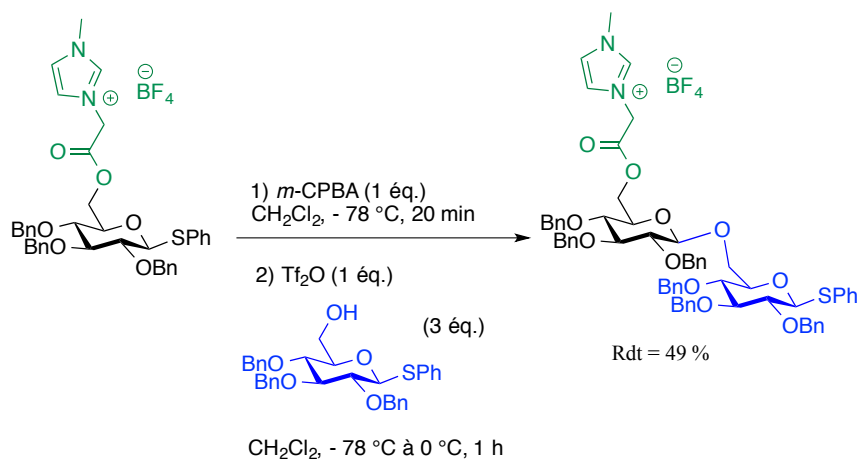
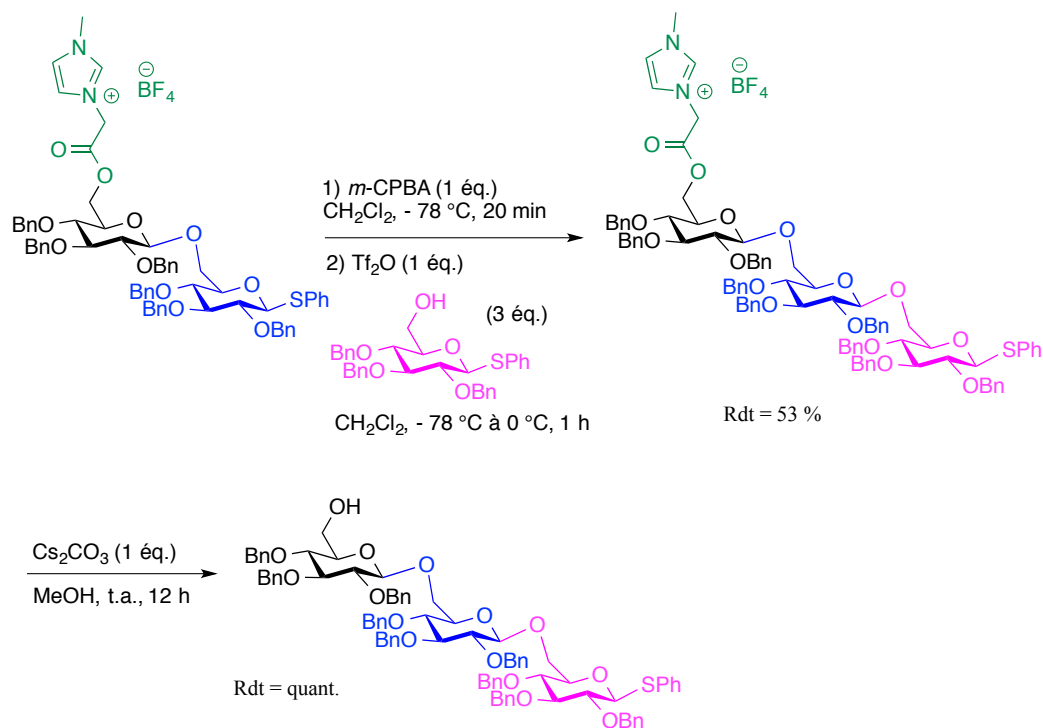


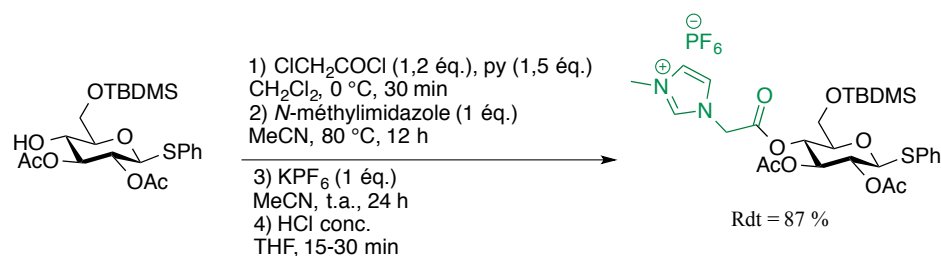
Schéma 76

La même séquence réactionnelle oxydation/glycosylation est appliquée de nouveau sur le disaccharide permettant d'obtenir le trisaccharide avec un rendement de 53 %, purifié lui aussi de la même manière que décrite précédemment. La dernière étape est le clivage entre le trisaccharide et le liquide ionique réalisé par transestérification, en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol pour obtenir le trisaccharide libre de façon quantitative (Schéma 77). L'oligosaccharide est isolé après évaporation du méthanol puis il est solubilisé dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour éliminer les sels d'imidazolium par précipitation. Le trisaccharide est obtenu pur sans avoir eu recours à des purifications par chromatographie.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*



La même année, Wang et ses collaborateurs ont utilisé le même liquide ionique que précédemment comme support soluble, greffé sur l'accepteur, pour la synthèse d'oligosaccharides possédant des liaisons glycosidiques  $\beta$ -1,6 ou  $\alpha$ -1,6.<sup>106</sup> En effet, le liquide ionique est introduit en position 4 par estérification de l'alcool libre avec le chlorure de chloroacétyle en présence de pyridine, suivie de la substitution nucléophile avec la *N*-méthylimidazole et de l'échange d'anions (Schéma 78).



Le thioglycoside sur lequel est greffé le liquide ionique en position 4 est engagé dans une réaction de glycosylation avec un donneur de glycosyle activé avec un trichloroacétimidate en présence de TMSOTf. Le disaccharide est obtenu avec un très bon rendement de 92 %. Le

<sup>106</sup> J.-Y. Huang, M. Lei, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3047-3050.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

lien ester est ensuite clivé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  en présence de TBAB pour former le disaccharide libre (Schéma 79).

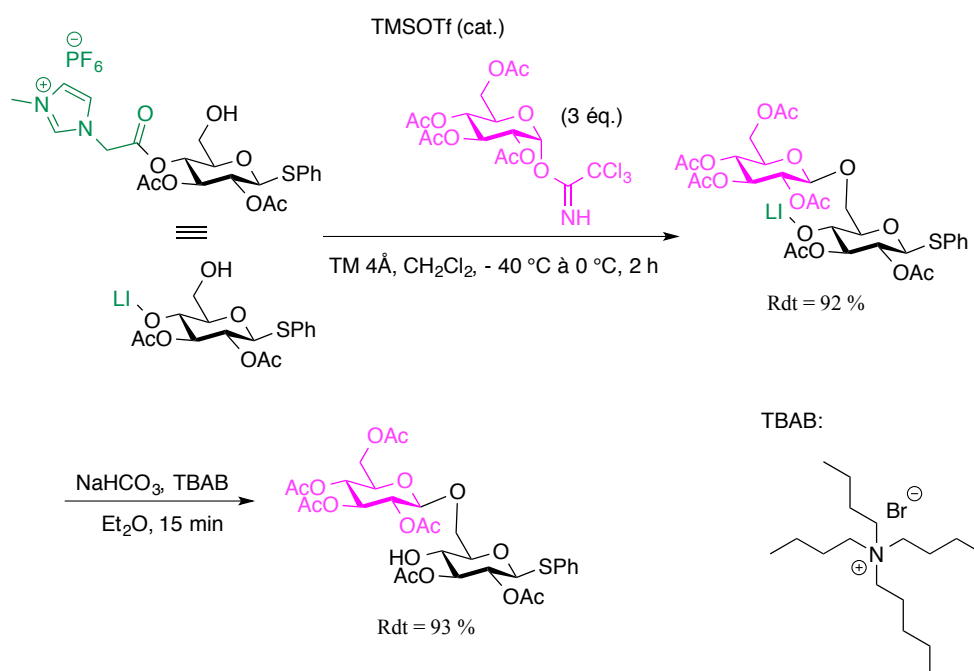


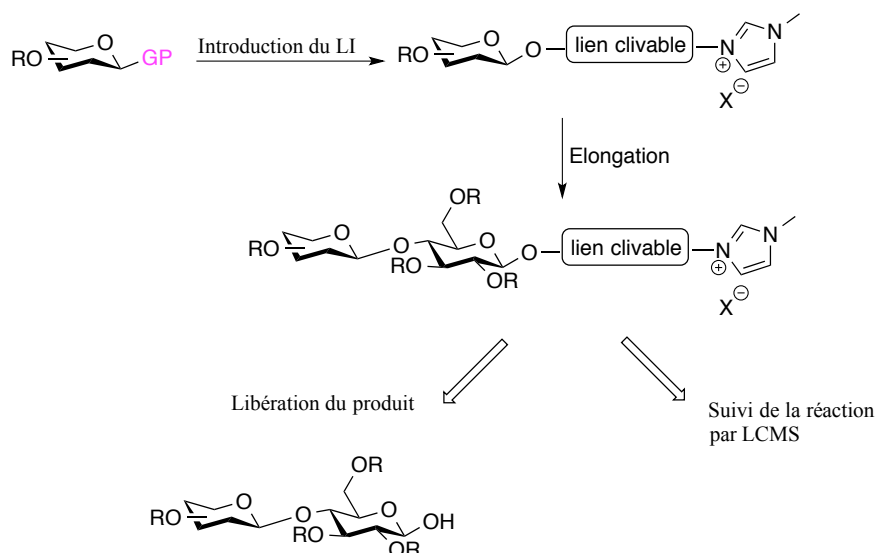
Schéma 79

Le disaccharide supporté est soluble dans les solvants organiques polaires (acétone, acétonitrile, méthanol, chloroforme et dichlorométhane) mais n'est pas miscible dans l'éther éthylique ou l'hexane. Après l'étape de glycosylation, le disaccharide est purifié par lavages avec l'éther éthylique ou l'acétate d'éthyle de façon à éliminer les réactifs mis en excès.

En 2011, l'équipe de Galan a rapporté la synthèse de  $\beta$ -1,6 di-, tri- et tétrasaccharides en utilisant des liquides ioniques supportés selon la méthode ICROs pour "*Ionic Catch and Release Oligosaccharides Synthesis*".<sup>107</sup> Le liquide ionique est greffé en position anomérique à la fin sur le carbone anomère de l'unité réductrice de l'oligosaccharide (Schéma 80). Cette méthode a montré qu'elle était compatible avec des procédés chimiques et enzymatiques.

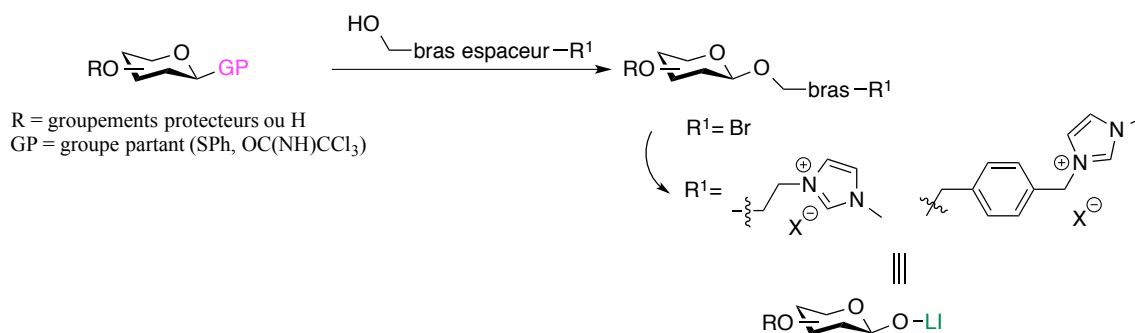
<sup>107</sup> A.-T. Tran, R. Burden, D. T. Racys, M. Carmen Galan, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4526-4528.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*



**Schéma 80**

Des liens clivables alkyle et benzyle entre le sucre et le motif imidazolium ont été envisagés. Le liquide ionique est introduit en position anomérique en deux étapes: la glycosylation avec un halogénoalcool suivie de la substitution de l'halogène par la *N*-méthylimidazole (Schéma 81).



**Schéma 81**

Le monosaccharide qui porte le liquide ionique en position anomérique est déprotégé en milieu acide, en position 6 du sucre pour former l'accepteur de glycosyle. Celui-ci est couplé avec le donneur de glycosyle trichloroacétimide pour conduire à la formation du disaccharide supporté avec un rendement de 98 %. Puis, le lien benzyle est clivé par hydrogénolyse en présence de palladium qui permet d'obtenir le disaccharide libre sous la forme d'un hémiacétal avec un rendement de 70 %. Ce dernier peut être transformé en donneur de glycosyle trichloroacétimide et réagir de nouveau avec un accepteur de glycosyle supporté (Schéma 82).

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

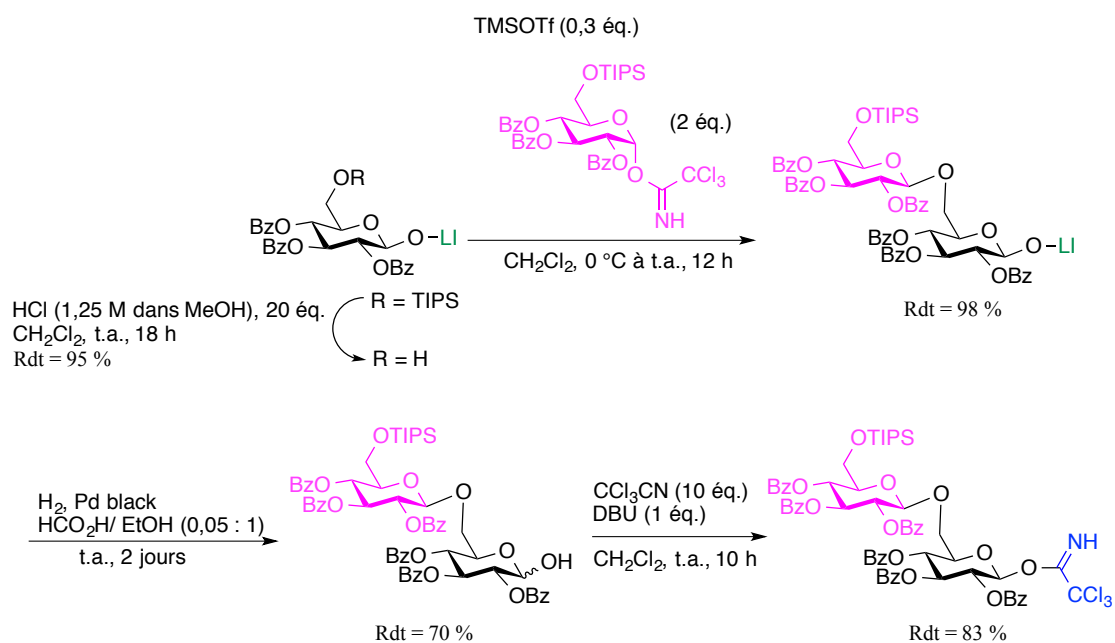


Schéma 82

La même année, Li et ses collaborateurs ont synthétisé des  $\alpha$ -1,2 nonamannosides *via* l'utilisation d'un liquide ionique comme support.<sup>108</sup> Dans un premier temps, ils préparent le liquide ionique qui est glycosylé directement avec le sucre puis l'oligosaccharide est synthétisé par itération des réactions de glycosylation (Schéma 83).

<sup>108</sup> Q. Ma, S. Sun, X.-B. Meng, Q. Li, S.-C. Li, Z.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5652-5660.



*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

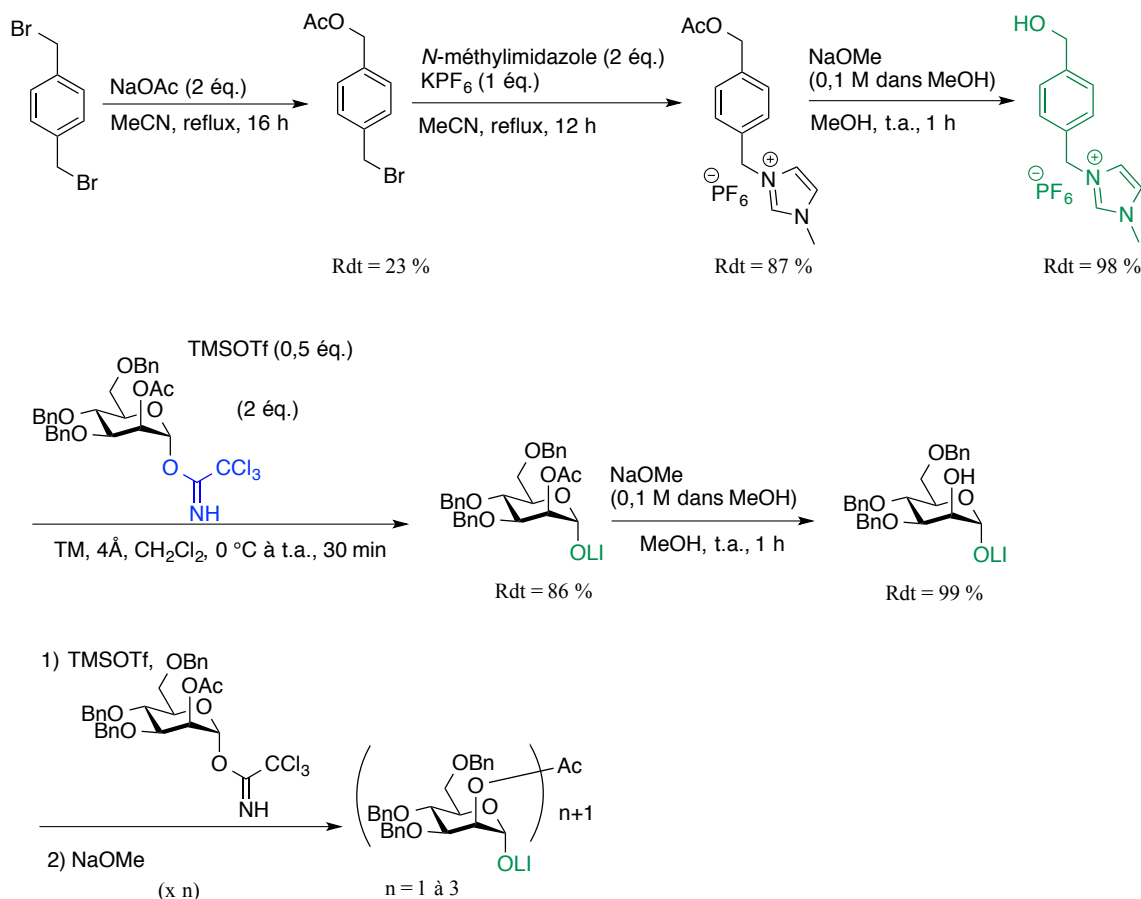


Schéma 83

Récemment, l'équipe de Galan a montré que la synthèse d'oligosaccharides supportée par des liquides ioniques selon la méthode ICROS est aussi appropriée pour la synthèse combinatoire d'une petite librairie d'oligosaccharides.<sup>109</sup> La synthèse a été réalisée dans un seul pot et sans purification par chromatographie sur gel de silice après chaque étape de glycosylation. Les 3 oligosaccharides sont séparés par colonne chromatographique d'exclusion stérique puis ils sont déprotégés en présence de triéthylamine. La dernière étape est le clivage du liquide ionique par hydrogénéolyse (Schéma 84).

<sup>109</sup> I. Sittel, A.-T. Tran, D. Benito-Alifonso, M. C. Galan, *Chem. Comm.* **2013**, 49, 4217-4219.



### 3. Conclusion

L'utilisation des liquides ioniques comme supports solubles pour la synthèse d'oligosaccharides est une très bonne alternative aux méthodes supportées déjà existantes. Ce nouveau procédé qui implique de greffer un liquide ionique sur un des réactifs, permet d'obtenir des molécules avec de très bons rendements après chaque étape de glycosylation sans aucune purification par chromatographie sur gel de silice.

## II. Travaux préliminaires dans le laboratoire

### 1. Présentation

Précédemment au laboratoire, cette nouvelle méthode de synthèse d'oligosaccharides a été appliquée à la synthèse d'oligomères constitués d'unités de *N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) reliées entre elles par des liaisons  $\beta$ -1,4 qui sont généralement les liaisons les plus difficiles à obtenir car la position 4 du sucre est la moins réactive. Cette stratégie a été étendue à la synthèse de chitooligosaccharides précurseurs de molécules d'intérêt biologique telles que les lipo-chitooligosaccharides (LCOs) et la TMG-chitotriomycin présentant un squelette dérivé de la chitine. Les LCOs interviennent dans le fonctionnement de la symbiose mycorhizienne (symbiose champignon-plante).<sup>110,111</sup> On les appelle les facteurs de mycorhization (facteurs Myc). La TMG-chitotriomycin découverte en 2008 par Kanzaki à partir d'une culture de *Streptomyces anulatus*,<sup>112, 113</sup> est un inhibiteur sélectif de  $\beta$ -*N*-acétylglucosaminidases (GlcNAcase) d'insectes et de champignons (Figure 24).

---

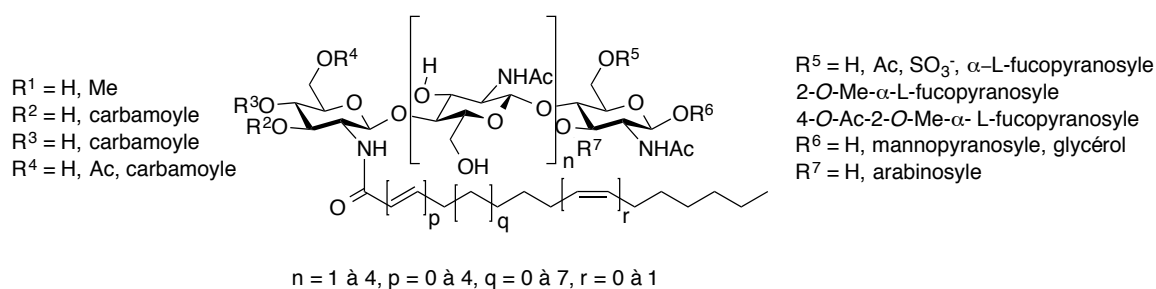
<sup>110</sup> P. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Maillet, G. Truchet, J. C. Prome, J. Denarie, *Nature* **1990**, *344*, 781-784.

<sup>111</sup> F. Maillet, V. Poinot, O. Andre, V. Puech-Pages, A. Haouy, M. Gueunier, L. Cromer, D. Giraudet, D. Formey, A. Niebel, E. A. Martinez, H. Driguez, G. Becard, J. Denarie, *Nature* **2011**, *469*, 58-63.

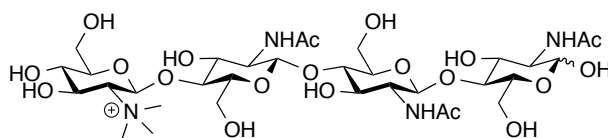
<sup>112</sup> H. Usuki, T. Nitoda, M. Ichikawa, N. Yamaji, T. Iwashita, H. Komura, H. Kanzaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4146-4152.

<sup>113</sup> Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1023-1046.

Différents lipo-chitoooligosaccharides



TMG-chitotriomycin



**Figure 24: LCOs et TMG-chitotriomycin**

Plusieurs synthèses de la TMG-chitotriomycin ont été publiées dans la littérature. La première a été réalisée en 2009 en 28 étapes avec un rendement global de 3 %<sup>114</sup> puis d'autres ont été effectuées en présence d'enzymes pour améliorer les rendements.<sup>115,116</sup> Récemment, en 2014, l'équipe de Beau a mis en place une stratégie de dépolymérisation de la chitine qui a permis d'obtenir les LCOs et la TMG-chitotriomycin avec de bons rendements.<sup>117</sup> Néanmoins, l'inconvénient de ces méthodes de synthèse est que le squelette saccharidique ne peut pas être modifié facilement.

Les travaux préliminaires au laboratoire ont consisté à mettre au point les conditions de réaction pour la formation de liaisons  $\beta$ -1,4 entre des unités de *N*-acétyl-*D*-glucosamine via l'utilisation de liquides ioniques supportés, de façon à s'affranchir des purifications laborieuses par chromatographie sur gel de silice. Cette stratégie a été adoptée pour la synthèse totale du chitotetrasaccharide qui est utilisée comme plateforme permettant d'accéder à la TMG-chitotriomycin ou aux LCOs (Schéma 85).<sup>118</sup>

<sup>114</sup> Y. Yang, Y. Li, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12076-12077.

<sup>115</sup> H. Usuki, Y. Yamamoto, Y. Kumagai, T. Nitoda, H. Kanzaki, T. Hatanaka, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2943-2951.

<sup>116</sup> S. Halila, E. Samain, C. E. Vorgias, S. Armand, *Carbohydr. Res* **2013**, *368*, 52-56.

<sup>117</sup> G. Despras, A. Alix, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11912-11916.

<sup>118</sup> L. Gillard, A.-T. Tran, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1103-1109.

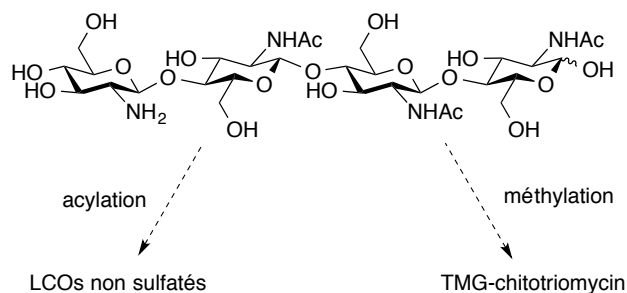


Schéma 85

## 2. Synthèse de monosaccharides supportée et glycosylation

Dans un premier temps, notre équipe a synthétisé divers monosaccharides supportés par un liquide ionique. Comme l'accepteur est le réactif limitant dans les conditions classiques de glycosylation, le laboratoire a choisi de greffer le liquide ionique sur celui-ci, en position anomérique, la position la plus éloignée du centre réactif. Plusieurs bras espaceurs aliphatiques et aromatiques ont été envisagés et celui qui donne les meilleurs rendements pour la réaction d'introduction du liquide ionique est le dérivé d'alcool benzylique **10** (Schéma 86).

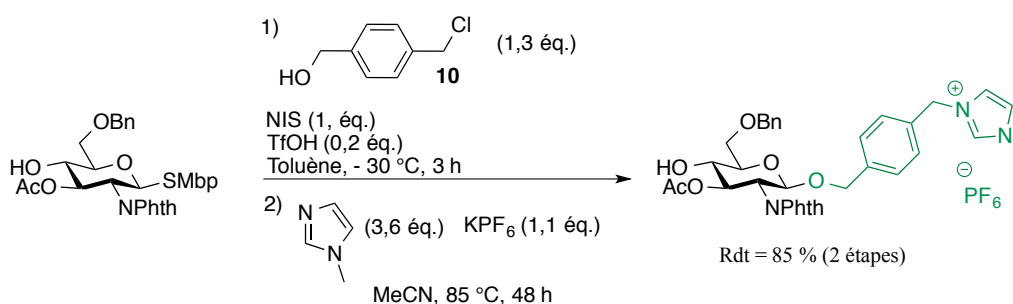


Schéma 86

L'équipe a ensuite mis au point les conditions de glycosylation pour la synthèse de disaccharides supportés possédant des liaisons β-1,4. Un long travail a été réalisé pour le choix des groupements protecteurs à introduire sur l'accepteur et sur le donneur. Elle a déterminé la nécessité d'avoir un groupement acétate comme groupement protecteur de l'alcool en position 3 de l'accepteur afin d'obtenir une conversion totale. De plus, les groupements protecteurs sur le donneur doivent être orthogonaux à ceux de l'accepteur et l'alcool situé sur la position 4 doit être facilement disponible pour réaliser une autre glycosylation (Schéma 87).

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

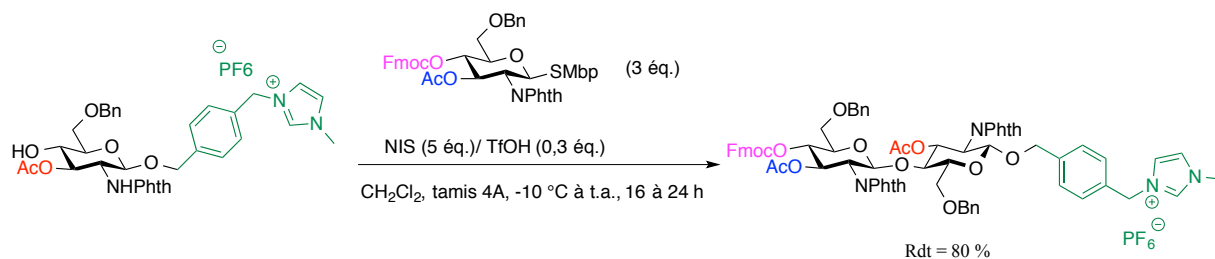


Schéma 87

Le disaccharide obtenu est ensuite déprotégé sélectivement en position 4 de l'unité réductrice de façon à libérer la fonction alcool qui peut réagir de nouveau avec un donneur de glycosyle. Le groupement Fmoc se déprotège en présence de triéthylamine à température ambiante dans le dichlorométhane pour conduire au nouvel accepteur avec un rendement de 80 % (Schéma 88).

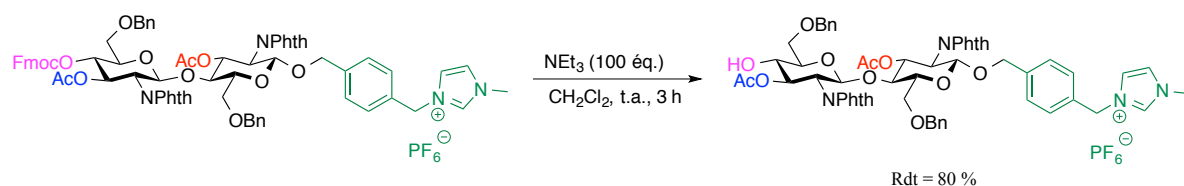


Schéma 88

Le laboratoire a ensuite effectué une glycosylation 2+2 entre l'accepteur supporté et le donneur de thioglycoside pour former le tétrasaccharide dans les mêmes conditions que décrites précédemment pour la synthèse du disaccharide. L'oligosaccharide est obtenu avec un très bon rendement de 84 % (Schéma 89).

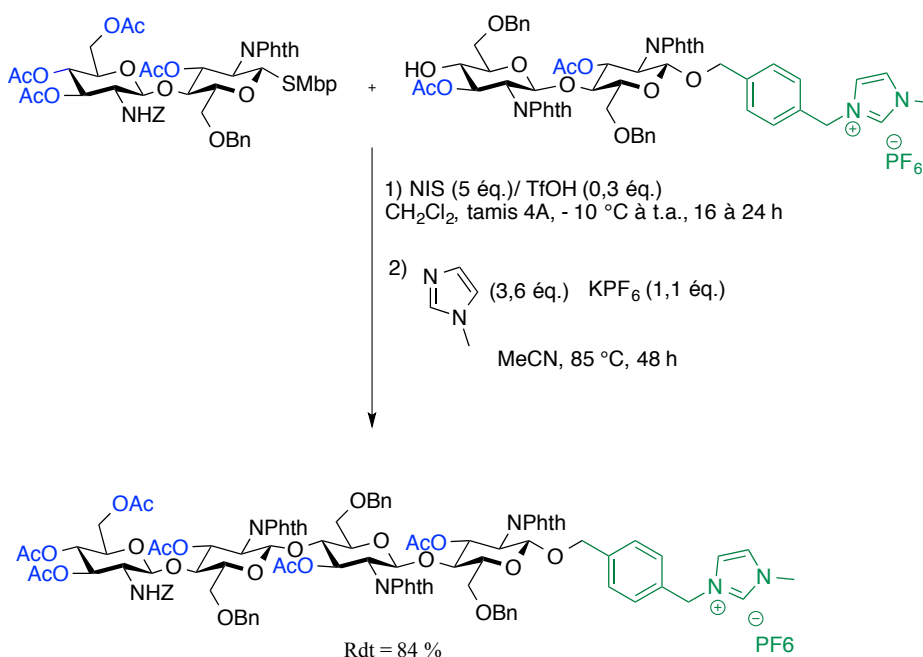


Schéma 89

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

Les dernières étapes de synthèse sont des fonctionnalisations et des déprotections. Les groupements *N*-phtaloyles subissent une aminolyse par chauffage dans l'éthylène diamine suivie d'une per-acétylation des amines libres. Le nouveau tétrasaccharide est isolé avec un rendement de 66 % pour les deux étapes (Schéma 90).

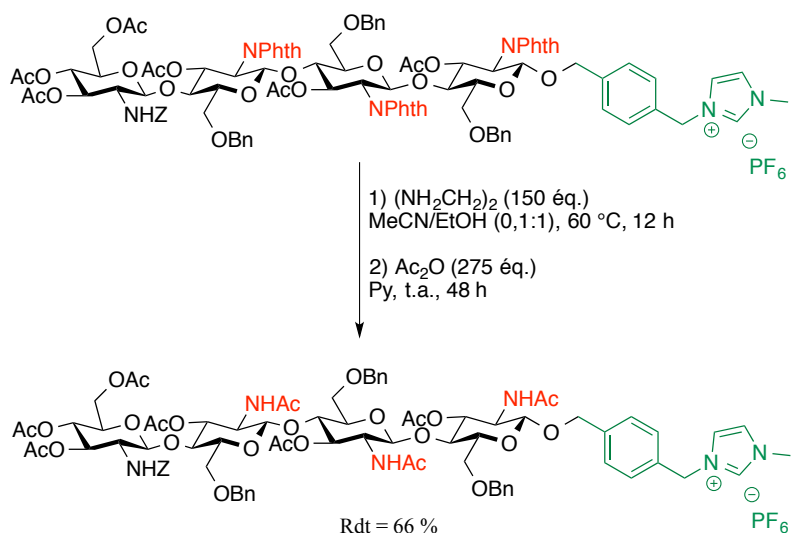


Schéma 90

De nombreuses conditions ont été testées par le laboratoire pour la déprotection du chitotétrasaccharide final. La méthode qui donne le meilleur résultat pour la débenzylation du tétrasaccharide consiste en une hydrogénolyse qui utilise un formate d'ammonium supporté sur résine.<sup>119</sup> L'oligosaccharide brut subit ensuite une désacétylation totale en présence de MeONa dans le méthanol pour former le chitotétrasaccharide avec un rendement de 23 % sur les deux étapes après purification sur gel de silice (Schéma 91).

<sup>119</sup> M. François-Heude, A. Méndez-Ardoy, V. Cendret, P. Lafite, R. Daniellou, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, V. Moreau, F. Djedaïmi-Pilard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1978-1991.

### -Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-

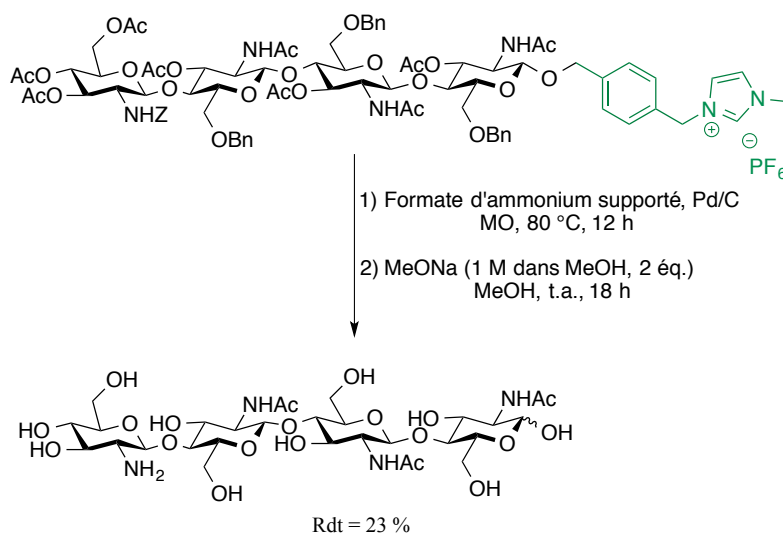


Schéma 91

### 3. Bilan

L'équipe a montré dans cette première étude qu'il était possible d'utiliser des liquides ioniques comme supports solubles pour la formation de mono-, di- et tétrasaccharides présentant une liaison glycosidique  $\beta$ -1,4 qui est la plus difficile à créer. Cette méthode permet d'avoir les avantages de la synthèse sur support solide notamment la facilité de traitement de la réaction sans purification par chromatographie sur 7 étapes de synthèse avec l'utilisation d'excès de donneurs.

Néanmoins, des problèmes ont été rencontrés lors de la déprotection finale du liquide ionique. Les dernières étapes de déprotections et la purification du chitoooligosaccharide permettant l'accès à la TMG-chitotriomycin sont à optimiser.

### III. Conclusion

A ce jour, plusieurs exemples de synthèse d'oligosaccharides ont montré l'efficacité des liquides ioniques dans leur rôle de support soluble. Outre le fait que les liquides ioniques sont facilement disponibles et relativement peu coûteux, le motif ionique sur l'oligosaccharide influe sur les propriétés de solubilité de celui-ci et permet ainsi de le purifier par lavages avec des solvants peu ou non polaires sans chromatographie sur gel de silice.

Le travail que nous allons présenter par la suite s'inscrit dans la continuité du projet de synthèse d'oligosaccharides montrée précédemment. Nous avons souhaité utiliser les liquides ioniques réversibles comme supports solubles dans la synthèse d'oligosaccharides. Nous avons pensé que leur propriété de réversibilité serait un atout pour pallier aux difficultés



rencontrées lors de la débenzylation de l'oligosaccharide et notamment lors du clivage du liquide ionique.

## **B. Utilisation des LIRev comme groupement protecteur temporaire pour la synthèse de disaccharides**

### **I. Présentation**

Le principe d'utilisation de liquides ioniques réversibles comme supports solubles dans la synthèse d'oligosaccharides est illustré dans la Figure 25. Nous avons choisi de mettre l'étiquette ionique sur l'accepteur et non sur le donneur pour éviter la formation de sous-produits. En comparaison, le donneur peut s'hydrolyser et donner un produit autre que celui attendu sur lequel serait greffé le motif ionique. De plus, nous avons souhaité introduire le liquide ionique en position anomérique qui est la position la plus éloignée du centre réactif.

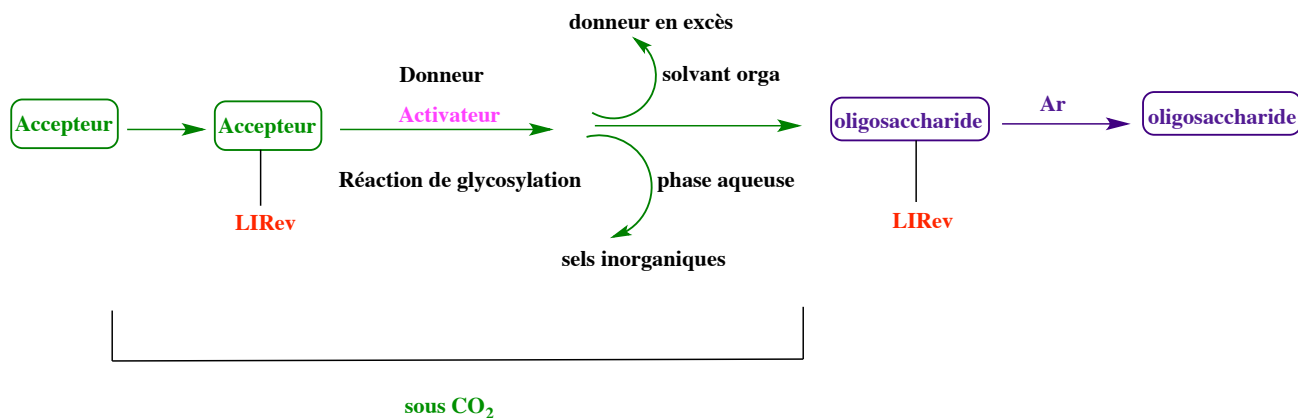


Figure 25: Synthèse d'oligosaccharides *via* l'utilisation de liquides ioniques réversibles

La première étape consisterait à introduire le liquide ionique réversible sur l'accepteur. Celui-ci serait ensuite engagé dans une réaction de glycosylation réalisée sous atmosphère de CO<sub>2</sub> afin de conserver le liquide sous sa forme ionique. L'espèce qui porterait le liquide ionique réversible serait séparée par précipitation. Des lavages avec des solvants organiques appropriés permettraient d'éliminer le donneur mis en excès. Sous application d'argon, le liquide ionique serait reconverti en liquide moléculaire ce qui permettrait d'accéder à l'oligosaccharide libre.

Cette stratégie nous semble intéressante mais elle nécessite de résoudre certains problèmes. Dans un premier temps, il s'agira de réussir à former le liquide ionique réversible sur des substrats particuliers, tels que des monosaccharides puis, nous devons mettre au point les conditions opératoires de glycosylation pour que celle-ci fonctionne sous atmosphère de CO<sub>2</sub>. De plus, le liquide ionique réversible formé doit être stable dans nos conditions de glycosylation.

## II. Résultats et discussions

Dans un premier temps, nous avons souhaité synthétiser différents monosaccharides, des accepteurs potentiels sur lesquels nous avons effectué plusieurs essais pour introduire le liquide ionique en position anomérique ou en position 6 du sucre (Figure 26). Sur le liquide ionique, nous avons fait varier la longueur du bras espaceur (3 à 4 atomes de carbone) et la fonction en bout de chaîne qui est susceptible de réagir avec CO<sub>2</sub>. Nos liquides ioniques peuvent être sous forme de carbonate ou carbamate d'ammonium.

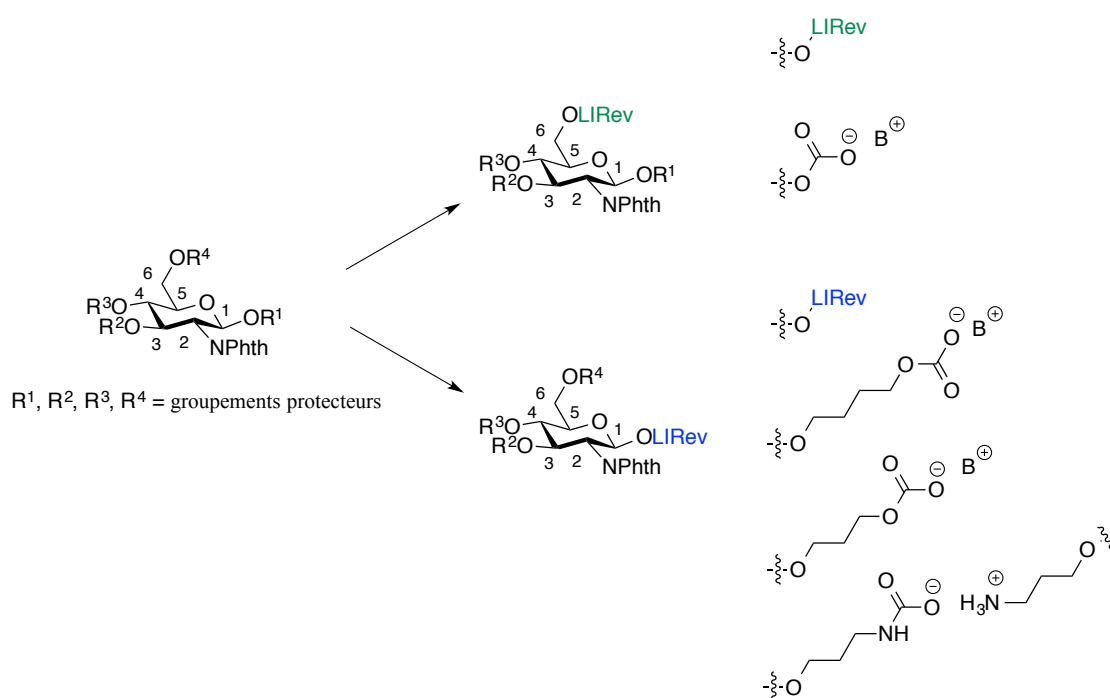


Figure 26: Introduction du LIRev sur C1 ou C6

## 1. Synthèse des monosaccharides supportés par des LIRev

### a. Préparation des monosaccharides

Pour l'introduction du liquide ionique en position anomérique, nous avons choisi d'utiliser comme groupement activable sur nos monosaccharides soit un thioglycoside synthétisé à partir du thiol non odorant et peu toxique le 5-(*tert-butyl*)-2-méthylthiophénol (MbpSH) soit un trichloroacétimidate. Une stéréosélectivité  $\beta$  est obtenue par gêne stérique grâce aux groupements phtalimidos encombrants en position 2 du sucre. La synthèse des monosaccharides dérivés du chlorhydrate de D-glucosamine a été mise au point précédemment au laboratoire (Figure 27).<sup>120</sup>

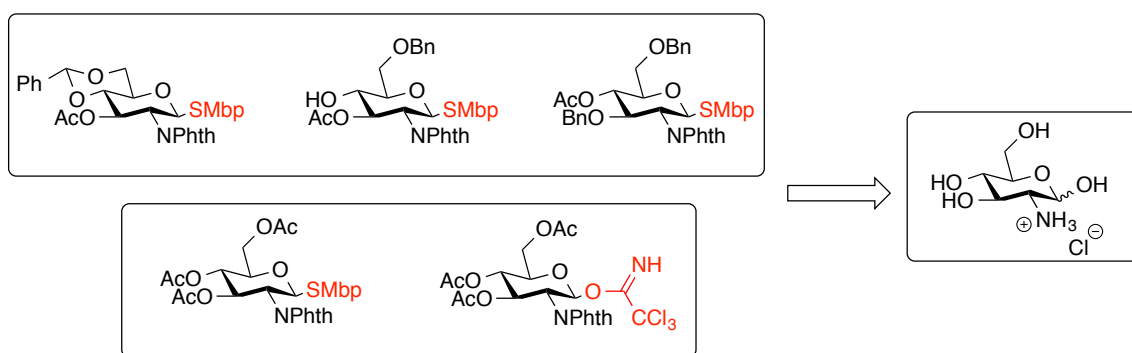


Figure 27: Préparation des monosaccharides à partir du chlorhydrate de D-glucosamine

La première étape est la protection de l'amine en position 2 de la D-glucosamine par un groupement phtaloyle. Puis, une per-*O*-acétylation en présence d'anhydride acétique dans la pyridine conduit à la formation d'un mélange de deux anomères  $\alpha/\beta$  (1: 2,3).<sup>121</sup> L'étape suivante est une réaction de glycosylation avec le 5-(*tert-butyl*)-2-méthylthiophénol en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pour introduire le groupement activable en position anomérique. Le monosaccharide **11** est obtenu avec un rendement de 80 %. Le triol **12** est ensuite isolé avec un rendement de 78 % après une désacétylation totale dans les conditions de Zemplén. La formation de l'acétal de benzylidène **13** permet de protéger sélectivement les alcools en position 4 et 6 avec un rendement de 66 % (Schéma 92).

<sup>120</sup> L. Gillard, A. Stévenin, I. Schmitz-Afonso, B. Vauzeilles, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7382-7390.

<sup>121</sup> D. Macmillan, A. M. Daines, M. Bayrhuber, S. L. Flitsch, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1467-1470.

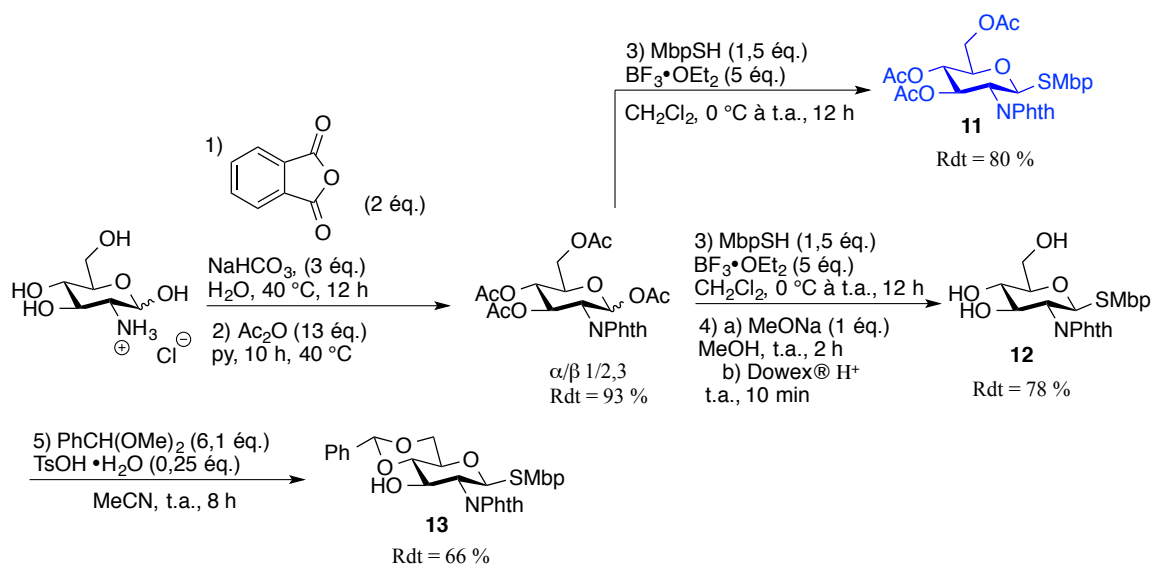


Schéma 92

L'acétylation ou la benzylation en position 3 conduit à la formation du composé **14** avec 80 % de rendement et du produit **16** avec un rendement modéré de 46 % contre 63 % dans la littérature.<sup>122</sup> Les acétals de benzylidène **14** et **16** subissent une ouverture réductrice en milieu acide, en présence de triéthylsilane et d'acide trifluoroacétique ou de cyanoborohydrure de sodium pour former les accepteurs correspondants. La régiosélectivité se justifie par la coordination de l'acide protique préférentiellement sur l'oxygène de la position 4.<sup>123</sup> Le monosaccharide protégé **18** est obtenu après désacétylation avec un rendement de 69 % pour les deux étapes (Schéma 93).

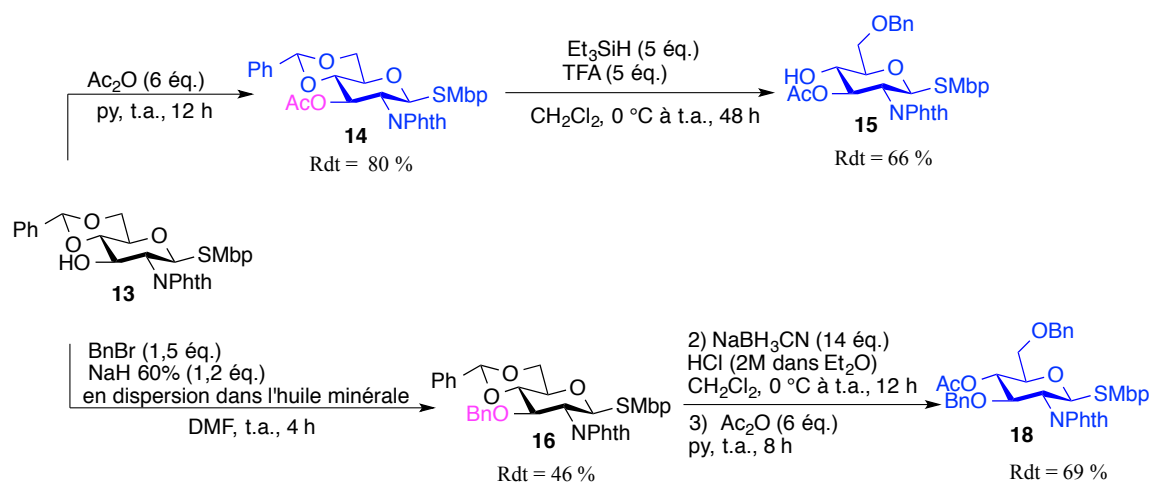


Schéma 93

<sup>122</sup> M. Collot, J. Savreux, J.-M. Mallet, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1523-1535.

<sup>123</sup> R. Johansson, M. Ohlin, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8003-8011.

Le composé per-*O*-acétylé **19** est hydrolysé en position anomérique pour former le produit **20** qui réagit en présence du trichloroacétonitrile et d'une quantité catalytique de DBU pour générer le monosaccharide **21** avec un rendement de 70 % (Schéma 94).<sup>124</sup>

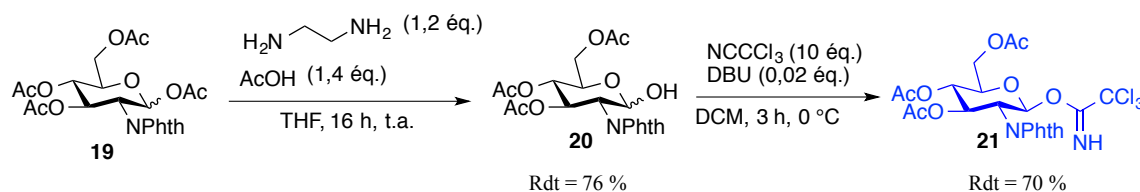


Schéma 94

#### ✚ Glycosylation avec le bras espaceur

Nous avons réalisé plusieurs essais de glycosylation avec un bras espaceur aliphatique silylé. Les conditions que nous avons utilisées sont celles optimisées par le laboratoire dans les travaux précédents lors de la glycosylation avec comme bras espaceur, le 3-bromo-1-propanol.<sup>25</sup> Le monosaccharide **15** est mis en réaction avec le 4-(*tert*-butyldiméthylsilyl)butan-1-ol **40** en présence d'acide triflique et de *N*-iodosuccinimide dans le dichlorométhane pour obtenir le composé **22** avec un rendement modéré de 38 %. Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène, aucune conversion n'est observée (Schéma 95).

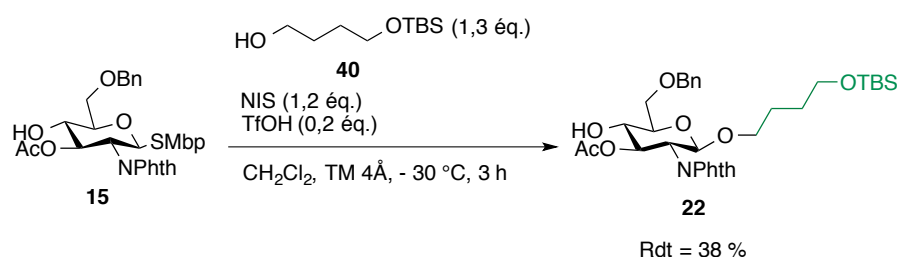
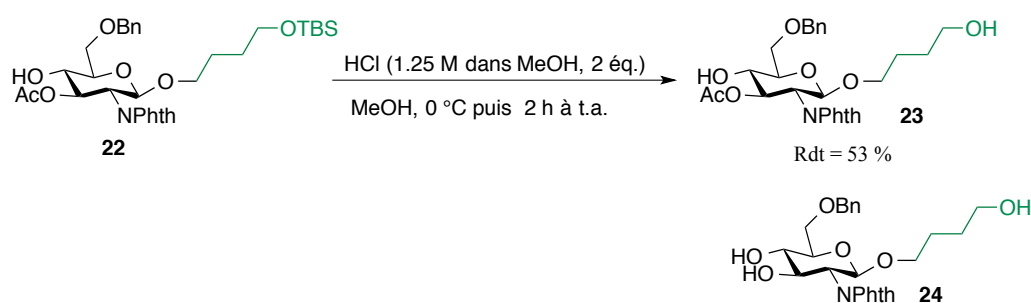


Schéma 95

Ensuite, nous avons testé plusieurs conditions de réaction pour cliver le groupement protecteur silylé. Dans un premier temps, nous avons utilisé un sel d'ammonium quaternaire, TBAF, comme source d'ions fluorure. Dans ce cas là, la réaction n'est pas complète et nous observons la formation du produit attendu et du produit désacétylé. Nous avons également essayé de déprotéger l'alcool en condition acide. La réaction est totale et le composé **23** a été isolé avec un rendement de 53 %. En revanche, dans ces conditions, nous avons aussi formé le produit **24**.

<sup>124</sup> M. E. Jung, P. Koch, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3710-3713.



Le couplage du 4-(*tert*-butyldiméthylsilyl)butan-1-ol dans les mêmes conditions de glycosylation que précédemment, sur la position anomérique du monosaccharide benzylidène **14** et sur celle du monosaccharide **18** a permis d'obtenir les produits **25** et **26** avec des rendements respectifs de 21 % et 41 % (Schéma 96).

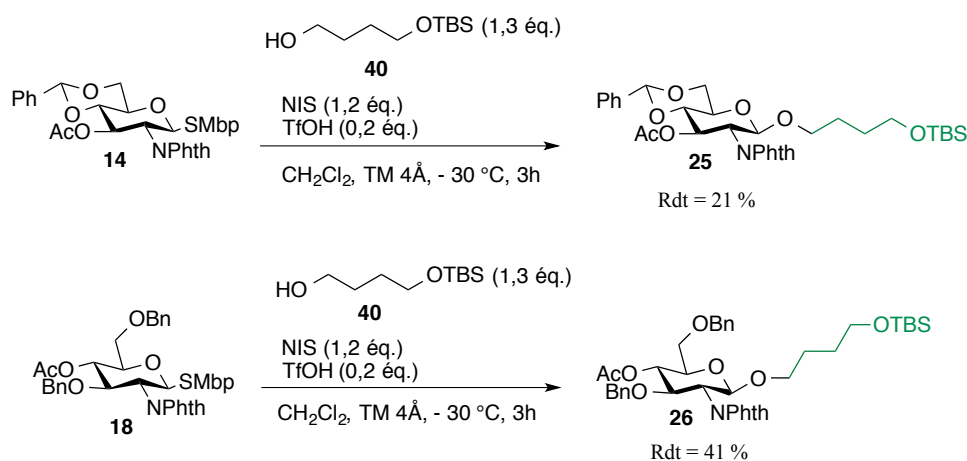


Schéma 96

Etonnamment, de faibles rendements ont été obtenus pour la glycosylation avec le bras espaceur. Cependant, elle semble mieux fonctionner sur le monosaccharide **18**. Ainsi, nous l'avons engagé avec un bras silylé possédant une chaîne alkyle plus courte, en présence du couple de promoteurs NIS/TfOH afin d'obtenir le composé **27** avec un meilleur rendement de 70 % (Schéma 97).

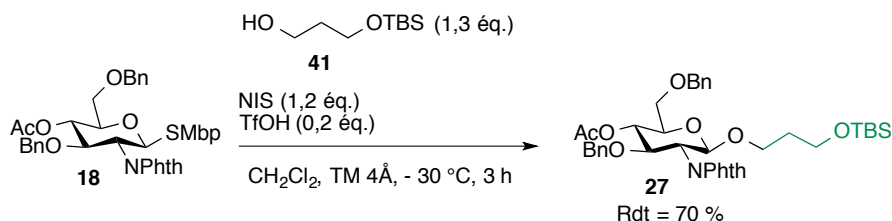


Schéma 97

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

L'étape suivante est la déprotection du groupement TBS pour conduire à la formation du produit glycosylé **28**, précurseur du monosaccharide supporté. Après optimisation des conditions pour éviter la formation du produit issu de la désacétylation, le produit est obtenu avec un rendement de 75 % (Schéma 98).

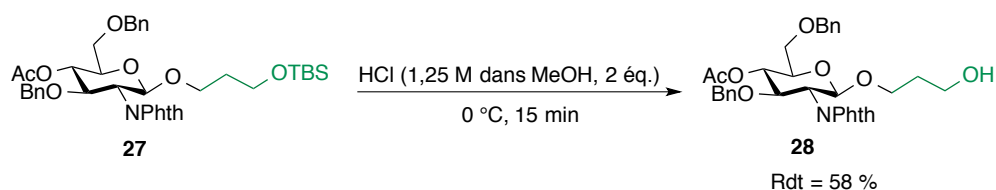


Schéma 98

Face aux difficultés rencontrées pour l'introduction du bras alcool, nous avons choisi de mettre en jeu des monosaccharides simplifiés et de modifier le mode d'activation de glycosylation pour espérer améliorer les rendements de glycosylation. Ces substrats présentent en position C1, un trichloroacétimidate. Ceux-ci réagissent avec le bras 3-(*tert*-butyldiméthylsilyl)propan-1-ol en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pour former le composé **29** qui est ensuite déprotégé en conditions acides afin d'obtenir le monosaccharide **30** avec un rendement de 59 % (Schéma 99).

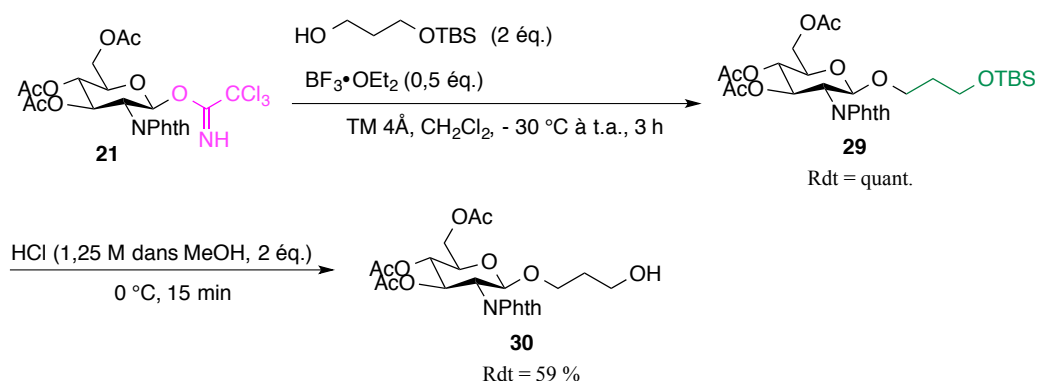


Schéma 99

Comme cette glycosylation avec ce type de substrat fonctionne mieux, nous avons voulu varier la nature du bras espaceur. Nous avons effectué d'autres essais pour introduire un bras amino en position anomérique. Le monosaccharide **21** est mis en réaction avec le carbamate (3-hydroxypropyl) de benzyle en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pour conduire au composé **31** avec un bon rendement de 72 %. En revanche, la déprotection de l'amine par hydrogénolyse en

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

présence de Pd/C permet d'isoler le produit **32** avec seulement 24 % de rendement et de nombreux produits de dégradation (Schéma 100).

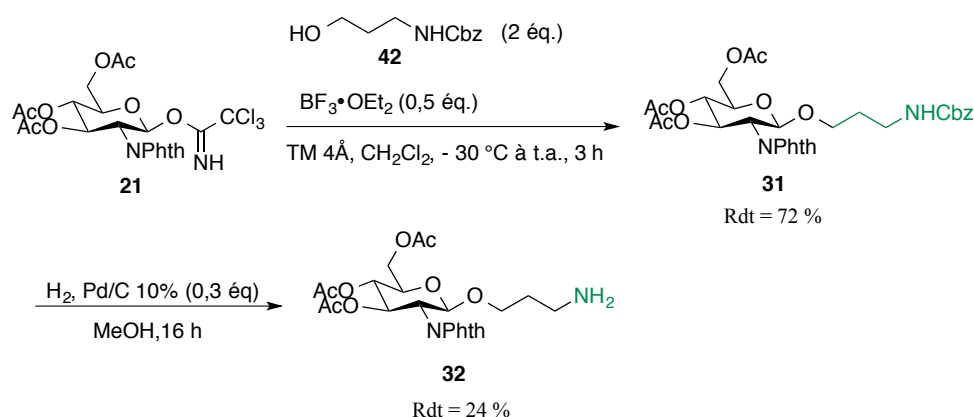


Schéma 100

b. Formation des liquides ioniques réversibles

Une fois le bras espaceur greffé, la suite du projet consistait à former les liquides ioniques soit à partir de l'alcool soit de l'amine. De façon surprenante, dans les conditions généralement décrites dans la littérature<sup>50</sup> aucune trace de liquide ionique réversible n'a été observée, ni à partir de l'alcool **30** ni de l'amine **32**, même après avoir exposé ces composés au  $\text{CO}_2$  pendant plusieurs heures (Schéma 101).

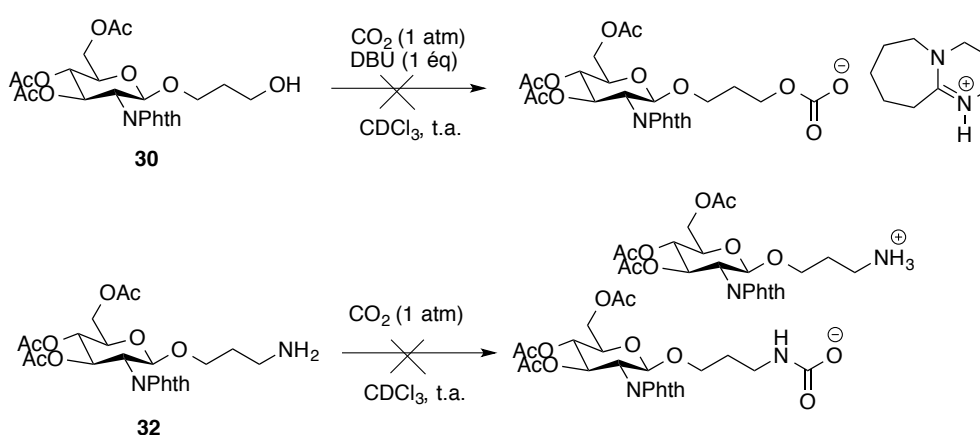


Schéma 101

Comme la formation du liquide ionique en position anomérique ne fonctionne pas, nous avons donc envisagé une autre stratégie qui consiste à introduire le liquide ionique en position 6 du sucre. Cette position a été aussi utilisée dans la littérature pour introduire une étiquette



ionique.<sup>125</sup> A partir du monosaccharide benzylidène, l'hydrolyse de l'acétal de benzylidène par action de l'acide acétique aqueux à 100 °C permet de générer le diol **33** avec un rendement de 79 %. Seul l'alcool primaire libre en position 6 réagit avec CO<sub>2</sub> en présence de DBU pour former le liquide ionique attendu **34** quantitativement (Schéma 102). Sa formation a été confirmée par l'analyse de RMN <sup>13</sup>C après l'avoir exposé sous atmosphère de CO<sub>2</sub> pendant 15 min.

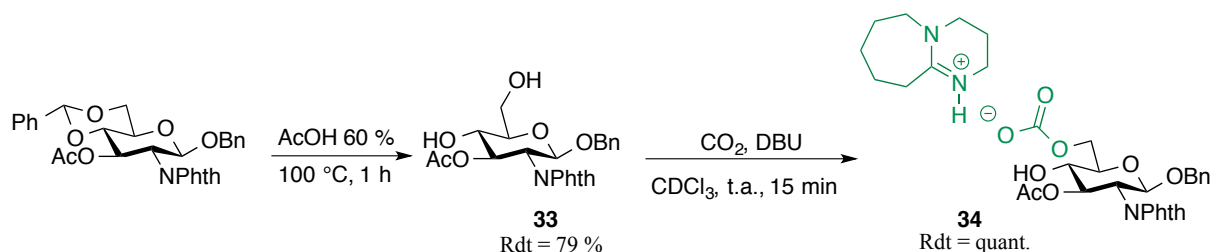


Schéma 102

Le monosaccharide supporté peut être mis en jeu en tant que accepteur de glycosyle dans une réaction de glycosylation avec un donneur thioglycoside afin d'obtenir un disaccharide présentant une liaison glycosidique  $\beta$ -1,4.

## 2. Conditions optimales pour la formation des disaccharides

La suite du travail a été de mettre au point les conditions opératoires de glycosylation pour l'obtention de disaccharides. Nous souhaitons montrer que notre liquide ionique était stable dans les conditions de glycosylation et qu'il pouvait servir d'accroche temporaire en position 6 de l'accepteur afin d'obtenir régiosélectivement le disaccharide 1,4.

Lorsque l'accepteur libre **33** en position 6 est engagé dans la réaction de glycosylation avec le donneur thioglycoside **18**, nous formons comme attendu majoritairement le disaccharide  $\beta$ -1,6 avec un rendement de 61 % mais nous obtenons également le disaccharides  $\beta$ -1,4 avec un rendement de 17 % (Schéma 103).

<sup>125</sup> C. K. Yerneni, V. Pathak, A. K. Pathak, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6307-6310.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

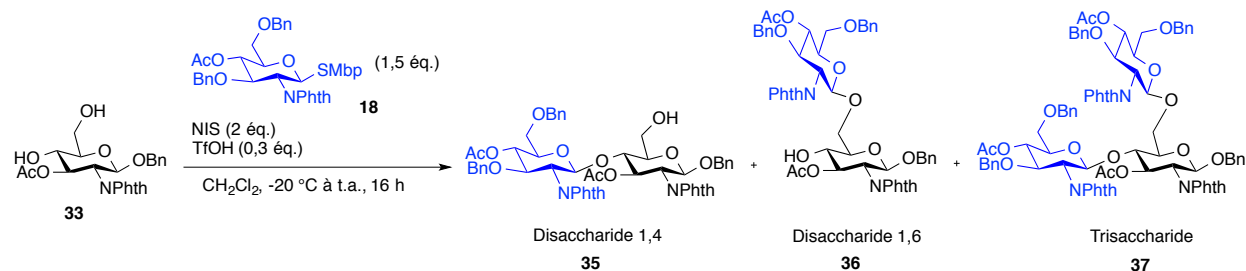


Schéma 103

En effet, les deux fonctions hydroxyles présentes sur l'accepteur sont susceptibles de réagir avec le donneur **18**. La position 6 étant plus réactive, nous obtenons principalement le disaccharide 1,6. En revanche, la formation du trisaccharide n'a pas été observée. Pour cette réaction test, la procédure employée est appelée inverse. Dans un premier temps, nous activons le donneur par le couple de promoteurs NIS/TfOH puis nous ajoutons l'accepteur **33** sur le donneur activé. Nous avons utilisé les conditions opératoires classiques pour la glycosylation avec un donneur thioglycoside, à savoir, 1,5 équivalents de donneur, 2 équivalents de NIS, 0,3 équivalents de TfOH en présence de tamis moléculaire dans le dichlorométhane de - 20 °C à température ambiante.

Pour synthétiser le disaccharide **35**, différentes conditions de glycosylation entre le donneur thioglycoside **18** et l'accepteur **34** qui porte le liquide ionique ont été testées (Schéma 104). Nous avons fait varier la température, la quantité de donneur et celle du couple de promoteurs NIS/TfOH mais aussi la procédure. Nous avons effectué des suivis par LC/MS pour contrôler d'une part la conversion de l'accepteur et la formation des deux disaccharides.

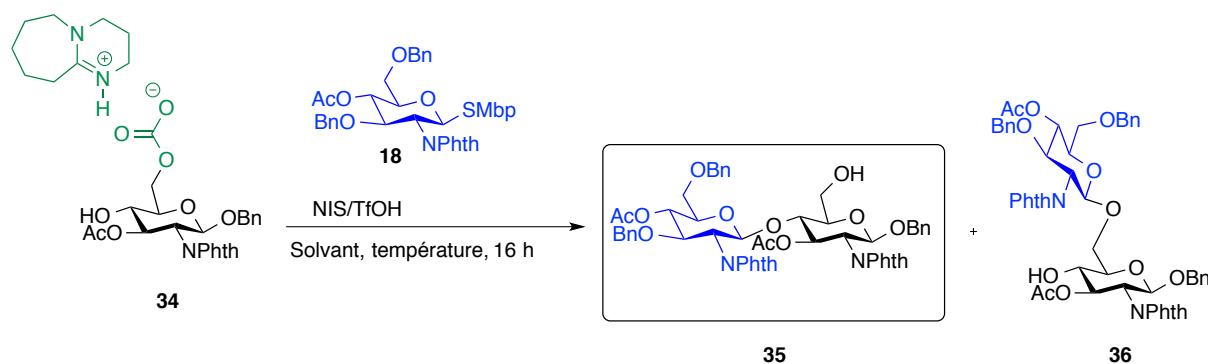


Schéma 104

Le premier paramètre que nous avons fait varier est la température. Les résultats sont présentés dans le Tableau 13. Les rendements affichés ont été obtenus après purification du disaccharide par chromatographie sur gel de silice.

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

Entrée	Donneur 18 (éq.)	Promoteur NIS/TfOH (éq.)	Solvant	Température (°C)	Procédure <sup>a</sup>	Rdt (%)	
						35	36
1	1,7	2,5 /0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a	Inverse	13	-
2	1,7	2,5 /0,6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a	Inverse	7	-
3	1,7	2,5 /0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C à t.a	Inverse	9	-

<sup>a</sup>Addition de l'accepteur sur le donneur préalablement activé.

Tableau 11

Dans ces conditions, nous n'avons pas observé la formation du disaccharide  $\beta$ -1,6, ce qui semblerait prouver que le liquide ionique supporte les conditions de glycosylation. En revanche, les rendements obtenus pour la formation du disaccharide  $\beta$ -1,4 sont faibles (Entrées 1 à 3). Le suivi analytique par LC/MS a montré une très faible conversion de l'accepteur. D'après les résultats obtenus, la température a peu d'influence sur le rendement de glycosylation (Entrées 1 et 3). En revanche, à -10 °C, si nous augmentons la quantité d'acide triflique, nous observons une diminution du rendement (Entrées 1 et 2).

Nous avons ensuite choisi de modifier la procédure de glycosylation pour essayer d'améliorer la conversion de l'accepteur et par conséquent le rendement de glycosylation (Schéma 105, Tableau 12).

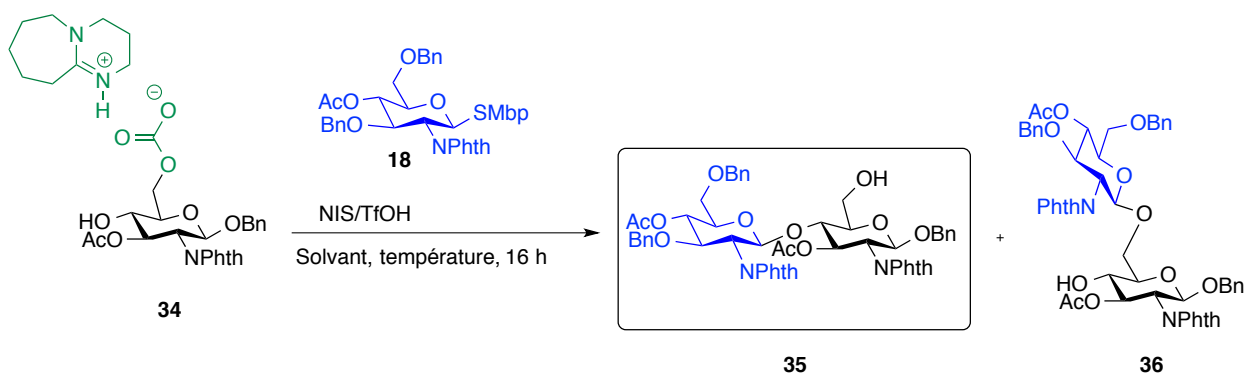


Schéma 105

Entrée	Donneur 18 (éq.)	Promoteur NIS/TfOH (éq.)	Solvant	Température (°C)	Procédure	Rdt (%)	
						35	36
1	1,7	2,5/0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a	Inverse <sup>a</sup>	13	-
2	1,7	2,5/0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a	Donneur sur accepteur <sup>b</sup>	12	-
3	1,7	2,5/0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a	Normale <sup>c</sup>	7	-

<sup>a</sup>Addition de l'accepteur sur le donneur préalablement activé.

<sup>b</sup>Addition du donneur activé sur accepteur.

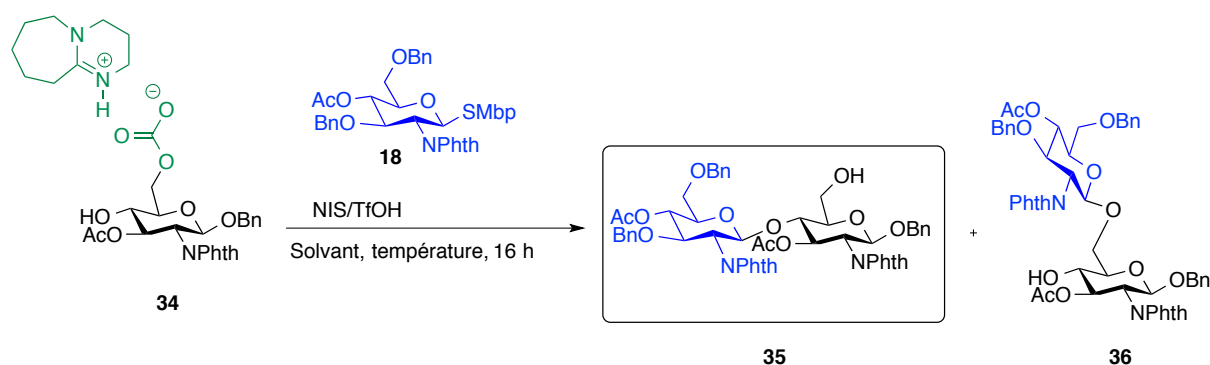
<sup>c</sup>Agitation du mélange donneur+accepteur+solvant+ tamis à t.a. pendant 1 h puis activation du donneur.

Tableau 12

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

Nous avons introduit le donneur préalablement activé sur l'accepteur. Un rendement de 12 % a été obtenu pour le disaccharide  $\beta$ -1,4 (Entrée 2). En revanche, dans les mêmes conditions mais en procédure normale (c'est à dire, l'addition de NIS/TfOH est opérée sur le mélange accepteur et donneur), le rendement de glycosylation chute (Entrée 3). Dans ces conditions, nous n'avons pas observé la formation du disaccharide **36**.

Nous avons fait varier la quantité de donneurs et la température (Tableau 13). Généralement, l'introduction du donneur en large excès permet d'améliorer la conversion de l'accepteur. D'après les résultats rapportés, il semblerait que l'augmentation de la quantité de donneur et de NIS permettrait d'améliorer le rendement de réaction (Entrées 2 et 3). En revanche, en présence de 3 équivalents de donneur, le rendement de glycosylation chute (Entrée 4). Pour 2 équivalents de donneur introduits, si nous diminuons la quantité de NIS tout en augmentant la température, nous avons réussi à isoler le disaccharide  $\beta$ -1,4 avec un rendement de 27 % (Entrées 5 et 6).



Entrée	Donneur 18 (éq.)	Promoteur NIS/TfOH (éq.)	Solvant	Température (°C)	Procédure	Rendement (%)	
						35	36
1	1,3	1,2/0,3	Toluène	-30 °C à t.a.	Inverse <sup>a</sup>	11	-
2	1,3	1,2/0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10°C à t.a.		4	-
3	1,7	2,5/0,3		-10°C à t.a.		13	-
4	3	5/0,3		-10°C à t.a.		6	-
5	<b>2</b>	<b>1,5 /0,3</b>		<b>0°C à t.a.</b>		<b>27</b>	-
6	2	2 /0,3		-20°C à t.a.		13	-

<sup>a</sup>Addition de l'accepteur sur le donneur préalablement activé.

**Tableau 13**

Même si le solvant classique pour les glycosylations est le dichlorométhane, il a été montré dans la littérature que la glycosylation dans le toluène peut fonctionner avec de meilleurs

rendements.<sup>126</sup> Notre glycosylation a été testée dans le toluène. Nous avons observé seulement la glycosylation en position 4 mais le disaccharide a été isolé avec un rendement faible de 11 % (Entrée 1).

### 3. Conclusion

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que le disaccharide  $\beta$ -1,4 est formé sélectivement, grâce à la présence du liquide ionique en position 6 qui joue le rôle de groupement protecteur temporaire. Néanmoins, il semblerait que la présence du motif ionique empêche la conversion de l'accepteur au vue des faibles rendements obtenus. Notre meilleur résultat pour la réaction de glycosylation est 27 % de rendement en faveur du disaccharide  $\beta$ -1,4. Pour résumer, celui-ci a été préparé en deux étapes à partir du diol **33**, après introduction du liquide ionique en position 6 suivie de la glycosylation (Schéma 107).

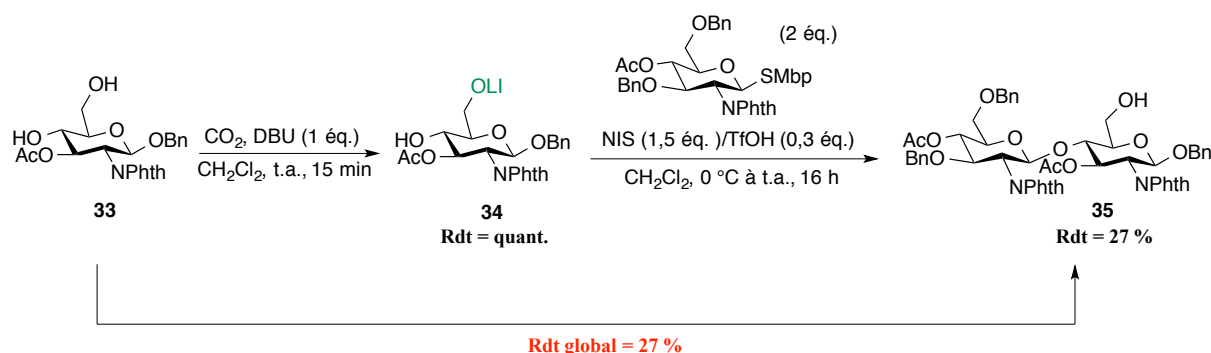
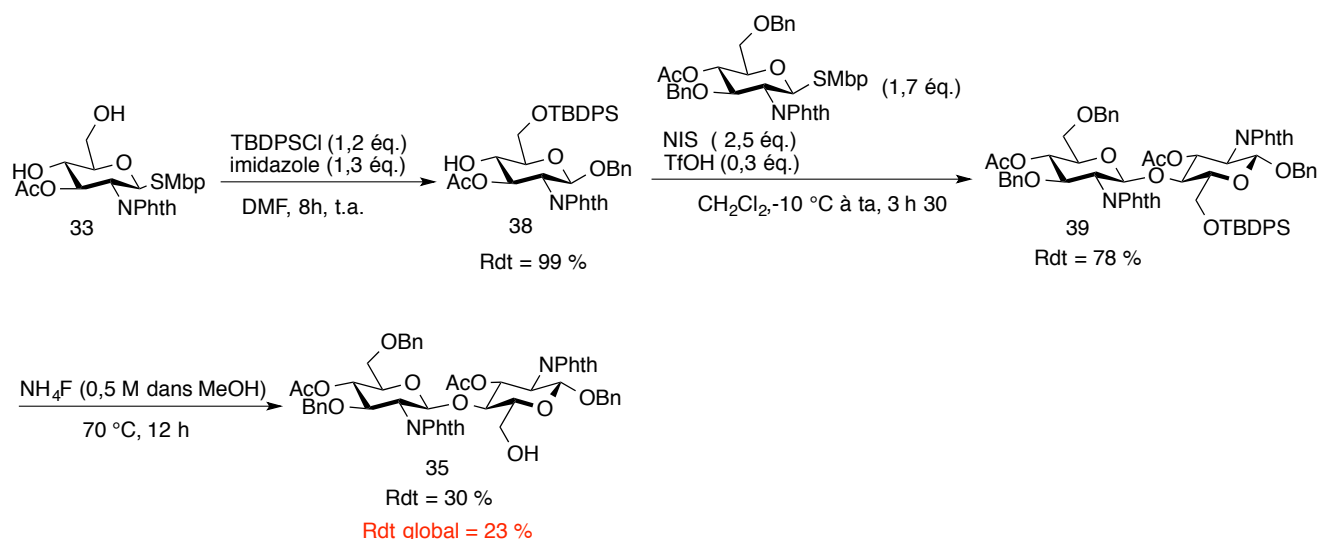


Schéma 107

Nous avons souhaité comparer le rendement global obtenu pour le disaccharide **35** par cette méthode avec celui obtenu par synthèse classique. A partir du diol **33**, nous réalisons la protection sélective de l'alcool primaire par un groupement silylé. Le monosaccharide protégé **38** est obtenu quantitativement. Celui-ci est mis en jeu dans une réaction de glycosylation avec le donneur thioglycoside **18** en présence de NIS/TfOH pour obtenir le disaccharide **39** avec un rendement de 78 %. La dernière étape est la déprotection du groupement silylé en position 6 en présence de fluorure d'ammonium afin d'isoler après purification le disaccharide **35** avec un rendement de 30 % (Schéma 108).

<sup>126</sup> Y. Zhang, D. Dong, H. Qu, M. Sollogoub, Y. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7133-7139.

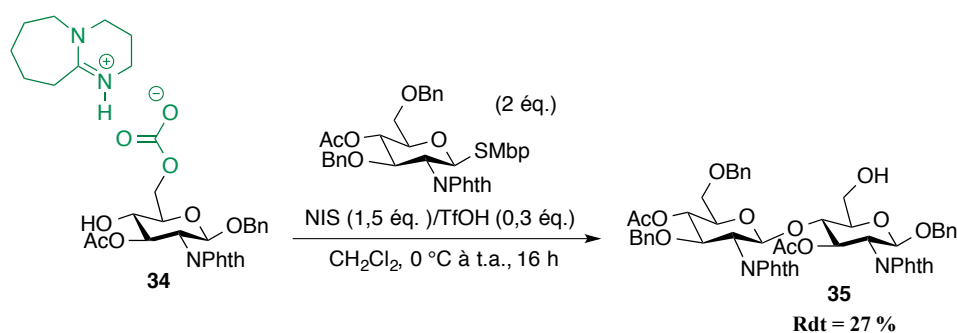


**Schéma 108**

Le disaccharide **35** est obtenu en trois étapes avec un rendement global de 23 % à partir du diol **33** avec formation de produits de désacétylation. Cette étape n'a pas été optimisée. Cependant, cette dernière voie de synthèse nécessite trois purifications par chromatographies sur gel de silice contre une seule pour la synthèse *via* le système ionique. De plus, notre motif ionique qui joue le rôle de groupement protecteur temporaire est facile d'accès et utilise peu d'atomes par rapport au TBDPS.

## C. Conclusion

Nous avons montré dans ce chapitre qu'il était possible de synthétiser des disaccharides *via* l'utilisation d'un liquide ionique qui joue le rôle de groupement protecteur temporaire. Le disaccharide  $\beta$ -1,4 **35** a été obtenu avec un rendement optimisé de 27 % par réaction entre le donneur thioglycoside **18** et l'accepteur **34** sur lequel est greffé le liquide ionique en position 6 (Schéma 109).



**Schéma 109**

*-Chapitre 3: Applications des liquides ioniques réversibles en glycosylation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique-*

A travers cet exemple, nous prouvons d'une part qu'il est possible d'effectuer la réaction de glycosylation sous atmosphère de CO<sub>2</sub> et d'autre part, l'absence de formation du disaccharide  $\beta$ -1,6 montre que notre liquide ionique est stable dans les conditions de glycosylation. Les résultats en terme de rendement ne sont pas concluants mais le liquide ionique est introduit facilement. De plus, par cette méthode, nous nous affranchissons de deux purifications par chromatographie sur gel de silice.

Pour essayer d'améliorer la conversion de l'accepteur et le rendement de glycosylation, nous pouvons envisager de modifier le groupement activable pour lequel les conditions de glycosylations seraient plus douces.

*-Conclusion: Les liquides ioniques (chiraux) réversibles-*

**Conclusion : les liquides ioniques**



*-Conclusion: Les liquides ioniques (chiraux) réversibles-*

### -Conclusion: Les liquides ioniques (chiraux) réversibles-

Les travaux présentés dans cette première partie ont été consacrés à la synthèse de liquides ioniques chiraux réversibles et leurs applications en catalyse organique et en glycochimie.

Nous avons synthétisé cinq liquides ioniques chiraux réversibles en système mono-composant à base d'acides aminés naturels. Ils sont préparés en 9 étapes avec des rendements globaux compris entre 10 et 19 % (Schéma 110).

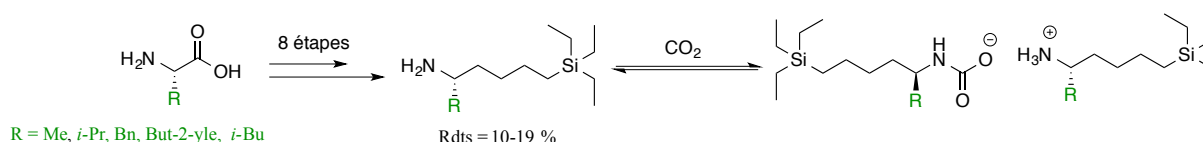


Schéma 110

Ces nouveaux milieux sont visqueux à température ambiante et sont stables sous atmosphère de CO<sub>2</sub> pendant plusieurs jours. Ils ont été caractérisés par des méthodes d'analyse physico-chimiques (DSC, TGA) pour déterminer leur température de réversibilité. Celle-ci est inférieure à 60 °C pour tous nos liquides ioniques chiraux réversibles. Ils ont été utilisés comme nouveaux milieux réactionnels chiraux pour la réaction d'addition de Michael de l'acétylamino malonate de diéthyle sur la chalcone. Les résultats en terme de rendement ne sont pas concluants (Schéma 111).

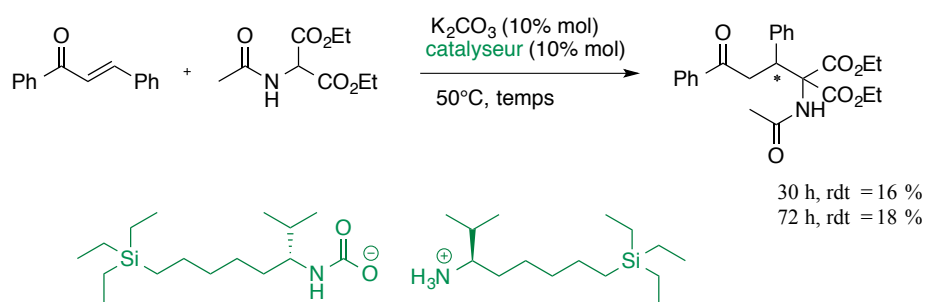


Schéma 111

Les silylamines chirales ont également été évaluées en catalyse organique. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour la synthèse énantiosélective de la Warfarine. De bons rendements ont été obtenus malgré de faibles énantiosélectivités (Schéma 112).

*-Conclusion: Les liquides ioniques (chiraux) réversibles-*

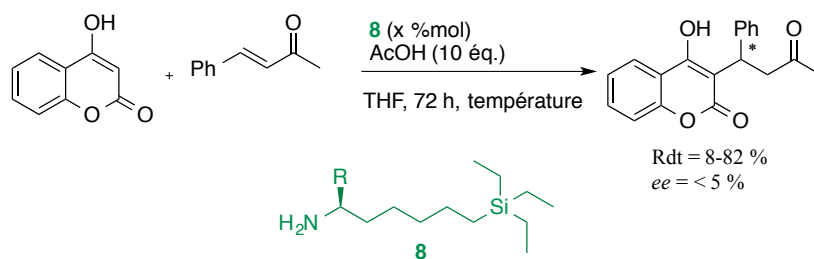


Schéma 112

En glycochimie, nous avons mis au point les conditions opératoires pour l'obtention de disaccharides via un système ionique. Nous avons synthétisé quantitativement le monosaccharide **34** qui porte de façon temporaire le liquide ionique en position 6. Celui-ci a été mis en jeu dans une réaction de glycosylation afin d'isoler régiosélectivement le disaccharide  $\beta$ -1,4 **35** avec un rendement de 27 % (Schéma 113).

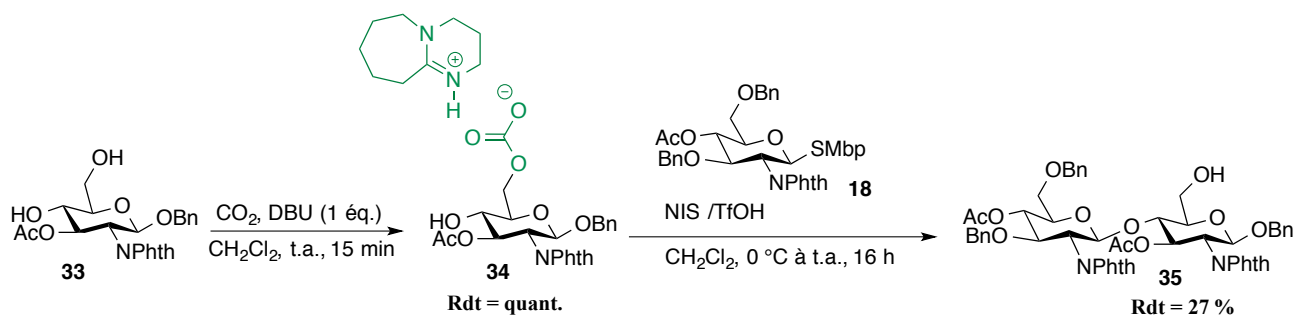


Schéma 113

*-Conclusion: Les liquides ioniques (chiraux) réversibles-*

## **Partie 2: Carbènes *N*-hétérocycliques**



La formation de liaisons carbone-carbone par des transformations catalytiques est depuis plus d'une trentaine d'années un sujet majeur de recherche fondamentale en chimie organique. La catalyse joue un rôle essentiel pour le développement de nouveaux procédés plus sélectifs, plus économiques. La catalyse organométallique implique l'utilisation de métaux de transition associés à des ligands et constitue un outil de choix pour le développement de composés difficilement accessibles par des voies de synthèse organique classiques. Bien que de faibles quantités de complexes soient généralement utilisées, ceux-ci restent souvent coûteux. Les phosphines associées aux métaux de transition ont bien longtemps été des systèmes particulièrement efficaces pour des réactions de catalyse. Cependant, ces ligands sont souvent peu stables à l'air, à l'humidité et à hautes températures. Récemment, de nombreuses équipes ont consacré leurs travaux de recherche aux carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs). Ces derniers se sont révélés être d'excellents ligands de métaux de transition et les complexes qui en résultent sont généralement plus stables que leurs analogues avec des phosphines. Leur utilisation en catalyse a montré ces vingt dernières années que leurs performances pouvaient égaler et dépasser celles des phosphines.

C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de recherche. Ce chapitre sera consacré dans un premier temps à un bref rappel bibliographique sur les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs). Nous présenterons leurs structures et leurs propriétés ainsi que leur application dans la réaction d'addition conjuguée. Puis, nous décrirons la préparation de deux nouvelles familles de sels d'imidazolinium chiraux, précurseurs de NHCs, dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique. A la fin de ce chapitre seront rapportés les premiers résultats de l'évaluation de ces nouveaux sels dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique.



*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*



*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

## A. Les NHCs dans la littérature

Depuis ces vingt dernières années, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs), se sont imposés comme une classe de composés très prometteuse en synthèse et catalyse asymétrique.<sup>127</sup> Ils sont reconnus comme d'excellents ligands en chimie organométallique de part leurs propriétés électroniques particulières mais jouent également un rôle tout aussi important en organocatalyse en tant que catalyseurs nucléophiles.<sup>128</sup>

Dans ce chapitre, nous ne pouvons pas traiter de toute la chimie de cette famille de composés étant donné leurs nombreuses applications en chimie organométallique et en catalyse. Ainsi, nous avons choisi d'aborder uniquement les principales propriétés constitutives des NHCs et leurs applications spécifiques dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique.

### I. Généralités sur les NHCs

#### 1. Structure et caractéristiques générales des NHCs

Par définition, les carbènes *N*-hétérocycliques sont des composés neutres présentant un atome de carbone divalent à 6 électrons de valence au sein d'un hétérocycle contenant au moins un atome d'azote (Figure 28).<sup>129</sup>

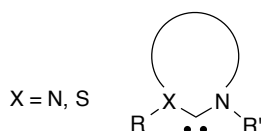


Figure 28: Structure générale d'un NHC

Les premières études sur les NHCs, réalisées par Wanzlick, datent du début des années 1960. En 1968, Wanzlick<sup>130</sup> et Öfele<sup>131</sup> ont rapporté la synthèse de complexes métalliques possédant un ligand NHC. Dans les années 70-80, les travaux se poursuivent avec le groupe de Lappert qui s'est intéressé à la chimie de coordination des NHCs.<sup>132</sup> Il faudra attendre 1991, date à laquelle, Arduengo et ses collaborateurs ont isolé et caractérisé le premier NHC stable chimiquement et thermiquement.<sup>133</sup> Celui-ci a été obtenu par déprotonation de son sel d'imidazolium (Schéma 114).

<sup>127</sup> H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 687-703.

<sup>128</sup> N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988-3000.

<sup>129</sup> M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485-496.

<sup>130</sup> H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141-142.

<sup>131</sup> K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.

<sup>132</sup> D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545-574.

<sup>133</sup> A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.

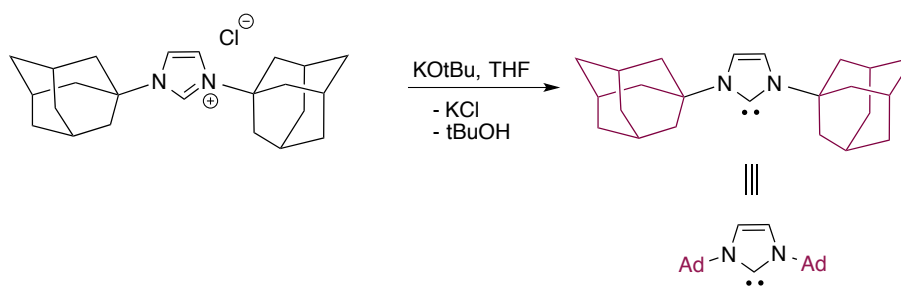


Schéma 114

Depuis, de nombreux carbènes *N*-hétérocycliques ont été synthétisés et leur utilisation comme ligands des métaux de transition s'est développée. Dans la littérature, les NHCs sont regroupés en cinq familles représentées dans la Figure 29. De nos jours, les NHC les plus utilisés en catalyse organométallique font partie de la famille des imidazolylidènes et imidazolinylidènes tandis que les triazolinylidène et thiazolinylidène sont principalement employés comme catalyseurs organiques.

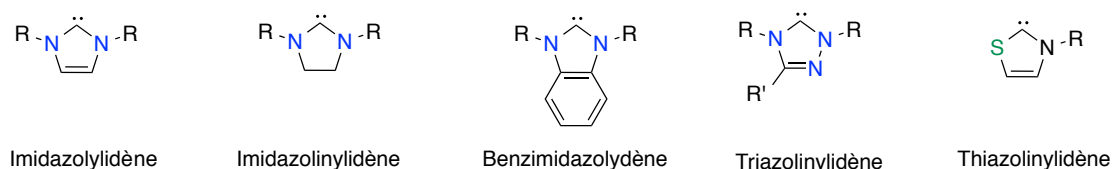


Figure 29: Principales familles de NHCs

## 2. Propriétés électroniques

Les carbènes *N*-hétérocycliques sont à l'état fondamental des carbènes singulets : les deux électrons sont appariés dans une seule des deux orbitales vacantes avec des spins antiparallèles (Figure 30).

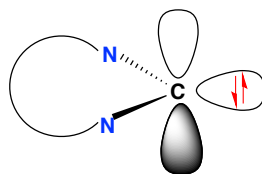


Figure 30 : NHC à l'état singlet

L'effet dominant dans la stabilisation de ces NHCs provient de la délocalisation des deux paires libres des deux atomes d'azote vers l'orbitale  $p(\pi)$  vacante du carbone carbénique. Le doublet libre du carbène est stabilisé par l'effet inductif des deux atomes d'azote électro-négatifs (Figure 31).

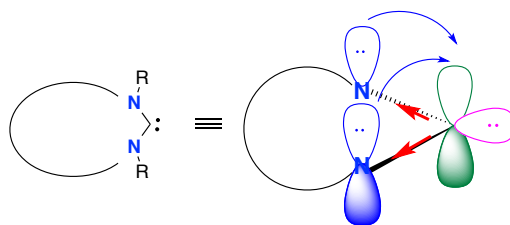


Figure 31 : Interactions orbitales dans un NHC libre

De plus, les NHC sont des ligands neutres et riches électroniquement. Ils sont considérés comme des ligands de type L, autrement dit ils présentent une paire libre d'électrons qu'ils peuvent engager dans la complexation. La particularité de ces ligands est leur fort caractère  $\sigma$ -donneur (supérieur à celui des phosphines) conduisant à la formation de complexes très stables sans risque de dissociation du ligand (Figure 32). Pendant longtemps, la rétrodonation  $\pi$  du métal vers les NHC était considérée comme négligeable. Mais, aujourd'hui, les études prouvent que cette rétrodonation participe de façon importante à la stabilisation du centre métallique.<sup>134</sup>

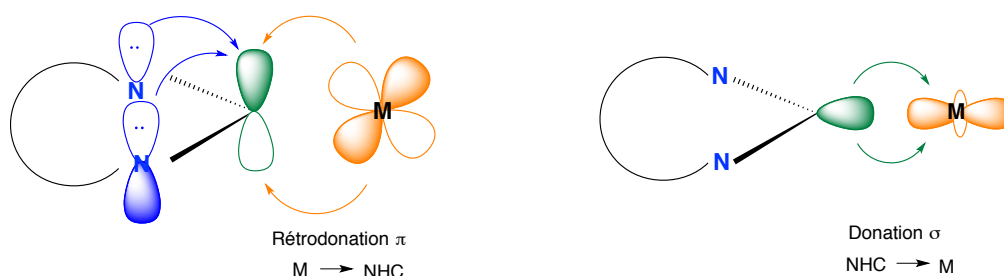


Figure 32: Interactions orbitales dans la liaison NHC-métal

### 3. Propriétés stériques et aromaticité de l'hétérocycle

Les carbènes *N*-hétérocycliques sont aussi stabilisés par effets stériques. En effet, il semblerait que la présence de substituants encombrants sur les deux atomes d'azote permettrait de stabiliser cinétiquement le NHC et d'éviter ainsi la réaction de dimérisation, appelée aussi "équilibre de Wanzlick" (Schéma 115).

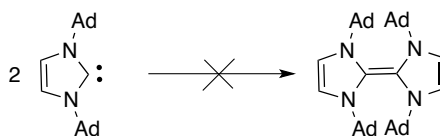


Schéma 115

Pourtant, cette hypothèse est controversée puisqu'en 1992, de nouveaux NHCs possédant des groupes mésityle sur les atomes d'azote, beaucoup moins encombrants que les substituants

<sup>134</sup> S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev* **2007**, 251, 874-883.

adamentyle sur le carbène d'Arduengo, sont stables et ont pu être isolés.<sup>135</sup> Donc, l'encombrement stérique ne semble pas être un facteur indispensable à la stabilisation des NHCs.

En 2007, des études réalisées par le groupe de Denk ont montré que l'aromaticité de l'hétérocycle joue un rôle dans la stabilisation du NHC.<sup>136</sup> En effet, les NHCs insaturés sont thermodynamiquement plus stables que leurs analogues saturés et ne peuvent dimériser (Schéma 116).

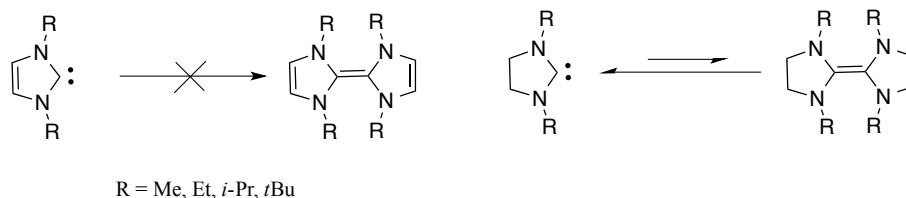


Schéma 116

## II. Les NHCs chiraux

La recherche de nouveaux ligands carbéniques chiraux connaît une forte expansion depuis la découverte du premier NHC stable.<sup>137</sup> Nous pouvons définir deux principales familles de ligands NHCs chiraux, caractérisées par la position du motif structural chiral:

- la chiralité est portée par le (ou les) bras substituant(s) sur les atomes d'azote de l'hétérocycle. Cette classe de ligands peut présenter trois types de chiralité: une chiralité centrale, axiale ou plane.
- la chiralité est portée sur l'hétérocycle.

Quelques exemples représentatifs de ces familles sont illustrés dans la Figure 33.

<sup>135</sup> A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530-5534.

<sup>136</sup> M. K. Denk, A. Hezarkhani, F.-L. Zheng, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3527-3534.

<sup>137</sup> V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619-636.

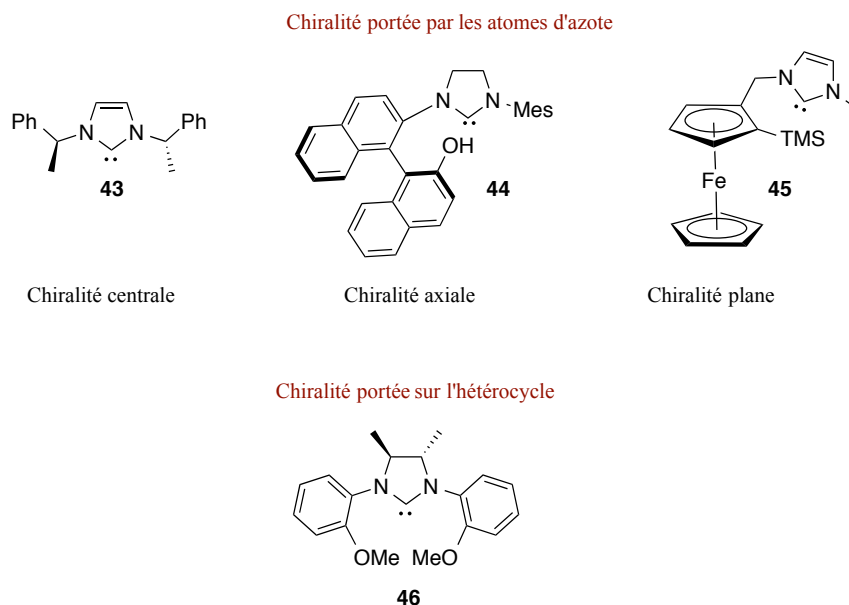


Figure 33: Différents types de NHC chiraux

Le NHC **43** synthétisé en 1996 par le groupe d'Herrmann présente une chiralité centrale.<sup>138</sup> Il possède un axe de symétrie  $C_2$  avec les centres stéréogènes proches du centre réactionnel. Cependant, les résultats obtenus en terme d'énantiosélectivité dans la réaction d'hydrosilylation de cétones ne sont pas concluants (Schéma 117).

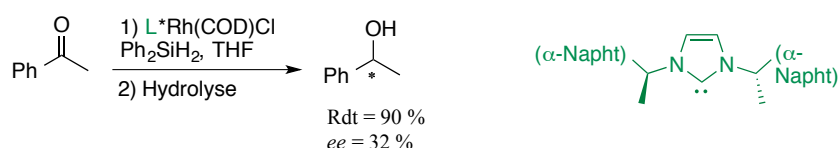


Schéma 117

Le motif 1,1'-binaphthyl est l'un des motifs structuraux les plus utilisés dans la conception de ligand pour la catalyse asymétrique. Le BINAP<sup>139</sup> et le BINOL<sup>140</sup> sont les exemples les plus décrits parmi les ligands présentant une chiralité axiale. En 2002, l'équipe d'Hoveyda a rapporté la synthèse du ligand **44** dérivé du BINOL, qui possède une chiralité axiale.<sup>141</sup> La présence du substituant hydroxyle contribue à l'obtention de bonnes inductions asymétriques dans la métathèse d'oléfines (Schéma 118).

<sup>138</sup> W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2805-2807.

<sup>139</sup> R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.

<sup>140</sup> Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155-3212.

<sup>141</sup> J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954-4955.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

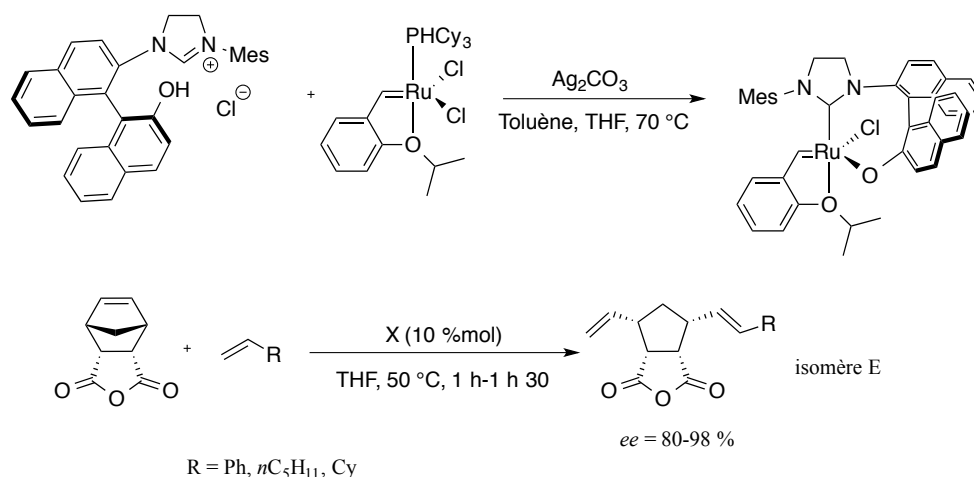


Schéma 118

La même année, Bolm et ses collaborateurs ont rapporté le premier exemple de NHC possédant une chiralité plane au niveau de l'unité ferrocène (ligand **45**).<sup>142</sup> Ce ligand a aussi été appliqué dans la réaction d'hydrosilylation de cétones mais de faibles énantiosélectivités ont été mesurées.

Les imidazolinyldènes présentent des atomes de carbone sp<sup>3</sup> en position 3 et 4 du cycle qui prévoient la possibilité de générer des NHC chiraux. L'équipe de Tomioka a préparé le NHC chiral **46** pour lequel les centres stéréogènes sont situés sur l'hétérocycle.<sup>143</sup> L'encombrement stérique de ces derniers crée une répulsion avec les autres substituants présents sur les atomes d'azote, ce qui permet de transmettre l'information chirale au centre réactionnel. Ce ligand a donné de bons résultats en terme d'énantiosélectivité dans la réaction d'addition conjuguée de cétones α,β-insaturées, catalysée au cuivre, avec des réactifs de Grignard (Schéma 119).

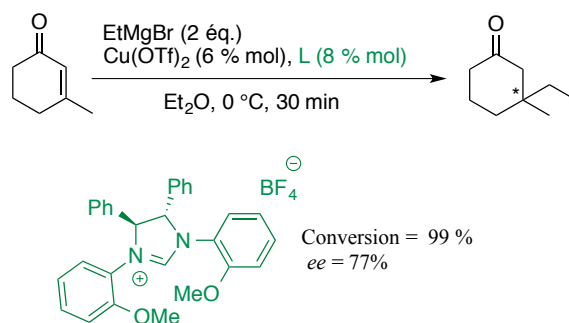


Schéma 119

<sup>142</sup> C. Bolm, M. Kesselgruber, G. Raabe, *Organometallics* **2002**, *21*, 707-710.

<sup>143</sup> Y. Matsumoto, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578-4581.

### III. Applications des NHCs dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre

La recherche autour du développement de catalyseurs chiraux constitués d'un ligand NHC n'a cessé de croître ces vingt dernières années. En effet, les travaux concernant l'application des NHCs en catalyse organométallique se sont intensifiés.

Afin d'évaluer le potentiel catalytique de nos NHCs en catalyse organométallique, en particulier, dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique, nous avons souhaité au préalable citer quelques rappels bibliographiques de l'application des NHCs dans cette réaction.

#### 1. Généralités

La réaction d'addition conjuguée est une méthode de choix pour la formation de centres quaternaires. Elle permet de fonctionnaliser facilement la position  $\beta$  d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée par addition d'un nucléophile. Cette réaction met en jeu l'addition d'un organométallique nucléophile sur un système d'énone  $\alpha,\beta$ -insaturée, deux sites d'addition sont possibles: sur le carbonyle (addition 1,2) ou sur le carbone éthylénique de l'alcène conjugué (addition 1,4) (Schéma 120).

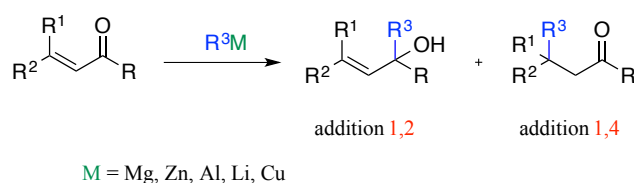


Schéma 120

La régiosélectivité de la réaction dépend de l'organométallique employé. Les nucléophiles les plus utilisés sont les organozinciques ( $\text{RZnX}$ ), les organomagnésiens ( $\text{RMgX}$ ), les organoaluminium ( $\text{R}_2\text{Al-AlR}_2$ ), les organolithiens ( $\text{RLi}$ ) et les organocuprates (cuprolithiens  $\text{R}_2\text{CuLi}$ ). Avec des réactifs organozinciques et les organocuprates, la réaction est lente mais la régiosélectivité est quasiment totale en faveur de l'addition 1,4. Par contre dans le cas des organomagnésiens ou des organolithiens, la formation du produit d'addition 1,2 est majoritaire.

En 1941, la première utilisation de cuivre (I) en quantité catalytique, par le groupe de Kharasch, lors de la réaction d'addition du bromure de méthylmagnésium sur l'isophorone a conduit à la formation du produit d'addition 1,4 très majoritairement (Schéma 121).<sup>144</sup>

<sup>144</sup> M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.



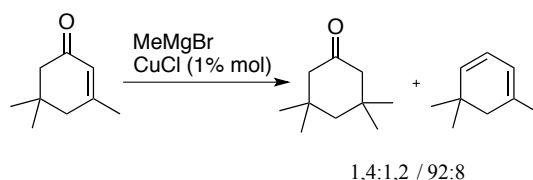


Schéma 121

Depuis, les additions conjuguées sur les substrats *a,b*-insaturés ont été plus couramment réalisées avec des organocuprates dérivés de réactifs de Grignard, d'organozinciques<sup>145</sup> et d'organoaluminiques.<sup>146</sup>

Dans la suite du travail, nous nous intéresserons uniquement à la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre avec des nucléophiles organomagnésiens.

## 2. Formation de centres quaternaires catalysée par des complexes [Cu-NHC] avec des réactifs de Grignard

La formation de centres quaternaires reste un défi majeur en chimie organique. En effet, l'addition sur une double liaison carbone-carbone trisubstituée est rendue difficile par le manque de réactivité ainsi que par l'encombrement stérique. Pour mener à bien cette transformation, il est possible d'employer un acide Lewis qui permet d'activer l'énone et ainsi de rendre la position  $\beta$  plus électrophile. L'utilisation de substrat activé à l'aide de groupement électroattracteur facilite aussi cette réaction. L'addition d'un nucléophile fort tel que le réactif de Grignard, peut améliorer la réactivité du système (les temps de réaction sont réduits) mais nécessite un contrôle de la régiosélectivité. En effet, ils peuvent conduire à la fois à la formation du produit d'addition 1,4 désiré et au produit d'addition 1,2. Par ailleurs, contrairement aux organozinciques et organolithiens, ces réactifs présentent les avantages d'être faciles d'accès car certains sont commercialement disponibles ou peuvent être synthétisés avec une grande variété de substituants.<sup>147,148</sup>

Seulement quelques groupes de recherche ont préparé de nouveaux complexes [Cu-NHC] pour les appliquer dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique sur des énonés trisubstituées avec des réactifs de Grignard.

En 2006, les équipes d'Alexakis et de Mauduit ont étudié l'addition de bromure d'éthylmagnésium en présence de triflate de cuivre et de sels précurseurs de NHC sur la 3-

<sup>145</sup> K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184.

<sup>146</sup> T. L. May, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362.

<sup>147</sup> C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 7295-7306.

<sup>148</sup> A. Alexakis, M. Vuagnoux-d'Augustin, D. Martin, S. Kehrl, L. Palais, H. Hénon, C. Hawner, *CHIMIA International Journal for Chemistry* **2008**, *62*, 461-464.

méthylcyclohex-2-énone.<sup>149</sup> Plusieurs sels ont été testés afin de comparer leur efficacité (Schéma 122). Avec le sel **47** portant la chiralité sur les atomes d'azote et ayant une symétrie C<sub>2</sub>, des énantiosélectivités de 17 % ont été obtenues. En revanche, de bien meilleurs excès énantiomériques ont été mesurés pour le sel **48**. Il semblerait que la présence du groupement hydroxyle ait un effet bénéfique sur la stéréosélectivité.

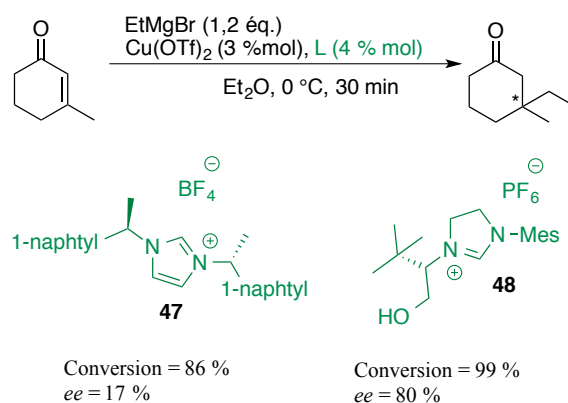


Schéma 122

Par la suite, ces auteurs ont étudié le domaine d'application de la réaction en faisant varier la nature de l'organomagnésien ou de la cétone trisubstituée.<sup>150</sup> En 2011, ils ont décrit l'addition conjuguée de différents réactifs de Grignard sur des ényones. Des excès énantiomériques allant jusqu'à 93 % ont été observés (Schéma 123).<sup>151</sup>

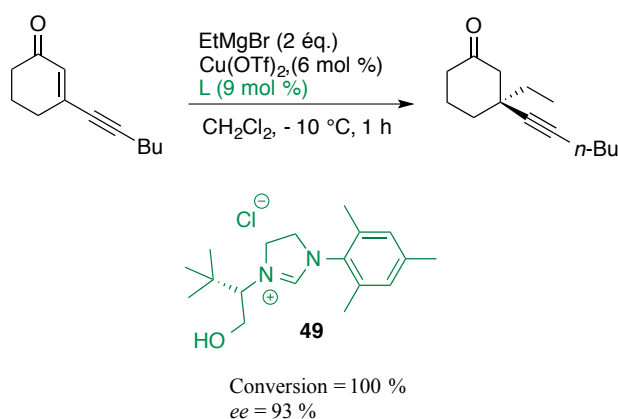


Schéma 123

<sup>149</sup> D. Martin, S. Kehrl, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416-8417.

<sup>150</sup> M. Tissot, D. Poggiali, H. Hénon, D. Müller, L. Guénée, M. Mauduit, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8731-8747.

<sup>151</sup> M. Tissot, A. Pérez Hernández, D. Müller, M. Mauduit, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1524-1527.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

En 2012, la même équipe a synthétisé une nouvelle série de NHCs dérivés du leucinol. Ces sels ont été appliqués dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre en présence de réactifs de Grignard. Une très bonne énantiosélectivité a été obtenue (Schéma 124).<sup>152</sup>

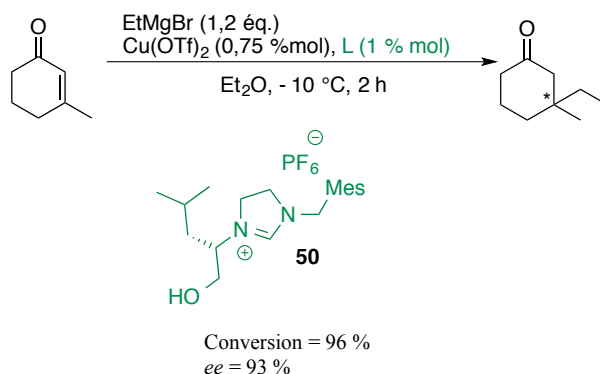


Schéma 124

Alexakis et Mauduit, en se basant sur leurs divers résultats expérimentaux, ont proposé un mécanisme réactionnel (Schéma 125). D'abord, la déprotonation du groupement hydroxyle et le proton en position 2 du sel d'imidazolium par le réactif de Grignard conduit à la formation du composé **51**. Le triflate de cuivre est réduit *in situ* par un équivalent de bromure d'alkylmagnésium pour donner l'espèce Cu(I). L'hétérocuprate **52** est ensuite formé par addition de bromure d'éthylmagnésium sur le complexe Cu-NHC. En présence du réactif de Grignard en excès, le complexe **53** se forme. Il réagit ensuite avec l'énone pour former le complexe **54**. Il s'en suit une addition oxydante du cuivre sur la position  $\beta$  de l'énone pour donner l'espèce de cuivre (III) **55**. Le groupement R est ensuite transféré lors de l'élimination réductrice pour conduire au produit **56**. Enfin, le cuivre relargué peut commencer un nouveau cycle catalytique.

<sup>152</sup> N. Germain, M. Magrez, S. Kehrl, M. Mauduit, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 5301-5306.

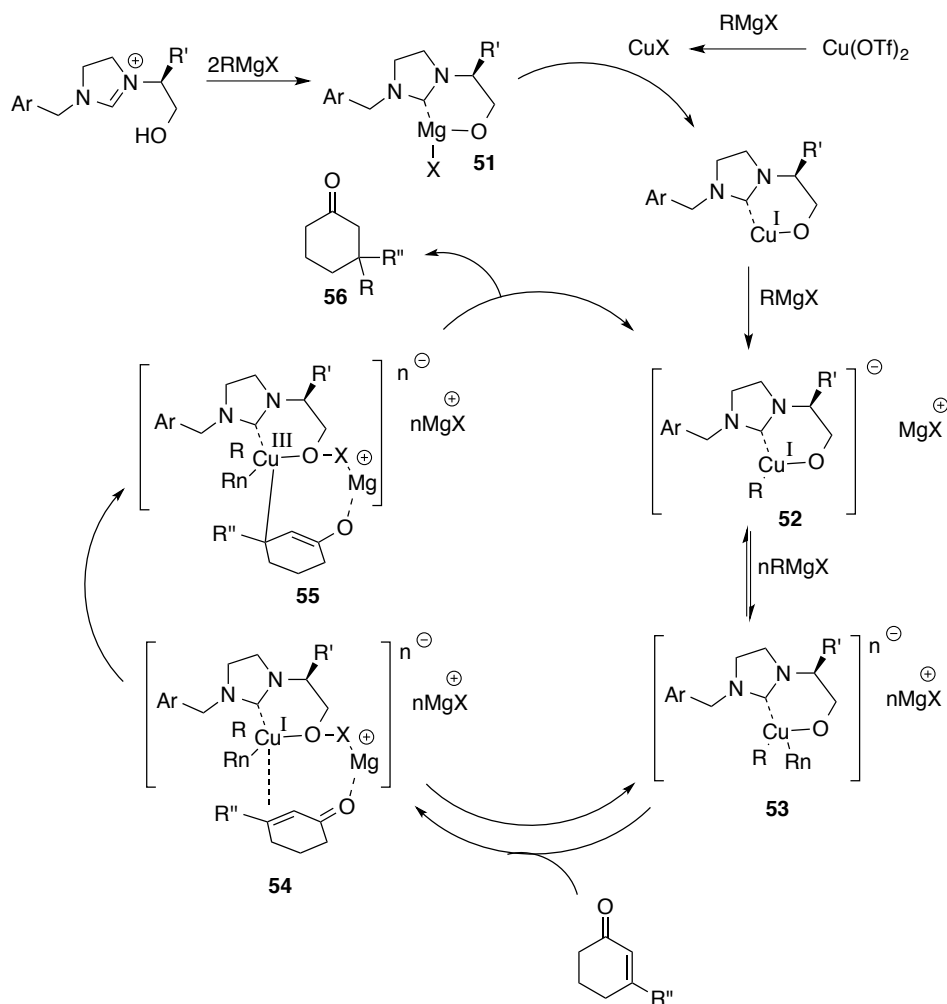


Schéma 125

## B. Synthèse de sels précurseurs de NHCs et application dans la réaction d'addition conjuguée

Plusieurs familles de sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux ont été rapportées dans la littérature. Nous allons décrire, dans ce chapitre, la synthèse de nouveaux sels d'azolium chiraux dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique afin d'évaluer l'efficacité des NHCs qui en résultent en catalyse organométallique.

### I. Résultats préliminaires

Précédemment dans notre équipe, les premiers travaux portant sur la synthèse de sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques ont été réalisés par le Dr Audrey Aupoix.<sup>153</sup> Elle a mis au point une nouvelle méthode de préparation de sels d'azolium de type imidazolium,

<sup>153</sup> A. Aupoix, C. Bournaud, G. Vo-Thanh, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2772-2776.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

thiazolium et triazolium à partir d'un composé naturel issu de la biomasse, l'acide (*S*)-pyroglutamique. L'introduction du noyau imidazole, thiazole ou triazole a été effectuée par une réaction de substitution nucléophile à partir du tosylate sous activation micro-ondes en l'absence de solvant (Schéma 126).

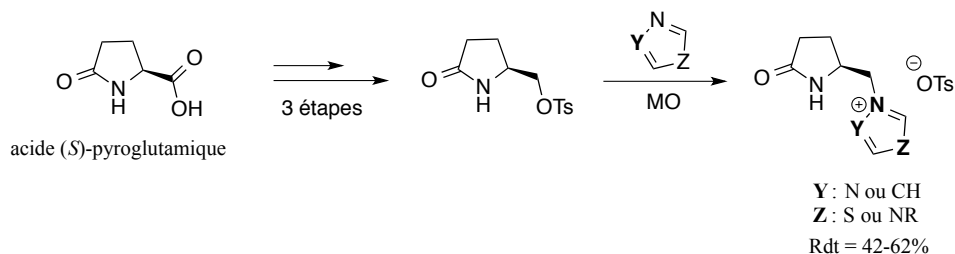


Schéma 126

L'évaluation des NHCs issus de ces sels en tant que ligands a donné de très bons résultats notamment dans la réduction asymétrique de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène. La formation *in situ* du complexe rhodium-NHC a permis de catalyser efficacement la réaction conduisant aux alcools chiraux correspondants avec des rendements compris entre 35 % et 90 % et des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 % ont été obtenus (Schéma 127).

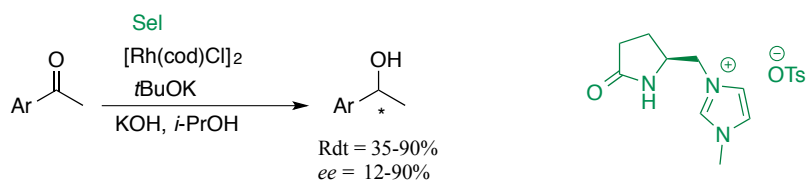


Schéma 127

Suite à ces résultats encourageants, plus récemment au laboratoire, Amélia Thomasset a synthétisé une nouvelle famille de sels précurseurs de NHCs à partir d'un acide aminé naturel, commercialement disponible et peu coûteux, la L-proline. Selon cette stratégie, des sels d'imidazolium bicycliques chiraux substitués et fonctionnalisés ont été préparés. Un motif bicyclique a été envisagé afin d'éviter les libres rotations autour des liaisons C-N, et ainsi rigidifier la structure. Deux familles de sels ont été élaborées, une première substituée par un groupement aromatique et une deuxième présentant un chaîne carbonée avec un hétéroatome (Schéma 128).<sup>154</sup>

<sup>154</sup> A. Thomasset, L. Bouchardy, C. Bournaud, R. Guillot, M. Toffano, G. Vo-Thanh, *Synthesis* **2014**, 46, 242-250.

## -Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée

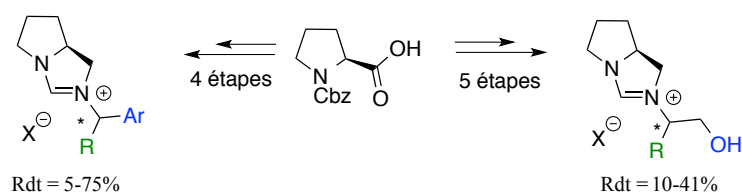


Schéma 128

L'activité catalytique de ces nouveaux ligands NHC dérivés des sels d'imidazolium a été évaluée notamment dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique catalysée au cuivre. Pour la plupart des sels, de très bonnes régiosélectivités en faveur du produit d'addition 1,4 ont été obtenues mais les énantiosélectivités mesurées sont modérées. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour la seconde famille, celle qui présente un groupement hydroxyle. Le ligand **57** a été testé dans la réaction d'addition conjuguée d'organocuprates dérivés de réactifs de Grignard sur la méthylcyclohexenone. Une régiosélectivité totale en faveur du produit 1,4 a été obtenue et un excès énantiomérique de 51 % a été mesuré (Schéma 129).

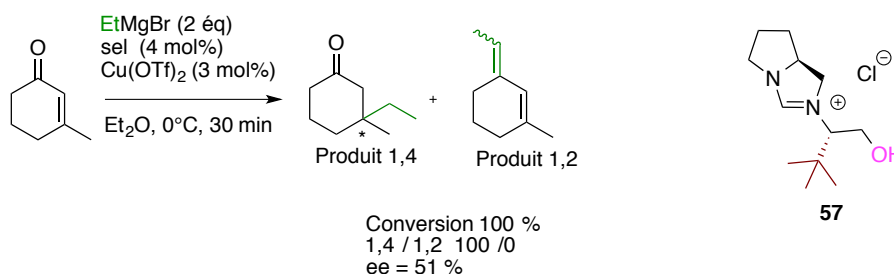


Schéma 129

## II. Résultats et discussions

### 1. Présentation

Afin d'améliorer la sélectivité des sels précédemment synthétisés, l'objectif de mon travail de thèse a été de modifier la structure de ces derniers pour évaluer l'influence de l'encombrement stérique et de la présence d'un centre stéréogène supplémentaire. Nous avons souhaité préparer de nouveaux sels possédant un substituant en position 5 du cycle pyrrolidinique de façon à encombrer une des deux faces du ligand et ainsi espérer obtenir de meilleures inductions asymétriques (Schéma 130).

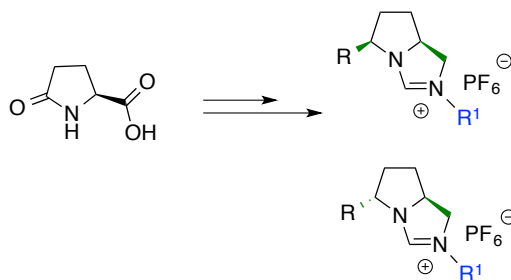


Schéma 130

La synthèse des sels d'azolinium chiraux *cis* et *trans* a été réalisée à partir d'une source de chiralité naturelle. Nous avons choisi de partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique car ce composé est un acide aminé produit en grosse quantité par la déshydratation de l'acide glutamique. Il est commercialement disponible et peu coûteux. Pour la synthèse de nos sels, nous avons choisi d'introduire un groupement phényle en position 5 du cycle pyrrolidinique.

## 2. Synthèse de sels d'azolinium *trans*

### a. Rétrosynthèse

Afin de préparer la famille de sels possédant un cycle pyrrolidine *trans*, nous avons envisagé de suivre le schéma rétrosynthétique représenté ci-dessous (Schéma 131). Cette rétrosynthèse repose sur une étape clé (étape C) qui consiste en une addition stéréosélective d'organocuprates dérivés de réactifs de Grignard sur un intermédiaire iminium pour former le diastéréoisomère *trans* **62**.

Le sel chiral **71** résulte de la cyclisation de la diamine **69** par action de l'orthoformiate de triméthyle en présence d'un sel d'ammonium quaternaire (étape A). La diamine *trans* est obtenue à partir de la pyrrolidine *trans* en 4 étapes successives. Deux chemins réactionnels sont possibles: la première voie consiste en une saponification de l'ester en acide, suivie d'une amidification. Puis, la pyrrolidine est déprotégée et l'amide est réduit dans une dernière étape. La deuxième voie que nous avons envisagée est la réduction de l'ester en alcool suivie d'une oxydation de Swern. Puis l'aldéhyde est engagé dans une amination réductrice et nous terminons par la déprotection de la pyrrolidine (étape B). L'étape D est la réduction de la fonction lactame suivie de la formation d'un éther d'hémiaminal. Le composé **59** provient de l'acide (*S*)-pyroglutamique en 2 étapes: la protection de la fonction lactame suivie de l'estérification (étape E).

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

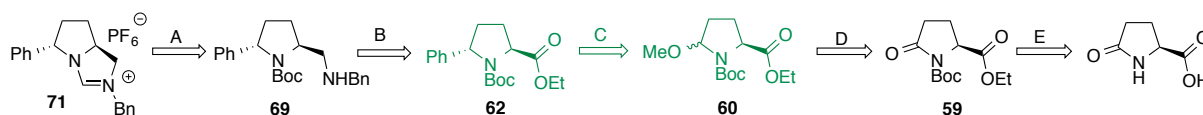



Schéma 131

*b. Synthèse du sel d'imidazolium trans 71*

La synthèse du sel d'imidazolium 71 a été réalisée en collaboration avec Hai-Thang Trinh, un stagiaire de Master 2 Recherche dans notre équipe.

 Synthèse de l'ester 59

Nous avons débuté la synthèse par l'estérification de l'acide (*S*)-pyroglutamique avec l'éthanol en présence de  $\text{SOCl}_2$ . L'ester 58 est obtenu avec un rendement de 91 % puis la fonction lactame de 58 est protégée en présence de  $\text{Boc}_2\text{O}$  et de DMAP avec un rendement de 84 % après purification sur gel de silice (Schéma 132).

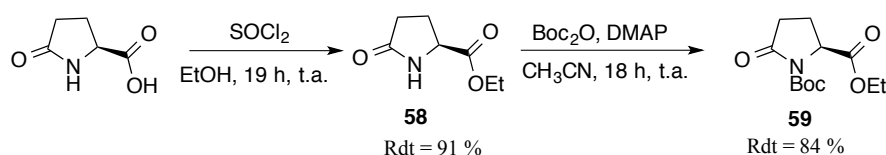


Schéma 132

 Synthèse de l'éther d'héminaminal 61

La fonction lactame du composé 59 est réduite chimiosélectivement en héminaminal 60 par l'action du triéthylborohydrure de lithium à  $-78^\circ\text{C}$ . Puis, l'utilisation d'acide para-toluène sulfonique en présence de méthanol comme solvant et réactif dans l'étape suivante permet de former quantitativement l'éther d'héminaminal 61 (Schéma 133).

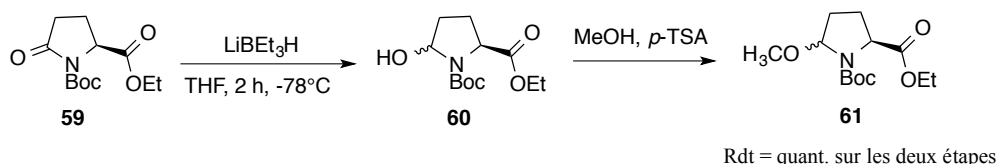



Schéma 133

 Synthèse de la pyrrolidine trans 2,5-disubstitué 62

L'addition diastéréosélective du cuprate ( $\text{PhCu}\cdot\text{MgBr}_2$ ), formé *in situ* à partir de la réaction entre le réactif de Grignard et le bromure de cuivre de diméthyle sulfure ( $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ ) à basse



température dans le THF sur l'éther d'hémiacétal **61** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  conduit à la formation du composé **62** avec un rendement de 64 % (Schéma 134).

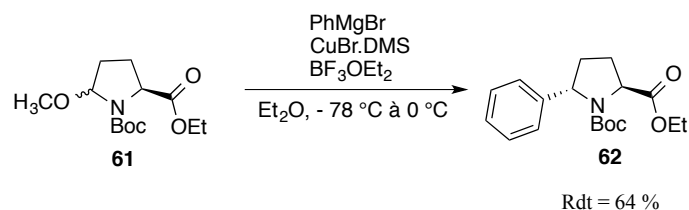
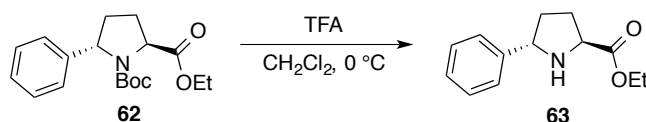


Schéma 134

Le mécanisme implique l'attaque nucléophile sur la face la moins encombrée de l'iminium, générant le produit *trans* majoritairement.<sup>155</sup>

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit **62** présentent des signaux dédoublés pour différents protons en ratio 1:1. Afin de savoir s'il s'agissait d'un mélange de rotamères dû à la présence du groupement Boc sur **62**, ou à la formation de **62** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, nous avons déprotégé le produit **62** en milieu acide (Schéma 135).



Le spectre RMN de la pyrrolidine *trans* déprotégée **63** ne présente qu'une seule série de signaux, ce qui nous permet de conclure que nous avons formé un unique diastéréoisomère sous la forme d'un mélange de deux rotamères.

#### 🔧 Synthèse de la diamine **70**

Nous avons souhaité préparer la diamine **70** à partir d'un même ester **62**. Nous avons envisagé deux chemins réactionnels; le premier (voie a) repose sur la formation de l'amide **65** suivie de sa réduction et la seconde (voie b) a, pour étape clé, une amination réductrice (Schéma 136).

<sup>155</sup> I. Collado, J. Ezquerra, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011-5015.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

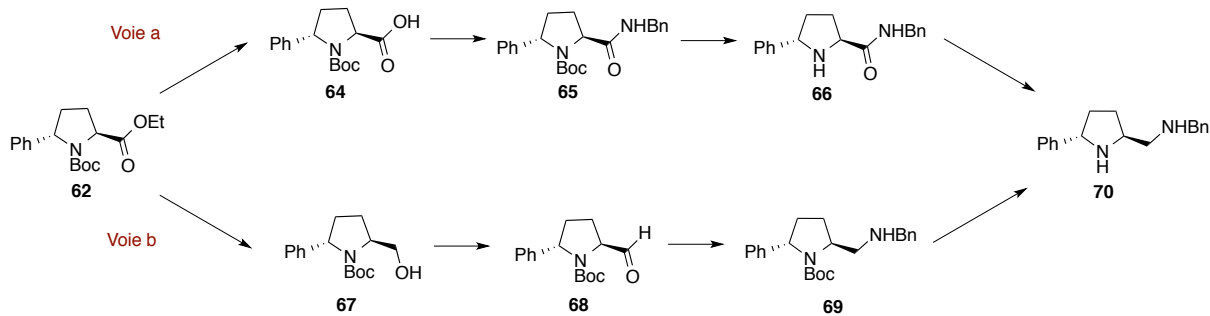


Schéma 136

*Synthèse par la voie a*

L'ester **62** est saponifié en utilisant de la lithine dans un mélange THF/eau suivie d'une neutralisation pour donner l'acide **64** avec un rendement de 86 %. La réaction de couplage entre celui-ci et la benzylamine en présence de HBTU et de DIPEA conduit à la formation de l'amide **65** avec un rendement de 81% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 137).

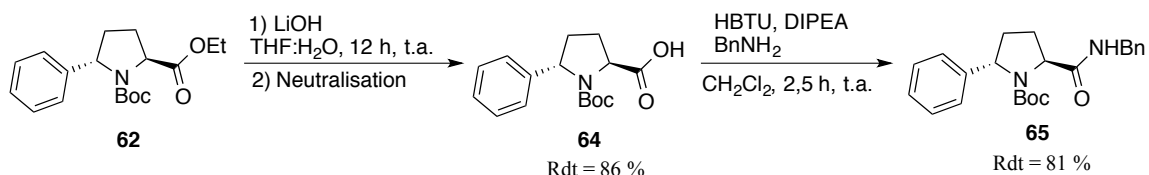


Schéma 137

La déprotection du carbamate en présence de TFA dans le dichlorométhane fournit le composé **66** avec un rendement de 94 %. La réduction de l'amide **65** par  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{BH}_3\text{THF}$  ne nous a pas permis d'obtenir le produit souhaité. Finalement, la diamine **70** a pu être isolée en utilisant du  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$  comme réducteur avec un rendement modéré de 42 % (Schéma 138).

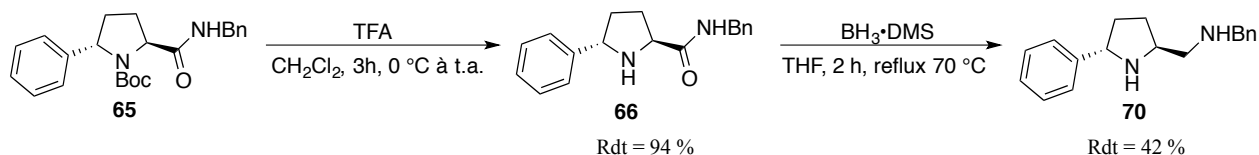


Schéma 138

*Synthèse par la voie b*

Le faible rendement de l'étape de réduction du produit **66** nous a conduits à envisager une autre stratégie (voie b) ayant comme étape clé l'amination réductrice.

L'ester **62** est réduit en alcool **67** en présence d'une solution de  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  à  $0^\circ\text{C}$ . Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool est isolé avec un rendement de 86 %. Ce dernier est oxydé dans les conditions de Swern pour générer l'aldéhyde **68** quantitativement (Schéma 139).

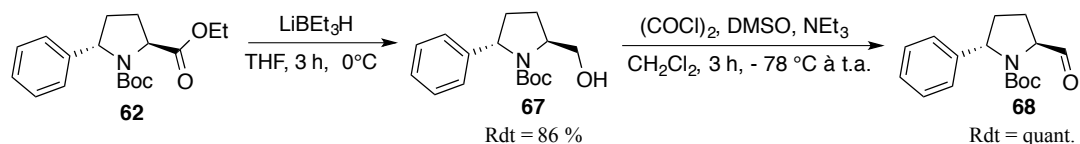


Schéma 139

L'étape suivante est la transformation de l'aldéhyde en amine **70** par une séquence d'amination réductrice suivie de la déprotection du carbamate. L'aldéhyde **68** réagit avec la benzylamine pour former intermédiairement l'imine qui est ensuite réduite par le cyanoborohydrure de sodium avec un rendement de 63 %. La diamine **70** est finalement obtenue avec un rendement de 91 % après déprotection du substrat en milieu acide (Schéma 140).



Schéma 140

La diamine **70** a été synthétisée par les deux voies de synthèse présentées ci-dessus. Cependant, le rendement global pour la voie a est de 26 % contre 54 % pour la voie b. La deuxième voie présente d'autres avantages : l'introduction de l'amine plus tardivement dans la synthèse permet de pouvoir accéder plus simplement à une diversité de diamines et la purification de la diamine **70** est plus facile sur la diamine protégée.

La cyclisation de la diamine **70** est réalisée en présence de l'orthoformiate de triméthyle et d'hexafluorophosphate d'ammonium sous activation micro-ondes en 5 minutes. Le sel d'imidazolinium **71** est isolé quantitativement (Schéma 141).

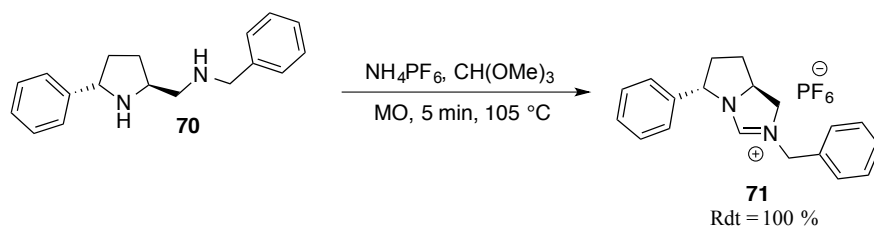


Schéma 141

La structure du sel **71** a été confirmée par analyse RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , spectrométrie de masse et par diffraction de rayons X (Figure 34).

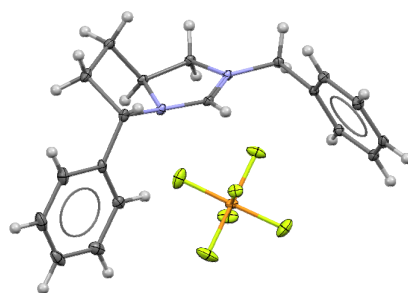


Figure 34: Structure du sel **71**

### c. Conclusion

À partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique, nous avons synthétisé le sel d'imidazolium *trans*-**71** en 9 étapes avec un rendement global de 29 %. De plus, nous avons mis au point deux voies de synthèse de la diamine, la voie de synthèse passant par l'amination réductrice est plus efficace dans le cas de la benzylamine. Notons que les deux voies de synthèse sont simples, modulables et réalisables à grande échelle notamment pour les premières étapes de synthèse.

## 3. Synthèse de sels d'azolinium *cis*

### a. Rétrosynthèse

L'étape clé dans le schéma rétrosynthétique de la formation des sels *cis* est l'hydrogénation diastéréosélective de l'imine **73** pour conduire à la formation de la pyrrolidine *cis* **75**. L'imine provient de l'addition régiosélective d'un organomagnésien sur le produit **59** suivie de la

déprotection (étape D). Les étapes A, B et E sont communes à celles décrites pour la rétrosynthèse du sel *trans* (Schéma 142).

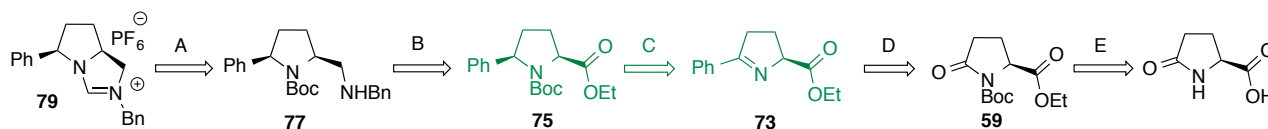


Schéma 142

### b. Synthèse du sel d'imidazolium *cis* 79

#### ✚ Synthèse de l'imine 73

L'addition chimiosélective du réactif de Grignard à basse température dans le THF sur le lactame 59 conduit à l'ouverture du cycle pyrrolidinone pour former le composé 72 avec un rendement de 80 %. Ce dernier subit une étape de déprotection en milieu acide suivie d'une cyclisation pour former l'imine 73 avec un rendement de 83 % (Schéma 143).

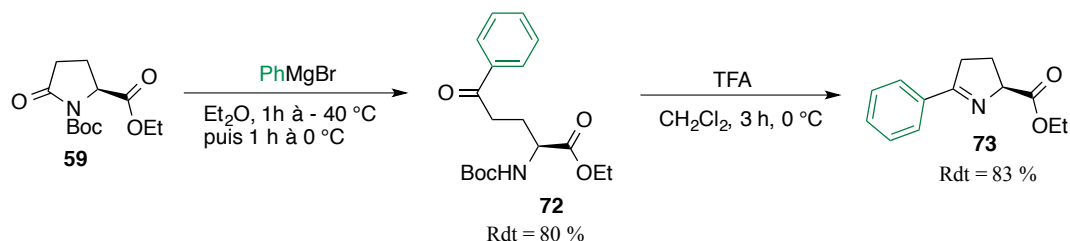


Schéma 143

#### ✚ Synthèse de la pyrrolidine *cis* 2,5-disubstituée 75

L'hydrogénation catalytique du composé 73, effectuée sous pression d'hydrogène (30 bar) et en présence du dioxyde de platine, conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère 74 avec un très bon rendement de 91 %. La fonction amine est de nouveau protégée sous la forme de carbamate avec un rendement de 90 % (Schéma 144).

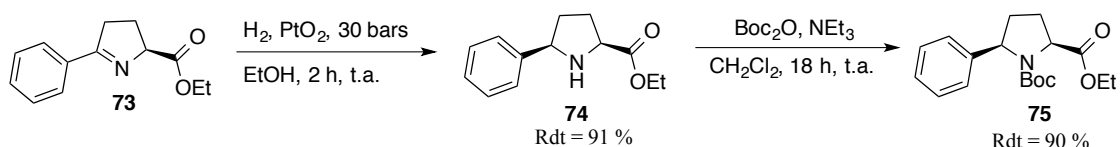


Schéma 144

✚ Synthèse de la diamine **78**

L'ester **75** est réduit en aldéhyde en présence d'une solution de DIBAL dans l'hexane à -78 °C avec un rendement de 52 %. Celui-ci est engagé dans une amination réductrice pour conduire à la formation de la diamine **77** avec un rendement de 65 %. Le groupement protecteur Boc est ensuite enlevé par action de l'acide trifluoroacétique (Schéma 145).

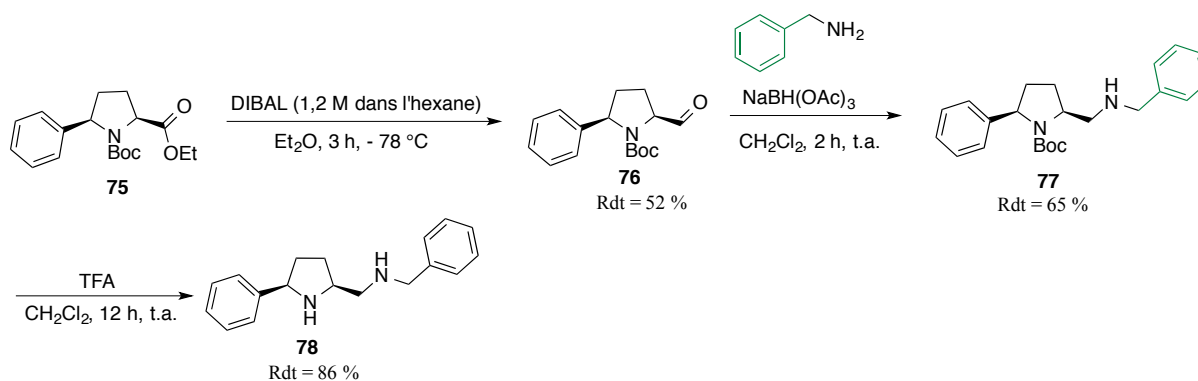


Schéma 145

La dernière étape de synthèse consiste en la cyclisation de la diamine **78** en sel d'imidazolium *cis* **79**. Cette réaction est réalisée par action de l'orthoformiate de triméthyle en présence de l'hexafluorophosphate d'ammonium sous activation de micro-ondes en 5 minutes. Le sel **79**, précurseur de NHC, est isolé avec un rendement de 50 % après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 146).

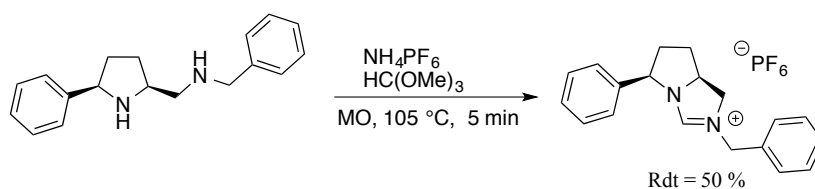


Schéma 146

### c. Conclusion

Nous avons mis au point la synthèse du sel d'imidazolium **79** à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique en 10 étapes avec un rendement global de 6 %. Cette synthèse est modulable et réalisable à grande échelle notamment pour les premières étapes de synthèse.

### III. Application dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre

Précédemment, nous avons présenté la synthèse de deux familles de sels d'imidazolinium à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique. Nous avons souhaité évaluer l'activité de nos ligands dans la réaction d'addition conjuguée de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée au cuivre avec des réactifs de Grignard pour la formation de centres quaternaires.

#### 1. Résultats préliminaires

Récemment au laboratoire, Amélia Thomasset a mis au point une synthèse efficace des sels d'imidazolinium chiraux à partir de la L-proline. Ces sels ont été évalués dans la réaction d'addition conjuguée comme présenté dans le Schéma 147. Dans un premier temps, les conditions décrites par Alexakis et Mauduit ont été testées.<sup>156</sup>

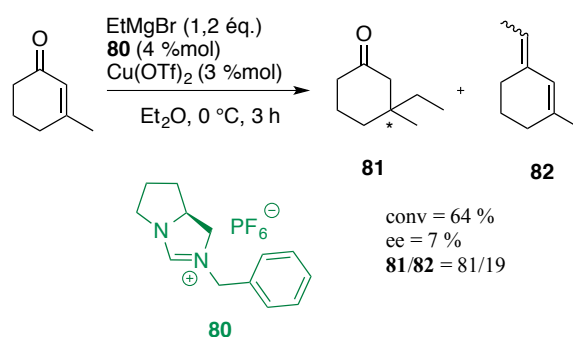


Schéma 147

Le produit d'addition conjuguée a été obtenu majoritairement avec un faible excès énantiomérique. La formation du produit d'addition 1,2 déshydratée est également observée. Ces conditions ont par la suite été optimisées en faisant varier différents paramètres tels que la nature du solvant, la quantité de réactif de Grignard, la température etc

Une première étude a été réalisée permettant d'évaluer l'influence de la quantité de réactif de Grignard sur la régiosélectivité et l'énantiosélectivité (Schéma 148, Tableau 14).

<sup>156</sup> S. Kehrl, D. Martin, D. Rix, M. Mauduit, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890-9904.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

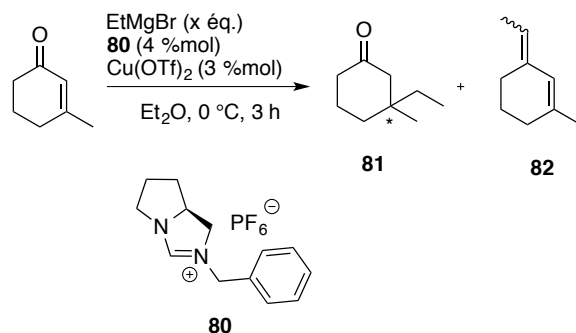


Schéma 148

Entrée	EtMgBr (x \u00e9q.)	Conv (%) <sup>a</sup>	81/82 <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	1,2	90	76/24	6
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>93/7</b>	<b>9</b>
3	2,4	100	82/18	11

<sup>a</sup>conversion et rapports mesurés par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup>ee déterminé par CPG chirale

Tableau 14 : Influence de la quantité de Grignard

L'utilisation de 2 équivalents du réactif de Grignard permettait d'obtenir une conversion totale et une très bonne régiosélectivité après 30 min de réaction (Entrée 3). Cependant, il semblerait que la quantité de réactif de Grignard ait peu d'influence sur l'énantiosélectivité (Entrée 1 à 3).

D'autres paramètres ont été modifiés tels que la température et le temps de réaction (Schéma 149, Tableau 15).

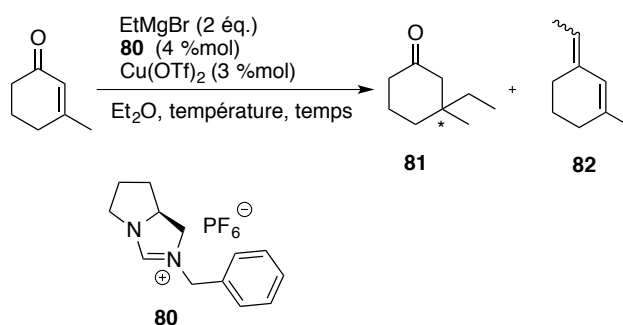


Schéma 149



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conv (%) <sup>a</sup>	81/82 <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	0	0,5	100	93/7	9
2	-20	3	100	95/5	5
<b>3</b>	<b>-30</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>100/0</b>	<b>3</b>
4	-60	3	92	96/4	6

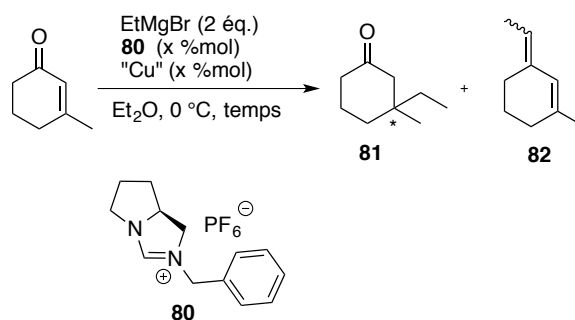
<sup>a</sup>conversion et rapports mesurés par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup>ee déterminé par CPG chirale

**Tableau 15: Influence de la température et du temps de réaction**

Une conversion totale et une très bonne régiosélectivité ont été obtenues après seulement 30 min de réaction (Entrée 1). Une diminution de la température a permis d'améliorer la régiosélectivité (Entrée 3). A -30 °C, la régiosélectivité est totale en faveur du produit d'intérêt **81** mais une baisse de l'énantiosélectivité a été remarquée. A plus basse température, les résultats ne sont pas améliorés (Entrée 4).

L'influence du ratio cuivre/ligand NHC a été également étudiée (Schéma 150, Tableau 16). D'après les résultats rapportés, la présence de cuivre a conduit à la formation du produit d'addition 1,4 (Entrées 1 et 2). En l'absence de métal, la régiosélectivité est totale en faveur du produit d'addition 1,2.



**Schéma 150**

Entrée	"Cu"	L (%mol)	Cu (%mol)	L/Cu	Temps (h)	Conv (%) <sup>a</sup>	81/82 <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	-	4	-	-	0,5	100	0/100	0
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	-	3	-	0,5	100	63/37	0
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	4	3	1,3	0,5	100	93/7	9
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	8	3	2,6	4,5	94	93/7	12

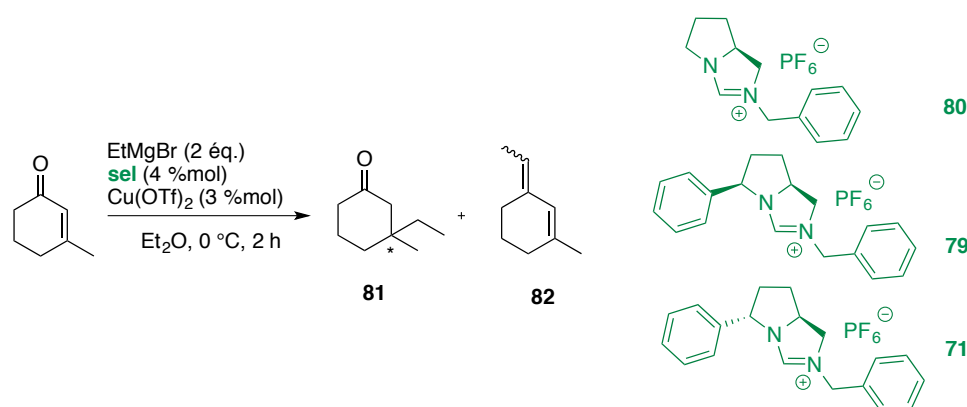
**Tableau 16: Influence du ratio métal/ligand**

La présence du sel d'imidazolium chiral **80** a permis de catalyser la réaction et d'améliorer le ratio entre le produit d'addition 1,4 et 1,2 (Entrées 2 et 3). Une augmentation de la charge catalytique du ligand jusqu'à 8 %mol pour 3 %mol de cuivre a permis une légère

augmentation de l'énantiosélectivité.

## 2. Evaluation des sels *cis* et *trans*

Pour nos études, nous avons choisi de mettre en jeu la 3-méthylcyclohexènone comme substrat avec le bromure d'éthylmagnésium comme réactif de Grignard, en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre (Schéma 151). Nous avons testé nos sels dans les mêmes conditions expérimentales décrites par Amélia Thomasset dans notre équipe. Nous avons pu ainsi comparer l'efficacité de nos sels avec celle des familles de sels synthétisées précédemment au laboratoire (Tableau 17).



Entrée	Sel	Conversion (%)	Proportion 81/82	ee (%)
1	<b>80</b>	100	93/7	9
2	<i>cis</i> - <b>79</b>	100	60/40	13
<b>3</b>	<i>trans</i> - <b>71</b>	<b>100</b>	<b>100/0</b>	<b>29</b>

Tableau 17: Réaction d'addition conjuguée de EtMgBr sur la 3-méthylcyclohexènone

Dans tous les cas, nous obtenons majoritairement le produit d'addition 1,4 et même exclusivement avec le ligand *trans*-**71**. D'autre part, l'énantiosélectivité augmente très légèrement avec le groupement phényle en *cis*. Par contre, une baisse significative en régiosélectivité en faveur du produit d'addition 1,4 a été observée (entrées 1 et 2). Enfin avec le groupement phényle en *trans*, un excès énantiomérique encourageant de 29 % a pu être atteint (entrée 3). Ces premiers résultats nous permettent de conclure que l'introduction d'un groupement encombrant en position 5 du cycle pyrrolidinique a un effet bénéfique sur l'énantiosélectivité de cette réaction.

*-Chapitre: Carbènes N-hétérocycliques chiraux: synthèse et applications dans l'addition conjuguée*

## **Conclusion de la partie 2**



## -Partie 2: Carbènes N-hétérocycliques

Nous avons élaboré la synthèse de nouveaux sels précurseurs de NHCs, en 10 étapes à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique, au cours de laquelle, nous avons pu fonctionnaliser la position 5 du cycle pyrrolidinique (Schéma 152). Le groupement phényle a été introduit de manière totalement diastéréosélective. De plus, deux voies de synthèse de la diamine ont été mises au point permettant ainsi de pouvoir préparer une variété de diamines.

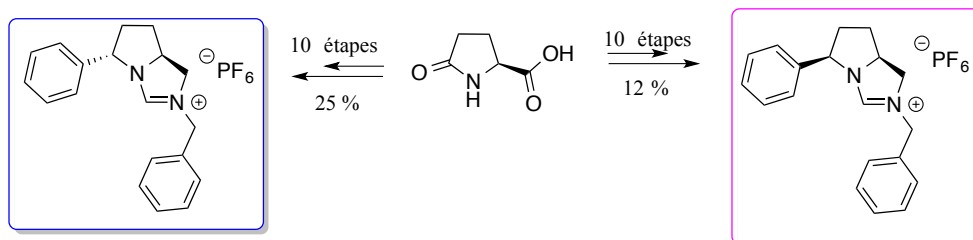


Schéma 152

Les premiers résultats de l'évaluation de l'activité des sels précurseurs de NHC dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique catalysée au cuivre avec des réactifs de Grignard sont encourageants. Avec le ligand *trans*-**71**, une régiosélectivité totale a été observée. La présence du groupement phényle en position 5 du cycle pyrrolidinique a permis d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à ceux obtenus avec le ligand **80**.

Ces résultats nous encouragent à compléter cette famille en préparant de nouveaux ligands **83** avec un groupement chélatant (Schéma 153). De plus, nous pouvons envisager également d'isoler et de caractériser les complexes [M-NHC] et des les appliquer dans d'autres réactions de catalyse asymétrique.

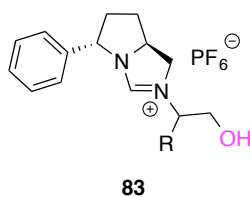


Schéma 153

*-Conclusion générale-*

*-Conclusion générale-*

## **Conclusion générale**



*-Conclusion générale-*

### -Conclusion générale-

Les liquides ioniques traditionnels ont connu un engouement croissant en tant que nouveaux milieux réactionnels (solvant et/ou catalyseur). La plupart des grandes réactions ont réalisées avec succès dans ces nouveaux milieux. Ceux-ci ont permis d'améliorer les chimio, régio et stéréosélectivités des réactions et ont facilité le recyclage des catalyseurs. En revanche, l'extraction des produits organiques est parfois rendue difficile en raison de la viscosité accrue des liquides ioniques. Les liquides ioniques réversibles se présentent comme de très bons candidats de substitution aux liquides ioniques conventionnels. Ils peuvent être conçus pour une application spécifique où l'architecture moléculaire du solvant peut être ajustée pour obtenir les propriétés physico-chimiques désirées.

Le premier objectif de ce travail de thèse a été d'élaborer des liquides ioniques (chiraux) réversibles et leurs applications en organocatalyse et en glycochimie. Ainsi, dans la première partie de ce travail, des silylamines chirales précurseurs de liquides ioniques chiraux réversibles ont été préparées à partir d'acides aminés naturels. 5 nouveaux liquides ioniques chiraux en système mono-composant ont été préparés et bien caractérisés par toutes les méthodes d'analyses physico-chimiques classiques. Ces liquides ioniques chiraux réversibles sont des huiles à température ambiante et leur stabilité a été observée pendant quelques jours sous atmosphère CO<sub>2</sub> à température ambiante (Schéma 154).

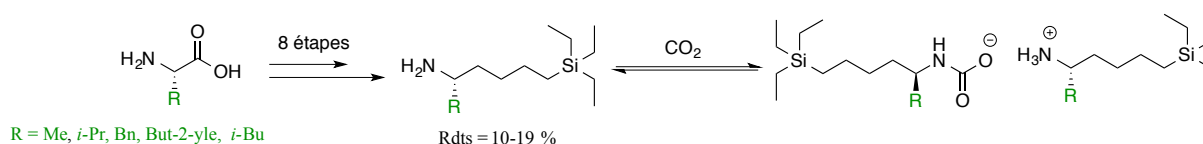


Schéma 154

Le concept de réversibilité a été démontré puis ces nouveaux milieux "sur mesure" ont commencé à être exploités en catalyse organique. Dans un premier temps, ils ont été évalués dans la réaction d'addition de Michael asymétrique en tant que catalyseur et solvant de réaction. Des rendements modérés ont été obtenus (Schéma 155).

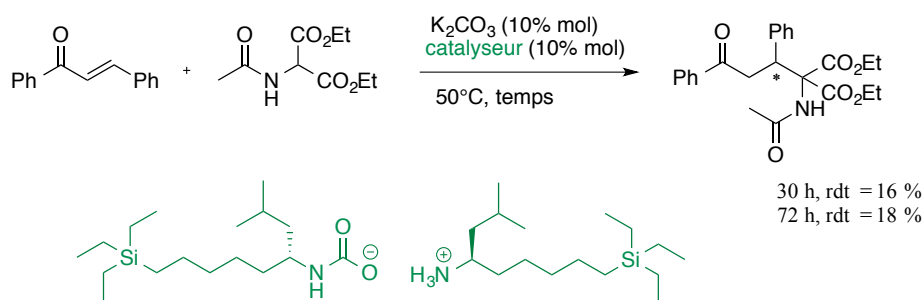


Schéma 155

### -Conclusion générale-

Puis, les silylamines chirales ont été évaluées en tant que catalyseurs dans la synthèse de Warfarine. De bons rendements ont été obtenus avec de faibles énantiosélectivités (Schéma 156).

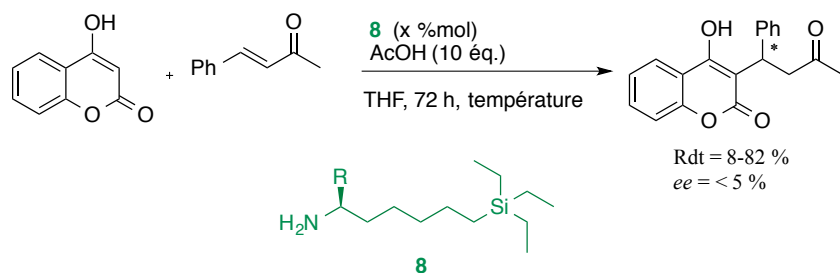


Schéma 156

En glycochimie, les liquides ioniques réversibles ont été employés comme groupement protecteur temporaire pour la formation de liaison glycosidique  $\beta$ -1,4. Nous avons synthétisé l'accepteur **33** sur lequel nous avons greffé le liquide ionique en position 6. Celui-ci a été engagé dans une réaction de glycosylation pour former le disaccharide  $\beta$ -1,4 avec un rendement optimisé de 27 % (Schéma 157).

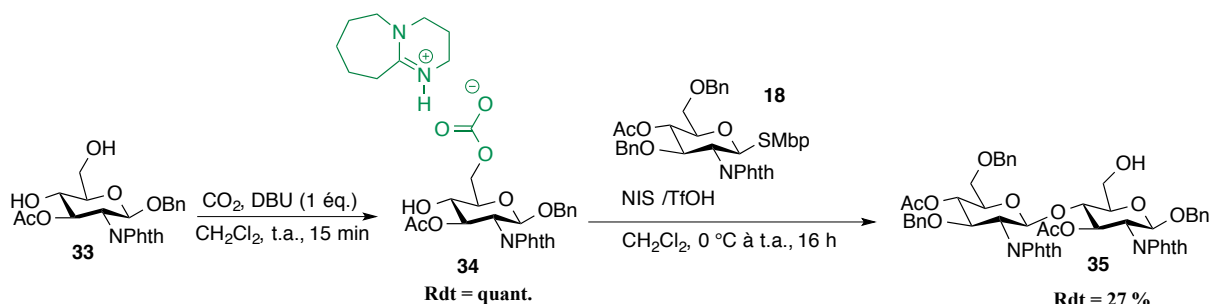


Schéma 157

En parallèle des liquides ioniques, les carbènes *N*-hétérocycliques représentent une classe de ligands très prometteuse en catalyse organométallique et organique. Deux nouvelles familles de sels précurseurs de NHCs ont été synthétisés à partir de matières renouvelables en vue de leur utilisation en catalyse. Des sels d'imidazolium chiraux *cis* et *trans* ont été développés à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique (Schéma 158).

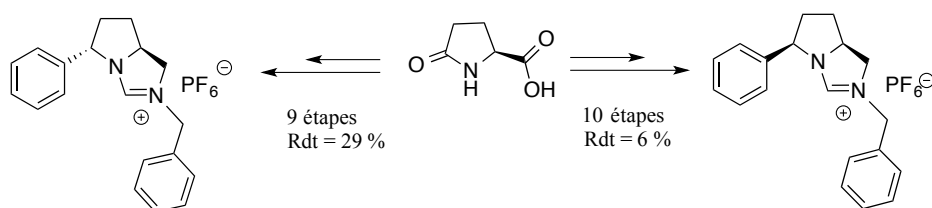


Schéma 158

*-Conclusion générale-*

Les sels chiraux ont été testés dans la réaction d'addition conjuguée de cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées catalysée au cuivre avec des réactifs de Grignard. De bons résultats en terme d'activité catalytique et de régiosélectivité ont été rapportés avec des mesures d'énantiosélectivité encourageantes (Schéma 159).

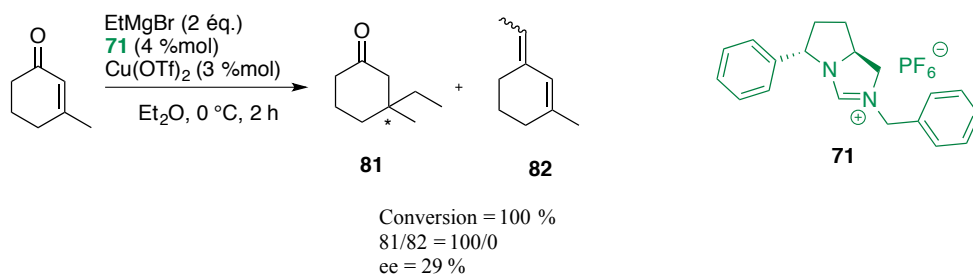


Schéma 159

*-Experimental section-*

## **Experimental section**

*-Experimental section-*

### *-General considerations-*

Commercial chemicals were obtained from Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar or Carbosynth and were used without further purification. All non-aqueous reactions were run under an inert atmosphere (argon or carbon dioxide), by using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns. Dichloromethane and chloroform were stabilized under amylene. Molecular sieves 4 Å were used as a powder and were activated overnight at 250 °C and under reduced pressure, in a Kugelrohr apparatus. Batch reactions were generally monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) performed on silica gel 60 F<sub>254</sub> precoated plates and were visualised under UV (254 nm) and using Vanilin or potassium permanganate as revelator. Flash column chromatography was performed using 40-63 mesh silica.

Deuterated chloroform used for NMR analyses was usually neutralised by addition of anhydrous and granular K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on Bruker 300 or 500 MHz instrument. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on the same instruments at 75 or 125 MHz. Chemical shifts are reported in parts per million relative to an internal standard of residual chloroform ( $\delta = 7.26$  ppm for <sup>1</sup>H NMR and 77.4 ppm for <sup>13</sup>C). For the <sup>1</sup>H spectra, data are reported as follows : chemical shift, multiplicity (s= singlet, d= doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, brs = broad singlet, br d = broad doublet, brt = broad triplet), coupling constant (in Hz) and integration. Interpretations were obtained using DEPT 135, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC and HMBC experiments. UPLC was performed with an Acquity Waters UPLC system equipped with a Waters Acquity PDA dectector. Wavelength range was between 210 to 410 nm. Separation was achieved on a BEH C<sub>18</sub> column (1.7  $\mu$ m, 2.1 mm  $\times$  50 mm) at a flow rate of 0.6 mL/min. Elution was conducted with a water+0.1% formic acid/acetone+nitrile+0.1% formic acid gradient as follows : 95/5 to 0/100 in 5.5 min. The UPLC system was coupled to a Waters LCT Premier XE mass spectrometer equipped with an electrospray ionisation source. The ionisation was carried out in positive mode in the 80-1500 m/z range. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, in reciprocal centimeters (cm<sup>-1</sup>). Optical rotations were determined using an Anton Paar MCP 300 polarimeter with a 1 dm-long cell. Data are reported as follows :  $[\alpha]_D^{\text{temperature}}$  (in 10<sup>-1</sup> deg.cm<sup>2</sup>/g), concentration (*c* in g/100 mL) and solvent.





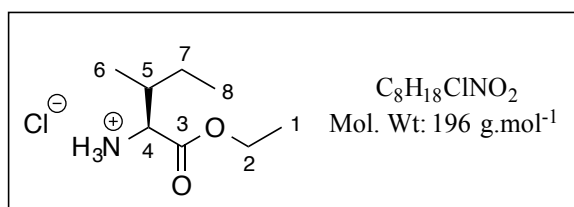
**Experimental section: Part 1, chapter 2**



### General procedure for the synthesis of L-amino esters hydrochlorides 1

A solution of thionyl chloride (12.5 mL, 170 mmol, 3.4 equiv.) was added to amino acid (50 mmol, 1 equiv.) in ethanol (30 mL) at 0 °C. The reaction mixture was heated at 40 °C (for L-alanine) or reflux (70°C for L-valine, L-leucine, L-phenylalanine and L-isoleucine) for 4 hours. The reaction was stirred at room temperature overnight (for L-valine, L-leucine, L-phenylalanine and L-isoleucine). The solvent was removed to give the expected salt which was used in the next step without further purification.

#### (2*S*,3*R*)-1-ethoxy-3-methyl-1-oxopentan-2-aminium chloride 1a

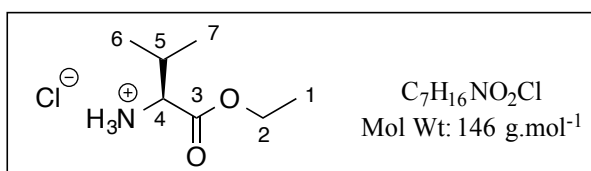


**1a** (7.74 g, yield = > 99%)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.59 (bs, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.21-4.09 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 4.01-3.98 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.14-2.03 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.47-1.26 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.24-1.16 (m, 3H, H<sub>1</sub>), 0.99 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H<sub>5</sub>), 0.85 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H<sub>6</sub>).

The product is commercially available.

#### (*S*)-1-ethoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-aminium chloride 1b

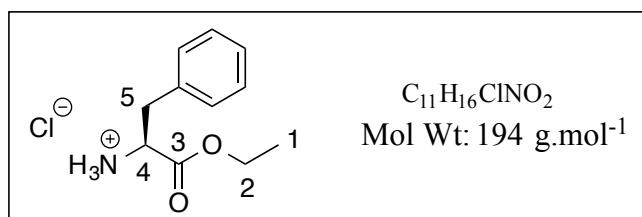


**1b** (8 g, yield = > 99%)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.87-8.70 (bs, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.35-4.26 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.93 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.51-2.43 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1.16 (2d,  $J$  = 4.9 Hz, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

The product is commercially available.

**(S)-1-ethoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-aminium chloride 1c**

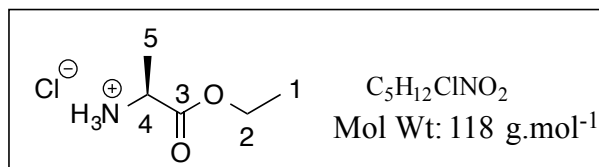


**1c** (7 g, yield = > 99%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.77 (s, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.34-7.25 (m, 5H, H Ar), 4.44-4.34 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.16-4.07 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.48 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 14.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.37 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 14.1 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>1</sub>).

The product is commercially available.

**(S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-aminium chloride 1e**



**1e** (7.1 g, yield = > 99%)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.55 (s, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.23-4.13 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 1.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>1</sub>).

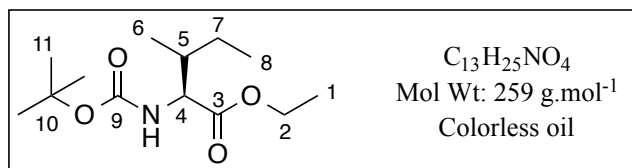
The product is commercially available.

**General procedure for the synthesis of L -Boc-amino esters 2**

The salt **1a** (7.74 g, 48 mmol) was suspended in THF (60 mL). Triethylamine (13 mL, 96 mmol, 2.1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 30 min, then cooled down to 0°C. Di-*tert*-butyl dicarbonate (11.5 g, 52.8 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise under Ar atmosphere. The mixture was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed and the crude product was solubilized in a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) and extracted with AcOEt (3 x 30 mL). Organic layers were washed with saturated solution of

NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness to give the crude product **2a** (10.7 g, > **99 %**) which was used without further purification.

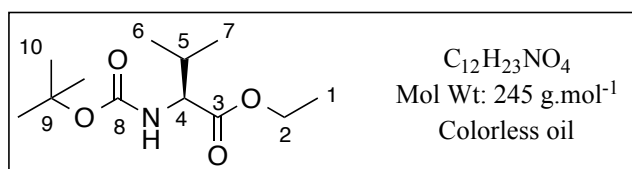
**Ethyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alloisoleucinate **2a****



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.01 (br s, 1H, **NH**), 4.23-4.09 (m, 3H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>4</sub>**), 1.81-1.77 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 1.42-1.36 (m, 1H, **H<sub>7</sub>**), 1.40 (s, 9H, **H<sub>11</sub>**), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **H<sub>1</sub>**), 1.16-1.08 (m, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 0.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **H<sub>6</sub>**), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **H<sub>8</sub>**).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>157</sup>

**Ethyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-valinate **2b****



**2b** (10.2 g, yield => **99 %**) from **1b** (8 g, 55 mmol)

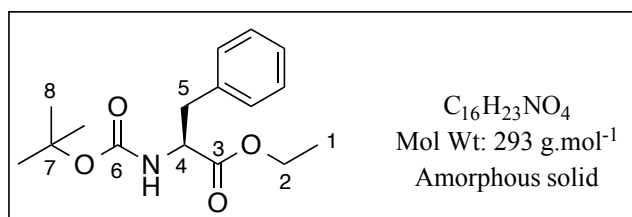
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.02 (bs 1H, **NH**), 4.20-4.12 (m, 3H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>2</sub>**), 2.14-2.04 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 1.41 (s, 9H, **H<sub>10</sub>**), 1.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **H<sub>1</sub>**), 0.92 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **H<sub>6</sub>** or **H<sub>7</sub>**), 0.85 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **H<sub>6</sub>** or **H<sub>7</sub>**).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>158</sup>

<sup>157</sup> T. Kawabata, J. Chen, H. Suzuki, Y. Nagae, T. Kinoshita, S. Chancharunee, K. Fuji, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3883-3885.

<sup>158</sup> Y. Saito, H. Ouchi, H. Takahata, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11599-11607.

### Ethyl (tert-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninate **2c**

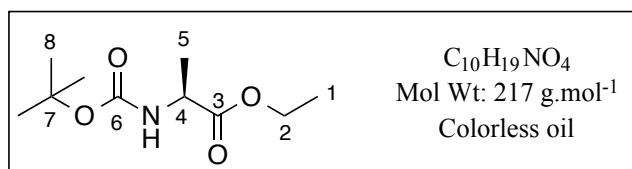


**2c** (8.80 g, yield => **99 %**) from **1c** (7.00 g, 36 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.24-7.16 (m, 3H, Ar), 7.08-7.05 (m, 2H, Ar), 4.93 (bs, 1H, NH), 4.52-4.45 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.03-2.99 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>1</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>159</sup>

### Ethyl (tert-butoxycarbonyl)-L-alaninate **2e**



**2e** (12.1 g, yield => **99 %**) from **1e** (7.10 g, 60 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.02 (bs, 1H, NH), 4.28-4.21 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>5</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>1</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>160</sup>

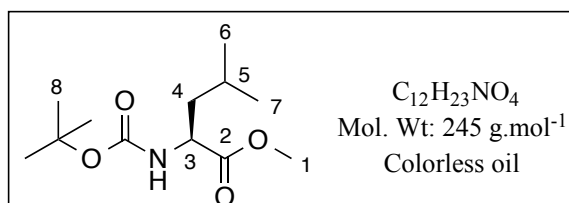
### Procedure for the synthesis of L-Boc-amino esters **2'd**

The commercial salt **1'** (1 g, 5.50 mmol) was suspended in THF (10 mL). Triethylamine (1.64 mL, 11.5 mmol, 2.1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 30 min, then cooled down to 0°C. Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.32 g, 6.05 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise under Ar atmosphere. The mixture was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed and the crude product was solubilized in a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) and

<sup>159</sup> A. A. Desai, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13100-13103.

extracted with AcOEt (3 x 10 mL). Organic layers were washed with saturated solution of NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness to give the crude product **2'd** (1.35 g, > 99 %) which was used without further purification.

**methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-leucinate **2'd****



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.95-4.85 (bs, 1H, NH), 4.37-4.29 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.75-1.55 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 1.46 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 0.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>),

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>160</sup>

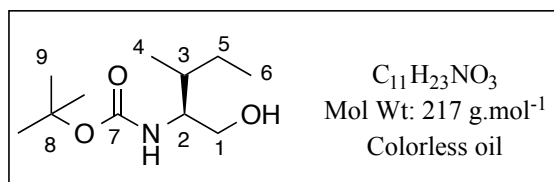
**General procedure for the synthesis of *L*-Boc-amino alcohols **3****

The ester **2a** (10.0 g, 39 mmol) was dissolved in THF anhydrous (90 mL). The mixture was cooled to 0°C and LiBH<sub>4</sub> (3.23 g, 14.8 mmol, 3.8 equiv.) were added under Ar. The mixture was stirred overnight at room temperature. After this time, the mixture was poured slowly into a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) and extracted with AcOEt (3 x 100 mL). Organic layers were washed with a solution of HCl 1M (100 mL), then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness to obtain the suitable product. The crude product **3a** (4.68 g, 55 %) was used without further purification.

<sup>160</sup> N. R. Paz, D. Rodríguez-Sosa, H. Valdés, R. Marticorena, D. Melián, M. B. Copano, C. C. González, A. J. Herrera, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2370-2373.



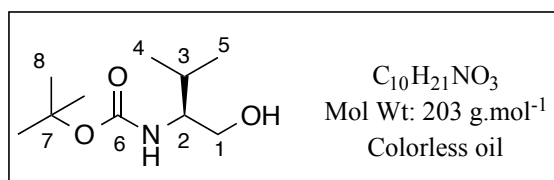
**tert-butyl ((2*S*,3*R*)-1-hydroxy-3-methylpentan-2-yl)carbamate **3a****



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.76 (bs, 1H, NH), 3.66 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 11 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.54-3.50 (m, 1H, **H**<sub>1'</sub>), 3.46-3.44 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.55-1.44 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>5</sub>), 1.40 (s, 9H, **H**<sub>9</sub>), 1.17-1.03 (m, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 0.88-0.84 (m, 6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>161</sup>

**tert-butyl (*S*)-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate **3b****

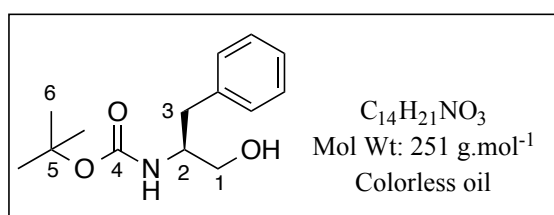


**3b** (4.94 g, yield = 81 %) from **2b** (7.48, 30 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.68 (bs, 1H, NH), 3.66 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.56-3.50 (m, 1H, **H**<sub>1'</sub>), 3.44-3.36 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.83-1.74 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**<sub>4</sub> or **H**<sub>5</sub>), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**<sub>4</sub> or **H**<sub>5</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>162</sup>

**tert-butyl (*S*)-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **3c****



**3c** (4.94 g, yield = 81 %) from **2c** (7.48 g, 30 mmol)

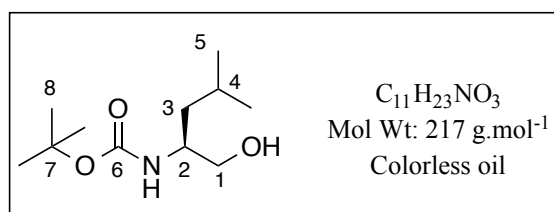
<sup>161</sup> D. Yang, P. Wang, J. Liu, H. Xing, Y. Liu, W. Xie, G. Zhao, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 366-373.

<sup>162</sup> B. H. Rotstein, A. K. Yudin, *Synthesis* **2012**, *44*, 2851-2858.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.26-7.11 (m, 5H, Ar), 4.72-4.64 (bs, 1H, NH), 3.85-3.73 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.59 (dd,  $J = 3.8$  Hz and  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.48 (dd,  $J = 5.5$  Hz and  $J = 11.1$  Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OH), 2.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, H<sub>6</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>163</sup>

***tert*-butyl (S)-(1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)carbamate 3d**

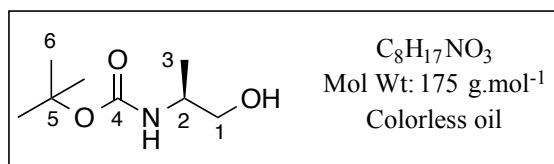


**3d** (837 mg, yield = 70 %) from **2'd** (1.35 g, 5.51 mmol)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.94-4.89 (bs, 1H, NH), 3.77-3.57 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.57-3.48 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.67-1.54 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.25-1.17 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 0.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H, H<sub>5</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>163</sup>

***tert*-butyl (S)-(1-hydroxypropan-2-yl)carbamate 3e**



**3e** (4.13 g, yield = 71%) from **2e** (7.28 g, 33 mmol)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.76 (bs, 1H, NH), 3.70-3.68 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.57 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.45-3.40 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.09-3.07 (bs, 1H, OH), 1.39 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1.09 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>).

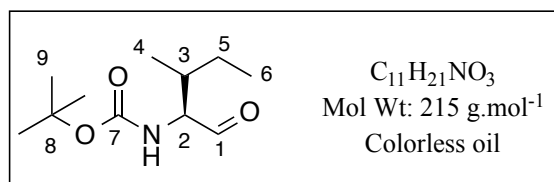
<sup>163</sup> M. Mansueto, W. Frey, S. Laschat, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16058-16065.

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>163</sup>

#### General procedure for the synthesis of L-Boc-amino aldehydes 4

Oxalyl chloride (2.01 mL, 23.4 mmol, 1.5 equiv.) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) in a flask under an argon atmosphere. The reaction mixture was then cooled at -78 °C and DMSO (3.33 mL, 46.8 mmol, 3 equiv.) dissolved in (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) was added dropwise. Stirring was continued at -78 °C for 30 min, followed by dropwise addition of a solution of the alcohol **3a** (3.4 g, 15.6 mmol, 1 equiv.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL). The reaction mixture was further stirred for 1 h and Et<sub>3</sub>N (12.7 mL, 93.6 mmol, 6 equiv.) was added and then allowed to warm to room temperature. Water was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude aldehyde was directly used in the next step without further purification.

#### *tert*-butyl ((2*S*,3*R*)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate **4a**



$[\alpha]_D^{20}$ : +104.67 (*c* 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.63 (s, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.13 (bs, 1H, **NH**), 4.26 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.00–1.96 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H + 1H, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.39–1.35 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 1.31–1.16 (m, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 0.95 (d, *J* = 7 Hz, 3H, **H**<sub>6</sub> or **H**<sub>4</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>6</sub> or **H**<sub>4</sub>).

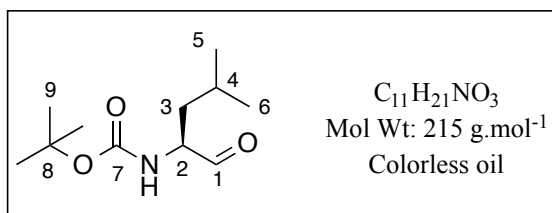
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 200.6 (CH, **C**<sub>1</sub>), 155.7 (Cq, **C**<sub>7</sub>), 79.9 (Cq, **C**<sub>8</sub>), 64.2 (CH, **C**<sub>2</sub>), 36.4 (CH, **C**<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>9</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>4</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>6</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>164</sup>

<sup>164</sup> R. Alfaro, F. Yuste, B. Ortiz, R. Sánchez-Obregón, J. L. García Ruano, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 357-363.



***tert*-butyl (*S*)-(4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate 4d**

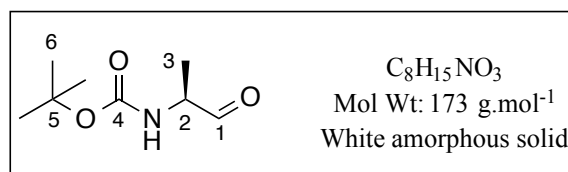


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.56 (s, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.93-4.83 (bs, 1H, **NH**), 4.25-4.17 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.79-1.61 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>), 1.43 (s, 9H, **H**<sub>9</sub>), 0.96-0.92 (m, 6H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 199.8 (CH), 155.7 (Cq, **C**<sub>7</sub>), 79.4 (Cq, **C**<sub>8</sub>), 58.4 (CH, **C**<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>9</sub>), 24.6 (CH, **C**<sub>4</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>5</sub> or **C**<sub>6</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>5</sub> or **C**<sub>6</sub>).

The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>167</sup>

***tert*-butyl (*S*)-(1-oxopropan-2-yl)carbamate 4e**



[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -40.20 (*c* 1, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.51 (s, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.11 (bs, 1H, **NH**), 4.31-4.21 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, **H**<sub>6</sub>), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 199.8 (CH), 155.3 (Cq, **C**<sub>4</sub>), 80.1 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 55.5 (CH, **C**<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>6</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>3</sub>).

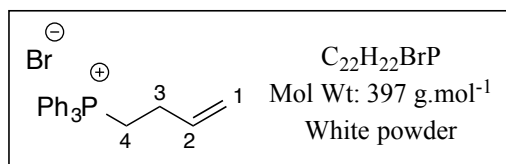
The product is commercially available. Spectral data were in accordance with reported values.<sup>165</sup>

<sup>165</sup> A. Gołębowski, J. Jurczak, U. Jacobsson, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063-3066.

### Synthesis of but-3-en-1-yltriphenylphosphonium bromide

Triphenylphosphine (54 g, 20.6 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of 4-bromobut-1-ene (25 g, 18.5 mmol, 0.9 equiv.) in dry toluene (480 mL). The mixture was heated at reflux (140 °C) for 72 h. The solid was recuperated by filtration and washed with toluene. The filter cake was dried under vacuum to obtain a white powder (55.9 g, 76 %).

### But-3-en-1-yltriphenylphosphonium bromide



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.88-7.67 (m, 15H, **H Ar**), 5.99 (ddt,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 17.0$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 5.06 (br d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.98 (br d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 3.87-3.96 (m, 2H, **H<sub>4</sub>**), 2.39-2.50 (m, 2H, **H<sub>3</sub>**).

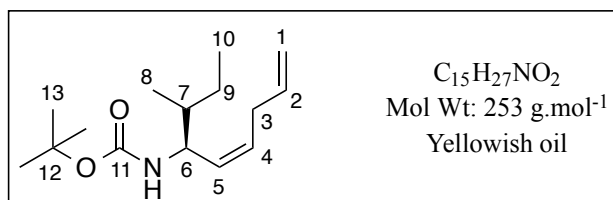
Spectral data were in accordance with reported values.<sup>166</sup>

### General procedure for the synthesis of L-Boc-amino dienes **5**

To a stirred suspension of the phosphonium salt (7.06 g, 17.8 mmol, 1.2 equiv.) in dry toluene (50 mL), a 0.5 M solution of KHMDS in dry toluene (33 mL, 16.3 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise over a period of 5 minutes at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred for 30 minutes. The orange suspension was cooled to -78 °C and a solution of the appropriate aldehyde **4** (3.2 g, 14.8 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (15 mL) was added. The resulting mixture was raised to room temperature and stirred overnight. The yellow reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 60 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 9 :1) to give the desired product (2g, **53** %).

<sup>166</sup> D. C. Braddock, R. Bhuvu, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, C. A. Roberts, R. N. Sheppard, S. Solanki, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445-448.

**tert-butyl ((3*R*,4*S*,*Z*)-3-methylnona-5,8-dien-4-yl)carbamate **5a****



$[\alpha]_D^{20}$  : + 22.38 (*c* 1.05, MeOH)

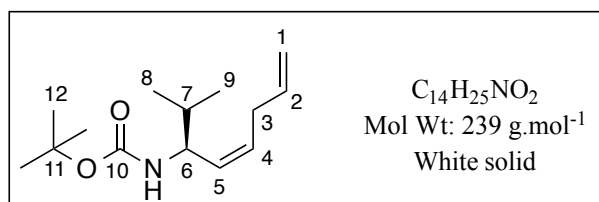
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.86-5.77 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.58-5.49 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.30 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 5.09-4.98 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.47 (bs, 1H, **NH**), 4.36-4.22 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.92 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, **H**<sub>13</sub>), 1.16-1.04 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 0.93-0.85 (m, 8H, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>10</sub>, **H**<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.2 (Cq, **C**<sub>11</sub>), 136.5 (CH, **C**<sub>2</sub>), 132.0 (CH, **C**<sub>4</sub>), 128.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 115.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>1</sub>), 79.0 (Cq, **C**<sub>12</sub>), 51.6 (CH, **C**<sub>6</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 32.2 (CH, **C**<sub>7</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>13</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>9</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub> or **C**<sub>10</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub> or **C**<sub>10</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3343, 2965, 1689, 1498, 1365, 1244, 1169, 1007, 909.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 2M+H : 507.4162. Found : 507.4178.

**tert-butyl ((*S*,*Z*)-2-methylocta-4,7-dien-3-yl)carbamate **5b****



**5b** (1.4 g, yield = 69 %) from **4b** (1.83 g, 8.5 mmol)

**Mp** : 42.4 °C

$[\alpha]_D^{20}$  : + 20.90 (*c* 1, MeOH)

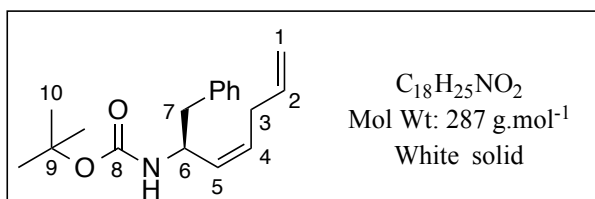
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.77-5.68 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.49-5.40 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.24-5.17 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 5.00-4.89 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.44 (bs, 1H, **NH**), 4.20-4.04 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.82 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.67-1.57 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 1.36 (s, 9H, **H**<sub>12</sub>), 0.84 (d, *J* = 7 Hz, 3H, **H**<sub>8</sub> or **H**<sub>9</sub>), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, **H**<sub>8</sub> or **H**<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.3 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 136.5 (CH, **C**<sub>2</sub>), 129.6 (2CH, **C**<sub>4</sub>, **C**<sub>5</sub>), 115.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>1</sub>), 78.9 (Cq, **C**<sub>11</sub>), 52.9 (CH, **C**<sub>6</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 32.1 (CH, **C**<sub>7</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>12</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub> or **C**<sub>9</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub> or **C**<sub>9</sub>).

**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3347, 2976, 1699, 1504, 1366, 1249, 1173, 1008, 912.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  M+H : 240.1964. Found : 240.1961.

***tert*-butyl (*S,Z*)-(1-phenylhepta-3,6-dien-2-yl)carbamate **5c****



**5c** (1.5 g, yield = 70 %) from **4c** (1.85 g, 7.42 mmol)

**Mp** : 44.3 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$**  : + 1 (*c* 1, MeOH).

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  : 7.19-7.05 (m, 5H, **Ar**), 5.53-5.42 (m, 1H, **H<sub>2</sub>**), 5.37-5.28 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 5.19-5.15 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 4.48-4.40 (m, 2H, **H<sub>6</sub>**, **NH**), 2.80 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1H, **H<sub>7</sub>**), 2.65-2.49 (m, 3H, **H<sub>7'</sub>**, **H<sub>3</sub>**), 1.31 (s, 9H, **H<sub>10</sub>**).

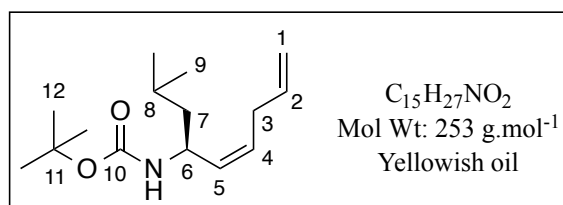
**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  : 155.0 (Cq, **C<sub>8</sub>**), 137.6 (Cq, **Ar**), 136.2 (CH, **Ar**), 130.2 (CH, **Ar**), 129.7 (CH, **Ar**), 129.5 (CH, **C<sub>2</sub>**), 128.2 (CH, **C<sub>4</sub>**), 126.4 (CH, **C<sub>5</sub>**), 115.1 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>1</sub>**), 79.0 (Cq, **C<sub>9</sub>**), 49.2 (CH, **C<sub>6</sub>**), 42.0 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>3</sub>**), 31.9 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>10</sub>**).

**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3346, 2977, 2931, 1695, 1496, 1455, 1391, 1366, 1247, 1169, 1016, 912, 740, 700.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$  M+Na : 310.1783. Found : 310.1794.



**tert-butyl [(4*S*,5*Z*)-2-methylnona-5,8-dien-4-yl]carbamate 5d**



**5d** (296 mg, yield = 46 %) from **5c** (553 mg, 2.54 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 1.92 (*c* 1, MeOH)

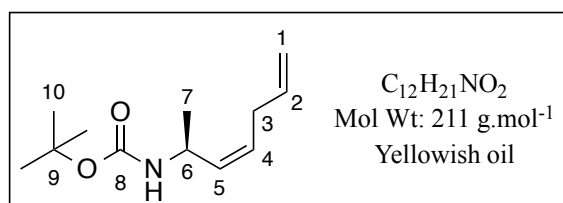
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.73-5.60 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.35-5.27 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.12-5.06 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.94-4.82 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.29 (br m, 2H, **NH**, **H**<sub>6</sub>), 2.78 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.51-1.42 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 1.29 (s, 9H + 1H, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>7'</sub>), 1.19-1.04 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 0.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, **H**<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.1 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 136.5 (CH, **C**<sub>2</sub>), 132.1 (CH, **C**<sub>4</sub>), 128.8 (CH, **C**<sub>5</sub>), 115.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>1</sub>), 79.0 (Cq, **C**<sub>11</sub>), 45.3 (CH, **C**<sub>6</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>12</sub>), 24.6 (CH, **C**<sub>8</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>7</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>9</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3347, 2958, 1691, 1502, 1366, 1247, 1167, 1002, 901.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> M+H : 254.2120. Found : 254.2124

**tert-butyl (*S*,*Z*)-hepta-3,6-dien-2-ylcarbamate 5e**



**5e** (1 g, yield = 27 %) from **4e** (2.96 g, 17.1 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 9.60 (*c* 1, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.83-5.70 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.42-5.34 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.29-5.22 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 5.03-4.91 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.97-4.94 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.40 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>, **NH**), 2.87-2.82 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, **H**<sub>10</sub>), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.0 (Cq, **C**<sub>8</sub>), 136.5 (CH, **C**<sub>2</sub>), 132.9 (CH, **C**<sub>4</sub>), 128.1 (CH, **C**<sub>5</sub>), 115.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>1</sub>), 79.2 (Cq, **C**<sub>9</sub>), 43.8 (CH, **C**<sub>6</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>7</sub>).

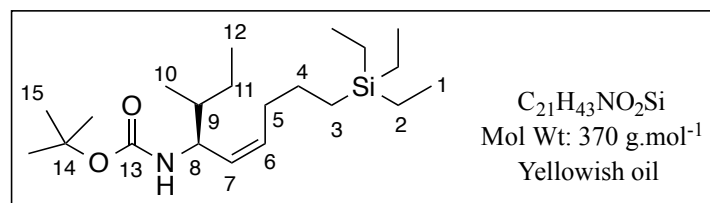
**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3351, 2978, 2928, 1700, 1501, 1366, 1243, 1174, 1048, 912.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$  M+Na : 234.1470. Found : 234.1476

### General procedure for the synthesis of L-Boc-unsaturated silylamines 6

The mixture of the appropriate L-Boc-amino diene **5** (2 g, 7.89 mmol, 1 equiv.), toluene (2.4 mL)  $\text{SiHEt}_3$  (1.89 mL, 11.8 mmol, 1.5 equiv.) and  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})$  (6.5 mg, 0.016 mmol, 0.002 equiv) was heated under microwave at  $90^\circ\text{C}$ , 200 W for 45 min. After completion of reaction, the mixture was filtered through celite to eliminate catalyst, wash with dichloromethane and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 8 :2) to give the expected product (1.4 g, 48 %).

### *tert*-butyl ((3*R*,4*S*,*Z*)-3-methyl-9-(triethylsilyl)non-5-en-4-yl)carbamate **6a**



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 9.33 (*c* 1.04, MeOH)

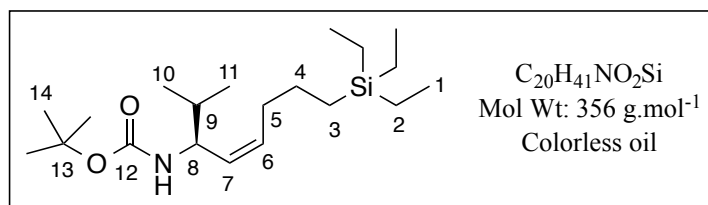
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.55-5.46 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 5.26-5.19 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.44 (bs, 1H, **NH**), 4.35-4.22 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.21-2.11 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 1.45 (s, 9H, **H**<sub>15</sub>), 1.38-1.28 (m, 4H, **H**<sub>11</sub>, **H**<sub>4</sub>), 1.15-1.03 (m, 1H, **H**<sub>9</sub>), 0.96-0.85 (m, 15H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>10</sub>), 0.57-0.47 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 155.3 (Cq, **C**<sub>13</sub>), 132.9 (CH, **C**<sub>6</sub>), 128.0 (CH, **C**<sub>7</sub>), 78.8 (Cq, **C**<sub>14</sub>), 51.7 (CH, **C**<sub>8</sub>), 39.3 (CH, **C**<sub>9</sub>), 32.0 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>5</sub>), 28.4 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>15</sub>), 25.6 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>11</sub>), 24.0 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>4</sub>), 14.6 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>10</sub>), 11.7 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>12</sub>), 11.2 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>3</sub>), 7.4 (3 $\text{CH}_3$ , **C**<sub>1</sub>), 3.3 (3 $\text{CH}_2$ , **C**<sub>2</sub>).

**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3355, 2956, 2912, 2875, 1701, 1495, 1456, 1365, 1238, 1171, 1009, 754, 722.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_4$  M+H : 240.1964. Found : 240.1961

***tert*-butyl (*S,Z*)-(2-methyl-8-(triethylsilyl)oct-4-en-3-yl)carbamate **6b****



**6b** (1 g, yield = **48 %**) from **5b** (1.4 g, 5.85 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 12.8 (*c* 1, MeOH)

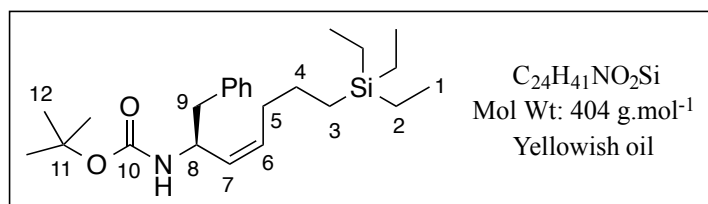
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.46-5.37 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 5.17-5.10 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.39 (bs, 1H, NH), 4.13-4.08 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.13-2.02 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 1.67-1.57 (m, 1H, **H**<sub>9</sub>), 1.36 (s, 9H, **H**<sub>14</sub>), 1.32-1.23 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 0.87-0.79 (m, 15H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>11</sub>, **H**<sub>10</sub>), 0.49-0.38 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.3 (Cq, **C**<sub>12</sub>), 132.8 (CH, **C**<sub>6</sub>), 128.5 (CH, **C**<sub>7</sub>), 78.9 (Cq, **C**<sub>13</sub>), 52.9 (CH, **C**<sub>8</sub>), 33.0 (CH, **C**<sub>9</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>14</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>4</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub> or **C**<sub>11</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub> or **C**<sub>11</sub>), 11.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 7.4 (3CH<sub>3</sub>, **C**<sub>1</sub>), 3.2 (3CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3345, 2954, 2911, 2874, 1694, 1494, 1456, 1365, 1238, 1170, 1006, 754, 721.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>40</sub>H<sub>83</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Si<sub>2</sub> (2M+H)<sup>+</sup> : 711.5891. Found : 711.5900.

***tert*-butyl (*S,Z*)-(1-phenyl-7-(triethylsilyl)hept-3-en-2-yl)carbamate **6c****



**6c** (830 mg, yield = **39 %**) from **5c** (1.5 g, 5.22 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : - 1.92 (*c* 1.04, MeOH)

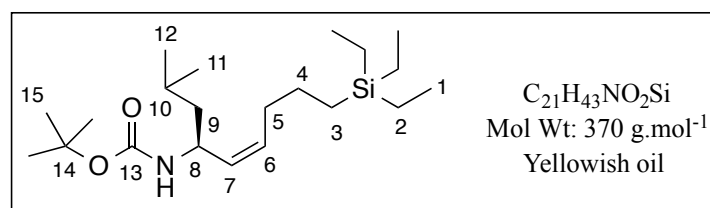
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.21-7.09 (m, 5H, Ar), 5.38-5.29 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 5.13 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.52 (bs, 1H, NH), 4.38 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.84 (dd, *J* = 5 Hz and *J* = 12.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.63 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 13.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 1.98-1.87 (m, 1H, **H**<sub>9</sub>), 1.87-1.77 (m, 1H, **H**<sub>9</sub>), 1.35 (s, 9H, **H**<sub>12</sub>), 1.24-1.03 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, **H**<sub>1</sub>), 0.43-0.32 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 155.1 (Cq,  $\text{C}_{10}$ ), 137.9 (Cq, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.7 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 128.4 (CH,  $\text{C}_6$ ), 126.4 (CH,  $\text{C}_7$ ), 79.3 (Cq,  $\text{C}_{11}$ ), 49.5 (CH,  $\text{C}_8$ ), 42.3 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_5$ ), 31.8 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_9$ ), 28.5 (CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_{12}$ ), 23.8 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_4$ ), 11.2 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_3$ ), 7.6 (3CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_1$ ), 3.4 (3CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_2$ ).

IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3358, 2953, 2912, 2875, 1701, 1496, 1455, 1366, 1241, 1170, 1016, 754, 727, 699.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{85}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  (2M+H)<sup>+</sup> : 807.5891. Found : 807.5892

*tert*-butyl (*S,Z*)-(9-(triethylsilyl)non-5-en-4-yl)carbamate **6d**



**6d** (1.7 g, yield = 89 %) from **5d** (1.3 g, 5.13 mmol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 1.12 (*c* 0.8, MeOH)

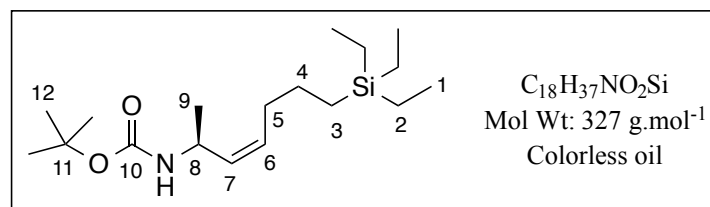
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.44-5.35 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.16-5.09 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.42-4.24 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.17-2.09 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.63-1.50 (m, 1H, NH), 1.40 (s, 9H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.37-1.29 (m, 3H,  $\text{H}_9, \text{H}_{10}$ ), 1.24-1.16 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 0.91-0.86 (m, 15H,  $\text{H}_1, \text{H}_{11}, \text{H}_{12}$ ), 0.53-0.42 (m, 8H,  $\text{H}_2, \text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 155.3 (Cq,  $\text{C}_{13}$ ), 132.1 (CH,  $\text{C}_6$ ), 131.3 (CH,  $\text{C}_7$ ), 79.1 (Cq,  $\text{C}_{14}$ ), 45.7 (CH,  $\text{C}_8$ ), 32.0 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_5$ ), 28.6 (CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_{15}$ ), 24.9 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 24.2 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_4$ ), 22.9 (CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_{11}$  or  $\text{C}_{12}$ ), 22.7 (CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_{11}$  or  $\text{C}_{12}$ ), 11.4 (CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_3$ ), 7.6 (3CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_1$ ), 3.4 (3CH<sub>2</sub>,  $\text{C}_2$ ).

IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3345, 2954, 2912, 2874, 1697, 1498, 1365, 1239, 1168, 1010, 754, 723.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  (2M+H)<sup>+</sup> : 739.6204. Found : 739.6230

*tert*-butyl (*S,Z*)-(7-(triethylsilyl)hept-3-en-2-yl)carbamate **6e**



**6e** (600 mg, yield = **39 %**) from **5e** (1 g, 4.73 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 5.58 (*c* 0.86, MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.39-5.30 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 5.21-5.15 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.39 (bs, 2H, **H**<sub>8</sub>, NH), 2.13-2.05 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 1.39 (s, 9H, **H**<sub>12</sub>), 1.35-1.25 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**<sub>9</sub>), 0.88 (t, *J* = 8.2 Hz, 9H, **H**<sub>1</sub>), 0.50-0.40 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.2 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 132.1 (CH, **C**<sub>6</sub>), 131.4 (CH, **C**<sub>7</sub>), 79.3 (Cq, **C**<sub>11</sub>), 44.2 (CH, **C**<sub>8</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>12</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>4</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>9</sub>), 11.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 7.6 (3CH<sub>3</sub>, **C**<sub>1</sub>), 3.4 (3CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>).

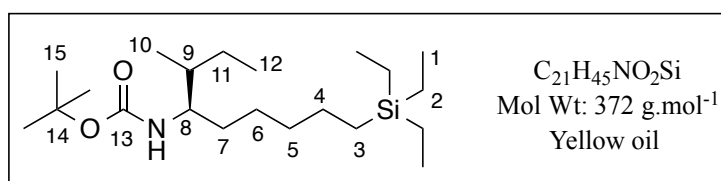
IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3355, 2954, 2911, 2875, 1704, 1497, 1454, 1365, 1240, 1173, 1048, 755, 725.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (2M+H)<sup>+</sup> : 655.5265. Found : 655.5275.

**General procedure for the synthesis of L-Boc-saturated silylamines 7**

To a stirred suspension of **6** (1.4 g, 3.79 mmol, 1 equiv) in methanol (30 mL), 10 % Pd/C (130 mg, 1.14 mmol, 0.03 equiv) was added. The mixture was purged with H<sub>2</sub> and stirred overnight under H<sub>2</sub> atmosphere at room temperature. After completion of reaction, the crude was filtered over Celite, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and concentrated to dryness to give the corresponding saturated silylamine (1.3 g, **92 %**).

*tert*-butyl ((3*R*,4*R*)-3-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-yl)carbamate **7a**



$[\alpha]_D^{20}$  : + 5.80 (*c* 1, MeOH)

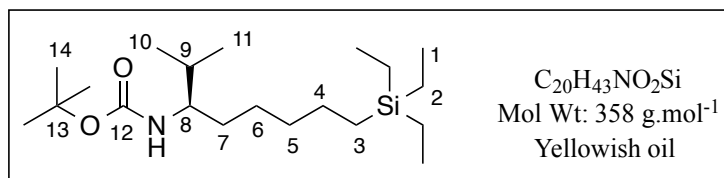
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.27 (bs, 1H, **NH**), (m, 1H, **H<sub>8</sub>**), 3.48-3.42 (m, 1H, **H<sub>8</sub>**), 1.41 (s, 12H, **H<sub>15</sub>**, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>7</sub>**), 1.26-1.02 (m, 8H, **H<sub>11</sub>**, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 0.92-0.81 (m, 15H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>10</sub>**, **H<sub>12</sub>**), 0.50-0.42 (m, 8H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.0 (Cq, **C<sub>13</sub>**), 78.8 (Cq, **C<sub>14</sub>**), 54.8 (CH, **C<sub>8</sub>**), 39.0 (CH, **C<sub>9</sub>**), 33.9 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 31.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 28.5 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>15</sub>**), 26.0 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>5</sub>**), 25.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>11</sub>**), 23.9 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>4</sub>**), 15.2 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>10</sub>** or **C<sub>12</sub>**), 12.0 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>10</sub>** or **C<sub>12</sub>**), 11.4 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>3</sub>**), 7.57 (3CH<sub>3</sub>, **C<sub>1</sub>**), 3.43 (3CH<sub>2</sub>, **C<sub>2</sub>**).

$\text{IR v}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3348, 2955, 2916, 2875, 1702, 1501, 1456, 1364, 1242, 1172, 1016, 756, 720.

$\text{HRMS (ESI)}$  : Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{91}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  (2M+H)<sup>+</sup> : 743.6517. Found : 743.6484.

*tert*-butyl (*R*)-(2-methyl-8-(triethylsilyl)octan-3-yl)carbamate **7b**



**7b** (835 mg, **83 %**) from **6b** (1 g, 2.81 mmol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 4.49 (*c* 0.98, MeOH)

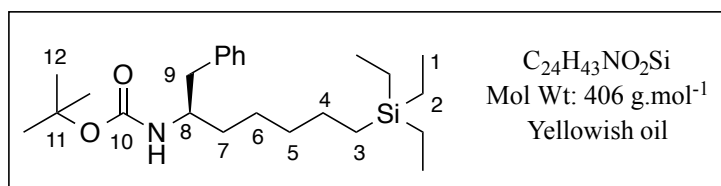
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.23 (bs, 1H, **NH**), 3.42-3.36 (m, 1H, **H<sub>8</sub>**), 1.71-1.62 (m, 2H, **H<sub>7</sub>**), 1.41 (s, 9H, **H<sub>14</sub>**), 1.26-1.23 (m, 7H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**, **H<sub>9</sub>**), 0.92-0.81 (m, 15H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>10</sub>**, **H<sub>11</sub>**), 0.50-0.42 (m, 8H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.0 (Cq, **C<sub>12</sub>**), 78.7 (Cq, **C<sub>13</sub>**), 55.6 (CH, **C<sub>8</sub>**), 33.8 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 32.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 32.1 (CH, **C<sub>9</sub>**), 28.4 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>14</sub>**), 25.9 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>5</sub>**), 23.8 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>4</sub>**), 19.1 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>10</sub>**), 17.5 (CH<sub>3</sub>, **C<sub>11</sub>**), 11.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>3</sub>**), 7.45 (3CH<sub>3</sub>, **C<sub>1</sub>**), 3.32 (3CH<sub>2</sub>, **C<sub>2</sub>**).

$\text{IR v}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3335, 2955, 2932, 2875, 1703, 1502, 1457, 1390, 1365, 1245, 1175, 1016, 756, 721.

$\text{HRMS (ESI)}$  : Calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  (2M+H)<sup>+</sup> : 715.6204. Found : 715.6209.

**tert-butyl (R)-(1-phenyl-7-(triethylsilyl)heptan-2-yl)carbamate 7c**



**7c** (734 mg, **88 %**) from **6c** (830 mg, 2.06 mmol)

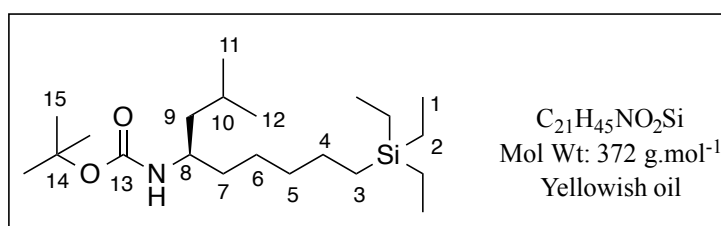
$[\alpha]_D^{20}$  : - 0.88 (*c* 1.02, MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.23-7.03 (m, 5H, Ar), 4.24 (bs, 1H, NH), 3.75-3.70 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.74-2.62 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.33 (s, 10H, H<sub>12</sub>, H<sub>9</sub>), 1.34-1.21 (m, 7H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, H<sub>1</sub>), 0.44-0.36 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.7 (Cq, C<sub>10</sub>), 138.6 (Cq, Ar), 129.7 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 79.1 (Cq, C<sub>11</sub>), 51.8 (CH, C<sub>8</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 11.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 7.68 (3CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 3.52 (3CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3353, 2951, 2915, 2874, 1699, 1496, 1455, 1390, 1364, 1242, 1168, 1015, 720, 698.

**tert-butyl (R)-(2-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-yl)carbamate 7d**



**7e** (1.6 g, **97 %**) from **6e** (1.65 g, 4.46 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : - 3.36 (*c* 1.13, MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.15 (bs, 1H, NH), 3.58-3.52 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.63-1.54 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 1.36 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 1.23-1.14 (m, 10H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>), 0.87-0.82 (m, 15H, H<sub>1</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 0.46-0.38 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>).

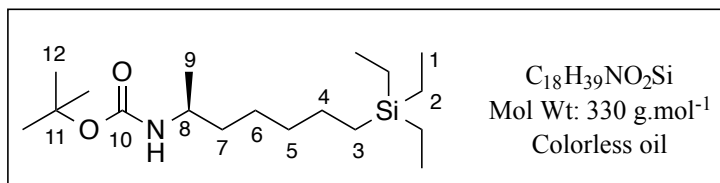
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.6 (Cq, C<sub>13</sub>), 78.6 (Cq, C<sub>14</sub>), 48.8 (CH, C<sub>8</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 24.9 (CH, C<sub>10</sub>), 23.8

(CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 11.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 7.44 (3CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 3.33 (3CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3345, 2953, 2927, 2874, 1693, 1503, 1455, 1365, 1240, 1170, 1015, 720.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>42</sub>H<sub>91</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (2M+H)<sup>+</sup> : 743.6517 Found : 743.6514.

***tert*-butyl (S)-(7-(triethylsilyl)heptan-2-yl)carbamate 7e**



**7d** (506 mg, **84 %**) from **6d** (600 mg, 1.83 mmol)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 0.29 (*c* 0.68, MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.25 (bs, 1H, NH), 3.59-3.56 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.40 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 1.31-1.26 (m, 8H, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H<sub>1</sub>), 0.49-0.41 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.6 (Cq, C<sub>10</sub>), 79.1 (Cq, C<sub>11</sub>), 46.8 (CH, C<sub>8</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 11.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 7.67 (3CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 3.55 (3CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 3342, 2953, 2927, 2875, 1692, 1522, 1456, 1390, 1365, 1248, 1172, 1016, 757, 721.

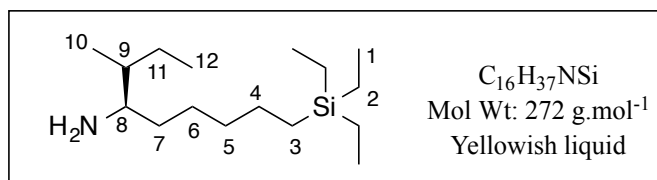
HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (2M+H)<sup>+</sup> : 659.5596. Found : 659.5578.

**General procedure for the synthesis of L- saturated silylamines 8**

To a stirred solution of the protected silylamine (1.3 g, 3.50 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (35 mL) was added trifluoroacetic acid (2.6 mL, mmol, 10 equiv) at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed, then the crude product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) and was washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (2 x 10mL). The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give the silylamine (817 mg, **86 %**).



**(3*R*,4*R*)-3-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-amine 8a**



$[\alpha]_D^{20}$  : + 10.80 (*c* 1, MeOH)

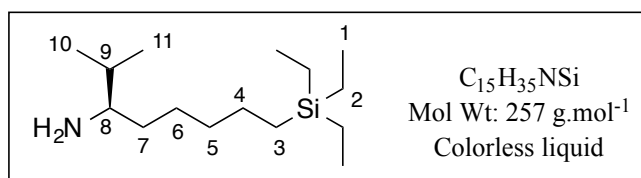
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.64-2.54 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.31 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 1.40-1.29 (m, 4H, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>), 1.27-1.12 (m, 6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>11</sub>, **H**<sub>5</sub>), 1.11-0.98 (m, 1H, **H**<sub>9</sub>), 0.87-0.81 (m, 15H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>10</sub>), 0.46-0.38 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 55.6 (CH, **C**<sub>8</sub>), 40.2 (CH, **C**<sub>9</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>7</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>4</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>11</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>12</sub>), 11.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 7.49 (3CH<sub>3</sub>, **C**<sub>1</sub>), 3.33 (3CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2914, 2874, 1458, 1378, 1015, 755, 718.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>38</sub>NSi (M+H)<sup>+</sup> : 272.2774. Found : 272.2760.

**(*R*)-2-methyl-8-(triethylsilyl)octan-3-amine 8b**



**8b** (529 mg, **86 %**) from **7b** (835 mg, 2.33 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 14.10 (*c* 1, MeOH)

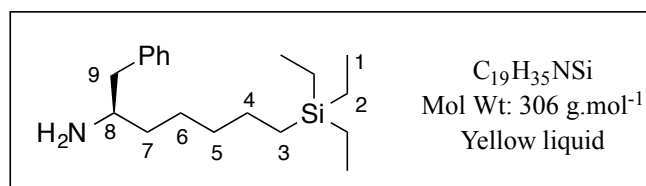
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, solvent)  $\delta$  : 2.50-2.46 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 1.62-1.50 (m, 3H, **H**<sub>9</sub>, **NH**<sub>2</sub>), 1.39-1.36 (m, 2H, **H**<sub>7</sub>), 1.36-1.19 (m, 6H, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>4</sub>), 0.92-0.82 (m, 15H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>10</sub>, **H**<sub>11</sub>), 0.51-0.43 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 56.8 (CH, **C**<sub>8</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>9</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>7</sub>), 33.3 (CH, **C**<sub>6</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>4</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub> or **C**<sub>11</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>10</sub> or **C**<sub>11</sub>), 11.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 7.64 (3CH<sub>3</sub>, **C**<sub>1</sub>), 3.51 (3CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2914, 2875, 1578, 1464, 1016, 758, 721.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>36</sub>NSi (M+H)<sup>+</sup> : 258.2617. Found : 258.2615.

**(R)-1-phenyl-7-(triethylsilyl)heptan-2-amine 8c**



**8c** (492 mg, **89 %**) from **7c** (734 mg, 1.81 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : - 0.90 (*c* 1, MeOH)

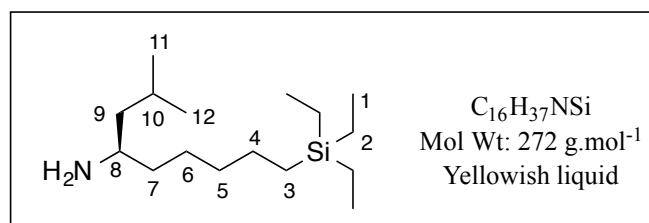
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.35-7.21 (m, 5H, Ar), 3.04-3.02 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.86-2.80 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 13 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 2.56-2.49 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 13 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 1.95-1.87 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.50-1.28 (m, 9H, H<sub>1</sub>), 0.94 (t, *J* = 8 Hz, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 0.55-0.47 (m, 8H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 140.0 (C<sub>q</sub>, Ar), 129.5 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 126.3 (CH, Ar), 53.0 (CH, C<sub>8</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 11.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 7.69 (3CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 3.51 (3CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  (film, cm<sup>-1</sup>) : 2949, 2916, 2875, 1496, 1455, 1016, 723, 700.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>NSi (M+H)<sup>+</sup> : 306.2617. Found : 306.2607.

**(R)-2-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-amine 8d**



**8e** (930 mg, **95 %**) from **7e** (1.34 g, 3.60 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 5.60 (*c* 1, MeOH)

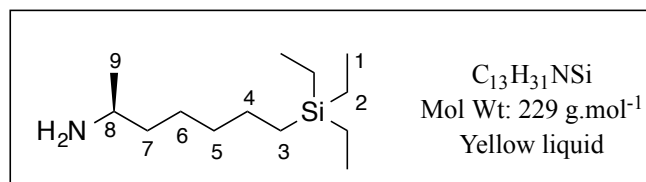
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.75-2.64 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.04 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.71-1.55 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 1.31-1.11 (m, 10H, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>), 0.87-0.80 (m, 15H, H<sub>1</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 0.46-0.38 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 48.9 (CH,  $\text{C}_8$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 24.7 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$  or  $\text{C}_{12}$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$  or  $\text{C}_{12}$ ), 11.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 7.46 ( $3\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ), 3.32 ( $3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ).

IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2952, 2913, 2874, 1465, 1015, 756, 718.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{38}\text{NSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  : 272.2774. Found : 272.2760.

**(S)-7-(triethylsilyl)heptan-2-amine 8e**



**8e** (317 mg, 90 %) from **7e** (506 mg, 1.53 mmol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 1.21 ( $c$  1.07, MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.86-2.80 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 1.43 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.27-1.23 (m, 8H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_4$ ), 1.02 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 0.89 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{H}_1$ ), 0.50-0.42 (m, 8H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 47.3 (CH,  $\text{C}_8$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_5$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 11.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 7.66 ( $3\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ), 3.52 ( $3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ).

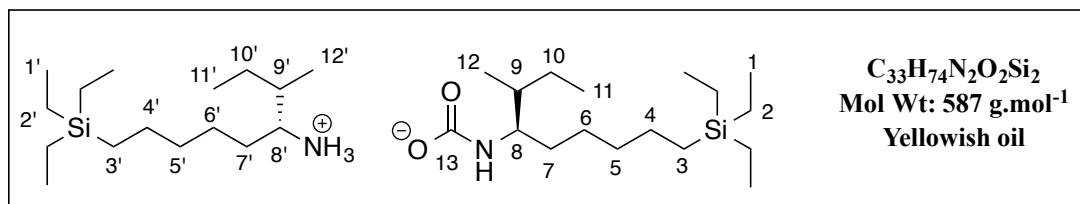
IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2952, 2915, 2875, 1572, 1458, 1376, 1016, 758, 721.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{32}\text{NSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  : 230.2304. Found : 230.2293

**General procedure for the synthesis of Reversible Chiral Ionic Liquids 9**

In a round-bottom flask, the silylamine **8** was bubbled under  $\text{CO}_2$  atmosphere for 15 min to give expected ionic liquid.

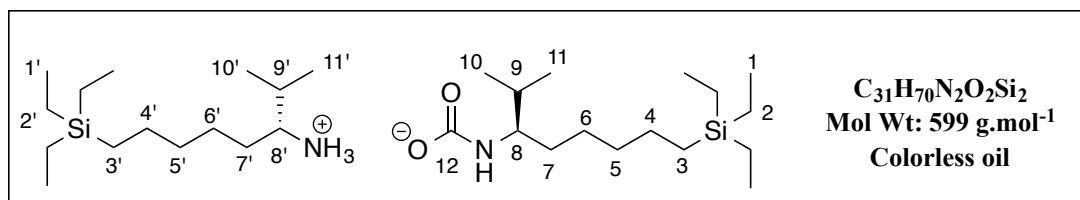
**(3*R*,4*R*)-3-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-aminium((3*R*,4*R*)-3-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-yl)carbamate 9a**



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 161.8 (Cq, C<sub>13</sub>), 125.0 (Cq, CO<sub>2</sub>), 55.7 (CH, C<sub>8'</sub>), 55.4 (CH, C<sub>8</sub>), 39.6 (CH, C<sub>9'</sub>), 39.1 (CH, C<sub>9</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7'</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.3 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5'</sub>), 25.4 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>4'</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>10'</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>10'</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub> or C<sub>12'</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub> or C<sub>12'</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>11'</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>11'</sub>), 11.6 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 7.64 (6CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 3.51 (6CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>).

IR v (film, cm<sup>-1</sup>) : 2948, 2911, 2874, 1563, 1457, 1375, 1015, 755, 718.

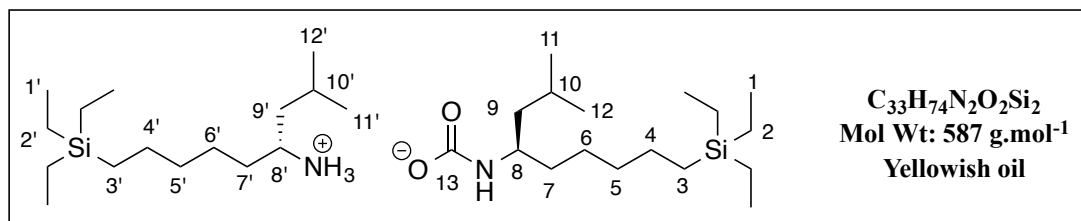
**(*R*)-2-methyl-8-(triethylsilyl)octan-3-aminium (*R*)-(2-methyl-8-(triethylsilyl)octan-3-yl)carbamate 9b**



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 161.5 (Cq, C<sub>12</sub>), 125.0 (Cq, CO<sub>2</sub>), 56.7 (CH, C<sub>8'</sub>), 56.3 (CH, C<sub>8</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7'</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 32.8 (CH, C<sub>9'</sub>), 32.3 (CH, C<sub>9</sub>), 26.4 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>6'</sub>), 26.3 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5'</sub>), 24.0 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 19.4 (2CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11'</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 11.6 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 7.69 (6CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 3.56 (6CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>).

IR v (film, cm<sup>-1</sup>) : 2952, 2912, 2874, 1575, 1457, 1371, 1015, 756, 717.

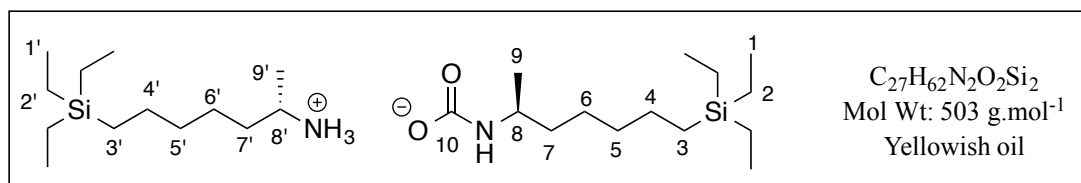
**(R)-2-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-aminium (R)-(2-methyl-9-(triethylsilyl)nonan-4-yl)carbamate 9d**



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 161.8 (Cq, C<sub>13</sub>), 49.3 (CH, C<sub>8'</sub>), 49.1 (CH, C<sub>8</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9'</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 36.6, 34.5, 34.2, 25.7, 25.6, 25.0, 24.7, 24.0, 23.4, 22.7 (2CH<sub>3</sub>, C<sub>11'</sub>, C<sub>12'</sub>), 22.4 (2CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>), 11.6 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 7.60 (6CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 3.48 (6CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>).

IR ν (film, cm<sup>-1</sup>) : 2952, 2912, 2874, 1575, 1458, 1366, 1015, 756, 718.

**(S)-7-(triethylsilyl)heptan-2-aminium (S)-(7-(triethylsilyl)heptan-2-yl)carbamate 9e**



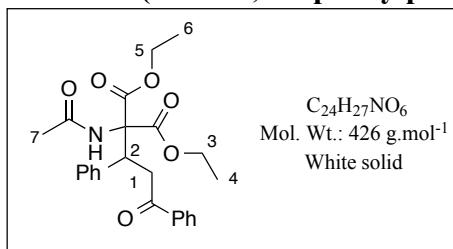
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 162.5 (Cq, C<sub>10</sub>), 46.9 (2CH, C<sub>8</sub>, C<sub>8'</sub>), 37.7, 35.9, 34.1, 33.9, 25.9, 25.7, 23.9, 21.8 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>5'</sub>, C<sub>5</sub>), 19.2 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>4</sub>), 11.3 (2CH<sub>2</sub>, C<sub>3'</sub>, C<sub>3</sub>), 7.37 (6CH<sub>3</sub>, C<sub>1'</sub>, C<sub>1</sub>), 3.25 (6CH<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>, C<sub>2</sub>).

IR ν (film, cm<sup>-1</sup>) : 2952, 2913, 2874, 1571, 1457, 1376, 1015, 755, 718.

**General procedure for Michael addition of diethyl acetylamino malonate to chalcone**

Reversible ionic liquid (10 %mol) was added to a vial containing 4-hydroxycoumarin (2 mmol), benzylideneacetone (2 mmol) and KOH or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %mol) in toluene (400 μL). After stirring at the temperature for the time shown in the chapter 2, the reaction mixture was evaporated. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and washed with water (3 × 1 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure.

**diethyl 2-acetamido-2-(3-oxo-1,3-diphenylpropyl)malonate**



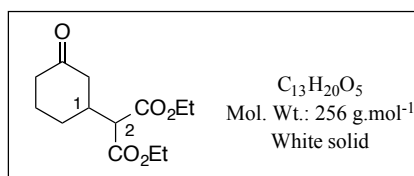
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **H Ar**), 7.61-7.49 (m, 3H, **H Ar**), 7.28-7.18 (m, 5H, **H Ar**), 6.68 (s, 1H, **NH**), 4.53 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.33-3.98 (m, 5H, **H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>**), 3.41 (dd,  $J = 11.5$  Hz,  $J = 17.3$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 2.17 (s, 3H, **H<sub>7</sub>**), 1.34-1.23 (m, 6H, **H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>41</sup>

**General procedure for Michael addition of diethyl malonate to 2-cyclohexen-1-one**

Silylamine (x %mol) was added to a vial containing benzoic acid (x mol%), 2-cyclohexen-1-one (2 mmol) and diethylmalonate (2.4 mmol) in toluene (1.5 mL). After stirring at the temperature and the time shown in the chapter 2, the reaction mixture was concentrated. The residue was purified by chromatography column on silica gel (Heptane/ EtOAc 9 : 1 to 8 : 2) to afford a pure product.

**diethyl 2-(3-oxocyclohexyl)malonate**



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.13 (2q,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 4H, **CH<sub>2</sub> Et**), 3.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 2.52-2.42 (m, 1H, **H<sub>1</sub>**), 2.40-2.27 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.24-2.12 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.05-1.95 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>**), 1.93-1.82 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>**), 1.68-1.53 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>**), 1.50-1.36 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>**), 1.92 (2t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub> Et**).

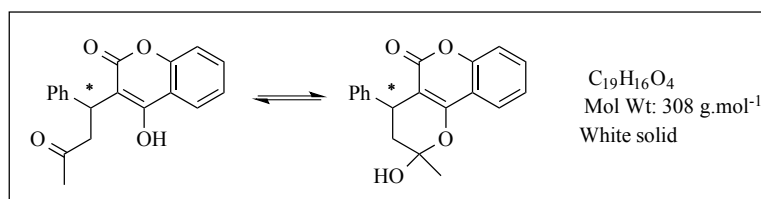
**Analysis** : Lux-cellulose-2 column ; Hexane/EtOH : 95/5 ; Flow rate : 0.7 mL.min<sup>-1</sup>  $\lambda = 215$  nm; 20 °C.

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>167</sup>

### General procedure for Michael addition of 4-hydroxycoumarin to benzylideneacetone

Silylamine (x mol %) was added to a vial containing 4-hydroxycoumarin (1 mmol) and benzylideneacetone (1.2 mmol) in THF (2 mL). After stirring at the temperature shown in the chapter 2 for 72 h, the reaction mixture was poured into an extraction funnel containing brine (5 mL) and EtOAc (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography column on silica gel (Heptane/ EtOAc 9 :1 to 8 :2) to afford the desired product.

#### 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-chromen-2-one



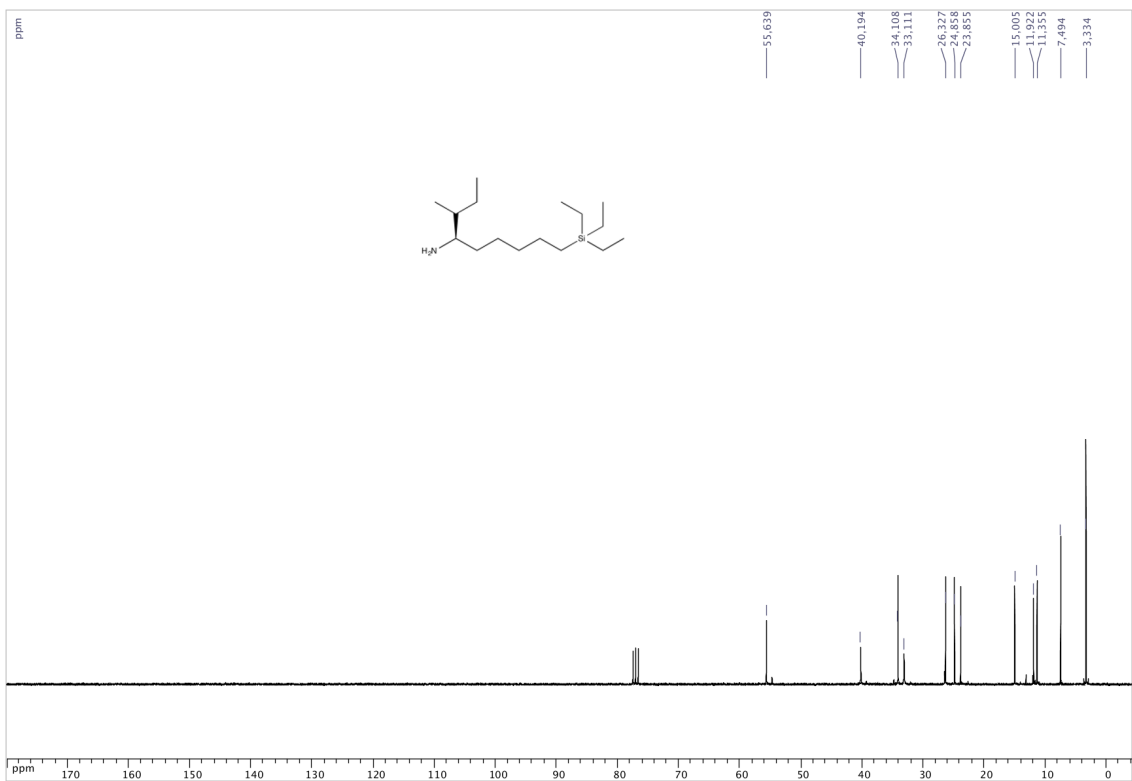
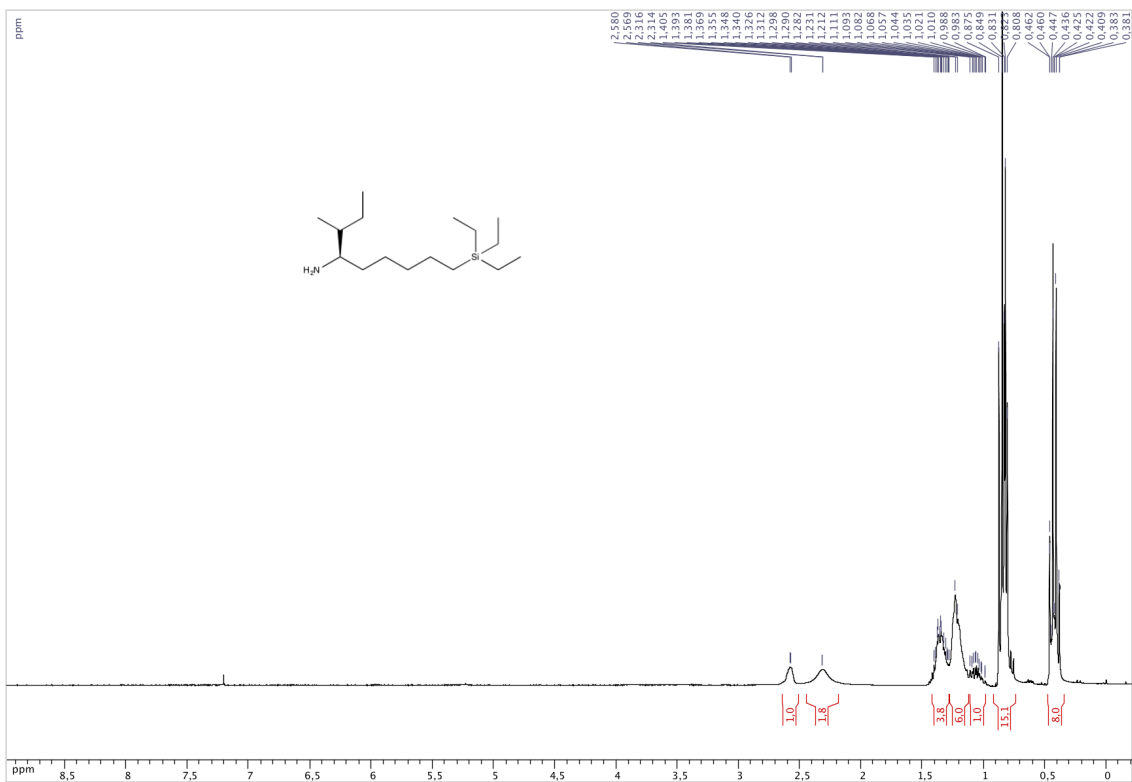
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 9.51 (s, OH keto), 7.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, H Ar), 7.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, H Ar), 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, H Ar), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, H Ar), 7.35-7.24 (m, H Ar), 4.72 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, CH keto), 4.34-4.32 (m, CH ketal), 4.22-4.16 (m, CH ketal), 3.94-3.85 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 19.0$  Hz, CH<sub>2</sub> keto), 3.34 (d,  $J = 19.4$  Hz, CH<sub>2</sub> ketal), 2.57-2.46 (m, CH<sub>2</sub> keto), 2.32 (s, CH<sub>3</sub> ketal), 2.04 (dd,  $J = 11.5$  Hz,  $J = 14.0$  Hz, CH<sub>2</sub> ketal), 1.76 (s, CH<sub>3</sub> ketal), 1.70 (s, CH<sub>3</sub> ketal).

HPLC analysis : Chiralcel AD-H column ; Hexane/*i*-PrOH : 80/20 ; Flow rate : 0.9 mL.min<sup>-1</sup>  
 $\lambda = 254$  nm;  $t_R(1) = 7.13$  min,  $t_R(2) = 20.07$  min.

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>92</sup>

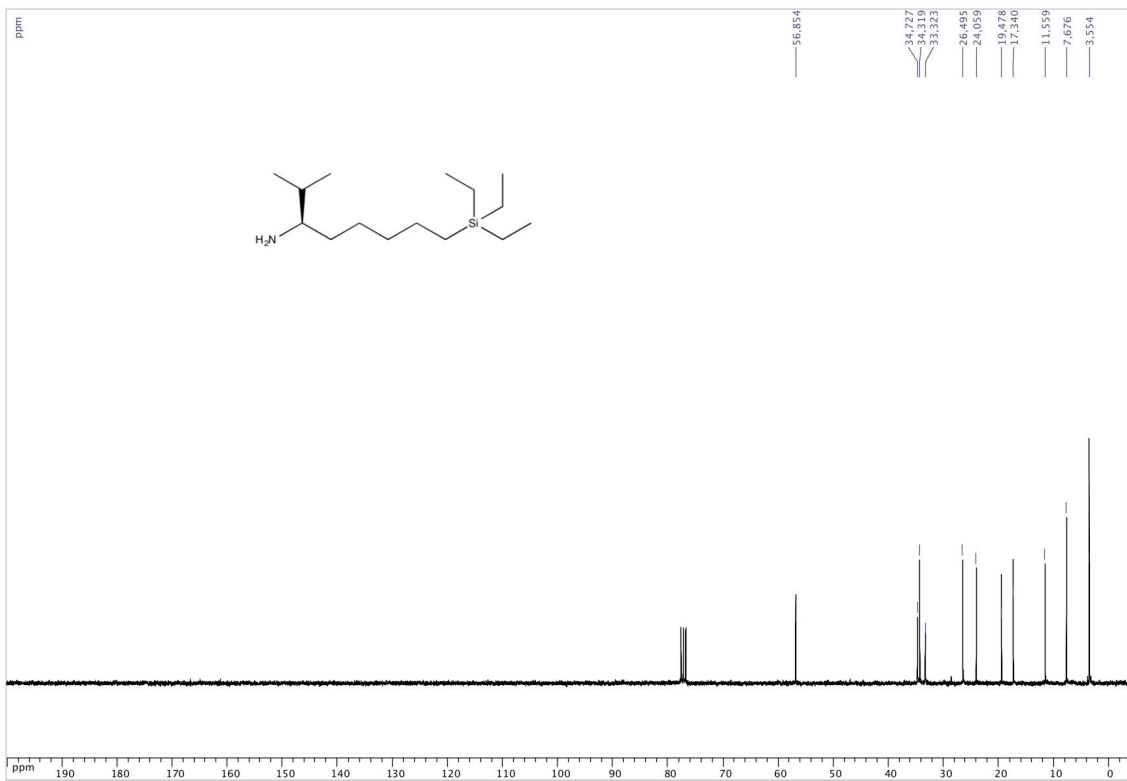
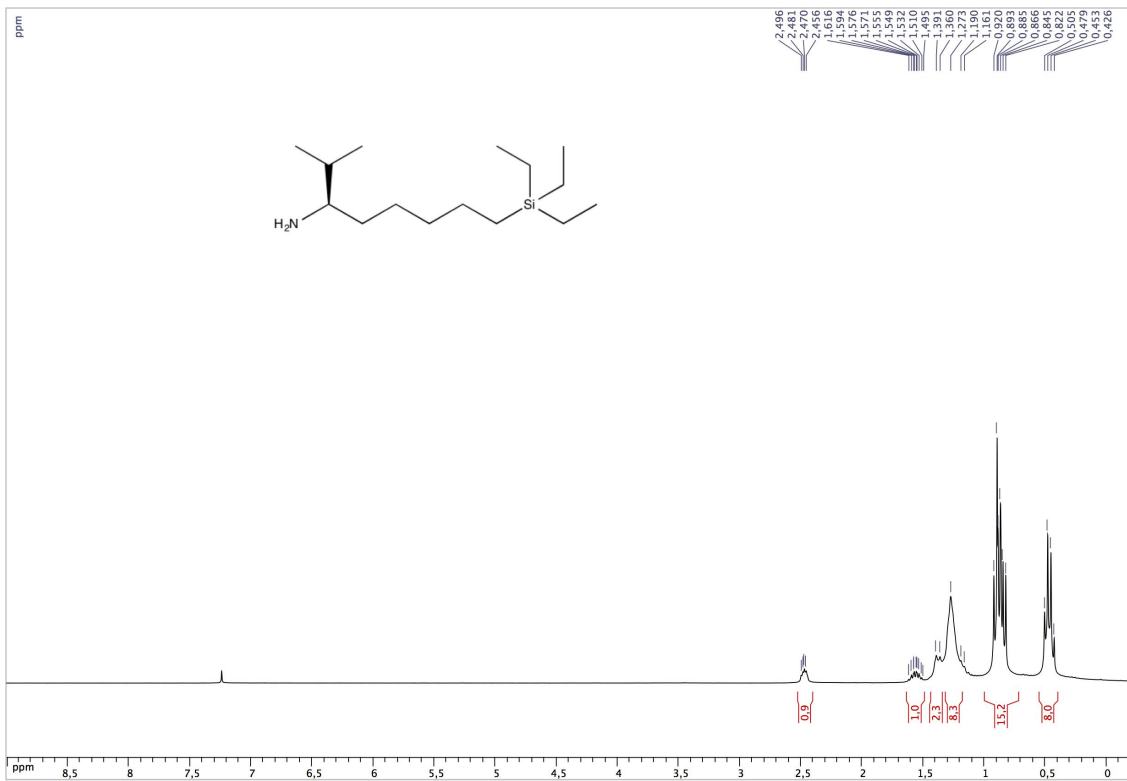
<sup>167</sup> V. Wascholowski, K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6155-6165.

*-NMR spectra chapter 2-*

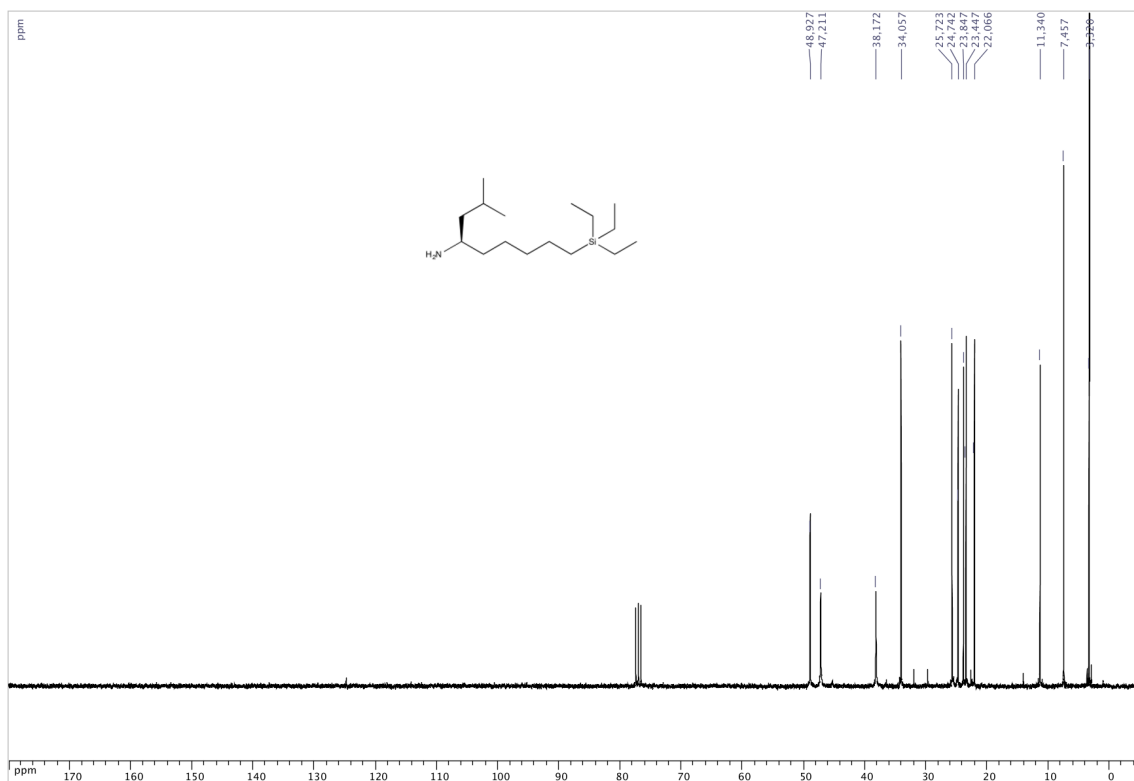
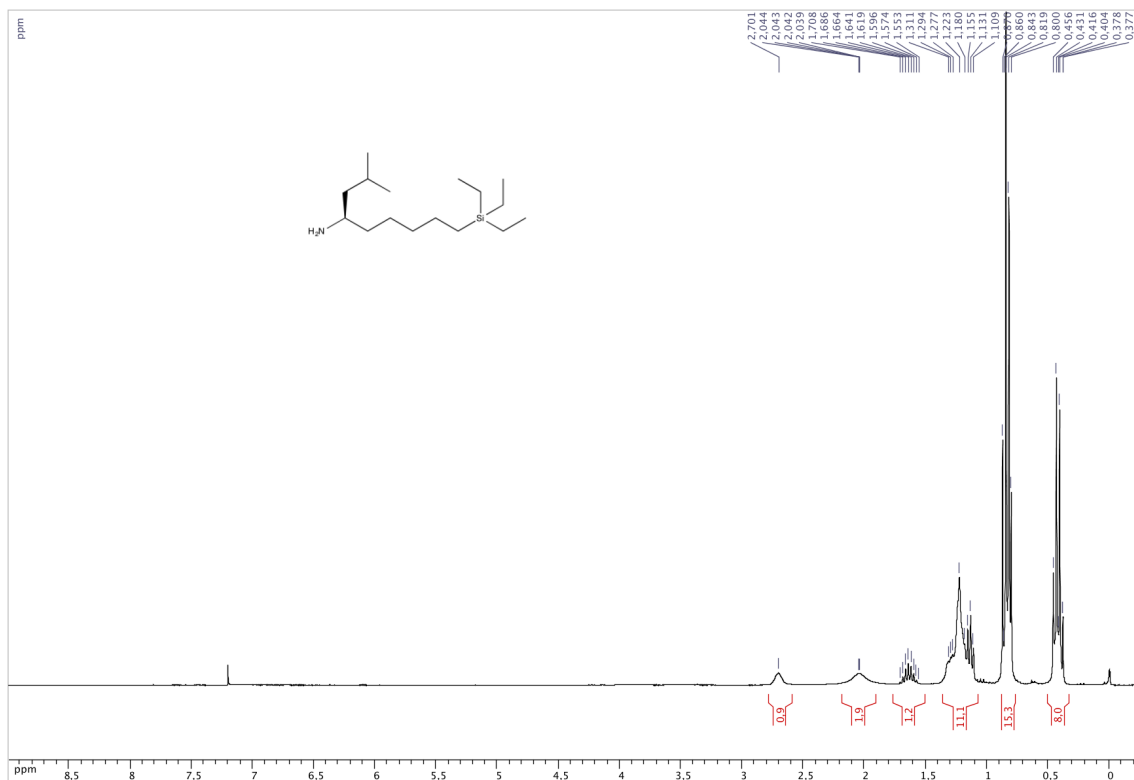




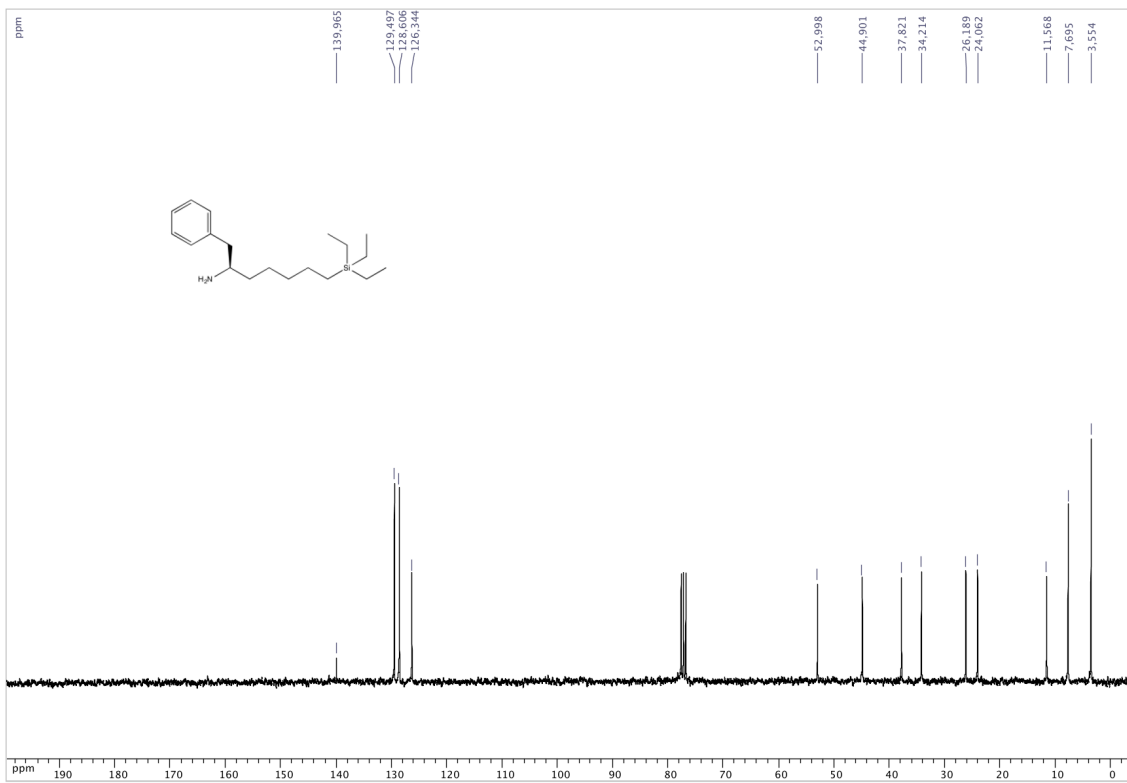
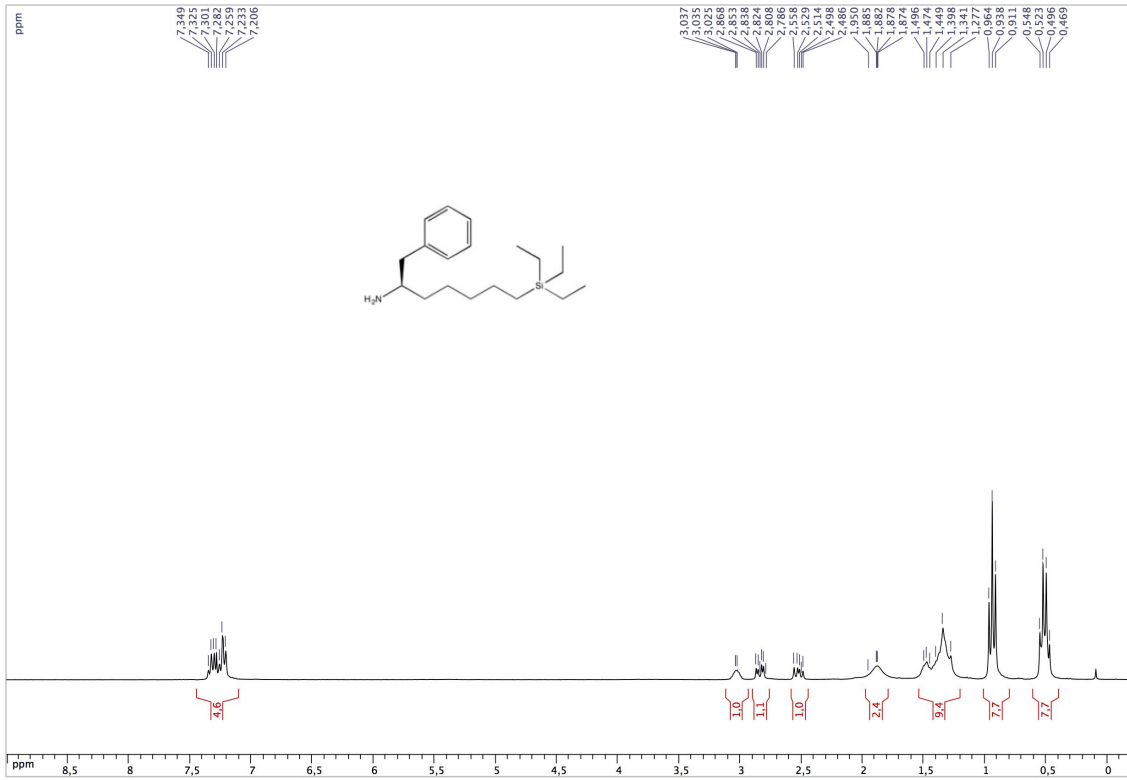
-NMR spectra chapter 2-



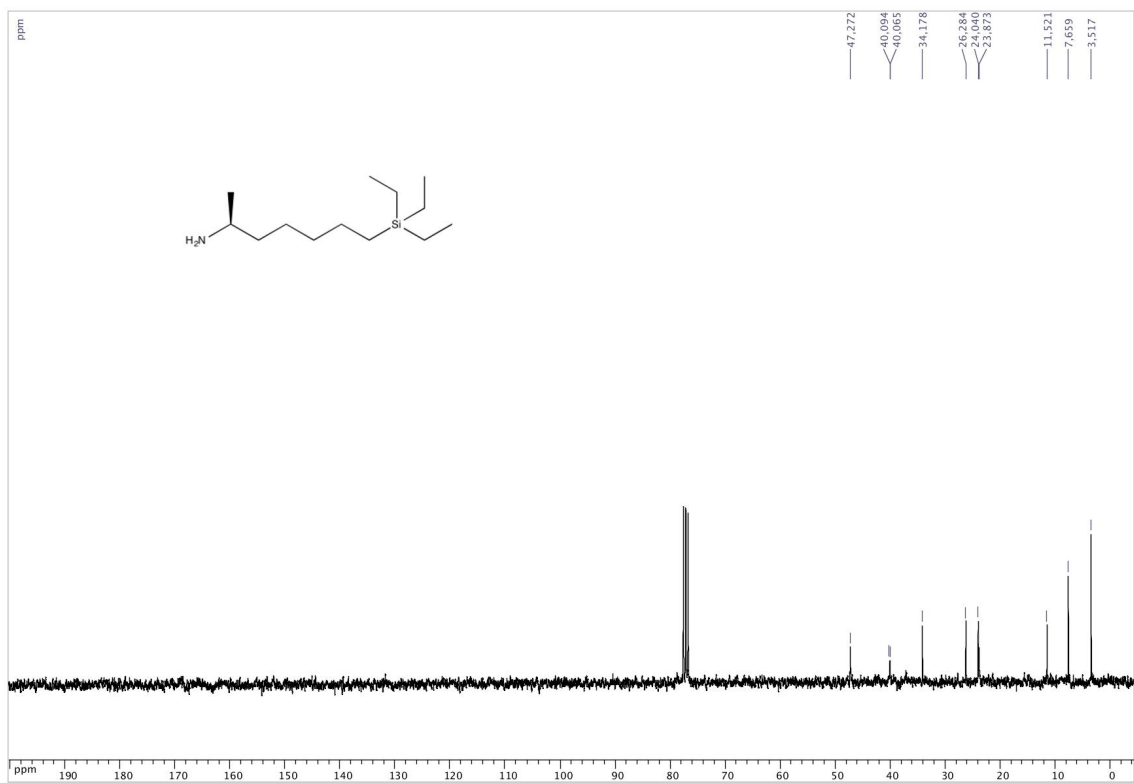
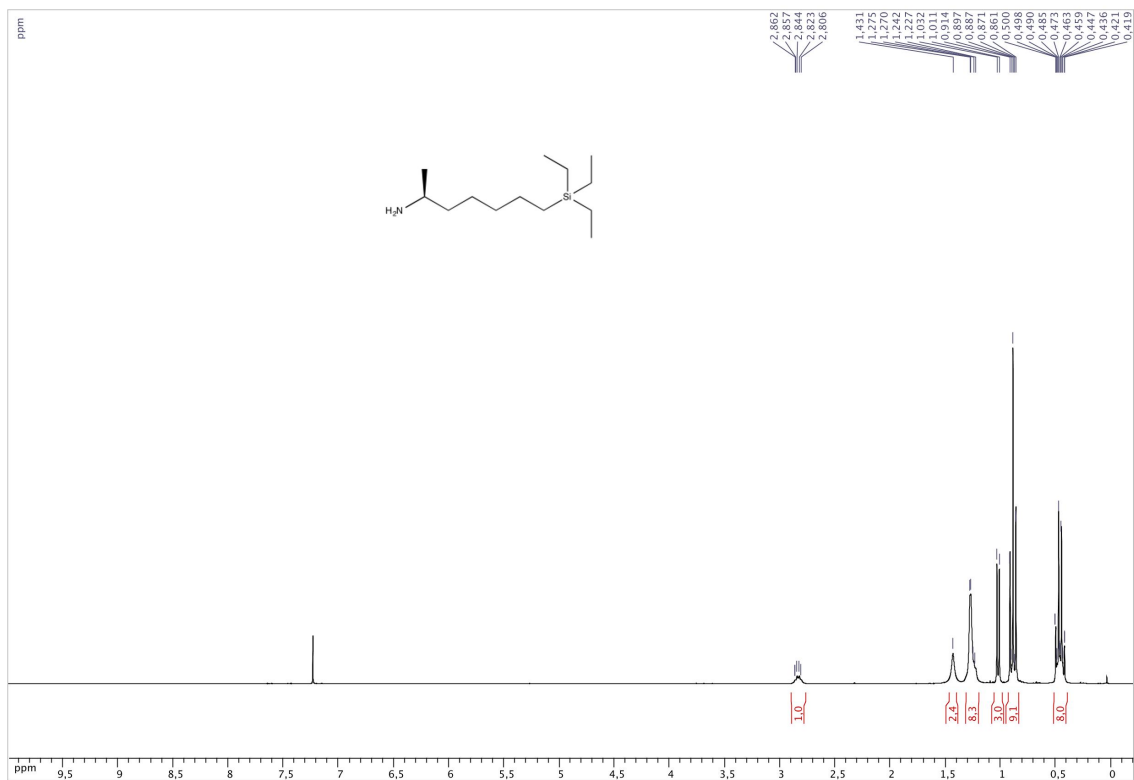
*-NMR spectra chapter 2-*



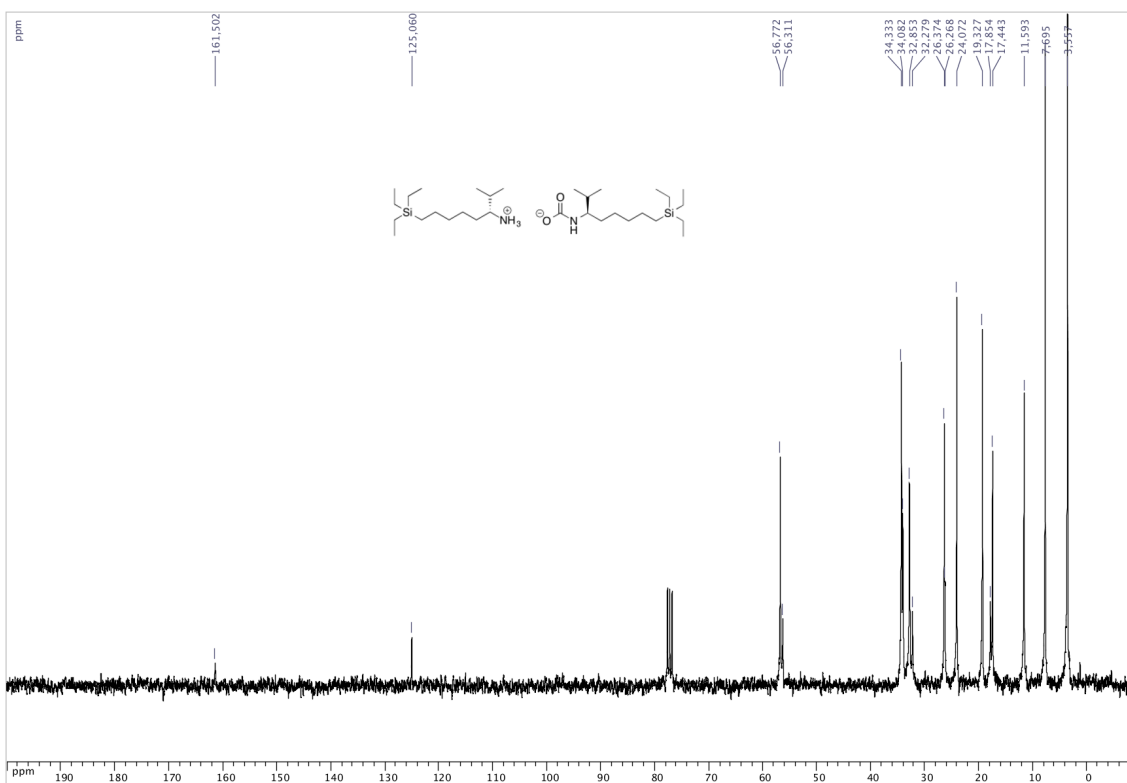
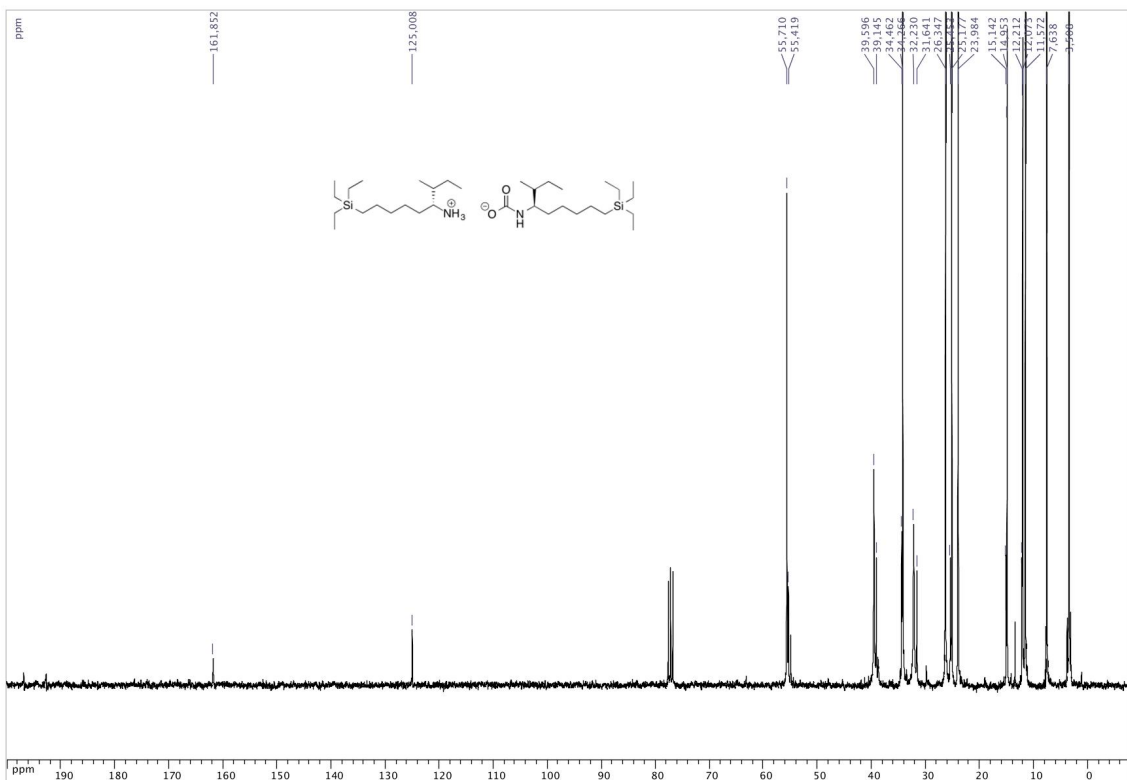
*-NMR spectra chapter 2-*



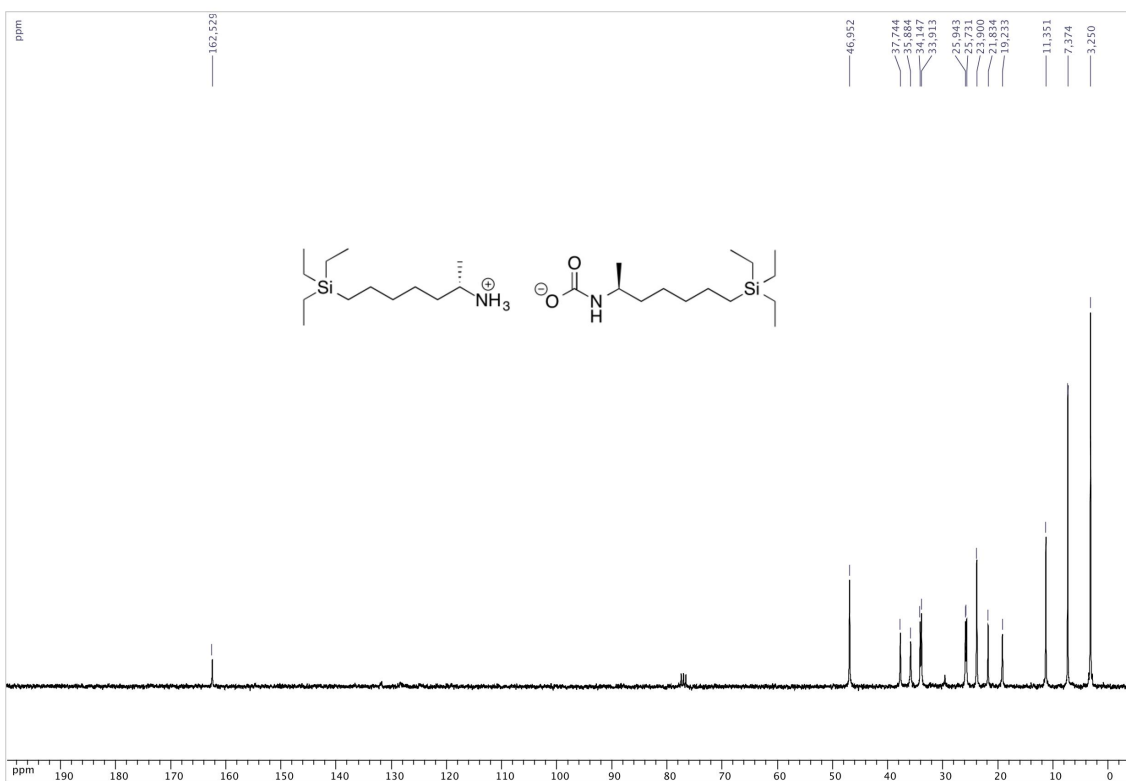
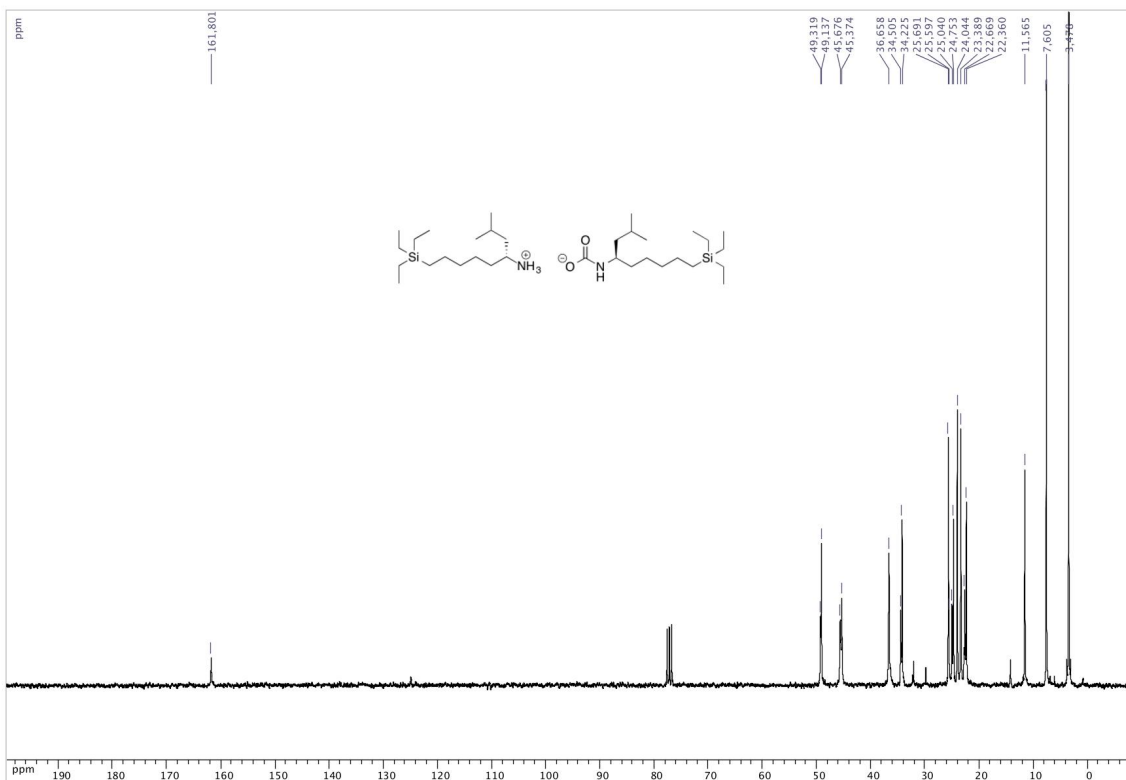
*-NMR spectra chapter 2-*



*-NMR spectra chapter 2-*



-NMR spectra chapter 2-



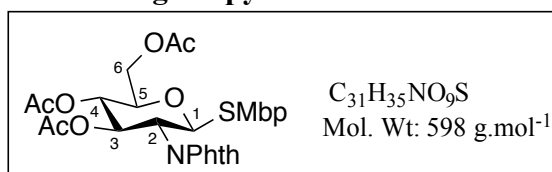


**Experimental section: Part 1, chapter 3**





**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 11**

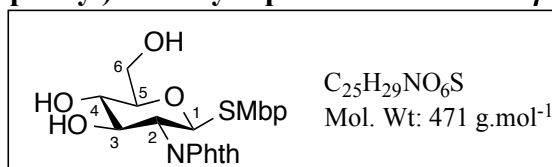


Acetyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside<sup>120</sup> (5 g, 10.47 mmol) and MbpSH (2.89 mL, 15.71 mmol, 1.5 equiv.) were cooled in  $CH_2Cl_2$  (50 mL) at 0 °C. Boron trifluoride etherate (6.64 mL, 52.37 mmol, 5 equiv.) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  (30 mL), extracted with  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 40$  mL), dried over  $Na_2SO_4$  and evaporated under reduce pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 6:4) to give (2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **11** (5.04 g, **80 %**) as an amorphous beige solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.86 (br m, 2H, **H Phth**), 7.80-7.76 (m, 2H, **H Phth**), 7.47 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.28-7.22 (m, 1H, **H Ar**), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **H Ar**), 5.83 (dd,  $J_{3-2} = J_{3-4} = 9.5$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.66 (d,  $J_{1-2} = 10.6$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.21 (t,  $J_{4-5} = 9.7$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.44 (dd,  $J_{2-1} = J_{2-3} = 10.3$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.35 (dd,  $J_{gem} = 12.4$  Hz,  $J_{6-5} = 4.6$  Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 4.18 (dd,  $J_{gem} = 12.5$  Hz,  $J_{6-5} = 2.1$  Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.92-3.85 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.18 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 2.18 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.12 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 2.04 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.29 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>121</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 12**



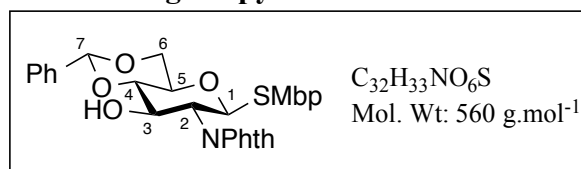
(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl)3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **11** (2.57 g, 4.0 mmol) was mixed with anhydrous methanol (20 mL) and sodium (14 mg, 0.60 mmol, 0.15 equiv.) and the solution was stirred at room temperature during 2 h. Dowex® ( $H^+$ ) was added and the suspension was stirred for 10 minutes. The mixture was filtered, well rinsed with methanol and evaporated under reduced pressure. The

crude material (2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl)2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **12** (2 g, **98 %**) was obtained as an amorphous beige solid and it was engaged in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.86 (br m, 2H, **H Phth**), 7.81-7.76 (m, 2H, **H Phth**), 7.47 (d,  $J_{a-c} = 1.8$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.21 (dd,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **H Ar**), 5.58 (d,  $J_{1-2} = 10.6$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.43 (dd,  $J_{3-4} = 8.7$  Hz,  $J_{3-2} = 10.2$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.30 (t,  $J_{2-1} = 10.4$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.98 (dd,  $J_{gem} = 12.0$  Hz,  $J_{6-5} = 3.4$  Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.91 (dd,  $J_{gem} = 12.0$  Hz,  $J_{6-5} = 3.4$  Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.73 (t,  $J_{4-3} = 9.2$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.62-3.55 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.18 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.29 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>117</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **13****

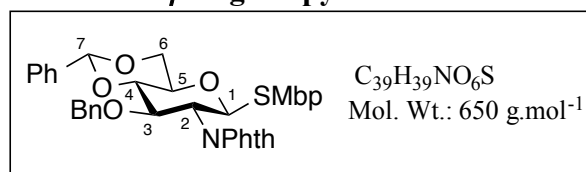


To a solution of the triol **12** (2.03 g, 4.88 mmol) and TsOH monohydrate (232 mg, 1.22 mmol, 0.25 equiv.) in MeCN (30 mL), was added dropwise  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$  (4.5 mL, 29 mmol, 6 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. 3 drops of triethylamine were added and the volatils were evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 7:3) to give (2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **13** (1.8 g, **66 %**) as an amorphous beige solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.94 (br m, 1H, **H Phth**), 7.87 (br m, 1H, **H Phth**), 7.79 (br m, 2H, **H Phth**), 7.55-7.50 (m, 3H, **H Ar**), 7.47-7.35 (m, 3H, **H Ar**), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **H Ar**), 5.65-5.61 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>7</sub>**), 4.73-4.68 (m, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.47-4.38 (m, 2H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 3.93-3.84 (m, 1H, **H<sub>6'</sub>**), 3.78-3.65 (m, 2H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**), 2.17 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.29 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>121</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 16**

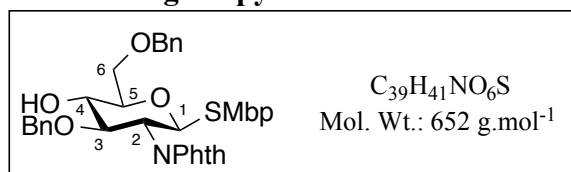


To a suspension of (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **13** (308 mg, 0.55 mmol) and NaH 60 % dispersion in mineral oil (28.0 mg, mmol, 1.25 equiv.) in DMF (3 mL), was added dropwise BnBr (100  $\mu$ L, 0.83 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. MeOH (1 mL) and water (8 mL) were successively added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 1:0 to 7:3) to give (2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl)3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **16** (164 mg, **46 %**) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.91-7.88 (m, 1H, **H Phth**), 7.78-7.70 (m, 2H, **H Phth**), 7.65-7.63 (m, 1H, **H Phth**), 7.56-7.50 (m, 2H, **H Ar**), 7.45-7.40 (m, 4H, **H Ar**), 7.19 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.06-6.98 (m, 3H, **H Ar**), 6.93-6.86 (m, 3H, **H Ar**), 5.66 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**), 5.56 (d,  $J_{1-2} = 10.3$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.81 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, **CHPh**), 4.55-4.34 (m, 4H, **H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, CHPh**), 3.93-3.85 (m, 2H, **H<sub>6</sub>, H<sub>3</sub>**), 3.75-3.67 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.13 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.27 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>121</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 17**



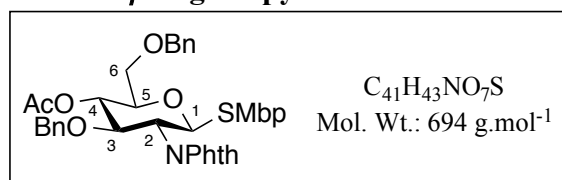
The compound **16** (288 mg, 0.44 mmol) and NaBH<sub>3</sub>CN (315 mg, 5 mmol, 13.7 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) were cooled to 0 °C. A solution of HCl in Et<sub>2</sub>O (2M, 4 mL) was added dropwise to the reaction mixture. It was warmed to room temperature and stirred for 12 h. The reaction

mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL), washed with an aqueous solution of HCl (1M, 10 mL), brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 6:4) to give (2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside **17** (188 mg, 79 %) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, **H Phth**), 7.77-7.71 (m, 3H, **H Phth**), 7.43 (bm, 1H, **H Ar**), 7.35-7.23 (m, 5H, **H Ar**), 7.22 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H Ar**), 7.12-7.01 (m, 5H, **H Ar**), 6.92 (m, 1H, **H Ar**), 5.51 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.68 (AB system, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.56 (AB system, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.34 (AB system, *J* = 12.0 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 3.96 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 11.8 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 3.90-3.80 (m, 3H, **H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>**), 3.60-3.55 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.14 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.28 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>117</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside **18****



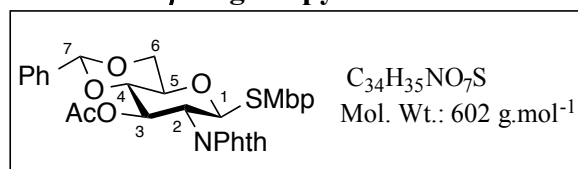
(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl)3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside **17** (188 mg, 0.29 mmol) and anhydride acetic (165 μL, 1.75 mmol, 6.0 equiv.) in pyridine (3 mL) were stirred at room temperature for 12h. The volatiles were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene (× 3). The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give the desired product **18** (174 mg, 87 %) as a white powder.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.83-7.78 (m, 1H, **H Phth**), 7.73-7.62 (m, 3H, **H Phth**), 7.55-7.50 (m, 3H, **H Ar**), 7.40 (d, *J* = 2 Hz, 1H, **H Ar**), 7.28-7.20 (m, 5H, **H Ar**), 7.15 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H Ar**), 7.02-6.87 (m, 6H, **H Ar**), 5.41 (d, *J*<sub>1-2</sub> = 10.4 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.19 (dd, *J*<sub>3-2</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>3-4</sub> = 8.9 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.47-4.24 (m, 5H, **H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>**), 4.11 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 3.77-3.71 (m, 2H, **H<sub>6</sub>**), 2.07

(s, 3H, **Me**), 2.01 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.25 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>117</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 14**

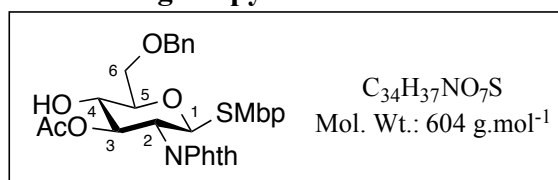


To a suspension of (2-methyl-5-*tert*-butylphenyl) 4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside **13** (198 mg, 0.35 mmol) and acetic anhydride (198  $\mu$ L, 2.11 mmol, 6 equiv.) in pyridine (3 mL) were stirred at room temperature for 12 h. The volatils were evaporated under reduced pressure by coevaporation with toluene and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 1:1) to give the desired product **14** (168 mg, **80 %**) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.89 (br m, 1H, **H Phth**), 7.88 (br m, 1H, **H Phth**), 7.77 (br m, 2H, **H Phth**), 7.49-7.46 (m, 3H, **H Ar**), 7.41-7.36 (m, 3H, **H Ar**), 7.22 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H, **H Ar**), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **H Ar**), 5.94 (dd,  $J_{3-2} = J_{3-4} = 9.3$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.77 (d,  $J_{1-2} = 10.8$  Hz 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.57 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**), 4.49-4.41 (m, 2H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 3.92-3.78 (m, 3H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6'</sub>**), 2.17 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.91 (s, 3H, **Ac**), 1.29 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>121</sup>

**(2-Methyl-5-*tert*-butylphenyl) 3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside 15**



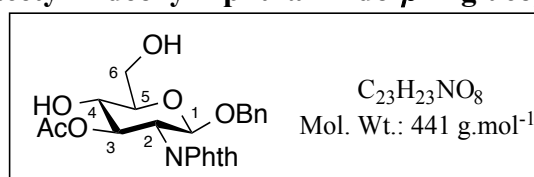
**14** (200 mg, 0.33 mmol) and trifluoroacetic acid (123  $\mu$ L, 1.65 mmol, 5.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) were cooled to 0 °C. Et<sub>3</sub>SiH (264  $\mu$ L, 1.65 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise to the reaction mixture. It was then warmed to room temperature and stirred at this temperature for 48 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced

pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2 to 5:5) to give the desired product **15** (133 mg, **66 %**) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.89-7.86 (m, 2H, **H Phth**), 7.79-7.76 (m, 2H, **H Phth**), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H Ar**), 7.39-7.33 (m, 5H, **H Ar**), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H Ar**), 5.69 (dd, *J*<sub>3-2</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>3-4</sub> = 9.1 Hz 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.62 (AB system, *J* = 12.2 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.39 (t, *J*<sub>2-1</sub> = *J*<sub>2-3</sub> = 9.8 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.91-3.85 (m, 2H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 3.84-3.79 (m, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.77-3.73 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.96 (d, *J*<sub>OH-4</sub> = 3.3 Hz, 1H, OH), 2.17 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.95 (s, 3H, **Ac**), 1.26 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>117</sup>

### Benzyl 3-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside **33**



Benzyl 3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside (1 g, 1.88 mmol) and 60 % aqueous AcOH (100 mL) were stirred at 100 °C for 1 h 30. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 4:6 to 0:1) to give Benzyl 3-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside **33** (655 mg, **79 %**) as an amorphous white solid.

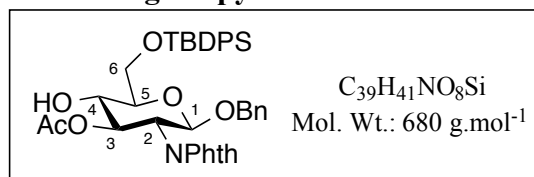
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.81 (br m, 2H, **H Phth**), 7.77-7.73 (m, 2H, **H Phth**), 7.14-7.08 (m, 5H, **H Ar**), 5.68 (dd, *J*<sub>3-2</sub> = 10.3 Hz, *J*<sub>3-4</sub> = 9.2 Hz 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.29 (dd, *J*<sub>2-1</sub> = 8.5 Hz, *J*<sub>2-3</sub> = 10.7 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.01 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.90 (dd, *J* = 4.03 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.82 (t, *J*<sub>4-3</sub> = 9.2 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.68-3.62 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 1.95 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 171.6 (Cq, COMe), 136.9 (Cq, Ar), 134.2 (2CH, Phth), 131.4 (2C, Phth), 128.3 (2CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (2CH, Ar), 123.5 (2CH, Phth), 97.5 (CH, C<sub>1</sub>), 75.5 (CH, C<sub>5</sub>), 73.7 (CH, C<sub>3</sub>), 71.6 (CH, C<sub>4</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 54.7 (CH, C<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>, OAc).

δ (NCO) was missing.

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>168</sup>

**Benzyl 3-*O*-acetyl-6-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **38****

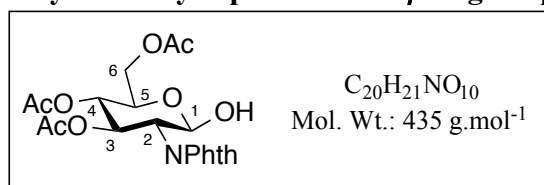


The diol **33** (200 mg, 0.45 mmol), imidazole (40 mg, 0.59 mmol, 1.3 equiv.) and TBDPSCl (142  $\mu$ L, 0.54 mmol, 1.2 equiv.) in DMF (3 mL) were stirred at room temperature for 8h. The reaction mixture was concentrated under reduce pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the desired product **38** (300 mg, **98 %**) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.83-7.71 (m, 8H, **H Phth**, **H Ar**), 7.45-7.30 (m, 6H, **H Ar**), 7.14-7.05 (m, 5H, **H Ar**), 5.66 (dd,  $J_{3-2} = J_{3-4} = 9.2$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.81 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.56 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.28 (dd,  $J_{2-1} = 8.5$  Hz,  $J_{2-3} = 10.6$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.01-3.88 (m, 2H, **H<sub>6</sub>**), 3.84 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.68-3.60 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 1.92 (s, 3H, **Ac**), 1.06 (s, 9H, ***t*-Bu**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>117</sup>

**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **20****



Ethylene diamine (0.85 mL, 12.7 mmol, 1.2 equiv.) and acetic acid (0.85 mL, 14.8 mmol, 1.4 equiv.) were added under an argon atmosphere to THF (250 mL). To this suspension was added compound Acetyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **19** (5g, 10.5 mmol) and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Water (150 mL) was added followed by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL). The organic phase was washed with a solution of HCl (1M, 200 mL), a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (200 mL) and brine (200 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The colorless

<sup>168</sup> H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.

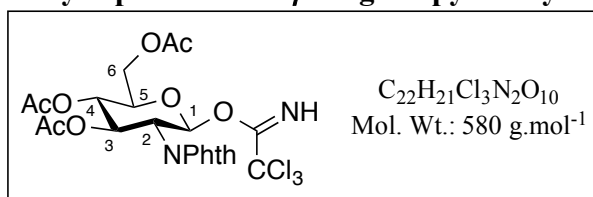


residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **20** (3.47 g, 76 %) as an amorphous white solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.85-7.82 (m, 2H, **H Ar**), 7.73-7.70 (m, 2H, **H Ar**), 5.83 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 9.2$  Hz,  $J_{3-2} = 10.6$  Hz, **H<sub>3</sub>**), 5.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, **H<sub>1</sub>**), 5.16 (dd,  $J_{4-3} = 9.3$  Hz,  $J_{4-5} = 10.2$  Hz, **H<sub>4</sub>**), 4.31-4.22 (m, 3H, **H<sub>6</sub>**, **H<sub>2</sub>**), 3.91 (ddd, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, **H<sub>5</sub>**), 3.12 (d,  $J_{1-\text{OH}} = 7.2$  Hz, **OH**), 2.10 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 2.02 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.85 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>169</sup>

### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate **21**



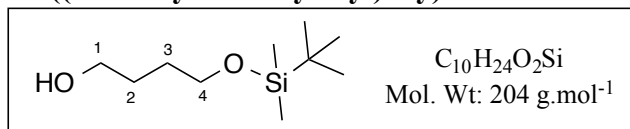
To a solution of compound **20** (3.4 g, 7.81 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (47 mL) at 0 °C under an argon atmosphere were added trichloroacetonitrile (8.0 mL, mmol, 10 equiv.) and DBU (31  $\mu\text{L}$ , mmol, 0.02 equiv.). The reaction mixture was stirred for 3h at 0 °C. Then, the solvent was evaporated and the light brown residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 7:3 to 5:5) to give the desired product **21** (3.17 g, 70%) as an amorphous white solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.68 (s, 1H, **NH**), 7.88-7.85 (m, 2H, **H Ar**), 7.76-7.73 (m, 2H, **H Ar**), 6.64 (d, 1H,  $J_{1-2} = 8.9$  Hz, **H<sub>1</sub>**), 5.94 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 9.0$  Hz,  $J_{3-2} = 10.3$  Hz, **H<sub>3</sub>**) 5.31 (t,  $J_{4-5} = 9.8$  Hz, **H<sub>4</sub>**), 4.66 (dd,  $J_{2-3} = 10.7$  Hz,  $J_{2-1} = 9.0$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.42 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 12.4$  Hz, **H<sub>6</sub>**), 4.22 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 12.4$  Hz, **H<sub>6'</sub>**), 4.10 (ddd, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, **H<sub>5</sub>**), 2.15 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 2.07 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.92 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>170,124</sup>

<sup>169</sup> M. C. T. Hartman, J. K. Coward, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10036-10053.

**4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol 40**

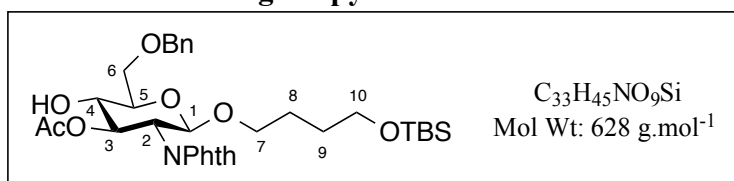


To a stirred suspension of NaH (60 % w/v dispersion in mineral oil, 489 mg, 12.2 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (10 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of 1,4-butanediol (1 g, 11.1 mmol) in anhydrous THF (13 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and TBSCl (1.67 g, 11.1 mmol, 1 equiv.) was added. The stirring was continued for 12 h, then the reaction mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (mL) and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to give a crude residue which was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 90 :10) to afford compound **40** (1.58 g, **70 %**) as a colorless liquid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.64-3.69 (m, 4H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>4</sub>), 2.53 (t, *J* = 5.3 Hz, **OH**), 1.64-1.59 (m, 4H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, *t*-**Bu**), 0.02 (s, 6H, **Me**).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>171</sup>

**(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)butyl) 3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 22**



**15** (100 mg, 0.17 mmol) and **40** (43.7 mg, 0.22 mmol, 1.3 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL) were stirred with molecular sieves 4Å at room temperature for 1 h. NIS (45 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv.) was then added to this solution and the suspension was cooled to - 30 °C. After addition of TfOH (3 μL, 0.03 mmol, 0.2 equiv), the reaction was stirred for 3 h and neutralized with triethylamine (3 drops). The mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and molecular sieves were filtered and the filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

<sup>170</sup> G. Grundler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res* **1985**, *135*, 203-218.

<sup>171</sup> J. S. Yadav, S. Sengupta, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 376-388.

The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give **22** (40 mg, **38 %**) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{20}$  : + 4.67 (*c* 1 in MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.92-7.89 (m, 2H, **H Phth**), 7.79-7.76 (m, 2H, **H Phth**), 7.43-7.32 (m, 5H, **H Ar**), 5.70 (dd,  $J_{3-2} = 10.7$  Hz,  $J_{3-4} = 9.1$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.69 (AB system,  $J = 12.1$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.28 (dd,  $J_{2-1} = 8.4$  Hz,  $J_{2-3} = 10.9$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.91-3.76 (m, 5H, **H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>**), 3.54-3.44 (m, 3H, **H<sub>7</sub>, H<sub>10</sub>**), 3.13 (d,  $J_{\text{OH-4}} = 3.3$  Hz, 1H, **OH**), 1.99 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.57-1.49 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**), 1.42-1.34 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 0.87 (s, 9H, ***t*-Bu**), 0.00 (s, 6H, **2 CH<sub>3</sub>**).

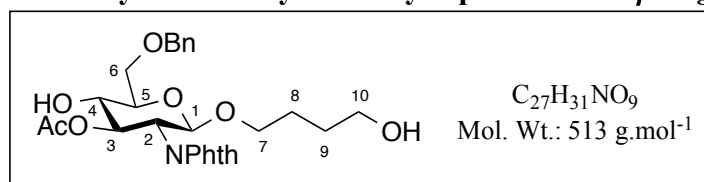
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 171.2 (Cq, **OAc**), 137.6 (Cq, **NPhth**), 134.2 (CH, **NPhth**), 131.5 (Cq, **Ar**), 128.5 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 127.8 (CH, **Ar**), 123.6 (CH, **NPhth**), 98.1 (CH, **C<sub>1</sub>**), 74.0 (CH, **C<sub>4</sub>**), 73.8 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.6 (CH, **C<sub>3</sub>**), 71.7 (CH, **C<sub>5</sub>**), 70.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 69.7 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 62.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>10</sub>**), 54.6 (CH, **C<sub>2</sub>**), 28.9 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>8</sub>**), 25.9 (CH<sub>3</sub>, ***t*-Bu**), 25.8 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>9</sub>**), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **CH<sub>3</sub> OAc**), 18.3 (Cq, ***t*-Bu**), -5.35 (CH<sub>3</sub>, **Me**).

$\delta$  (**NCO**) was missing.

**IR v** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2926, 1775, 1709, 1389, 1277, 1121, 1069, 906, 874, 720, 698.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 650.2761. Found : 650.2772.

#### (4-hydroxybutyl) 3-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **23**



To a solution of **22** (40 mg, 0.06 mmol) in MeOH (700  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$  HCl solution in methanol (100  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol, 1.25 M, 2 equiv.). The reaction was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and then washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). The organic phase is separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL). The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 7:3 to 4:6) to give **23** (16 mg, **53 %**) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_D^{20}$  : - 0.33 (*c* 0.3 MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.88-7.85 (m, 2H, **H Phth**), 7.75-7.27 (m, 2H, **H Phth**), 7.38-7.34 (m, 5H, **H Ar**), 5.64 (dd,  $J_{3-2} = 10.7$  Hz,  $J_{3-4} = 9.1$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.64 (AB system,  $J = 12.1$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.24 (dd,  $J_{2-1} = 8.4$  Hz,  $J_{2-3} = 10.9$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.90-3.72 (m, 5H, **H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>10</sub>**), 3.54-3.43 (m, 3H, **H<sub>10'</sub>, H<sub>7</sub>**), 1.94 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.60-1.49 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 1.46-1.39 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**).

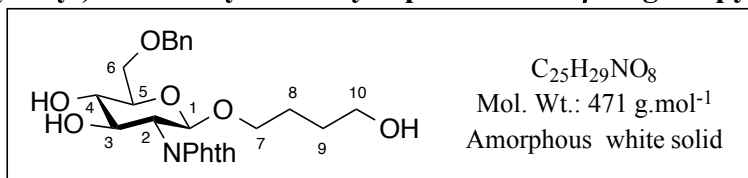
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 171.2 (Cq, **OAc**), 137.6 (Cq, **NPhth**), 134.2 (CH, **NPhth**), 131.4 (Cq, **Ar**), 128.5 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 123.5 (2CH, **NPhth**), 98.1 (CH, **C<sub>1</sub>**), 74.0 (CH, **C<sub>4</sub>**), 73.8 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.6 (CH, **C<sub>3</sub>**), 71.7 (CH, **C<sub>5</sub>**), 70.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 69.7 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>10</sub>**), 62.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 54.6 (CH, **C<sub>2</sub>**), 29.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>9</sub>**), 25.7 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>8</sub>**), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **Ac**).

$\delta$  (NCO) was missing.

**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2924, 2856, 1775, 1713, 1467, 1388, 1231, 1116, 1043, 909, 874, 722, 699.

**HRMS (ESI)** : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 536.1897. Found : 536.1881.

**(4-hydroxybutyl) 6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside 24**



$[\alpha]_D^{20}$  : - 2.50 (*c* 0.4 MeOH)

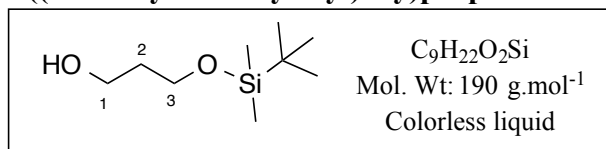
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.83-7.81 (m, 2H, **H Phth**), 7.71-7.69 (m, 2H, **H Phth**), 7.35-7.31 (m, 5H, **H Ar**), 5.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.61 (AB system,  $J = 12.1$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.30 (m, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.12 (dd,  $J_{2-1} = 8.5$  Hz,  $J_{2-3} = 10.3$  Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.87-3.79 (m, 3H, **H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>**), 3.65-3.57 (m, 2H, **H<sub>10</sub>**), 3.49-3.40 (m, 3H, **H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>**), 2.63 (br s, 2H, **2OH**), 1.58-1.46 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 1.44-1.34 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 168.4 (Cq, **2CO NPhth**), 137.7 (Cq, **NPhth**), 134.1 (CH, **NPhth**), 131.6 (Cq, **Ar**), 128.5 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 127.8 (CH, **Ar**), 123.4 (CH, **NPhth**), 98.3 (CH, **C<sub>1</sub>**), 74.0 (CH, **C<sub>4</sub>**), 73.7 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.6 (CH, **C<sub>3</sub>**), 71.7 (CH, **C<sub>5</sub>**), 70.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 69.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>10</sub>**), 62.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 54.6 (CH, **C<sub>2</sub>**), 29.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>9</sub>**), 25.7 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>8</sub>**).

IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2925, 2872, 1774, 1707, 1454, 1388, 1275, 1118, 1043, 906, 874, 719, 699.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 494.1781. Found : 494.1781.

**3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol **41****

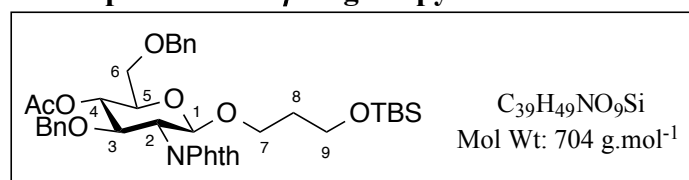


The compound **41** (1.86 g, Yield = 75 %) was synthesized according to the procedure described above, but with 13.1 mmol of 1,4-butane-diol.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.82-3.74 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.54 (t,  $J = 5.3$  Hz, OH), 1.78-1.71 (q, 2H,  $\text{H}_2$ ), 0.87 (s, 9H, *t*Bu), 0.04 (s, 6H, Me).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>172</sup>

**(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl) 4-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **27****



**18** (436 mg, 0.63 mmol) and **41** (240 mg, 1.26 mmol, 2 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 mL) were stirred with molecular sieves 4Å at room temperature for 1 h. NIS (311 mg, 1.38 mmol, 2.2 equiv.) was then added to this solution and the suspension was cooled to - 30 °C. After addition of TfOH (16  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol, 0.3 equiv), the reaction was stirred for 3 h and neutralized with triethylamine (3 drops). The mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) and molecular sieves were filtered and the filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (40 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give **27** (310 mg, 70 %) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 23 (*c* 0.4 MeOH)

<sup>172</sup> C. D. Donner, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1258-1261.

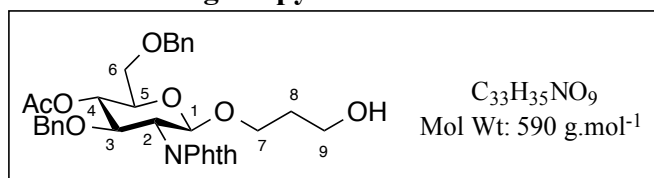
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.75-7.67 (m, 2H, **H Phth**), 7.37-7.18 (m, 8H, **H Phth**, **H Ar**), 7.03-6.91 (m, 4H, **H Ar**), 5.18-5.11 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>3</sub>**), 4.62 (d, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.57 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.45 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 10.7$  Hz, 1H, **H<sub>5</sub>**), 4.34 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.25 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 10.7$  Hz), 3.92-3.85 (m, 1H, **H<sub>7</sub>**), 3.80-3.74 (m, 2H, **H<sub>4</sub>**), 3.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H, **H<sub>6</sub>**), 3.55-3.48 (m, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 3.46-3.38 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 1.96 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.69-1.60 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**), 0.77 (s, 9H, **tBu**), 0.03 (s, 3H, **Me**), 0.02 (s, 3H, **Me**).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 168.4 (Cq, **2CO NPhth**), 137.7 (Cq, **NPhth**), 134.1 (CH, **NPhth**), 131.6 (Cq, **Ar**), 128.5 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 127.8 (CH, **Ar**), 123.4 (CH, **NPhth**), 98.1 (CH, **C<sub>1</sub>**), 77.0 (CH, **C<sub>5</sub>**), 73.7 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.6 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.4 (CH, **C<sub>4</sub>**), 72.6 (CH, **C<sub>3</sub>**), 69.8 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 66.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 59.4 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>9</sub>**), 55.2 (CH, **C<sub>2</sub>**), 32.6 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>8</sub>**), 25.8 (CH<sub>3</sub>, **tBu**), 20.9 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 18.3 (Cq, **t-Bu**) -5.57 (2 CH<sub>3</sub>, **Me**).

$\text{IR v (film, cm}^{-1}\text{)}$  : 2954, 2857, 1777, 1747, 1716, 1471, 1388, 1228, 1073, 837, 722, 699.

$\text{HRMS (ESI)}$  : Calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{NO}_9\text{SiNa [M+Na]}^+$  : 726.3074. Found : 726.30781.

**(3-hydroxypropyl) 4-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside 28**



To a solution of **27** (310 mg, 0.44 mmol) in MeOH (10 mL) was added dropwise at 0 °C HCl solution in methanol (1.25M, 700  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol, 2 equiv.). The reaction was stirred for 15 min at 0 °C. The mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) and then washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL). The organic phase is separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  30 mL). The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 7:3 to 4:6) to give **28** (150 mg, **58 %**) as an amorphous white solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 74.0 (c 0.2 MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.68-7.61 (m, 4H, **H Phth**), 7.29-7.20 (m, 5H, **H Ar**), 6.94-6.84 (m, 5H, **H Ar**), 5.09 (d,  $J =$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.03 (dd, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.55- 4.53 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**),

4.50- 4.44 (AB system, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.35 (dd, 1H, **H<sub>5</sub>**), 4.27- 4.23 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.20-4.13 (dd, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.87-3.80 (m, 1H, **H<sub>9</sub>**), 3.75-3.65 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.59-3.50 (m, 4H, **H<sub>6</sub>**, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>7</sub>**), 3.47-3.40 (m, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 1.88 (s, 3H, **OAc**), 1.63-1.58 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**).

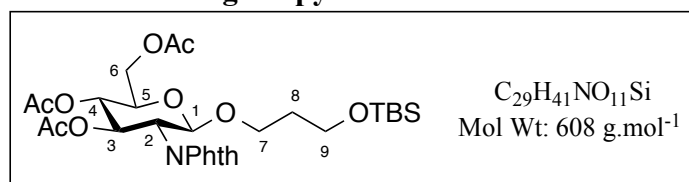
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 169.6 (Cq, **OAc**), 137.7 (Cq, **NPhth**), 137.6 (Cq, **NPhth**), 133.9 (CH, **NPhth**), 131.5 (Cq, **Ar**), 129.8 (Cq, **Ar**), 128.4 (CH, **Ar**), 128.2 (CH, **Ar**), 127.9 (CH, **Ar**), 127.8 (CH, **Ar**), 127.4 (CH, **Ar**), 123.4 (CH, **NPhth**), 98.4 (CH, **C<sub>1</sub>**), 77.0 (CH, **C<sub>5</sub>**), 73.9 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.6 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 73.4 (CH, **C<sub>4</sub>**), 72.5 (CH, **C<sub>3</sub>**), 69.6 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 67.1 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>9</sub>**), 59.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>7</sub>**), 55.4 (CH, **C<sub>2</sub>**), 32.1 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>8</sub>**), 20.9 (CH<sub>3</sub>, **Ac**).

δ (NCO) was missing.

IR v (film, cm<sup>-1</sup>) : 2901, 1775, 1747, 1713, 1455, 1389, 1229, 1067, 908, 723, 700.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 612.2210. Found : 612.2213.

**(3-((tert-butyldimethylsilyloxy)propyl) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 29**



**21** (100 mg, 0.17 mmol) and **41** (65.7 mg, 0.34 mmol, 2 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) were stirred with molecular sieves 4Å at room temperature for 10 min. The reaction mixture was cooled to - 78 °C and BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (22 μL, 0.09 mmol, 0.5 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred for 2 h at this temperature and warmed slowly to room temperature during a period of 4 h and neutralized with triethylamine (100 μL). The mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and molecular sieves were filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 6:4) to give **29** (104 mg, **quant.**) as an amorphous beige solid.

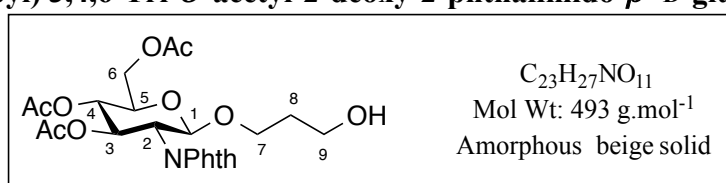
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.83-7.80 (m, 2H, **H Phth**), 7.71-7.69 (m, 2H, **H Phth**), 5.75 (dd, *J*<sub>3-4</sub> = 9.2 Hz, *J*<sub>3-2</sub> = 10.7 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.32 (d, *J*<sub>1-2</sub> = 8.5 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.13 (dd, *J*<sub>4-3</sub> = 9.2 Hz, *J*<sub>4-5</sub> = 10.7 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.32-4.23 (m, 2H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 4.13 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 12.3 Hz, 1H, **H<sub>6'</sub>**), 3.90-3.80 (m, 2H, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>5</sub>**), 3.55-3.48 (m, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 3.43-3.38 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 2.07 (s, 3H, **Ac**), 1.99 (s, 3H, **Ac**), 1.82 (s, 3H, **Ac**), 1.63-1.55 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**), 0.74 (s, 9H, **tBu**), -0.15, -0.18 (s, 6H, **2CH<sub>3</sub>**).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 170.9 (Cq, OAc), 170.4 (Cq, OAc), 169.7 (Cq, OAc), 134.5 (2CH, NPhth), 131.5 (Cq, NPhth), 128.5 (Cq, NPhth), 123.8 (2CH, NPhth), 98.2 (CH, C<sub>1</sub>), 72.0 (CH, C<sub>5</sub>), 71.0 (CH, C<sub>3</sub>), 69.3 (CH, C<sub>4</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 54.9 (CH, C<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>, *t*Bu), 20.9 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.8 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.6 (CH<sub>3</sub>, Ac), 18.4 (Cq, *t*-Bu), -5.31, -5.40 (2CH<sub>3</sub>)

$\delta$  (NCO) was missing.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_{11}\text{Na}$  Si  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 630.2347. Found : 630.2343.

**(3-hydroxypropyl) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside 30**



Compound **30** (48 mg, yield = **59 %**) was synthesized according to the procedure described above, but with 0.16 mmol of **27**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 38.4 (*c* 0.6 in MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.84-7.7.82 (m, 2H, H Phth), 7.73-7.70 (m, 2H, H Phth), 5.75 (dd, *J* = Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.36 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 5.16-5.10 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.32-4.16 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>), 3.96-3.90 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.89-3.82 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.66-3.58 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.54-3.48 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.83 (s, 3H, OAc), 1.69-1.63 (m, 3H, H<sub>8</sub>, OH).

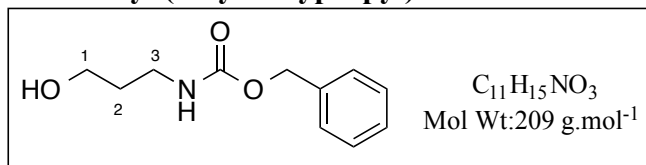
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 170.7 (Cq, OAc), 170.2 (Cq, OAc), 169.5 (Cq, OAc), 134.4 (2CH, NPhth), 131.4 (2Cq, NPhth), 123.6 (2CH, NPhth), 98.3 (CH, C<sub>1</sub>), 72.0 (CH, C<sub>5</sub>), 70.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69.0 (CH, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 54.6 (CH, C<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.6 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.4 (CH<sub>3</sub>, Ac).

IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2950, 2887, 1777, 1745, 1715, 1429, 1387, 1367, 1225, 1171, 1033, 904, 723.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 516.1482. Found : 516.1474.



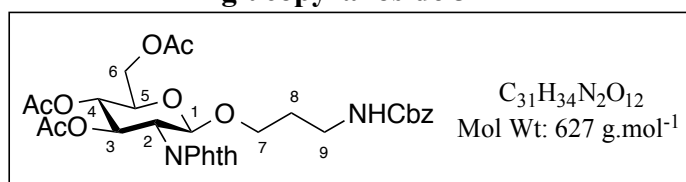
**Benzyl (3-hydroxypropyl)carbamate 42**



3-amino-propan-1-ol (200 mg, 2.66 mmol) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) at 0 °C. Triethylamine (180  $\mu$ L, 1.33 mmol, 0.48 equiv.) and CbzCl (200  $\mu$ L, 1.33 mmol) were added slowly to the solution at 0 C° and warmed to room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature and diethyl ether (10 mL) and water (5 mL) were poured into the resulting solution. The organic phase was extracted with diethyl ether (3  $\times$  5 mL) and dried with  $Na_2SO_4$  to give **42** (280 mg, **50 %**) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.41-7.31 (m, 5H, **H Ar**), 5.13 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 5.01 (bs, 1H, **NH**), 3.71 (q,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 11.5$  Hz, 2H, **H<sub>1</sub>**), 3.39 (q,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 12.5$  Hz, 2H, **H<sub>3</sub>**), 2.44 (t,  $J = 5.4$  Hz, **OH**), 1.73 (quint.,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 18.0$  Hz, 2H, **H<sub>2</sub>**).

**(Benzyl (3-hydroxypropyl)carbamate) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phtalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside 31**



Compound **31** (78 mg, yield = **72 %**) was synthesized according to the procedure described above, but with 0.17 mmol of **21** and 0.34 mmol of **42**.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.81-7.79 (m, 2H, **H Phth**), 7.72-7.68 (m, 2H, **H Phth**), 7.34-7.28 (m, 5H, **H Ar**), 5.73 (dd,  $J_{3-4} = 9.2$  Hz,  $J_{3-2} = 10.7$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.36 (d,  $J_{1-2} = 8.3$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.13 (dd,  $J_{4-3} = 9.3$  Hz,  $J_{4-5} = 10.2$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.99 (bs, 1H, **NH**), 4.32-4.24 (m, 1H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 4.17 (dd,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 12.5$  Hz, 1H, **H<sub>6'</sub>**), 3.87-3.80 (m, 2H, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>5</sub>**), 3.57-3.50 (m, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 3.14-3.05 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**), 2.05 (s, 3H, **Ac**), 2.01 (s, 3H, **Ac**), 1.83 (s, 3H, **Ac**), 1.68-1.60 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 170.7 (Cq, **OAc**), 170.1 (Cq, **OAc**), 169.5 (Cq, **OAc**), 156.3

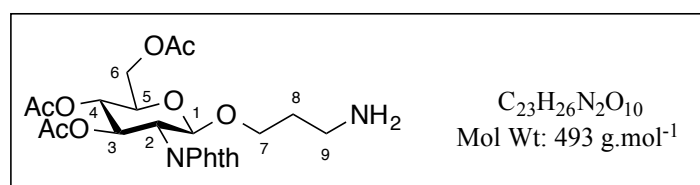
(CH<sub>2</sub>, **NHCbz**), 136.6 (C<sub>q</sub>, **NHCbz**), 134.4 (2CH, **NPhth**), 131.3 (2C<sub>q</sub>, **NPhth**), 128.5 (2CH, **NHCbz**), 128.0 (2CH, **NHCbz**), 123.7 (2CH, **NPhth**), 98.1 (CH, C<sub>1</sub>), 72.0 (CH, C<sub>5</sub>), 70.8 (CH, C<sub>3</sub>), 69.0 (CH, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>, **NHCbz**), 62.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 54.6 (CH, C<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 20.6 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 20.4 (CH<sub>3</sub>, **Ac**).

δ (**NCO**) was missing.

**IR v (film, cm<sup>-1</sup>) :**

**HRMS (ESI) :** Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 627.2190 Found : 627.2159.

### (3-aminopropyl) 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-*D*-glucopyranoside **32**



Compound **31** (70 mg, 0.11 mmol) was dissolved in absolute MeOH (ml). After the reaction vessel was repeatedly flushed with N<sub>2</sub> then evacuated (× 3), 10 % Pd/C (3.5 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv.) was carefully added. H<sub>2</sub> gas was bubbled through the stirring solution for 10 minutes, then the reaction was left under a positive pressure of H<sub>2</sub> (balloon) at room temperature for 16 h. The reaction was filtered through Celite, washing with MeOH (3 ml), and then the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 92:7:1) to furnish **32** as an amorphous beige solid (13 mg, **24 %**).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 11.70 (c 0.4 in MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.89-7.86 (m, 2H, **H Phth**), 7.78-7.74 (m, 2H, **H Phth**), 5.80 (dd, J = Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 5.37 (d, 1H, **H<sub>1</sub>**), 5.22-5.16 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.37-4.29 (m, 2H, **H<sub>6</sub>**), 4.18 (dd, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.94-3.85 (m, 2H, **H<sub>7</sub>**), 3.53-3.45 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.13 (s, 3H, **OAc**), 2.04 (s, 3H, **OAc**), 1.98 (bm, 4H, **NH<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>**), 1.88 (s, 3H, **OAc**), 1.66-1.58 (m, 2H, **H<sub>8</sub>**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.8 (C<sub>q</sub>, **OAc**), 170.2 (C<sub>q</sub>, **OAc**), 169.5 (C<sub>q</sub>, **OAc**), 134.3 (CH, **NPhth**), 131.4 (C<sub>q</sub>, **NPhth**), 123.6 (CH, **NPhth**), 98.3 (CH, C<sub>1</sub>), 71.9 (CH, C<sub>5</sub>), 70.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69.0 (CH, C<sub>4</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 54.6 (CH, C<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 20.5 (CH<sub>3</sub>, **Ac**).

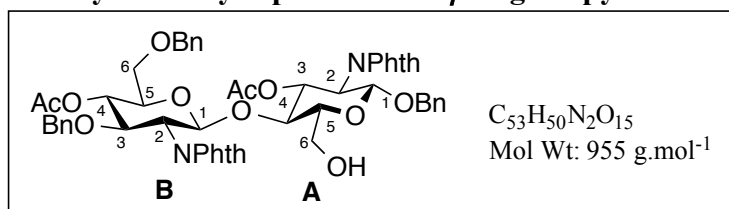
IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2928, 1751, 1717, 1387, 1226, 1040, 904, 721, 670.

HRMS (ESI) : Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10} [\text{M}+\text{H}]^+$  : 493.1822. Found : 493.1823.

### Procedure for the synthesis of disaccharide **35** and **36**

To a solution of donor **18** (62.0 mg, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) with molecular sieves 4Å, was added NIS (40.0 mg, 0.18 mmol, 2.0 equiv.) and the suspension was cooled to  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . TfOH (2.5  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol, 0.3 equiv) and acceptor **33** (25.0 mg, 0.06 mmol) in solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) were added successively. The reaction was stirred for 1 h at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  and warmed slowly to room temperature during a period of 2 h and neutralized with triethylamine (3 drops). The mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and molecular sieves were filtered. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **35** (9 mg, 17 %) as an amorphous beige solid and **36** (35 mg, 61 %) as an amorphous beige solid.

### Benzyl *O*-(4-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1- $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- $\beta$ -D-glucopyranoside **35**



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : - 97.2 ( $c$  0.3 in MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.70-7.61 (m, 8H, **H Phth**), 7.28-7.22 (m, 5H, **H Ar**), 7.02-6.93 (m, 5H, **H Ar**), 6.88-6.83 (m, 5H, **H Ar**), 5.61 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $J = 10.4\text{ Hz}$ , **H<sub>3A</sub>**), 5.23 (2d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , **H<sub>1A</sub>**, **H<sub>1B</sub>**), 5.09 (t, 1H, **H<sub>3B</sub>**), 4.63 (d,  $J = 12.1\text{ Hz}$ , 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.48 (d,  $J = 12.1\text{ Hz}$ , 1H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.42-4.38 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.35-4.19 (m, 3H, **CH<sub>2</sub>Ph**, **H<sub>5B</sub>**), 4.31-4.04 (m, 2H, **H<sub>2A</sub>**, **H<sub>2B</sub>**), 3.89-3.83 (m, 1H, **H<sub>4A</sub>**), 3.65-3.57 (m, 1H, **H<sub>4B</sub>**), 3.55-3.44 (m, 3H, **H<sub>6A</sub>**, **H<sub>6B</sub>**), 3.38-3.34 (m, 1H, **H<sub>5A</sub>**), 3.30-3.25 (m, 1H, **H<sub>6'A</sub>**), 1.81 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.76 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**).

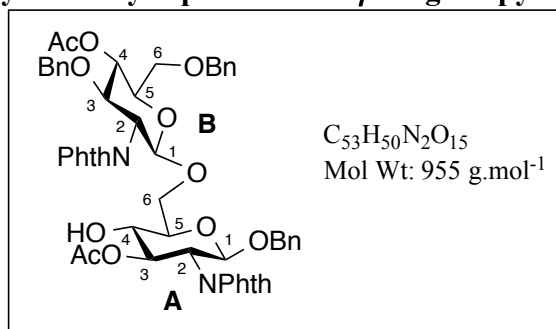
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 170.0 (Cq, COMe), 169.5 (Cq, COMe), 167.6 (4 Cq, NCO), 137.7 (Cq, Ar), 137.5 (Cq, Ar), 137.0 (Cq, Ar), 134.0 (2 CH, NPhth), 133.9 (2 CH, NPhth), 131.6 (4 Cq, NPhth), 123.4 (4 CH, NPhth), 128.4 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.1 (CH,

Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (2 CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 97.7 (CH, C<sub>1A</sub>), 97.4 (CH, C<sub>1B</sub>), 76.6 (CH, C<sub>5B</sub>), 74.7 (2 CH, C<sub>5A</sub>, C<sub>4A</sub>), 73.7 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 73.0 (CH, C<sub>4B</sub>), 72.5 (CH, C<sub>3B</sub>), 71.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 71.1 (CH, C<sub>3A</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6B</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6A</sub>), 55.7 (CH, C<sub>2A</sub>), 55.1 (CH, C<sub>2B</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.6 (CH<sub>3</sub>, Ac).

IR v (film, cm<sup>-1</sup>) : 2923, 1775, 1748, 1709, 1468, 1455, 1385, 1226, 1039, 896, 873, 739, 719, 697.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>53</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 977.3109. Found : 977.3135.

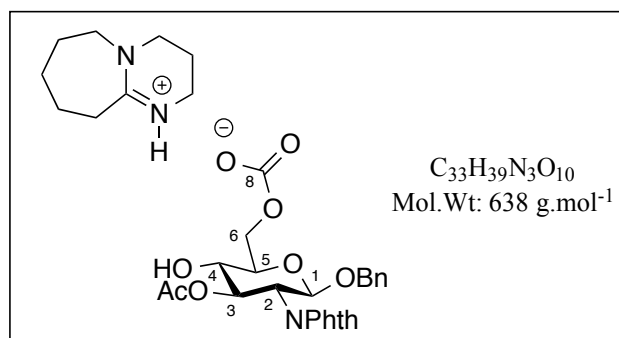
**Benzyl O-(4-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1->6)-3-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 34**



[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 180.5 (c 0.5 in MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.73-7.58 (m, 8H, H Phth), 7.39-7.29 (m, 6H, H Ar), 7.10-6.90 (m, 9H, H Ar), 5.58 (dd, J = 9.8 Hz, H<sub>3A</sub>), 5.27-5.06 (m, 3H, H<sub>1A</sub>, H<sub>1B</sub>, H<sub>3B</sub>), 4.63-4.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50-4.30 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>Ph), 4.21-4.03 (m, 4H, H<sub>5B</sub>, H<sub>2A</sub>, H<sub>2B</sub>, H<sub>4A</sub>), 3.70-3.65 (m, 3H, H<sub>4B</sub>, H<sub>6B</sub>), 3.61-3.54 (m, 1H, H<sub>6'A</sub>), 3.49-3.44 (m, 1H, H<sub>6A</sub>), 3.33-3.27 (m, 1H, H<sub>5A</sub>), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub> OAc), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub> OAc).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.0 (Cq, COMe), 169.7 (Cq, COMe), 167.4 (Cq, NCO), 138.1 (Cq, Ar), 137.8 (Cq, Ar), 137.0 (Cq, Ar), 134.0 (CH, NPhth), 133.6 (CH, NPhth), 131.8 (Cq, NPhth), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.6 (2 CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 123.3 (CH, NPhth), 98.3 (CH, C<sub>1A</sub>), 97.4 (CH, C<sub>1B</sub>), 75.4 (CH, C<sub>5B</sub>), 74.0 (2 CH, C<sub>5A</sub>, C<sub>4A</sub>), 73.7 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (CH, C<sub>4B</sub>), 72.6 (CH, C<sub>3B</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 70.4 (CH, C<sub>3A</sub>), 69.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6B</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6A</sub>), 55.5 (CH, C<sub>2A</sub>), 55.4 (CH, C<sub>2B</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.5 (CH<sub>3</sub>, Ac).

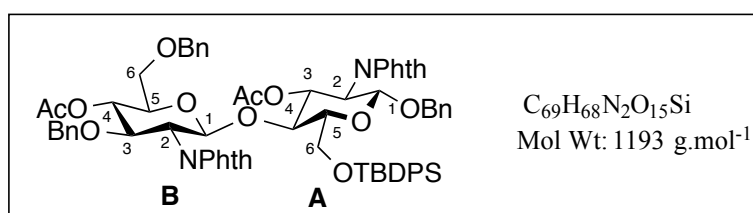


To the solution of monosaccharide **33** (25.0 mg, 0.06 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (600  $\mu$ L) was added DBU (8.62 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.). The solution was bubbled under  $CO_2$  atmosphere for 15 min to give expected ionic liquid **34** quantitatively.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 177.2 (Cq, COMe), 168.1 (Cq, iminium), 165.6 (Cq, C<sub>8</sub>), 137.4 (2Cq, Phth), 133.8 (2CH, Phth), 131.9 (Cq, Ar), 128.1 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 123.1 (2CH, Phth), 97.5 (CH, C<sub>1</sub>), 74.2 (CH, C<sub>5</sub>), 71.9 (CH, C<sub>3</sub>), 71.4 (CH, C<sub>4</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 64.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 56.6 (CH, C<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>, Ac).

To a solution of donor **18** (58.9 mg, 0.08 mmol, 1.5 equiv.) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) with molecular sieves 4Å, was added NIS (38.2 mg, 0.17 mmol, 2.0 equiv.) and the suspension was cooled to 0 °C. TfOH (2.5  $\mu$ L, 0.02 mmol, 0.3 equiv) and acceptor **34** (36.0 mg, 0.06 mmol) in solution in  $CH_2Cl_2$  (700  $\mu$ L) were added successively. The reaction was warmed slowly to room temperature during a period of 3 h and neutralized with triethylamine (3 drops). The mixture was diluted in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) and molecular sieves were filtered. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of  $Na_2S_2O_3$  (5 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give **35** (14.6 mg, 27 %) as an amorphous beige solid

**Benzyl O-(4-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1->4)-3-O-acetyl-6-O-(tert-butyl diphenylsilyl)-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside 39**



**38** (26.0 mg, 0.04 mmol) and **18** (45.0 mg, 0.07 mmol, 1.7 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) were stirred with molecular sieves 4Å at room temperature for 1 h. NIS (39.0 mg, 0.17 mmol, 2.5 equiv.) was then added to this solution and the suspension was cooled to - 30 °C. After addition of TfOH (2 μL, 0.02 mmol, 0.3 equiv), the reaction was stirred for 3 h 30 and neutralized with triethylamine (3 drops). The mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and molecular sieves were filtered and the filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 7:3) to give **39** (36 mg, **78 %**) as an amorphous white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.80-7.70 (m, 5H, **H Phth**), 7.71-7.64 (m, 3H, **H Phth**), 7.60 (br m, 3H, **H Ar**), 7.44-7.41 (m, 3H, **H Ar**), 7.37-7.27 (m, 8H, **H Ar**), 7.10-7.00 (m, 4H, **H Ar**), 6.96-6.89 (m, 7H, **H Ar**), 5.67 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 10.4 Hz, **H<sub>3A</sub>**), 5.43 (d, *J* = 8.3 Hz, **H<sub>1A</sub>**), 5.20-5.14 (m, **H<sub>1B</sub>**, **H<sub>3B</sub>**), 4.66-4.56 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.52-4.48 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.44-4.37 (m, 1H, **H<sub>5B</sub>**), 4.31-4.18 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>Ph**, **H<sub>2B</sub>**, **H<sub>4B</sub>**), 4.12 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 10.9 Hz, **H<sub>2A</sub>**), 3.79-3.73 (m, 1H, **H<sub>6A</sub>**), 3.68-3.58 (m, 3H, **H<sub>6'A</sub>**, **H<sub>6B</sub>**, **H<sub>4A</sub>**), 3.57-3.51 (m, 1H, **H<sub>6B'</sub>**), 3.38-3.33 (m, 1H, **H<sub>5A</sub>**), 1.87 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.82 (s, 3H, **CH<sub>3</sub> OAc**), 1.04 (s, 9H, ***t*-Bu**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.1 (Cq, COMe), 169.6 (Cq, COMe), 167.7 (4 Cq, NCO), 137.8-123.4 (33 CH + 9 Cq, Ar), 96.7 (CH, **C<sub>1A</sub>**), 96.6 (CH, **C<sub>1B</sub>**), 76.5 (CH, **C<sub>5B</sub>**), 75.1 (CH, **C<sub>5A</sub>**), 73.7 (CH, **C<sub>4B</sub>**), 73.5 (CH, **C<sub>4A</sub>**), 73.0 (2 CH<sub>2</sub>, 2 **CH<sub>2</sub>Ph**), 72.3 (CH, **C<sub>3B</sub>**), 70.8 (CH, **C<sub>3A</sub>**), 70.2 (CH<sub>2</sub>, **CH<sub>2</sub>Ph**), 69.3 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6B</sub>**), 62.2 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6A</sub>**), 55.8 (CH, **C<sub>2A</sub>**), 55.1 (CH, **C<sub>2B</sub>**), 27.0 (CH<sub>3</sub>, ***t*Bu**), 20.9 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **Ac**), 19.4 (Cq, ***t*Bu**).

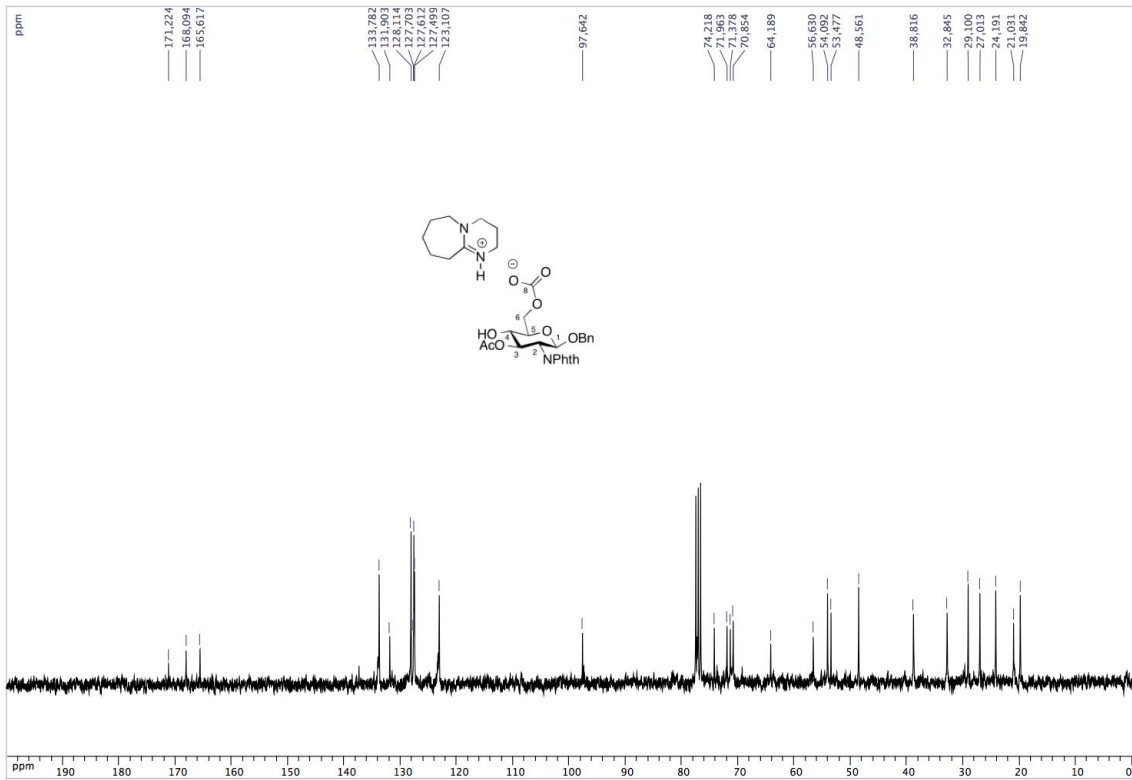
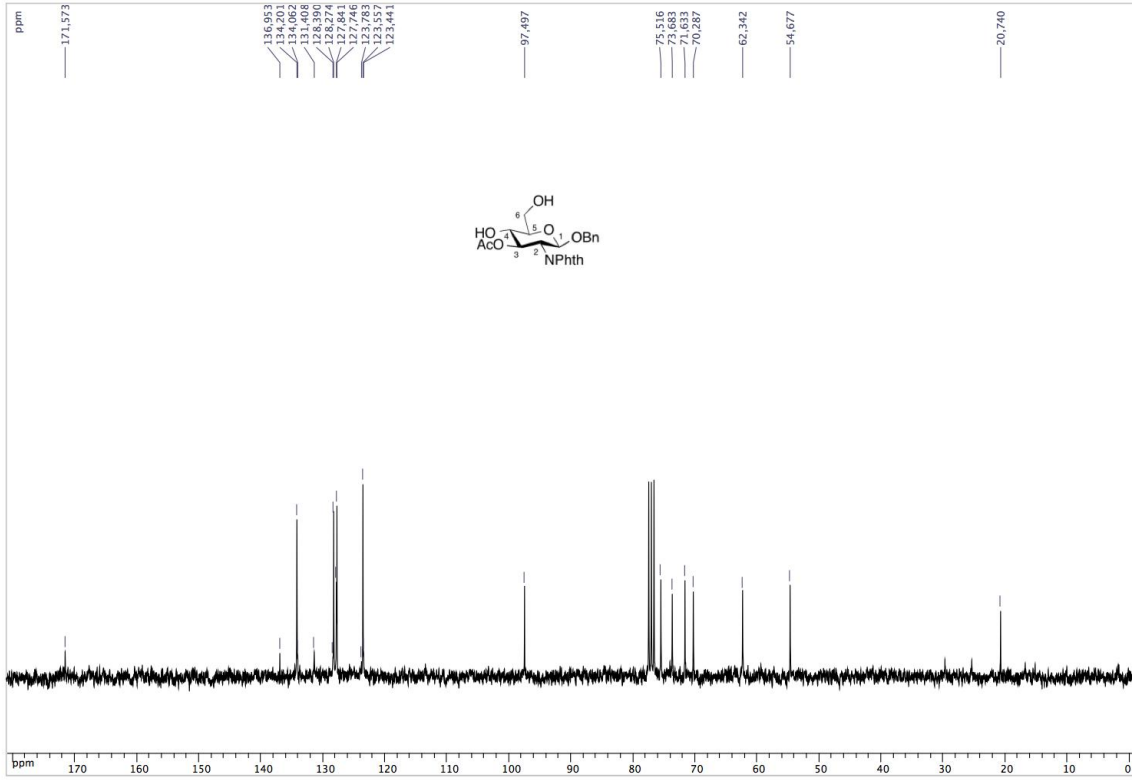
IR ν (film, cm<sup>-1</sup>) : 2925, 1778, 1749, 1717, 1456, 1387, 1228, 1076, 1046, 909, 722.

HRMS (ESI) : Calcd for C<sub>69</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 1215.4287. Found : 1215.4346.

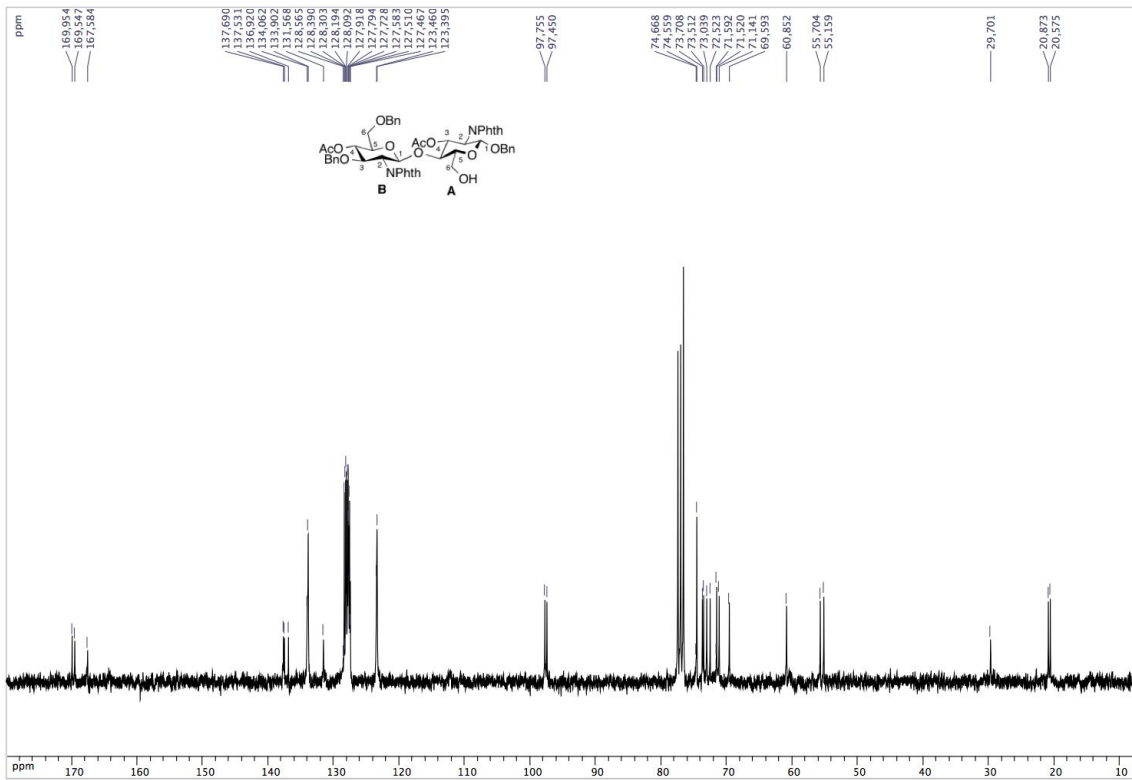
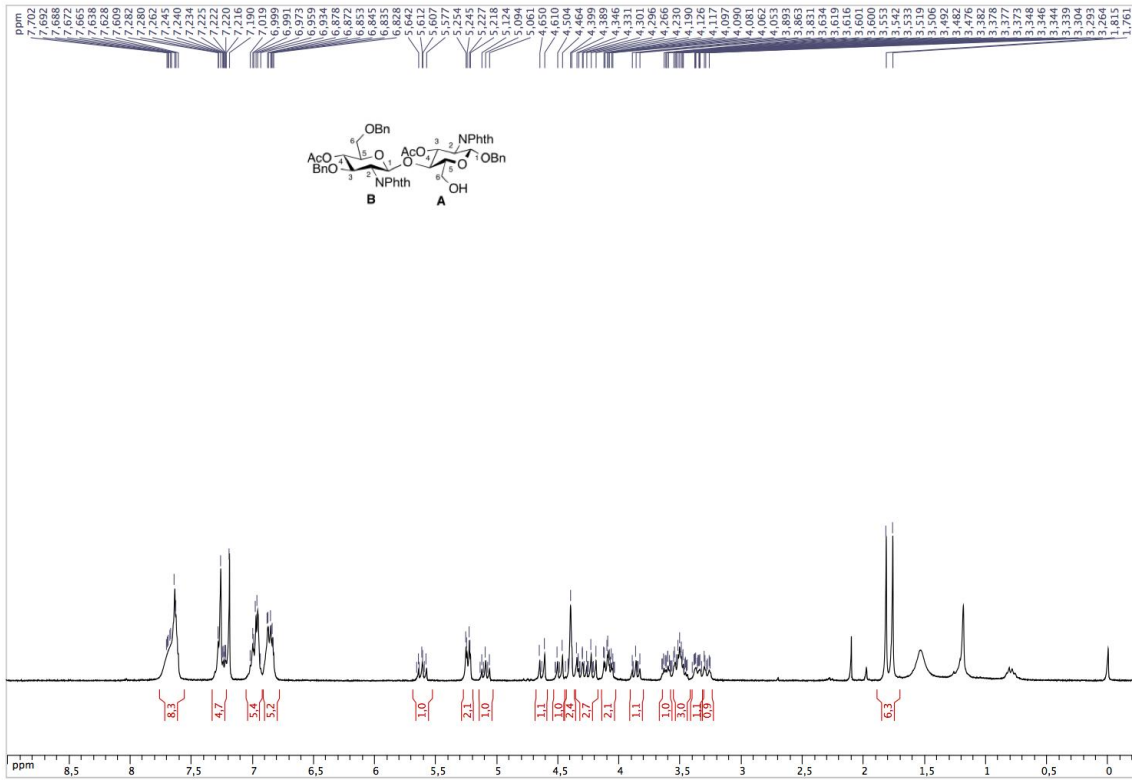
#### Procedure for the deprotection of **39**

**39** (36.0 mg, 0.03 mmol) and NH<sub>4</sub>F (300 μL, 0.15 mmol, 0.5 M in methanol, 5 equiv.) in were stirred at 70 °C for 12 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1 to 1:1) to give the disaccharide **35** (8.70 mg, **30 %**) as an amorphous white solid.

*-NMR spectra: Part 1, chapter 3-*



-NMR spectra: Part 1, chapter 3-



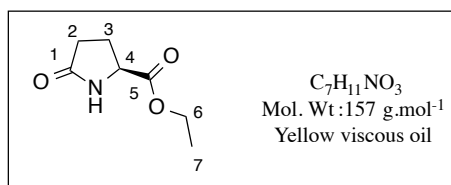




**Experimental section: Part 2**



### Ethyl (S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **58**



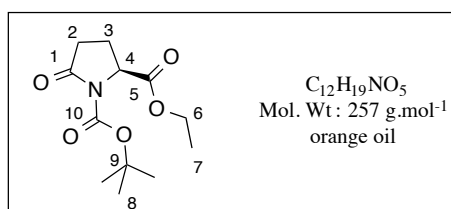
To a suspension of L-pyrroglutamic acid (30 g, 232 mmol) in ethanol (100 mL) were added dropwise at 0 °C thionylchloride (279 mmol, 20 mL, 1.2 equiv.). The stirred mixture was allowed to warm up slowly to room temperature (19 h) to form a clear solution. After evaporating the solvent under reduce pressure, the residue was dissolved in EtOAc (500 mL) and the solution was stirred over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The mixture was filtered and dried with MgSO<sub>4</sub> to give the ester (33.2 g, **91 %**).

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.77-3.59 (m, 3H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>), 2.00-1.77 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.73-1.60 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>); 0,78 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.9 (C<sub>q</sub>, **C**<sub>1</sub>), 171.5 (C<sub>q</sub>, **C**<sub>5</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 55.7 (CH, **C**<sub>4</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>173</sup>

### 1-(tert-butyl) 2-ethyl (S)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **59**



To a solution of ester **58** (15 g, 97.6 mmol) in acetonitrile (200 mL) were added at 0 °C sequentially DMAP (1.20 g, 9.76 mmol, 0.1 equiv.) and Boc<sub>2</sub>O (23.4 g, 107 mmol, 1.1 equiv.). After stirring at room temperature for 16 hours (yellow-orange solution) all volatils were removed in vacuo. The residue was dissolved in diethyl ether (100 mL). The organic

<sup>173</sup> J. Zaminer, C. Brockmann, P. Huy, R. Opitz, C. Reuter, M. Beyermann, C. Freund, M. Müller, H. Oschkinat, R. Kühne, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7111-7115.

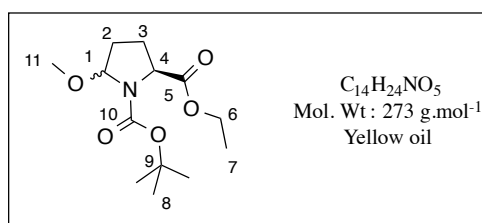
phase was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 × 20 mL), brine (20 mL) and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed in vacuo to give an orange oil that solidified on standing (22.8 g, **91 %**).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.51 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.50 -2.40 (m, 4H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.5 (Cq, **C**<sub>1</sub>), 172.1 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 146.7 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 85.1 (Cq, **C**<sub>9</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 55.6 (CH, **C**<sub>4</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>174</sup>

### 1-(*tert*-butyl) 2-ethyl (2*S*)-5-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate **61**



To a solution of **59** (4.2 g, 16 mmol) in dry THF (50 mL) was added dropwise LiEt<sub>3</sub>BH solution (19.5 mL, 19.5 mmol, 1.2 equiv., 1 M in THF) at -78 °C under Ar. After the mixture was stirred for 2 h at this temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL), and the mixture was allowed to stand until the temperature reached 0°C. 100 drops of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33 %) were added by syringe, and the mixture was stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in MeOH (50 mL), and *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O (330 mg, 1.7 mmol, 0.1 equiv.) was added. The solution was stirred overnight. Then, *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O (350 g, 1.8 mmol, 0.1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 4 h. After the completion, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (15 mL). MeOH was removed, then, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. The

<sup>174</sup> J. Dong, Y. Gong, J. Liu, X. Chen, X. Wen, H. Sun, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1383-1393.

*-Experimental Section: Part 2-*

crude hemiaminal ether **61** (4.36 g, **100 %**) was used in the following step without any further purification.

$[\alpha]_D^{20} = -48.9$  ( $c = 0.62$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

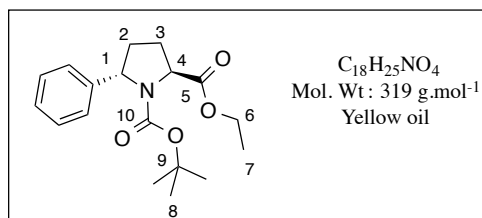
$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of isomers): 5.30-5.15 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.35-4.12 (m, 3H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>), 3.45-3.37 (m, 3H, **H**<sub>11</sub>), 2.50-2.28 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.21-1.78 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.50-1.43 (m, 9H, **H**<sub>8</sub>), 1.28 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers): 172.0, 171.6 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 153.5, 153.2 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 88.7, 87.8 (CH, **C**<sub>1</sub>), 79.6 (Cq, **C**<sub>9</sub>), 60.2, 60.1 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>6</sub>), 58.8 (CH, **C**<sub>4</sub>), 55.2, 54.4 (CH, **C**<sub>11</sub>), 32.3, 31.7 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>2</sub>), 29.6, 30.5 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>3</sub>), 27.5, 27.7 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>8</sub>), 13.6, 13.7 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>7</sub>).

$\text{IR v}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2980, 1747, 1708, 1445, 1337, 1188, 1086.

$\text{HRMS (ESI)}$ : Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.1468. Found : 296.1472.

**1-(*tert*-butyl) 2-ethyl (2*S*,5*S*)-5-phenylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate **62****



To a suspension of  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (6.6 g, 32 mmol, 4.3 equiv.) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL), at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar, was added dropwise  $\text{PhMgBr}$  solution (32 mL, 32 mmol, 4.3 equiv., 1M in THF). After stirring for 1h at  $-40^\circ\text{C}$ , the mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ , and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (32 mmol) was added. The mixture was stirred for a further 30 min. Then, the hemiaminal ether **61** (2.05 g, 7.5 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) was added, the reaction mixture was stirred for 2h at  $-78^\circ\text{C}$  and allowed to reach slowly  $0^\circ\text{C}$  over 2h. After stirring for 30 min at  $0^\circ\text{C}$ , the reaction was quenched with a mixture of an aqueous solution  $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$  (1:1) (50 mL). The reaction mixture was stirred overnight until the solution reach to deep blue color. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate ( $3 \times 50$  mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to give a pure product (1.53 g, **64 %**).

*-Experimental Section: Part 2-*

$[\alpha]_D^{20} = -89.2$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

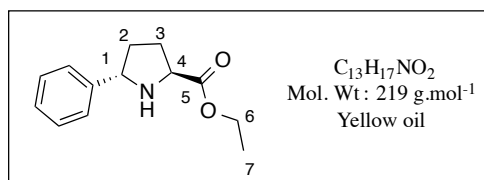
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers) : 7.33-7.14 (m, 5H, **Ar**), 5.21, 5.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.63, 4.52 (dd,  $J = 1.9$ ,  $J = 8.9$  Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.32-4.14 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.54-2.22 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.98-1.74 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.20, 1.42 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 1.35-1.26 (m, 3H, **H**<sub>7</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers) : 173.1, 172.8 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 154.5, 153.7 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 144.6, 143.5 (Cq, **Ar**), 128.5, 128.3, 126.9, 126.8, 125.4, 125.3 (CH, **Ar**), 80.3, 80.1 (CH, **C**<sub>9</sub>), 61.8, 61.3 (CH, **C**<sub>1</sub>), 61.2, 61.1 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>6</sub>), 60.4, 60.1 (CH, **C**<sub>4</sub>), 33.6, 32.6 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>2</sub>), 28.4, 28.1 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>8</sub>), 28.2, 27.3 ( $\text{CH}_2$ , **C**<sub>3</sub>), 14.4, 14.3 ( $\text{CH}_3$ , **C**<sub>7</sub>).

$\text{IR v}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3029, 2978, 1747, 1694, 1393, 1188.

$\text{HRMS (ESI)}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for : 342.1676. Found : 342.1696.

**Ethyl (2*S*,5*S*)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate **63****



To a solution of ester **62** (36 mg, 0.11 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) at 0 °C was added dropwise trifluoroacetic acid (85 mL, 1.14 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0°C and allowed to warm to room temperature until all starting material was consumed. The solution was then concentrated under reduced pressure and dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). The solution was successively washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution ( $3 \times 8$  mL), water (8 mL), brine (8 mL). The organic extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was removed under reduced pressure to give product **63** (23.4 mg, **97** %) without any purification.

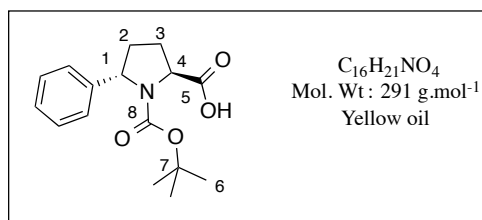
$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.14 (m, 5H, **Ar**), 4.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.63, 4.14 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, **H**<sub>6</sub>), 3.96 (dd,  $J = 5.9$ ,  $J = 8.6$  Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.59 (brs, 1H, **H-N**), 2.32-2.23 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.17-2.08 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.95-1.86 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 1.72-1.61 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.23 (t, 7.3 Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

*-Experimental Section: Part 2-*

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.1 (Cq,  $\text{C}_5$ ), 144.6 (Cq, Ar), 144.6, 128.5, 127.0, 126.6 (CH, Ar), 61.9 (CH,  $\text{C}_1$ ), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 59.8 (CH,  $\text{C}_4$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>154</sup>

**(2*S*,5*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid **64****



To a solution of **62** (1.3 g, 4.2 mmol) in a mixture of THF:H<sub>2</sub>O (62.5:25, 87.5 mL) at room temperature was added LiOH (0.2 g, 8.6 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred for overnight and monitored by TLC. THF was removed under reduced pressure and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). The aqueous layer was then acidified to pH 1 with HCl (1 M solution in water) and was extracted with dichloromethane (3 × 30 mL). The organic extracts were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired product (1.05 g, **86 %**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -123.6$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers) : 7.24-7.05 (m, 5H, Ar), 5.14, 4.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.61, 4.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.47-2.34 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.28-2.17 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.03-1.90 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.76-1.68 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.34, 1.11 (s, 9H,  $\text{H}_6$ ).

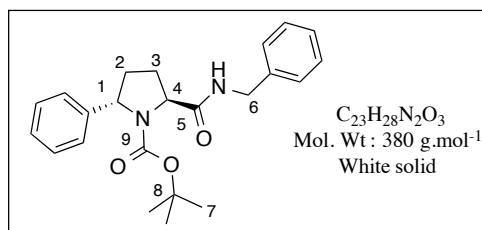
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers) : 178.7, 177.4 (Cq,  $\text{C}_5$ ), 155.0, 153.7 (Cq,  $\text{C}_8$ ), 144.2, 143.3 (Cq, Ar), 128.5, 128.4, 126.9, 126.8, 125.3 (CH, Ar), 80.7 (CH,  $\text{C}_7$ ), 61.9, 61.3 (CH,  $\text{C}_1$ ), 60.2, 59.9 (CH,  $\text{C}_4$ ), 33.6, 32.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 28.3, 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ).

IR v (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3503, 2982, 1716, 1664, 1382, 1164.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for : 314.1363. Found : 314.1354.



***tert*-butyl (2*S*,5*S*)-2-(benzylcarbamoyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate **65****



To a solution of acid **64** (1.0 g, 3.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) was added HBTU (1.3 g, 3.5 mmol, 1 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 5 min at room temperature. Then DIPEA (0.87 mL, 5.3 mmol, 1.5 equiv.) and benzylamine (0.38 mL, 3.5 mmol, 1 equiv.) were added. The mixture was stirred for 2.5 h until all starting material was consumed (TLC monitoring). The solution was washed with 1M HCl solution (3 × 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/cyclohexane: 2/8) to give pure product (1.08 g, **81** %).

$[\alpha]_D^{20} = -114.8$  ( $c = 0.14$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 118 °C

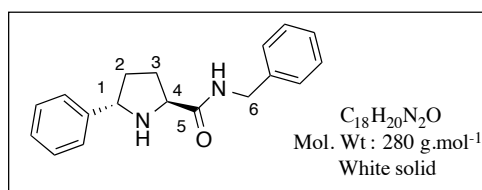
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (mixture of rotamers) : 7.37-7.09 (m, 5H, **Ar**), 5.16, 4.95 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.69-4.38 (m, 3H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>), 2.59-2.04 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.84-1.79 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.35, 1.14 (s, 9H, **H**<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (mixture of rotamers) : 172.6, 172.0 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 155.4, 153.8 (Cq, **C**<sub>9</sub>), 144.6, 142.9, 138.5, 138.2 (Cq, **Ar**), 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 125.3, 125.1 (CH, **Ar**), 81.1, 80.6 (Cq, **C**<sub>8</sub>), 62.5, 62.2 (CH, **C**<sub>1</sub>), 61.9, 61.1 (CH, **C**<sub>4</sub>), 43.8, 43.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 33.6, 32.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 28.3, 28.1 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>6</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>).

**IR v (film, cm<sup>-1</sup>):** 3329, 2976, 2929, 1661, 1391, 1165.

**HRMS (ESI):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for : 403.1992. Found : 403.1985.

**(2*S*,5*S*)-*N*-benzyl-5-phenylpyrrolidine-2-carboxamide **66****



*-Experimental Section: Part 2-*

To a solution of amide **65** (1.0 g, 2.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) at 0 °C was added dropwise trifluoroacetic acid (2 mL, 26.5 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0 °C and allowed to warm to room temperature until all starting material was consumed. Trifluoroacetic acid was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The solution was successively washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 × 15 mL), water (15 mL), brine (15 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (methanol/ethyl acetate:1/109) to give pure product (684 mg, **94 %**).

$[\alpha]_D^{20} = -94.1$  ( $c = 0.75$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 58 °C

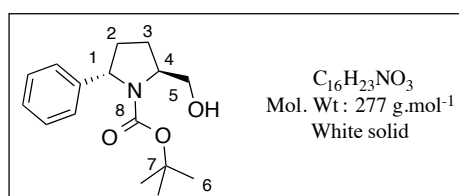
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 8.10 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, **H-N**), 7.39-7.28 (m, 10H, **Ar**), 4.49 (s, 1H, **H<sub>6</sub>**), 4.47 (s, 1H, **H<sub>6'</sub>**), 4.22 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.03 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 2.48-2.35 (m, 1H, **H<sub>2</sub>**), 2.29-2.16 (m, 2H, **H<sub>2</sub>**, **H-N**), 2.09-1.95 (m, 1H, **H<sub>3</sub>**), 1.80-1.66 (m, 1H, **H<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 174.8 (Cq, **C<sub>5</sub>**), 143.5, 138.6 (Cq, **Ar**), 128.4, 127.4, 127.1, 126.0 (CH, **Ar**), 62.8 (CH, **C<sub>1</sub>**), 60.9 (CH, **C<sub>4</sub>**), 42.7 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>6</sub>**), 34.8 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>2</sub>**), 30.5 (CH<sub>2</sub>, **C<sub>3</sub>**).

**IR v (film, cm<sup>-1</sup>):** 3328, 3027, 2930, 1652, 1519, 1454.

**HRMS (ESI):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for : 281.1648. Found : 281.1657

***tert*-butyl (2*S*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate **67****



To a solution of **62** (500 mg, 1.65 mmol) in dry THF (4 mL) at 0 °C under Ar was added dropwise LiEt<sub>3</sub>BH (5 mL, 5 mmol, 3 equiv., 1M in THF). The mixture was stirred for 3 h at this temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (5 mL) and 50 drops of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33 %) were added, and the mixture was stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced

*-Experimental Section: Part 2-*

pressure. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/cyclohexane : 25/75 to 50/50) to give the desire product (393 mg, **86 %**).

$[\alpha]_D^{20} = -92.2$  ( $c = 0.88$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Mp:** 67 °C

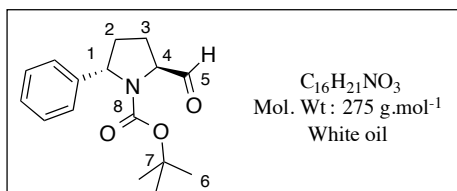
$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.10 (m, 10H, **Ar**), 4.88 (dd,  $J = 6.2$ ,  $J = 8.5$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.40-4.32 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 3.59-3.70 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.42-2.30 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **OH**), 2.20-2.09 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.78-1.61 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 1.13, 1.46 (m, 9H, **H**<sub>6</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156.7 (Cq, **C**<sub>8</sub>), 145.0 (Cq, **Ar**), 128.4, 126.8, 125.3 (CH, **Ar**), 80.4 (Cq, **C**<sub>7</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 63.2 (CH, **C**<sub>1</sub>), 61.4 (CH, **C**<sub>4</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>6</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>).

**IR v (film,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3416, 2966, 1690, 1671, 1452.

**HRMS (ESI):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for: 300.1570. Found : 300.1572.

***tert*-butyl (2*S*,5*S*)-2-formyl-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate **68****



To a cooled solution of oxalyl chloride (183 mL, 2.16 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) at -78 °C under Ar was added dropwise solution of dimethyl sulfoxide (307 mL, 4.32 mmol, 3 equiv.) in dichloromethane (2 mL). After stirring at -78 °C for 30 min, a solution of **67** (400 mg, 1.44 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 2 hour. The resulting mixture was treated with triethylamine (1.2 mL, 6 equiv.) and allowed to warm up to room temperature in 1h. Water (10 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL). The combined organic phase was washed with 1M HCl solution (25 mL), brine (25 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the good product (594 mg, **100 %**).

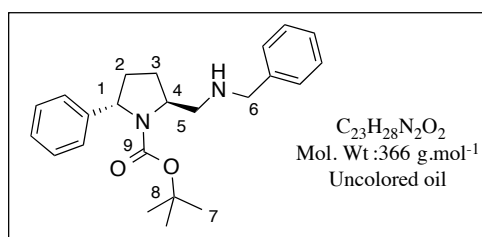
$[\alpha]_D^{20} = -77.8$  ( $c = 0.23$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers): 9.65, 9.62 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.33-7.07 (m, 5H, Ar), 5.17, 4.97 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.56-4.41 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.30-2.10 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.02-1.95 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.86-1.77 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.40, 1.17 (s, 9H,  $\text{H}_6$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers): 200.2, 200.1 (Cq,  $\text{C}_5$ ); 154.5, 153.3 (Cq,  $\text{C}_8$ ); 144.0, 142.8 (Cq, Ar); 128.6, 128.4, 127.0, 126.9, 125.4, 125.2 (CH, Ar); 80.8, 80.4 (Cq,  $\text{C}_7$ ); 66.0, 65.9 (CH,  $\text{C}_1$ ); 62.0, 61.5 (CH,  $\text{C}_4$ ); 34.0, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 28.3, 28.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ); 25.6, 24.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ).

IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3355, 2975, 1735, 1690, 1477, 1393, 1164.

***tert*-butyl (2*S*,5*S*)-2-((benzylamino)methyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate **69****



To a solution of aldehyde **68** (260 mg, 0.94 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at room temperature was added benzylamine (200 mL, 1.88 mmol, 2 equiv.) and anhydrous  $\text{MgSO}_4$  (1.0 g). After stirring overnight,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  was added under Ar to the solution and the reaction mixture was stirred for 2.5 h. A saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (3 mL) was added slowly. After stirring for 10 min, water (5 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (methanol/dichloromethane: 1/100 to 20/80) to give the desired product (237 mg, **69** %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.3$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers): 7.40-7.10 (m, 10H, Ar), 5.00, 4.84 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.31, 4.10 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.93, 3.88 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 3.09, 3.00 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.48, 2.32 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.25, 2.09 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.92, 1.67 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 1.41, 1.14 (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of rotamers): 154.6, 153.9 (Cq,  $\text{C}_9$ ), 145.4, 144.1, 140.5 (Cq, Ar), 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 127.0, 126.6, 125.3, 125.1

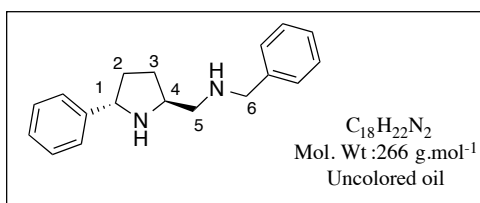
*-Experimental Section: Part 2-*

(CH, Ar), 79.7, 79.4 (CH, C<sub>8</sub>), 62.2, 61.4 (CH, C<sub>1</sub>), 58.4 (CH, C<sub>4</sub>), 54.1, 54.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52.1, 51.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 32.9, 32.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 28.5, 28.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.6, 26.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

**IR v (film, cm<sup>-1</sup>):** 3354, 2973, 1689, 1453, 1387, 1169, 1118.

**HRMS (ESI):** [M]<sup>+</sup> calculated for : 367.2380. Found 367.2385.

***N*-benzyl-1-((2*S*,5*S*)-5-phenylpyrrolidin-2-yl)methanamine **70****



Reduction with BH<sub>3</sub>-DMS

To a solution of amide **66** (75 mg, 0.27 mmol) in dry THF (1 mL) under Ar was added dropwise BH<sub>3</sub>-DMS solution (75 mL, 0.78 mmol, 3 equiv.) After stirring at 70 °C for 2 h, the DMS and THF were removed. MeOH (2 mL) was added slowly then the mixture was acidified by 1M HCl solution until pH < 3 and was stirred for 15 min. After addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution until pH > 9 at 0 °C, the residue was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 × 6 mL). After filtration and concentration under vacuum, the crude product was purified by column chromatography (methanol:dichloromethane : 8/92 to 30/70).

**Yield** = 42 %

Deprotection

To a solution of amine **69** (218 mg, 0.59 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C was added dropwise trifluoroacetic acid solution (0.44 mL, 5.95 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0°C and allowed to warm to room temperature until starting material was consumed (TLC monitoring) (6 h). The solution was concentrated under reduced pressure and the crude product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). The solution was successively washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 × 6 mL), water (6 mL), brine (6 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered the solvent was removed under reduced pressure to give product without any purification.

**Yield** = 91%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 90.3 (c = 0.58, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.45-7.06 (m, 10H, Ar), 4.25 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.83 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.72-2.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.22-2.05 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 1.83-1.70 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.56-1.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>).

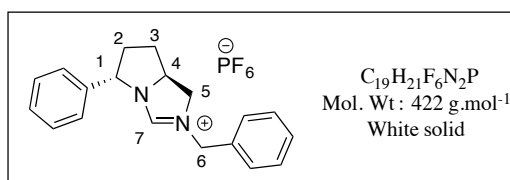
*-Experimental Section: Part 2-*

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143.4 (Cq, Ar), 139.3 (Cq, Ar), 135.4 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 61.7 (CH, C<sub>1</sub>), 57.9 (CH, C<sub>4</sub>), 53.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 3027, 2927, 1652, 1495, 1455.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for : 267.1856. Found 267.1852.

**(5*S*,7*aS*)-2-benzyl-5-phenyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-2-ium hexafluorophosphate(V) 71**



A mixture of diamine **70** (48 mg, 0.18 mmol),  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (29.5 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and trimethylorthoformate (98 mL, 0.90 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 105 °C for 5 min. After cooling to room temperature, trimethylorthoformate was evaporated under vacuum to give a pure product (76 mg, **100 %**).

$[\alpha]_D^{20} = -192.1$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ )

Mp: 136 °C

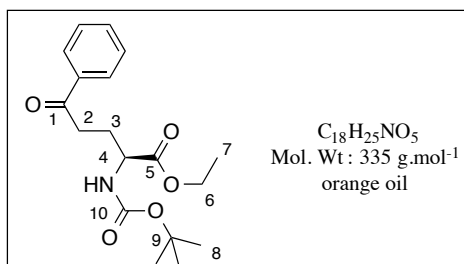
$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.81 (s, 1H, **H**<sub>7</sub>); 7.44-7.33 (m, 10H, Ar); 5.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>); 4.74 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>); 4.67-4.54 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>); 3.90 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.75-3.68 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>); 2.70-2.62 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>); 2.19-2.12 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>); 1.95-1.84 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>); 1.77-1.68 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 160.4 (CH, C<sub>7</sub>); 141.2, 133.3 (Cq, Ar); 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 125.9 (CH, Ar); 63.9 (CH, C<sub>1</sub>); 60.8 (CH, C<sub>4</sub>); 52.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 51.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 35.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 31.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

IR  $\nu$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3449, 1648, 1491, 1310, 1243, 1070.

HRMS (ESI):  $[\text{M}]^+$  calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$ : 277.1699. Found 277.1722.

**Ethyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxo-5-phenylpentanoate 72**



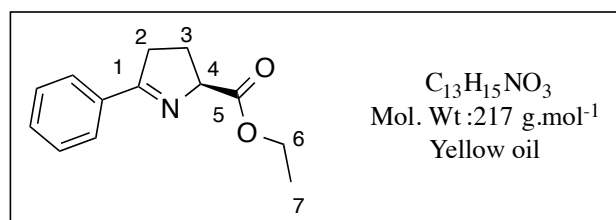
The lactame **59** (5 g, 19.4 mmol) was dissolved in dry THF (30 mL). To this solution was added PhMgBr (53 mL, 21.4 mmol, 1.1 equiv., 0.4 M solution in THF) at -40 °C under argon atmosphere. After 1 h at -40 °C and 1 h à 0 °C, the reaction was quenched with HOAc / MeOH (1:1) and the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (60 mL). The organic layers were washed with water (3 × 20 mL) and brine (40 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated leading to crude product (5.2 g, **80 %**) which was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.93-7.90 (m, 2H, **Ar**), 7.56-7.39 (m, 3H, **Ar**), 5.19 (br s, 1H, **NH**), 4.37-4.26 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H**<sub>6</sub>), 3.12-3.01 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.35-2.21 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.12-2.00 (m, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 1.38 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 198.9 (Cq, **C**<sub>1</sub>); 172.4 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 155.5 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 136.7 (Cq, **Ar**), 133.1 (CH, **Ar**), 128.6 (CH, **Ar**), 128.0 (CH, **Ar**), 79.8 (Cq, **C**<sub>9</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 53.2 (CH, **C**<sub>4</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>175</sup>

**Ethyl (S)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate 73**



**72** (5.2 g, 15.5 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and trifluoroacetic acid (155 mmol, 11.5 mL, 10 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 3 hours at the same temperature. After evaporation in vacuo, the residue was taken off with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), washed with 10 % NaHCO<sub>3</sub> solution (3 × 10 mL), H<sub>2</sub>O and brine (20 mL) and dried over

<sup>175</sup> A. Momotake, H. Togo, M. Yokoyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1999**, 1193-1200.

*-Experimental Section: Part 2-*

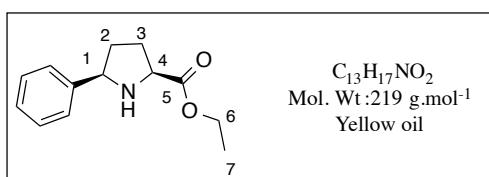
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the compound was isolated (2.79 g, **83 %**) and used without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91-7.88 (m, 2H, Ar), 7.47 -7.38 (m, 3H, Ar), 4.95-4.88 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.17-2.95 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.40-2.20 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.1 (Cq, C<sub>1</sub>), 173.0 (Cq, C<sub>5</sub>), 133.8 (Cq, Ar), 130.9 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 74.6 (CH, C<sub>4</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>176</sup>

**Ethyl (2*S*,5*R*)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate 74**



The imine **73** (1.5 g, 6.44 mmol) was dissolved in ethanol (20 mL). To this solution was added PtO<sub>2</sub> (3 mg /mmol **73**). The reaction flask was filled with H<sub>2</sub> (30 bar) in a "Parr apparatus" and the reaction was stirred 2 h. The catalyst was filtered over celite and the solution was evaporated to give the desire product (1.28 g, **91 %**).

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49-7.25 (m, 5H, Ar), 4.30-4.19 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>6</sub>), 3.99-3.93 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.32-2.10 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 1.79-1.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

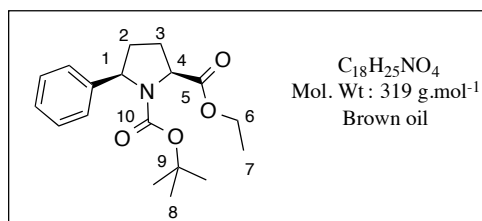
<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.0 (Cq, C<sub>5</sub>), 143.0 (Cq, Ar), 128.6 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 126.8 (CH, Ar), 63.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 61.1 (CH, C<sub>1</sub>), 60.1 (CH, C<sub>4</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>3</sup>

<sup>176</sup> D. S. Black, G. L. Edwards, R. H. Evans, P. A. Keller, S. M. Laaman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1889-1897.



**1-(*tert*-butyl) 2-ethyl (2*S*,5*R*)-5-phenylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate **75****



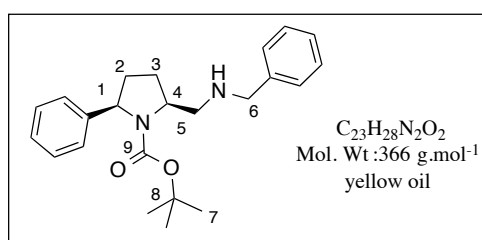
To a solution of pyrrolidine **74** (2.5 g, 11.4 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (60 mL) were added at 0 °C sequentially triethylamine (3.17 mL, 22.8 mmol) and  $Boc_2O$  (2.74 g, 12.5 mmol). After stirring at room temperature for overnight (yellow-orange solution), the solution was washed with an aqueous solution of 1N HCl ( $2 \times 10$  mL), with saturated  $NaHCO_3$  solution ( $3 \times 10$  mL), brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed in vacuo to give the expected product (2.91 g, **80 %**).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 7.53 (d, 1H, **Ar**), 7.42-7.17 (m, 4H, **Ar**), 4.88-4.68 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.45-4.36 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.33-4.16 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.32-2.10 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.05-1.87 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.48-1.00 (m, 12H, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 173.0 (Cq, **C**<sub>5</sub>), 154.3 (Cq, **C**<sub>10</sub>), 144.1 (Cq, **Ar**), 128.0 (CH, **Ar**), 126.6 (CH, **Ar**), 126.3 (CH, **Ar**), 79.9 (CH, **C**<sub>9</sub>), 63.0 (CH, **C**<sub>1</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 60.4 (CH, **C**<sub>4</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>8</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, **C**<sub>7</sub>).

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>177</sup>

***tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-((benzylamino)methyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate **77****



<sup>177</sup> Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T. W. von Geldern, P. E. Wiedeman, T. H. Lubben, B. A. Zinker, K. Stewart, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. K. Mika, D. W. A. Beno, M. Long, H. Wells, A. J. Kempf-Grote, D. J. Madar, T. S. McDermott, L. Bhagavatula, M. G. Fickes, D. Pireh, L. R. Solomon, M. R. Lake, R. Edalji, E. H. Fry, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 3520-3535.

*-Experimental Section: Part 2-*

The compound protected **75** (1.28 g, 4 mmol) was dissolved in dry Et<sub>2</sub>O (20 mL) and cooled to -78 °C. DIBAL-H (7.83 mL, 9.4 mmol, 2.3 equiv., 1.2 M in hexane) were added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 h, then water (3 mL) was added dropwise and the mixture was slowly warmed up to room temperature. The precipitate was removed by filtration through a silica/celite plug (1:3). The silica/celite was washed with Et<sub>2</sub>O. The liquids were combined and dried over sodium sulfate. The solvent was removed in vacuo to give the desired product (572 mg, **52 %**). **76** was engaged in the next step without further purification.

To a solution of aldehyde **76** (128 mg, 0.46 mmol) in dry dichloroethane (13 mL) at room temperature were added successively benzylamine (56 μL, 1.54 mmol, 1.1 equiv.) and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (138 mg, 0.65 mmol, 1.4 equiv.) under Ar to the solution and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL). The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 60/40) to give the desired product (110 mg, **65 %**).

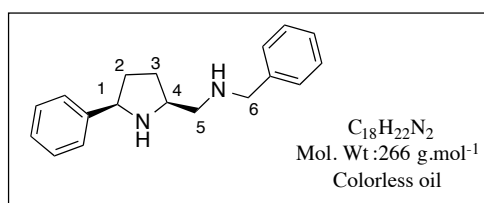
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41-7.19 (m, 10H, Ar), 4.88-4.71 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.25-4.21 (bs, 2H, H<sub>6</sub>), 3.93-3.86 (bm, 1H, H<sub>4</sub>), 3.13-3.03 (bm, 2H, H<sub>5</sub>), 2.32-1.86 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 1.41-1.31 (m, 9H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 154.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 144.1 (2 C<sub>q</sub>, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 126.6 (CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 63.0 (CH, C<sub>1</sub>), 61.0 (CH, C<sub>4</sub>), 60.4 (CH, C<sub>6</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

δ(*t*-Bu) was missing

HRMS (ESI): Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 367.2380. Found : 367.2374

***N*-benzyl-1-((2*S*,5*R*)-5-phenylpyrrolidin-2-yl)methanamine **78****



*-Experimental Section: Part 2-*

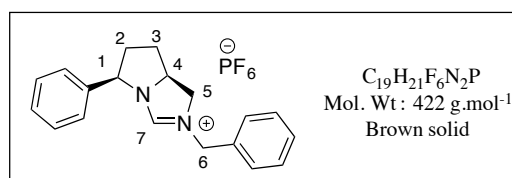
**77** (150 mg, 0.41 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) and TFA (304 μL, 4.10 mmol, 10 equiv.) were added at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at the same temperature. After evaporation in vacuo, the residue was taken off with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), washed with 10 % solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the compound was isolated and used without further purification (100 mg, **92 %**).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.37-7.22 (m, 10H, **Ar**), 4.27-4.22 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.86 (s, 2H, **H**<sub>6</sub>); 3.54-3.46 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.85-2.60 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 2.25-2.10 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.04-1.94 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 62.7 (CH, **C**<sub>1</sub>), 58.0 (CH, **C**<sub>4</sub>), 54.9 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 267.1856. Found: 267.1855.

**(5*R*,7*aS*)-2-benzyl-5-phenyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-2-ium hexafluorophosphate(V) **79****



A mixture of diamine **78** (79.8 mg, 0.30 mmol), NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (48.9 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and trimethylorthoformate (250 μL, 1.50 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 105 °C for 5 min. After cooling to room temperature, trimethylorthoformate was evaporated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) to give the salt **79** (63 mg, **50 %**).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 190.0 (*c* = 0.16, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

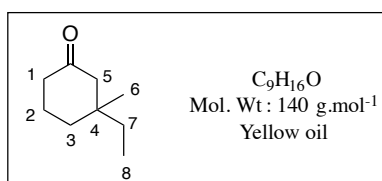
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.90 (s, 1H, **H**<sub>7</sub>), 7.64-7.40 (m, 10H, **Ar**), 4.98-4.93 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.91-4.81 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.56 (2d, 2H, **H**<sub>5</sub>), 4.22-4.02 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.77-2.43 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 2.37-2.13 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.7 (CH, **C**<sub>7</sub>), 137.6, 132.0 (C<sub>q</sub>, **Ar**), 129.8 et 129.7 (CH, **Ar**), 129.4, 129.3 (CH, **Ar**); 128.8, 127.8 (CH, **Ar**); 64.3 (CH, **C**<sub>1</sub>), 61.8 (CH, **C**<sub>4</sub>), 53.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>6</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>5</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>).

**General operation for conjugated addition of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones catalysed by copper in the presence of Grignard reagent.**

In a flame dried test tube, a mixture of the appropriate salt (8.5 mg, 0.02 mmol, 0.04 equiv.) and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (5.5 mg, 0.015 mmol, 0.03 equiv.) was diluted in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.4 mL) under Ar. The solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and then  $\text{EtMgBr}$  solution (0.67 mL, 2 mmol, 2 equiv., 3M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) was added dropwise. The substrate (0.5 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) was added slowly. After stirring at  $0^\circ\text{C}$  for 2 h, the reaction was quenched with 1M HCl solution (2 mL). Water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed. The conversion was measured by  $^1\text{H}$  NMR without further purification. Enantiomeric excess was determined by chiral GC.

**3-ethyl-3-methylcyclohexanone**



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 2.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.15-2.00 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.85-1.75 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 1.56-1.49 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.27-1.21 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 0.83 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ), 0.78 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{H}_8$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$ : 212.7 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 38.8 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 7.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ).

**GC conditions:** Chiraldex B-PM column  $50\text{m} \times 0.25\text{mm}$ . Column temperature =  $90^\circ\text{C}$  (isotherm), injector temperature =  $220^\circ\text{C}$ , detector temperature =  $220^\circ\text{C}$ ;  $t_{\text{R}(1)} = 14.58$  min,  $t_{\text{R}(2)} = 15.01$  min.

Spectral data were in accordance with reported values.<sup>146</sup>



## Références bibliographiques

- [1] R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 221-227.
- [2] P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci.* **1914**, 405-422.
- [3] F. Hurley, T. P. Wier, *J. Electrochem. Soc.*, *98*, 203-206.
- [4] J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 965-967.
- [5] H. L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A. B. McEwen, *Thermochim. Acta* **2000**, *357-358*, 97-102.
- [6] J. D. Holbrey, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans* **1999**, 2133-2140.
- [7] S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Chem. Comm.* **2001**, 1466-1467.
- [8] A. E. Visser, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Chem. Comm.* **2001**, 2484-2485.
- [9] J. M. Pringle, J. Golding, K. Baranyai, C. M. Forsyth, G. B. Deacon, J. L. Scott, D. R. MacFarlane, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1504-1510.
- [10] R. Rousseau, M. R. Palacín, P. Gómez-Romero, E. Canadell, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1179-1184.
- [11] S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Chem. Phys. Chem.* **2002**, *3*, 161-166.
- [12] K. N. Marsh, J. A. Boxall, R. Lichtenthaler, *Fluid Phase Equilibria* **2004**, *219*, 93-98.
- [13] T. P. Thuy Pham, C.-W. Cho, Y.-S. Yun, *Water Res.* **2010**, *44*, 352-372.
- [14] L. Cammarata, S. G. Kazarian, P. A. Salter, T. Welton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 5192-5200.
- [15] Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *34*, 2698-2700.
- [16] C. E. Song, *Chem. Comm.* **2004**, 1033-1043.
- [17] T. Predel, E. Schlücker, P. Wasserscheid, D. Gerhard, W. Arlt, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, *30*, 1475-1480.
- [18] P. Wasserscheid, A. Jess, *Green Chem.* **2004**, *6*, 316-322.
- [19] R. Kawano, H. Matsui, C. Matsuyama, A. Sato, M. A. B. H. Susan, N. Tanabe, M. Watanabe, *J. Photochem. Photobiol. A* **2004**, *164*, 87-92.
- [20] M. Koel, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2005**, *35*, 177-192.
- [21] J. Dupont, P. A. Z. Suarez, R. F. De Souza, R. A. Burrow, J.-P. Kintzinger, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2377-2381.
- [22] M. J. Earle, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Green Chem.* **1999**, *1*, 23-25.
- [23] K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2398-2399.
- [24] S. Hu, T. Jiang, Z. Zhang, A. Zhu, B. Han, J. Song, Y. Xie, W. Li, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5613-5617.
- [25] G.-h. Tao, L. He, N. Sun, Y. Kou, *Chem. Comm.* **2005**, 3562-3564.
- [26] F. Guillen, D. Brégeon, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1245-1248.
- [27] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093-3097.
- [28] B. Ni, A. D. Headley, G. Li, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10600-10602.
- [29] P. Wasserscheid, A. Bosmann, C. Bolm, *Chem. Comm.* **2002**, 200-201.
- [30] W. Bao, Z. Wang, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 591-593.
- [31] H. Clavier, L. Boulanger, N. Audic, L. Toupet, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Comm.* **2004**, 1224-1225.
- [32] B. Pégot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6425-6428.
- [33] R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689-3692.
- [34] S. Garre, E. Parker, B. Ni, A. D. Headley, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3041-3043.
- [35] I. Meracz, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6465-6468.
- [36] A. Aggarwal, N. L. Lancaster, A. R. Sethi, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, *4*, 517-520.

- [37] B. Pégot, O. N. Van Buu, D. Gori, G. Vo-Thanh, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 18.
- [38] X. Zheng, Y. Qian, Y. Wang, *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 567-570.
- [39] M. S. Chauhan, P. Kumar, S. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52636-52641.
- [40] Z. Wang, Q. Wang, Y. Zhang, W. Bao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4657-4660.
- [41] T.-K.-T. Truong, G. Vo-Thanh, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5277-5282.
- [42] S. V. Malhotra, Y. Wang, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1032-1035.
- [43] B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737-739.
- [44] B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1249-1252.
- [45] M. Solinas, J. Jiang, O. Stelzer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2291-2295.
- [46] C. A. Eckert, C. L. Liotta, D. Bush, J. S. Brown, J. P. Hallett, *J. Phys. Chem B.* **2004**, *108*, 18108-18118.
- [47] M. S. Yu, D. P. Curran, T. Nagashima, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3677-3680.
- [48] D. Vinci, M. Donaldson, J. P. Hallett, E. A. John, P. Pollet, C. A. Thomas, J. D. Grilly, P. G. Jessop, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Chem. Comm.* **2007**, 1427-1429.
- [49] L. Phan, J. R. Andreatta, L. K. Horvey, C. F. Edie, A.-L. Luco, A. Mirchandani, D. J. Darensbourg, P. G. Jessop, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 127-132.
- [50] P. G. Jessop, D. J. Heldebrant, X. Li, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Nature* **2005**, *436*, 1102-1102.
- [51] L. Phan, D. Chiu, D. J. Heldebrant, H. Huttenhower, E. John, X. Li, P. Pollet, R. Wang, C. A. Eckert, C. L. Liotta, P. G. Jessop, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 539-545.
- [52] T. Yamada, P. J. Lukac, M. George, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 967-969.
- [53] T. Yamada, P. J. Lukac, T. Yu, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 4761-4768.
- [54] T. Yu, T. Yamada, G. C. Gaviola, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 5337-5344.
- [55] T. Yu, T. Yamada, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 5492-5499.
- [56] R. Custelcean, M. G. Gorbunova, P. V. Bonnesen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1459-1466.
- [57] T. Yu, K. Wakuda, D. L. Blair, R. G. Weiss, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11546-11553.
- [58] V. Blasucci, C. Dilek, H. Huttenhower, E. John, V. Llopis-Mestre, P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Chem. Comm.* **2009**, 116-118.
- [59] A. L. Rohan, J. R. Switzer, K. M. Flack, R. J. Hart, S. Sivaswamy, E. J. Biddinger, M. Talreja, M. Verma, S. Faltermeier, P. T. Nielsen, P. Pollet, G. F. Schuette, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2181-2187.
- [60] R. Hart, P. Pollet, D. J. Hahne, E. John, V. Llopis-Mestre, V. Blasucci, H. Huttenhower, W. Leitner, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1082-1090.
- [61] S. A. Nolen, C. L. Liotta, C. A. Eckert, R. Glaser, *Green Chem.* **2003**, *5*, 663-669.
- [62] V. Blasucci, R. Hart, V. L. Mestre, D. J. Hahne, M. Burlager, H. Huttenhower, B. J. R. Thio, P. Pollet, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Fuel* **2010**, *89*, 1315-1319.
- [63] J. R. Switzer, A. L. Ethier, E. C. Hart, K. M. Flack, A. C. Rumble, J. C. Donaldson, A. T. Bembry, O. M. Scott, E. J. Biddinger, M. Talreja, M.-G. Song, P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 299-307.
- [64] J. R. Switzer, A. L. Ethier, K. M. Flack, E. J. Biddinger, L. Gelbaum, P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 13159-13163.
- [65] M. Drag, R. Latajka, E. Gumienna-Kontecka, H. Kozlowski, P. Kafarski, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1837-1845.
- [66] R. Hili, S. Baktharaman, A. K. Yudin, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5201-5213.
- [67] S. Shirakawa, S. Shimizu, *Synlett* **2007**, *2007*, 3160-3164.

- [68] S. Narasimhan, S. Velmathi, *Molecules* **2003**, *8*, 256.
- [69] S. Paul, M. Gupta, P. P. Singh, R. Gupta, A. Loupy, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 325-332.
- [70] M. Mirza-Aghayan, G. Etemad-Moghadam, A. Zaparucha, J. Berlan, A. Loupy, M. Koenig, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2643-2646.
- [71] J.-T. Li, Y. Cui, G.-F. Chen, Z.-L. Cheng, T.-S. Li, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 353-359.
- [72] B. C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3049-3052.
- [73] R. T. Dere, R. R. Pal, P. S. Patil, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5351-5353.
- [74] A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 473-476.
- [75] L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Comm.* **2009**, 1807-1821.
- [76] M. Yoshida, M. Narita, S. Hara, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513-8517.
- [77] M. Yoshida, M. Narita, K. Hirama, S. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7297-7299.
- [78] M. Yoshida, K. Hirama, M. Narita, S. Hara, *Symmetry* **2011**, *3*, 155.
- [79] A. Armstrong, Y. Bhonoah, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5041-5048.
- [80] W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310.
- [81] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427.
- [82] P. Li, S. Wen, F. Yu, Q. Liu, W. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 753-756.
- [83] K. Dudziński, A. M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222-4225.
- [84] M. Moritaka, N. Miyamae, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Synlett* **2012**, *23*, 2554-2558.
- [85] L. B. Wingard, R. A. O'Reilly, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212-217.
- [86] D. Fishelovitch, C. Hazan, S. Shaik, H. J. Wolfson, R. Nussinov, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1602-1611.
- [87] N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955-4957.
- [88] J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413-415.
- [89] T. E. Kristensen, K. Vestli, F. K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5185-5191.
- [90] H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239-5242.
- [91] H.-M. Yang, L. Li, K.-Z. Jiang, J.-X. Jiang, G.-Q. Lai, L.-W. Xu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9708-9713.
- [92] R.-Q. Mei, X.-Y. Xu, Y.-C. Li, J.-Y. Fu, Q.-C. Huang, L.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1566-1568.
- [93] J. Dong, D.-M. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8125-8131.
- [94] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-510.
- [95] T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3344.
- [96] C. Huo, T. H. Chan, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2977-3006.
- [97] S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, *32*, 1-43.
- [98] C. Schuerch, J. M. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.
- [99] J. M. Frechet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 604-609.
- [100] J. M. Frechet, C. Schuerch, *Carbohydr. Res* **1972**, *22*, 399-412.
- [101] S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095-5097.
- [102] G.-J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095-1121.
- [103] T. Miura, K. Goto, D. Hosaka, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047-2051.
- [104] X. He, T. H. Chan, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1645-1651.
- [105] J.-Y. Huang, M. Lei, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3047-3050.



- [106] A.-T. Tran, R. Burden, D. T. Racys, M. Carmen Galan, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4526-4528.
- [107] Q. Ma, S. Sun, X.-B. Meng, Q. Li, S.-C. Li, Z.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5652-5660.
- [108] I. Sittel, A.-T. Tran, D. Benito-Alifonso, M. C. Galan, *Chem. Comm.* **2013**, 49, 4217-4219.
- [109] P. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Maillet, G. Truchet, J. C. Prome, J. Denarie, *Nature* **1990**, 344, 781-784.
- [110] F. Maillet, V. Poinot, O. Andre, V. Puech-Pages, A. Haouy, M. Gueunier, L. Cromer, D. Giraudet, D. Formey, A. Niebel, E. A. Martinez, H. Driguez, G. Becard, J. Denarie, *Nature* **2011**, 469, 58-63.
- [111] H. Usuki, T. Nitoda, M. Ichikawa, N. Yamaji, T. Iwashita, H. Komura, H. Kanzaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4146-4152.
- [112] Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1023-1046.
- [113] Y. Yang, Y. Li, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12076-12077.
- [114] H. Usuki, Y. Yamamoto, Y. Kumagai, T. Nitoda, H. Kanzaki, T. Hatanaka, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2943-2951.
- [115] S. Halila, E. Samain, C. E. Vorgias, S. Armand, *Carbohydr. Res* **2013**, 368, 52-56.
- [116] G. Despras, A. Alix, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11912-11916.
- [117] L. Gillard, A.-T. Tran, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1103-1109.
- [118] M. François-Heude, A. Méndez-Ardoy, V. Cendret, P. Lafite, R. Daniellou, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, V. Moreau, F. Djedaïni-Pilard, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1978-1991.
- [119] L. Gillard, A. Stévenin, I. Schmitz-Afonso, B. Vauzeilles, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7382-7390.
- [120] D. Macmillan, A. M. Daines, M. Bayrhuber, S. L. Flitsch, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1467-1470.
- [121] M. Collot, J. Savreux, J.-M. Mallet, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1523-1535.
- [122] R. Johnsson, M. Ohlin, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8003-8011.
- [123] M. E. Jung, P. Koch, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3710-3713.
- [124] C. K. Yerneni, V. Pathak, A. K. Pathak, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6307-6310.
- [125] Y. Zhang, D. Dong, H. Qu, M. Sollogoub, Y. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7133-7139.
- [126] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev* **2009**, 253, 687-703.
- [127] N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988-3000.
- [128] M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485-496.
- [129] H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141-142.
- [130] K. Öfele, *J. Organomet. Chem* **1968**, 12, 42-43.
- [131] D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545-574.
- [132] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.
- [133] S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev* **2007**, 251, 874-883.
- [134] A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530-5534.
- [135] M. K. Denk, A. Hezarkhani, F.-L. Zheng, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 3527-3534.
- [136] V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619-636.

- [137] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2805-2807.
- [138] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [139] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212.
- [140] J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- [141] C. Bolm, M. Kesselgruber, G. Raabe, *Organometallics* **2002**, *21*, 707-710.
- [142] Y. Matsumoto, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578-4581.
- [143] M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.
- [144] K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184.
- [145] T. L. May, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362.
- [146] C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 7295-7306.
- [147] A. Alexakis, M. Vuagnoux-d'Augustin, D. Martin, S. Kehrli, L. Palais, H. Hénon, C. Hawner, *CHIMIA International Journal for Chemistry* **2008**, *62*, 461-464.
- [148] D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416-8417.
- [149] M. Tissot, D. Poggiali, H. Hénon, D. Müller, L. Guénée, M. Mauduit, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8731-8747.
- [150] M. Tissot, A. Pérez Hernández, D. Müller, M. Mauduit, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1524-1527.
- [151] N. Germain, M. Magrez, S. Kehrli, M. Mauduit, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5301-5306.
- [152] A. Aupoix, C. Bournaud, G. Vo-Thanh, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2772-2776.
- [153] A. Thomasset, L. Bouchardy, C. Bournaud, R. Guillot, M. Toffano, G. Vo-Thanh, *Synthesis* **2014**, *46*, 242-250.
- [154] I. Collado, J. Ezquerra, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011-5015.
- [155] S. Kehrli, D. Martin, D. Rix, M. Mauduit, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890-9904.
- [156] T. Kawabata, J. Chen, H. Suzuki, Y. Nagae, T. Kinoshita, S. Chancharunee, K. Fujii, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3883-3885.
- [157] Y. Saito, H. Ouchi, H. Takahata, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11599-11607.
- [158] A. A. Desai, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13100-13103.
- [159] N. R. Paz, D. Rodríguez-Sosa, H. Valdés, R. Marticorena, D. Melián, M. B. Copano, C. C. González, A. J. Herrera, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2370-2373.
- [160] D. Yang, P. Wang, J. Liu, H. Xing, Y. Liu, W. Xie, G. Zhao, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 366-373.
- [161] B. H. Rotstein, A. K. Yudin, *Synthesis* **2012**, *44*, 2851-2858.
- [162] M. Mansueto, W. Frey, S. Laschat, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16058-16065.
- [163] R. Alfaro, F. Yuste, B. Ortiz, R. Sánchez-Obregón, J. L. García Ruano, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 357-363.
- [164] A. Gołębowski, J. Jurczak, U. Jacobsson, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063-3066.
- [165] D. C. Braddock, R. Bhuvu, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, C. A. Roberts, R. N. Sheppard, S. Solanki, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445-448.
- [166] V. Wascholowski, K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6155-6165.
- [167] H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.
- [168] M. C. T. Hartman, J. K. Coward, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10036-10053.

- [169] G. Grundler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res* **1985**, *135*, 203-218.
- [170] J. S. Yadav, S. Sengupta, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 376-388.
- [171] C. D. Donner, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1258-1261.
- [172] J. Zaminer, C. Brockmann, P. Huy, R. Opitz, C. Reuter, M. Beyermann, C. Freund, M. Müller, H. Oschkinat, R. Kühne, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7111-7115.
- [173] J. Dong, Y. Gong, J. Liu, X. Chen, X. Wen, H. Sun, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1383-1393.
- [174] A. Momotake, H. Togo, M. Yokoyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1999**, 1193-1200.
- [175] D. S. Black, G. L. Edwards, R. H. Evans, P. A. Keller, S. M. Laaman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1889-1897.
- [176] Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T. W. von Geldern, P. E. Wiedeman, T. H. Lubben, B. A. Zinker, K. Stewart, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. K. Mika, D. W. A. Beno, M. Long, H. Wells, A. J. Kempf-Grote, D. J. Madar, T. S. McDermott, L. Bhagavatula, M. G. Fickes, D. Pireh, L. R. Solomon, M. R. Lake, R. Edalji, E. H. Fry, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 3520-3535.

**Titre :** Elaboration de liquides ioniques (chiraux) réversibles et applications en catalyse organique et en glycochimie. Carbènes *N*-hétérocycliques chiraux : synthèse et application dans la réaction d'addition conjuguée

**Mots clés :** liquides ioniques réversibles, carbènes *N*-hétérocycliques, aminoacides naturels, acide (*S*)-pyroglutamique, glycochimie

**Résumé :** Ce travail de thèse porte, dans un premier temps, sur le développement d'une nouvelle synthèse de liquides ioniques chiraux réversibles, en système mono-composant, à partir d'aminoacides naturels. La réversibilité a été démontrée par RMN, par analyse thermogravimétrique et par calorimétrie différentielle à balayage. Ces composés ont été testés comme catalyseurs organiques dans la réaction d'addition de Michael asymétrique. Des rendements modérés ont été obtenus. Les silylamines chirales, précurseurs des liquides ioniques chiraux réversibles, ont été évaluées dans la synthèse de Warfarine *via* une addition de Michael asymétrique. De bons rendements ont été obtenus. Toutefois, ces catalyseurs n'ont permis de conduire qu'à de faibles énantiosélectivités. L'utilisation de liquides ioniques réversibles comme groupements protecteurs temporaires en glycochimie, pour la synthèse de disaccharides, a été mise en œuvre. Dans un second temps, de nouveaux sels d'imidazolium chiraux précurseurs de NHCs ont été synthétisés, à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique en vue de leur application dans la réaction d'addition conjuguée de cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées catalysée au cuivre avec des réactifs de Grignard. Les excès énantiomériques sont modestes mais de bons résultats en termes d'activité catalytique et de régiosélectivité ont été obtenus.

**Title :** Elaboration of reversible (chiral) ionic liquids and applications in organic catalysis and in glycochemistry. Chiral *N*-heterocyclic carbenes : synthesis and application in the conjugate addition reaction.

**Keywords :** Reversible ionic liquids, *N*-heterocyclic carbenes, natural aminoacids, (*S*)-pyroglutamic acid, glycochemistry.

**Abstract :** At first, this work deals with the synthesis of a novel class of single-component reversible chiral ionic liquids derived from natural aminoacids. Reversibility was demonstrated by NMR, thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry. These compounds were tested as organocatalysts in an asymmetric Michael addition leading to the formation of expected product in moderate yields. Chiral silylamines, precursors to reversible ionic liquids were also evaluated in the synthesis of Warfarin through an asymmetric Michael addition. Good yields were obtained. However, these catalysts have resulted in only low enantioselectivity. Moreover, the use of reversible ionic liquid as a temporary protecting group in glycochemistry, for the synthesis of disaccharides was also implemented. Secondly, some new chiral imidazolium salts, precursors to NHCs, were synthesized from (*S*)-pyroglutamic acid, for copper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones applications. The results have shown moderate enantioselectivity but very good catalytic activity and excellent regioselectivity.