



Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs chirales en organocatalyse : utilisations dans des réactions mettant en jeu l'acide de Meldrum et ses dérivés.

Fabien Legros

► To cite this version:

Fabien Legros. Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs chirales en organocatalyse : utilisations dans des réactions mettant en jeu l'acide de Meldrum et ses dérivés.. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMR026 . tel-01799074

HAL Id: tel-01799074

<https://theses.hal.science/tel-01799074>

Submitted on 24 May 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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs chirales en organocatalyse : utilisations dans des réactions mettant en jeu l'acide de Meldrum et ses dérivés

Présentée et soutenue par
Fabien LEGROS

Thèse soutenue publiquement le 17 novembre 2017
devant le jury composé de

Dr. Laurence MIESCH	Chargée de recherche au CNRS (Strasbourg) LCOS, Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr. Maxime VITALE	Chargé de recherche au CNRS (Paris) Institut de Recherche de Chimie Paris	Rapporteur
Dr. Géraldine MASSON	Directrice de recherche au CNRS (Gif-sur-Yvette) Institut de Chimie des Substances Naturelles	Examineur
Dr. Jean-François BRIÈRE	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Examineur
Dr. Vincent LEVACHER	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr. Sylvain OUDEYER	Maître de conférences à l'IUT de Rouen Laboratoire COBRA, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par Vincent LEVACHER et co-dirigée par Sylvain OUDEYER, laboratoire COBRA (UMR CNRS 6014)



Remerciements

Je remercie le Dr. Géraldine Masson, Directrice de Recherche au CNRS à l'ICSN (Gif-sur-Yvette), le Dr. Laurence Miesch, Chargée de Recherche à l'université de Strasbourg et le Dr. Maxime Vitale, Chargé de Recherche à l'ENSCP (Paris), pour l'intérêt qu'il ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Je voudrais remercier chaleureusement Vincent Levacher et Sylvain Oudeyer de m'avoir accepté dans leur équipe de recherche et de m'avoir accompagné pendant ces trois ans de thèse. Je souhaite remercier tout autant Jean-François Brière qui m'a également suivi tout au long de ma thèse comme l'un de ses étudiants. Merci à tous les trois pour vos conseils et votre aide, de m'avoir laissé de la latitude dans mes prises de décisions (les bonnes comme les mauvaises), de m'avoir laissé m'entêter (parfois), et d'avoir conservé la même bienveillance, disponibilité et bonne humeur du début à la fin de ma présence au laboratoire.

Je remercie le Dr. Cyrille Sabot d'avoir accepté d'être mon enseignant référent parmi les membres de mon comité de suivi de thèse.

D'une manière générale, je voudrais dire un grand merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser pendant ces trois années à l'IRCOF et plus particulièrement toutes les personnes de l'équipe hétérocycles pour la formidable ambiance de travail (mais pas que !) qui y règne. Je remercie tous les permanents pour ces discussions enrichissantes au laboratoire ou bien en salle café pendant les pauses déjeuner.

Je souhaite remercier tous les post-doctorants qui m'ont aidé durant ma thèse, que ce soit dans mon travail ou par de précieux conseils. Merci à Thomas Martzel pour sa contribution à ce travail qui m'a permis de finaliser le projet de protonation énantiosélective, à Clément Berthonneau pour ses conseils et astuces (mais aussi pour avoir rivalisé avec moi dans le domaine des blagues pas drôles) et à Souad Ouizem pour avoir galéré avec moi dans l'obtention de bons excès énantiomériques. Merci à Thibaut Courant qui m'a appris une grande partie de ce que je sais au laboratoire (et ça comprend aussi certaines blagues...) pendant mon premier stage en chimie organique. Je voudrais remercier aussi Romain Noël pour son accueil bien à lui lors de mon arrivée à l'IRCOF. Je remercie Alexandre Bayle pour ses conseils et son expertise sur la synthèse de sels d'iodes hypervalents. Merci également à Tony Tite, Christophe Bérini, Julien Godeau, Laëtita Mistico, Emmanuel Deau, Aurélien Jacquin-Labarre, Jonathan Elie et Pierre-Antoine Nocquet.

Je remercie également tous les doctorants que j'ai pu croiser pendant ces trois ans. Merci à l'ensemble des personnes qui sont passés par les cellules 322-323: Jérémy Godemert et Etienne Pair pour votre accueil au laboratoire et votre enthousiasme en toutes circonstances, Axelle Henry pour ces deux années en tant que collègues de bureau et de laboratoire, et pour les (quelques) fous rires en fin de journée (moi qui croyais avoir trouvé une personne calme dans ce bureau en arrivant, je me suis bien trompé !). Un très grand,

pour ne pas dire immense merci à Timothée Cadart avec qui j'ai traversé ces trois années à l'IRCOF, qui m'a aidé, soutenu et encouragé alors que lui-même avait fort à faire, ce travail lui doit beaucoup. Merci aussi d'avoir essayé de me sortir la tête de ma paillasse en dehors des journées de travail. Merci à Julien Annibaletto sans qui ma troisième année de thèse n'aurait (sans aucun doute) pas été la même : bon courage pour la suite, même si je ne m'en fais pas trop (tu vas quand même me manquer – la faute d'orthographe est volontaire). Je remercie aussi Jonathan Hédouin et Kévin Mebarki avec qui j'ai aussi eu la chance de partager ces trois années de thèse. Merci à Jean-Baptiste Rouchet, Marine Harari, Anaïs Barré, Florence Couly, Marine Gavel, Sandra Collado-Ruiz, Mahmoud Hachem et Jana Hammoud, ne changez rien, je n'ai pas eu le temps de m'ennuyer en vous côtoyant pendant tout ce temps.

Je souhaite remercier tout particulièrement Laetitia Bailly et Emilie Petit pour leur aide précieuse dans toute la partie analytique de mon travail, notamment en HPLC, ainsi que pour leurs conseils et leurs explications qui m'ont permis d'acquérir des connaissances très utiles aussi bien théoriques que pratiques dans tout ce qui concerne la chromatographie (j'aurais peut-être quand même dû apporter plus de fraises Tagada...).

Je souhaite également remercier tous les membres de VFP Thérapies que j'ai croisé au quotidien pendant trois ans: Vincent Gembus, Rabbah Azzouz, Ludovic Peauger et Florent Alix. Rabbah, je tiens à te dédier mes excès énantiomériques.

Merci à Joëlle Linard, Véronique Chassagne et Camille Mabire pour tout ce qui concerne la partie logistique du laboratoire; grâce à vous nous pouvons avoir de bonnes conditions de travail.

J'ai une pensée pour le Pr. Frédéric Patureau et son équipe, qui ont contribué à ma formation au laboratoire et à me donner le goût de la recherche en chimie organique.

D'un point de vue plus personnel, je souhaiterais remercier toute ma famille, en particulier mes parents, mon frère et mes grand-mères (oui, cette fois j'ai bien fini mes études) pour m'avoir soutenu et supporté ma mine déconfite quand les résultats tardaient à venir.

Merci à Simon, Olivia et Marianne d'être les amis en or que vous êtes depuis maintenant une voire deux décennies, ainsi qu'à Zakaria, Mathys et Kévin. Nos soirées ont été un sas de décompression salvateur quand je me prenais trop la tête au laboratoire. Merci également à Laiha, Laura, Lucie, Pierre, Damien et Mikaël qui ont eux aussi supporté mon humour pendant trois ans, en école d'ingénieur à Rennes, et qui sont quand même restés.

*“For my part, I travel not to go anywhere, but to go. I travel for travel's sake.”
Robert Louis Stevenson, Travels with a Donkey in the Cévennes, 1878.*

*“Ever tried. Ever Failed. No Matter. Try again. Try better. Fail again. Fail better.”
Samuel Beckett, Worstward Ho, 1982.*

Liste des acronymes et abréviations

Ac : Acétyle	(DHQ)₂AQN : Hydroquinine
ACN : Acétonitrile	anthraquinone-1,4-diyl diether
AIBN : 2,2'-Azobis(2-méthylpropionitrile)	(DHQ)₂PHAL : Hydroquinine-1,4-
APTS : Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	phthallazinediyl diether
aq. : aqueux	DHQD : Dihydroquinidine
Ar : Aromatique	DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
BINOL : 1,1'-binaphtalène-2,2'-diol	DME : Diméthoxyéthane
Bn : Benzyle	DMF : <i>N,N</i> -Diméthylformamide
Boc : <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMSO : Diméthylsulfoxyde
BSA : <i>N,O</i> -Bis(triméthylsilyl)acétamide	E : Electrophile
Bz : Benzoyl	ee : excès énantiomérique
cat. : catalytique	éq. : équivalent
cata. : catalyseur	equiv. : equivalent
Cbz : Carboxybenzyle	FVP : Pyrolyse Flash sous Vide
CD : Cinchonidine	GP : Groupement Protecteur
CD⁺ : Cinchonidinium	GEA : Groupement électroattracteur
CDI : <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazole	HPLC : Chromatographie en phase
CN : Cinchonine	Liquide Haute Performance
CN⁺ : Cinchoninium	HRMS : Spectrométrie de Masse Haute
conc. : Concentration	Résolution
CPME : Méthoxycyclopentane	IR : Infrarouge
DCE : 1,2-Dichloroéthane	KHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de
DCM : Dichlorométhane	potassium

mp : melting point

Nu : Nucléophile

Napht : 2-naphtyle

n.d. : non déterminé

NHC : Carbène *N*-hétérocyclique

PMP : *para*-méthoxyphényle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

PS : Éponge à proton

purif. : purification

QD : Quinidine

QD⁺ : Quinidinium

QN : Quinine

QN⁺ : Quininium

rd : rapport diasétéreoisomérique

rdt : rendement

réf. : référence(s)

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

r.t. : room temperature

SOMO : « Single Occupied Molecular Orbital »

t : temps

T : température

t.a. : temperature ambiante

TBAB : Bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBDMS : *tert*-Butyldiméthylsilyle

TBDPS : *tert*-Butyldiphénylsilyle

THF : Tétrahydrofurane

Tf : Trifluorométhanesulfonyl

TM : Tamis moléculaire

TMS : Triméthylsilyle

tol. : toluène

Ts : *para*-toluènesulfonyl

UV : Ultraviolet

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	11
------------------------------------	-----------

CHAPITRE 1 : PHENOLATES D'AMMONIUMS CHIRAUX ET DERIVÉS DE L'ACIDE DE MELDRUM, VERS UNE COMBINAISON D'INTERÊT EN ORGANOCATALYSE ASYMETRIQUE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	19
---	-----------

I. Les phénolates d'ammoniums quaternaires comme paires d'ions coopératives chirales en organocatalyse	21
I.1 Des fluorures d'ammoniums chiraux aux phénolates d'ammoniums chiraux	21
I.2 Les phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme bases de Lewis	26
I.3 Les phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme bases de Brønsted.....	32
I.4 Les bétaines chirales.....	35
I.5 Alternatives aux phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux	37
II. L'acide de Meldrum et ses dérivés : structures, propriétés et utilisation en organocatalyse asymétrique.....	39
II.1 Historique et structure.....	39
II.2 pK_a et utilisation comme nucléophile.....	40
II.3 Exploitation du caractère électrophile des groupements carbonyles en C4 et C6.....	42
II.4 O-substitution et cycloréversion – utilisation comme précurseur de cétène.....	48

CHAPITRE 2 : FORMATION D'ACYLCÉTÈNES PAR CYCLORÉVERSION DE L'ACIDE DE MELDRUM POUR LA SYNTHÈSE DE β-LACTONES ET β-LACTAMES	53
---	-----------

I. Formation organocatalysée de β -lactones et β -lactames à partir de cétènes : introduction bibliographique	55
I.1 Catalyse par des DMAP chirales.....	55
I.2 Catalyse par des carbènes N-hétérocycliques.....	56
I.3 Catalyse par des phosphines chirales	58
I.4 Catalyse par des alcaloïdes dérivés du <i>Quinquina</i>	59
II. Approche envisagée	62
III. Résultats obtenus	63
III.1 Études préliminaires	63
III.2 Premier criblage de conditions réactionnelles	66
III.3 Piégeage du cétène par différents nucléophiles (séquence A).....	68

III.4 Addition d'un malonate silylé sur un électrophile (séquence B).....	69
III.5 Utilisation de l'imidazole pour stabiliser le cétène formé	70
IV. Conclusion	72

CHAPITRE 3 : EXPLOITATION DES PROPRIÉTÉS ÉLECTROPHILES DES DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS DE L'ACIDE DE MELDRUM – FRAGMENTATION VIA UNE ADDITION NUCLÉOPHILE..... 75

Partie A : Ouverture énantiosélective en catalyse par transfert de phase de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum pour la synthèse de malonates énantioenrichis 77

I. Généralités sur la synthèse de dérivés maloniques énantioenrichis en organocatalyse...	77
II. Approche initiale envisagée	84
III. Ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral - obtention de malonates dissymétriques.....	88
III.1 Mise en place du système catalytique de la réaction	88
III.2 Développement d'une séquence monotope d'ouverture-alkylation	90
III.3 Premier criblage de catalyseurs	93
III.4 Problème de réactivité – ajustement des conditions réactionnelles	96
III.5 Second criblage de catalyseur.....	98
III.6 Changement de structure de l'acide de Meldrum	100
IV. Conclusion	101

Partie B : Mise au point d'une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective d'acétals de cétènes générés *in situ* à partir de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum..... 103

I. Réactions de protonation asymétriques organocatalysées : revue bibliographique	103
I.1 Utilisation de dérivés d'énolates	104
I.2 Réactions de protonation énantiosélectives d'acétals de cétènes	106
I.3 Formation de l'énolate par addition conjuguée	107
I.4 Protonation décarboxylante.....	110
II. Approche envisagée	113
III. Résultats obtenus relatifs à l'approche envisagée.....	114
III.1 Validation du cycle catalytique	114
III.2 Premier criblage de conditions réactionnelles	115
III.3 Optimisation des conditions réactionnelles.	119
III.4 Problèmes de reproductibilité et changement d'approche	122

IV. Passage à une réaction en transfert de phase solide-liquide	123
IV.1 Premiers essais	123
IV.2 Optimisation des conditions réactionnelles : catalyseur (S)-MK⁺2 , Br ⁻	126
IV.3 Optimisation des conditions réactionnelles : catalyseur LY⁺1 , Br ⁻	130
V. Exemplification de la méthode de synthèse	133
V.1 Synthèse des substrats de départ	133
V.2 Exemplification	135
VI. Certains aspects mécanistiques	140
VI.1 Étude sur la racémisation du produit de la réaction	140
VI.2 Proposition d'un état de transition	143
VII. Conclusion	146
 CONCLUSION GÉNÉRALE	 149
 PARTIE EXPÉRIMENTALE	 157
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 191

INTRODUCTION GENERALE

Le nombre considérable de produits chiraux présents dans la nature ont poussé les scientifiques à extraire et isoler ces composés pour étudier leurs propriétés biologiques et physico-chimiques. Le développement progressifs de l'utilisation de tels produits dans de nombreux domaines comme la médecine et la pharmacie, l'agriculture, l'alimentation, la mise au point de matériaux, etc... ont amené les chimistes à élaborer des méthodes de synthèse pour ces produits afin de répondre à une demande supérieure aux ressources naturelles disponibles. Les différences d'activités biologiques ou de propriétés physiques entre deux énantiomères d'une molécule chirale, illustrées par des exemples aussi bien anodins (la différence d'odeur entre les deux énantiomères du limonène) que dramatiques (les effets tératogènes d'un des énantiomères du Thalidomide commercialisé sous forme racémique), ont souligné l'importance d'obtenir un seul énantiomère d'une même molécule lors de la synthèse d'un composé biologiquement actif chiral. A travers cela, le rôle du chimiste organicien a été de mettre au point des outils de plus en plus performants pour la synthèse de produits énantiomériquement purs. A ce titre, l'émergence de la catalyse a vu le développement de procédés de synthèse asymétrique de plus en plus efficaces, moins onéreux, générant moins de déchets, permettant la mise en place d'une chimie plus respectueuse de l'environnement dite "chimie verte".¹

Il existe trois grands types de catalyses : la biocatalyse, la catalyse organométallique et l'organocatalyse.² Cette dernière consiste en l'accélération d'une réaction chimique à l'aide de petites molécules organiques, et dans le cas où le catalyseur est énantiopur à l'obtention préférentielle d'un énantiomère du produit désiré : on parle alors d'organocatalyse asymétrique³ ou plus précisément énantiosélective. Si les premiers exemples de réactions organocatalysées ont été développés à partir du début du XX^e siècle,⁴ l'organocatalyse asymétrique connaît un essor plus tardif que les autres familles de catalyse asymétrique puisqu'il faudra attendre le début des années 2000 pour qu'elle devienne une thématique de recherche à part entière grâce aux travaux pionniers de MacMillan et Barbas.⁵ Ce type de catalyse offre de nombreux avantages par rapport aux deux autres familles : 1) une plus grande facilité d'accès à divers catalyseurs notamment grâce aux molécules d'origine naturelle composant le "pool chiral", 2) une plus grande stabilité des catalyseurs qui sont en général moins sensibles à l'air et à l'humidité que les catalyseurs métalliques et 3) une faible toxicité des espèces mises en jeu en raison de l'absence de métaux précieux. L'organocatalyse montre cependant certaines limites par rapport aux autres types de catalyse comme une charge catalytique relativement plus élevée que pour les catalyseurs métalliques. Si les trois grandes familles de catalyse constituent chacune un domaine de recherche à part entière, certaines méthodologies plus récentes font appel à deux catalyseurs de familles différentes : c'est ce

¹ Anastas, P. T.; Klirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694.

² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.

³ (a) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660. (b) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189. (c) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2406-2447.

⁴ Markwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349.

⁵ (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244. (b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

qu'on appelle la catalyse duale,⁶ où chaque espèce catalytique agit dans un mode d'activation différent, permettant de promouvoir de nouvelles transformations et d'obtenir des structures qui n'auraient pas été accessibles avec un seul des deux catalyseurs.

On distingue en organocatalyse deux types de procédés selon les interactions entre le catalyseur et le substrat à activer (**Figure 1**).⁷ Si l'activation du substrat par le catalyseur donne lieu à la formation de liaisons covalentes, il s'agit alors de catalyse covalente, dans laquelle sont incluses l'aminocatalyse⁸ (qui comprend la catalyse énamine, la catalyse iminium et la catalyse SOMO) ainsi que la catalyse par une base de Lewis⁹ (catalyse par des carbènes, formation d'un énolate d'ammonium ou de phosphonium zwitterionique, etc...). En revanche, dans le cas où l'activation du substrat par le catalyseur fait intervenir des interactions de faible énergie de type Van der Waals comme des interactions coulombiennes ou des liaisons hydrogène, on parle de catalyse non-covalente. Ce mode d'activation comprend la catalyse par les acides et les bases de Brønsted,¹⁰ la catalyse par transfert de phase,¹¹ ainsi que la catalyse de type activation par des liaisons hydrogène¹² et la catalyse par abstraction d'anion.¹³

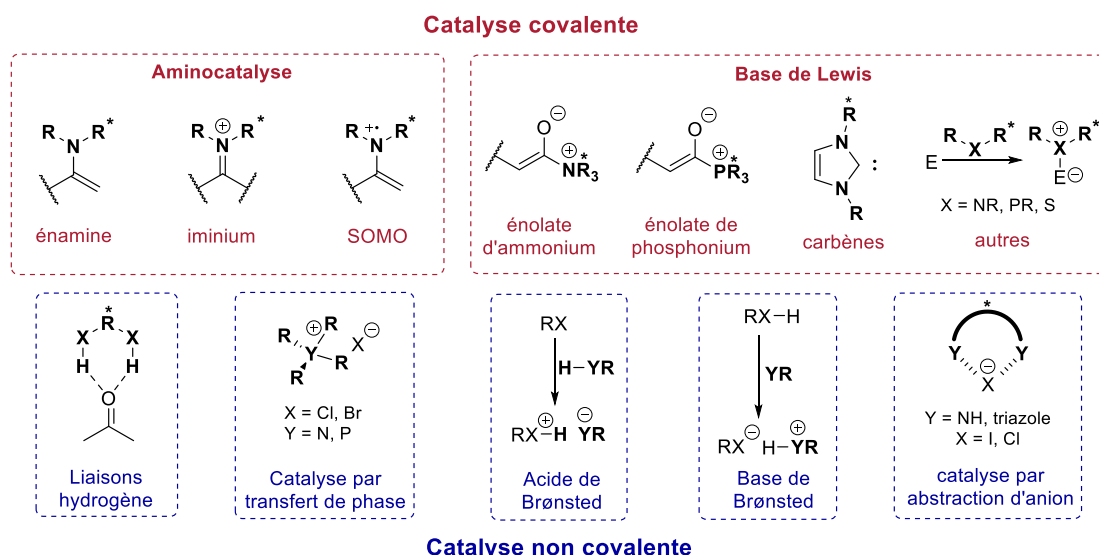


Figure 1 : Les différents types d'organocatalyse selon le mode d'activation.

⁶ Pour des revues, voir : (a) Oliveira, M. T.; Luparia, M.; Audisio, D.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13149-13152. (b) Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 13512-13570.

⁷ (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724. (b) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.

⁸ Pour une revue, voir : Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248-264.

⁹ Pour une revue, voir : Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.

¹⁰ Pour une revue, voir : Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653.

¹¹ Pour une revue, voir : Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312-4348.

¹² Pour une revue, voir : Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.

¹³ Pour des exemples, voir : (a) Berkessel, A.; Das, S.; Pekel, D.; Neudörfl, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11660-11664. (b) Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Mück-Lichtenfeld, C.; Garcia Mancheño, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13999-14002. (c) Fischer, T.; Duong, Q. N.; Garcia Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5983-5987.

Cette classification tend à évoluer notamment avec l'émergence de nouveaux catalyseurs bifonctionnels¹⁴ dont la structure permet l'établissement d'interactions covalentes et non covalentes (simultanément ou non), sur un même substrat ou sur deux partenaires réactionnels (**Figure 2**). Elle fait néanmoins ressortir un point important : la plupart de ces modes d'activation font appel à des intermédiaires ioniques. Pour certains d'entre eux, les deux intermédiaires ioniques, cation et anion, jouent un rôle coopératif dans la réaction, l'un servant à activer le substrat et l'autre permettant d'apporter la chiralité au système catalytique, ce qui définit la catalyse par paires d'ions coopératifs chirales (**Figure 2**).¹⁵

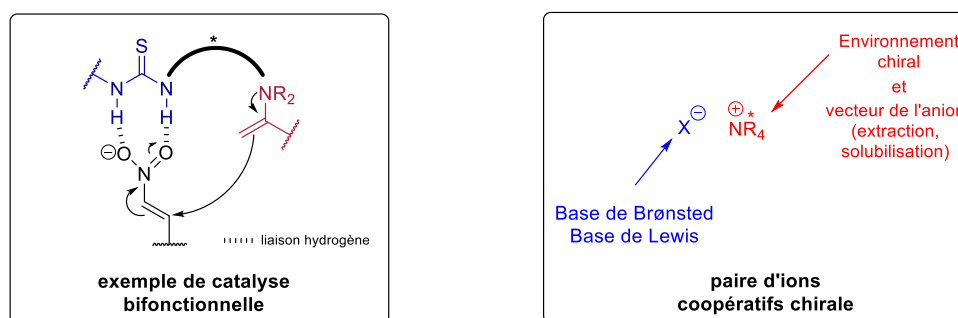


Figure 2 : Exemples de catalyse bifonctionnelle et d'une paire d'ion coopérative chirale.

Les travaux réalisés au cours de ma thèse ont eu comme objectif le développement de nouvelles méthodologies de synthèse stéréosélectives impliquant comme catalyseurs des paires d'ions coopératifs chirales, et plus particulièrement des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux qui ont déjà été utilisés avec succès ces dernières années par l'équipe du Dr. Vincent Levacher et du Dr. Sylvain Oudeyer.¹⁶ Dans le cadre d'une collaboration interne au sein de l'axe organocatalyse avec le Dr. Jean-François Brière, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à des transformations organocatalysées mettant en jeu l'acide de Meldrum et ses dérivés, espèces pour lesquelles le Dr. Brière possède une solide expérience.¹⁷

Les travaux de recherches présentés dans ce manuscrit seront développés dans trois chapitres :

Le **chapitre 1** sera consacré à une étude bibliographique qui sera divisée en deux parties. La première partie sera consacrée aux transformations catalysées par un phénolate d'ammonium quaternaire chirale reportées dans la littérature, et la seconde partie traitera des méthodes organocatalysées impliquant l'acide de Meldrum ou ses dérivés comme substrats de réaction. Cela permettra de mettre en avant une certaine compatibilité entre les propriétés des

¹⁴ Pour des revues, voir : (a) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145-6158. (b) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 645-667. (c) Roca-López, D.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Jørgensen, K. A.; Vicario, J. L.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 884-889. Pour une étude mécanistique, voir : Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253-281.

¹⁵ Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1696-1707.

¹⁶ (a) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 345, 841-846. (b) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 3184-3188.

¹⁷ (a) Tite, T.; Sabah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 59, 11569-11571. (b) Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218-10221.

phénolates d'ammoniums et celle de l'acide de Meldrum (ou certains de ses dérivés), justifiant notre choix de les associer.

Dans le **chapitre 2**, nous utiliserons l'acide de Meldrum et une probase silylée comme précurseurs de cétones dans une réaction de formation d'hétérocycles à quatre chaînons catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral (**Schéma 1**). Les voies d'accès organocatalysées à ce type de structure seront d'abord présentées, puis nous exposerons les avancées relatives à notre approche.

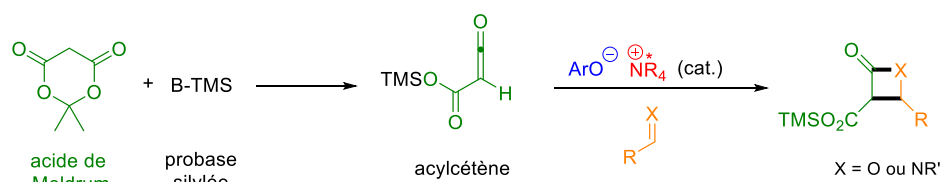


Schéma 1 : Utilisation de l'acide de Meldrum comme précurseur de cétène - synthèse d'hétérocycles.

Ensuite, dans le **chapitre 3**, nous nous intéresserons à la fragmentation de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum initiée par l'addition d'un nucléophile (**Schéma 2**). Dans un premier temps, nous exploiterons cette fragmentation en utilisant un phénolate comme nucléophile pour la synthèse énantiosélective de malonates dissymétriques *via* une séquence monotope comprenant 1) une étape d'addition nucléophile du phénolate catalysée par transfert de phase et 2) une étape d'alkylation du carboxylate ainsi généré. Enfin, nous mettrons à profit la décarboxylation subséquente à l'addition du phénolate pour certains dérivés de l'acide de Meldrum afin de développer une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral permettant la formation d'un centre tertiaire stéréogène en position α d'un ester phénolique.

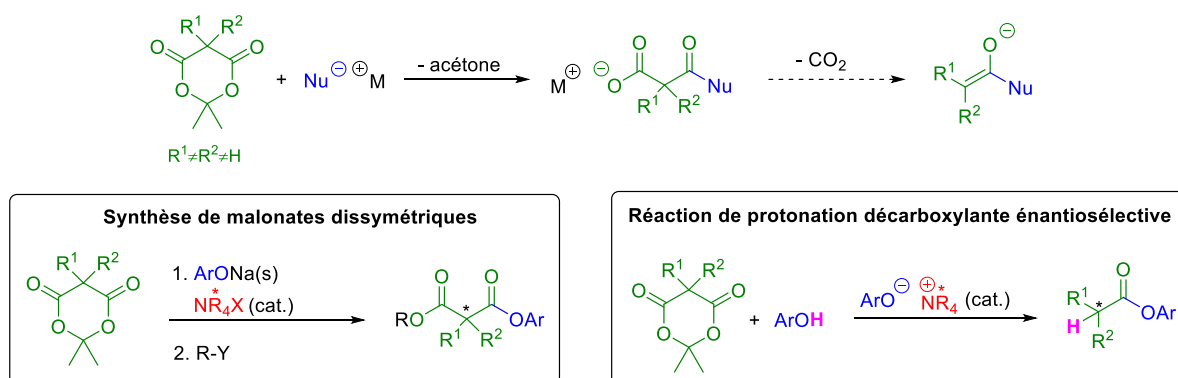


Schéma 2 : Exploitation du caractère électrophile des acides de Meldrum disubstitués.

Enfin, la conclusion générale résumera les principaux résultats obtenus et exposera les perspectives offertes par la combinaison entre l'acide de Meldrum et de ses dérivés avec des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux pour développer d'autres réactions énantiosélectives organocatalysées.

CHAPITRE 1

PHENOLATES D'AMMONIUMS CHIRAUX ET DERIVÉS DE L'ACIDE DE MELDRUM, VERS UNE COMBINAISON D'INTERÊT EN ORGANOCATALYSE ASYMETRIQUE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

L'objectif des travaux de recherche qui sont présentés dans cette thèse a consisté en la mise au point et le développement de nouvelles méthodes de synthèses énantiosélectives mettant en jeu l'acide de Meldrum ($R^1 = R^2 = H$) et/ou ses dérivés mono- ($R^1 = H, R^2 \neq H$) ou disubstitués ($R^1, R^2 \neq H$), catalysées par des phénolates d'ammoniums chiraux (**Figure 3**). Pour mieux comprendre les propriétés et les différentes réactivités de ces deux espèces qui nous ont permis d'envisager de les associer dans une même transformation, nous proposons dans ce premier chapitre une étude bibliographique qui s'intéressera d'abord aux réactions asymétriques utilisant comme espèce catalytique des phénolates d'ammoniums chiraux en tant que paires d'ions coopératives chirales. Puis, les différentes propriétés de l'acide de Meldrum et de ses dérivés ainsi que l'exploitation de ces composés comme substrats de réaction en organocatalyse asymétrique seront exposés dans une seconde partie.

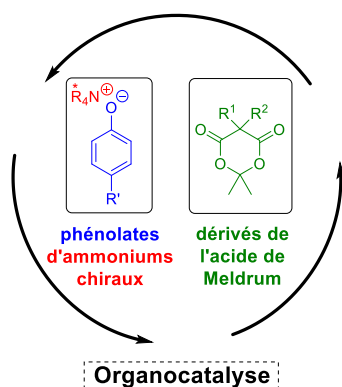


Figure 3: Combinaison des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux et des dérivés de l'acide de Meldrum en organocatalyse.

I. Les phénolates d'ammoniums quaternaires comme paires d'ions coopératives chirales en organocatalyse

I.1 Des fluorures d'ammoniums chiraux aux phénolates d'ammoniums chiraux

Introduit dans les années 1920 par Bjerrum¹⁸ lors d'une étude sur le comportement des ionophores (solutés comportant des ions) dans certains solvants, le concept de paire d'ions est défini en 2009 par Lacour et Moraleda¹⁹ comme l'association d'un cation et d'un anion proches dans l'espace où les seules interactions liant ces deux entités sont des interactions de type électrostatique (coulombiennes). L'apparition du concept de catalyse par paire d'ions coopératifs¹⁵ a amené à considérer des interactions secondaires (par exemple des interactions de type liaisons hydrogènes) entre deux espèces chargées, en général entre une des deux parties (anionique ou cationique) du catalyseur et un ou des substrats de la réaction. Comme énoncé dans l'introduction, le concept de paire d'ions coopératifs implique la participation de chacune des espèces chargées dans la réaction, l'une servant en général à activer des substrats et l'autre permettant d'apporter l'environnement chiral au système catalytique.

¹⁸ Bjerrum, N. *Sven. Kem. Tidskr.* **1926**, 38, 2-18.

¹⁹ Lacour, J. ; Moraleda, D. *Chem. Commun.* **2009**, 7073-7089.

Dans la littérature, on trouve les premiers systèmes de paires d'ions coopératifs chirales sous la forme de fluorures d'ammoniums chiraux. La première utilisation de ces catalyseurs est décrite en 1978 par le groupe de Wynberg dans une réaction de Michael entre le nitrométhane **1a** et la chalcone **2a**.²⁰ Le fluorure d'ammonium, formé *via* une métathèse ionique *in situ* entre du fluorure de potassium (introduit en excès) et l'halogénure d'ammonium chiral correspondant, est utilisé dans la réaction comme base de Brønsted : il permet ainsi la déprotonation du nitrométhane et l'obtention du produit d'addition **3** avec des rendements allant de bons à excellents, mais des excès énantiomériques faibles (**Schéma 3**).

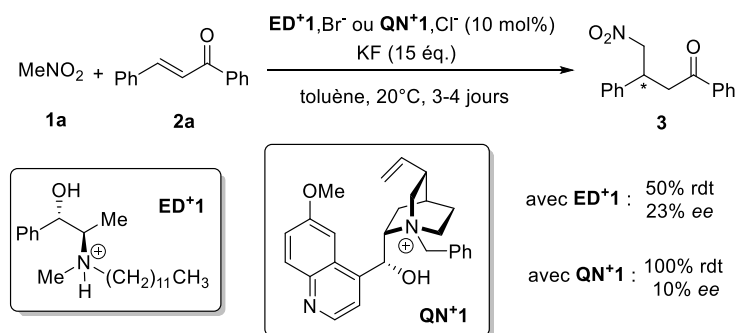


Schéma 3 : Premier exemple de réaction catalysée par un fluorure d'ammonium quaternaire chiral.

Il faut attendre le début des années 1990 pour que soient décrites des méthodes permettant l'isolation des fluorures d'ammoniums quaternaires chiraux dérivés du *Quinquina*. Le groupe de Shiori a proposé quatre méthodes pour l'obtention de ces composés²¹ : deux sont basées sur l'utilisation de résines échangeuses d'ions fluorures, une sur l'emploi d'une résine échangeuse d'ions hydroxydes suivi d'une neutralisation au HF, et enfin une dernière méthode est réalisée en phase homogène avec du fluorure d'argent (**Schéma 4**).

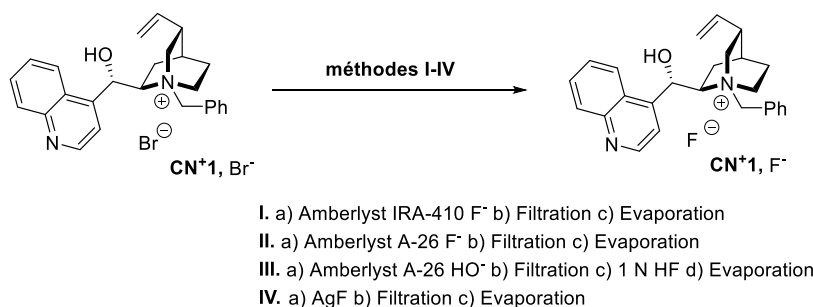


Schéma 4 : Méthodes de préparation et d'isolation des fluorures d'ammoniums quaternaires.

Les fluorures d'ammoniums ainsi isolés ont été engagés dans une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama entre différents éthers d'énols silylés **4a** et le benzaldéhyde **5a** pour tester leurs activités catalytiques, donnant de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (**Schéma 5**). Les auteurs ont ainsi pu montrer que les rendements et les excès énantiomériques des produits **6** obtenus ne variaient pas de manière significative selon la méthode de préparation des catalyseurs.

²⁰ Colonna, S.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 238-239.

²¹ Anod, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507-1510.

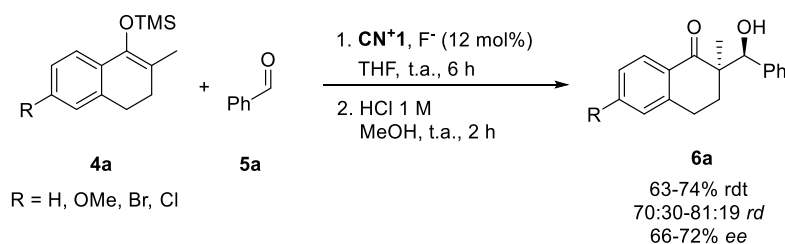


Schéma 5 : Réaction d'aldolisation de type Mukaiyama catalysée par un fluorure d'ammonium chiral.

Par la suite, ces fluorures d'ammoniums quaternaires, engagés directement dans la réaction ou générés *in situ* par métathèse ionique, ont montré une efficacité particulière dans d'autres réactions tant du point de vue de la réactivité que de l'induction asymétrique. Citons notamment la trifluorométhylation d'aldéhydes et de cétones²² ou encore des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama entre des éthers d'énols silylés et des aldéhydes.²³ Plus récemment, le groupe de Lectka a développé une séquence d'addition-1,4/cyclisation mettant en jeu des acétals de cétène silylés **7** et l'*ortho*-méthylène quinone **8** pour obtenir une série de 2-chromanones énatioenrichies **9** avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (**Schéma 6**).²⁴

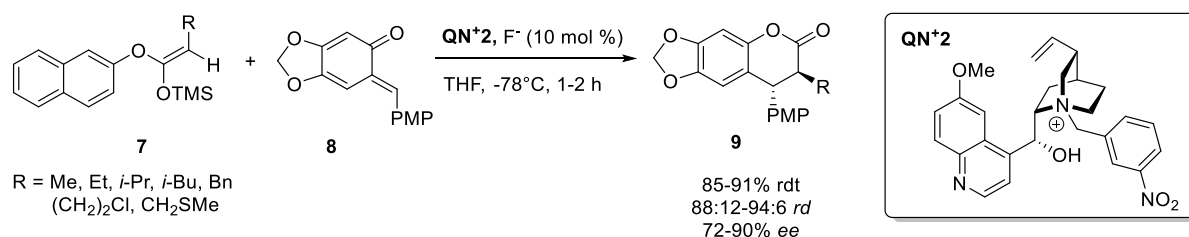


Schéma 6 : Séquence énantiosélective d'addition/cyclisation pour la formation de chroman-2-ones **9**.

Il faut noter que dans cette réaction, seul le cycle catalytique initial est promu par un fluorure d'ammonium, les auteurs faisant référence à cette espèce en tant que "pré-catalyseur". En effet, l'étape de cyclisation qui vient clôturer le cycle catalytique et permet la formation de la chroman-2-one **9** s'accompagne de la libération d'un naphtolate d'ammonium qui, par ses propriétés de base de Lewis, est également capable d'activer l'éther d'énol silylé **8**. Ainsi, après le premier cycle, l'espèce catalytique mise en jeu lors de la réaction est un naphtolate d'ammonium quaternaire chiral (**Schéma 7**).

²² Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137-3138.

²³ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1273-1276.

²⁴ Aiden-Danforth, E.; Scerba, M. T.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4951-4953.

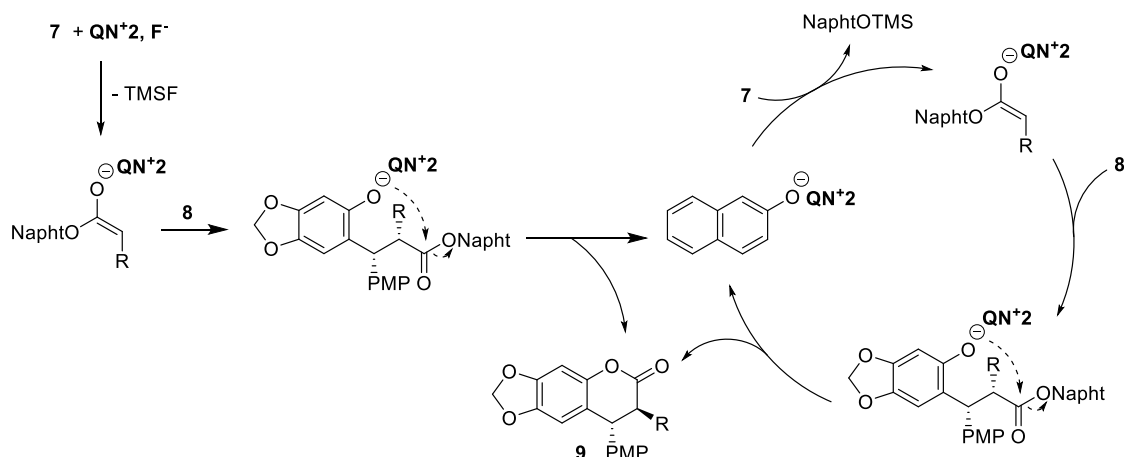


Schéma 7 : Cycle catalytique de la réaction.

L'utilisation des fluorures d'ammoniums quaternaires chiraux dérivés du *Quinquina* est cependant limitée par leur relative instabilité : il est en effet connu que le fluorure est capable de dégrader la partie cationique du sel *via* une élimination de Hoffmann. L'abstraction d'un proton en position β de l'atome d'azote conduit alors à un bifluorure d'ammonium et d'autres produits de dégradation (Schéma 8).²⁵

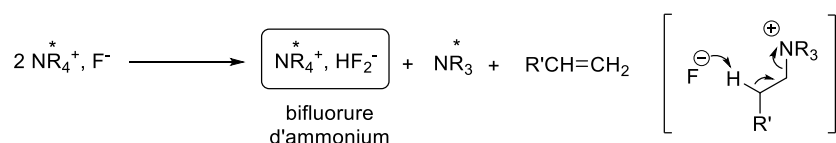


Schéma 8 : Dégradation de Hoffmann des fluorures d'ammoniums quaternaires.

A partir de cette observation, le groupe de Corey a synthétisé et isolé le bifluorure d'ammonium dérivé du *Quinquina* **CD*1**, HF_2^- , plus stable que son analogue monofluorure. Ce catalyseur a ensuite été engagé dans une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama entre l'acétal de cétène dérivé de la glycine **10** et différents aldéhydes aliphatiques **5**, permettant d'obtenir après acidification les amino-alcools **11** avec de bons rendements, des rapports diastéréoisomériques variables, et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 9).²⁶

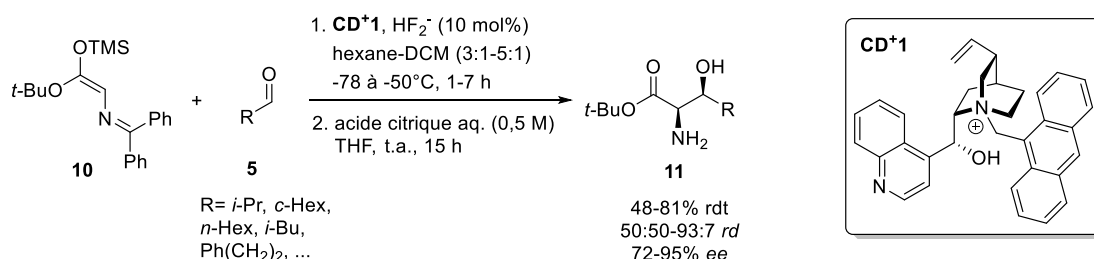


Schéma 9 : Premier exemple d'utilisation d'un bifluorure d'ammonium quaternaire chiral.

Quelques années plus tard, le groupe de Maruoka a diversifié la gamme de structures disponibles pour les bifluorures d'ammoniums quaternaires en développant des sels dont la

²⁵ Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 526-533.

²⁶ Horikawa, M.; Buch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843-3846.

partie ammonium possède une chiralité axiale. Les auteurs ont ensuite testé les catalyseurs ainsi élaborés dans une réaction de Henry entre des nitroalcanes et des aldéhydes aromatiques.²⁷ En modulant les groupements en positions 3,3' sur la partie binaphtyle de l'ammonium, les nitroalcools issus de cette réaction ont pu être obtenus efficacement avec de bonnes diastéréosélectivités et de très bons excès énantiomériques (**Schéma 10**).

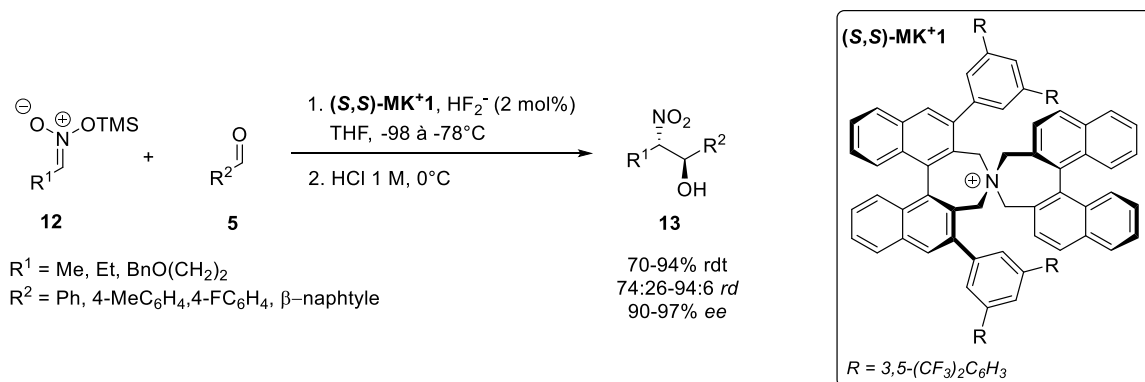


Schéma 10 : Utilisation de bifluorures d'ammoniums quaternaires chiraux dans une réaction de Henry.

Cette méthodologie a par la suite été étendue par le même groupe à l'addition de nitronates silylés sur d'autres électrophiles comme des énales,²⁸ des énonés²⁹ ou encore des nitroalcènes.³⁰ Il faut souligner ici l'efficacité du système catalytique employé dans toutes ces réactions puisque seuls 2 mol% de catalyseur (contre 10 mol% dans les méthodes précédemment rapportées) sont introduits dans le milieu réactionnel. Ce type d'ammoniums à chiralité axiale, qui ne possèdent pas de proton en position β prompt à des réactions d'élimination, permettent également d'envisager des fluorures d'ammoniums plus robustes que leurs analogues dérivés du *Quinquina*.¹⁵

Néanmoins, malgré ces quelques exemples illustrant leur efficacité, l'utilisation de bifluorures d'ammoniums reste plutôt sporadique. Ces sels d'ammoniums quaternaires, tout comme leurs analogues monofluorés souffrent en effet d'un inconvénient majeur : ils sont fortement hygroscopiques, ce qui complique leur manipulation. En alternative aux fluorures ou bifluorures d'ammoniums chiraux, des sels d'ammoniums quaternaires avec d'autres parties anioniques ont commencé à émerger en organocatalyse asymétrique. C'est le cas des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux ; ceux-ci sont connus depuis la fin des années 1990³¹ mais n'ont été utilisés comme catalyseurs dans des réactions asymétriques qu'à partir de la fin des années 2000.³² Comme leurs équivalents fluorures, ils possèdent des propriétés de base de Lewis et de base de Brønsted et peuvent donc constituer des catalyseurs de choix dans un panel assez large de réactions. Mais surtout, ils présentent deux avantages

²⁷ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054-2055.

²⁸ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022-9023.

²⁹ Ooi, T.; Doda, K.; Takada, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 145-148.

³⁰ Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606-7608.

³¹ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.

³² Pour des revues sur l'utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux, voir : (a) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemCatChem*. **2016**, *8*, 74-75. (b) Legros, F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 429-440.

notables par rapport aux fluorures d'ammoniums. Tout d'abord, ils sont beaucoup moins hygroscopiques et peuvent donc être conservés à température ambiante sous atmosphère inerte pendant au moins un mois. De plus, la partie phényle de l'anion phénolate est fonctionnalisable, ce qui permet contrairement aux fluorures d'introduire une modulation des propriétés de base de Lewis ou de Brønsted en jouant sur des effets stériques et/ou électroniques (**Figure 4**).

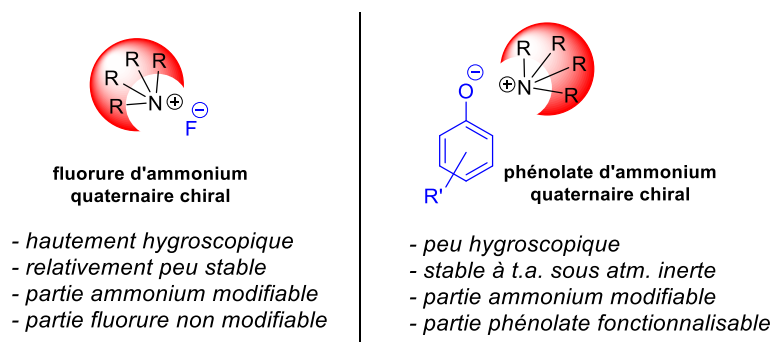


Figure 4 : Comparatif des fluorures vs phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux.

I.2 Les phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme bases de Lewis

I.2.1 Activation d'un pronucléophile silylé

En 2007, le groupe de Mukaiyama a reporté une étude approfondie sur la première utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires dérivés du *Quinquina* comme organocatalyseurs dans une réaction énantiosélective.³³ Ceux-ci, à hauteur de seulement 5 mol%, permettent d'activer un acétal de cétène silylé **14** pour promouvoir une séquence comprenant une addition de Michael sur des chalcones **2** suivie d'une étape de lactonisation. La réaction permet d'obtenir les 3,4-dihydropyran-2-ones **15** avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités lorsque le sel dérivé de la cinchonidine (**CD⁺2**, PhO⁻).PhOH est utilisé (**Schéma 11**).

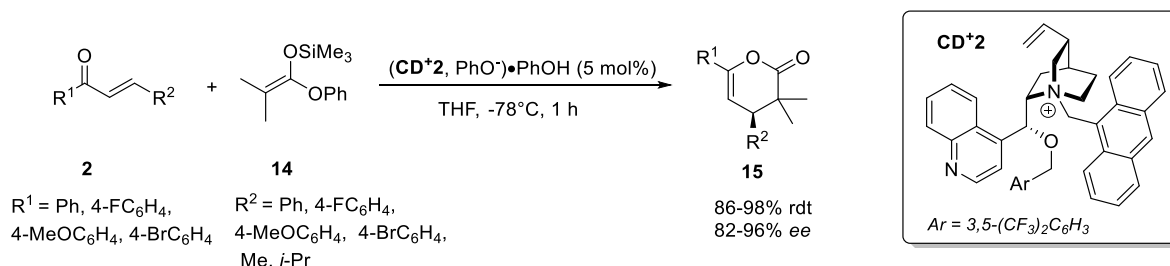


Schéma 11 : Synthèse de 3,4-dihydropyran-2-ones via une séquence addition de Michael/lactonisation.

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. **Schéma 7** page 24), l'étape-clé repose sur la libération d'un anion phénolate lors de l'étape de lactonisation, qui est lui-même capable à son tour d'activer l'acétal de cétène silylé. Cependant, la réaction est ici entièrement catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire. Il a été montré que le groupement quaternarisant

³³ Tozawa, T.; Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 123-124.

de l'azote joue un rôle crucial dans l'obtention de bons excès énantiomériques (le produit est obtenu avec 2% *ee* lorsque c'est un benzyle, et plus de 76% *ee* avec un 9-anthracénylméthyle), et que l'introduction sur l'oxygène en C9 de groupements benzyliques appauvris en électrons permet une augmentation significative de l'énantiosélectivité de la réaction. Notons également que lorsque le groupement hydroxyle en C9 de la partie ammonium n'est pas substitué, la stéréosélectivité de la réaction s'en trouve inversée.

Les auteurs reportent également dans cette étude la synthèse et l'isolation des phénolates d'ammoniums utilisés pour cette réaction (**Schéma 12**). Le protocole est similaire à la méthode III reportée par Wynberg pour la synthèse de fluorures d'ammonium²⁰ (cf. **Schéma 4** p. 22) : une résine Amberlyst A-26 OH⁻ est aussi utilisée, et après filtration de la résine un à deux équivalents de phénol sont introduits pour la neutralisation, avant évaporation. Le phénolate d'ammonium est ensuite précipité dans l'éther diéthylique et récupéré par filtration. De façon surprenante, les sels dont les cycles aromatiques des substituants de l'atome d'azote et/ou de l'oxygène en position C9 de la partie ammonium possèdent des groupements électroattracteurs sont isolés sous forme d'un complexe stœchiométrique phénolate-phénol (**Schéma 12**).

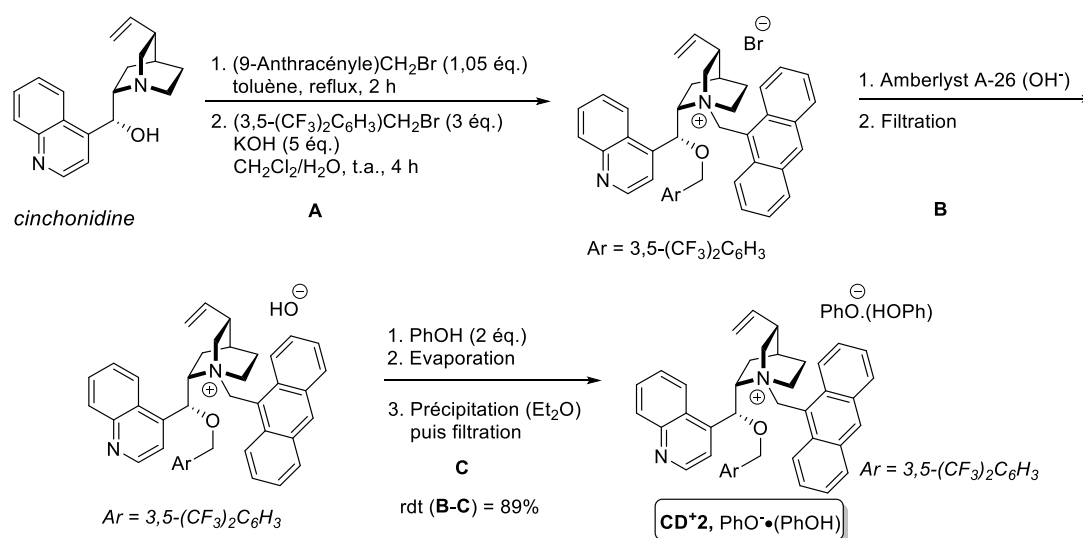


Schéma 12 : Préparation du phénolate d'ammonium (**CD⁺2, PhO⁻**).PhOH à partir de la cinchonidine.

Une version diastéréosélective de la séquence d'addition de Michael-lactonisation catalysée par le même phénolate d'ammonium (**CD⁺2, PhO⁻**).PhOH a également été développée.³³ L'utilisation de ce catalyseur se révèle très efficace dans cette approche puisque l'isomère *trans* du produit **17** est obtenu avec d'excellentes diastéréosélectivités (> 97:3) et de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 97% *ee* (**Schéma 13**).

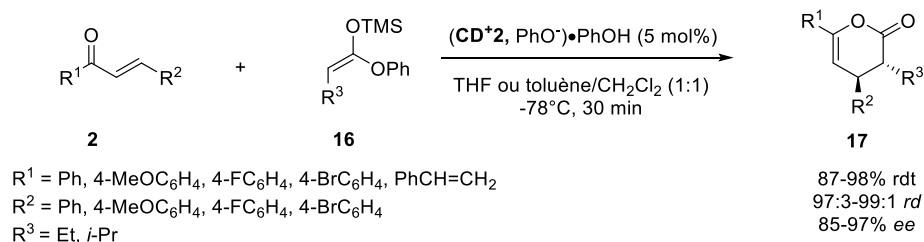


Schéma 13 : Version diastéréosélective de la séquence d'addition de Michael/lactonisation.

Dans une étude complémentaire sur une version diastéréosélective de cette réaction,³⁴ le groupe de Mukaiyama a pu montrer qu'une simple modification de la partie benzylique de l'atome d'azote permettait d'obtenir l'autre énantiomère du produit de la réaction (**Schéma 14**). Cela souligne un peu plus l'importance de cette partie du catalyseur sur l'état de transition de la réaction. Remarquons de plus que dans cette étude, les catalyseurs ne sont cette fois pas isolés sous forme de complexe avec une molécule de phénol.

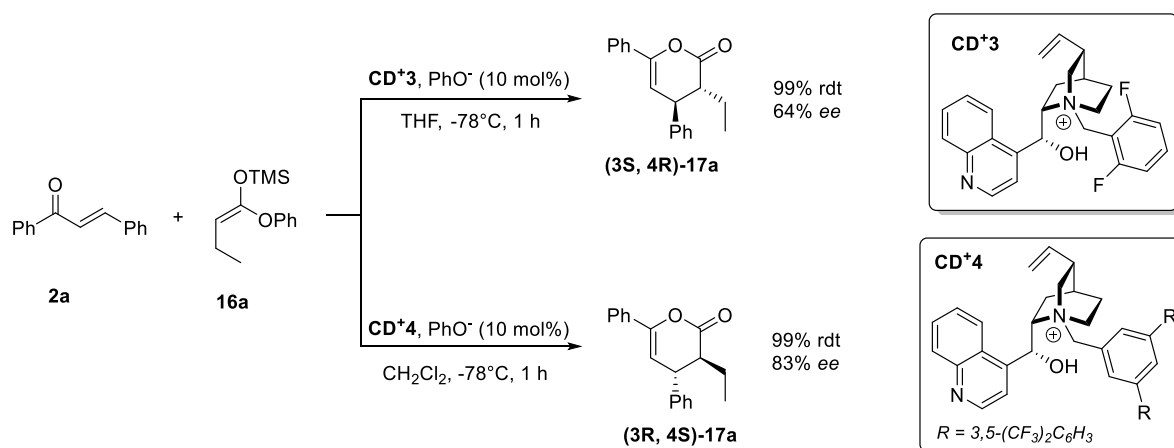


Schéma 14 : Inversion de la stéréosélectivité selon le catalyseur employé.

Enfin, la même réaction a été mise à profit pour la synthèse asymétrique des 3-amino-3,4-dihydropyran-2-ones **19**,³⁵ avec de tout aussi bons résultats que les approches précédentes (**Schéma 15**).

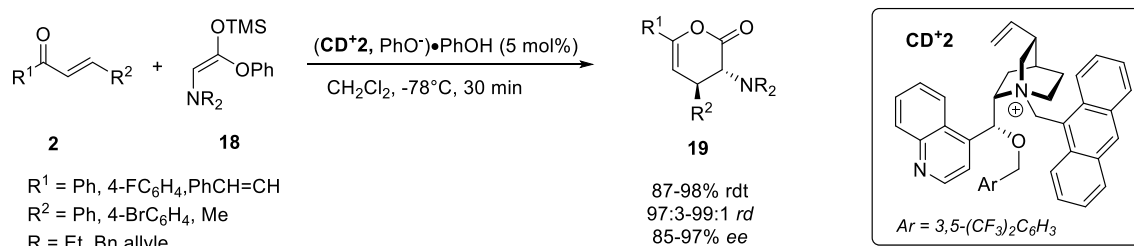


Schéma 15 : Synthèse asymétrique de 3-amino-3,4-dihydropyran-2-ones.

³⁴ Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 916-917.

³⁵ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 1398-1399.

Par la suite, l'utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux a été étendue par le même groupe à une réaction d'aldolisation vinylogue entre des dérivés silylés de la furan-2-one **20** et des aldéhydes **5** aromatiques et aliphatiques pour l'obtention de dérivés buténolides 5-substitués énantioenrichis **21**.³⁶ Le phénolate d'ammonium (**CD**⁺**2**, PhO⁻).PhOH utilisé dans la réaction précédente s'avère être le meilleur catalyseur pour cette réaction, même si les rendements et diastéréosélectivités sont moins bons, et les excès énantiomériques plus variables que dans les approches précédentes (**Schéma 16**). Il faut noter que la présence d'un groupement méthyle en position 4 du dérivé de la furan-2-one est essentielle pour l'obtention de bonnes énantiosélectivités, bien que cela n'ait pas été expliqué par les auteurs.

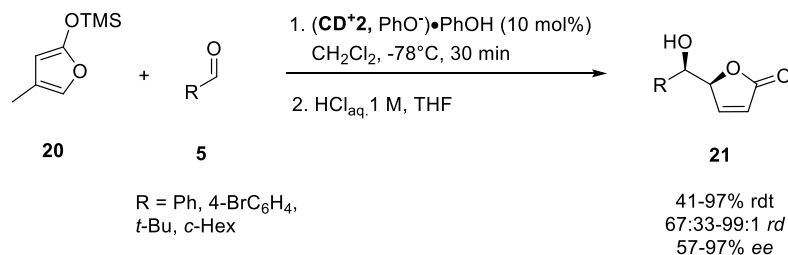


Schéma 16 : Synthèse énantiosélective de dérivés buténolides 5-substitués par une réaction d'aldolisation vinylogue.

Pour finir, le groupe de Mukaiyama a testé la capacité de ces phénolates d'ammoniums à promouvoir une réaction de trifluorométhylation de cétones aromatiques **22** utilisant le réactif de Ruppert-Prakash.³⁷ Le phénolate d'ammonium **CD**⁺**4**, PhO⁻ permet d'atteindre de très bons rendements et des niveaux d'énantiosélectivité modérés jusqu'à excellents (**Schéma 17**).

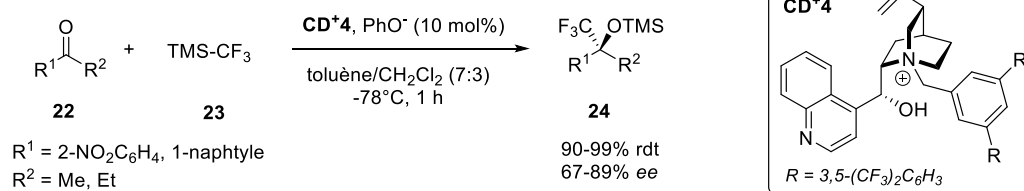


Schéma 17 : Trifluorométhylation de cétones aromatiques catalysée par un phénolate d'ammonium.

En 2012, l'équipe de Ricci a reporté une trifluorométhylation d'imines en version racémique catalysée par un phénolate de tétrabutylammonium.³⁸ Dans cette réaction où le mécanisme exige l'introduction d'une quantité stœchiométrique de phénolate, l'approche en transfert de phase solide-liquide choisie par les auteurs permet de générer élégamment le catalyseur à chaque cycle catalytique par une métathèse ionique entre du phénolate de sodium et le bromure de tétrabutylammonium. Cette formation du catalyseur permet ainsi de s'affranchir de la synthèse et de l'isolation du phénolate d'ammonium, plus sensible que le phénolate de sodium ou l'halogénure d'ammonium correspondants. L'utilisation d'un solvant

³⁶ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 8-9.

³⁷ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 666-667.

³⁸ Bernardi, L.; Indrigo, E.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1428-1430.

dans lequel le phénolate de sodium n'est pas soluble permet de s'assurer que seule une quantité catalytique de phénolate de tétrabutylammonium est générée à chaque cycle. La régénération du catalyseur se fait selon le même principe grâce à la "réserve" de phénolate de sodium dans la phase solide (**Schéma 18**).

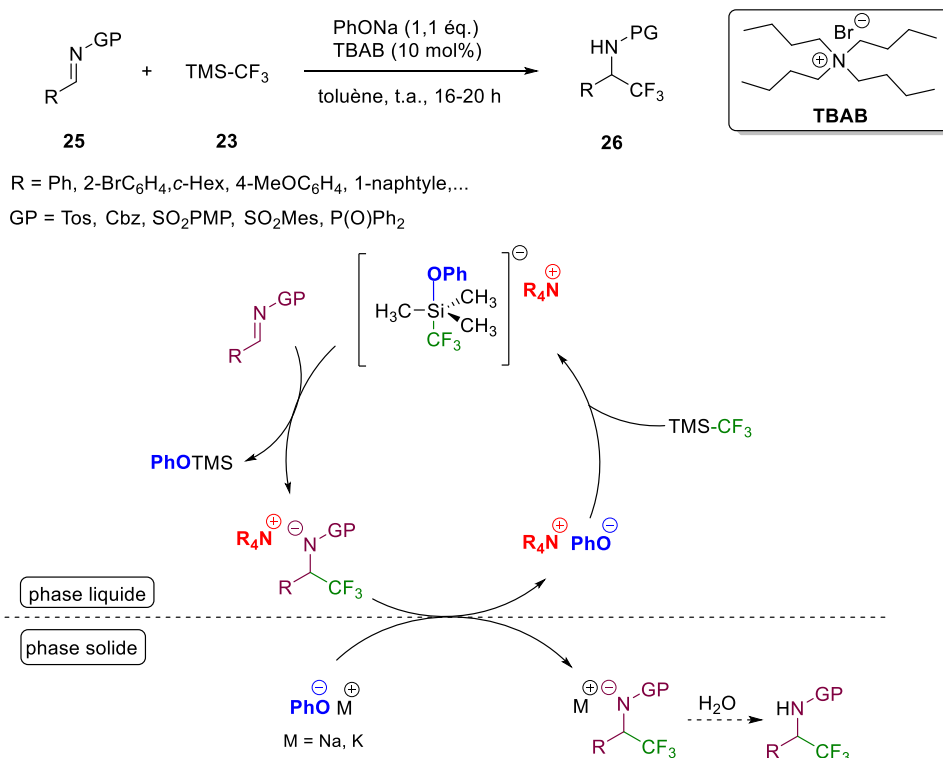


Schéma 18 : Réaction de trifluorométhylation d'imines en transfert de phase solide-liquide catalysée par un phénolate d'ammonium.

Une modification de la procédure permet d'effectuer la réaction en formant *in situ* l'imine à partir d' α -amidosulfones **27**, ce qui implique d'introduire un équivalent supplémentaire de phénolate de sodium dans le milieu réactionnel. Les auteurs ont tenté de développer une version énantiosélective de cette réaction, mais malgré une charge catalytique assez importante (20 mol% de catalyseur engagé) et un grand nombre de sels d'ammoniums chiraux testés (près de 25), un excès énantiomérique maximum de 61% a pu être obtenu avec un rendement modeste grâce au catalyseur **DHQD⁺1**, Cl⁻ (**Schéma 19**).

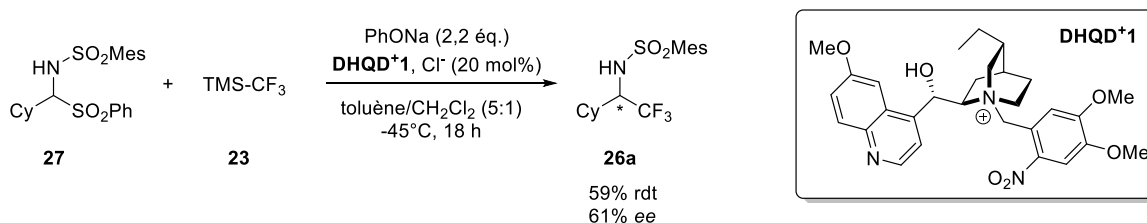


Schéma 19 : Version asymétrique de la réaction de trifluorométhylation d' α -amidosulfones.

Une telle formation préalable *in situ* du phénolate d'ammonium par métathèse ionique, mais cette fois en phase homogène, avait été envisagée par le groupe de Feng en 2007 dans

une réaction de trifluorométhylation d'aldéhydes³⁹ en mélangeant dans le THF de la soude, du (R)-BINOL et un bromure d'ammonium dérivé du *Quinquina*. Cette approche, qui donne des résultats modérés, a pour principal inconvénient l'utilisation d'éther diéthylique comme solvant de la réaction, ce qui nécessite l'évaporation du THF utilisé pour la métathèse ionique.

1.2.2 Activation d'une probase silylée

Grâce à leur caractère de base de Lewis, les phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux ont également la capacité d'activer une probase silylée. En 2013, le laboratoire a reporté le développement d'une réaction d'aldolisation vinylogue directe catalysée par un amidure d'ammonium chiral généré *in situ* grâce à l'activation d'une probase silylée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral.^{16a} Le phénolate d'ammonium peut être généré ici par métathèse ionique en phase homogène, en mélangeant à température ambiante dans le THF une solution de phénolate de sodium et l'halogénure d'ammonium correspondant pendant une heure. Cette approche n'affecte ni les rendements ni les excès énantiomériques de la réaction par rapport à l'utilisation d'un phénolate d'ammonium synthétisé au préalable. En utilisant le sel d'ammonium **QN⁺3**, Br⁻ et un 4-méthoxyphénolate de sodium, le système catalytique permet d'obtenir de bons rendements et diastéréosélectivités, ainsi que des excès énantiomériques allant de bons à très bons (**Schéma 20**).

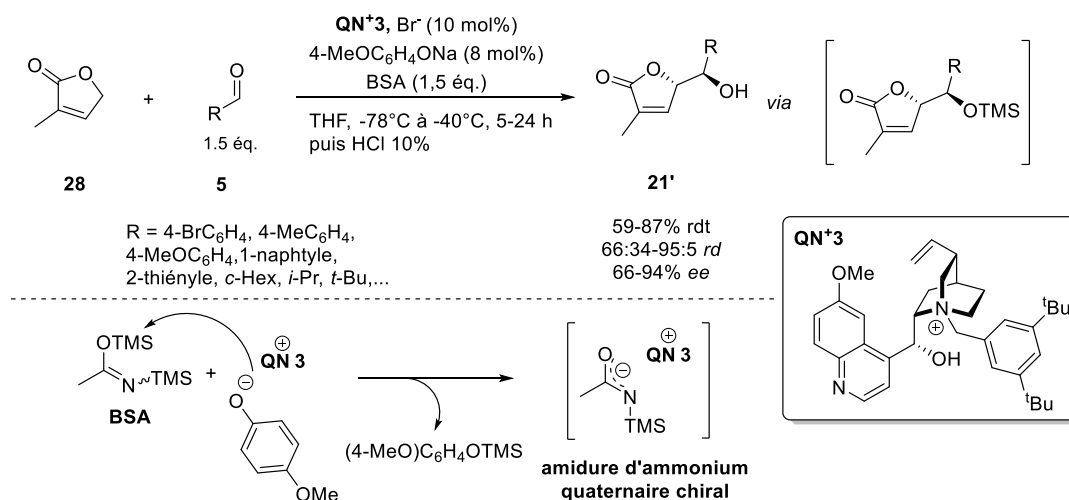


Schéma 20 : Réaction d'aldolisation vinylogue directe énantiosélective catalysée par un amidure d'ammonium quaternaire chiral.

Soulignons ici que la présence d'un groupement méthyle en position 3 de la (5-*H*)-furan-2-one est nécessaire pour obtenir de très bons excès énantiomériques. L'approche est cependant très générale au niveau de l'aldéhyde utilisé (une légère augmentation de température et un temps de réaction rallongé sont toutefois nécessaires pour les aldéhydes aliphatiques) et présente un double avantage : 1) l'amidure généré est beaucoup plus basique que le phénolate de sodium, et 2) la silylation du produit de la réaction permet d'éviter des

³⁹ Zaho, H.; Quin, B.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6822-6826.

problèmes de rétro-aldolisation généralement rencontrés dans ce type de réaction.⁴⁰ D'un point de vue mécanistique, les auteurs n'ont pas pu déterminer si le phénolate d'ammonium intervient dans tous les cycles catalytiques de la réaction ou si l'amidure d'ammonium est régénéré à chaque fin de cycle par silylation du produit de la réaction.

L'utilisation de ce système a été récemment étendue à une version asymétrique de la réaction de Henry entre des nitroalcanes **1** et des aldéhydes aromatiques **5**.^{16b} La réaction est globalement générale pour les aldéhydes aromatiques et les nitroalcanes utilisés, et permet d'obtenir les nitroalcools **13'** avec de bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités (la configuration relative *anti* est majoritaire) et des énantiosélectivités modestes (**Schéma 21**). La présence d'un groupement en position 2 du cycle aromatique de l'aldéhyde est cependant rédhibitoire quant à l'obtention de bons excès énantiomériques (34% *ee* pour le produit d'addition du nitropropane sur l'*o*-tolualdéhyde).

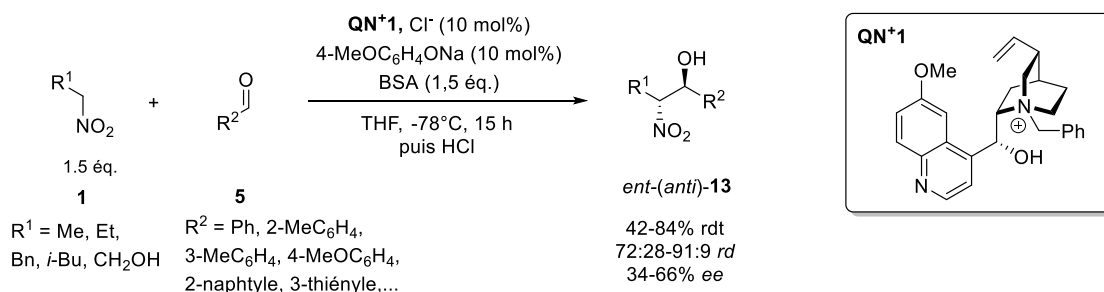


Schéma 21 : Réaction de Henry asymétrique entre des nitroalcanes et des aldéhydes aromatiques.

I.3 Les phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme bases de Brønsted

Les valeurs de pK_a des composés de la famille des phénols (entre 10 et 20 dans le DMSO selon la substitution ou le squelette)⁴¹ font des phénolates d'ammoniums des bases de Brønsted intéressantes pour des réactions organocatalysées.

La première utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme bases de Brønsted chirales dans une réaction organocatalysée date de 2009 : le groupe de Lygo a développé une addition de Michael entre la *tert*-butylglycine imine **29** et différents accepteurs **30** en présence de potasse, de mésitol et du sel d'ammonium **CD⁺5**, Br⁻ pour obtenir les adduits **31** avec de très bons rendements et un très bon niveau d'énantiosélectivité (**Schéma 22**).⁴² D'après les auteurs, les trois espèces citées précédemment sont nécessaires à l'obtention de bonnes conversions, et nécessitent d'être mélangées préalablement à l'addition des réactifs. Ces observations tendent à prouver que l'espèce catalytique de cette réaction est un mésitolate d'ammonium quaternaire chiral, même si le mésitol est ici désigné comme "co-catalyseur" de la réaction.

⁴⁰ Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685-9694.

⁴¹ Reich, H. J. Bordwell pK_a Table (Acidity in DMSO) [en ligne]. Disponible sur < <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> > (consulté le 05.06.2017).

⁴² Lygo, B.; Beynon, C.; Lumley, C.; McLeod, M. C.; Wade, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363-3369.

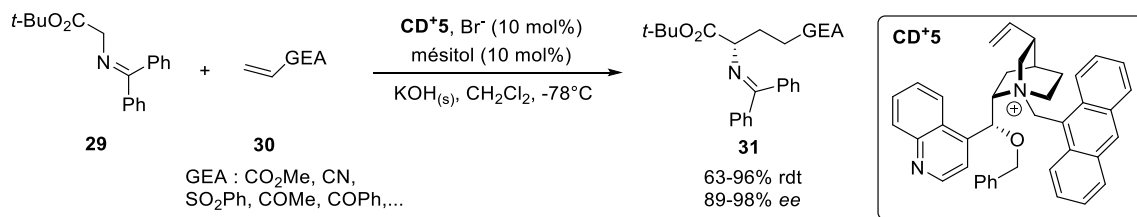


Schéma 22 : Réaction d'addition de Michael énantiosélective en transfert de phase solide-liquide.

Plus récemment, le groupe de Hulme a utilisé les conditions mises en place par Lygo avec des acroléines α -substituées **32** comme accepteurs de Michael. La réaction constitue une étape cruciale dans une séquence permettant d'aboutir à la formation d'esters dérivés de la proline. Les produits **34** sont obtenus avec des rendements globaux satisfaisants et de très bons excès énantiomériques (**Schéma 23**).⁴³

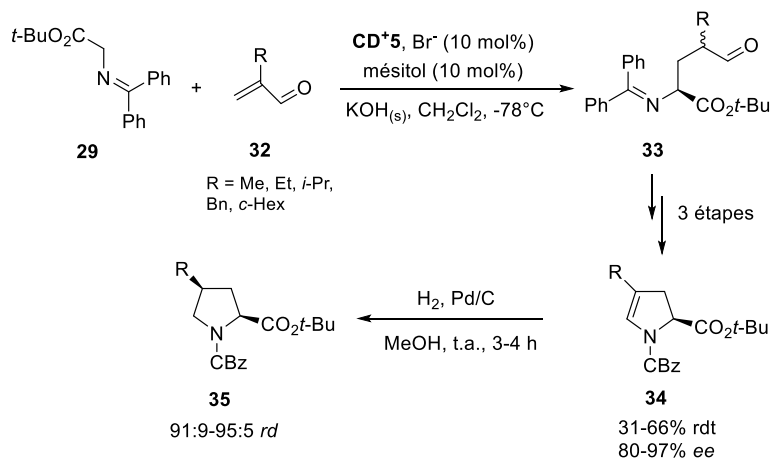


Schéma 23 : Séquence multi-étapes de synthèse de dérivé de la proline développée par Hulme.

La même année, le groupe de Maruoka a étudié l'effet de différents phénols comme co-catalyseurs d'une réaction d'addition conjuguée en transfert de phase entre les 3-aryloxindoles **36** et le maléimide **37** catalysée par le sel d'ammonium (**S**)-**MK**⁺**2**, Br⁻.⁴⁴ Parmi tous les phénols testés, les auteurs ont remarqué que ceux de faible pK_a diminuaient la stéréosélectivité, alors qu'au contraire les phénols de pK_a plus élevé donnent de meilleurs excès énantiomériques. Le meilleur résultat est atteint avec le 3,5-diméthylphénol, et avec une très faible charge en catalyseur (seulement 1 mol%) les conditions réactionnelles permettent d'obtenir le produit d'addition **38** avec des rendements, diastérosélectivités et énantiosélectivités très satisfaisants (**Schéma 24**).

⁴³ Johnston, H. J.; McWhinnie, F. S.; Landi, F.; Hulme, A. N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4778-4781.

⁴⁴ Shirakawa, S.; Makino, H.; Yoshidome, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7128-7132.

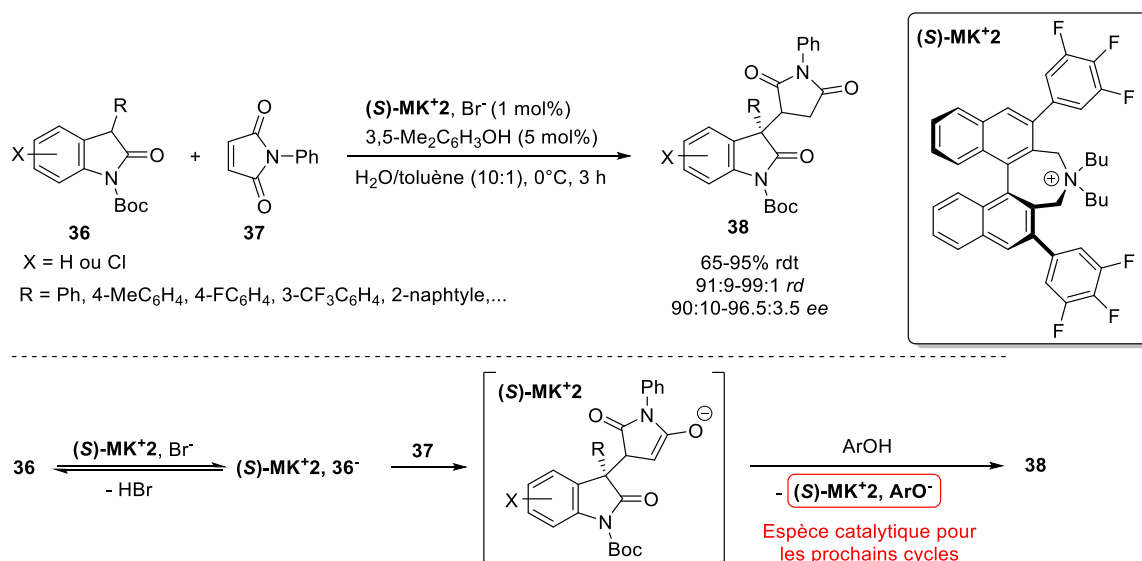
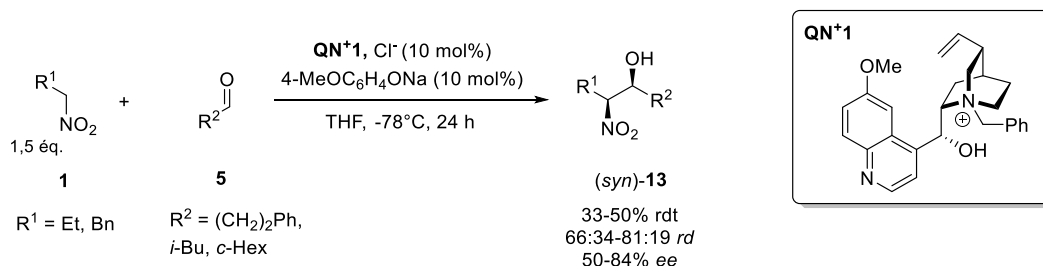


Schéma 24 : Utilisation d'un phénolate d'ammonium comme catalyseur dans une réaction d'addition conjuguée asymétrique.

Ici, le terme de "co-catalyseur" est plus légitime : la réaction a tout de même lieu – avec une conversion certes plus modeste (34% contre 73%) – en l'absence de phénol, et le phénolate d'ammonium ne catalyse la réaction qu'à partir du deuxième cycle catalytique. Pour vérifier l'hypothèse que le phénolate d'ammonium catalyse bien la réaction, les auteurs ont synthétisé le phénolate d'ammonium **(S)-MK⁺2**, PhO⁻ et ont obtenu des résultats en accord avec l'approche en catalyse par transfert de phase (**Schéma 24**).

Tout récemment, notre équipe a utilisé les phénolates d'ammoniums chiraux comme bases de Brønsted dans la réaction de Henry précédemment évoquée (cf. **Schéma 21** p. 32) entre des nitroalcane **1** et des aldéhydes aromatiques **5**.^{16b} Dans cette approche sans probase silylée, c'est le phénolate d'ammonium **QN⁺1**, 4-MeOPhO⁻ qui permet la déprotonation du nitroalcane, et le nitroalcool **13'** est récupéré directement en fin de réaction sans avoir à effectuer de traitement acide. L'originalité de l'étude réside dans le fait que la diastéréosélectivité de la réaction se trouve inversée par rapport à l'approche avec probase silylée, le produit de configuration *syn* étant obtenu majoritairement. Si les rendements et les niveaux de diastéréosélectivité de la réaction sont un peu plus faibles que ceux obtenus avec des aldéhydes aromatiques, les excès énantiomériques sont quant à eux globalement plus élevés; un maximum de 84% *ee* est notamment atteint avec l'isobutyraldéhyde (**Schéma 25**).



En dépit de l'attractivité que représentent les phénolates d'ammoniums chiraux comme bases de Brønsted chirales en organocatalyse asymétrique, ce sont les seuls exemples reportés à jour. Dans le but d'améliorer l'induction asymétrique apportée par le phénolate d'ammonium quaternaire chiral lors des réactions envisagées, l'idée de rapprocher partie cationique et partie anionique du catalyseur en les rassemblant sur une même molécule (et donc d'obtenir une bétaine) s'est progressivement développée.

I.4 Les bétaines chirales

Les premiers travaux mettant en jeu des bétaines chirales dans une réaction organocatalysée asymétrique ont été réalisés par Ooi⁴⁵ en 2008 : l'utilisation de la bétaine à chiralité axiale **B1** à hauteur de seulement 1 mol% permet l'obtention des produits d'addition de Mannich **40** avec d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (**Schéma 26**) qui surpassent de loin les résultats obtenus avec une structure bimoléculaire analogue ($rd = 1.3:1$, $ee_{max} = 5\%$).

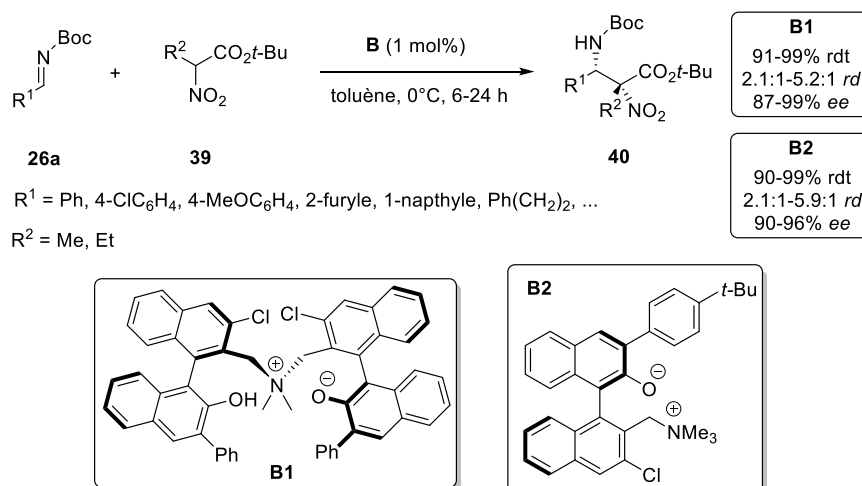


Schéma 26 : Utilisation de bétaines chirales comme catalyseurs dans une réaction de Mannich.

Par la suite, les auteurs ont pu montrer que de tout aussi bons résultats pouvaient être obtenus pour cette réaction grâce à la bétaine chirale **B2** présentant une structure moins complexe et plus facile d'accès que la bétaine **B1** (**Schéma 26**).⁴⁶ Les bétaines de structure analogue à **B2** ont aussi été utilisées comme bases de Brønsted avec succès dans des réactions de Henry⁴⁷ ainsi que dans une réaction de Mannich,⁴⁸ mais aussi comme base de Lewis dans

⁴⁵ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878-10879.

⁴⁶ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Sanada, C.; Ooi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1189-1190.

⁴⁷ (a) Uragushi, D.; Oyaizu, K.; Nogushi, H.; Ooi, T. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 334-337. (b) Uragushi, D.; Oyaizu, K.; Ooi, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8306-8309. (c) Oyaizu, K.; Uragushi, T.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4437-4439.

⁴⁸ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 300-302.

un réarrangement de Steglich énantiosélectif ⁴⁹ et dans une réaction d'aldolisation mettant en jeu des carbonates vinyliques dérivés de l'oxindole.⁵⁰

En 2013, le groupe de Gong a mis au point un nouveau type de bis(bétaïne) **B3** où la partie anionique est constituée d'un squelette 1,1'-bi-2-naphtolate et la partie cationique d'un ammonium quaternaire dérivé du *Quinquina* qui est greffé sur les position 3 et 3' du squelette binaphtyle. Cette bétaïne permet de catalyser une réaction de Mannich énantiosélective entre des *N*-sulfonyl imines **45** et des azlactones **46**, donnant le produit d'addition **47** avec de très bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités ainsi que d'excellentes énantiosélectivités (**Schéma 27**).⁵¹

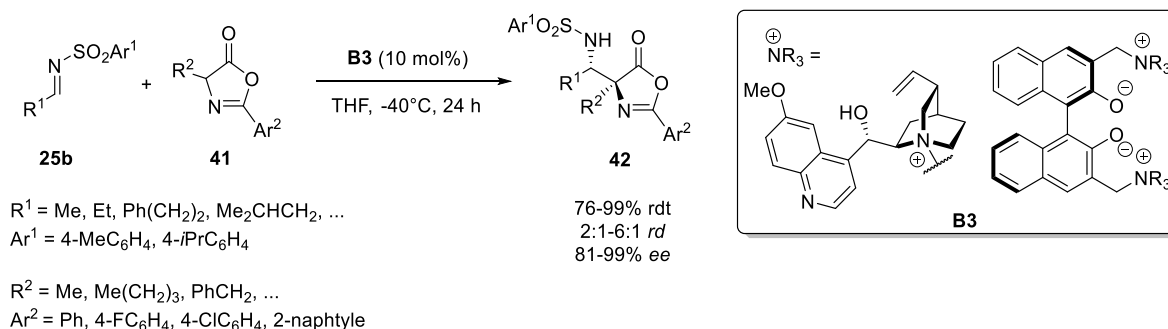


Schéma 27 : Réaction de Mannich énantiosélective catalysée par une bis(bétaïne).

La même année, notre groupe a tiré profit du caractère base de Lewis des bétaïnes chirales pour développer une réaction de protonation énantiosélective d'énolates silylés en utilisant un phénol comme source de proton achirale (**Schéma 28**).⁵² Les bétaïnes chirales engagées ici sont directement dérivées des alcaloïdes du *Quinquina* : celles-ci peuvent être obtenues à partir des halogénures de *N*-benzyle quininium ou *N*-benzyle quinidinium, produits commerciaux et peu coûteux, en seulement deux étapes (déméthylation du groupement méthoxyle situé sur la partie quinoléine puis déprotonation du phénol résultant).

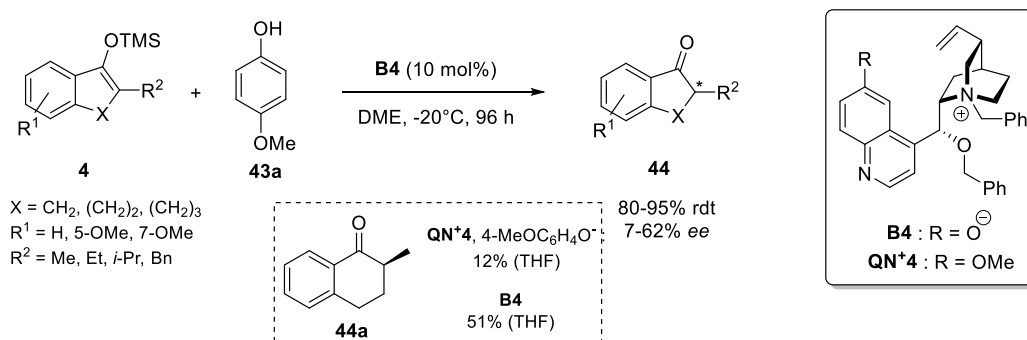


Schéma 28 : Utilisation d'une bétaïne chirale dans une réaction de protonation énantiosélective.

⁴⁹ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Miyake, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5567-5569.

⁵⁰ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6972-6975.

⁵¹ Zhang, W.-Q.; Cheng, L.-F.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4085-4088.

⁵² Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693-7696.

Les dérivés de tétralones et de benzosubérones sont obtenus après réaction avec de très bons rendements et des énantiosélectivités modérées. L'effet positif de l'utilisation de bétaines sur l'excès énantiomérique a pu être montré sur la 2-méthyle tétralone **44a** en effectuant la réaction dans le THF : avec un phénolate d'ammonium quaternaire bimoléculaire, seulement 12% *ee* sont obtenus, tandis que la bétaine correspondante permet d'atteindre 51% *ee* (**Schéma 28**).

Ce type de bétaines chirales a également été utilisé avec succès par l'équipe de Deng quelques années plus tard dans une réaction d'isomérisation d'imines trifluorométhylées par transfert asymétrique de proton.⁵³

I.5 Alternatives aux phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux

I.5.1 Alternatives à la partie ammonium

En parallèle du développement des sels d'ammoniums quaternaires chiraux, la catalyse par transfert de phase a également vu émerger un peu plus tardivement des sels de phosphoniums quaternaires chiraux. On retrouve dans le panel des composés disponibles des structures analogues aux sels d'ammoniums quaternaires chiraux, notamment les composés spiro-binaphtyles (**Figure 5**). Néanmoins la diversité de structures accessibles étant plus faible, les réactions énantiosélectives catalysées par des sels de phosphoniums quaternaires chiraux sont relativement limitées.⁵⁴

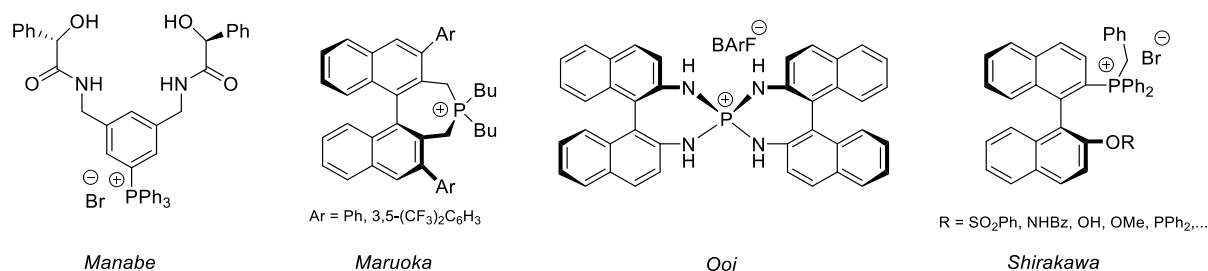


Figure 5 : Diverses structures de sels de phosphoniums quaternaires chiraux.

A notre connaissance, il n'existe aujourd'hui que deux réactions organocatalysées asymétriques faisant intervenir des phénolates de phosphoniums chiraux : la première est une réaction de formation de β -lactames à partir d'acétals de cétène silylés et de l'imine **25c** développée par Lectka en 2008 (**Schéma 29**).⁵⁵ Le mécanisme de la réaction repose ici sur le même principe que la réaction de lactonisation développée par le même groupe (cf. chapitre 1 partie I.1 p. 23).²⁴ L'utilisation du phosphonium chiral **Q₄P⁺**, F⁻ permet une approche hautement diastéréosélective de la réaction (**Schéma 29**).

⁵³ Zhou, X.; Wu, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12297-12302.

⁵⁴ Pour des revues sur l'utilisation de sels de phosphoniums quaternaires en organocatalyse, voir : (a) Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469-1481. (b) Enders, D.; Nguyen, T. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5327-5331. (c) Liu, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S. *Green Chem.* **2016**, *18*, 331-341.

⁵⁵ Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Synlett* **2009**, 1651-1654.

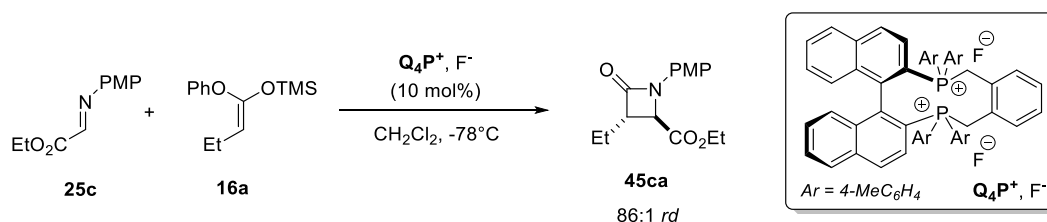


Schéma 29 : Réaction de lactamisation faisant intervenir un phénolate de phosphonium quaternaire.

Il faut noter que pour cette réaction, l'utilisation d'un simple fluorure de tétraphénylphosphonium permet d'obtenir des rapports diastéréoisomériques aussi importants qu'avec le sel de phosphonium chiral. En raison du moindre coût et de la plus grande facilité de préparation, l'exemplification de la réaction a été effectuée avec le sel de phosphonium achiral. Notons qu'il n'est étonnamment pas fait mention d'une mesure de l'excès énantiomérique du produit **45ca** obtenu à l'aide du sel chiral Q_4P^+ , F^- .

La même année, le groupe de Ooi a synthétisé des phénolates de tétraaminophosphoniums chiraux et les a utilisés comme bases de Brønsted dans une addition conjuguée-1,4 hautement énantiosélective d'azlactones **41'** sur des acylbenzotriazoles α,β -insaturés **46** (**Schéma 30**). Remarquons que les catalyseurs synthétisés pour cette étude sont isolés sous formes de complexes comportant un anion phénolate, un cation phosphonium et deux molécules de phénol.

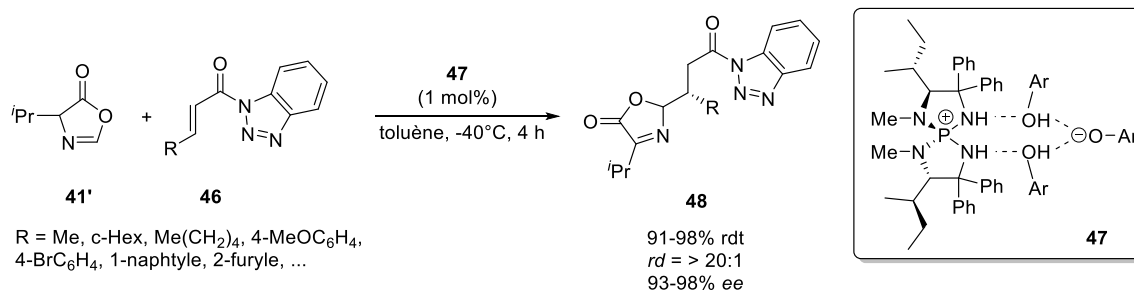


Schéma 30 : Utilisation de phénolates de tétraaminophosphoniums chiraux comme bases de Brønsted.

1.5.2 Alternatives à la partie phénolate

Parallèlement à l'utilisation des fluorures et phénolates d'ammoniums, des sels d'ammoniums quaternaires chiraux avec une autre partie anionique ont été développés : citons à titre d'exemple des hydroxydes,⁵⁶ des hydrures⁵⁷ ou encore des acétates d'ammoniums chiraux,⁵⁸ bien que leur utilisation soit limitée à un ou deux exemples.

Notre groupe a pu montrer que l'utilisation d'alcoolates d'ammoniums quaternaires chiraux à la place des phénolates permettait de résoudre des problèmes éventuels de purification.^{16b} Malgré le caractère beaucoup plus basique des anions alcoolates, de tels

⁵⁶ Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4293-4298.

⁵⁷ Hu, X.; Wang, J.; Li, W.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4378-4380.

⁵⁸ (a) Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S. Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448-2450. (b) Patel, S. G.; Wiskur, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1164-1166.

catalyseurs n'ont jamais fait l'objet d'une étude particulière. De même, il n'existe aucune étude traitant de thiolates ou thiophénolates d'ammoniums quaternaires chiraux (probablement à cause de la faible stabilité des anions thiolates/thiophénolates qui ont tendance à s'oxyder rapidement en formant des disulfures) malgré leur plus grande nucléophilie par rapport aux phénolates. Nous pouvons également constater que si les propriétés de bases de Lewis pour l'activation de composés silylés et de base de Brønsted des phénolates d'ammoniums chiraux ont largement été exploitées, l'utilisation de l'anion phénolate comme nucléophile n'a pas encore été reportée à ce jour en organocatalyse asymétrique.

Durant mes travaux de thèse, nous avons souhaité utiliser ces phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme catalyseurs dans des réactions impliquant une brique moléculaire d'intérêt : l'acide de Meldrum, dont les différents dérivés possèdent des propriétés particulières.

II. L'acide de Meldrum et ses dérivés : structures, propriétés et utilisation en organocatalyse asymétrique

II.1 Historique et structure

L'acide de Meldrum, ou 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione, est un malonate cyclique à 6 chaînons synthétisé pour la première fois en 1908 par Andrew Norman Meldrum à partir de l'acide malonique et d'acétone.⁵⁹ D'abord considéré comme une β -lactone portant une fonction acide carboxylique, sa structure fut révisée 40 ans plus tard grâce aux travaux de Davidson et Bernhard (**Figure 6**).⁶⁰

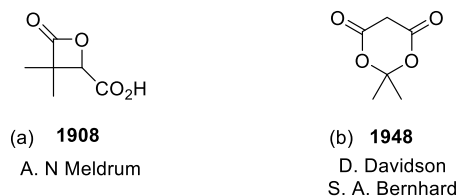


Figure 6 : Structures (a) erronée et (b) révisée de l'acide de Meldrum.

Ce composé et ses dérivés ont par la suite trouvé une grande utilité dans de nombreux domaines de la synthèse organique⁶¹ (synthèse de produits naturels,⁶² construction de structures complexes, synthèse de substrats pour des études réactionnelles,...) mais aussi dans la chimie des matériaux,⁶³ et ont logiquement commencé à émerger ces dernières années comme substrats d'intérêt pour des réactions organocatalysées asymétriques.⁶⁴ Par la suite,

⁵⁹ Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 598-601.

⁶⁰ Davidson, D.; Bernhard, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426-3428.

⁶¹ Dumas, A. M.; Fillion, E. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 440-454.

⁶² Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 789-811.

⁶³ (a) Kawamoto, K.; Zhong, M.; Wang, R.; Olsen, B. D.; Johnson, J. A. *Macromolecules* **2015**, 48, 8980-8988.

(b) Cheawchan, S.; Uchida, S.; Sogawa, H.; Koyama, Y.; Takata, T. *Langmuir* **2016**, 32, 309-315.

⁶⁴ Pour une revue sur l'utilisation de l'acide de Meldrum et de ses dérivés en organocatalyse, voir : Pair, E.; Cadart, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1882-1890.

nous nous attacherons à montrer l'utilité de l'acide de Meldrum et de ses dérivés en synthèse ainsi qu'en organocatalyse asymétrique à travers trois principales propriétés : son pK_a , le caractère électrophile des fonctions carbonyles en positions 4 et 6, et la capacité à former des cétones par fragmentation du cycle (**Schéma 31**). Nous nous intéresserons plus particulièrement dans cette étude bibliographique aux applications concernant les deux dernières propriétés citées, qui seront exploitées dans le cadre de mes travaux de thèse.

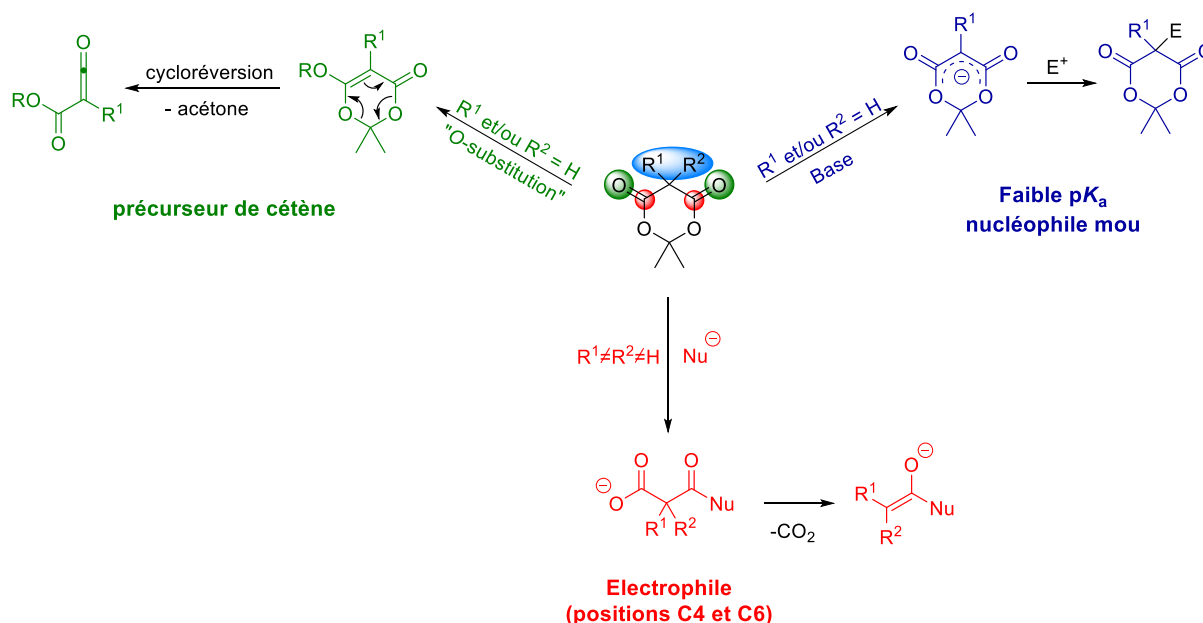


Schéma 31 : Propriétés principales de l'acide de Meldrum et de ses dérivés.

II.2 pK_a et utilisation comme nucléophile

La propriété la plus surprenante de l'acide de Meldrum est certainement la faible valeur de son pK_a : 4,76 dans l'eau et 7,03 dans le DMSO. Il est en effet beaucoup plus faible que celui de structures similaires comme la dimédone ($pK_a = 11,2$ dans le DMSO) ou le malonate de diméthyle, structure acyclique analogue ($pK_a = 15,9$ dans le DMSO). La forte acidité de l'acide de Meldrum est plus saisissante si l'on considère la valeur de son pK_a dans l'eau puisque celui-ci a une valeur comparable au pK_a de l'acide acétique (**Figure 7**).

acide de Meldrum	dimédone	malonates acycliques	acide acétique
pK_a (DMSO)	11,2	15,9 (R = Me)	12,6
pK_a (eau)	5,2	12,9 (R = Et)	4,76

Figure 7 : Comparaison du pK_a de l'acide de Meldrum avec ceux de structures analogues.

La forte acidité de l'acide de Meldrum peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord par la grande stabilité de l'énolate grâce à une conjugaison étendue du système cyclique, mais également par une demande énergétique moindre lors de la déprotonation de l'acide de Meldrum, en raison d'un transfert facilité des électrons dû à l'alignement de la liaison σ_{C-H} du méthylène avec l'orbitale π^* de la liaison $C=O$.⁶⁵ Notons que les dérivés monosubstitués de l'acide de Meldrum conservent cette forte acidité puisqu'ils présentent également un hydrogène en position 5, la substitution n'ayant en général que très peu d'effet sur l'acidité du proton restant.⁶⁶

Le faible pK_a de l'acide de Meldrum lui permet même, dans certaines conditions réactionnelles, de jouer le rôle de groupement partant lors de réactions de substitutions nucléophiles (**Schéma 32**).⁶⁷

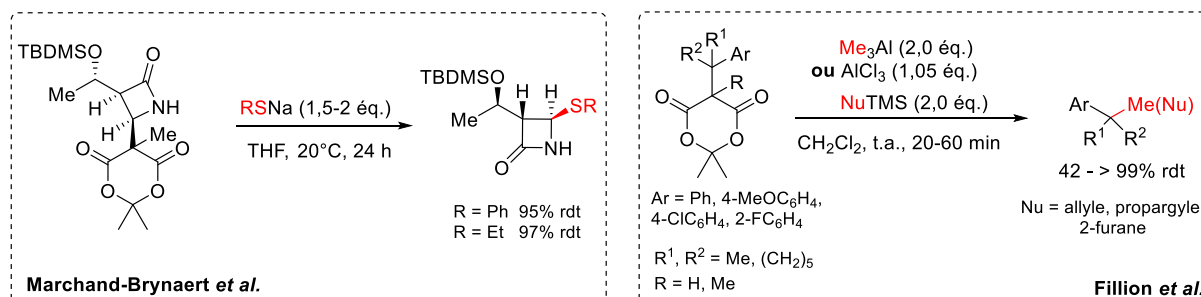


Schéma 32 : Utilisation de l'acide de Meldrum comme groupement partant.

En raison de sa forte acidité, l'acide de Meldrum et ses dérivés monosubstitués peuvent être déprotonés par des bases relativement faibles, et trouvent donc des applications en tant que nucléophiles dans des réactions asymétriques catalysées par des bases organiques chirales. Cependant, une étude théorique a montré que l'énolate généré après déprotonation, du fait de sa grande stabilité, est beaucoup moins nucléophile qu'un énolate généré à partir de malonates acycliques de structure semblable, comme le malonate de diméthyle.⁶⁸ En conséquence, l'utilisation de l'acide de Meldrum comme nucléophile impose la présence d'un partenaire électrophile suffisamment réactif. Dans la littérature, sont décrites principalement pour ce type d'application des réactions de Michael sur des nitroalcènes,^{64,69} des chalcones⁷⁰ ou encore des vinylcétones⁷¹ catalysées par des bases chirales dérivées des alcaloïdes du *Quinquina* ou de la cyclohexanediamine (**Figure 8**).

⁶⁵ Buyn, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3974-3979.

⁶⁶ Chopra, D.; Zhurov, V. V.; Zhurova, E. A.; Pinkerton, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2389-2395.

⁶⁷ (a) Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 10383-10389. (b) Mahoney, S. J.; Lou, T.; Bondarenko, G.; Fillion, E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3474-3477.

⁶⁸ Kaumanns, O.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2738-2745.

⁶⁹ (a) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 121-125. (b) Kataja, A. O.; Koskinen, A. M. P. *Arkivoc* **2010**, 205-223. (c) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9058-9061.

⁷⁰ Izquierdo, J.; Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericàs, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 4204-4209.

⁷¹ Luo, S.; Fu, N.; Guo, Y.; Zhang, L. *Synthesis* **2015**, 47, 2207-2216.

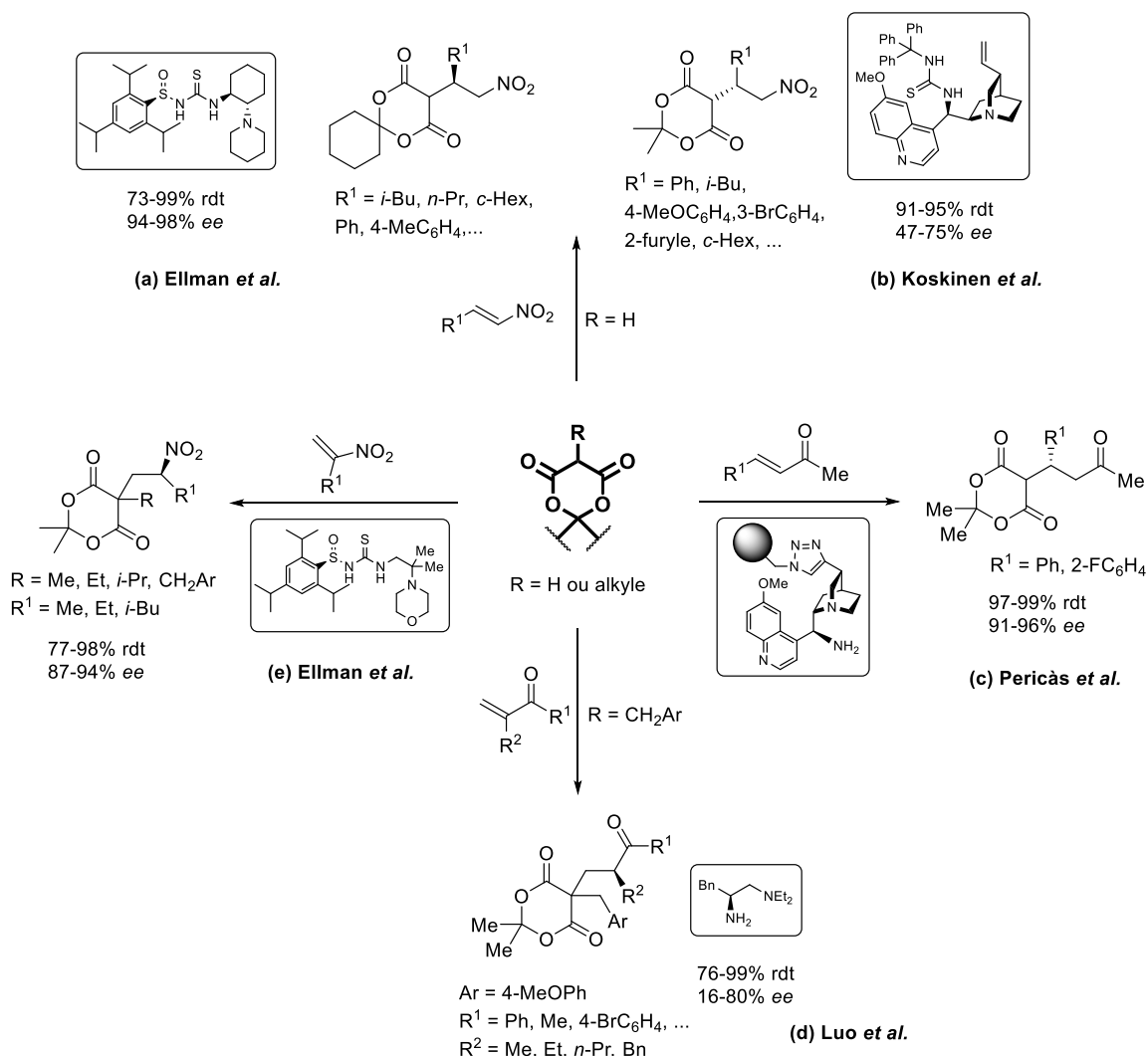


Figure 8 : Utilisation de l'acide de Meldrum comme nucléophile en organocatalyse asymétrique.

II.3 Exploitation du caractère électrophile des groupements carbonyles en C4 et C6

Outre la valeur étonnamment faible de son pK_a , l'acide de Meldrum possède également une autre propriété remarquable. Des études théoriques de densité électronique et la détermination des charges atomiques sur l'acide de Meldrum ont permis de montrer que les atomes de carbone portant les fonctions carbonyles en positions 4 et 6 du cycle possèdent des charges positives importantes (**Schéma 33**).⁶⁶ Ce caractère électropositif significatif fait de ces deux positions d'excellents sites pour des additions nucléophiles. Le caractère électrophile de ces positions est d'autant plus marqué lorsque l'acide de Meldrum est disubstitué, puisque l'absence de proton acide empêche toute compétition avec une éventuelle déprotonation de l'acide de Meldrum par des nucléophiles possédant également un caractère basique.

L'attaque d'un nucléophile sur l'un des carbones électrophiles C4 ou C6 de l'acide de Meldrum provoque une fragmentation du cycle qui s'accompagne de la libération d'une molécule d'acétone, pour aboutir à la formation d'un carboxylate. Si les conditions de la réaction le permettent, cette fragmentation peut être suivie par une réaction de

décarboxylation pour conduire à un énolate ou un acétal de cétène suivant les nucléophiles utilisés (**Schéma 33**).

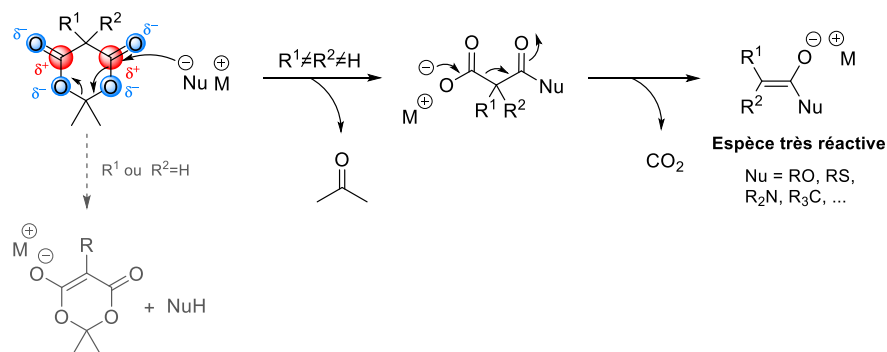


Schéma 33 : Fragmentation de l'acide de Meldrum par attaque d'un nucléophile.

Cette propriété a été grandement utilisée en synthèse organique, pour la création de fonctions acides carboxyliques,⁷² esters,⁷³ amides,^{73, 74} thioesters⁶⁷ mais aussi pour la formation de cycles par addition intramoléculaire d'un nucléophile (**Figure 9**).⁷⁵

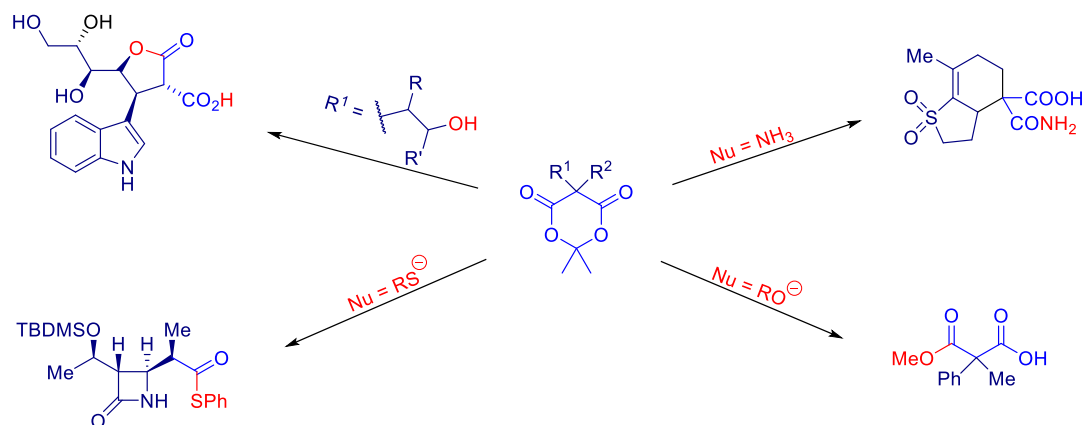


Figure 9 : Utilisation des propriétés électrophiles des acides de Meldrum en synthèse organique.

En organocatalyse asymétrique, l'utilisation de l'acide de Meldrum comme plate-forme électrophile concerne principalement les dérivés alkylidène de l'acide de Meldrum,⁶⁴ dont le carbone méthylénique constitue un centre électrophile très puissant. Ces composés ont pu être utilisés comme accepteurs dans des réactions de Michael ou comme diénophiles dans des réactions de Diels-Alder organocatalysées.⁶⁴ Néanmoins, certaines méthodologies ont pu tirer profit du caractère électrophile des carbones C4 et C6 des dérivés de l'acide de Meldrum pour effectuer des étapes d'annélation via une addition nucléophile intramoléculaire, conduisant à la formation d'hétérocycles.

⁷² Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2275-2278.

⁷³ Scheuer, P. J.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4933-4938.

⁷⁴ Shul'ts, E. E.; Andreev, G. N.; Shakirov, M. M.; Bagryanskaya, I. Y.; Tolstikov, G. A. *Russian J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1546-1554.

⁷⁵ (a) Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, À.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 221-223. (b) Dardennes, E.; Gérard, S.; Petermann, C.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 208-215.

En 2012, le groupe de Feng et Zhang a reporté une addition de Friedel-Crafts asymétrique utilisant le catalyseur de Takemoto **50** entre des naphhtols **43** et des dérivés alkylidène de l'acide de Meldrum **49**.⁷⁶ La base chirale utilisée permet, après cette étape, de promouvoir une attaque nucléophile du naphhtol sur l'acide de Meldrum menant à la formation d'un intermédiaire cyclique à 6 chaînons. Une étape de décarboxylation subséquente permet ensuite la libération du catalyseur et l'obtention des β -arylsplitomicines **52** avec de bons rendements et des excès énantiomériques corrects selon la nature de l'alkylidène engagé (**Schéma 34**).

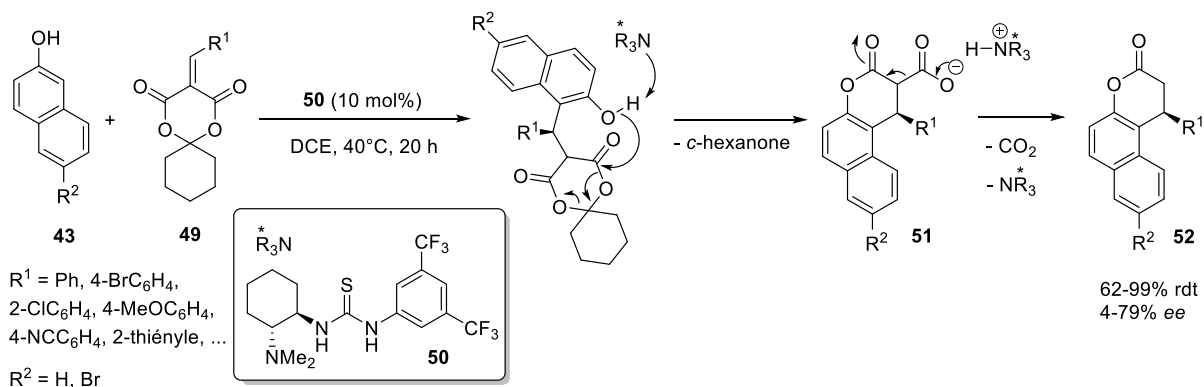


Schéma 34 : Synthèse énantiosélective de β -arylsplitomicines à partir de naphhtols.

En 2015, l'équipe de Bernardi a réalisé une cyclocondensation similaire par attaque nucléophile intramoléculaire d'un phénolate sur un acide de Meldrum, permettant la formation énantiosélective des chroman-2-ones **57**.⁷⁷ La présence du squaramide dérivé de la quinine **56** permet de former l'énolate de l'acide de Meldrum **55'** à partir de l'acide de Meldrum **55a** et l'*ortho*-méthylène quinone **54** à partir d'une 2-hydroxyarylalkyle sulfone **53** (**Schéma 35**); la régénération du catalyseur entre ces deux étapes est quant à elle assurée par la présence d'une phase aqueuse basique. L'étape de cyclocondensation est précédée d'une addition nucléophile impliquant les deux espèces générées *in situ* dans le milieu réactionnel. Les produits issus de cette approche biphasique sont obtenus avec de bons rendements et très bons excès énantiomériques. D'après les auteurs, l'obtention exclusive du produit nécessite un traitement à l'acide *para*-toluènesulfonique à haute température, car l'acide carboxylique **58** correspondant à la forme ouverte de la lactone est quelquefois observé dans le milieu réactionnel.

⁷⁶ Wang, J.-Y.; Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Feng, Y.-J.; Zhang, X.-M. *Synlett* **2012**, 23, 796-800.

⁷⁷ Caruana, L.; Mondatori, M.; Corti, V.; Morales, S.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6037-6041.

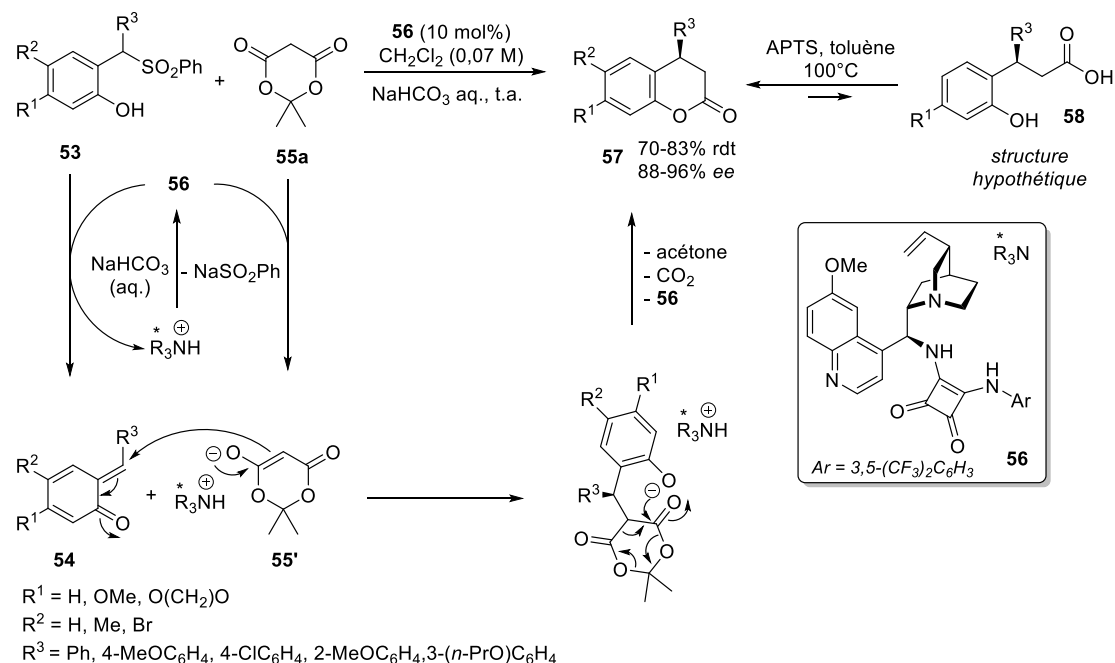


Schéma 35 : Formation de chroman-2-ones par attaque intramoléculaire d'un phénolate.

L'année précédente, le groupe de Brière avait développé une nouvelle réaction multicomposante domino Knoevenagel-aza-Michael-cyclocondensation (ou séquence KaMC) entre l'acide de Meldrum **55a**, des aldéhydes **5** et différentes hydrazines cycliques **59** aboutissant à la formation des pyrazolidinones bicycliques **60**.^{17b} Les auteurs ont été surpris de constater que le régioisomère du produit obtenu n'était pas celui attendu, ce qui a pu être vérifié grâce à une analyse de la structure du produit par diffraction des rayons X. Le dérivé dimérique de la quinine (**DHQ**)₂**PHAL** montre une activité catalytique particulière pour cette réaction, tant au niveau de la réactivité que de l'énantiosélectivité. Les bicycles **60** sont obtenus avec des rendements variables et de très bons excès énantiomériques (**Schéma 36**).

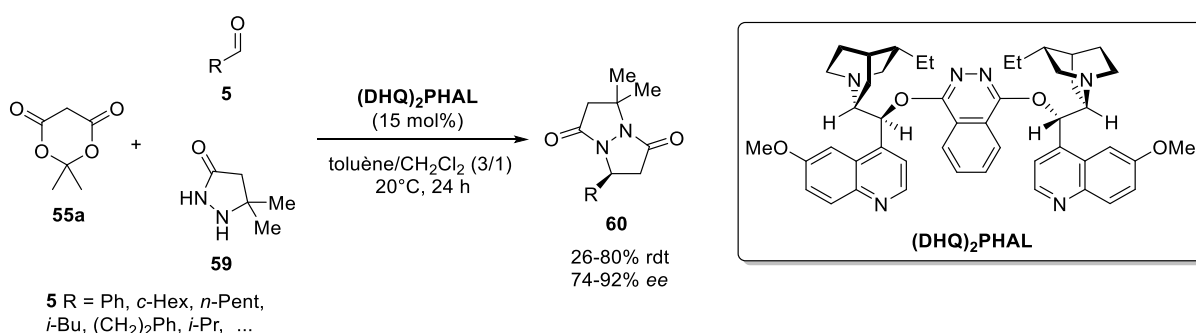


Schéma 36 : Formation de pyrazolidinones à partir de l'acide de Meldrum.

D'un point de vue mécanistique, le (**DHQ**)₂**PHAL** permet de promouvoir l'addition de l'hydrazine cyclique sur un benzylidène dérivé de l'acide de Meldrum, puis l'attaque nucléophile du deuxième atome d'azote sur le carbone électrophile de l'acide de Meldrum. Le benzylidène de Meldrum est formé *in situ* selon deux voies possibles : (a) par condensation de Knoevenagel de l'acide de Meldrum **55a** sur l'aldéhyde **5** catalysée par le (**DHQ**)₂**PHAL** ou

(b) par une catalyse iminium effectuée par une azométhine imine formée par réaction entre l'hydrazine **59** et l'aldéhyde **5**. En effet, l'adduit de Mannich **II** n'est pas stable et conduit à une réaction de rétro-aza-Michael générant le benzyldène de Meldrum **I** et l'hydrazine **60** (Schéma 37).

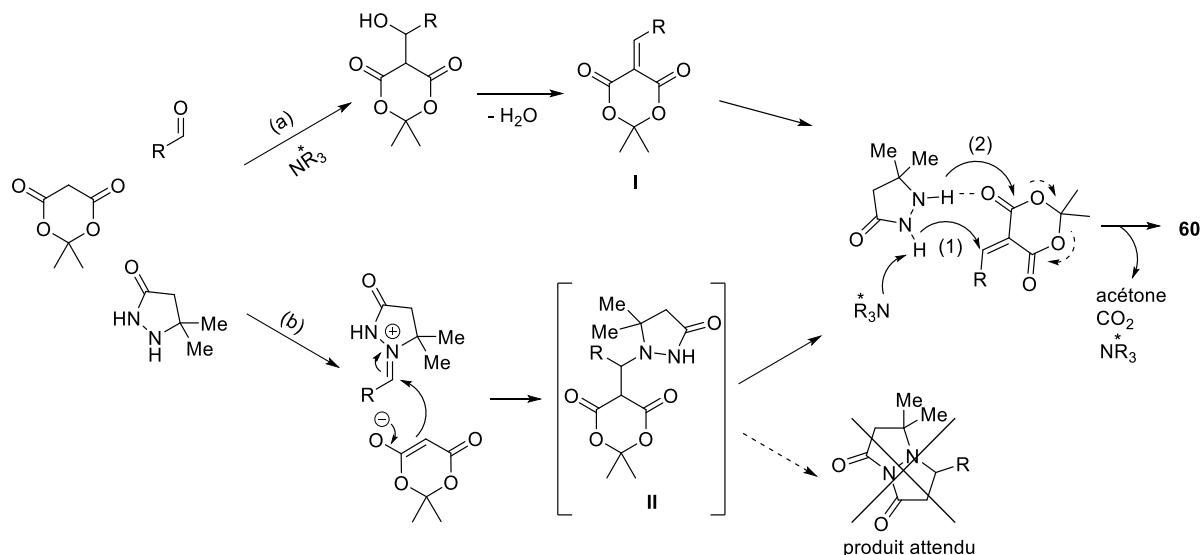


Schéma 37 : Chemins réactionnels possibles pour la formation des pyrazolidinones **60**.

En 2013, le même groupe a reporté une réaction de formation d'isoxazolidin-5-ones énantiométriques **64** à partir de dérivés de l'acide de Meldrum monosubstitués **61** et des α -sulfone amides **62** comme précurseurs de nitrones. La base chirale **63** dérivée de la quinidine permet d'obtenir les isoxazolidin-5-ones **64** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 38).^{17a}

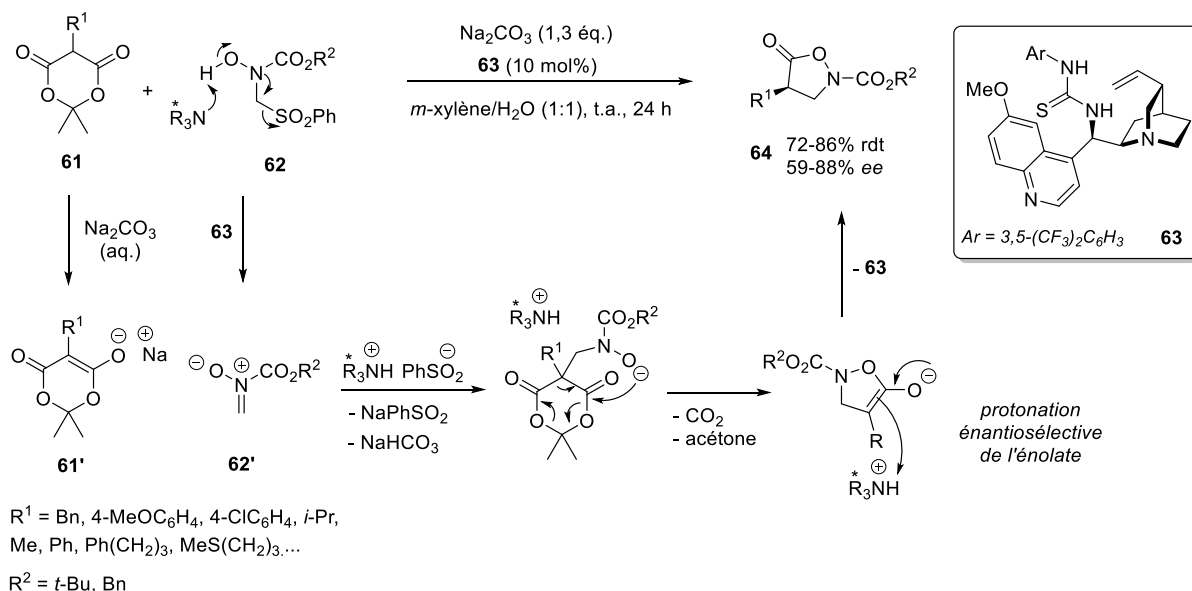


Schéma 38 : Synthèse énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones à partir d'acides de Meldrum monosubstitués.

Dans cette approche, la fragmentation de l'acide de Meldrum est déterminante pour l'obtention de produits énantiométriques. Elle permet la formation d'un énolate qui sera protoné

de façon énantiosélective grâce au catalyseur. Cet énolate est généré à la suite d'une séquence addition/condensation/décarboxylation entre l'énolate de l'acide de Meldrum **61'** et la nitrone **62'**. Une approche biphasique liquide-liquide avec une phase aqueuse basique permet une déprotonation complète de l'acide de Meldrum suivie d'une extraction de l'anion par l'ammonium tertiaire chiral, évitant ainsi des réactions parasites de protonation racémique. La source de proton stœchiométrique est quant à elle assurée par l' α -sulfone amide, dont la déprotonation par le catalyseur à chaque début de cycle garantit la formation de la nitrone **62'**.

Il faut noter qu'en présence d'un acide de Lewis, l'électrophilie des groupements carbonyles en positions C4 et C6 est fortement exacerbée et permet d'effectuer des réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires pour la formation de liaisons C-C.⁷⁸ Des études mécanistiques ont montré que pour les acides de Meldrum non énolesables (disubstitués), la réaction procède effectivement par acylation directe du cycle aromatique, puis libération de l'acétone et de CO₂ (**Schéma 39**), contrairement aux acides de Meldrum énolesables (au moins un hydrogène en position 5) où la réaction passe par un intermédiaire de type acylcétène (cf. partie II.4).⁷⁹ Cette réaction nécessite cependant des conditions relativement dures puisqu'un chauffage à 100°C est nécessaire pour l'obtention des produits d'acylation **66**.

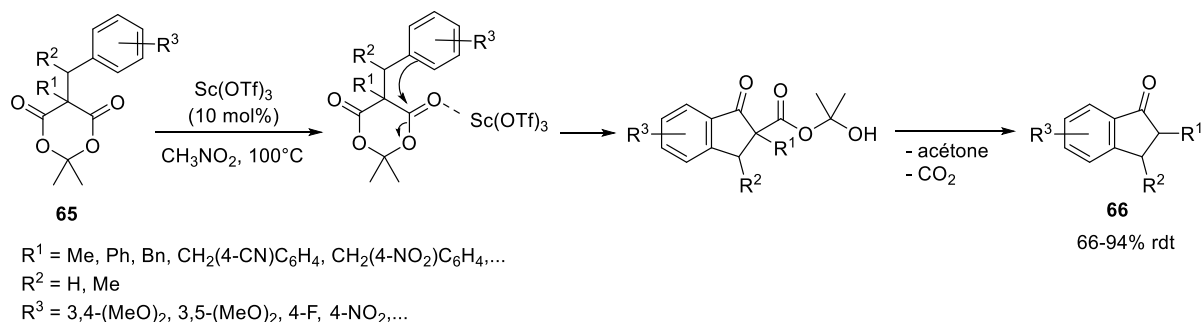


Schéma 39 : Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire d'un acide de Meldrum disubstitué.

Il est également possible de former des liaisons carbone-carbone à partir d'acides de Meldrum disubstitués en utilisant des organolithiens dans des réactions inter- ou intramoléculaires (dans des conditions plus douces).⁸⁰ Bien que les réactions de Friedel-Crafts organocatalysées se soient développées au cours de ces dernières années,⁸¹ il n'existe à notre connaissance aucun exemple de procédé organocatalysé de formation de liaisons carbone-carbone utilisant le caractère électrophile des positions C4 et C6 d'un acide de Meldrum disubstitué.

⁷⁸ Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1316-1327.

⁷⁹ Fillion, E.; Fishlock, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 6682-6695.

⁸⁰ (a) Dauben, W.G.; Kozikowski, A. P.; Zimmerman, W. T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 515-517. (b) Mahidol, C.; Pinyopronpanit, Y.; Radviroongit, S.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1382-1383.

⁸¹ Pour une revue sur les réactions de Friedel-Crafts asymétriques organocatalysées, voir : Terrasson, V.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635-2655.

II.4 O-substitution et cycloréversion – utilisation comme précurseur de cétène

Les dérivés de l'acide de Meldrum, en raison de leur faible stabilité thermique, sont connus pour donner accès à des cétènes, espèces hautement réactives. Il est possible de générer un simple cétène à partir de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum par Pyrolyse Flash sous Vide (FVP).⁶¹ Cette technique, qui nécessite de très hautes températures (> 300°C), a tout de même trouvé quelques applications en synthèse organique.⁸² Des dérivés de cétènes peuvent être cependant formés à partir d'acides de Meldrum énolisables : ceux-ci sont moins stables thermiquement en raison d'une tautomérisation provoquant une cycloréversion à haute température par réaction de rétro-hétéro Diels-Alder, ce qui aboutit à la formation d'un acylcétène fortement électrophile. Cet acylcétène peut également être généré photochimiquement ou par FVP (**Schéma 40**).⁸³

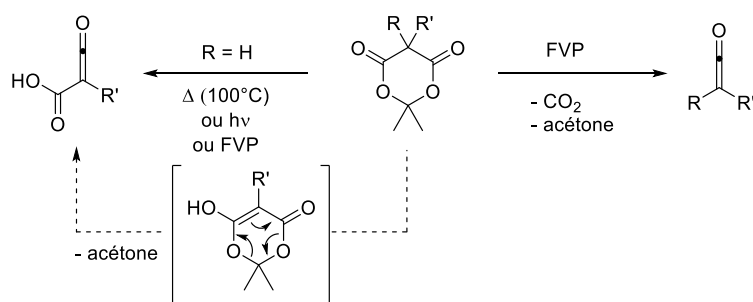


Schéma 40 : Utilisation des dérivés de l'acide de Meldrum comme précurseurs de cétènes.

L'instabilité des dérivés monosubstitués de l'acide de Meldrum à des températures de l'ordre de 100°C a permis le développement de nombreuses applications utilisant la fragmentation de ces acides de Meldrum en acylcétènes, comme des réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires catalysées par un acide de Lewis,^{78, 84} la formation de β -lactones,⁸⁵ ou encore la synthèse de produits naturels.⁸⁶

Le groupe de Matoba a pu montrer qu'en effectuant une O-méthylation sur l'une des fonctions carbonyles de l'acide de Meldrum **55a** ou du dérivé monosubstitué **61a**, un intermédiaire instable **67** était généré. Cet intermédiaire est susceptible de subir une cycloréversion identique à celle des dérivés énolisables de l'acide de Meldrum, et ce même à température ambiante. Le passage par un intermédiaire de type acylcétène **68** a pu être vérifié en le piégeant par de l'eau, différents alcools ou de la pipéridine pour former des malonates non symétriques **69** (**Schéma 41**).⁸⁷

⁸² Gaber, A. E. M.; McNab, H. *Synthesis* **2001**, 2059-2074.

⁸³ George, L.; Veedu, R. N.; Sheibani, H.; Taherpour, A. A.; Flammang, R.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1399-1404.

⁸⁴ Fillion, E.; Fishlock, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4653-4656.

⁸⁵ Janikowska, K.; Pawelska, N.; Makowiec, S. *Synthesis* **2011**, 69-72.

⁸⁶ Pour une revue sur l'utilisation des acylcétènes en synthèse organique, voir: Reber, K. P.; Tiley, S. D.; Solensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3022-3034.

⁸⁷ Matoba, K.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2955-2956.

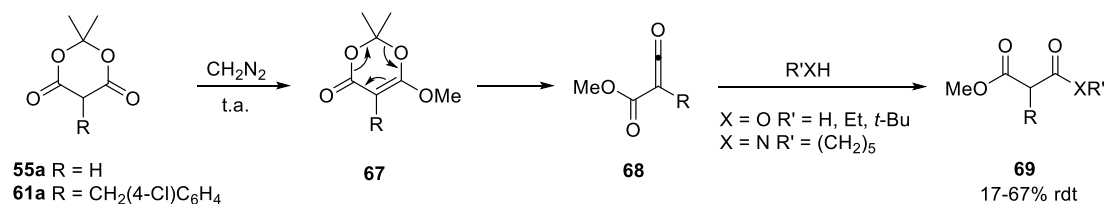


Schéma 41 : Synthèse de malonates non symétriques à partir de dérivés de l'acide de Meldrum.

Cette méthode a également été utilisée plus récemment par l'équipe de Ramachary pour la synthèse de malonates non symétriques ayant une utilité dans les domaines de l'agrochimie et de la pharmacie.⁸⁸

Le groupe de Sato a effectué une étude plus complète et détaillée de la cycloréversion par *O*-substitution de l'acide de Meldrum et de ses dérivés monosubstitués.⁸⁹ Les auteurs ont pu montrer que dans le cas d'une *O*-méthylation, la stabilité de l'intermédiaire **67** dépendait de la substitution en position 5 de l'acide de Meldrum. En effet, plus cette position est encombrée, plus la stabilité de l'intermédiaire **67** est grande à température ambiante (**67d** vs **67a**). Il a également été montré que cette stabilité dépend des groupements situés en position 2 puisque les dérivés spiro de l'acide de Meldrum (**55b** et **61e-f**) sont plus stables que les acides de Meldrum **55a** et **61c-d** après *O*-méthylation (**Schéma 42**).

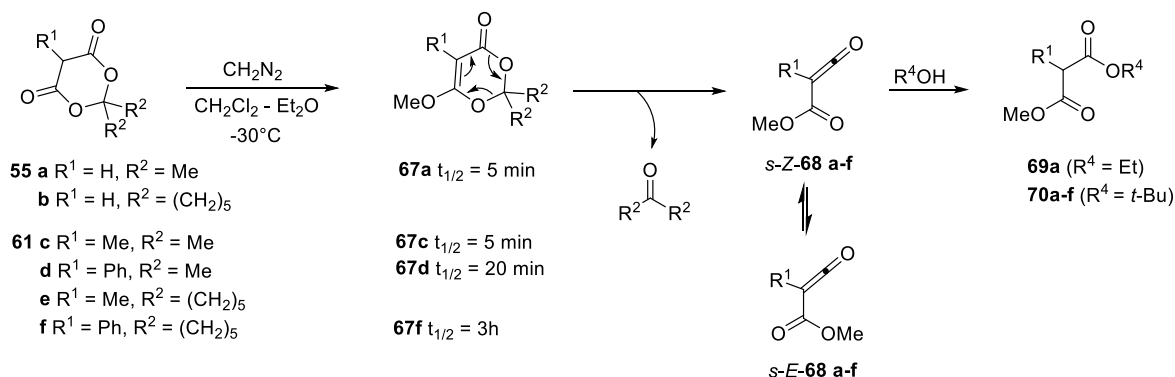


Schéma 42 : Etude de l'influence de la structure de l'acide de Meldrum sur la cycloréversion.

Les auteurs sont allés plus loin dans leur étude et ont pu mettre en évidence la plus grande stabilité des acides de Meldrum vis-à-vis de la cycloréversion en effectuant une *O*-substitution par un groupement silylé encombré (TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle) au lieu d'un groupement méthyle. Les composés résultants **71** sont alors très stables à température ambiante même pendant plusieurs heures. Les acylcétènes **72** ne sont obtenus par cycloréversion de l'acide de Meldrum *O*-silylé qu'après un chauffage à 50°C de l'intermédiaire **78**, ce qui a pu être mis en évidence par piégeage du cétène avec du *tert*-butanol (**Schéma 43**).

⁸⁸ Ramachary, D. B.; Chintalapudi, V.; Reddy, Y. V.; Kishor, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 253-2062.

⁸⁹ Sato, M.; Ban, H.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6689-6692.

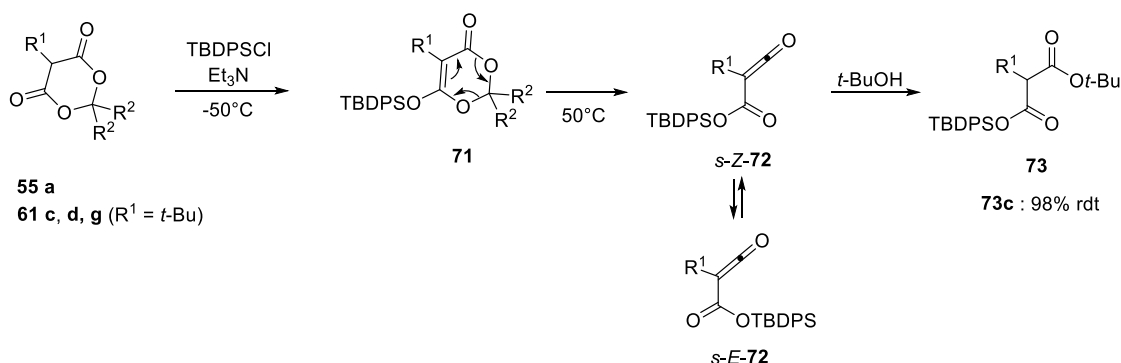


Schéma 43 : O-silylation de dérivés de l'acide de Meldrum pour la formation d'acylcétènes.

En 2009, le groupe de Frost a effectué une hydrosilylation de dérivés de l'acide de Meldrum pour la synthèse d'aldéhydes β -substitués.⁹⁰ Lors de ces travaux, des études sur le mécanisme de la réaction ont pu montrer qu'en utilisant un groupement silylé moins encombré, il n'était pas nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour former l'acylcétène par cycloréversion de l'acide de Meldrum O-silylé (**Schéma 44**).

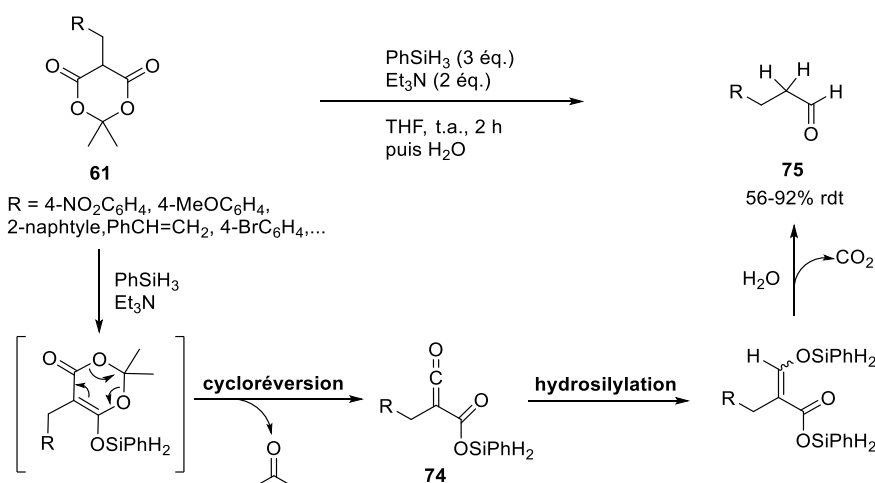


Schéma 44 : Formation d'aldéhydes β -substitués à partir d'acides de Meldrum monosubstitués.

Cette étude mécanistique explique les observations du groupe de Rigo qui obtenait les malonates silylés non symétriques à partir de dérivés silylés d'amines, d'amides ou d'alcools et de l'acide de Meldrum, mais n'avait pas proposé de mécanisme concret pour cette réaction (**Schéma 45**).⁹¹

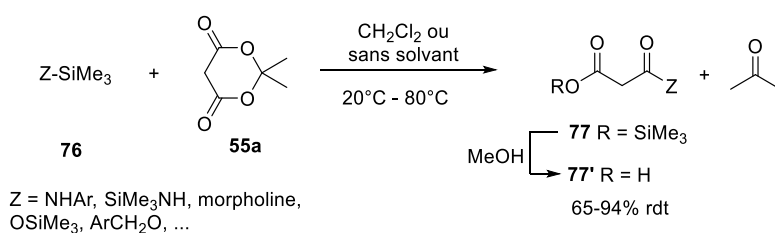


Schéma 45 : Formation de malonates non symétriques silylés à partir de l'acide de Meldrum.

⁹⁰ Frost, C. G.; Hartley, B. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3599-3602.

⁹¹ Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3073-3076.

Cette introduction bibliographique nous a permis de mettre en évidence la possibilité d'utiliser la capacité des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux à réaliser une addition nucléophile pour l'activation de substrats, une propriété encore peu exploitée jusqu'à présent, afin de promouvoir des réactions asymétriques basées sur la fragmentation de dérivés de l'acide de Meldrum (tirant ainsi profit de son caractère électrophile), ou des réactions mettant en jeu des espèces issues d'une cycloréversion de l'acide de Meldrum.

Dans le chapitre suivant, des phénolates d'ammoniums quaternaires seront utilisés pour catalyser une réaction de Staudinger entre un aldéhyde ou une imine et un acylcétène, formé par cycloréversion d'un acide de Meldrum *O*-silylé (**Schéma 46**). La silylation de l'acide de Meldrum sera effectuée par réaction entre l'acide de Meldrum et une probase silylée. Après une introduction passant en revue les différents types d'activation déjà reporté pour ce type de réaction, nous présenterons les résultats obtenus relatifs à l'utilisation de phénolates d'ammonium quaternaires.

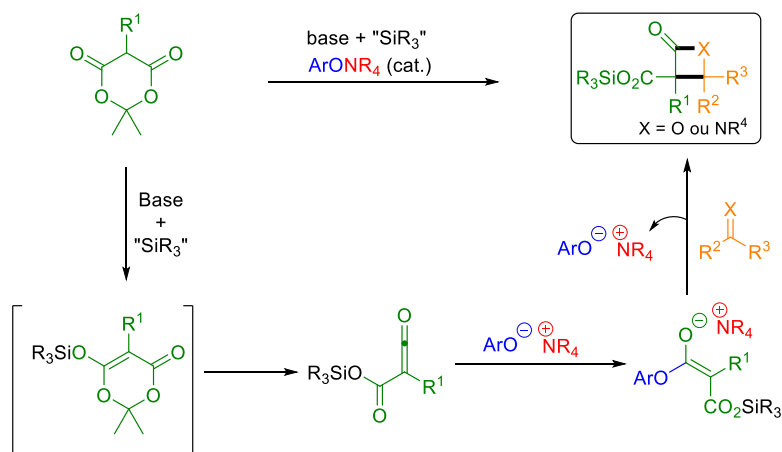


Schéma 46 : Formation de β -lactones ou β -lactames à partir de l'acide de Meldrum catalysée par un phénolate d'ammonium.

CHAPITRE 2

FORMATION D'ACYLCÉTÈNES PAR CYCLORÉVERSION DE L'ACIDE DE MELDRUM POUR LA SYNTHÈSE DE *β* -LACTONES ET *β* -LACTAMES

I. Formation organocatalysée de β -lactones et β -lactames à partir de cétènes : introduction bibliographique

Les β -lactones et β -lactames, petits hétérocycles à 4 chaînons, ont suscité l'intérêt des chimistes organiciens en raison de leurs nombreuses applications biologiques dans de multiples domaines,⁹² mais aussi comme précurseurs de structures linéaires difficilement accessibles par d'autres méthodes de synthèse.⁹³ La formation de ces composés, par cycloaddition formelle [2+2] entre un cétène⁹⁴ et un aldéhyde ou une imine catalysée par un nucléophile, a ouvert la voie à différentes synthèses énantiosélectives et ou/diastéréosélectives organocatalysées de ces hétérocycles (**Schéma 47**).⁹⁵

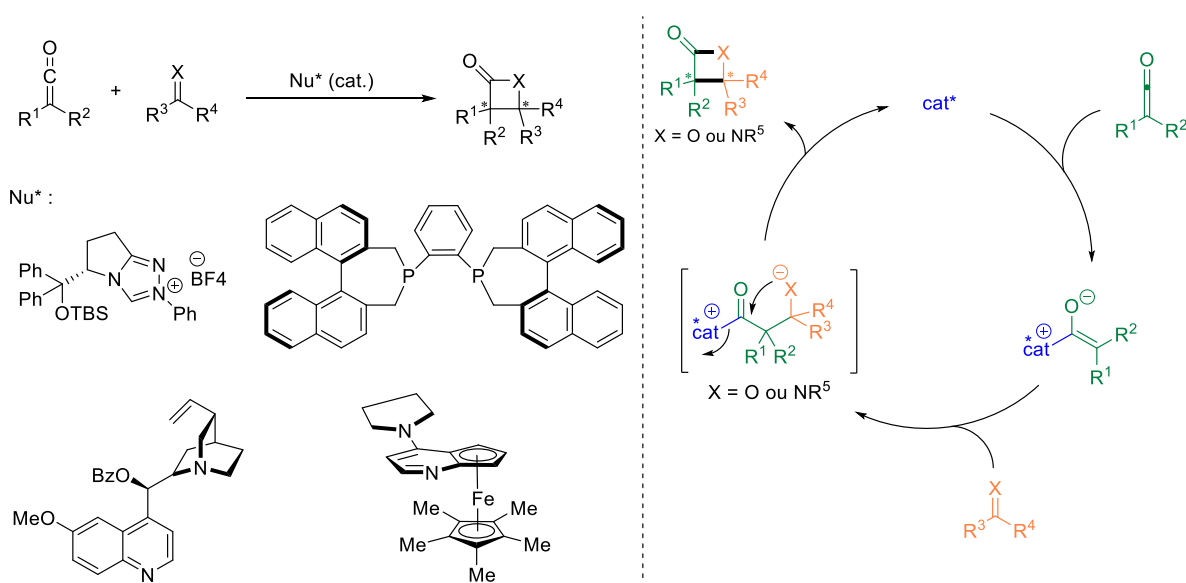


Schéma 47 : Mécanisme de formation de β -lactones et β -lactames par catalyse nucléophile.

I.1 Catalyse par des DMAP chirales

En 2003, le groupe de Fu a reporté une réaction de Staudinger entre les cétènes disubstitués **78** formés préalablement et des *N*-tosyle imines **45b** catalysée par une DMAP chirale dérivée du ferrocène **86**.⁹⁶ Cette approche permet d'obtenir de très bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités et de très bonnes énantiosélectivités pour tous les substrats

⁹² (a) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1995**, 729-744. (b) Galletti, P.; Giacommini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265-4283. (c) Nelson, S. G.; Cheung, W. S.; Kassick, A. J.; Hilfiker, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13654-13655. (d) Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470-10471.

⁹³ Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437-4492.

⁹⁴ Pour des revues sur l'utilisation de cétènes en catalyse asymétrique, voir : (a) Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434. (b) Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.

⁹⁵ (a) Pour une revue sur la synthèse asymétrique de β -lactones, voir : Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434. (b) Pour une revue sur la synthèse asymétrique de β -lactames, voir : Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953.

⁹⁶ Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578-1579.

utilisés. L'originalité de cette méthode réside dans la possibilité d'inverser la diastéréosélectivité du produit de la réaction en changeant le groupement porté par l'azote de l'imine (triflyle au lieu de tosyle).⁹⁷ Les résultats obtenus avec les *N*-triflyle imines **25d** sont toutefois légèrement en-deçà de ceux obtenus avec une *N*-tosyle imine tant au niveau des rendements que de la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité (**Schéma 48**). Les auteurs suggèrent que l'obtention de deux isomères distincts pourrait s'expliquer par des interactions différentes entre le catalyseur et l'imine utilisée, les deux types d'imines employés ayant un caractère électrophile bien différent.

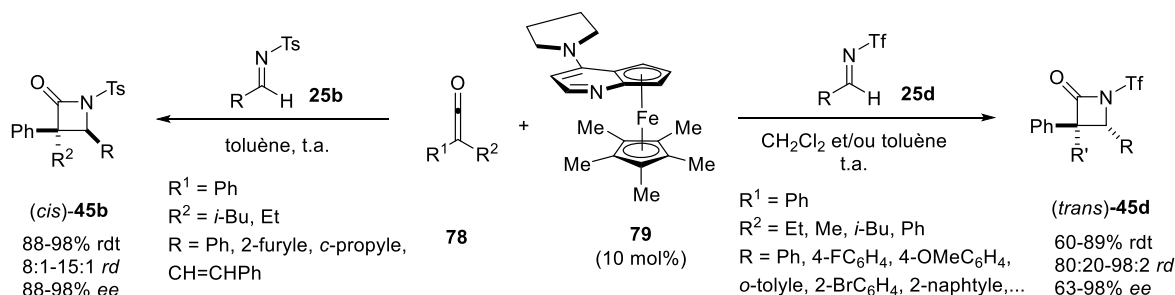


Schéma 48 : Formation de β -lactames catalysée par une DMAP chirale dérivée du ferrocène.

L'utilisation de DMAP dérivées du ferrocène comme catalyseur a également été étendue à la synthèse de β -lactones à partir de cétones disubstituées.⁹⁸ Cette méthode, qui donne de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités, est cependant limitée à quelques cétones aliphatiques disubstituées et à l'utilisation d'aldéhydes aromatiques.

I.2 Catalyse par des carbènes *N*-hétérocycliques

En 2008, l'équipe de Ye a utilisé un nouveau type de nucléophile permettant de catalyser la réaction entre un cétène disubstitué **78** et une *N*-Boc imine **25a** pour la formation des β -lactames **45a** : les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).⁹⁹ L'espèce catalytique est ici générée *in situ* par action d'une base sur le sel de triazolium **80a**. La réaction permet d'obtenir les produits avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités ainsi que d'excellents excès énantiomériques (**Schéma 49**). L'utilisation de cette méthodologie a pu être étendue à la synthèse de structures plus complexes comme des dérivés indoliques spirocycliques contenant le motif β -lactame.¹⁰⁰

Parallèlement aux travaux de Ye, le groupe de Smith a également reporté une synthèse énantiosélective de β -lactames à partir d'un cétène disubstitué symétrique et de *N*-tosyle imines catalysée par des carbènes hétérocycliques.¹⁰¹ Les résultats sont toutefois plus faibles que ceux obtenus par Ye, notamment en ce qui concerne l'énantiosélectivité de la réaction (55-75% *ee*).

⁹⁷ Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586-11587.

⁹⁸ Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.

⁹⁹ Zhang, Y.-R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280.

¹⁰⁰ Zhang, H.-M.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3079-3081.

¹⁰¹ Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.

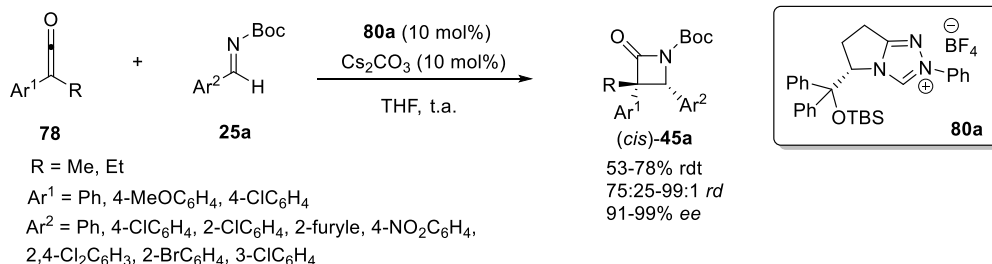


Schéma 49 : Réaction de Staudinger catalysée par des carbènes *N*-hétérocycliques.

L'utilisation de ce type de nucléophiles a été étendue avec succès par le groupe de Ye à la synthèse de β -lactones à partir de céto-aldéhydes¹⁰² ou de cétones trifluorométhylées¹⁰³ (**Schéma 50**).

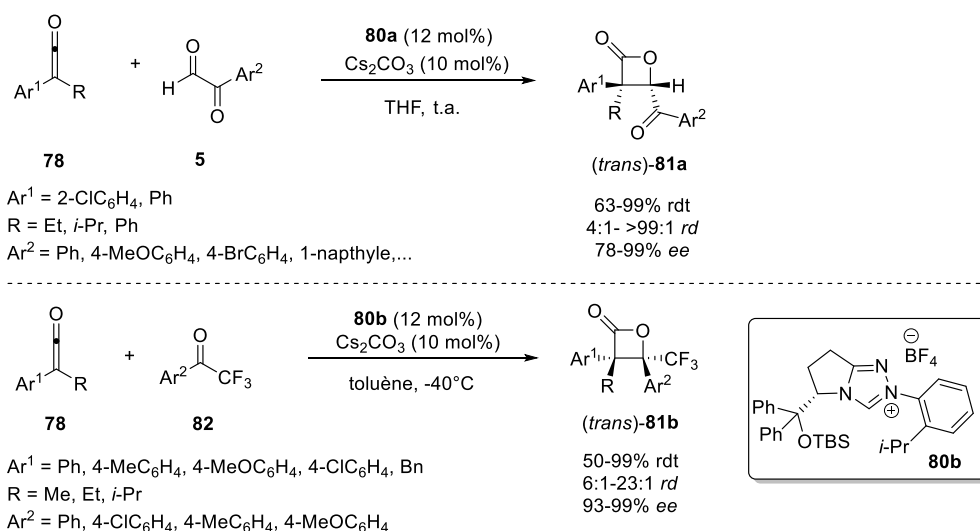


Schéma 50 : Travaux de Ye sur la synthèse de β -lactones catalysée par des NHC

Le groupe de Smith a également pu obtenir de bons résultats dans une synthèse diastéréosélective et énantiosélective de β -lactones mettant en jeu des cétones non symétriques et des aldéhydes aromatiques pauvres en électrons en utilisant le même catalyseur **80a** que le groupe de Ye (**Schéma 51**).¹⁰⁴ Plus récemment, cette méthodologie a pu être mise à profit comme voie d'accès à des oxétanes fluorées énantioenrichies.¹⁰⁵

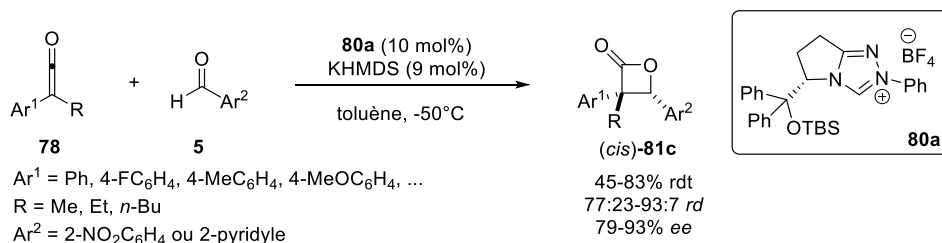


Schéma 51 : Travaux de Smith sur la synthèse de β -lactones à partir d'aldéhydes appauvris en électrons.

¹⁰² He, L.; Lv, H.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8101-8103.

¹⁰³ Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4029-4031.

¹⁰⁴ Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3925-3938.

¹⁰⁵ Davies, A. T.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18944-18948.

Notons également que ce même groupe a développé l'utilisation de catalyseurs de type isothiourée pour une synthèse asymétrique de β -lactames à partir d'anhydrides symétriques et d'imines *N*-tosylées aromatiques¹⁰⁶ avec des résultats satisfaisants (rendements compris entre 44% et 74%, jusqu'à 95:5 *rd* et jusqu'à 92% *ee*).

I.3 Catalyse par des phosphines chirales

En 2012, le groupe de Kerrigan a mis au point une méthode de formation de β -lactames *N*-tosylés **45b** où l'isomère *trans* est majoritaire à partir de cétènes disubstitués et de *N*-tosyle imines catalysée par une phosphine chirale **83**.¹⁰⁷ Cette approche est complémentaire de celle proposée par Fu (cf. partie I.1 page 56) qui obtenait l'isomère *cis* de ces β -lactames lorsque des *N*-tosyle imines étaient engagées.⁹⁷ La différence de diastéréosélectivité obtenue pourrait s'expliquer, selon les auteurs, par la plus grande nucléophilie des phosphines par rapport aux DMAP. D'un point de vue mécanistique, cela conduirait à une addition de la phosphine **92**, non pas sur le cétène mais d'abord sur l'imine **25b**, puis un piégeage du cétène **85** par l'atome d'azote de l'imine avant cyclisation et libération de la phosphine. L'approche proposée permet d'obtenir de bons rendements, de très bonnes diastéréosélectivités (excepté sur un ou deux exemples) et de bons excès énantiomériques (**Schéma 52**).

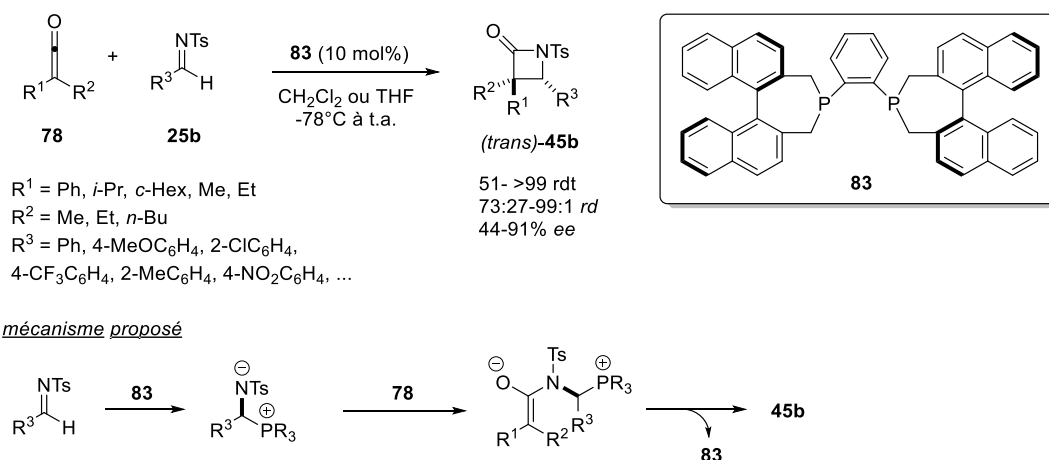


Schéma 52 : Synthèse de β -lactames énantioenrichies catalysée par une phosphine chirale.

Cette méthodologie a pu être étendue à la synthèse asymétrique de β -lactones **81d** à partir d'aldéhydes aromatiques et quelques aldéhydes aliphatiques (quatre exemples) avec des résultats comparables à ceux obtenus pour la synthèse de β -lactames (**Schéma 53**).¹⁰⁸

¹⁰⁶ Smith, S. R.; Douglas, J.; Prevet, H.; Shapland, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1626-1639.

¹⁰⁷ Chen, S.; Salo, E. C.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1784-1787.

¹⁰⁸ Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4920-4929.

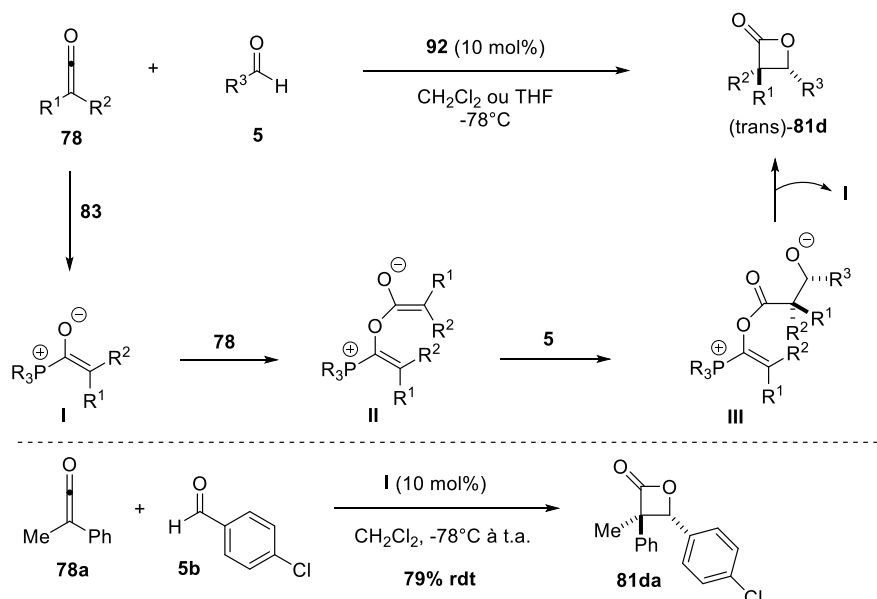


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour la formation de β -lactones en présence d'une phosphine chirale.

A cette occasion, les auteurs ont effectué des réactions de contrôle pour essayer d'élucider le mécanisme de cette transformation. Ils ont pu montrer qu'il n'était pas aussi simple que celui envisagé dans l'étude précédente (cf. **Schéma 52**) ou celui proposé pour toutes les réactions de Staudinger catalysées par une espèce nucléophile (cf. **Schéma 47** p. 55). Leur étude a montré que le mécanisme impliquerait un "équivalent" de cétène supplémentaire : après addition de la phosphine **83** sur une première molécule de cétène, l'énolate zwitterionique **I** généré piège une seconde molécule de cétène pour former l'acétal de cétène **II**. Après addition de l'aldéhyde, l'étape de cyclisation pour former la β -lactone désirée permet de régénérer l'énolate **I** considéré alors comme la véritable espèce catalytique de la réaction. Cela a pu être vérifié en engageant directement cet énolate comme catalyseur dans la réaction entre le méthylphénylcétène **78a** et le 4-chlorobenzaldéhyde **5b**, permettant d'obtenir la β -lactone attendue **81da** avec 79% de rendement (**Schéma 53**).

I.4 Catalyse par des alcaloïdes dérivés du *Quinquina*

Les réactions de cycloaddition formelle [2+2] entre un aldéhyde et un cétène catalysée par des alcaloïdes dérivés du *Quinquina* pour la formation de β -lactones énantioenrichies sont connues depuis le début des années 1980 grâce aux travaux de Wynberg, qui a pu obtenir de très bons niveaux d'énantiosélectivité en utilisant simplement la quinidine comme catalyseur dans une réaction entre le cétène gaz **78b** et des aldéhydes aliphatiques **5** ou des cétones **23** fortement activées (**Schéma 54**).¹⁰⁹

¹⁰⁹ (a) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168. (b) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977-1979.

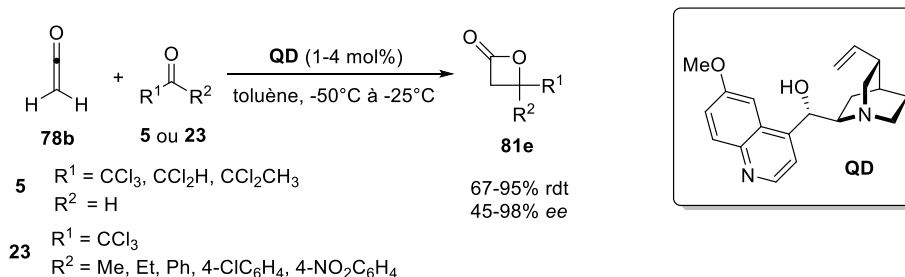


Schéma 54 : Travaux de Wynberg sur la synthèse de β -lactones à partir du cétène.

Les cétènes étant des espèces très réactives et peu stables, leur utilisation n'est généralement pas aisée et il convient de les utiliser directement après les avoir formés. Une amélioration pratique a pu être effectuée pour la réaction de formation de β -lactones à partir de cétènes grâce aux travaux du groupe de Romo : dans cette approche, le cétène est généré dans le milieu réactionnel à partir d'un chlorure d'acyle **84a** et d'une base.¹¹⁰ Avec des aldéhydes analogues à ceux utilisés par Wynberg, cette approche permet d'obtenir les lactones **81f** avec des rendements plus faibles mais de meilleurs excès énantiomériques (**Schéma 55**). Le même groupe a également montré que les lactones bicycliques **81g** pouvaient être formées par réaction intramoléculaire, à partir des acides carboxyliques **85**.¹¹¹ Bien que la formation d'un cétène ne soit pas avérée (la formation directe d'un énolate d'ammonium est évoquée), les auteurs ont utilisé des conditions connues pour générer un cétène à partir d'un acide carboxylique. Les deux approches rapportées par Romo permettent d'obtenir de très hauts niveaux d'énantiosélectivité à partir de la quinidine ou de son dérivé *O*-acétylé (**Schéma 55**).

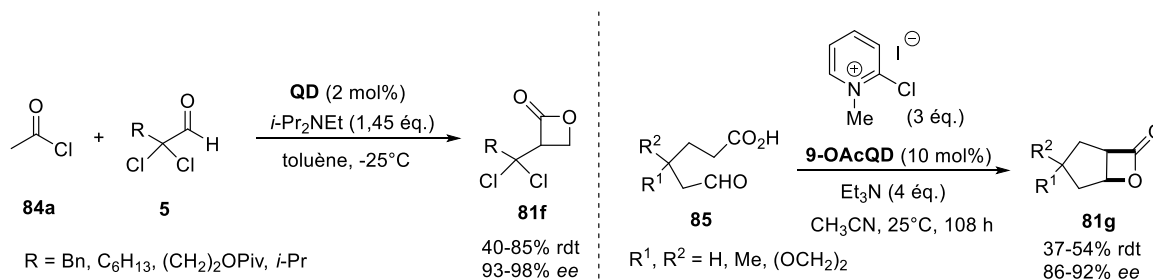


Schéma 55 : Travaux de Romo sur la synthèse de β -lactones.

Par la suite, il a pu être montré que l'addition d'un acide de Lewis inorganique dans le milieu réactionnel permet d'élargir le panel d'aldéhydes utilisables dans cette réaction puisque de très bons rendements sont obtenus pour de simples aldéhydes aromatiques ou aliphatiques, tout en maintenant de très bonnes énantiosélectivités (**Schéma 56**).¹¹²

¹¹⁰ Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7248-7252.

¹¹¹ Cortez, G. S.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7945-7946.

¹¹² (a) Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5352-5353. (b) Calter, M. A.; Tretyak, O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1809-1812.

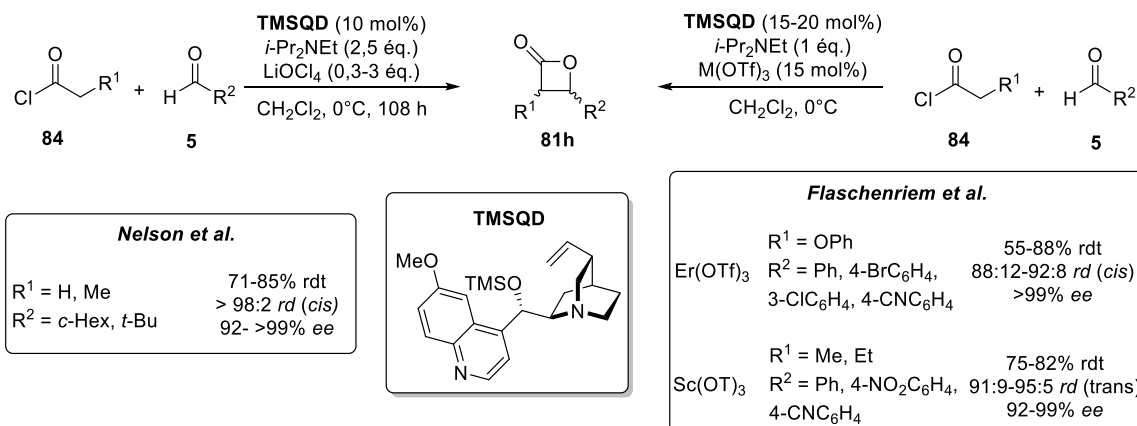


Schéma 56 : Utilisation d'un acide de Lewis pour activer des aldéhydes aromatiques et aliphatiques.

Il est également possible d'utiliser un autre cétène comme électrophile à la place d'un aldéhyde ou d'une cétone pour former des β -lactones hétérodimères de cétène **81j**. Le groupe de Kerrigan a mis au point une méthode de synthèse énantiosélective de ces composés catalysée par des alcaloïdes dérivés du *Quinquina* qui permet de surpasser les problèmes d'homodimérisation ou de régiosélectivité rencontrés dans cette réaction (**Schéma 57**).¹¹³

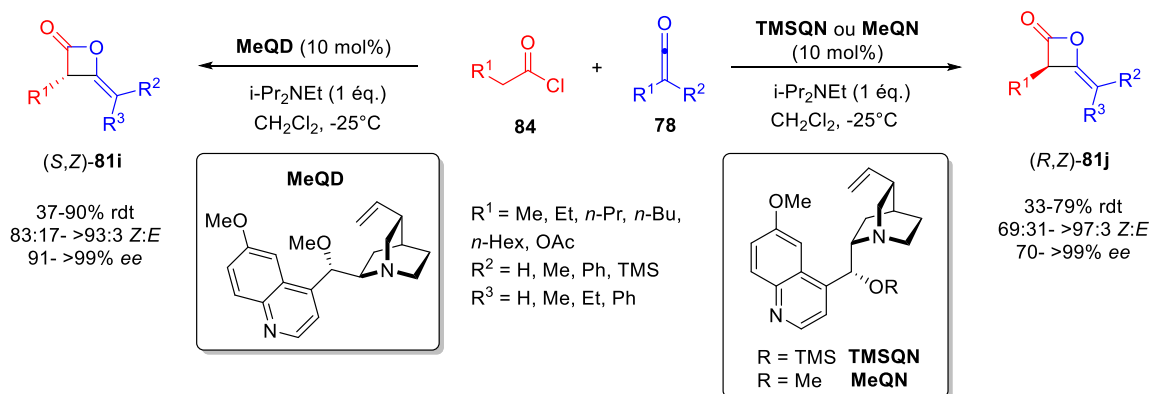


Schéma 57 : Synthèse énantiosélective de β -lactones hétérodimères de cétènes.

Les auteurs ont pu aussi montrer qu'un ajout de perchlorate de lithium dans le milieu réactionnel permettait d'accéder à l'isomère *E* de l'oléfine synthétisée.^{113b}

Une des approches les plus élégantes dans ce type de réaction reste toutefois la synthèse de β -lactames développée par Lectka.¹¹⁴ Cette réaction catalysée par le dérivé de la quinine **BQ** (9-*O*-benzoylquinine) met en jeu l'imine *N*-tosylée **25ba** et des chlorures d'acyles comme précurseurs de cétènes (**Schéma 58**). Le catalyseur a ici un double rôle : son caractère base de Brønsted permet tout d'abord la formation du cétène à partir du chlorure d'acyle **84**. L'utilisation de l'éponge à protons (PS) comme "navette à protons" assure la régénération du catalyseur qui peut alors, grâce à son caractère nucléophile, s'additionner sur le cétène formé

¹¹³ (a) Ibrahim, A. A.; Nalla, D.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942-2945.
(b) Chen, S.; Ibrahim, A. A.; Peraino, N. J.; Nalla, D.; Mondal, M.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7824-7837.

¹¹⁴ Taggi, A.; Hafez, A. M.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.

pour catalyser la formation du lactame **45b**. Ainsi, c'est non seulement la formation du lactame qui est catalysée dans cette réaction, mais également la formation du cétène à partir du chlorure d'acyle, ce qui minimise toute dimérisation éventuelle fréquemment rencontrée dans l'utilisation de cétènes sous catalyse nucléophile. Malgré des rendements plutôt modestes, d'excellents rapports diastéréoisomériques et d'excellents excès énantiomériques sont obtenus. Les auteurs ont pu constater lors d'une étude ultérieure que l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel augmentait les rendements de la réaction tout en préservant les niveaux de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité obtenus.¹¹⁵

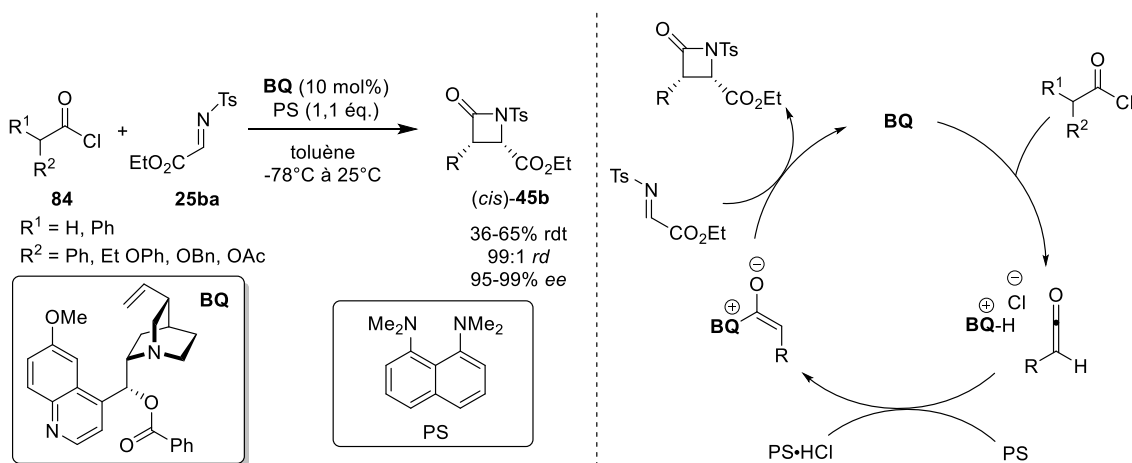


Schéma 58 : Synthèse organocatalysée de β -lactames par formation *in situ* du cétène.

II. Approche envisagée

Le passage en revue de la bibliographie concernant les méthodes existantes en organocatalyse pour la formation de β -lactones ou β -lactames *via* une cycloaddition formelle [2+2] utilisant un nucléophile comme catalyseur nous a permis d'envisager l'utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme paires d'ions coopératifs chirales pour la formation de tels composés. En effet, l'utilisation de ces catalyseurs pour promouvoir ce type de réaction n'a jamais été reportée : une telle approche permettrait d'exploiter le caractère nucléophile de l'ion phénolate pour le piégeage du cétène (**E**) et la formation d'un acétal de cétène (**F**) qui serait alors capable de s'additionner sur l'électrophile (**B**) engagé, ainsi que la chiralité apportée par le contre-ion ammonium quaternaire pour former des produits (**C**) énantioenrichis. Contrairement à la plupart des méthodes organocatalysées reportées, le cétène (**E**) ne serait pas introduit directement dans le milieu réactionnel mais généré *in situ* à partir de l'acide de Meldrum ou un de ses dérivés monosubstitués (**A**). En effet, nous avons pu voir qu'une *O*-silylation de ce type de substrat permettait de générer un intermédiaire (**D**) instable conduisant à la formation d'un acylcétène (cf. chapitre 1 p. 48 à 50). Cette méthode présente un avantage majeur : elle permet l'utilisation de cétènes plus réactifs qui

¹¹⁵ France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.

ne pourraient pas être synthétisés et isolés par les méthodes connues dans la littérature. Nous avons pensé qu'une probase silylée comme le BSA,¹⁶ ou *N,O*-Bis(triméthylsilyl)acétamide, serait un substrat intéressant pour générer l'intermédiaire *O*-silylé instable à partir de l'acide de Meldrum plutôt que d'introduire un agent silylant plus une base (qui pourrait éventuellement perturber le cycle catalytique). Ces considérations nous ont permis d'envisager la réaction suivante, dont le cycle catalytique est présenté ci-après (**Schéma 59**).

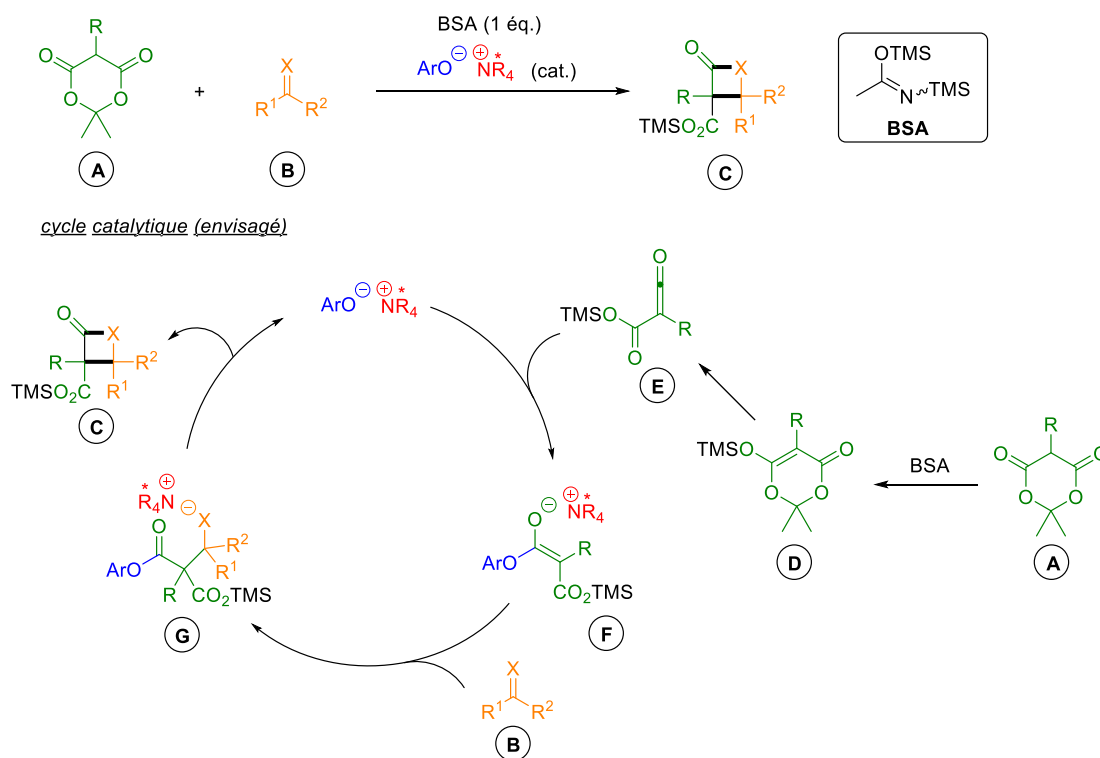


Schéma 59 : Cycle catalytique envisagé pour la réaction.

III. Résultats obtenus

III.1 Études préliminaires

Avant d'effectuer les premiers tests réactionnels, nous avons dû vérifier qu'en présence de BSA l'acide de Meldrum était bien silylé et formait un intermédiaire instable pour conduire au cétène. Pour cela, nous avons d'abord mélangé ces deux substrats en solution dans le dichlorométhane deutéré et avons effectué un suivi RMN ¹H du mélange (**Figure 10**).

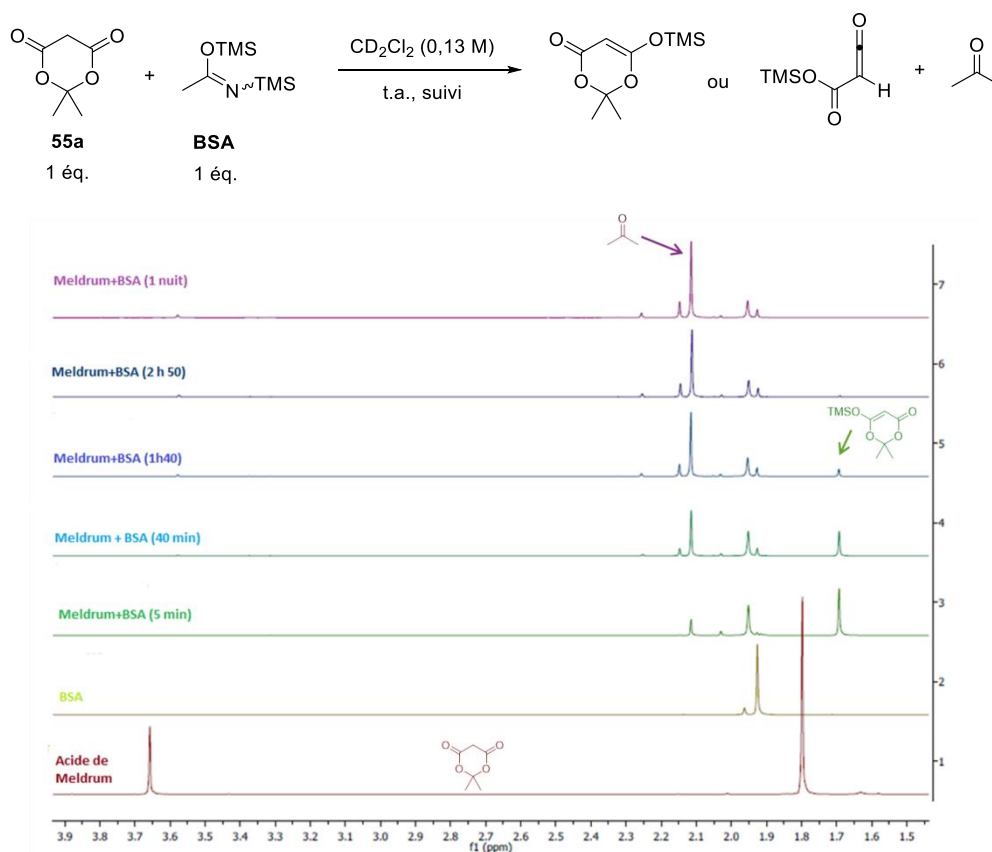


Figure 10 : Suivi RMN ^1H d'un mélange équimolaire d'acide de Meldrum et de BSA (1,5-3,9 ppm).

Les spectres RMN ^1H du suivi montrent tout d'abord que l'acide de Meldrum est consommé très rapidement une fois mis en présence du BSA, puisqu'après quelques minutes il n'est plus observable sur le spectre. Dans la zone de déplacement chimique comprise entre 1,5 ppm et 3,9 ppm, on remarque l'apparition rapide d'un singulet vers 1,65 ppm qui pourrait correspondre aux deux groupements méthyles de l'acide de Meldrum O-silylé (**Figure 10**). La disparition progressive de ce signal vient renforcer cette interprétation, l'espèce silylée étant décrite comme instable.⁸⁹ La présence d'un singulet vers 2,10 ppm pouvant correspondre à l'acétone libérée lors de la fragmentation de l'acide de Meldrum O-silylé vient renforcer cette hypothèse, d'autant plus que l'apparition progressive de ce signal est concomitante de la disparition du singulet à 1,65 ppm.

Le même type de schéma se retrouve dans la zone de déplacements chimiques allant de 4,0 à 5,0 ppm où le singulet vers 4,50 ppm qui disparaît au cours du temps pourrait correspondre au proton situé en position 5 de l'acide de Meldrum O-silylé, tandis que l'un des deux singulets apparaissant progressivement à 4,35 ppm ou 4,65 ppm correspondrait au proton en position α du cétène (**Figure 11**).

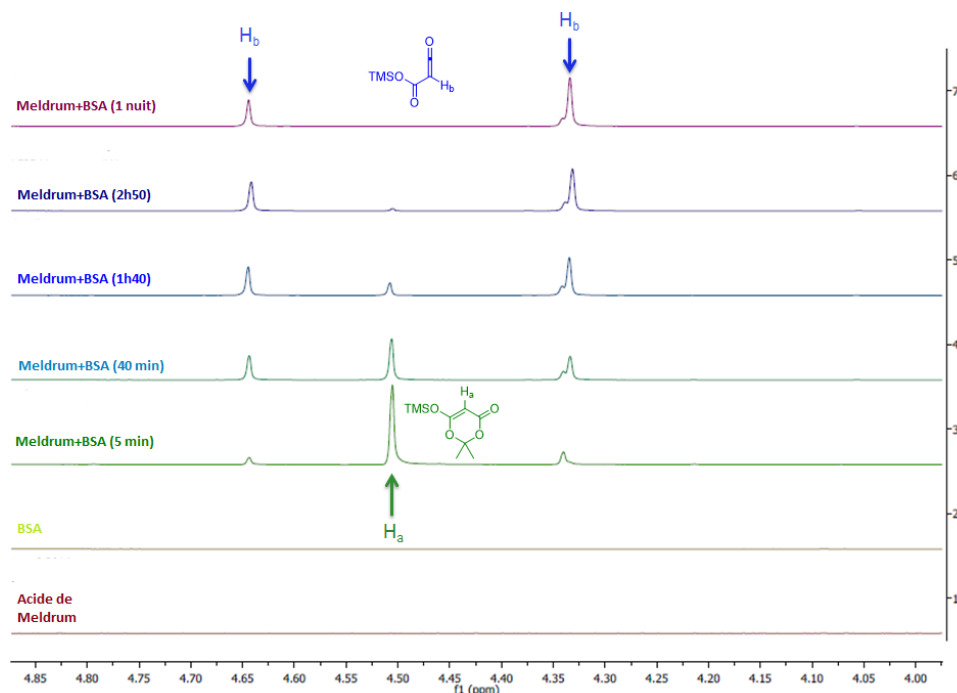


Figure 11 : Suivi RMN ^1H d'un mélange équimolaire d'acide de Meldrum et de BSA (4,0-5,0 ppm).

Afin de vérifier que l'une des espèces instables formées lorsque l'acide de Meldrum et le BSA étaient mis en mélange était bien un cétène, nous avons effectué un second suivi RMN en mettant cette fois-ci en réaction l'acide de Meldrum, le BSA et un équivalent de 4-méthoxyphénol dans le mélange pour essayer de piéger le cétène potentiellement formé. Les spectres RMN ^1H du suivi de la réaction dans le temps montrent des similitudes avec l'étude précédemment effectuée : on retrouve notamment un singulet vers 2,10 ppm qui correspond certainement à de l'acétone (**Figure 12**).

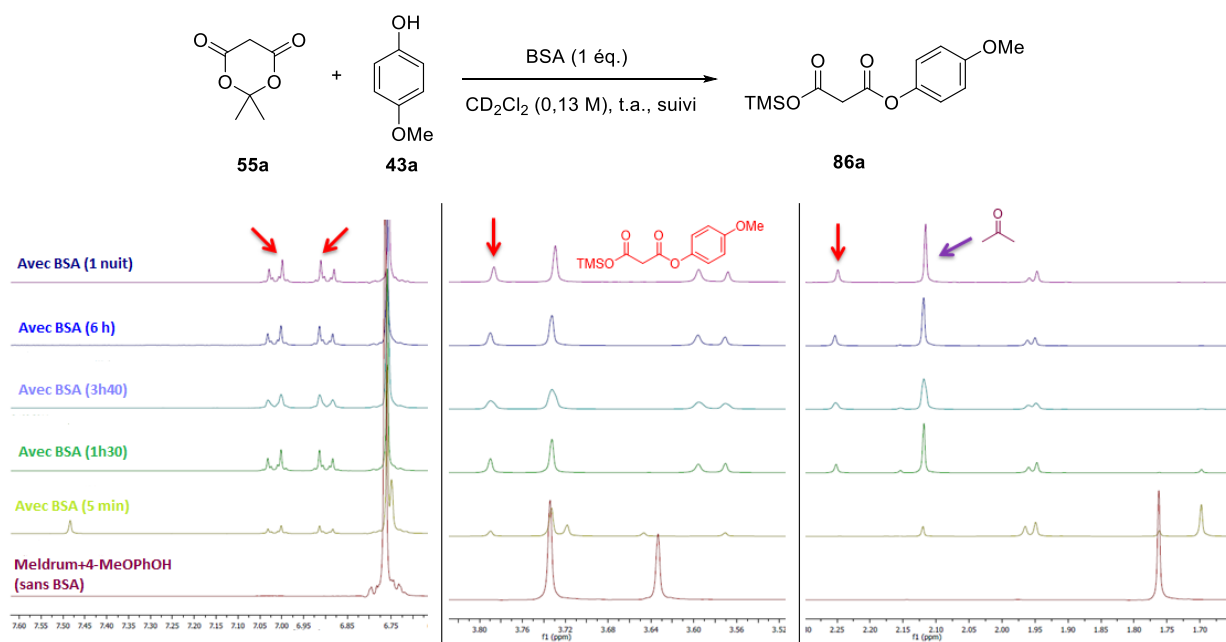


Figure 12 : Suivi RMN ^1H d'un mélange équimolaire d'acide de Meldrum et de BSA.

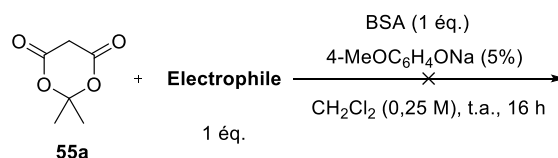
Mais surtout, les spectres RMN ^1H montrent l'apparition de signaux qui indiquent vraisemblablement que le malonate non symétrique **86a** issu du piégeage du cétène par le 4-méthoxyphénol s'est formé : un système symétrique de deux pseudo-doublets dans la zone des aromatiques (protons de la partie phénol) et deux singulets à 3,80 ppm (groupement méthoxyle) et 2,25 ppm (protons de la position malonique). Si le malonate n'est pas formé de façon quantitative (la proportion relative entre le malonate formé et le phénol restant est d'environ 30:70), nous avons pu nous assurer : 1) que l'acylcétène était bien formé *via* la silylation de l'acide de Meldrum et 2) qu'une espèce nucléophile comme un phénol était capable de piéger le cétène formé.

L'ensemble de ces observations expérimentales nous a confortés dans l'idée de pouvoir utiliser un phénolate d'ammonium pour catalyser une réaction de cycloaddition [2+2] formelle entre un cétène et un électrophile.

III.2 Premier criblage de conditions réactionnelles

Nous avons, dans un premier temps, engagé en réaction l'acide de Meldrum avec un équivalent de BSA, une quantité catalytique de phénolate de sodium et différents électrophiles introduits en quantité stœchiométrique par rapport à l'acide de Meldrum (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Criblage d'électrophiles pour la réaction de cyclisation.



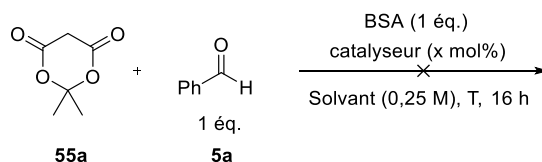
Entr\u00e9e	Electrophile	R\u00e9sultat
1	Benzald\u00e9hyde	Pas de lactone form\u00e9e ^[a]
2	Chalcone	Pas de lactone form\u00e9e ^[a]
3	N-benzylid\u00e8ne aniline	Pas de lactame form\u00e9 ^[a]
4	N-(Tosyle)benzylid\u00e8ne amine	Pas de lactone form\u00e9e ^[a]

^[a] consommation totale de l'acide de Meldrum

Pour chacun des essais effectu\u00e9s, il est int\u00e9ressant de constater sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel l'absence de signaux correspondant \u00e0 l'acide de Meldrum, indiquant que celui-ci a totalement r\u00e9agi avec le BSA introduit. En revanche, aucun signal ne correspondant aux produits attendus n'a pu \u00eatre formellement identifi\u00e9 sur les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels, et l'\u00e9lectrophile engag\u00e9 dans la r\u00e9action est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 intact apr\u00e8s traitement du milieu réactionnel. La pr\u00e9sence de multiples signaux entre 0 ppm et 1 ppm laisse supposer que le c\u00e9t\u00e8ne form\u00e9 par r\u00e9action entre l'acide de Meldrum et le BSA n'a pas r\u00e9agi avec l'\u00e9lectrophile et a subi des r\u00e9actions secondaires parasites (r\u00e9actions de polym\u00e9risation par exemple).

Les essais effectués précédemment n'ayant pas permis d'obtenir les produits désirés, nous avons fait varier divers paramètres de la réaction, en prenant le benzaldéhyde comme électrophile modèle (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Variation des paramètres réactionnels.



Entrée	catalyseur	x (mol%)	Solvant	T	Résultat
1	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	5	CH ₂ Cl ₂	t.a.	
2	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	10	CH ₂ Cl ₂	t.a.	
3	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	20	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de produit formé ^[a]
4	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	5	THF	t.a.	
5 ^[b]	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	5	THF	50°C	
6	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	5	CH ₂ Cl ₂	0°C	Pas de réaction
7	PhONa	5	CH ₂ Cl ₂	t.a.	
8	4-MeOC ₆ H ₄ ON(Bu) ₄	5	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de produit formé ^[a]
9	DMAP	50	CH ₂ Cl ₂	t.a.	

^[a] consommation totale de l'acide de Meldrum

^[b] 1 h d'agitation

Une augmentation de la charge en catalyseur (entrées 2 et 3), l'utilisation d'un solvant plus polaire (entrée 4) ainsi que le changement de la partie anionique (entrée 7) ou cationique du catalyseur employé (entrée 8) ne permettent pas d'obtenir le produit désiré malgré une consommation totale de l'acide de Meldrum introduit. Même l'utilisation de la DMAP (à hauteur de 50 mol%), connue pour catalyser ce type de réaction (cf. partie I.2) ne permet pas d'observer la lactone attendue dans le milieu réactionnel (entrée 9). Nous avons également effectué la réaction à plus basse température (entrée 6) pour essayer de stabiliser le cétène formé pendant la réaction. Cependant, un précipité blanc apparaît pendant la réaction : la présence d'acide de Meldrum dans le brut réactionnel laisse supposer que celui-ci a précipité dans le dichlorométhane à basse température et n'a pas réagi avec le BSA. Nous avons également fait un essai à haute température (entrée 5) pour vérifier si une étape de la réaction n'était pas trop lente à température ambiante, sans résultats.

Pour trouver les conditions optimales nous permettant de pouvoir observer le produit de la réaction, nous avons décidé d'étudier les deux étapes du mécanisme de la réaction en deux séquences distinctes, à savoir : 1) le piégeage du cétène formé par un nucléophile (**Schéma 60**, séquence A) et 2) l'addition d'un acétal de cétène généré à partir d'un malonate silylé sur un électrophile suivie d'une cyclisation (**Schéma 60**, séquence B).

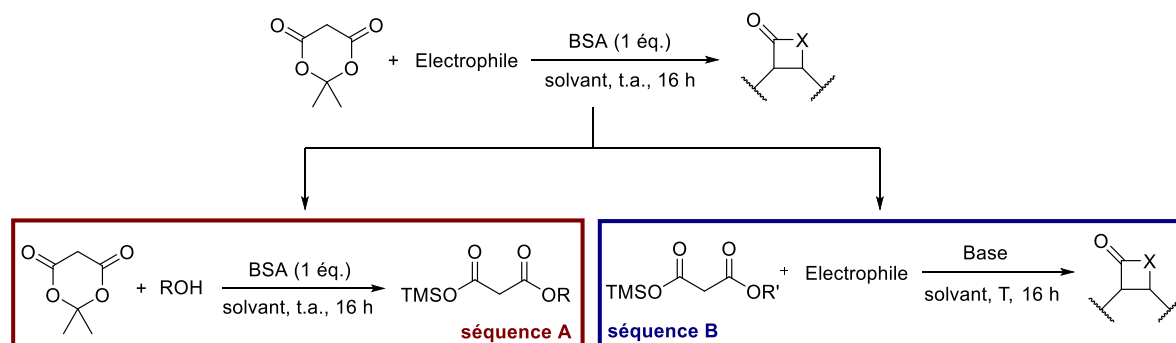
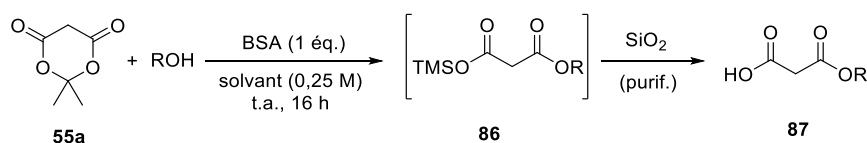


Schéma 60 : Découpage de la réaction en deux séquences distinctes.

III.3 Piégeage du cétène par différents nucléophiles (séquence A)

Dans le but de trouver le meilleur nucléophile permettant de piéger le cétène en acétal de cétène dans les conditions de formation du cétène établies précédemment, nous avons engagé plusieurs phénols ou alcools aliphatiques en réaction avec l'acide de Meldrum et le BSA. Les différents résultats obtenus selon la nature du nucléophile et la quantité engagée sont reportés ci-dessous dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Piégeage du cétène par différents nucléophiles.



Entrée	ROH	éq.	Solvant	rdt (96)
1	4-MeOC ₆ H ₄ OH	2	CH ₂ Cl ₂	5%
2	4-MeOC ₆ H ₄ OH	2	THF	35%
3	<i>t</i> -BuOH	4	THF	65%
4	<i>t</i> -BuOH	1	THF	53%
5	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ OH	2	THF	5%
6	2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂ C ₆ H ₃ OH	2	THF	traces
7	2,6-(<i>t</i> -Bu) ₂ C ₆ H ₃ OH	2	THF	0%
8	4-CNC ₆ H ₄ OH	1	THF	11%
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OH	1	THF	7%

Tout d'abord, le 4-méthoxyphénol, correspondant au phénolate employé comme catalyseur pour les premiers essais de réaction, est utilisé comme nucléophile dans la réaction. L'hémimalonate **87** est obtenu avec un très faible rendement (seulement 5%) dans le dichlorométhane (entrée 1). Une amélioration est observée en utilisant le THF comme solvant

(entrée 2), puisqu'un rendement de 35% est obtenu, ce qui reste plutôt faible en comparaison des deux équivalents de 4-méthoxyphénol introduits.

Pour se rapprocher des travaux effectués par Sato⁹¹ (cf. chapitre I p. 49), nous avons également utilisé le *tert*-butanol comme nucléophile, d'abord en large excès, ce qui a permis d'obtenir l'hémimalonate correspondant avec un bien meilleur rendement de 65% (entrée 3). L'utilisation d'un seul équivalent de *tert*-butanol ne diminue pas de manière significative le rendement obtenu, qui passe à 53% (entrée 4).

En étudiant plus attentivement les analyses RMN ¹H des études préliminaires effectuées (cf. partie III.1 p. 64-65), nous nous sommes aperçus que l'introduction du BSA, qui est une espèce capable de transférer deux groupements triméthysilyle, provoque non seulement la fragmentation de l'acide de Meldrum mais aussi la silylation du 4-méthoxyphénol, qui n'est alors plus capable de piéger le cétène formé. Cela pourrait expliquer les mauvais rendements en hémimalonate obtenus avec le 4-méthoxyphénol, et la différence avec le *tert*-butanol qui, plus encombré, est moins prompt à la silylation par le BSA. A partir de cette observation, nous avons essayé de piéger le cétène avec des phénols plus encombrés, afin d'éviter la silylation de ceux-ci (entrées 5 à 7). Cependant, les phénols utilisés n'ont pas permis de piéger de manière efficace le cétène formé puisque les hémimalonates **87** correspondants ne sont récupérés qu'à l'état de traces. Dans la même idée, des phénols appauvris en électrons (entrées 8 et 9) ont été utilisés, mais ceux-ci ne sont pas plus à même de fournir des rendements satisfaisants en hémimalonate **87**.

Au vu des résultats obtenus sur les différents nucléophiles testés, il nous a paru judicieux d'employer le *tert*-butanolate de sodium comme catalyseur pour la réaction de cycloaddition envisagée, même si celui-ci n'est pas forcément le meilleur choix comme groupement partant pour l'étape de cyclisation permettant d'obtenir la lactone désirée. Malheureusement, le *tert*-butanolate de sodium possédant un caractère basique plutôt fort, celui-ci catalyse la formation du benzylidène de Meldrum **88a** (Schéma 61).

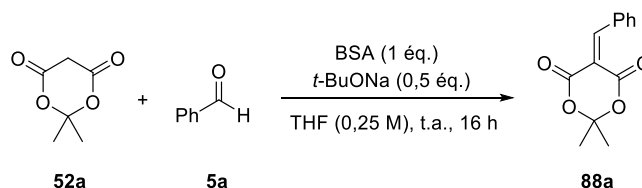


Schéma 61 : Formation de benzylidène de Meldrum catalysée par du *tert*-butanolate de sodium.

III.4 Addition d'un malonate silylé sur un électrophile (séquence B)

En parallèle de l'étude précédente, nous avons engagé un malonate silylé avec un électrophile en présence d'une base pour "mimer" les étapes suivant le piégeage du cétène, à savoir l'addition de l'acétal de cétène sur l'électrophile puis l'étape de cyclisation

(cf. **Schéma 59**). Différents électrophiles, diverses bases ainsi que plusieurs malonates¹¹⁶ ont été utilisés (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Addition de malonates sur des électrophiles.



Entrée	R	Base	Electrophile	T	Résultat
1	Et	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	Benzaldéhyde	t.a. → 50°C	Pas de réaction
2	Et	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	N-benzylidène aniline	t.a. → 50°C	Pas de réaction
3	Et	Imidazole	N-benzylidène aniline	50°C	Pas de réaction
4	t-Bu	Imidazole	N-benzylidène aniline	50°C	Pas de réaction

Dans un premier temps, nous avons utilisé le 4-méthoxyphénolate de sodium comme base (entrées 1 et 2), la présence d'un phénol dans le milieu réactionnel rapprochant la réaction des conditions réactionnelles employées précédemment. Néanmoins, quel que soit l'électrophile utilisé (benzaldéhyde ou N-benzylidène aniline), aucun produit d'addition ou de cyclisation ne sont détectés par RMN dans le milieu réactionnel. L'augmentation de la température de réaction n'a en outre aucun effet sur la réactivité des espèces mises en jeu.

Nous avons ensuite changé de base et opté pour l'imidazole (entrées 3 et 4),¹¹⁷ mais cela n'a apporté aucune amélioration, les produits de départ étant intacts après 16h d'agitation à 50°C. Un changement de malonate n'a pas non plus d'effet sur la conversion des produits de départ (entrée 4).

Au vu des résultats obtenus pour les premiers essais effectués, cette approche a rapidement été abandonnée.

III.5 Utilisation de l'imidazole pour stabiliser le cétène formé

En 2006, Nahmany et Melman ont reporté l'utilisation de N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) pour la synthèse de β -lactames à partir d'imines et d'acides carboxyliques électro-appauvris (**Schéma 62**).¹¹⁸ L'utilisation du CDI permet de former à partir de l'acide **89** un N-acylimidazole; celui-ci se trouve alors en équilibre avec le cétène résultant de l'élimination d'une molécule d'imidazole. Ainsi, la concentration en cétène, instable dans le milieu réactionnel, est faible mais ce dernier est rapidement consommé dans la cycloaddition [2+2] avec l'imine. La faible nucléophilie de l'imidazole permet en outre d'éviter des

¹¹⁶ Le malonate d'éthyle silylé est commercial, tandis que le malonate de *tert*-butyle silylé est formé *in situ* par réaction entre l'acide de Meldrum, le BSA et du *tert*-butanol.

¹¹⁷ Cette base a été reportée comme permettant d'améliorer les rendements de la formation de β -lactames à partir d'esters (voir : Tokutake, N; Miyake, M.; Kirisawa, M. *Synthesis* **1983**, 66-67).

¹¹⁸ Nahmany, M.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5804-5806.

réactions parasites avec le cétène formé, des réactions qui peuvent être rencontrées pour d'autres types de nucléophiles.

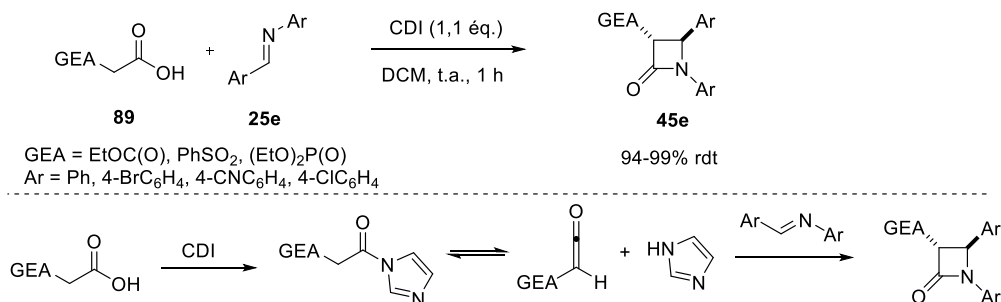


Schéma 62 : Formation de β -lactames via une formation *in situ* de *N*-acylimidazoles.

En s'inspirant de ces travaux, nous avons effectué un nouvel essai de la réaction de cycloaddition à partir de l'acide de Meldrum et du BSA, en ajoutant deux équivalents d'imidazole, et en prenant la *N*-benzylidène aniline comme électrophile (**Schéma 63**), en espérant pouvoir stabiliser le cétène *via* l'équilibre décrit par Melman et Nahmany. Cependant, à l'instar de tous les essais effectués jusqu'alors, la totalité de l'acide de Meldrum est consommée après réaction mais aucun produit de cycloaddition n'est détecté sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

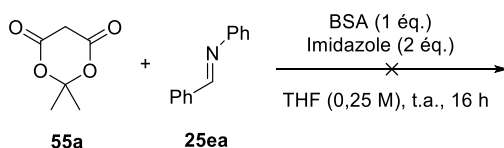


Schéma 63 : Utilisation d'imidazole pour stabiliser le cétène formé.

Nous avons ensuite décidé de remplacer le BSA par du 1-(triméthylsilyl)imidazole (**Schéma 64**), ce qui présente deux avantages : 1) l'agent silylant introduit est une espèce ne pouvant transférer qu'un seul groupement triméthylsilyle et 2) cela permet de générer, après silylation de l'acide de Meldrum, un équivalent d'imidazole *in situ*.

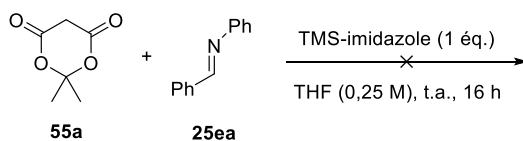


Schéma 64 : Utilisation de 1-(triméthylsilyl)imidazole comme agent silylant.

Un premier essai a été effectué, mais si comme en présence de BSA, l'acide de Meldrum est totalement consommé, la réaction n'aboutit pas au produit de cycloaddition. Un deuxième essai a alors été réalisé, en introduisant cette fois-ci sur la durée de la réaction l'acide de Meldrum en solution dans le dichlorométhane à l'aide d'un pousse-seringue, dans l'idée de maîtriser la formation du cétène en le générant sous la forme de petites quantités successives. Si des signaux de faible intensité pouvant correspondre au lactame attendu sont détectés sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel, aucun produit n'a pu être isolé après purification.

Une des causes de l'instabilité du cétène formé pourrait également être la présence de l'hydrogène en position 5 de l'acide de Meldrum précurseur du cétène. En effet, d'après les travaux de Sato,⁸⁹ la stabilité du cétène est d'autant plus renforcée que la position 5 de l'acide de Meldrum est encombrée (cf. chapitre 1 partie II.4 page 49). Pour vérifier si cela a une incidence sur notre approche, nous avons effectué deux essais en engageant l'acide de Meldrum monosubstitué **61a** avec deux imines différentes (**Schéma 65**).

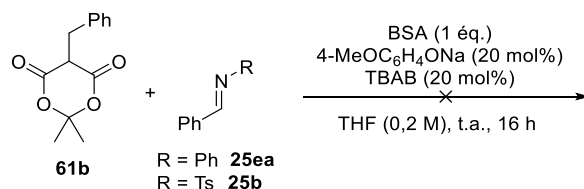


Schéma 65 : Utilisation d'un acide de Meldrum monosubstitué comme précurseur de cétène.

Si comme l'acide de Meldrum **55a**, le dérivé monosubstitué **61a** est totalement consommé au bout des seize heures de réaction, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel reste semblable à ceux des réactions effectuées précédemment et ne permet pas de détecter une quelconque trace du produit de cycloaddition. De plus, l'imine introduite en réaction est récupérée intacte dans le brut en fin de réaction.

Face aux problèmes rencontrés dans la mise en place de l'approche que nous souhaitons développer et à l'impossibilité de former le produit désiré, malgré les nombreux changements apportés dans la séquence réactionnelle notamment pour stabiliser les intermédiaires formés au cours de la réaction, il nous a paru préférable, à ce stade, de ne pas aller plus loin dans nos investigations quant au développement d'une méthode de formation de β -lactones et/ou β -lactames par cycloaddition formelle [2+2] catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral comme paire d'ions coopératifs.

IV Conclusion

Une étude bibliographique approfondie sur la fragmentation de l'acide de Meldrum en cétène nous a permis de nous conforter dans l'idée qu'une *O*-silylation de l'acide de Meldrum était le moyen le plus pratique de générer un cétène à partir de l'acide de Meldrum ou de ses dérivés monosubstitués en conditions douces adaptées à l'organocatalyse. Nous avons pu montrer que l'utilisation du BSA ou *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide comme agent silylant permettait d'effectuer la *O*-silylation de l'acide de Meldrum, ce qui provoquait sa fragmentation en des espèces réactives dont l'évolution a pu être observée par RMN ^1H . L'introduction de nucléophiles tels que des alcools aliphatiques ou des phénols dans le milieu nous a permis de mettre en évidence la formation d'un cétène parmi ces espèces instables, en isolant les produits résultants du piégeage du cétène par ces nucléophiles.

Néanmoins, les premiers essais de la réaction de cycloaddition [2+2] n'ont pas abouti à la formation du produit attendu. Le changement de paramètres de la réaction (charge

catalytique, température, solvant, etc...) n'a pas non plus permis d'observer le produit de la réaction. Après avoir étudié la réaction en deux séquences distinctes pour vérifier la faisabilité de l'approche, ce qui n'a pas donné de résultats, nous nous sommes attachés à améliorer la stabilité des intermédiaires formés grâce à des constatations faites dans la littérature. Si lors d'un essai effectué, des signaux pouvant correspondre au produit désiré sont observés sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel, la trop faible conversion et l'impossibilité d'isoler ce composé pour confirmer qu'il s'agissait bien du produit de cycloaddition nous ont poussés à arrêter nos recherches dans la mise en place de conditions pour la formation de β -lactones ou β -lactames.

Les différents tests réactionnels effectués ont également souligné une certaine incompatibilité des réactifs entre eux (silylation du phénolate, réaction parasite de formation du benzyldène de Meldrum entre l'électrophile et l'acide de Meldrum) mais aussi la difficulté de moduler les conditions de la réaction (précipitation de l'acide de Meldrum à basse température). Certains paramètres que nous n'avons pas modifiés pourraient être considérés pour apporter une plus grande stabilité au cétène ou contrôler sa formation, notamment la nature du groupement silyle transféré (des groupements plus encombrés augmentent la stabilité de l'acide de Meldrum *O*-silylé) ou la structure de l'acide de Meldrum lui-même (les composés spiro sont en général plus stables, cf. chapitre 1 partie II.4 page 49).

Nous avons pu voir lors du découpage de la réaction en deux séquences distinctes qu'il était possible de former un malonate non symétrique à partir d'un nucléophile et de l'acide de Meldrum (séquence A). Dans le chapitre 1, nous avons également souligné le caractère électrophile des positions C4 et C6 de l'acide de Meldrum, et particulièrement de ses dérivés disubstitués. Aussi, nous verrons dans le chapitre 3 qu'il est possible d'exploiter le caractère nucléophile des phénolates d'ammoniums chiraux pour réaliser une addition nucléophile sur un acide de Meldrum disubstitué, afin de mettre au point une méthode de synthèse énantiosélective de malonates dissymétriques (**Schéma 66**).

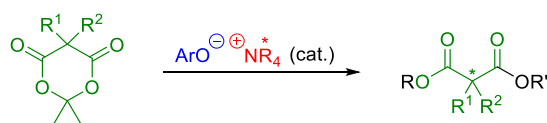


Schéma 66 : Formation de malonates dissymétriques à partir de l'acide de Meldrum.

Les méthodes organocatalysées existantes permettant l'obtention de dérivés maloniques énantioenrichis seront présentées en introduction, puis nous exposerons les résultats obtenus dans la mise en place du système catalytique envisagé.

CHAPITRE 3

EXPLOITATION DES PROPRIÉTÉS ÉLECTROPHILES DES DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS DE L'ACIDE DE MELDRUM – FRAGMENTATION *VIA* UNE ADDITION NUCLÉOPHILE

Partie A : Ouverture énantiosélective en catalyse par transfert de phase de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum pour la synthèse de malonates énantioenrichis

I. Généralités sur la synthèse de dérivés maloniques énantioenrichis en organocatalyse

Les esters maloniques et leurs dérivés tiennent une place importante dans la chimie de synthèse car ce sont des motifs que l'on peut retrouver soit dans de nombreux produits naturels,¹¹⁹ soit dans des précurseurs de composés biologiquement actifs.¹²⁰ Mais les malonates α,α -disubstitués chiraux présentent également un réel intérêt car ils permettent d'obtenir en quelques étapes (notamment par amidation pallado-catalysée suivie d'une dégradation de Hofmann) des acides α -aminés disubstitués non naturels qui sont utilisés dans la synthèse de briques moléculaires ou de médicaments.¹²¹

Il existe deux voies principales d'accès catalysées à ces composés maloniques α,α -disubstitués chiraux (**Figure 13**) : une fonctionnalisation asymétrique du malonate monosubstitué correspondant, ou une désymétrisation directe du malonate disubstitué. Cette désymétrisation peut être effectuée soit par voie enzymatique, une méthode qui permet l'obtention d'excellents résultats si le couple enzyme-substrat est bien choisi, soit par voie chimique, un procédé qui, comme nous le verrons ci-après, n'a pour l'instant fait l'objet que d'un nombre limité de travaux.

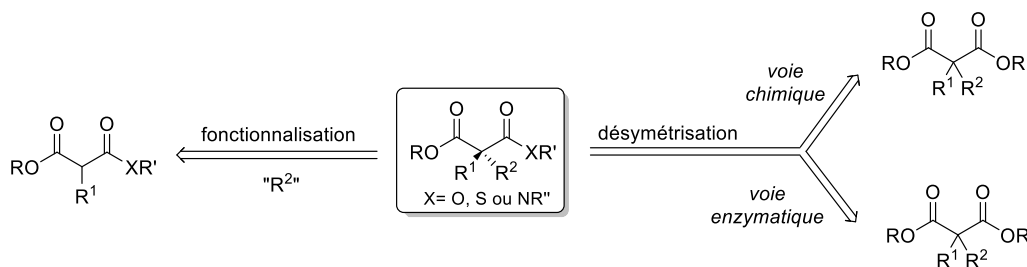


Figure 13 : Voies d'obtention de composés maloniques α,α -disubstitués chiraux.

Si les réactions organocatalysées pour l'obtention de composés carbonylés et de β -cétoesters énantio-enrichis ont été largement reportées et ont connu un essor dans le même

¹¹⁹ (a) Volp, K. P.; Johnson, D. M.; Harned, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4486-4489. (b) Wenderski, T. A.; Marsini, M. A.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 118-121. (c) Davies, J. J.; Krulle, T. M.; Burton, J. W. *Org. Lett.* **2012**, 12, 2738-2741. (d) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2830-2832.

¹²⁰ Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4894-4906. (b) Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9594-9595. (c) Zaimoku, H.; Tanigushi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1656-1658.

¹²¹ (a) Hodgson, D. R.; Sanderson, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 422-430. (b) Magrioti, V.; Moutevelis-Minakakis, P.; Kokotos, G. dans: *Essays on Contemporary Peptide Science*, 1st ed (Ed : P. Cordopatis), Research Signpost, Trivandrum, India, **2011**, p.1-17. (c) Zhang, L. B.; De-Xian, W.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5584-5591. (d) Kwon, I.; Lim, S. I. *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, 214, 1295-1301.

temps que l'émergence de l'organocatalyse,¹²² il faut attendre la fin des années 2000 pour que soit reportée la première méthode organocatalysée aboutissant à un composé malonique présentant un centre stéréogène en position α . La méthode, développée par le groupe de Park, consiste en l'alkylation énantiosélective des esters malonamiques **90**, grâce à une base inorganique et un agent alkylant en présence d'une quantité catalytique de l'agent de transfert de phase **(S,S)-MK⁺3**. Cette approche permet l'obtention des esters malonamiques monoalkylés **91** avec de très bons rendements et énantiosélectivités (**Schéma 67**).¹²³

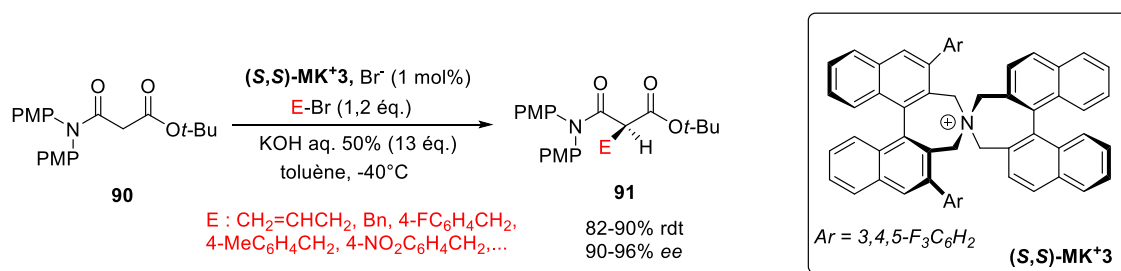


Schéma 67 : Synthèse d'esters malonamiques avec un centre tertiaire asymétrique en position α .

Les auteurs ont pu étendre leur méthodologie à l'alkylation de malonates α -substitués **92** pour effectuer la première formation de centres quaternaires stéréogènes sur la position α de composés maloniques,¹²⁴ avec de tout aussi bons résultats concernant les rendements et les excès énantiomériques des produits **93** obtenus (**Schéma 68**). Tout comme dans la méthode précédente, la présence d'un ester *tert*-butylique sur le substrat de départ est cependant cruciale pour l'obtention d'excès énantiomériques satisfaisants.

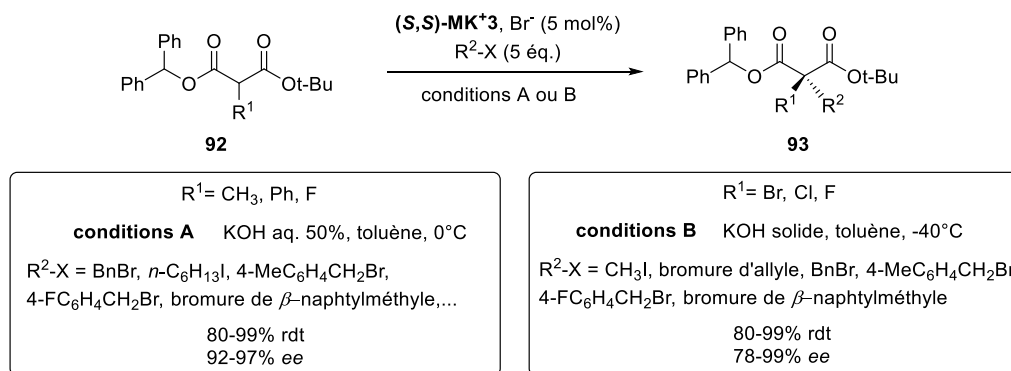


Schéma 68 : Synthèse énantiosélective de malonates α,α -disubstitués.

Ils ont pu montrer lors de cette étude, sur un exemple, qu'il était possible d'effectuer deux alkylations séquentielles dans les conditions de transfert de phase établies (conditions A) sur l'ester malonique **94** non substitué en position α , sans que cela n'ait d'impact sur le

¹²² Pour des exemples, voir : (a) Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3796-3798. (b) Park, E. J.; Kim, M. H.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6897-6899. (c) Bella, M.; Kobbelaar, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3670-3671.

¹²³ Kim, M.-H.; Choi, S.-h.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Nahm, K.; Jeong, B.-J.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Chem. Commun.* **2009**, 782-784.

¹²⁴ (a) Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, Y.; Park, C.; Kim, M.-h.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4924-4929. (b) Hong, S.; Kim, M.; Jung, M.; Ha, M. W.; Lee, M.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Kim, T.-S.; Lee, J.; Park, H.-g. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1510-1517.

rendement ni sur l'excès énantiomérique du malonate **93a** par rapport à l'alkylation énantiosélective effectuée sur le malonate monosubstitué correspondant (**Schéma 69**).

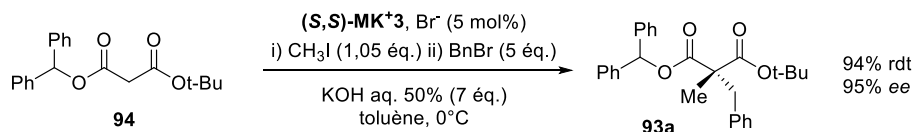


Schéma 69 : Comparaison monoalkylation vs alkylations séquentielles dans les conditions de réaction.

Par la suite, cette méthodologie a pu être étendue à d'autres esters maloniques en remplaçant la partie diphenylméthyle par d'autres esters, permettant ainsi de développer une version diastéréosélective de cette réaction (**Figure 14, I**).¹²⁵ Cette méthode a également été appliquée à des malonates α -aminés et des malonates α -acyloxylés pour la formation de centres quaternaires contenant des liaisons carbone-hétéroatomes (**Figure 14, II et III**).¹²⁶ Les malonates **93** possédant un atome de brome en position α ont également pu être post-fonctionnalisés *via* une S_N2 donnant accès à des malonates α -aryloxylés et des malonates portant un azoture en position α , sans érosion de l'excès énantiomérique des substrats de départ utilisés (**Figure 14, IV et V**).¹²⁷

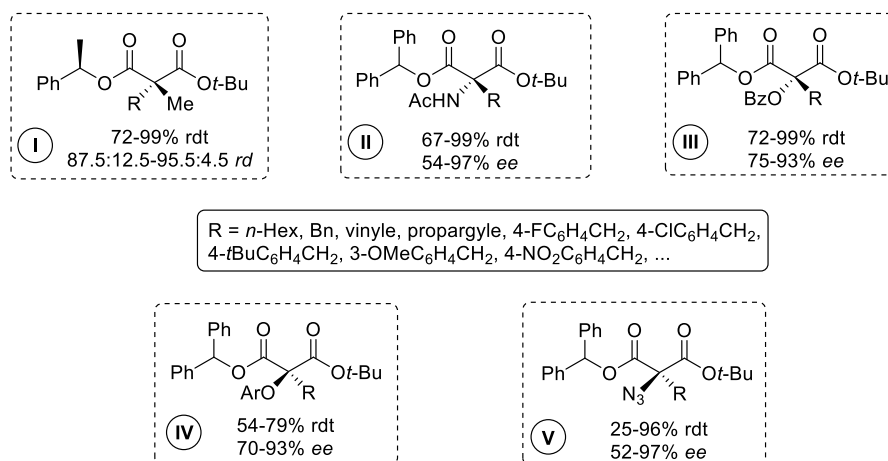


Figure 14 : Structures obtenues par la méthode d'alkylation énantiosélective de Park.

L'application de cette réaction énantiosélective à des malonates de benzylidèneamino *tert*-butyle **95** offre une stratégie d'hydrolyse orthogonale des deux groupements esters des produits énantio-enrichis obtenus (**Schéma 70**).¹²⁸

¹²⁵ Ha, M. W.; Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, Y.; Park, C.; Kim, M.-h.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4030-4039.

¹²⁶ (a) Ha, M. W.; Lee, M.; Choi, S.; Kim, S.; Hong, S.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Kim, T.-S.; Lee, J.; Lee, J. K.; Park, H.-g. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3270-3279. (b) Ha, M. W.; Choi, S.; Kim, S.; Lee, J. Y.; Lee, J. K.; Lee, J.; Hong, S.; Park, H.-g. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77427-77430.

¹²⁷ Kim, D.; Ha, M. W.; Hong, S.; Park, C.; Kim, B.; Yang, J.; Park, H.-g. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4936-4943.

¹²⁸ Park, C.; Ha, M. W.; Kim, B.; Hong, S.; Kim, D.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Lee, J. K.; Lee, J.; Park, H.-g. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2841-2848.

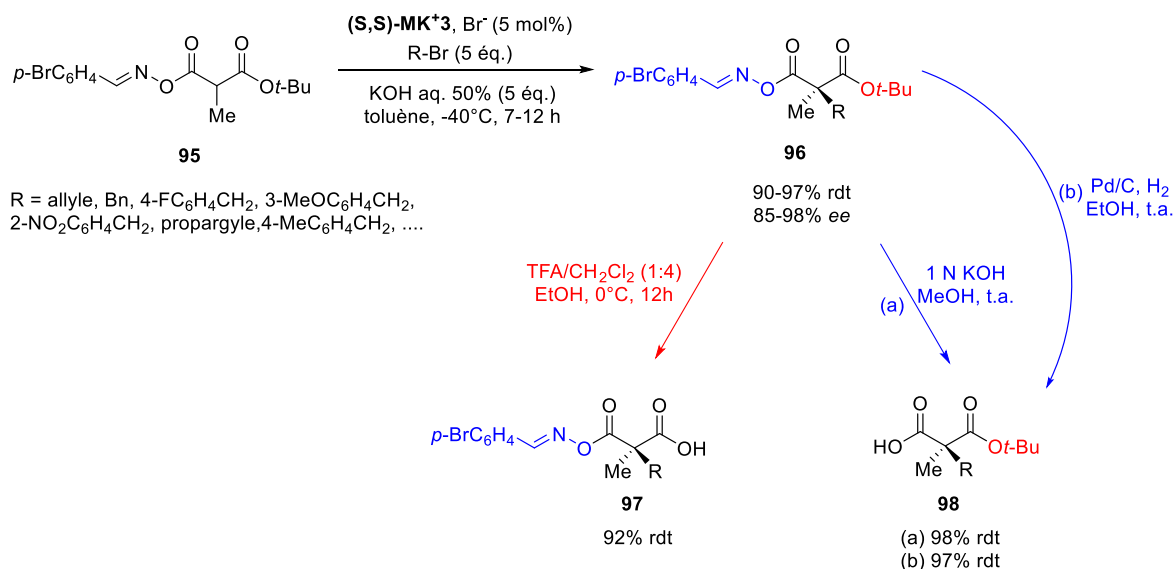


Schéma 70 : Stratégie d'hydrolyse orthogonale des malonates α,α -disubstitués.

Parallèlement à ces travaux, le groupe d'Itoh a pu démontrer l'efficacité des sels d'ammoniums quaternaires chiraux dérivés du *Quinquina* dans une réaction similaire à celle effectuée par le groupe de Park, avec des résultats comparables (**Schéma 71**).¹²⁹

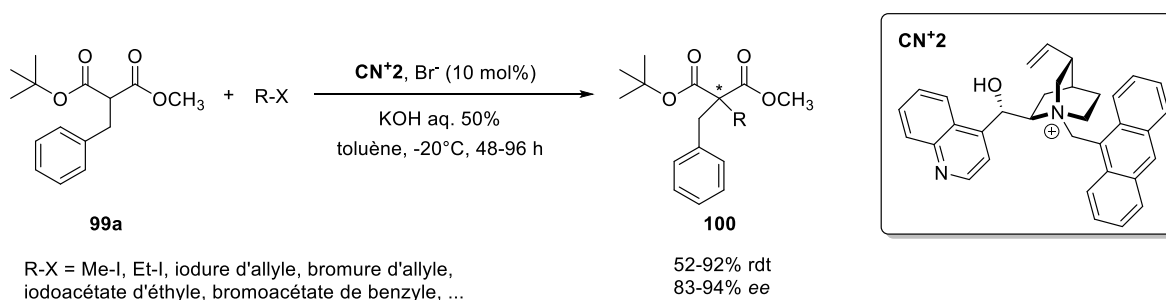


Schéma 71 : Travaux d'Itoh sur la synthèse de malonates α,α -disubstitués énantioenrichis.

Tout comme le groupe de Park,^{123,124a} les auteurs ont pu remarquer l'importance de la présence d'un ester *tert*-butylique sur le malonate monosubstitué pour obtenir de très bons excès énantiomériques. La même équipe a récemment étendu sa méthodologie à la benzyloxylation énantiosélective de la position α de diesters maloniques¹³⁰ dans des conditions quasi-identiques à celles reportées pour l'alkylation de malonates (**Schéma 72**).^{129a} Cette approche, qui constitue une autre méthode de formation de liaison C-O sur un carbone quaternaire asymétrique en position α d'un composé malonique^{126b,127} donne, à l'exception de quelques limitations de bons rendements et des énantiosélectivités très bonnes à excellentes.

¹²⁹ (a) Kanemitsu, T.; Koga, S.; Nagano, D.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331-1335.

(b) Kanemitsu, T.; Furukoshi, S.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 214-218.

¹³⁰ Kanemitsu, T.; Sato, M.; Yoshida, M.; Ozasa, E.; Miyazaki, M.; Odanaka, Y.; Nagata, K.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5484-5487.

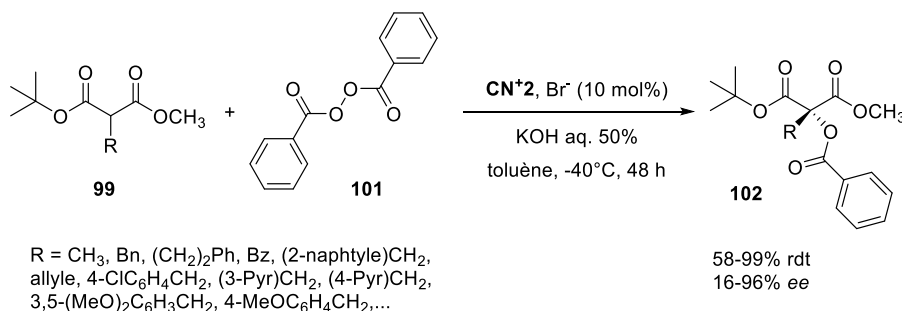


Schéma 72 : Synthèse énantiosélective de diesters maloniques α-benzoyloxylés.

En 2014, le groupe de Wennemers a reporté une réaction de Mannich entre les monothiomalonates **103** et les imines *N*-carboxybenzylées **25f**, catalysée par une urée dérivée de la quinine **104**.¹³¹ Ce type de réaction en phase homogène, catalysée par une base de Brønsted chirale, constitue une alternative efficace aux conditions de transfert de phase pour la formation d'un centre quaternaire stéréogène en α d'un composé malonique. Avec seulement 5 mol% de catalyseur, cette méthode permet d'obtenir les monothiomalonates **105** avec des rendements bons à excellents, de très bonnes diastéréosélectivités et de très bons excès énantiomériques (**Schéma 73**).

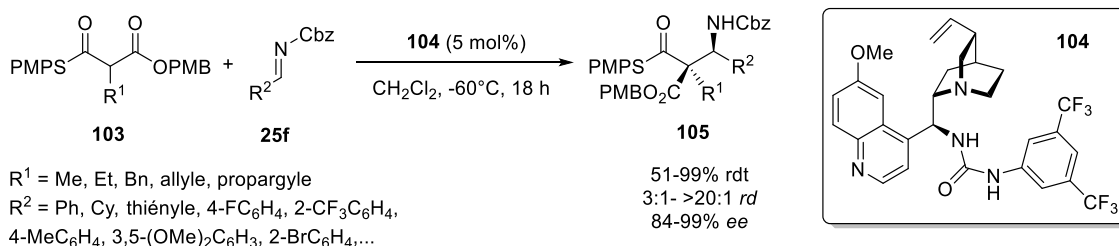


Schéma 73 : Réaction de Mannich pour la formation de monothiomalonates quaternaires énantioenrichis.

Cette approche a été mise à profit pour le développement d'une réaction analogue entre les composés **103** et des cétimines dérivées de l'oxindole permettant la formation de deux centres quaternaires stéréogènes adjacents, avec d'excellents résultats.¹³²

Les monothiomalonates **103** ont aussi été utilisés par le même groupe dans une addition de Michael sur des β-nitrooléfinés **106**, aboutissant également à la formation d'un centre quaternaire stéréogène en position α d'un malonate.¹³³ Une très faible charge catalytique en urée dérivée de la cinchonine **107** permet d'obtenir les γ-nitrothioesters acycliques **108** avec de bons rendements, de très bonnes diastéréosélectivités et d'excellents excès énantiomériques (**Schéma 74**).

¹³¹ Bahlinger, A.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8779-8783.

¹³² Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8193-8197.

¹³³ Arakawa, Y.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3937-3945.

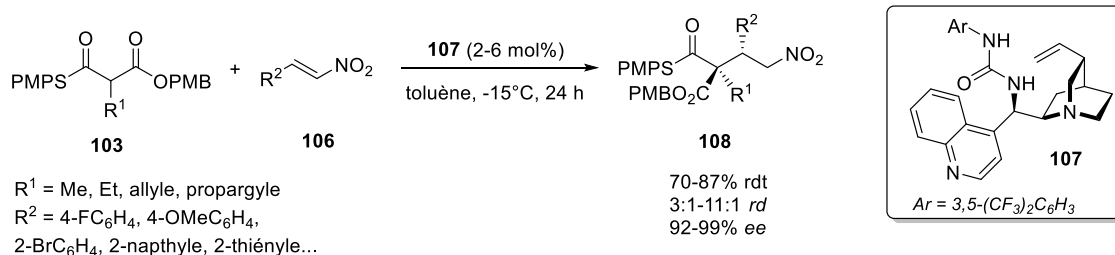
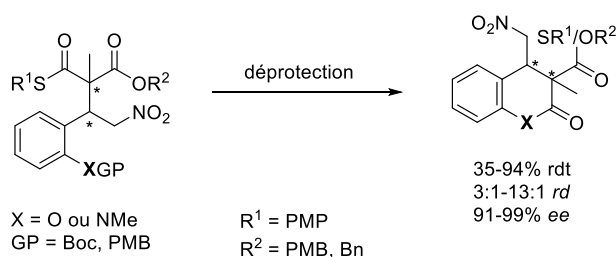


Schéma 74 : Synthèse de γ -nitrothioesters portant un centre quaternaire asymétrique.

Les réactions de Mannich et d'additions de Michael précédemment décrites ont également été appliquées à des monothiomalonates α -fluorés donnant accès à des β -amino ou β -nitrothioesters α -fluorés,¹³⁴ des composés qui présentent un intérêt dans la synthèse peptidique ou la synthèse de composés biologiquement actifs.

Par une suite de transformations chimiques et/ou en choisissant judicieusement le groupement substituant des β -nitrothioesters **108** obtenus par réaction d'addition de Michael stéréosélective, les auteurs ont pu montrer qu'il était possible d'avoir accès, à partir de ces composés, à des hétérocycles énantiomériquement enrichis à cinq ou six chaînons (**Schéma 75**).¹³⁵

Accès à des dihydrocoumarines et à des dihydroquinolinones



Accès à des indolines

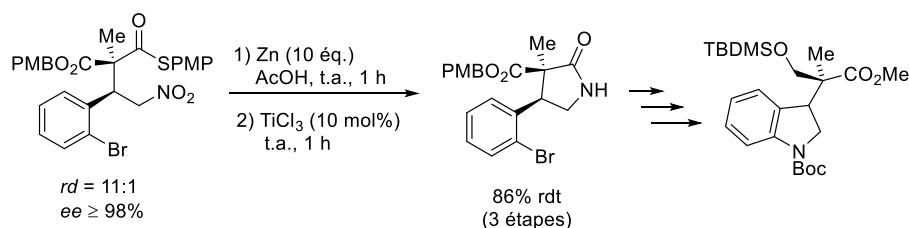


Schéma 75 : Accès à des hétérocycles à cinq ou six chaînons à partir des produits d'addition.

A l'heure actuelle, il existe seulement deux méthodes de désymétrisation formelle de composés maloniques à l'aide de molécules dérivés du "pool chiral" ayant été reportées.¹³⁶ La première est une désymétrisation du malonate **109** (mono- ou disubstitué) par une réaction de lactonisation intramoléculaire catalysée par l'acide de Brønsted **110** dérivé du BINOL pour

¹³⁴ (a) Cosimi, E.; Engl, O. D.; Saadi, J.; Ebert, M.-O.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13127-13131.

(b) Cosimi, E.; Saadi, J.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6014-6017.

¹³⁵ (a) Kolarovic, A.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4236-4239. (b) Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5454-5457.

¹³⁶ Pour une revue générale sur la désymétrisation organocatalysée, voir : Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5474-5540.

obtenir le malonate cyclique **111** avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (Schéma 76).¹³⁷

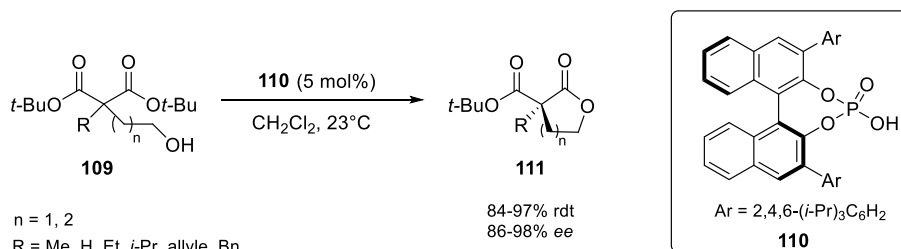


Schéma 76 : Désymétrisation de malonates via une réaction de lactonisation intramoléculaire.

La seconde méthode a été développée par le groupe d'Oda et repose sur l'addition nucléophile de différents alcoolates d'ammoniums quaternaires chiraux dérivés des alcaloïdes du *Quinquina* R_4N^+ , RO^- sur l'acide de Meldrum disubstitué **112a**.¹³⁸ Cette approche est, à notre connaissance, la seule méthode reportée à ce jour mettant en jeu des dérivés de l'acide de Meldrum pour l'obtention de composés maloniques dissymétriques chiraux. Elle tire profit du caractère électrophile exacerbé des fonctions carbonyles des dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum (cf. chapitre 1 partie II.3) et permet, après fragmentation de l'acide de Meldrum **112a**, l'obtention quantitative des hémimalonates **113**. Ceux-ci sont ensuite dérivatisés en malonamides **115** pour permettre la détermination de l'excès énantiomérique *via* le calcul du rapport diastéréoisomérique des composés **115**. Bien que la chiralité des alcoolates d'ammoniums utilisés permette d'induire l'asymétrie du produit **113** obtenu, la réaction n'est pas catalytique puisqu'un équivalent d'alcoolate d'ammonium est utilisé par rapport à l'acide de Meldrum **112a**. Seuls les ammoniums *N*-benzylés des quatre familles des alcaloïdes du *Quinquina* (quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine) ont été testés, et malgré l'obtention de rendements quantitatifs, un maximum de 51% *ee* a seulement pu être obtenu pour cette réaction (Schéma 77).

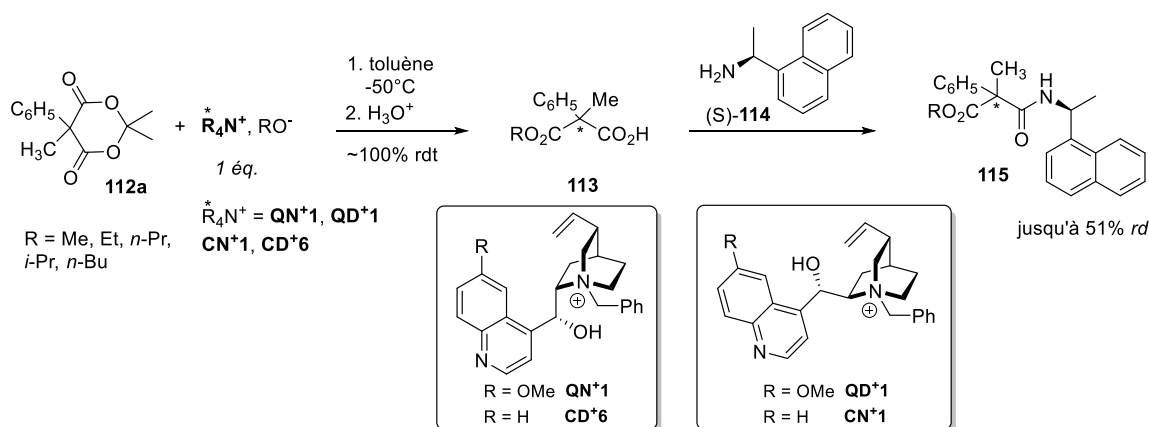


Schéma 77 : Obtention d'hémimalonates dissymétriques énantioenrichis par ouverture du dérivé de l'acide de Meldrum **112a**.

¹³⁷ (a) Qabaja, G.; Wilent, J. E.; Benavides, A. R.; Bullard, G. E.; Petersen, K. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1266-1269.

(b) Wilent, J.; Petersen, K. S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2303-2307.

¹³⁸ Hiratake, J.; Shibata, K.; Baba, N.; Oda, J. *Synthesis* **1988**, 278-280.

Ces travaux, effectués avec une quantité stœchiométrique de sel d'ammonium quaternaire chiral, permettent d'envisager le développement de procédés catalysés mettant en jeu des dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum et une paire d'ions coopératifs chirale dont l'anion est un nucléophile comme espèce catalytique.

II. Approche initiale envisagée

L'objectif initial de ce projet était, sur la base des travaux d'Oda, de mettre au point une réaction organocatalysée entre des dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum et des pronucléophiles pour l'obtention de β -cétoesters énantioenrichis (**Schéma 78**). Nous avons envisagé l'utilisation en quantité catalytique de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux qui, étant moins nucléophiles que les alcoolates d'ammoniums, seraient susceptibles d'activer le pronucléophile pour promouvoir son addition sur l'acide de Meldrum. Nous avons considéré, à ce stade du projet, que la réaction pourrait être autocatalysée, c'est-à-dire qu'après le premier cycle catalytique initié par le phénolate d'ammonium chiral, le carboxylate formé lors de la réaction pourrait venir activer le pronucléophile engagé en réaction,¹³⁹ assurant ainsi le déroulement des cycles catalytiques suivants.

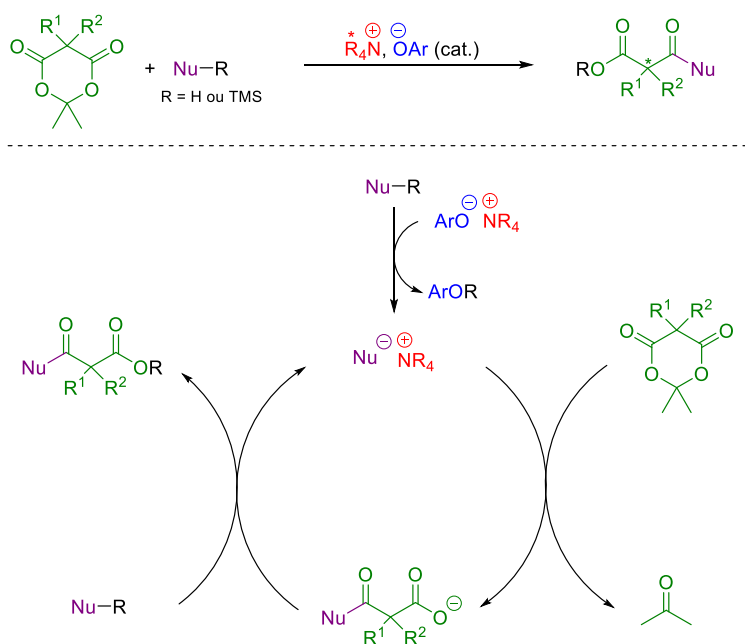


Schéma 78 : Approche réactionnelle et cycle catalytique envisagés.

¹³⁹ Pour des exemples d'activation de pro-nucléophiles silylés par des carboxylates d'ammoniums en organocatalyse, voir : (a) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 84-85. (b) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Yanai, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 604-605. (c) Michida, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 704-705.

Dans cette optique, nous avons commencé par synthétiser le dérivé disubstitué de l'acide de Meldrum **112b**, qui servira de substrat modèle¹⁴⁰ pour la réaction. Ce composé est facilement accessible avec de bons rendements à partir de l'acide de Meldrum **55a** via une étape d'alkylation réductrice¹⁴¹ suivie d'une étape d'alkylation directe par un halogénure d'alkyle (Schéma 79).

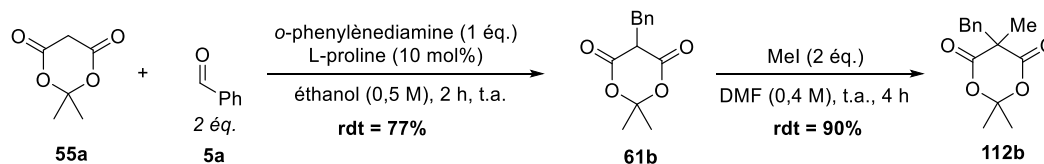
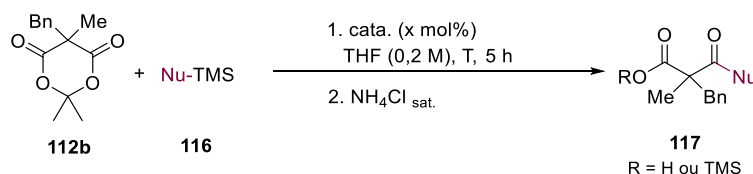


Schéma 79 : Synthèse du substrat modèle pour la réaction.

Nous avons ensuite procédé aux premiers essais de la réaction, en faisant réagir le substrat modèle avec différents pronucléophiles silylés et en modulant divers paramètres (Tableau 5).

Tableau 5 : Essais d'ouverture du substrat modèle avec différents pro-nucléophiles silylés.



Entrée	Nu-TMS	cata.	x	T	117
1		4-MeOC ₆ H ₄ O ⁻ , QN ⁺ 1 ^[a]	50	-40°C-t.a.	0%
2		4-MeOC ₆ H ₄ O ⁻ , QN ⁺ 1 ^[a]	10	t.a.	0%
3		4-MeOC ₆ H ₄ ONa	10	0°C	0%
4		4-MeOC ₆ H ₄ O ⁻ , N(Bu) ₄ ⁺ ^[a]	10	0°C	0%
5		4-MeOC ₆ H ₄ O ⁻ , N(Bu) ₄ ⁺ ^[a]	10	0°C	0%

^[a] Préparé par métathèse ionique dans le THF à partir de l'halogénure d'ammonium et du phénolate de sodium correspondant (1 h à t.a.).

Trois premiers essais ont été réalisés en engageant le 2-(triméthylsilyloxy)furan (entrées 1 à 3). Un phénolate d'ammonium dérivé du *Quinquina* (entrées 1 et 2) ou un simple phénolate de sodium (entrée 3) ne permettent pas d'obtenir le β -cétoester **117** résultant de

¹⁴⁰ Ce substrat a été choisi pour des questions de disponibilité au laboratoire et d'expérience de synthèse du précurseur **61b**.

¹⁴¹ Ramachary, D. B.; Reddy, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4463-4468.

l'addition du nucléophile sur l'acide de Meldrum **112b**, malgré les différentes charges catalytiques employées. Nous avons ensuite remplacé le 2-(triméthylsilyloxy)furane par un acétal de cétène non cyclique plus réactif (entrée 4), sans résultat. Nous avons également été surpris de constater que pour tous les essais alors effectués (entrées 1 à 4), le nucléophile silylé ou sa version proto-désilylée résultante ne sont pas détectés (ou décelés en très faibles proportions) par RMN ^1H dans le brut réactionnel, alors que l'acide de Meldrum est récupéré en grande partie intact en fin de réaction. A partir de cette observation, nous avons réalisé un essai supplémentaire avec le triméthylsilylacétate d'éthyle (entrée 5), un nucléophile C-silylé plus stable que les nucléophiles O-silylés. Si celui-ci est récupéré en fin de réaction, aucun produit d'addition n'a pu être observé.

Nous avons alors voulu vérifier, après obtention de ces premiers résultats, s'il existait une réaction parasite entre le phénolate introduit et l'acide de Meldrum **112b**. En effet, cela empêcherait probablement la désilylation du pronucléophile, ce qui expliquerait l'absence de réactivité observée. Pour cela, nous avons engagé en réaction un équivalent de phénolate de sodium par rapport à l'acide de Meldrum (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Addition d'un phénolate de sodium sur l'acide de Meldrum **112b**.

1. Additif (20 mol%)
solvant, 5 h
2. NH_4Cl sat.
3. HCl 0,1 M

Entrée	R	Additif	Solvant ^[b]	118b ^[a]
1	OMe	TBAB	DCM/THF (5:1)	55%
2	CF ₃	TBAB	DCM/THF (5:1)	23%
3	CN	TBAB	DCM/THF (5:1)	0%

^[a] Pourcentage déterminé par RMN ^1H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle).

^[b] Le phénolate de sodium utilisé est introduit sous la forme d'une solution 1M dans le THF.

Une forte réactivité entre le 4-méthoxyphénolate de sodium et l'acide de Meldrum **112b** (entrée 1) est effectivement observée, ce qui semble corroborer notre hypothèse à savoir que la quantité catalytique de phénolate utilisé dans les essais précédents réagit avec l'acide de Meldrum, empêchant ainsi l'activation du pronucléophile. Remarquons que la réactivité entre le phénolate et l'acide de Meldrum est affaiblie (entrée 2, R = CF₃), voire complètement inhibée (entrée 3, R = CN) avec l'utilisation de phénolates plus électro-appauvris. L'utilisation de ces phénolates semble intéressante pour l'activation des pronucléophiles silylés, néanmoins ceux-ci ne sont pas solubles dans le THF mais uniquement dans des solvants très polaires comme le DMF, ce qui n'est pas compatible avec l'approche que nous souhaitons développer.

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation de fluorures d'ammoniums, qui ont d'une part une meilleure affinité pour le silicium par rapport aux phénolates, et qui sont

d'autre part moins nucléophiles. Cela devrait permettre l'activation des pronucléophiles silylés en évitant une réaction parasite avec l'acide de Meldrum. Nous avons donc réalisé des essais supplémentaires entre l'acide de Meldrum **112b** et le 2-(triméthylsilyloxy)furane **116a** (Tableau 7).

Tableau 7 : Utilisation de fluorures d'ammoniums pour catalyser la réaction.

112b + **116a** $\xrightarrow[2. \text{HCl } 0,1 \text{ M}]{1. \text{cata. (x mol\%)} \text{ THF (0,2 M), T, 5 h}}$ **117ba**
R = H ou TMS

Entrée	cata.	x	T	117ba
1	Me ₄ NF	20	0°C	0%
2	Me ₄ NF	100	0°C	0%
3	TBAF	100	0°C	0%
4	TBAF	100	t.a.	0%

Malgré tous les essais effectués, en utilisant jusqu'à une quantité stœchiométrique de fluorure d'ammonium (entrée 2 à 4), le produit d'addition **117ba** n'a jamais pu être observé dans le brut réactionnel. Au-delà d'un problème de réaction parasite avec l'acide de Meldrum lorsqu'un phénolate est utilisé comme catalyseur, il semble qu'il y ait un problème de réactivité entre les nucléophiles "carbonés" et les acides de Meldrum disubstitués. Contrairement aux alcoolates (travaux d'Oda)¹³⁸ et aux phénolates, ceux-ci ne paraissent pas capables de réaliser l'ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué par addition nucléophile sur une des fonctions carbonyles.

Le manque de réactivité constaté entre l'acide de Meldrum et les pronucléophiles testés nous ont amenés à changer d'approche et à étudier une ouverture énantiosélective d'un acide de Meldrum disubstitué par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral (**Schéma 80**). Cette réaction permettrait d'avoir accès à des hémimalonates ou des malonates dissymétriques portant une fonction ester phénolique énantioenrichis.

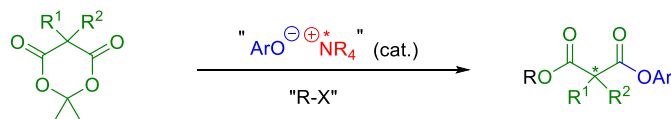


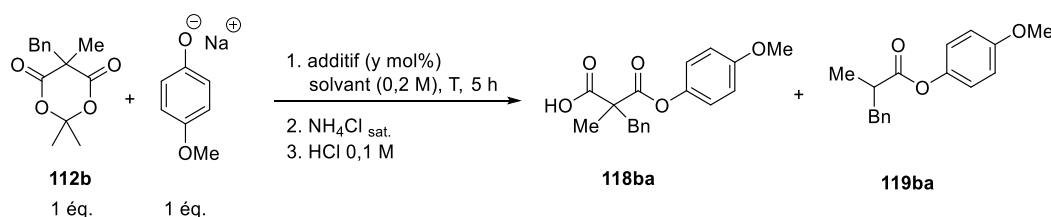
Schéma 80 : Ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué par un phénolate d'ammonium.

III. Ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral - obtention de malonates dissymétriques.

III.1 Mise en place du système catalytique de la réaction

Nous avons tout d'abord effectué une étude rapide des différents paramètres de la réaction en version stœchiométrique et racémique, ce qui nous a permis de confirmer la très bonne réactivité entre le 4-méthoxyphénolate de sodium et l'acide de Meldrum disubstitué **112b** (Tableau 8).

Tableau 8 : Ouverture du composé **112b** par un phénolate.



Entrée	additif	y	Solvant ^[b]	T	118ba ^[a]	119ba ^[a]
1.	/	/	THF	t.a.	72%	traces
2.	TBAB	20	THF	t.a.	56%	23%
3.	TBAB	20	THF	0°C	65%	0%
4.	TBAB	20	Toluène/THF(5:1)	t.a.	55%	2%

^[a] Pourcentage déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle).

^[b] Le phénolate de sodium utilisé est introduit sous la forme d'une solution 1M dans le THF.

Les résultats obtenus montrent que dans le THF, l'ouverture du composé **112b** est très efficace en présence de 4-méthoxyphénolate de sodium (entrée 1). Notons que l'ajout d'un sel d'ammonium dans le milieu réactionnel n'entraîne pas de changement significatif sur l'avancement de la réaction, mais accélère le phénomène de décarboxylation du carboxylate formé après ouverture de l'acide de Meldrum par le 4-méthoxyphénolate de sodium (entrées 1 vs entrée 2). Cette réaction de décarboxylation peut néanmoins être inhibée lorsque la réaction est effectuée à plus basse température (entrée 3) ou dans un solvant moins polaire (entrée 4).

L'approche envisagée pour ces premiers essais pose cependant un problème pour la mise place du système catalytique et énantiosélectif. En effet, contrairement aux méthodologies précédemment développées utilisant un phénolate d'ammonium comme catalyseur (cf. chapitre 1), la partie phénolate de la paire d'ions utilisée va se retrouver ici incorporée dans le produit final de la réaction. Par conséquent, la quantité stœchiométrique de phénolate de sodium présente dans le milieu réactionnel (nécessaire pour former l'hémimalonate **118ba**) par rapport à une quantité catalytique de sel d'ammonium provoque l'apparition d'une réaction de fond trop importante. Il est donc nécessaire de trouver un système catalytique judicieux qui permette à la fois de tolérer la présence d'une quantité

stœchiométrique de phénolate mais qui ne génère qu'une quantité catalytique de phénolate d'ammonium par cycle.

Pour cela, nous nous sommes tournés vers une approche en transfert de phase solide-liquide, en utilisant cette fois un phénolate de sodium solide et en effectuant la réaction dans un solvant où celui-ci n'est pas soluble : le toluène.¹⁴² La présence d'une quantité catalytique de sel d'ammonium (TBAB) permet de montrer l'efficacité de cette approche puisque l'hémimalonate **118bb** est obtenu avec une bonne conversion, même si le rendement isolé est plus faible en raison de la difficulté de purification de ce composé par chromatographie sur gel de silice (**Schéma 81**). D'autre part, la même réaction effectuée en l'absence du sel d'ammonium permet de s'assurer de l'absence de réaction de fond puisque l'hémimalonate **118bb** n'est pas formé dans ce cas (**Schéma 81**).

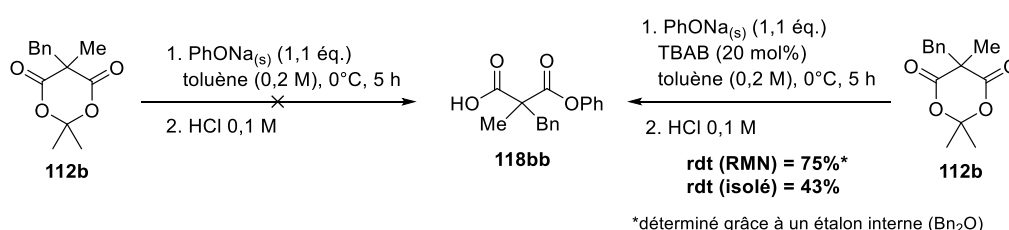


Schéma 81 : Ouverture de l'acide de Meldrum **112b** par transfert de phase solide-liquide avec ou sans sel d'ammonium.

Dans cette approche, l'espèce qui catalyse la réaction est désormais l'halogénure d'ammonium introduit en quantité catalytique, qui agit comme un agent de transfert de phase et permet la solubilisation du phénolate solide grâce à la formation d'un phénolate d'ammonium par métathèse ionique. Nous pouvons donc proposer pour cette approche le cycle catalytique présenté sur le **Schéma 82**.

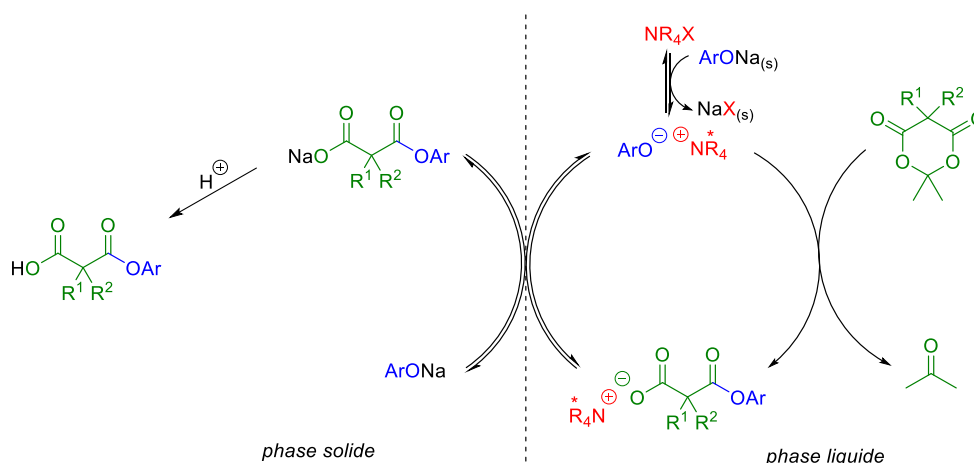


Schéma 82 : Cycle catalytique de la réaction par transfert de phase solide-liquide.

¹⁴² Une telle approche a déjà été reportée par le groupe de Bernardi pour une trifluorométhylation d'imines (réf. 38, cf. chapitre 1 partie I.2.1 page 30).

Cette approche est d'autant plus intéressante que la simple utilisation d'une base de Brønsted chirale dérivée des alcaloïdes du *Quinquina* ne permet pas de promouvoir l'addition d'un phénol sur l'acide de Meldrum disubstitué **112b** (Schéma 83).

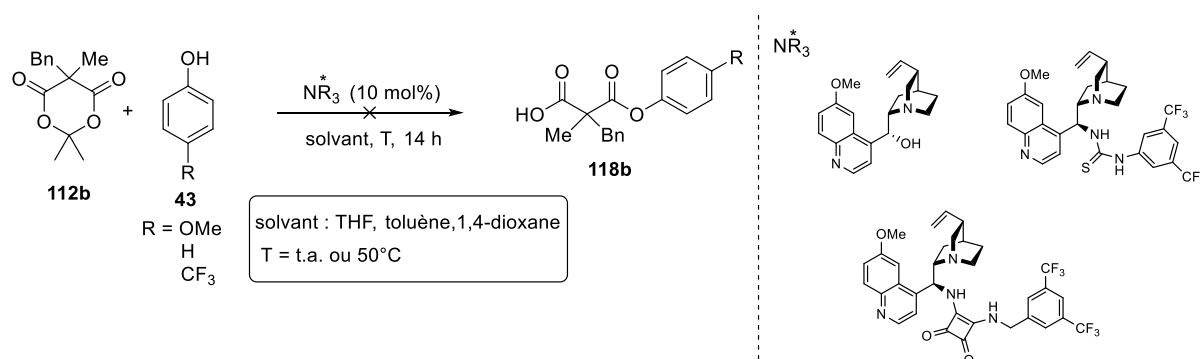


Schéma 83 : Essais de catalyse par une base de Brønsted chirale.

III.2 Développement d'une séquence monotope d'ouverture-alkylation

Afin de faciliter la purification et l'analyse du composé obtenu par ouverture du substrat **118b**, notamment pour la mesure de l'excès énantiomérique par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale, nous avons souhaité mettre en place une séquence permettant, une fois la réaction d'ouverture de l'acide de Meldrum disubstitué effectuée, de dériver l'acide carboxylique obtenu en malonate (Schéma 84). Outre la facilité d'analyse du produit obtenu, cette séquence permettrait d'avoir jusqu'à quatre points de diversité sur le produit formé : les deux substituants sur le centre stéréogène (R^1 et R^2 , variation de l'acide de Meldrum engagé), la partie ester phénolique (ArO , variation du phénolate utilisé), et l'ester formé par alkylation du carboxylate (qui dépend de la dérivation effectuée).

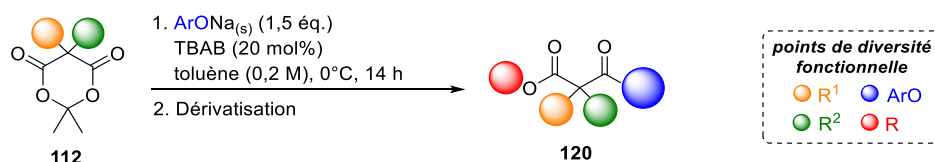
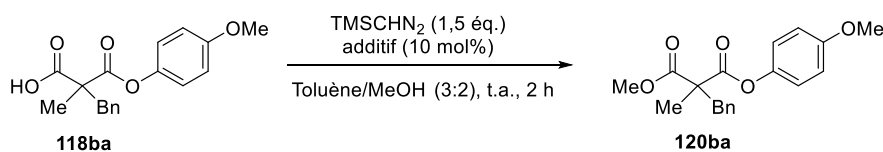


Schéma 84 : Obtention de malonates dissymétriques à partir des acides de Meldrum disubstitués **112**.

Nous avons tout d'abord envisagé de dériver l'acide obtenu en ester grâce au triméthysilyldiazométhane, une méthode bien connue pour l'estérification d'acides carboxyliques en conditions douces.¹⁴³ Dans cette optique, un premier essai a été effectué à partir de l'acide carboxylique **118ba** (Tableau 9).

¹⁴³ (a) Pour une étude mécanistique, voir : Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7975-7078. (b) Pour une revue sur l'utilisation du triméthysilyldiazométhane, voir : Presser, A.; Hüfner, A. *Monatsch. Chem.* **2004**, 135, 1015-1022.

Tableau 9 : Dérivatisation de l'acide carboxylique **118ba** en malonate **120ba**.

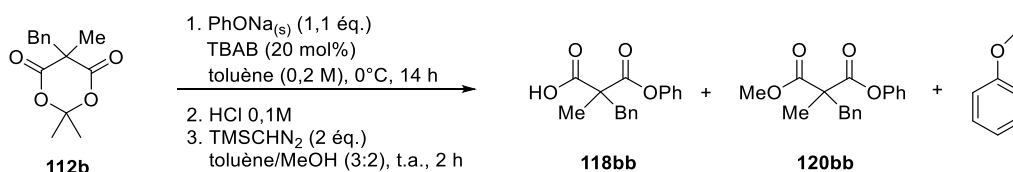


Entrée	additif	118ba ^[a]	120ba ^[a]
1	/	8%	92%
2	HB F_4 .Et $_2$ O	33%	66%

^[a] proportions relatives dans le mélange déterminées par RMN ^1H

Une première réaction dans des conditions standards de dérivation nous a permis de constater que cette méthode est efficace (entrée 1), même si en deux heures de réaction un peu d'acide carboxylique **118ba** subsiste dans le milieu réactionnel. Pour obtenir une conversion complète dans le même temps de réaction, nous avons effectué un nouvel essai sous catalyse acide en utilisant l'acide tétrafluoroborique à hauteur de 10 mol%. Malheureusement cela n'a pas eu l'effet escompté puisque la conversion en malonate **120ba** est plus faible que pour la réaction en l'absence de catalyseur. Nous avons donc conservé les premières conditions de dérivation pour effectuer la séquence réactionnelle complète permettant d'obtenir un malonate : après quatorze heures d'agitation dans le toluène à 0°C, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 M. Après extraction liquide-liquide et concentration de la phase organique, le brut est repris dans un mélange toluène/méthanol (3:2) et du triméthylsilyldiazométhane est ajouté. La réaction est neutralisée par un ajout d'acide acétique glacial jusqu'à arrêt du dégagement gazeux observé (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Séquence pour la formation du malonate **120bb**.



	% 112b ^[a]	% 118bb ^[a]	% 120bb ^[a]
étape 2 (brut)	15%	68%	/
étape 3 (brut)	0%	0%	63%

^[a] Déterminé par RMN ^1H à l'aide d'un étalon interne (éther dibenzyle)

La formation du malonate **120bb** est effectivement observée à l'issue de la séquence, avec un rendement moyen. Une caractérisation par RMN ^1H du brut avant dérivation nous permet de vérifier que la quasi-totalité de l'acide carboxylique formé a bien été estérifiée. En revanche, l'acide de Meldrum disubstitué qui n'avait pas réagi lors de la première étape n'est plus présent après l'étape de dérivation, et aucun produit de dégradation de celui-ci n'est détecté dans le brut. Après purification du malonate désiré, celui-ci est obtenu en présence

d'une impureté, qui a pu être identifiée comme étant de l'anisole qui résulte de la méthylation du phénol issu du phénolate qui n'a pas réagi. Il apparaît que cette impureté co-élue avec le malonate **120bb**, celui-ci n'ayant pu être isolé pur qu'au détriment d'une perte importante de matière. La méthode d'estérification au trimethylsilyldiazométhane ne semble donc pas être une méthode de choix pour l'obtention rapide et pratique du malonate **120**.

Nous nous sommes donc tournés vers une approche différente, à savoir une alkylation directe du carboxylate obtenu à l'aide d'un agent alkylant. Cette méthode permet d'envisager une séquence monotape pour la formation du malonate **120**, ce qui aurait comme avantage de minimiser les étapes de traitement et de purification. Nous avons donc effectué, dans cette perspective, une série de tests en utilisant l'iodométhane comme agent alkylant, et en faisant varier différents paramètres de la réaction comme la polarité du solvant ou l'ajout d'additifs (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Mise en place d'une séquence monotape pour la formation du malonate **120bb**.



Entrée	additif	solvant2	% 120bb ^[a]	% 119bb ^[a]
1	/	/	3%	10%
2	/	THF	5%	2%
3	/	ACN	3%	0%
4.	/	DMF	90%	0%
5	TBAF	/	82%	0%
6	/	H ₂ O	26%	6%
7	/	K ₂ CO _{3aq.} (sat.)	14%	19%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle).

L'ajout direct de l'iodure de méthyle dans le milieu réactionnel (entrée 1) ne permet pas d'obtenir directement le produit d'alkylation du carboxylate puisque celui-ci est détecté à l'état de traces dans le brut réactionnel. L'ajout de solvants plus polaires comme le THF ou l'acétonitrile permettant une meilleure solubilisation du carboxylate en phase liquide n'apporte aucune amélioration notable quant à l'obtention du diester **120bb** (entrées 2 et 3). Afin de vérifier si la polarité du solvant ajouté pour cette étape d'alkylation a un impact sur la réaction, un essai a été effectué en ajoutant du DMF après la première étape (entrée 4), et nous avons eu le plaisir de constater que cela permet d'obtenir le malonate **120bb** avec un très bon rendement. De manière plus surprenante, l'ajout direct d'un équivalent de fluorure de tétrabutylammonium (en solution dans le THF) permet également d'obtenir le composé **120bb** avec un très bon rendement. S'il existe des exemples d'utilisation de fluorures

d'ammoniums pour réaliser l'estérification d'un acide carboxylique,¹⁴⁴ une telle réaction n'a jamais été reportée en partant directement du carboxylate. La présence d'un carboxylate et d'un sel d'ammonium dans le milieu réactionnel nous ont également amenés à effectuer des essais d'alkylation en transfert de phase liquide-liquide. En effet, la possibilité de former le malonate **120** à partir de l'acide de Meldrum **112** par une séquence monotope comprenant deux réactions successives, chacune dans une approche en catalyse par transfert de phase différente, utilisant le même sel d'ammonium comme agent de transfert de phase, pourrait se révéler attrayante. Malheureusement, l'ajout d'une phase aqueuse simple ou saturée en base (carbonate de potassium) n'est pas efficace pour la formation du malonate **120bb**, et a même plutôt tendance à favoriser la formation du produit de décarboxylation **119bb**.

Ces différents essais nous ont conduits à choisir la séquence monotope impliquant les ajouts successifs de DMF et de l'agent alkylant après la réaction en transfert de phase (**Schéma 85**). Cette approche a été préférée à celle utilisant une quantité stœchiométrique de fluorure d'ammonium car elle permet d'obtenir un rendement légèrement supérieur en malonate, mais aussi car le brut réactionnel récupéré est plus propre dans le cas de l'utilisation de DMF.

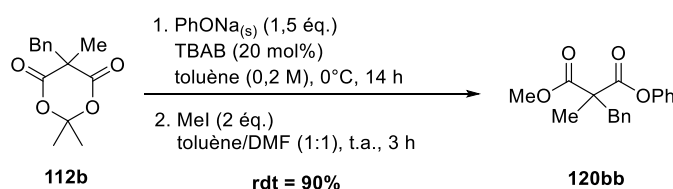


Schéma 85 : Procédé monotope de formation du malonate **120bb**.

III.3 Premier criblage de catalyseurs

Après avoir mis au point la séquence monotope permettant la formation du malonate **120**, nous avons passé en revue différents sels d'ammoniums chiraux pour déterminer les niveaux d'énantiosélectivité pouvant être atteints pour cette réaction. Nous avons choisi, pour des raisons pratiques (conditions HPLC déterminées), le malonate **120ba** comme produit pour l'étude de l'énantiosélectivité de la réaction. Pour cela, le 4-méthoxyphénolate de sodium a tout d'abord été synthétisé en déprotonant du 4-méthoxyphénol par une solution aqueuse de soude puis isolé sous forme solide selon un protocole décrit pour isoler le phénolate de sodium solide (**Schéma 86**).³⁸

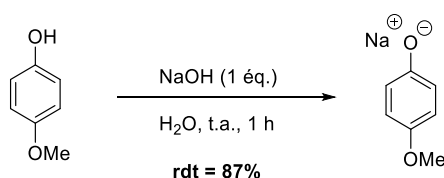
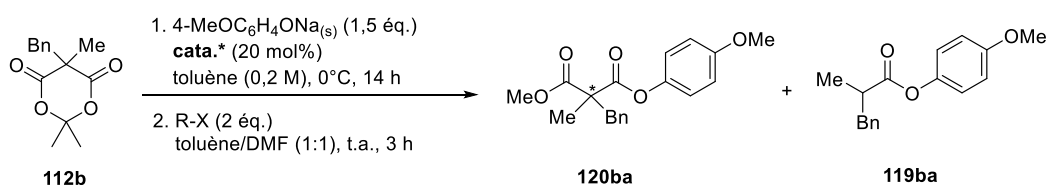


Schéma 86 : Synthèse du 4-méthoxyphénolate de sodium solide.

¹⁴⁴ Pour des exemples, voir : (a) Ooi, T.; Sugimoto, H.; Doda, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9245-9248. (b) Wu, C.-H.; Brik, A.; Wang, S.-K.; Chen, Y.-H.; Wong, C.-H. *ChemBioChem* **2005**, 6, 2176-2180.

Nous avons commencé par utiliser des sels d'ammoniums chiraux dérivés des alcaloïdes du *Quinquina*, qui sont disponibles commercialement et possèdent des structures relativement simples (**Tableau 12**).¹⁴⁵

Tableau 12 : Criblage de catalyseurs de structure simple.



Entrée	cata.*	R-X	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	QN ⁺ 1, Cl ⁻	MeI	48%	0%
2	QD ⁺ 1, Cl ⁻	MeI	49%	4%
3	CN ⁺ 1, Cl ⁻	MeI	49%	0%
4	CD ⁺ 6, Cl ⁻	MeI	50%	6%
5	QN ⁺ 1, Cl ⁻	MeOTf	63%	n.d.

^[a] rendement isolé

^[b] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Ce premier criblage de sels d'ammonium dérivés des alcaloïdes du *Quinquina* ne permet pas de privilégier une famille par rapport aux autres, que ce soit pour le rendement obtenu ou le niveau de l'induction asymétrique : les sels dérivés de la quinine (entrée 1), de la quinidine (entrée 2), de la cinchonine (entrée 3) ou de la cinchonidine (entrée 4) donnent des rendements identiques, et les niveaux d'énantiosélectivité sont très faibles (entrées 2 et 4) voire nuls (entrées 1 et 3). Nous avons pu remarquer que l'utilisation du triflate de méthyle à la place de l'iodure de méthyle permettait d'obtenir des rendements supérieurs pour le malonate **120ba** (entrée 5 vs entrée 1); c'est pourquoi nous avons conservé cet agent alkylant pour la suite du criblage de catalyseur.

L'obtention du produit de décarboxylation **119ba** dans le brut réactionnel, de l'état de traces jusqu'à une quantité non négligeable (15%), nous a conduit à modifier légèrement la procédure d'alkylation du carboxylate : après 14 heures d'agitation à 0°C, le DMF est ajouté à 0°C (et non plus à température ambiante) et le milieu réactionnel est laissé quelques minutes à 0°C jusqu'à homogénéisation du milieu réactionnel. L'agent alkylant est ensuite ajouté, puis dès que la température du milieu réactionnel est remontée à température ambiante, il est mis sous agitation à cette température pendant trois heures. Cette modification permet d'éviter toute formation du produit de décarboxylation **119**. Nous avons pu montrer par la même occasion que l'utilisation d'une charge catalytique plus faible (10 mol% au lieu de 20 mol%) permettait d'obtenir de tout aussi bons rendements en malonate **120ba** (**Schéma 87**).

¹⁴⁵ Pour la structure des ammoniums utilisés, se reporter au feuillet "Structure des ammoniums quaternaires chiraux" fourni en annexe.

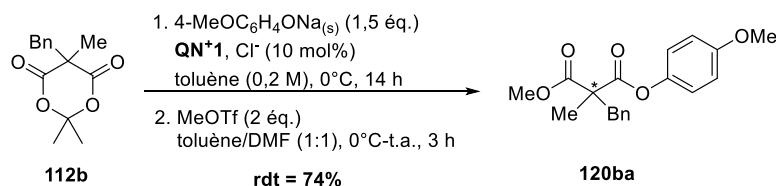


Schéma 87 : Séquence monotope modifiée pour la formation du malonate **120ba**.

Nous nous sommes ensuite attachés à modifier le groupement quaternarisant de l'azote sur la partie quinuclidine pour vérifier si celui-ci a un impact sur l'excès énantiomérique du produit obtenu (**Tableau 13**). Remarquons que l'augmentation de l'encombrement sur cette partie (entrées 1 à 4) ne permet pas d'améliorer les résultats acquis précédemment : malgré de bons rendements, les excès énantiomériques ne dépassent pas 10%. L'introduction d'hétéroatomes sur cette partie quaternarisante ne permet pas non plus d'atteindre de meilleurs excès énantiomériques.

Tableau 13 : Variation du groupement quaternarisant de l'azote sur la partie quinuclidine.

112b

1. 4-MeOC₆H₄ONa_(s) (1,5 éq.)
cata.* (10 mol%)
toluène (0,2 M), 0°C, 14 h

2. MeOTf (2 éq.)
toluène/DMF (1:1), 0°C-t.a., 3 h

120ba

Entrée	cata.*	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	QN ⁺ 5, Br ⁻	86%	0%
2	CD ⁺ 7, Br ⁻	72%	1%
3	QN ⁺ 6, Cl ⁻	79%	6%
4	CD ⁺ 1, Cl ⁻	78%	5%
5	QD ⁺ 2, Br ⁻	79%	3%
6	QN ⁺ 7, Cl ⁻	72%	1%

^[a] rendement isolé

^[b] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Par la suite, nous avons effectué des modifications sur le groupement hydroxyle en position C9 des sels d'ammoniums dérivés du *Quinquina*, en protégeant cette fonction ou en la remplaçant par d'autres groupements fonctionnels (**Tableau 14**). La O-substitution du groupement hydroxyle en position C-9, que ce soit par un benzyle (entrée 1), par un allyle (entrée 2) ou même par un groupement plus encombrant comme un pivaloyle (entrée 3) n'a pas le moindre effet sur le rendement (qui reste toujours très bon), ni sur l'excès énantiomérique du malonate **120ba**. Un effet positif est cependant observé sur l'excès énantiomérique lorsque ce groupement hydroxyle est remplacé par d'autres fonctions donneuses de liaisons hydrogène, et ce d'autant plus qu'il y a de liaisons hydrogène disponibles (entrées 4 et 5). Malheureusement l'induction apportée reste tout de même largement insuffisante puisque seul un maximum de 13% ee a pu être obtenu.

Tableau 14 : Modification de la fonction en C9 des sels d'ammoniums dérivés du *Quinquina*.^[a]

Entrée	cata.*	rdt ^[b]	ee ^[c]
1	QN⁺4 , Br ⁻	80%	2%
2	CD⁺8 , Br ⁻	87%	2%
3	QD⁺3 , Cl ⁻	77%	4%
4	QN⁺8 , Br ⁻	85%	7%
5	QN⁺9 , Br ⁻	85%	13%

^[a] 4-MeOPhONa (1,5 éq.), 10 mol% **cata***, toluène, t.a., 14 h puis MeOTf (2 éq.), tol./DMF, 0°C-t.a., 3 h

^[b] rendement isolé

^[c] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Enfin, des structures plus élaborées comme des sels dimériques des alcaloïdes du *Quinquina*, une bétaine ou encore un sel d'ammonium dérivé de l'éphédrine ont été essayés. Mais là encore, aucune amélioration n'a pu être constatée concernant l'excès énantiomérique du produit obtenu (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Utilisation de sels dimériques et d'une bétaine.^[a]

Entrée	cata.*	rdt ^[b]	ee ^[c]
1	QN⁺10 , Br ⁻ ^[c]	72%	1%
2	QN⁺11 , Br ⁻ ^[c]	83%	0%
3	CD⁺9 , Br ⁻ ^[c]	71%	0%
4	ED⁺2	80%	6%
5	B5	89%	0%

^[a] 4-MeOPhONa (1,5 éq.), 10 mol% **cata***, toluène, t.a., 14 h puis MeOTf (2 éq.), tol./DMF, 0°C-t.a., 3 h

^[b] rendement isolé

^[c] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^[d] un mélange toluène/CHCl₃ (7:3) est utilisé comme solvant

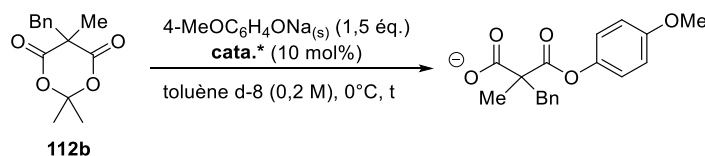
Ce criblage de catalyseurs majoritairement composés de sels d'ammoniums dérivés du *Quinquina* ne nous a pas permis d'identifier, malgré un effet positif mais insuffisant par l'introduction d'une fonction donneuse de liaisons hydrogène, une structure qui conduise à une énantiosélectivité satisfaisante.

III.4 Problème de réactivité – ajustement des conditions réactionnelles

Pour ce criblage de sels d'ammoniums, de faibles excès énantiomériques sont obtenus, avec des rendements qui sont globalement homogènes quelle que soit la structure du catalyseur utilisé. Nous observons également pour tous les essais effectués un aspect hétérogène du milieu réactionnel après la première étape en transfert de phase de la

réaction.¹⁴⁶ Ces constatations nous ont amenés à nous questionner sur le bon déroulement de l'étape d'ouverture de l'acide de Meldrum par le phénolate de sodium en catalyse par transfert de phase lorsque des sels d'ammoniums chiraux sont employés comme catalyseurs. Ainsi, un suivi par RMN ¹H de la consommation de l'acide de Meldrum **112b** au cours du temps été réalisé pour trois réactions différentes: la première impliquant le TBAB comme catalyseur, la deuxième le sel d'ammonium **QN⁺1**, Cl⁻ et la dernière le sel **CD⁺8**, Br⁻ (Tableau 16).

Tableau 16 : Comparaison de la réactivité de différents sels d'ammoniums.



TBAB			QN ⁺ 1, Cl ⁻			CD ⁺ 8, Br ⁻		
Entrée	t	% 112b ^[a]	Entrée	t	% 112b ^[a]	Entrée	t	% 112b ^[a]
1	14 h	11%	4	14 h	30%	7	14 h	93%
2	20 h	9%	5	20 h	30%			
3	37 h	6%	6	37 h	30%			

^[a] déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

Les résultats de cette étude montrent que pour le TBAB, la réaction est quasiment à son terme au bout de quatorze heures d'agitation à 0°C, même s'il reste environ 10% d'acide de Meldrum **112b** (entrées 1 à 3). Remarquons que pour le sel d'ammonium **QN⁺1**, Cl⁻, la réaction est déjà plus lente, et reste surtout bloquée à 70% de conversion, même au bout d'une journée et demie d'agitation (entrées 4 à 6). Enfin, pour le sel d'ammonium **CD⁺8**, Br⁻, beaucoup plus encombré, nous avons été surpris de constater que la quasi-totalité de l'acide de Meldrum était encore présente après quatorze heures de réaction à 0°C (entrée 7).

Ces résultats laissent penser que pour une grande majorité des catalyseurs testés jusqu'alors, la réaction n'était pas complète, voire même pour certains catalyseurs (ceux dont le substituant sur l'azote de la partie quinuclidine présente un encombrement important) n'avait pas lieu à 0°C, et par conséquent qu'une réaction non catalysée se produisait en phase homogène après solubilisation du 4-méthoxyphénolate de sodium solide dans l'intervalle de temps entre l'ajout du DMF et l'ajout du triflate de méthyle (**Schéma 88**).¹⁴⁷ Cette hypothèse est renforcée par le fait que, pour tous les essais effectués avec des sels d'ammoniums chiraux, l'acide de Meldrum **112b** n'était pas détecté sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

¹⁴⁶ La réaction en version racémique en utilisant le TBAB comme sel d'ammonium aboutit à un milieu réactionnel ayant l'aspect d'un gel, probablement en raison d'une solubilité modérée du carboxylate formé par ouverture de l'acide de Meldrum.

¹⁴⁷ Une à deux minutes sont nécessaires pour une bonne homogénéisation du milieu réactionnel à 0°C.

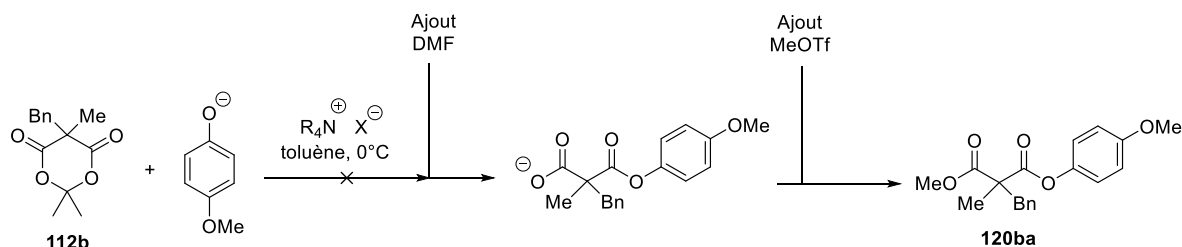


Schéma 88 : Hypothèse de formation non catalysée du malonate **120**.

Cela a pu être vérifié par la suite grâce à deux réactions de contrôle dans un mélange toluène/DMF en présence d'acide de Meldrum **112b** et de 4-méthoxyphénolate de sodium (**Schéma 89**). Lorsque le triflate de méthyle est ajouté simultanément au DMF, seuls 14% de malonate sont formés, tandis qu'après un ajout différé (deux minutes) du triflate de méthyle, la formation du malonate est quantitative. Par la suite, un ajout rapide du triflate de méthyle après le DMF a permis de limiter la réaction non catalysée en phase homogène, ceci étant vérifié par la présence d'acide de Meldrum **112b** dans le milieu réactionnel.

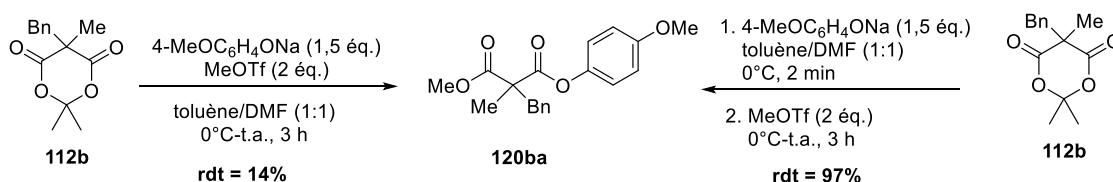


Schéma 89 : Réactions de contrôle vérifiant l'hypothèse d'une réaction non catalysée.

Nous avons également pu montrer que dans un solvant apolaire comme le toluène, le carboxylate formé était stable et ne se décarboxyle pas même pendant un temps prolongé à température ambiante. En revanche, l'ajout d'un solvant polaire comme le DMF favorise la décarboxylation car le carboxylate est beaucoup moins stable, ce qui explique la formation du produit de décarboxylation **119ba**.

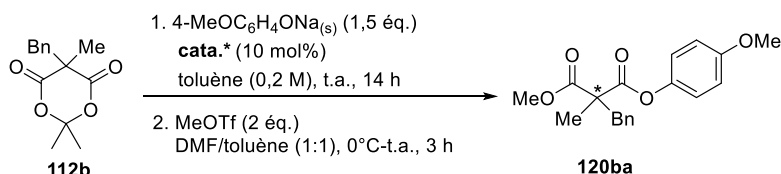
III.5 Second criblage de catalyseur

Suite aux observations précédentes, les conditions de réactions de la séquence monotope pour la formation des malonates **120** ont été légèrement modifiées : la première étape d'ouverture de l'acide de Meldrum **112** est réalisée à température ambiante pour éviter tout problème de réactivité, et les ajouts de triflate de méthyle et de DMF sont effectués simultanément¹⁴⁸ pour minimiser toute réaction en phase homogène non catalysée. Nous avons procédé à deux essais dans ces nouvelles conditions (**Tableau 17**), l'un en utilisant le sel d'ammonium **QN⁺10**, Br⁻ qui donnait le meilleur excès énantiomérique dans les conditions précédentes, et l'autre en utilisant le sel d'ammonium **QN⁺12**, Br⁻ qui porte une fonction squaramide en position C9 (un effet positif de la présence de fonctions donneuses de liaisons hydrogène ayant été constaté pour l'excès énantiomérique), synthétisé entre-temps.¹⁴⁹

¹⁴⁸ L'ajout de triflate de méthyle avant l'ajout de DMF ne permet pas d'obtenir le malonate **120ba**.

¹⁴⁹ Wang, B.; He, Y.; Fu, X.; Wie, Z.; Lin, Y.; Duan, H. *Synlett* **2015**, 26, 2588-2592.

Tableau 17 : Essais effectués dans les nouvelles conditions de réaction.



Entrée	cata.*	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	QN⁺9 , Br ⁻	31%	21%
2	QN⁺12 , Br ⁻	11%	10%

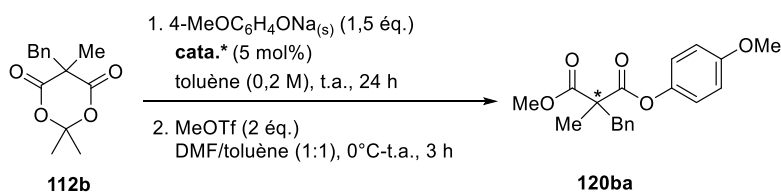
^[a] rendement isolé

^[b] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

En premier lieu, remarquons que les rendements sont beaucoup plus faibles que ceux obtenus lors du criblage de catalyseurs effectué précédemment. Malheureusement, l'utilisation des catalyseurs **QN⁺9**, Br⁻ et **QN⁺12**, Br⁻ dans ces conditions ne permet pas d'augmenter significativement les excès énantiomériques du malonate **120ba** puisque seul un maximum de 21% ee est obtenu avec le sel **QN⁺9**, Br⁻.

Les excès énantiomériques restant largement insuffisants avec cette famille de sels d'ammoniums chiraux, nous avons effectué un criblage complémentaire, en nous intéressant à des catalyseurs possédant un autre type de structure ou une chiralité différente (**Tableau 18**). En raison d'une charge catalytique plus faible introduite (car ces catalyseurs sont onéreux), le temps de réaction a été rallongé à vingt-quatre heures.

Tableau 18 : Second criblage de catalyseur.



Entrée	cata.*	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	(S)-MK⁺2 , Br ⁻	47%	3%
2	SH⁺1 , BF ₄ ⁻	26%	13% ^[c]
3	PB⁺1 , Br ⁻	44%	2%
4	LY⁺1 , Br ⁻	26%	1%

^[a] rendement isolé

^[b] mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^[c] L'énantiomère opposé est principalement obtenu

Si les rendements sont toujours moins bons que lors du premier criblage de sels d'ammoniums, la détection de l'acide de Meldrum **112b** sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel permet de s'assurer que la réaction non catalysée en phase homogène lors de la deuxième étape de la séquence a été minimisée, voire évitée. Cependant, ces catalyseurs dont la structure diffère fortement des sels d'ammoniums dérivés du *Quinquina* ne permettent pas non plus d'atteindre un niveau d'énantiosélectivité satisfaisant puisqu'un maximum de 13% *ee* est obtenu à l'aide du sel d'ammonium **SH⁺1**, BF_4^- .

Le nombre conséquent (plus de vingt-cinq) de sels d'ammoniums testés n'ayant pas permis d'atteindre de hauts niveaux d'énantiosélectivité, nous nous sommes intéressés à un changement de structure de l'acide de Meldrum pour tenter d'améliorer les excès énantiomériques.

III.6 Changement de structure de l'acide de Meldrum

Afin d'effectuer une comparaison avec les résultats obtenus dans l'approche effectuée par Oda¹³⁸, nous avons choisi comme substrat l'acide de Meldrum **112a** dont les substituants en positions 5 et 5' sont un phényle et un méthyle. L'acide de Meldrum **112a** est facilement synthétisé en deux étapes¹⁵⁰ à partir de l'acide phénylmalonique **121** (Schéma 90).

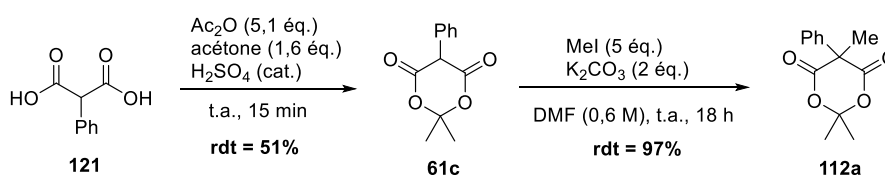
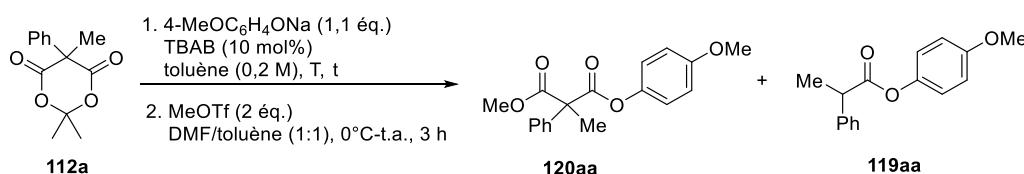


Schéma 90 : Synthèse de l'acide de Meldrum disubstitué **112a**.

Nous avons effectué deux essais dans les conditions précédemment mises en place, en présence de TBAB utilisé comme agent de transfert de phase (Tableau 19).

Tableau 19 : Essais d'ouverture de l'acide de Meldrum **112a**.



Entrée	T	t	% 112a ^[a]	% 120aa ^[a]	% 119aa ^[a]
1	t.a.	16 h	40%	0%	40%
2	0°C	24 h	33%	0%	45%

^[a] déterminé par RMN ^1H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

¹⁵⁰ (a) Chipudi, S. R.; Khan, I.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12115-12119. (b) Fillion, E.; Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2920-2923.

Les résultats montrent d'abord que l'ouverture du substrat **112a** est plus lente que celle du substrat **112b** (les études RMN ont montré qu'après 16 h de réaction à 0°C, il ne restait que 10% du composé **112b** dans le milieu réactionnel) ce qui va dans le sens d'une structure plus encombrée au niveau du carbone quaternaire lorsque le groupement benzyle est remplacé par un groupement phényle. Lorsque la réaction est effectuée à température ambiante, il n'est pas surprenant d'observer la formation exclusive du produit de décarboxylation **119aa**,¹⁵¹ la formation de l'énolate étant favorisée grâce à la conjugaison avec la partie phényle. En revanche, nous avons été surpris de constater que nous n'obtenions pas le malonate **120aa** mais uniquement l'ester **119aa** lorsque la température est abaissée à 0°C. Si d'après la littérature,¹³⁸ il est possible d'éviter la réaction de décarboxylation en se plaçant à des températures plus basses, les résultats obtenus lors de cette étude et les différences de réactivité observées entre un sel d'ammonium achiral comme le TBAB et un sel d'ammonium chiral pour cette réaction n'incitent pas à se placer dans de telles conditions.

IV. Conclusion

Une étude bibliographique sur la formation de centres quaternaires stéréogènes énantioenrichis sur des composés maloniques a montré que l'ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué (malonate prochiral) par un nucléophile pour la synthèse de malonates énantioenrichis constitue une alternative intéressante à des méthodes de fonctionnalisation directe de la position malonique. La forte réactivité de l'anion phénolate vis-à-vis d'un acide de Meldrum disubstitué nous a amené à abandonner notre idée de départ, à savoir l'ouverture d'un acide de Meldrum disubstitué par un pronucléophile activé grâce à un phénolate d'ammonium quaternaire chiral, pour développer une approche en transfert de phase solide-liquide impliquant un phénolate de sodium solide et catalysée par un sel d'ammonium quaternaire chiral. Le développement d'une séquence monotope impliquant l'étape en transfert de phase décrite ci-avant et une étape d'alkylation d'un carboxylate formé durant l'étape précédente nous a permis d'accéder directement à un malonate à partir d'un acide de Meldrum disubstitué.

Durant cette étude, nous avons pu mettre en évidence la forte différence de réactivité entre un sel d'ammonium quaternaire achiral comme le bromure de tétrabutylammonium employé pour mettre au point la méthode de synthèse, et les sels d'ammoniums quaternaires chiraux utilisés dans l'optique d'obtenir de bons excès énantiomériques. En dépit d'un grand nombre de sels d'ammoniums testés, seul un maximum de 21% *ee* a pu être atteint, insuffisant pour pouvoir poursuivre le développement de la méthode mise au point.

Le remplacement d'un groupement benzyle par un groupement phényle sur l'acide de Meldrum de départ a mis en avant un phénomène de décarboxylation favorisé dans nos

¹⁵¹ Dans ses travaux (réf. 138), Oda avait déjà constaté la décarboxylation du produit d'addition de l'alcoolate d'ammonium sur l'acide de Meldrum **112a** lorsque la réaction était effectuée à température ambiante.

conditions réactionnelles. Les résultats nous ont incités à diriger nos investigations vers le développement d'une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral (**Schéma 91**).

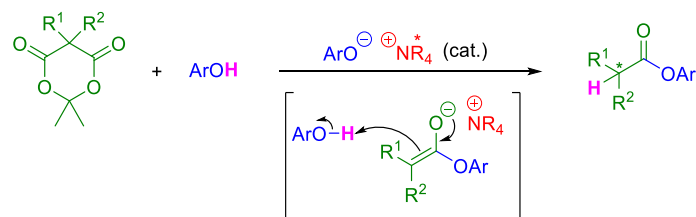


Schéma 91 : Réaction de protonation énantiosélective mettant en jeu des acides de Meldrum disubstitués.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur les méthodologies de protonation énantiosélectives organocatalysées existant dans la littérature, puis nous exposerons les résultats et les avancées obtenus dans l'approche envisagée.

Partie B : Mise au point d'une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective d'acétals de cétènes générés *in situ* à partir de dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum

I. Réactions de protonation asymétriques organocatalysées : revue bibliographique

De nombreux composés naturels ou biologiquement actifs, ainsi que des intermédiaires de synthèse de molécules d'intérêt pharmaceutique présentent dans leur structure un groupement carbonyle avec un centre tertiaire stéréogène en position α .¹⁵² De ce fait, le développement d'une voie de synthèse stéréosélective de ce type de composés chiraux constitue un enjeu important pour les chimistes de synthèse. Si les méthodes reposant sur l'alkylation énantiosélective de la position α de composés carbonylés ont longtemps été privilégiées pour l'obtention de telles substances,¹⁵³ les procédés impliquant une réaction de protonation énantiosélective se sont petit à petit imposés comme une approche alternative de choix.¹⁵⁴

Néanmoins, les réactions de protonation énantiosélectives catalysées efficaces ont mis du temps à se développer, principalement à cause des contraintes générées par la nature de la réaction elle-même. Tout d'abord, il faut être en mesure de contrôler la stéréosélectivité lors de l'introduction du proton, qui est une espèce très réactive et est en outre le plus petit élément du tableau périodique. La nature du centre stéréogène du produit obtenu nécessite de plus une attention particulière dans le choix des conditions réactionnelles pour éviter d'éventuels problèmes de racémisation. Enfin, la nature de l'espèce réactive qu'est l'énolate entraîne des difficultés supplémentaires dans le contrôle de la stéréosélectivité (**Schéma 92**) : compétition entre O- et C-protonation, contrôle de la géométrie Z ou E de l'énolate.

Si les premières méthodes catalysées de protonation énantiosélectives mettaient en jeu des énolates de lithium avec une quantité catalytique de source chirale de proton et l'introduction contrôlée d'une source de proton stœchiométrique achirale,¹⁵⁵ de nombreux

¹⁵² Pour des exemples choisis, voir : (a) O'Donnel, G.; Bucar, F.; Gribbons, S. *Phytochemistry* **2007**, 67, 178-182. (b) Fehr, C.; Galindo, J.; Farris, I.; Cuenca, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1737-1747.

¹⁵³ (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed., Springer, New-York, USA, **2007**, p.1-62. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.

¹⁵⁴ Pour des revues générales sur la protonation énantiosélective, voir : (a) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3653-3691. (b) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 359-369. (c) Poisson, T.; Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. dans *Enantioselective Organocatalyzed Reactions*, vol. I, 1st ed. (Ed. : R. Mahrwald), Springer, Dordrecht, The Netherlands, **2011**, p.67-106.

¹⁵⁵ Pour des exemples, voir : (a) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1888-1889. (b) Rivière, P.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7589-7592. (c) Vedejs, E.; Kruger, A. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2792-2793.

procédés alternatifs de génération catalytique de l'énolate ont depuis été développés pour contourner la forte réactivité des énolates de lithium.¹⁵⁶ Nous proposons, en introduction de cette seconde partie, un bref passage en revue des méthodes organocatalysées de protonation énantiosélective selon la génération de l'énolate ou équivalent (**Schéma 92**), en nous focalisant plus particulièrement, au vu des objectifs de ce projet, aux méthodes de protonation décarboxylante ainsi qu'aux réactions existantes aboutissant à la formation d'esters phénoliques énantioenrichis.

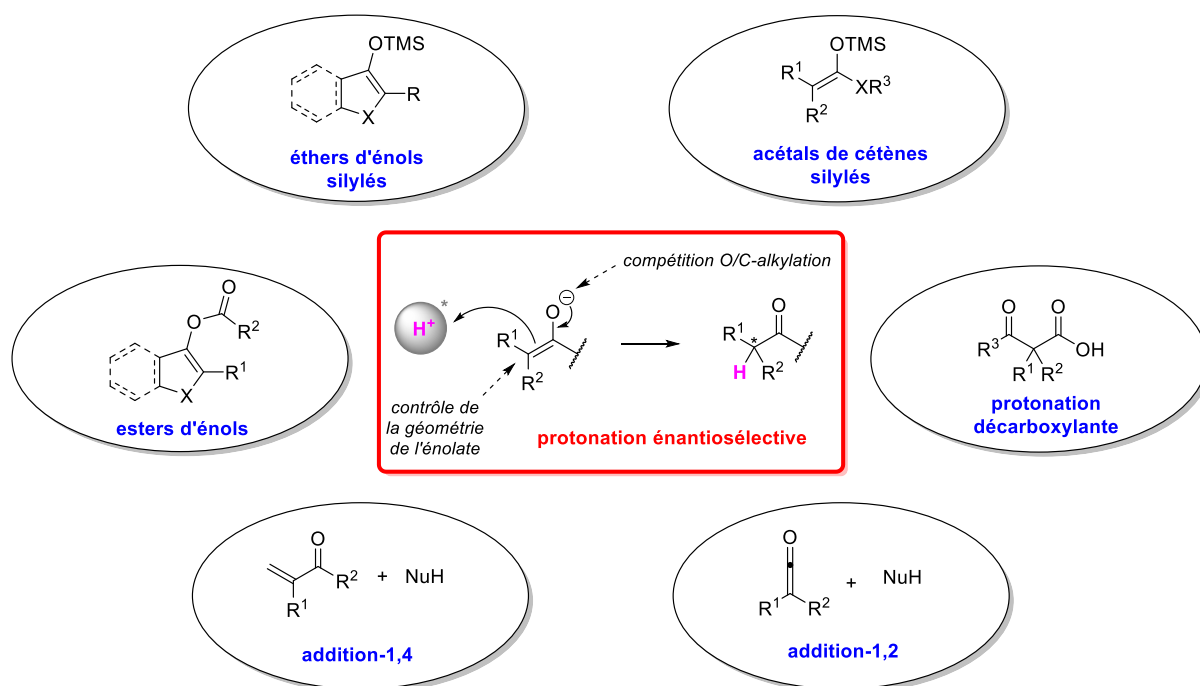


Schéma 92 : Méthodes organocatalysées de protonation énantiosélective d'énolates ou équivalents.

I.1 Utilisation de dérivés d'énolates

Le moyen le plus simple d'effectuer une réaction de protonation énantiosélective d'un énolate reste l'utilisation de dérivés d'énolates ou "énolates masqués" formés préalablement. Les substrats les plus facilement accessibles et les plus employés pour ce type de réactions sont les dérivés d'énolates silylés. Si des méthodes métallo-catalysées ont été développées à partir du milieu des années 1990 et se sont révélées très efficaces,¹⁵⁷ ce n'est qu'en 2007 que la première réaction de protonation organocatalysée d'énolates silylés a été développée par notre groupe.¹⁵⁸ Elle met en jeu des énolates silylés **4** dérivés de tétralones, d'indanones, de benzosubéronones ou de chromanones en présence d'une base de Brønsted chirale, le **(DHQ)2AQN**, et d'un mélange de fluorure de benzoyle et d'éthanol servant à générer *in situ* l'espèce catalytique active qui est un fluorure d'ammonium tertiaire chirale (**Schéma 93**).

¹⁵⁶ Pour une revue sur les avancées récentes concernant la protonation asymétrique en catalyse, voir : Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103-6119.

¹⁵⁷ Pour un exemple, voir : Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854-12855.

¹⁵⁸ Poisson, T.; Dalla, V.; Marsais, F.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7090-7093.

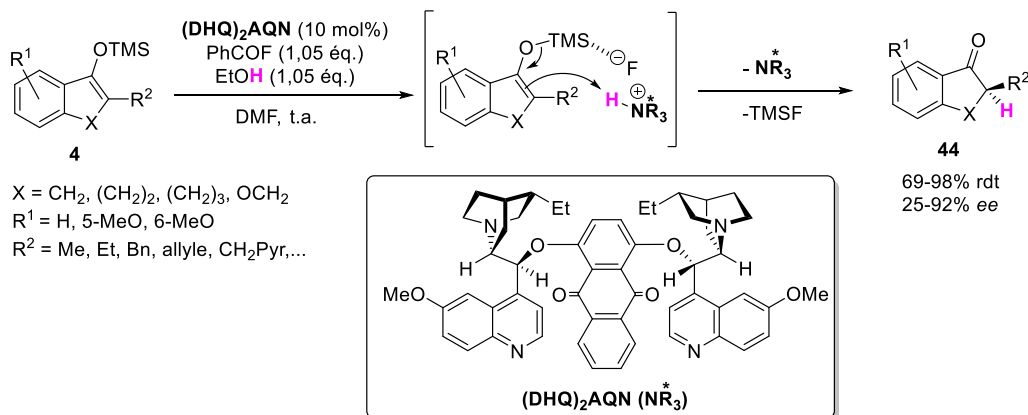


Schéma 93 : Première réaction de protonation énantiosélective organocatalysée.

D'autres sources de proton (acides carboxyliques ou phénols) ont également été testées lors d'études complémentaires,¹⁵⁹ mais celles-ci se sont révélées moins efficaces en ce qui concerne l'énantiosélectivité du produit **44** obtenu. Notre équipe a également étudié l'activation de ces mêmes énoles silylés par des bétaïnes chirales (cf. **Schéma 28** p. 36).⁵² Par la suite, cette réaction a pu être effectuée sur des dérivés de la cyclohexanone ou de la cycloheptanone sous catalyse acide de Brønsted, en utilisant des acides phosphoriques chiraux ou un système catalytique bimoléculaire composé d'un sulfinamide chiral et d'un acide sulfonique achiral (**Schéma 94**).¹⁶⁰

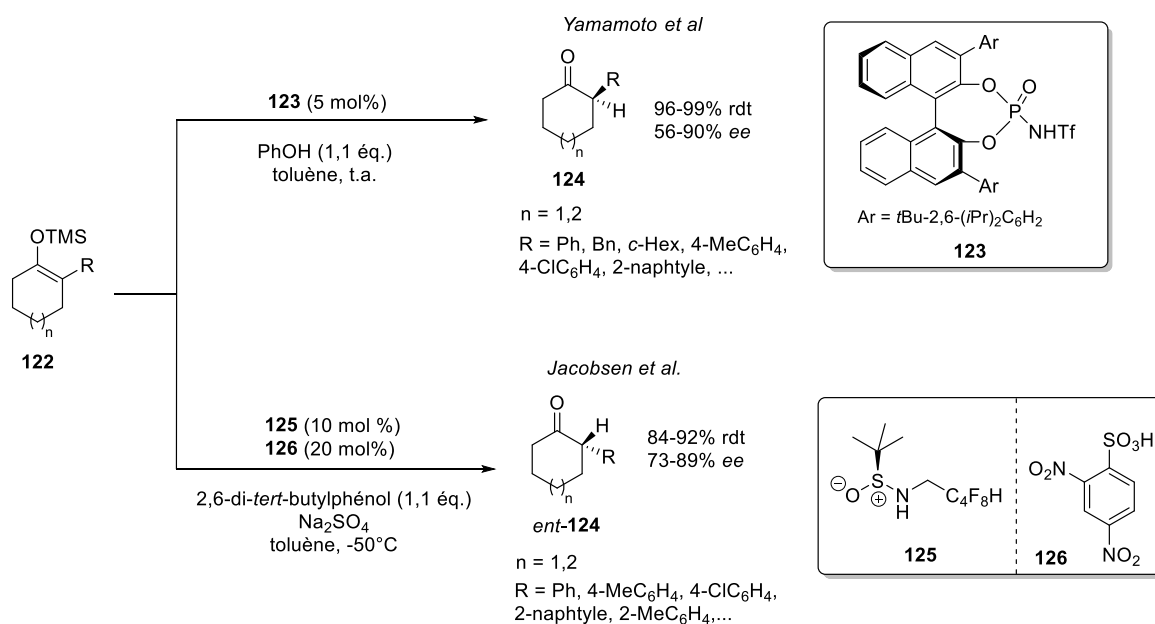


Schéma 94 : Protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés.

S'ils sont largement employés dans des procédés biocatalysés, les esters d'énols n'ont que très peu fait l'objet d'études dans des réactions organocatalysées. La première

¹⁵⁹ (a) Poisson, T.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2008**, 2447-3450. (b) Poisson, T.; Gembus, V.; Dalla, V.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7704-7716.

¹⁶⁰ (a) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246-9247. (b) Beck, E. M.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4260-4263.

méthodologie impliquant ces dérivés d'énolates est une réaction de protonation énantiosélective par transfert de phase développée par Tokunaga en 2011.¹⁶¹ L'utilisation d'une phase aqueuse basique et de l'agent de transfert de phase **CD⁺1**, Cl⁻ permet l'activation des chloroacétates d'énols **127** et la formation des cyclohexanones ou cycloheptanones **124** avec de bons à très bons rendements et excès énantiomériques. Il est à noter que l'ajout de 2-chloroéthanol est indispensable à l'obtention de bons rendements, et dans une plus faible mesure de bons excès énantiomériques, sans que cela n'ait pu être expliqué (**Schéma 95**).

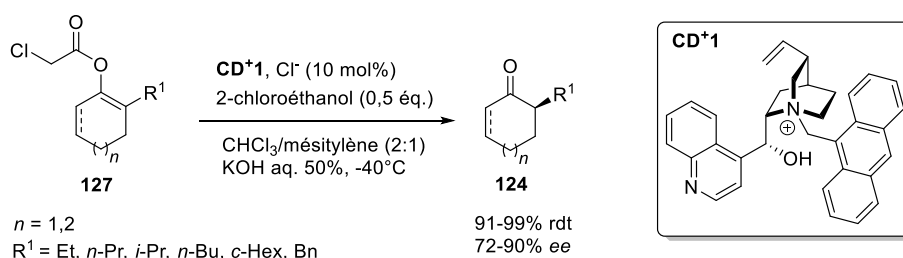


Schéma 95 : Activation d'esters d'énols pour une réaction de protonation énantiosélective.

Dans le même temps, notre groupe a développé une approche similaire sur des trifluoroacétates d'énols dérivés d'indanones, de tétralones ou de chromanones en utilisant de l'hydrogénocarbonate de potassium solide comme activateur et source de proton, ainsi que le **(DHQ)₂AQN** comme catalyseur de type base de Brønsted chirale (**Schéma 96**).¹⁶²

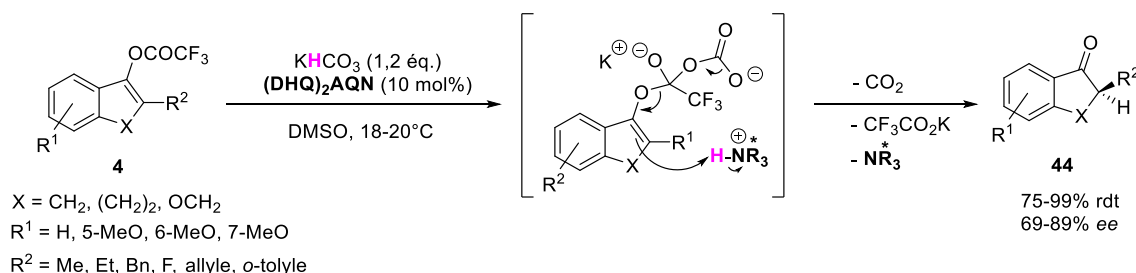


Schéma 96 : Protonation énantiosélective de trifluoroacétates d'énols.

I.2 Réactions de protonation énantiosélectives d'acétals de cétènes

Le problème du contrôle de la géométrie *Z* ou *E* de l'énolate dans les réactions de protonation énantiosélectives impliquant des dérivés d'énolates silylés a longtemps restreint l'étendue de la réaction à des substrats cycliques. Néanmoins certaines méthodes récentes donnent d'excellents résultats sur des substrats acycliques et permettent même l'utilisation d'espèces plus réactives comme des acétals de cétènes. Le groupe de Ooi a pu effectuer une réaction de protonation énantiosélective d'acétals de cétènes acycliques disilylés **128** grâce au développement de nouveaux catalyseurs de type acide de Brønsted chirale **129**.¹⁶³ L'approche

¹⁶¹ (a) Yamamoto, E.; Nagai, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7178-7182.
 (b) Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6178-6181.

¹⁶² Claraz, A.; Leroy, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6457-6463.

¹⁶³ (a) Uragushi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240-12242. (b) Uragushi, D.; Kizu, T.; Ohira, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13489-13491.

développée permet d'obtenir avec seulement 1 à 2 mol% de catalyseur d'excellents rendements et excès énantiomériques sur une gamme assez large de substrats (**Schéma 97**).

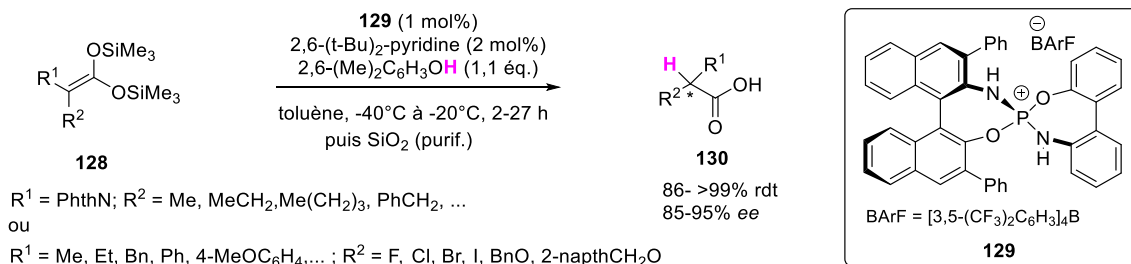


Schéma 97 : Protonation énantiosélective d'acétals de cétones disubstituées.

I.3 Formation de l'énolate par addition conjuguée

Les procédés de protonation énantiosélective présentés jusqu'alors peuvent être considérés comme des processus formels de déracémisation, car les dérivés d'énolates (ou équivalents) utilisés pour la réaction sont synthétisés à partir de la version racémique du produit de la réaction. Il existe cependant d'autres procédés dans lesquels l'énolate peut être formé dans le milieu réactionnel à partir de deux espèces réactives. C'est notamment le cas de l'addition conjuguée-1,4 où l'énolate est généré après l'addition d'un nucléophile sur un accepteur de Michael (**Schéma 98**). Cette réaction a été particulièrement étudiée en catalyse par base de Brønsted, avec notamment des bases chirales dérivées des alcaloïdes du *Quinquina*¹⁶⁴ ou des guanidines chirales.¹⁶⁵ Les nucléophiles utilisés dans ce type de réaction sont principalement des thiols, en raison de leur faible p*K*_a et de la forte nucléophilie des thiolates obtenus après déprotonation.

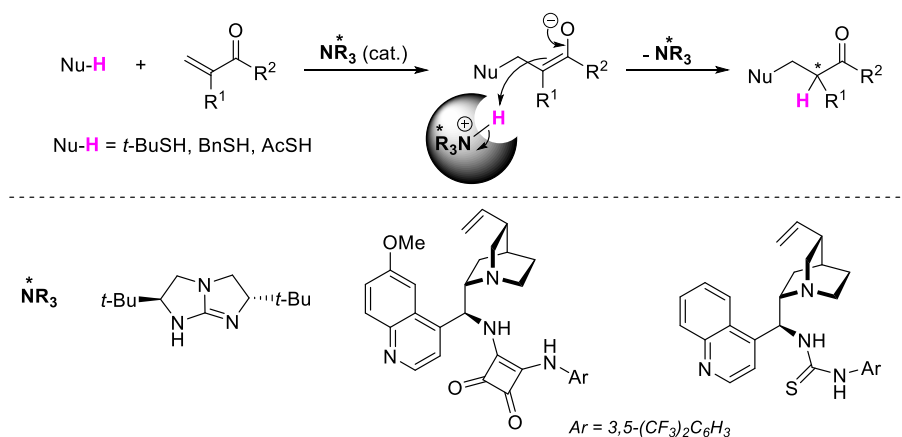


Schéma 98 : Protonation énantiosélective d'un énolate formé par addition conjuguée-1,4.

L'addition d'un dérivé monosubstitué de l'acide de Meldrum sur des nitroalcènes présentée dans le chapitre 1 (cf. **Figure 8(e)** p. 42) est un autre exemple de réaction de protonation énantiosélective efficace après une addition conjuguée-1,4 (**Schéma 99**).^{69c}

¹⁶⁴ Pour un exemple, voir : Lin, S.; Leow, D.; Huang, K. W.; Tan, C. H. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1741-1744.

¹⁶⁵ Pour un exemple, voir : Unhale, R. A.; Rana, N. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1911-1915.

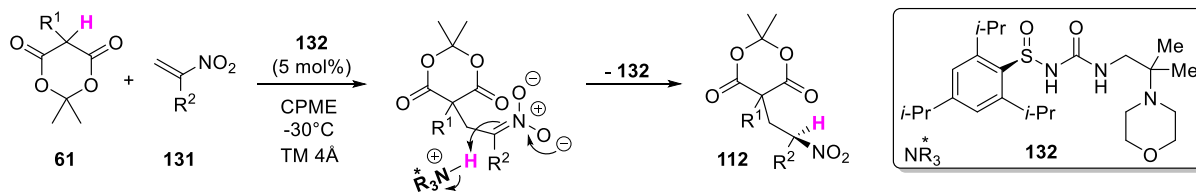


Schéma 99 : Addition d'un dérivé de l'acide de Meldrum sur une nitrooléfine.

Il est également possible de former l'énolate directement dans le milieu réactionnel par une addition conjuguée-1,2 d'un nucléophile sur un cétène. Dans le cas où un phénol est utilisé à la fois comme source de proton et comme nucléophile, les études mécanistiques¹⁶⁶ tendent à prouver que le catalyseur est capable de déprotoner le phénol, provoquant l'addition du phénolate sur le cétène pour former l'énolate. Celui-ci est ensuite protoné de manière énantiosélective en récupérant le proton porté par le catalyseur pour former des esters phénoliques énantioenrichis (**Schéma 100**).¹⁶⁷ Dans cette approche, l'addition du phénolate sur la face la moins encombrée du cétène (R_P) conduit à une formation majoritaire de l'énolate de géométrie (*E*), permettant ainsi le contrôle de la géométrie de l'énolate avant l'étape de protonation énantiosélective.

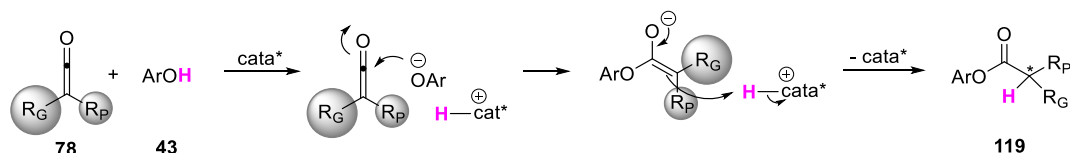


Schéma 100 : Synthèse d'esters phénoliques via une séquence addition-1,2/protonation.

En 2005, le groupe de Fu a reporté l'utilisation de DMAP chirales pour promouvoir l'addition d'un phénol sur un arylalkylcétène **78** afin de former les esters phénoliques **119**.¹⁶⁶ Parmi les différents phénols testés, les meilleurs résultats sont obtenus avec le 2-*tert*butylphénol, et l'utilisation de la DMAP permet l'obtention des composés **119** avec de très bons rendements et excès énantiomériques (**Schéma 101**).

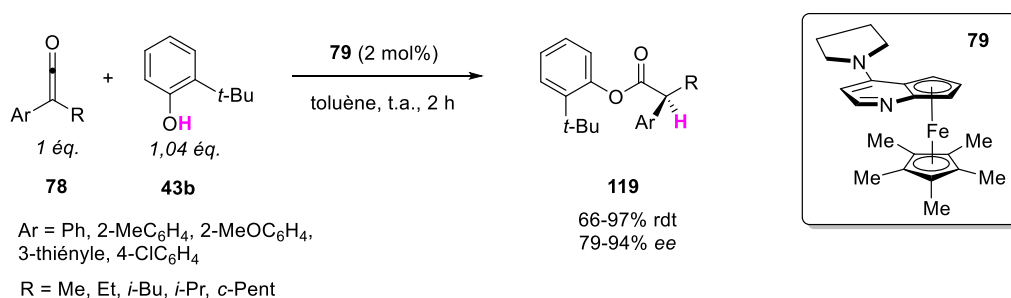


Schéma 101 : Utilisation d'une DMAP chirale pour une réaction de protonation énantiosélective.

¹⁶⁶ Wiskur, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.

¹⁶⁷ Pour des exemples où le nucléophile/la source de proton utilisé(e) n'est pas un phénol, voir : (a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22. (b) Blake, A. J.; Friend, C. L.; Outram, R. J.; Simpkins, N. S.; Whitehead, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2877-2881. (c) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10006-10007.

Quelques années après, le groupe de Smith a mis à profit l'utilisation de sels de triazolium chiraux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques pour catalyser cette réaction.¹⁶⁸ Si les excès énantiomériques sont légèrement en-deçà de ceux obtenus par le groupe de Fu, l'utilisation du sel de triazolium **80c** et du 2-phénylphénol permet tout de même d'atteindre des niveaux d'énantiosélectivité très satisfaisants (**Schéma 102**).

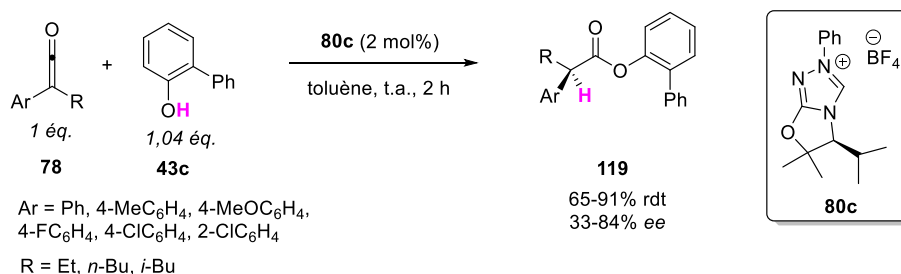


Schéma 102 : Travaux de Smith sur la synthèse d'esters phénoliques par protonation énantiosélective.

Peu avant, le groupe de Ye avait développé une méthode similaire mais en utilisant du benzhydrol (ou diphénylméthanol) comme source de proton.¹⁶⁹ L'étude du mécanisme de la réaction développée par Ye, ainsi que l'énantiodivergence observée par Smith entre l'utilisation du 2-phénylphénol et celle du benzhydrol sur un exemple commun aux deux travaux suggèrent que pour des sources de proton de pK_a plus élevé, la réaction procède selon une catalyse de type base de Lewis : c'est le catalyseur qui s'additionne sur le cétène pour former un énolate zwitterionique, qui est ensuite protoné par la source de proton achirale. La libération du catalyseur est assurée grâce à sa substitution par le nucléophile généré, permettant ainsi la formation du produit attendu (**Schéma 103**).

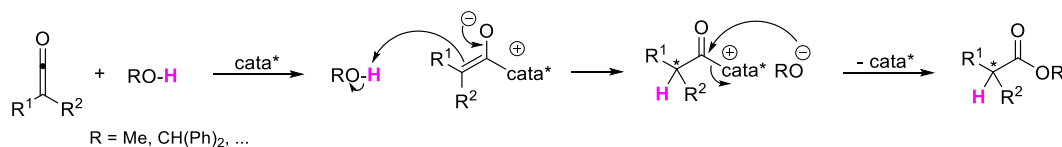


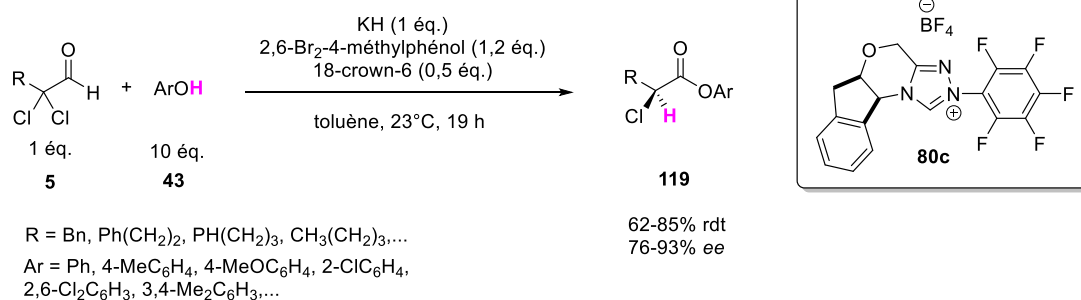
Schéma 103 : Mécanisme de la réaction de protonation avec une source de proton de pK_a élevé.

Le groupe de Rovis a pu développer une méthodologie analogue utilisant des carbènes *N*-hétérocycliques en s'affranchissant de l'utilisation de cétènes : l'énolate est ici directement généré par addition du carbène sur l'aldéhyde α,α -dichloré **5** et élimination d'acide chlorhydrique.¹⁷⁰ Le catalyseur est formé dans le milieu réactionnel à partir du sel de triazolium **80c** et d'un phénolate de potassium généré *in situ* à partir d'hydruure de potassium et de 2,6-dibromo-4-méthylphénol. Cette méthode s'avère très efficace et tolérante au niveau du phénol utilisé puisqu'un grand nombre d'esters aryliques sont synthétisés, même si dix équivalents de phénol sont nécessaires à la réaction (**Schéma 104**).

¹⁶⁸ Concellón, C.; Duguet, N.; Smith, A. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3001-3009.

¹⁶⁹ Wang, X.-N.; Lv, H.; Huang, X. L.; Ye, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 346-350.

¹⁷⁰ Reynolds, N. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16406-16407.



Cette approche a pu être étendue à la synthèse d'acides carboxyliques α-halogénés en utilisant l'eau comme source de proton/nucléophile.¹⁷¹

I.4 Protonation décarboxylante

La formation d'un énolate par décarboxylation d'un carboxylate β-carbonylé représente un moyen alternatif de former un énolate directement dans le milieu réactionnel à partir d'espèce(s) réactive(s). Historiquement, la protonation décarboxylante en organocatalyse est initiée par la déprotonation de la fonction acide d'un hémimalonate ou un β-cétoacide à l'aide d'une base de Brønsted.^{154c} Dans la plupart des cas, la base chirale utilisée pour la déprotonation de l'acide est chirale et sert de "navette à proton", permettant d'apporter la chiralité lors de la protonation de l'énolate (**Schéma 105**).

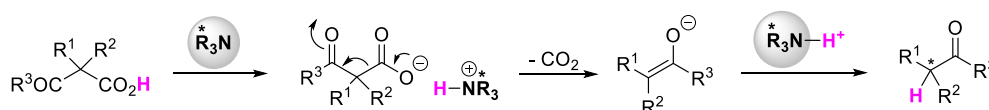


Schéma 105 : Réaction de protonation décarboxylante énantiosélective.

La première réaction de protonation décarboxylante énantiosélective effectuée dans des conditions douces a été réalisée par le groupe de Brunner en 1996, à partir de l'acide malonique **133** en présence d'une quantité catalytique de base chirale pour obtenir l'acide carboxylique **134**.¹⁷² Parmi tous les catalyseurs testés, le meilleur résultat est obtenu avec la cinchonine (CN) qui permet d'obtenir un très bon rendement mais un faible excès énantiomérique de 34% (**Schéma 106**). L'année suivante, le groupe de Muzart reporte une méthode similaire utilisant le même catalyseur pour la formation de la 2-méthyltétralone à partir du β-cétoacide **135** avec des excès énantiomériques du même ordre (**Schéma 106**).¹⁷³

¹⁷¹ Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2860-2861.

¹⁷² Brunner, H.; Müller, J.; Spitzer, J. *Monatsch. Chem.* **1996**, *127*, 845-858.

¹⁷³ Hénin, F.; Muzart, J.; Nedjma, M.; Rau, H. *Monatsch. Chem.* **1997**, *128*, 1181-1188.

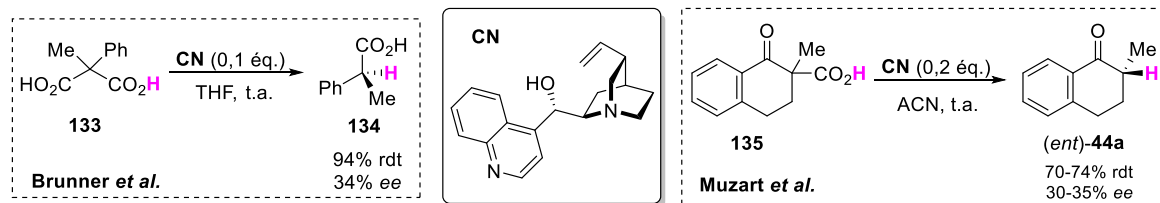


Schéma 106 : Travaux pionniers de protonation décarboxylante énantiosélective en organocatalyse.

Les premiers excès énantiomériques satisfaisants ont été obtenus par le groupe de Brunner dans le cadre d'une réaction de protonation décarboxylante de dérivés de l'acide 2-cyanopropanoïque **136**.¹⁷⁴ Les auteurs ont pu remarquer une différence notable d'excès énantiomérique en utilisant les dérivés benzamides des alcaloïdes du *Quinquina* plutôt que ceux possédant une fonction hydroxyle en position C9 (**Schéma 107**).

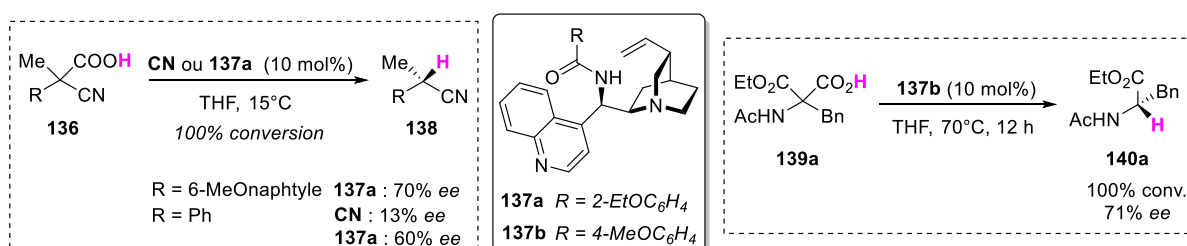


Schéma 107 : Travaux de Brunner sur la protonation décarboxylante énantiosélective.

Le même groupe a mis à profit cette famille de catalyseurs en les étudiant sur la réaction de décarboxylation d'acides amino-maloniques **139a**, structures d'intérêt biologique car précurseurs d'acides α -aminés.¹⁷⁵ Malgré des conditions plutôt inhabituelles pour ce type de réaction (reflux du THF), les auteurs ont pu obtenir pour un exemple, avec un catalyseur de cette famille, un excès énantiomérique de 71% (**Schéma 107**).

L'accès à ces structures d'intérêt biologique a également été étudié par le groupe de Rouden, mais cette fois en version cyclique.¹⁷⁶ Des esters pipécoliques chiraux **142** ont pu être préparés à partir d'hémimalonates *N*-acyle pipéridiniques et *N*-benzoyl pipéridiniques **141** (**Schéma 108**). Il convient de noter que dans ces exemples, l'obtention de bons excès énantiomériques requiert l'utilisation d'une base chirale en quantité stœchiométrique. Cependant, pour un exemple, l'utilisation d'une quantité catalytique de cinchonine conduit à des résultats identiques à ceux où celle-ci est présente en quantité stœchiométrique.

¹⁷⁴ Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 11, 2119-2133.

¹⁷⁵ Brunner, H.; Baur, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2854-2862.

¹⁷⁶ (a) Rogers, L. M. A.; Rouden, J.; Lecomte, L.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3047-3050. (b) Seitz, T.; Baudoux, J.; Bekolo, H.; Cahard, D.; Plaquevent, J. C.; Lasne, M. C.; Rouden, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6155-6165.

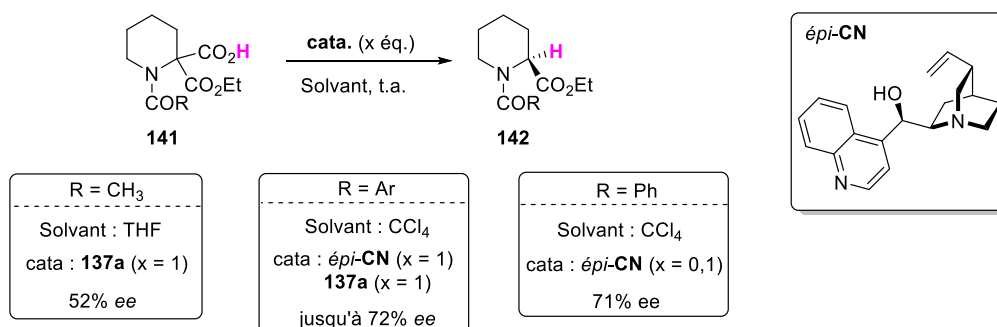


Schéma 108 : Obtention d'aminomalonates cycliques énantioenrichis par protonation décarboxylante.

La contribution majeure du groupe de Rouden dans ce type de réaction reste toutefois l'utilisation de thiourées dérivées du *Quinquina* qui a permis de franchir un palier au niveau de l'énantiosélectivité obtenue pour ce type de réaction (**Schéma 109**).¹⁷⁷ Bien que lente, la réaction peut être effectuée à basse température avec des substrats cycliques et acycliques, et donne de très bons rendements et énantiosélectivités. Cependant, un équivalent de base chirale est là aussi nécessaire pour l'obtention d'excès énantiomériques élevés.

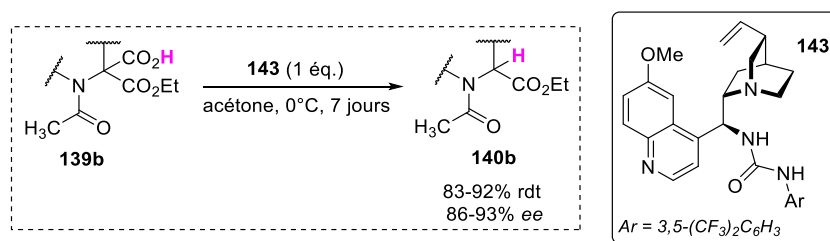


Schéma 109 : Utilisation de thiourées dérivées des alcaloïdes du *Quinquina*.

Les auteurs ont plus récemment étendu leur méthodologie à la synthèse de dérivés de la phénylalanine énantioenrichis.¹⁷⁸ Dans cette approche, l'utilisation d'une quantité catalytique de base chirale (20 mol%) permet de retrouver, sur certains exemples, les résultats obtenus lorsque celle-ci est introduite en quantité stœchiométrique.

Les travaux du groupe de Brière sur la synthèse d'isoxazolidin-5-ones énantioenrichies présentés dans le chapitre 1 (cf. **Schéma 38** p. 46) sont un autre exemple de protonation décarboxylante énantiosélective efficace.^{17a} La formation d'un carboxylate dans le milieu réactionnel après une séquence d'addition/cyclocondensation à partir d'un dérivé de l'acide de Meldrum est une alternative élégante aux méthodes présentées ci-dessus et permet de s'affranchir de la synthèse et de la purification d'acides carboxyliques.

Il existe également dans la littérature d'autres méthodes organocatalysées faisant intervenir une étape de protonation énantiosélective.¹⁵⁶ Cependant, leur utilisation n'étant limitée qu'à un ou deux exemples, et compte-tenu des objectifs de ce projet, il n'apparaît pas pertinent de les présenter ici.

¹⁷⁷ Amere, M.; Lasne, M. C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2621-2624.

¹⁷⁸ Pigeaux, M.; Laporte, R.; Harrowven, D. C.; Beaudoux, J.; Rouden, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4599-4603.

II. Approche envisagée

En se basant sur les résultats de notre étude sur la formation de malonates dissymétriques, où le groupement benzyle de l'acide de Meldrum **112** a été remplacé par un groupement phényle (cf. **Tableau 19** p. 100), nous avons souhaité développer une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective. Comme nous avons pu le voir précédemment, le nombre de procédés organocatalysés de protonation décarboxylante qui ne requièrent pas la formation préalable d'un acide carboxylique est actuellement limité. De plus, les méthodes de protonation décarboxylante organocatalysées qui sont reportées reposent toutes sur une activation de type base de Brønsted. L'approche que nous souhaitons développer met en jeu comme espèce catalytique un phénolate d'ammonium quaternaire chiral, et serait donc la toute première approche impliquant une activation de type paire d'ions coopératifs chirale (**Schéma 110**).

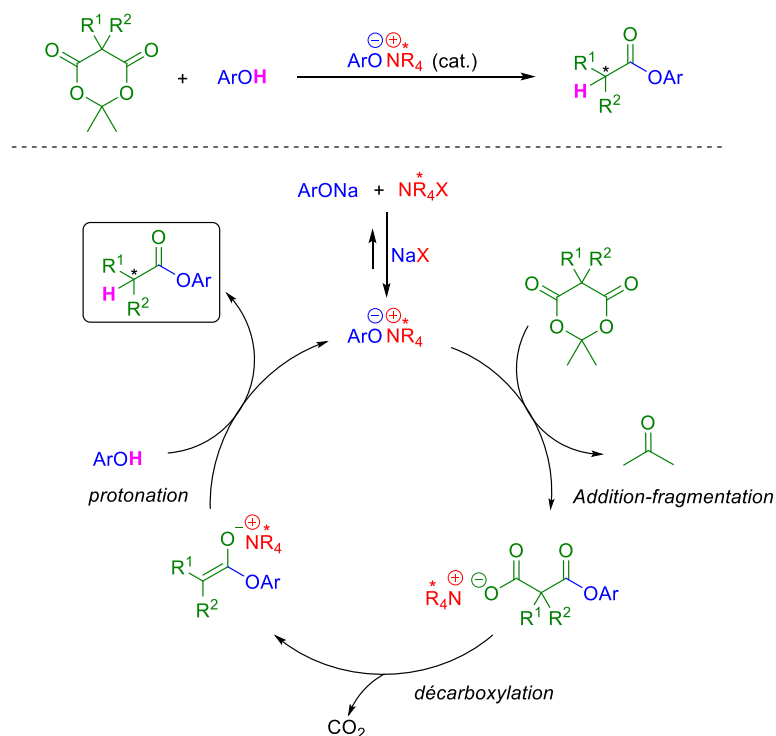


Schéma 110 : Cycle catalytique envisagé pour la réaction de protonation décarboxylante.

De manière similaire la démarche suivie lors de précédents travaux du laboratoire, d'une part le caractère électrophile de l'acide de Meldrum sera exploité pour engendrer une séquence d'addition nucléophile/fragmentation/décarboxylation/protonation,^{17a} et d'autre part une molécule de phénol constituerait à la fois le nucléophile et la source de proton achirale.⁵² Cela permettrait non seulement d'obtenir le produit désiré via l'étape de protonation de l'énolate obtenu après décarboxylation, mais aussi d'assurer la régénération du catalyseur pour les cycles catalytiques suivants. Etant donné que la partie phénolate se retrouve incorporée dans le produit final de la réaction, le phénol utilisé devra être strictement

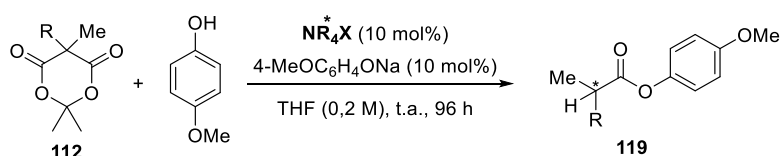
identique à la partie phénolate du catalyseur (**Schéma 110**). L'absence de caractère nucléophile de la source de chiralité introduite ici (partie ammonium quaternaire) suppose un mécanisme de protonation analogue aux travaux de Fu¹⁶⁶ et Smith¹⁶⁸ impliquant des phénols, à savoir une interaction non covalente entre catalyseur et substrat. La principale différence entre ces travaux et notre approche réside dans l'espèce portant le proton qui, dans notre cas, n'est pas le catalyseur mais une molécule de phénol achirale (**Schéma 110**).

III. Résultats obtenus relatifs à l'approche envisagée

III.1 Validation du cycle catalytique

Nous avons tout d'abord effectué quelques tests afin de vérifier la viabilité du cycle catalytique envisagé et d'étudier la réactivité des espèces mises en jeu. Les acides de Meldrum disubstitués **112a** et **112b** ont été engagés en réaction avec un équivalent de 4-méthoxyphénol en présence d'une quantité catalytique de 4-méthoxyphénolate de sodium, avec ou sans sel d'ammonium chiral (**Tableau 20**).¹⁷⁹

Tableau 20 : Premiers essais de la réaction de protonation.



Entrée	R	NR ₄ X	% 112 ^[a]	% 119 ^[a]	ee ^[b]
1	Bn	/	80%	10%	/
2	Bn	QN⁺1 , Cl ⁻	50%	50%	12%
3	Bn	QN⁺4 , Cl ⁻	90%	10%	n.d.
4	Ph	/	67%	20%	/
5	Ph	QN⁺1 , Cl ⁻	13%	80%	2%
6	Ph	QN⁺4 , Cl ⁻	74%	25%	3%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Bien que la réaction soit lente, elle procède bien selon le cycle catalytique envisagé puisque l'utilisation du sel d'ammonium **QN⁺1**, Cl⁻ permet d'atteindre des conversions moyennes (entrée 2, R = Bn, 50%) à bonnes (entrée 5, R = Ph, 80%). Il apparaît qu'un sel d'ammonium est nécessaire pour l'obtention de conversions convenables (entrées 1 vs 2 et entrées 4 vs 5) puisque sans sel d'ammonium, la conversion en ester **119** atteint

¹⁷⁹ Le phénolate d'ammonium est généré par métathèse ionique en laissant sous agitation le 4-méthoxyphénolate de sodium et l'halogénure d'ammonium 1 h à t.a. en solution dans le THF.

respectivement 10% (R = Bn) et 20% (R = Ph), ce qui est plutôt positif dans l'optique de développer une version énantiosélective de la réaction.

Il est plus intéressant de noter que la réaction dépend du sel d'ammonium utilisé (entrées 2 vs 3 et entrées 5 vs 6) : avec le sel **QN⁺4**, Cl⁻, la conversion obtenue ne dépasse pas celle atteinte lorsque la réaction est effectuée sans sel d'ammonium. Ces résultats semblent indiquer que le groupement hydroxyle libre en position C9 des sels d'ammoniums dérivés du *Quinquina* est crucial dans l'obtention de bonnes conversions.¹⁸⁰ Concernant l'induction asymétrique, l'utilisation des deux sels d'ammoniums cités ci-avant ne permet pas de dépasser 3% *ee* (R = Ph) et 12% *ee* (R = Bn) respectivement.

Comme attendu, la réaction est plus rapide lorsque l'acide de Meldrum est substitué par un phényle plutôt qu'un benzyle (entrées 5 vs 2). Pour cette raison, et malgré des excès énantiomériques plus faibles, nous avons préféré choisir le substrat **112a** (R = Ph) comme substrat modèle pour le développement de cette réaction de protonation décarboxylante énantiosélective.

III.2 Premier criblage de conditions réactionnelles

Une étude préliminaire sur l'influence du solvant et de la température a tout d'abord été réalisée afin de déterminer les conditions réactionnelles optimales pour effectuer un criblage de catalyseur. Afin d'éviter tout problème lié à l'addition racémique de phénolate de sodium, le phénolate d'ammonium **QN⁺1**, 4-MeOC₆H₄O⁻ a été synthétisé et isolé selon le protocole reporté par Mukaiyama (**Schéma 111**).³³

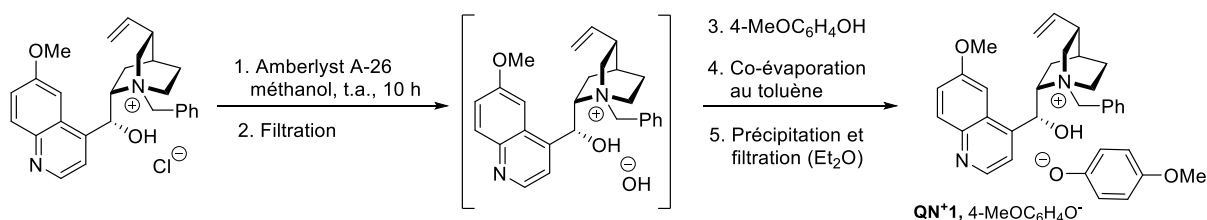


Schéma 111 : Synthèse du phénolate d'ammonium **QN⁺1**, 4-MeOC₆H₄O⁻.

Le **Tableau 21** résume les résultats obtenus pour l'étude de solvant et de température avec ce catalyseur. Remarquons que la réaction fonctionne très bien dans tous les solvants utilisés, avec des rendements allant de 85% à quantitatif (entrées 1 à 5). De même, un très bon rendement de 90% est obtenu dans l'éther diéthylique alors que le catalyseur n'est pas (ou très peu) soluble dans ce solvant (entrée 2). Cela étant, l'énantiosélectivité reste très faible voire nulle à température ambiante, même si l'on constate un léger effet positif (10% *ee*) avec l'utilisation d'un solvant apolaire comme le toluène (entrée 4).

¹⁸⁰ Dans ses travaux sur la protonation énantiosélective de cyclohexanones et cycloheptanones (réf. 161), Tokunaga avait supposé la protonation de l'énolate par le groupement hydroxyle en C9 de l'ammonium utilisé.

Tableau 21 : Détermination de conditions optimales pour la réaction.

Entrée	solvant	T	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	THF	t.a.	92%	2%
2	Et ₂ O	t.a.	90%	6%
3	DCM	t.a.	>99%	0%
4	Toluène	t.a.	95%	10%
5	DMF	t.a.	87%	0%
6	THF	0°C	95%	5%
7	THF	-20°C	42%	13%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Notons que la réaction peut être effectuée à basse température avec le THF,¹⁸¹ et qu'à -20°C une légère augmentation de l'excès énantiomérique (13% contre 2% à t.a.) est observée tout en gardant une conversion convenable de 42%. Ces conditions ont donc été choisies pour effectuer un criblage de catalyseur dans l'optique d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques.

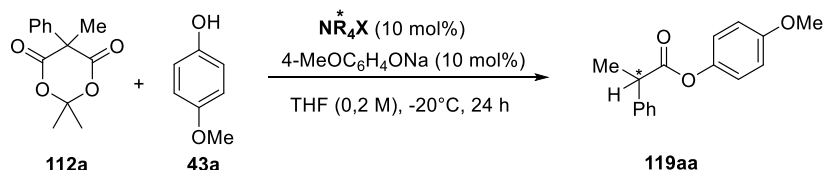
Les sels d'ammoniums dérivés des alcaloïdes du *Quinquina* possédant les structures les plus simples ont d'abord été testés (**Tableau 22**). Pour des raisons de commodité, nous sommes repassés à une génération du catalyseur par métathèse ionique, afin de s'affranchir de la synthèse du catalyseur pour chaque sel d'ammonium testé.

Nous avons été étonnés de constater que, même si la valeur de l'excès énantiomérique reste identique, la conversion en ester **119aa** est divisée par deux et n'atteint plus que 19% lorsque le catalyseur est formé par métathèse ionique (entrée 1 - **QN⁺2**, Cl⁻).¹⁸² Il est intéressant de noter que la réaction semble plus lente lorsque les dérivés de la cinchonidine sont utilisés (entrée 2 - **CD⁺6**, Cl⁻). Concernant les autres familles testées, malgré des rendements identiques de 17% (entrée 3 - **CN⁺1**, Cl⁻) et 18% (entrée 4 - **QD⁺1**, Cl⁻) les excès énantiomériques sont moins bons que ceux obtenus avec le dérivé de la quinine **QN⁺1**, Cl⁻.

¹⁸¹ D'autres solvants ont également été testés à basse température mais ne donnaient pas une conversion acceptable (≤ 50%) en 24 h.

¹⁸² Cela a également pu être vérifié en effectuant un essai dans le toluène à température ambiante.

Tableau 22 : Criblage de catalyseurs de structure simple.



Entrée	NR_4X	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	$\text{QN}^+2, \text{Cl}^-$	19%	14%
2	$\text{CD}^+6, \text{Cl}^-$	9%	6%
3	$\text{CN}^+1, \text{Cl}^-$	17%	1%
4	$\text{QD}^+1, \text{Cl}^-$	18%	5%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Pour cette raison, un criblage supplémentaire de sels d'ammoniums a été effectué en se limitant à des dérivés de la quinine (**Tableau 23**).

Tableau 23 : Criblage de sels d'ammoniums dérivés de la quinine.^[a]

Entrée	NR_4X	rdt ^[b]	ee ^[c]
1	$\text{QN}^+2, \text{Cl}^-$	19%	14%
2	$\text{QN}^+6, \text{Cl}^-$	14%	16%
3	$\text{QN}^+3, \text{Br}^-$	6%	8%
4	$\text{QN}^+13, \text{Br}^-$	6%	10%
5	$\text{QN}^+14, \text{Br}^-$	8%	10% ^[d]
6	$\text{QN}^+10, \text{Br}^-$	10%	6%
7	$\text{QN}^+9, \text{Br}^-$	0%	/
8	$\text{QN}^+12, \text{Br}^-$	0%	/

^[a] 10 mol% NR_4X , 10 mol% 4-MeOPhONa, THF, -20°C, 24 h

^[b] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[c] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^[d] L'énantiomère opposé est principalement obtenu

Les effets stériques (entrées 2 et 3) et/ou électroniques (entrées 4 et 5) sur le groupement quaternarisant de la quinuclidine du sel d'ammonium n'ont que peu d'effet sur l'excès énantiomérique du produit obtenu. L'utilisation du sel dimérique $\text{QN}^+10, \text{Br}^-$ (entrée 6) n'apporte pas d'amélioration à l'excès énantiomérique par rapport au sel $\text{QN}^+2, \text{Cl}^-$.

La fonctionnalisation de la fonction hydroxyle en C9 étant rédhibitoire pour le rendement de la réaction (cf. **Tableau 20**), seuls les sels d'ammoniums $\text{QN}^+9, \text{Br}^-$ et $\text{QN}^+10, \text{Br}^-$, portant sur cette position une fonction urée (entrée 7) ou squaramide (entrée 8) donneuses de liaisons hydrogène, ont été testés. L'absence de conversion observée vient

renforcer l'hypothèse de l'implication de la fonction hydroxyle en position C9 dans l'état de transition de l'étape de protonation de l'énolate. Comme dans l'étude sur l'obtention de malonates dissymétriques, ce criblage de catalyseurs permet de conclure que la structure des alcaloïdes du *Quinquina* n'est pas compatible avec cette réaction pour l'obtention d'excès énantiomériques élevés.

L'inefficacité des dérivés du *Quinquina* nous a amené à effectuer un criblage supplémentaire de sels d'ammoniums de structures plus complexes et possédant un autre type de chiralité, comme une chiralité axiale ou une double chiralité centrale (**Tableau 24**).

Tableau 24 : Criblage complémentaire de sels d'ammoniums.^[a]

Entrée	NR ₄ X	rdt ^[b]	ee ^[c]
1	SH ⁺ 1, BF ₄ ⁻	4%	n.d.
2	(S)-MK ⁺ 2, Br ⁻	3%	n.d.
3	LY ⁺ 1, Br ⁻	5%	n.d.
4	PB ⁺ 1, Br ⁻	traces	n.d.

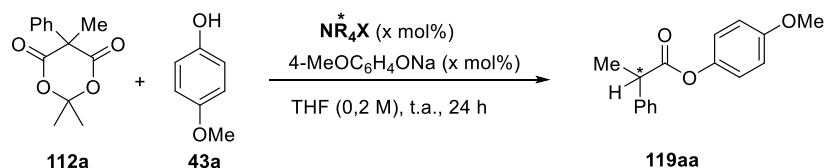
^[a] 5 mol% NR₄X, 5 mol% 4-MeOPhONa, THF, -20°C, 24 h

^[b] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[c] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Malheureusement, ces sels d'ammoniums se révèlent inefficaces puisque la conversion obtenue (≤ 5%) atteint à peine la charge catalytique engagée. Afin de s'assurer que c'est bien la structure des catalyseurs utilisés qui ne permet pas d'atteindre une conversion raisonnable en 24 heures, et non un problème de température comme cela a pu être le cas dans l'étude de désymétrisation de malonates, nous avons effectué la réaction à température ambiante en comparant les résultats obtenus avec trois sels d'ammoniums de structures différentes (**Tableau 25**).

Tableau 25 : Comparaison de l'efficacité des différents catalyseurs employés à température ambiante.



Entrée	NR ₄ X	x	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	QN ⁺ 1, Cl ⁻	10	68%	n.d.
2	QN ⁺ 9, Br ⁻	10	5%	n.d.
3	(S)-MK ⁺ 2, Br ⁻	5	10%	46%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

S'il est bien vérifié, pour les ammoniums dérivés du *Quinquina*, que la présence de la fonction hydroxyle en C9 est cruciale pour obtenir une bonne conversion (entrées 1 vs 2), un

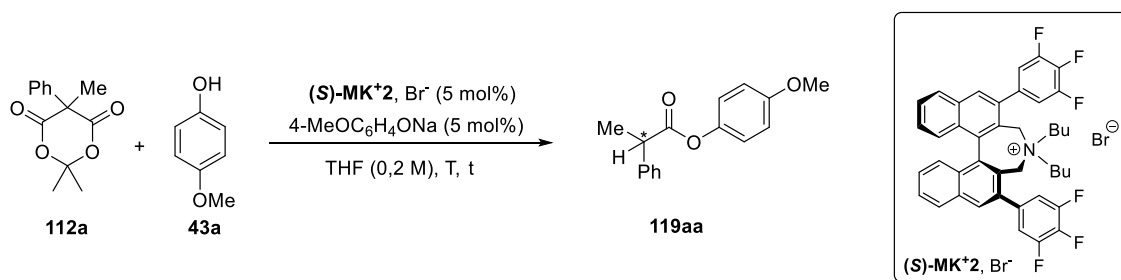
doute subsiste quant à l'efficacité de l'ammonium **(S)-MK⁺2**. Si le rendement en ester phénolique **119aa** demeure faible, celui-ci atteint toutefois 10%, soit le double de la charge catalytique introduite (5 mol%). En analysant le produit par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale, nous avons été agréablement surpris d'atteindre un excès énantiomérique prometteur de 46%.

Nous nous sommes alors attachés à améliorer la conversion de la réaction en utilisant ce sel d'ammonium, tout en conservant une énantiosélectivité satisfaisante.

III.3 Optimisation des conditions réactionnelles.

Afin d'obtenir une conversion satisfaisante en ester **119aa**, des essais réactionnels ont été effectués avec le sel d'ammonium **(S)-MK⁺2**, Br⁻ en modifiant différents paramètres de la réaction (**Tableau 26**).

Tableau 26 : Etude de l'influence de la température et de la durée de la réaction.



Entrée	T	t	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	-20°C	24 h	3%	n.d.
2	t.a.	24 h	10%	46%
3	t.a.	96 h	16%	53%
4	30°C	24 h	23%	45%
5	40°C	24 h	32%	48%
6	50°C	24 h	47%	45%
7	50°C	48 h	66% (53%) ^[c]	43%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^[c] Rendement isolé

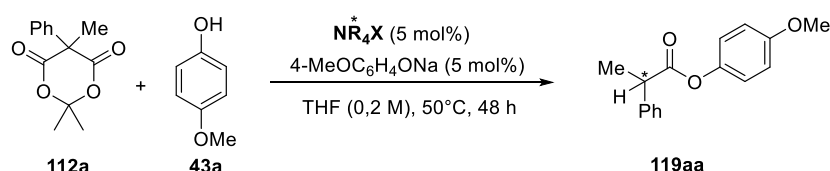
Dans un premier temps, le temps de réaction a été prolongé à quatre jours (entrée 3), ce qui s'est avéré être inefficace puisque seuls 16% d'ester sont formés, même si une légère augmentation de l'excès énantiomérique est notée. Nous avons donc décidé d'augmenter graduellement la température du milieu réactionnel de t.a. à 50°C (entrées 4 à 6), et nous avons pu constater que cela entraîne une augmentation quasi-linéaire du rendement en ester **119aa** jusqu'à 47%. Mais le plus remarquable est que l'élévation de la température ne

provoque pas d'érosion de l'excès énantiomérique, celui-ci restant à peu près constant (43-48% *ee*). S'il existe dans la littérature quelques exemples de réactions en catalyse organique covalente mais aussi en catalyse non covalente en phase homogène effectuées à haute température,¹⁸³ il n'y a aucun précédent reporté en catalyse par transfert de phase.

Une réaction effectuée à 50°C (entrée 7) pendant 48 heures d'agitation permet finalement de trouver un bon compromis entre le rendement déterminé par RMN ¹H (47%) et l'excès énantiomérique (45% *ee*).

L'absence de variation significative de l'excès énantiomérique selon la température de réaction nous permet ainsi de tester à nouveau les sels d'ammoniums inefficaces à -20°C, et d'effectuer un criblage supplémentaire de catalyseurs dans ces conditions (**Tableau 27**).

Tableau 27 : Criblage supplémentaire de catalyseurs.



Entrée	$\text{NR}_4\text{X}^{[a]}$	rdt ^[b]	<i>ee</i> ^[c]
1	(<i>S</i>)- MK⁺2 , Br ⁻	66%	43%
2	(<i>R,R</i>)- MK⁺3 , Br ⁻	51%	0%
3	LY⁺1 , Br ⁻	62%	49%
4	LY⁺2 , Br ⁻	33%	25%
5	PB⁺1 , Br ⁻	32%	6%
6	SH⁺1 , BF ₄ ⁻	56%	4%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Ce nouveau screening de catalyseurs apporte des informations très intéressantes quant à l'influence de la structure du sel d'ammonium utilisé sur l'excès énantiomérique de la réaction. Tout d'abord, l'utilisation des deux sels d'ammoniums (*R,R*)-**MK⁺1**, Br⁻ et (*S*)-**MK⁺2**, Br⁻ développés par Maruoka permet de constater l'importance du groupement quaternarisant de l'azote de l'ammonium (entrée 1 vs entrée 2). En effet lorsque les deux chaînes butyles sont remplacées par un groupement binaphtyle, le produit obtenu est racémique. De plus, l'utilisation de dibenzazepinium chiraux développés par Lygo¹⁸⁴ montre l'importance du choix de la substitution des positions 3 et 3' sur la partie biphenyle de l'ammonium utilisé (entrée 3 vs entrée 4), puisque le rendement et l'excès énantiomérique sont divisés par deux (33% rdt, 25% *ee*) lorsque le groupement 3,4,5-trifluorophényle est remplacé par le groupement 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle.

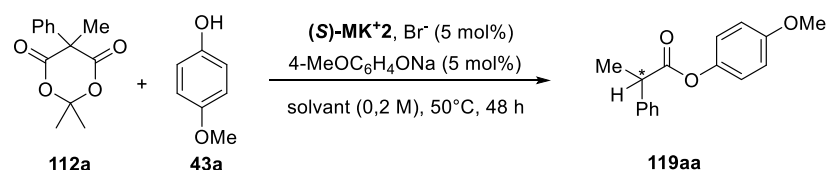
¹⁸³ Voir notamment: (a) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2881-2884. (b) Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9685-9688.

¹⁸⁴ Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, 675-680.

De tous les sels d'ammoniums testés, seuls **(S)-MK⁺2**, Br⁻ et **LY⁺1**, Br⁻ permettent d'obtenir le produit **119aa** avec un excès énantiomérique satisfaisant (43% et 49% respectivement) pour la suite de l'étude de cette réaction.

Avant d'analyser la tolérance de la réaction au niveau de l'acide de Meldrum et du phénol, un criblage de solvants dans les conditions de température optimisées (**Tableau 28**), complémentaire de celui effectué en début d'étude de la réaction (cf. **Tableau 21**), a été réalisé. Pour des questions de disponibilité au laboratoire, ce criblage a été effectué en utilisant le sel d'ammonium **(S)-MK⁺2**, Br⁻.

Tableau 28 : Etude complémentaire de l'influence du solvant.



Entrée	solvant	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	THF	66%	43%
2	toluène	59%	21%
3	trifluorotoluène	93%	5%
4	acétonitrile	86%	0%
5	1,4-dioxane	21%	51%
6	CPME	9%	55%
7	2-méthylTHF	7%	52%
8	diglyme	22%	33%
9	triglyme	52%	40%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Cette étude fait apparaître trois groupes de solvants selon le comportement de la réaction. Un premier groupe de solvants comme le toluène, le trifluorotoluène et l'acétonitrile pour lesquels le produit de la réaction est obtenu avec un bon voire très bon rendement mais un faible excès énantiomérique (entrées 2 à 4). Par ailleurs, remarquons que plus la polarité du solvant augmente, plus l'excès énantiomérique est faible, ce qui est cohérent avec l'approche en paire d'ions coopératifs effectuée (plus le solvant est polaire, plus les deux espèces ioniques formant la paire d'ions sont éloignées).

Un second groupe est constitué de solvants éthers (1,4-dioxane, CPME et 2-méthylTHF) qui, bien qu'étant des solvants polaires, permettent d'obtenir les meilleurs excès énantiomériques mais au détriment d'une faible ou très faible conversion (entrées 5 à 7). Le meilleur excès énantiomérique (55%) est obtenu en utilisant le CPME comme solvant, mais malheureusement avec un très faible rendement de 9% (entrée 6).

Enfin, un dernier groupe (entrées 8 et 9) est composé de solvants polyéthers linéaires, le diglyme et le triglyme, qui donnent des résultats intermédiaires entre les deux groupes précédents : rendements moyens à bons (22% à 52%) et excès énantiomériques légèrement inférieurs aux solvants éthers précédents (33-40% *ee*).

Finalement, le THF (entrée 1) reste le solvant de choix permettant d'obtenir le meilleur compromis entre un bon rendement (66%) et un excès énantiomérique correct (43%).

III.4 Problèmes de reproductibilité et changement d'approche

Dans l'optique d'exemplifier la méthode mise au point, nous avons réitéré la réaction dans le THF en présence du sel d'ammonium **(S)-MK⁺2**, Br⁻ et de 4-méthoxyphénolate de sodium (**Schéma 112**).

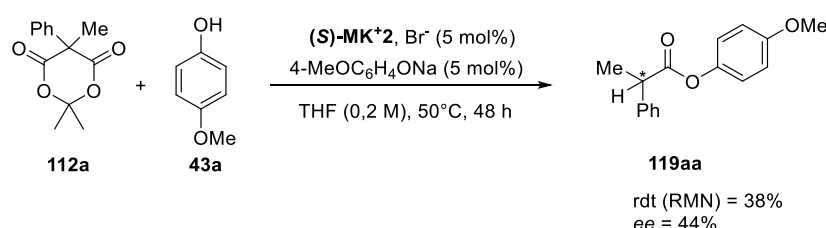


Schéma 112 : Problème de reproductibilité dans la méthode mise au point.

Nous avons eu la mauvaise surprise de constater que, malgré un excès énantiomérique qui demeurait stable, le rendement de la réaction n'était pas cohérent avec le premier essai effectué dans les mêmes conditions (**Tableau 28** entrée 1). De nouveaux essais ont été reproduits en changeant différents paramètres susceptibles d'avoir évolué dans le temps (préparation du phénolate de sodium,¹⁸⁵ qualité du solvant et des réactifs engagés,...) mais ceux-ci n'ont pas permis de retrouver le résultat initialement obtenu.

Nous avons alors voulu trouver une approche qui permette la mise en route de la réaction en une seule étape, plus simple d'un point de vue pratique et minimisant les problèmes de non-reproductibilité de la réaction. Ainsi, une réaction effectuée en catalyse par transfert de phase solide-liquide a été envisagée.

¹⁸⁵ Le 4-méthoxyphénolate de sodium est préparé par réaction entre du 4-méthoxyphénol et du NaH (95%) dans le THF. Un lot neuf de NaH 95% a été utilisé pour sa préparation, sans effet sur le rendement de la réaction.

IV. Passage à une réaction en transfert de phase solide-liquide

Pour simplifier la méthode développée précédemment et gagner en efficacité, nous avons donc choisi de considérer la même réaction en catalyse par transfert de phase solide-liquide. Ainsi, le phénolate d'ammonium serait généré ici directement à partir du phénol grâce à la présence d'une quantité catalytique de base et du sel d'ammonium chiral (**Schéma 113**). Cette étape constituerait l'amorçage de la réaction, permettant de démarrer le premier cycle catalytique, la régénération du catalyseur pour les cycles suivants s'effectuant selon le même principe que l'approche en phase homogène précédente (**Schéma 113**).

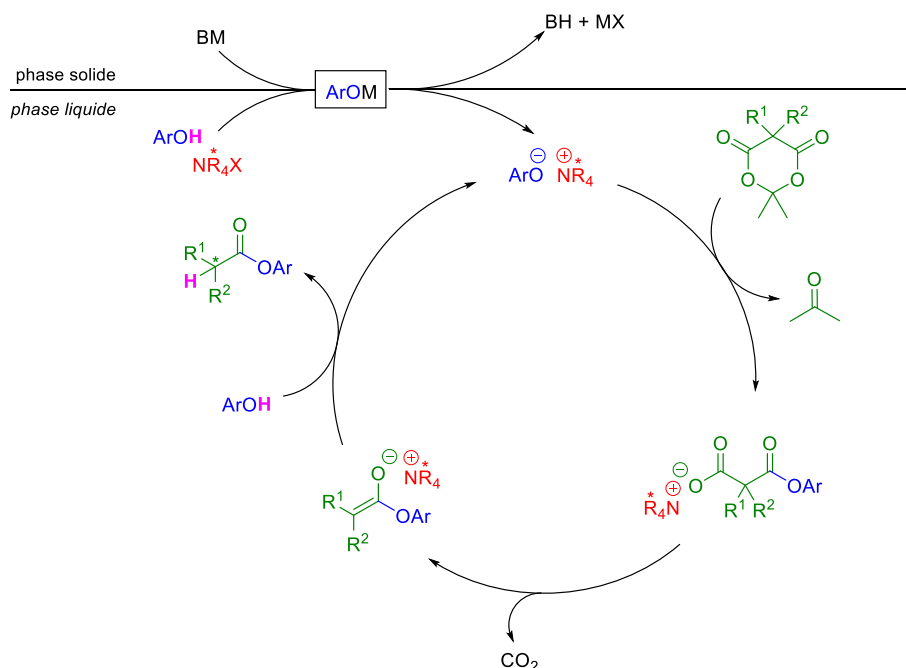


Schéma 113 : Cycle catalytique de la réaction par transfert de phase solide-liquide.

D'un point de vue pratique, toutes les espèces pourraient être mises en présence dès le début de la réaction, et le brut réactionnel serait récupéré par simple filtration sur un gâteau de silice.

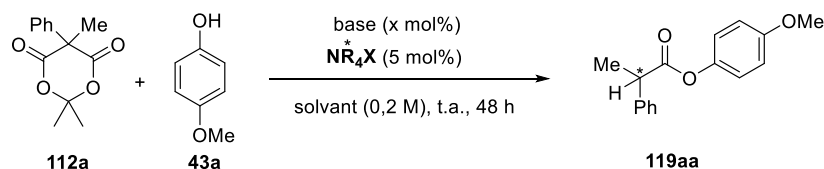
IV.1 Premiers essais

Nous avons donc effectué des premiers tests à température ambiante avec un équivalent de phénol et 5 mol% de sel d'ammonium (**(S)-MK⁺2**, Br⁻) dans le THF en présence d'une quantité catalytique de base minérale (**Tableau 29**).

Le premier essai effectué est plus que concluant (entrée 1) puisqu'un rendement quasi-quantitatif est obtenu à température ambiante en utilisant le carbonate de césium comme base, avec un excès énantiomérique de 43%, résultat analogue à la réaction en phase homogène à 50°C. Cependant, la réitération de la réaction dans ces conditions montre une disparité importante des valeurs d'excès énantiomériques (entrée 1 vs entrée 2). Nous en avons déduit

que ces résultats contradictoires provenaient du manque de précision de la balance de pesée, les masses de bases à prélever étant trop faibles (à peine plus d'un mg). Dans le deuxième essai (entrée 2), un surplus de base a sans doute été involontairement introduit, entraînant l'apparition d'une réaction de fond trop importante.

Tableau 29 : Premiers essais de réaction en catalyse par transfert de phase.



Entrée	base	x	NR ₄ X	solvant	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	Cs ₂ CO ₃	5	(S)-MK ⁺ 2, Br ⁻	THF	92% (66%) ^[c]	45% (43%) ^[c]
2	Cs ₂ CO ₃	5	(S)-MK ⁺ 2, Br ⁻	THF	96%	10%
3	Cs ₂ CO ₃	30	/	THF	75%	/
4	K ₂ CO ₃	30	/	THF	59%	/
5	Na ₂ CO ₃	30	/	THF	17%	/
6	Cs ₂ CO ₃	30	/	CPME	40%	/

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzilyque)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

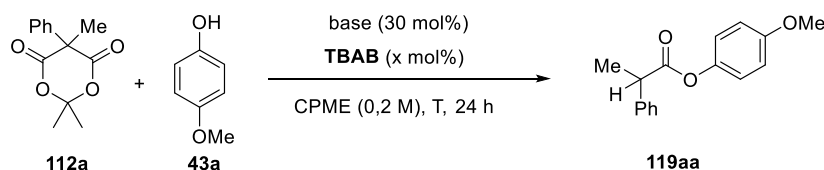
^[c] Résultats obtenus en phase homogène à 50°C

Avec une quantité de base six fois plus importante (pour que la masse pesée soit compatible avec la précision de la balance), nous pouvons voir que la formation du produit en l'absence de sel d'ammonium est en effet plutôt conséquente puisque le rendement en ester **119aa** atteint 75% en 24 heures d'agitation (entrée 3). Il est intéressant de noter que l'importance de la réaction de fond (réaction en l'absence de sel d'ammonium) dans le THF varie selon la base introduite (entrées 3 à 5) : seuls 17% de produit sont obtenus en remplaçant le carbonate de césium par du carbonate de potassium. De plus, une diminution notable de la réaction de fond est constaté lorsque le THF est remplacé par le CPME (entrée 5 vs entrée 3) : avec du carbonate de césium, le rendement en ester **119aa** n'atteint plus que 40%, soit près de la moitié du rendement obtenu dans le THF. Cela est d'autant plus intéressant que le CPME était le solvant donnant le plus haut niveau d'énantiosélectivité (55% ee) dans l'approche en phase homogène.

Nous nous sommes attachés par la suite à trouver un choix judicieux de base et de température pour que cette réaction de fond soit minimisée (ou même inhibée) dans le CPME. Pour déterminer les conditions réactionnelles optimales, il a fallu s'assurer que l'ajout d'un sel d'ammonium (TBAB) permettrait d'obtenir un rendement convenable en ester **119aa**. Les résultats de cette étude sont résumés dans le **Tableau 30**.¹⁸⁶

¹⁸⁶ Dans cette étude, le TBAB a été utilisé pour des raisons de gestion du stock du sel (S)-MK⁺2, Br⁻.

Tableau 30 : Recherche de conditions optimales pour la réaction catalysée par transfert de phase.



Entrée	Base	T	x (mol%)	rdt ^[a]
1	Cs ₂ CO ₃	t.a.	0	40%
2	Cs ₂ CO ₃	0°C	0	17%
3	Cs ₂ CO ₃	0°C	5	51%
4	Cs ₂ CO ₃	-10°C	0	3%
5	Cs ₂ CO ₃	-10°C	5	7%
6	K ₂ CO ₃	t.a.	0	3%
7	K ₂ CO ₃	t.a.	5	51%
8	Na ₂ CO ₃	t.a.	0	0%
9	Na ₂ CO ₃	t.a.	5	13%
10	Na ₂ CO ₃	50°C	0	0%
11	Na ₂ CO ₃	50°C	5	54%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

En rouge, les conditions optimales déterminées pour chaque base

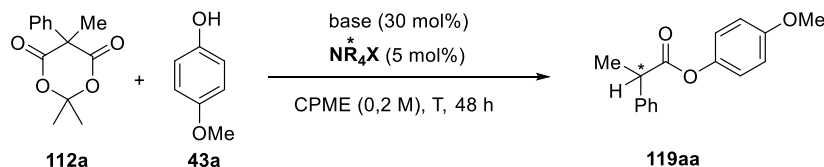
On constate que la réaction peut s'effectuer à trois températures différentes (0°C, t.a. ou 50°C) selon la base employée et que dans les conditions optimales déterminées pour chaque base, les résultats obtenus avec et sans TBAB sont sensiblement les mêmes. L'utilisation de carbonate de sodium (entrées 10 et 11) est particulièrement intéressante puisque le produit **119aa** n'est formé qu'en présence du sel d'ammonium. L'emploi de carbonate de césium (entrées 2 et 3) semble également avantageux puisqu'il permet d'effectuer la réaction à 0°C, sachant que celle-ci n'a pas encore été conduite à basse température avec des catalyseurs donnant des excès énantiomériques probants.

Une fois ces conditions en main, nous avons effectué la même réaction en remplaçant le TBAB par le sel d'ammonium chiral (**S**)-MK⁺2, Br⁻ (**Tableau 31**).

Des rendements très faibles de l'ordre de 10% pour chacune des conditions déterminées précédemment sont malheureusement obtenus, alors que le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 48 heures (contre 24 heures en présence de TBAB). A l'instar de la réaction de formation de malonates dissymétriques (cf. chapitre III partie A), une énorme différence de réactivité entre un sel d'ammonium achiral comme le TBAB et un sel d'ammonium chiral encombré comme (**S**)-MK⁺2, Br⁻ est constatée. Un point positif ressort

néanmoins de ces trois réactions : nous retrouvons les niveaux d'énantiosélectivité obtenus dans le CPME lors de l'approche en phase homogène. L'utilisation de carbonate de potassium (entrée 2) permet même d'atteindre 59% *ee*.

Tableau 31 : Utilisation d'un sel d'ammonium chiral dans les conditions optimisées.



Cs ₂ CO ₃ (T = 0°C)			K ₂ CO ₃ (T = t.a.)			Na ₂ CO ₃ (T = 50°C)		
Entrée	rdt ^[a]	ee ^[b]	Entrée	rdt ^[a]	ee ^[b]	Entrée	rdt ^[a]	ee ^[b]
1.	10%	54%	2.	13%	59%	3.	11%	51%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

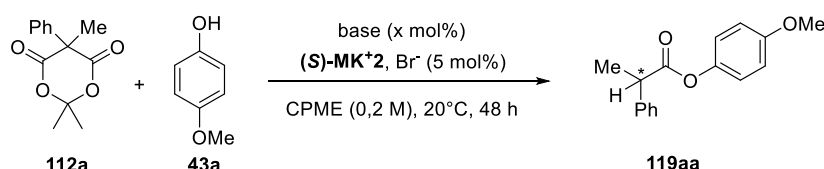
^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

IV.2 Optimisation des conditions réactionnelles : catalyseur (S)-MK⁺2, Br⁻

IV.2.1 Influence de la base

Les rendements décevants obtenus nous ont amenés à modifier les conditions réactionnelles précédemment déterminées. Dans un premier temps, nous avons essayé d'améliorer la conversion de la réaction en ester **119** en se plaçant à température ambiante, en modifiant la nature et la quantité de base introduite (**Tableau 32**).

Tableau 32 : Etude sur l'influence de la base.



Entrée	base	x	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	K ₂ CO ₃	30	13%	59%
2	Cs ₂ CO ₃	30	44%	54%
3	K ₃ PO ₄	30	29%	62%
4	Cs ₂ CO ₃	100	97%	41%
5	Cs ₂ CO ₃	10	35%	60%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Sur cette étude à température ambiante, le fait que le rendement en ester **119a** dépende de la nature de la base est une nouvelle fois vérifié : si l'utilisation de carbonate de sodium (cf. **Tableau 31**) ou de carbonate de potassium (entrée 1) est exclue à cette température, le

carbonate de césium permet d'atteindre un rendement modeste de 44%. L'emploi de phosphate de potassium (entrée 3) tribasique nous permet de constater que, plus que le pK_a de la base, c'est surtout la nature du contre-ion métallique de celle-ci qui a un rôle important sur la vitesse de réaction. En effet, si l'utilisation de phosphate de potassium à la place de carbonate de potassium permet d'améliorer le rendement en ester **119aa** de 13% à 29% (entrée 1 vs entrée 3), celui-ci reste plus faible que dans le cas où le carbonate de césium est utilisé (entrée 2 vs entrée 3). Notons que la réaction effectuée avec du phosphate de potassium dans le CPME à 20°C permet d'obtenir 62% *ee*.

Nous avons ensuite essayé de modifier la quantité de base présente dans le milieu réactionnel. Si l'utilisation d'un équivalent de carbonate de césium (entrée 4) est plus que bénéfique sur le rendement, puisque celui-ci est désormais presque quantitatif, elle a un effet négatif sur l'excès énantiomérique qui baisse de 13 points (entrée 2 vs entrée 4). Au contraire, l'introduction d'une quantité plus faible de base (entrée 5) a un effet plutôt limité sur l'excès énantiomérique (60% *ee* contre 54% *ee*) mais provoque une baisse du rendement en ester **119aa** (35% contre 44%). L'introduction de 30 mol% de base semble être une quantité adéquate pour ne pas trop impacter l'énantiosélectivité du produit obtenu.

IV.2.2 Influence de la présence d'additifs

Malgré un excès énantiomérique correct, le rendement en ester **119aa** obtenu à température ambiante reste insuffisant. Pour essayer d'accélérer la réaction sans modifier l'excès énantiomérique, nous avons décidé d'étudier l'effet d'un ajout d'additif dans le milieu réactionnel (**Tableau 33**).

Dans un premier temps, nous nous sommes appuyés sur une l'étude du groupe Maruoka reportant l'ajout d'éthers couronnes pour améliorer substantiellement le rendement d'une réaction en transfert de phase utilisant du carbonate de potassium.¹⁸⁷ Nous avons donc effectué un premier essai avec du carbonate de potassium en ajoutant 30 mol% d'éther 18-couronne-6 (entrée 4). Bien que dans notre cas, le rendement soit également amélioré de manière significative, l'ajout de l'éther couronne a, contrairement aux travaux de Maruoka, un impact fortement négatif sur l'excès énantiomérique du produit obtenu.

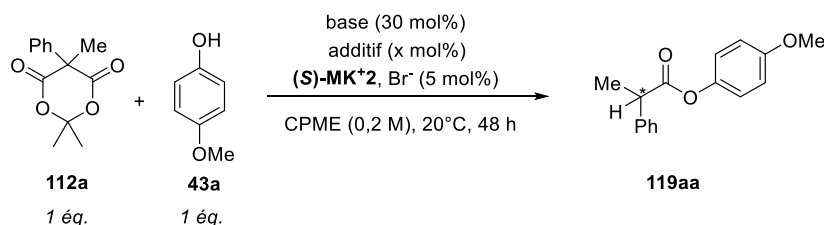
Dans un second temps, en nous basant sur d'autres travaux du même groupe,¹⁸⁸ nous avons effectué un nouvel essai en ajoutant comme additif du chlorure de césium (entrée 5). Si une amélioration du rendement est constatée par rapport à la seule utilisation de carbonate de potassium (entrée 5 vs entrée 1), celle-ci est loin d'être conséquente puisque seuls 29% de rendement sont atteints. Nous avons alors eu l'idée d'associer le chlorure de césium avec le phosphate de potassium tribasique (entrée 6), qui donnait un meilleur rendement que le carbonate de potassium seul. Si une amélioration plus significative est observée, le rendement

¹⁸⁷ Shirakawa, S.; Yamamoto, K.; Kitamura, M.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 625-628.

¹⁸⁸ Taichi, K.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2023-2025.

de 35% obtenu dans ces conditions n'égale toutefois pas celui correspondant à l'utilisation simple de carbonate de césium (44%). Néanmoins, il est plutôt intéressant de constater que l'ajout de chlorure de césium n'a aucun impact sur l'excès énantiomérique (62% *ee*) du produit de la réaction.

Tableau 33 : Etude sur l'influence d'un ajout d'additifs dans le milieu réactionnel.



Entrée	base	additif	x	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	K ₂ CO ₃	/	/	13%	59%
2	Cs ₂ CO ₃	/	/	44%	54%
3	K ₃ PO ₄	/	/	29%	62%
4	K ₂ CO ₃	18-C-6	30	86%	6%
5	K ₂ CO ₃	CsCl	30	29%	62%
6	K ₃ PO ₄	CsCl	30	35%	62%
7	Cs ₂ CO ₃	4-MeOC ₆ H ₄ OH	100	61%	41%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Enfin, l'effet de la présence d'un équivalent supplémentaire de 4-méthoxyphénol dans le milieu réactionnel (entrée 7) a été étudié. Si cela permet d'augmenter quelque peu le rendement de la réaction qui atteint 61%, l'effet inverse est observé pour l'excès énantiomérique qui chute d'une quinzaine de point. Une quantité stœchiométrique de phénol par rapport à l'acide de Meldrum apparaît donc comme la quantité optimale pour cette réaction.

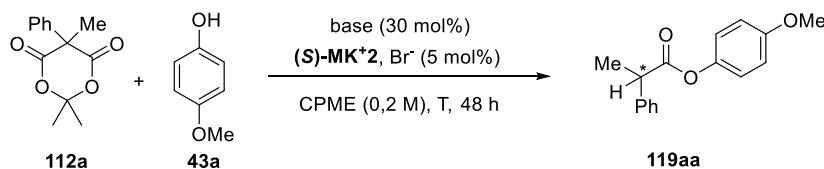
IV.2.3 Influence de la température du milieu réactionnel

N'ayant pas réussi à améliorer la conversion de la réaction à température ambiante, que ce soit en modifiant la nature de la base, la quantité introduite ou encore en ajoutant un additif dans le milieu réactionnel, nous avons décidé de modifier la température de réaction (**Tableau 34**).

Dans le cas d'une approche par transfert de phase, il paraît plus compliqué d'obtenir de bons résultats car l'élévation de la température accroît la possibilité d'une solubilisation de la base dans le solvant. Et pourtant, comme dans l'approche en phase homogène, nous avons eu le plaisir de constater que lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 50°C (entrées 3 et 4),

la conversion pouvait être augmentée de manière significative sans que l'excès énantiomérique du produit ne soit impacté.

Tableau 34 : Etude sur l'influence de la température du milieu réactionnel.



Entrée	base	T	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	K ₂ CO ₃	20°C	13%	59%
2	Cs ₂ CO ₃	20°C	44%	54%
3	K ₂ CO ₃	50°C	69%	56%
4	Cs ₂ CO ₃	50°C	83%	51%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

L'approche par transfert de phase permet d'atteindre avec du carbonate de potassium (entrée 3) un rendement de 69%, équivalent à celui obtenu lors l'approche homogène, voire même un bien meilleur rendement (83%) lorsque le carbonate de césium est utilisé (entrée 4), avec un niveau d'énantiosélectivité (56% ee et 51% ee) qui dépasse celui des conditions optimales développées en phase homogène (cf. **Tableau 29** entrée 1).

Finalement, en présence du sel d'ammonium **(S)-MK⁺2, Br⁻**, nous avons choisi comme conditions optimales de réaction un chauffage du milieu réactionnel à 50°C pendant 48 h et l'emploi de carbonate de césium comme base inorganique (**Schéma 114**).

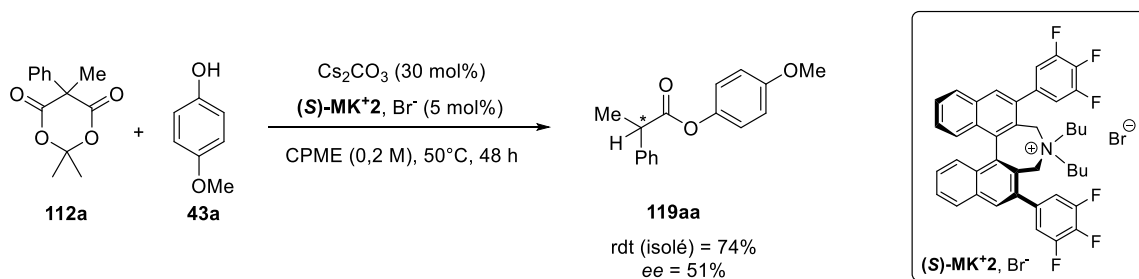


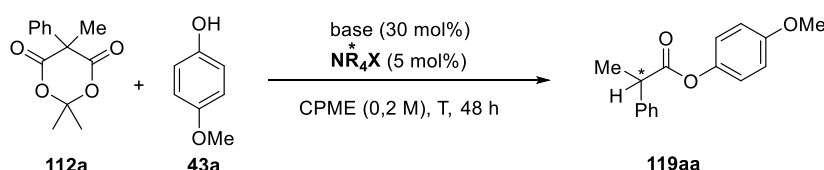
Schéma 114 : Conditions optimisées pour le sel **(S)-MK⁺2, Br⁻**.

IV.3 Optimisation des conditions réactionnelles : catalyseur **LY⁺1**, Br⁻

IV.3.1 Influence de la température du milieu réactionnel

Le criblage de catalyseurs en phase homogène avait montré l'efficacité de deux sels d'ammoniums pour la réaction de protonation décarboxylante : **(S)-MK⁺2**, Br⁻ et **LY⁺1**, Br⁻. Pour effectuer une rapide comparaison entre les performances de ces deux catalyseurs dans cette nouvelle approche, des essais ont été effectués avec le catalyseur **LY⁺1**, Br⁻ dans les conditions établies précédemment (Tableau 35).

Tableau 35 : Etude sur l'influence de la température sur la réaction.



Entrée	T	NR ₄ X	base	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	50°C	(S)-MK⁺2 , Br ⁻	Cs ₂ CO ₃	83%	51%
2	50°C	LY⁺1 , Br ⁻	Cs ₂ CO ₃	88%	50%
3	50°C	LY⁺1 , Br ⁻	K ₂ CO ₃	87%	51%
4	20°C	(S)-MK⁺2 , Br ⁻	Cs ₂ CO ₃	44%	54%
5	20°C	LY⁺1 , Br ⁻	Cs ₂ CO ₃	70%	61%
6	20°C	LY⁺1 , Br ⁻	K ₂ CO ₃	33%	61%
7	30°C	LY⁺1 , Br ⁻	Cs ₂ CO ₃	82%	59%

^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

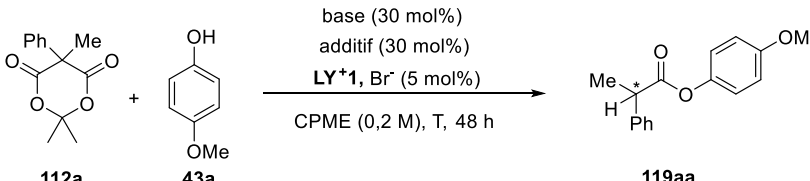
^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Les rendements et excès énantiomériques (entrées 2 et 3) sont comparables à ceux obtenus avec le sel d'ammonium **(S)-MK⁺2**, Br⁻ (entrée 1), et à 50°C, ils ne dépendent pas de la nature de la base employée. Néanmoins, en se plaçant à 20°C, nous avons été étonnés d'obtenir, pour les deux sels d'ammoniums, des résultats qui n'étaient plus comparables. Si l'on retrouve à cette température une influence de la nature de la base sur le rendement en ester **119aa**, les résultats relatifs au catalyseur **LY⁺1**, Br⁻ sont bien supérieurs à ceux obtenus avec **(S)-MK⁺2**, Br⁻ (entrée 4 vs entrée 5). Cette différence peut vraisemblablement s'expliquer par une différence de solubilité dans le CPME entre les deux sels d'ammoniums (**LY⁺1**, Br⁻ est complètement soluble dans le CPME tandis que **(S)-MK⁺2**, Br⁻ ne l'est que très peu) et par conséquent, une différence de quantité réellement efficace dans le processus de transfert de phase. La réaction semble de surcroît plus sensible à la température lorsque **LY⁺1**, Br⁻ est utilisé, puisque le passage de 50°C à 20°C permet de gagner jusqu'à dix points d'excès énantiomérique (61% ee), ce qui est loin d'être négligeable par rapport au niveau d'énantiosélectivité obtenu. Au final, une réaction conduite à une température de 30°C (entrée 7) permet d'obtenir un très bon rendement de 82% tout en minimisant la perte d'énantiosélectivité (59% ee) liée à la montée en température.

IV.3.2 Accès aux conditions d'exemplification de la réaction

La recherche des conditions optimales pour le sel **(S)-MK⁺2**, Br⁻ a montré que l'utilisation de phosphate de potassium comme base et l'ajout de chlorure de césium comme additif permettent d'observer un léger phénomène d'accélération de la réaction avec de meilleurs excès énantiomériques par rapport à l'utilisation de carbonate de potassium seul (cf. **Tableau 33** entrée 5). Par curiosité, nous avons appliqué ces conditions à 30°C avec le sel **LY⁺1**, Br⁻ (**Tableau 36**).

Tableau 36 : Etude sur l'influence de la base et l'ajout de chlorure de césium.

					
Entrée	T	base	additif	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	30°C	Cs ₂ CO ₃	/	82%	59%
2	30°C	K ₃ PO ₄	CsCl	quant.	53%
3	20°C	K ₃ PO ₄	CsCl	79%	65%

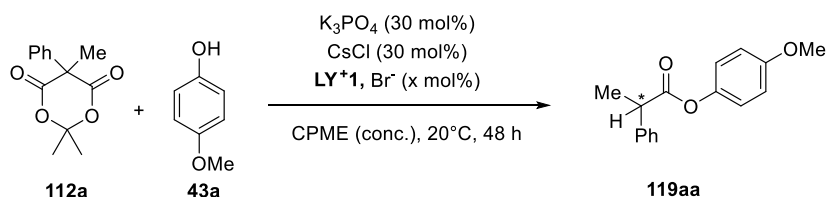
^[a] Déterminé par RMN ¹H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Pour la première fois depuis le début de l'étude de cette réaction de protonation décarboxylante, toutes approches confondues, un rendement quantitatif en ester **119aa** est obtenu (entrée 2). Celui-ci s'accompagne néanmoins d'une légère baisse de l'excès énantiomérique. La même réaction, effectuée cette fois-ci à 20°C, permet de conserver un très bon rendement mais surtout d'obtenir un excès énantiomérique de 65%, ce qui correspond au meilleur niveau d'énantiosélectivité atteint pour le composé **119aa**. Compte-tenu de ce dernier résultat, il est clair que l'utilisation de phosphate de potassium, de chlorure de césium et l'utilisation du sel d'ammonium **LY⁺1**, Br⁻ représente les conditions optimales pour cette réaction.

Pour finir, une étude rapide a été réalisée sur les seuls paramètres de la réaction qui n'avaient pas été modifiés, à savoir la charge catalytique en sel d'ammonium et la concentration des substrats en phase liquide (**Tableau 37**).

Tableau 37 : Etude sur l'influence de la charge catalytique et la concentration.



Entrée	x	conc.	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	5	0,2 M	79%	65%
2	2	0,2 M	66%	65%
3	5	0,1 M	64%	69%
4	5	0,4 M	64%	58%

^[a] Déterminé par RMN 1H grâce à un étalon interne (éther dibenzyle)

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Il est intéressant de constater qu'abaisser la charge catalytique de sel d'ammonium de 5 à 2 mol% n'entraîne aucune variation de l'excès énantiomérique (entrée 2 vs entrée 1). Bien que la différence de rendement soit plutôt modérée, nous avons préféré conserver une charge catalytique de 5 mol% pour la réaction. Concernant l'influence de la concentration sur les résultats de la réaction, s'il est plutôt logique que la mise en œuvre de la réaction dans un milieu plus dilué (entrée 3) aboutisse à un rendement plus faible de 64%, le même phénomène est observé en milieu plus concentré où un rendement identique est obtenu. Tandis qu'une amélioration de l'excès énantiomérique est visible pour une concentration plus faible, celui-ci approchant désormais les 70% ee (entrée 4), une augmentation de la concentration a un léger impact négatif sur l'énantiosélectivité (58% ee). Une concentration de 0,2 M apparaît donc comme un optimum pour l'obtention d'un bon rendement et d'un bon excès énantiomérique.

Nous avons alors pu, à l'issue d'une étude poussée sur les paramètres de la réaction, déterminer les conditions optimales pour effectuer cette réaction en catalyse par transfert de phase, qui seront utilisées pour exemplifier la méthode développée (**Schéma 115**).

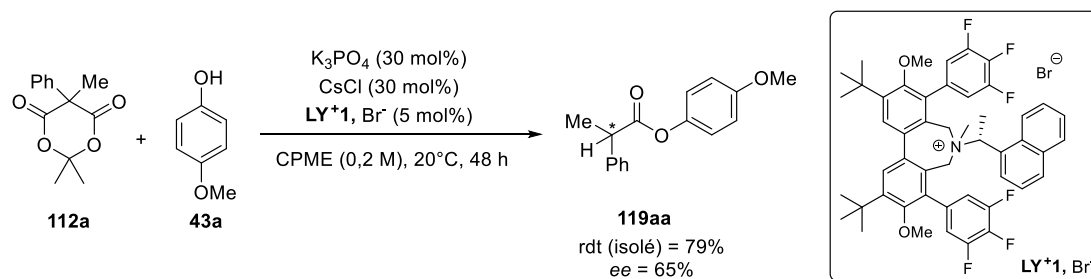


Schéma 115 : Conditions réactionnelles optimisées pour l'exemplification de la méthode.

V. Exemplification de la méthode de synthèse

V.1 Synthèse des substrats de départ

Nous avons basé l'exemplification de la méthode de synthèse mise au point sur trois grands axes, à savoir (**Schéma 116**) :

- 1) une variation de la chaîne alkyle sur un 5-phényle acide de Meldrum pour étudier l'effet de l'encombrement de la partie aliphatique sur les résultats (**I**).
- 2) une variation de la partie aromatique de l'acide de Meldrum (par fonctionnalisation du groupement phényle) pour l'étude d'effets stériques et/ou électroniques (**II**).
- 3) un changement du phénol utilisé (**III**).

Un quatrième axe possible, suivant les résultats obtenus, serait de combiner les groupements/substrats donnant les meilleurs résultats pour chaque étude.

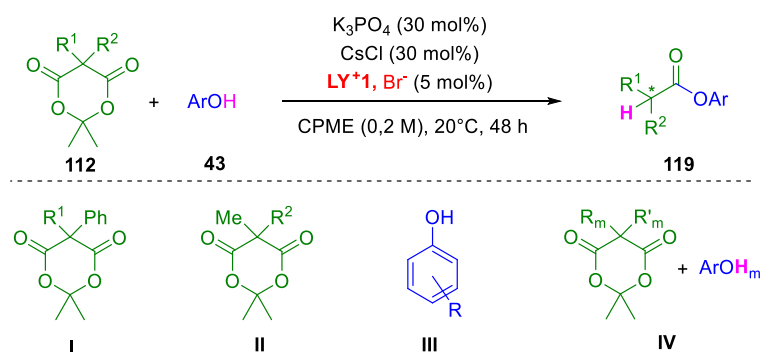


Schéma 116 : Stratégie d'exemplification.

Avant de pouvoir exemplifier la méthode mise au point, il nous a fallu synthétiser les substrats de départ, car les acides de Meldrum disubstitués **112** utilisés dans cette réaction ne sont pas disponibles commercialement, et n'avaient encore jamais été synthétisés au laboratoire.

Dans un premier temps, nous nous sommes basés sur la synthèse du substrat modèle pour faire varier la chaîne alkyle de l'acide de Meldrum de départ (**Schéma 117**). Cela nous a permis de synthétiser les acides de Meldrum disubstitués **112c** et **112d**, le premier portant une chaîne éthyle, et le second une chaîne benzyle. Avec le substrat modèle, cela permettra d'étudier l'évolution des résultats en fonction de l'augmentation de l'encombrement sur cette partie de l'acide de Meldrum disubstitué.

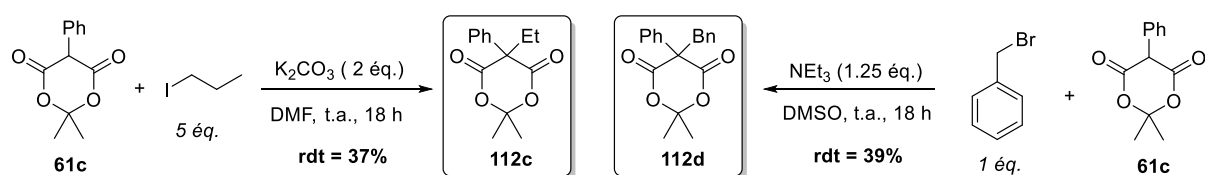
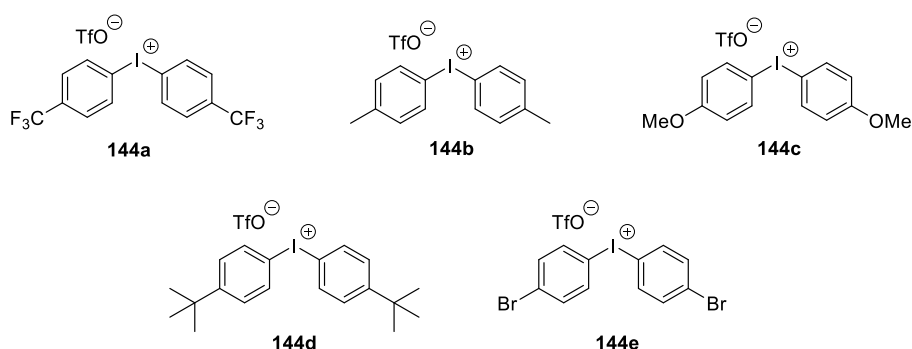


Schéma 117 : Variation de la chaîne alkyle sur l'acide de Meldrum disubstitué.

Dans un second temps, pour introduire aisément différents groupements aryle sur l'acide de Meldrum disubstitué **112** et le plus rapidement possible, nous nous sommes tournés vers une méthode impliquant un acide de Meldrum monosubstitué et des sels d'iode hypervalent. Ces derniers ont été découverts à la fin du XIX^e siècle, mais ont connu un véritable essor entre la fin des années 2000 et le début des années 2010 tant dans le développement de méthodologies pour leur synthèse que dans leurs applications en synthèse organique.¹⁸⁹ Ils constituent désormais un moyen efficace d'introduire un groupement aryle sur une grande variété de substrats dans des conditions relativement douces, et une alternative économique aux procédés métallo-catalysés. Ainsi, différents sels d'iode hypervalent **144** ont d'abord été synthétisés à partir de protocoles déjà décrits dans la littérature¹⁹⁰ (**Schéma 118**).

sels d'iode hypervalent symétriques



sels d'iode hypervalent non symétriques

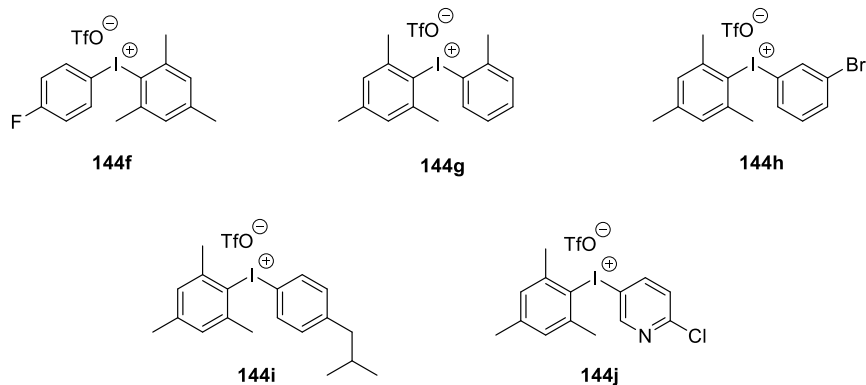


Schéma 118 : Sels d'iode hypervalent synthétisés.

Nous avons ensuite engagé ces différents sels d'iode hypervalent en réaction avec le 5-méthyle acide de Meldrum.¹⁹¹ A notre connaissance, il n'existe à ce jour qu'une seule méthode de synthèse d'acides de Meldrum disubstitués impliquant des sels d'iode hypervalent.¹⁹² En se basant sur cette méthode, nous avons synthétisé les acides de Meldrum

¹⁸⁹ Pour une revue sur les méthodes de synthèse et les applications des sels d'iode hypervalent, voir : Merrit, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9052-9070.

¹⁹⁰ Pour les protocoles de synthèse des sels d'iode hypervalent, se référer à la partie expérimentale.

¹⁹¹ Pour le protocole de synthèse de cet acide de Meldrum, se reporter à la partie expérimentale.

¹⁹² Chen, Z.-C.; Jin, Y. Y.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4115-4117.

disubstitués **112e** à **112o**¹⁹³ avec des rendements allant de 15% à 57%. Tous ces composés serviront de substrats pour notre réaction de protonation décarboxylante (**Schéma 119**).

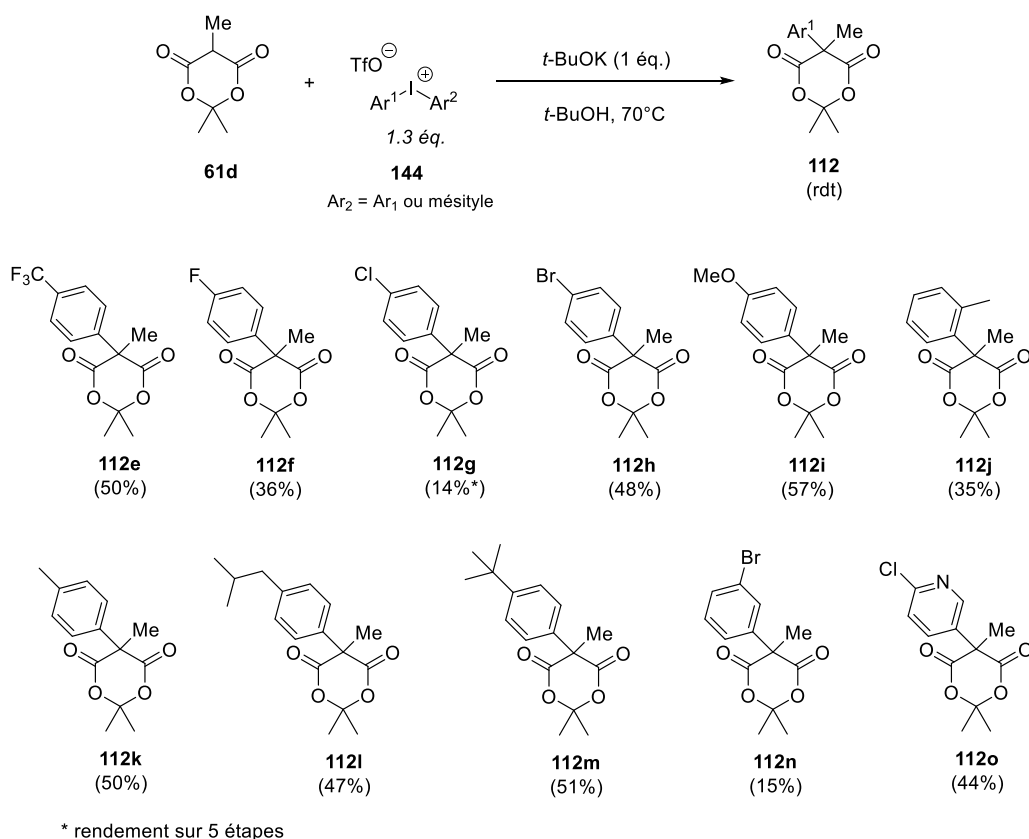


Schéma 119 : Synthèse des acides de Meldrum disubstitués **112e-o**.

Ces différents acides de Meldrum permettront d'étudier l'influence sur la réaction d'effets stériques et/ou électroniques présents sur le groupement aryle.

V.2 Exemplification

V.2.1 Variation de la chaîne alkyle de l'acide de Meldrum.

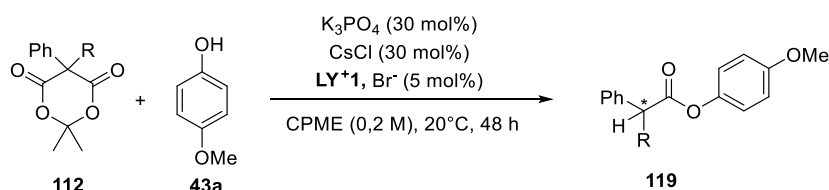
Nous avons commencé à exemplifier la méthode développée en engageant les acides de Meldrum disubstitués **112c** et **112d**, pour étudier l'influence de l'encombrement stérique de la chaîne alkyle sur les résultats obtenus (**Tableau 38**).

Au niveau du rendement, la réaction se révèle extrêmement dépendante de l'encombrement stérique induit par la chaîne alkyle : en effet lorsqu'un groupement méthyle est simplement remplacé par un groupement éthyle, le rendement chute de 79% à 30% (entrée 1 vs entrée 2). Un tel changement provoque également une baisse de l'excès énantiomérique, mais dans une moindre mesure par rapport à celle observée sur le rendement,

¹⁹³ L'acide de Meldrum **112g** n'a pas été synthétisé à partir de cette voie de synthèse (voir partie expérimentale).

puisque l'ester **119ca** est obtenu avec 58% *ee*. L'influence de l'encombrement de cette partie de l'acide de Meldrum de départ est confirmée lorsque l'acide de Meldrum **112d** (R = Bn) est engagé, puisque rendement et excès énantiomérique sont encore plus faibles que ceux obtenus précédemment (entrée 3 vs entrée 2).

Tableau 38 : Résultats obtenus avec les acides de Meldrum **112b** et **112c**.



Entrée	Acide de Meldrum	R	ester	rdt ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	112a	Me	119aa	79%	65%
2	112c	Et	119ca	30%	58%
3	112d	Bn	119da	25%	44%

^[a] Rendement isolé

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

V.2.2 Modification du groupement aryle de l'acide de Meldrum

Etant donné que la variation de la chaîne alkyle de l'acide de Meldrum est limitée, nous avons étudié l'influence du groupement aryle de l'acide de Meldrum. Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier l'importance de la présence d'un tel groupement sur l'acide de Meldrum en engageant le composé **112b** en réaction (**Schéma 120**).

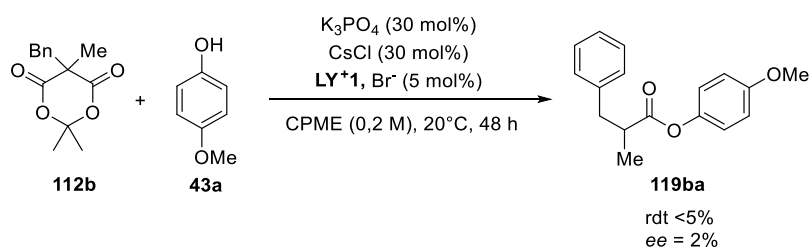
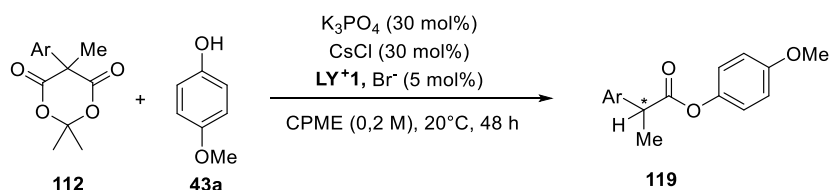


Schéma 120 : Utilisation de l'acide de Meldrum **112b** dans la réaction de protonation.

Nous pouvons voir que, non seulement la présence d'un groupement aromatique est nécessaire pour le rendement de la réaction (à peine 5% d'ester **119ba** sont obtenus), mais aussi pour l'excès énantiomérique du produit formé, l'ester **119ba** étant racémique. Ce résultat souligne un peu plus la différence de réactivité des acides de Meldrum disubstitués selon leur substitution, ce qui avait pu être observé à la fin du chapitre précédent.

Ayant montré que la méthode développée semble plus appropriée aux 5-méthyle, 5-aryle acides de Meldrum, nous avons continué l'exemplification en étudiant l'influence d'effets électroniques sur le groupement aryle (**Tableau 39**).

Tableau 39 : Etude sur l'influence des effets électroniques.



Entrée	Acide de Meldrum	Ar	ester	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	112a	C_6H_5	119aa	79%	65%
2	112e	4- $CF_3C_6H_4$	119ea	92%	27%
3	112f	4- FC_6H_4	119fa	99%	67%
4	112g	4- ClC_6H_4	119ga	91%	66%
5	112h	4- BrC_6H_4	119ha	88%	65%
6	112i	4- $MeOC_6H_4$	119ia	68%	65%

^[a] Rendement isolé

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

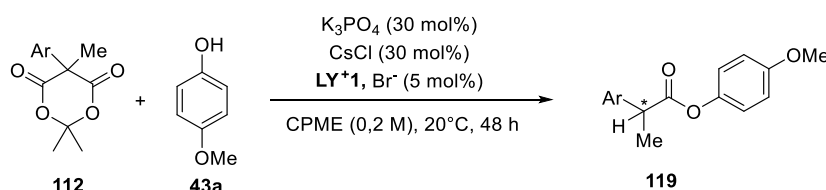
L'introduction d'un groupement fortement électroattracteur comme un trifluorométhyle en position 4 (entrée 2) permet d'obtenir un excellent rendement de 92%, en revanche l'excès énantiomérique diminue fortement (27%). La présence d'hétéroatomes du groupe des halogènes en position 4 (entrées 3 à 5), moins électroattracteurs qu'un trifluorométhyle, permettent d'atteindre jusqu'ici les meilleurs résultats en alliant d'excellents rendements de 88% à 99% et en retrouvant des niveaux d'énantiosélectivité identiques à celui du substrat modèle (65-67% ee). Enfin, la présence d'un groupement mésomère donneur en position 4 (entrée 6) donne un rendement de 68% (soit une baisse modérée par rapport au substrat modèle) mais n'a pas d'effet sur l'énantiosélectivité du produit obtenu. Pour conclure, nous pouvons affirmer que plus le groupement aryle de l'acide de Meldrum engagé est électro-appauvri, plus la réaction est efficace d'un point de vue du rendement. Ceci pourrait s'expliquer par un caractère électrophile légèrement exacerbé de l'acide de Meldrum et une décarboxylation facilitée. Pour des groupements aryle faiblement électro-appauvris, on retrouve des excès énantiomériques similaires à ceux du substrat modèle. En revanche, la présence de groupements aryles fortement appauvris en électrons entraîne une baisse d'énantiosélectivité.

Nous avons ensuite souhaité étudier l'influence sur les résultats obtenus de l'encombrement généré par la présence de substituants sur les différentes positions du groupement aryle mais aussi l'effet de la nature même du groupement aryle (**Tableau 40**).

Nous pouvons constater que la réaction est également sensible à l'encombrement stérique présent sur le groupement phényle, mais à des degrés divers : si l'introduction d'un groupement méthyle en position 2 (entrée 2) est préjudiciable tant au niveau du rendement que de l'excès énantiomérique du produit, la présence de ce même groupement en position 4

(entrée 3) induit une diminution modérée du rendement mais permet de retrouver de bons excès énantiomériques. L'augmentation de l'encombrement stérique sur cette position (entrées 4 et 5) n'a pas d'effet sur le rendement obtenu mais provoque une légère baisse de l'énantiosélectivité.

Tableau 40 : Influence de l'encombrement stérique et de la nature du groupement aryle.



Entrée	Acide de Meldrum	Ar	ester	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	112a	C_6H_5	119aa	79%	65%
2	112j	2-Me C_6H_4	119ja	34%	25%
3	112k	4-Me C_6H_4	119ka	59%	66%
4	112l	4- <i>i</i> Bu C_6H_4	119la	64%	59%
5	112m	4- <i>t</i> Bu C_6H_4	119ma	64%	57%
6	112n	3-Br C_6H_4	119na	96%	30%
7	112o	4-Cl-3-Pyr	119oa	92%	6%

^[a] Rendement isolé

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

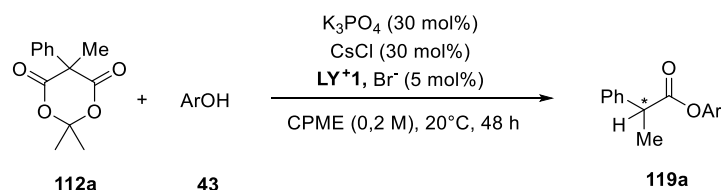
Enfin, la fonctionnalisation de la position 3 (entrée 6) et l'introduction d'un groupement pyridyle (entrée 7) à la place du groupement phényle ne permettent pas d'atteindre des excès énantiomériques satisfaisants (30% *ee* et 6% *ee*) en dépit d'excellents rendements (96% et 92%). Notons que pour ces deux dernières modifications, des effets électroniques sont susceptibles d'influer sur les résultats observés.

V.2.3 Variation du phénol

Pour terminer notre exemplification, nous avons voulu étudier l'influence du phénol sur les résultats de la réaction. La modification du phénol est importante dans l'étape énantiodéterminante de la réaction puisqu'elle entraîne à la fois une modification de l'acétal de cétène formé et de la source de proton achirale utilisée. Nous avons commencé notre étude en reprenant le substrat modèle (**Tableau 41**).

Le changement du 4-méthoxyphénol par le phénol (entrée 2), moins enrichi en électrons, a un impact plutôt négatif sur le rendement en ester obtenu, même si celui-ci reste à une valeur convenable de 64%. L'effet sur l'excès énantiomérique est moindre, bien qu'une légère amélioration soit notée (68% *ee*).

Tableau 41 : Variation du phénol sur le substrat modèle de la réaction.



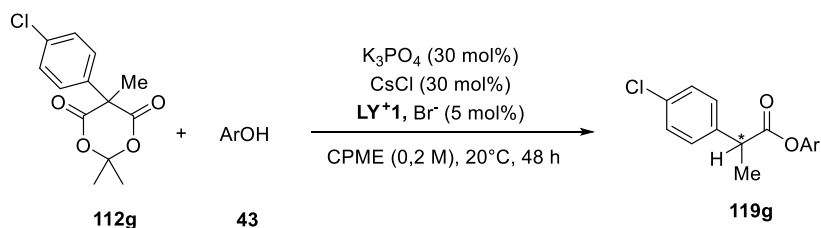
Entrée	ArOH	ester	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	4-MeOC ₆ H ₄ OH (43a)	119aa	79%	65%
2	PhOH (43b)	119ab	64%	68%

^[a] Rendement isolé

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Dans l'optique de conserver de bons rendements en utilisant d'autres phénols, nous avons choisi de continuer notre étude avec le substrat **112g**, qui donnait un niveau d'énantiosélectivité analogue au substrat modèle mais avec un meilleur rendement.¹⁹⁴ L'influence des effets électroniques puis des effets stériques sur le phénol ainsi été étudiée (**Tableau 42**).

Tableau 42 : Influence du phénol.



Entrée	ArOH	ester	rdt ^[a]	ee ^[b]
1	4-MeOC ₆ H ₄ OH (43a)	119ga	91%	66%
2	PhOH (43b)	119gb	72%	70%
3	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₄ OH (43c)	119gc	79%	38%
4	4-BrC ₆ H ₄ OH (43d)	119gd	50%	55%
5	2-MeC ₆ H ₄ OH (43e)	119ge	79%	52%
6	2-PhC ₆ H ₄ OH (43f)	119gf	45%	60%
7	4-PhC ₆ H ₄ OH (43g)	119gg	50%	35%
8	2-naphtol (43h)	119gh	56%	59%

^[a] Rendement isolé

^[b] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

¹⁹⁴ Ce substrat a également été privilégié pour des questions de quantités disponibles.

Au niveau des effets électroniques, un effet similaire à celui observé sur le substrat modèle lorsque le 4-méthoxyphénol est remplacé par le phénol (entrée 2 vs entrée 1) est constaté. Cela permet d'atteindre 70% *ee* avec un bon rendement de 72%. Il est plus étonnant de voir que l'utilisation d'un phénol plus enrichi en électrons que le 4-méthoxyphénol (entrée 3 : 3,4,5-triméthoxyphénol) donne un moins bon rendement (79% contre 91%) et un excès énantiomérique de seulement 38%. Enfin, nous avons souhaité tester un phénol plus appauvri en électron que le phénol (entrée 4), pour vérifier si cela permettrait d'augmenter un peu plus l'excès énantiomérique du produit. Ce n'est cependant pas le cas puisque l'utilisation du 4-bromophénol dans la réaction aboutit à la formation de l'ester **119gh** avec un rendement moyen de 50% et un excès énantiomérique de 55%.

De manière générale, la présence sur le phénol d'un groupement encombrant a un effet négatif sur l'excès énantiomérique (entrées 5 à 8 vs entrée 1) qui reste globalement convenable, mais n'atteint pas la valeur de 70% *ee* obtenue pour le phénol simple. La substitution de la position 2 par un méthyle (entrée 5) permet de conserver un bon rendement; en revanche une substitution de cette position par un groupement phényle (entrée 6) a un impact beaucoup plus négatif. Remarquons que le 2-phénylphénol, qui donnait les meilleurs excès énantiomériques dans la réaction développée par Smith,¹⁶⁸ ne permet pas d'améliorer les résultats. Une substitution par le groupement phényle en position 4 a de plus un impact négatif sur l'excès énantiomérique du produit formé (entrée 7). Enfin, l'utilisation d'un naphтол (entrée 8) à la place d'un phénol donne des résultats satisfaisants (56% rdt et 59% *ee*), mais cela ne permet pas de surpasser les résultats déjà acquis par des effets éventuels de π -stacking supplémentaires avec le catalyseur.

Les résultats obtenus lors de cette exemplification tendent à montrer que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction semble être l'addition nucléophile du phénolate sur l'acide de Meldrum. En effet, les rendements sont plus faibles lorsque l'acide de Meldrum et le phénol sont plus encombrés ou que le phénol est moins nucléophile. Néanmoins, certains résultats comme ceux relatifs à l'utilisation du 3,4,5-triméthoxyphénol (**Tableau 42** entrée 4), laissent à penser que ces paramètres peuvent aussi jouer un rôle dans le déroulement des autres étapes (décarboxylation et protonation) de la réaction voire même dans la racémisation éventuelle du produit de la réaction.

VI. Certains aspects mécanistiques

VI.1 Etude sur la racémisation du produit de la réaction

L'impossibilité d'atteindre des excès énantiomériques supérieurs à 70%, et le fait que la réaction implique une espèce fortement basique comme le phosphate de potassium nous ont amenés à vérifier si le produit était susceptible de subir un processus de racémisation pendant la réaction. Pour cela, nous avons dans un premier temps réengagé l'ester **119aa** énantioenrichi dans les conditions de la réaction (**Schéma 121**).

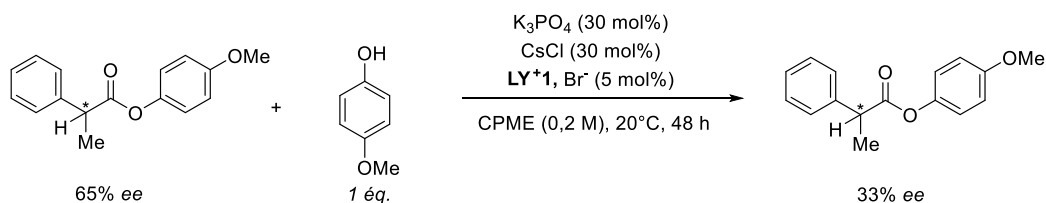
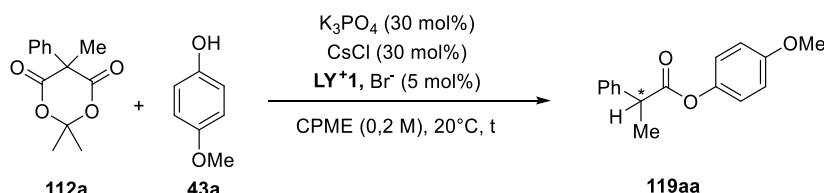


Schéma 121 : Etude de racémisation du composé **119aa** dans le milieu réactionnel.

Une racémisation du produit de la réaction au cours du temps est effectivement observée lorsque celui-ci est replacé dans les conditions réactionnelles. Le processus est relativement lent, puisqu'en 48 heures l'ester **119aa** n'est pas récupéré sous forme racémique, mais tout de même significatif puisque l'excès énantiomérique du produit a diminué de moitié, passant de 65% ee à 33% ee. La réaction effectuée soulève cependant plusieurs interrogations, à savoir si l'espèce qui induit la racémisation du produit est la base minérale ou le phénolate d'ammonium, et si ce processus de racémisation intervient durant la réaction.

Pour poursuivre notre étude, nous avons effectué la réaction entre l'acide de Meldrum **112a** et le 4-méthoxyphénol **43a** pendant différents intervalles de temps, afin d'étudier la variation de l'excès énantiomérique de l'ester **119aa** au cours de la réaction (**Tableau 43**).

Tableau 43 : Etude de la variation de l'excès énantiomérique dans le temps.



Entrée	t	% 112a ^[a]	% 119aa ^[a]	rdt ^[b]	ee ^[c]
1	8 h	46%	52%	46%	64%
2	16 h	30%	62%	59%	64%
3	24 h	31%	59%	56%	64%

^[a] Déterminé par RMN grâce à un étalon interne (MTBE)

^[b] Rendement isolé

^[c] Mesuré par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Il est intéressant de constater que dans cette étude, le produit **119aa** est rigoureusement isolé avec le même excès énantiomérique, quel que soit le temps d'agitation du milieu réactionnel, mettant ainsi en doute l'existence d'un processus de racémisation au cours de la réaction. Cette étude donne par ailleurs quelques informations sur la cinétique de la réaction qui semble rapide dans les premières heures d'agitation, puis beaucoup plus lente au-delà de huit heures d'agitation. Les résultats obtenus jusqu'alors nous permettent d'émettre l'hypothèse selon laquelle le processus de racémisation n'intervient qu'une fois la réaction terminée, soit à cause de la présence de la base minérale (dont les 30 mol% ne sont *a priori*

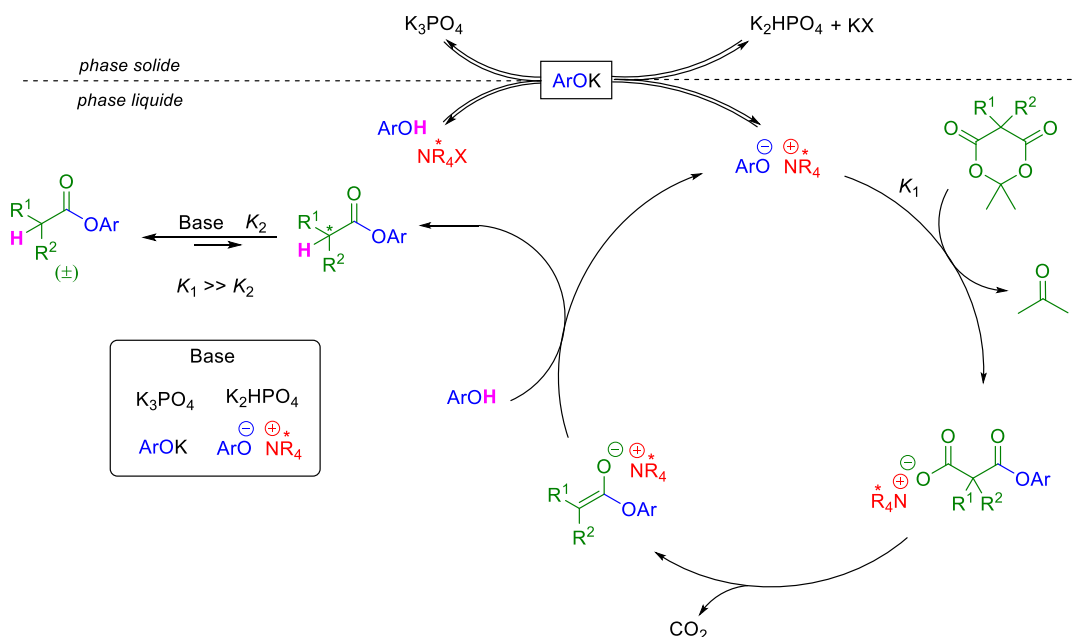


Schéma 122 : Cycle catalytique de la réaction et possibilités de racémisation du produit.

VI.2 Proposition d'un état de transition

Les esters **119aa**, **119ab** et **119gb** obtenus durant l'exemplification ont déjà été synthétisés de façon énanti enrichie dans des travaux antérieurs de la littérature.¹⁹⁵ La comparaison des données reportées, notamment le pouvoir rotatoire spécifique, avec les données relatives à l'analyse des composés **119aa**, **119ab** et **119gb**, ont permis de déterminer que l'énantiomère majoritairement formé après l'étape de protonation énantiosélective était celui de configuration (S) pour ces trois produits (**Figure 15**).

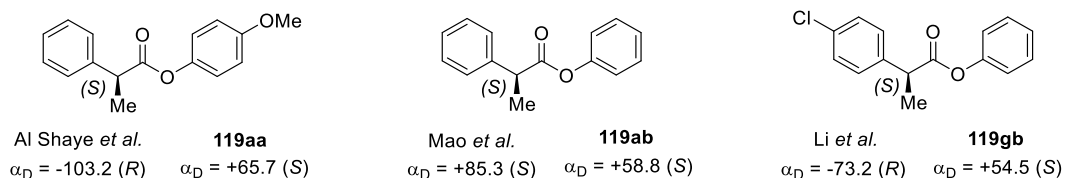


Figure 15 : Comparaison du pouvoir rotatoire spécifique avec des données de la littérature.

Par la suite, les autres produits synthétisés durant toute l'exemplification étant dextrogyres, nous en avons déduit que pour chaque exemple l'énantiomère de configuration (S) était l'énantiomère majoritaire du produit **119** (**Schéma 123**).

¹⁹⁵ (a) Pour **119aa**, voir: Al Shaye, N.; Benoit, D. M.; Chavda, S.; Coulbeck, E.; Dingjan, M.; Eames, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 413-438. (b) Pour **119ab**, voir Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17662-17668. (c) Pour **119gb**, voir: Li, J.; Chang, W.; Ren, W.; Dai, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5456-5459.

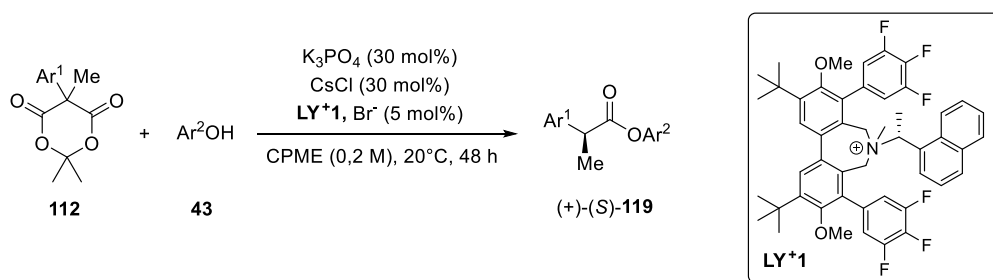


Schéma 123 : Configuration absolue du centre tertiaire stéréogène formé.

Les produits formés étant non cycliques, l'étape de décarboxylation peut aboutir soit à l'énolate de configuration (*E*), soit à celui de configuration (*Z*), selon le recouvrement de la liaison $\sigma(R_3C-CO_2^-)$ avec l'orbitale p du groupement carbonyle (Schéma 124). D'un point de vue cinétique, la formation de l'énolate (*Z*) sera défavorisée en raison de l'encombrement stérique entre les deux groupements aromatiques en position *cis*. De fait, la formation de l'énolate (*E*), qui est de surcroît l'isomère le plus stable, sera plus rapide que celle de l'énolate (*Z*). Ainsi, l'étape de décarboxylation aboutit à une formation majoritaire de l'énantiomère (*E*), et d'après la stéréochimie de l'ester 119 obtenu par notre méthode de protonation, nous pouvons ainsi envisager que l'état de transition de l'étape de protonation se déroule selon une approche du phénol (source de proton) par la face *Re* de l'énolate (*E*).

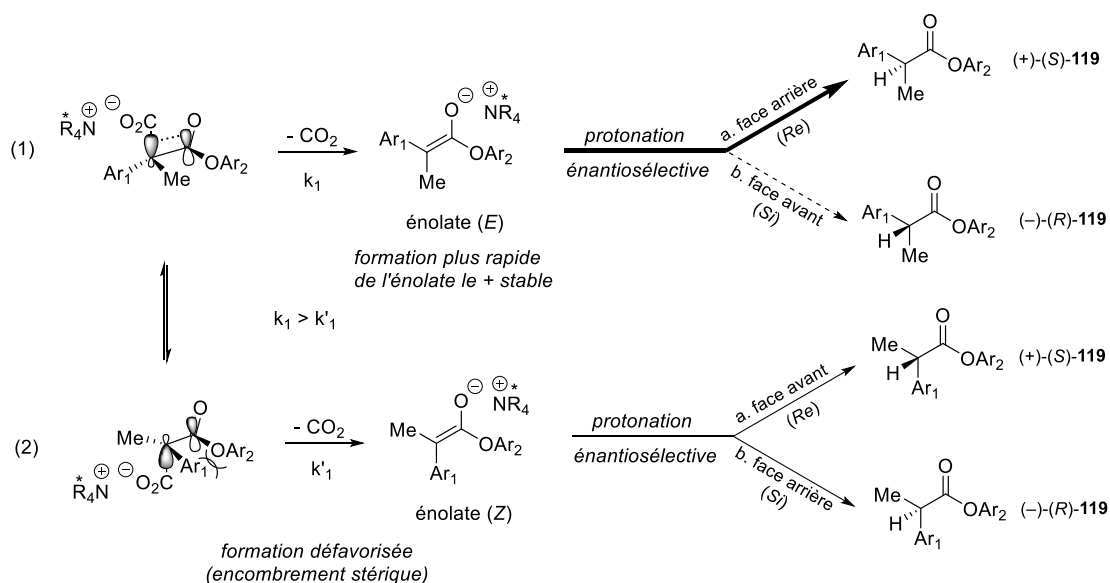


Schéma 124 : Possibilités de protonation suivant l'énolate obtenu après décarboxylation.

Dans une étude récente sur la synthèse et l'efficacité des halogénures de dibenzazépinum,¹⁹⁶ le groupe de Lygo a montré que des réactions impliquant le sel d'ammonium LY⁺3, Br⁻ procédaient via des intermédiaires de types paires d'ions dans lesquelles une conformation (*aS*) est adoptée par la partie biphenyle de l'ammonium (Figure 16). Ayant utilisé la (*R*)-1-naphthyléthylamine pour la synthèse du sel d'ammonium LY⁺1, Br⁻ qui est utilisé comme catalyseur pour notre réaction de protonation énantiosélective, il est possible

¹⁹⁶ Lygo, B.; Butt, U.; Cormak, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968-4976.

d'extrapoler la structure de ce sel d'ammonium à partir de celle du sel **LY⁺3**, Br⁻ et supposer que dans notre réaction celui-ci adopte également une structure (a*S*, *R*).

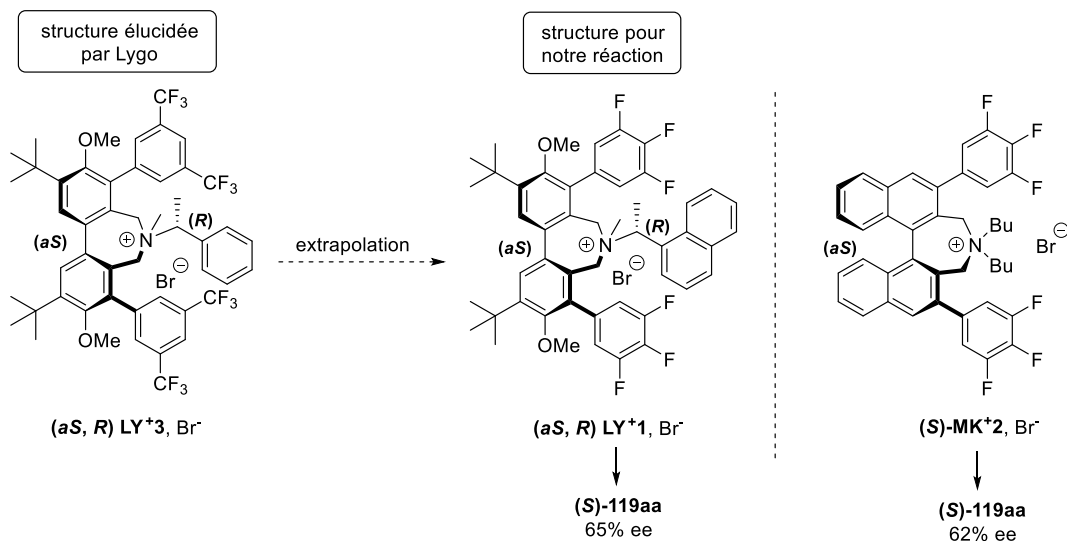


Figure 16 : Extrapolation de la structure du sel **LY⁺1**, Br⁻ et analogie avec le sel **(S)-MK⁺2**, Br⁻

De plus, l'utilisation du sel **(a*S*, *R*)LY⁺1**, Br⁻ et celle du sel **(S)-MK⁺2**, Br⁻ conduisent à des niveaux d'énantiosélectivité sensiblement identiques pour le produit **119** de notre réaction (**Figure 16**). Il est donc concevable d'émettre l'hypothèse que le contrôle de l'énantiosélectivité du produit **119** durant l'étape de protonation est déterminé par la chiralité axiale du sel d'ammonium employé, la partie du sel **LY⁺1**, Br⁻ possédant une chiralité centrale servant à définir la chiralité axiale de la partie biphenyle de ce sel d'ammonium.

D'après les données expérimentales et les hypothèses formulées ci-avant, nous pouvons proposer le modèle d'état de transition représenté sur la **Figure 17**:

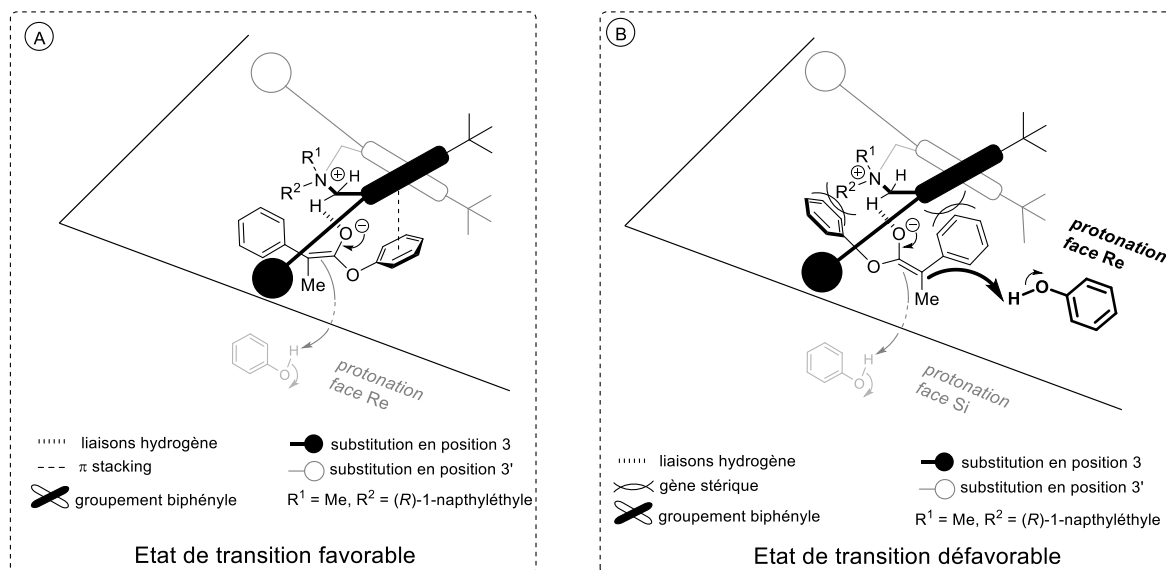


Figure 17 : Proposition d'un état de transition pour l'étape de protonation énantiosélective.

Dans le cas A, l'approche de l'énolate permet le blocage de la face *Si* (face supérieure) grâce à la présence du groupement substituant en position 3 (ou 3'), ce qui oblige le phénol (la source de proton) à approcher par la face *Re* (face inférieure), conduisant ainsi après protonation à l'énantiomère de configuration *S*. Cette approche est favorisée par l'établissement d'une liaison hydrogène avec un atome d'hydrogène situé sur le carbone en position α de l'atome d'azote,¹⁹⁷ ainsi que la présence d'une interaction de type π -stacking entre la partie biphenyle du catalyseur et le groupement aromatique porté par l'atome d'oxygène. Si l'énolate approche dans l'autre sens (cas B), la face avant du carbone en α du carbonyle n'est plus encombrée par le substituant en position 3 (ou 3'), par conséquent les deux faces de l'énolate sont dégagées, conduisant à une étape de protonation non stéréosélective. Cependant, cet état de transition est défavorisé en raison de la gêne stérique qui existe entre le groupement phényle de l'énolate et la partie binaphtyle du catalyseur, ainsi qu'entre le groupement phényle porté par l'atome d'oxygène et ceux portés par l'atome d'azote du catalyseur (R^1 et/ou R^2).

VII. Conclusion

Si les méthodes de protonation organocatalysées d'énolates sont déjà nombreuses dans la littérature, ce n'est pas encore le cas des méthodes impliquant des acétals de cétones et des méthodes de protonation décarboxylante d'espèces acycliques. Grâce aux derniers résultats obtenus dans l'approche développée au chapitre précédent, ainsi qu'à des méthodologies précédemment mises en place au laboratoire,^{52,17a} nous avons pu mettre au point une méthode de protonation décarboxylante d'acétals de cétones impliquant un acide de Meldrum disubstitué, un phénol, et un phénolate d'ammonium quaternaire chiral comme catalyseur.

Dans un premier temps, la faible réactivité obtenue avec des catalyseurs induisant un niveau d'énantiosélectivité suffisant nous a amenés à développer une approche en catalyse par paire d'ions coopératifs chirale en milieu homogène dans le THF à haute température (50°C). Néanmoins, en raison des problèmes de reproductibilité rencontrés, nous n'avons pas eu d'autre possibilité que de changer notre approche et nous nous sommes tournés vers une réaction catalysée par transfert de phase solide-liquide dans le CPME à haute température (50°C), ce qui nous a permis d'accéder à de meilleurs résultats. L'optimisation des différents paramètres de la réaction a abouti à un retour à température ambiante, donnant le meilleur excès énantiomérique avec le catalyseur choisi.

Nous avons alors pu exemplifier la méthode développée : 18 esters phénoliques ont ainsi pu être synthétisés en modifiant la substitution de l'acide de Meldrum et le phénol engagés. Des rendements allant de moyens à très bons (faibles pour deux exemples) ont été

¹⁹⁷ (a) Reetz, M. T.; Hütte, S.; Goddard, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2475-2578. (b) Cannizaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7163-7169. (c) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15767-15770.

obtenus, ainsi que des excès énantiomériques compris entre 44% et 70% (**Schéma 125**). Les limitations de la réaction ont pu être mises en évidence, notamment celles liées à l'encombrement des substrats utilisés.

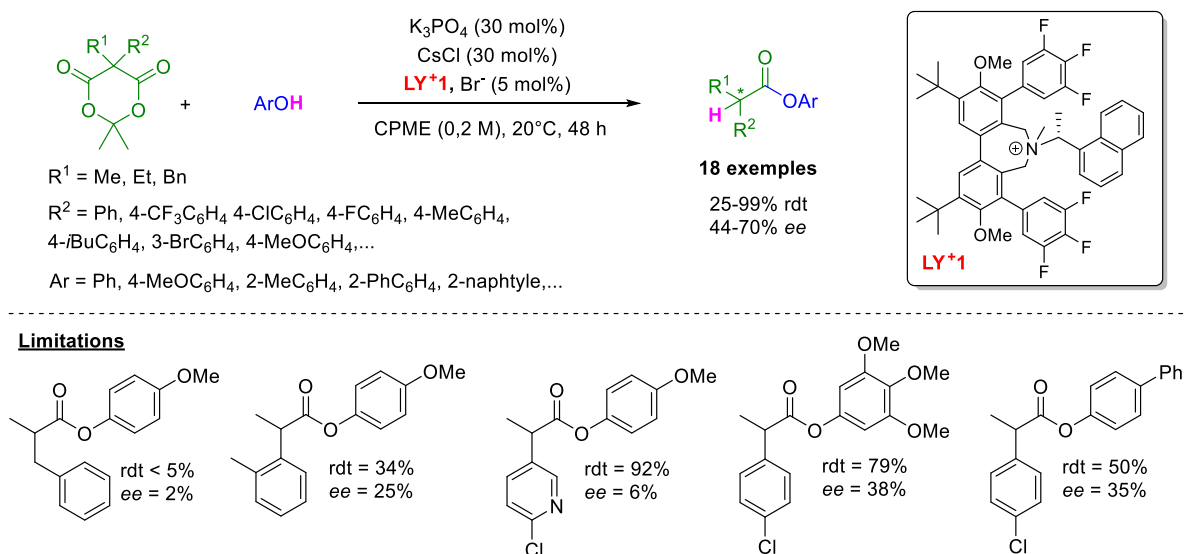


Schéma 125 : Bilan d'exemplification de la réaction de protonation décarboxylante.

Si ces esters phénoliques ont un excès énantiomérique plus faible que ceux synthétisés par d'autres méthodes de protonation énantiosélective (cf. partie I.3 p. 108-110), les niveaux d'énantiosélectivité atteints par cette méthode sont juste légèrement inférieurs à ceux obtenus par d'autres réactions de protonation décarboxylante énantiosélective où le catalyseur est présent en quantité substœchiométrique. Cette méthode est la première réaction de protonation décarboxylante énantiosélective effectuée dans une approche en catalyse par transfert de phase solide-liquide, et une des réactions nécessitant la plus faible quantité de catalyseur (5 mol%) en protonation décarboxylante. Elle présente également l'avantage de former *in situ* à température ambiante des espèces très réactives à partir de composés stables, ce qui permet la seule manipulation d'espèces stables contrairement à d'autres méthodes de protonation énantiosélectives impliquant la formation en amont de composés très réactifs donc peu stables, comme des cétènes ou des hémimalonates.

L'étude de la réaction a également montré que le produit formé pouvait subir une racémisation dans les conditions de réaction. Cette réaction de racémisation n'intervient cependant que lorsque l'acide de Meldrum est entièrement consommé. Le déroulement de la réaction semble donc pouvoir "protéger" de la racémisation le produit formé. Des études complémentaires sont actuellement en cours de réalisation pour mieux comprendre le déroulement de ce phénomène.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette étude s'est inscrite dans le cadre du développement de nouveaux procédés de synthèses asymétrique plus efficaces, plus pratiques et moins coûteux à mettre en œuvre. Nous nous sommes intéressés à la mise au point de réactions asymétriques organocatalysées mettant en jeu des paires d'ions coopératives chirales, et plus particulièrement des phénolates d'ammonium quaternaires chiraux. L'objectif de cette thèse a été d'employer ce type de catalyseurs dans des réactions stéréosélectives mettant en jeu l'acide de Meldrum ou ses dérivés comme substrats. A l'issue de ces travaux de thèse, nous avons pu montrer l'intérêt de combiner l'acide de Meldrum et ses dérivés avec des phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux pour développer des réactions énantiosélectives organocatalysées.

Dans une première partie, l'utilisation de l'acide de Meldrum comme un précurseur de cétène via une fragmentation induite par une base silylée comme le BSA, pour développer des réactions de cycloaddition [2+2] avec des aldéhydes ou des imines, a été envisagée. Si la formation du cétène a pu être vérifiée, malgré les efforts effectués dans la mise au point des conditions réactionnelles, les produits de cycloaddition attendus n'ont jamais pu être observés. Les recherches quant à l'utilisation de l'acide de Meldrum en tant que précurseur de cétène n'ont donc pas été poursuivies (**Schéma 126**).

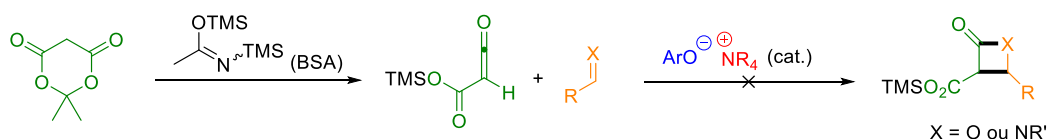


Schéma 126 : Réaction de cycloaddition [2+2] catalysée par un phénolate d'ammonium chiral.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la possibilité d'initier la fragmentation d'un acide de Meldrum disubstitué par l'addition d'un nucléophile pour développer une réaction de désymétrisation permettant d'obtenir des composés maloniques dissymétriques (**Schéma 127**). L'approche initiale envisagée n'ayant pu aboutir, nous nous sommes tournés vers une réaction d'addition d'un phénolate d'ammonium quaternaire chiral sur un acide de Meldrum disubstitué pour former des malonates dissymétriques énantioenrichis. Pour cela, une séquence monotope permettant d'accéder directement au produit désiré a pu être développée. De nombreux sels d'ammoniums quaternaires chiraux présentant aussi bien des éléments de chiralité centrale ou de chiralité axiale ont été testés dans cette séquence mais aucun de ces sels n'a donné de résultat probant. Des problèmes liés à la différence de réactivité entre un sel d'ammonium achiral (utilisé pour la mise en place de la séquence) et un sel d'ammonium chiral ont été mis à jour, nécessitant un réajustement des conditions réactionnelles. Malgré tout, les faibles résultats obtenus (21% ee) ne nous ont pas poussés à développer cette réaction.

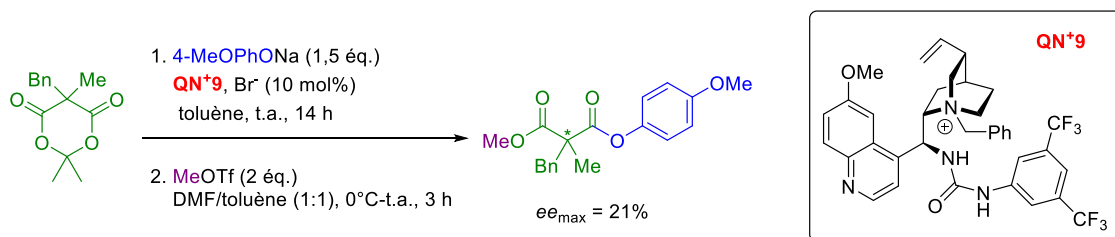


Schéma 127 : Obtention de malonates dissymétriques énantioenrichis à partir d'un l'acide de Meldrum disubstitué.

Les résultats relatifs à cette réaction pourraient éventuellement être améliorés par l'utilisation de sels d'ammoniums ou des sels de phosphoniums possédant des structures différentes de celles qui ont déjà été utilisées jusqu'à présent. Il pourrait également être intéressant de modifier la structure du phénol voire même de changer le nucléophile employé dans cette réaction. Un changement de la structure de l'acide de Meldrum peut être envisagé, aussi bien au niveau des groupements situés en position 5, que les groupements en position 2. L'utilisation de dérivés spiro de l'acide de Meldrum, qui ont montré une meilleure efficacité et une meilleure induction asymétrique dans certaines approches,^{69a, 76} pourrait être pertinente.

Enfin, à partir d'un résultat obtenu dans l'étude de la réaction précédente, une réaction de protonation décarboxylante énantiosélective mettant en jeu un acide de Meldrum disubstitué, un phénol comme source de proton achirale et un phénolate d'ammonium quaternaire chiral comme catalyseur pour la formation d'esters phénoliques énantioenrichis a pu être mise au point. Des problèmes de reproductibilité rencontrés dans l'approche en catalyse par paire d'ions coopératifs chirale initialement envisagée nous ont incités à passer à une approche en catalyse par transfert de phase solide-liquide conduisant à de meilleurs résultats. La méthode développée a permis la synthèse de 18 esters phénoliques énantioenrichis avec des rendements disparates mais globalement bons (de 25 à 99%) et des excès énantiomériques allant de 44% à 70% (**Schéma 128**).

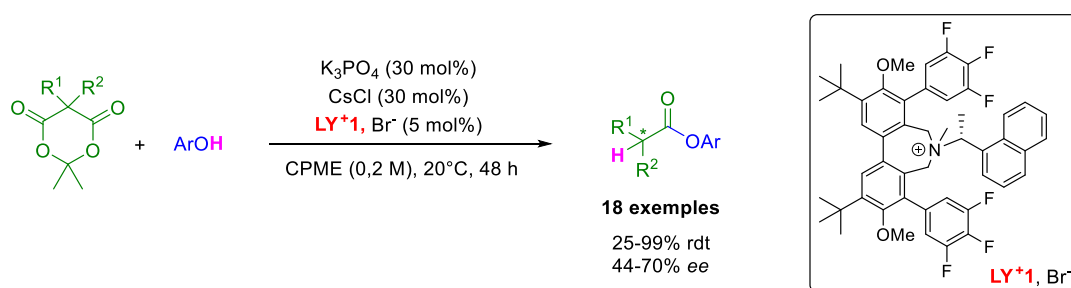


Schéma 128 : Réaction de protonation décarboxylante énantiosélective.

Même si les excès énantiomériques obtenus ne dépassent pas 70%, cette réaction domino composée de quatre étapes élémentaires, à savoir : (1) une addition nucléophile de phénolate sur des acides de Meldrum disubstitués en position 5,5' ; (2) une fragmentation avec perte d'acétone; (3) une décarboxylation et (4) une protonation énantiosélective, constitue un exemple original permettant d'étendre le domaine d'application des réactions de protonation décarboxylante déjà publiées. L'étape de protonation énantiosélective fait de plus

intervenir des espèces réactives non cycliques, ce qui constitue une difficulté quant à l'obtention d'excès énantiomériques élevés, difficulté qui est généralement contournée par l'utilisation de substrats cycliques dans les exemples de protonation énantiosélective déjà reportés. La stabilité des réactifs (par rapport aux hémimalonates et aux cétones généralement utilisés) ainsi que les conditions catalytiques employées en font également une méthode concurrentielle pour l'accès aux esters phénoliques comportant un centre stéréogène en position α de la fonction carbonyle.

En s'inspirant des travaux récents du groupe de Bernardi et Fochi,⁷⁷ ainsi que de nos précédentes expériences,^{17a} nous pourrions envisager de générer *in situ* un acide de Meldrum disubstitué portant un groupement phénolate par réaction entre la sulfone **53** précurseur d'*ortho*-méthylène quinone et un dérivé de l'acide de Meldrum monosubstitué **61**, ce qui permettrait d'obtenir, après addition intramoléculaire du phénolate sur la fonction carbonyle de l'acide de Meldrum un énolate de dihydrocoumarine. Celui-ci serait ensuite protoné de façon énantiosélective d'une manière analogue aux travaux que nous avons développés grâce à la présence d'un sel d'ammonium quaternaire chiral et en utilisant la sulfone précurseur d'*ortho*-méthylène quinone comme source de proton achiral (**Schéma 129**). Cette réaction est actuellement en cours de développement au laboratoire.

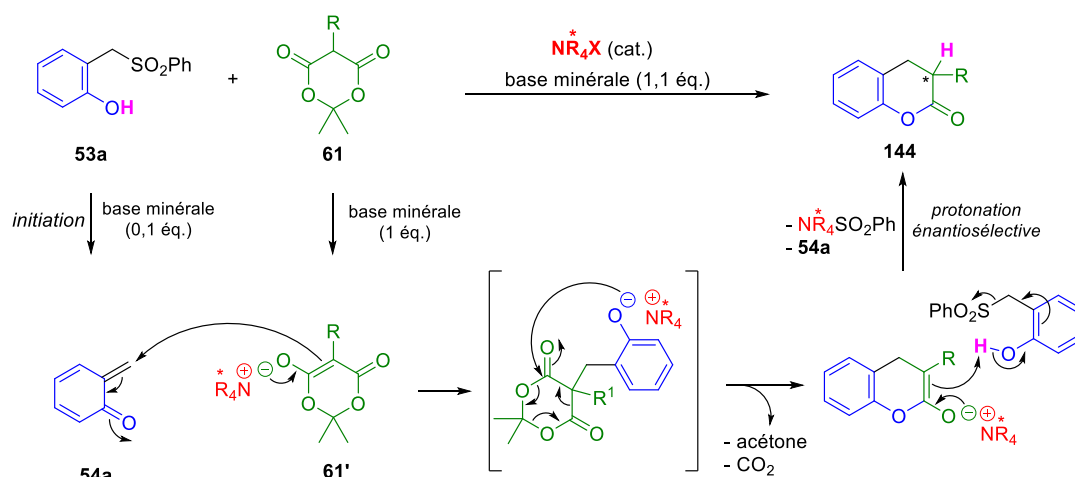


Schéma 129 : Protonation énantiosélective d'acétals de cétones dérivés de la dihydrocoumarine.

Par la suite, nous pourrions également envisager de faire varier "l'électrophile" engagé, c'est-à-dire remplacer la source de proton par un électrophile comme un aldéhyde, une cétone ou une imine (**Schéma 130**). Dans cette approche, une fois que l'acétal de cétène a réagi avec l'électrophile, l'oxanion ou l'azoture résultant peut s'additionner sur la fonction ester, formant un hétérocycle à quatre chaînons et libérant un phénolate d'ammonium permettant le déroulement des cycles suivants (**Schéma 130**). Cette approche constituerait, pour la formation de β -lactones et β -lactames, une méthode alternative à celle étudiée dans le chapitre 2.

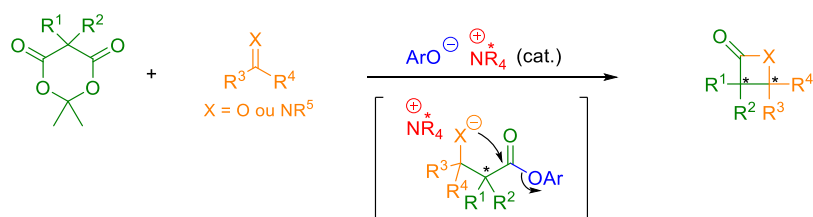
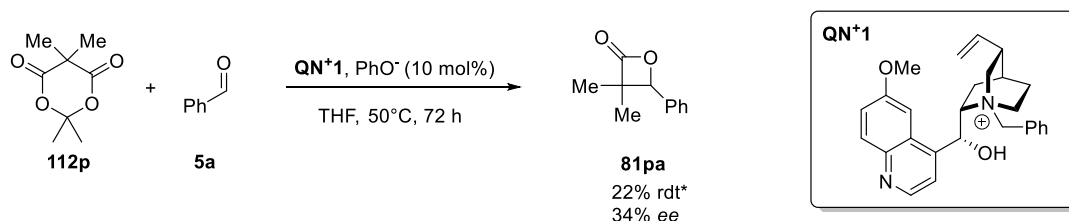


Schéma 130 : Formation d'hétérocycles à quatre chaînons catalysée par un phénolate d'ammonium quaternaire chiral.

Après quelques tests de réactions, un résultat prometteur a pu être obtenu à l'aide d'un phénolate d'ammonium quaternaire dérivé du *Quinquina* comme catalyseur (**Schéma 131**). Pour l'instant, la réaction ne fonctionne qu'avec l'acide de Meldrum **112p** possédant un groupement *gem*-diméthyle en position 5, la fermeture du cycle étant probablement facilitée par un effet Thorpe-Ingold. Le chauffage du milieu réactionnel est ici nécessaire pour induire la décarboxylation du carboxylate formé après attaque du phénolate sur l'acide de Meldrum. Si le rendement de la réaction est pour l'instant faible (22% en 72 heures), un excès énantiomérique prometteur de 34% a pu être mesuré sur le produit isolé.



* Déterminé par RMN ^1H à l'aide d'un étalon interne (éther dibenzilyque)

Schéma 131 : Synthèse d'une lactone à partir d'un acide de Meldrum disubstitué : résultat préliminaire.

Une étude complète des différents paramètres de la réaction reste cependant à réaliser.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

EXPERIMENTAL SECTION

I. General Information

Reactions were performed using oven dried glassware under inert atmosphere of argon. Unless otherwise noticed, all reagent-grade chemicals were commercially available and used as received. THF, Toluene and CH_2Cl_2 were dried over MBRAUN MB SPS-800 apparatus. Dry methanol, dry DMF and dry 1,4-Dioxane were purchased from Aldrich, CPME was purchased from TCI and all were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV light and phosphomolybdic acid or KMnO_4 staining. Flash chromatographic purifications of compounds were achieved with 60 silica gel (63-200 μm)¹⁹⁸ or with C18-HP 15 μm F0004 Flash Column on an Interchim Puriflash 430 apparatus. Melting points were measured on a WME K f ler hot-stage (Stuart SMP3) and are uncorrected. Infrared spectra (IR) were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Liquids and solids were applied on a Single Reflection Attenuated Total Reflectance (ATR) accessory. Data are reported in cm^{-1} . Optical rotations were determined with a Perkin Elmer 341 microplarimeter with a 10 cm cell. Specific rotations are reported in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ and concentrations in g per 100 mL. ^1H NMR spectra (300 MHz), ^{13}C NMR spectra (75 MHz) and ^{19}F NMR (282 MHz) were recorded on a Bruker Advance300. Data appear in the following order: chemical shift in ppm (referenced to the internal solvent signal for ^1H and ^{13}C NMR, or to CFCl_3 as internal standard for ^{19}F NMR), multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet) and coupling constant J in Hertz. Accurate Mass measurements (HRMS) were performed with a Waters LCP 1er XR spectrometer. HPLC analyses were performed using a Daicel Chiralpak[®] column (250 mm x 4.6 mm, 5 μm or 3 μm) on a ThermoFisher Scientific Dionex Ultimate 3000 apparatus with UV-vis diode array detector. Elemental analyses were performed on a Thermo Fisher Flash 2000 Series apparatus.

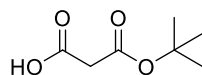
¹⁹⁸ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.

II. Formation of acyketene by Meldrum's acid cycloreversion – synthesis of β -lactones and β -lactames

General procedure for the synthesis of hemimalonates 87

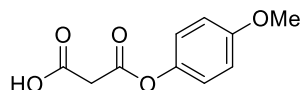
To a solution of Meldrum's acid (1 equiv.) **55a** in THF (0.25 M) was added *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (1 equiv.). The solution was stirred for 5 min at r.t., and the corresponding nucleophile was added. The reaction mixture was stirred at r.t. during the required time, and then concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography to provide the desired hemimalonate **87**.

3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropanoic acid (**87a**)¹⁹⁹



Following the general procedure from Meldrum's acid **55a** (72.1 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (122 μ L, 0.5 mmol, 1 equiv.) and *tert*-butanol (49 μ L, 0.5 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) during 2 h. Flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded the title compound as a yellowish oil (42.7 mg, 53%). R_f = 0.12 (Petroleum ether/EtOAc 8:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 10.06 (bs, 1H), 3.36 (s, 2H), 1.49 (s, 3H).

3-(4-methoxyphenoxy)-3-oxopropanoic acid (**87b**)²⁰⁰



Following the general procedure from Meldrum's acid **55a** (72.1 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (122 μ L, 0.5 mmol, 1 equiv.) and 4-methoxyphenol (124.1 mg, 1 mmol, 2 equiv.) during 14 h. Flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 8:2 to 0:100) afforded the title compound as a brownish oil (36.7 mg, 35%). R_f = 0.04 (Petroleum ether/EtOAc 8:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.07-7.04 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).

¹⁹⁹ Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3085-396.

²⁰⁰ Blaquiere, N.; Shore, D. G.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6190-6198.

II. Synthesis of enantioenriched malonates from disubstituted Meldrum's acid and phenoxides

II.1 Synthesis of ammonium salt QN⁺12, Br⁻

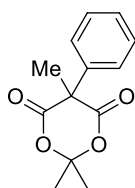
Ammonium salt QN⁺12, Br⁻ was synthesized according to the procedure reported by Duan *et al.*²⁰¹ Spectral data are in agreement with the published ones.

II.2 Synthesis of 5-monosubstituted Meldrum's acids

5-benzyl Meldrum's acid **61b**¹⁴¹ and 5-phenyl Meldrum's acid **61c**^{150a} were synthesized according known procedures reported in literature. Spectral data are in agreement with the published ones.

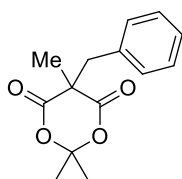
II.3 Synthesis of 5,5'-disubstituted Meldrum's acids

5-phenyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**112a**)^{150b}



Meldrum's acid **112a** was synthesized according a procedure developed by Fillon *et al.*^{150b} with a slight modification: to a solution of Meldrum's acid **61c** (2.20 g, 10 mmol, 1 equiv.) in DMF (17 mL) was added K₂CO₃ (2.77 g, 20 mmol, 2 equiv.) and MeI (3.1 mL, 50 mmol, 5 equiv.) and the resulting mixture was stirred at r.t. during 18 h. The reaction mixture was then poured in a separatory funnel containing Et₂O (50 mL), and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 x 30 mL), water (3 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The resulting yellow solid was washed with ice-cold methanol (3 x 10 mL) and dried under reduced pressure to give **112a** as a white solid (1.47 g, 63%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_{H} 7.42-7.35 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

5-benzyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**112b**)²⁰²



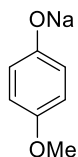
²⁰¹ Wang, B.; He, Y.; Fu, X.; Wei, Z.; Lin, Y.; Duan, H. *Synlett* **2015**, 26, 2588-2592.

²⁰² Burke, D. J.; Kawauchi, T.; Kade, M. J.; Leibfarth, F. A.; McDearmon, B.; Wolffs, M.; Kierstead, P. H.; Moon, B.; Hawker, C. J. *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 1228-1232.

To a solution of Meldrum's acid **61b** (6.4 mmol, 1.50 g, 1 equiv.) in DMF (6 mL) was added K_2CO_3 (9.6 mmol, 1.33 g, 1.5 equiv.) and MeI (12.8 mmol, 800 μ L, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 4 h, then water (20 mL) was added and the biphasic mixture was poured into a separating funnel containing DCM (20 mL). The layers were separated, and the organic layer was then washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt 9:1) to give **112b** as a white solid (1.22 g, 77%). R_f = 0.34 (Petroleum ether/AcOEt 9:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ_H 7.30-7.16 (m, 5H), 3.33 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

II. 4 Synthesis of solid phenoxides

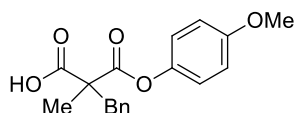
Sodium 4-methoxyphenoxide



Sodium 4-methoxyphenoxide was synthesized from commercial 4-methoxyphenol using a procedure described by Bernardi *et al.*³⁸ for the synthesis of sodium phenoxide from phenol: to a stirred solution of sodium hydroxide (800 mg, 20 mmol, 1 equiv.) in water (3 mL) was added portionwise 4-methoxyphenol (2.48 g, 20 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred 2 h at r.t. (complete dissolution of the phenol was checked before the reaction was stopped). Water was removed under vacuum, followed by an azeotropic distillation with toluene. The resulting solid was grinded in a mortar and washed with Et_2O (3 x 15 mL), then dried at 70°C under vacuum overnight, in the presence of P_2O_5 to give the title compound as a beige solid (2.5 g, 87%). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_H 6.66-6.60 (m, 2H), 6.59-6.52 (m, 2H), 3.67 (s, 3H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 180.3 (C), 151.37 (C), 179.19 (2 CH), 115.90 (2 CH), 56.69 (CH_3).

II.5 Synthesis of hemimalonates **118ba** and **118bb**

2-benzyl-3-(4-methoxyphenoxy)-2-methyl-3-oxopropanoic acid (**118ba**)

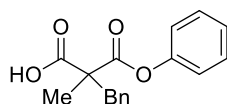


To a solution of Meldrum's acid **112b** (49.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and TBAB (12.9 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) in THF (1 mL) was added at 0°C a freshly prepared 1 M solution of sodium 4-methoxyphenoxide in THF²⁰³ (0.2 mL, 0.2 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0°C during 5 h, and quenched by the addition of a 0.1 M solution of aqueous

²⁰³ The solution of sodium 4-methoxyphenoxide was prepared by addition of a 4-methoxyphenol (124.1 mg, 1 mmol, 1 equiv.) solution in THF on a suspension of NaH 95% (24.5 mg, 0.97 mmol, 0.97 equiv.) in THF.

HCl (3 mL). The biphasic mixture was poured into a separating funnel, the organic phase was extracted with Et₂O (3 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc/AcOH 90:10:1) to give the title compound as a yellowish oil which solidify to a beige solid upon standing (38.2 mg, 61%). *R*_f = 0.24 (Petroleum ether/EtOAc/AcOH 90:10:1). mp = 110-111°C. IR (neat) $\nu_{\max}$ = 3266, 2959, 2923, 1752, 1728, 1505, 1456, 1237, 1176, 1098, 1033, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.35-7.21 (m, 5H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 3.7), 3.30 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 3.7), 1.57 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 177.5 (C), 170.7 (C), 157.6 (C), 144.1 (C), 135.6 (C), 130.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.4 (CH), 122.1 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.7 (CH₃), 55.2 (C), 41.4 (CH₃), 20.2 (CH₃).

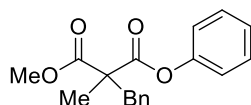
2-benzyl-2-methyl-3-oxo-3-phenoxypropanoic acid (118bb)



Meldrum's acid **112b** (49.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), solid sodium phenoxide (25.6 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and TBAB (12.9 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) were charged in a glass vial. Toluene (1 mL) was added, the resulting heterogeneous mixture was stirred for 5 h at 0°C under argon atmosphere and quenched with 0.1 M aqueous HCl. The biphasic mixture was poured into a separating funnel, the organic phase was extracted with Et₂O (3 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc/AcOH 95:5:1 to 90:10:1) to give the title compound as a white solid (24.6 mg, 43%). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ_{H} 7.43-7.22 (m, 8H), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.48 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 3.7), 3.32 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 3.7), 1.59 (s, 3H).

II.6 Synthesis of malonates 120 from 5,5'-disubstituted Meldrum's acids 112

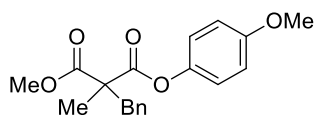
1-methyl 3-phenyl 2-benzyl-2-methylmalonate (120bb - racemate)



Meldrum's acid **112b** (0.2 mmol, 49.6 mg, 1 equiv.), commercial sodium phenoxide (34.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) and TBAB (12.9 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) were charged in a glass vial, and toluene (1 mL) was added at 0°C. The resulting heterogeneous mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere during 14 h. Then DMF (1 mL), and after homogenization MeI (0.4 mmol, 25 μ L, 2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred during 3 h, and then diluted with Et₂O. The organic layer was washed with brine (5 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 96:4) to give malonic diester **120bb** as an off-white solid. *R*_f = 0.3 (Petroleum ether/EtOAc 96:4).

mp = 52-54°C. IR (neat) $\nu_{\max}$ = 2973, 1765, 1733, 1494, 1455, 1274, 1225, 1177, 1088, 1047, 878, 810, 737, 701 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.43-7.35 (2H, m), 7.34-7.17 (m, 6H), 7.07-7.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (d, 1H, J = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 1.8), 3.32 (d, 1H, J = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 1.8), 1.51 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.3 (C), 170.5 (C), 150.7 (C), 135.9 (C), 130.4 (2 CH), 129.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.3 (CH), 126.2 (CH), 121.3 (2 CH), 55.3 (C), 52.8 (CH_2), 41.3 (CH_2), 20.0 (CH_3). HRMS (FI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 298.1200; Found 298.1218.

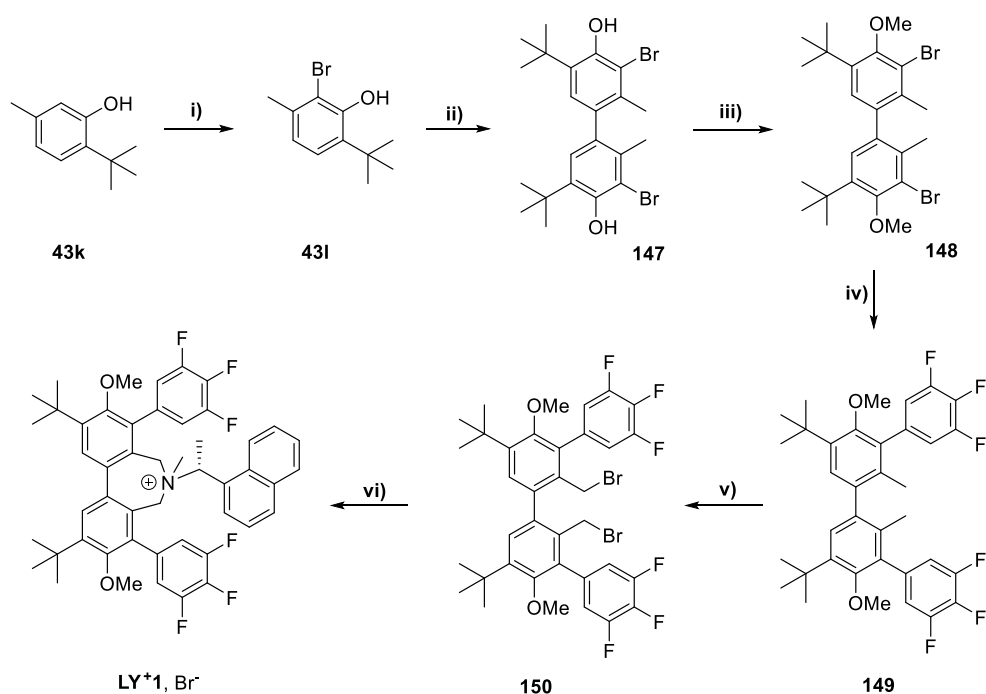
1-(4-methoxyphenyl) 3-methyl 2-benzyl-2-methylmalonate (120ba)



Meldrum's acid **112b** (24.8 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.), sodium 4-methoxyphenoxide (21.9 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) and *Cinchona*-derived phase-transfer catalyst **QN⁺9, Br⁻** (7.5 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) were charged in a glass vial, and toluene (0.5 mL) was added at r.t. The resulting heterogeneous mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere during 14 h, and then cooled to 0°C. DMF (0.5 mL) and MeOTf (23 μL , 0.2 mmol, 2 equiv.) were sequentially added. The reaction mixture was allowed to warm to r.t., stirred for 3 h at r.t., and then diluted with Et_2O . The organic layer was washed with brine (5 x 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/ EtOAc 9:1) to give malonic diester **120ba** as a yellowish oil (10.2 mg, 31%) which solidifies to a beige solid upon standing. R_f = 0.24 (Petroleum ether/ EtOAc 9:1). mp = 52-53°C. IR (neat) $\nu_{\max}$ = 3003, 2955, 1759, 1733, 1504, 1452, 1185, 1087, 1028, 885, 817, 808, 705, 587, 519 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.33-7.24 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 1.9), 3.30 (d, 1H, J = 13.7 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 1.9), 1.49 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.4 (C), 170.9 (C), 157.5 (C), 147.7 (C), 135.9 (C), 130.4 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.3 (CH), 122.1 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.8 (CH_3), 55.2 (C), 52.8 (CH_3), 41.3 (CH_2), 20.1 (CH_3). HRMS (FI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 328.1305; Found: 328.1313. HPLC analysis: 21% *ee* (column Daicel Chiralpak AD-H heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, t_{major} = 13.9 min; t_{min} = 15.9 min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.0 (c 0.5, CHCl_3).

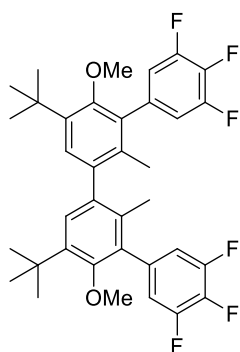
Compound **146** was synthesized according to a procedure developed by Normant *et al.*²⁰⁵ for the synthesis of (*R*)-*N*-methyl-1-phenylethanamine: to a suspension of LiAlH_4 95% (527 mg, 13.2 mmol, 3 equiv.) in THF (3 mL) under argon atmosphere was added a solution of carbamate **145** (1.07 g, 4.4 mmol, 1 equiv.) at 0°C. The resulting mixture was refluxed for 4 h, cooled to 0°C and diluted with Et_2O (2 mL). Water (0.3 mL), 15% aqueous NaOH (0.5 mL) and water (0.6 mL) were successively added to the reaction mixture. The resulting precipitate was stirred vigorously at r.t. during 30 min, filtrated, and washed with hot EtOAc . The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow oil (675.8 mg, 83%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.19 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.56-7.43 (m, 3H), 4.53 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.50 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (bs, 1H, overlapped).

III.1.2 Synthesis of biphenyle core and salt $\text{LY}^+1, \text{Br}^-$

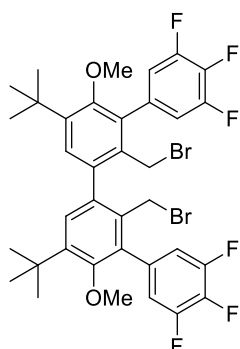


i) NBS (1.05 equiv.), PE, r.t., 5 h ii) CuCl (10 mol%), TMEDA (10 mol%), MeOH, r.t., 96 h iii) MeI (2.5 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.), DMF, r.t., 15 h iv) Pd_2dba_3 (1 mol%), $\text{HP}(t\text{-Bu}_3)\text{BF}_4$ (2.4 mol%), KF (4.4 equiv.), H_2O (8.8 equiv.), 110°C, 24 h v) NBS (2.1 equiv.), AIBN (5 mol%), CCl_4 , 4 h, 80°C vi) **146** (1 equiv.), K_2CO_3 (5.9 equiv.) ACN/DCM (4:1), 40°C, 26 h.

Compounds **43j**, **43k**, **147** and **148** were synthesized according to known procedures reported in the literature.¹⁸⁴ All spectral data are in agreement with the published ones.

5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)biphenyl (149)

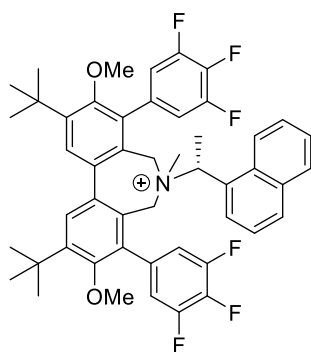
In a glass vial were charged intermediate **148** (1.05 g, 2.04 mmol, 1 equiv.), a premix of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02 mmol, 19.2 mg, 1 mol%), $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$ (14.8 mg, 0.05 mmol, 2.5 mol%), anhydrous KF (521.5 mg, 8.98 mmol, 4.4 equiv.) and 3,4,5-trifluorophenylboronic acid (1.43 g, 8.16 mmol, 4 equiv.). 1,4-Dioxane (16 mL) and water (320 μL , 17.95 mmol, 8.8 equiv.) were added, and the reaction mixture was stirred at 110°C in sealed tube under argon atmosphere during 24 h. The reaction mixture was then diluted with Et_2O , filtered over celite[®] and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 98:2) to give the title compound (1.21 g, 97%) as an off-white solid. $R_f = 0.79$ (Petroleum ether/ Et_2O 98:2). mp = 238-241°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2952, 2871, 1614, 1526, 1398, 1238, 1073, 1038, 865, 837, 798, 712, 664, 581 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.12 (s, 2H), 7.09-6.94 (m, 4H), 3.27 (s, 6H), 1.76 (s, 6H), 1.40 (s, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 156.3 (2 C), 151.2 (ddd, 4 C-F, $J = 250, 10, 4 \text{ Hz}$), 140.3 (2 C), 138.9 (dt, 2 C-F, $J = 251, 15 \text{ Hz}$), 137.5 (2 C), 135.1-134.7 (m, 2 C), 133.3 (4 C), 128.83 (2 C-H), 115.4-114.7 (m, 4 C-H), 60.8 (2 CH_3), 35.1 (2 C), 31.1 (6 CH_3), 18.1 (2 CH_3). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, $\text{CDCl}_3, \text{CFCl}_3$) δ_{F} -135.51 (ddd, 4 F, $J = 21, 17, 9 \text{ Hz}$), -162.58 (tt, 2 F, $J = 21, 7 \text{ Hz}$). HRMS (ESI⁻) m/z : $[\text{M} + \text{NO}_3]^-$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{NO}_3$ 676.2503; Found: 676.2482.

5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bisbromomethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)biphenyl (150)

Intermediate **149** (1.21 g, 1.97 mmol, 1 equiv.), *N*-Bromosuccinimide (737.0 mg, 4.14 mmol, 2.1 equiv.) and AIBN (32.3 mg, 0.20 mmol, 10 mol%) were charged in a flask under argon atmosphere. Carbon tetrachloride (28 mL) was added and the resulting mixture was stirred at 90°C during 5 h. Reaction mixture was then diluted with DCM (20 mL), and the reaction

mixture was filtered over a silica gel pad (eluent: DCM). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.52 g, 99%) as an off-white solid. $R_f = 0.42$ (Petroleum ether/Et₂O 99:1). mp = 185-186°C. IR (neat) $\nu_{\max} = 2979, 2949, 2869, 1619, 1530, 1399, 1244, 1230, 1217, 1045, 862, 717, 612, 589, 562 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.33 (s, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 4.05 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, AB system $\Delta\nu/J = 3.5$), 3.93 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, AB system $\Delta\nu/J = 3.5$), 3.31 (s, 6H), 1.42 (s, 18H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 157.5 (2 C), 151.2 (ddd, 4 C-F, $J = 251, 9, 5$ Hz), 143.8 (2 C), 139.4 (dt, 2 C-F, $J = 251, 15$ Hz), 135.8 (2 C), 134.0 (2 C), 132.9 (2 C), 132.8-132.5 (m, 2 C), 130.0 (2 CH), 115.6-114.7 (m, 4 CH), 61.1 (2 CH₃), 35.5 (2 C), 30.8 (6 CH₃), 30.7 (2 CH₂). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃, CFCl₃) δ_F -134.53 – -134.80 (m, 4F), -161.58 (t, 2F, $J = 21, 7$ Hz). HRMS (ESI) m/z : [M + NO₃]⁺ Calcd for C₃₆H₃₄BrF₆NO₃ 832.0713; Found: 832.0688.

(R)-2,10-Di-*tert*-butyl-3,9-dimethoxy-6-methyl-6-(1-naphthalen-1-ylethyl)-4,8-bis(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*c,e*]-azepinium Bromide (LY⁺1, Br⁻)

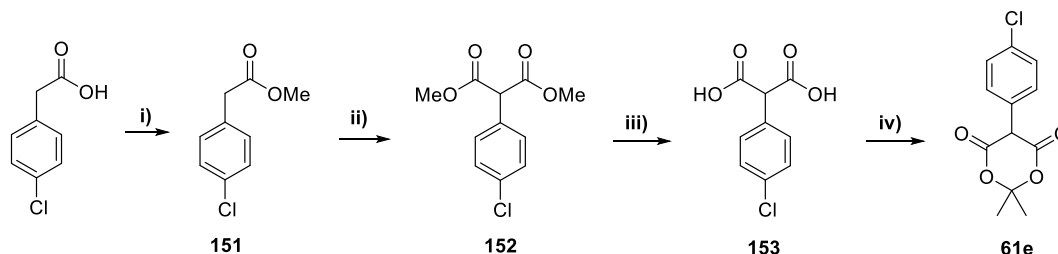


To a solution of amine **146** (166.7 mg, 0.9 mmol, 1 equiv.) and compound **149** (764.8 mg, 0.99 mmol, 1.1 equiv.) in ACN (25 mL) and DCM (5 mL) was added K₂CO₃ (733.8 mg, 5.3 mmol, 5.9 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40°C during 26 h, cooled and filtered by vacuum filtration on a Büchner funnel. The filtrate is concentrated under vacuum, and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (DCM/MeOH 100:0 to 98:2) to give the title compound as a pale yellow solid (489.8 mg, 62%). $R_f = 0.2$ (DCM/MeOH 98:2) mp = 118-119°C. IR (neat) $\nu_{\max} = 3373, 2958, 1615, 1526, 1464, 1426, 1398, 1243, 1043, 972, 782, 607 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.99 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (m, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 5H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.96-5.78 (m, 2H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.93 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 3.35-3.22 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 2.95 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.44 (s, 2H), 1.32 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 157.9 (C), 157.7 (C), 153.5-148.3 (m, 4 C-F), 147.4 (C), 147.2 (C), 142.0-137.5 (m, 2 C-F), 137.6 (C), 136.5 (C), 134.9 (C), 133.8 (2 C), 131.9 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (C), 125.1 (C), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (C), 119.5 (CH), 117.9-115.8 (m, 2 CH), 115.0-113.6 (m, 2 CH), 62.1 (CH), 60.7 (CH₃), 60.6 (CH₃), 58.6 (CH₂), 57.1 (CH₂), 42.5 (CH₃), 35.7 (C), 35.4 (C), 30.5 (3 CH₃), 30.3 (3 CH₃), 15.5 (CH₃). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃, CFCl₃) δ_F -127.45 – -127.54 (m, 1F), -131.02 – -131.26 (m, 1F), -133.18 – -133.39 (m, 1 F), -133.65 – -133.89 (m, 1F), -158.40 – -158.75 (m, 1F), -159.32 – -159.60 (tt, 1F, $J = 20.6, 4.8$ Hz). HRMS (ESI⁺) m/z : [M - Br]⁺ Calcd for C₄₉H₄₈F₆NO₂ 796.3584; Found 796.3597.

III.2 Synthesis of 5-methyl Meldrum's acid (61d)

5-methyl Meldrum's acid **61d** was synthesized according to the procedure reported by Shair *et al.*²⁰⁷ Spectral data are in agreement with the published ones.

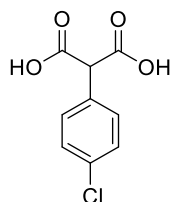
III.3 Synthesis of 5-(4-chloro)phenyl Meldrum's acid (61e)



i) HCl (cat.), MeOH, reflux, 14 h ii) NaH (2.5 equiv.), Dimethyl carbonate (2 equiv.), THF, 60°C, 3 h iii) NaOH (4 equiv.), DCM/MeOH (9:1), t.a., 2 h iv) H₂SO₄ (cat.), acetone (1.6 equiv.), Ac₂O (5.1 equiv.), t.a., 15 min

Methyl 2-(4-chlorophenyl)acetate **151** and dimethyl 2-(4-chlorophenyl)malonate **152** were prepared from commercial 2-(4-chlorophenyl)acetic acid following a reported procedure.²⁰⁸ Spectral data were in accordance with the published ones.

2-(4-chlorophenyl)malonic acid (153)



Compound **153** was prepared from malonate **152** according to a procedure developed by Theodorou *et al.*²⁰⁹: to a solution of 2-(4-chlorophenyl)malonate **152** (4.54 g, 18.7 mmol, 1 equiv.) in a mixture of DCM (100 mL) and MeOH (15 mL) was added dropwise a solution of NaOH (3.0 g, 74.8 mmol, 4 equiv.) in methanol (30 mL). After few seconds of stirring the reaction mixture became cloudy, indicating that sodium salt of the product started to precipitate. The reaction mixture was stirred until completion of the reaction monitored by TLC (around 2 h) and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was then diluted with water and the aqueous solution was extracted with Et₂O (3 x 40 mL) to remove any unreacted ester **152**. The aqueous phase was cooled to 0°C and acidified to pH~2-3 by addition of 1M aqueous HCl. The organic phase was then extracted with DCM (3 x 70 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give pure 2-(4-chlorophenyl)malonic acid **153** (3.61 g, 90%) as a white solid. *R*_f = 0.25 (Petroleum ether/EtOAc 1:1). mp = 145°C (decomp.). IR (neat) ν_{max} = 2985, 1698, 1399, 1277, 1091, 932, 819, 721 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ_{H} 13.06 (bs, 2H), 7.44-7.26 (m, 4H), 4.72 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz,

²⁰⁷ Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032-1033.

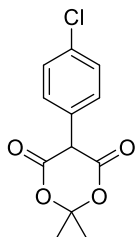
²⁰⁸ Matulenko, M. A.; Paight, E. S.; Frey, R. R.; Gomtsyan, A.; DiDomenico, S.; Jiang, M.; Lee, C.-H.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1586-1605.

²⁰⁹ Theodorou, V.; Skobridis, K.; Tzakos, A. G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230-8233.

DMSO) δ_C 169.6 (2 C), 133.3 (C), 132.5 (C), 131.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 56.8 (CH). Elemental analysis: Calcd for $C_9H_7ClO_4$ C 50.37, H 3.29; Found C 50.64, H 3.32.

*Product **153** tends to decarboxylate over the time when solubilized in DMSO. Low signals corresponding to the decarboxylated product are visible on the 1H NMR spectra. These signals are not visible when the NMR was monitored in $CDCl_3$ with some drops of DMSO (product **153** is not soluble in $CDCl_3$).

5-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**61e**)



Meldrum's acid **61e** was synthesized according the procedure^{150a} used for the synthesis of 5-Phenyl Meldrum's acid **61c**: to a stirred suspension of 2-(4-chlorophenyl)malonic acid **152** (3.61 g, 16.8 mmol, 1 equiv.) in Ac_2O (8.1 mL, 85.6 mmol, 5.1 equiv.) was added conc. H_2SO_4 (0.33 mL, 6.2 mmol, 37 mol%). After complete dissolution of the starting material, acetone (2.0 mL, 26.9 mmol, 1.6 equiv.) was added to the reaction mixture, causing precipitation of the product few minutes later. The reaction mixture was stirred for 15 min, cooled and filtered on a sintered glass filter. The precipitate was washed thoroughly with ice-cold water, and the resulting solid was dissolved in DCM. The solution was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude solid was purified by trituration in 20% EtOAc in *n*-pentane to give the title compound (1.19 g, 27 %) as a white solid. R_f = 0.15 (Petroleum ether/EtOAc 1:1). mp = 147-149°C. IR (neat) ν_{max} = 3001, 1786, 1746, 1340, 1219, 1007, 894, 817 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.74 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ_C 164.3 (2 C), 135.1 (C), 130.7 (2 CH), 129.4 (2 CH), 128.9 (C), 105.8 (C), 52.3 (CH), 28.6 (CH₃), 277.3 (CH₃). HRMS (ESI⁺) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{12}H_{11}ClO_4$ 255.0419; Found: 255.0420.

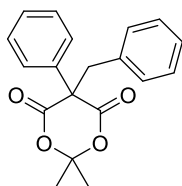
III.4 Synthesis of diaryliodonium salts 144

Iodonium salts **144a**,²¹⁰ **144b** and **144g**,²¹¹ **144c**²¹² and **144e**²¹³ were prepared according to procedures reported by Olofsson *et al.* Substrate **144d** was synthesized according to the procedure described by Zhu and MacMillan.²¹⁴ Compounds **144h** and **144f** were obtained according to the procedure described by Phipps and Gaunt.²¹⁵ Iodonium salt **144j** was prepared following the procedure reported by Kim *et al.*²¹⁶ All spectral data were in agreement with the published ones.

Iodonium salt **144i** was obtained according to the procedure reported by MacMillan *et al.*²¹⁷ The product was not isolated in pure form (presence of impurities not removable neither by diethyl ether washings nor by silica gel column chromatography) but was therefore engaged in the next step.

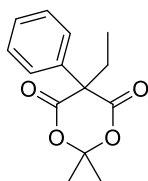
III.5 Synthesis of 5,5'-disubstituted Meldrum's acids 112c, 112d and 112g

5-benzyl-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112c)



Meldrum's acid **112c** was synthesized following a procedure described by Chen and Lue.²¹⁸ Spectral data were in agreement with the published ones.

5-ethyl-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112d)



To a solution of 5-phenyl Meldrum's acid **61c** (1.76 g, 8.0 mmol, 1 equiv.) in DMF (13 mL) was added K₂CO₃ (2.21 g, 16.0 mmol, 2 equiv.) and EtI (3.2 mL, 40.0 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was stirred for 18 h, then poured into a separating funnel containing Et₂O (50 mL) and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 x

²¹⁰ Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602-4607.

²¹¹ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610-2618.

²¹² Zhu, M.; Jalalian, N.; Olofsson, B. *Synlett* **2008**, 592-596.

²¹³ Bielawski, M.; Olofsson, B. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 308-314.

²¹⁴ Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815-10818.

²¹⁵ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593-1597.

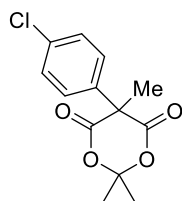
²¹⁶ Roh, K. R.; Kim, J. Y.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1903-1906.

²¹⁷ Bigot, A.; Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778-13781.

²¹⁸ Chen, B.-C.; Lue, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 185-188.

30 mL), water (3 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt 97:3) to give the title compound as a white solid (630 mg, 37%). R_f = 0.23 (Petroleum ether/AcOEt 97:3). mp = 91-92°C. IR (neat) $\nu_{\max}$ = 2976, 1770, 1732, 1280, 1206, 1065, 991, 909, 759, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.51-7.31 (m, 5H), 2.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.73 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 166.9 (2 C), 136.2 (C), 129.7 (2 CH), 128.8 (CH), 126.2 (2 CH), 105.4 (C), 61.3 (C), 35.5 (CH₂), 29.2 (CH₃), 28.0 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆O₄ 248.1043; Found: 248.1045.

5-(4-chlorophenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112g)



Meldrum's acid **112g** was obtained following the procedure described for the synthesis of Meldrum's acid **112a**, using Meldrum's acid **61e** (1.19 g, 4.7 mmol, 1 equiv.), MeI (1.5 mL, 23.5 mmol, 5 equiv.) and K₂CO₃ (1.30 g, 9.4 mmol, 2 equiv.) to give the title compound (614 mg, 49%) as a white solid. R_f = 0.38 (Petroleum ether/Et₂O). mp = 129-130°C. IR (neat) $\nu_{\max}$ = 3005, 1773, 1733, 1495, 1391, 1375, 1297, 1204, 1106, 1071, 975, 826, 746 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.41-7.35 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 167.4 (2 C), 135.7 (C), 135.2 (C), 130.0 (2 CH), 127.4 (2 CH), 105.8 (C), 54.9 (C), 29.4 (CH₃), 27.7 (CH₃), 26.7 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₃ClO₄ 268.0502; Found: 268.0515.

III.6 Synthesis of 5,5'-disubstituted Meldrum's acids 112e-f and 112h-o

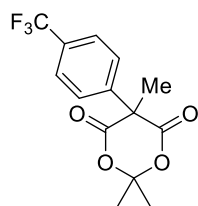
General procedure for the synthesis of Meldrum's acids 112e-f and 112h-o

Meldrum's acid **112e-f** and **112h-o** were prepared according to a modified procedure described in literature¹⁹²: 5-methyl Meldrum's acid **61d** (1 equiv.), potassium *tert*-butoxide (1 equiv.) and the corresponding diaryliodonium salt **144** (1.3 equiv.) were charged in a glass vial. The required volume²¹⁹ of *tert*-butanol (2-6 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 70°C under argon atmosphere during the indicated time. The reaction mixture was then cooled to r.t., diluted with DCM, transferred into a flask and concentrated under vacuo. The residue was taken in DCM, and the solution was transferred into a separating funnel, washed successively with water (1 x 10 mL), 5% aqueous NaHCO₃ (1 x 10 mL) and water (1 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was

²¹⁹ *tert*-butanol was added until the reaction mixture was able to be stirred at 70°C. For some iodonium salts, the reaction mixture turned homogeneous after few minutes of stirring at 70°C, whereas for others the reaction mixture remained heterogeneous until the reaction was stopped.

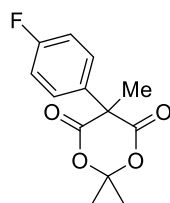
purified by silica gel flash column chromatography to give the corresponding 5-aryl-5-methyl Meldrum's acid **112**.

2,2,5-trimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxane-4,6-dione (**112e**)

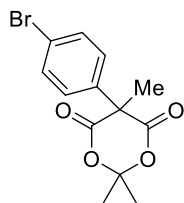


Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (316.3 mg, 2 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144a** (1.47 g, 2.6 mmol, 1 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (224.4 mg, 2 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 16 h. The title compound was obtained as a white solid (302.4 mg, 50%) after silica gel chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). *R_f* = 0.32 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 86-87°C. IR (neat) ν_{max} = 1772, 1732, 1331, 1306, 1160, 1112, 1074, 977, 834 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.68 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 1.91 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 161.17 (2 C), 141.1 (m, C), 131.2 (q, C, ²*J* = 33 Hz), 126.7 (q, 2 CH, ³*J* = 4 Hz), 126.5 (2 CH), 123.3 (q, CF₃, ¹*J* = 272 Hz), 105.8 (C), 55.1 (C), 29.3 (CH₃), 22.9 (CH₃), 26.8 (CH₃). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃, CFCl₃) δ_{F} -63.38 (s, 3F). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M - F]⁺ Calcd for C₁₄H₁₃F₂O₄ 283.0776; Found: 283.0780. Elemental analysis: Calcd for C₁₄H₁₃F₃O₄ C 55.63, H 4.34; Found C 55.61, H 4.12.

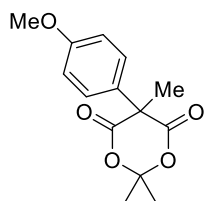
5-(4-fluorophenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**112f**)



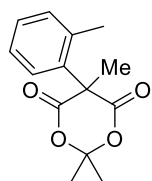
Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (110.9 mg, 0.70 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144f** (446.1 mg, 0.91 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (78.6 mg, 0.70 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 62 h. The title compound was obtained as an off-white solid (67.3 mg, 36%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). *R_f* = 0.23 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 124-126°C. IR (neat) ν_{max} = 3004, 1732, 1735, 1510, 1376, 1303, 1240, 1202, 1106, 1070, 976, 838, 546 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.42-7.34 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.6 (2 C), 162.8 (d, CF, ¹*J* = 250 Hz), 132.9 (d, C, ⁴*J* = 3 Hz), 127.9 (d, CH, ³*J* = 8 Hz), 116.8 (d, CH, ²*J* = 22 Hz), 105.7 (C), 54.8 (C), 29.5 (CH₃), 27.6 (CH₃), 26.7 (CH₃). ¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃, CFCl₃) δ_{F} -112.96 (tt, 1F, *J* = 8.2, 5.1 Hz). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₃FO₄ 252.0798; Found: 252.0792.

5-(4-bromophenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112h)

Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (97.8 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144e** (473.9 mg, 0.81 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (69.4 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (92.7 mg, 48%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). *R_f* = 0.23 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 120-121°C. IR (neat) ν_{max} = 2952, 1768, 1738, 1564, 1456, 1378, 1291, 1202, 1116, 1066, 977, 829, 761 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.57-7.49 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.3 (2 C), 136.3 (C), 133.0 (2 CH), 127.6 (2 CH), 123.3 (C), 105.7 (C), 54.9 (C), 29.4 (CH₃), 27.7 (CH₃), 26.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₃BrO₄ 311.9992; Found: 312.0001.

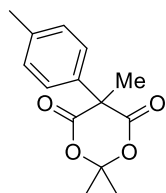
5-(4-methoxyphenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112i)

Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (158.0 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144c** (637.3 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (112.2 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (6 mL) for 60 h. The title compound was obtained as an off-white solid (151.0 mg, 57%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 85:15). *R_f* = 0.20 (Petroleum ether/Et₂O 85:15). mp = 111-112°C. IR (neat) ν_{max} = 2989, 1770, 1731, 1515, 1392, 1373, 1298, 1257, 1191, 1069, 1028, 976, 839, 553 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.35-7.24 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.8 (2 C), 159.9 (C), 128.9 (C), 127.2 (2 CH), 115.1 (2 CH), 105.6 (C), 55.5 (CH₃), 54.9 (C), 29.6 (CH₃), 27.3 (CH₃), 26.4 (CH₃). HRMS (EI⁺): *m/z* [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆O₅ 264.0992; Found: 264.1010.

2,2,5-trimethyl-5-(*o*-tolyl)-1,3-dioxane-4,6-dione (112j)

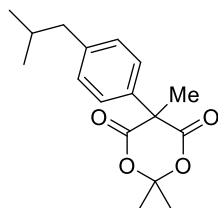
Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (316.3 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144g** (1.26 g, 2.6 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (224.4 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (4 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (175.4 mg, 35%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1 to 8:2). *R*_f = 0.10 (Petroleum ether/Et₂O 9:1), 0.23 (Petroleum ether/Et₂O 8:2). mp = 152-154°C. IR (neat) ν_{max} = 2999, 1772, 1733, 1457, 1380, 1304, 1278, 1215, 1159, 1095, 1050, 977, 864, 759, 733, 675, 466. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.49-7.44 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 168.4 (2 C), 136.3 (C), 135.4 (C), 132.3 (CH), 129.0 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 106.6 (C), 52.8 (C), 29.7 (CH₃), 28.5 (CH₃), 23.7 (CH₃), 20.6 (CH₃). HRMS (ESI⁺) *m/z*: [M + NH₄]⁺ Calcd for C₁₄H₂₀NO₄ 266.1387; Found: 266.1385.

2,2,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)-1,3-dioxane-4,6-dione (112k)



Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (316.3 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144b** (1.19 g, 2.6 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (224.4 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (247.4 mg, 50%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). *R*_f = 0.27 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 134-136°C. IR (neat) ν_{max} = 3000, 2936, 1772, 1731, 1514, 1391, 1373, 1304, 1243, 1205, 1105, 1071, 977, 874, 812, 723, 693, 670, 540, 476 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.31-7.25 (m, 2 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.6 (2 C), 138.9 (C), 134.2 (C), 130.5 (2 CH), 125.6 (2 CH), 105.6 (C), 55.3 (C), 29.5 (CH₃), 27.3 (CH₃), 26.4 (CH₃), 21.1 (CH₃). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆O₄ 248.1043; Found: 248.1040.

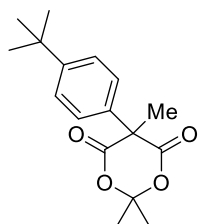
5-(4-isobutylphenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112l)



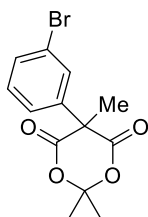
Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (3.3 mmol, 321.9 mg, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144i** (2.26 g, ~4.3 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (370.3 mg, 3.3 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (5 mL) and DMF (2 x 0.5 mL, added so that the reaction mixture can be correctly stirred). The title compound was obtained as a white solid (452.0 mg, 47%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). *R*_f = 0.24 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 85-86°C. IR (neat) ν_{max} = 3002,

2956, 1771, 1732, 1390, 1375, 1300, 1243, 1206, 1104, 1069, 975, 874, 797, 703, 558. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 2.46 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167.7 (2 C), 142.7 (C), 134.4 (C), 130.5 (2 CH), 125.6 (2 CH), 105.2 (C), 55.3 (C), 44.9 (CH_2), 30.2 (CH), 29.7 (CH_3), 27.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 22.4 (2 CH_3). HRMS (EI^+): m/z $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 290.1513; Found: 290.1524.

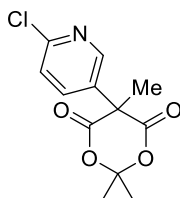
5-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112m)



Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (316.3 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium **144d** (1.41 g, 2.6 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (224.4 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (294.7 mg, 51%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). $R_f = 0.25$ (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2952, 2903, 1772, 1734, 1389, 1373, 1297, 1244, 1204, 1105, 1069, 977, 975, 836, 690, 574, 494$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 176.8 (2 C), 152.1 (C), 134.0 (C), 126.7 (2 CH), 125.5 (2 CH), 105.6 (C), 55.5 (C), 34.7 (C), 31.2 (3 CH_3), 29.6 (CH_3), 27.4 (CH_3), 26.3 (CH_3). HRMS (EI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 290.1513. Found: 290.1515.

5-(3-bromophenyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112n)

Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (1.38 mmol, 219.0 mg, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144h** (1.80 mmol, 1.0 g, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (154.9 mg, 1.38 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (2 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (90.2 mg, 15%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1) followed by additional washings of the product solubilized in DCM (10 mL) with a sat. aqueous solution of Na₂CO₃ (1 x 10 mL) and water (1 x 10 mL) to remove a co-eluting product which seems to be 3-bromophenol formed during the reaction. *R*_f = 0.18 (Petroleum ether/Et₂O). mp = 103-104°C. IR (neat) ν_{max} = 3005, 2952, 1778, 1737, 1389, 1376, 1298, 1244, 1201, 1069, 973, 887, 793, 697, 662, 493 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.62-7.58 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1 H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 1.88 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.1 (2 C), 139.2 (C), 132.2 (CH), 131.2 (CH), 129.0 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (C), 105.8 (C), 55.0 (C), 29.4 (CH₃), 27.7 (CH₃), 26.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₃BrO₄ 311.9992; Found: 311.9988.

5-(6-chloropyridin-3-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (112o)

Following the general procedure, 5-methyl Meldrum's acid (109.0 mg, 0.69 mmol, 1 equiv.), diaryliodonium salt **144j** (462.0 mg, 0.91 mmol, 1.3 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (77.4 mg, 0.69 mmol, 1 equiv.) were stirred in *tert*-butanol (3 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (81.1 mg, 44%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 75:25). *R*_f = 0.20 (Petroleum ether/Et₂O 75:25). mp = 140-143°C. IR (neat) ν_{max} = 2953, 1768, 1738, 1456, 1378, 1291, 1202, 1116, 1019, 1066, 977, 830, 762, 533 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 8.44 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2.7 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 1.92 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 167.0 (2 C), 152.2 (C), 147.5 (CH), 138.8 (CH), 132.2 (C), 125.1 (CH), 105.9 (C), 52.5 (C), 29.1 (CH₃), 28.5 (CH₃), 27.0 (CH₃). HRMS (EI⁺) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₂H₁₂ClNO₄ 269.0449; Found: 269.0448.

III.7 Synthesis of phenolic esters **119** from Meldrum's acids **112**

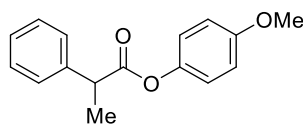
*General procedure for the synthesis of racemic esters **119***

In a glass vial were sequentially introduced Cs_2CO_3 (30 mol%), TBAB (5 mol%), phenol **43** (1 equiv.) and 5,5'-disubstituted Meldrum's acid **112** (0.1 mmol, 1 equiv.). CPME (0.5 mL) was added and the resulting heterogeneous mixture was stirred vigorously under argon atmosphere at r.t. for 24 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (5 mL) and filtered over a silica gel pad (eluent: DCM). The filtrate was concentrated under vacuum, and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography to give the desired racemic phenolic ester **119**.

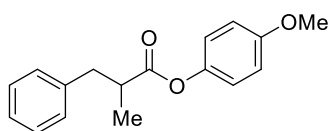
*General procedure for the synthesis of enantioenriched esters **119***

In a glass vial were sequentially introduced K_3PO_4 (30 mol%), CsCl (30 mol%), ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (5 mol%), phenol **43** and 5,5'-disubstituted Meldrum's acid **112** (0.15 or 0.2 mmol, 1 equiv.). CPME (0.2 M) was added, and the resulting heterogeneous mixture was stirred under argon atmosphere at 20°C for 8-48 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (5 mL) and filtered over a silica gel pad (eluent: DCM). The filtrate was concentrated under vacuum, and the crude product was purified by silica gel column chromatography to give the desired enantioenriched phenolic ester **119**.

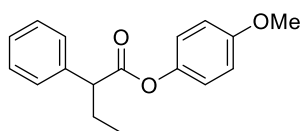
4-methoxyphenyl 2-phenylpropanoate (**119aa**)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112a** (46.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil (40.5 mg, 79%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). $R_f = 0.37$ (Petroleum ether/EtOAc 95:5). mp = 52-54°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2985, 2953, 2828, 1744, 1596, 1504, 1453, 1246, 1191, 1141, 1075, 1028, 1007, 935, 889, 818, 751, 702, 538, 525, 507 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.43-7.25 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 4H), 3.94 (q, 1H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.77 (s, 3H), 1.61 (d, 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 173.5 (C), 157.3 (C), 144.4 (C), 140.3 (C), 128.9 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.5 (CH), 122.3 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.7 (CH_3), 45.7 (CH), 18.7 (CH_3). HRMS (EI^+) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 256.1094; Found: 256.1090. HPLC analysis: 64% ee (column DAICEL Chiralpak IA 3 μm , heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 230 nm, $t_{\text{major}} = 11.4 \text{ min}$, $t_{\text{min}} = 13.5 \text{ min}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +67.8$ (c 0.50, CHCl_3).

4-methoxyphenyl 2-methyl-3-phenylpropanoate (119ba)²²⁰

Following the general procedure, Meldrum's acid **112b** (49.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil (2.7 mg, not pure, < 5%) which solidifies to a white solid upon standing after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). R_f = 0.23 (Petroleum ether/EtOAc 95:5). mp = 30-32°C. IR (neat) ν_{max} = 3033, 2988, 2936, 2839, 1752, 1503, 1455, 1355, 1278, 1242, 1192, 1138, 1087, 1059, 1031, 860, 821, 753, 703, 521 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.89-6.80 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, J = 13.0, 7.4 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 6.9), 2.98 (sext, 1H, J = 7.2 Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 13.0, 7.4 Hz, AB system $\Delta\nu/J$ = 6.9), 1.31 (d, 3H, J = 7.4 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 175.1 (C), 157.3 (C), 144.3 (C), 139.2 (C), 129.2 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.6 (CH), 122.4 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.7 (CH_3), 41.8 (CH), 40.0 (CH_2), 17.2 (CH_3). HRMS (ESI^+) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{17}H_{18}O_3$ 270.1250; Found: 270.1257. HPLC analysis: 2% *ee* (column DAICEL Chiralpak AS-H 5 μ m, heptane/*i*-PrOH 96:4, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 215 nm, t_{min} = 8.5 min, t_{major} = 9.9 min).

4-methoxyphenyl 2-phenylbutanoate (119ca)

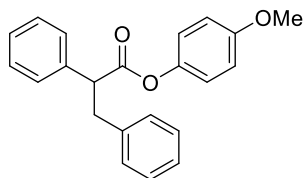
Following the general procedure, Meldrum's acid **112c** (49.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil (16.3 mg, 30%)²²¹ after silica gel flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 95:5). R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 95:5). IR (neat) ν_{max} = 2966, 2935, 1749, 1598, 1505, 1455, 1442, 1298, 1248, 1191, 1132, 1101, 1031, 947, 907, 840, 797, 744, 698, 509 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43-7.25 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 2.30-2.13 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 173.0 (C), 157.3 (C), 144.4 (C), 138.8 (C), 128.8 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.5 (CH), 122.3 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.7 (CH_3), 53.6 (CH), 26.9 (CH_2), 12.3 (CH_3). HRMS (ESI^+) m/z : $[M + NH_4]^+$ Calcd for $C_{17}H_{22}NO_3$ 288.1600; Found: 288.1594. HPLC analysis: 58% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2,

²²⁰ Analytical data given for the racemate.

²²¹ Ester **119ca** was isolated with Meldrum's acid **112c** in proportions 9:1. Mass and yield given in the text are the corrected value after NMR analysis of the isolated product.

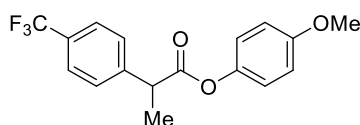
flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, $t_{\text{major}} = 12.2$ min, $t_{\text{min}} = 13.6$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48.2$ (c 0.50, CHCl_3).

4-methoxyphenyl 2,3-diphenylpropanoate (119da)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112d** (62.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (16.9 mg, 25%) after silica gel flash column chromatography (EP/EtOAc 95:5) and C18-HP 15 μm F0004 Flash Column chromatography on an Interchim Puriflash apparatus (gradient ACN/ H_2O 20:80 to 100:0). $R_f = 0.29$ (EP/EtOAc 95:5). mp = 79-82°C. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2988, 2936, 2839, 1752, 1593, 1503, 1455, 1355, 1278, 1242, 1192, 1138, 1087, 1031, 860, 821, 753, 703, 521$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.46-7.18 (m, 10H), 6.84-6.70 (m, 4H), 4.08 (dd, 1H, $J = 9.4, 6.3$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, $J = 13.7, 9.4$ Hz, AB system $\Delta\nu/J = 8.1$), 3.12 (dd, 1H, $J = 13.7, 9.4$ Hz, AB system $\Delta\nu/J = 8.1$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.4 (C), 157.3 (C), 144.2 (C), 138.9 (C), 138.4 (C), 129.2 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 122.2 (2 CH), 114.4 (2 CH), 55.7 (CH_3), 53.8 (CH), 40.1 (CH_2). HRMS (ESI^+) m/z : $[(\text{M} + \text{NH}_4)]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 350.1751; Found: 350.1759. HPLC analysis: 44% ee (column DAICEL Chiralpak IA 3 μm , heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 215 nm, $t_{\text{major}} = 22.7$ min, $t_{\text{min}} = 23.9$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.8$ (c 0.50, CHCl_3).

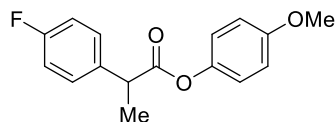
4-methoxyphenyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (112ea)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112e** (60.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 8 h. The title compound was obtained as a colourless oil (54.2 mg, 84%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). $R_f = 0.27$ (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 2936, 2845, 1752, 1619, 1504, 1323, 1249, 1190, 1162, 1114, 1067, 1034, 1018, 891, 842, 822, 761, 603, 518$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.64 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.95-6.81 (m, 4H), 4.01 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (s, 3H), 1.63 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.8 (C), 157.5 (C), 144.2 (m, 2 C), 129.8 (q, C, $^2J = 32$ Hz), 128.1 (2 CH), 125.9 (q, 2 CH, $J = 4$ Hz), 124.2 (q, CF_3 , $^1J = 270$ Hz), 122.1 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.6 (CH_3), 45.6 (CH), 18.6 (CH_3). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3 , CFCl_3) δ_{F} -61.03 (s,

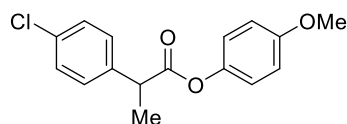
3F). HRMS (ESI⁻) m/z : $[M - H]^-$ Calcd for $C_{17}H_{14}F_3O_3$ 323.0901; Found: 323.0898. HPLC analysis: 53% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 9.7 min, t_{major} = 10.3 min). $[\alpha]_D^{20}$ +40.0 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

4-methoxyphenyl 2-(4-fluorophenyl)propanoate (112fa)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112f** (50.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (54.5 mg, 99%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). R_f = 0.27 (Petroleum ether/EtOAc 95:5). mp = 37-38°C. IR (neat) ν_{max} = 2980, 2938, 1750, 1602, 1504, 1457, 1298, 1222, 1191, 1132, 1102, 1070, 1033, 890, 837, 819, 788, 761, 724, 535, 520 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.42-7.31 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 4H), 3.93 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 1.60 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 173.4 (C), 162.2 (d, C-F, 1J = 246 Hz), 157.4 (C), 144.3 (C), 135.9 (d, C, 4J = 3 Hz), 129.3 (d, 2 CH, 3J = 8 Hz), 122.2 (2 CH), 115.8 (d, 2 CH, 2J = 21 Hz), 114.5 (2 CH), 55.7 (CH₃), 44.9 (CH), 18.8 (CH₃). $^{19}F\{^1H\}$ NMR (282 MHz, $CDCl_3$, $CFCl_3$) δ_F -115.85 (tt, 1F, J = 8.6, 5.3 Hz). HRMS (EI⁺): m/z $[M]^+$ Calcd for $C_{14}H_{15}FO_3$ 274.1000; Found: 274.1006. HPLC analysis: 67% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{major} = 13.0 min, t_{min} = 14.2 min). $[\alpha]_D^{20}$ +51.6 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

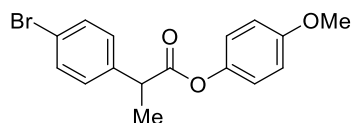
4-methoxyphenyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (119ga)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (53.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (53.2 mg, 91%) after silica gel flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). R_f = 0.27 (Petroleum ether/EtOAc 95:5). mp = 57-60°C. IR (neat) ν_{max} = 2982, 2936, 1750, 1597, 1504, 1492, 1456, 1248, 1191, 1134, 1092, 1071, 1033, 1014, 890, 834, 820, 769, 521 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34 (s, 4H), 6.93-6.81 (m, 4H), 3.92 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 173.1 (C), 157.4 (C), 144.3 (C), 138.7 (C), 133.3 (C), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 122.1 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.6 (C), 45.1 (CH), 18.6 (C). HRMS (ESI⁻) m/z : $[M - H]^-$ Calcd for $C_{16}H_{15}ClO_3$ 289.0637; Found: 289.0627. HPLC analysis: 66% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH

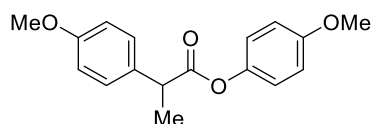
98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, $t_{\min} = 10.6$ min, $t_{\text{major}} = 13.0$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +61.6$ (c 0.50, CHCl₃).

4-methoxyphenyl 2-(4-bromophenyl)propanoate (**119ha**)

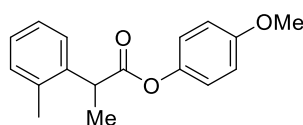


Following the general procedure, Meldrum's acid **112h** (62.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K₃PO₄ (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (59.2 mg, 88%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). $R_f = 0.26$ (Petroleum ether/EtOAc 95:5). mp = 52–54°C. IR (neat) $\nu_{\max} = 2980, 2936, 1751, 1596, 1505, 1489, 1463, 1298, 1248, 1192, 1162, 1136, 1074, 1010, 891, 820, 769, 520$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.54–7.46 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 2H), 6.94–6.81 (m, 4H), 3.83 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.70 (s, 3H), 1.51 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 173.1 (C), 157.4 (C), 144.3 (C), 139.2 (C), 132.0 (2 CH), 129.4 (2 CH), 122.2 (2 CH), 123.4 (C), 114.5 (2 CH), 55.7 (CH₃), 45.2 (CH), 18.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : $[M]^+$ Calcd for C₁₆H₁₅BrO₃ 334.0199; Found: 334.0201. HPLC analysis: 65% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 95:5, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, $t_{\min} = 8.8$ min, $t_{\text{major}} = 10.6$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.0$ (c 0.50, CHCl₃).

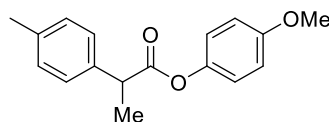
4-methoxyphenyl 2-(4-methoxyphenyl)propanoate (**119ia**)



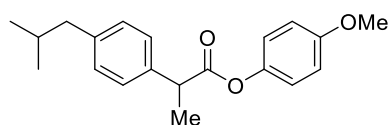
Following the general procedure, Meldrum's acid **112i** (52.9 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K₃PO₄ (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a pale yellow oil (39.2 mg, 68%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9:1). $R_f = 0.24$ (Petroleum ether/EtOAc 9:1). IR (neat) $\nu_{\max} = 2936, 2837, 1749, 1611, 1504, 1463, 1442, 1301, 1245, 1192, 1178, 1133, 1072, 1031, 889, 834, 820, 784, 759, 540, 520$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.35–7.28 (m, 2H), 7.95–7.86 (m, 2H), 6.94–6.80 (m, 6H), 3.89 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.58 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} 173.8 (C), 158.9 (C), 157.3 (C), 144.5 (C), 132.3 (C), 128.7 (2 CH), 122.3 (2 CH), 114.4 (2 CH), 114.3 (2 CH), 55.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 44.8 (CH), 18.7 (CH₃). HRMS (ESI⁺) m/z : $[M + \text{NH}_4]^+$ calcd for C₁₇H₂₂NO₄ 304.1543; Found: 304.1557. HPLC analysis: 65% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 95:5, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 225 nm, $t_{\min} = 11.6$ min, $t_{\text{major}} = 12.6$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +65.5$ (c 0.20, CHCl₃).

4-methoxyphenyl 2-(*o*-tolyl)propanoate (119ja)

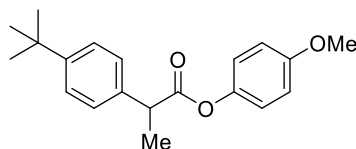
Following the general procedure, Meldrum's acid **112j** (49.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil (18.6 mg, 34%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5). R_f = 0.26 (Petroleum ether/EtOAc 95:5). IR (neat) ν_{max} = 2978, 2936, 2837, 1751, 1597, 1504, 1463, 1248, 1191, 1146, 1109, 1074, 1032, 890, 823, 750, 727, 541, 519, 452 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.94-6.80 (m, 4H), 4.18 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ_C 173.9 (C), 157.2 (C), 144.4 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 130.8 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 122.2 (2 CH), 114.4 (2 CH), 55.6 (CH_3), 41.6 (CH), 19.8 (CH_3), 18.0 (CH_3). HRMS (EI^+) m/z : $[M]^+$ calcd for $C_{17}H_{16}O_3$ 270.1250; Found: 270.1262. HPLC analysis: 25% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{major} = 7.7 min, t_{min} = 10.0 min). $[\alpha]_D^{20}$ +29.4 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

4-methoxyphenyl 2-(*p*-tolyl)propanoate (119ka)

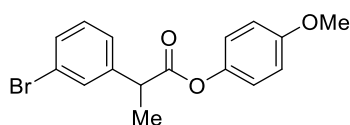
Following the general procedure, Meldrum's acid **112l** (49.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (31.8 mg, 59%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 10:1). R_f = 0.33 (Petroleum ether/Et₂O 10:1). mp = 77-80°C. IR (neat) ν_{max} = 2982, 2931, 1750, 1594, 1506, 1454, 1343, 1250, 1193, 1150, 1075, 1025, 891, 814, 784, 762, 532, 487 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.94-6.79 (m, 4H), 3.91 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (d, 3H, J = 7.1 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$) δ_C 173.7 (C), 157.2 (C), 144.4 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 129.6 (2 CH), 127.5 (2 CH), 122.2 (2 CH), 114.4 (2 CH), 55.6 (CH_3), 45.3 (CH), 21.2 (CH_3), 18.7 (CH_3). HRMS (EI^+): $[M]^+$ Calcd for $C_{17}H_{16}O_3$ 270.1250; Found: 270.1262. HPLC analysis: 66% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 215 nm, t_{major} = 14.3 min, t_{min} = 15.0 min). $[\alpha]_D^{20}$ +66.0 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

4-methoxyphenyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (119la)

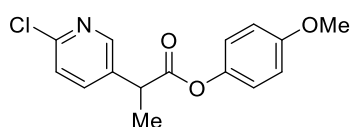
Following the general procedure, Meldrum's acid **112l** (58.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil (40.1 mg, 64%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). R_f = 0.38 (Petroleum ether/ Et₂O 9:1). IR (neat) ν_{max} = 2955, 2869, 2838, 1752, 1504, 1464, 1249, 1193, 1162, 1135, 1071, 1036, 890, 842, 766, 546, 520 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.33-7.26 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 4H), 3.91 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.47 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.86 (m, 1H), 1.59 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 0.91 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 173.7 (C), 157.3 (C), 144.5 (C), 140.9 (C), 137.5 (C), 129.6 (2 CH), 127.3 (2 CH), 114.4 (2 CH), 55.7 (CH₃), 45.3 (CH), 45.2 (CH₂), 30.3 (CH), 22.5 (2 CH₃), 18.7 (CH₃). HRMS (AP⁺) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₅O₃ 313.1798; Found 317.1789. HPLC analysis: 59% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 95:5, flow rate 0.5 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 16.9 min, t_{major} = 17.9 min). $[\alpha]_D^{20}$ +60.0 (c 0.10, CHCl₃).

4-methoxyphenyl 2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)propanoate (112ma)

Following the general procedure, Meldrum's acid **112m** (58.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (40.1 mg, 64%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). R_f = 0.33 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp = 58-60°C. IR (neat) ν_{max} = 2960, 2906, 2871, 2835, 1748, 1596, 1504, 1456, 1250, 1191, 1138, 1070, 1029, 891, 832, 777, 744, 574, 554, 520 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.42-7.28 (m, 4H), 6.96-6.80 (m, 4H), 3.92 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 1.59 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.33 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 173.7 (C), 157.2 (C), 150.2 (C), 144.5 (C), 137.1 (C), 127.2 (2 CH), 125.8 (2 CH), 122.3 (2 CH), 114.4 (2 CH), 55.67 (CH₃), 45.2 (CH), 31.5 (3 CH₃), 18.8 (CH₃). HRMS (AP⁺) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₅O₃ 313.1798; Found 317.1807. HPLC analysis: 57% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 8.2 min, t_{major} = 9.7 min). $[\alpha]_D^{20}$ +48.4 (c 0.50, CHCl₃).

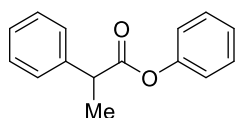
4-methoxyphenyl 2-(3-bromophenyl)propanoate (119na)

Following the general procedure, Meldrum's acid **112n** (62.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (24.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 8 h. The title compound was obtained as a yellowish oil (55.4 mg, 83%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). R_f = 0.31 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). IR (neat) ν_{max} = 2980, 2936, 2836, 1750, 1594, 1569, 1503, 1464, 1298, 1190, 1135, 1102, 1073, 1033, 892, 821, 765, 692, 519, 438 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 4H), 3.91 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.78 (s, 1H), 1.60 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 172.9 (C), 157.4 (C), 144.2 (C), 142.4 (C), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (C), 122.2 (2 CH), 114.5 (CH), 55.7 (CH₃), 45.3 (CH), 18.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₅O₃ 334.0199; Found: 334.0210. HPLC analysis: 58% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{major} = 8.1 min, t_{min} = 9.7 min). $[\alpha]_D^{20}$ +44.8 (c 0.50, CHCl₃).

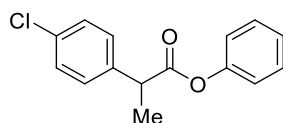
4-methoxyphenyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)propanoate (119oa)

Following the general procedure, Meldrum's acid **112o** (40.5 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 4-methoxyphenol (0.135 mmol, 0.135 mmol, 0.9 equiv.),²²² K_3PO_4 (9.5 mg, 45 μ mol, 30 mol%), CsCl (7.6 mg, 45 μ mol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (7.3 mg, 7.5 μ mol, 5 mol%) were stirred in CPME (0.75 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (40.3 mg, 92%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8:2). R_f = 0.45 (Petroleum ether/EtOAc 8:2). mp = 47-48°C. IR (neat) ν_{max} = 2953, 1768, 1738, 1582, 1564, 1456, 1395, 1378, 1291, 1202, 1116, 1066, 977, 830, 762, 533 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 8.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.95-6.81 (m, 4H), 3.96 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 1.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 172.4 (C), 157.5 (C), 190.7 (C), 149.2 (CH), 144.0 (C), 138.0 (CH), 134.7 (C), 128.5 (CH), 122.06 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.7 (CH₃), 42.6 (CH), 18.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₄ClNO₃ 291.0657; Found: 291.0656. HPLC analysis: 6% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 70:30, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 225 nm, t_{min} = 10.1 min, t_{major} = 14.1 min). $[\alpha]_D^{20}$ +5.0 (c 0.20, CHCl₃).

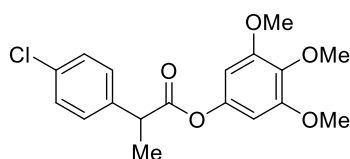
²²² A substoichiometric amount of 4-methoxyphenol was used in order to avoid co-elution with ester **119oa** during the purification process.

phenyl 2-phenylpropanoate (119ab)

Following the general procedure, Meldrum's acid **112a** (46.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), phenol (18.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as colourless crystals (23.4 mg, 52%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). R_f = 0.29 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). mp < 30°C. IR (neat) ν_{max} = 3031, 2980, 2935, 1752, 1592, 1492, 1454, 1327, 1193, 1161, 1136, 1072, 917, 774, 748, 729, 689, 540, 496 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.45-7.27 (m, 7H), 7.23-7.16 (m, 1H), 3.97 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 1.62 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 173.2 (C), 150.9 (C), 140.2 (C), 129.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 121.5 (2 CH). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₄O₂ 226.0988; Found: 226.0985. HPLC analysis: 68% ee (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/*i*-PrOH 99:1, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 215 nm, t_{major} = 6.8 min, t_{min} = 8.1 min). $[\alpha]_D^{20}$ +58.8 (c 0.58, CHCl₃).

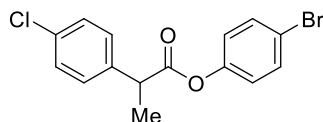
phenyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (119gb)

Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (53.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), phenol (18.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h, the title compound was obtained as a colourless oil (37.5 mg, 72%) after silica gel chromatography (Petroleum ether/Et₂O 9:1). R_f = 0.49 (Petroleum ether/Et₂O 9:1). IR (neat) ν_{max} = 2982, 2936, 1752, 1593, 1492, 1456, 1331, 1193, 1135, 1092, 1070, 1015, 918, 830, 766, 744, 691, 528, 499 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.31-7.21 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 3.94 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 1.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C 172.8 (C), 190.8 (C), 138.6 (C), 133.4 (C), 129.5 (2 CH), 129.1 (4 CH), 126.0 (CH), 122.4 (2 CH), 45.2 (CH), 18.6 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₃ClO₂ 260.0599; Found 260.0614. HPLC analysis: 70% ee (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 95:5, flow rate 0.5 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 10.1 min, t_{major} = 10.6 min). $[\alpha]_D^{20}$ +54.5 (c 0.49, CHCl₃).

3,4,5-trimethoxyphenyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (119gc)

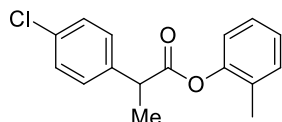
Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (53.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 3,4,5-trimethoxyphenol (36.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (55.5 mg, 79%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8:2). R_f = 0.36 (Petroleum ether/EtOAc 8:2). mp = 64-67°C. IR (neat) ν_{max} = 2977, 2939, 1752, 1605, 1493, 1462, 1417, 1336, 1221, 1123, 1092, 1070, 1004, 971, 894, 823, 781, 610, 524 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40-7.30 (m, 4H), 6.22 (s, 2H), 3.92 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.80 (s, 9H), 1.60 (d, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 172.8 (C), 153.5 (2 C), 146.8 (C), 138.4 (C), 135.9 (C), 133.4 (C), 129.1 (4 C), 98.8 (2 CH), 61.0 (CH₃), 56.2 (2 CH₃), 45.1 (CH), 18.7 (CH₃). HRMS (AP⁺): Calcd for $C_{18}H_{20}ClO_5$ $[M + H]^+$ 351.0994; Found: 351.0989. HPLC analysis: 38% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 95:5, flow rate 0.5 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 14.4 min, t_{major} = 16.4 min). $[\alpha]_D^{20}$ +28.0 (*c* 0.20, $CHCl_3$).

4-bromophenyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (**119gd**)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (40.3 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 4-bromophenol (26.0 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (9.5 mg, 45 μ mol, 30 mol%), CsCl (7.6 mg, 45 μ mol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (7.3 mg, 7.5 μ mol, 5 mol%) were stirred in CPME (0.75 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a white solid (24.6 mg, 48%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/Et₂O 95:5). R_f = 0.39 (Petroleum ether/Et₂O 95:5). mp = 40-42°C. IR (neat) ν_{max} = 2981, 2935, 1755, 1482, 1330, 1196, 1163, 1132, 1092, 1064, 1011, 893, 831, 803, 761, 530, 501 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.50-7.41 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.92-6.83 (m, 2H), 3.93 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 1.59 (d, 1H, J = 7.1 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C 172.5 (C), 149.8 (C), 138.3 (C), 133.5 (C), 132.6 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 123.3 (2 CH), 119.1 (C), 45.1 (CH), 18.5 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{15}H_{12}BrClO_2$ 337.9704; Found: 337.9702. HPLC analysis: 55% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA 3 μ m, heptane/EtOH 98:2, flow rate 1 mL/min, 20°C, UV 220 nm, t_{min} = 6.7 min, t_{major} = 7.4 min). $[\alpha]_D^{20}$ +50.6 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

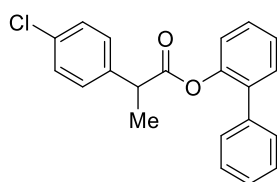
o-tolyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (**119ge**)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (53.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), *o*-cresol (21.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (12.7 mg, 0.06 mmol, 30 mol%), CsCl (10.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br⁻ (8.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were stirred in CPME (1 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a colourless oil

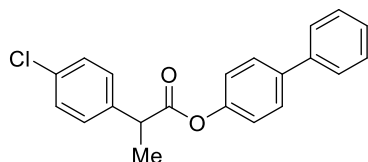
(43.3 mg, 79%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 96:4). $R_f = 0.35$ (Petroleum ether/EtOAc 96:4). IR (neat) $\nu_{\max} = 2981, 2935, 1750, 1490, 1457, 1330, 1220, 1172, 1135, 1110, 1091, 1070, 1043, 1014, 940, 894, 833, 778, 746, 712, 527, 448 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.41-7.31 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 1H), 3.98 (q, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.95 (s, 3H), 1.63 (d, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 174.2 (C), 149.3 (C), 138.6 (C), 133.4 (C), 131.3 (CH), 130.2 (C), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 127.7 (CH), 45.1 (CH), 18.4 (CH_3), 16.0 (CH_3). HRMS (EI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ 274.0755; Found: 274.0758. HPLC analysis: 52% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA $3\mu\text{m}$, heptane/EtOH 99:1, flow rate 1 mL/min, 20°C , UV 220 nm, $t_{\min} = 6.2 \text{ min}$, $t_{\text{major}} = 7.5 \text{ min}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40.6$ (c 0.50, CHCl_3).

[1,1'-biphenyl]-2-yl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (119gf)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (40.3 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 2-phenylphenol (25.5 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (9.5 mg, 45 μmol , 30 mol%), CsCl (7.6 mg, 45 μmol , 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (7.3 mg, 7.5 μmol , 5 mol%) were stirred in CPME (0.75 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a pale yellow solid (22.8 mg, 45%) after silica gel column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). $R_f = 0.44$ (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). mp = $91\text{--}93^\circ\text{C}$. IR (neat) $\nu_{\max} = 2972, 2932, 1751, 1477, 1334, 1188, 1136, 1088, 1073, 1012, 842, 774, 740, 721, 528 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39-7.17 (m, 10H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.74 (q, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.39 (d, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.5 (C), 147.9 (C), 138.2 (C), 137.3 (C), 135.2 (C), 133.2 (C), 131.1 (CH), 129.02 (2 CH), 128.99 (2 CH), 128.91 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 122.6 (CH), 45.0 (CH), 18.4 (CH_3). HRMS (EI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 336.0912; Found: 336.0905. HPLC analysis: 60% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA $3\mu\text{m}$, heptane/EtOH 95:5, flow rate 1 mL/min, 20°C , UV 220 nm, $t_{\min} = 8.0 \text{ min}$, $t_{\text{major}} = 9.0 \text{ min}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.4$ (c 0.50, CHCl_3).

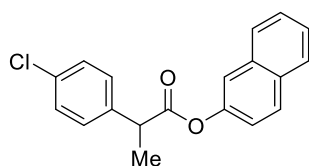
[1,1'-biphenyl]-4-yl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (119gg)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (40.3 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 4-phenylphenol (25.5 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (9.5 mg, 45 μmol , 30 mol%), CsCl (7.6 mg, 45 μmol , 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1**, Br^- (7.3 mg, 7.5 μmol , 5 mol%) were stirred in CPME (0.75 mL) for 48 h. The title compound was obtained as a pale yellow solid (25.2 mg, 50%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). $R_f = 0.37$ (Petroleum ether/ Et_2O 9:1). mp = $76\text{--}78^\circ\text{C}$. IR (neat) $\nu_{\max} = 2980, 2933, 1758, 1518,$

1486, 1461, 1335, 1191, 1168, 1144, 1075, 1016, 1005, 896, 846, 821, 771, 753, 690, 534, 487 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.59-7.50 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 7H), 7.10-7.02 (m, 2H), 3.97 (q, 1H, $J = 7.4$ Hz), 1.62 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.8 (C), 150.2 (C), 140.4 (C), 139.2 (C), 138.6 (C), 133.4 (C), 129.12 (2 CH), 129.10 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.5 (CH), 127.2 (2 CH), 121.7 (2 CH), 45.2 (CH), 18.6 (CH_3). HRMS (EI^+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 336.0912; Found: 336.0909. HPLC analysis: 35% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA $3\mu\text{m}$, heptane/EtOH 95:5, flow rate 1 mL/min, 20°C , UV 220 nm, $t_{\text{major}} = 5.1$ min, $t_{\text{min}} = 5.4$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60.0$ (c 0.50, CHCl_3).

naphthalen-2-yl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (**119gh**)



Following the general procedure, Meldrum's acid **112g** (40.3 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 2-naphthol (21.6 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), K_3PO_4 (9.5 mg, 45 μmol , 30 mol%), CsCl (7.6 mg, 45 μmol , 30 mol%) and ammonium salt **LY⁺1, Br⁻** (7.3 mg, 7.5 μmol , 5 mol%) were stirred in CPME (0.75 mL) for 48 h. The title compound was obtained as an off-white solid (25.9 mg, 56%) after silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/ Et_2O 95:5). $R_f = 0.29$ (Petroleum ether/ Et_2O 95:5). mp = $50\text{--}52^\circ\text{C}$. IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3059, 2979, 2932, 1750, 1600, 1511, 1492, 1330, 1242, 1208, 1133, 1092, 1068, 1014, 960, 895, 810, 745, 526, 475$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.87-7.73 (m, 3H), 7.52-7.33 (m, 7H), 7.11 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 4.00 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.64 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 172.9 (C), 148.4 (C), 138.6 (C), 133.8 (C), 133.4 (C), 131.6 (C), 129.5 (CH), 129.1 (4 CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 120.9 (CH), 118.4 (CH), 45.2 (CH), CH_3 (18.6). HRMS (EI^+) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ 310.0755; Found: 310.0763. HPLC analysis: 59% *ee* (column DAICEL Chiralpak IA $3\mu\text{m}$, heptane/EtOH 95:5, flow rate 1 mL/min, 20°C , UV 220 nm, $t_{\text{min}} = 6.8$ min, $t_{\text{major}} = 7.9$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +65.0$ (c 0.50, CHCl_3).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ Anastas, P. T.; Klirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694.
- ² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.
- ³ (a) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660. (b) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189. (c) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2406-2447.
- ⁴ Markwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349.
- ⁵ (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244. (b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
- ⁶ Pour des revues, voir : (a) Oliveira, M. T.; Luparia, M.; Audisio, D.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13149-13152. (b) Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 13512-13570.
- ⁷ (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724. (b) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.
- ⁸ Pour une revue, voir : Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248-264.
- ⁹ Pour une revue, voir : Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.
- ¹⁰ Pour une revue, voir : Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653.
- ¹¹ Pour une revue, voir : Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312-4348.
- ¹² Pour une revue, voir : Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.
- ¹³ Pour des exemples, voir : (a) Berkessel, A.; Das, S.; Pekel, D.; Neudörfl, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11660-11664. (b) Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Mück-Lichtenfeld, C.; Garcia Mancheño, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13999-14002. (c) Fischer, T.; Duong, Q. N.; Garcia Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5983-5987.
- ¹⁴ Pour des revues, voir : (a) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145-6158. (b) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 645-667. (c) Roca-López, D.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Jørgensen, K. A.; Vicario, J. L.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 884-889. Pour une étude mécanistique, voir : Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253-281.
- ¹⁵ Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1696-1707.
- ¹⁶ (a) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 345, 841-846. (b) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 3184-3188.
- ¹⁷ (a) Tite, T.; Sabah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 59, 11569-11571. (b) Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218-10221.
- ¹⁸ Bjerrum, N. *Sven. Kem. Tidskr.* **1926**, 38, 2-18.
- ¹⁹ Lacour, J.; Moraleda, D. *Chem. Commun.* **2009**, 7073-7089.
- ²⁰ Colonna, S.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 238-239.
- ²¹ Anod, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507-1510.
- ²² Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137-3138.
- ²³ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1273-1276.
- ²⁴ Aiden-Danforth, E.; Scerba, M. T.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4951-4953.
- ²⁵ Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 526-533.
- ²⁶ Horikawa, M.; Buch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843-3846.
- ²⁷ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054-2055.
- ²⁸ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9022-9023.
- ²⁹ Ooi, T.; Doda, K.; Takada, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 145-148.
- ³⁰ Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7606-7608.
- ³¹ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414-12415.

- ³² Pour des revues sur l'utilisation de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux, voir : (a) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemCatChem*. **2016**, *8*, 74-75. (b) Legros, F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 429-440.
- ³³ Tozawa, T.; Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 123-124.
- ³⁴ Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 916-917.
- ³⁵ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1398-1399.
- ³⁶ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 8-9.
- ³⁷ Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666-667.
- ³⁸ Bernardi, L.; Indrigo, E.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428-1430.
- ³⁹ Zaho, H.; Quin, B.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6822-6826.
- ⁴⁰ Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685-9694.
- ⁴¹ Reich, H. J. Bordwell pK_a Table (Acidity in DMSO) [en ligne]. Disponible sur < <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>> (consulté le 05.06.2017).
- ⁴² Lygo, B.; Beynon, C.; Lumley, C.; McLeod, M. C.; Wade, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363-3369.
- ⁴³ Johnston, H. J.; McWhinnie, F. S.; Landi, F.; Hulme, A. N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4778-4781.
- ⁴⁴ Shirakawa, S.; Makino, H.; Yoshidome, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7128-7132.
- ⁴⁵ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878-10879.
- ⁴⁶ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Sanada, C.; Ooi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1189-1190.
- ⁴⁷ (a) Uragushi, D.; Oyaizu, K.; Nogushi, H.; Ooi, T. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 334-337. (b) Uragushi, D.; Oyaizu, K.; Ooi, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8306-8309. (c) Oyaizu, K.; Uragushi, T.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4437-4439.
- ⁴⁸ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 300-302.
- ⁴⁹ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Miyake, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5567-5569.
- ⁵⁰ Uragushi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6972-6975.
- ⁵¹ Zhang, W.-Q.; Cheng, L.-F.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4085-4088.
- ⁵² Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693-7696.
- ⁵³ Zhou, X.; Wu, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12297-12302.
- ⁵⁴ Pour des revues sur l'utilisation de sels de phosphoniums quaternaires en organocatalyse, voir : (a) Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469-1481. (b) Enders, D.; Nguyen, T. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5327-5331. (c) Liu, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S. *Green Chem.* **2016**, *18*, 331-341.
- ⁵⁵ Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Synlett* **2009**, 1651-1654.
- ⁵⁶ Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298.
- ⁵⁷ Hu, X.; Wang, J.; Li, W.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4378-4380.
- ⁵⁸ (a) Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S. Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448-2450. (b) Patel, S. G.; Wiskur, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1164-1166.
- ⁵⁹ Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 598-601.
- ⁶⁰ Davidson, D.; Bernhard, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426-3428.
- ⁶¹ Dumas, A. M.; Fillion, E. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 440-454.
- ⁶² Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789-811.
- ⁶³ (a) Kawamoto, K.; Zhong, M.; Wang, R.; Olsen, B. D.; Johnson, J. A. *Macromolecules* **2015**, *48*, 8980-8988. (b) Cheawchan, S.; Uchida, S.; Sogawa, H.; Koyama, Y.; Takata, T. *Langmuir* **2016**, *32*, 309-315.
- ⁶⁴ Pour une revue sur l'utilisation de l'acide de Meldrum et de ses dérivés en organocatalyse, voir : Pair, E.; Cadart, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1882-1890.

- ⁶⁵ Buyn, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3974-3979.
- ⁶⁶ Chopra, D.; Zhurov, V. V.; Zhurova, E. A.; Pinkerton, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2389-2395.
- ⁶⁷ (a) Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 10383-10389. (b) Mahoney, S. J.; Lou, T.; Bondarenko, G.; Fillion, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3474-3477.
- ⁶⁸ Kaumanns, O.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2738-2745.
- ⁶⁹ (a) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 121-125. (b) Kataja, A. O.; Koskinen, A. M. P. *Arkivoc* **2010**, 205-223. (c) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058-9061.
- ⁷⁰ Izquierdo, J.; Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericàs, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4204-4209.
- ⁷¹ Luo, S.; Fu, N.; Guo, Y.; Zhang, L. *Synthesis* **2015**, *47*, 2207-2216.
- ⁷² Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2275-2278.
- ⁷³ Scheuer, P. J.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4933-4938.
- ⁷⁴ Shul'ts, E. E.; Andreev, G. N.; Shakirov, M. M.; Bagryanskaya, I. Y.; Tolstikov, G. A. *Russian J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1546-1554.
- ⁷⁵ (a) Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, À.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221-223. (b) Dardennes, E.; Gérard, S.; Petermann, C.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 208-215.
- ⁷⁶ Wang, J.-Y.; Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Feng, Y.-J.; Zhang, X.-M. *Synlett* **2012**, *23*, 796-800.
- ⁷⁷ Caruana, L.; Mondatori, M.; Corti, V.; Morales, S.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6037-6041.
- ⁷⁸ Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1316-1327.
- ⁷⁹ Fillion, E.; Fishlock, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 6682-6695.
- ⁸⁰ (a) Dauben, W.G.; Kozikowski, A. P.; Zimmerman, W. T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 515-517. (b) Mahidol, C.; Pinyopronpanit, Y.; Radviroongit, S.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1382-1383.
- ⁸¹ Pour une revue sur les réactions de Friedel-Crafts asymétriques organocatalysées, voir : Terrasson, V.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635-2655.
- ⁸² Gaber, A. E. M.; McNab, H. *Synthesis* **2001**, 2059-2074.
- ⁸³ George, L.; Veedu, R. N.; Sheibani, H.; Taherpour, A. A.; Flammang, R.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1399-1404.
- ⁸⁴ Fillion, E.; Fishlock, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4653-4656.
- ⁸⁵ Janikowska, K.; Pawelska, N.; Makowiec, S. *Synthesis* **2011**, 69-72.
- ⁸⁶ Pour une revue sur l'utilisation des acylcétènes en synthèse organique, voir : Reber, K. P.; Tiley, S. D.; Solensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022-3034.
- ⁸⁷ Matoba, K.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2955-2956.
- ⁸⁸ Ramachary, D. B.; Chintalapudi, V.; Reddy, Y. V.; Kishor, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 253-2062.
- ⁸⁹ Sato, M.; Ban, H.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6689-6692.
- ⁹⁰ Frost, C. G.; Hartley, B. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3599-3602.
- ⁹¹ Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3073-3076.
- ⁹² (a) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1995**, 729-744. (b) Galletti, P.; Giacommini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265-4283. (c) Nelson, S. G.; Cheung, W. S.; Kassick, A. J.; Hilfiker, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13654-13655. (d) Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470-10471.
- ⁹³ Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437-4492.
- ⁹⁴ Pour des revues sur l'utilisation de cétènes en catalyse asymétrique, voir : (a) Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434. (b) Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.

- ⁹⁵ a) Pour une revue sur la synthèse asymétrique de β -lactones, voir : Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434. (b) Pour une revue sur la synthèse asymétrique de β -lactames, voir : Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953.
- ⁹⁶ Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578-1579.
- ⁹⁷ Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586-11587.
- ⁹⁸ Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.
- ⁹⁹ Zhang, Y.-R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280.
- ¹⁰⁰ Zhang, H.-M.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3079-3081.
- ¹⁰¹ Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.
- ¹⁰² He, L.; Lv, H.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103.
- ¹⁰³ Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029-4031.
- ¹⁰⁴ Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3925-3938.
- ¹⁰⁵ Davies, A. T.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18944-18948.
- ¹⁰⁶ Smith, S. R.; Douglas, J.; Prevet, H.; Shapland, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1626-1639.
- ¹⁰⁷ Chen, S.; Salo, E. C.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1784-1787.
- ¹⁰⁸ Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4920-4929.
- ¹⁰⁹ (a) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168. (b) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977-1979.
- ¹¹⁰ Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7248-7252.
- ¹¹¹ Cortez, G. S.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945-7946.
- ¹¹² (a) Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352-5353. (b) Calter, M. A.; Tretyak, O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809-1812.
- ¹¹³ (a) Ibrahim, A. A.; Nalla, D.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942-2945. (b) Chen, S.; Ibrahim, A. A.; Peraino, N. J.; Nalla, D.; Mondal, M.; Van Raaphorst, M.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7824-7837.
- ¹¹⁴ Taggi, A.; Hafez, A. M.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.
- ¹¹⁵ France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.
- ¹¹⁶ Le malonate d'éthyle silylé est commercial, tandis que le malonate de *tert*-butyle silylé est formé *in situ* par réaction entre l'acide de Meldrum, le BSA et du *tert*-butanol.
- ¹¹⁷ Cette base a été reportée comme permettant d'améliorer les rendements de la formation de β -lactames à partir d'esters (voir : Tokutake, N.; Miyake, M.; Kirisawa, M. *Synthesis* **1983**, 66-67).
- ¹¹⁸ Nahmany, M.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5804-5806.
- ¹¹⁹ (a) Volp, K. P.; Johnson, D. M.; Harned, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4486-4489. (b) Wenderski, T. A.; Marsini, M. A.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 118-121. (c) Davies, J. J.; Krulle, T. M.; Burton, J. W. *Org. Lett.* **2012**, *12*, 2738-2741. (d) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2830-2832.
- ¹²⁰ Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894-4906. (b) Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9594-9595. (c) Zaimoku, H.; Tanigushi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1656-1658.
- ¹²¹ (a) Hodgson, D. R.; Sanderson, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422-430. (b) Magrioti, V.; Moutevelis-Minakakis, P.; Kokotos, G. dans: *Essays on Contemporary Peptide Science*, 1st ed (Ed : P. Cordopatis), Research Signpost, Trivandrum, India, **2011**, p.1-17. (c) Zhang, L. B.; De-Xian, W.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5584-5591. (d) Kwon, I.; Lim, S. I. *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 1295-1301.

- ¹²² Pour des exemples, voir : (a) Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796-3798. (b) Park, E. J.; Kim, M. H.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6897-6899. (c) Bella, M.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3670-3671.
- ¹²³ Kim, M.-H.; Choi, S.-h.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Nahm, K.; Jeong, B.-J.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Chem. Commun.* **2009**, 782-784.
- ¹²⁴ (a) Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, Y.; Park, C.; Kim, M.-h.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4924-4929. (b) Hong, S.; Kim, M.; Jung, M.; Ha, M. W.; Lee, M.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Kim, T.-S.; Lee, J.; Park, H.-g. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1510-1517.
- ¹²⁵ Ha, M. W.; Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, Y.; Park, C.; Kim, M.-h.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4030-4039.
- ¹²⁶ (a) Ha, M. W.; Lee, M.; Choi, S.; Kim, S.; Hong, S.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Kim, T.-S.; Lee, J.; Lee, J. K.; Park, H.-g. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3270-3279. (b) Ha, M. W.; Choi, S.; Kim, S.; Lee, J. Y.; Lee, J. K.; Lee, J.; Hong, S.; Park, H.-g. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77427-77430.
- ¹²⁷ Kim, D.; Ha, M. W.; Hong, S.; Park, C.; Kim, B.; Yang, J.; Park, H.-g. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4936-4943.
- ¹²⁸ Park, C.; Ha, M. W.; Kim, B.; Hong, S.; Kim, D.; Park, Y.; Kim, M.-h.; Lee, J. K.; Lee, J.; Park, H.-g. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2841-2848.
- ¹²⁹ (a) Kanemitsu, T.; Koga, S.; Nagano, D.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331-1335. (b) Kanemitsu, T.; Furukoshi, S.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 214-218.
- ¹³⁰ Kanemitsu, T.; Sato, M.; Yoshida, M.; Ozasa, E.; Miyazaki, M.; Odanaka, Y.; Nagata, K.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5484-5487.
- ¹³¹ Bahlinger, A.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8779-8783.
- ¹³² Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8193-8197.
- ¹³³ Arakawa, Y.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3937-3945.
- ¹³⁴ (a) Cosimi, E.; Engl, O. D.; Saadi, J.; Ebert, M.-O.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13127-13131. (b) Cosimi, E.; Saadi, J.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6014-6017.
- ¹³⁵ (a) Kolarovic, A.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4236-4239. (b) Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5454-5457.
- ¹³⁶ Pour une revue générale sur la désymétrisation organocatalysée, voir : Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474-5540.
- ¹³⁷ (a) Qabaja, G.; Wilent, J. E.; Benavides, A. R.; Bullard, G. E.; Petersen, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1266-1269. (b) Wilent, J.; Petersen, K. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2303-2307.
- ¹³⁸ Hiratake, J.; Shibata, K.; Baba, N.; Oda, J. *Synthesis* **1988**, 278-280.
- ¹³⁹ Pour des exemples d'activation de pro-nucléophiles silylés par des carboxylates d'ammoniums en organocatalyse, voir : (a) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 84-85. (b) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Yanai, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 604-605. (c) Michida, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 704-705.
- ¹⁴⁰ Ce substrat a été choisi pour des questions de disponibilité au laboratoire et d'expérience de synthèse du précurseur **61b**.
- ¹⁴¹ Ramachary, D. B.; Reddy, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463-4468.
- ¹⁴² Une telle approche a déjà été reportée par le groupe de Bernardi pour une trifluorométhylation d'imines (réf. 38, cf. chapitre 1 partie I.2.1 page 30).
- ¹⁴³ (a) Pour une étude mécanistique, voir : Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7975-7078. (b) Pour une revue sur l'utilisation du trimethylsilyldiazométhane, voir : Presser, A.; Hüfner, A. *Monatsch. Chem.* **2004**, *135*, 1015-1022.
- ¹⁴⁴ Pour des exemples, voir : (a) Ooi, T.; Sugimoto, H.; Doda, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9245-9248. (b) Wu, C.-H.; Brik, A.; Wang, S.-K.; Chen, Y.-H.; Wong, C.-H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2176-2180.

- ¹⁴⁵ Pour la structure des ammoniums utilisés, se reporter au feuillet "Structure des ammoniums quaternaires chiraux" fourni en annexe.
- ¹⁴⁶ La réaction en version racémique en utilisant le TBAB comme sel d'ammonium aboutit à un milieu réactionnel ayant l'aspect d'un gel, probablement en raison d'une solubilité modérée du carboxylate formé par ouverture de l'acide de Meldrum.
- ¹⁴⁷ Une à deux minutes sont nécessaires pour une bonne homogénéisation du milieu réactionnel à 0°C.
- ¹⁴⁸ L'ajout de triflate de méthyle avant l'ajout de DMF ne permet pas d'obtenir le malonate **120ba**.
- ¹⁴⁹ Wang, B.; He, Y.; Fu, X.; Wie, Z.; Lin, Y.; Duan, H. *Synlett* **2015**, 26, 2588-2592.
- ¹⁵⁰ (a) Chipudi, S. R.; Khan, I.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12115-12119. (b) Fillion, E.; Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2920-2923.
- ¹⁵¹ Dans ses travaux (réf. 138), Oda avait déjà constaté la décarboxylation du produit d'addition de l'alcoolate d'ammonium sur l'acide de Meldrum **112a** lorsque la réaction était effectuée à température ambiante.
- ¹⁵² Pour des exemples choisis, voir : (a) O'Donnel, G.; Bucar, F.; Gribbons, S. *Phytochemistry* **2007**, 67, 178-182. (b) Fehr, C.; Galindo, J.; Farris, I.; Cuenca, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1737-1747.
- ¹⁵³ (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. dans *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed., Springer, New-York, USA, **2007**, p. 1-62. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.
- ¹⁵⁴ Pour des revues générales sur la protonation énantiosélective, voir : (a) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3653-3691. (b) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 359-369. (c) Poisson, T.; Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. dans *Enantioselective Organocatalyzed Reactions*, vol. I, 1st ed. (Ed. : R. Mahrwald), Springer, Dordrecht, The Netherlands, **2011**, p.67-106.
- ¹⁵⁵ Pour des exemples, voir : (a) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1888-1889. (b) Rivière, P.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7589-7592. (c) Vedejs, E.; Kruger, A. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2792-2793.
- ¹⁵⁶ Pour une revue sur les avancées récentes concernant la protonation asymétrique en catalyse, voir : Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103-6119.
- ¹⁵⁷ Pour un exemple, voir : Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12854-12855.
- ¹⁵⁸ Poisson, T.; Dalla, V.; Marsais, F.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7090-7093.
- ¹⁵⁹ (a) Poisson, T.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2008**, 2447-2450. (b) Poisson, T.; Gembus, V.; Dalla, V.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7704-7716.
- ¹⁶⁰ (a) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246-9247. (b) Beck, E. M.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4260-4263.
- ¹⁶¹ (a) Yamamoto, E.; Nagai, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7178-7182. (b) Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6178-6181.
- ¹⁶² Claraz, A.; Leroy, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6457-6463.
- ¹⁶³ (a) Uragushi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12240-12242. (b) Uragushi, D.; Kizu, T.; Ohira, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13489-13491.
- ¹⁶⁴ Pour un exemple, voir : Lin, S.; Leow, D.; Huang, K. W.; Tan, C. H. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1741-1744.
- ¹⁶⁵ Pour un exemple, voir : Unhale, R. A.; Rana, N. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1911-1915.
- ¹⁶⁶ Wiskur, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6176-6177.
- ¹⁶⁷ Pour des exemples où le nucléophile/la source de proton utilisé(e) n'est pas un phénol, voir : (a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22. (b) Blake, A. J.; Friend, C. L.; Outram, R. J.; Simpkins, N. S.; Whitehead, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2877-2881. (c) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10006-10007.
- ¹⁶⁸ Concellón, C.; Duguet, N.; Smith, A. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3001-3009.

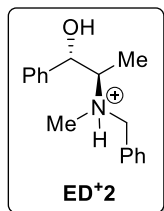
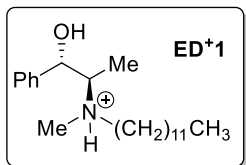
- ¹⁶⁹ Wang, X.-N.; Lv, H.; Huang, X. L.; Ye, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 346-350.
- ¹⁷⁰ Reynolds, N. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406-16407.
- ¹⁷¹ Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2860-2861.
- ¹⁷² Brunner, H.; Müller, J.; Spitzer, J. *Monatsch. Chem.* **1996**, *127*, 845-858.
- ¹⁷³ Hénin, F.; Muzart, J.; Nedjma, M.; Rau, H. *Monatsch. Chem.* **1997**, *128*, 1181-1188.
- ¹⁷⁴ Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *11*, 2119-2133.
- ¹⁷⁵ Brunner, H.; Baur, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2854-2862.
- ¹⁷⁶ (a) Rogers, L. M. A.; Rouden, J.; Lecomte, L.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3047-3050. (b) Seitz, T.; Baudoux, J.; Bekolo, H.; Cahard, D.; Plaquevent, J. C.; Lasne, M. C.; Rouden, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6155-6165.
- ¹⁷⁷ Amere, M.; Lasne, M. C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621-2624.
- ¹⁷⁸ Pigeaux, M.; Laporte, R.; Harrowven, D. C.; Beaudoux, J.; Rouden, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4599-4603.
- ¹⁷⁹ Le phénolate d'ammonium est généré par métathèse ionique en laissant sous agitation le 4-méthoxyphénolate de sodium et l'halogénure d'ammonium 1 h à t.a. en solution dans le THF.
- ¹⁸⁰ Dans ses travaux sur la protonation énantiosélective de cyclohexanones et cycloheptanones (réf. 161), Tokunaga avait supposé la protonation de l'énolate par le groupement hydroxyle en C9 de l'ammonium utilisé.
- ¹⁸¹ D'autres solvants ont également été testés à basse température mais ne donnaient pas une conversion acceptable ($\leq 50\%$) en 24 h.
- ¹⁸² Cela a également pu être vérifié en effectuant un essai dans le toluène à température ambiante.
- ¹⁸³ Voir notamment: (a) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2881-2884. (b) Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685-9688.
- ¹⁸⁴ Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, 675-680.
- ¹⁸⁵ Le 4-méthoxyphénolate de sodium est préparé par réaction entre du 4-méthoxyphénol et du NaH (95%) dans le THF. Un lot neuf de NaH 95% a été utilisé pour sa préparation, sans effet sur le rendement de la réaction.
- ¹⁸⁶ Dans cette étude, le TBAB a été utilisé pour des raisons de gestion du stock du sel (**S**)-**MK**⁺**2**, Br⁻.
- ¹⁸⁷ Shirakawa, S.; Yamamoto, K.; Kitamura, M.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 625-628.
- ¹⁸⁸ Taichi, K.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2023-2025.
- ¹⁸⁹ Pour une revue sur les méthodes de synthèse et les applications des sels d'iode hypervalent, voir : Merrit, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052-9070.
- ¹⁹⁰ Pour les protocoles de synthèse des sels d'iode hypervalent, se référer à la partie expérimentale.
- ¹⁹¹ Pour le protocole de synthèse de cet acide de Meldrum, se reporter à la partie expérimentale.
- ¹⁹² Chen, Z.-C.; Jin, Y. Y.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4115-4117.
- ¹⁹³ L'acide de Meldrum **112g** n'a pas été synthétisé à partir de cette voie de synthèse (voir partie expérimentale).
- ¹⁹⁴ Ce substrat a également été privilégié pour des questions de quantités disponibles.
- ¹⁹⁵ (a) Pour **119aa**, voir: Al Shaye, N.; Benoit, D. M.; Chavda, S.; Coulbeck, E.; Dingjan, M.; Eames, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 413-438. (b) Pour **119ab**, voir Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662-17668. (c) Pour **119gb**, voir: Li, J.; Chang, W.; Ren, W.; Dai, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5456-5459.
- ¹⁹⁶ Lygo, B.; Butt, U.; Cormak, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968-4976.
- ¹⁹⁷ (a) Reetz, M. T.; Hütte, S.; Goddard, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2475-2578. (b) Cannizaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163-7169. (c) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15767-15770.
- ¹⁹⁸ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ¹⁹⁹ Smith, A. M. R.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Billen, D.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085-396.

- ²⁰⁰ Blaquiere, N.; Shore, D. G.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6190-6198.
- ²⁰¹ Wang, B.; He, Y.; Fu, X.; Wei, Z.; Lin, Y.; Duan, H. *Synlett* **2015**, *26*, 2588-2592.
- ²⁰² Burke, D. J.; Kawauchi, T.; Kade, M. J.; Leibfarth, F. A.; McDearmon, B.; Wolffs, M.; Kierstead, P. H.; Moon, B.; Hawker, C. J. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1228-1232.
- ²⁰³ The solution of sodium 4-methoxyphenoxide was prepared by addition of a 4-methoxyphenol (124.1 mg, 1 mmol, 1 equiv.) solution in THF on a suspension of NaH 95% (24.5 mg, 0.97 mmol, 0.97 equiv.) in THF.
- ²⁰⁴ Pirkle, W. H.; Hoekstra, M. S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3904-3906.
- ²⁰⁵ Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2477-2483.
- ²⁰⁶ Stankevic, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6082-6102.
- ²⁰⁷ Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032-1033.
- ²⁰⁸ Matulenko, M. A.; Paight, E. S.; Frey, R. R.; Gomtsyan, A.; DiDomenico, S.; Jiang, M.; Lee, C.-H.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1586-1605.
- ²⁰⁹ Theodorou, V.; Skobridis, K.; Tzakos, A. G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230-8233.
- ²¹⁰ Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602-4607.
- ²¹¹ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610-2618.
- ²¹² Zhu, M.; Jalalian, N.; Olofsson, B. *Synlett* **2008**, 592-596.
- ²¹³ Bielawski, M.; Olofsson, B. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 308-314.
- ²¹⁴ Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815-10818.
- ²¹⁵ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593-1597.
- ²¹⁶ Roh, K. R.; Kim, J. Y.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1903-1906.
- ²¹⁷ Bigot, A.; Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778-13781.
- ²¹⁸ Chen, B.-C.; Lue, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 185-188.
- ²¹⁹ *tert*-butanol was added until the reaction mixture was able to be stirred at 70°C. For some iodonium salts, the reaction mixture turned homogeneous after few minutes of stirring at 70°C, whereas for others the reaction mixture remained heterogeneous until the reaction was stopped.
- ²²⁰ Analytical data given for the racemate.
- ²²¹ Ester **119ca** was isolated with Meldrum's acid **112c** in proportions 9:1. Mass and yield given in the text are the corrected value after NMR analysis of the isolated product.
- ²²² A substoichiometric amount of 4-methoxyphenol was used in order to avoid co-elution with ester **119oa** during the purification process.

Liste des ammoniums quaternaires chiraux

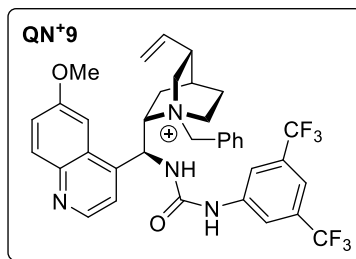
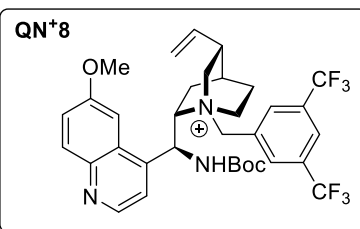
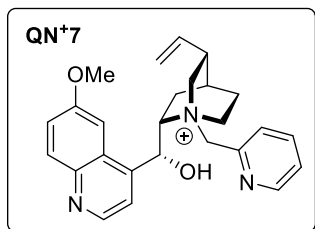
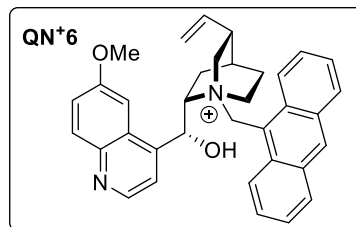
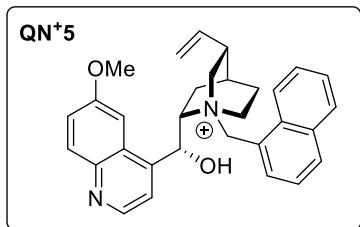
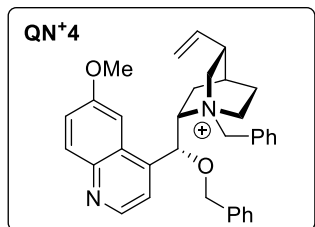
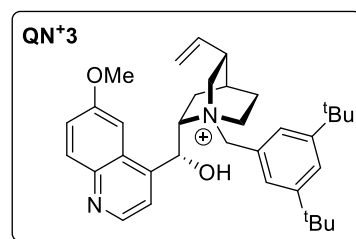
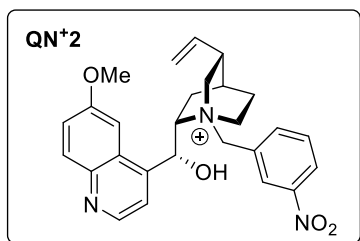
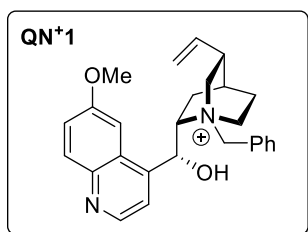
(classés par famille)

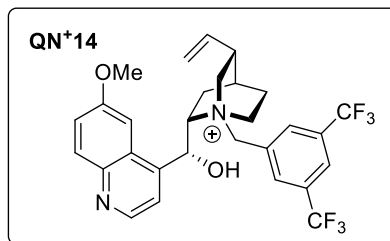
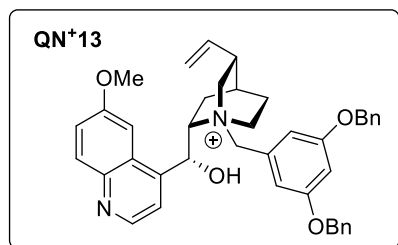
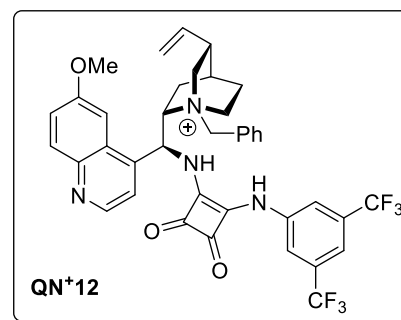
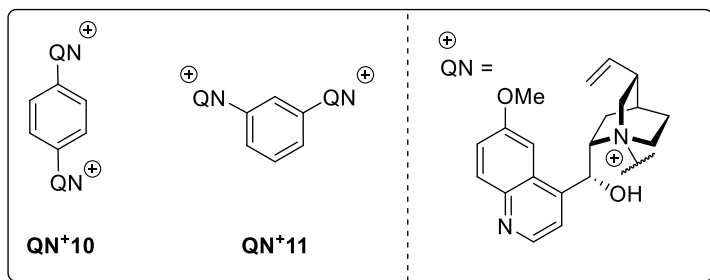
Sels d'ammoniums dérivés de l'éphédrine



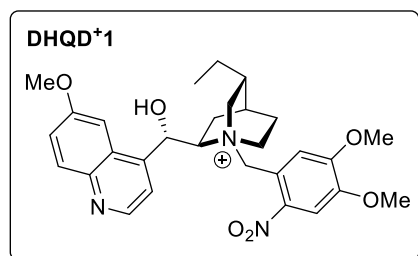
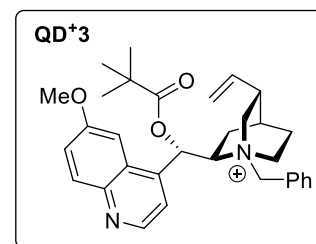
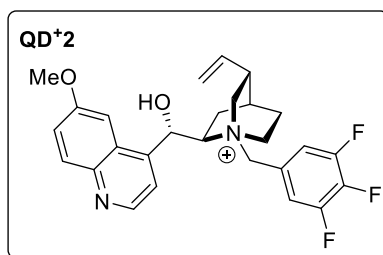
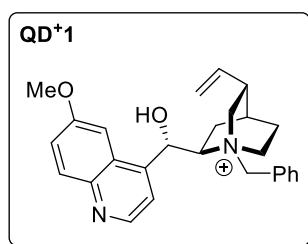
Sels d'ammoniums dérivés des alcaloïdes du *Quinquina*

Dérivés de la quinine (QN⁺)

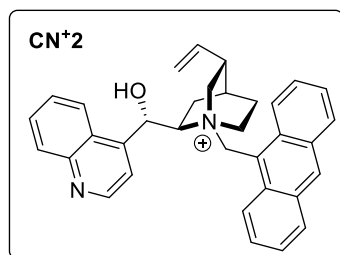
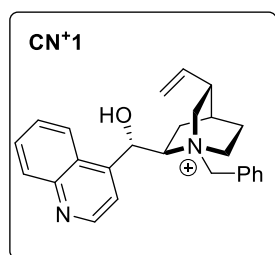




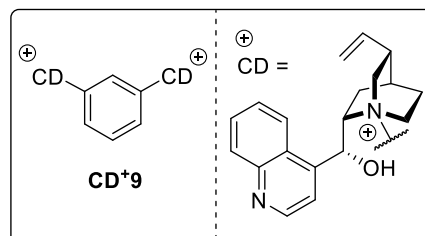
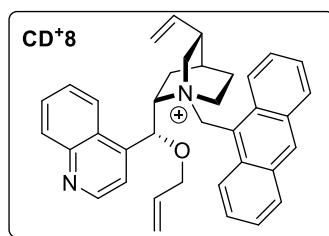
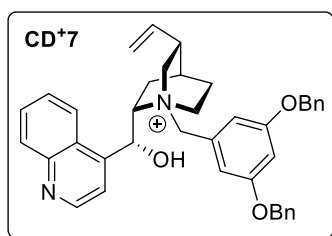
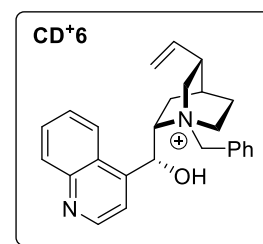
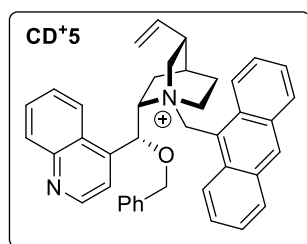
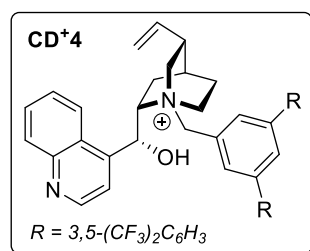
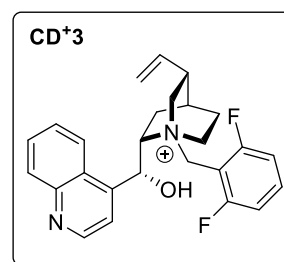
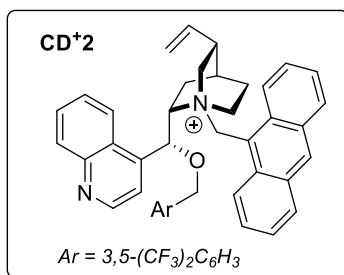
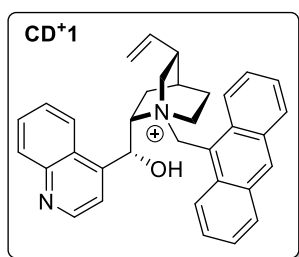
Dérivés de la quinidine (QD⁺, DHQD⁺)



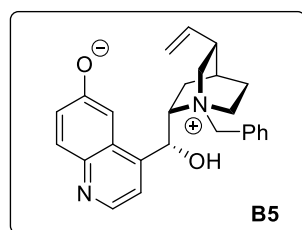
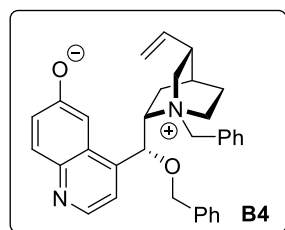
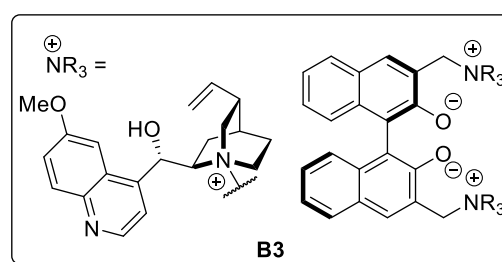
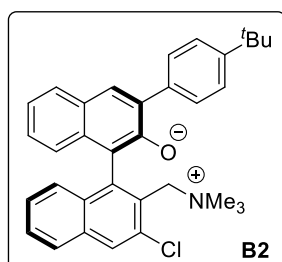
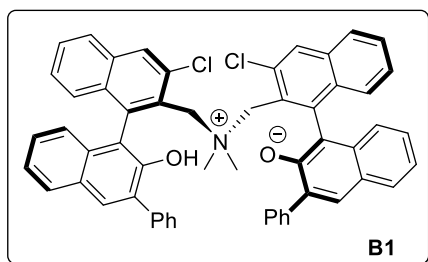
Dérivés de la cinchonine (CN⁺)



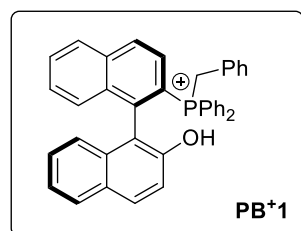
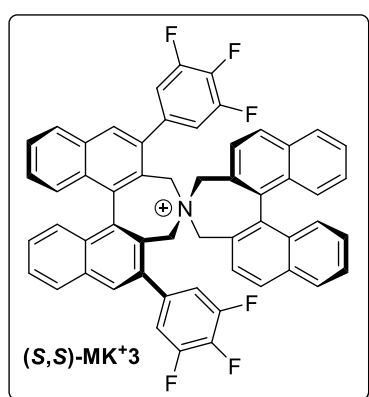
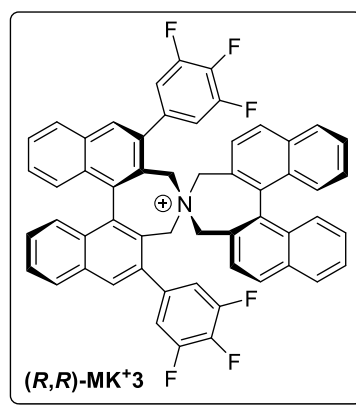
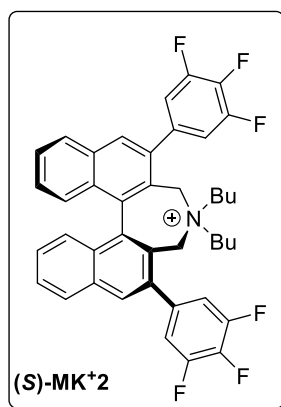
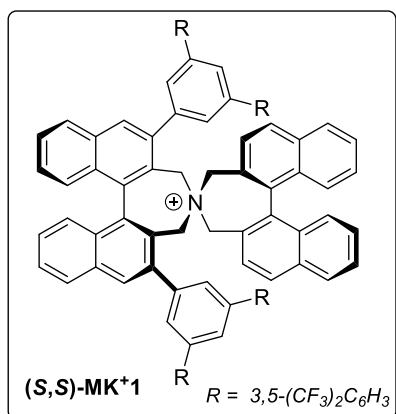
Dérivés de la cinchonidine (CD⁺)



Bétaïnes



Sels d'ammoniums dérivés du BINOL



Autres structures

