



HAL
open science

Synthèse et développement de la réactivité des triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile énantiosélective et application à la synthèse de produits bioactifs.

Pauline Chaumont-Olive

► **To cite this version:**

Pauline Chaumont-Olive. Synthèse et développement de la réactivité des triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile énantiosélective et application à la synthèse de produits bioactifs.. Chimie organique. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMR069 . tel-01972099

HAL Id: tel-01972099

<https://theses.hal.science/tel-01972099>

Submitted on 7 Jan 2019

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

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Synthèse et développement de la réactivité des triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile énantiosélective et application à la synthèse de produits bioactifs

Synthesis and development of the reactivity of chiral lithium triorganozincate to enantioselective nucleophilic addition and application to the synthesis of bioactive compounds

**Présentée et soutenue par
Pauline CHAUMONT-OLIVE**

Thèse soutenue publiquement le 30 novembre 2018
devant le jury composé de

Pr Florence Mongin	Professeur, Université de Rennes	Rapporteur
Pr Anne-Sophie Castanet	Professeur, Université du Maine	Rapporteur
Pr Paul Knochel	Professeur, Université de Munich	Examineur
Pr Jacques Rouden	Professeur, ENSICAEN	Examineur
Dr Jacques Maddaluno	Directeur de Recherche, CNRS, Université de Rouen Normandie	Examineur
Dr Anne Harrison-Marchand	Maître de Conférence, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Dr Anne Harrison-Marchand, Laboratoire COBRA, CNRS UMR 6014





Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Synthèse et développement de la réactivité des triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile énantiosélective et application à la synthèse de produits bioactifs

Synthesis and development of the reactivity of chiral lithium triorganozincate to enantioselective nucleophilic addition and application to the synthesis of bioactive compounds

**Présentée et soutenue par
Pauline CHAUMONT-OLIVE**

Thèse soutenue publiquement le 30 novembre 2018
devant le jury composé de

Pr Florence Mongin	Professeur, Université de Rennes	Rapporteur
Pr Anne-Sophie Castanet	Professeur, Université du Maine	Rapporteur
Pr Paul Knochel	Professeur, Université de Munich	Examineur
Pr Jacques Rouden	Professeur, ENSICAEN	Examineur
Dr Jacques Maddaluno	Directeur de Recherche, CNRS, Université de Rouen Normandie	Examineur
Dr Anne Harrison-Marchand	Maître de Conférence, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Dr Anne Harrison-Marchand, Laboratoire COBRA, CNRS UMR 6014



Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF) dans le Laboratoire de Chimie Organique, Bio-Organique, Réactivité et Analyse (COBRA) au sein de l'équipe Méthodologies Exploratoires pour la Synthèse Organique et Organométallique (MESOO) dirigée par le Dr Jacques Maddaluno.

Avant toute chose, je tiens à remercier vivement le Pr Florence Mongin, Professeur à l'Université de Rennes, le Pr Anne-Sophie Castanet, Professeur à l'Université du Maine, le Pr Paul Knochel, Professeur à l'Université Ludwig-Maximilians de Munich ainsi que le Pr Jacques Rouden, Professeur à l'ENSICAEN, qui ont bien voulu me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse pour juger mes travaux.

J'adresse mes sincères remerciements au Dr Jacques Maddaluno, Directeur de l'Institut de Chimie du CNRS, de m'avoir accueillie au sein de son équipe. Je le remercie pour les discussions scientifiques des plus intéressantes et constructives que nous avons eu. Je remercie également chaleureusement ma Directrice de Thèse, le Dr Anne Harrison-Marchand, Maître de Conférences à l'Université de Rouen Normandie, pour la confiance qu'elle a pu m'accorder tout au long de ces trois années de Doctorat, pour ses encouragements ainsi que tous ses précieux conseils aux moments clés des différents projets mais aussi au cours de la rédaction du présent manuscrit. Un grand merci à tous deux de m'avoir fait évoluer scientifiquement.

Je tiens à remercier le Pr Jacques Rouden pour son accueil au sein de son équipe au LCMT ainsi que pour tous nos échanges très enrichissants. Je remercie également grandement le Dr Jérôme Baudoux, Maître de Conférences à l'ENSICAEN, pour son encadrement et son aide précieuse lors de mon séjour Caennais (on se rappellera notamment des RMN "cas d'Ecole" et de la distillation du bromure de benzyle).

Mille mercis à l'ensemble du plateau technique, Tia², Emilie, Patricia, Framboise et Albert, qui nous permettent de mener à bien nos analyses des plus efficacement. Un grand merci en particulier à Tia² et Emilie de m'avoir formée sur vos HPLC chéries (Jeff, Momo et Boby By Popo, le petit dernier). Merci de m'avoir accordée votre confiance pour les utiliser en toute autonomie. Merci également pour votre aide, votre disponibilité mais aussi votre écoute aux moments importuns.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai pu partager de bons moments notamment à l'étage mais aussi au sein de l'Institut. Un grand merci aux Loulous : Michelinette, Karinou, Matthieu (King Jong Oune du 209), Flo, Kevinou et Oui Oui, pour leur soutien sans faille, tous les moments mémorables passés ensemble au labo mais aussi à l'extérieur, leur bienveillance quotidienne, les fou rires interminables, les diurnes et nocturnes au labo, le sport bien évidemment, les anniversaires, départs (merci Karine) et j'en passe et des meilleurs. Merci pour tout, sans vous ma thèse n'aurait fondamentalement pas été la même.

Je tiens à remercier le Dr Stéphane Beaumont, Senior Scientist à Galapagos, pour sa confiance et tous ses encouragements lors de mon stage de Master 1 qui m'ont donné toute la motivation dont j'ai eu besoin pour poursuivre mon cursus. Je remercie également le Pr Marine Desage-El Murr, Professeur à l'Université de Strasbourg, pour ses conseils, son soutien et l'engouement que j'ai pu développer lors de mon stage de Master 2 effectué sous son encadrement. Merci à Djédjé pour son aide précieuse, tous les fou rires partagés lors de mon stage au sein de la même équipe et notre belle amitié. Merci à vous trois qui avez renforcé ma passion pour la chimie organique, organométallique et médicinale. Vous avez été les moteurs de mon ambition au cours de ces cinq dernières années.

Merci des plus profonds à mes parents de m'avoir permise d'en arriver jusque là grâce notamment à la combativité qu'ils m'ont inculqué, indispensable à la bonne réussite de cette thèse. Un grand merci à vous de m'avoir toujours soutenue, écoutée, conseillée durant toutes ces années. Merci à ma famille pour son soutien, à mes frères de s'être intéressé et d'avoir essayé de comprendre mon projet de thèse. Merci à mes beaux-parents pour leur écoute et leur bienveillance durant ces trois années Rouennaise mais aussi toutes celles d'avant et celles à venir.

Un immense merci à mon mari, Jonathan. Merci d'avoir été là au quotidien malgré la distance, d'avoir cru en moi, de m'avoir épaulée durant toutes ces années pas toujours faciles. Merci pour ton optimisme permanent qui m'a permis d'avancer malgré les épreuves.

*"Au dessus du gris sombre et sans espoir,
demeure un bleu azur éclatant"*

"Patience et longueur de temps font plus que force ni que rage"

Jean de La Fontaine

Table des matières

Liste des abréviations et acronymes.....	9
Introduction générale	13
CHAPITRE 1.....	17
Présentation du sujet dans son contexte et état de l'art.....	17
I-1. Définition d'un complexe ate.....	23
I-2. Réactivité des complexes ates	24
I-2a. Réactivité des complexes ates <i>via</i> un transfert mono-électronique.....	26
I-2b. Réactivité des complexes ates <i>via</i> un transfert de doublet d'électrons	30
I-3. Les complexes ates chiraux nucléophiles en addition 1,2	43
I-3a. Les aluminates chiraux nucléophiles.....	44
I-3b. Les titanates chiraux nucléophiles	49
I-3c. Les magnésiates chiraux nucléophiles.....	51
I-3d. Les zincates chiraux nucléophiles.....	52
CHAPITRE 2	75
Synthèse et réactivité d'amido <i>alkyl</i> triorganozincates de lithium en <i>alkylation</i> 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés	75
II-1. Mise en place et développement de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido <i>alkyl</i> triorganozincates de lithium chiraux.....	80
II-1a. Détermination du partenaire amidure de lithium chiral.....	80
II-1b. Extension de la réaction d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes	87
II-1c. Recyclage et réutilisation du partenaire chiral.....	93
II-2. Application de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes à la synthèse asymétrique de Spiromastilactones.....	96
II-2a. Etude rétrosynthétique des Spiromastilactones	98
II-2b. Synthèse de la Spiromastilactone A	99
II-3. Extension de la méthode d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes par des amido <i>alkyl</i> triorganozincates en milieux biocompatibles	107
II-3a. Les « Deep Eutectic Solvents »	108
II-3b. Application de la méthode d'alkylation 1,2 nucléophile par des amido <i>alkyl</i> triorganozincates de lithium en milieu DES	120

CHAPITRE 3	145
Synthèse et réactivité d'amido <i>aryl</i> triorganozincates de lithium en arylation 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés	145
III-1. Etat de l'art portant sur la synthèse du motif diarylméthanol énantioenrichi	150
III-1a. Obtention du motif benzhydrol par réduction asymétrique de diarylcétones	150
III-1b. Obtention du motif benzhydrol par arylation 1,2 nucléophile asymétrique	156
III-2. Mise en place et développement de la méthode d'arylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido aryl triorganozincates de lithium chiraux	169
III-2a. Optimisation des conditions réactionnelles de l'arylation énantiosélective d'aldéhydes	169
III-2b. Extension de la méthode optimisée d'arylation énantiosélective d'aldéhydes	180
III-3. Application de la méthode d'arylation énantiosélective d'aldéhydes développée au laboratoire pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique	197
III-3a. Synthèse de la (<i>R</i>)-Orphénadrine et de la (<i>R</i>)-Néobénodine	197
III-3b. Synthèse de la (<i>R</i>)-Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de la (<i>R</i>)-Cetirizine	203
 CHAPITRE 4	 217
Développement de nouveaux partenaires chiraux de type amino-alcool pour l'addition nucléophile énantiosélective sur des imines	217
IV-1. Etat de l'art concernant l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective d'organométalliques sur des imines	223
IV-2. Développement de nouveaux partenaires chiraux au sein des triorganozincates de lithium	226
IV-2a. Détermination des nouveaux partenaires chiraux cibles	226
IV-2b. De la méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective du Laboratoire de Caen aux cibles visées	228
IV-2c. Synthèse d'amino-alcools <i>anti</i> à partir du <i>N</i> -Boc α -hydroxy- β -amino ester <i>anti</i> -77	241
IV-2d. Synthèse des amino-alcools cibles en version <i>syn</i>	252
IV-3. Utilisation des amino-alcools <i>anti</i> comme partenaires chiraux de triorganozincates de lithium en arylation nucléophile énantiosélective.....	259
 Conclusion générale et Perspectives.....	 275
 Partie Expérimentale	 281
General Details	287
I. Synthesis of chiral amines	288

General procedure for the reductive amination.....	288
II. Enantioselective nucleophilic alkylation of lithium amido zincates onto aldehydes	292
.....	
General procedure A: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by normal addition	292
General procedure B: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by reverse addition	293
III. Application of the enantioselective 1,2-alkylation: Synthesis of Spiromastilactone	
A.....	309
<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl 2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]benzoate 30	309
2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethylbenzamide 29	310
2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethyl-6-formylbenzamide 28	311
(<i>R</i>)-2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethyl-6-(1-hydroxypropyl)benzamide 32 ..	312
(<i>R</i>)-5,7-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-3-ethylisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-one 27	313
(<i>R</i>)-3-Ethyl-5,7-dihydroxy- <i>iso</i> -benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one 26	314
(<i>R</i>)-4,6-Dichloro-3-ethyl-5,7-dihydroxy- <i>iso</i> -benzofuran-1(3 <i>H</i>)-one – Spiromastilactone A	315
IV. Enantioselective nucleophilic arylation of lithium amido zincates onto aldehydes	316
.....	
General procedure for the enantioselective 1,2-arylation onto aldehydes	316
Synthesis of (<i>R</i>)-Orphenadrine and (<i>R</i>)-Neobenodine	332
Synthesis of Hydroxyzine and Cetirizine.....	335
V. Synthesis of diarylzinc reagents	330
General Koszinovski's procedure for diarylzinc reagent synthesis.....	330
VI. Application of the enantioselective 1,2-arylation reaction: Synthesis of (<i>R</i>)-	
Orphenadrine, (<i>R</i>)-Neobenodine, Hydroxyzine and Cetirizine.....	331
Synthesis of (<i>R</i>)-Orphenadrine and (<i>R</i>)-Neobenodine	332
General procedure for the alkylation of benzhydrol	332
Synthesis of Hydroxyzine and Cetirizine	335
VII. Development of the synthesis of new amino-alcohols as ligands.....	339
General procedure for the decarboxylative aldolisation methodology	340
<i>tert</i> -butyl (1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate <i>anti</i> - 97	353
General procedures used to transform <i>anti</i> - 97 to compounds 72-74	354
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-diethers 72-NH₂ , 72-NH-Me and 72-NH-Bn	355
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-etheralcohols 73-NH₂ , 73-NH-Me and 73-NH-Bn	359
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-etheralcohols 74-NH₂ , 74-NH-Me and 74-NH-Bn	363
Synthesis of the key intermediate <i>syn</i> - 97	369

Liste des abréviations et acronymes

3-AP	3-Aminopyrrolidine
AcOEt	Acétate d'éthyle
Alk	Alkyle
α -MBA	alpha-Méthylbenzylamine
anh.	Anhydre
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
Atm.	Atmosphère
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bz	Benzoyle
cat.	Catalytique
CBS catalyst	Corey-Bakshi-Shibata catalyst
ChCl	Choline chloride
<i>c</i> -Hex	<i>cyclo</i> -Hexane
CLA	Chiral Lithium Amide
COD	Cyclo-octa-1,5-diène
COSY	COrelated SpectroscopY
CPME	Cyclopentyl Méthyl Ether
DAIPEN	1,1-Bis(<i>para</i> -méthoxyphenyl)-3-méthyl-1,2-butanediamine
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBNE	<i>N,N</i> -Di-butylnoréphédrine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichloromethane
DEPT	Distortionless Enhanced Polarization Transfer
DES	Deep Eutectic Solvent
D-Fru	D-Fructose
DFT	Density Functional Theory
DLH	Donneur de Liaison Hydrogène
DIAD	Di- <i>iso</i> -propyl azodicarboxylate

DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminium hydride
DiMPEG	Diméthoxy poly-éthylène glycol
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMG	Directed <i>ortho</i> -Metallation Group
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
d.r.	Diastereomeric ratio
DRX	Diffraction des Rayons X
EDG	Electro-Donating Group
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
Equiv.	Equivalent
EWG	Electro-Withdrawing Group
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
GDH	Glutamate DesHydrogénase
GF	Groupe Fonctionnel
Gly	Glycérol
GP	Groupe Protecteur
Het	Hétéroatome
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectra
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
HSB	Heterometallic SuperBase
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyle
IC ₅₀	Half maximal Inhibitory Concentration
<i>int</i>	Intermédiaire réactionnel
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle
IR	Infra Rouge
M	Molaire
MAA	Mixed AggregAte
MHz	MégaHertz

(-)-MIB	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,7,7-Triméthyl-3-morpholinobicyclo[2.2.1]heptan-2-ol
MOM	Méthoxyméthyl éther
m.p	Melting point
NADP	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -Butyle
nd	Non déterminé
NHC	<i>N</i> -Heterocyclic Carbène
<i>n</i> -Hex	<i>normal</i> -Hexane
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -Propyle
Nu	Nucléophile
Pin	Pinacol
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
Red-Al	bis(2-Méthoxyéthoxy)aluminumhydrure de sodium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RT	Room Temperature
RX	Rayons X
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyle
SET	Single Electron Transfert
S _N 1	Substitution Nucléophile de premier ordre
S _N 2	Substitution Nucléophile de second ordre
Spiro.	Spiromastilactone
SSCR	<i>Sporobolomyces Salmonicolor</i> AKU4429 Carbonyl Réductase
t	Temps de réaction
T	Température de réaction
t.a.	Température Ambiante
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -Tétra-aryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAB	Tétra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAI	Tétra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBAF	Tétra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBME	<i>tert</i> -Butyl méthyl éther
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
TEEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraéthyléthylènediamine

TES	Tri-Ethylsilane
T _f	Température de fusion
THF	Tétra-Hydrofurane
TIPPSA	Tri- <i>iso</i> -propylphenylsulfonamide
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyle
TLC	Thin Layer Chromatography
TLC-MS	Thin Layer Chromatography-Mass Spectroscopy
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétra-méthyléthylènediamine
TMOB	1,3,5-Tri-Méthoxybenzène
TMP	2,2,6,6-Tétra-Méthylpipéridine
TMS	Tri-Méthylsilyle
Tol	Toluène
Trt	Trityle
Ts	Tosyle
TS	Transition State
USB	Unimetallic SuperBase
V	Volt

Introduction générale

La formation de liaisons carbone-carbone constitue un défi permanent pour les chimistes organiciens et cela prend une dimension supplémentaire dès lors qu'il s'agit de contrôler par le même temps la stéréochimie de nouveaux centres stéréogènes. Pour parvenir à atteindre ce double objectif, de nombreuses synthèses s'appuient sur l'utilisation de réactifs organométalliques nucléophiles hautement polaires tels que les réactifs de Grignard (RMgX) ou les organolithiens (RLi). Les limitations majeures de ces outils demeurent *i*) la nécessité de travailler à très basse température pour éviter les réactions secondaires et *ii*) la difficulté de mettre en place des versions énantiosélectives des réactions mises en œuvre. Une alternative permettant de moduler cette « trop » forte réactivité consiste à engager des « mélanges » organo(bi)métalliques. L'association d'un organolithien à une seconde entité organométallique telle qu'un magnésien, un zincique ou un aluminique est probablement la plus connue et répandue du fait de la facilité d'accès et du faible coût des partenaires mis en interaction.

Au sein du laboratoire, la thématique s'intéressant aux espèces organo(bi)métalliques a commencé par la synthèse et l'étude de la réactivité asymétrique d'agrégats mixtes [Li-Li]. Ces espèces associent un amidure de lithium chiral, dérivé de la 3-aminopyrrolidine (3APLi), supposé intervenir dans la réaction en qualité de ligand chiral inducteur, et un organolithien nucléophile (RLi) tel qu'un alkyl-, vinyl-, acétylénure- ou aryl- lithien (Schéma 1).^{1a-e} Des énolates de lithium nucléophiles ont également été testés.^{2a-b} Malgré l'extrême réactivité associée aux deux entités lithiées considérées seules et la forte électrophilie des substrats carbonylés engagés tels que des aldéhydes, les produits d'addition des RLi sur l'aldéhyde attendus ont été isolés avec d'excellents rendements (jusqu'à 95%) et de bons excès énantiomériques (jusqu'à 80%).

1a) A. Corruble, D. Davoust, S. Desjardins, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, A. Harrison-Marchand, H. Houte, M.-C. Lasne, J. Maddaluno, H. Oulyadi, J.-Y. Valnot, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267–15279. b) Y. Yuan, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Synlett* **2005**, 1555–1558. c) Y. Yuan, S. Desjardins, A. Harrison-Marchand, H. Oulyadi, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, J. Maddaluno, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3325–3334. d) A. Harrison-Marchand, J.-Y. Valnot, A. Corruble, N. Duguet, H. Oulyadi, S. Desjardins, C. Fressigné, J. Maddaluno, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 321–331. e) N. Duguet, S. M. Petit, P. Marchand, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409. 2a) N. Duguet, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5745–5748. b) B. Lecachey, N. Duguet, H. Oulyadi, C. Fressigné, A. Harrison-Marchand, Y. Yamamoto, K. Tomioka, J. Maddaluno, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1907–1910.

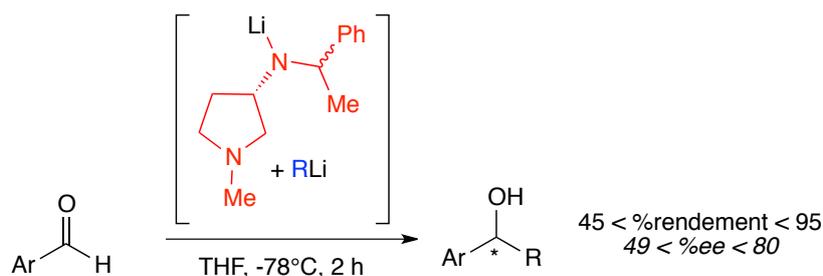


Schéma 1. Addition 1,2 énantiosélective d'agrégats mixtes [Li-Li] sur des aldéhydes aromatiques

Des études RMN multinoyaux et des calculs DFT ont permis de déterminer la structure des complexes formés et désignés comme pouvant être à l'origine des inductions observées. Il s'agit d'agrégats mixtes 1 : 1 associant, par interactions dipolaires, une entité **3APLi** à une entité **RLi** (Schéma 2). Les agrégats **[3APLi/RLi]** identifiés présentent une structure de type azanorbornyle du fait d'une coordination intramoléculaire possible entre l'atome de lithium de l'amidure et l'azote de la pyrrolidine. Ces études structurales ont ainsi mis en évidence deux types d'arrangements, chacun conduisant à un sens différent d'induction.³

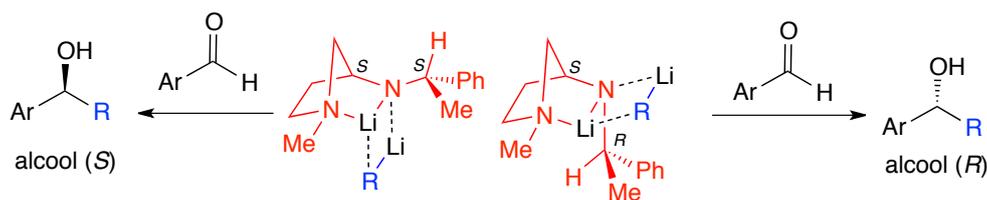


Schéma 2. Structure des agrégats mixtes formés à partir de **3APLi**

L'analyse structurale approfondie de ces agrégats mixtes en solution, aussi intermédiaires réactionnels, a permis de proposer la première version énantiosélective, substœchiométrique en ligand **3APLi**, de l'alkylation nucléophile d'aldéhydes par des organolithiens. Cela nécessite l'introduction de chlorure de lithium à un instant bien précis du processus réactionnel, soit en même temps que l'aldéhyde, sur l'agrégat mixte.^{4a-b}

Fort de cette expérience multidisciplinaire (synthèse, analyses structurales et calculs théoriques) sur l'étude de la relation structure/réactivité d'entités hautement réactives (organométalliques nucléophiles polaires et substrats hautement électrophiles) difficiles à

3 H. Oulyadi, C. Fressigné, Y. Yuan, J. Maddaluno, A. Harrison-Marchand, *Organometallics* **2012**, *31*, 4801–4809.

4a) B. Lecachez, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, 9915-9917. b) A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2441-2446.

engager dans des processus énantiosélectifs, l'équipe cherche à présent à étendre son savoir-faire acquis avec les *agrégats mixtes homo bimétalliques* ([Li, Li]), en s'intéressant aux *complexes ates hétéro bimétalliques* ([Li, M] avec M = Zn, Mg, Al).

Un premier travail de thèse conduit par Mathieu Rouen a consisté à explorer la réactivité nucléophile de complexes ates « simples », c'est à dire issus de réactifs commerciaux et/ou aisément accessibles, vis-à-vis d'aldéhydes aromatiques non énolisables.⁵ Ainsi, des zincates ([Li, Zn]), des magnésiates ([Li, Mg]) et des aluminates ([Li, Al]) de lithium ont été étudiés.

Dans le contexte de cette thèse, l'objectif principal a été de compléter les travaux initiés par Mathieu Rouen et d'étendre les procédures développées vers des processus « Universels », applicables au plus grand nombre de substrats. Un accent particulier a été mis sur l'application de ces méthodes à la synthèse totale de produits naturels et/ou bio-actifs mais aussi à la possibilité de transposer ces procédures en milieu industriel.

⁵ M. Rouen, "Les zincates de lithium en addition nucléophile énantiosélective", Thèse de Doctorat de l'Université de Rouen soutenue le 24 novembre 2011.

CHAPITRE 1

Présentation du sujet dans son contexte et état de l'art

Chapitre 1

I-1. Définition d'un complexe ate	23
I-2. Réactivité des complexes ates.....	24
I-2a. Réactivité des complexes ates <i>via</i> un transfert mono-électronique.....	26
I-2a₁. Transfert mono-électronique : réduction de groupes fonctionnels.....	26
I-2a₂. Transfert mono-électronique : réactions de déprotection sélective	28
I-2a₃. Transfert mono-électronique : réactions de couplage.....	28
I-2b. Réactivité des complexes ates <i>via</i> un transfert de doublet d'électrons	30
I-2b₁. Transfert d'un doublet d'électrons : l'échange halogène/métal	30
I-2b₂. Transfert d'un doublet d'électrons : réactivité basique	36
I-2b₃. Transfert d'un doublet d'électrons : réactivité nucléophile.....	41
I-3. Les complexes ates chiraux nucléophiles en addition 1,2	43
I-3a. Les aluminates chiraux nucléophiles.....	44
I-3b. Les titanates chiraux nucléophiles	48
I-3c. Les magnésiates chiraux nucléophiles.....	51
I-3d. Les zincates chiraux nucléophiles	52
I-3d₁. Les alkoxo triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile.....	55
I-3d₂. Les amido zincates de lithium chiraux en addition nucléophile	64

Introduction

La diversité moléculaire est l'enjeu principal des chimistes organiciens pour qui l'emploi de réactions à la fois chimio-, régio- et stéréo- sélectives doit permettre de répondre à cet objectif. De par les larges modulations possibles en fonction du métal impliqué, la chimie organométallique se présente comme un outil privilégié pour répondre à ce cahier des charges ambitieux. Or, il s'avère que la réactivité de ces espèces peut être d'autant plus affinée lorsque « deux » réactifs organométalliques ($R^1_1M^1$ et $R^2_mM^2$) sont impliqués dans une même réaction. En effet, dans de nombreux cas, la mise en présence de ces deux acteurs entraîne des interactions entre eux conduisant à la formation d'un agrégat se comportant comme une unique espèce possédant sa propre réactivité, différente des propriétés des deux espèces initiales prises séparément. Est alors évoqué un effet synergique et l'entité résultante prend le nom de « réactif organo(bi)métallique » ($R^1_1R^2_mM^1M^2$).

Parmi les 118 éléments chimiques identifiés dans le tableau de classification périodique de Mendeleiev, près de la moitié est qualifiée de « métal » et parmi ceux-ci, sont entre autres distingués, pour les plus couramment employés, les métaux de transition et les métaux constitutifs des réactifs organométalliques hautement polaires tels que les alcalins et alcalino-terreux. La présence d'au moins un de ces derniers dans la composition des réactifs organo(bi)métalliques connus à ce jour est quasi systématique et est à l'origine même des interactions dipolaires qui permettent leur formation.

Deux revues conjointes parues en 2013⁶ ont eu pour but de réunir le plus exhaustivement possible l'ensemble des données de structure et de réactivité connues jusqu'alors pour les organo(bi)métalliques dont l'un ou les deux partenaires métalliques correspondent à un atome de lithium (Li), sodium (Na), potassium (K) ou encore magnésium (Mg). Dans ces contributions, les auteurs proposent de réunir sous un même concept, celui de « Mixed AggregAte » (MAA), tout assemblage dipolaire entre deux réactifs organométalliques dont l'un au moins est un organo- lithien, sodique, potassique ou magnésien. Il résulte de cette proposition l'identification de trois classes de MAAs (Figure 1), à savoir :

6a) A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470–7562. b) F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563–7727.

i) les « oligoMAAs » constitués d'un seul type de métal et d'un seul type d'anion : la définition de cette catégorie de MAA a permis de regrouper l'ensemble des informations structurales acquises à partir des divers degrés d'oligomérisation des organométalliques alcalins et semi-alcalins considérés seuls en tenant compte du solvant, de la concentration et de la nature de l'anion ;⁷

ii) les « homoMAAs » combinant deux partenaires portant le même type de métal mais des structures anioniques distinctes : les données rapportées pour cette classe de MAA concernent les résultats obtenus pour les complexes mixtes homo bimétalliques nucléophiles (aussi appelés agrégats-mixtes ou complexes-mixtes),^{4a} ainsi que les superbases unimétalliques (USB) définies par Caubère ;⁸

iii) les « heteroMAA » pour lesquels sont impliqués deux métaux distincts : cette ultime catégorie de MAA fait référence d'une part aux complexes ates dont une première définition a été fournie par Wittig,⁹ et d'autre part aux superbases hétérométalliques (HSB) introduites simultanément par Lochman¹⁰ et Schlosser.¹¹

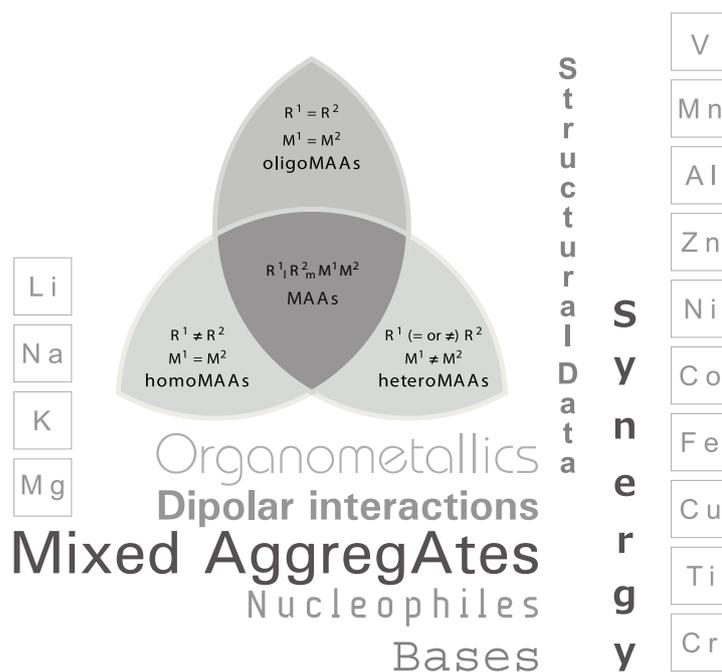


Figure 1. Illustration de couverture des revues de 2013^{6a-b}

7 H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130–7178.

4a) A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2441-2446.

8 P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317–2334.

9 G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167–201.

10 L. Lochmann, J. Pospisil, J. Vodnansky, J. Trekoval, D. Lim, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2187–2195.

11 M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9–16.

Dans ce travail de thèse, les réactifs organo(bi)métalliques visés sont des heteroMAAs de type ate pour lesquels des synthèses efficaces et la réactivité nucléophile en version énantiosélective ont fait l'objet de développements et d'optimisations. Afin de situer l'apport du travail réalisé pendant ces trois années de doctorat, la suite de ce chapitre « bibliographique » est organisée en trois sections, à savoir :

1. un rappel de la définition d'un complexe ate ;
2. un récapitulatif des diverses réactivités possibles impliquant les complexes ates ;
3. l'état de l'art concernant l'utilisation des complexes ates en addition nucléophile énantiosélective, ou plus précisément, ce qui est connu des complexes ates chiraux nucléophiles.

I-1. Définition d'un complexe ate

Selon la définition de Wittig parue en 1951,⁹ un complexe ate est une espèce organo(bi)métallique anionique centrée sur un métal et résultant de l'interaction entre un acide de Lewis $R_{n+1}M$ (avec $n = 1$ ou 2 : R_2Zn , R_2Mg , R_3Al) et une base de Lewis $R'M'$ (avec $M' = Li, Na, K$ ou MgX) (Schéma 3).

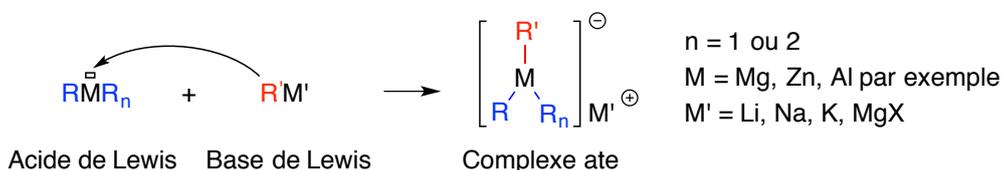


Schéma 3. Formation d'un complexe ate

Il est à noter qu'historiquement, c'est bien avant que Wittig ne définisse cette notion de complexe ate que Wanklyn a découvert en 1858 la synthèse de ce type d'espèce en faisant réagir un organosodique sur du diéthylzinc. Il obtient alors l'espèce neutre tri-éthylzincate de sodium Et_3ZnNa .¹² En 1951 Wittig isole pour sa part les premiers complexes ates de lithium que sont le Ph_3ZnLi et le Ph_3MgLi .⁹

⁹ G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 167–201.

¹² J. A. Wanklyn, *Eur. J. Org. Chem.* **1858**, 108, 67–79.

I-2. Réactivité des complexes ates

Il a été établi assez rapidement après leur découverte que bon nombre de ates affichent un comportement chimique qui diffère de celui des deux réactifs parents, néanmoins la notion d'effet synergique n'a finalement été définie que plus récemment. En 1958, Wittig parle plutôt « d'activation anionique », en opposition avec les composés oniums, qui sont des composés cationiques obtenus par protonation d'un hétéroatome (Figure 2).¹³ Si le centre chargé positivement des composés oniums, tels que les ammoniums par exemple, contribue à l'activation cationique des ligands par effet inductif, ce même type d'effet électronique est responsable de l'activation anionique des ligands du complexe ate de par sa charge négative. Cette analogie expliquerait la labilité des ligands portés par un complexe ate.

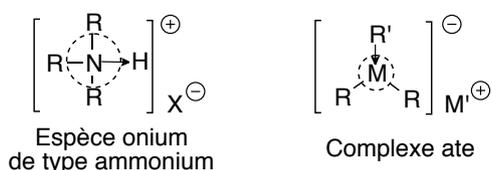


Figure 2. Espèce onium et complexe ate

Soucieux d'apporter les meilleures explications permettant de justifier la réactivité propre des complexes ates, Tochtermann rapporte en 1966, conjointement à des études de réactivité, les premières données structurales de ce type d'espèce parmi lesquelles des berylliates, des magnésiates, des cuprates, des zincates, des aluminates, des boronates, des silicates, des stannates, des antomoniates, des phosphonates, des arseniates ou encore des telluriates sont étudiés.¹⁴ Toutefois, ce premier travail, bien que très riche en informations, demeure uniquement descriptif et ne s'engage pas véritablement sur la relation structure/réactivité des systèmes étudiés qui permettrait d'atteindre une interprétation mécanistique plus fine.

En 2001 puis en 2006, Mulvey tente d'apporter des réponses structurelles en ce qui concerne l'effet synergique de l'association de deux espèces organométalliques à l'origine de la formation des complexes ates.^{15a-b} Pour ce faire, des amido- magnésiates et zincates de lithium et de sodium ont été synthétisés puis cristallisés. Cette étude a permis de mettre en évidence l'enchevêtrement des espèces organométalliques engagées sous forme de

13 G. Wittig, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 65–71.

14 W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 351–371.

15a) R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1049–1056. b) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 1060–1075.

« couronne » comptant quatre ou huit atomes. Au sein de ces arrangements, est observé une alternance entre atomes d'azote et atomes métalliques ou alcalins, avec en son centre un atome d'oxygène anionique, présent comme « impureté » dans le milieu. Cette conformation très particulière est désignée d'« éther couronne inversé ». La désignation structurale « inversée » du complexe observé réside dans le fait que les sites acides de Lewis (cationiques) et base de Lewis (anioniques) sont mutuellement inversés, en comparaison avec les éthers couronnes (Figure 3).

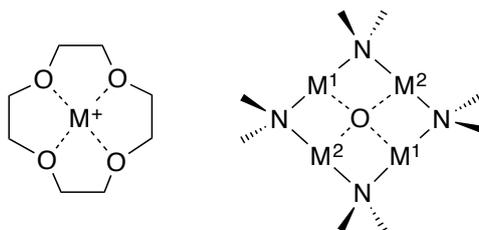


Figure 3. Comparaison topologique entre un éther couronne centré sur un cation métallique (gauche) et un « éther couronne inversé » tel qu'observé par Mulvey (droite)

Ces différentes espèces ont ensuite été impliquées dans des réactions de déprotonation de noyaux aromatiques et également d'addition 1,2-nucléophile sur la benzophénone. De par la grande chimiosélectivité observée et la réactivité propre de ces espèces, la notion de synergie a pu être démontrée.

D'après cette étude, Mulvey détermine comme facteurs principaux responsables de cet effet synergique : l'association thermodynamiquement favorisée d'une espèce alcaline et d'une espèce métallique, l'entrée du substrat dans la sphère de coordination du métal alcalin *via* une interaction métal- π ou agostique et l'effet de cette interaction produisant une diminution de l'entropie de la réaction du complexe avec le substrat. L'ensemble de ces facteurs semblent ainsi éclairer davantage la notion d'espèce à part entière que sont les complexes avec comportant leur propre réactivité.

En ce qui concerne leur utilisation en synthèse, les complexes avec peuvent réagir selon deux processus mécanistiques principaux, à savoir :

- a. *via* un transfert mono-électronique ;
- b. *via* un transfert de doublet d'électrons.

I-2a. Réactivité des complexes ates *via* un transfert mono-électronique

En 2004, Uchiyama se penche sur la réactivité des complexes ates *via* un transfert mono-électronique. Il montre que ces espèces sont susceptibles d'être oxydées de façon radicalaire, moyennant l'assistance de magnésium métal dans le milieu, lorsque l'un des métaux du ate n'est pas à son degré d'oxydation le plus élevé.^{6b,16} Il en résulte la possibilité de réaliser diverses transformations chimiques sous ce même contrôle mono-électronique telles que la réduction de groupes fonctionnels, des réactions de déprotection ou encore des réactions de couplage.

De façon générale, le processus de transfert mono-électronique, effectué par le complexe ate, suit le cycle catalytique résumé dans le Schéma 4 ci-dessous, à savoir : l'oxydation du ate (par exemple $M^{II} \rightarrow M^{III}$) par la réduction du substrat puis, la réduction du complexe métallique formé de degré d'oxydation supérieur, par réaction avec le magnésium métal pour former à nouveau le complexe ate de départ et ainsi entretenir un cycle catalytique.

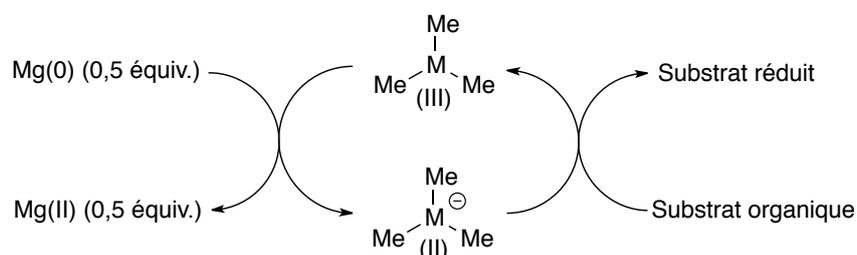


Schéma 4. Transfert mono-électronique catalytique impliquant des complexes ates.

I-2a₁. Transfert mono-électronique : réduction de groupes fonctionnels

Dans le but d'évaluer la capacité des complexes ates à effectuer un transfert mono-électronique, Uchiyama a étudié la réduction de la benzophénone en présence de Me₃M₂Li avec M = Fe, Mn, Co *via* un suivi de la réaction par spectrométrie infra-rouge *in situ* (Figure 4).

La disparition de la bande vibrationnelle de la liaison C=O du carbonyle à 1663 cm⁻¹ et l'apparition d'une nouvelle bande de vibration, entre 1555 et 1561 cm⁻¹, attribuée à la liaison

6b) F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563–7727.

16 M. Uchiyama, Y. Matsumoto, S. Nakamura, T. Ohwada, N. Kobayashi, N. Yamashita, A. Matsumiya, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8755–8759.

C–O du radical cétyl formé, permet de justifier l'évolution des espèces tout en confirmant qu'il s'agit bien d'un transfert mono-électronique. De plus, des mesures électrochimiques ont permis de déterminer les couples de potentiels d'oxydation et de réduction des espèces métalliques utilisées. Uchiyama a de cette façon confirmé la possibilité d'utiliser du magnésium métal pour former à nouveau le complexe ate réducteur grâce à son potentiel d'oxydation latent élevé (-3,05 V) sans entrer en compétition dans la réduction du substrat. Enfin, cette étude a permis d'observer la totale réversibilité de l'oxydation des complexes ates, permettant ainsi de réaliser un cycle catalytique.

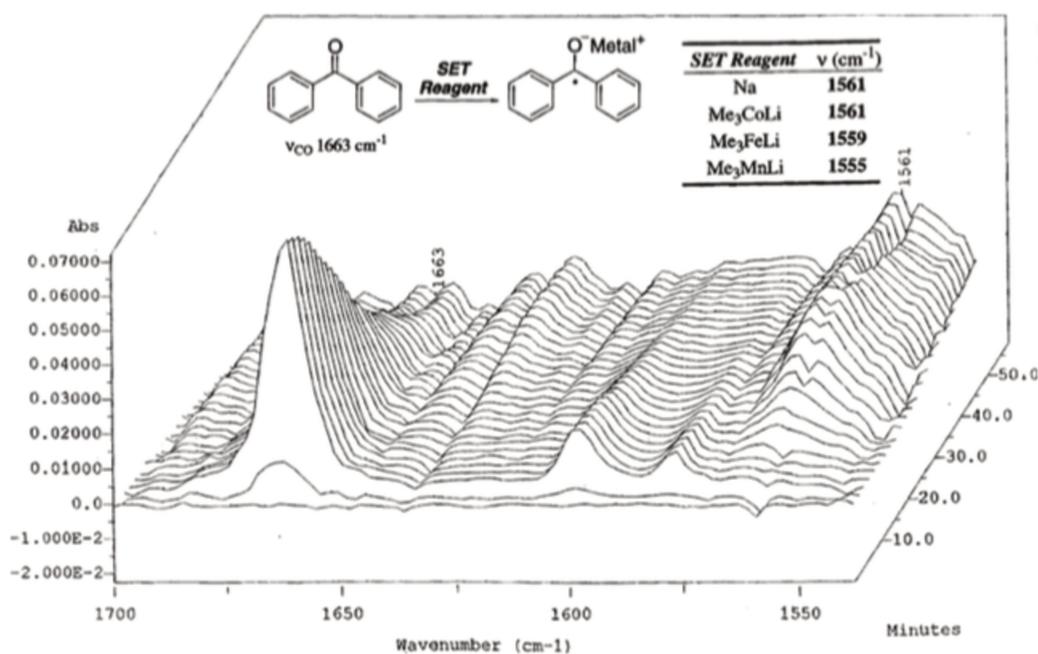


Figure 4. Suivi par spectroscopie infra-rouge de la réduction de la benzophénone en présence de cobaltate, ferrate et manganate de lithium

Cette méthode de synthèse a également été appliquée, par les mêmes auteurs, à la réduction du groupement nitro du *para*-nitroanisole (Schéma 5, droite) et à la mono-réduction de la 1,2-dicétone benzylique (Schéma 5, gauche). Les deux transformations s'effectuent avec les rendements de 86 et 74%, respectivement.

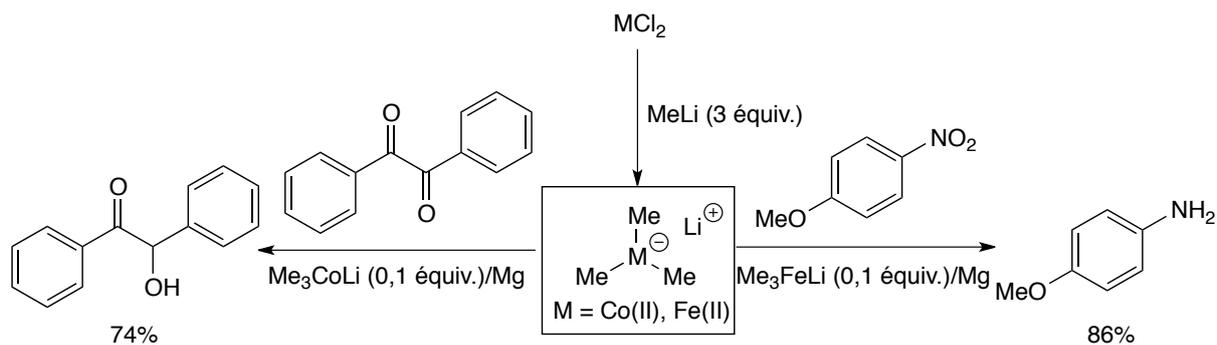


Schéma 5. Réactions de réduction de groupements nitro et cétone benzylque réalisées via un transfert mono-électronique catalytique à partir de complexes ates

I-2a₂. Transfert mono-électronique : réactions de déprotection sélective

La réactivité des complexes ates mettant en jeu un transfert mono-électronique a également été mise en avant pour effectuer des réactions de déprotection d'amines cycliques (Schéma 6, droite) ou de déprotection sélective d'un phénol sous forme d'éther allylique (Schéma 6, gauche). Ainsi, des amines cycliques sulfoniques ont été déprotégées quasi quantitativement en présence de $\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}\text{Li}$, alors que le complexe $\text{Me}_3\text{Co}^{\text{II}}\text{Li}$ a permis une déprotection sélective efficace (rendement > 80%) d'un éther allylique sans affecter des fonctions de type éther méthylique, silylé, tosylé ou benzylé adjacentes.

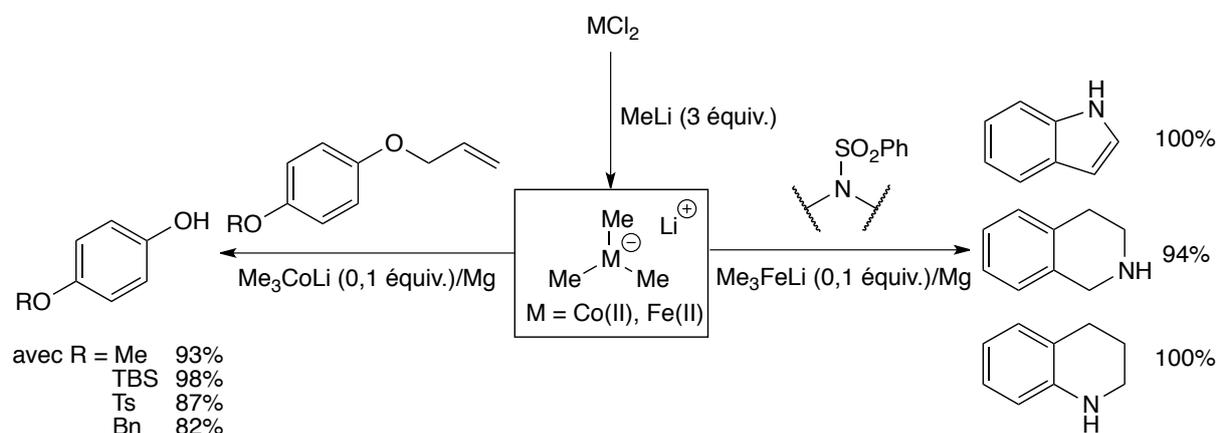


Schéma 6. Déprotection sélective d'amines cycliques et d'un phénol par réduction impliquant un transfert mono-électronique via un complexe ate de lithium

I-2a₃. Transfert mono-électronique : réactions de couplage

La possibilité d'effectuer des réactions de couplage est un autre exemple de réactivité des complexes ates impliquant un transfert mono-électronique. Ont ainsi été réalisés des couplages bi-aryliques intramoléculaires (Schéma 7, droite), un couplage pinacolique

(Schéma 7, bas) mais aussi une réaction d'homocouplage (Schéma 7, gauche) avec de bons rendements (>80%). Il est à noter ici que suivant la réaction envisagée, le complexe ate engagé peut être modulé pour avoir le potentiel d'oxydation le plus propice à la transformation souhaitée. Même si les complexes $\text{Me}_3\text{Co}^{\text{II}}\text{Li}$, $\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}\text{Li}$ et $\text{Me}_3\text{Mn}^{\text{II}}\text{Li}$ semblent être généraux à plusieurs types de réactions, les ligands et le centre métallique peuvent être variés à souhait pour ajuster les potentiels d'oxydation. C'est notamment le cas pour le couplage pinacolique où le complexe $\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}\text{Li}$ a un potentiel d'oxydation trop élevé (-2,50 V) par rapport au potentiel de réduction du benzaldéhyde (-1,73 V). La réaction est alors difficilement contrôlable en l'état, conduisant à la formation de nombreux sous-produits *via* le transfert de ligands ou encore la sur-réduction du substrat avant que le couplage pinacolique n'ait lieu. L'utilisation du ligand *tert*-butanolate, plus faiblement σ -donneurs que les alkyles tel qu'un méthyle, a permis de réduire la capacité du complexe ate au transfert mono-électronique pour obtenir un potentiel d'oxydation $\text{Fe}^{\text{II/III}}$ de -1,86 V. Avec ce nouveau complexe, la réaction s'effectue avec un excellent rendement de 95% sans la formation de sous-produits.

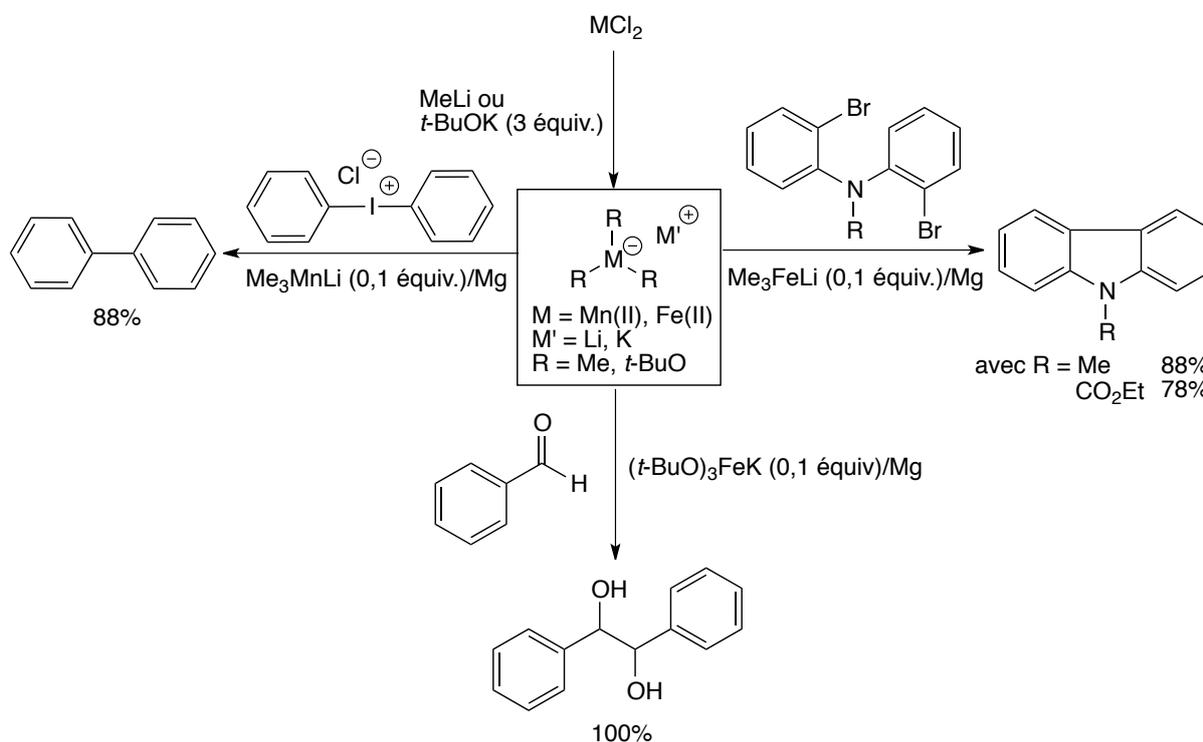


Schéma 7. Réactions de couplage à partir de complexes ate de lithium ou de potassium impliquant un transfert mono-électronique

La liste des exemples ci-dessus n'est évidemment pas exhaustive mais permet d'illustrer l'aptitude pour un complexe ate de réagir selon un transfert mono-électronique.

I-2b. Réactivité des complexes ates *via* un transfert de doublet d'électrons

La réactivité des complexes ates impliquant un transfert de doublet d'électrons est davantage exploitée et décrite dans la bibliographie que celle concernant le transfert mono-électronique. Ce type de réactivité se réfère principalement à trois grands types de transformations chimiques que sont : l'échange halogène/métal, la réactivité basique, et le transfert nucléophile de ligand (ou réactivité nucléophile).

I-2b₁. Transfert d'un doublet d'électrons : l'échange halogène/métal

En 1938, Wittig décrit un sous-produit de réaction lors de la préparation d'organolithiens aromatiques à partir du 1,5-dibromo-2,4-diméthoxybenzène en présence de phényllithium Il s'agit d'un produit résultant d'un échange brome/lithium qui sera le premier exemple d'échange halogène/métal rapporté dans la bibliographie.¹⁷ Cette observation a été confirmée par Gilman en 1939 puis ce type de réactivité sera développé et généralisé pour être établi comme méthode efficace pour la synthèse d'organolithiens par exemple.^{18a-b} Les complexes ates permettent également ce type d'échange en se présentant comme un réactif de choix lorsque les substrats comportent des fonctions sensibles, et donc susceptibles de réagir elles aussi avec l'organolithien. De par la synergie des espèces qui les composent, la forte réactivité de l'organolithien impliqué dans la constitution du ate est atténuée. Il en résulte la possibilité d'effectuer la réaction d'échange halogène/métal souhaitée dans des conditions plus douces et donc plus chimiosélectives, comme l'illustrent les exemples choisis parmi tant d'autres, ci-après.

En 1967, Posner et Corey rapportent une des premières méthodes générales et surtout sélectives d'échange halogène/métal utilisant des cuprates de lithium (Schéma 8).^{19a-b} Le processus d'échange observé, qui est suivi d'une élimination réductrice (ou couplage), met en évidence que l'association d'un organolithien avec un organocuvireux donne un complexe ate où la réactivité intrinsèque de l'organolithien est atténuée tandis que celle de l'organocuvireux

17 G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1938**, 71, 1903–1912.

18a) H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106–109. b) R. G. Jones, H. Gilman, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 835–890.

19a) E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3911–3912. b) E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5615–5616.

se retrouve augmentée. Dans ce travail précurseur, les auteurs engagent, entre autres, des substrats halogénés porteurs de groupements sensibles tels qu'un acide carboxylique ou un amide, tous deux non protégés, et la réaction de couplage a lieu avec de bons rendements (>60%) sans que ceux-ci ne soient altérés.

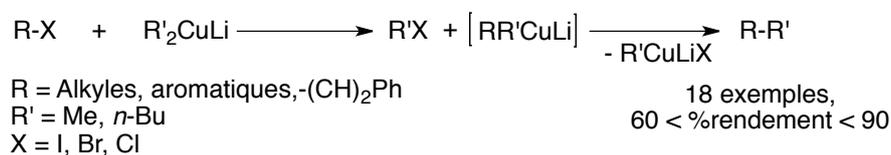
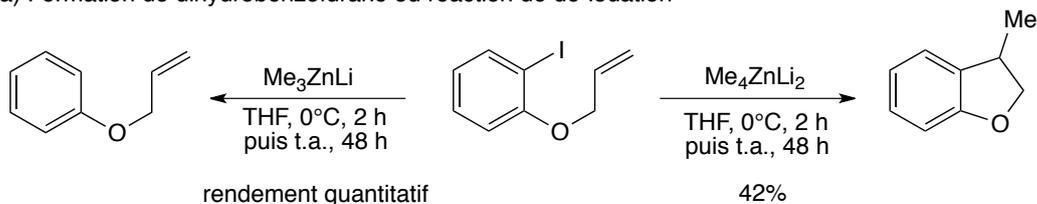


Schéma 8. Séquence d'échange halogène/métal puis élimination réductrice impliquant un cuprate de lithium

Parmi les nombreux exemples d'échange halogène/métal permis en présence de réactifs de type ate qui ont suivi, nous pouvons citer ces travaux de 1996 rapportés par Uchiyama et Kondo qui mettent en réaction des zincates de lithium et des substrats aromatiques iodés substitués en position *ortho* par un bras éther allylique (Schéma 9a) ou amine secondaire présentant un époxyde (Schéma 9b).²⁰ Dans ces travaux, une fois l'échange halogène/métal effectué, l'intermédiaire formé (lui aussi organo(bi)métallique) subit une hydrolyse ou conduit, selon un processus de carbométallation intramoléculaire, à la formation d'un hétérocycle. Il est à noter que les substrats présentent une réactivité différente suivant le type de complexe mis en présence. En effet, lorsque l'*ortho*-iodophenyl allyléther (Schéma 9a) est mis en présence de Me₄ZnLi₂, la réaction de carbométallation intramoléculaire est observée, conduisant au 3-méthylidihydrobenzofurane, alors qu'en présence de Me₃ZnLi, la cyclisation n'a pas lieu et le produit isolé est l'allyloxybenzène (produit d'hydrolyse). De la même manière sur le second substrat (Schéma 9b), en présence de Me₃Zn(SCN)Li₂, l'indoline est obtenue par cyclisation *exo* intramoléculaire tandis qu'avec le Me₃ZnLi, un dérivé de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline est isolé *via* une cyclisation *endo* intramoléculaire. Ces deux exemples permettent de mettre en évidence la différence de réactivité que peuvent présenter un tétraorganozincate et un triorganozincate, le premier (aussi appelé zincate d'ordre supérieur) semblant montrer une réactivité plus importante.

20 M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733–8734.

a) Formation de dihydrobenzofurane ou réaction de dé-iodation



b) Formation d'indoline ou de tétrahydroquinoline

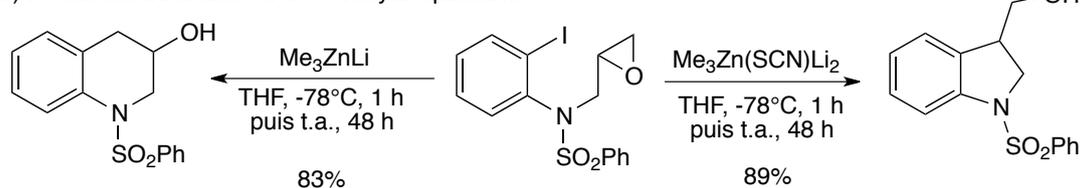


Schéma 9. Réactions d'échange halogène/métal puis d'addition intramoléculaire ou d'hydrolyse

En 2002, les mêmes auteurs décrivent la possibilité d'effectuer la synthèse de benzynes asymétriques *via* un échange halogène/métal entre le triorganozincate Me_3ZnLi et des iodoaryles porteurs de divers groupement fonctionnels pouvant être robustes, tels que des alkyles ou aryles, à plus sensibles tel qu'un amide (Schéma 10).²¹

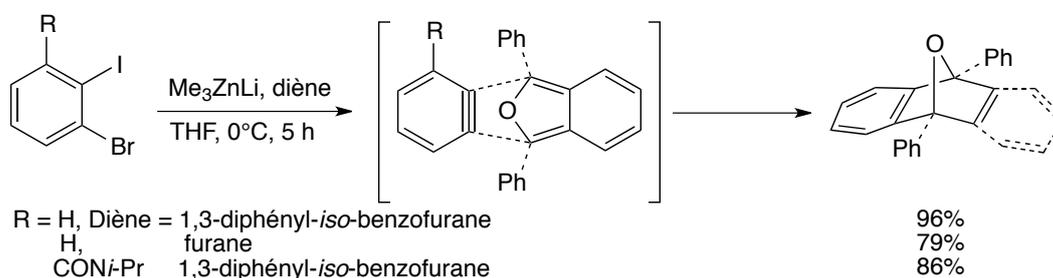


Schéma 10. Obtention de benzynes après échange halogène/métal en présence d'un zincate de lithium

L'échange est suivi d'une élimination du brome pour atteindre le benzyne. En amont de ces travaux, de tels composés n'avaient été que peu décrits du fait de la limitation des méthodes utilisées aux fonctions non sensibles. Dans ce travail, le benzyne formé est immédiatement engagé dans une réaction de cycloaddition de type Diels-Alder.

Il est à noter que là encore, la nature du zincate de lithium est déterminante pour que la séquence échange halogène/métal puis élimination puisse avoir lieu. En effet, l'utilisation du tri-*tert*-butylzincate de lithium sur le même substrat que précédemment montre que l'échange

21 M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514–8515.

iodure/zinc a bien lieu, mais ce dernier n'est pas suivi de l'élimination 1,2 avec l'halogène voisin (Schéma 11). L'intermédiaire formé, qui correspond à un aryle zincate de lithium, est alors piégé par du benzaldéhyde, mettant ici en avant la réactivité nucléophile de ce type d'espèce qui sera discutée par la suite.

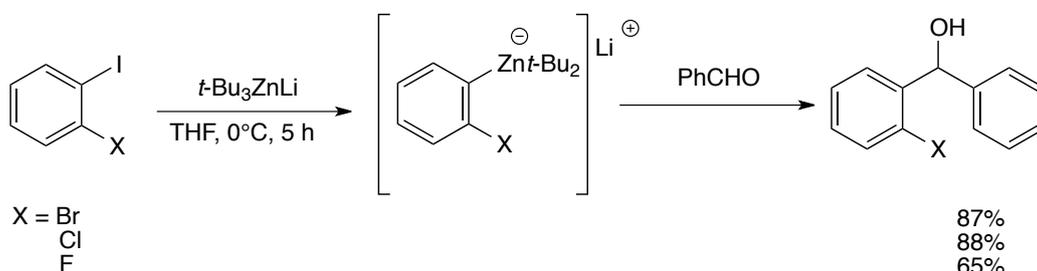


Schéma 11. Échange halogène/métal conduisant à un aryle ate nucléophile

Le groupe de Gros a rapporté en 2012 le même type de séquence réactionnelle avec une première étape d'échange halogène/métal entre la 2-bromopyridine et un magnésiate de lithium portant un ligand TADDOL puis une addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone, aromatique ou aliphatique, permettant l'accès à des alcools secondaires et tertiaires avec de bons rendements (Schéma 12).^{22a-b}

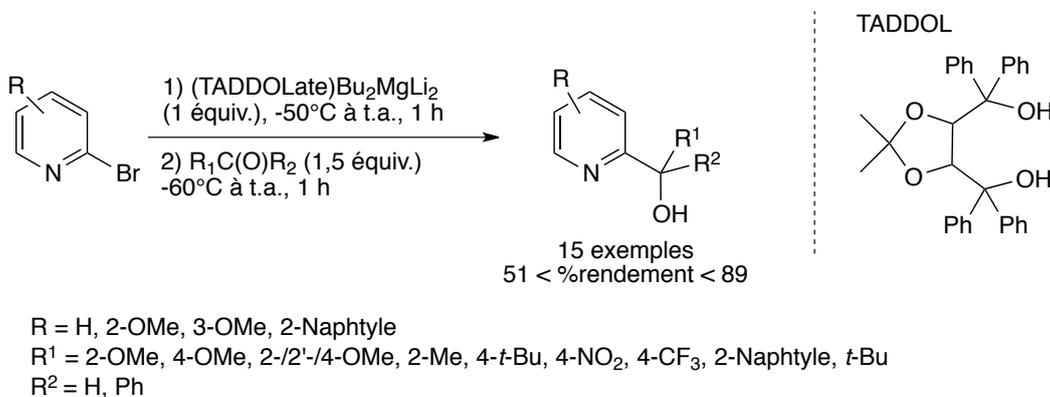


Schéma 12. Séquence d'échange halogène/métal puis addition nucléophile en présence d'un tétraorganomagnésiate de lithium

Très récemment, Knochel et ses collaborateurs ont rapporté le développement d'un alkoxo-magnésiate de lithium offrant une excellente réactivité envers les réactions d'échange halogène/métal sur des composés aromatiques et hétéroaromatiques halogénés poly-

22a) D. Catel, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 53–57. b) D. Catel, O. Payen, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4018–4028.

substitués. Une fois la nouvelle espèce aromatique ate formée, une large gamme de réactivité est permise avec des réactions d'addition sur divers électrophiles, habituellement difficiles avec le réactif de Grignard à cause de sa trop importante réactivité, ou encore des réactions de couplage croisé pallado-catalysées (Schéma 13).²³ Dans le cas de composés aromatiques chlorés, ici encore l'utilisation du tétraorganomagnésiate de lithium (*s*-Bu₂Mg.2LiOR) permet la réaction d'échange halogène/métal puis le piégeage de l'espèce formée en présence d'un électrophile avec de bons rendements (jusqu'à 75%). Il est à noter que dans cette procédure, un « type de réactif de Grignard » évolue dans un solvant non-polaire tel que le toluène ce qui n'est pas commun pour ces réactifs nécessitant habituellement une forte stabilisation par des solvants organiques polaires comme de l'éther diéthylique.

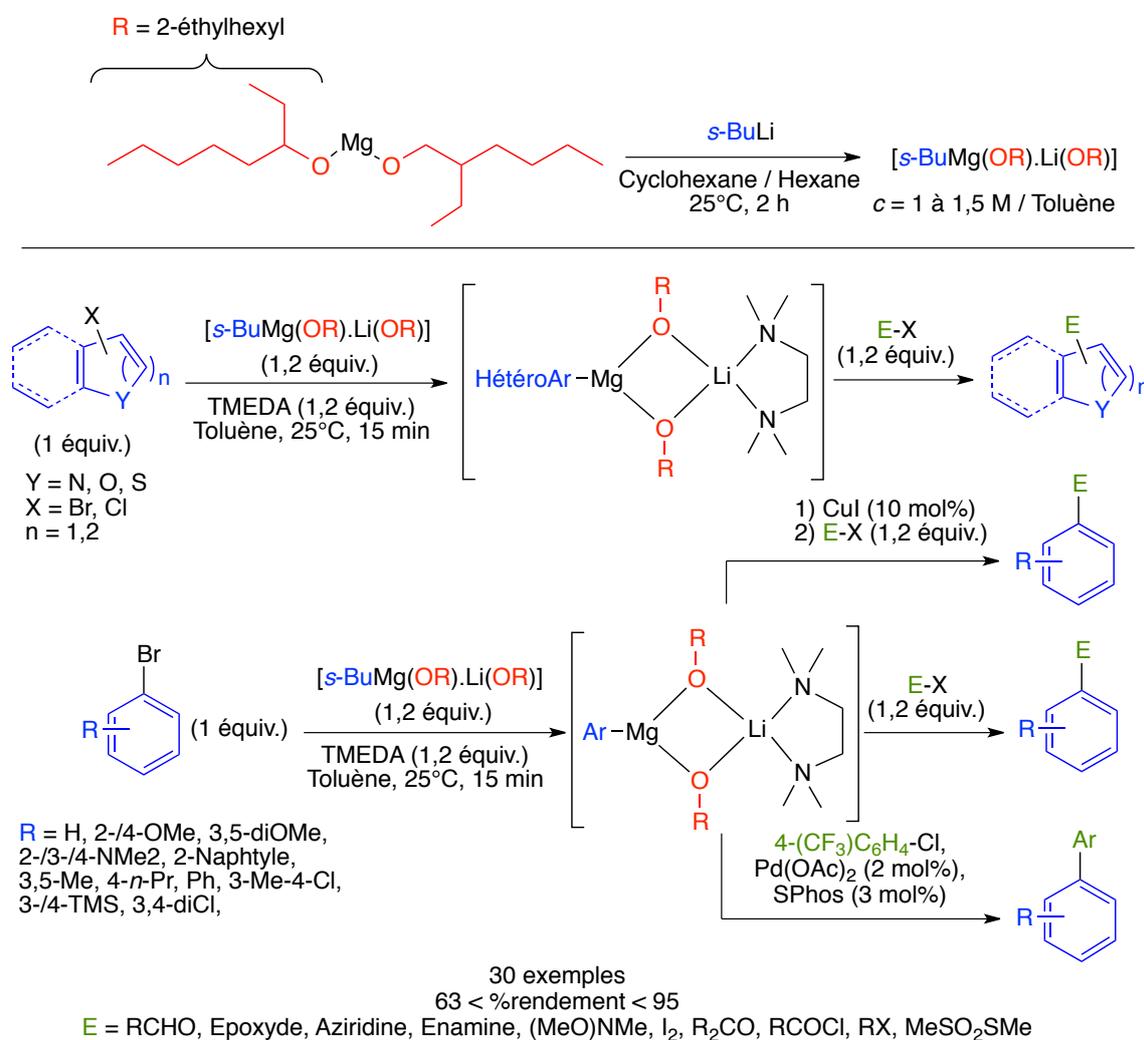


Schéma 13. Développement de la réactivité d'un alkoxo-magnésiate de lithium pour des réactions d'échange halogène/métal puis en tant que ate aromatique nucléophile

De nombreuses autres méthodes tirent parti de l'échange halogène/métal pour une large gamme de transformations chimiques^{6b,24a-b} et notamment pour effectuer des réactions d'addition nucléophile sur des aldéhydes,^{25a-b} des réactions d'alkylation en présence de groupements sensibles tels que des alcools,²⁶ ou encore la fonctionnalisation de bicycles²⁷ et d'hétérocycles²⁸.

En ce qui concerne le mécanisme de l'échange halogène/métal, celui-ci demeure encore à l'étude et est donc toujours hypothétique. La proposition la plus avancée est celle d'Uchiyama et ses collaborateurs qui s'appuient sur des calculs DFT.²⁹ Dans le mécanisme proposé, il se formerait, après coordination préliminaire entre l'atome de lithium du zincate et l'halogène de ArX, un intermédiaire halogénure hypervalent d'énergie maximale correspondant à l'état de transition (TS). Dans la structure de ce dernier, le ligand R', prévu d'être transféré avec le doublet d'électrons, n'est déjà plus lié au métal M central du ate mais est déjà fixé à l'halogène. L'évolution de l'état de transition (TS) conduirait à la formation du lien M-Ar et simultanément à la formation de R'X (Schéma 14).

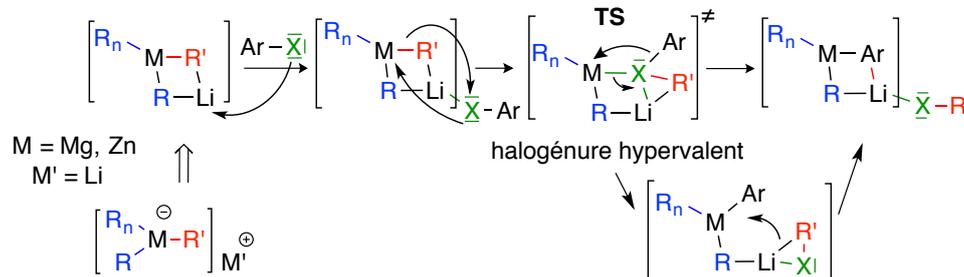


Schéma 14. Mécanisme proposé par le groupe d'Uchiyama pour la réaction d'échange halogène/métal

6b) F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563–7727.

24a) D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1207–1257. b) T. Klatt, J. T. Markiewicz, C. Sämman, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253–4269.

25a) M. Hojo, R. Sakuragi, Y. Murakami, Y. Baba, A. Hosomi, *Organometallics* **2000**, *19*, 4941–4943. b) I. Shibata, T. Suwa, H. Sakakibara, A. Baba, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 301–303.

26 M. Uchiyama, T. Furuyama, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8404–8405.

27 S. Ito, T. Kubo, N. Morita, Y. Matsui, T. Watanabe, A. Ohta, K. Fujimori, T. Murafuji, Y. Sugihara, A. Tajiri, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2891–2894.

28 N. T. T. Chau, M. Meyer, S. Komagawa, F. Chevallier, Y. Fort, M. Uchiyama, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12425–12433.

29 S. Nakamura, C.-Y. Liu, A. Muranaka, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5686–5694.

I-2b₂. Transfert d'un doublet d'électrons : réactivité basique

La déprotonation de composés organiques, par le biais d'espèces organométalliques, a été découverte en 1908 par Schorigin lorsqu'il met en présence du diéthylmercure et du sodium métal dans du benzène.³⁰ Alors qu'il s'attend à obtenir de l'éthylsodium, Schorigin obtient du phénylsodium résultant de la déprotonation du benzène, solvant de la réaction. Quelques années plus tard, les groupes de Gilman et de Wittig ont mis au point des réactions de déprotonation d'aromatiques régiosélectives par des organolithiens guidés par un groupement *ortho*-directeur (DMG : « directed *ortho*-metallation group »).^{31a-b} Il s'agit généralement d'un ester ou d'un groupe cyano qui permet de diriger l'approche du métal. Néanmoins, la chimiosélectivité de cette méthode est difficile à contrôler en raison, à nouveau, de la forte réactivité des organolithiens. L'amidure de lithium de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (LiTMP), très encombré, a d'ailleurs été largement développé dans le but de remédier à ces problèmes de réactivité non contrôlée sans toutefois parvenir à éviter un nombre non négligeable de réactions non-souhaitées telle que la transformation du groupement ester utilisé comme groupement *ortho*-directeur.³² C'est pourquoi, comme précédemment avec l'échange halogène/métal, l'utilisation de complexes ates pour effectuer la déprotonation d'aromatiques se présente comme une bonne alternative aux espèces homométalliques du fait de l'effet synergique induisant des processus plus régio- et chimio- sélectifs. Par ailleurs, dans le cas de ces transformations, les complexes ates ne nécessitent pas de conditions drastiques en termes de température (réaction à 0°C ou à température ambiante) en comparaison avec les organolithiens par exemple, qui nécessitent de travailler à -78°C.

Les complexes ates utilisés pour réaliser la déprotonation d'aromatiques sont le plus souvent des complexes hétéroleptiques qui présentent l'avantage de comporter deux types de ligands à savoir, des ligands non transférables et un ligand réactif jouant le rôle de base (Schéma 15).

30 P. Schorigin, *Ber Dtsch Chem Ges* **1908**, *41*, 2723–2728.

31a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112. b) G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber Dtsch Chem Ges* **1940**, *73*, 1197–1218.

32 C. J. Upton, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1094–1098.

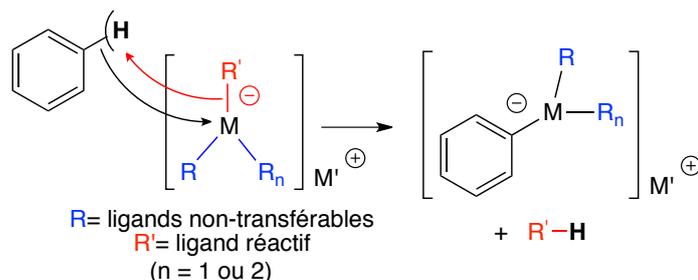


Schéma 15. Processus de déprotonation d'un aromatique par un complexe ate hétéroleptique

La réactivité du complexe en tant que base peut être modulée soit par la nature du ligand non-transférable ($R = \text{Me, Et, } i\text{-Bu, } t\text{-Bu, CN}$), soit celle du ligand réactif ($R' = n\text{-Bu, } i\text{-Pr}_2\text{N, TMP}$) ou encore par la nature du centre métallique ($M = \text{Cu, Al, Mg, Zn}$). Le second métal M' correspond généralement à un atome de lithium mais peut aussi être du magnésium (MgX). La bibliographie, très abondante sur le sujet, semble dégager que le ligand réactif de choix est le TMP et les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le noyau aromatique est porteur d'un groupement *ortho*-directeur (Schéma 16).^{6b,24b,33a-c} Les complexes ate basiques réagissent aussi bien avec des dérivés du benzène qu'avec des hétérocycles et le piégeage de l'espèce déprotonée correspond à l'étape de fonctionnalisation du noyau aromatique qui est le plus souvent réalisée avec le dihalogène I_2 ou un halogénure (halogénoalcane, chlorure d'acide), mais peut aussi être effectuée en présence de dérivés carbonylés tels que des aldéhydes, voire des cétones.

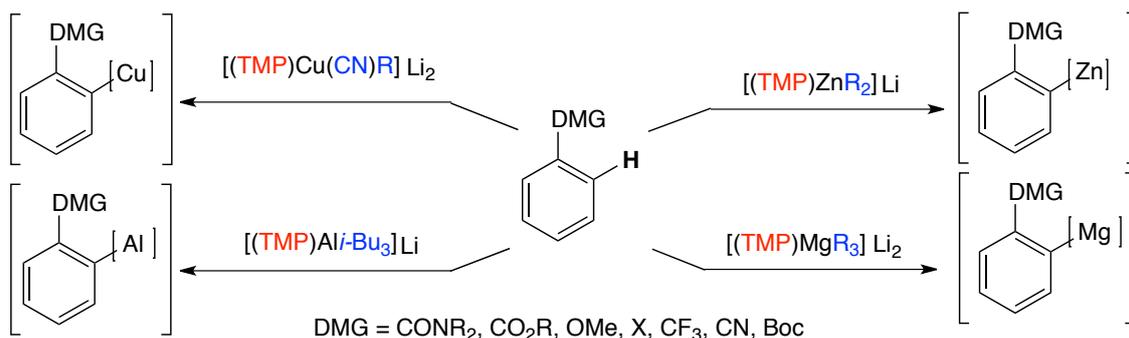


Schéma 16. Métallation déprotonante ortho-dirigée par des complexes ate hétéroleptiques

6b) F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563–7727.

24b) T. Klatt, J. T. Markiewicz, C. Sämann, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253–4269.

33a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824. b) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824. c) R. R. Kadiyala, D. Tilly, E. Nagaradja, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. S. Halauko, F. Chevallier, P. C. Gros, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7944–7960.

À titre d'illustration récente, nous pouvons citer les travaux de Mongin et de Wheatley qui ont étudié les tétraorganocuprates de type Lipshutz.³⁴ En 2016 a été rapportée l'étude de tétraorganocuprates dans lesquels un groupement thiocyanate a été incorporé à la place du groupement cyano originel permettant d'obtenir le complexe ate $(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{SCN})\text{Li}_2$ non toxique et peu onéreux.³⁵ La réactivité de ce cuprate de lithium démontre une excellente déprotonation régiosélective de dérivés de la pyridine (Schéma 17). L'aryle cuprate formé est ensuite additionné sur un électrophile de type carbonyle, halogénoalcane ou encore disulfure menant à la fonctionnalisation de la pyridine avec de bons rendements. Il est à noter qu'en absence d'électrophile, cuprate de type hétéroaryle effectue une réaction d'homocouplage menant aux 3,3'- ou 4-4'-bipyridines.

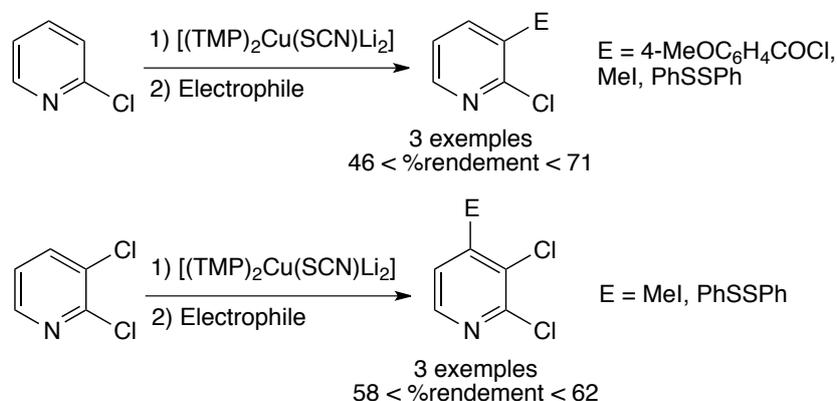


Schéma 17. Fonctionnalisation de noyaux de type pyridine halogéné via un tétraorganocuprate de lithium

La même année, Uchiyama rapporte le même type de fonctionnalisation d'arènes en présence du cuprate de lithium $(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$.³⁶ Des substrats benzéniques portant divers groupements *ortho*-directeurs sont déprotonés pour former des aryles cuprates intermédiaires. Ces derniers sont ensuite transformés en fonction hydroxy (Schéma 18, droite), par réaction avec de l'oxygène moléculaire (hydroperoxide de *tert*-butyle), ou en amine (Schéma 18, gauche), en présence d'*ortho*-O-benzylhydroxylamine. Tout au long de ces séquences, les fonctions *ortho*-directrices de type amide, nitrile, ester ou acide sont préservées.

34a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672–7674. b) P. J. Harford, A. J. Peel, F. Chevallier, R. Takita, F. Mongin, M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14181–14203.

35 A. J. Peel, M. Hedidi, G. Bentabed-Ababsa, T. Roisnel, F. Mongin, A. E. H. Wheatley, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6094–6104.

36 N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, S. Komagawa, K. Yoshida, C. Wang, K. Miyamoto, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166–9171.

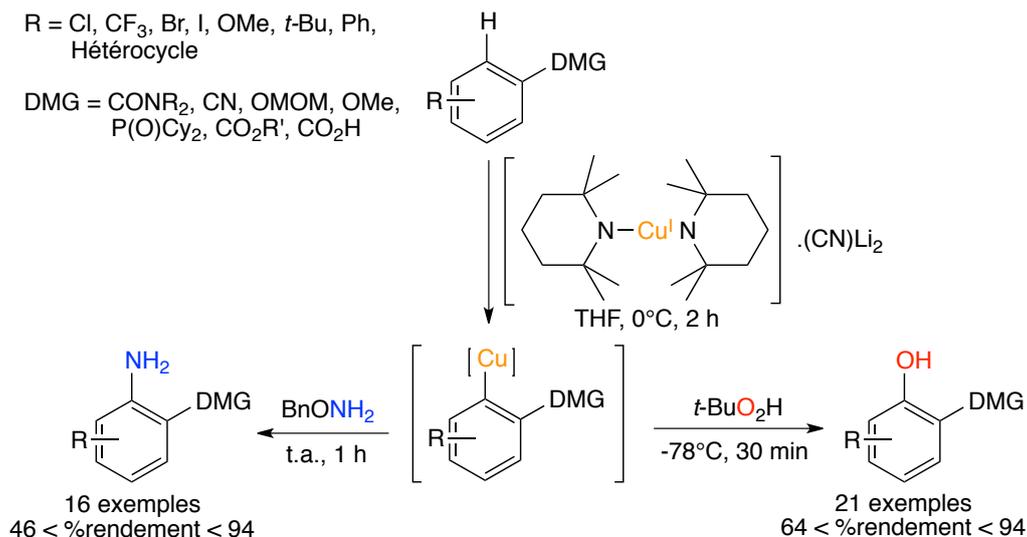


Schéma 18. Hydroxylation ou amination d'aromatiques via une cupration déprotonante

Dans le but d'élucider le mécanisme de l'hydroxylation rapportée ci-avant via un cuprate aromatique intermédiaire, les auteurs ont conduit une étude théorique (Schéma 19).

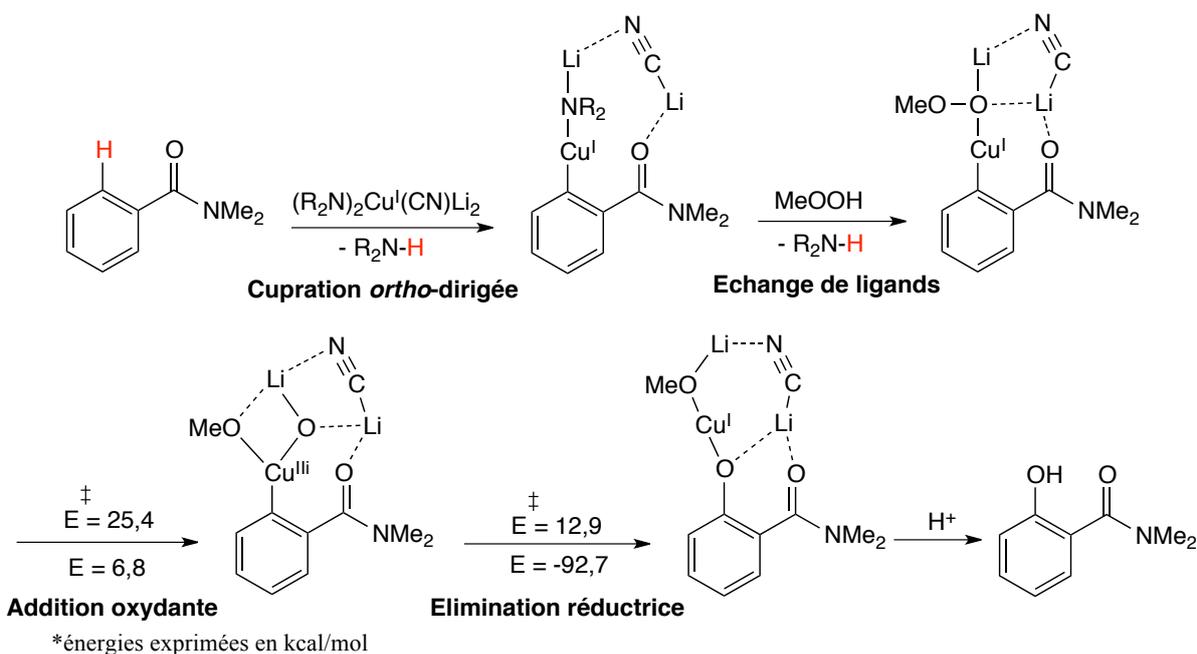


Schéma 19. Mécanisme de la séquence cupration déprotonante/hydroxylation d'aromatiques

Cette dernière révèle qu'une fois le cuprate aromatique formé, la déprotonation de l'hydroperoxyde par le second ligand aminé du cuprate a lieu en induisant un échange de ligand entre le peroxyde et le TMP. Une addition oxydante du second oxygène du peroxyde s'effectue ensuite sur le cuivre menant à une espèce cuivre(III). L'élimination réductrice a

ensuite lieu, permettant une énergie de stabilisation importante (-92,7 kcal/mol), suivie de l'hydrolyse du complexe métallique menant à l'alcool aromatique souhaité.

Ces méthodes de synthèse tirent parti notamment du cuivre pour la formation de complexes ates ayant une réactivité basique mais aussi du potentiel du cuivre à pouvoir effectuer des réactions redox pour la synthèse de phénols et d'anilines en présence de l'oxydant adéquat. Ce métal et ces espèces associées apparaissent ici comme outils de choix pour la métallation déprotonante.

Dernièrement, l'équipe de Mongin a regroupé au sein d'une revue, des méthodes de fonctionnalisation de noyaux aromatiques *via* une première étape de déproto-métallation suivie d'une transmétallation *in situ* avec une seconde espèce organométallique halogénée conduisant à une nouvelle espèce organométallique aromatique.³⁷ Néanmoins, dans le cas de la formation d'une seconde espèce organométallique non halogénée, un complexe ate aromatique est formé. L'aromatique est ensuite fonctionnalisé par piégeage du métal en présence d'un électrophile (Schéma 20). Ce type de procédure présente l'avantage de jouer sur la cinétique de formation des espèces menant à des réactions d'autant plus rapides qu'en condition classique avec l'introduction d'un complexe ate directement sur le substrat. Dans ces conditions, la régio- et la chimio- sélectivité en faveur de la déproto-métallation en *ortho* d'un groupement directeur sont accrues.

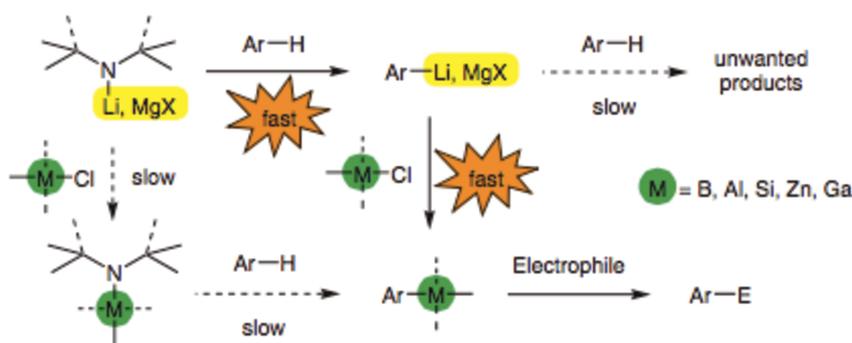


Schéma 20. Formation *in situ* de complexes ates pour la fonctionnalisation de noyaux aromatiques

37 N. Brikci-Nigassa, G. Bentabed-Ababsa, W. Erb, F. Mongin, *Synthesis* **2018**, 50, A-S.

I-2b₃. Transfert d'un doublet d'électrons : réactivité nucléophile

L'utilisation des complexes ates pour le transfert nucléophile de ligand s'articule autour de deux grands types de transformations, à savoir, *via* un transfert d'hydrures ou *via* une addition nucléophile 1,2 ou 1,4 sur des sites électrophiles.

➤ Transfert nucléophile de ligand *via* un transfert d'hydrure

Le transfert d'hydrure est une méthode de choix pour réduire respectivement en alcool ou en amine, des dérivés carbonylés ou des imines. Les agents de réduction classiquement utilisés, et commerciaux pour la plupart, tels que LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄, NaBH₃CN, répondent à la définition de complexe ate (Schéma 21).

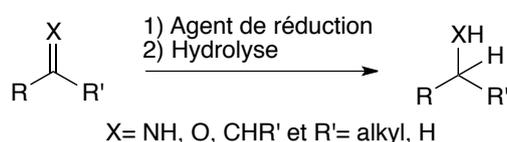


Schéma 21. Agents de réduction : des complexes ates donneurs d'hydrures

➤ Transfert nucléophile de ligand *via* une addition nucléophile 1,2 ou 1,4

Les réactions d'addition nucléophile sur des substrats carbonylé, nitrile, voire nitro (si α,β -insaturé), sont principalement de deux types selon que le site électrophile soit en position 1,2 ou 1,4 de l'hétéroatome (Schéma 22).

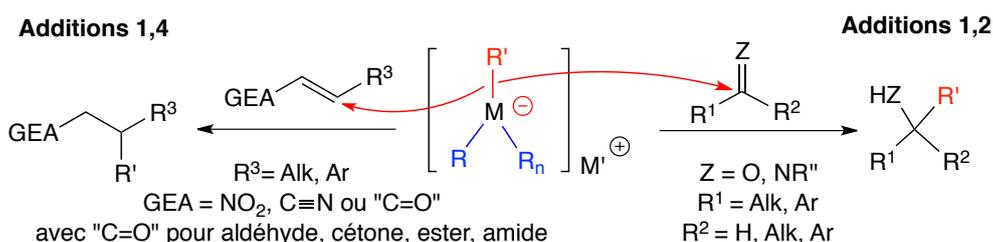


Schéma 22. Addition nucléophile 1,2 ou 1,4 impliquant des complexes ates

Concernant l'utilisation de ates nucléophiles pour ces transformations, les additions 1,4 sont généralement associées à l'utilisation d'organocuprates, connus pour être sélectifs de ce site électrophile. Notons que les cuprates de lithium ont été découverts accidentellement par Gilman en 1952 lorsqu'il a voulu étudier la préparation et la décomposition des

organocuvreux en présence de réactifs de Grignard et d'organolithiens.³⁸ Le milieu réactionnel était initialement composé de méthyllithium et d'iodure de cuivre en quantité équimolaire dans le but d'étudier l'espèce formée entre ces deux réactifs. Or, en ajoutant deux équivalents de méthyllithium pour un équivalent d'iodure de cuivre, un précipité jaune initialement formé disparaît pour obtenir une solution translucide. En remplaçant le méthyllithium par du phényllithium et en présence de chalcone, Gilman observe la formation de produit d'arylation 1,4 à hauteur de 69% (Schéma 23).

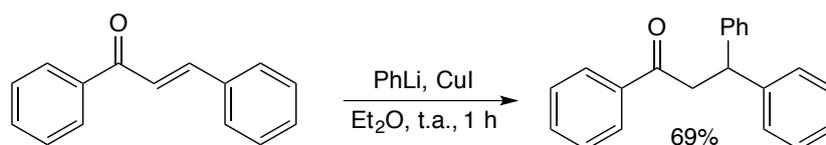


Schéma 23. Addition 1,4 du diphénylcuprate de lithium (Ph_2CuLi) formé *in situ* sur la chalcone

Depuis cette découverte, les cuprates de lithium, aussi appelés réactifs de Gilman, se présentent comme des complexes ates porteurs de ligands nucléophiles régiosélectifs réagissant préférentiellement en position 1,4 de substrats de type cétone α,β -insaturée. Cette sélectivité s'explique notamment par le principe HSAB puisque le cuprate, considéré comme nucléophile mou, attaque la position 1,4, site considéré comme électrophile mou. Par ailleurs, à partir d'une étude RMN basse température (-100°C), Ogle propose le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 24).^{39a-b} Dans un premier temps, le cuprate forme un complexe π sur la double liaison en α,β du carbonyle tout en activant le carbonyle grâce au lithium par des interactions dipolaires. Le cuivre s'additionne ensuite en 1,4 *via* une addition oxydante pour former une espèce cuivre(III) suivie d'une élimination réductrice permettant l'alkylation en 1,4 tout en formant à nouveau une espèce cuivre(I). Les deux espèces intermédiaires correspondant au complexe π et à l'espèce cuivre(III), stabilisée par ajout de TMSiCN pour former l'énolate silylé, ont été observées par RMN.

38 H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.

39a) S. H. Bertz, C. M. Carlin, D. A. Deadwyler, M. D. Murphy, C. A. Ogle, P. H. Seagle, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13650–13651. b) S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, B. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208–7209.

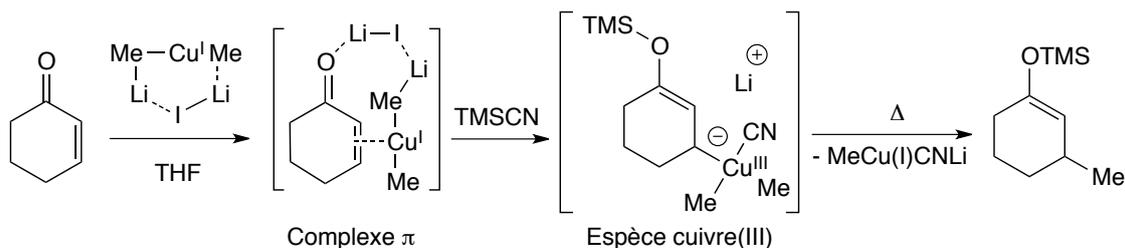


Schéma 24. Mécanisme d'addition 1,4 d'un cuprate sur la cyclohexenone

En ce qui concerne l'addition nucléophile 1,2, cette réactivité des complexes ates a été rapportée pour la première fois par Wittig en 1955 lorsque du phénylsodium et du phényllithium ont été mis en présence avec de la benzophénone. Le complexe ate de lithium Ph_2NaLi formé, réagit sur la cétone pour mener à l'alcool tertiaire correspondant (Schéma 25).^{40a-b}

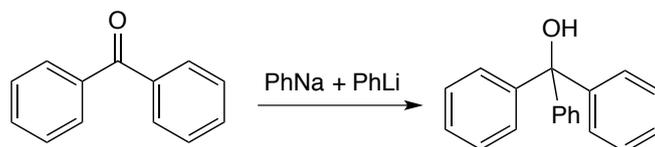


Schéma 25. Addition 1,2 du phénylsodiante de lithium formé in situ sur la benzophénone

Ce projet de thèse s'inscrivant dans l'axe s'intéressant aux **additions nucléophiles 1,2 de complexes ates chiraux**, avec pour objectif majeur de développer des versions énantiosélectives efficaces des réactions mises en œuvre, la suite de la partie bibliographique de ce mémoire se focalise sur les résultats connus dans ce domaine.

I-3. Les complexes ates chiraux nucléophiles en addition 1,2

La réactivité nucléophile des complexes organo(bi)métalliques de type ate s'avère être celle qui a fait l'objet de moins de travaux comparativement à la réactivité basique ou l'échange halogène/métal. Encore moins nombreux sont les développements en version énantiosélective, malgré le communiqué prometteur d'Armstrong paru en 2011 dans *Nature Chemistry Highlight* intitulé « Chiral nucleophiles: Ate complex is the answer ».⁴¹

40a) G. Wittig, R. Ludwig, R. Polster, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 294–301. b) F. Bickelhaupt, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 17–23.

41 G. Armstrong, S. Cantrill, S. Davey, A. Pichon, N. Withers, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 907–907.

Dans cette partie, sera présenté l'ensemble des résultats rapportés dans la bibliographie concernant les réactions **d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective impliquant des complexes ates**, à savoir : des aluminates, des titanates, des magnésiates et des zincates chiraux nucléophiles.

I-3a. Les aluminates chiraux nucléophiles

Les aluminates ont été les premiers complexes ates à être utilisés en tant que nucléophiles pour des réactions énantiosélectives. Ainsi, le groupe d'Abenhaïm a présenté au début des années 80 des aluminates de lithium et de sodium chiraux permettant d'effectuer des réactions d'addition 1,2 énantiosélectives sur des aldéhydes et des cétones (Schéma 26).^{42a-c} Cette méthode repose sur la mise en présence du complexe ate chiral et d'un carbonyle dans un solvant de type hydrocarbure à température ambiante pour un temps de réaction de quatre heures à cinq jours. Le partenaire chiral employé peut être de type amino-alcool, tels que la (-)-N-méthyl-éphédrine et le (+)-Alcool de Darvon, ou de type alcaloïde, tels que la (-)-Quinine et la (+)-Cinchonine. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 1.

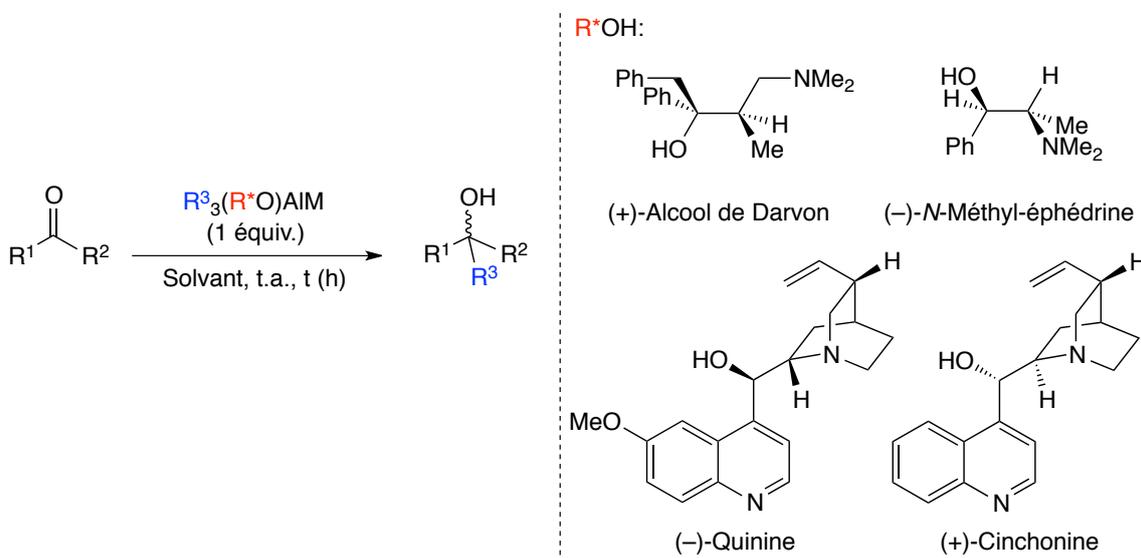


Schéma 26. Réactions d'addition 1,2 nucléophile sur des aldéhydes et cétones impliquant des aluminates de lithium ou de sodium chiraux

42a) G. Boireau, D. Abenhaïm, J. Bourdais, E. Henry-Basch, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4781–4782. b) G. Boireau, D. Abenhaïm, E. Henry-Basch, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1457–1461. c) D. Abenhaïm, G. Boireau, B. Sabourault, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3043–3046.

Entrée	R ¹ , R ²	(R*O)	R ³ , M	Solvant	t (h)	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph, H	(-)- <i>N</i> -méthyl-éphédrine	Bu, Na	<i>c</i> -Hex	24	45	27 (<i>S</i>)
2	Ph, H	"	Et, Na	"	20	80	20 (<i>S</i>)
3	Ph, Me	"	"	"	48	65	33 (<i>S</i>)
4	Et, H	"	Bu, Li	"	24	70	24 (<i>R</i>)
5	Ph, Me	"	"	"	24	56	31 (<i>S</i>)
6	Ph, H	"	"	"	4	79	8 (<i>S</i>)
7	"	(-)-Quinine	Bu, Li	<i>c</i> -Hex/PhH	6	72	3 (<i>S</i>)
8	Ph, Me	"	"	"	5 jours	38	24 (<i>R</i>)
9	Ph, H	(+)-Cinchonine	"	"	6	72	19 (<i>S</i>)
10	Ph, Me	"	"	"	4 jours	37	22 (<i>S</i>)
11	Ph, CO ₂ Me	(+)-Alcool de Darvon	"	<i>n</i> -Hex	2	80	43 (<i>S</i>)

Tableau 1. Résultats obtenus en addition 1,2 nucléophile sur des aldéhydes et cétones impliquant des aluminates de lithium ou de sodium chiraux

L'analyse des données montre que les aluminates de sodium présentent une réactivité moins forte que celle des aluminates de lithium. En contrepartie, l'espèce sodique tend à conduire à de meilleurs excès énantiomériques (Tableau 1, entrée 1, entrée 6). Il apparaît également que le groupement éthyle est plus facilement transférable que le groupement butyle (Tableau 1, entrée 1, entrée 2). Concernant le choix de la copule chirale, celui-ci est substrat dépendant. En effet, pour l'alkylation du benzaldéhyde, l'inducteur privilégié semble être la (+)-Cinchonine (Tableau 1, entrée 9) alors que la (-)-*N*-méthyl-éphédrine se présente comme plus efficace avec l'acétophénone (Tableau 1, entrée 5). Ces différences de réactivité et de stéréosélectivité guidées par le choix du ligand relativement à celui du substrat, sont interprétées sur la base de l'encombrement stérique du ate chiral formé qui serait moins important avec l'amino-alcool que l'alcaloïde. Or, plus le substrat est électrophile, comme c'est le cas avec un aldéhyde, plus il paraît judicieux de modérer la réactivité du complexe ate pour mieux contrôler l'induction, ce qui est envisageable avec les complexes ates dérivés d'alcaloïdes plus encombrés et donc moins réactifs. Inversement, avec les cétones moins

électrophiles que les aldéhydes, il paraît nécessaire d'activer la réaction en engageant un ate présentant un encombrement plus faible, comme c'est le cas avec le ate dérivé de l'éphédrine. Enfin, le travail ici cité met en évidence que le réactif ate est chimiosélectif des fonctions aldéhyde et cétone puisque l'essai réalisé à partir du benzoylformate de méthyle montre que l'ester n'est pas affecté (Tableau 1, entrée 11).

Les auteurs ont ensuite pris parti de la bonne réactivité et surtout de la chimiosélectivité observée avec le benzoylformate de méthyle, en présence de l'alcool de Darvon comme partenaire chiral (Tableau 1, entrée 11), pour développer et étendre cette réaction d'addition nucléophile énantiosélective.⁴³ Différents ligands transférables ont été incorporés au sein des aluminates de lithium chiraux donnant accès à des esters α -alkyl α -hydroxy énantioenrichis (Schéma 27, Tableau 2) et aux acides correspondants après saponification. Les conditions réactionnelles ont été optimisées dans le *n*-hexane avec une température de 0°C et un temps de réaction de quatre heures. La dilution du milieu réactionnel s'est avérée être un paramètre clé de la réaction permettant d'accéder à des excès énantiomériques allant jusqu'à 85% pour l'*iso*-butyle (Tableau 2, entrée 3), ligand nucléophile le plus encombré de la série. Néanmoins, même en milieu très dilué, lorsque le ligand nucléophile est trop peu encombré tel qu'un méthyle, il n'est plus observé d'induction (Tableau 2, entrée 9).

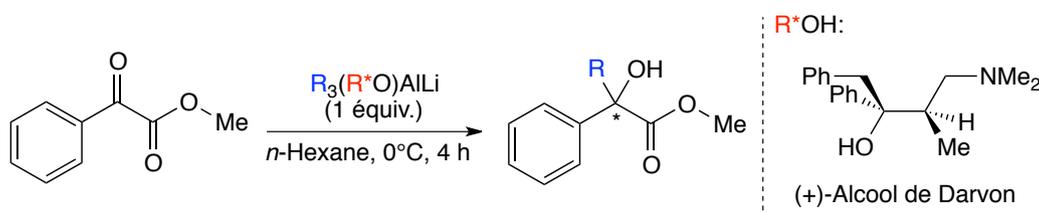


Schéma 27. Alkylation énantiosélective d'un α -cétoester en présence d'un aluminat de lithium chiral

43 D. Abenhaim, G. Boireau, A. Deberly, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4045–4047.

Entrée	R	Concentration (mol/L)	Rendement (%)	ee (%)
1	<i>i</i> -Bu	0,4	90	70 (<i>S</i>)
2	"	0,075	95	79 (<i>S</i>)
3	"	0,04	95	85 (<i>S</i>)
4	<i>n</i> -Bu	0,4	95	42
5	"	0,04	92	64
6	Et	0,56	74	12 (<i>R</i>)
7	"	0,02	72	26 (<i>S</i>)
8	Me	0,4	71	<1 (<i>S</i>)
9	"	0,04	68	1 (<i>S</i>)

Tableau 2. Données de l'alkylation énantiosélective d'un α -cétoester en présence d'un aluminate de lithium chiral

Toujours dans les années 80, Mukaiyama montre qu'en introduisant un dérivé de la proline comme partenaire chiral au sein d'un aluminate de lithium, l'alkylation énantiosélective du benzaldéhyde n'offre qu'une réactivité restreinte avec un rendement modeste de 28% ne permettant pas aux auteurs de déterminer l'excès énantiomérique de l'alcool formé (Schéma 28).^{44a-b}

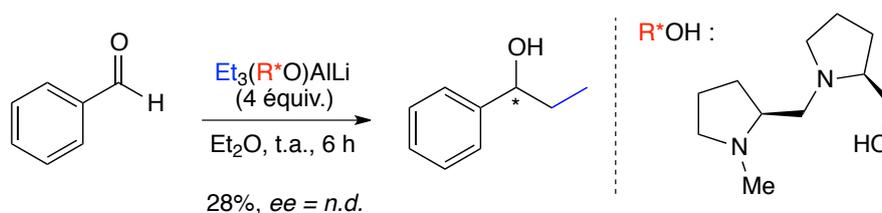


Schéma 28. Alkylation du benzaldéhyde en présence d'un aluminate de lithium chiral dérivé de la proline

L'équipe de Yamamoto a par la suite développé la réactivité d'aluminates de magnésium chiraux permettant l'alkylation et l'allylation d'aldéhydes, aromatiques ou non, par la mise en présence à basse température (-78°C) d'un organoaluminium comportant un ligand chiral de symétrie axiale C₂ et d'un réactif de Grignard apportant le ligand transférable. La

44a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 601–604. b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460.

diversification du type d'aldéhyde et du ligand transférable présente cette méthode comme avantageuse menant à une énantiosélectivité de modeste à très bonne (jusqu'à 86% d'excès énantiomérique) accompagnée de rendements jusqu'à quantitatifs (Schéma 29).⁴⁵

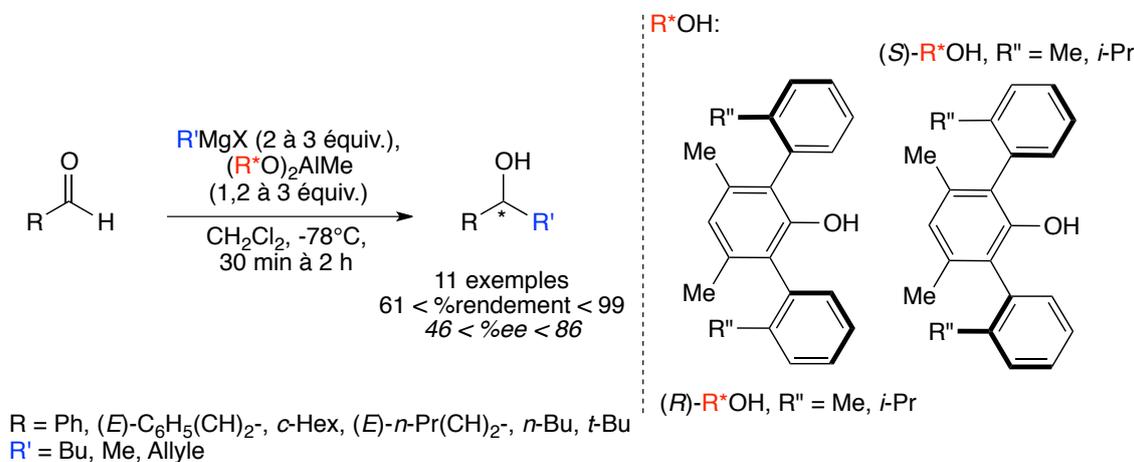


Schéma 29. Alkylation et allylation d'aldéhydes en présence d'aluminates de magnésium chiraux

En 2007 puis 2010, Woodward rapporte quant à lui une méthode d'arylation d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques impliquant un aluminate de zinc chiral pour lequel le partenaire inducteur est un dérivé de noréphédrine (Schéma 30).^{46a-b}

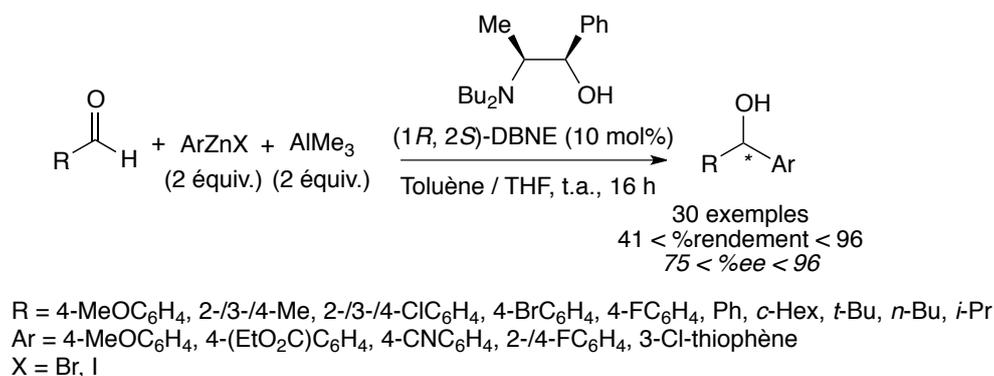


Schéma 30. Arylation énantiosélective d'aldéhydes via un aluminate de zinc chiral

Dans cette étude, les auteurs font varier tant la nature du ligand aryle transférable, entre autres substitué par des groupements sensibles tels qu'ester ou nitrile, que celle de l'aldéhyde qui est aromatique ou aliphatique. La réaction d'arylation est observée exclusivement sur la

45 S. Saito, T. Kano, K. Hatanaka, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5651–5656.

46a) J. Shannon, D. Bernier, D. Rawson, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2007**, 3945–3947. b) D. Glynn, J. Shannon, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1053–1060.

fonction aldéhyde à température ambiante et de bons à excellents rendements ont été mesurés (jusqu'à 96%) conjointement à des excès énantiomériques élevés (75-96%).

I-3b. Les titanates chiraux nucléophiles

Les premiers travaux qui rapportent le développement d'organotitaniums associés à un second métal pour l'addition nucléophile énantiosélective 1,2, font état de deux types de complexes ates chiraux qui se distinguent par la nature du second métal lequel est, soit du magnésium (titanate de magnésium), soit du lithium (titanate de lithium). L'existence de ces titanates a notamment été rapportée en 1985 par l'équipe de Maus dans une revue portant sur les organotitaniums en addition chimiosélective de carbonyles.⁴⁷ Les auteurs avancent que la combinaison d'un organotitanium et d'un réactif de Grignard ou d'un organolithien mène à la formation d'un complexe ate qui présente une haute chimiosélectivité envers les aldéhydes et une réactivité qui lui est propre. Néanmoins, en ce qui concerne l'association d'un réactif de Grignard ou d'un zincique avec un organotitanium, les travaux récents portant sur les réactions d'addition énantiosélectives, montrent qu'une réaction de transmétallation a en fait lieu entre les deux réactifs organométalliques menant à un agrégat mixte [Ti, Ti] chiral fonctionnalisé.⁴⁸ Cette hypothèse de formation d'un organotitanium dimérique voire trimérique a notamment été vérifiée à l'état solide par analyse DRX de complexes cristallisés et en solution par RMN dans le cas d'organotitaniums mis en présence d'un zincique.^{49a-d} Les travaux rapportant l'association d'un organotitanium avec un zincique, un réactif de Grignard ou encore un organoaluminium ne seront donc pas présentés plus en détails dans cette étude bibliographique puisque le complexe organo(bi)métallique impliqué ne répond finalement pas à la définition de complexe ate.

C'est en 1991 que l'équipe d'Higashiyama a rapporté une méthode de transfert d'aryle diastéréosélective à partir d'un titanate de lithium chiral pour lequel le centre inducteur et

47 M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421–1440.

48 H. Pellissier, *Enantioselective Titanium-Catalysed Transformations*, Imperial College Press, **2016**.

49a) T. J. Davis, J. Balsells, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 699–702. b) J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336–10348. c) P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739–749. d) K. M. Waltz, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Organometallics* **2004**, *23*, 127–134.

l'entité aryle nucléophile sont apportés par un même ligand, correspondant à un dérivé de benzènesulfonamide (Schéma 31).⁵⁰

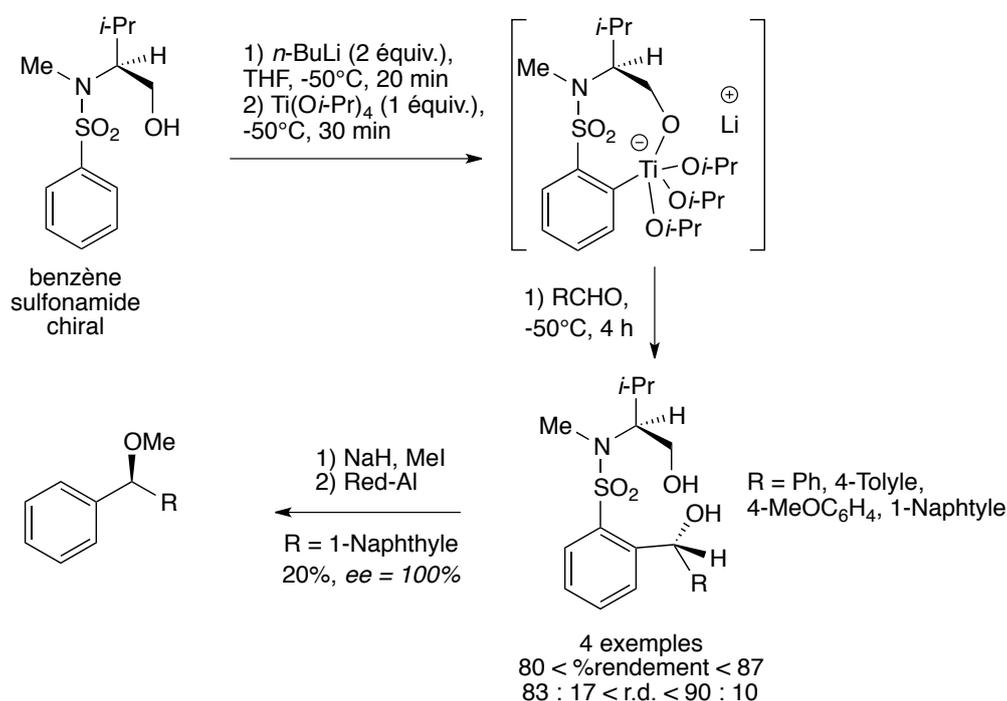


Schéma 31. Formation *in situ* d'un titanate de lithium chiral et transfert d'aryle nucléophile diastéréosélectif sur un aldéhyde aromatique

Ce complexe ate est mis en réaction avec divers aldéhydes aromatiques et conduit aux produits d'arylation attendus avec de bons rendements compris entre 80 et 87% pour des rapports diastéréoisomériques atteignant jusqu'à 90 : 10. Après séparation des diastéréoisomères, chaque benzhydrol énantiomériquement pur a pu être isolé sous forme d'éther méthylique suite à l'alkylation de l'alcool (conditions de Williamson) puis la réduction de la sulfone (en présence de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminumhydruure de sodium) et ce, sans perte de l'information stéréochimique.

En 2004, l'équipe d'Alesi a étudié la possibilité de réaliser des réactions d'addition d'un acétylure nucléophile 1,2 énantiosélectives sur des cétones en faisant réagir un titanate de lithium chiral apportant cette fois-ci deux ligands distincts : d'une part une entité nucléophile correspondant à une acétylure, et d'autre part le centre inducteur dérivé du BINOL (Schéma 32).⁵¹ La réaction a lieu avec des rendements moyens à bons (jusqu'à 85%) et des excès

50 H. Takahashi, T. Tsubuki, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 260–265.

51 P. G. Cozzi, S. Alesi, *Chem. Commun.* **2004**, 2448–2449.

énantiomériques atteignant jusqu'à 86%, en introduisant le ligand chiral en quantité substœchiométrique (25 mol%).

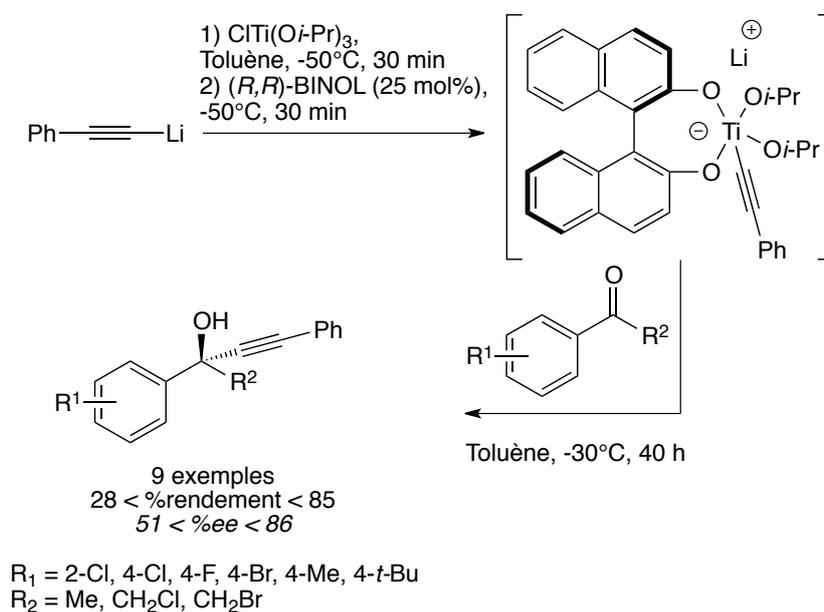


Schéma 32. Alcynylation de cétones impliquant un titanate de lithium chiral

I-3c. Les magnésiates chiraux nucléophiles

En 1978, Mukaiyama s'est intéressé à la réactivité des magnésiates de lithium chiraux en vue d'effectuer l'alkylation nucléophile 1,2 énantiosélective du benzaldéhyde.^{44a-b} Dans cette étude, un alcoolate de lithium chiral dérivé de la proline est associé à divers types de réactifs organométalliques tels qu'un organocuivreux, un organozincique, un organoaluminium (résultat déjà présenté ci-avant en **I-3a**) ou encore un organomagnésien. Il ressort que les résultats les plus probants sont ceux mettant en réaction le couple alcoolate de lithium/dialkylmagnésien (Schéma 33). Après une heure de réaction à -110°C dans le toluène, d'excellents rendements (jusqu'à 94%) et excès énantiomériques (jusqu'à 92%) sont obtenus.

44a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 601–604. b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460.

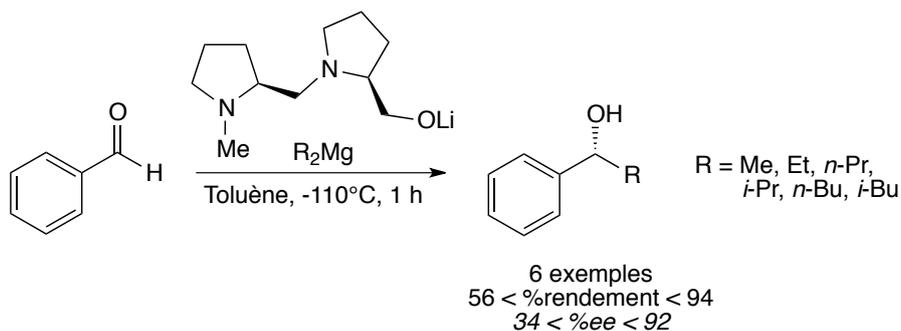


Schéma 33. Alkylation énantiosélective du benzaldéhyde via un magnésiate de lithium chiral

Récemment, Mongin et Gros ont développé une séquence d'échange brome/magnésium de 2-bromopyridine impliquant des magnésiates de lithium chiraux, dont le partenaire chiral est de type BINOL ou TADDOL, suivi d'une addition nucléophile énantiosélective sur des aldéhydes aromatiques (version racémique présentée ci-avant en **I-2b₁**).^{22a-b} Les meilleurs résultats en terme d'induction sont à hauteur de 76% d'excès énantiomérique et ont été obtenus avec le tétraorganomagnésiate de lithium de type [(R*O)Bu₂MgLi₂] où R*O est le (*R,R*)-TADDOL avec comme électrophile le *para*-anisaldéhyde (Schéma 34).

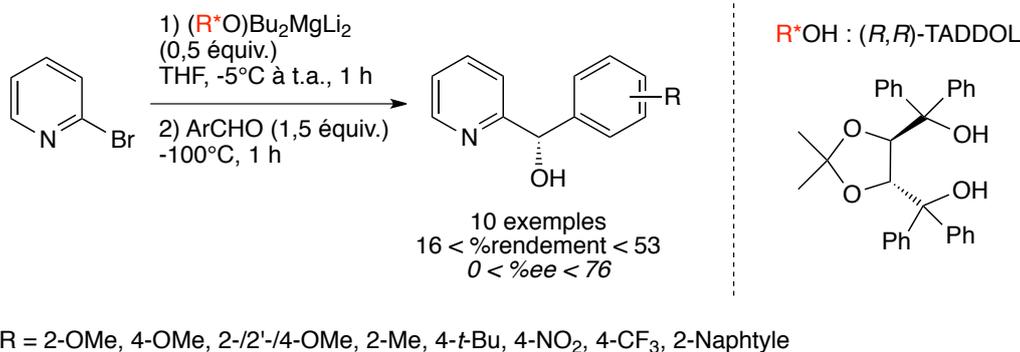


Schéma 34. Séquence échange brome/magnésium puis addition nucléophile énantiosélective impliquant un tétraorganomagnésiate de lithium chiral

I-3d. Les zincates chiraux nucléophiles

Les zincates chiraux nucléophiles sont au cœur de ce travail de thèse ce qui justifie que dans la partie bibliographique ci-dessous les concernant, soient également présentés, additionnellement aux résultats chimiques, des informations relatives à la configuration électronique, la géométrie, ou encore la coordination de ces espèces.

22a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 601–604. b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460.

Les zincates correspondent probablement à la catégorie de complexes ates pour laquelle l'effet de synergie est le plus spectaculaire. En effet, ces espèces organo(bi)métalliques associent des unités organométalliques dont la force réactive est l'une des plus opposées, à savoir, un organozincique (R_2Zn) quasi inerte et un organolithien (RLi) ou organomagnésien ($RMgX$) extrêmement réactif. En effet, un zincique possède 14 électrons ($3d^{10} 4s^2 4p^2$) avec une hybridation sp lui conférant une géométrie linéaire peu réactive. À l'opposé, les organolithiens et organomagnésiens sont des espèces hautement polaires, ou à fort caractère ionique, ce qui les rend très réactifs. L'inconvénient majeur que présentent les réactifs qui réagissent très, voire trop bien, est le manque de chimio- et de stéréo- sélectivités associé : la réaction est terminée avant que le « processus énantiosélectif » par exemple, n'ait eu le temps de se mettre en place. Conformément à l'effet synergique, la formation du complexe ate permet d'accroître la réactivité du zincique tout en modérant celle de l'organolithien ou magnésien partenaire, menant à une espèce réactive à partir de laquelle la faisabilité des réactions est maintenue tout en permettant le contrôle des processus chimio- et stéréo-sélectifs lorsque ceux-ci se présentent.

Selon les proportions en chacun des organométalliques introduites, deux types de zincates sont susceptibles d'être obtenus.⁵² Lorsqu'un mélange équimolaire est considéré ($R_2Zn + R'Li$), un triorganozincate mono-anionique est formé pour lequel l'atome de zinc comporte 16 électrons ($3d^{10} 4s^2 4p^4$) et présente une géométrie trigonale (Schéma 35, droite). En revanche, lorsque deux équivalents d'organolithien sont mis en présence d'un équivalent de zincique ($R_2Zn + 2R'Li$), un tétraorganozincate (ou zincate d'ordre supérieur) di-anionique est formé et l'atome de zinc, qui dans ce cas comporte 18 électrons ($3d^{10} 4s^2 4p^6$), adopte une géométrie tétragonale (Schéma 35, gauche). Il est à noter que si $R = R'$, on parlera d'un complexe ate « homoleptique » ($\text{homo}[Zn, Li]$) et si $R \neq R'$, on parlera d'un complexe ate « hétéroleptique » ($\text{hétéro}[Zn, Li]$).

52 D. R. Armstrong, C. Dougan, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, 27, 6063–6070.

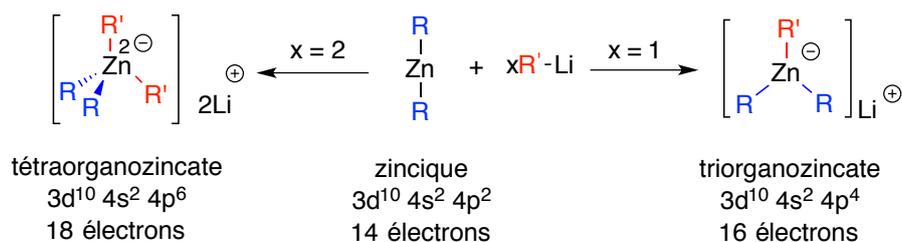


Schéma 35. Formation de tri- et tétra- organozincates de lithium

Les trois espèces de zinc, *i.e.* zincique, triorganozincate et tétraorganozincate, présentent des configurations électroniques et des géométries très différentes, ce qui engendre des réactivités elles aussi distinctes. Ce dernier paramètre, essentiel à notre étude, est corroboré dans un travail d'analyse RMN d'Uchiyama^{20,53a-b} au cours duquel sont mesurés les déplacements chimiques des protons du ligand méthyle porté par différentes espèces organométalliques (Tableau 3).

Entrée	Espèce organométallique	δ (Me)/ppm
1	MeLi	-1.96
2	MeMgBr	-1.62
3	Me ₂ Zn	-0.84
4	Me ₃ ZnLi	-1.08
5	Me ₄ ZnLi ₂	-1.44

Tableau 3. Déplacement chimique en RMN ¹H de différentes espèces organométalliques

En considérant qu'un proton qui présente un signal très blindé correspond à une espèce fortement anionique, cette dernière sera alors considérée comme d'autant plus réactive. Nous pouvons donc considérer à la lecture du Tableau 3, que l'ordre de réactivité des espèces citées est le suivant : Me₂Zn < Me₃ZnLi < Me₄ZnLi₂ < MeMgBr < MeLi. Il est donc confirmé que dans cette série, le diméthylzinc est le plus inerte de tous tandis que le méthyllithium est le plus réactif. Par ailleurs, les protons du méthyle Grignard et du tétraméthylezincate de lithium (tétraorganozincate), présentent des déplacements chimiques proches, ce qui leurs prédits une réactivité relativement similaire laquelle se situe, d'après cette échelle, comme plutôt élevée.

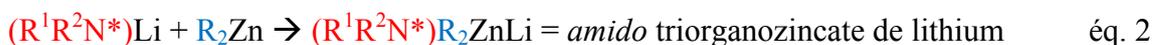
20 M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733–8734.

53a) M. Uchiyama, Y. Kondo, T. Miura, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12372–12373. b) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934–4946.

Le triméthylzincate de lithium (triorganozincate) se situe quant à lui en termes de réactivité, entre le réactif de Grignard et le diorganozincique.

Forts de ces considérations de réactivité, nous avons opté dans ce travail de thèse pour l'utilisation de triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile énantiosélective.^{54a-b} Du fait de la réactivité plus modérée de ces espèces relativement à celle de leurs homologues tétraorganozincates, nous pouvons penser que le contrôle de la stéréosélectivité et de la chimiosélectivité sera plus aisé à comprendre et à moduler. Notons par ailleurs qu'en termes de structure, d'arrangement conformationnel et de coût, les triorganozincates sont aussi plus « simples » et donc plus facilement accessibles tant du point de vue pratique que dans la perspective d'études structurales. La suite et fin de cet état de l'art bibliographique se limitera donc aux triorganozincates de lithium chiraux.

La bibliographie fait état de deux grandes catégories de triorganozincates chiraux selon que l'organozincique, généralement homoleptique de type R_2Zn , soit mis en présence d'un mono-alcoolate de lithium chiral $(RO^*)Li$ (éq. 1) ou d'un mono-amidure de lithium chiral $(R^1R^2N^*)Li$ (éq. 2).



I-3d₁. Les alkoxo triorganozincates de lithium chiraux en addition nucléophile

Les alcoolates de lithium chiraux, qui ont fait l'objet d'études permettant de former des alkoxo triorganozincates de lithium chiraux impliqués dans des additions nucléophiles énantiosélectives, sont principalement issus de dérivés de la proline ou de l'éphédrine.

➤ *Les alkoxo triorganozincates de lithium chiraux dérivés de la proline*

Bien qu'infructueuse en termes d'induction, la première tentative d'utilisation d'alkoxo triorganozincates de lithium chiraux pour effectuer des réactions d'alkylation nucléophile énantiosélectives ($R_2Zn = Et_2Zn$) d'aldéhydes aromatiques (Schéma 36), a été rapportée par Mukaiyama en 1978 avec un rendement de 76%, mais un excès énantiomérique nul (Tableau

54a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856. b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757–824.

4, entrée 4).^{44a-b} Dans cette approche, l'alcoolate chiral est le dérivé du prolinol, qui a déjà présenté dans les sections **I-3a** et **I-3c** évoquant les aluminates et les magnésiates de lithium chiraux, et pour lesquels des résultats plus satisfaisants avaient été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 94% (Tableau 4, entrée 2) et des excès énantiomériques jusqu'à 92% (Tableau 4, entrée 3) dans le cas des magnésiates.

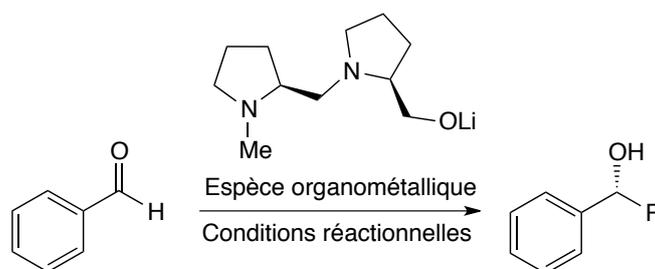


Schéma 36. Réactivité de complexes ates de lithium comportant un dérivé de la proline comme partenaire chiral en addition 1,2 énantiosélective sur du benzaldéhyde

Entrée	Espèce organométallique	R	Conditions réactionnelles	Rendement (%)	ee (%) ¹
1	Et ₃ Al	Et	Et ₂ O, t.a., 6 h	28	n.d.
2	<i>n</i> -Bu ₂ Mg	<i>n</i> -Bu	Toluène, -110°C, 1 h	94	88
3	Et ₂ Mg	Et	"	74	92
4	Et ₂ Zn	Et	Et ₂ O, -78°C à 0°C, 3 h	76	0

¹Alcools de configuration (*R*)

Tableau 4. Comparaison de la réactivité de complexes ates de lithium comportant un dérivé de la proline comme partenaire chiral en addition 1,2 énantiosélective sur du benzaldéhyde

En 1987, Soai qui, notons-le, avait participé aux travaux précurseurs de Mukaiyama ci-dessus, module les structures précédentes dérivées de la proline dans le but de développer l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes *via* des zincates de lithium chiraux avec un bon niveau d'induction asymétrique. Pour cela, il opte pour le développement de structures de type alcoolate de lithium chiral, toujours dérivées de la proline, mais limitées à deux points de coordination *via* la présence de seulement deux hétéroatomes (Figure 5, alcoolates **A**¹ à **A**⁶).⁵⁵

44a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 601–604. b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460.

55 K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111–7115.

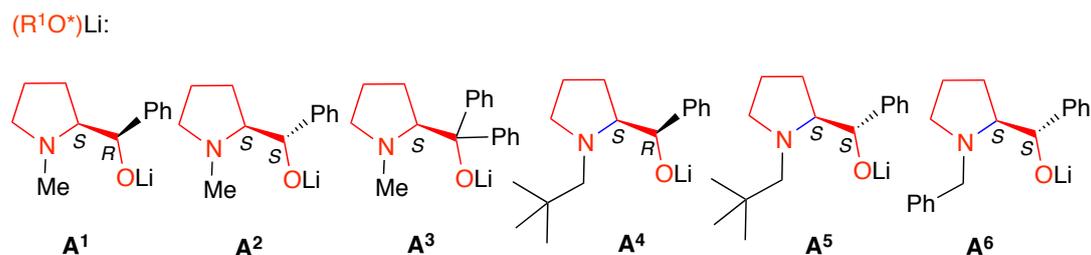


Figure 5. Série d'alcoolates de lithium chiraux dérivés de la proline développée par Soai

Après optimisation de la réaction, les meilleurs résultats sont obtenus à 0°C en engageant le partenaire chiral de type A³ et ce, en quantité substœchiométrique (2 mol%), en présence de 2,2 équivalents de zincique R₂Zn (Et₂Zn ou Me₂Zn) (Schéma 37). Ainsi, les produits d'alkylation attendus sont isolés avec de bons rendements allant de 47% à 100% et d'excellents excès énantiomériques compris entre 89% et 100% (Tableau 5).

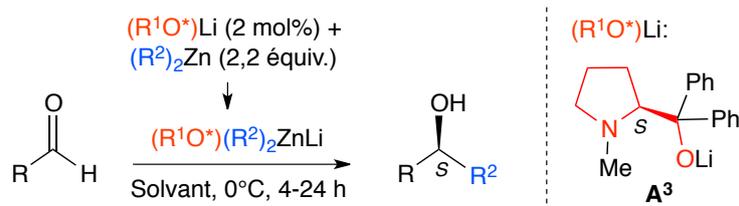


Schéma 37. Optimisation de la réaction d'alkylation nucléophile énantiosélective d'aldéhydes aromatiques via les zincates de lithium chiraux de Soai

Entrée	RCHO	(R ²) ₂ Zn	Solvant	Rendement (%)	ee (%) ¹
1	Benzaldéhyde	Et ₂ Zn	Hexane	100	100
2	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	Et ₂ Zn	Cyclohexane	91	100
3	<i>para</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	Et ₂ Zn	Cyclohexane	96	100
4	(<i>E</i>)-Cinnamaldéhyde	Et ₂ Zn	Hexane	94	100
5	Benzaldéhyde	Me ₂ Zn	Cyclohexane	63	80
6	(<i>E</i>)-Cinnamaldéhyde	Me ₂ Zn	Cyclohexane	47	89

¹Alcools de configuration (*S*)

Tableau 5. Exemplification de la réaction d'alkylation nucléophile énantiosélective d'aldéhydes aromatiques via les zincates de lithium chiraux de Soai

Suite à cette première étude, Soai étend le champ d'application de son système organo(bi)métallique à l'éthylation d'aldéhydes propargyliques.⁵⁶ Après 12 heures de réaction en présence d'une quantité substœchiométrique d'alcoolate de lithium **A**³ (5 mol%) et de diéthylzinc (2 équiv.), l'alcool secondaire attendu est obtenu avec un rendement de 79% et un excès énantiomérique de 60% (Schéma 38).

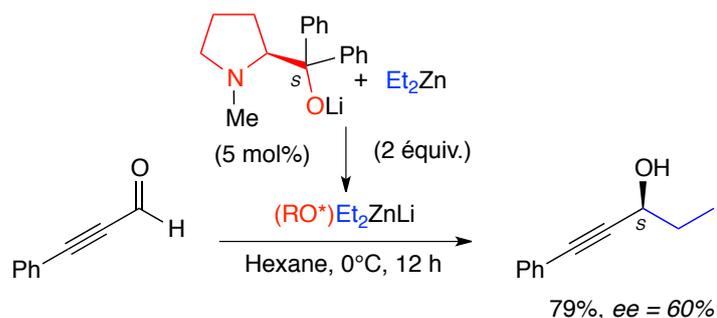


Schéma 38. Ethylation d'un aldéhyde phénylpropargylique via l'alkoxo triorganozincate de Soai

Toujours en 1990, Chelucci et Falorni proposent une variante aux travaux de Soai en ajoutant sur le même type d'alcoolate de lithium un hétéroatome *via* la présence d'un substituant pyridinyl (Schéma 39, alcoolates **B**¹ à **B**³).⁵⁷

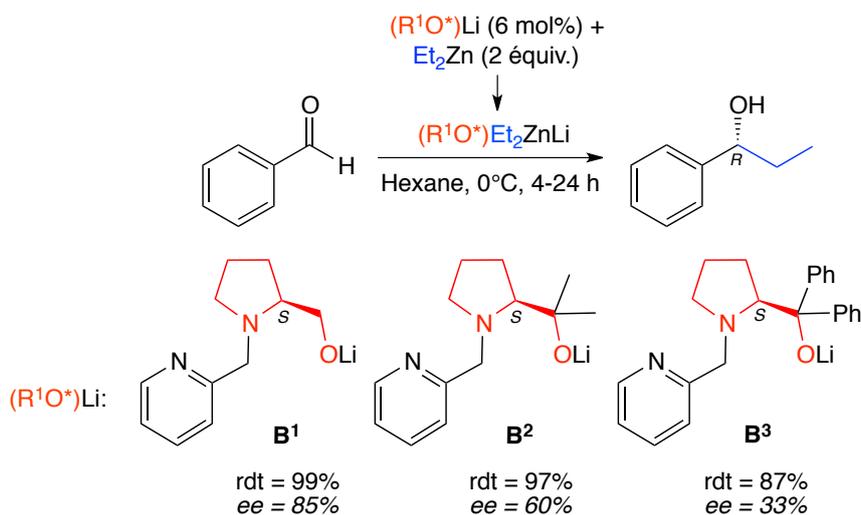


Schéma 39. Éthylation du benzaldéhyde via les alkoxo zincates de lithium chiraux dérivés de la proline proposés par Chelucci et Falorni

56 S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943.

57 G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 843–849.

En engageant du diéthylzinc comme zincique pour former le complexe ate avec une quantité catalytique (6 mol%) de prolinol lithié **B**¹ à **B**³, le produit d'addition attendu est formé avec des conversions allant jusqu'à 99% pour des excès énantiomériques allant jusqu'à 85%. Cette approche demeure donc moins efficace que celle de Soai précédemment présentée.

➤ *Les alkoxo triorganozincates de lithium chiraux dérivés de l'éphédrine ou de la noréphédrine*

La possibilité d'observer de l'induction de chiralité à partir de triorganozincates de lithium, engageant des alcoolates de lithium dérivés de l'éphédrine ou de la noréphédrine, a également été étudiée. Les premiers travaux dans ce sens ont été rapportés par Corey en 1987 avec des ligands chiraux susceptibles d'établir trois points de coordination avec le(s) métal(aux), du fait de la présence de trois hétéroatomes. Il s'agit d'alcoolates de lithium issus de la fonctionnalisation de l'amine de l'éphédrine par, soit une *N*-méthylpyrrolidine (Schéma 40, **C**¹ et **C**²), soit une chaîne *N,N*-diméthyléthylamine (Schéma 40, **D**¹ et **D**²).⁵⁸ Mis en présence de diéthylzinc, ces ligands ont permis la formation des complexes ate, lesquels ont ensuite été mis en réaction sur le benzaldéhyde. L'alcool attendu est formé avec des rendements très honorables compris entre 69 et 81% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% pour l'alcoolate **C**¹.

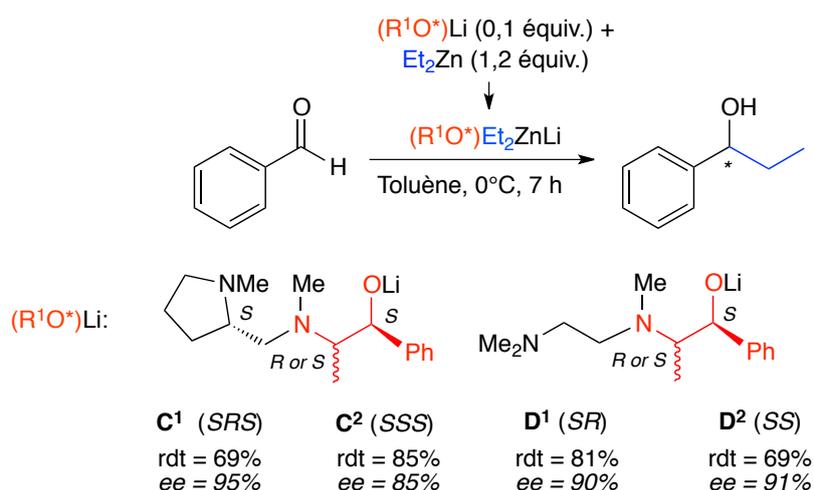


Schéma 40. Éthylation énantiosélective du benzaldéhyde via les alkoxo triorganozincates de lithium chiraux dérivés de l'éphédrine développés par Corey

58 E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233–5236.

Dans ces travaux, les auteurs ont rapporté la modélisation de la structure des complexes ates permettant d'interpréter la formation de l'énantiomère majoritaire engendré par le transfert d'éthyle sur l'aldéhyde (Schéma 41). Cette étude complémentaire met en avant un cycle bimétallique à 6 chaînons comme état de transition, lequel serait à l'origine des inductions de la réaction d'alkylation menant à l'alcool (*R*) ou (*S*) suivant la configuration de l'alcoolate de lithium initial.

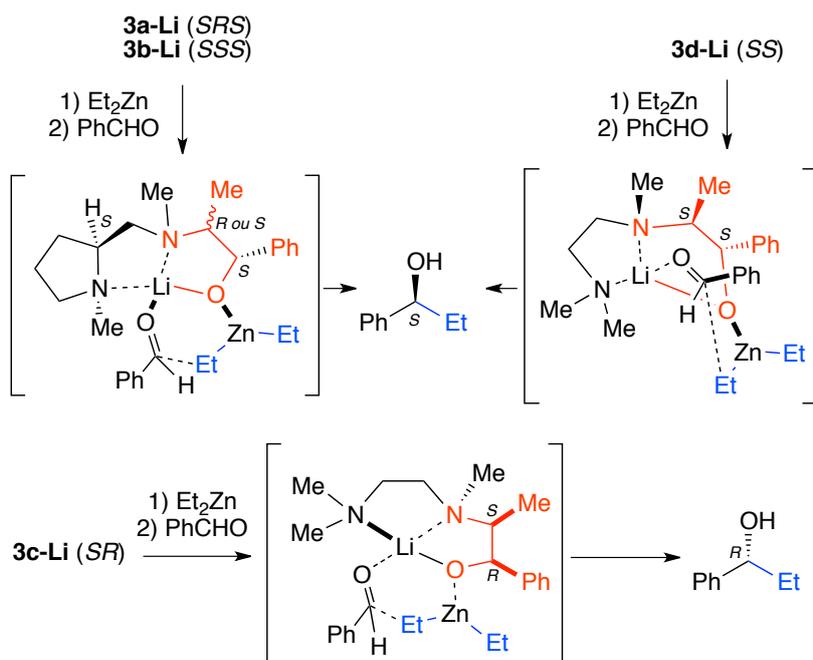


Schéma 41. Modélisation des états de transition impliqués dans le transfert de ligand nucléophile des complexes ates de Corey sur un aldéhyde

Le transfert d'un groupement furyle provenant d'un alkoxo zincate de lithium sur des aldéhydes aromatiques a également été décrit en 1990 par Soai avec comme alcoolate de lithium un dérivé de la noréphédrine (Schéma 42).⁵⁹ Pour atteindre ce dernier, le précurseur aminé de la noréphédrine a été *N*-di-alkylé par une chaîne butylbenzénique et après formation de l'alcoolate de lithium puis du zincate de lithium en présence de difurylzinc, les produits d'addition sur les aldéhydes sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 79% et des excès énantiomériques compris entre 45 et 73%. Il est à noter que l'ajout de chlorure de lithium est indispensable à cette réaction pour obtenir un bon niveau d'induction. Les auteurs proposent que la coordination du cation lithium, provenant du LiCl, sur l'oxygène du furane mènerait à la formation d'une espèce plus réactive. Celle-ci peut alors entrer en interaction

59 K. Soai, Y. Kawase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3214–3215.

avec l'alcoolate de lithium très encombré dans le but de former un complexe ate. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse de la formation d'un complexe ate d'ordre supérieur.

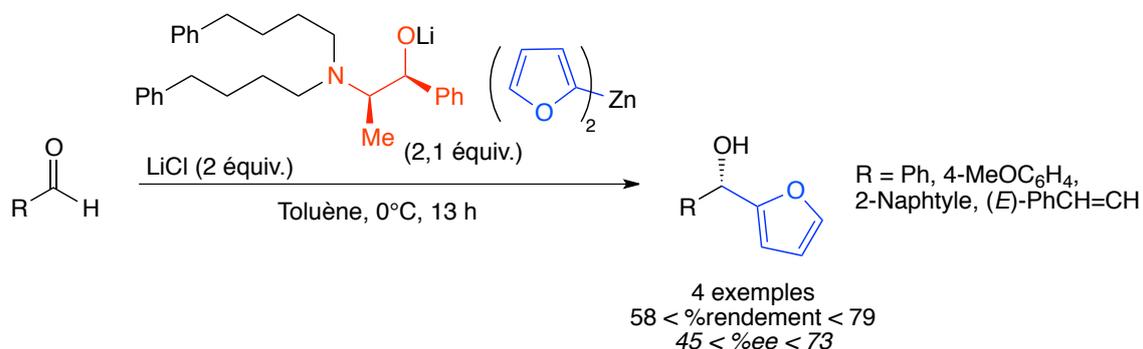


Schéma 42. Furylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques via un zincate de lithium chiral dérivé de la noréphédrine développée par Soai

En 1991, Oppolzer rapporte la possibilité de réaliser des réactions de vinylation énantiosélectives d'aldéhydes en impliquant un alkoxy triorganozincate de lithium chiral incorporant le motif noréphédrine (Schéma 43).⁶⁰

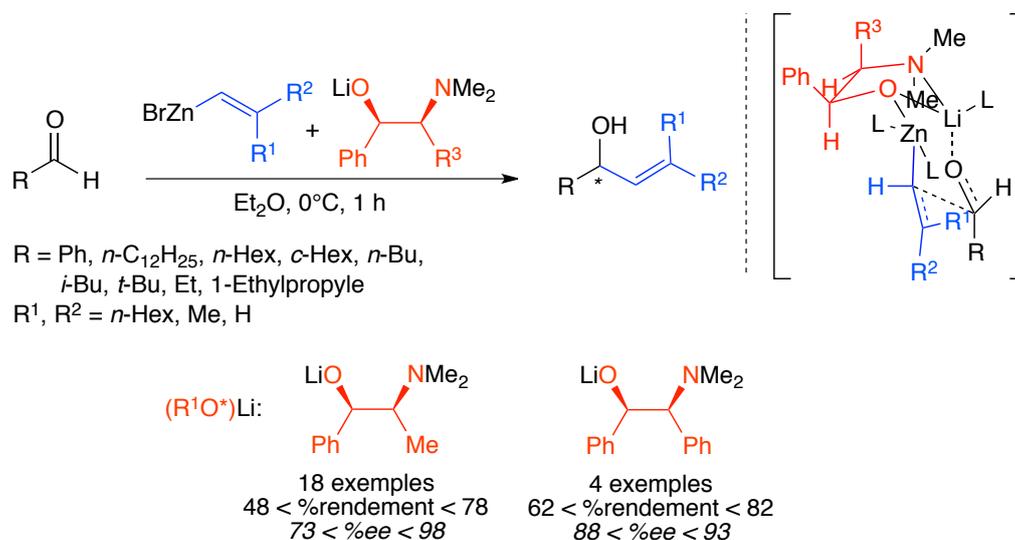


Schéma 43. Vinylation énantiosélective d'aldéhydes via les alkoxy triorganozincates de lithium chiraux dérivés de la noréphédrine développés par Soai

Notons que dans ces travaux, le zincique mis en réaction est un halogénoorganozincique. Une fois le complexe ate formé, la vinylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques s'opère avec de bons rendements compris entre 48 et 82% et de bons à excellents excès énantiomériques pouvant atteindre 98%. Cette méthode est d'autant plus intéressante

60 W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5777–5780.

que la configuration de la double liaison est parfaitement conservée après addition nucléophile de celle-ci sur le carbonyle. Les auteurs justifient leurs résultats sur la base d'un intermédiaire réactionnel cyclique bimétallique à 6 chaînons de type chaise.

Cette méthode de vinylation énantiosélective d'aldéhydes a été utilisée dans la synthèse biomimétique de la (-)-Longithorone A en 2001 par l'équipe de Shair, menant à un intermédiaire avancé de la synthèse avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 95% (Schéma 44).⁶¹

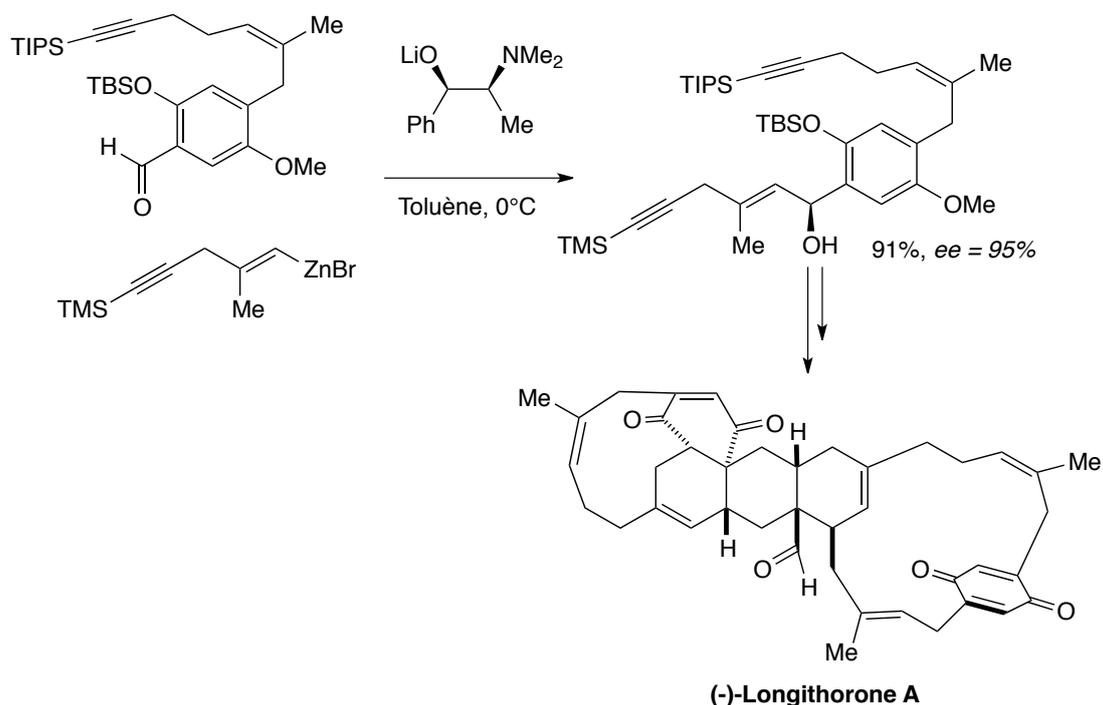


Schéma 44. Synthèse biomimétique de la (-)-Longithorone A impliquant une étape de vinylation énantiosélective d'un aldéhyde à partir d'un zincate de lithium chiral

La diversité de groupements transférables à partir d'alkoxo zincates de lithium chiraux a été étendue avec les travaux de Loubinoux qui, au cours de la même période du début des années 90, s'est focalisé sur la possibilité d'effectuer des réactions d'alcynylation d'aldéhydes.⁶² Pour cela, les auteurs ont utilisé l'alcoolate de lithium provenant de la *N,N*-diméthylaminonoréphédrine associé au bromure de phényléthynylzinc (Schéma 45). L'addition nucléophile du zincate résultant sur des aldéhydes tant aromatiques (Tableau 6, entrées 1 et 2) qu'aliphatiques (Tableau 6, entrées 3 et 4), montre que la réaction attendue a

61 M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.

62 G. M. R. Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548.

lieu avec de bons rendements (50 à 90%) mais des niveaux d'induction variables, à savoir très corrects avec les substrats aromatiques (80 à 88%) mais faibles à moyens (19 à 67%) à partir des substrats aliphatiques.

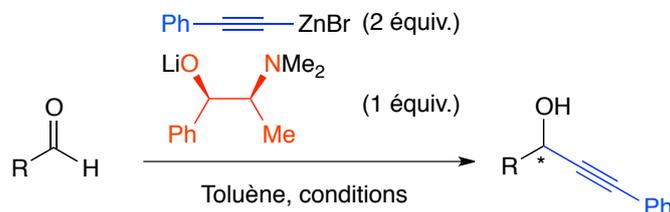


Schéma 45. Alcynylation énantiosélective via l'alkoxo triorganozincate de lithium chiral dérivé de la noréphédrine développée par Loubinoux

Entrée	RCHO	Conditions	Rendement (%)	ee (%)
1		0-5°C, 20 h	80	88 (S)
2	PhCHO	-30°C, 19 h	70	80 (S)
3	<i>t</i> -BuCHO	-30°C, 24 h	50	67 (R)
4	<i>n</i> -BuCHO	-30°C, 20 h	90	19 (R)

Tableau 6. Exemplification de l'alcynylation énantiosélective via l'alkoxo triorganozincate de lithium chiral dérivé de la noréphédrine développée par Loubinoux

La réactivité d'alcynylation a été exploitée en 1999 par Grabowski pour la synthèse de structures se rapprochant de l'Efavirenz, un potentiel inhibiteur de la transcriptase inverse du HIV non-nucléosidique. Dans ce travail, les auteurs utilisent l'alcoolate de lithium de la (1*R*,2*S*)-*N*-pyrrolidinylnoréphédrine comme partenaire chiral (Schéma 46).⁶³ La procédure mise en œuvre implique l'addition d'un alcyne sur des trifluorocétone comme carbonyle. Dans un premier temps des alkoxo zincates de lithium chiraux sont employés, puis remplacés par des magnésiates de lithium chiraux, afin de permettre une plus grande diversification tant du substrat carbonylé que de l'acétylure nucléophile. La réaction offre d'excellents rendements et excès énantiomériques (jusqu'à 93% et 97%, respectivement) et ce, même en présence d'une amine non protégée. Ce dernier permet d'ailleurs de réaliser la réaction d'addition de façon régiosélective sur une fonction C(=O)CF₃ en *ortho* de l'amine, alors qu'une seconde fonction cétone du même type est présente sur le substrat en position *para*.

63 L. Tan, C. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713.

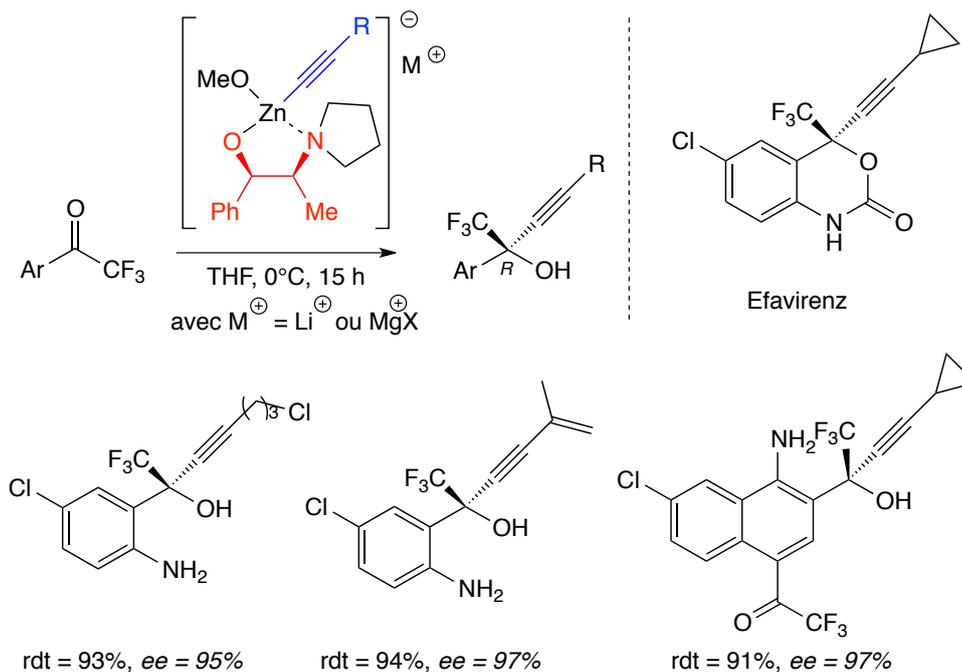


Schéma 46. Alcylation de cétones trifluorométhylées pour la synthèse de composés proches de l'Efavirenz

Que ce soit en présence d'alkoxo triorganozincates de lithium chiraux impliquant un dérivé de la proline ou de l'éphédrine/noréphédrine, les développements présentés dans cette section mettent en évidence qu'il est possible d'effectuer des réactions d'addition 1,2 nucléophile énantiosélectives à partir de ces réactifs avec d'excellentes réactivité et énantiosélectivité. D'un point de vue plus mécanistique, il semble que les inductions soient de manière générale, directement corrélées à la formation et donc la participation d'intermédiaires cycliques bimétalliques à 6 chaînons.

I-3d₂. Les amido zincates de lithium chiraux en addition nucléophile

Les amido zincates étant au cœur même de ce travail de thèse, et au vu du peu d'études qui leur ont été consacrées, la suite et fin de cette étude bibliographique présente le sujet dans son contexte général et se veut exhaustive concernant ces espèces. Une première partie traite des travaux relatifs aux amido tétraorganozincates, malgré le fait que nous ayons fait le choix de ne pas les étudier expérimentalement, pour ensuite faire état des résultats connus avec les amido triorganozincates. Nous constaterons alors que pour ces derniers tout reste à faire.

➤ *Les amido tétraorganozincates*

Bien que les résultats suivants sortent du cadre de cette section car présentant un amido tétraorganozincate de lithium chiral, il apparaît nécessaire de les évoquer ici car ils constituent le seul exemple d'utilisation d'amido zincate chiral ayant finalement conduit à de bons résultats en addition 1,2 nucléophile énantiosélective, tant en termes de réactivité que de stéréosélectivité.

Il s'agit en effet d'un travail de Soai décrit en 1987 où des aldéhydes aromatiques sont mis en présence de zinciques et d'une quantité substœchiométrique (6 mol%) de di-amidure de lithium de type pipérazine chirale afin d'effectuer une réaction d'alkylation nucléophile énantiosélective. Par le biais de cette procédure, les alcools secondaires attendus sont obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques pouvant atteindre 98% (Schéma 47).⁶⁴

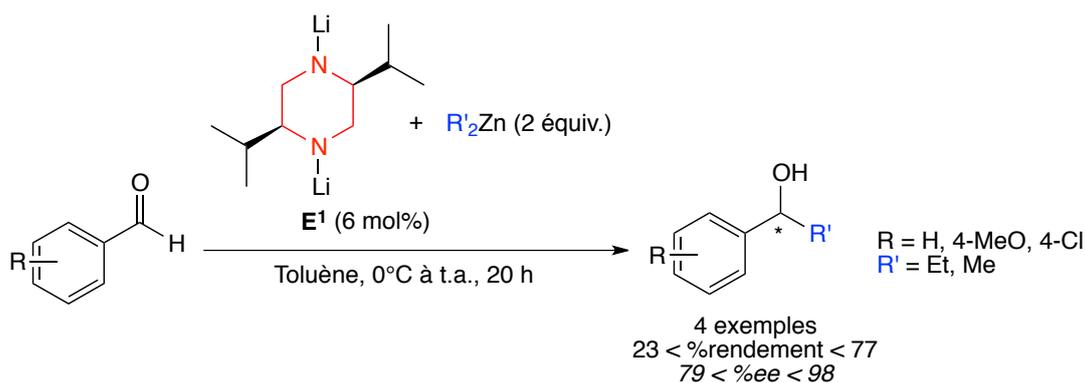


Schéma 47. Alkylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques impliquant un tétraorganozincate de lithium chiral développée par Soai

Dans le but d'accéder aux meilleurs résultats possibles en addition nucléophile énantiosélective *via* cette méthode, Soai rapporte en 1991 de nouveaux résultats en faisant varier les différents groupements alkyles en positions 2 et 5 de la pipérazine chirale (Schéma 48, di-amidures E^2 à E^6).⁶⁵ Les résultats rapportés montrent que la présence de groupements encombrants sur les positions chirales 2 et 5 est primordiale pour une bonne induction, présentant ainsi la pipérazine originelle E^1 comme offrant le meilleur résultat avec un excès énantiomérique de 92%.

64 K. Soai, S. Niwa, Y. Yamada, H. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4841–4842.

65 S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2717–2720.

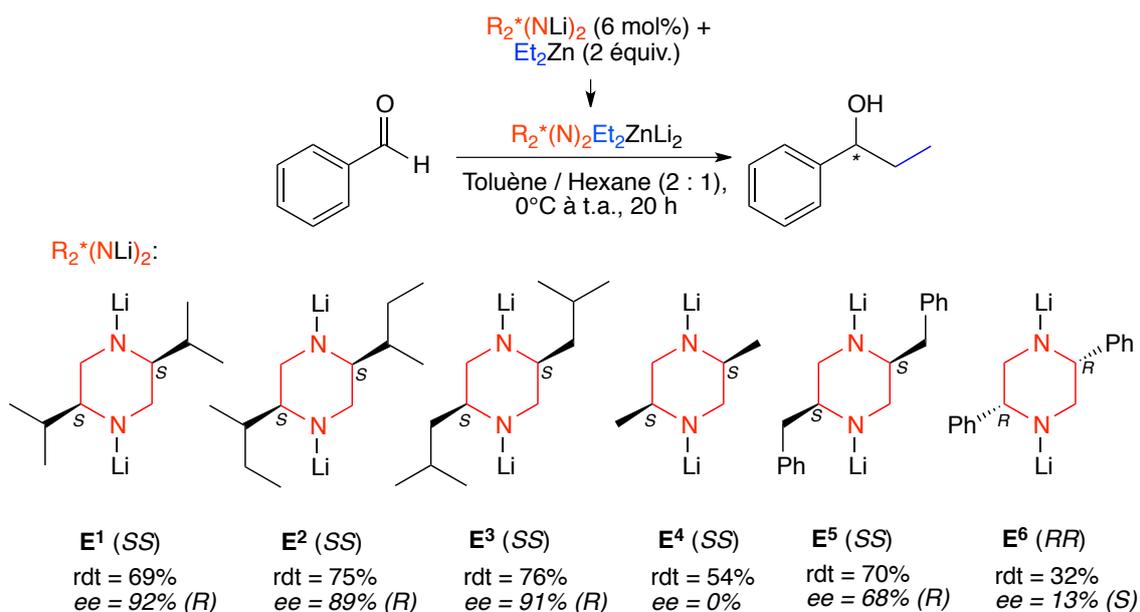


Schéma 48. Ethylation énantiosélective du benzaldéhyde impliquant des zincates de lithium chiraux dérivés de la pipérazine développée par Soai

Par le biais de cette nouvelle étude, Soai a également évalué l'étendue de cette réaction en impliquant divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques tout en faisant varier le zincique de départ (Schéma 49). Les résultats obtenus révèlent que plus la chaîne transférable sur l'aldéhyde provenant du zincique est longue, meilleures sont les inductions. Les aldéhydes aromatiques appauvris conduisent aux résultats les plus satisfaisants comme par exemple, à l'éthylation du *para*-chlorobenzaldéhyde qui s'effectue avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 98%. Il est à noter que Soai a également employé le di-amidure **E¹** dans les réactions d'alcynylation présentées dans la section précédente portant sur les alkoxo zincates de lithium chiraux, sans pour autant obtenir de meilleurs résultats qu'en employant le dérivé de proline **A³**.⁵⁶ Cette comparaison montre davantage que le système organométallique adéquat pour une réaction donnée dépend de la transformation mise en œuvre.

56 S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943.

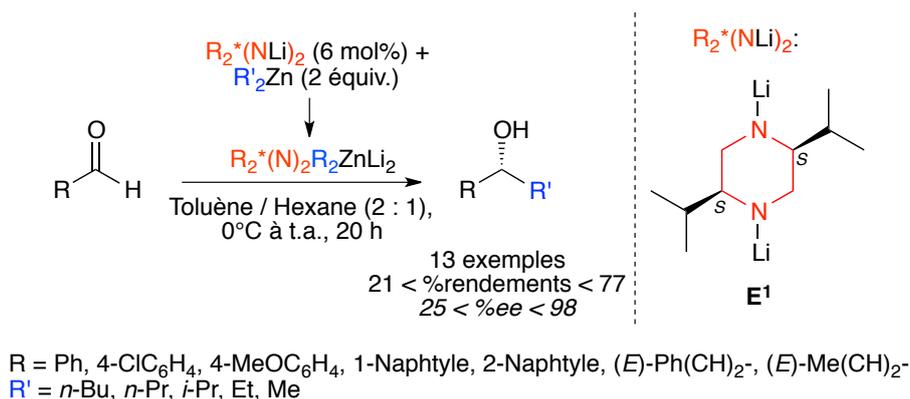


Schéma 49. Exemplification de l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes via un tétraorganozincate de lithium chiral développée par Soai

D'après des études RMN menées par l'équipe de Davidsson sur le système de Soai, il est confirmé que ce dernier est de type tétraorganozincate et il semblerait que le complexe adopte une conformation de type bateau où le zincique vient se chélater aux deux atomes d'azote formant un pont au-dessus de la pipérazine (Figure 6, gauche). Une fois l'aldéhyde introduit dans le milieu réactionnel, ce dernier serait incorporé au complexe adoptant une conformation de type chaise (Figure 6, droite) permettant d'expliquer la configuration des alcools obtenue.⁶⁶

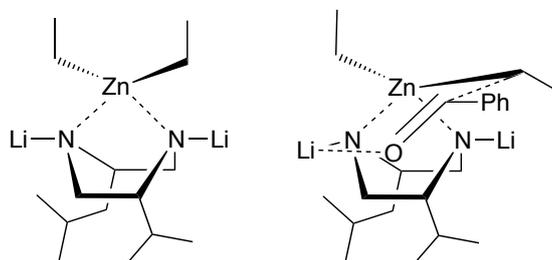


Figure 6. Conformation des tétraorganozincates de lithium chiraux de Soai

Il est à noter que pour « simplifier » les données RMN, les auteurs ont effectué leur étude à partir d'une pipérazine ne comportant pas la symétrie axiale C₂. Sinon, les structures avancées sont en accord avec celles proposées par Soai.⁶⁵

Rapidement après ces premiers travaux de Soai, Salvadori rapporte en 1993 un di-amido tétraorganozincate de lithium chiral obtenu par la mise en présence d'un di-amidure de lithium acyclique R₂*(NLi)₂ introduit en quantité substœchiométrique (6 mol%) et d'un excès

66 J. Eriksson, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2356–2361.

65 S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2717–2720.

de diéthylzinc (2 équiv.).⁶⁷ L'ensemble des résultats rapportés dans cette étude a été comparé aux résultats obtenus avec le complexe associant la di-amine $R_2^*(NH)_2$ et le diéthylzinc (Schéma 50, Tableau 7).

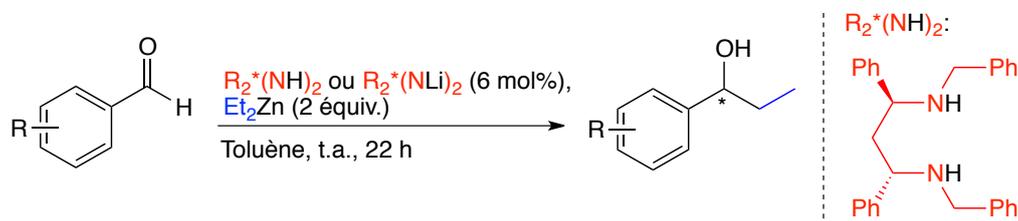


Schéma 50. Ethylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques impliquant un di-amido tétraorganozincate de lithium chiral en comparaison avec l'agrégat mixte de zinc correspondant

Entrée	R	Partenaire chiral	Rendement (%)	ee (%)
1 ¹	H	$R^*(NH)_2$	64	15
2	H	$R^*(NLi)_2$	70	13
3 ¹	2-Naphtyl	$R^*(NH)_2$	41	20
4	2-Naphtyl	$R^*(NLi)_2$	57	15
5 ¹	2-Me	$R^*(NH)_2$	23	0
6	2-Me	$R^*(NLi)_2$	51	0
7 ¹	4-Me	$R^*(NH)_2$	30	0
8	4-Me	$R^*(NLi)_2$	46	0
9 ¹	2-MeO	$R^*(NH)_2$	53	0
10	2-MeO	$R^*(NLi)_2$	84	5
11 ¹	4-MeO	$R^*(NH)_2$	0	0
12	4-MeO	$R^*(NLi)_2$	0	0
13 ¹	4-CF ₃	$R^*(NH)_2$	82	10
14	4-CF ₃	$R^*(NLi)_2$	74	16

¹Résultats obtenus par les auteurs en présence du complexe amine/diéthylzinc

Tableau 7. Exemplification de l'éthylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques impliquant un di-amido tétraorganozincate de lithium chiral en comparaison avec l'agrégat mixte de zinc correspondant

La réaction du zincate de lithium chiral sur les aldéhydes aromatiques offre dans l'ensemble de bons rendements conjointement à de faibles excès énantiomériques n'excédant pas les 16% (Tableau 7, entrée 14), hormis pour le *para*-anisaldéhyde (Tableau 7, entrée 12) où aucune réaction n'est observée. Il est à noter que les résultats obtenus en présence du complexe amine/diéthylzinc présentent des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus avec le complexe ate mais des excès énantiomériques quelque peu supérieurs. Le complexe ate serait donc plus réactif mais ne permettrait pas au processus énantiosélectif d'être mis en œuvre pour obtenir de bonnes inductions.

➤ *Les amido triorganozincates*

À notre connaissance, le premier exemple d'utilisation d'un amido triorganozincate de lithium chiral en addition 1,2 nucléophile a été rapporté dans la bibliographie par Falorni et Chelucci en 1991. Les auteurs associent un amidure de pyrrolidine substitué en position 2 par une pyridine.⁶⁸ Cet amidure de lithium chiral est introduit en quantité substœchiométrique (6 mol%) en présence de diéthylzinc permettant la formation de l'amido zincate de lithium chiral. La réaction d'alkylation du benzaldéhyde s'effectue de façon quasi quantitative avec un rendement de 95%, cependant aucune induction n'est observée (Schéma 51).

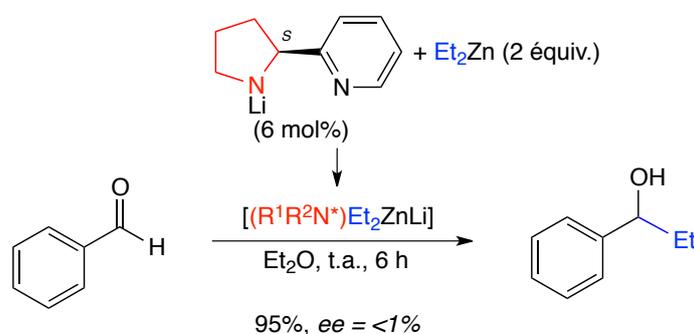


Schéma 51. Alkylation énantiosélective du benzaldéhyde via un amido zincate de lithium chiral développée par Falorni et Chelucci

Toujours au début des années 90, l'équipe de Miyamoto repart des résultats rapportés par Soai en 1991 et synthétise diverses pipérazines comportant les deux ou une seule amine(s) déprotonable(s) (Schéma 52, di-amidures E^6 à E^8 et amidures E^9 à E^{17}) afin de former les

68 G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251–8258.

tétra- ou des tri- organozincates de lithium chiraux correspondants testés ensuite en éthylation énantiosélective du benzaldéhyde.⁶⁹

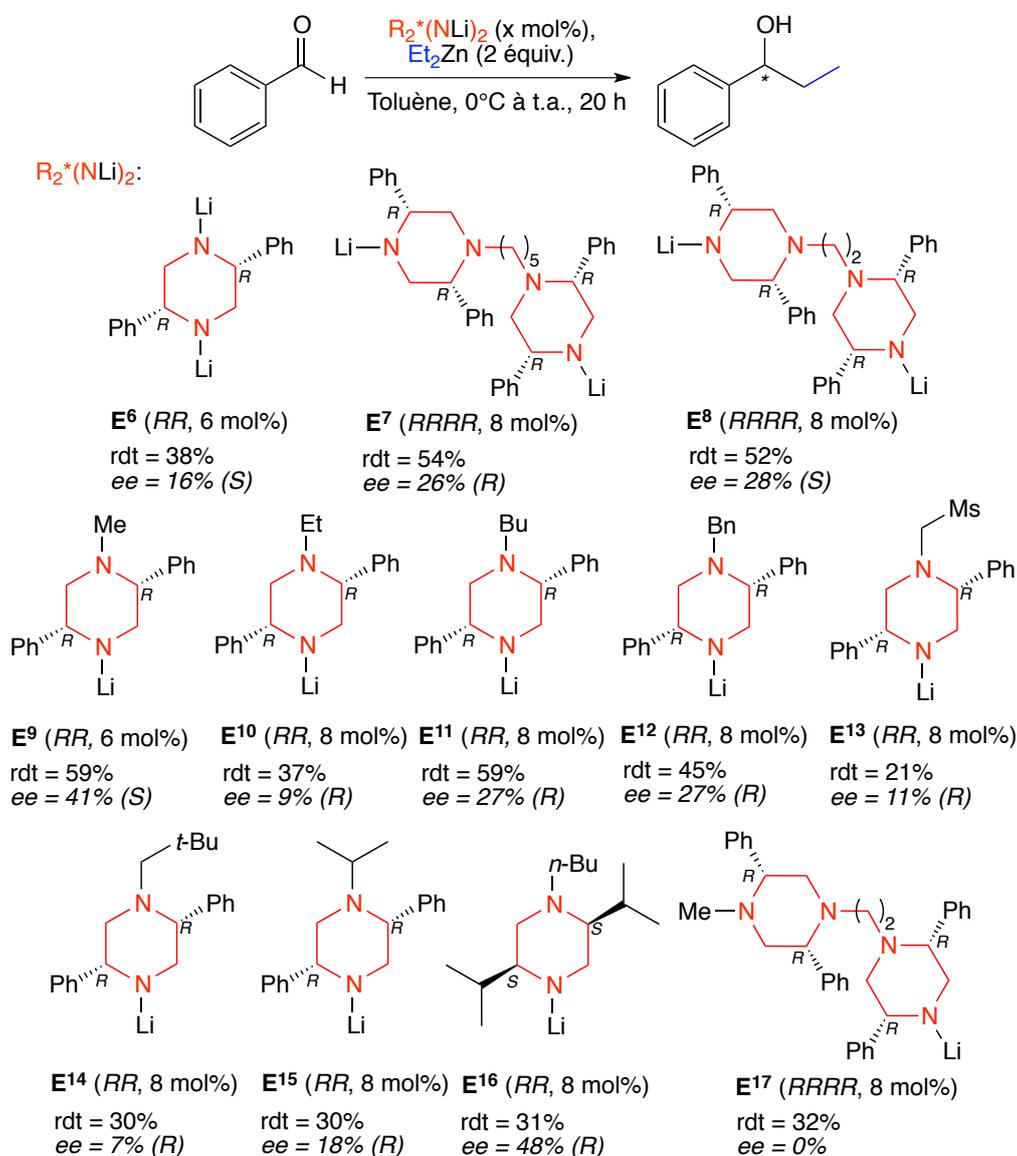


Schéma 52. Ethylation énantiosélective du benzaldéhyde en présence de tri- et tétra- organozincates de lithium chiraux dérivés des pipérazines de Soai développée par Miyamoto

Le di-amidure **E⁶** permet dans un premier temps de reproduire un résultat obtenu précédemment par Soai à partir de ce même inducteur de chiralité (Schéma 48, rdt = 32% et ee = 13%).⁶⁵ Les nouveaux di-amidures **E⁷** et **E⁸** comportant deux pipérazines permettent d'augmenter le rendement (jusqu'à 54%) et l'excès énantiomérique (jusqu'à 28%). L'alkylation d'un des deux atomes d'azote de la pipérazine **E⁶** permet la formation d'un

69 K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1557–1561.

65 S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2717–2720.

triorganozincate de lithium chiral, menant à l'alkylation du benzaldéhyde avec des rendements allant jusqu'à 59% et des excès énantiomériques atteignant les 41% dans le cas de la pipérazine méthylée **E**⁹. Sur l'ensemble des variations de structure du ligand chiral, la pipérazine modifiée offrant les meilleurs résultats de la série est le dérivé de la pipérazine mono-butylé **E**¹⁶ permettant l'accès aux produits d'alkylation avec un excès énantiomérique de 48%. Bien que les résultats obtenus ici par Miyamoto soient moins bons que ceux obtenus par Soai en termes d'induction avec les tétraorganozincates de lithium, il s'agit tout de même du premier exemple d'amido triorganozincate de lithium chiral permettant une réaction d'addition 1,2 énantiosélective sur des aldéhydes avec un excès énantiomérique à hauteur de 48%.

Les états de transition expliquant la stéréosélectivité des triorganozincates de lithium développés ici proposés par les auteurs, sont similaires à ceux avancés par Soai et Davidsson dans le cas de tétraorganozincates de lithium. Un modèle à six chaînons est à nouveau rapporté où la pipérazine peut adopter une conformation de type bateau ou chaise suivant la taille du substituant présent sur l'atome d'azote (Figure 7).

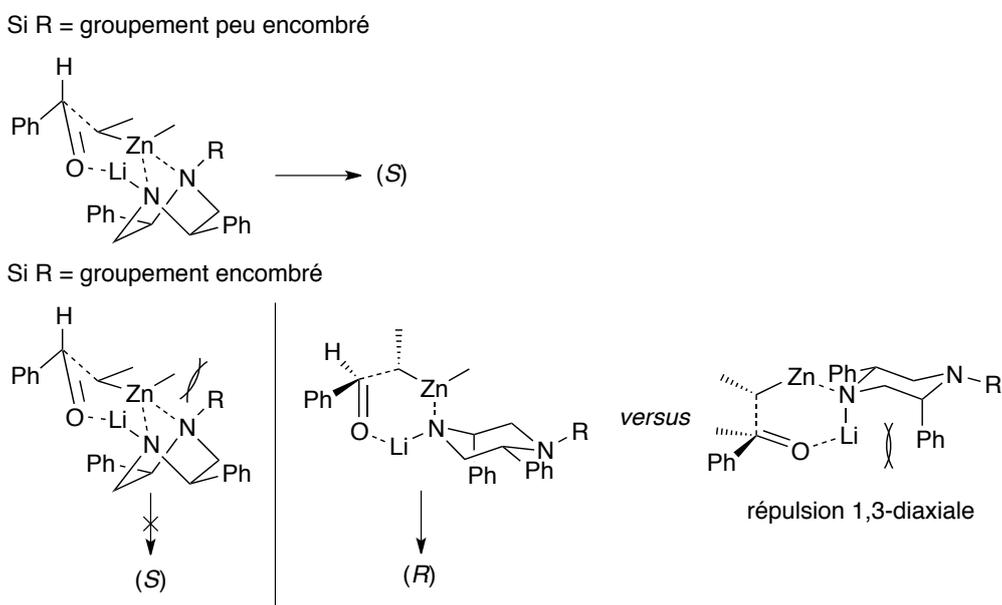


Figure 7. Etats de transition proposés par Miyamoto menant aux 1-phénylpropanols (R) et (S)

Plus récemment, l'équipe d'O'Hara en 2008 a rapporté une méthode pour la synthèse d'un amido triorganozincate de sodium chiral (Schéma 53).⁷⁰ A partir du zincate de sodium [(TMEDA)NaZn(*t*-Bu)₂(TMP)], bien connu et développé par la même équipe dans des réactions de déprotonation hautement régiosélectives^{71a-d}, les auteurs montrent qu'à partir de ce complexe ate, il est possible d'effectuer des réactions de transamination. De nouveaux zincates de sodium sont ainsi accessibles *via* cette méthode par la mise en présence de diverses amines telles que la bis(triméthylsilyl)amine (HMDS) (Schéma 53, gauche) ou la *di*-*iso*-propylamine (Schéma 53, droite) mais également la (*R*)-*N*-benzyl- α -méthylbenzylamine (Schéma 53, bas) menant à un amido triorganozincate de sodium chiral.

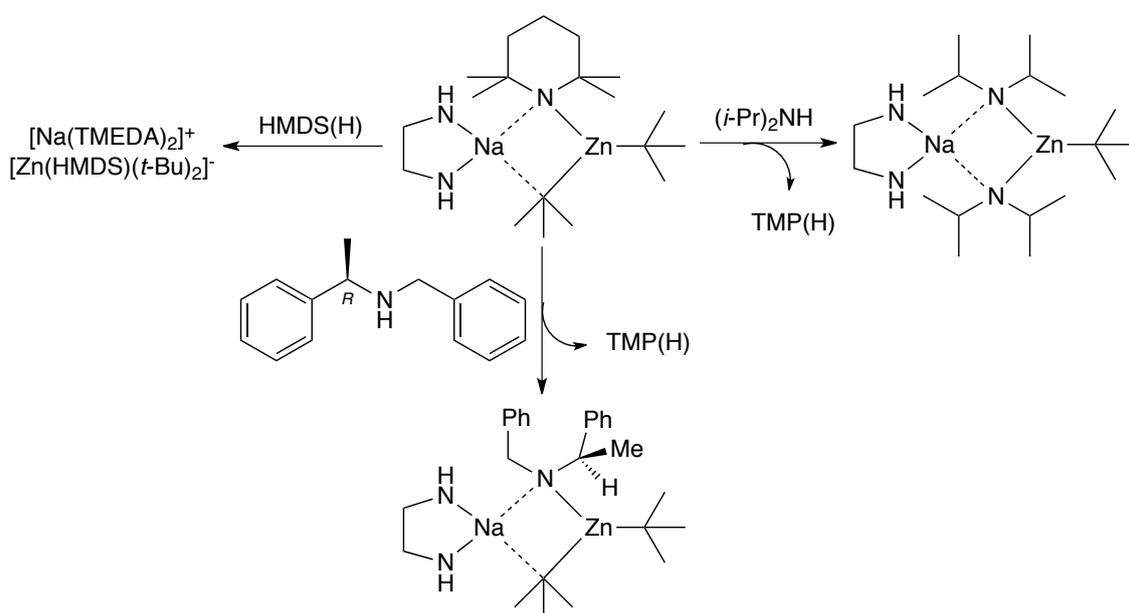


Schéma 53. Synthèse d'amido triorganozincates de sodium par transamination en présence de diverses amines développée par l'équipe d'O'Hara

Bien que la réactivité en addition nucléophile énantiosélective de ce complexe ate n'ait pas encore été testée, ces travaux ouvrent la porte vers bon nombre de développements à venir dans le domaine des amido triorganozincates chiraux.

70 D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, J. García-Álvarez, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Chem. Commun.* **2008**, 187–189.

71a) P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6184–6185. b) W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2374–2377. c) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3775–3778. d) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6548–6550.

De l'état de l'art aux objectifs de la thèse

L'étude bibliographique des complexes ates démontre une large gamme de réactivité pour ces composés, laquelle est modulable à souhait suivant les réactifs organométalliques et partenaires chiraux les constituant. Le point fort qui se dégage est la possibilité de réaliser des transformations respectueuses des fonctions les plus sensibles et menant à d'excellents résultats, tant en termes de rendement que d'induction lorsque la réaction est énantiosélective. Parmi l'ensemble des réactivités conférées à ces systèmes organo(bi)métalliques, l'addition nucléophile énantiosélective présente le moins de développements en comparaison à la réactivité basique ou encore aux réactions d'échange halogène/métal.

Dans cet axe, les zincates de lithium chiraux se situent comme complexes ates permettant un affinage de la réactivité la plus propice à des réactions hautement énantio-, chimio- et régio- sélectives de par l'effet synergique le plus spectaculaire observé *via* l'association d'un organolithien et d'un organozincique. Si les *alkoxo* tri- et tétra- organozincates de lithium chiraux ont permis l'accès à des méthodes d'alkylation 1,2 énantiosélectives d'aldéhydes avec d'excellents résultats, les *amido* triorganozincates n'ont pas encore permis d'atteindre de bonnes stéréosélectivités. Pourtant, l'avantage de cet outil réside dans l'emploi d'un amidure de lithium chiral qui pourrait être recyclé en fin de réaction, après hydrolyse acide, sous la forme ammonium de son amine précurseur par séparation de l'alcool formé *via* un simple traitement acido-basique.

L'objectif de ces trois années de thèse a ainsi été d'étudier la réactivité propre aux *amido* triorganozincates de lithium chiraux en vue de développer des réactions d'addition 1,2 nucléophile énantiosélectives de carbonyles, voire d'imines, hautement énantio-, chimio- et régio- sélectives. En repartant des travaux de thèse de Mathieu Rouen, initiateurs de ce projet, les principaux axes de cette thèse ont été définis comme portant sur :

- I. L'extension de la réaction d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes ;
- II. Le développement d'une réaction d'arylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes faisant suite à la réaction d'alkylation développée en amont ;
- III. La synthèse et le développement de nouveaux partenaires chiraux en vue d'étendre la réaction d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective sur des imines.

CHAPITRE 2

Synthèse et réactivité d'amido *alkyl* triorganozincates de lithium en *alkylation* 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés

Chapitre 2

II-1. Mise en place et développement de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido alkyl triorganozincates de lithium chiraux	80
II-1a. Détermination du partenaire amidure de lithium chiral.....	80
II-1a₁. Choix et synthèse des amines chirales précurseurs.....	80
II-1a₂. Résultats obtenus en alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective de l'<i>ortho</i>-tolualdéhyde impliquant les amines chirales préalablement synthétisées.....	83
II-1b. Extension de la réaction d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes	87
II-1b₁. Variation de la nature du substrat carbonylé	88
II-1b₂. Variation de la nature du nucléophile.....	91
II-1c. Recyclage et réutilisation du partenaire chiral.....	93
II-2. Application de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes à la synthèse énantiosélective de Spiromastilactones.....	96
II-2a. Etude rétrosynthétique des Spiromastilactones	98
II-2b. Synthèse de la Spiromastilactone A	99
II-3. Extension de la méthode d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes par des amido alkyl triorganozincates en milieux biocompatibles.....	107
II-3a. Les « Deep Eutectic Solvents »	108
II-3a₁. Caractéristiques et propriétés des DESs.....	110
II-3a₂. État de l'art sur la réactivité des espèces organométalliques polaires en milieu DES.....	115
II-3b. Application de la méthode d'alkylation 1,2 nucléophile par des amido alkyl triorganozincates de lithium en milieu DES	120
II-3b₁. Modifications de la procédure mise en place dans l'éther diéthylique en vue d'une adaptation ultérieure en milieu DES.....	121
II-3b₂. Mise en place de la procédure d'alkylation 1,2 énantiosélective par des amido alkyl triorganozincates en milieux DES	132

Introduction

Au vu de l'état de l'art présenté dans le chapitre précédent, il n'existerait donc pas de méthode efficace permettant d'effectuer des réactions d'addition 1,2 nucléophile énantiosélectives à partir d'amido triorganozincates de lithium chiraux. Pourtant, ces réactifs organo(bi)métalliques semblent présenter de multiples avantages, tant d'un point de vue économique que sur le plan pratique, à savoir que :

- du fait de la multitude d'études portant sur les amidures de lithium chiraux (CLA) et leur utilisation polyvalente en synthèse asymétrique,^{4b,72a-g} il paraît raisonnable de penser pouvoir accéder à une de ces structures chirales de sorte qu'elle soit facile à obtenir, et donc peu onéreuse, tout en étant efficace pour l'induction ;
- vis-à-vis d'un substrat carbonylé, l'action de l'amido zincate doit conduire à un alcool énantioenrichi qui pourra être isolé du milieu réactionnel par simple entraînement acido-basique puisque qu'en fin de réaction le mélange brut final sera constitué essentiellement de cet alcool et de l'amine chirale précurseur de l'amidure, ce qui amoindrit de fait les coûts de traitements finaux de la réaction ;
- et par voie de conséquence, il devrait être aussi possible de récupérer l'amine chirale pour la recycler et la réutiliser ;
- enfin, du fait que les deux partenaires organométalliques mis en interaction à savoir, l'amidure de lithium chiral et l'organozincique, participent à la réaction en proportions équimolaires, l'analyse des intermédiaires réactionnels à l'origine des phénomènes d'induction devrait être facilitée, un travail qui n'est pas abordé ici mais qui figure parmi les projets immédiats.

C'est dans cette perspective de proposer une méthode simple, tant d'accès que de mise en œuvre efficace et peu coûteuse, qu'a été initiée au sein du laboratoire, dans le cadre d'un premier travail de thèse conduit par Mathieu Rouen (MR), l'étude de la synthèse et de la

4b) A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, 36, 2441.

72a) P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1439–1457. b) S. G. Davies, A. D. Smith, P. D. Price, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2833–2891. c) N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Top. Stereochem.* **2010**, 26, 185–190. d) N. S. Simpkins, M. D. Weller, *Org. React.* **2012**, 317–636. e) S. G. Davies, A. M. Fletcher, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1111–1153. f) A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Lithium Compd. Org. Synth.* **2014**, 297–328. g) A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, 17, 622–639.

réactivité d'amido alkyl triorganozincates de lithium en alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés. Bien que ce travail précurseur eût permis de dégager des conditions quasi optimales pour mener à bien l'alkylation visée avec des rendements élevés et des inductions très prometteuses, un certain nombre de questions restait en suspens et un premier objectif de la thèse ici présentée a consisté à y répondre. Aussi, par soucis de clarté et de meilleure visibilité de la démarche globalement suivie, il a été décidé pour la présentation de cette partie du travail de ne pas dissocier les résultats de MR de ceux complémentaires obtenus dans le cadre de cette thèse. Par contre, afin de bien distinguer la contribution de chacun, il a été convenu de mentionner les résultats initialement optimisés par MR en gris dans les tableaux de résultats, tandis que ceux venant compléter le travail figureront en noir dans ces mêmes tableaux. La méthode de synthèse optimisée et complétée a ensuite été valorisée pour la synthèse énantiosélective de composés bioactifs. Enfin, en collaboration avec le Pr Vito Capriati de l'Université de Bari en Italie, une approche visant à permettre les mêmes réactions en milieux biocompatibles (solvants DES) a été explorée.

II-1. Mise en place et développement de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido alkyl triorganozincates de lithium chiraux

Avec pour objectif le développement d'une réaction d'alkylation 1,2 énantiosélective, les conditions optimales ont été déterminées notamment vis-à-vis de l'amine, partenaire chiral, à employer puis l'étendue de cette réaction a été explorée en faisant varier le substrat mais aussi le ligand nucléophile apporté par le zincique. Enfin, le recyclage de l'amine chirale a été étudié.

II-1a. Détermination du partenaire amidure de lithium chiral

Dans un premier temps, afin de déterminer le partenaire chiral adéquat pour cette réaction, différentes amines ont été ciblées, synthétisées puis testées dans la procédure développée.

II-1a₁. Choix et synthèse des amines chirales précurseurs

Dans le cadre du travail de MR, diverses amines chirales susceptibles de répondre au cahier des charges fixé, *ie* synthèses rapides et peu coûteuses, ont été ciblées et synthétisées.

Le choix s'est porté sur des structures dérivant toutes de l'alpha-méthyl benzylamine (α -MBA) commerciale, bon marché, et disponible sous ses deux formes énantiomériques. La diversification a été apportée au niveau du substrat carbonylé de départ mis en présence de l'amine primaire de l' α -MBA, pour conduire à trois familles d'amines chirales selon que soit greffé :

- un groupement alkyle C_xH_y encombrant (Figure 8, amine de catégorie 1, gauche) : ces structures ne présentent pas d'éléments coordinants mais il se peut que de l'induction puisse être exacerbée par la présence de l'encombrement stérique de l'alkyle ;
- un enchaînement incorporant un hétéroatome (Het) en γ de l'atome d'azote (Figure 8, amine de catégorie 2, milieu) : la présence de l'hétéroatome en γ est susceptible de permettre la formation d'un métallacycle à cinq chaînons une fois l'amidure formé, rigidifiant alors sa structure, un phénomène pouvant favoriser une orientation privilégiée du réactif vis-à-vis du substrat ;
- un enchaînement incorporant un hétéroatome (Het) en δ de l'atome d'azote (Figure 8, amine de catégorie 3, droite) : les conséquences attendues du fait de la présence de l'hétéroatome en δ sont identiques aux précédentes *via* cette fois la formation d'un métallacycle à six chaînons.

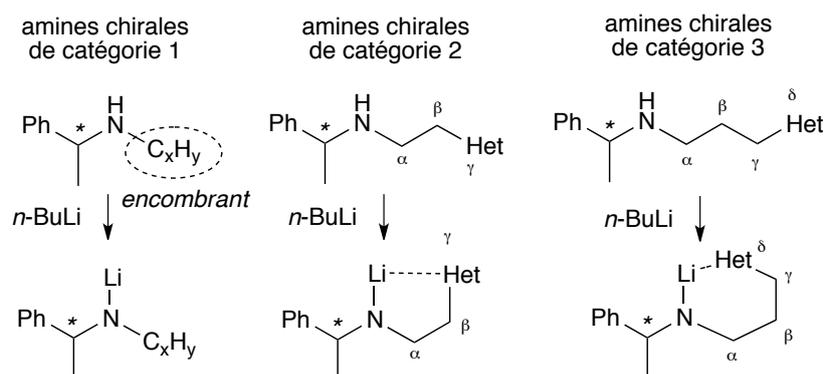


Figure 8. Détermination des amines chirales cibles en fonction de l'amidure formé

Après avoir choisi aléatoirement l'alpha-méthyl benzylamine de configuration absolue (*R*) ((*R*)- α -MBA), onze amines chirales (Schéma 54, **1a-H** à **1k-H**) ont été synthétisées par MR *via* principalement deux stratégies à savoir :

- la fonctionnalisation de l'amine primaire *via* une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 de l'amine sur un mésylate :^{1e} les amines **1a-H** à **1c-H** ont ainsi été obtenues en trois à cinq étapes de synthèse.
- par amination réductrice avec un aldéhyde ou une cétone :⁷³ les amines **1d-H** à **1k-H** ont ainsi été isolées en deux étapes de synthèse combinées.

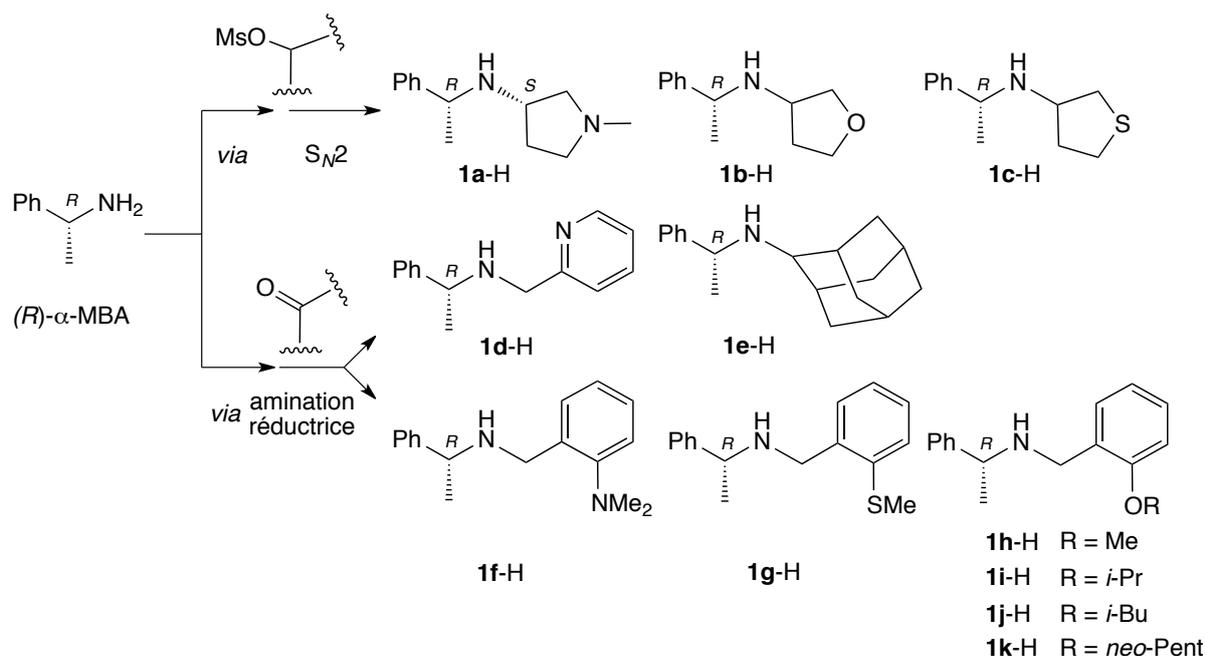


Schéma 54. Voies de synthèse des amines **1a-H** à **1k-H** à partir de la (*R*)- α -MBA

Dans le cadre de cette thèse, l'amine supplémentaire **1l-H**, pour laquelle OR = *Ot*-Bu, a été synthétisée selon la stratégie d'amination réductrice afin de compléter l'étude de l'influence de l'encombrement du substituent OR dans cette série. Une première étape consiste à mettre en présence la (*R*)- α -MBA et l'*ortho-tert*-butoxybenzaldéhyde commercial en quantité équimolaire au reflux du cyclohexane dans un montage Dean-Stark (Schéma 55). L'imine formée est immédiatement engagée dans une étape de réduction en présence de NaBH₄ dans le méthanol. L'amine **1l-H** est isolée avec le rendement de 95% sur les deux étapes de synthèse combinées après purification par colonne chromatographique sur gel de silice.

1e) N. Duguet, S. M. Petit, P. Marchand, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409.

73 G. Barozzino-Consiglio, M. Rouen, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14219–14228.

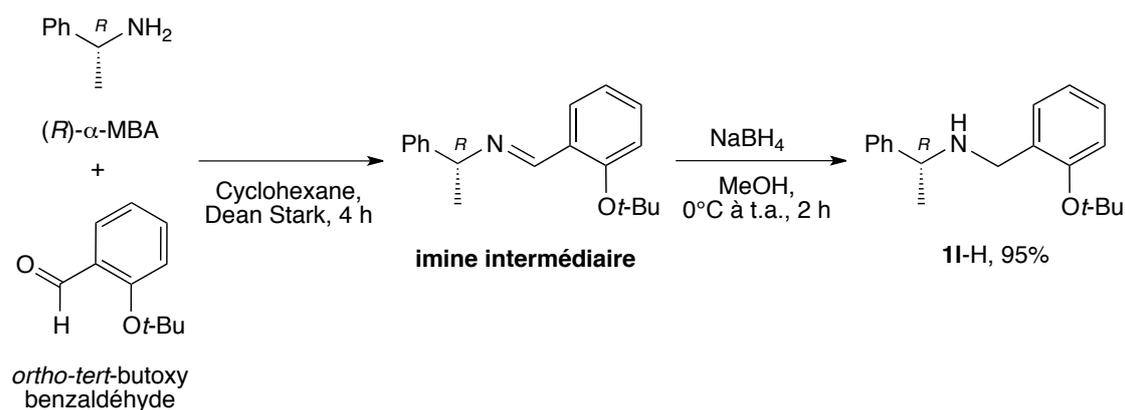


Schéma 55. Synthèse de l'amine chirale **11-H** où $OR = Ot-Bu$

II-1a₂. Résultats obtenus en alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde impliquant les amines chirales préalablement synthétisées

MR s'est ensuite focalisé sur la possibilité de réaliser l'alkylation de l'*ortho*-tolualdéhyde (Schéma 56, *ortho*-TolCHO **3a**) en présence d'amido alkyl triorganozincates de lithium obtenus en associant un équivalent de diéthylzinc (Schéma 56, Et_2Zn **2a**) à un équivalent d'amidure de lithium (Tableau 8, **1a-Li** à **1k-Li**) issu de la déprotonation par du *n*-butyllithium (*n*-BuLi, 1,2 équiv.) de chacune des amines ci-avant présentées. Le choix de l'*ortho*-tolualdéhyde, comme aldéhyde modèle, provient du fait que ce composé s'était montré très propice à de bonnes inductions lors de travaux réalisés au laboratoire avec des systèmes organo(bi)métalliques di-lithiés.^{1e,4a,73,74} Quant au choix de Et_2Zn , celui-ci est probablement le zincique commercial le plus aisément accessible et moins coûteux en solution dans une gamme variée de solvants.

L'approche de l'optimisation de la méthode d'alkylation par MR a d'abord consisté à évaluer l'efficacité de la réaction dans divers solvants (Et_2O , THF, Toluène). L'éther diéthylique s'est montré être le meilleur candidat permettant d'obtenir les rendements et les inductions les plus élevés à la concentration en aldéhyde dans ce solvant de $c = 0,034$ M. La procédure ensuite établie par MR est la suivante (Schéma 56) :

1e) N. Duguet, S. M. Petit, P. Marchand, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409.

4a) B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, 9915–9917.

73 G. Barozzino-Consiglio, M. Rouen, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14219–14228.

74 A. Harrison-Marchand, N. Duguet, G. Barozzino-Consiglio, H. Oulyadi, J. Maddaluno, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, *47*, 43–62.

- 1) L'amidure chirale est d'abord formé par la mise en présence de l'amine chirale choisie avec du *n*-butyllithium en proportions stœchiométriques dans l'éther diéthylique à -20°C durant 20 minutes.
- 2) Le diéthylzinc est ensuite ajouté à la même température à raison d'un équivalent par rapport à l'amidure, puis le mélange résultant est laissé agiter durant 30 minutes.
- 3) Le milieu réactionnel contenant le zincate de lithium Et₂(**1a-l**)ZnLi supposé formé est refroidi à -78°C et après 30 minutes d'agitation à cette température, l'*ortho*-tolualdéhyde est ajouté à raison de 0,8 équivalent relativement au zincate.
- 4) La réaction est laissée deux heures sous agitation à -78°C, puis après hydrolyse et traitement acido-basique, l'alcool formé (**4**) et l'amine (**1a-l-H**) qui avait été engagée sont récupérés séparément.

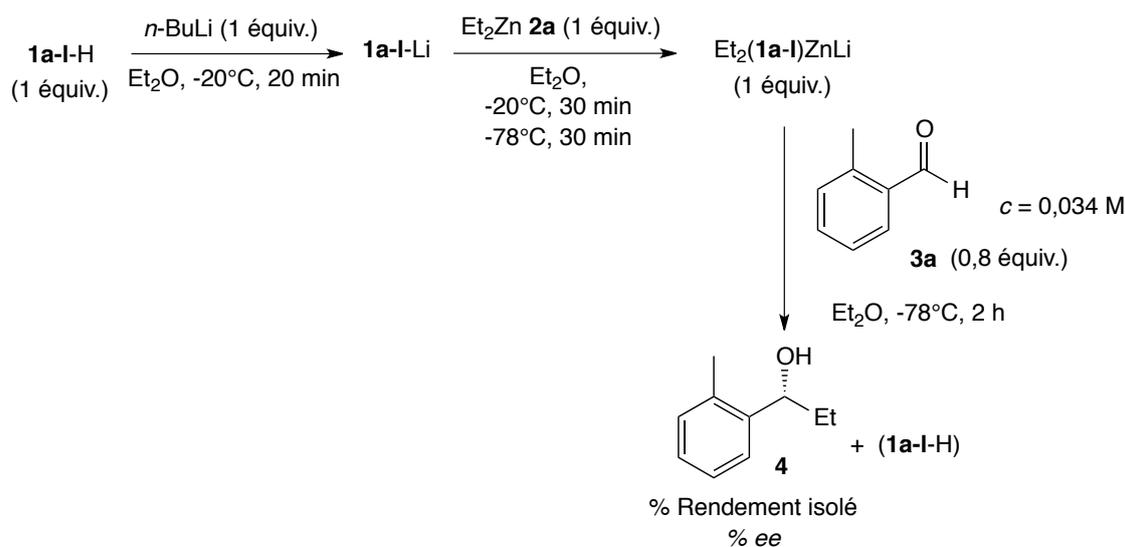
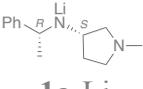
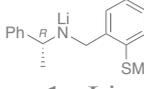
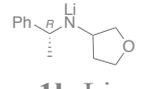
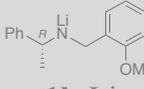
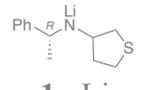
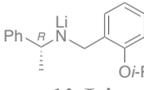
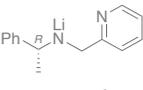
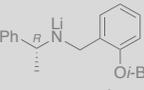
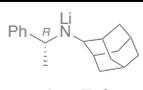
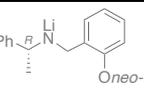
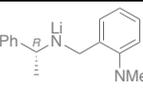
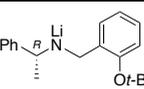


Schéma 56. Procédure mise en place par MR pour l'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde impliquant un amido alkyl triorganozincate de lithium chirale

Les résultats obtenus *via* cette procédure impliquant les différentes amines chirales synthétisées au préalable, sont rapportés dans le Tableau 8. Il est à noter que ceux relatifs à la nouvelle amine **11-H** y sont également rapportés (Tableau 8, entrée 12).

Entrée	Amidure	Rdt (%)	ee (%) ¹	Entrée	Amidure	Rdt (%)	ee (%) ¹
1	 1a-Li	87	45 (R)	7	 1g-Li	47	22 (S)
2	 1b-Li	26	23 (R)	8	 1h-Li	66	70 (R)
3	 1c-Li	65	30 (R)	9	 1i-Li	24	81 (R)
4	 1d-Li	87	11 (R)	10	 1j-Li	61	90 (R)
5	 1e-Li	78	18 (R)	11	 1k-Li	32	85 (R)
6	 1f-Li	38	23 (R)	12	 1l-Li	51	11 (R)

¹ees déterminés par HPLC chirale

Tableau 8. Résultats de l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde obtenus à partir des amines chirales **1a-H** à **1l-H** via la procédure développée par MR

Les résultats du Tableau 8 montrent qu'avec les amidures **1a-Li**, **1b-Li** et **1c-Li**, respectivement porteurs d'un fragment 3-aminopyrrolidine (Tableau 8, entrée 1), tétrahydrofurane (Tableau 8, entrée 2), et tétrahydrothiophène (Tableau 8, entrée 3), qui présentent un élément coordinant du lithium en γ du NLi, la réaction conduit à l'alcool **4** enrichi en l'énantiomère (R) avec des rendements moyens à bons (36 à 87%) et des inductions modestes (ees compris entre 23 et 45%). En comparaison, ces composés avaient été développés antérieurement au sein du laboratoire pour agir en tant que ligands chiraux lors d'études portant sur des additions 1,2 et 1,4 nucléophiles énantiosélectives d'agrégats mixtes di-lithiés sur des aldéhydes.^{1e,4a,72g,73,74} Des excès énantiomériques pouvant atteindre 86% avaient alors été obtenus pour ces systèmes. Avec l'amidure **1d-Li** (Tableau 8, entrée 4), qui

1e) N. Duguet, S. M. Petit, P. Marchand, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409.

4a) B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, 9915–9917.

72g) A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622–639.

73) G. Barozzino-Consiglio, M. Rouen, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14219–14228.

74) A. Harrison-Marchand, N. Duguet, G. Barozzino-Consiglio, H. Oulyadi, J. Maddaluno, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, *47*, 43–62.

présente également un atome coordonnant en γ de NLi *via* la présence d'un noyau pyridinique, l'alcool **4** est formé avec un bon rendement de 87% mais un faible excès énantiomérique de 11% en faveur de l'énantiomère (*R*). L'amidure **1e**-Li (Tableau 8, entrée 5), qui ne présente pas d'élément coordonnant mais est porteur d'un substituant volumineux à proximité du NLi, permet également d'obtenir efficacement **4** néanmoins, l'excès énantiomérique demeure faible (<20%).

La série des amidures positionnant un élément coordonnant du lithium en δ de l'azote de l'amidure *via* un bras benzylique *ortho* substitué, présente trois analogues qui se différencient par la nature même de cet élément, à savoir un atome d'azote (Tableau 8, entrée 6, NMe₂ : **1f**-Li), un atome de soufre (Tableau 8, entrée 7, SMe : **1g**-Li) et un atome d'oxygène (Tableau 8, entrée 8, OMe : **1h**). L'amidure oxygéné **1h**-Li se montre le plus efficace des trois tant pour le rendement (66%) que l'excès énantiomérique (70% en faveur de (*R*)-**4**). Un développement a alors été entrepris à partir de **1h**-Li dans l'objectif d'améliorer encore les résultats. Pour cela, la nature de la chaîne carbonée portée par l'atome d'oxygène a été variée en augmentant son potentiel stérique. Le remplacement du groupement OMe par *Oi*-Pr (Tableau 8, entrée 9, amidure **1i**-Li) améliore l'induction (*ee* de 81% en faveur de (*R*)-**4**) relativement à **1h**-Li mais l'alcool **4** est isolé avec le faible rendement de 24%. La chute de la réactivité est interprétée par une gêne stérique plus importante engendrée avec le fragment *iso*-propyle. Le fragment *iso*-butyle (Tableau 8, entrée 10, amidure **1j**-Li) semble, quant à lui, apporter un meilleur compromis avec l'augmentation de l'encombrement stérique du substituent pour améliorer les inductions sans toutefois freiner la réaction. En effet, avec **1j**-Li, l'alcool **4** est isolé avec un bon rendement de 61% et un excellent excès énantiomérique de 90% en faveur de l'énantiomère (*R*). L'augmentation de la gêne stérique en remplaçant le groupement *iso*-butyle par un *néo*-pentyle (Tableau 8, entrée 11, amidure **1k**-Li), maintient le niveau d'induction (*ee* de 85%) mais entraîne une baisse du rendement (32%). L'amidure **1l**-Li, issu de l'amine synthétisée à la reprise du travail laissé par MR, a également été testé et cette fois, le groupement *tert*-butyle trop volumineux empêche tant la réaction que l'induction (Tableau 8, entrée 12).

En conclusion, ce travail de mise en place par MR d'une méthode visant à réaliser l'alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective de dérivés carbonylés en présence d'amido alkyl triorganozincates de lithium chiraux, a fait ressortir deux amidures de lithium clés favorisant

cette transformation avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Il s'agit des amidures **1h**-Li et **1j**-Li (Schéma 57). Le premier ne donne pas nécessairement les meilleurs résultats mais présente l'avantage d'être obtenu à partir de l'amine **1h**-H qui est aisément synthétisée en une seule étape à partir de produits commerciaux peu coûteux, ce qui peut être un atout en phase exploratoire d'extension de la méthode (voir Chapitre 3 : Synthèse et réactivité d'amido *aryl* triorganozincates de lithium en *arylation* 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés). Le second amidure **1j**-Li, demeure de loin le plus compétitif, même s'il requiert de synthétiser au préalable l'aldéhyde précurseur *ortho*-*iso*-butoxybenzaldéhyde (synthèse de Williamson en présence de K₂CO₃ dans le DMF à 40°C durant 24 heures).⁷³

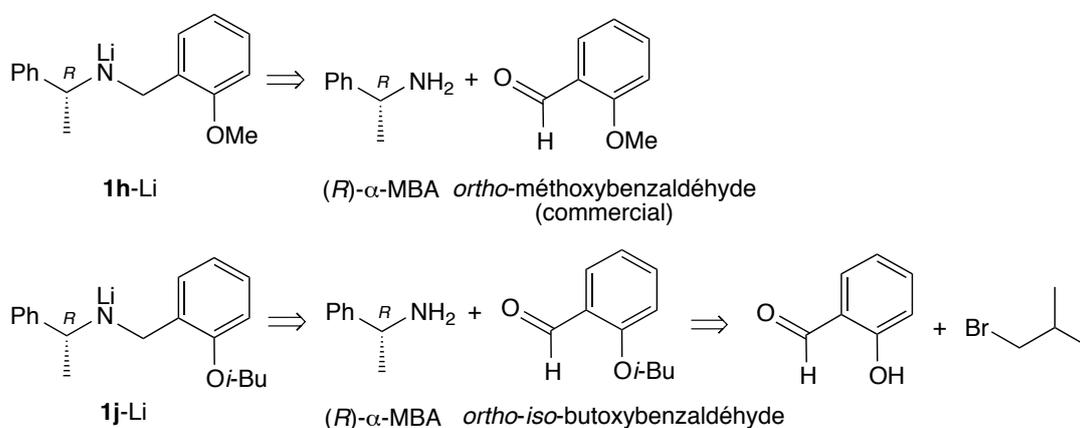


Schéma 57. Rétrosynthèse des amidures de lithium chiraux prometteuses **1h**-Li et **1j**-Li

II-1b. Extension de la réaction d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes

L'extension de la méthode ci-avant optimisée par MR et mettant en avant l'amidure **1j**-Li comme partenaire inducteur efficace au sein d'amido alkyl triorganozincates de lithium chiraux nucléophiles a été étudiée au commencement de la thèse ici présentée. Pour évaluer la flexibilité et les limites de la procédure mise en place, la nature du substrat carbonylé puis celle du zincique ont été successivement modulées. Afin de garantir des rendements reproductibles, les temps de réaction ont été augmentés à trois heures au lieu des deux heures convenues initialement par MR en **II-1a**.

73 G. Barozzino-Consiglio, M. Rouen, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 14219–14228.

II-1b₁. Variation de la nature du substrat carbonylé

Le complexe amido alkyl triorganozincate de lithium $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ ayant conduit aux meilleurs rendement et induction avec le substrat *ortho*-tolualdéhyde **3a**, a été repris pour être mis en réaction avec 17 autres électrophiles carbonylés (Schéma 58, **3b** à **3r**). Hormis l'allongement de la durée du temps à trois heures de contact substrat/réactif signalé ci-avant, la procédure a été intégralement reprise (ratios, concentration, température) et répétée pour chaque nouveau substrat. Les alcools formés correspondants (alcools **4** à **21**) ont été isolés avec les rendements et excès énantiomériques indiqués dans le Tableau 9.

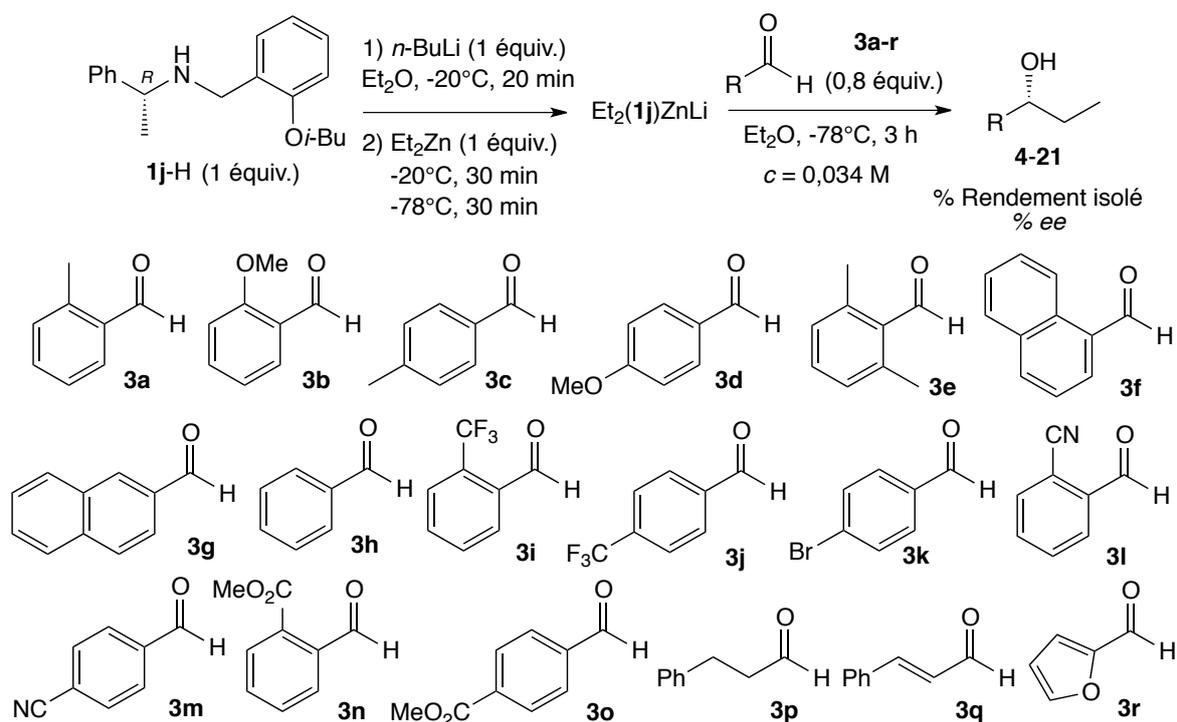


Schéma 58. Exemplification de la réaction d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes impliquant l'amido alkyl triorganozincate de lithium chiral $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$

Entrée	Aldéhyde	Alcool	Rendement (%)	ee (%) ¹
1	3a	4	76	90
2	3b	5	56	91
3	3c	6	54	88
4	3d	7	63	50
5	3e	8	73	33
6	3f	9	53	88
7	3g	10	66	84
8	3h	11	59	90
9	3i	12	68	69
10	3j	13	60	80
11	3k	14	73	33
12	3l	15	56	91
13	3m	16	55	73
14	3n	- (17) ²	- (40)	90
15	3o	18	83	53
16	3p	19	45	75
17	3q	20	46	33
18	3r	21	33	72

¹ees déterminés par HPLC chirale en faveur de l'alcool (R) ²Formation du phtalide (R)

Tableau 9. Résultats de l'exemplification de la réaction d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes impliquant l'amido alkyl triorganozincate de lithium chiral Et₂(**1j**)ZnLi

Les résultats du Tableau 9 montrent que cette méthode d'alkylation peut s'appliquer à des aldéhydes diversement fonctionnalisés. Pour commencer, il est intéressant de noter que l'allongement du temps de réaction de deux à trois heures est bénéfique puisqu'avec l'*ortho*-tolualdéhyde **3a** de référence (Tableau 9, entrée 1), le rendement est amélioré de 15% (76% après 3 heures au lieu de 61% après 2 heures) tout en conservant un bon niveau d'induction (*ee* de 90%). Un excès énantiomérique également très satisfaisant de 91% a été mesuré à partir de l'*ortho*-anisaldéhyde **3b** (Tableau 9, entrée 2). Toutefois, le modeste rendement de 56% observé à partir de ce substrat peut se justifier, tant par l'encombrement stérique plus conséquent du méthoxy relativement au méthyle, que par l'effet électronique donneur encore plus défavorable à la réaction. Si l'éloignement de chacun de ces substituants électrodonneurs

en position *para* de l'aldéhyde (Tableau 9, entrées 3 et 4, aldéhydes **3c** et **3d**) peut permettre d'atténuer la gêne stérique et donc d'améliorer légèrement le rendement en produit d'alkylation, comme observé entre l'*ortho*- et le *para*- anisaldéhyde, où le rendement est cette fois-ci de 63%, l'induction tend à diminuer (diminution de 91 à 50% d'*ee* entre l'*ortho*- et le *para*-anisaldéhyde). Il est à noter cependant que cette amélioration de rendement par éloignement de la gêne stérique n'est pas systématique (aucune amélioration entre l'*ortho*- et le *para*-tolualdéhyde). En revanche, lorsque les deux positions *ortho* sont substituées, tel que c'est le cas du 2,6-di-méthylbenzaldéhyde **3e**, malgré la conservation d'un bon rendement (73%), l'induction chute fortement avec un excès énantiomérique de 33% (Tableau 9, entrée 5). L'induction de chiralité demeure très honorable avec le *para*-tolualdéhyde (*ee* de 88%) ainsi que pour le 1-naphtaldéhyde **3f** (Tableau 9, entrée 6, *ee* de 88%) et le 2-naphtaldéhyde **3g** (Tableau 9, entrée 7, *ee* de 84%), et ce pour des rendements compris entre 53 et 66%. Le simple benzaldéhyde **3h**, quant à lui offre un rendement modeste de 59%, toutefois l'excès énantiomérique atteint 90% (Tableau 9, entrée 8). La présence d'un groupement électroattracteur sur l'aldéhyde de départ (Tableau 9, entrées 9 à 15, aldéhydes **3i** à **3o**) n'améliore pas, comme on aurait pu s'y attendre, les rendements de façon spectaculaire, qui restent compris entre 40 et 83%. A noter qu'un faible excès énantiomérique de 33% a été obtenu de manière surprenante pour le *para*-bromobenzaldéhyde **3k** (Tableau 9, entrée 11). Pour ces espèces, les meilleures inductions approchant les 90% d'excès énantiomérique ont été obtenues lorsque le substituant est placé en position *ortho* de l'aldéhyde (Tableau 9, entrées 9, 12 et 14, aldéhydes **3i**, **3l**, et **3n**).

Outre l'aspect énantiosélectif de la méthode mise en place, il est tout aussi intéressant de signaler que la réaction d'alkylation mise en œuvre est aussi hautement chimiosélective. En effet, la présence de groupements sensibles sur le substrat de départ (nitrile : Tableau 9, entrées 12 et 13, aldéhydes **3l** et **3m**, ou ester : Tableau 9, entrées 14 et 15, aldéhydes **3n** et **3o**) ne perturbe pas la faisabilité du processus qui reste chimiosélectif de la fonction aldéhyde. Cette observation importante met directement en exergue la synergie des zincates impliqués dans la transformation. Notons qu'à partir de l'*ortho*-formylbenzoate de méthyle **3n**, la cyclisation intramoléculaire *in situ* entre l'alcoolate formé (*int-1*) et l'ester placé à proximité a été observée (Schéma 59), donnant lieu à la formation d'un phtalide énantioenrichi **17** avec un rendement de 40% et un excès énantiomérique de 90% (Tableau 9, entrée 14). Les 60% de matière restants correspondent à l'aldéhyde qui n'a pas réagi. Le faible rendement serait donc

dû à la gêne stérique présente sur le substrat **3n**. En effet, l'homologue **3o** (Tableau 9, entrée 15), pour lequel le groupement ester méthylique est en *para* de l'aldéhyde, conduit à l'alcool **18** correspondant avec le rendement nettement plus élevé de 83% mais une baisse de l'énantiosélectivité (*ee* de 53%).

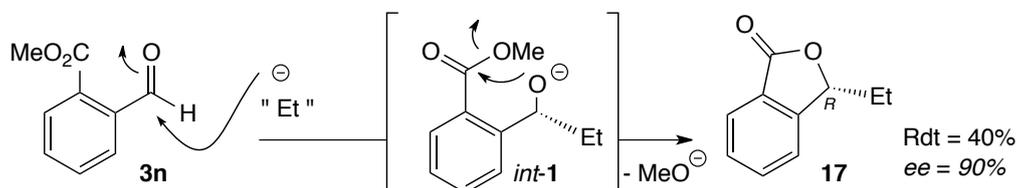


Schéma 59. Mécanisme de formation du phtalide **17** via une cyclisation intramoléculaire de l'alcoolate formé par éthylation nucléophile énantiosélective de l'aldéhyde **3n**

Enfin, les conditions de l'alkylation ont été appliquées à l'aldéhyde énolesable **3p** (Tableau 9, entrée 16) et là encore, seule la réaction d'alkylation de l'aldéhyde s'effectue. L'essai réalisé fournit l'alcool **19** avec un rendement de 45% et un excès énantiomérique de 75%. De plus, il a été vérifié, en arrêtant la réaction avec du méthanol deutérié, que la formation de produit d'énolisation est très marginale ($< 2\%$). L'homologue de l'aldéhyde énolesable **3p**, le *trans*-cinnamaldéhyde **3q**, bien que présentant un rendement très proche de 46% montre une forte chute de l'excès énantiomérique de 45% (Tableau 9, entrée 17). Enfin, l'aldéhyde **3r** comportant un hétérocycle oxygéné présente une induction acceptable avec un excès énantiomérique de 72%, toutefois l'alcool **21** attendu a été isolé avec un faible rendement de 33% (Tableau 9, entrée 18).

II-1b₂. Variation de la nature du nucléophile

Dans le processus réactionnel étudié, l'entité nucléophile impliquée dans le complexe organo(bi)métallique intermédiairement formé est initialement apportée par l'organozincique, partenaire constitutif du ate. Afin de s'affranchir de la présence éventuelle de sels d'halogénures, le choix a été fait d'impliquer uniquement des organozinciques homoleptiques de type Alk_2Zn . L'étude d'optimisation de MR a été effectuée avec $\text{Alk}_2\text{Zn} = \text{Et}_2\text{Zn}$ et l'amido zincate de lithium ayant permis de viser les meilleures conditions d'alkylation implique l'amidure **1j**-Li (soit l'amido alkyl triorganozincate de lithium $\text{Alk}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi} = \text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$). Tout en préservant le partenaire amidure de lithium **1j**-Li, le champ d'applicabilité de cette procédure d'addition nucléophile, ajustée à trois heures de réaction, a

été exploré sur l'*ortho*-tolualdéhyde en variant cette fois la nature de l'alkyle nucléophile, et donc celle du dialkylzinc Alk_2Zn (Schéma 60, Tableau 10, organozinciques **2a** à **2e**).

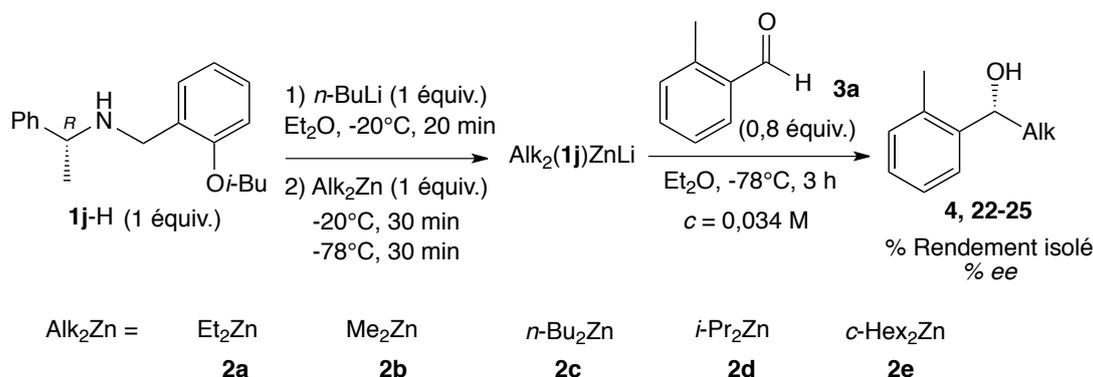


Schéma 60. Variation du ligand nucléophile de l'amido triorganozincate de lithium chiral $\text{Alk}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ en alkylation nucléophile énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde **3a**

Entrée	Alk ₂ Zn	Alcool	Rendement (%)	ee (%) ¹
1	2a	4	76	90
2	2b	22	41	95
3	2c	23	66	89
4	2d	24	52	97
5	2e	25	71	76

¹ees déterminés par HPLC chirale en faveur de l'alcool (R)

Tableau 10. Résultats de variation du ligand nucléophile de l'amido triorganozincate de lithium chiral $\text{Alk}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ en alkylation nucléophile énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde **3a**

Les résultats du Tableau 10 montrent que la procédure est applicable à divers types d'alkyles nucléophiles puisque de bonnes à excellentes inductions (ees de 76 à 97%) ont été obtenues quelque soit l'alkyle impliqué. Le niveau d'induction le plus élevé (Tableau 10, entrée 4, 97%) a été observé pour le substituent plus volumineux avec R = *i*-Pr. Par contre, du fait d'un encombrement stérique plus important, un moins bon rendement est obtenu avec ce nucléophile. Le résultat obtenu avec le diméthylzinc (Tableau 10, entrée 2) est également à souligner car s'il rapporte l'une des meilleures inductions avec un excès énantiomérique de

95%, le rendement de 41% n'en n'est pas moins remarquable si l'on rappelle que le ligand méthyle d'un ate est connu pour être très peu, voire pas nucléophile.^{75a-b}

En conclusion, les résultats rapportés dans cette section **II-1b** complètent le travail initié lors de la précédente thèse de Mathieu Rouen. Ils montrent que la procédure mise en place par ce dernier (section **II-1a**) est efficace pour divers aldéhydes tant en termes de stéréosélectivité que de chimiosélectivité. La méthode est en effet sélective de la fonction aldéhyde et ne modifie pas les fonctions sensibles telles qu'un nitrile, un ester ou une cétone. Elle est de plus applicable à divers types d'alkyles nucléophiles incorporés au sein du complexe ate.

II-1c. Recyclage et réutilisation du partenaire chiral

S'il demeure un point discutable dans la méthode ci-dessus mise en œuvre, celui-ci concerne la quantité d'inducteur chiral, *i.e.* l'amidure de lithium chiral, introduite et qui jusqu'alors est de 1,2 équivalent par rapport au substrat. Or, il est généralement convenu qu'une catalyse énantiosélective est efficace et compétitive si l'entité chirale à l'origine des inductions est présente en quantité substœchiométrique (idéalement < 5%). Malheureusement, MR n'est pas parvenu à proposer une version substœchiométrique en amidure de la méthode d'alkylation. Dès lors que ce dernier est introduit en défaut, le rendement ainsi que l'induction chutent. Bien que cette observation nécessiterait d'être justifiée sur la base d'analyses approfondies des intermédiaires formés en solution (par exemple *via* des analyses par spectroscopie RMN), une hypothèse consiste à penser que le cycle catalytique, nécessaire à une utilisation substœchiométrique de ligand (Schéma 61, gauche), ne parviendrait pas à se mettre en place dans notre procédure. En effet, une fois l'alcoolate formé, celui-ci capturerait préférentiellement le cation lithium (Schéma 61, droite, *int-3*), et non zinc (Schéma 61, gauche, *int-4*), empêchant à l'amidure de lithium **1j**-Li de se reformer pour s'associer à une nouvelle molécule de zincique Alk_2Zn en attente dans le milieu et qui mènerait de nouveau au zincate de lithium chiral *int-2*. L'amidure récupérerait le métal zinc et sous cette forme *int-5*, il ne pourrait plus agir en tant que ligand effectif du dialkylzinc. Cette hypothèse n'exclut pas que l'agrégat mixte amidure de zinc/dialkylzinc *int-6* se forme toutefois, ce dernier ne suffirait pas à entretenir le cycle catalytique dans les conditions de réaction ici définies. La

75a) W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581–1593. b) Y. Kondo, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 799–800.

formation du ate alcoolate de lithium/amidure de zinc *int-7* est également envisageable néanmoins ce système n'évoluerait pas non plus en faveur du maintien de la réactivité et par la même, de la stéréosélectivité du processus mis en œuvre.

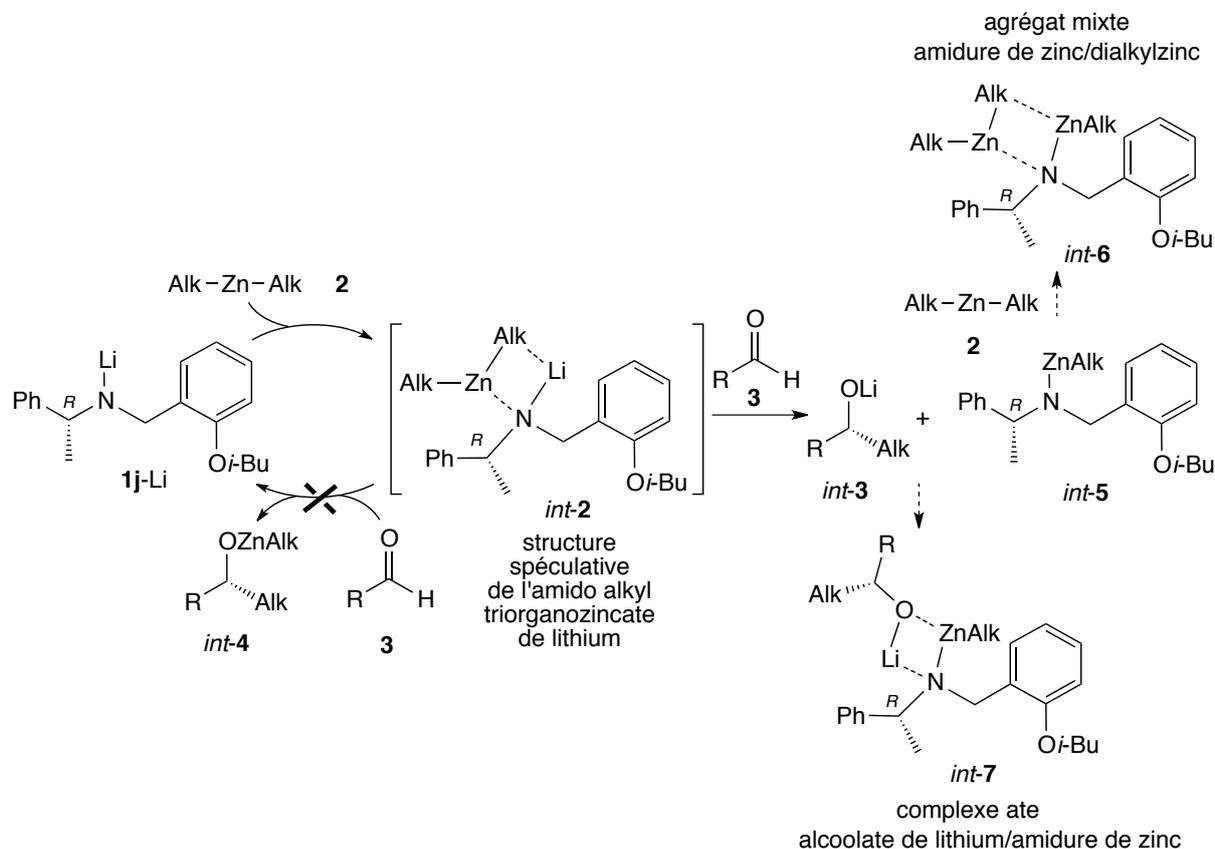


Schéma 61. Hypothèses mécanistiques quant à la mise en place d'un cycle catalytique en ligand chiral

Néanmoins, du fait du choix du substrat, et donc de la cible formée : un alcool énantiomériquement enrichi, il demeure possible pour l'amidure de lithium chiral inducteur de justifier indirectement d'un « turn-over », c'est à dire d'être recyclé sous sa forme amine pour être réutilisé. En effet, le mélange brut final de la réaction étant constitué de deux seules espèces à savoir, l'alcool formé et l'amine issue de la protonation de l'amidure après hydrolyse, un simple lavage acido-basique doit suffire à les séparer et les isoler sans perte de l'information stéréochimique. Si la possibilité d'effectuer une telle opération de récupération de l'amine s'avère effectivement possible et efficace sur le plan pratique, alors le fait de l'introduire en excès ne serait plus à considérer comme limitation et point faible de la méthode.

Afin de vérifier la possibilité de recyclage de l'amine, la réaction d'alkylation de l'*ortho*-tolualdéhyde par le ate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ en trois heures dans l'éther diéthylique à -78°C a été reprise pour être répétée cinq fois consécutives avec le même lot d'amidure (Schéma 62). L'objectif étant de montrer également qu'une telle stratégie doit être permise sur grosse échelle pour permettre une utilisation éventuelle en production, les cinq essais ont été réalisés en engageant 3 mmol d'aldéhyde au lieu des 0,75 mmol jusque-là engagés. Enfin, l'excès de ate relativement à l'aldéhyde a été augmenté à 1,5 équivalent au lieu du 1,2 équivalent jusqu'à présent préconisé. Ce nouvel excès ne devrait pas être un problème si on parvient effectivement à récupérer 100% de l'amidure chiral. Après chaque réaction, le pourcentage de ligand recyclé et le pouvoir rotatoire de l'amine $\mathbf{1j}$ -H récupérée ont été relevés. Les résultats obtenus figurent dans le Tableau 11.

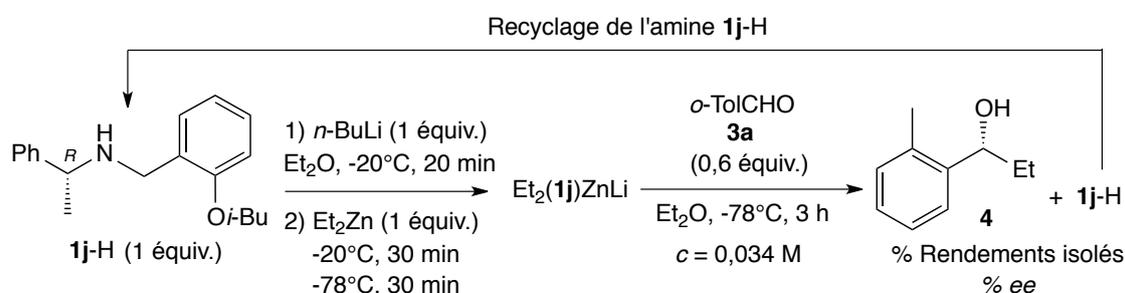


Schéma 62. Elaboration d'une stratégie de recyclage de l'amine chirale $\mathbf{1j}$ -H dans la méthode d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde $\mathbf{3a}$

Entrée	% de ligand récupéré	$[\alpha]_D^{20}$ $\mathbf{1j}$ -H	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	96	50,9	86 (90)	79
2	95	51,6	Quantitatif (Quantitatif)	81
3	98	53,5	68 (68)	83
4	99	50,7	67 (69)	81
5	96	52,6	77 (77)	80

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de (R)- $\mathbf{4}$

Tableau 11. Résultats de recyclage de l'amine $\mathbf{1j}$ -H dans la méthode d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde $\mathbf{3a}$

Les résultats du Tableau 11 montrent qu'à l'issue de chaque essai, l'amine **1j**-H a été récupérée quasi intégralement ($\geq 95\%$) et ce, sans épimérisation du centre chiral pour lequel le pouvoir rotatoire se maintient. Pour chaque expérience, l'alcool **4** est formé avec un rendement avoisinant 80%. Toutefois, sa variation peut être expliquée par la difficulté d'obtenir, à cette échelle, une température et un milieu réactionnel homogènes pour chaque essai. Bien que le fait de travailler sur plus grosse échelle entraîne une diminution de l'induction de chiralité avec un excès énantiomérique qui diminue de 90% à 80% en moyenne, un niveau d'induction que l'on pourrait améliorer en retravaillant les conditions de réactionnelles telles que le temps de réaction ou l'agitation du milieu réactionnel, l'objectif visé a été atteint puisque la répétabilité de la réaction à partir d'un même lot d'amine est ici démontrée.

II-2. Application de la méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes à la synthèse asymétrique de Spiromastilactones

Dans le but de mettre à profit la tolérance observée vis-à-vis de fonctions sensibles par la méthode d'alkylation énantiosélective précédemment exposée, nous nous sommes intéressés à la synthèse asymétrique de produits naturels bioactifs. Les cibles sélectionnées sont des composés de la famille des Spiromastilactones (Figure 9). Il s'agit d'une nouvelle classe de lactones phénoliques isolées par l'équipe de Lin en 2016 à partir d'un dérivé du *Spiromastix*, un champignon des fonds marins.⁷⁶ L'intérêt de ces composés est qu'ils présentent une activité inhibitrice contre le virus de la grippe de souche A/WSN/33 avec l'avantage de comporter une faible cytotoxicité. D'après les IC_{50} rapportés dans la Figure 9, la Spiromastilactone D est le composé le plus prometteur vis-à-vis de son activité antivirale.

Bien que cette nouvelle famille de composés connaisse un grand intérêt biologique, à notre connaissance, aucune synthèse n'a été rapportée à ce jour dans la bibliographie.

76 S. Niu, L. Si, D. Liu, A. Zhou, Z. Zhang, Z. Shao, S. Wang, L. Zhang, D. Zhou, W. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 229–244.

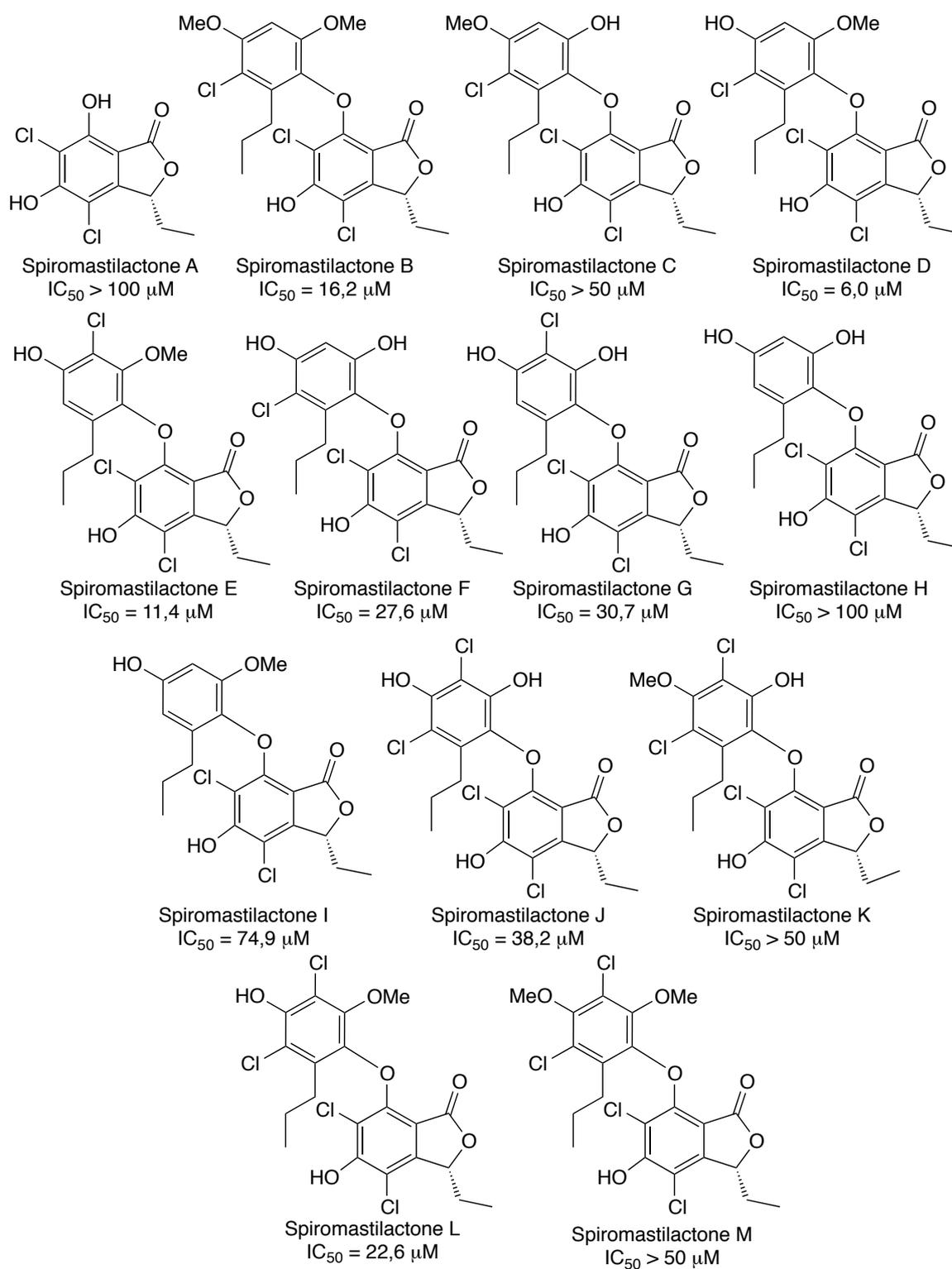


Figure 9. Structure et activité antivirale des Spiromastilactones sur le virus de la grippe A/WSN/33

II-2a. Etude rétrosynthétique des Spiromastilactones

Les Spiromastilactones (Spiro.) comportent un noyau phthalide dont la position 3, de configuration (*R*), est alkylée par une chaîne éthyle (Schéma 63). Par ailleurs, le noyau benzénique est fonctionnalisé par deux atomes de chlore et deux groupements hydroxy dont l'un peut porter un second aromatique formant un di-aryl éther (Spiro. B à M) qui peut être introduit en fin de synthèse à partir de la Spiro. A.

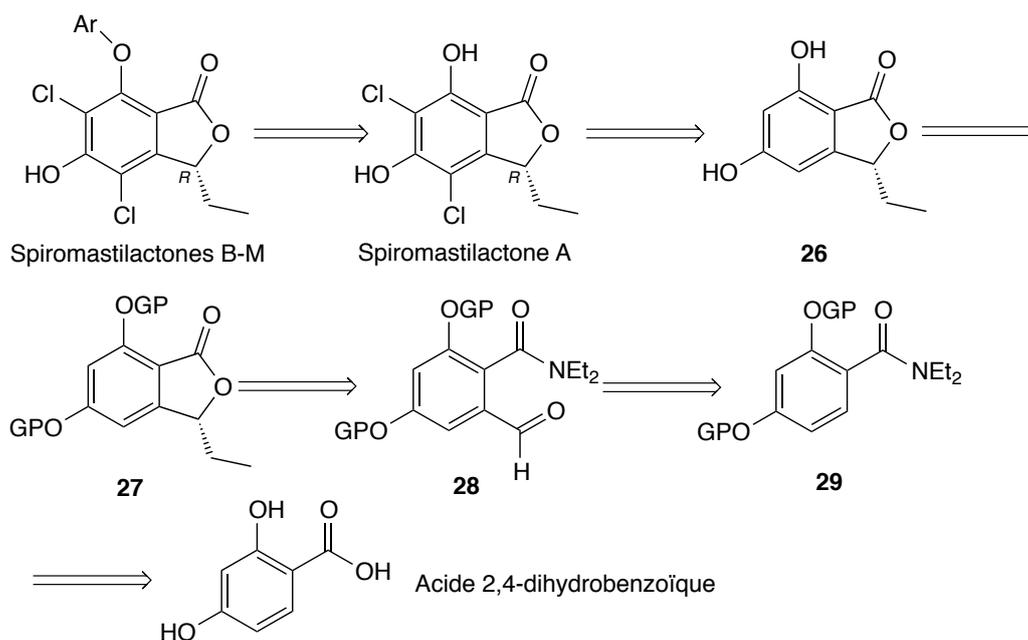


Schéma 63. Etude rétrosynthétique de la famille des Spiromastilactones A à M

La Spiro. A, quant à elle, pourrait provenir du phthalide **26** en jouant sur la nucléophilie des phénols, après déprotection du composé **27**, pour installer les atomes de chlore sur le noyau benzénique. La lactone chirale **27** pourrait être construite *via* l'application de notre méthode d'alkylation sur l'aldéhyde **28** après cyclisation intramoléculaire de l'alcool sur l'amide présent en *ortho* de l'aldéhyde. Il est à noter que, du fait de sa faible électrophilie, l'amide ne permettra certainement pas la cyclisation intramoléculaire en un pot pour former la lactone, comme observé précédemment dans le cas du benzoformate de méthyle (Schéma 59, partie II-1b₁). Néanmoins, les esters ne permettant pas une réaction d'*ortho*-lithiation aussi efficace que les amides du fait notamment de leur sensibilité vis-à-vis des organolithiens, notre choix s'est porté sur l'introduction d'un amide tertiaire. L'aldéhyde **28** proviendrait donc d'une réaction d'*ortho*-lithiation assistée par l'amide, suivie de l'addition de l'organolithien formé *in situ* sur le DMF. L'amide **29** quant à lui, serait obtenu à partir de

l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque après protection des phénols et transformation de l'acide carboxylique en amide tertiaire.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la Spiro. A permettant ensuite, comme avancé dans l'étude rétrosynthétique, l'accès aux autres composés de cette même famille, soient les Spiro. B à M.

II-2b. Synthèse de la Spiromastilactone A

Suivant l'étude rétrosynthétique précédemment décrite, l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque commercial a été entièrement protégé sous forme d'éthers et ester silylés **30** en présence de TBSCl et de triéthylamine dans le dichlorométhane durant une nuit de réaction avec un rendement quantitatif. L'ester silylé **30** a ensuite été transformé en chlorure d'acyle intermédiaire **31** par réaction du chlorure de thionyle durant une nuit de réaction à température ambiante. Après évaporation du brut réactionnel puis dissolution dans le dichlorométhane, de la diéthylamine et de la triéthylamine ont été introduites pour 30 minutes de réaction menant à l'amide **29** avec un rendement quantitatif sur ces deux étapes de synthèse. Une réaction d'*ortho*-lithiation assistée par l'amide permettant de guider régiosélectivement la déprotonation a ensuite été réalisée. L'amide **29** a ainsi été mis en présence de *s*-BuLi et de TMEDA dans le THF à -78°C durant 45 minutes puis le DMF a été ajouté au milieu pour 45 minutes de réaction supplémentaires menant à l'aldéhyde **28** avec un rendement quantitatif. À partir de l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque, l'aldéhyde **28** a ainsi été synthétisé en quatre étapes de synthèse avec un rendement global quantitatif (Schéma 64).

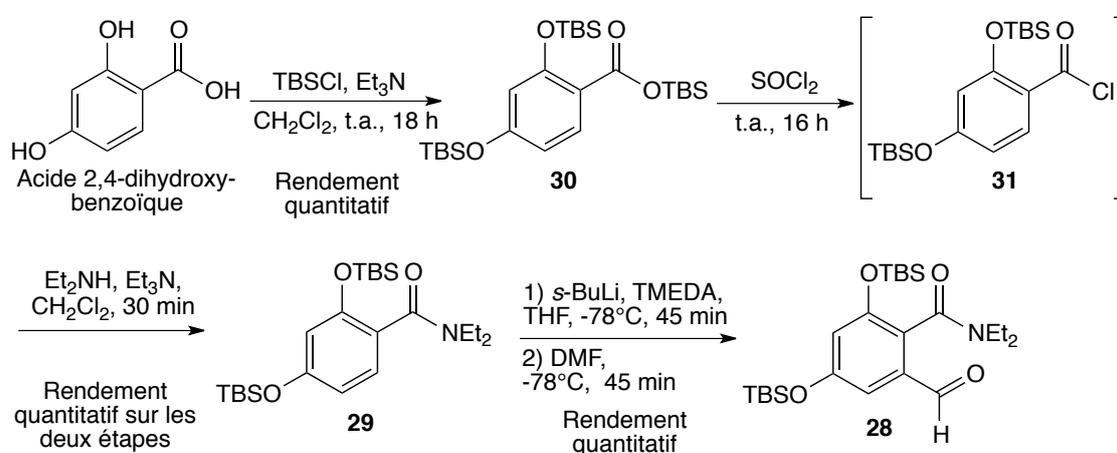


Schéma 64. Synthèse de l'aldéhyde **28** à partir de l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque

En premier lieu, la suite de la synthèse a été menée en version racémique afin de valider la stratégie de synthèse adoptée et d'obtenir les composés racémiques références, nécessaires à la détermination des conditions de séparation des énantiomères en HPLC chirale.

➤ Synthèse racémique de la Spiromastilactone A

Une fois l'aldéhyde **28** en main, deux étapes de synthèse ont été nécessaires afin de construire le noyau phthalide (Schéma 65).

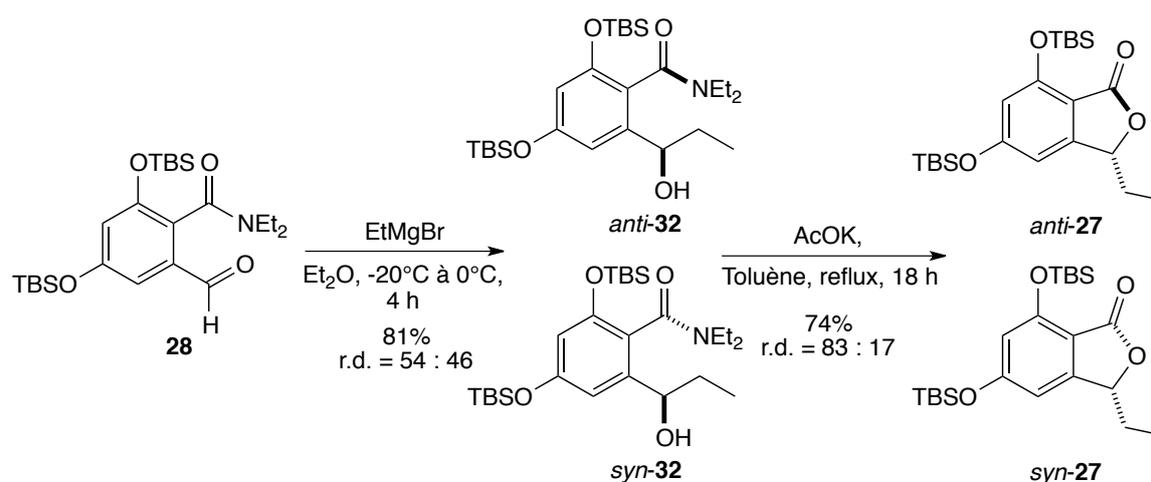


Schéma 65. Synthèse du phthalide chirale **27** à partir de l'aldéhyde **28**

La première étape consiste à l'addition de l'éthyle Grignard sur l'aldéhyde **28** dans l'éther diéthylique à 0°C durant quatre heures de réaction menant à l'alcool **32** avec un rendement de 81%. L'étude approfondie des analyses RMN et HPLC chirale de ce dernier, a permis de révéler que l'alcool formé est obtenu sous forme d'un mélange 54 : 46 de deux diastéréoisomères *anti-32* et *syn-32* dans lesquels l'amide se présente tel qu'un atropoisomère de par l'encombrement stérique présent sur ses positions *ortho*. Le chromatogramme HPLC chirale de ce composé indique alors quatre stéréoisomères associés aux deux diastéréoisomères atropoisomériques formés (Figure 10).⁷⁷

77 A. Ahmed, R. A. Bragg, J. Clayden, L. W. Lal, C. McCarthy, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13277–13294.

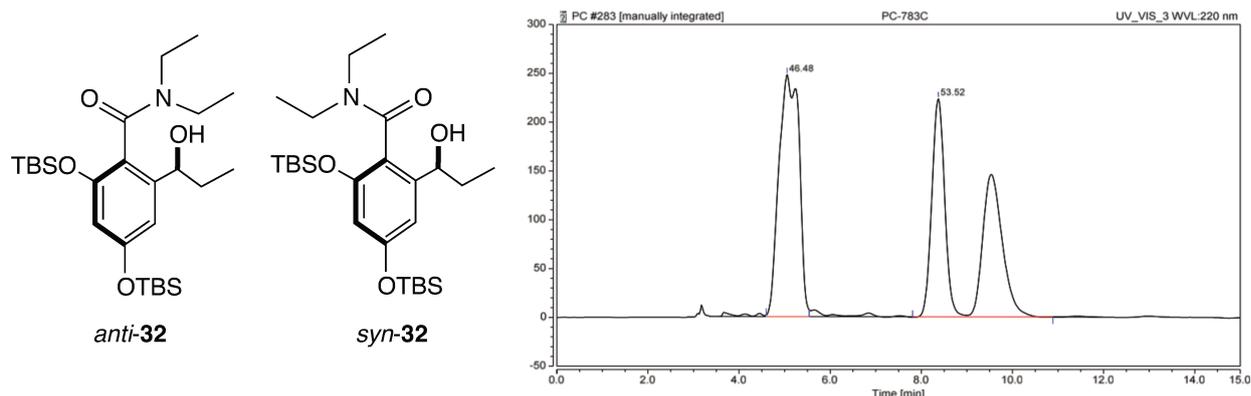
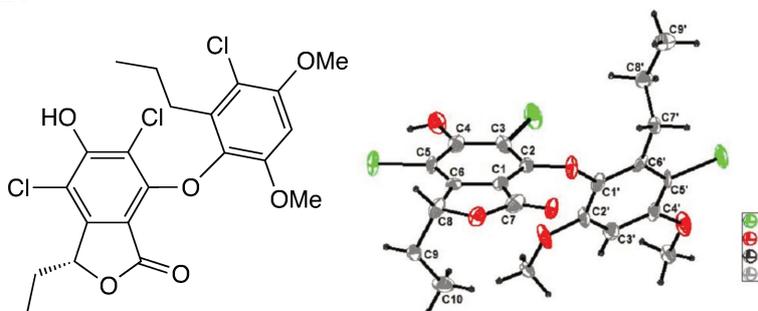


Figure 10. Structures envisagées des diastéréoisomères atropoisomériques *anti*-32 et *syn*-32 et chromatogramme HPLC associé

Par ailleurs, les analyses RX et DFT des Spiromastilactones rapportées par Niu, exemptes donc des groupements silylés encombrants, montrent que le noyau phthalide est plan (Schéma 66).⁷⁶ Ces analyses révèlent donc que pour la synthèse des composés d'intérêt, il n'est pas nécessaire de séparer les deux diastéréoisomères atropoisomériques puisqu'une fois les phénols déprotégés, la molécule sera plane. D'autant plus qu'à température ambiante, le rapport diastéréoisomérique évolue, les atropoisomères ne sont donc pas stables dans leur configuration. La suite de la synthèse emploie alors le mélange d'alcools *anti*-32/*syn*-32.

a) Analyse RX



b) Analyse DFT

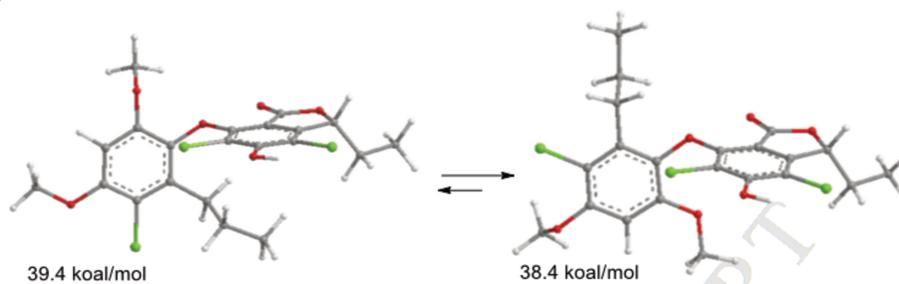


Schéma 66. Analyses RX et DFT de la Spiromastilactone B

D'après une procédure rapportée par Clayden,⁷⁸ le mélange *anti*-**32**/*syn*-**32** a ensuite été mis en présence d'acétate de potassium au reflux du toluène durant une nuit permettant d'aboutir au mélange des diastéréoisomères du phtalide **27** (*anti*-**27** et *syn*-**27**) en proportion 83 : 17 *via* une cyclisation intramoléculaire de l'alcool sur l'amide avec un bon rendement de 74%. De par le chauffage nécessaire à cette étape, le rapport des diastéréoisomères semble évoluer vers un produit thermodynamique majoritaire. Quatre signaux ont été observés en HPLC chirale correspondant à nouveau aux quatre énantiomères associés aux deux diastéréoisomères atropoisomériques du phtalide **27** (Figure 11).

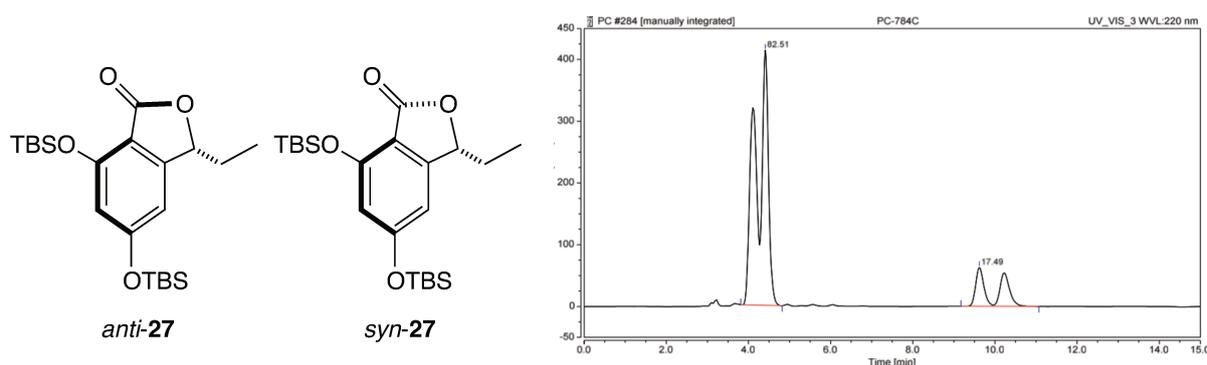
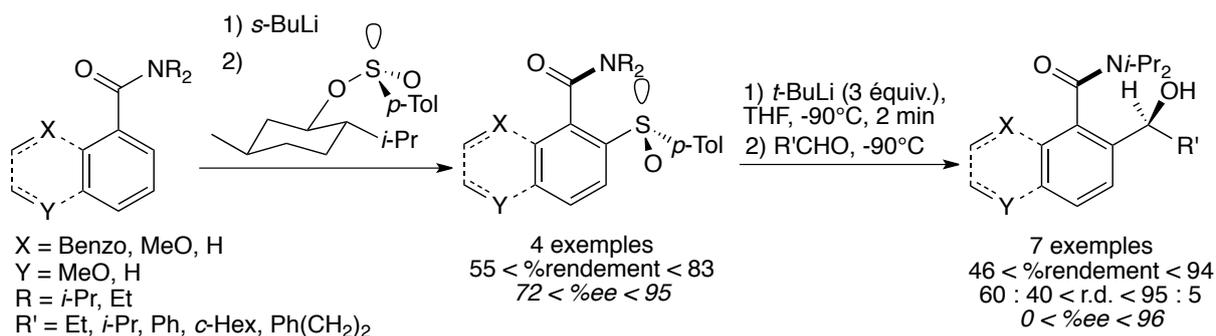


Figure 11. Structures envisagées des diastéréoisomères atropoisomériques *anti*-**27** et *syn*-**27** et chromatogramme HPLC associé

L'équipe de Clayden a décrit cette procédure dans le cadre d'une méthode d'*ortho*-lithiation asymétrique d'amides tertiaires pour la synthèse de naphtho- et benzo- furanones énantiosélective (Schéma 67).⁷⁸ Suite à une première réaction d'*ortho*-lithiation d'un amide benzénique, un groupement sulfoxide chiral est introduit en position *ortho* de l'amide menant à des amidosulfoxides *anti*, diastéréoisomère le plus stable dans le cas de ces composés, avec de bons rendements et excès énantiomériques (jusqu'à 83% et 95% respectivement). En présence de *t*-BuLi, la position *ortho* est à nouveau lithiée tout en conservant la stéréochimie de l'amide engendrée au préalable par le sulfoxide, jouant alors le rôle d'inducteur de chiralité lors de l'addition sur l'aldéhyde. Ainsi, des alcools chiraux sont obtenus avec un niveau d'induction élevé pouvant atteindre des excès énantiomériques de 96% (Schéma 67a). Certains substrats ont ensuite été cyclisés (Schéma 67b) en présence d'acétate de potassium au reflux du xylène menant aux naphtho- et benzo- furanones correspondants avec de bons rendements et la conservation de l'information chirale.

78 J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Synlett* **2005**, 1716–1720.

a) Introduction de l'alcool chiral



b) Cyclisation intramoléculaire : formation du phtalide chiral

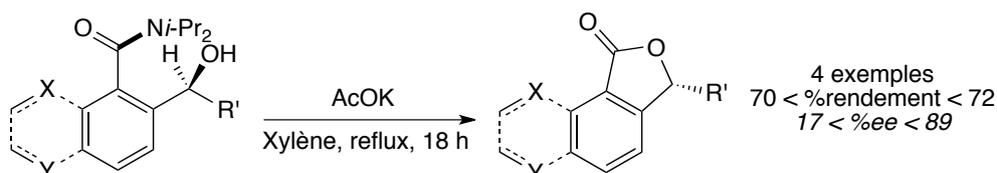


Schéma 67. Synthèse de phthalides chiraux décrite par Clayden

L'avantage de cette méthode est qu'il y a rétention de l'information stéréochimique en passant par un mécanisme S_N2 plutôt que S_N1 dans lequel l'ion carbénium est facilement épimérisable (Schéma 68).

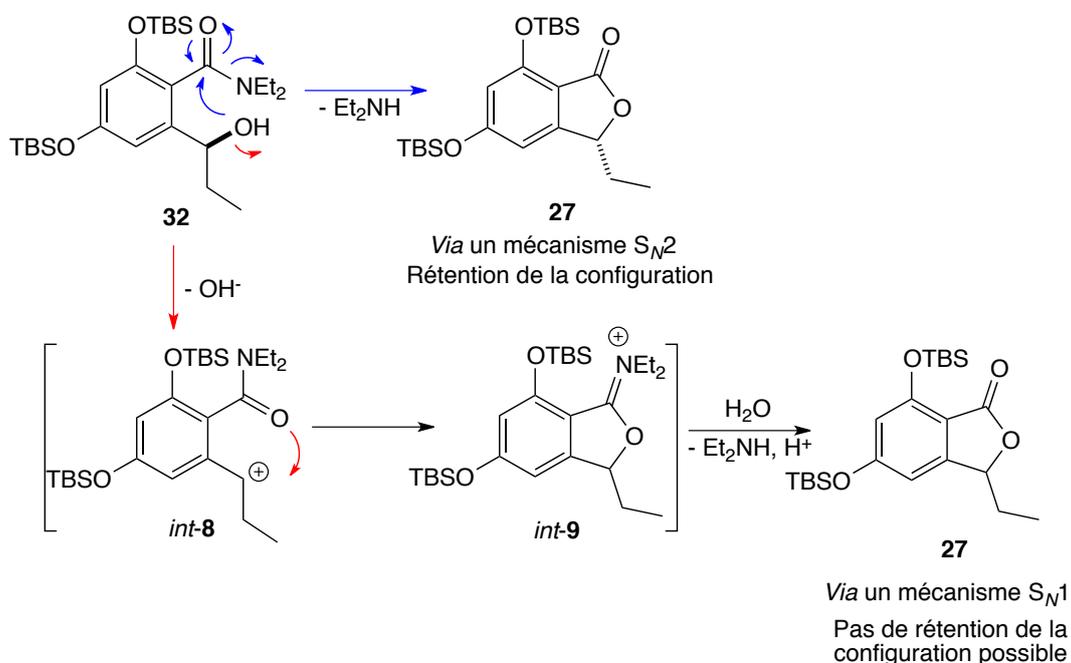


Schéma 68. Mécanismes envisageables de la cyclisation intramoléculaire

Une fois le noyau phtalide formé, les phénols ont été déprotégés en présence de TBAF dans le THF à température ambiante durant quatre heures menant au di-phénol **26** avec un rendement quantitatif. D'après une procédure rapportée par l'équipe de Sheldon,⁷⁹ la nucléophilie des phénols a ensuite été mise à contribution pour introduire deux atomes de chlore sur le noyau aromatique du composé **26**. En présence de chlorure de sulfuryle et d'une quantité catalytique de di-*iso*-butylamine (0,8 mol%) dans le toluène à 70°C, la Spiromastilactone A est obtenue avec un rendement de 70% après une heure de réaction (Schéma 69).

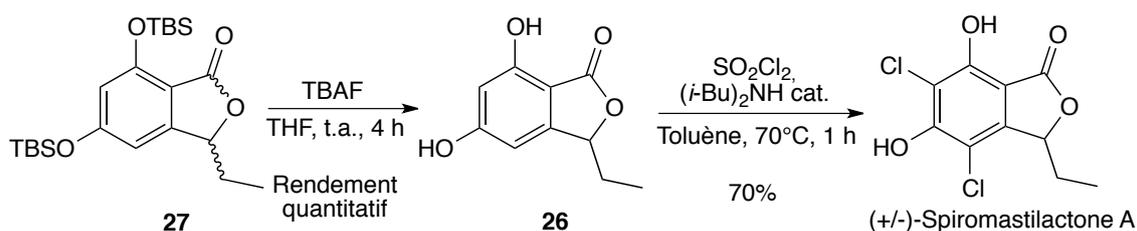


Schéma 69. Synthèse de la Spiromastilactone A à partir du phtalide **27**

Bien qu'aucune régiosélectivité particulière ne puisse être mise en évidence dans la chloration du di-phénol **28**, la méthode de Sheldon appliquée ici a pour but d'être régiosélective de la position *ortho* d'un phénol. Cette régiosélectivité s'explique par le mécanisme générique proposé dans le Schéma 70.

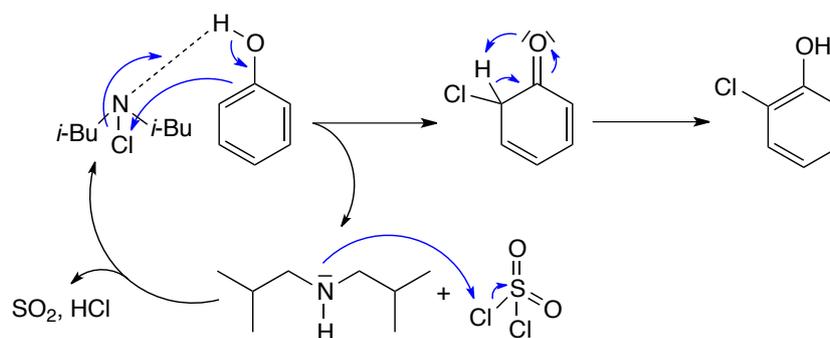


Schéma 70. Proposition mécanistique de la réaction de chloration régiosélective d'un phénol en présence de chlorure de sulfuryle et de di-*iso*-butylamine

Dans un premier temps, l'atome d'azote de la di-*iso*-butylamine attaque un atome de chlore du chlorure de sulfuryle pour former une *N*-chloroamine puis, par interaction hydrogène, le phénol se lie à l'atome d'azote de cette dernière permettant d'effectuer, *via* la

79 J. M. Gnam, R. A. Sheldon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3893–3896.

position *ortho* du phénol, une attaque nucléophile sur l'atome de chlore de la *N*-chloroamine, induisant à cette occasion la régénération de la di-*iso*-butylamine. Après ré-aromatisation, le phénol *ortho*-chloré est ainsi obtenu.

Par cette stratégie de synthèse, la Spiromastilactone A a été synthétisée en huit étapes avec un rendement global de 42% à partir de l'acide 2,4-dihydrobenzoïque commercial et très bon marché (24€ les 100g).

➤ Synthèse énantiosélective de la Spiromastilactone A

Une fois la stratégie de synthèse de la Spiro. A validée en version racémique, la version énantiosélective impliquant notre méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes a été mise en œuvre (Schéma 71). L'aldéhyde **28** a été mis en présence du zincate de lithium chiral Et₂(**1j**)ZnLi, dans les conditions d'alkylation précédemment optimisées. L'alcool **32** a été isolé avec un rendement de 47%, un rapport en diastéréoisomères atropoisomériques de 60 : 40 et un excès énantiomérique de 63% pour ce mélange de diastéréoisomères. La cyclisation a ensuite été entreprise, sans séparation des isomères, en présence d'acétate de potassium conduisant aux phtalides *anti*-**27** et *syn*-**27** avec un rendement de 91%, un rapport diastéréoisomérique de 77 : 23 et un excès énantiomérique de 58%. Il est à noter que la légère perte de l'information chirale (-5% d'*ee*) peut être due à la formation de l'ion carbénium épimérisable lors de cette étape. Le mélange *anti*-**27**/*syn*-**27** a ensuite été déprotégé en présence de TBAF menant au (*R*)-**26** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique conservé de 58%. L'introduction des atomes de chlore a également été réalisée suivant la méthode de Sheldon⁷⁹ permettant l'accès à la Spiromastilactone A avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 58%.

79 J. M. Gnaïm, R. A. Sheldon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3893–3896.

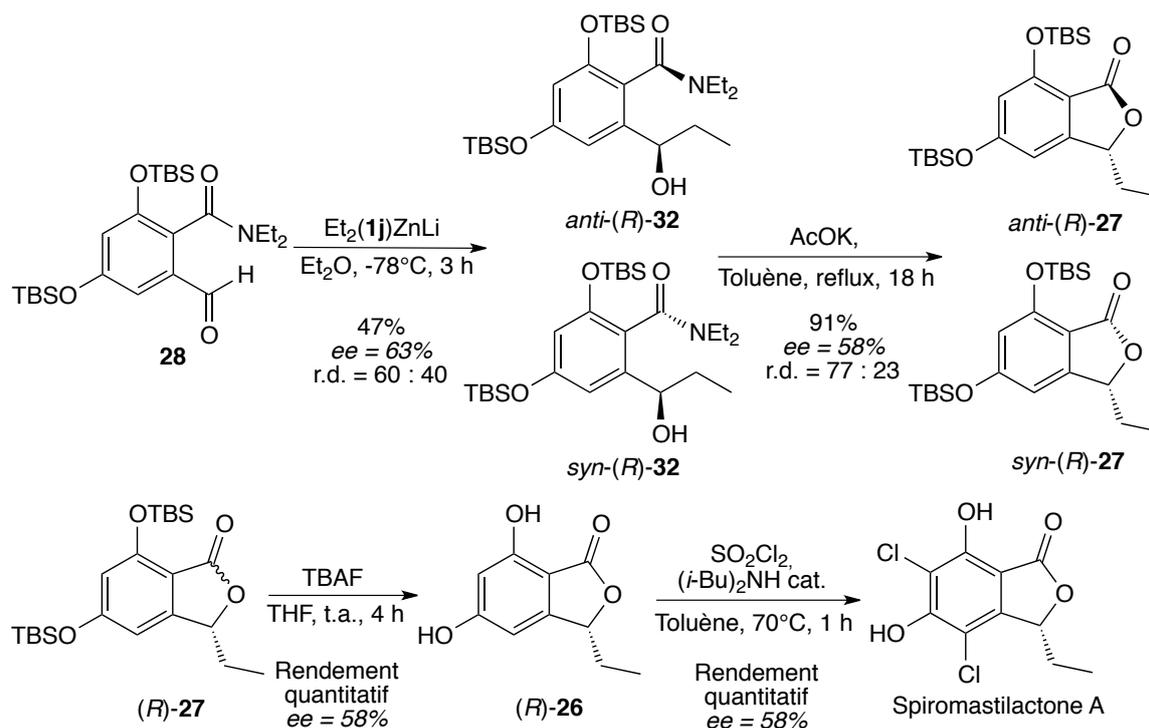


Schéma 71. Synthèse énantiosélective de la Spiromastilactone A à partir de l'aldéhyde **28**

La première synthèse de la Spiromastilactone A, qui plus est en version énantiomérique, est ainsi rapportée sur huit étapes de synthèse avec un rendement global de 43% et un excès énantiomérique de 58%. Toutefois, cette stratégie de synthèse mérite d'être à nouveau optimisée dans le but d'améliorer l'induction de chiralité engendrée lors de l'alkylation asymétrique de l'aldéhyde **28**. Pour ce faire, la réduction de l'encombrement stérique en *ortho* de l'amide permettrait d'éviter la formation d'atropoisomères, encombrants à leur tour l'aldéhyde et empêchant sans doute une énantiodiscrimination optimale par le complexe ate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ lors du transfert d'éthyle. Le remplacement de l'éther silylé par un éther de MOM ou un éther allylique moins encombrant est donc envisagé.

A partir de la Spiro. A, les autres membres de cette famille seraient accessibles *via* une réaction nucléophile d'un des deux phénols sur un sel de diaryliodonium par exemple, afin de construire la liaison di-aryl éther nécessaire à l'introduction d'un aromatique sur le noyau phtalide (Schéma 72).

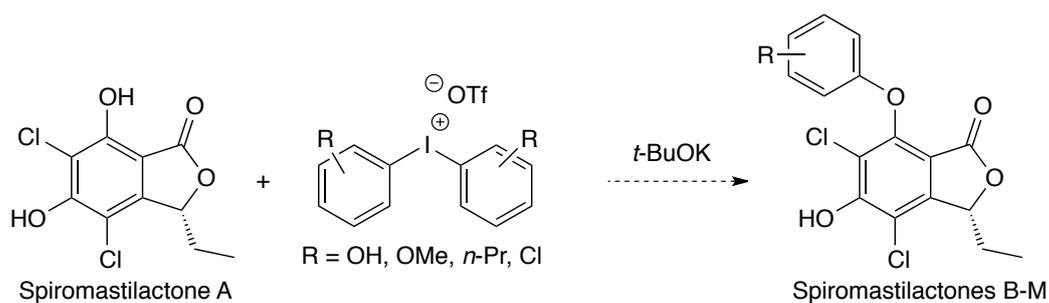


Schéma 72. Voie d'accès aux Spiromastilactones B à M à partir de la Spiromastilactone A

II-3. Extension de la méthode d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes par des amido alkyl triorganozincates en milieux biocompatibles

La méthode d'alkylation énantiosélective d'aldéhydes par des amido alkyl triorganozincates a été optimisée avec l'utilisation d'un solvant organique classique (Et_2O). En collaboration avec le Professeur Vito Capriati de l'Université de Bari « Aldo Moro » en Italie, qui s'intéresse à la faisabilité de réactions organométalliques en milieux biocompatibles,^{80a-m} la possibilité de développer notre méthode d'alkylation asymétrique par les zincates dans un milieu plus respectueux de l'environnement tels que les « Deep Eutectic Solvents » (DESs) a été étudiée. À l'occasion de cette collaboration et de cette étude, Antonia Belviso, étudiante de Master à l'Université de Bari, a effectué un stage de trois mois au sein du laboratoire et a été encadrée dans le cadre de cette thèse.

Du fait du caractère innovant de ces milieux réactionnels, les caractéristiques et les propriétés de ce type de milieu sont rappelées avant de présenter l'approche entreprise et les résultats obtenus.

80a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969–5973. b) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, 8655–8658. c) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, 9459–9462. d) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147–5157. e) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779–6799. f) L. Cicco, S. Sblendorio, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192–1199. g) X. Maset, J. M. Pérez, D. J. Ramón, *Green Chem.* **2016**, *18*, 826–833. h) L. Cicco, V. Addante, A. Temperini, C. A. Donau, K. Karaghiosoff, F. M. Perna, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3157–3161. i) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145–16148. j) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612–632. k) X. Maset, A. Khoshnood, L. Sotorríos, E. Gómez-Bengoa, D. A. Alonso, D. J. Ramón, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1269–1275. l) G. Dilauro, M. Dell'Aera, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200–10203. m) M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, M. Uzelac, M. Fairley, C. T. O'Hara, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17201725.

II-3a. Les « Deep Eutectic Solvents »

En septembre 2000, au siège des Nations Unies a eu lieu le « Sommet du Millénaire » regroupant les dirigeants du monde entier. Plusieurs objectifs clés ont été adoptés dans la « Déclaration du Millénaire » et la quatrième porte sur la protection de notre environnement.⁸¹ Une réelle prise de conscience, notamment relative à l'impact de l'utilisation des solvants organiques sur l'environnement, a émergé depuis cette déclaration.^{82a-b} En 2005, il a été rapporté que les solvants constituent 80% de la matière organique nécessaire pour synthétiser un produit pharmaceutique.⁸³ Les principaux inconvénients de ces solvants sont leur accumulation dans l'atmosphère, leur caractère inflammable, leur toxicité ou encore le fait qu'ils ne soient pas biodégradables. C'est dans ce cadre que les chimistes ont développé de nouvelles alternatives plus respectueuses de l'environnement, moins toxiques pour l'homme et renouvelables, prenant aussi en compte l'aspect économique.

Bien que le meilleur moyen d'éviter l'utilisation de solvants soit d'effectuer des réactions « sans solvant », ces derniers sont la plupart du temps indispensables. Ils permettent en effet d'assurer une température homogène dans le milieu réactionnel, la stabilisation des états de transition ou encore une meilleure modulation de la réactivité des espèces mises en présence (vitesse de réaction, sélectivité, *etc.*). Dans la perspective d'élaborer des solvants biocompatibles, les critères recherchés sont : un faible coût et une économie d'atome lors de leur synthèse, une faible toxicité pour l'homme et l'environnement, la possibilité d'être recyclé, une neutralité vis-à-vis des réactifs les plus sensibles, une pression de vapeur peu élevée, une bonne stabilité chimique et thermique mais aussi des propriétés physico-chimiques permettant de solubiliser les composés organiques.^{84a-b}

Diverses solutions ont ainsi été proposées telles que l'utilisation : *i*) de l'eau^{85a-b}, *ii*) de solvants fluorés^{86a-e}, *iii*) de fluides supercritiques^{87a-f}, *iv*) de solvants issus de la biomasse^{88a-i} ou encore *v*) de liquides ioniques.^{89a-b}

81 *Millennium Declaration*, United Nations, 2000.

82a) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem Soc Rev* 2010, 39, 301–312. b) T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 1–2.

83 D. J. C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 133–137.

84a) J. H. Clark, S. J. Tavener, *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 149–155. b) P. G. Jessop, *Green Chem.* 2011, 13, 1391.

85a) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* 2002, 102, 2751–2772. b) C.-J. Li, *Chem. Rev.* 2005, 105, 3095–3166.

Dans le domaine très précis de la chimie organique, les liquides ioniques présentent de nombreux avantages de par leurs propriétés telles que leur caractère non coordinant, leur stabilité à haute température (>200°C), leur non-miscibilité avec les solvants organiques, la possibilité de moduler leurs propriétés physico-chimiques en fonction de besoins spécifiques mais aussi leur activité catalytique au sein de la réaction.^{90a-j} Néanmoins, les principaux désavantages de ce type de système demeurent la nécessité d'utiliser un solvant organique en fin de réaction pour extraire le produit formé ou encore son prix élevé, sa faible stabilité en présence d'eau et une toxicité finalement plutôt controversée.^{91a-c}

Dans le but de contourner les points faibles soulevés par l'utilisation des liquides ioniques, les DESs ont été proposés en 2001 par le groupe d'Andrew Abbott⁹² et ils constituent à présent un type de solvant à part entière, considérés comme respectueux de l'environnement car recyclables, biodégradables, non-toxiques, solubles dans l'eau permettant un traitement en fin de réaction sans la nécessité d'utiliser des solvants organiques mais aussi non-volatiles grâce à une pression de vapeur négligeable. De plus, la formation des DESs présente une totale économie d'atome. La polarité élevée de ce type de milieu permet la solubilisation des composés organiques et inorganiques. L'ajout d'additifs tels que des

86a) D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174–1196. b) D. P. Curran, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1649–1653. c) D. P. Curran, *Synlett* **2001**, 1488–1496. d) I. Shuklov A., N. V. Dubrovina, A. Borner, *Synthesis* **2007**, 2925–2943. e) Q. Chu, M. S. Yu, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9890–9895.

87a) W. Leitner, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746–756. b) E. J. Beckman, *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121–191. c) R. Mahboub, *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14*, 476–482. d) H. Machida, M. Takesue, R. L. Smith, *J. Supercrit. Fluids* **2011**, *60*, 2–15. e) N. Simsek Kus, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 949–958. f) X. Zhang, S. Heinonen, E. Levänen, *RSC Adv* **2014**, *4*, 61137–61152.

88a) S. Aparicio, R. Alcalde, *Green Chem.* **2009**, *11*, 65–78. b) Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.* **2010**, *12*, 11271138. c) Y. Gu, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 95509570. d) A. E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.* **2011**, 6208–6227. e) J. Yang, J.-N. Tan, Y. Gu, *Green Chem.* **2012**, *14*, 33043317. f) V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de María, A. R. Alcántara, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369–1379. g) D. M. Alonso, S. G. Wettstein, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2013**, *15*, 584–595. h) A. E. Díaz-Álvarez, J. Francos, P. Croche, V. Cadierno, *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 51–65. i) F. Chahdoura, I. Favier, M. Gómez, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10884–10893.

89a) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278. b) I. T. Horváth, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1024–1028.

90a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2084. b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772–3789. c) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667–3692. d) V. I. Pârvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615–2665. e) J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508–3576. f) G. K. Sudhakar, V. K. Bhaskar, R. Verma, *J. Biomed. Pharm. Res.* **2012**, *1*, 7–12. g) M. A. Martins, C. P. Frizzo, A. Z. Tier, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, PR1–PR70. h) E. García-Verdugo, B. Altava, M. I. Burguete, P. Lozano, S. V. Luis, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2693–2713. i) H.-P. Steinrück, P. Wasserscheid, *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 380–397. j) R. L. Vekariya, *J. Mol. Liq.* **2017**, *227*, 44–60.

91a) M. Deetlefs, K. R. Seddon, *Green Chem.* **2010**, *12*, 17–30. b) M. Petkovic, K. R. Seddon, L. P. N. Rebelo, C. Silva Pereira, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1383–1403. c) T. Welton, *Green Chem.* **2011**, *13*, 225.

92 A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, H. L. Munro, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2001**, 2010–2011.

tensioactifs concède la formation de microémulsions pour les réactifs les moins polaires.^{80j} L'ensemble de ces caractéristiques présentent les DESs comme une des meilleures alternatives, à ce jour, aux solvants organiques.

II-3a1. Caractéristiques et propriétés des DESs

En comparaison avec les liquides ioniques constitués d'un seul type d'anion et de cation, les DESs sont composés d'acides et de bases de Lewis et de Brønsted. En 2007, Abbott et ses collaborateurs ont défini trois types de DES suivant les partenaires mis en présence :⁹³

- Type I : Sel métallique + sel organique (ex : ZnCl_2 + chlorure de choline)
- Type II : Sel métallique hydraté + sel organique (ex : $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + chlorure de choline)
- Type III : Sel organique de type sel d'ammonium quaternaire + donneur de liaisons hydrogènes (DLH) (ex : chlorure de choline (ChCl) + glycérol (Gly)⁹⁴)

Dans cette même publication, les auteurs mettent en avant un quatrième type de DES bien moins conventionnel et se rapprochant davantage des liquides ioniques. Il s'agit de l'association d'un DLH et d'un sel métallique (ex : urée + ZnCl_2).

Les DESs de type III sont les plus étudiés et développés en raison de leur faible coût, de leur bonne biodégradabilité et de la faible toxicité des sels associés (sels d'ammonium quaternaires, DLH) (Figure 12).⁹⁵

80j) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612–632.

93 A. P. Abbott, J. C. Barron, K. S. Ryder, D. Wilson, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6495–6501.

94 A. P. Abbott, R. C. Harris, K. S. Ryder, C. D'Agostino, L. F. Gladden, M. D. Mantle, *Green Chem.* **2011**, *13*, 82–90.

95 Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7108–7146.

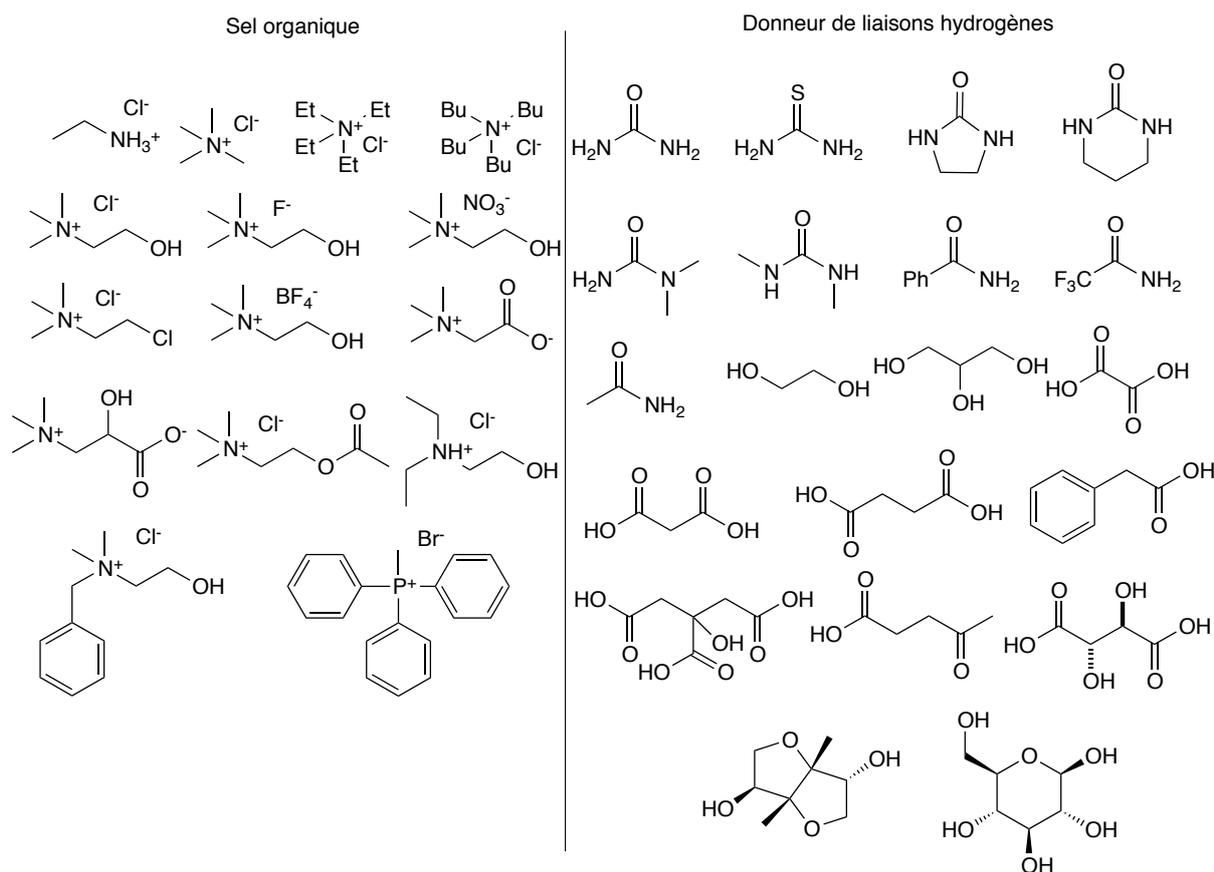


Figure 12. Composés constitutifs des DESs de type III

Un solvant DES est donc un mélange défini comme une composition unique d'au moins deux composés, non miscibles car solides, qui subit un changement d'état en passant de l'état solide à l'état liquide à une température précise nommée « *le point eutectique* ». Ce changement d'état est rendu possible grâce à la diminution de la température de fusion (T_f) des deux composés lorsque la composition massique du mélange atteint le « *mélange eutectique* » (Figure 13).^{80j,96} Cette propriété intrinsèque du mélange est permise grâce à de nombreuses interactions intermoléculaires entre les composés qui le constitue telles que des liaisons hydrogènes et des interactions dipolaires et électrostatiques. L'énergie de réticulation est alors réduite, induisant une diminution de la stabilité du solide et donc de la température de fusion. Plus l'interaction entre les deux composés est forte, plus ΔT_f sera important. De ce fait, les DESs sont à l'état liquide à une température inférieure à 150°C et, dans la plupart des cas, à une température comprise entre 70°C et la température ambiante. À ce jour, les

80j) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612–632.

96 E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11060–11082.

interactions qui permettent la formation de ce type de système n'ont pas été fermement déterminées.

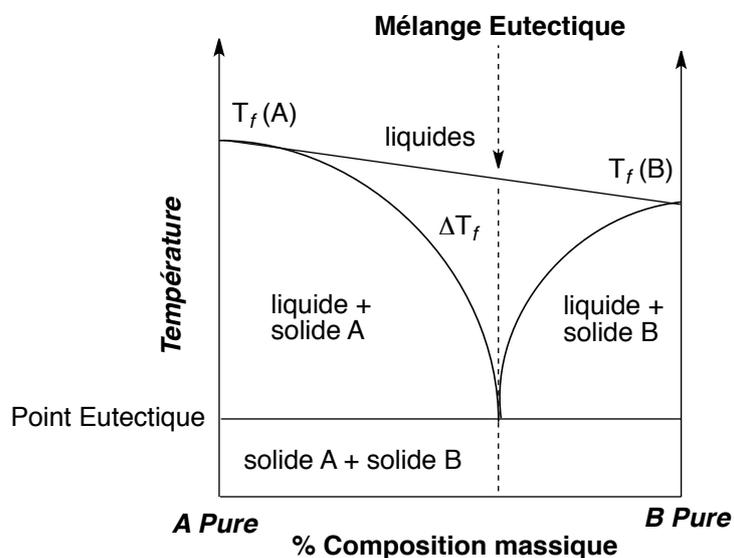


Figure 13. Diagramme de phase de deux composés A et B

Les propriétés physico-chimiques des DESs sont dépendantes des composés mis en présence permettant ainsi leur modulation en fonction des caractéristiques souhaitées pour les besoins de la réaction mise en œuvre.

➤ *Variation de la température de fusion*

La température de fusion varie en fonction de l'anion du sel organique (Tableau 12).⁹⁷ Dans un mélange 1 : 2 d'halogénure de choline (sel organique) et d'urée (DLH), la force de l'interaction entre les deux entités suit l'ordre $F^- > NO_3^- > Cl^- > BF_4^-$. Cet ordre est en corrélation avec l'électronégativité de l'anion : plus ce dernier sera électronégatif, plus les interactions avec le DLH seront fortes et plus la température de fusion sera faible (phénomène lié à la diminution de l'énergie de réticulation du solide). Le rayon atomique est également important à considérer car plus ce dernier sera petit, plus l'anion pourra s'intercaler dans les espaces interstitiels des plus gros atomes ayant pour conséquence de désordonner la structure du solide et à nouveau de réduire l'énergie de réticulation.

97 A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2003**, 70–71.

Entrée	Sel ChX	DLH	Rapport molaire (ChX / DLH)	T _f DES (°C)	T _f DLH pur (°C)
1			1 : 2	1	134
2			1 : 2	4	134
3			1 : 2	12	134
4			1 : 2	67	134

Tableau 12. Variation de T_fDES de ChX / Urée en fonction de l'anion de la choline.

La température de fusion est aussi dépendante de la masse molaire du DLH (Tableau 13). Les données du Tableau 13 suggèrent que deux acides carboxyliques sont nécessaires pour complexer un anion chlorure ce qui implique un ratio 1 : 2 dans le cas de l'acide phenylacétique (Tableau 13, entrée 4) et de l'acide phenylpropanoïque (Tableau 13, entrée 5).⁹⁵ Nous pouvons également observer que plus la masse molaire du DLH est faible, plus le ΔT_f sera important. Cette caractéristique serait due à la différence d'entropie entre l'état solide et l'état liquide du DLH qui sera plus importante dans le cas d'un composé de masse molaire plus faible, la diminution de la température de fusion sera alors plus importante.⁹⁸

Entrée	Sel ChCl	DLH	Rapport molaire (ChCl / DLH)	T _f DES (°C)	T _f DLH pur (°C)
1			1 : 1	34	190
2			1 : 1	10	135
3			1 : 1	71	185
4			1 : 2	25	77
5			1 : 2	20	48

Tableau 13. Variation de T_fDES de ChCl / DLH en fonction de la masse molaire du DLH

95 Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7108–7146.

98 A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9142–9147.

➤ *Variation de la densité, de la viscosité et de la conductivité des DESs*

L'inconvénient majeur des DESs est que leur formation peut engendrer des systèmes très denses et visqueux, paramètres importants à considérer lors de leur utilisation comme solvant en synthèse organique pour assurer l'homogénéité du milieu. Ces caractéristiques physico-chimiques sont liées à la forte interaction qui a lieu entre les différents partenaires constituant le milieu et également à la « théorie des trous » s'appliquant à un état liquide.⁹⁹ Plus il y a de volumes libres dans un milieu, plus les molécules de solvant et les ions vont pouvoir s'y insérer réduisant ainsi leur interaction avec les autres molécules présentes dans le milieu.^{100a-b} Les paramètres permettant de réduire ces deux caractéristiques sont : l'augmentation de la température et la diminution de la taille des ions, permettant une mobilité accrue des atomes et l'augmentation de l'espace entre eux,¹⁰¹ l'augmentation du rapport en faveur du sel organique et l'ajout d'eau, induisant l'augmentation des volumes libres ce qui désordonne le système et réduit l'interaction entre les molécules (sauf dans le cas d'un diol comme DLH où il sera nécessaire de diminuer la quantité en sel organique du milieu pour obtenir cet effet).⁹⁴ Par ailleurs, la conductivité de ces systèmes est très fortement corrélée à la viscosité. En effet, plus la viscosité est faible, plus les ions peuvent se mouvoir indépendamment et plus la conductivité sera élevée.⁹⁵

Les caractéristiques des DESs présentent ainsi ce milieu comme la meilleure alternative aux solvants organiques d'un point de vue écologique mais aussi physico-chimique grâce à une modulation aisée de leurs propriétés. Les DESs ont alors été explorés comme solvant au sein de nombreuses réactions « classiques »,¹⁰² mais aussi impliquant des métaux comme catalyseur ou réactif^{80d-e}.⁹⁵ Dans le cadre du développement de la réactivité des amido triorganozincates de lithium chiraux en addition 1,2 nucléophile énantiosélective, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la réactivité des espèces organométalliques polaires dans ce type de système de solvant.

99 F. C. Auluck, D. S. Kothari, *Nature* **1944**, 153, 777.

100a) A. P. Abbott, *ChemPhysChem* **2004**, 5, 1242–1246. b) A. P. Abbott, G. Capper, S. Gray, *ChemPhysChem* **2006**, 7, 803–806.

101 K. Shahbaz, F. S. Mjalli, M. A. Hashim, I. M. AlNashef, *Thermochim. Acta* **2011**, 515, 67–72.

94 A. P. Abbott, R. C. Harris, K. S. Ryder, C. D'Agostino, L. F. Gladden, M. D. Mantle, *Green Chem.* **2011**, 13, 82–90.

95 Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7108–7146.

102 C. Ruß, B. König, *Green Chem.* **2012**, 14, 2969–2983.

80d) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2015, 5147–5157. e) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779–6799.

II-3a₂. État de l'art sur la réactivité des espèces organométalliques polaires en milieu DES

Les espèces organométalliques polaires sont des espèces très réactives, lié au fait que la liaison C-M soit fortement polarisée, ce qui les rend extrêmement sensibles aux éventuelles traces d'eau et à l'air présent dans le milieu réactionnel.¹⁰³ Il apparait donc difficile au premier abord d'envisager effectuer des réactions impliquant ce type de réactif dans des solvants protiques comme le sont les DESs. Pourtant divers travaux rapportés dans la bibliographie montrent que cette incompatibilité apparente peut être contournée. Notons que les solvants de type base de Lewis peuvent augmenter la réactivité des organolithiens en devenant partie intégrante de l'agrégat.¹⁰⁴

En 2014, Capriati décrit la possibilité d'effectuer une réaction d'*ortho*-lithiation régioselective de diaryltétrahydrofuranes en milieu DES (Schéma 73).^{80b} A partir du 2,2-diphényltétrahydrofurane, en présence de *t*-BuLi dans le cyclopentyl méthyl éther (CPME) à 0°C, est formé l'intermédiaire lithié *via* une *ortho*-lithiation d'un des deux aromatiques dirigée par l'oxygène du tétrahydrofurane. À cet intermédiaire est ensuite ajouté un électrophile dans différents milieux DES (Tableau 14), à l'air et à température ambiante, pour former un nouveau diaryltétrahydrofurane fonctionnalisé. Il est à souligner que pour ces réactions, les temps de réaction sont en général très courts (entre 1 à 10 minutes).

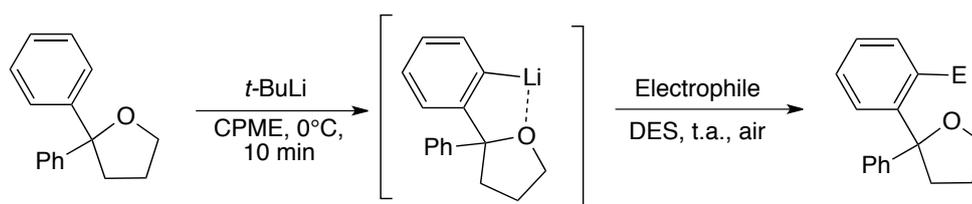


Schéma 73. Fonctionnalisation de diaryltétrahydrofuranes en milieu DES

Dans ce travail, Capriati montre que dans un mélange 1ChCl / 2Gly ou 1ChCl / 2Urée comme milieu réactionnel, la fonctionnalisation de l'intermédiaire lithié en présence de benzophénone (Tableau 14, entrées 1 et 2) ou de chlorodiphénylphosphine (Tableau 14, entrée 3) est possible avec un bon rendement de 75% en diaryltétrahydrofurane fonctionnalisé attendu. Néanmoins, lorsque que l'intermédiaire lithié est introduit dans un mélange 1ChCl /

103 T. L. Rathman, J. A. Schwindeman, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1192–1210.

104 T. L. Rathman, W. F. Bailey, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 144–151.

80b) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, 8655–8658.

2H₂O en présence de benzophénone (Tableau 14, entrée 4), le rendement chute à 33% ce qui semble montrer que lorsque l'eau est composante du milieu DES, l'intermédiaire lithié est cette fois-ci partiellement hydrolysé avant qu'il n'y ait addition sur l'électrophile. Par ailleurs, dans le cas du *N,N*-diméthylformamide comme électrophile dans un mélange 1ChCl / 2Gly comme milieu réactionnel (Tableau 14, entrée 5), l'addition de l'espèce lithiée offre un excellent rendement de 90% en composé désiré montrant que plus l'électrophile est réactif, moins l'espèce organométallique sera hydrolysée avant d'être entièrement consommée.

Entrée	DES	Electrophile	Rendement (%)
1	1ChCl / 2Gly	Benzophénone	75
2	1ChCl / 2Urée	Benzophénone	75
3	1ChCl / 2Urée	Ph ₂ PCl	75
4	1ChCl / 2H ₂ O	Benzophénone	33
5	1ChCl / 2Gly	DMF	90

Tableau 14. Résultats de l'optimisation de la fonctionnalisation de diaryltétrahydrofuranes en milieu DES

Suite à la fonctionnalisation de diaryltétrahydrofuranes en milieu DES, le même groupe rapporte en 2015, toujours dans ces milieux biocompatibles, la possibilité de fonctionnaliser la position benzylique d'aromatiques portant un diaryltétrahydrofurane en position *ortho* d'une chaîne alkyle (Schéma 74).^{80c}

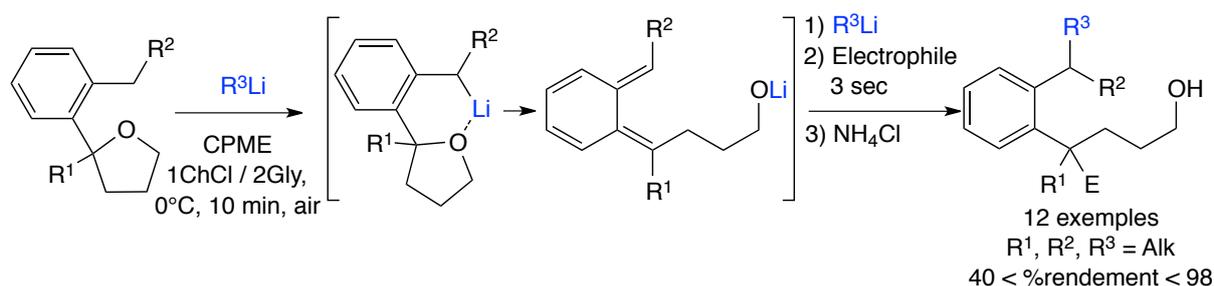


Schéma 74. Fonctionnalisation de la position benzylique d'un aromatique en présence d'organolithiens en milieu DES

80c) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, 9459–9462.

Cette transformation est rendue possible *via* la lithiation de la position benzylique dirigée par le diaryltétrahydrofurane en présence d'un organolithien (R^3Li) en milieu DES (CPME / 1ChCl / 2Gly). L'intermédiaire lithié évolue vers l'ouverture du cycle tétrahydrofuranique menant à un alcoolate de lithium intermédiaire qui, en présence d'un nouvel équivalent d'organolithien (R^3Li) puis d'un électrophile, aboutit au composé attendu dont la position benzylique est fonctionnalisée avec de bons à excellents rendements (jusqu'à 98%). Ces méthodes montrent ainsi que plusieurs types d'organolithiens peuvent évoluer en milieu DES sans affecter la réaction envisagée à condition que ce dernier soit adroitement sélectionné.

La même année, Hevia rapporte la possibilité de réaliser des additions 1,2 nucléophiles d'organolithiens et d'organomagnésiens sur des cétones diversement substituées en milieux DES (Schéma 75, Tableau 15).^{80a}

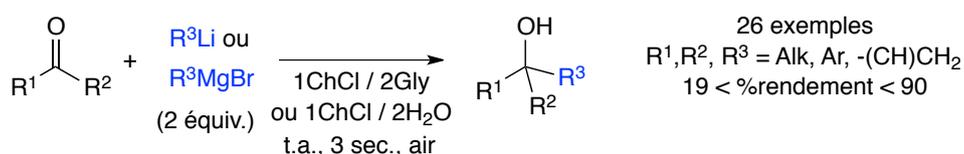


Schéma 75. Additions nucléophiles 1,2 d'organo- lithiens et magnésiens sur des cétones

Les mélanges choisis pour ces réactions sont 1ChCl / 2Gly ou 1ChCl / 2H₂O, pour des temps de réaction limités à 3 secondes à température ambiante et à l'air. La diversité de substrats et de réactifs organométalliques tels que des réactifs de Grignard (Tableau 15, entrées 1 à 6) et des organolithiens (Tableau 15, entrées 7 à 13), engagés en milieu DES dans cette méthode de formation d'alcools tertiaires, conjointement à d'excellents rendements (jusqu'à 90%), présente cette méthode comme des plus efficaces pour seulement 3 secondes de réaction sur des cétones tant aromatiques qu'aliphatiques.

80a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969–5973.

Entrée	R ¹	R ²	R ³ Li ou R ³ MgBr	DES	Rendement (%)
1	2-(MeO)C ₆ H ₄	Me	VinylMgBr	1ChCl / 2Gly	78
2	"	"	EtMgBr	1ChCl / 2H ₂ O	73
3	Ph	Ph	VinylMgBr	1ChCl / 2Gly	69
4	"	"	EtMgBr	"	24
5	<i>n</i> -Pr	Me	VinylMgBr	1ChCl / 2H ₂ O	87
6	2-(MeO)C ₆ H ₄	"	EthynylMgBr	1ChCl / 2Gly	77
7	"	"	<i>n</i> -BuLi	1ChCl / 2H ₂ O	82
8	Ph	Ph	"	1ChCl / 2Gly	75
9	<i>n</i> -Pr	Me	"	1ChCl / 2H ₂ O	85
10	2-(MeO)C ₆ H ₄	"	PhLi	"	82
11	Ph	Ph	"	"	85
12	<i>n</i> -Pr	Me	"	"	90
13	"	"	EthynylLi	"	84

Tableau 15. Exemplification de l'addition nucléophile sur des cétones via des réactifs de Grignard ou des organolithiens en milieu DES

En comparant les profils réactionnels dans les DES et dans l'eau pure, les auteurs suggèrent que la forte réactivité de l'agent alkylant provient de son activation par le milieu, sous forme d'un magnésiate ou d'un lithiate d'halogénure anionique électroniquement riche, ce qui favoriserait l'addition nucléophile aux dépens de l'hydrolyse par le milieu. Cette hypothèse a été démontrée par la mise en présence du réactif de Grignard TMSCH₂MgBr dans le THF avec du chlorure de tétrabutylammonium (Bu₄NCl), comme mime du chlorure de choline composant le milieu DES qui est non soluble dans le THF, menant à la cristallisation de la structure monomérique du magnésiate [(THF)MgCl₂(CH₂TMS)](NBu₄), confirmée par analyse DRX (Figure 14) et par études RMN DOSY ¹H dans le THF-d₈.

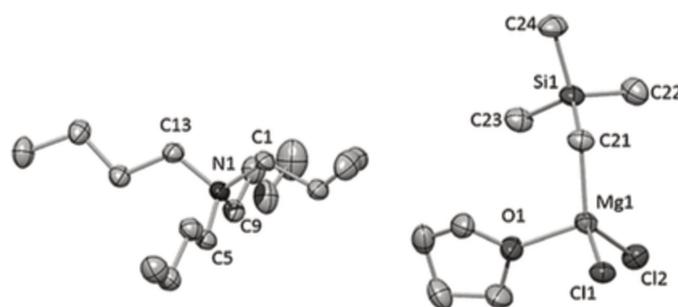


Figure 14. Structure cristallographique du magnésiate $(Bu_4N)[(THF)MgCl_2(CH_2TMS)]$

La même étude a été menée, pour le cas de l'utilisation d'un organolithien dans la méthode d'addition nucléophile, par la mise en présence de $TMSCH_2Li$ dans le THF avec du chlorure de tétrabutylammonium. Le cristal obtenu ayant un point de fusion de $-10^\circ C$, l'analyse DRX n'a pu être menée. Toutefois après examen de ce dernier par RMN 1H , ^{13}C et 7Li , les auteurs ont pu identifier la formation du lithiate $[LiCl_2(CH_2TMS)]_2(NBu_4)$ où deux anions chlorures ont été transférés sur le lithium. De fait, le milieu DES permet la formation de complexes ates hautement réactifs, par le biais d'addition d'halogénure(s) sur les espèces organométalliques, permettant une telle efficacité d'addition nucléophile sur des cétones en milieu non inerte et en trois secondes de réaction. Il est à souligner ici que la formation de ce type de complexe ate particulier a l'effet inverse en termes de réactivité en comparaison avec la formation de ates entre deux espèces organométalliques. La réactivité du réactif de Grignard ou de l'organolithien est ici exacerbée.

En 2016, le même groupe décrit la possibilité de réaliser des réactions d'addition 1,2 nucléophile d'organolithiens sur des imines et des quinoléines en suivant un mode opératoire similaire à celui appliqué précédemment (Schéma 76).⁸⁰ⁱ Le milieu DES choisi est un mélange 1ChCl / 2Gly et comme précédemment, les temps de réactions sont de 3 à 5 secondes à température ambiante et à l'air en présence d'un léger excès d'organolithien (1,4 équiv.) permettant d'obtenir les amines attendues avec des rendements bons à excellents (jusqu'à 95% pour les imines et 54% pour les quinoléines). Il est à noter que lors de l'optimisation des conditions réactionnelles de cette réaction, les auteurs ont montré que le magnésiate de lithium $n-Bu_3MgLi$ permet également d'accéder à l'amine désirée par réaction sur une imine avec toutefois, un rendement inférieur à celui obtenu en présence uniquement de $n-BuLi$ (diminution du rendement de 95 à 72%). Le magnésiate de lithium étant moins

80i) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145–16148.

réactif que l'organolithien, l'hydrolyse de l'espèce réactive prend place avant que l'intégralité du substrat soit consommée, menant à une réaction incomplète.

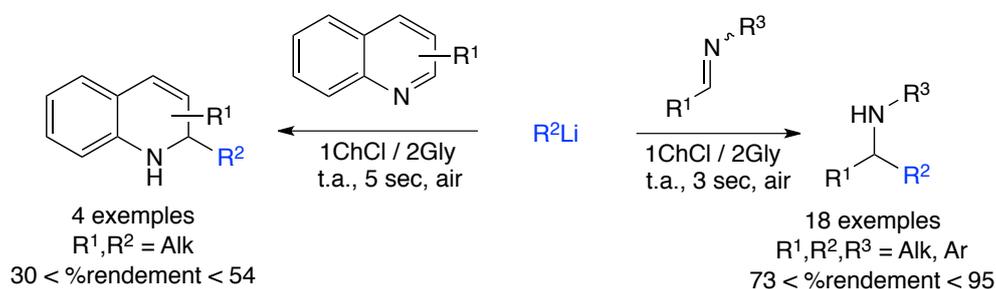


Schéma 76. Addition nucléophile d'organolithiens sur des imines et quinoléines en milieu DES

Ici à nouveau, les auteurs ont souhaité élucider la structure de l'espèce organométallique réactive permettant l'alkylation d'imines en présence d'un organolithien de la même manière que précédemment. Les études RMN DOSY ¹H dans le THF-d₈ ont cependant conduit à l'observation du produit d' α -déprotonation du THF et de l'ouverture de son cycle uniquement. De fait, cette étude met en avant la formation d'une espèce d'autant plus réactive dans le THF en présence de chlorure de tétrabutylammonium qu'en milieu DES puisqu'aucune réaction de métallation n'y est observée si ce n'est celle du THF, solvant de la réaction. Cela révèle tout de même la formation implicite du même type de lithiate que dans la méthode précédente, par activation anionique *via* une co-complexation possible avec le chlorure de choline, aboutissant à une espèce extrêmement réactive nécessaire à l'alkylation nucléophile d'imines et de quinoléines.

II-3b. Application de la méthode d'alkylation 1,2 nucléophile par des amido alkyl triorganozincates de lithium en milieu DES

D'après les réactions impliquant des réactifs organométalliques en milieu DES rapportées dans la bibliographie, un type d'activation de ces derniers très particulier est rapporté offrant l'accès à de nouveaux types de complexes ates comportant une réactivité sans précédent en milieu éco-compatible, avec des temps de réaction de l'ordre de la seconde, sans la nécessité de milieu inerte et à température ambiante. Nous avons alors souhaité développer la réactivité de notre méthode d'alkylation 1,2 nucléophile par des amido alkyl triorganozincates de lithium dans ces milieux DES prometteurs.

II-3b₁. Modification de la procédure mise en place dans l'éther diéthylique en vue d'une adaptation ultérieure en milieu DES

Avant de transposer la méthode d'alkylation ci-avant présentée aux milieux DES, il était impératif d'adapter certains points de manipulation aux caractéristiques même de ces solvants. La contradiction majeure apportée par ces derniers étant l'absence de contrainte anhydre, l'ordre d'introduction des substrats et réactifs a été revu. En effet, jusqu'à présent le zincate était d'abord formé dans le solvant de la réaction (Et₂O) puis le substrat carbonylé y était ajouté (Figure 15, addition normale). Afin de limiter les risques d'hydrolyse du zincate en milieu protique avant ajout de l'électrophile, le protocole a été ré-étudié en inversant l'ordre d'introduction des acteurs de la réaction (Figure 15, addition inverse). Un travail préliminaire a alors consisté à optimiser les conditions de la réaction en addition inverse en milieu purement organique dans un premier temps, pour ensuite substituer ce dernier par divers types de milieux DES comme solvant de réaction.

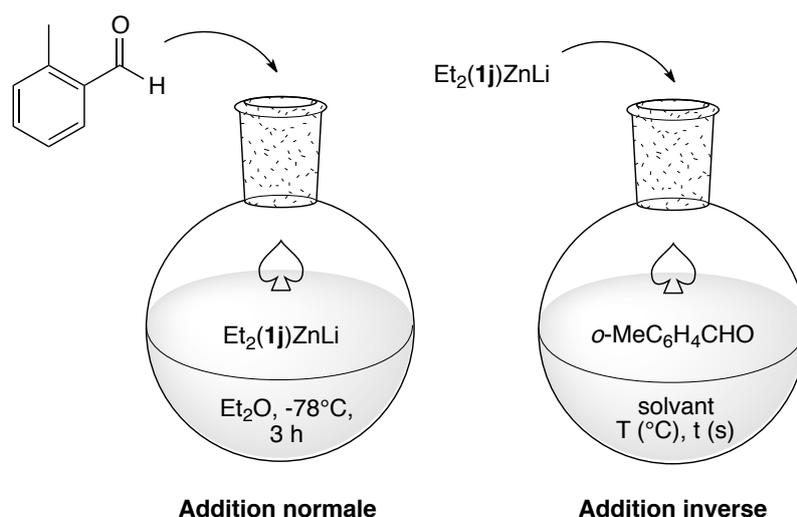


Figure 15. Elaboration d'une procédure d'alkylation asymétrique en addition inverse

Les conditions réactionnelles de l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes par les amido alkyl triorganozincates de lithium en addition inverse ont été optimisées en milieu organique en faisant varier la température, les conditions anhydres, la concentration, le temps de réaction, l'excès de zincate de lithium chiral vis-à-vis de l'aldéhyde, la nature du solvant organique et les conditions de formation du zincate de lithium. L'ensemble de cette partie du travail a été réalisé sur l'*ortho*-tolualdéhyde et le zincate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ comme substrat et réactif de référence, respectivement.

➤ Variation de la température et des conditions anhydres

La mise en place de la procédure d'addition inverse a consisté à préparer au préalable, dans le ballon qui servira à réaliser la réaction d'addition (Schéma 77, ballon de réaction), la solution d'aldéhyde. La quantité du solvant définie pour cette préparation, l'éther diéthylique pour commencer, correspond à 97% du volume total de solvant utilisé pour l'ensemble du protocole. Le zincate est formé séparément (Schéma 77, ballon annexe) en utilisant, pour démarrer ce travail d'optimisation, de l'éther diéthylique anhydre placé sous atmosphère d'argon. Cette solution de zincate, de concentration 1,6 M, utilise 3% du volume total de solvant qui sera introduit pour la réaction et est préparée à raison de 1,2 équivalent relativement à l'aldéhyde. Le procédé suivi pour obtenir $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ est le même qu'en addition normale, à savoir : -20°C dans l'éther diéthylique pendant 40 minutes (20 minutes après l'addition de *n*-BuLi sur l'amine **1j**-H suivies de 20 minutes après l'addition d' Et_2Zn sur l'amidure **1j**-Li) puis, dans le cas où $T < -20^\circ\text{C}$, le milieu est placé à la température T ($^\circ\text{C}$) de la réaction pendant 30 minutes avant ajout sur l'aldéhyde. Le volume de solvant utilisé pour l'ensemble des deux préparations est prévu de sorte qu'après mélange des partenaires de la réaction, la concentration finale du milieu réactionnel en réactif limitant (*i.e.* l'aldéhyde) corresponde à $c = 0,039$ M. Après ajout du réactif organo(bi)métallique sur l'aldéhyde, le mélange réactionnel est laissé agiter durant deux heures.

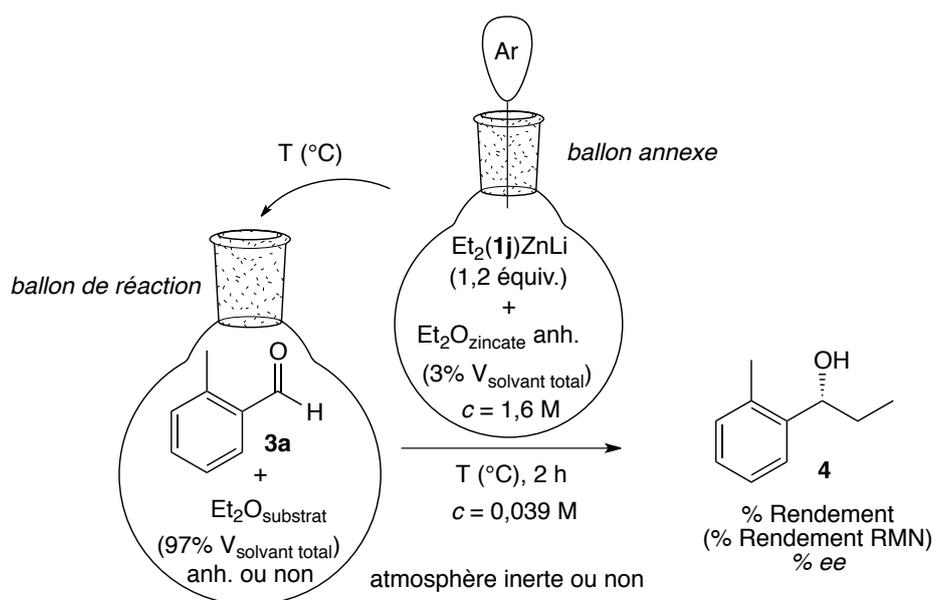


Schéma 77. Variation de la température de réaction dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Les premiers essais ont été effectués en variant deux paramètres : la température de réaction et l'application ou non de conditions inertes et anhydres au niveau du ballon de réaction. En effet, si la préparation du zincate est toujours effectuée sous atmosphère inerte (Ar) et anhydre ($\text{Et}_2\text{O}_{\text{zincate}} \text{anh.}$), la mise sous atmosphère d'argon du ballon de réaction contenant l'électrophile puis le mélange réactionnel, et conjointement l'utilisation d'éther distillé pour préparer la solution d'aldéhyde de départ, a été un paramètre d'optimisation ($\text{Et}_2\text{O}_{\text{substrat}} \text{anh.}$ ou non). Les rendements et inductions obtenus en alcool **4** relatifs à ces premières modulations sont rassemblés dans le Tableau 16. Ces résultats montrent que si des rendements plus élevés sont obtenus à -78°C (Tableau 16, entrées 1 et 2, de l'ordre de 70%), les inductions sont légèrement meilleures à température ambiante (Tableau 16, entrées 5 et 6, *ees* de 73-74%) pour une baisse de rendement de l'ordre de 30%. De façon intéressante, il n'est pas observé de différence significative selon que la réaction soit conduite sous atmosphère d'argon ou non. L'objectif étant d'adapter la procédure à l'utilisation de milieux DES comme solvant, qui a pour objectif de travailler en conditions non inertes et anhydres, l'étude d'optimisation a alors été poursuivie en retenant les conditions de réaction effectuées à l'air. Pour la même raison d'utilisation ultérieure de milieux DES, il a été décidé de repartir des résultats obtenus à température ambiante (Tableau 16, entrée 6), bien que celle-ci ne conduise pas au rendement le plus élevé, car à cette température, la viscosité du milieu DES devrait être amoindrie.

Entrée	Atmosphère	$\text{Et}_2\text{O}_{\text{substrat}} \text{anh.}$	T ($^\circ\text{C}$)	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	<i>ee</i> (%) ²
1	Argon	oui	-78	70 (73)	61
2	Air	non	-78	66 (68)	71
3	Argon	oui	0	42 (53)	72
4	Air	non	0	39 (48)	70
5	Argon	oui	t.a.	42 (44)	73
6	Air	non	t.a.	40 (41)	74

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²*ees* déterminés par HPLC chirale en faveur du (*R*)-**4**

Tableau 16. Résultats d'optimisation de la température et des conditions atmosphériques de réaction de l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde en addition inverse

➤ *Variation de la concentration du milieu réactionnel*

La procédure décrite Schéma 77 a été reprise en imposant désormais de travailler à température ambiante, sans précaution particulière de mise sous conditions inertes et anhydre du ballon de réaction. La suite de l'optimisation a consisté à faire varier la concentration finale du milieu réactionnel entre $c = 0,034$ M (concentration appliquée en addition normale) et 0,2 M (Schéma 78). Il est à noter que cette modification de concentration a été apportée au niveau de la préparation de la solution d'aldéhyde, tout en conservant une concentration de 1,6 M pour la préparation du zincate en milieu anhydre. Les résultats obtenus après deux heures de réaction à température ambiante dans l'éther diéthylique sont regroupés dans le Tableau 17.

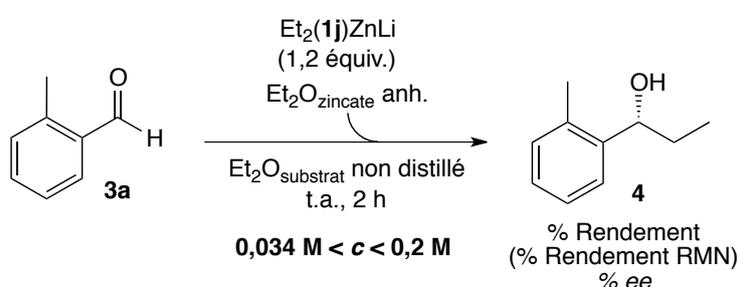


Schéma 78. *Variation de la concentration du milieu réactionnel dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde*

Entrée	c (mol/L)	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	0,034	50 (53)	72
2	0,039	40 (41)	74
3	0,044	56 (58)	76
4	0,07	43 (47)	69
5	0,1	44 (44)	68
6	0,2	30 (31)	65

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4

Tableau 17. *Résultats d'optimisation de la concentration du milieu réactionnel dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde*

Au vu des résultats du Tableau 17, il apparaît qu'une augmentation trop importante de la concentration tend à être défavorable pour la réaction, tant au niveau du rendement que de

l'excès énantiomérique (Tableau 17, entrées 5 et 6). Il a toutefois été possible d'améliorer un tant soit peu le résultat précédemment obtenu à $c = 0,039$ M (Tableau 17, entrée 2) en travaillant à $c = 0,044$ M (Tableau 17, entrée 3) : l'induction est très légèrement augmentée à 76% tandis qu'un gain >15% est relevé au niveau du rendement isolé (56% au lieu de 40%). Cette nouvelle concentration a donc été retenue pour la suite de l'optimisation.

➤ *Variation du temps de réaction*

Le paramètre ayant ensuite subi une variation a été le temps « t » de contact entre le substrat et le réactif organo(bi)métallique. Ainsi, la réaction (Schéma 79) a été arrêtée après les temps de 3 secondes, 5 minutes, 30 minutes, 2 heures et 16 heures de réaction. Les résultats correspondants figurent dans le Tableau 18.

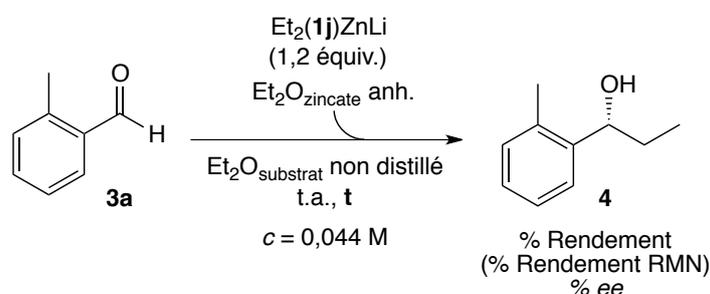


Schéma 79. Variation du temps de réaction dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Entrée	t	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	3 sec	55 (58)	75
2	5 min	54 (55)	75
3	30 min	56 (58)	76
4	2 h	56 (58)	76
5	16 h	57 (59)	75

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4

Tableau 18. Résultats d'optimisation du temps de réaction dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Cette série de réactions montre que la réaction est instantanée puisqu'après seulement trois secondes de réaction (Tableau 18, entrée 1), les rendement isolé et induction optimum

(55% et 75%, respectivement) sont déjà obtenus. Ce constat est très encourageant pour la suite car il nous rapproche des conditions décrites par Hevia qui effectue l'ensemble de ses réactions en milieu DES avec ce temps de réaction minimum de 3 secondes. Il est à noter que le fait d'atteindre ces résultats en une durée aussi courte justifie le fait qu'il soit possible de travailler en conditions non anhydres concernant la solution d'aldéhyde en apportant une indication mécanistique importante : l'amido alkyl triorganozincate de lithium réagit plus vite sur l'aldéhyde qu'avec l'eau présente dans le milieu.

➤ *Variation de l'excès de zincate de lithium chiral engagé vis-à-vis de l'aldéhyde*

En vue d'améliorer le résultat obtenu en 3 secondes à $c = 0,044$ M et température ambiante sans nécessairement placer le réacteur sous atmosphère inerte et anhydre, la quantité d'amido alkyl triorganozincate de lithium (toujours préparé sous argon et dans l' $\text{Et}_2\text{O}_{\text{zincate}}$ anh.) a été modulée à son tour entre 1 et 2 équivalent(s) par rapport au substrat aldéhydique (Schéma 80, Tableau 19).

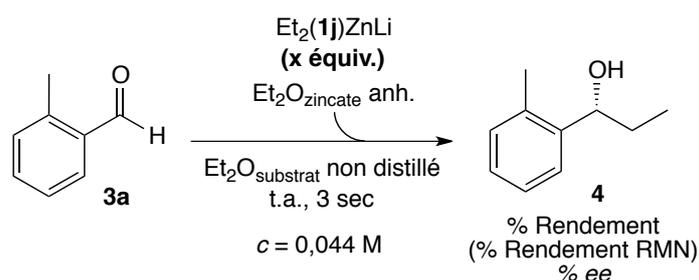


Schéma 80. Variation du nombre d'équivalent(s) de zincate introduit dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Entrée	x équivalent(s) de zincate	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	1	48 (53)	76
2	1,2	55 (58)	75
3	1,5	59 (58)	75
4	2	57 (57)	75

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4

Tableau 19. Résultats d'optimisation de l'excès de zincate introduit dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

La modification du paramètre concernant le nombre d'équivalent(s) de zincate par rapport à l'aldéhyde ne montre pas d'évolution significative par rapport à l'excès de 1,2 équivalent utilisé depuis le début de cette étude, sauf peut-être une légère diminution du rendement lorsqu'exactly 1 équivalent est introduit (Tableau 19, entrée 1). Il a donc été convenu de poursuivre la suite de l'optimisation avec l'excès de 1,2 équivalent précédemment défini.

➤ *Variation du temps de préparation du zincate de lithium chiral*

Les séries d'optimisations précédentes ont toutes été réalisées en suivant le protocole de préparation du zincate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ défini pour la réaction en addition normale (Section II-1.). Cette procédure prévoit un temps de 40 minutes à -20°C pour obtenir le ate à partir de l'amine $\mathbf{1j}\text{-H}$, ce qui est paradoxalement long par rapport au temps de réaction de 3 secondes finalement convenu pour la réaction d'addition nucléophile elle-même. Les temps de formation de l'amidure puis du zincate (Schéma 81) ont donc été revus, tout en conservant la température de préparation à -20°C , ce qui a conduit aux résultats du Tableau 20 ci-dessous.

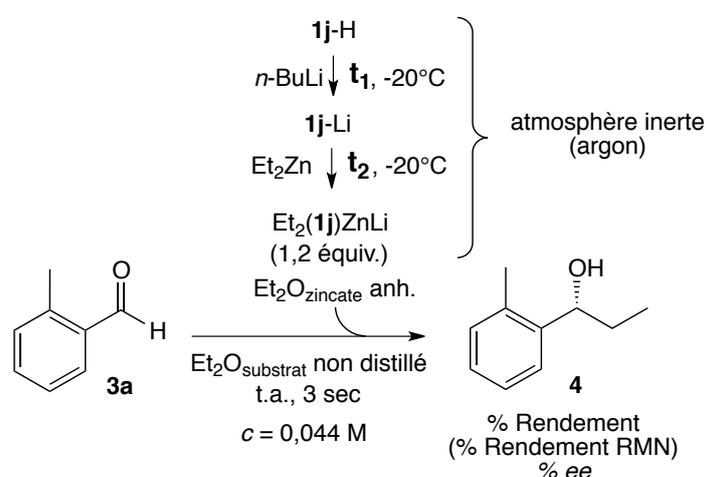


Schéma 81. *Variation du temps de préparation du zincate introduit dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde*

Les données du Tableau 20 indiquent qu'il n'est finalement pas nécessaire d'appliquer des durées de préparation aussi longues que celles jusque-là respectées pour former l'amido alkyl zincate. En effet, les résultats obtenus lorsque $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ est préparé en 40 minutes (Tableau 20, entrée 1) et ceux issus de la formation de ce même réactif en 5 minutes et 3 secondes (Tableau 20, entrée 4) sont identiques. Il est à noter qu'en réduisant le temps de formation de l'amidure de 5 minutes à 3 secondes, des résultats très similaires ont été obtenus

si ce n'est une légère augmentation de l'induction de chiralité (Tableau 20, entrée 5, *ee* de 77%). Néanmoins, afin de favoriser la reproductibilité de la méthode, la suite de l'étude reprend la durée de formation de l'amidure et du zincate en 5 minutes et 3 secondes, respectivement, à -20°C.

Entrée	t ₁	t ₂	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	<i>ee</i> (%) ²
1	20 min	20 min	55 (58)	75
2	20 min	5 min	58 (59)	74
3	5 min	5 min	52 (58)	74
4	5 min	3 sec	57 (56)	74
5	3 sec	3 sec	47 (51)	77

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²*ees* déterminés par HPLC chirale en faveur du (*R*)-4

Tableau 20. Résultats d'optimisation du temps de préparation du zincate introduit dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

➤ Variation de la nature du solvant de réaction

Le rôle du solvant a ensuite été évalué en reprenant le dernier essai à 3 secondes de réaction, *c* = 0,044 M, à température ambiante et en présence de 1,2 équivalent de Et₂(**1j**)ZnLi préparé en à peine plus de 5 minutes (Schéma 82). Les milieux choisis et comparés à l'éther diéthylique sont le tétrahydrofurane (THF) et le méthyl *tert*-butyl éther (TBME). Les résultats relatifs à cette nouvelle modulation figurent dans le Tableau 21.

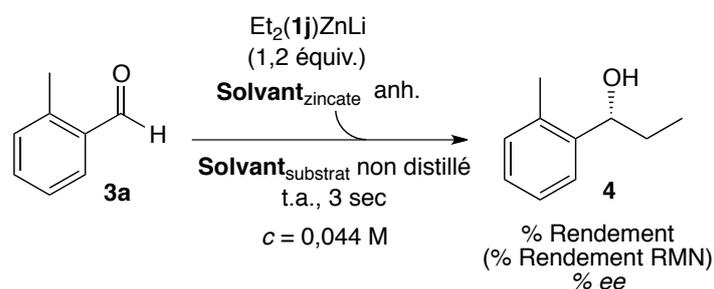


Schéma 82. Variation du solvant de réaction dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Les résultats du Tableau 21 indiquent que la nature du solvant a aussi un rôle déterminant. Les rendements et excès énantiomériques relevés en utilisant le THF (Tableau 21, entrée 2) sont en adéquation avec les observations déjà faites en addition normale par

Mathieu Rouen lors de sa thèse. Ils corroborent que le THF n'est pas un solvant adapté pour ce type de transformation, puisque tant la réactivité que l'induction sont quasi inexistantes. À l'inverse, le TBME (Tableau 21, entrée 3), permet d'améliorer tant le rendement isolé que l'excès énantiomérique (passant de 57 à 63% et de 74 à 81%, respectivement). Dans le but d'atteindre la procédure la moins contraignante possible, la même réaction a été menée dans le TBME pour laquelle le zincate est formé, cette fois-ci à température ambiante, et non à -20°C comme précédemment. Des résultats quasi identiques sont alors obtenus avec un rendement isolé de 65% et un excès énantiomérique de 82% (Tableau 21, entrée 4). Par ailleurs, il est à noter que l'utilisation du TBME séduit de plus en plus le secteur industriel en remplacement des autres éthers (THF ou Et₂O) du fait de ses propriétés physico-chimiques très proches tout en étant moins toxique et moins dangereux sur grosse échelle avec un point d'ébullition plus élevé et une faible tendance à former des peroxydes organiques explosifs.

Entrée	Solvant	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	Et ₂ O	57 (56)	74
2	THF	12 (13)	4
3	TBME	63 (63)	81
4 ³	TBME	65 (64)	82

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4 ³Résultats obtenus avec la préparation du zincate à température ambiante (5 min. pour l'amidure puis 3 sec. pour le zincate)

Tableau 21. Résultats d'optimisation du solvant de réaction dans le protocole d'addition inverse pour l'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

D'après cette étude, l'introduction en addition inverse de 1,2 équivalent de l'amido alkyl triorganozincate de lithium chiral Et₂(**1j**)ZnLi sur l'ortho-tolualdéhyde durant 3 secondes de réaction à température ambiante et en milieu non inerte dans le méthyl *tert*-butyl éther, permet d'accéder à l'alcool **4** attendu avec un rendement isolé de 65% et un bon excès énantiomérique de 82%.

➤ *Influence du substrat aldéhydique de la réaction et comparaison de la réactivité avec l'addition normale*

Une fois les conditions de réaction optimales déterminées avec ce nouvel ordre d'ajout des réactifs, différents aldéhydes ont été introduits comme substrat de la réaction afin de comparer la réactivité de l'amido alkyl triorganozincate de lithium chiral Et₂(**1j**)ZnLi dans

cette nouvelle procédure à la méthode classique en addition normale (Schéma 83). L'ensemble de résultats ont été rassemblés dans le Tableau 22 en rappelant les résultats obtenus en addition normale dans l'éther diéthylique en gris.

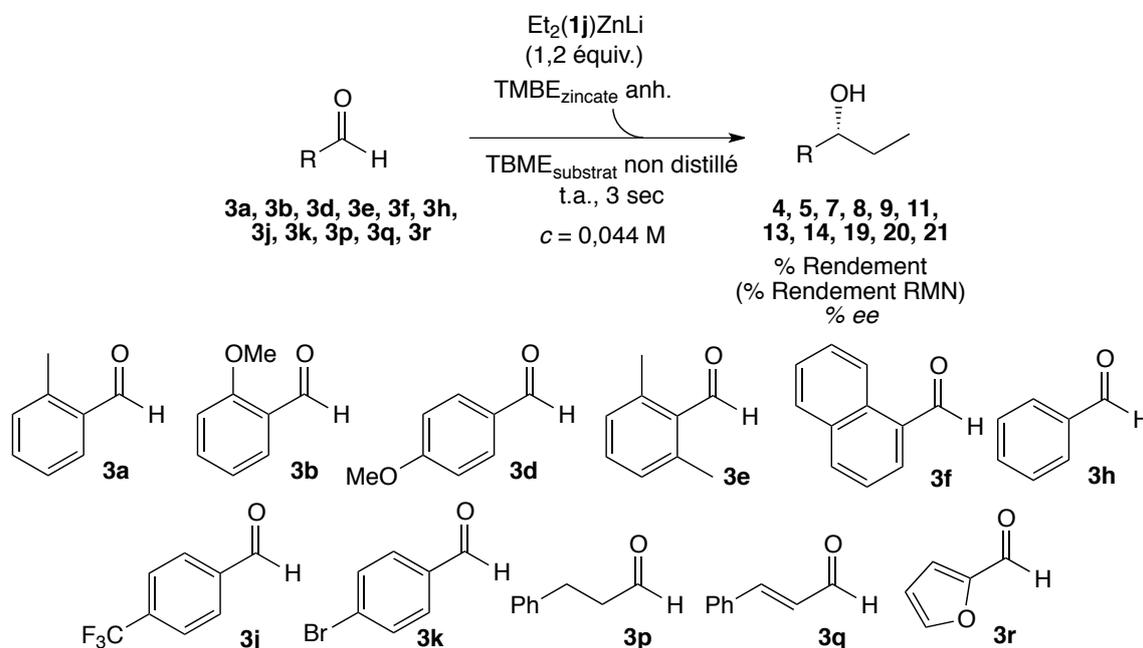


Schéma 83. Exemplification de l'aldéhyde en alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective via l'addition inverse

Les résultats rapportés dans le Tableau 22 montrent que la réactivité du zincate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ est exacerbée dans certains des cas en addition inverse par rapport à celle observée en trois heures de réaction à basse température *via* le protocole d'addition normale. Les inductions ont ainsi été doublées avec les substrats tels que le *para*-anisaldéhyde **3d** (Tableau 22, entrées 5 et 6, *ee* > à 99%), le *para*-bromobenzaldéhyde **3k** (Tableau 22, entrées 15 et 16, *ee* de 81%) et le *trans*-cinnamaldéhyde **3q** (Tableau 22, entrées 19 et 20, *ee* de 59%) tout en conservant des rendements RMN acceptables (de 54 à 62%). D'autres substrats ont quant à eux permis d'accéder à des résultats du même ordre de grandeur que précédemment comme c'est le cas pour l'*ortho*-tolualdéhyde **3a** (Tableau 22, entrées 1 et 2, *ee* de 82%), le 1-naphthaldéhyde **3f** (Tableau 22, entrées 9 et 10, *ee* de 71%), le benzaldéhyde **3h** (Tableau 22, entrées 11 et 12, *ee* de 86%) et le *para*-(trifluorométhyl)benzaldéhyde **3j** (Tableau 22, entrées 13 et 14, *ee* de 74%) accompagnés de rendements RMN allant de 39 à 63%. Si l'*ortho*-anisaldéhyde **3b** montre des résultats légèrement inférieurs en addition inverse (Tableau 22, entrées 3 et 4, *ee* de 74%) avec néanmoins un rendement RMN proche de l'addition normale (50%), le 2,6-diméthylbenzaldéhyde **3e** (Tableau 22, entrées 7 et 8, *ee* de 9%), le di-hydro-

cinnamaldéhyde **3p** (Tableau 22, entrées 17 et 18, produit non isolé) et le 2-furancarbaldéhyde **3r** (Tableau 22, entrées 21 et 22, *ee* de 0%), présentent une chute de la réactivité menant à de faibles rendements RMN (entre 9 à 33%) et des excès énantiomériques très faibles (entre 0 à 9%).

Entrée	Aldéhyde	Alcool	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	<i>ee</i> (%) ²
1 ³	3a	4	76	90
2			61 (60)	82
3 ³	3b	5	56	91
4			45 (50)	74
5 ³	3d	7	63	50
6			34 (54)	> 99
7 ³	3e	8	73	33
8			30 (33)	9
9 ³	3f	9	53	88
10			59 (57)	71
11 ³	3h	11	59	90
12			40 (39)	86
13 ³	3j	13	60	80
14			63 (63)	74
15 ³	3k	14	73	33
16			31 (62)	81
17 ³	3p	19	45	75
18			- (9)	nd
19 ³	3q	20	46	33
20			52 (64)	59
21 ³	3r	21	33	72
22			28 (32)	0

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²*ees* déterminés par HPLC chirale en faveur du (*R*)-4 ³Résultats obtenus en addition normale dans l'éther diéthylique

Tableau 22. Résultats de l'exemplification de l'alkylation énantiosélective en addition inverse comparés aux résultats obtenus en addition normale

En conclusion de ce travail de préparation de la réaction d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective d'amido alkyl triorganozincates sur des substrats carbonylés, en vue d'une adaptation de la réaction en milieu DES, il ressort que la procédure devra suivre les grandes lignes suivantes (Schéma 84) :

- la préparation du réactif organo(bi)métallique en 5 minutes et 3 secondes à température ambiante dans une fraction de solvant organique distillé (3% du volume total) à une concentration de 1,6 M et sous atmosphère d'argon ;
- l'ajout de l'amido alkyl zincate de lithium préalablement formé dans un minimum de solvant organique (3% du volume total) en conditions inerte et anhydre sur une solution d'aldéhyde placée à l'air ambiant et préparée dans la quasi intégralité du solvant prévu pour la réaction (97% du volume total) ;
- un temps de réaction court de 3 secondes.

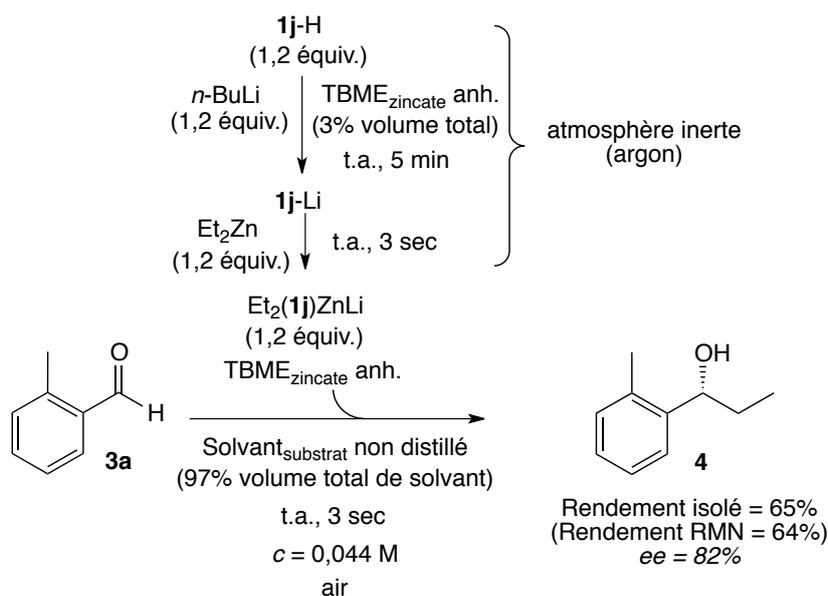


Schéma 84. Protocole optimal pour la réaction d'alkylation nucléophile énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde en addition inverse

II-3b₂. Mise en place de la procédure d'alkylation 1,2 énantiosélective par des amido alkyl triorganozincates en milieux DES

Pour débiter ce travail, la mise en place de la procédure d'alkylation 1,2 énantiosélective par les amido alkyl triorganozincates en milieu DES a repris un maximum des paramètres définis précédemment en addition inverse en milieu purement organique. Le choix de l'amido

zincate de lithium s'est porté sur celui précédemment étudié, à savoir $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$, lequel a été préparé soit dans Et_2O , soit le TBME. Aussitôt formé (en 3 secondes de réaction) le zincate a été additionné sur l'*ortho*-tolualdéhyde placé en milieu DES. Le mélange résultant a été agité pendant 3 secondes à l'air et température ambiante avant d'être hydrolysé et l'alcool **4** formé extrait.

➤ *Variation de la concentration du milieu réactionnel*

Dans un premier temps, le mélange DES constitué de chlorure de choline et de D-fructose, en proportions 1 : 2 respectivement, a été choisi pour tester le protocole ci-avant défini. Du fait de la forte sensibilité du zincate à l'humidité et de la viscosité des DES, la concentration de la suspension d'aldéhyde dans le DES a d'abord été étudiée (Schéma 85), tout en conservant les conditions de préparation du zincate $\text{Et}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ définies précédemment en addition inverse soit dans l'éther diéthylique à 1,6 M et à température ambiante. Les résultats obtenus pour $c = 0,044, 0,36, 0,72$ et 1,44 M figurent dans le Tableau 23 ci-dessous.

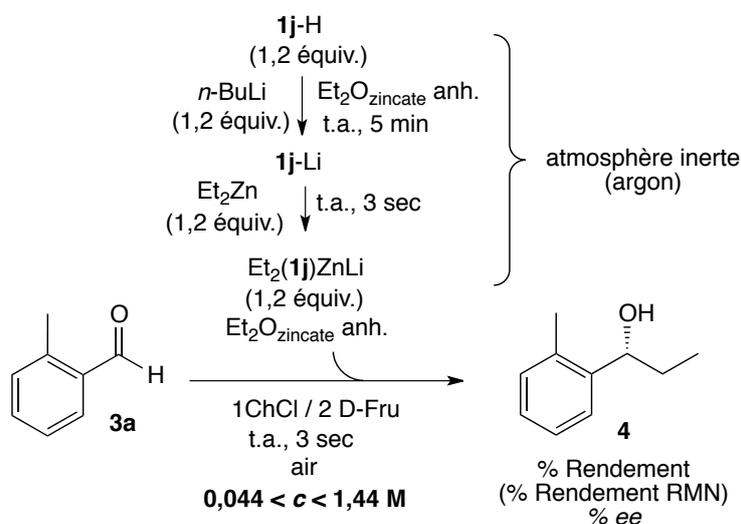


Schéma 85. *Variation de la concentration du milieu réactionnel dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde en milieu DES*

Les résultats du Tableau 23 montrent que la concentration initiale de $c = 0,044 \text{ M}$ (Tableau 23, entrée 1), qui s'était montrée optimale en milieu tout organique, n'est pas adaptée au milieu DES où un faible rendement de 10% seulement a été estimé par RMN ^1H en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. L'augmentation de la concentration en substrat dans le mélange $\text{ChCl} / \text{D-Fru}$ (1 : 2) a permis d'améliorer ce

résultat (Tableau 23, entrées 2 à 4). Ainsi, il est possible d'atteindre un rendement isolé en alcool **4** de 33% avec $c = 0,72$ M (Tableau 23, entrée 3). Pour cet essai utilisant l'éther diéthylique pour la préparation du zincate, un excès énantiomérique de 59% a été relevé en faveur de la formation de l'énantiomère (*R*)-**4**. Une concentration plus élevée (Tableau 23, entrée 4, $c = 1,44$ M) n'a cependant pas conduit à de meilleures observations.

Entrée	c	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	<i>ee</i> (%) ²
1	0,044	- (10)	-
2	0,36	13 (25)	61
3	0,72	33 (41)	59
4	1,44	30 (31)	55

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²*ees* déterminés par HPLC chirale en faveur du (*R*)-**4**

Tableau 23. Résultats d'optimisation de la concentration du milieu réactionnel dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde en milieu DES

➤ Variation de la composition du DES

La suite de l'étude a été réalisée en fixant la concentration de l'*ortho*-tolualdéhyde dans le DES à $c = 0,72$ M et en faisant varier la composition de ce dernier, tout en conservant le même procédé de formation de l'amido zincate dans l'éther diéthylique (Schéma 86, Tableau 24).

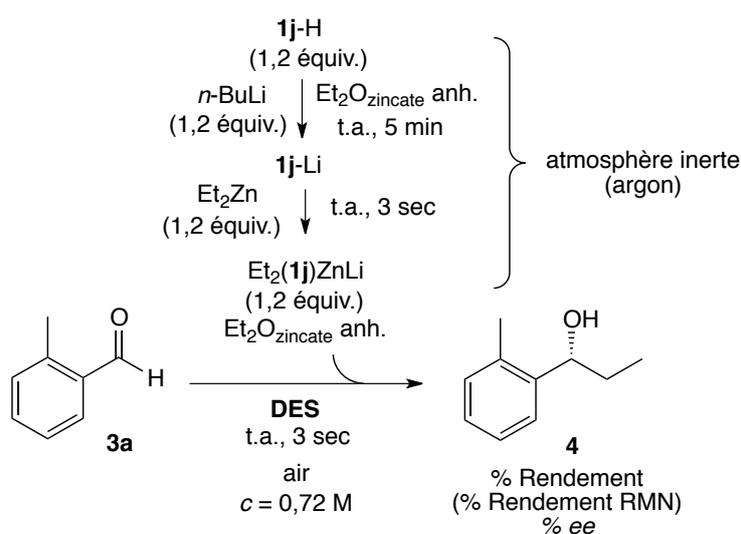


Schéma 86. Variation de la composition du milieu DES dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde en milieu DES

Entrée	DES	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	Et ₂ O	20 (44)	76
2	ChCl / D-Fru (1 : 2)	33 (41)	59
3	ChCl / Gly (1 : 2)	33 (41)	59
4	ChCl / Urée (1 : 2)	10 (20)	63
5	ChCl / Acide Lactique (1 : 2)	10 (13)	56
6	L-Pro / Gly (5 : 2)	17 (18)	61
7	ChCl / H ₂ O (1 : 2)	5 (12)	53
8	ChCl / H ₂ O / D-Fru (1 : 1 : 1)	25 (30)	58
9	H ₂ O	11 (18)	65

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4

Tableau 24. Résultats d'optimisation de la composition du milieu DES dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Afin d'avoir une comparaison plus juste avec les résultats obtenus en milieu tout organique, il était indispensable de conduire la réaction dans l'éther diéthylique à la nouvelle concentration $c = 0,72$ M (Tableau 24, entrée 1). L'alcool **4** a été formé avec le rendement RMN de 44% et un excès énantiomérique de 76% en faveur de l'énantiomère (R)-**4**. Les conditions réactionnelles suivies pour obtenir le premier résultat dans le mélange ChCl / D-Fru (1 : 2) (Tableau 24, rappelées en entrée 2) ont été répétée avec cinq autres types de mélanges binaires, à savoir ChCl / Gly (1 : 2) (Tableau 24, entrée 3), ChCl / Urée (1 : 2) (Tableau 24, entrée 4), ChCl / Acide Lactique (1 : 2) (Tableau 24, entrée 5), L-Pro / Gly (5 : 2) (Tableau 24, entrée 6) et ChCl / H₂O (1 : 2) (Tableau 24, entrée 7) sans qu'une nette amélioration ne soit véritablement observée dans les résultats. Les rendements RMN en alcool **4** n'excèdent pas 40 % et les inductions stagnent à des excès énantiomériques de 60%. Le mélange DES ternaire ChCl / H₂O / D-Fru (1 : 1 : 1) (Tableau 24, entrée 8) n'apporte pas non plus d'amélioration dans cette série d'expériences. Néanmoins, l'excès énantiomérique obtenu lorsque l'aldéhyde est placé uniquement dans l'eau (Tableau 24, entrée 9, ee de 65%) est à souligner malgré le faible rendement isolé de 11%, car il correspond finalement au deuxième meilleur résultat d'induction après celui obtenu dans le « tout Et₂O » en addition

inverse sur l'*ortho*-tolualdéhyde. Le mélange initial ChCl / D-Fru (1 : 2) restant le milieu DES permettant d'obtenir **4** avec le meilleur compromis entre rendement et excès énantiomérique, celui-ci a été conservé pour la variation du paramètre suivant, à savoir le solvant de préparation du zincate.

➤ *Variation du solvant de préparation de l'amido alkyl zincate*

Il a été montré lors de la phase d'optimisation du protocole d'addition inverse que des résultats légèrement améliorés pouvaient être obtenus en utilisant le TBME comme solvant de préparation de Et₂(**1j**)ZnLi. De ce fait, le choix du solvant pour la préparation de ce dernier a été étudié (Schéma 87) et l'éther diéthylique, utilisé pour les deux séries de résultats précédentes, a été substitué par le méthyl *tert*-butyl éther ou alors, aucun solvant n'a été introduit (Tableau 25).

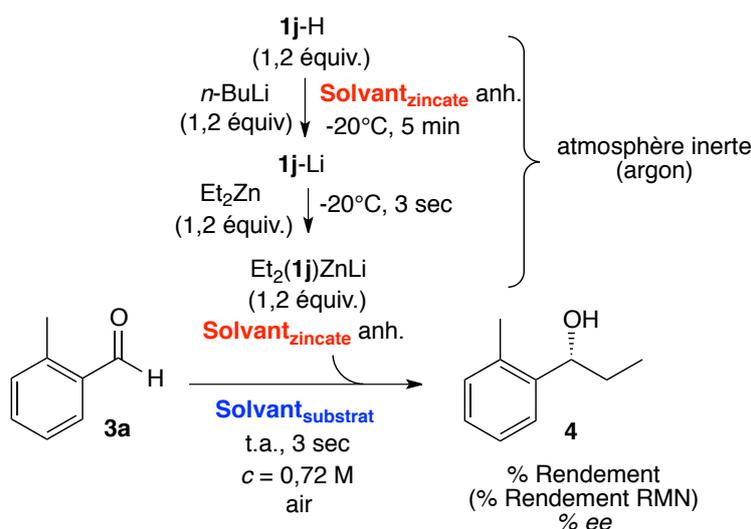


Schéma 87. Variation du solvant de préparation du zincate Et₂(**1j**)ZnLi dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde en milieu DES

Comme précédemment en addition inverse, la réaction a été conduite dans le méthyl *tert*-butyl éther exclusivement (Tableau 25, entrée 1), menant à la formation de l'alcool **4** avec un rendement RMN de 37% et un excès énantiomérique de 81%. Par la suite, lorsque la réaction est menée en milieu DES avec le zincate formé au préalable dans le TBME (Tableau 25, entrée 3), les résultats ne montrent finalement pas d'amélioration avec ce qui a avait été obtenu en utilisant l'éther diéthylique : le rendement RMN n'excède pas 25% et l'induction de chiralité reste du même ordre de grandeur, voire très légèrement supérieure, avec un excès énantiomérique de 66%. Par ailleurs, afin de mieux comparer et évaluer l'apport du milieu

DES dans cette réaction, la réaction a également été effectuée entièrement sans solvant organique et avec ou sans milieu DES (Tableau 25, entrées 2 et 4). Dans ce cas, l'absence de solvant organique induit une forte diminution des rendement et l'induction, ce qui révèle son importance primordiale au cours de cette transformation.

Entrée	Solvant _{zincate}	Solvant _{substrat}	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	TBME	TBME	17 (37)	81
2	Pas de solvant	Pas de solvant	10 (16)	26
3	TBME	ChCl / D-Fru (1 : 2)	20 (25)	66
4	Pas de solvant	ChCl / D-Fru (1 : 2)	4 (12)	18

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-4

Tableau 25. Résultats d'optimisation du solvant de préparation du zincate Et₂(**1j**)ZnLi dans le protocole d'alkylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde en milieu DES

Conclusion

Une nouvelle méthode d'alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes impliquant un amido *alkyl* triorganozincate de lithium chiral de type $\text{Et}_2(\text{R}_2\text{N}^*)\text{ZnLi}$ a été ici rapportée menant aux alcools secondaires attendus, avec des rendements allant jusqu'à 83% et des excès énantiomériques atteignant les 97%, tout en respectant des fonctions sensibles présentes sur le substrat telles qu'un ester ou un nitrile. Cette méthode présente de plus l'avantage de comporter une amine chirale, comme ligand inducteur, recyclable après chaque réaction sans perte de son activité optique.

La procédure développée a également permis d'accéder à la première synthèse totale, qui plus est énantiosélective, de la Spiromastilactone A sur huit étapes de synthèse avec un rendement global de 43% et un excès énantiomérique de 58% à partir d'un produit commercial peu onéreux. Ce composé permettrait ensuite l'accès aux autres composés de la famille des Spiromastilactones, comportant une activité antivirale, *via* une réaction de Mitsunobu, constituant un objectif à court terme.

Les préoccupations actuelles en termes de respect environnemental nous ont incité à étudier les possibilités pour rendre notre méthode d'alkylation « plus verte » par l'utilisation de milieux biocompatibles tels que les « Deep Eutectic Solvents » (DESS). Bien que ces milieux se sont révélés non appropriés à notre système organo(bi)métallique, cette étude nous a permis de révéler l'extrême réactivité du triorganozincate de lithium en addition inverse sur les aldéhydes. Les alcools secondaires attendus ont été obtenus avec des rendements isolés allant jusqu'à 61% et des excès énantiomériques atteignant les 99% pour une réaction de 3 secondes dans le méthyl *tert*-butyl éther, en milieu non inerte et à température ambiante. La préparation au préalable du zincate de lithium à une concentration de 1,6 M se rapporte donc à un « kit » pour alkylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes qui pourrait intéresser les industriels du fait de sa réactivité, lui permettant d'être utilisé en milieu non inerte à l'air et sur un temps de réaction très court.

Par ailleurs, comme objectif à moyen terme, nous avons pris parti de ce nouvel ordre d'ajout des réactifs pour envisager des études RMN qui permettraient d'identifier les espèces réactives présentes dans le milieu lors de la formation du complexe ate.

Synthetic Methods

Chiral Lithium Amido Zincates for Enantioselective 1,2-Additions: Auto-assembling Reagents Involving a Fully Recyclable Ligand

Mathieu Rouen, Pauline Chaumont, Gabriella Barozzino-Consiglio, Jacques Maddaluno, and Anne Harrison-Marchand^{*[a]}

Abstract: A methodology consisting in carrying out enantioselective nucleophilic 1,2-additions (*ee* values up to 97%) from cheap, easily accessible, and never described before, chiral lithium amido zincates is presented. These multicomponent reactants auto-assemble when mixing, in a 1:1 ratio, a homoleptic diorganozinc (R_2Zn) with a chiral lithium amide (CLA). The latter, obtained after a single reductive amination, plays the role of the chiral inductor and is fully recoverable thanks to a simple acid–base wash, allowing being recycled and re-use without loss of stereochemical information.

Organozinc chemistry is probably the most common hanging-point to open new asymmetric organometallic routes. This is assigned to the dramatic change of reactivity when going from “unreactive” *sp* linear R_2Zn to “reactive” *sp*² or *sp*³ zinc complexes formed thanks to coordinative interactions between lone pairs of a chiral ligand and empty orbitals of the zinc atom in R_2Zn .^[9] Given that literature is extremely profuse about examples of chiral σ -donor coordinating entities (such as diamines) providing dative covalent zinc complexes,^[10] it appears necessary to make it clear at this point that we are not aiming to propose “one more” chiral σ -donor ligand for neutral organozinc species. The work and results reported here are related to a fully different goal and consists in:

At the turn of this century, a sustained attention has been devoted to the use, in organic synthesis, of organo(bi)metallic “ate-complex” species, which combine, in a synergic operation, specific properties of two organometallic compounds. Long standing problems related to the chemo-, regio-, and stereoselectivities of general reactions, such as the deprotonation or the creation of C–C bonds, have been elegantly solved thanks to these tools.^[1] Several combinations such as those associating two of the Li, Mg, Al, and Zn derivatives have thus emerged, having shown a strong capacity to both effectively allow dehalogenative metalations^[1,2] or react as bases for aromatic deprotonation reactions.^[1,3] But less is known about the nucleophilic properties of these multicomponent reactants, and very few studies involving chiral lithium magnesates,^[1,4] zincates^[1,4a,b,5,6] and aluminates^[1,4a,b,7] to run enantioselective nucleophilic additions are mentioned in the literature. Yet, this underexplored side of ate-complexes reactivity deserves attention, if we refer to Armstrong et al.’s statements presented in a *Nature Chem. Highlight* and appropriately entitled: “Chiral nucleophiles: Ate complex is the answer”.^[8] The results presented in this paper echo this call by depicting the use of chiral lithium zincates to perform enantioselective nucleophilic 1,2-additions onto electrophilic carbonyl derivatives.

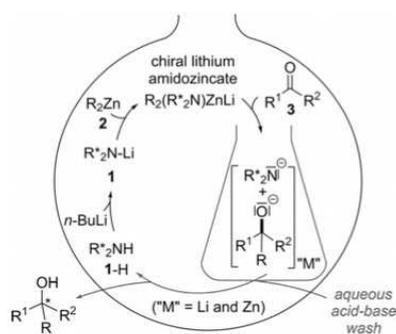
- Exploring and taking advantage of the very promising, but still understudied, potential of simple chiral lithium zincates as powerful nucleophiles, both in terms of reactivity and inductions.
- Developing an attractive methodology for an easy use of these tools on a large scale and involving a cheap and recyclable chiral inductor.

For the sake of simplicity and low cost, we focused on chiral lithium triorganozincates^[6a] that auto-assemble when mixing equimolar amounts of a homoleptic R_2Zn , preferably commercially available, and a chiral organolithium Y^*-Li requiring little synthetic steps. The applications currently reported in literature, and involving such species in nucleophilic 1,2-additions towards carbonyl derivatives, rely on the combination of a dialkylzinc with a chiral lithium alkoxide ($Y^*-Li=R^*O-Li$).^[5] We preferred combining a R_2Zn to a chiral lithium (mono) amide ($Y^*-Li=R^*_2N-Li$, CLA). To our knowledge, only a single study by Falorni et al. involving such a chiral amido zincate is known to date,^[6f] and unfortunately, this work afforded disappointing enantioselectivities. Nevertheless, the undeniable advantage brought by using a lithiated amido partner is that after hydrolysis of the nucleophilic addition reaction of the corresponding lithium amido zincate on the carbonyl substrate, expected to provide an enantioenriched alcohol, the recovery of the chiral inductor as an amine requires no more than a simple acid–base wash. This practical operation, not possible engaging R^*O-Li , is of importance because it ensures to re-use efficiently the chiral ligand and thus provide a genuine turnover to the chiral inductor (Scheme 1).

Our study started with diethylzinc Et_2Zn **2a** as the homoleptic organozinc reference entity. We also took advantage of our

[a] Dr. M. Rouen, P. Chaumont, Dr. G. Barozzino-Consiglio, Dr. J. Maddaluno, Dr. A. Harrison-Marchand
Normandie Université, UNIROUEN, INSA de Rouen, CNRS
Laboratoire COBRA (UMR 6014 & FR 3038)
76000 Rouen (France)
E-mail: anne.harrison@univ-rouen.fr

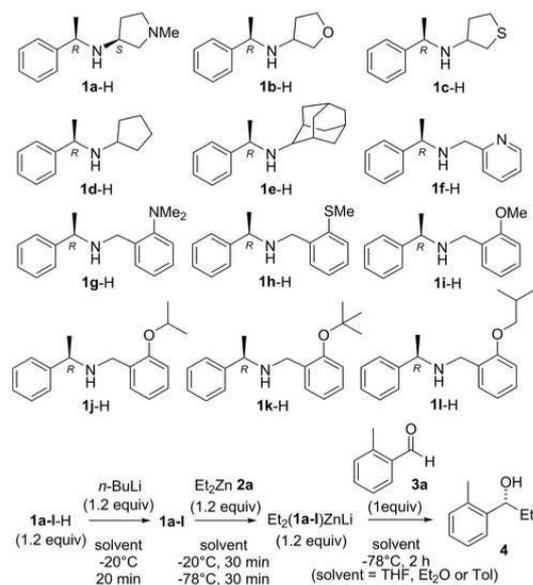
Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/chem.201802044>.



Scheme 1. Recycling of a CLA type inductor (R^2_2N-Li 1) during 1,2-nucleophilic additions of a chiral lithium amido zincate on $R^1R^2C=O$.

experience in the field of running enantioselective nucleophilic additions on aromatic aldehydes using dilithiated mixed aggregates^[11] to choose *ortho*-tolualdehyde **3a** ($R^1 = o\text{-Tol}$ and $R^2 = H$) as model aromatic electrophile. In order to ensure that the entire process is carried out under anhydrous conditions, all experiments were run with a slight excess of organo(bi)metallic reagent (1.2 equiv) relative to aldehyde (1 equiv).

Parameters that have been preliminarily varied are the nature of CLA 1 and the solvent. Thus, CLAs issued from nine chiral amines (**1a-H** to **1i-H**, Scheme 2) have been first taken into consideration (for the preparation of amines **1a-H** to **1i-H**, see ref. 12 and General Procedure pages 4S to 6S in the Supporting Information). They all derive from the very cheap, and commercially available in its two enantiomeric form, α -methylbenzyl amine, the *R* configuration being randomly chosen for



Scheme 2. Enantioselective nucleophilic 1,2-additions of $Et_2(1a-l)ZnLi$ onto **3a**.

the study. The auto-assembling of the lithium amido zincate complexes was preliminarily performed at $-20^\circ C$, adding successively, and with an interval of 20 minutes, $nBuLi$, then **2a**, to amine **1-H** in a 1:1:1 ratio (Scheme 2, bottom). After cooling down the reaction mixture to $-78^\circ C$, electrophile **3a** was introduced. In a first series of experiments, the efficiency of nine ate complexes (involving amides **1a** to **1i**) has been evaluated in three types of solvent, that are tetrahydrofuran (THF), diethylether (Et_2O) and toluene (Tol), while fixing a two hours reaction time and the concentration at $c = 0.034 M$ (see General Procedure page 9S in Supporting Information). Results obtained (see Table 1S page 15S in Supporting Information) put into evidence that THF is not an appropriate solvent, alcohol **4** being formed in this solvent with both low yields and low *ee* values, whatever the amide implicated. By contrast, **4** is obtained in acceptable to good yields in either Et_2O or Tol, but higher *ee* values are generally obtained in Et_2O (Table 1, entries 1 to 9). These results demonstrate, for the first time, that chiral triorganozincates of which the inductor is an amido ligand can behave as efficient enantioselective nucleophiles toward carbonyl substrates.

Table 1. Enantioselective nucleophilic 1,2-additions of $Et_2(1a-l)ZnLi$ onto **3a**.

Entry	CLA 1	Yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a,b]
1	1a	87	45
2	1b	26	23
3	1c	65	30
4	1d	69	19
5	1e	78	18
6	1f	87	11
7	1g	38	23
8	1h	47	22 ^[c]
9	1i	66	70
10	1j	24	81
11	1k	51	11
12	1l	61	90

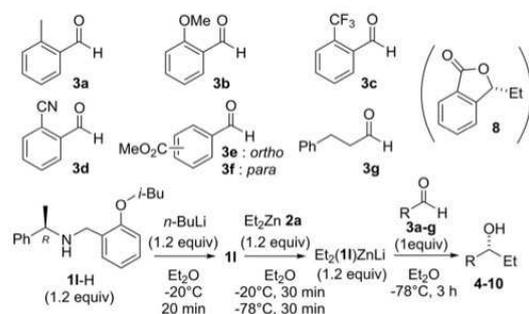
[a] Determined by chiral HPLC; [b] major alcohol: 4-*R*; [c] major alcohol: 4-*S*.

It turns out that in Et_2O , CLA derived from 3-aminopyrrolidine **1a-H**, tetrahydrofuran **1b-H** and tetrahydrothiophene **1c-H** (Table 1, entries 1 to 3, respectively), did not provide here the highest *ee* values while they behaved as good chiral ligands (*ee* values up to 80%) for the enantioselective 1,2 and 1,4-additions with $[Li_2Li]$ mixed aggregates.^[11,12]

In contrast, amides **1d–1i** (entries 4 to 9) that result from a simple reductive amination synthetic sequence, all led to **4** in satisfying to good yields (38 to 87%). Among all, CLA **1i** showed the best inductive effect, providing **4** in a 66% yield and 70% *ee* in favor of alcohol *R* (entry 9). Fine tuning of the OR appendage on the aromatic ring led us to replace the methoxy group of **1i** by *O**i*Pr (**1j**), *O**t*Bu (**1k**) and *O**i*Bu (**1l**) (Scheme 2, top). These three new CLAs, obtained following the same easy procedure than **1i** (see pages 7S and 8S in the Supporting Information),^[12b] have been used in the enantioselective

tive nucleophilic 1,2-addition of **3a** in Et₂O in the same conditions as before (Scheme 2, bottom). The related results gathered in Table 1 (entries 10 to 12) show that increasing the steric hindrance of the OR appendage is detrimental on both yield and induction if too crowded, as observed for OR=OrBu (**1k**, entry 11). A balanced increase of the congestion can however have beneficial consequences on the induction as noticed with **1j** for which OR=OPr (entry 10) and that leads to an 81% ee. Unfortunately, with this CLA, the reactivity remains altered, dropping to 24%. A good compromise was found with **1l**, of which OR=OBu (entry 12), and that leads, after two hours of reaction to enantioenriched alcohol **4-R** in 61% yield and 90% ee.

The scope of application of the lithium amido zincates incorporating **1l** was then explored by first keeping the Et₂Zn partner while varying the nature of the aldehyde (Scheme 3).



Scheme 3. Nucleophilic 1,2-additions of Et₂(1l)ZnLi onto **3a-g** in Et₂O.

Aromatic aldehydes (ArCHO) differently substituted on the *ortho* position of the Ar appendage by either electron donating (**3a** and **3b**) or electron-withdrawing (**3c-f**) groups have been involved, including sensitive functions such as a cyano (**3d**) or an ester group (**3e** and **3f**). The chemoselectivity of the reaction was also evaluated testing an enolisable aldehyde (dihydrocinnamaldehyde **3g**). Note that for this set of reactions (Table 2), the time was increased to 3 hours.

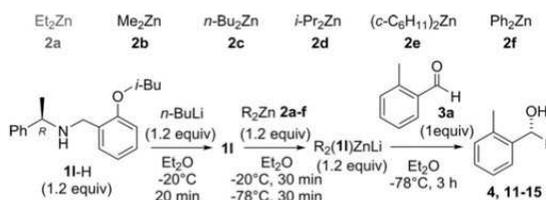
With respect to *ortho*-tolualdehyde **3a**, changing the time did not alter the enantiomeric excess (90% ee, entry 12 in Table 1 and entry 1 in Table 2) but increased the yield by about

Entry	Aldehyde	Product	Yield [%]	ee [%] ^[a,b]
1	3a	4	76	90
2	3b	5	56	91
3	3c	6	68	69
4	3d	7	64 ^[c]	63
5	3e	8 ^[d]	40 ^[e]	90
6	3f	9	83	53
7	3g	10	45 ^[f]	75

[a] Determined by chiral HPLC; [b] major alcohol: *R*; [c] +36% of **3d**; [d] **8** corresponds to the cyclized benzofuranone formed in situ; [e] +60% of **3e**; [f] +55% of **3g**.

15% (76% yield after 3 hours instead of 61% after 2 hours). The induction level is maintained at 91% when switching the methyl group by a methoxy at the *ortho* position (entry 2 in Table 2), at the expense of a slight drop of the yield. An electron-withdrawing *ortho*-substituent such as CF₃ (**3c**, entry 3 in Table 2) did not show a strong effect on the reactivity, that keeps in the range of 60 to 70% yield. However, the enantioselectivity drops by about 20%. The other electron-withdrawing substituents such as a cyano (**3d**, entry 4) or an ester (**3e** and **3f**, entries 5 and 6) aryl substituent led, satisfyingly, to the selective formation of products resulting only from the 1,2-nucleophilic addition of Et₂(1l)ZnLi on the aldehyde. With regards to the cyano derivative, the results, both in terms of yield and induction, are comparable with those observed for CF₃. With respect to the methoxycarbonyl derivatives, the *ortho* isomer **3e** led to a benzofuranone (**8**, 40% yield) that results from the cyclization of the alkoxide intermediate. Note that, by reaching a 90% ee, the level of induction measured for this reaction is quite remarkable. We checked that the low yield obtained with **3e** was resulting from a steric hindrance of the CO₂Me group at the *ortho* position of the reactive CHO group by engaging instead the *para* CO₂Me congener **3f**. In this case, the nucleophilic addition, still observed only on the CHO group, indeed took place with a higher 83% yield but a lower 53% induction level. Another aspect of the chemoselectivity was tested with an enolisable aldehyde (**3g**, entry 6). Here again, only the formation of the product of 1,2-alkylation on the CHO was observed in 45% yield, next to 55% of starting material. We ensured that no competitive deprotonation at the alpha position occurred by quenching the reaction in the presence of deuterated methanol. The NMR analysis of the crude product put into evidence less than 2% of deuterated product.

The nature of the organozinc partner, homoleptic dialkyl- and diarylzincs (**2a** to **2f**, Scheme 4), has been modulated next and the corresponding ate complexes reacted on *o*-TolCHO **3a** in Et₂O keeping **1l** as the chiral ligand. The related results gathered in Table 3 put once more into evidence the flexibility of the methodology in alkylation since good (76%) to excellent (up to 97%) ee values were measured, whatever the alkyl group of R₂Zn. The main difference is at the level of the yields for which logically, more hindered R appendages such as *i*Pr or *c*-C₆H₁₁ require longer times to complete the reaction. The case of Me₂Zn is particularly remarkable: not only it leads to one of the best ee values (95%) but also the reaction occurs in 41% yield, which is probably a record since it is well known that, in ate complexes, the Me group is hardly transferable.^[13] With re-



Scheme 4. Nucleophilic 1,2-additions of **2a-f**(1l)ZnLi onto **3a** in Et₂O.

Table 3. Yields and ees obtained reacting **2a–f**(1)ZnLi onto **3a** in Et₂O.

Entry	R ₂ Zn	Product	Yield [%]	ee [%] ^[a,b]
1	2a	4	76	90
2	2b	11	41	95
3	2c	12	66	89
4	2d	13	52	97
5	2e	14	71	76
6	2f	15	34	54

[a] Determined by chiral HPLC; [b] major alcohol: *R*.

gards to arylation, a preliminary essay led to a very encouraging 54% ee with Ph₂Zn. The major difficulty encountered with this reactant is its insolubility in the reaction medium, which probably explains the low yield (34%). We are currently working to find the best conditions for this specific reaction.

The last-but-not-least challenge in this study consisted in examining the possibility of properly recycling the chiral amido inductor. The nucleophilic addition of Et₂(1)ZnLi onto **3a**, which provides alcohol **4**, was thus chosen to be repeated several times from a single batch of **11** recycled by carrying out an acid–basic wash after each essay. Because our aim is also to set up a methodology adapted to large scales, the reactions were run with up to 3 mmol of aldehyde instead of 0.75 mmol. This change implied to increase slightly the excess of ate to 1.5 equivalents with respect to aldehyde. Results in Table 4

Table 4. Yields and ees obtained reacting Et₂(1)ZnLi (1.5 equiv) onto **3a** in Et₂O after ligand recyclings.

Entry	11 % recycle	11 [α] _D ¹⁹	4 Yield [%]	4 ee [%] ^[a,b]
1	96	50,9	86	79
2	95	51,6	quantitative	81
3	98	53,5	68	83
4	99	50,7	67	81
5	96	52,6	77	80

[a] Determined by chiral HPLC; [b] major alcohol: *R*.

show that working on larger scales leads to a limited decrease of the ee (80% ee instead of 90%), a result that can most probably be improved after adjustment of the experimental conditions. Nevertheless, one can aver that the turn-over of the chiral inductor is excellent since amine **11-H** is recovered with recycling rates over 95%, without any loss of optical purity, neither of induction.

In conclusion, we present here a new class of chiral multi-component nucleophiles, spontaneously auto-assembled, to perform efficient enantioselective 1,2-additions on aldehydes. Mainly alkylation reactions are reported in this work, and the methodology is general at the level of both the nucleophilic alkyl moieties, and of the electrophilic substrates. This study shows that these new ate-complexes exhibit salient advantages such as i) the chemoselectivity of the reaction, which targets the aldehyde group even in the presence of other sensitive functions such as esters and nitriles; ii) the usefulness of the

new chiral ligands that are not only very easily accessible but also efficiently recovered, without loss of stereochemical information, thanks to a simple acid–base wash, providing a genuine and handy turnover to this chiral inductor.

Acknowledgements

The authors thank the Agence Nationale pour la Recherche (M.R., ANR-07-BLAN-0294-01), the Labex SynOrg (P.C., ANR-11-LABX-0029), the CNRS (G.B.-C. and J.M.) and the University of Rouen (A.H.-M.) for financial support. The Région Normandie is also acknowledged for material support and assistance.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: 1,2 nucleophilic addition · alkylation · chiral lithium amido zincate · organo(bi)metallic · recyclable chiral inductor

- [1] F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563–7727.
- [2] See for instance: D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1207–1257.
- [3] See for instance: a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876–3899; b) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968–9999; c) F. Chevallier, F. Mongin, R. Takita, M. Uchiyama in *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds* (Ed.: J. Mortier), Wiley, Hoboken, **2016**, Chapter 27, pp. 777–812.
- [4] For use of chiral nucleophilic lithium chaperates, see for instance: a) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 601–604; b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455–1460; c) T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111–4119; d) C. G. Screttas, B. R. Steele, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *317*, 137–144; e) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597–1606; f) M. R. Luderer, W. F. Bailey, M. R. Luderer, J. D. Fair, R. J. Dancer, M. B. Sommer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 981–998; g) D. Catel, O. Payen, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4018–4028; h) O. Payen, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1678–1682; i) D. Catel, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 53–57.
- [5] For use of chiral nucleophilic lithium alkoxy zincates, see for instance: a) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111–7115; b) K. Soai, M. Nishi, Y. Ito, *Chem. Lett.* **1987**, 2405–2406; c) E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233–5236; d) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943; e) K. Soai, Y. Kawase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3214–3215; f) G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacometti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 843–849; g) G. M. R. Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548; h) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777–5780; i) C. A. de Parrodi, E. Juaristi, L. Quintero-Cortés, P. Amador, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1915–1918; j) S. Vyskocil, S. Jaracz, M. Smrcina, M. Sticha, V. Hanus, M. Polasek, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727–7737; k) L. Tan, C.-Y. Chen, R. D. Tillyer, E. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 724–727; l) A. M. DeBerardinis, M. Turlington, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2368–2370; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2416–2418.
- [6] For a definition of tetraorganozincate and triorganozincate, see a) D. R. Armstrong, C. Dougan, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, *27*, 6063–6070. For use of tetraorganozincates made of a chiral amido moiety, see: b) K. Soai, S. Niwa, Y. Yamada, H. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4841–4842; c) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2717–2720; d) D. Pini, A. Mastantuono, G. Uccello-

- Barretta, A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613–9624; e) K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1557–1561; f) J. Eriksson, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2356–2361. For use of triorganozincates made of a chiral amido moiety, see g) G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251–8258; h) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, J. Garcia-Alvarez, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Chem. Commun.* **2008**, 187–189.
- [7] For use of chiral nucleophilic lithium aluminates, see for instance: a) G. Boireau, D. Abenheim, J. Bourdais, E. Henry-Basch, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4781–4782; b) G. Boireau, D. Abenheim, E. Henry-Basch, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1457–1461; c) D. Abenheim, G. Boireau, B. Sabourault, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3043–3046; d) G. Boireau, D. Abenheim, A. Deberly, B. Sabourault, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1259–1262; e) A. Deberly, G. Boireau, D. Abenheim, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 655–658; f) D. Vegh, G. Boireau, E. Henry-Basch, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *267*, 127–131; g) D. Abenheim, G. Boireau, A. Deberly, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4045–4047.
- [8] a) G. Armstrong, S. Cantrill, S. Davey, A. Pichon, N. Withers, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 907; b) R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16794–16797.
- [9] A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470–7562.
- [10] Not being exhaustive, see at least the following unavoidable literature: a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856; b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; c) *The chemistry of organozinc compounds, Patai Series: The Chemistry of Functional Groups* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2006**; d) L. Pu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1523–1535.
- [11] See for instance a) B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9915–9917; b) A. Harrison-Marchand, N. Duguet, G. Barozzino-Consiglio, H. Oulyadi, J. Maddaluno, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, *47*, 43–62; c) A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1–17.
- [12] For the synthesis of amine **1 a-H** to **1 c-H** see a) N. Duguet, S. M. Petit, P. Marchand, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397–5409; for the synthesis of amines **1 i-H** and **1 l-H**, also see b) G. Barozzino-Consiglio, M. Rouen, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14219–14228.
- [13] a) W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581–1593; b) Y. Kondo, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 799–800.

Manuscript received: April 23, 2018

Accepted manuscript online: April 25, 2018

Version of record online: May 29, 2018

CORRIGENDUM

M. Rouen, P. Chaumont,
G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno,
A. Harrison-Marchand* 9238–9243

**Chiral Lithium Amido Zincates for
Enantioselective 1,2-Additions: Auto-
assembling Reagents Involving a Fully
Recyclable Ligand**

Chem. Eur. J., **2018**, *24*

DOI: 10.1002/chem.201802044

The authors wish to state that Mathieu Rouen and Pauline Chaumont contributed equally to the work contained in this Communication. They should be considered as co-first authors.

In addition, reference 11c contained incorrect page numbers. The corrected reference appears below.

[11] c) A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622–639.

CHAPITRE 3

Synthèse et réactivité d'amido *aryl* triorganozincates de lithium en *arylation* 1,2 nucléophile énantiosélective de substrats carbonylés

Chapitre 3

III-1. Etat de l'art portant sur la synthèse du motif diarylméthanol énanti enrichi 150

III-1a. Obtention du motif benzhydrol par réduction asymétrique de diarylcétones	150
III-1a ₁ . Synthèse de benzhydrols <i>via</i> une réaction d'hydrosilylation asymétrique.....	150
III-1a ₂ . Synthèse de benzhydrols <i>via</i> une réaction d'hydroboration asymétrique	152
III-1a ₃ . Synthèse de benzhydrols <i>via</i> une réaction d'hydrogénation asymétrique.....	153
III-1b. Obtention du motif benzhydrol par arylation 1,2 nucléophile asymétrique.....	156
III-1b ₁ . Arylation 1,2 nucléophile asymétrique via un (di)arylzincique en présence d'un ligand chiral σ -donneur	157
III-1b ₂ . Arylation 1,2 nucléophile asymétrique via un arylzincique formé <i>in situ</i> à partir d'un acide aryl boronique.....	160
III-1b ₃ . Arylation 1,2 nucléophile asymétrique via un complexe ate chiral	166

III-2. Mise en place et développement de la méthode d'arylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido aryl triorganozincates de lithium chiraux..... 169

III-2a. Optimisation des conditions réactionnelles de l'arylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes	169
III-2a ₁ . Choix des partenaires de la réaction de référence à partir de la réaction d'alkylation modèle	170
III-2a ₂ . Détermination du mode d'addition du Ph ₂ Zn sur l'amidure	171
III-2a ₃ . Modulation du temps de réaction	173
III-2a ₄ . Modulation de la température du milieu réactionnel.....	174
III-2a ₅ . Modulation de la nature du solvant de réaction.....	175
III-2a ₆ . Évolution du modèle : changement de l'amidure.....	176
III-2b. Extension de la méthode optimisée d'arylation énantiosélective d'aldéhydes	180
III-2b ₁ . Extension de la méthode d'arylation : variation de la nature du substrat carbonylé.....	180
III-2b ₂ . Extension de la méthode d'arylation : variation de la nature de l'arylzincique.....	186

III-3. Application de la méthode d'arylation énantiosélective d'aldéhydes développée au laboratoire pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique 196

III-3a. Synthèse de la (<i>R</i>)-Orphénadrine et de la (<i>R</i>)-Néobénodine	197
III-3a ₁ . Synthèses décrites dans la bibliographie	198
III-3a ₂ . Synthèse de la (<i>R</i>)-Orphénadrine <i>via</i> la méthode d'arylation asymétrique du laboratoire	201
III-3a ₃ . Synthèse de la (<i>R</i>)-Néobénodine <i>via</i> la méthode d'arylation asymétrique du laboratoire	202
III-3b. Synthèse de la (<i>R</i>)-Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de la (<i>R</i>)-Cetirizine.....	203

III-3b₁ Stratégies de synthèse envisagées et décrites dans la bibliographie	203
III-3b₂ . Synthèse de la (<i>R</i>)-Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de la (<i>R</i>)-Cetirizine via la méthode d'arylation asymétrique du laboratoire	210

Introduction

Le second objectif majeur de ce travail de thèse a consisté à adapter la méthode d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective optimisée pour l'*alkylation* dans le chapitre précédent à l'*arylation* d'aldéhydes, transformation aussi appelée transfert d'*aryle*. Le greffage d'un fragment aryle nucléophile sur un aldéhyde aromatique, voire une cétone, permet d'atteindre le motif diarylméthanol (ou benzhydrol), un arrangement présent dans la structure de nombreux composés bioactifs tels que des antihistaminiques, analgésiques ou anticholinergiques, entre autres (Schéma 88).^{105a-b}

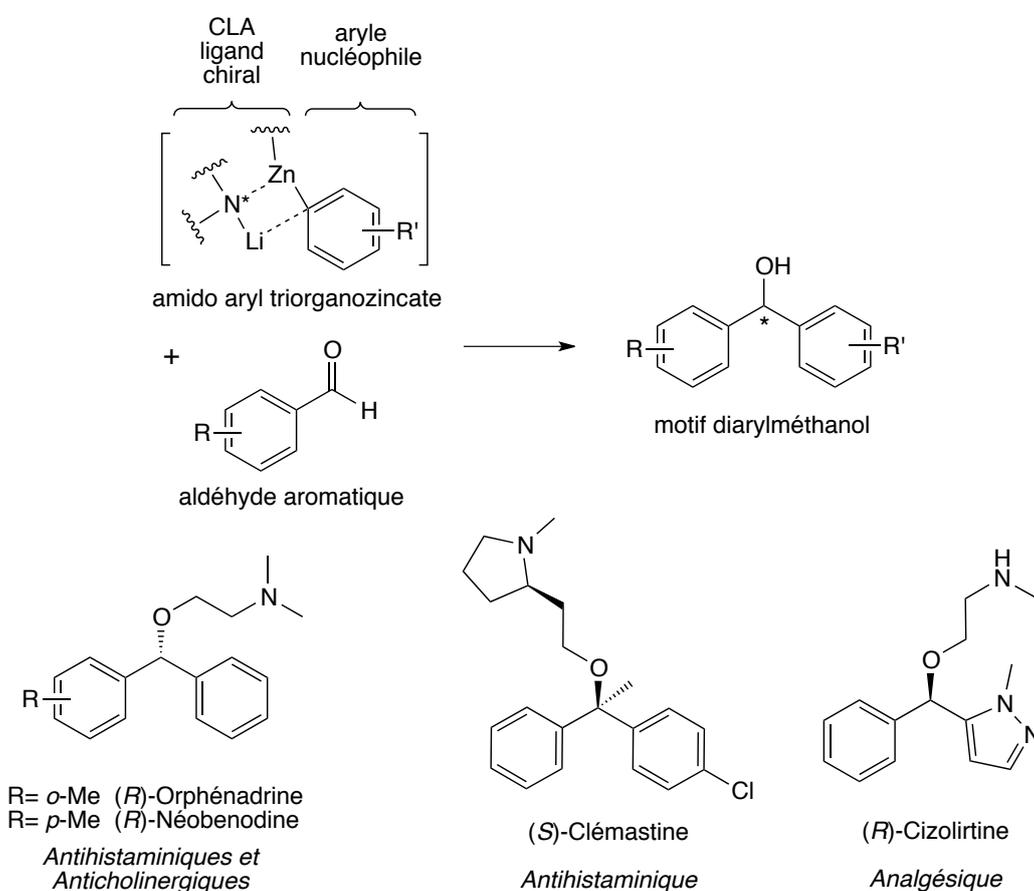


Schéma 88. Introduction d'un aryle nucléophile à l'amido triorganozincate de lithium chiral menant au motif diarylméthanol et produits bioactifs comportant le motif d'intérêt

L'objectif de ce chapitre vise ainsi à étudier la réactivité d'amido aryl triorganozincates de lithium chiraux en *arylation* 1,2 nucléophile énantiosélective pour atteindre des benzhydrols énantioenrichis diversement fonctionnalisés. Pour cela, la procédure optimisée

105a) A. F. Harms, W. Hespe, W. T. Nauta, R. F. Rekker, H. Timmerman, J. de Vries, *Drug Design Medicinal Chemistry A Series of Monographs*, **1975** b) M. Botta, F. Corelli, F. Gasparrini, F. Messina, C. Mugnaini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4736–4739.

pour la réaction d'alkylation a été à nouveau évaluée. Avant de présenter les résultats obtenus dans ce sens, une première section consiste à résumer les grandes stratégies connues pour la synthèse asymétrique de benzhydrols.

III-1. Etat de l'art portant sur la synthèse du motif diarylméthanol énantioenrichi

Au cours des vingt dernières années, la synthèse asymétrique de diarylméthanol a connu un grand intérêt et a été rapportée dans de nombreuses publications. Ce motif peut être construit selon deux types de transformations : soit par réduction asymétrique de diarylcétones, soit par arylation 1,2 nucléophile énantiosélective d'un dérivé de benzaldéhyde ou de benzophénone (Schéma 89).¹⁰⁶

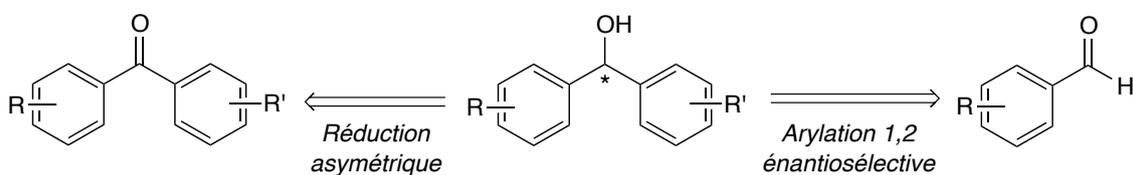


Schéma 89. Rétrosynthèses du motif diarylméthanol

III-1a. Obtention du motif benzhydrol par réduction asymétrique de diarylcétones

La réduction asymétrique des diarylcétones a été entreprise *via* différentes stratégies telles que : l'hydrosilylation, l'hydroboration ainsi que l'hydrogénation chimique ou enzymatique.

III-1a₁. Synthèse de benzhydrols *via* une réaction d'hydrosilylation asymétrique

Le premier exemple de réduction asymétrique de diarylcétones a été décrit par Kürzinger en 1988.¹⁰⁷ Le procédé utilisé met en œuvre une réaction d'hydrosilylation énantiosélective de dérivé de benzophénone en présence de diphénylsilane, d'une quantité catalytique (0,66 mol%) de complexe de rhodium [Rh(cod)Cl]₂ et de ligand chiral inducteur (5,28 mol%) de type pyridinethiazolidine (Schéma 90). Les cibles attendues sont obtenues avec un excès énantiomérique de 38% pour des rendements de l'ordre de 60-70%. Les inconvénients majeurs relevés dans ces travaux précurseurs sont le temps de réaction de quatorze jours ainsi

106 F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454-470.

107 H. Brunner, A. Kürzinger, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, 413-424.

que l'utilisation du ligand pyridinethiazolidine. En effet, bien qu'engagé dans la réaction sous forme d'un seul diastéréoisomère, ce ligand est rapidement épimérisé par le complexe de rhodium.

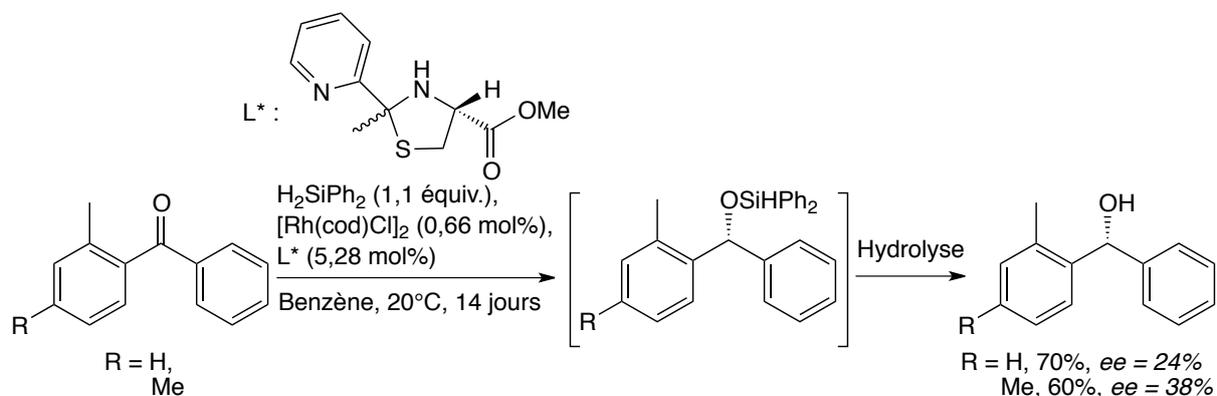


Schéma 90. Hydrosilylation asymétrique de diarylcétone via un silane et un complexe de rhodium

Par la suite, d'autres méthodes d'hydrosilylation ont été développées avec différents métaux à la place du rhodium tels que du cuivre (Schéma 91a)^{108a-c} du fer (Schéma 91b)^{109a-b} et plus récemment du zinc (Schéma 91c).¹¹⁰

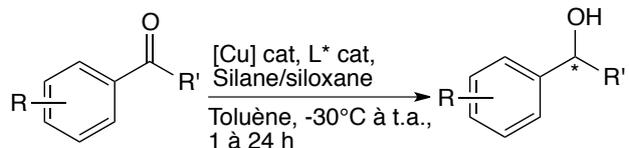
Il est mis en évidence par ces différentes études que l'induction chirale est d'autant plus élevée si la cétone engagée est substituée en *ortho*. Cette observation est justifiée sur la base d'une conformation particulière qu'adopteraient les cétones *ortho*-substituées, lesquelles ne seraient plus coplanaires avec le cycle aromatique du fait de l'encombrement stérique augmenté. Ce phénomène de « torsion géométrique » rendrait la cétone plus réactive et améliorerait de fait l'énantiodiscrimination au sein de l'état de transition.

108a) J. Wu, J.-X. Ji, A. S. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 3570–3575. b) C.-T. Lee, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4187–4190. c) Y.-Z. Sui, X.-C. Zhang, J.-W. Wu, S. Li, J.-N. Zhou, M. Li, W. Fang, A. S. C. Chan, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7486–7492.

109a) N. S. Shaikh, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497–2501. b) Z. Zuo, L. Zhang, X. Leng, Z. Huang, *Chem. Commun.* **2015**, 5073–5076.

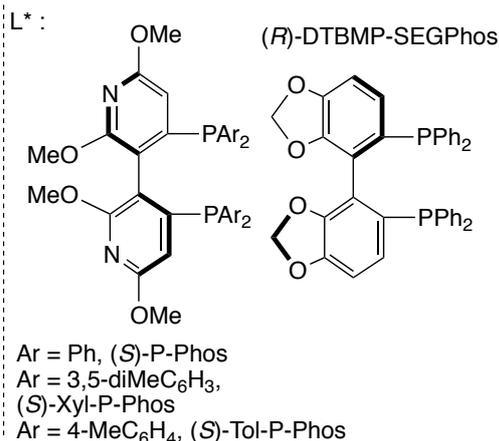
110 M. Szewczyk, A. Bezlada, J. Mlynarski, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3575–3579.

a) Hydrosilylation *via* une catalyse au cuivre

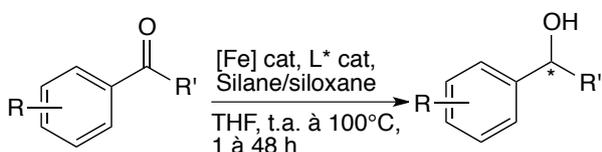


34 exemples
82 < %rendement < 99
6 < %ee < 99

[Cu] = CuH, CuF₂
Silane/siloxane = PhSiH₃, PMHS

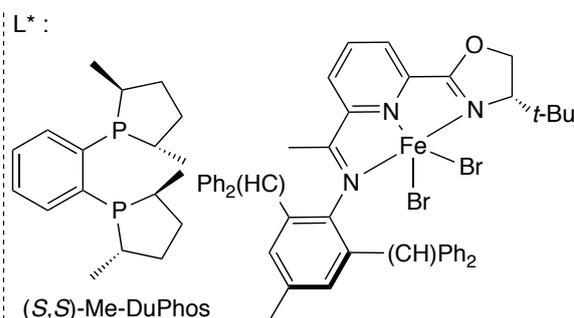


b) Hydrosilylation *via* une catalyse au fer

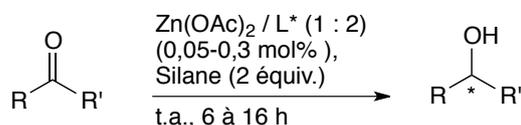


34 exemples
52 < %rendement < 99
48 < %ee < 99

[Fe] = Fe(OAc)₂
Silane/siloxane = (EtO)₂MeSiH, PMHS, Ph₂SiH₂



c) Hydrosilylation *via* une catalyse au zinc



24 exemples
53 < %rendement < 98
8 < %ee < 97

Silane = TES, (EtO)₃SiH

R et R' = Alk, Ar, Hétérocycles, EDG, EWG

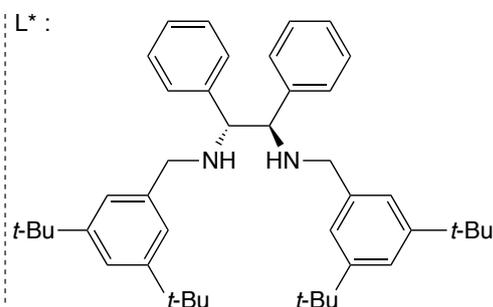


Schéma 91. Hydrosilylation de cétones catalysée au cuivre, fer et zinc

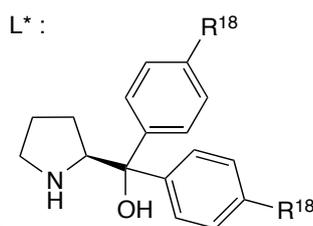
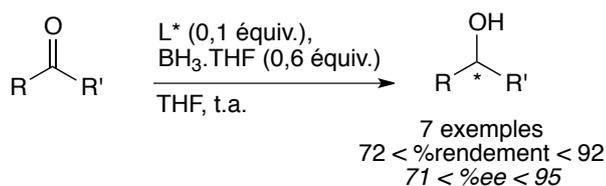
III-1a₂. Synthèse de benzhydrols *via* une réaction d'hydroboration asymétrique

La réduction asymétrique de diarylcétones a également été décrite en effectuant une réaction clé d'hydroboration. Celle-ci consiste en l'utilisation d'une oxazaborolidine fluorée formée *in situ* (Schéma 92a)¹¹¹ ou encore d'un catalyseur de cobalt ou de fer en présence de triéthylborohydrure de sodium (Schéma 92b).¹¹²

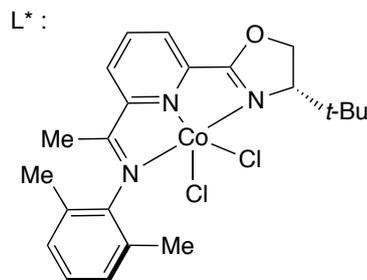
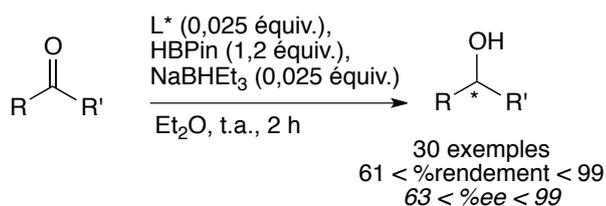
111 Z. Dalicsek, F. Pollreis, Á. Gömöry, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3243–3246.

112 J. Guo, J. Chen, Z. Lu, *Chem. Commun.* **2015**, 5725–5727.

a) Soos (2005)



b) Lu (2015)



R et R' = Alk, Ar, Hétérocycles, EDG, EWG

Schéma 92. Hydroboration asymétrique de cétones aromatiques et aliphatiques

Comme précédemment, si des excès énantiomériques élevés ont été relevés, ces méthodes sont essentiellement optimales pour la synthèse de diarylméthanols *ortho*-substitués (*ortho*-fluorés ou *ortho*-tolyle).

III-1a3. Synthèse de benzhydrols *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation des cétones a fait l'objet de nombreux travaux¹¹³ et les versions asymétriques ont été développées en impliquant des complexes chiraux de ruthénium,^{114a-e} de rhodium^{115a-c} ou encore d'iridium.^{116a-b}

En 2000, Noyori rapporte une méthode d'hydrogénation asymétrique de diarylcétones diversement substituées. Celle-ci implique de travailler sous pression d'hydrogène avec la participation de *tert*-butanolate de potassium ainsi que d'un catalyseur de ruthénium chiral de

113 R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73.

114a) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659–662. b) J. Wu, J.-X. Ji, R. Guo, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963–2968. c) J. Ito, T. Teshima, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2012**, 1105–1107. d) Y. Yang, Z. Weng, S. Muratsugu, N. Ishiguro, S. Ohkoshi, M. Tada, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1142–1153. e) T. Touge, H. Nara, M. Fujiwhara, Y. Kayaki, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10084–10087.

115a) K. Kriis, T. Kanger, A.-M. Müürisepp, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2271–2275. b) K. Kriis, T. Kanger, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2687–2691. c) L.-S. Zheng, Q. Llopis, P.-G. Echeverria, C. Féraud, G. Guillaumot, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5607–5615.

116a) T. Irrgang, D. Friedrich, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2183–2186. b) C. Tian, L. Gong, E. Meggers, *Chem. Commun.* **2016**, 4207–4210.

type [RuCl₂(S)-Xyl-BINAP(S)-DAIPEN] (rapport substrat / catalyseur 20000 : 1) (Schéma 93).^{114a} D'excellents rendements et excès énantiomériques sont une fois de plus rapportés lorsque le substrat engagé est *ortho*-substitué. En revanche pour les substrats *mé*ta- ou *para*-substitués, la réactivité est similaire mais l'induction de chiralité chute fortement. Notons par ailleurs que les alcools sont obtenus avec une configuration (*R*) avec tout type de substituant sauf dans le cas de groupement électro-donneurs en position *para* où l'énantiomère majoritaire est de configuration (*S*).

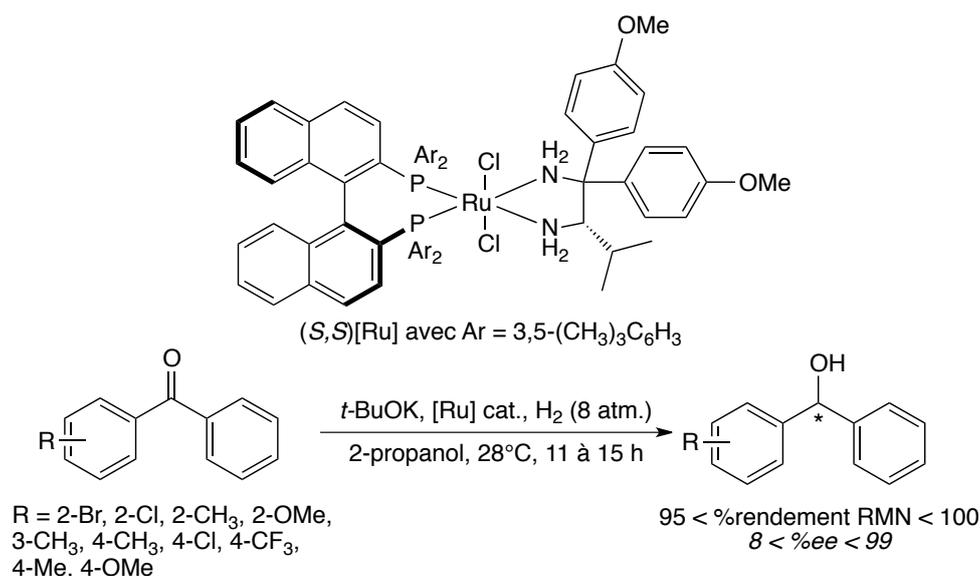


Schéma 93. Hydrogénation asymétrique de diarylcétones en présence d'un catalyseur de ruthénium sous pression d'hydrogène

Ce n'est que très récemment, en 2016, qu'Ikariya rapporte une méthode d'hydrogénation dont l'efficacité n'est pas limitée à des diarylcétones *ortho*-substituées (Schéma 94).^{114e} L'auteur préconise l'utilisation de seulement 1 mol% d'un complexe chiral de ruthénium en présence d'un mélange azéotrope d'acide formique et de triéthylamine et ce, sans atmosphère d'hydrogène. Dans ces conditions, le complexe de ruthénium impliqué établit des états de transition qui varient en fonction de la position des substituants des deux aromatiques. Notons néanmoins que dans le cas où le substrat ne porte qu'une seule substitution sur un seul des deux aromatiques, l'énantiodiscrimination au sein de l'état de transition devient trop faible, ce qui conduit à un excès énantiomérique très faible. C'est notamment le cas du *para*-méthoxyphényl(phényl)méthanone menant à un excès énantiomérique de 5%. Pour ce qui est

114a) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, 2, 659–662.

114e) T. Touge, H. Nara, M. Fujiwhara, Y. Kayaki, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10084–10087.

de la configuration des alcools obtenus, celle-ci dépend de la nature des substituants présents sur les noyaux aromatiques.

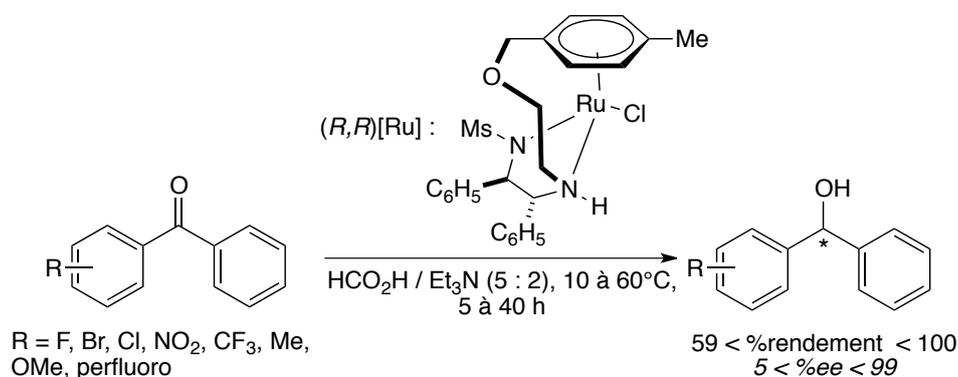


Schéma 94. Hydrogénation asymétrique de diarylcétones en présence d'un catalyseur de ruthénium dans un mélange azéotropique acide formique / triéthylamine

Complémentairement aux approches exclusivement chimiques, il est également possible d'effectuer l'hydrogénation réductrice de cétones diaryliques en présence d'enzymes. Deux types d'enzymes ont permis d'effectuer ces transformations de manière énantiosélective. Le premier type est celui des cétoréductases qui a été étudiée en 2007 par Devine.¹¹⁷ Cette méthode permet la réduction de substrats comportant différentes fonctions sur les aromatiques et notamment des fonctions sensibles telles que des nitriles et des esters, avec dans la majorité des cas de très bonnes conversions et des excès énantiomériques pouvant atteindre jusqu'à 98% (Schéma 95a). Il est à noter que même dans le cas de substrats *para*-mono-substitués, les excès énantiomériques atteignent jusqu'à 96% avec un groupement nitro par exemple.

De son côté, le groupe de Biehl rapporte en 2009 les carbonylréductases comme outil pour la réduction des diarylcétones.¹¹⁸ Pour ce faire, des mutants de la *Sporobolomyces Salmonicolor* AKU4429 Carbonyl Réductase (SSCR) ont été étudiés afin d'apporter une complémentarité aux réductions chimiques ne permettant pas la réduction asymétrique de diarylcétones *para*-mono-substituées avec une bonne énantiosélectivité. Cette méthode permet de réduire le *para*-méthoxyphényl(phényl)méthanone, substrat le plus difficile à hydrogéner efficacement de façon asymétrique et ce, avec l'excellent excès énantiomérique de 99% et un rendement de 87% (Schéma 95b).

117 M. D. Truppo, D. Pollard, P. Devine, *Org. Lett.* **2007**, 9, 335–338.

118 H. Li, D. Zhu, L. Hua, E. R. Biehl, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 583–588.

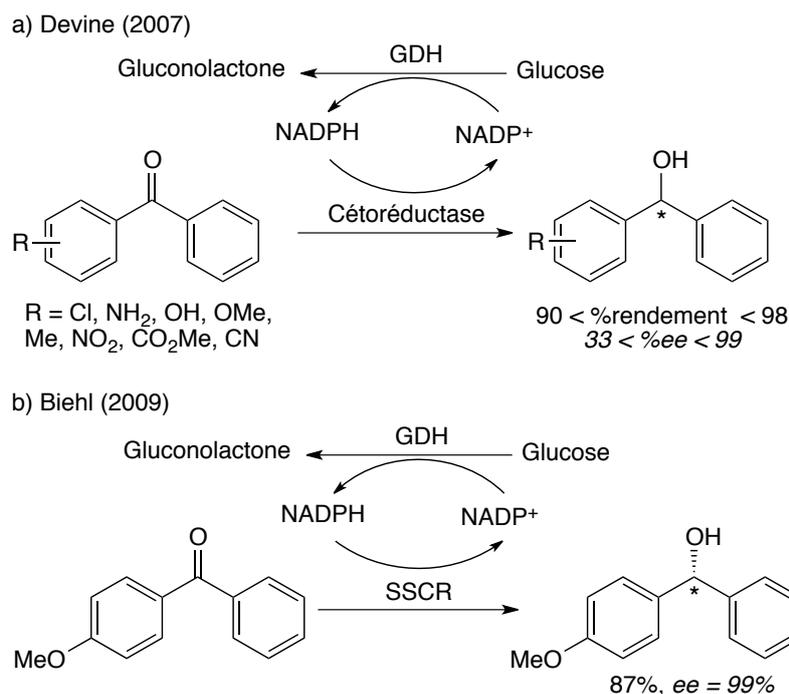


Schéma 95. Réduction enzymatique asymétrique de diarylcétones

L'ensemble des méthodes de réduction asymétriques de diarylcétones décrites dans la bibliographie et brièvement résumé ci-dessus, fait état de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Bien que complémentaires, des limitations demeurent toutefois. Les stratégies décrites sont, dans la majorité des cas, uniquement efficaces pour des substrats *ortho*-substitués, et concernant les approches purement chimiques, il n'existe pas à ce jour d'approches permettant l'utilisation de substrats porteurs de substituants sensibles tels que des esters et des nitriles.

III-1b. Obtention du motif benzhydrol par arylation 1,2 nucléophile asymétrique

L'arylation 1,2 nucléophile asymétrique de la fonction carbonylée d'un aldéhyde ou d'une cétone (di)aromatique, constitue la seconde voie d'accès vers les diarylméthanol énantioenrichis. Ce type de réactivité est permis par le transfert d'un noyau aromatique nucléophile (d'où la seconde appellation de « transfert d'aryle » pour ce type de transformation) en présence d'un ligand chiral sur un carbonyle. L'aryle nucléophile peut être soit, directement porté par un métal (Schéma 96, droite), soit engendré *in situ* à partir d'un acide boronique ou d'un stannane porteur du fragment aromatique et mis en présence d'une espèce organométallique (Schéma 96, gauche). De nombreuses méthodes ont été rapportées

ces vingt dernières années impliquant l'utilisation de diverses espèces métalliques de rhodium,^{119a-g} chrome,¹²⁰ titane,^{121a-e} nickel,^{122a-c} aluminium^{123a-b} mais aussi d'argent,¹²⁴ ruthénium¹²⁵ ou encore de palladium.¹²⁶ Néanmoins, la stratégie la plus exploitée à ce jour pour l'arylation 1,2 nucléophile énantiosélective est celle impliquant des zinciques.

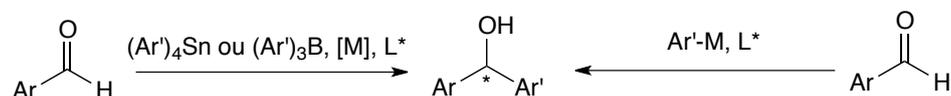


Schéma 96. Stratégies d'addition 1,2 nucléophile asymétrique d'aldéhydes

III-1b₁. Arylation 1,2 nucléophile asymétrique *via* un (di)arylzincique en présence d'un ligand chiral σ -donneur

C'est en 1997, que Fu rapporte la première approche d'arylation énantiosélective d'aldéhyde impliquant le diphenylzinc.¹²⁷ Ce dernier est mis en présence d'une quantité substœchiométrique (3 mol%) d'un ligand σ -donneur tridentate de type ferrocène et le substrat modèle utilisé est le *para*-chlorobenzaldéhyde (Schéma 97). Le diarylméthanol (*S*) attendu est obtenu avec un rendement quasi quantitatif et un excès énantiomérique de 57%.

119a) M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450–4452. b) S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanishi, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4351–4361. c) K. Suzuki, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 1360–1364. d) H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479–1481. e) T. Nishimura, H. Kumamoto, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 57135715. f) V. R. Jumde, S. Facchetti, A. Iuliano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2775–2781. g) J. Chen, S. Yang, Z. Chen, C. Song, Y. Ma, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 288–295.

120 D.-W. Chen, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6804–6814.

121a) K.-H. Wu, H.-M. Gau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808–14809. b) S. Hsieh, C. Chen, D. Chuang, M. Yang, H. Yang, H. Gau, *Chirality* **2008**, *20*, 924–929. c) K.-H. Wu, S. Zhou, C.-A. Chen, M.-C. Yang, R.-T. Chiang, C.-R. Chen, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2011**, 1166811670. d) A. Uenishi, Y. Nakagawa, H. Osumi, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4896–4905. e) S.-J. Chang, S. Zhou, H.-M. Gau, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 9368–9373.

122a) T. Arao, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4115–4117. b) K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590. c) R. Kumar, Y. Hoshimoto, H. Yabuki, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11838–11845.

123a) S. Zhou, K.-H. Wu, C.-A. Chen, H.-M. Gau, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3500–3505. b) S. Zhou, D.-W. Chuang, S.-J. Chang, H.-M. Gau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1407–1412.

124 R. Umeda, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 993–996.

125 Y. Yamamoto, K. Kurihara, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4414–4416.

126 R. Zhang, Q. Xu, X. Zhang, T. Zhang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1928–1935.

127 P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444–445.

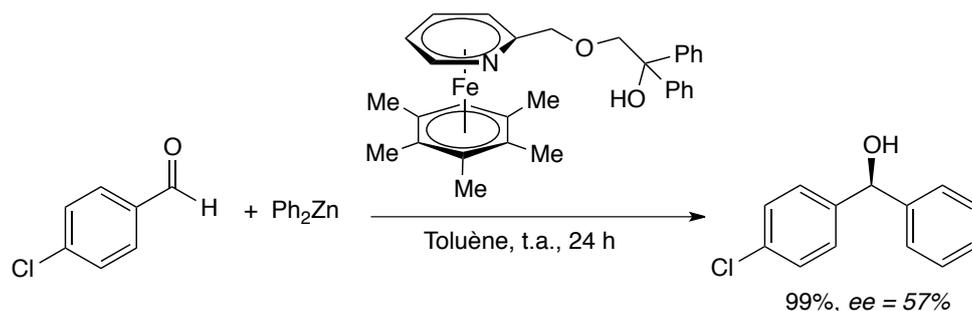


Schéma 97. Arylation énantiosélective du para-chlorobenzaldéhyde par le diphenylzinc en présence d'un ligand tridentate

En faisant écho aux travaux préliminaires de Fu, de nouveaux ligands de type ferrocène¹²⁸ (Schéma 98, gauche) puis des complexes de type rhénium(I)cyclopentadiényl¹²⁹ (Schéma 98, droite) ont été développés par Bolm en 2000 et 2001, respectivement. Ceux-ci ont permis l'arylation d'aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs avec, dans la majorité des cas, d'excellents excès énantiomériques. Il apparaît néanmoins que le ferrocène conduit aux meilleures inductions lorsqu'il est engagé en quantité stœchiométrique. L'évolution vers un complexe de type rhénium(I)cyclopentadiényl, offrant des inductions élevées tout en étant utilisé en quantité substœchiométrique, a ensuite été développée.

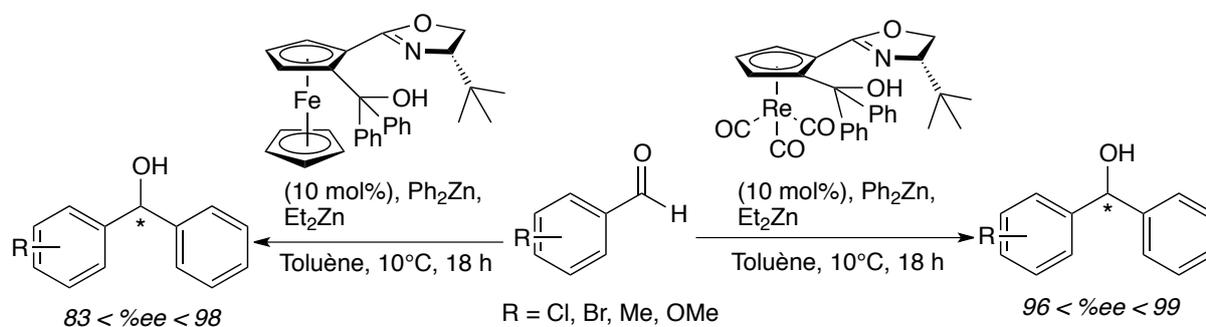


Schéma 98. Arylation nucléophile énantiosélective de diphenylzinc sur des aldéhydes en présence de complexes chiraux de type ferrocène et rhéniumcyclopentadiényle

Suite à ces travaux, de nombreux autres ligands ont été explorés. Il s'agit principalement de ligands dérivés du BINOL,^{130a-d} du salen¹³¹ mais également des sulfoximines¹³² et des

128 Y. Ohki, H. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3463–3465.

129 C. Bolm, M. Kesselgruber, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 14881490.

130a) W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222–4223. b) W.-S. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145–149. c) Y.-C. Qin, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 273–277. d) Y.-C. Qin, L. Liu, M. Sabat, L. Pu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335–9348.

131 K. Shimizu, H. Uetsu, T. Gotanda, K. Ito, *Synlett* **2015**, 1238–1242.

amines telles que des pipéridines,¹³³ des pyrrolidines¹³⁴ et des morpholines¹³⁵. Cependant, le principal inconvénient de ces méthodes est leur limitation au transfert de phényle sur un aldéhyde.

En 2006, Walsh a rapporté une procédure permettant la formation *in situ* de zinciques hétéroleptiques de type ArZnBu.^{135,136} Le processus consiste en une séquence *i)* échange halogène/métal entre un aromatique halogéné et du *n*-butyllithium menant à la formation d'un organolithien aromatique, *ii)* transmétallation avec du dichlorure de zinc menant à un zincique de type ArZnCl. Une seconde transmétallation a ensuite lieu avec un nouvel équivalent de *n*-butyllithium permettant de former le zincique hétéroleptique ArZnBu souhaité (Schéma 99).

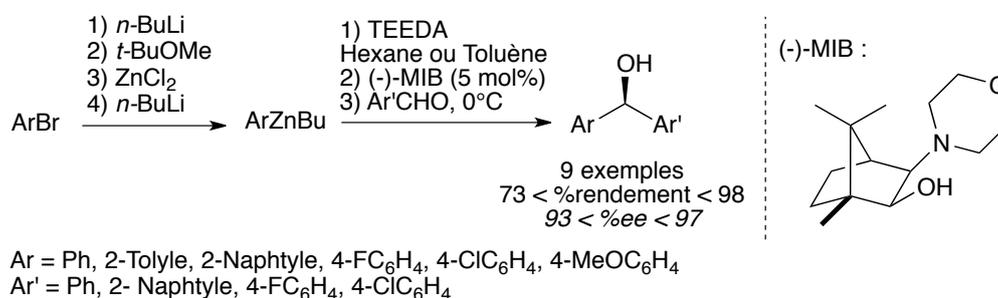


Schéma 99. Formation *in situ* de zinciques hétéroleptiques ArZnBu puis addition nucléophile énantiosélective sur un aldéhyde aromatique

Cette procédure permet ainsi de contourner la limitation au simple transfert de phényle, d'autant plus qu'elle permet l'accès à de nouveaux diarylméthanol avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 98 et 97%, respectivement). En revanche, le procédé engendre la formation de sels d'halogénures qui demeurent dans le milieu réactionnel et dont il est difficile d'évaluer le rôle tant sur la réactivité que la stéréosélectivité.

132 J. Sedelmeier, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8859–8862.

133a) M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532–2543. b) S. Rodríguez-Esrich, K. S. Reddy, C. Jimeno, G. Colet, C. Rodríguez-Esrich, L. Solà, A. Vidal-Ferran, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5340–5353.

134 D. Castellnou, M. Fontes, C. Jimeno, D. Font, L. Solà, X. Verdaguer, M. A. Pericàs, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12111–12120.

135 J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178.

136 L. Salvi, J. G. Kim, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483–12493.

III-1b₂. Arylation 1,2 nucléophile asymétrique *via* un arylzincique formé *in situ* à partir d'un acide aryl boronique

Dans le but de diversifier l'aromatique additionné sur l'aldéhyde sans la nécessité d'engager des espèces hautement réactives telles que des organolithiens, de nouvelles procédures alternatives ont été développées. L'ajout d'un acide aryl boronique sur du diéthylzinc en présence d'un ligand σ -donneur chiral est une stratégie qui a fait l'objet de nombreux développements depuis les années 2000.¹³⁷ Un avantage majeur de cette méthode est qu'elle n'induit pas la formation et donc la présence de sels d'halogénures.

Ainsi en 2002, le groupe de Bolm présente une méthode qui repose sur la mise en présence d'acides boroniques aromatiques diversement substitués et de diéthylzinc, permettant la formation par transmétallation de zinciques hétéroleptiques de type ArZnEt. Ces derniers sont ensuite engagés dans la réaction d'arylation 1,2 nucléophile énantiosélective d'aldéhydes aromatiques avec l'assistance d'un ligand ferrocène chiral (Schéma 100). Après 12 heures de réaction à 10°C, neuf exemples de formation de benzhydrols sont décrits avec des rendements compris entre 48 et 93% et de bons excès énantiomériques allant de 85 à 98%.¹³⁸

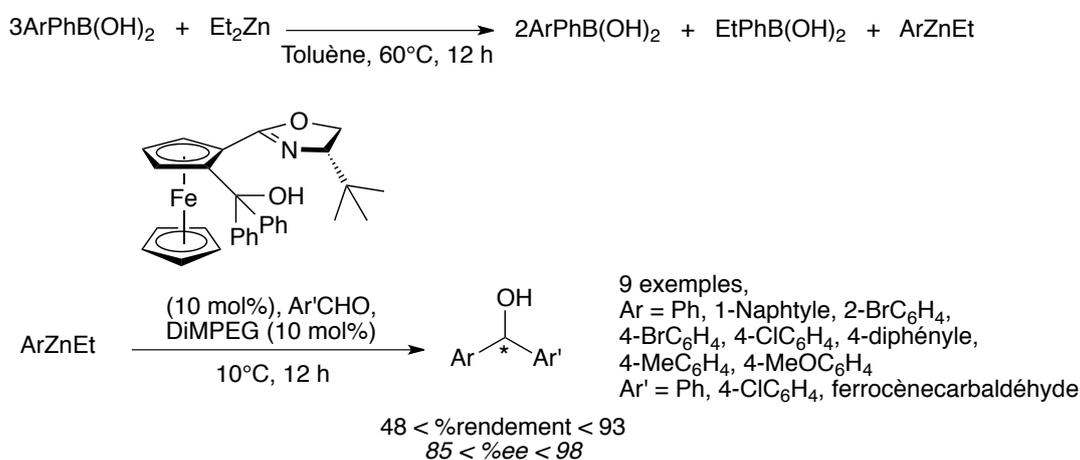


Schéma 100. Formation d'un diarylzincique puis addition nucléophile sur un aldéhyde en présence d'un ferrocène chiral

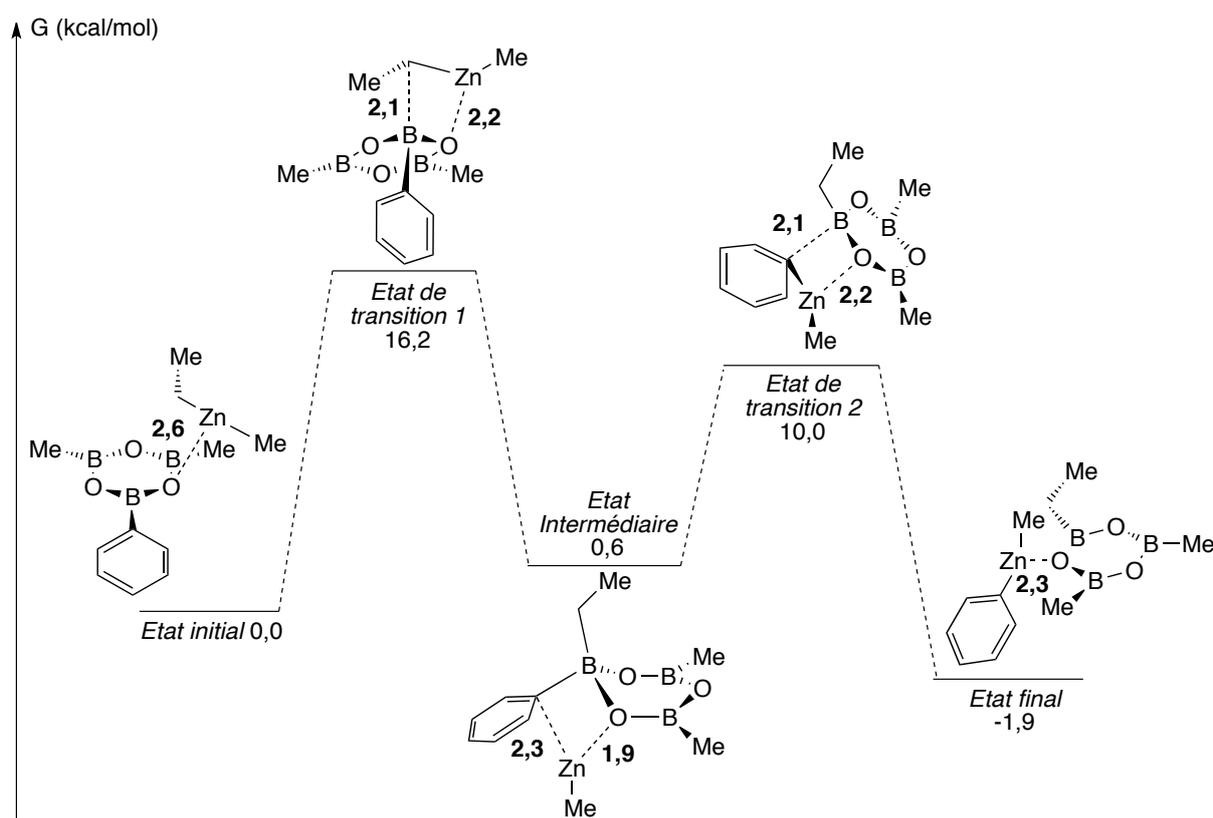
Notons que dans cette étude, une diversification des substituants sur les aromatiques est apportée tant par le zincique que par l'aldéhyde de départ. Par ailleurs, l'ajout de diméthoxy

137 M. W. Paixão, A. L. Braga, D. S. Lüdtker, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813–830.

138 C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850–14851.

poly-éthylène glycol (DiMPEG) en quantité catalytique est nécessaire pour permettre une transmétallation efficace avec des acides boroniques stériquement encombrés (*ortho*-substitués par exemple). Dans cette méthode, le diphenylzinc onéreux et peu soluble est remplacé par le diéthylzinc. La configuration du centre stéréogène formé dépend de la combinaison acide boronique/aldéhyde en fonction des substituants qu'ils portent. Cela permet d'accéder aux deux énantiomères avec une seule configuration de ligand chiral.

Des études théoriques venant compléter ce travail ont été réalisées par l'équipe de Pericàs.¹³⁹ Ce dernier s'est entre autres intéressé à l'étape de transmétallation entre le triarylborexine et le zincique hétéroleptique EtZnMe où deux étapes de migration d'un groupement carboné, provenant d'un centre anionique à un site de type acide de Lewis adjacent, sont prédites (Figure 16).



Profil potentiels/énergie des états (kcal/mol) et distances inter-atomiques (Å)

Figure 16. Etats de transition de l'étape de transmétallation entre un zincique et un triarylborexine

Il est également avancé un intermédiaire réactionnel où le bore serait coordonné à quatre entités néanmoins, ce complexe ayant une faible barrière d'activation pour aboutir au produit de transmétallation, il n'a pu être observé. Cette étude a ainsi permis de déterminer le mécanisme de transmétallation mais aussi la cinétique de cette étape suivant la nature électronique des substituants.

Divers ligands chiraux ont ensuite été développés et comparés pour ce même type de réaction avec des résultats qui demeurent finalement très similaires à ceux exposés précédemment en termes de rendement et d'énantiosélectivité (Figure 17).^{139,140a-i}

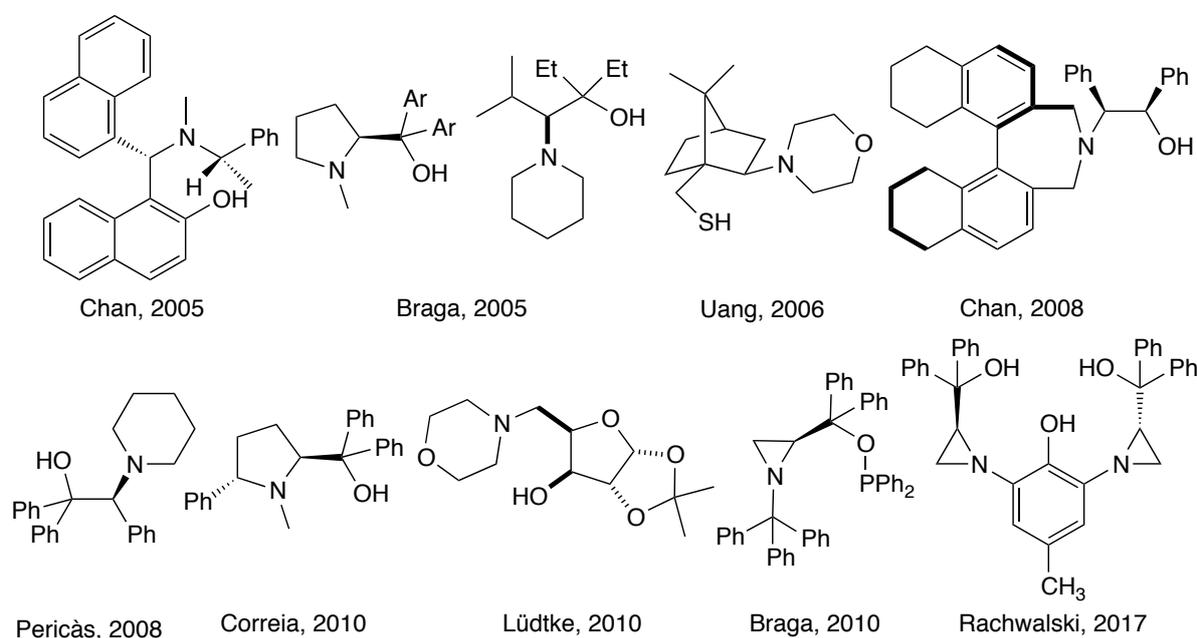


Figure 17. Exemples de ligands utilisés dans des réactions d'arylation énantiosélectives d'aldéhydes en présence d'un zincique et d'un acide boronique

En 2003, l'équipe de Yus rapporte une méthode d'arylation énantiosélective de cétones reposant sur une procédure similaire à celles exposées précédemment avec la mise en présence d'un zincique, d'un acide boronique et d'un ligand chiral. Néanmoins, une fois le

139 C. Jimeno, S. Sayalero, T. Fjermestad, G. Colet, F. Maseras, M. A. Pericàs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098–1101

140a) .A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, M. W. Paixão, *Chem. Commun.* **2005**, 2512–2514. b) J.-X. Ji, J. Wu, T. T.-L. Au-Yeung, C.-W. Yip, R.

K. Haynes, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093–1095. c) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, P. H. Schneider, F. Vargas, A. Schneider, L. A.

Wessjohann, M. W. Paixão, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827–7830. d) P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833–835. e) J.

Ruan, G. Lu, L. Xu, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 76–84. f) M. Godoi, E. E. Alberto, M. W. Paixão, L. A. Soares, P. H.

Schneider, A. L. Braga, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1341–1345. g) A. D. Wouters, G. H. G. Trossini, H. A. Stefani, D. S. Lüdtkke, *Eur. J. Org. Chem.*

2010, 2351–2356. h) A. V. Moro, E. R. T. Tiekink, J. Zukerman-Schpector, D. S. Lüdtkke, C. R. D. Correia, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696–3703.

i) S. Jarzyński, G. Utecht, S. Leśniak, M. Rachwalski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1774–1779.

diarylzincique formé *in situ* par transmétallation avec l'acide boronique, le ligand chiral est ajouté au milieu avec de l'*iso*-propoxyde de titane en quantité catalytique menant à l'alcool tertiaire attendu avec un excès énantiomérique pouvant atteindre 93% (Schéma 101).¹⁴¹ De nouvelles études, rapportées en 2005 par la même équipe, montrent que l'espèce réactive permettant l'arylation de l'aldéhyde est un agrégat mixte chiral [Ti, Ti] formé par la mise en présence du diarylzincique formé *in situ* et de l'*iso*-propoxyde de titane.¹⁴²

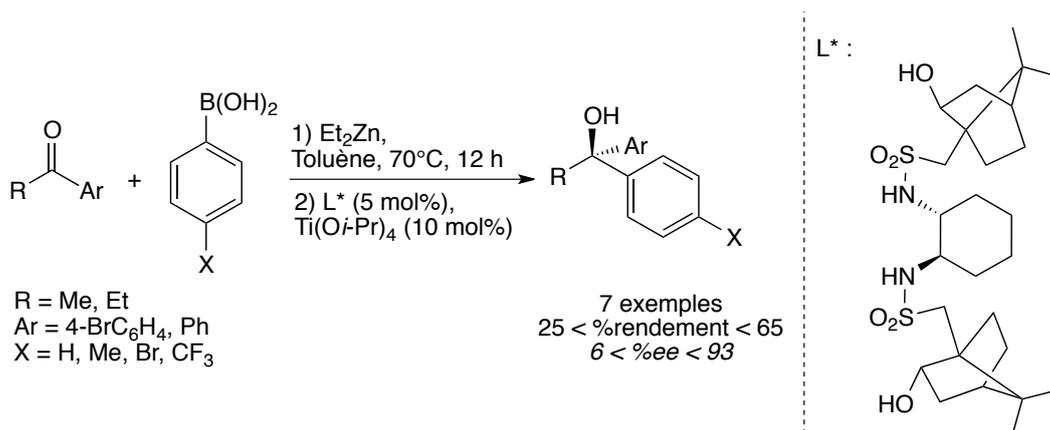


Schéma 101. Arylation énantiosélective de cétones

En 2008, Wessjohann apporte une amélioration concernant les temps de réaction *via* l'utilisation des micro-ondes.¹⁴³ La réaction de transmétallation est complétée en dix minutes à 60°C puis la réaction d'arylation 1,2 nucléophile énantiosélective sur l'aldéhyde est réalisée en cinq minutes à la même température. Le ligand utilisé dans ces travaux est de type aziridine (Schéma 102) et les rendements et inductions sont du même ordre que ceux rapportés ci-avant.

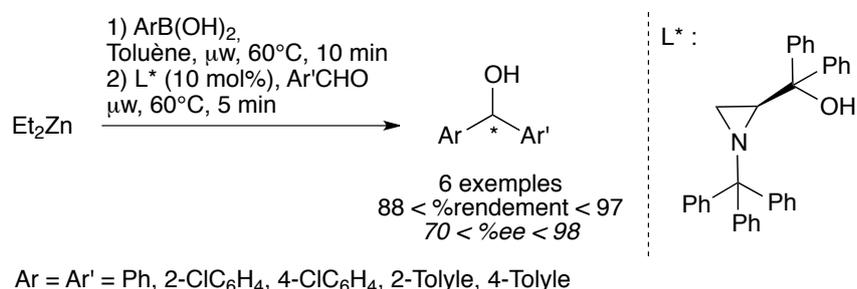


Schéma 102. Arylation nucléophile énantiosélective aux micro-ondes

141 O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955–1957.

142 M. Yus, D. J. Ramón, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2111–2119.

143 A. L. Braga, M. W. Paixão, B. Westermann, P. H. Schneider, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879–2882.

En 2011, Andrés présente la possibilité de réaliser des réactions d'arylations 1,2 nucléophiles énantiosélectives à partir d'aryles boroxines comme sources d'aryle nucléophile (Schéma 103).¹⁴⁴ Dans ce développement, l'auteur propose un très large spectre de substituants des noyaux aromatiques, que ce soit celui du substrat ou du nucléophile. L'approche fait intervenir un perhydrobenzoxazine chiral, introduit en quantité catalytique (10 mol%), jouant le rôle d'inducteur de chiralité. Divers diarylméthanol poly-substitués sont isolés avec des rendements quasi quantitatifs et des excès énantiomériques pouvant atteindre 97%.

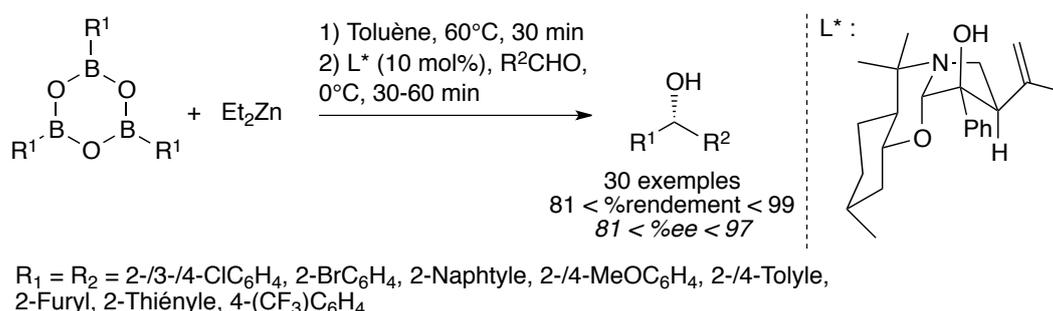


Schéma 103. Arylation nucléophile énantiosélective impliquant des boroxines fonctionnalisés

Outre les contraintes et les objectifs relatifs à la stéréosélectivité de la réaction d'arylation 1,2 nucléophile, se pose également la question de la chimiosélectivité. Les méthodes rapportées pour effectuer énantiosélectivement le transfert d'aryle sont-elles adaptées pour des substrats porteurs de fonctions sensibles autres que l'aldéhyde lui-même, à savoir un nitrile, un ester ou encore une cétone ? Y-a-t'il possibilité de réaliser le transfert d'aryle exclusivement sur l'aldéhyde sans affecter ces autres fonctions aussi très réactives ? Les recherches bibliographiques entamées sur ce sujet ont fait ressortir deux exemples, de Uang en 2006 (Schéma 104, gauche)^{140d} et de Song en 2017 (Schéma 104, droite)¹⁴⁵, qui rapportent la possibilité d'effectuer l'arylation énantiosélective du *para*-formylbenzoate de méthyle uniquement sur l'aldéhyde de ce substrat sans modifier l'ester avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (jusqu'à 93% et 96%, respectivement).

144 R. Infante, J. Nieto, C. Andrés, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6691–6699.

140d) P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833–835.

145 Y. Wang, H. Zong, H. Huang, L. Song, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 90–97.

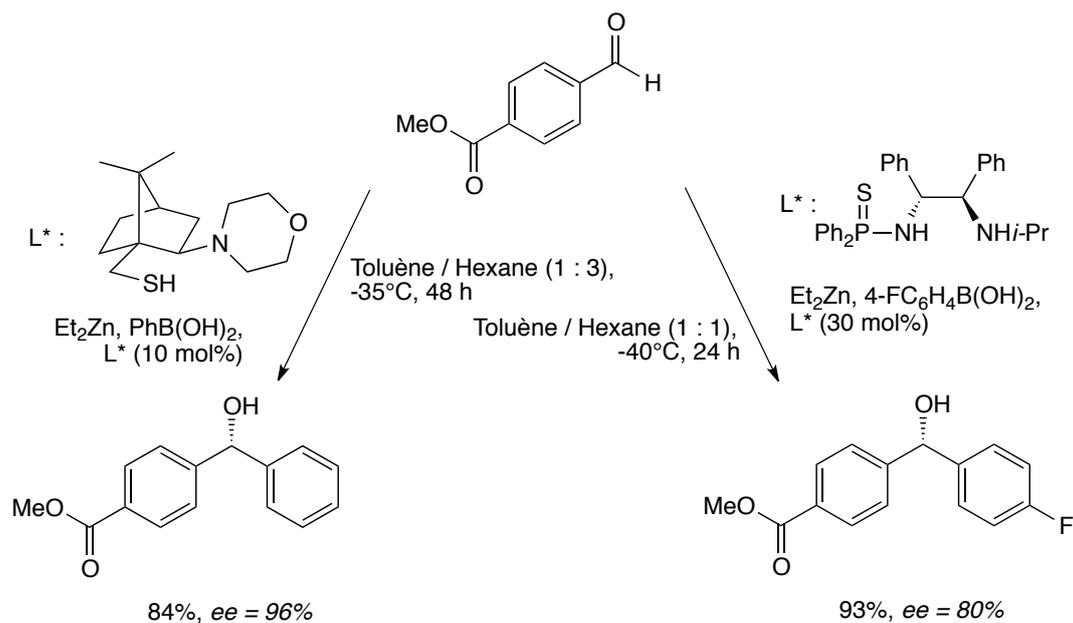


Schéma 104. Arylation nucléophile énantiosélective et chimiosélective du para-formylbenzoate de méthyle

En 2014, Chang et ses collaborateurs ont pris parti de cette chimiosélectivité pour effectuer une réaction en cascade arylation/lactonisation grâce à la présence d'un ester en *ortho* du benzaldéhyde.¹⁴⁶ Cette réactivité est permise grâce à la formation *in situ* d'un organozincique hétéroleptique *via* une réaction de transmétallation entre un acide boronique aromatique et du diéthylzinc. Ce dernier est ensuite mis en présence d'un aldéhyde de type *ortho*-formylbenzoate de méthyle et d'une aziridine comme ligand chiral introduit en quantité substœchiométrique (20 mol%) (Schéma 105).

Dans la majorité des cas traités dans l'article de Chang, la séquence arylation/lactonisation présente d'excellents rendements et excès énantiomériques en plus d'une excellente chimiosélectivité de l'arylation sur l'aldéhyde permettant la lactonisation par la suite en un pot.

146 X. Song, Y.-Z. Hua, J.-G. Shi, P.-P. Sun, M.-C. Wang, J. Chang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6087–6093.

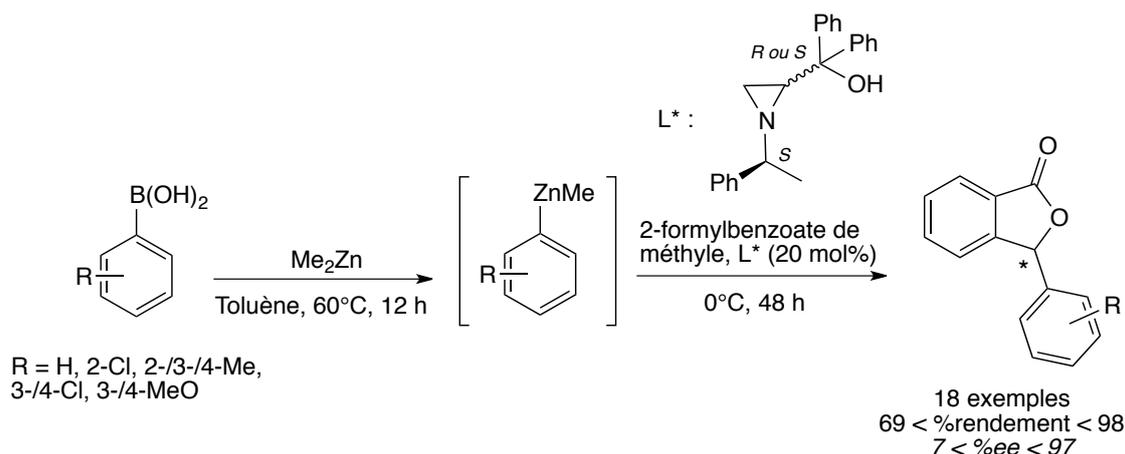


Schéma 105. Cascade arylation/lactonisation énantiosélective de l'ortho-formylbenzoate de méthyle

III-1b3. Arylation 1,2 nucléophile asymétrique *via* un complexe ate chiral

Bien qu'encore très marginale, l'approche consistant à effectuer le transfert d'aryle *via* la participation d'un complexe ate chiral a été ponctuellement abordée dans la bibliographie. Ces travaux ont pour partie déjà été cités dans le Chapitre 1. Pour faciliter la lecture du document à ce niveau de l'étude, sont rappelés ici les principaux résultats portant sur l'arylation.

Ont notamment été rapportés précédemment les résultats en arylation d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques de Woodward (résultats présentés en **I-3a**) où un aluminate de zinc chiral est impliqué avec comme partenaire inducteur un dérivé de noréphédrine (Schéma 106).^{46a-b} L'avantage de cette méthode réside dans la large modulation de l'aromatique transféré sur l'aldéhyde qui peut être substitué par des groupements sensibles tels qu'un ester ou un nitrile. La réaction est mise en œuvre avec une quantité catalytique de ligand chiral (10 mol%) et permet l'arylation de divers aldéhydes de manière chimiosélective avec de bons à excellents rendements (jusqu'à 96%) conjointement à des excès énantiomériques élevés (75 à 96%).

46a) J. Shannon, D. Bernier, D. Rawson, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2007**, 39453947. b) D. Glynn, J. Shannon, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1053–1060.

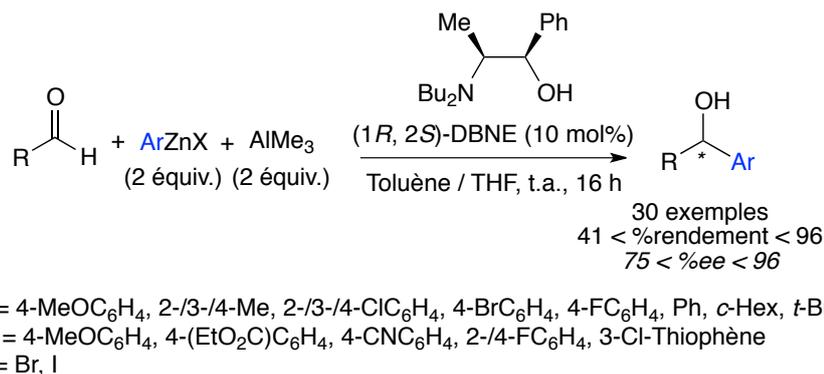


Schéma 106. Arylation énantiosélective d'aldéhydes via un aluminate de zinc chiral

Higashiyama a également rapporté une méthode de transfert d'aryle diastéréosélectif (résultats présentés en **I-3b**) à partir d'un aryle titanate de lithium chiral dérivé de benzènesulfonamide menant, après séparation des diastéréoisomères, méthylation du benzhydrol et réduction de la sulfone, au produit d'arylation méthylé énantiomériquement pur avec de bons rendements sur divers aldéhydes aromatiques (Schéma 31).⁵⁰

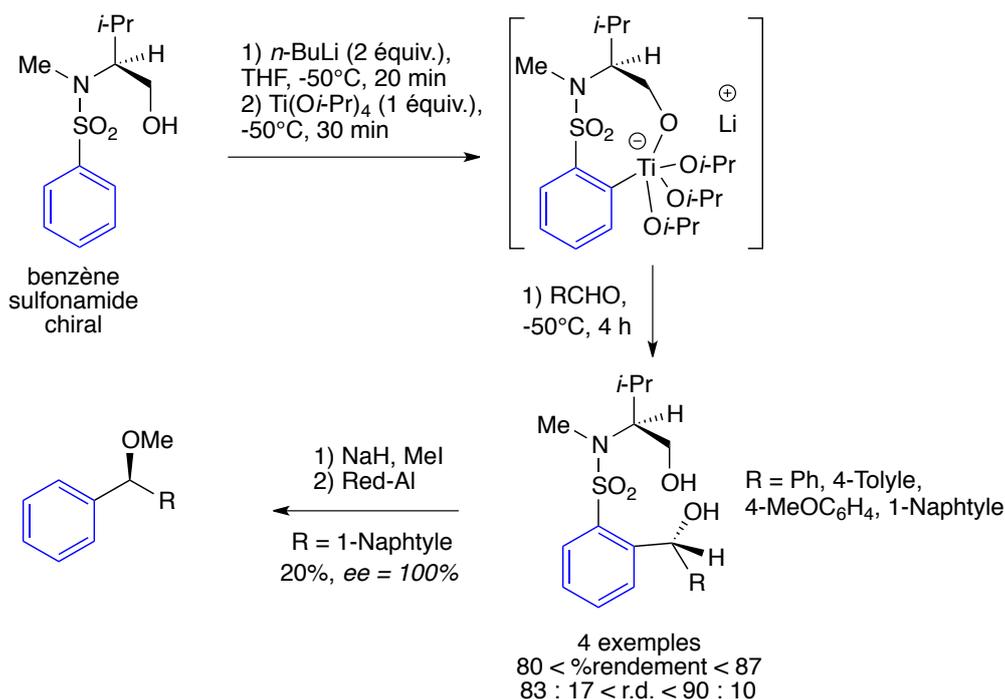


Schéma 107. Arylation nucléophile diastéréosélective d'aldéhydes aromatiques à partir d'un titanate de lithium chiral

50 H. Takahashi, T. Tsubuki, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 260–265.

Le transfert d'un hétérocycle sur des aldéhydes aromatiques a été rapporté par Gros et Mongin (résultats présentés en **I-3c**) où un magnésiate de lithium chiral comportant une pyridine a été impliqué. De cette manière, le tétraorganomagnésiate de lithium de type $[(R^*O)Bu_2MgLi_2]$ où R^*O est le (*R,R*)-TADDOL, a permis la synthèse de benzhydrols chiraux fonctionnalisés, dont un des aromatiques est une pyridine, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 76% (Schéma 34).^{22a-b}

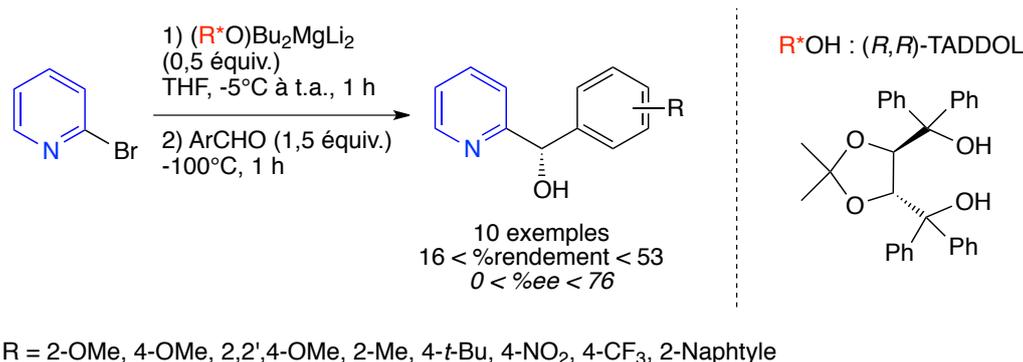


Schéma 108. Arylation nucléophile énantiosélective d'aldéhydes aromatiques impliquant un tétraorganomagnésiate de lithium chiral

Soai a également décrit le transfert de furyle (résultats présentés en **I-3d₁**), comme hétérocycle, sur des aldéhydes aromatiques et aliphatiques à partir d'un alkoxy zincate de lithium dont le partenaire chiral est un dérivé de la noréphédrine. Cette méthode permet la furylation d'aldéhydes avec de bons rendements et excès énantiomériques pouvant atteindre 79% et 73% respectivement (Schéma 42).⁵⁹

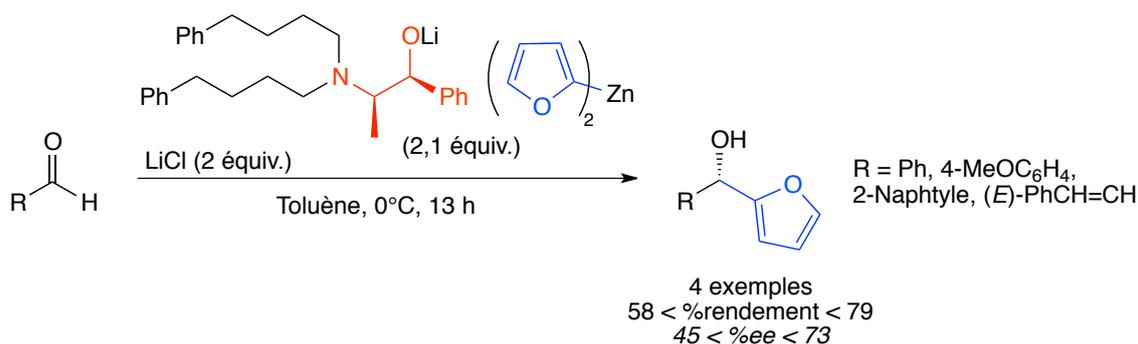


Schéma 109. Furylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques via un zincate de lithium chiral dérivé de la noréphédrine

22a) D. Catel, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 53–57. b) D. Catel, O. Payen, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4018–4028.

59 K. Soai, Y. Kawase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3214–3215.

L'ensemble des méthodes résumées dans ce sous-chapitre, autant en réduction qu'en arylation asymétrique, permettent ainsi l'accès à des diarylméthanol divers et variés avec, dans la majorité des cas, de bons rendements et un excellent niveau d'induction. La diversification de ces composés est permise notamment grâce à l'utilisation d'acides boroniques et de boroxines commercialement disponibles. Néanmoins, cette étude bibliographique a permis de relever les points d'améliorations qui restent à apporter pour proposer une méthode d'accès à ces cibles qui soit la plus flexible et générale possible. La limitation majeure qui demeure porte sur la tolérance limitée des stratégies jusque-là proposées, aux fonctions sensibles de type ester, nitrile ou encore nitro et qui interviennent comme substituants des noyaux aromatiques. Par ailleurs, la position des substituants sur les aromatiques s'est avérée être un paramètre important, tant en réduction de diarylcétone qu'en arylation d'aldéhydes, pour obtenir une bonne énantiodiscrimination au sein de l'état de transition. Jusqu'à présent, les meilleures inductions sont principalement obtenues lorsque les substrats sont substitués en position *ortho*. De fait, en plus de vérifier si sur un plan purement fondamental il était possible d'adapter la méthode d'alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective, optimisée dans le Chapitre 2, à l'arylation, il a été essayé d'apporter une alternative positive à ces limitations.

III-2. Mise en place et développement de la méthode d'arylation 1,2 énantiosélective à partir d'amido aryl triorganozincates de lithium chiraux

Dans le but de développer une nouvelle méthode d'arylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes à partir des conditions d'alkylation précédemment définies, l'ensemble des paramètres modulables a été optimisé à nouveau puis la réaction a été étendue par la variation du substrat aldéhydique et de l'aromatique transférable.

III-2a. Optimisation des conditions réactionnelles de l'arylation 1,2 énantiosélective d'aldéhydes

Afin d'optimiser au mieux les conditions de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes, les paramètres étudiés ont été : le partenaire chiral, le mode d'addition du diphénylzinc sur l'amidure et le temps, la température et le solvant de réaction.

III-2a₁. Choix des partenaires de la réaction de référence à partir de la réaction d'alkylation modèle

Pour approcher les conditions optimales de l'arylation, il a été convenu de reprendre la procédure établie en alkylation pour l'adapter à une réaction d'arylation modèle qui implique :

- l'*ortho*-tolualdéhyde **3a** comme substrat aldéhydique de référence ;
- l'amidure de lithium **1h**-Li, accessible en une seule étape de synthèse d'amination réductrice à partir de réactifs commerciaux peu onéreux, intervenant à la fois comme partenaire lithié constitutif de l'amido aryl zincate et comme ligand inducteur chiral ;
- le diphenylzinc Ph₂Zn commercial **2f** comme source d'aryle nucléophile ;
- l'introduction de 1,2 équivalent de réactif organo(bi)métallique relativement au substrat ;
- l'éther diéthylique comme solvant de réaction;
- l'ordre d'addition « normal » des réactifs à savoir, la formation préliminaire du zincate de lithium Ph₂(**1h**)ZnLi en milieu anhydre sur lequel est ensuite ajouté l'aldéhyde.

Ces choix (Schéma 110) se justifient d'une part du fait de la facilité d'accès tant du substrat que des réactifs, et d'autre part, il s'agit de conditions de réactions qui se sont montrées quasi optimales pour la réaction d'alkylation.

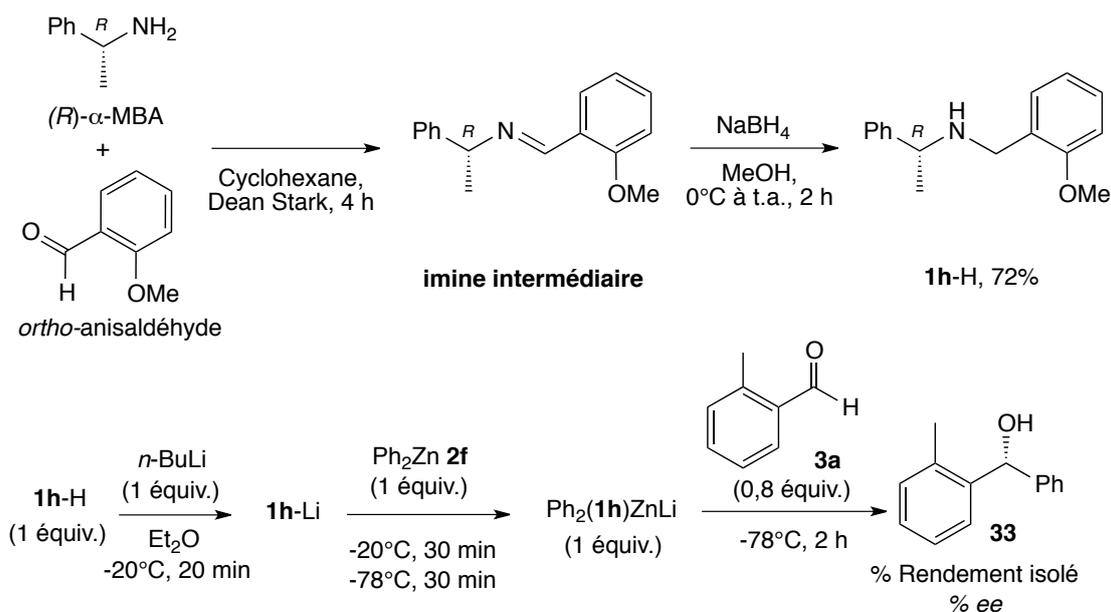


Schéma 110. Synthèse de l'amine **1h-H** et procédure mise en œuvre pour l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde en présence de l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral

III-2a₂. Détermination du mode d'addition du Ph₂Zn sur l'amidure

Le premier point de difficulté, et non des moindres, qui s'est présenté au départ de cette partie du travail a été la non solubilité dans bon nombre de solvants classiques du diphénylzinc, qui est d'ailleurs commercialisé sous la forme d'une poudre blanc-gris sensible à l'oxygène et l'humidité de l'air. Ce réactif a donc été manipulé en boîte à gants et l'optimisation de la réaction d'arylation a pris en compte en premier lieu cette différence de présentation « pratique » du zincique. Ce type de problématique ne s'était pas présenté avec les dialkylzinciques qui sont commercialisés directement en solutions homogènes. Par conséquent, la première partie de l'étude a été consacré au mode d'addition du diphénylzinc sur l'amidure.

Dans le cadre du stage de Master 2 d'Amel Ben Abdeladhim, effectué au laboratoire entre la fin de la thèse de Mathieu Rouen et le début de celle-ci, trois procédés d'addition du Ph₂Zn sur l'amidure **1h-Li** ont été comparés (Schéma 111), à savoir :

- l'addition de Ph₂Zn en poudre sur l'amidure *via* une ampoule à addition de solides ;
- l'addition inverse de l'amidure sur du Ph₂Zn en suspension dans l'éther diéthylique ;
- l'addition normale d'une suspension « hétérogène » Ph₂Zn / Et₂O soumise aux ultrasons pour faciliter son prélèvement à l'aide d'une seringue.

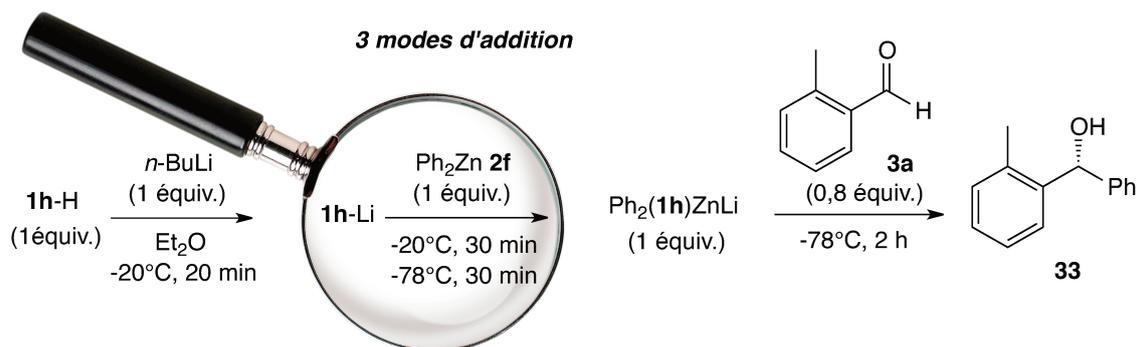


Schéma 111. Modes d'addition du diphénylzinc dans la procédure d'arylation énantiosélective d'aldéhydes

Les résultats obtenus, qui pour le reste résultent des conditions initialement fixées pour la réaction modèle en **III-2a₁**, montrent que seule la procédure introduisant le diphénylzinc **2f** en solution dans l'éther diéthylique (procédé c) a permis d'observer la formation du produit d'arylation **33**. Notons que pour cet essai préliminaire, pas d'attention particulière avait été portée à la concentration de **2f** dans Et_2O , pas davantage que de rendements et inductions. Il s'est agit d'une approche purement qualitative mais demeurant primordiale car elle a permis de cibler le procédé permettant d'accéder au benzhydrol **33**.

Cette étude a donc été reprise dans le cadre de cette thèse en portant notre attention sur la concentration c' de la suspension de zincique préparée dans l'éther diéthylique et placée sous ultra-sons pendant 45 minutes avant ajout à l'amidure **1h-Li** (Schéma 112). N'ayant pas à ce stade de l'étude d'impératifs majeurs pour une concentration donnée, il a été décidé d'opter pour la concentration de $c' = 0,098$ M, qui a permis de prélever de manière efficace l'intégralité de la suspension de zincique à l'aide d'une seringue. La concentration finale c du mélange réactionnel a quant à elle été déterminée en considérant le nombre de moles d'aldéhyde engagé (facteur limitant) par rapport au volume total d'éther diéthylique introduit. Ce dernier correspond à la somme des volumes de solvant utilisés pour préparer d'une part la solution d'amine **1h-H** de départ et d'autre part celle du zincique. Il a été décidé de travailler à $c = 0,039$ M, une concentration légèrement supérieure à celle appliquée en alkylation (qui était de $c = 0,034$ M) en raison de l'aspect du milieu réactionnel qui demeure hétérogène quelle que soit la dilution. Il était raisonnable de penser que dans ces conditions, tout en s'assurant de conserver une agitation efficace, une concentration légèrement plus élevée augmenterait la probabilité de « collision » entre espèces solubles et insolubles. Une fois ces points de préparation de protocole ainsi fixés, un premier essai de la réaction d'arylation a été

conduit à -78°C durant deux heures en reprenant la procédure définie en alkylation pour former le complexe ate (Schéma 112, *i.e.* à -20°C en 50 minutes).

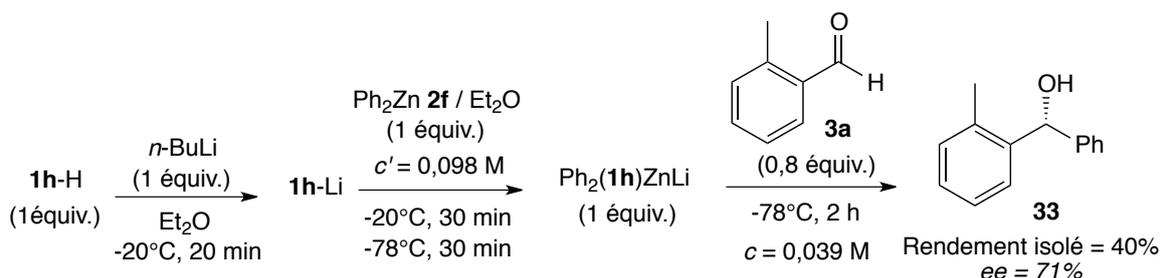


Schéma 112. Procédure d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde impliquant le complexe ate chiral $\text{Ph}_2(\mathbf{1h})\text{ZnLi}$

L'alcool **33** a été isolé avec les rendement et excès énantiomérique encourageants de 40% et 71%, respectivement, en faveur de l'énantiomère (*R*)-**33**. Le procédé d'addition du diphenylzinc étant ainsi validé, ont été modulés ensuite le temps, puis la température et enfin la nature du solvant de la réaction dans l'objectif d'améliorer ce premier résultat.

III-2a3. Modulation du temps de réaction

La réaction d'arylation ci-dessus a été répétée, toutes choses égales par ailleurs, en faisant varier le temps de contact **t** entre le ate et l'aldéhyde (Schéma 113). Les résultats obtenus pour **t** = 15 minutes, 1, 2, 3,4 et 12 heures sont indiqués dans le Tableau 26 ci-après.

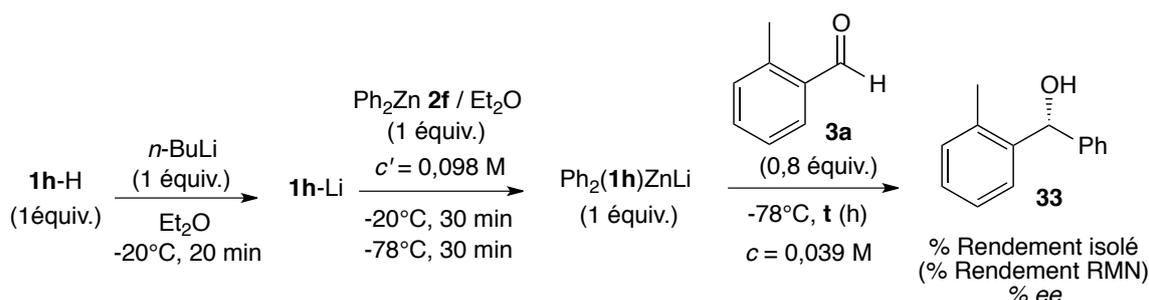


Schéma 113. Optimisation du temps de réaction de l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Hormis l'essai à 15 minutes qui ne montre que des traces de produit formé après ce court temps de réaction (Tableau 26, entrée 1), les résultats du Tableau 26 montrent peu d'évolution des rendements et des excès énantiomériques (toujours en faveur de (*R*)-**33**) en considérant un temps de réaction supérieur à une heure, avec un léger optimum à deux heures (Tableau 26,

entrée 3). Au vu de ces résultats comparables, il a été décidé de poursuivre l'optimisation en limitant le temps de réaction à une heure.

Entrée	t (h)	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	0,25	- (8)	-
2	1	31 (30)	64
3	2	40 (38)	71
4	3	31 (33)	65
5	4	33 (28)	62
6	12	38 (36)	60

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-**33**

Tableau 26. Résultats de l'optimisation du temps de la réaction d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

III-2a4. Modulation de la température du milieu réactionnel

La variable temps de réaction semblant peu influencer sur le processus réactionnel étudié, l'influence de la température du milieu réactionnel a été évaluée. La séquence réactionnelle a ainsi été répétée à divers paliers de température **T** compris entre -78°C et la température ambiante. Pour chaque expérience (Tableau 27), la formation de l'amidure de lithium et celle du zincate ont été conduites à -20°C comme précédemment, mais en quinze puis vingt minutes respectivement, qui sont des temps un légèrement plus courts menant aux mêmes résultats. L'amido zincate de lithium est ensuite stabilisé durant vingt minutes supplémentaires à la température de réaction choisie (Schéma 114).

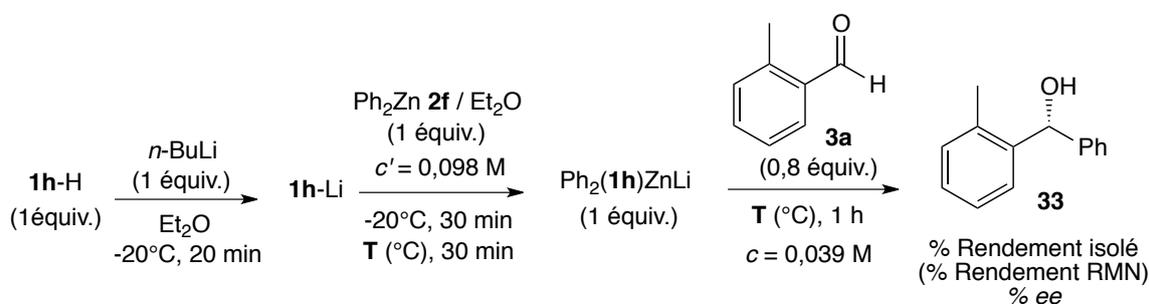


Schéma 114. Optimisation de la température de réaction de l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Entrée	T (°C)	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	-78	31 (31)	64
2	-50	39 (43)	58
3	-20	39 (38)	54
4	0	32 (31)	50
5	t.a.	23 (36)	23

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-**33**

Tableau 27. Résultats de l'optimisation de la température de réaction de l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

D'après les résultats du Tableau 27, l'augmentation de la température du milieu réactionnel tend à être défavorable pour l'induction (toujours en faveur de (R)-**33**) qui diminue au fur et à mesure que la température augmente. Néanmoins, en ce qui concerne le rendement isolé, celui-ci est légèrement plus élevé à -50°C (Tableau 27, entrée 2, 39%), qu'à -78°C (Tableau 27, entrée 1, 31%) alors que l'excès énantiomérique varie peu entre ces deux essais (-6%). La température de -50°C a alors été retenue pour la suite de l'étude.

III-2a5. Modulation de la nature du solvant de réaction

La variation du solvant de réaction a consisté à substituer l'éther diéthylique (Et₂O, solvant de référence) par le méthyl *tert*-butyl éther (TBME), le toluène (Tol) et le tétrahydrofurane (THF). Chaque réaction a été effectuée dans le solvant sélectionné, préparation de la suspension de diphenylzinc incluse, en respectant le temps de réaction d'une heure à -50°C (Schéma 115). D'après les résultats rapportés dans le Tableau 28, il est à nouveau confirmé que le THF (Tableau 28, entrée 4) n'est pas un solvant adapté pour ce type de réaction, menant à de faibles rendements et une induction inexistante. De meilleurs rendements ont été obtenus dans le toluène (Tableau 28, entrée 3) toutefois, ici encore aucune énantiodiscrimination n'a été observée. Le TBME (Tableau 28, entrée 2) quant à lui, permet d'accéder à l'induction de chiralité la plus élevée de cette série (ee de 73% en faveur de (R)-**33**) néanmoins avec un faible rendement isolé en alcool **33** (19%).

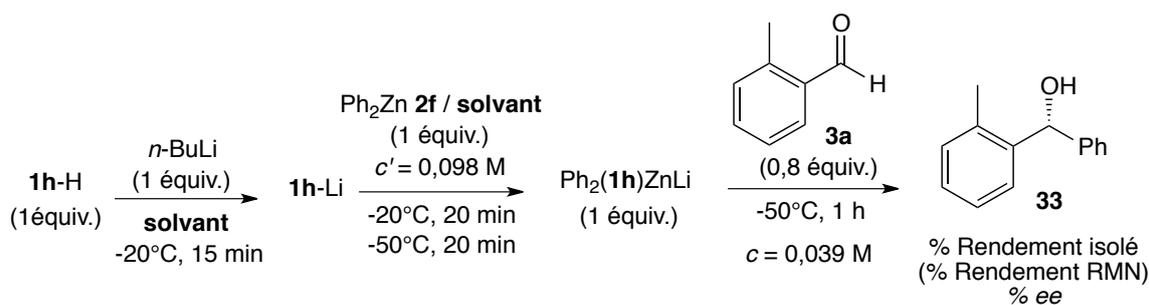


Schéma 115. Variation du solvant de réaction de l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Entrée	Solvant	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	Et ₂ O	39 (43)	58
2	TBME	19 (23)	73
3	Tol	32 (41)	1
4	THF	12 (22)	1

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur du (R)-33

Tableau 28. Résultats de l'optimisation du solvant de réaction de l'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

L'éther diéthylique reste donc le solvant de réaction qui présente le meilleur compromis entre réactivité et stéréosélectivité pour une température de réaction de -50°C et temps de contact entre le substrat et le ate d'une heure. Il est à noter que la concentration de la solution de zincique c' (et donc la concentration finale c), a également été variée dans le sens de la dilution afin d'améliorer les résultats, mais aucun changement significatif n'a été observé. Les concentrations $c' = 0,098$ M et $c = 0,039$ M ont alors été conservées pour la suite de l'étude.

III-2a₆. Évolution du modèle : changement de l'amidure

Ne parvenant pas à faire évoluer les résultats de manière positive avec l'amidure **1h**-Li, la suite de l'optimisation a été entreprise avec l'amidure **1j**-Li qui s'est présenté comme inducteur le plus performant en alkylation. La réaction d'arylation a donc été répétée avec cet amidure en reprenant les dernières conditions établies, à savoir : une réaction dans l'éther diéthylique, avec $c = 0,039$ M pour le milieu réactionnel et $c' = 0,098$ M pour la suspension

de diphenylzinc à préparer dans le solvant de la réaction, à une température de -50°C durant une heure de réaction (Schéma 116).

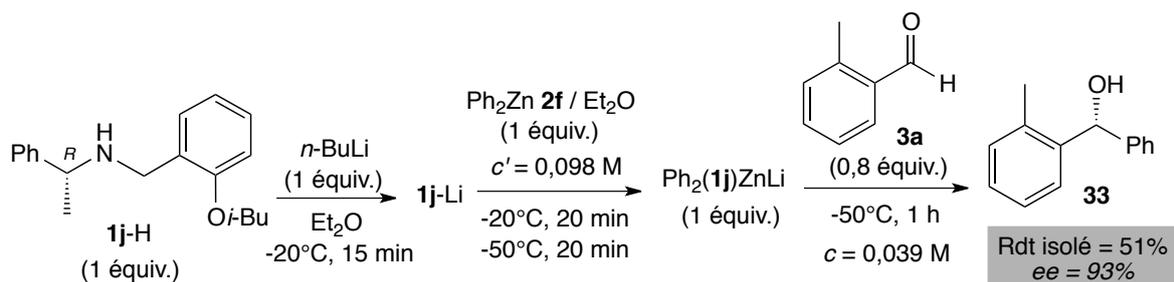


Schéma 116. Arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde impliquant l'amidure **1j-Li**

La modulation ici apportée à cette fois conduit à une nette amélioration des résultats puisque l'alcool **33** attendu a été isolé avec le rendement isolé de 51% et l'excellent excès énantiomérique de 93% en faveur de (*R*)-**33**.

Ont alors été ré-examinés les paramètres de temps **t** (h) et de température de réaction **T** ($^{\circ}\text{C}$) puis de concentration finale du milieu réactionnel **c** (mol/L), à partir de ce nouvel amidure inducteur afin d'améliorer, un tant soit peu, les rendements demeurant modestes (Schéma 117). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 29 ci-dessous.

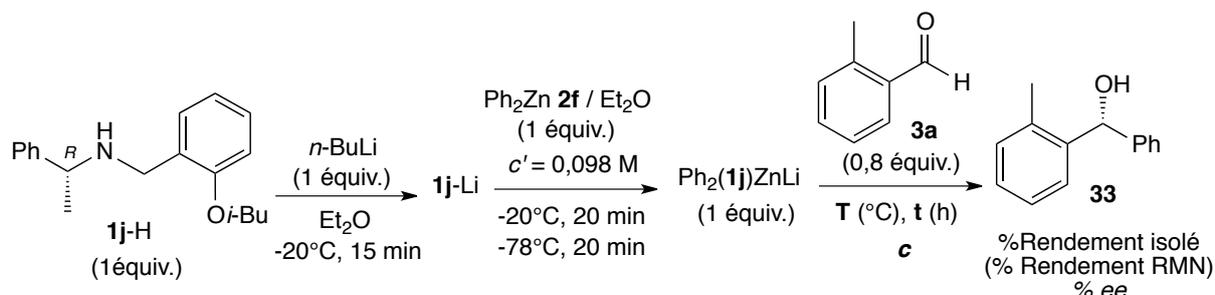


Schéma 117. Optimisation du temps, de la température et de la concentration du milieu réactionnel de la réaction d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

L'abaissement de la température du milieu réactionnel à -78°C (Tableau 29, entrées 2 à 5) permet un gain de 3 à 5% de rendement isolé par rapport à l'expérience conduite à -50°C (Tableau 29, entrée 1). Bien qu'après 30 minutes de réaction le meilleur rendement isolé et l'induction la plus élevée aient été obtenus (Tableau 29, entrée 4, 58% et 98% de *ee*, respectivement), cet essai rencontrant des problèmes de reproductibilité, il a été décidé de ne pas retenir ce temps de réaction comme une donnée expérimentale de référence.

L'augmentation du temps de contact substrat/réactif de 1 à 2 heures ne conduit pas à de meilleurs résultats. Le temps de réaction a donc été fixé à une heure permettant d'obtenir de bons résultats tout en étant fiables et reproductibles. Enfin, la dilution à -78°C du mélange réactionnel de $c = 0,039\text{ M}$ à $c = 0,034\text{ M}$ (Tableau 29, entrée 6) qui est la concentration appliquée en alkylation, n'engendre pas non plus d'améliorations spectaculaires.

Entrée	t (h)	T ($^{\circ}\text{C}$)	c (mol/L)	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	1	-50	0,039	51 (52)	93
2	1	-78	0,039	54 (63)	94
3	0,25	-78	0,039	56 (56)	87
4	0,5	-78	0,039	58 (65)	98
5	2	-78	0,039	54 (78)	93
6	1	-78	0,034	57 (62)	91

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de (*R*)-**33**

Tableau 29. Résultats de l'optimisation du temps, de la température et de la concentration de la réaction d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Consécutivement aux résultats rapportés dans le Tableau 29, les conditions retenues pour la suite de l'étude sont donc : $t = 1\text{ h}$, $T = -78^{\circ}\text{C}$ et $c = 0,039\text{ M}$ dans l'éther diéthylique avec l'amidure **1j**-Li comme inducteur chiral.

Le dernier paramètre dont il a semblé opportun de vérifier l'influence, dans le but de gagner en rendement, est l'excès en amido aryl triorganozincate de lithium engagé par rapport à l'aldéhyde. Celui-ci, actuellement de 1,2 équivalent, peut être augmenté sans mettre à mal l'intérêt de la méthode puisqu'il est possible de recycler, sans perte ni de matière ni d'activité optique, l'amine précurseur de l'amidure inducteur (ici **1j**-H). Ainsi, la réaction d'arylation, dont les dernières conditions retenues sont : $t = 1\text{ h}$, $T = -78^{\circ}\text{C}$ et $c = 0,039\text{ M}$ (Schéma 118), a été répétée en variant le rapport zincate / aldéhyde, jusqu'à présent fixé à $1 / x = 1 : 0,8$, de $1 : 1$ à $1 : 0,5$ (Tableau 30). L'utilisation d'un mélange équimolaire zincate / aldéhyde (Tableau 30, entrée 2) montre finalement peu de changement par rapport à l'essai de référence engageant 1,2 équivalent de zincate (Tableau 30, entrée 1). En revanche, l'augmentation de l'excès de l'amido zincate à 1,5 équivalent (Tableau 30, entrée 3) apporte une nette

amélioration du rendement qui est de l'ordre de 70% en produit isolé et ce, avec le maintien du très bon niveau d'induction avec un excès énantiomérique de 95% ((*R*)-**37** majoritairement formé). Ce gain peut se justifier par le fait que le mélange réactionnel, toujours hétérogène, nécessite un plus grand excès de zincate permettant une mise en contact améliorée entre le réactif et le substrat. Néanmoins, il n'est plus ensuite observé de gain de réactivité en augmentant à nouveau le rapport zincate / amidure (Tableau 30, entrée 4).

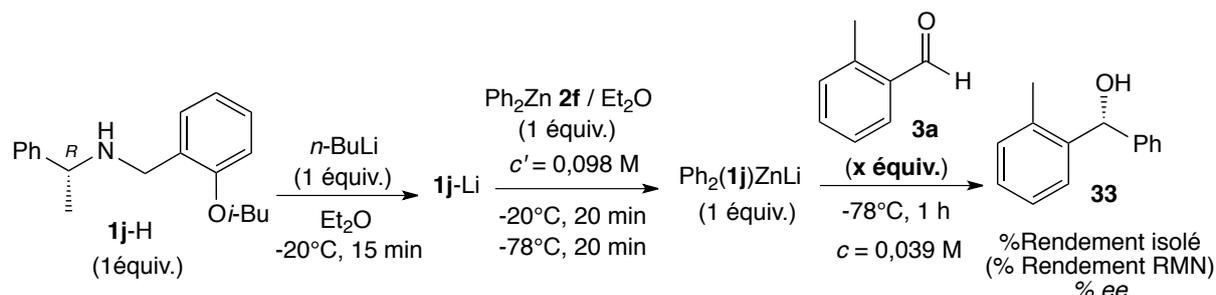


Schéma 118. Variation de l'excès de zincate $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$ employé par rapport à l'aldéhyde dans la réaction d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Entrée	x équivalent d'aldéhyde	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	0,8	54 (63)	94
2	1	54 (57)	95
3	0,6	69 (72)	95
4	0,5	56 (67)	96

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de (*R*)-**33**

Tableau 30. Résultats de l'optimisation de l'excès de zincate $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$ employé par rapport à l'aldéhyde dans la réaction d'arylation énantiosélective de l'ortho-tolualdéhyde

Suite à cette étude, il a été convenu de retenir les conditions clés suivantes comme optimales pour la procédure d'arylation :

- amidure inducteur : **1j**-Li ;
- solvant de réaction : Et₂O ;
- température de réaction : -78°C ;
- temps de réaction : une heure ;

- concentration du milieu réactionnel : $c = 0,039 \text{ M}$;
- ordre d'addition des partenaires de la réaction : addition normale ;
- mode d'addition du zincique : en suspension dans Et_2O à $c' = 0,098 \text{ M}$ après 45 minutes de sonication ;
- préparation du zincate : à $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ en successivement 15 minutes pour obtenir l'amidure, suivies de 20 minutes après ajout de la suspension de zincique, puis agitation de l'espèce organo(bi)métallique formée durant 20 minutes à -78°C avant l'ajout du substrat.

III-2b. Extension de la méthode optimisée d'arylation énantiosélective d'aldéhydes

Étant parvenu à un résultat très satisfaisant (rendement isolé = 69%, rendement RMN = 72% et $ee = 95\%$) lors de la mise en place d'une procédure type à partir d'un modèle mettant en réaction l'*ortho*-tolualdéhyde et le diphénylzinc, la suite de cette étude a consisté à évaluer l'étendue du champ d'applicabilité de cette procédure en la soumettant d'abord à d'autres substrats aromatiques carbonylés, puis à de nouveaux zinciques aromatiques.

III-2b₁. Extension de la méthode d'arylation : variation de la nature du substrat carbonylé

Tout en conservant le diphénylzinc comme donneur d'entité nucléophile, la procédure d'arylation définie précédemment a été testée sur un premier panel de treize dérivés carbonylés correspondant tous à des aldéhydes aromatiques porteurs de substituants non sensibles, mais dont la(ou les) position(s) *ortho*, *meta* et/ou *para* sur le noyau aromatique varie(nt) (Schéma 119). Tous les essais ont été réalisés sur le temps de réaction de référence d'une heure. Toutefois, lorsque certains rendements ont été jugés non satisfaisants, des essais complémentaires étendus à 3 heures et/ou 12 heures ont été conduits. L'analyse de l'ensemble des données obtenu figurant dans le Tableau 31 permet de dégager diverses informations dont la principale serait que quel que soit le caractère donneur ou attracteur du substituant présent sur l'aromatique, et surtout, quelle que soit sa position *ortho*, *meta* ou *para*, il est possible d'atteindre des excès énantiomériques $\geq 90\%$ soit après une heure de réaction, soit après avoir augmenté le temps de réaction à 3 ou 12 heures. L'efficacité de la méthode ici mise en place n'est donc pas limitée aux seuls substrats aldéhydiques substitués en *ortho*, ce qui était une limitation majeure de nombreuses approches rapportées dans la bibliographie. Par ailleurs,

l'énantiomère majoritaire de l'alcool formé est toujours celui de configuration (*R*) en impliquant le partenaire chiral issu de la (*R*)- α -MBA.

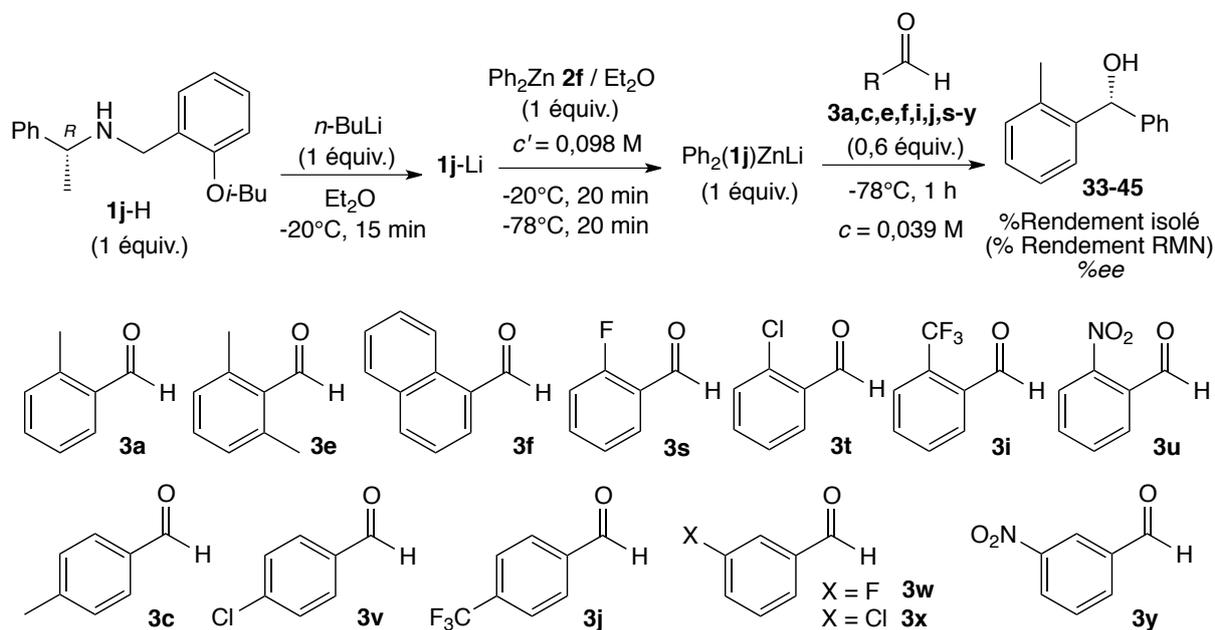


Schéma 119. Exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral $\text{Ph}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$

En entrant davantage dans les détails du Tableau 31, il en ressort toutefois que les rendements les plus élevés, après seulement une heure de réaction, tendent à être obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués par un groupement électroattracteur en position *ortho* de l'aldéhyde (Tableau 31, entrées 5 à 8). Toutefois, en augmentant simplement le temps de réaction, les plus faibles rendements observés avec les autres substrats sont facilement améliorés (Tableau 31, entrée 2 comparée à l'entrée 3, entrée 11 comparée à l'entrée 12 et entrée 15 comparée à l'entrée 16). Il est à noter que les entrées 14 et 17 rapportent des résultats obtenus après 12 heures de réaction, sans que celui après une heure ne soit mentionné. Cela tient du fait qu'après une heure de réaction, les produits n'ont été formés qu'à l'état de trace impliquant que le mélange final ne soit pas exploitable. Néanmoins, cet effet bénéfique de l'augmentation du temps de réaction sur les rendements ne s'applique pas sur le *para*-tolualdéhyde $\mathbf{3c}$ (Tableau 31, entrées 10 et 11). En effet, avec ce substrat, l'augmentation du temps de réaction à 12 heures n'a pas permis d'atteindre un rendement acceptable, lequel stagne à 11% de rendement isolé. En revanche, cet essai n'est pas vain car l'excès énantiomérique mesuré passe de 88% après 1 heure, à 92% après 12 heures de réaction.

Entrée	3	t > 1 h ? (h)	Alcool	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	a	-	33	69 (72)	95
2	e	-	34	38 (43)	95
3	e	12	34	64 (66)	91
4	f	-	35	47 (50)	95
5	s	-	36	57 (59)	95
6	t	-	37	73 (72)	92
7	i	-	38	77 (78)	93
8	u	-	39	76 (78)	96
9	c	-	40	16 (16)	86
10	c	12	40	11 (14)	92
11	v	-	41	37 (38)	97
12	v	12	41	50 (56)	94
13	j	-	42	44 (48)	95
14	w	12	43	50 (64)	90
15	x	-	44	40 (50)	84
16	x	3	44	57 (57)	91
17	y	12	45	72 (72)	90

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de l'alcool (*R*)

Tableau 31. Résultats de l'exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral Ph₂(**1j**)ZnLi

La modulation du substrat carbonylé a ensuite porté sur la possibilité d'engager des aldéhydes porteurs de fonctions sensibles telles qu'un nitrile, un ester, voire une cétone. Ainsi, la réaction d'arylation employant l'amido zincate Ph₂(**1j**)ZnLi telle qu'optimisée précédemment, a été à nouveau considérée pour être testée sur des aldéhydes aromatiques substitués en *ortho*, *meta* ou *para* par un groupement cyano (CN, aldéhydes **3l** et **3v**), ester (CO₂Me, aldéhyde **3o**) et cétone (COMe, aldéhyde **3a'**) (Schéma 120). Les résultats obtenus après une heure de réaction ou plus, figurent dans le Tableau 32.

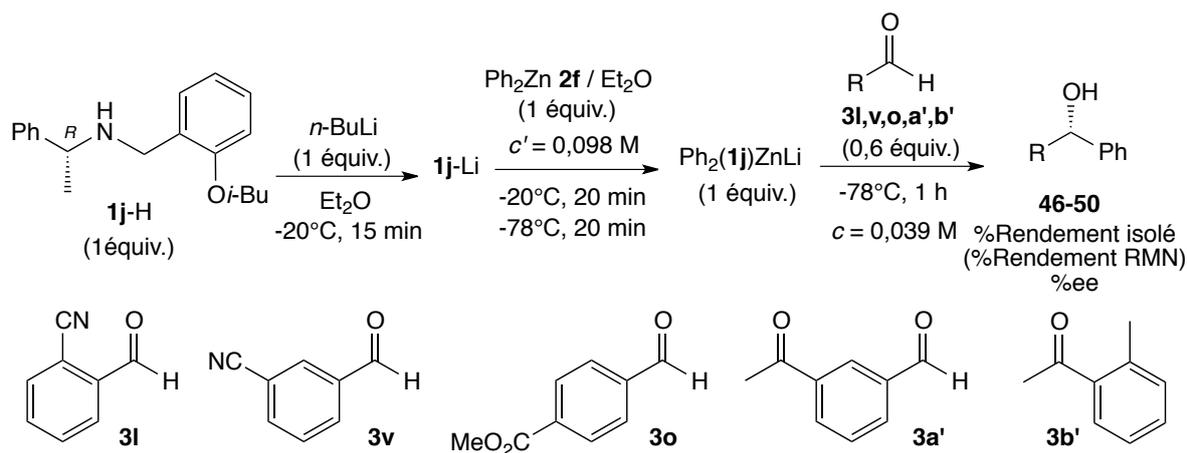


Schéma 120. Exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes comportant des groupes fonctionnels sensibles impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$

Entrée	3	t > 1 h ? (h)	Alcool	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	l	-	46	24 (32)	86
2	l	12	46	39 (39)	87
3	v	-	47	58 (58)	80
4	v	12	47	59 (59)	77
5	o	-	48	47 (48)	81
6	o	12	48	42 (42)	87
7	a'	-	49	39 (39)	89
8	b'	-	-	-	-

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de l'alcool (*R*)

Tableau 32. Résultats de l'exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes comportant des groupes fonctionnels sensibles impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$

Les résultats du Tableau 32 le montrent que la réaction d'arylation a lieu exclusivement sur la fonction aldéhyde de chaque substrat engagé. Bien que les rendements obtenus en alcools **46** (Tableau 32, entrées 1 et 2), **47** (Tableau 32, entrées 3 et 4), **48** (Tableau 32, entrées 5 et 6) et **49** (Tableau 32, entrée 7) soient modestes et donc perfectibles, l'analyse RMN des mélanges bruts de réaction ne montre aucune trace de sous-produits, hormis le substrat de départ qui n'a pas réagi. Soulignons que ce constat demeure même après 12 heures

de réaction, allongement du temps de réaction qui semble même plutôt bénéfique pour les rendements et/ou inductions. Il est noté également une légère baisse du niveau d'induction par rapport à la série d'aldéhydes précédente. Néanmoins, le fait que la réaction soit chimiosélective de l'aldéhyde laisse penser qu'un travail d'ajustement des conditions réactionnelles autour de ces substrats devrait être envisageable pour atteindre de hauts niveaux d'induction. Cet objectif n'a pas été réalisé dans le cadre de travail de thèse mais figure parmi les perspectives les plus immédiates.

Le résultat le plus spectaculaire est probablement celui obtenu avec le céto aldéhyde **3a'** (Tableau 32, entrée 7). Afin de confirmer que le zincate $\text{Ph}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ n'entre pas en réaction avec la fonction cétone, deux vérifications ont été menées. La première a consisté à arrêter la réaction par addition de méthanol deutériés au milieu réactionnel afin de s'assurer qu'aucune déprotonation du méthyl de la cétone par le zincate n'ait eu lieu. L'analyse du brut réactionnel montre en effet la présence d'aucun produit de deutérioration. La seconde vérification a consisté à confirmer l'absence de réactivité de l'amido phényl triorganozincate de lithium, au cœur de cette étude, en addition 1,2 nucléophile sur la fonction cétone. Pour cela, le zincate a été mis en réaction avec l'*ortho*-méthylacétophénone **3b'**. Après une heure de réaction puis addition de MeOD, **3b'** est effectivement récupéré quantitativement (Tableau 32, entrée 8).

L'exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective avec cette deuxième série d'aldéhydes montre qu'en plus de ne pas être limitée aux substrats *ortho* substitués pour espérer obtenir une bonne énantiosélectivité, la méthode d'arylation ici développée est également chimiosélective de la fonction aldéhyde, n'affectant pas les groupement nitriles, esters et cétones et ce, quel que soit leur position sur l'aromatique.

Une dernière série d'aldéhydes a été testée pour évaluer la portée de cette chimiosélectivité vis-à-vis de sites énolisables. Le résultat obtenu précédemment avec la cétone **3b'** laisse présager que le zincate $\text{Ph}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ n'est pas suffisamment basique pour déprotonner en alpha d'un C=O. Il était cependant nécessaire de confirmer ce point en engageant des aldéhydes aliphatiques énolisables. Cela a été entrepris (Schéma 121) avec le cyclohexylcarboxaldéhyde **3c'** et le dihydrocinnamaldéhyde **3d'** dont les résultats sont rapportés dans le Tableau 33.

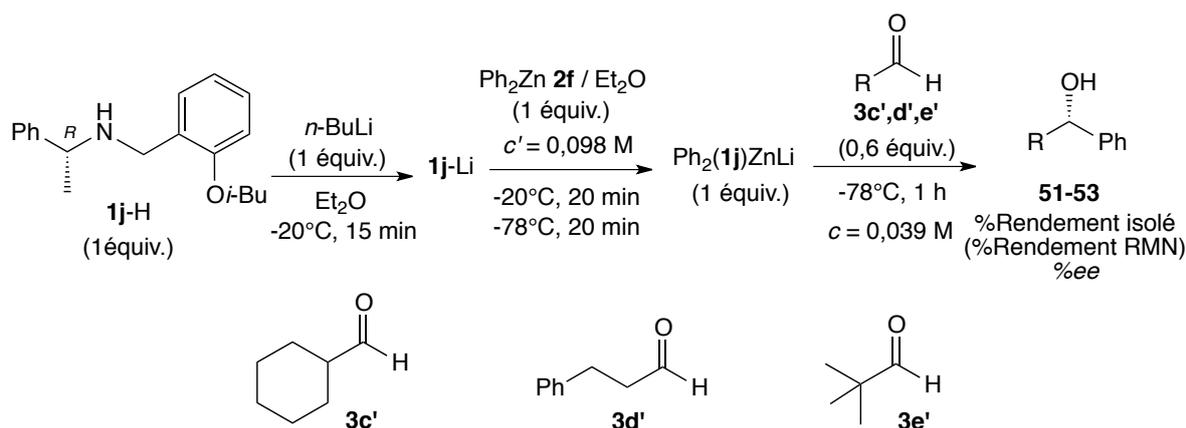


Schéma 121. Exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes aliphatiques impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$

Entrée	3	t > 1 h ? (h)	Alcool	Rendement isolé (Rendement RMN) ¹ (%)	ee (%) ²
1	y	-	51	32 (32)	80
2	l	-	52	24 (29)	67
3	z	-	53	27 (49)	99

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²ees déterminés par HPLC chirale en faveur de l'alcool (R)

Tableau 33. Résultats de l'exemplification de la réaction d'arylation énantiosélective d'aldéhydes aliphatiques impliquant l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$

Le Tableau 33 présente deux expériences réalisées avec des aldéhydes énolisables et afin de vérifier que la déprotonation en alpha du C=O n'ait pas lieu, chaque réaction a été arrêtée par ajout de méthanol deutérié. Que ce soit pour le cyclohexancarboxaldéhyde **3c'** (Tableau 33, entrée 1) ou le dihydrocinnamalaldéhyde **3d'** (Tableau 33, entrée 2), l'analyse RMN du brut réactionnel montre uniquement la présence des alcools **51** ou **52**, respectivement, en présence de l'aldéhyde de départ. Aucune trace de produit de deutériation n'a été relevée, montrant ainsi que l'amido zincate $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$ agit uniquement en tant que nucléophile vis-à-vis de ce type de substrat. Si les rendements isolés obtenus pour ces deux aldéhydes (32% et 24% respectivement) restent à être améliorés, les excès énantiomériques sont encourageants (80% et 67%, respectivement). Pour terminer cette série d'aldéhydes aliphatiques, le pivalaldéhyde **3e'** a également été soumis à la réaction d'arylation en présence de $Ph_2(\mathbf{1j})ZnLi$ dans les conditions précédemment optimisées (Tableau 33, entrée 3). Ce substrat très encombré, a

conduit à la meilleure induction de cette étude avec un excès énantiomérique de 99%. Toutefois un faible rendement isolé de 27% a été obtenu, lié à sa forte volatilité.

L'exemplification de la réaction d'arylation 1,2 énantiosélective menée au cours de ces travaux de thèse montre que la méthode d'arylation, ici développée avec l'amido phényl triorganozincate de lithium $\text{Ph}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$, est générale à une large gamme d'aldéhydes. Des rendements très corrects sont obtenus pour la plupart des exemples étudiés avec d'excellents excès énantiomériques pour une majeure partie (> 90%). L'obtention de bonnes inductions ne se limite pas aux substrats aldéhydiques substitués en *ortho* et le processus est chimiosélectif de la fonction aldéhyde. En particulier, il est possible d'effectuer l'arylation d'un cétoaldéhyde énolisable avec de bons excès énantiomériques sans affecter ni le carbonyle de la cétone, ni un quelconque site de déprotonation en alpha d'un carbonyle.

III-2b₂. Extension de la méthode d'arylation : variation de la nature de l'arylzincique

Dans le but de faire varier le ligand transférable au sein de l'amido aryl triorganozincate de lithium chiral, la synthèse de diarylzinciques a été entreprise car hormis le diphénylzinc, d'autres ne sont pas commerciaux. La synthèse de diarylzinciques a donc été élaborée pour être ensuite introduit dans notre procédure afin d'étendre notre méthode au transfert de différents aromatiques.

Synthèse de diarylzinciques

L'objectif premier a été de s'affranchir de la présence de sels d'halogénures afin de rester au plus près des conditions optimisées avec Ph_2Zn dépourvu en ces sels. Deux voies de synthèse, qui s'appuient sur des développements rapportés dans la bibliographie, ont été envisagées : l'une met en œuvre une réaction de transmétallation entre un premier réactif organométallique et un sel de zinc et la seconde procède *via* un échange halogène/métal entre un dérivé halogéné et un zincique.^{147a-c} Il est à noter que les synthèses d' Ar_2Zn qui ont été entreprises au cours de cette étude ont tout d'abord été initiées pour l'accès au Ph_2Zn afin d'être ensuite étendues à d'autres aryles.

147a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188. b) P. Knochel, N. Millot, A. Rodriguez, *Org. React.* **2001**, 417–731. c) A. Beauchemin, "Synthèse photoinduite d'alkylzinciques et application à l'étude de la réaction de Simmons-Smith", Thèse de Doctorat de l'Université de Montréal soutenue en Février **2001**.

➤ Synthèse de diarylzinciques via une réaction de transmétallation

La synthèse de diarylzincs peut être envisagée suivant une réaction de transmétallation entre un réactif de Grignard ou bien un organolithien et un sel de zinc. Ce type de transformation est d'autant plus avantageux pour notre étude qu'il favorise la formation de la liaison carbone-métal avec le métal le moins électropositif.¹⁴⁸

En 1998, Blacker et Fielden de la société Zeneca ont décrit une synthèse de diphénylzinc par transmétallation $Mg \rightarrow Zn$ (Schéma 122),¹⁴⁹ procédure qui a donc été répétée dans le cadre des travaux ici présentés.

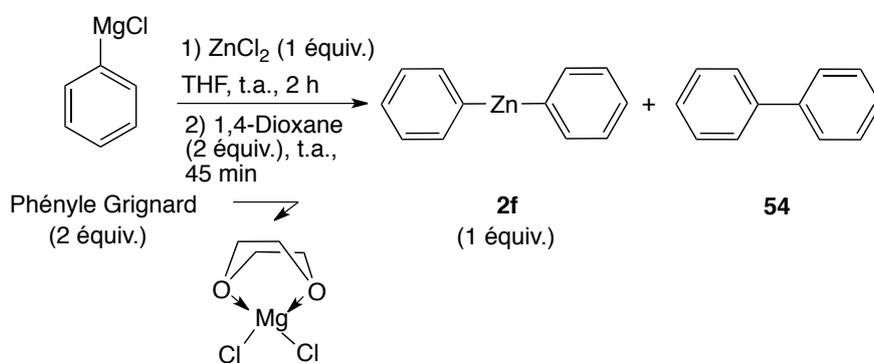


Schéma 122. Synthèse du diphénylzinc par transmétallation Zn/Mg via la procédure de Zeneca

Pour ce faire, deux équivalents de phényle Grignard ont été mis en présence d'un équivalent de dichlorure de zinc dans le THF à température ambiante et sous atmosphère inerte durant deux heures afin de former le diphénylzinc. Deux équivalents de 1,4-dioxane ont ensuite été ajoutés au milieu réactionnel puis le mélange réactionnel a été laissé agiter pendant 45 minutes. L'ajout du dioxane a pour but de piéger les sels de magnésium $MgCl_2$ formés dans la réaction, un complexe $MgCl_2 \cdot 1,4$ -dioxane précipite alors dans le milieu. Le mélange est ensuite filtré en utilisant une canule filtrante sous atmosphère inerte menant à une solution de diphénylzinc dans le THF.

L'analyse par spectrométrie de masse du mélange réactionnel révèle la formation de diphénylzinc mais aussi la présence du produit d'homocouplage 1,1'-biphényle **54** à l'état de

148 I. Klement, P. Knochel, K. Chau, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1177–1180.

149 A. J. Blacker, J. M. Fielden, *Process for the Preparation of an Organozinc Reagent*, **1998**, WO 98/28306.

traces. Le dosage de la solution obtenue après filtration du milieu réactionnel indique un bon rendement de 88% en diphénylzinc en solution dans le THF.¹⁵⁰

Une seconde approche rapportée en 2013 dans un brevet du groupe de Walter de la société Merck où la même transmétallation $Mg \rightarrow Zn$ est mise en œuvre, a également été testée.¹⁵¹ Selon cette procédure, le diphénylzinc est formé par la mise en présence de deux équivalents de phényle Grignard et d'un équivalent de dichlorure de zinc au reflux du THF durant 2,5 heures puis, le diphénylzinc est purifié par sublimation afin d'obtenir le produit désiré sous forme de solide séparé des sels métalliques formés au cours de la réaction (Schéma 123).

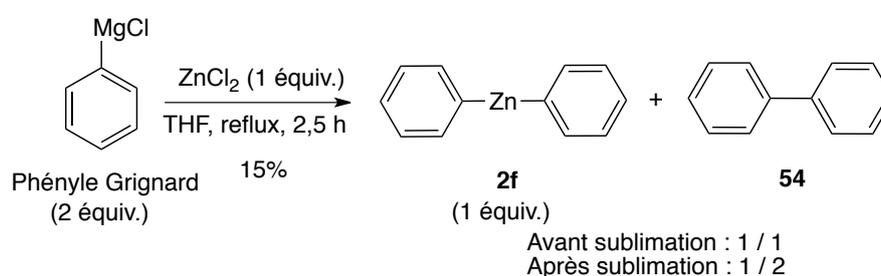


Schéma 123. Synthèse de diphénylzinc par transmétallation Zn/Mg via la procédure de Merck

L'analyse par spectrométrie de masse effectuée à l'issue de cet essai montre la présence de diphénylzinc en mélange 1 : 1 avec le produit d'homocouplage 1,1'-biphényle **54** pour évoluer vers un ratio 1 : 2 après sublimation. Le dosage indique que selon cette méthode, le diphénylzinc est formé avec un faible rendement de 15%.

Afin de diversifier le plus largement possible la nature du groupement aromatique nucléophile, des procédures impliquant une transmétallation $Li \rightarrow Zn$ ont également été testées.

En 2006, l'équipe de Walsh décrit une méthode de synthèse de diarylzincs *in situ* pour la formation d'un agrégat mixte de zinc s'additionnant ensuite sur un aldéhyde.¹³⁵ Ce procédé de transmétallation $Li \rightarrow Zn$ implique la mise en présence d'un équivalent de dichlorure de zinc

150 A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890–0891.

151 N. M. Ignatyev, V. Bilir, K. Koppe, W. Frank, *Preparation of Biaryl or Aryl-Heteroaryl Compounds Using Biarylzinc Derivatives*, **2013**, GB 2497346.

135 J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178.

et de deux équivalents d'organolithien, formé *in situ* au préalable par un échange halogène/métal entre deux équivalents de *n*-butyllithium et deux équivalents d'un dérivé iodé, dans le *tert*-butyl méthyl éther à température ambiante durant cinq heures. Dans cette approche, les sels de chlorure de lithium formés au cours de la réaction sont ensuite piégés par ajout d'une diamine, telle que la TEEDA. Cette procédure a été suivie dans le but d'atteindre le di-*para*-tolylzinc et la purification de ce dernier a été entreprise soit par sublimation, soit par distillation au four à boules, ou encore, par précipitation des sels métalliques puis filtration du zincique en solution (Schéma 124). Le produit issu de la réaction a ensuite été analysé par spectrométrie de masse qui indique la présence largement majoritaire de produit d'homocouplage **55** et ce, quelle que soit la méthode de purification mise en œuvre.

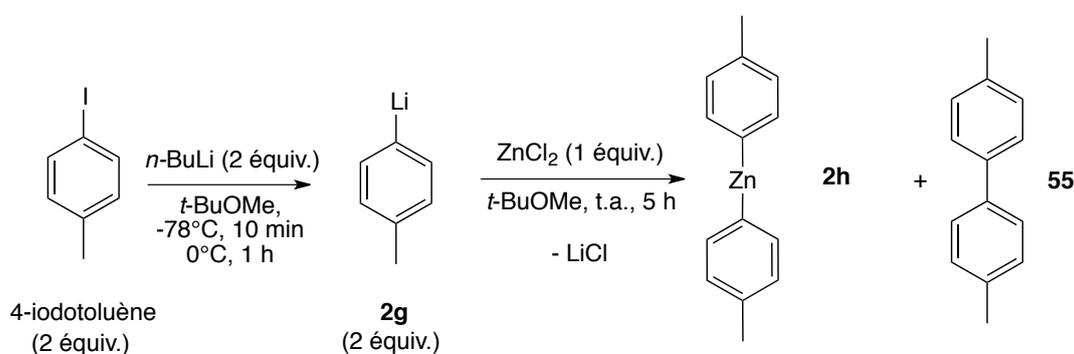


Schéma 124. Synthèse de di-tolylzinc par transmétallation Zn/Li via la procédure de Walsh

En 2011, Koszinowski rapporte une procédure pour la synthèse de diphénylzinc **2f** qui consiste à faire réagir du phényllithium **2i** avec du dichlorure de zinc dans l'éther diéthylique à -50°C durant trois heures.¹⁵² Ce protocole a été repris pour synthétiser du Ph₂Zn ainsi que du *para*-Tol₂Zn (Schéma 125). Pour chaque exemple, les produits formés ont été purifiés par sublimation. Les zinciques **2f** et **2h** ont été obtenus avec les rendements respectifs évalués par dosage de 44 et 8% et les analyses RMN indiquent que les échantillons ont ici encore été contaminés par la présence largement majoritaire des produits d'homocouplage **54** et **55**, respectivement.

152 J. E. Fleckenstein, K. Koszinowski, *Organometallics* **2011**, *30*, 5018–5026.

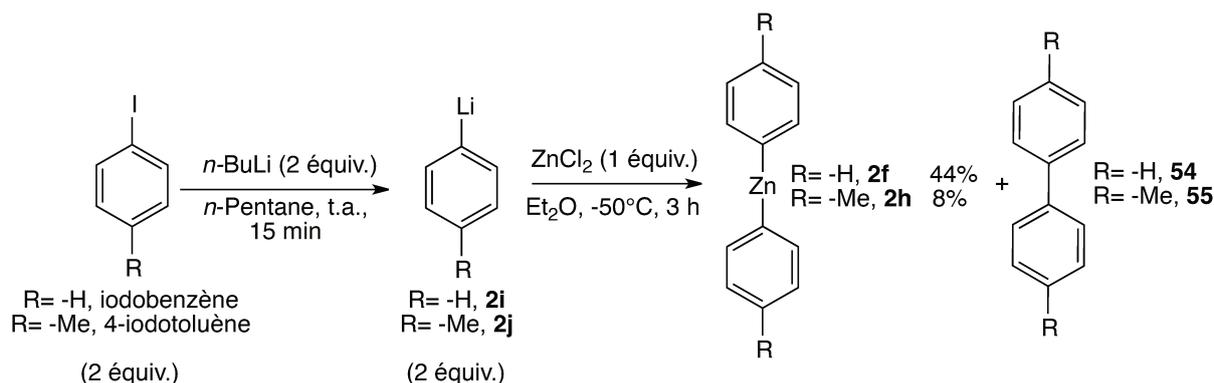


Schéma 125. Synthèse de diphenylzinc **2f** et de *para*-di-tolylzinc **2h** par transmétallation Zn/Li via la procédure de Kosvinowski

Afin de comprendre à quel moment se forme le produit d'homocouplage, le 4,4'-diméthylbiphényl **55**, la réaction menant au *para*-di-tolylzinc **2h** a été suivie en RMN ^1H dans le THF- d_8 anhydre par prélèvement du milieu réactionnel (Figure 18).

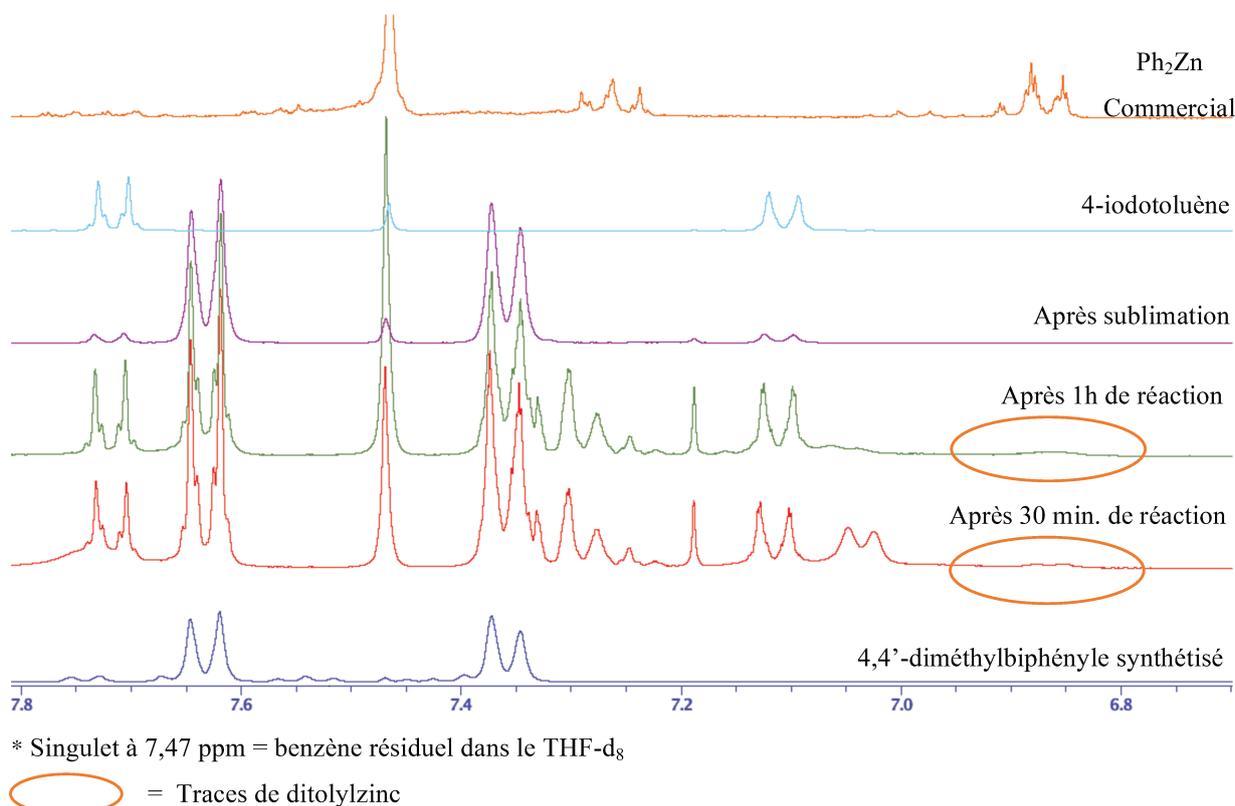


Figure 18. RMN ^1H dans le THF- d_8 des aromatiques du milieu réactionnel après 30 minutes et une heure de réaction puis après sublimation du brut réactionnel

L'alignement des spectres RMN ^1H figurant dans la Figure 18 montre que dès trente minutes de réaction (Figure 18, spectre rouge), le produit d'homocouplage **55** est déjà très

majoritaire en mélange avec le *para*-iodotoluène, aryl-iodé de départ. Nous pouvons observer des traces de *para*-di-tolylzinc **2h**, identifiées par comparaison avec le spectre RMN ^1H du diphénylzinc commercial (Figure 18, spectre orange) et des données rapportées dans les procédures précédemment décrites. Après une heure de réaction (Figure 18, spectre vert), le spectre RMN ^1H ne présente pas d'évolution significative. En revanche, après sublimation du brut réactionnel (Figure 18, spectre magenta), nous pouvons observer uniquement le 4,4'-diméthylbiphényl **55** avec la présence résiduelle de 4-iodotoluène mais aucune trace de *para*-di-tolylzinc **2h**. Cette étude a ainsi révélé que dans ces conditions réactionnelles, le zincique semble évoluer dès sa formation vers le produit d'homocouplage, le 4,4'-diméthylbiphényl **55**. Il est à noter que les mêmes analyses RMN ^1H ont été obtenus par la mise en présence d'un seul équivalent d'organolithien et d'un équivalent de dichlorure de zinc, menant théoriquement au zincique halogéné *para*-TolZnCl, également intermédiaire réactionnel dans la synthèse du *para*-di-tolylzinc **2h**. Cette observation montre ainsi que dès la formation de l'intermédiaire hétéroleptique halogéné, le produit d'homocouplage est formé.

D'après l'étude menée par l'équipe de Kosvinowski,¹⁵² lorsque différents organolithiens et sels de zinc sont mis en présence, l'hypothèse de la formation d'un zincate d'ordre supérieur $[\text{Ar}_2\text{ZnCl}_2\text{Li}_2]$ **2m** pourrait être avancée. La transmétallation n'aurait donc pas lieu mais un zincate tricoordiné $[\text{ArZnCl}_2\text{Li}]$ **2l** puis tétracoordiné $[\text{Ar}_2\text{ZnCl}_2\text{Li}_2]$ **2m** pourraient être formés. Le zincate d'ordre supérieur serait instable à température ambiante et pourrait conduire au produit de dégradation, étant le produit d'homocouplage Ar-Ar **56**, lors de la réaction ou durant la purification par sublimation du brut réactionnel (Schéma 126).

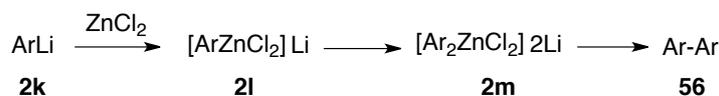


Schéma 126. Hypothèse des espèces formées lors de la mise en présence d'un organolithien et d'un sel de zinc expliquant la formation du produit d'homocouplage

Suite à l'application de ces procédures et à l'identification potentielle des différents produits formés par la transmétallation $\text{Mg} \rightarrow \text{Zn}$ et $\text{Li} \rightarrow \text{Zn}$, il est montré que le produit d'homocouplage est systématiquement observé et est le plus souvent très majoritaire. La synthèse de diarylzincs a alors été entreprise *via* une réaction d'échange halogène/métal entre

152 J. E. Fleckenstein, K. Koszinowski, *Organometallics* **2011**, *30*, 5018–5026.

un aryl-iodé et un dialkylzincique qui présente l'avantage de ne pas engendrer la formation de sels métalliques au cours de la réaction.

➤ *Synthèse de diarylzinciques via une réaction d'échange iode/zinc*

La synthèse de zinciques *via* une réaction d'échange halogène/métal entre un dérivé halogéné et un zincique a été développée notamment par les groupes de Knochel et de Charette. Les procédures décrites par ces deux groupes varient par le mode d'activation de la réaction étant d'une part thermique et d'autre part photochimique. Néanmoins, à notre connaissance, aucune synthèse de diarylzincs exempts de sels métalliques n'a été rapportée à ce jour *via* ces stratégies.

Le groupe de Knochel publie en 1992 une méthode de choix pour la synthèse de dialkylzincs fonctionnalisés en mettant en présence d'un dérivé iodé, un excès de diéthylzinc permettant la formation d'un zincique hétéroleptique intermédiaire de type GF-RZnEt. L'excès de diéthylzinc et l'iodoéthane formé au cours de la réaction sont ensuite distillés dans le but de déplacer l'équilibre vers la formation du zincique homoleptique di-fonctionnalisé souhaité de type (GF-R)₂Zn (Schéma 127).¹⁵³

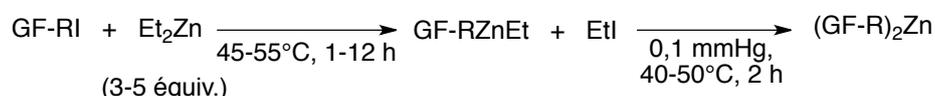


Schéma 127. Synthèse de dialkylzinciques fonctionnalisés par échange iode/zinc via la procédure de Knochel

Cette procédure a été appliquée à la synthèse de diarylzincs par la mise en présence d'un aryl-iodé et d'un excès de diéthylzinc à 50°C durant une nuit. Le diéthylzinc en excès et l'iodoéthane issus de la réaction ont ensuite été distillés durant deux heures (Schéma 128).

153 M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956–1958.

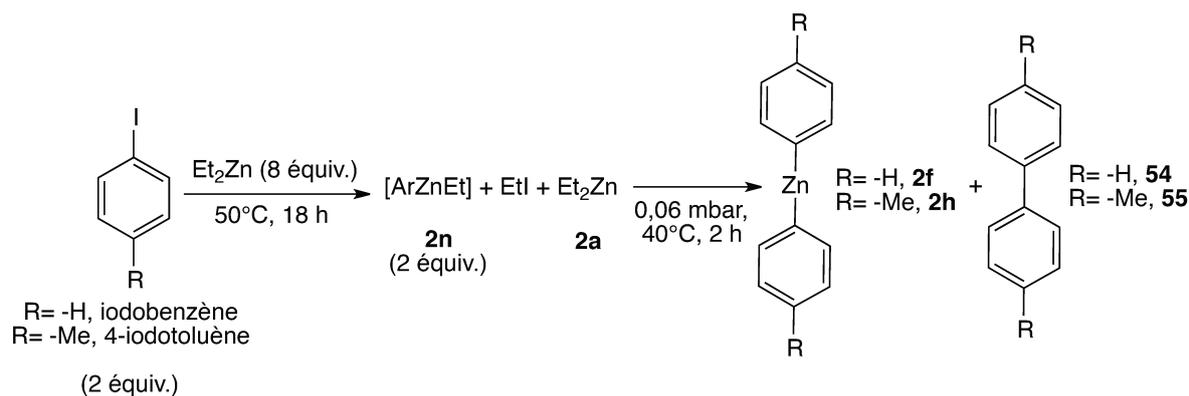


Schéma 128. Synthèse de diphenylzinc **2f** et de di-tolylzinc **2h** par échange iode/zinc via la procédure de Knochel

De la même manière que précédemment, après distillation, le brut réactionnel a été analysé par RMN ¹H dans le THF-d₈ (Figure 19). Dans ces conditions réactionnelles, uniquement le réactif de départ est observé. Des analyses complémentaires en spectrométrie de masse ont également permis de révéler la présence de produits de dégradation non identifiés.

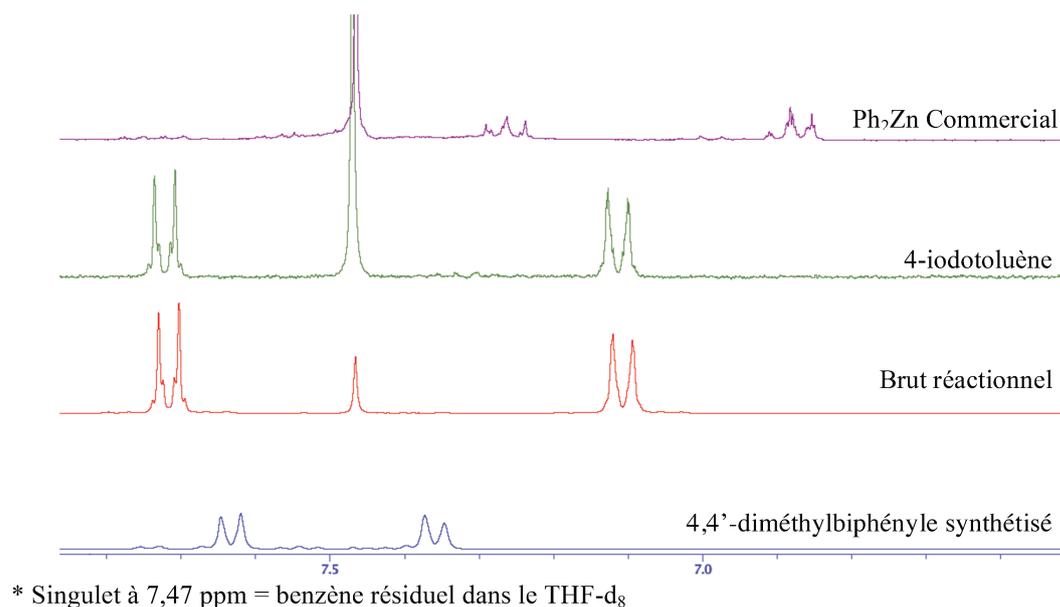


Figure 19. RMN ¹H dans le THF-d₈ des aromatiques du brut réactionnel après distillation du diéthylzinc

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que les dérivés aromatiques iodés ne sont pas suffisamment réactifs pour ce type de procédure et ce, même avec un temps de réaction plus long et une température plus élevée. En effet, jusqu'à 44 heures de réaction à 80°C, le *para*-iodotoluène reste majoritaire avec des traces de di-tolylzinc et de produit

d'homocouplage. Nous nous sommes donc intéressés à l'activation photochimique de l'étape d'échange iode/zinc.

L'équipe de Charette rapporte en 1998 une méthode de synthèse de dialkylzinciques et d'alkylzinciques halogénés fonctionnalisés *via* un échange iode/zinc activé par voie photochimique (Schéma 129).^{154,147c}

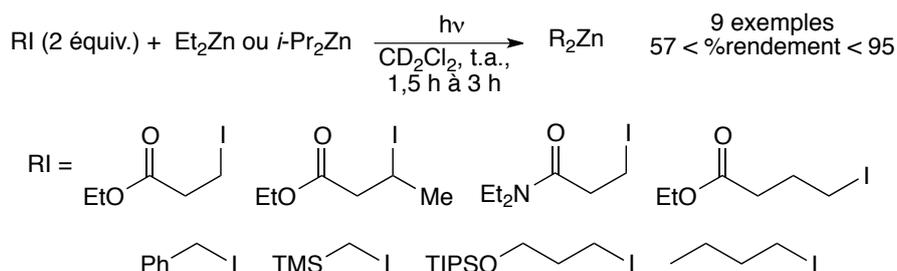


Schéma 129. Méthode de synthèse de dialkylzinciques homoleptiques par activation photochimique développée par le groupe de Charette

Il s'agit de l'extension de la précédente méthode où deux équivalents de dérivé alkyl-iodé sont mis en présence d'un équivalent de dialkylzinc, permettant d'accéder à des diorganozincs homoleptiques, avec des conversions allant jusqu'à 95% en présence d'une large diversité de groupes fonctionnels. L'avantage majeur de la procédure de Charette est que, seulement un équivalent de diéthylzinc est engagé, en comparaison avec la méthode précédente où un excès était employé. Dans ces conditions, la distillation en fin de réaction de l'excès de diéthylzinc, permettant de déplacer l'équilibre vers le diorganozinc hétéroleptique souhaité, n'est plus nécessaire. De plus, dans le cas où la réaction serait incomplète lorsque du diéthylzinc est engagé, les auteurs montrent que l'emploi de di-*iso*-propylzinc permet d'accéder à de meilleurs rendements tout en préservant les fonctions sensibles du dérivé iodé de départ. La différence de réactivité entre ces dialkylzinciques peut être expliquée par le fait que le di-*iso*-propylzinc engendre un radical *i*-Pr• plus stable que le radical Et• qui est de fait plus facilement formé avec une énergie de dissociation plus faible.

Le mécanisme impliqué dans cette réaction proviendrait d'une rupture homolytique de la liaison C-Zn du diéthylzinc avec une source de lumière UV-Vis ($\lambda \geq 280$ nm) comme

154 A. B. Charette, A. Beauchemin, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5114–5115.

147c) A. Beauchemin, "Synthèse photoinduite d'alkylzinciques et application à l'étude de la réaction de Simmons-Smith", Thèse de Doctorat de l'Université de Montréal soutenue en Février **2001**.

initiateur (Schéma 130). La propagation du radical Et^\bullet aurait ensuite lieu sur le dérivé iodé pour former de l'iodoéthane et un nouveau radical R^\bullet . Ce dernier réagirait ensuite sur un équivalent de diéthylzinc pour former le zincique hétéroleptique RZnEt . Après une seconde réaction radicalaire d'un R^\bullet sur le zincique hétéroleptique RZnEt , le nouveau zincique homoleptique R_2Zn serait ainsi obtenu.^{155,147c}

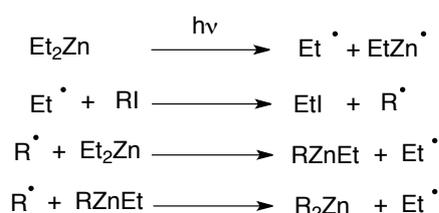


Schéma 130. Mécanisme proposé pour la réaction d'échange iode/zinc par activation photochimique menant aux zinciques homoleptiques R_2Zn

La procédure de Charette a donc été répétée au laboratoire pour atteindre les Ph_2Zn et *para*- Tol_2Zn . Néanmoins, uniquement le *para*-iodotoluène ou l'iodobenzène de départ ont été obtenus en fin de réaction. Dans le but de mettre en place des conditions plus drastiques pour la formation de diarylzinciques, nous nous sommes à nouveau placés dans les conditions décrites par Knochel avec un excès de diéthylzinc en présence d'un équivalent d'aryl-iodé mais cette fois en conditions photochimiques durant deux heures et demi de réaction. L'excès de diéthylzinc a ensuite été distillé durant deux heures afin d'accéder aux zinciques homoleptiques **2f** et **2h** (Schéma 131).

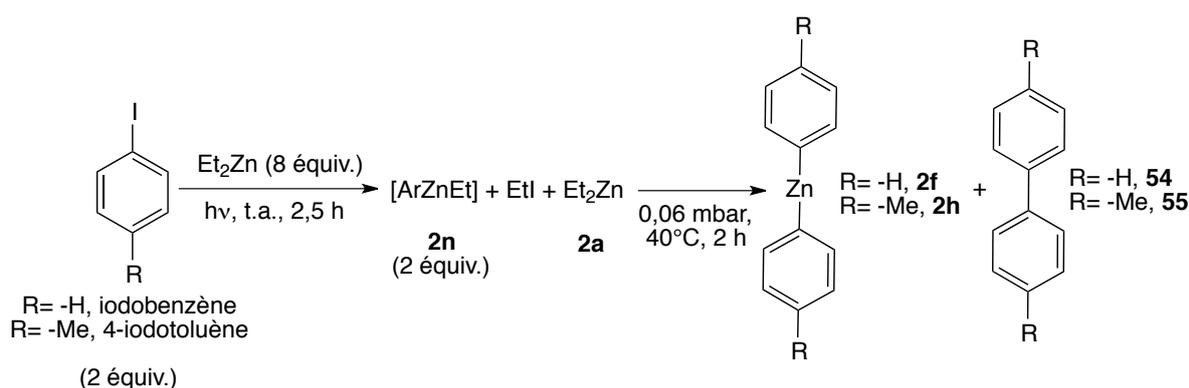


Schéma 131. Synthèse de diphenylzinc **2f** et de *para*-di-tolylzinc **2h** par échange iode/zinc via la combinaison des procédures de Knochel et de Charette

155 P. J. Young, R. K. Gosavi, J. Connor, O. P. Strausz, H. E. Gunning, *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 5280–5283.

147c) A. Beauchemin, "Synthèse photoinduite d'alkylzinciques et application à l'étude de la réaction de Simmons-Smith", Thèse de Doctorat de l'Université de Montréal soutenue en Février **2001**.

Cette nouvelle procédure n'a cependant pas permis d'aboutir aux Ph_2Zn et *para*- ToI_2Zn attendus. Uniquement les aryl-iodés de départ ont été à nouveau obtenus en fin de réaction et ce, même en remplaçant le diéthylzinc par du di-*iso*-propylzinc, comme préconisé par les auteurs dans le cas de dérivés iodés peu réactifs. Le développement de la synthèse de diarylzinciques sans sels métalliques n'a donc pas été étudié davantage faute de réactivité des dérivés iodés aromatiques.

Utilisation des diarylzinciques fraîchement synthétisés dans la procédure d'arylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde

Malgré la difficulté à mettre en place une méthode efficace pour la synthèse de diarylzinciques, les lots de diphenylzinc et de *para*-di-tolylzinc, synthétisés au laboratoire *via* la méthode de Zeneca par transmétallation $\text{Mg} \rightarrow \text{Zn}$ d'une part, et de Koszinowski par transmétallation $\text{Li} \rightarrow \text{Zn}$ d'autre part, ont été testés dans la procédure d'arylation énantiosélective d'aldéhydes dans les conditions précédemment optimisées (Schéma 132). Notons que la présence des produits d'homocouplage **54** et **55** ne devraient pas empêcher la réaction.

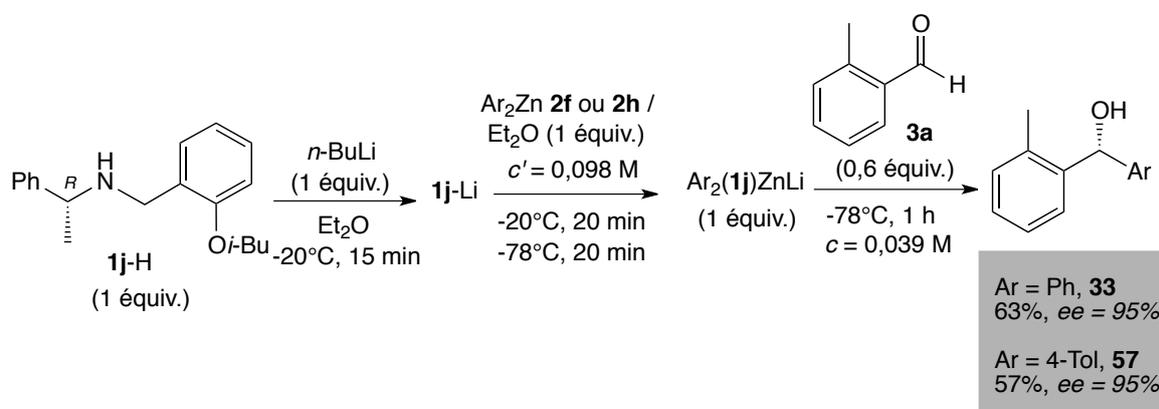


Schéma 132. Synthèse des benzhydrols **33** et **57** via la méthode d'arylation impliquant un zincate de lithium chiral $\text{Ar}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ formé à partir de zinciques synthétisés au laboratoire

Le diphenylzinc ainsi fraîchement préparé a permis de reproduire la réaction d'arylation sur l'*ortho*-tolualdéhyde avec un rendement isolé de 63% et un excès énantiomérique de 95%, soient quasiment les mêmes résultats que ceux obtenus avec le zincique commercial (69% et 95%, respectivement). Le *para*-di-tolylzinc, quant à lui, conduit à l'alcool **57** attendu avec un rendement isolé de 57% accompagné d'un excellent excès énantiomérique de 95%. Soulignons qu'uniquement le zincique obtenu suivant la procédure de Koszinovski permet

d'atteindre ces résultats, contrairement à celui isolé *via* la procédure de Zeneca, avec lequel aucune réaction n'a été observée. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées quant à cette absence de réactivité. L'efficacité moyenne de la précipitation des sels de magnésium, qui empêcheraient la formation du zincate de lithium dans le milieu réactionnel, serait une piste. La formation du complexe ate pourrait également être empêchée par la présence résiduelles de 1,4-dioxane dans la solution de diphenylzinc. Par ailleurs, si aucune réaction n'a été observée sur l'aldéhyde, cela signifie que tout le réactif de Grignard a été consommé lors de l'étape de transmétallation.

III-3. Application de la méthode d'arylation énantiosélective d'aldéhydes développée au laboratoire pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique

Comme cité en introduction de ce chapitre, le motif diarylméthanol est présent dans de nombreux produits bioactifs. Le procédé d'arylation énantiosélective d'aldéhydes impliquant un amido aryl triorganozincate de lithium chiral étant désormais maîtrisé, celui-ci a été appliqué dans la synthèse de petites molécules d'intérêt biologique, à savoir la (*R*)-Néobénodine, la (*R*)-Orphénadrine, la (*R*)-Hydroxizine et la (*R*)-Cétirizine.

III-3a. Synthèse de la (*R*)-Orphénadrine et de la (*R*)-Néobénodine

La (*R*)-Orphénadrine et la (*R*)-Néobénodine sont de petites molécules qui présentent des propriétés antihistaminiques et anticholinergiques. Elles comportent un motif benzhydrol dont l'alcool est substitué par un bras *N,N*-diméthyléthylamine (Figure 20).

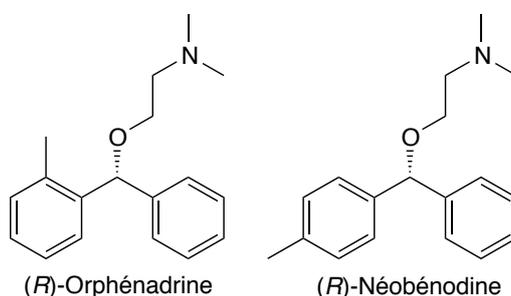


Figure 20. Structures de la (*R*)-Orphénadrine et de la (*R*)-Néobénodine

III-3a₁. Synthèses décrites dans la bibliographie

Différentes méthodes d'accès aux diarylméthanols ont été appliquées pour la synthèse de ces molécules.^{108c,114a,122b,156} Récemment, Ogoshi et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de ces structures à partir d'une méthode de synthèse énantio- et diastéréo- sélective de benzoxasiloles (Schéma 133).^{122c} Ces derniers sont accessibles à partir de silane aromatique soumis à une catalyse au nickel en présence d'un ligand chiral de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC) et de *tert*-butoxyde de sodium en quantités catalytiques (entre 2 à 10 mol%). La réaction procède *via* le transfert intramoléculaire d'un substituant R¹ du silane sur l'aldéhyde voisin avec d'excellents rendements, excès énantiomériques et rapports diastéréoisomériques.

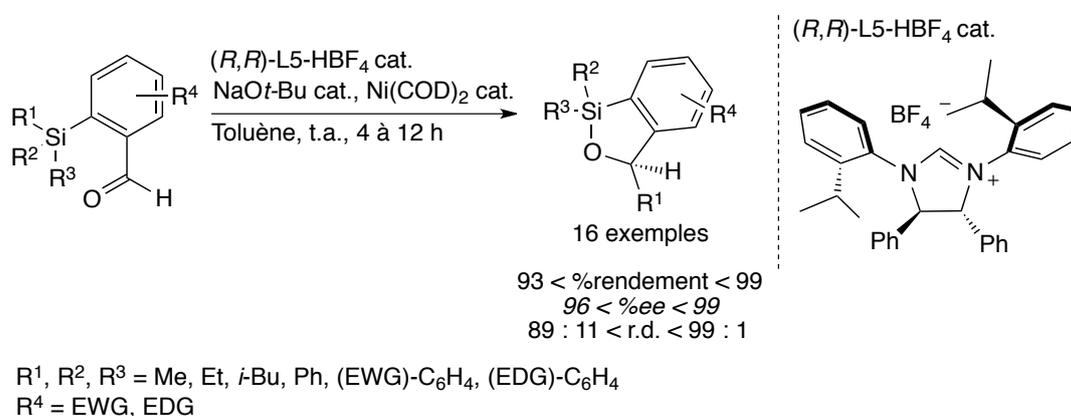


Schéma 133. Synthèse énantio- et diastéréo- sélective de benzoxasiloles

L'accès à la (*R*)-Orphénadrine et la (*S*)-Néobénodine a ensuite été entrepris à partir de l'intermédiaire benzoxasilole (Schéma 134).

108c) Y.-Z. Sui, X.-C. Zhang, J.-W. Wu, S. Li, J.-N. Zhou, M. Li, W. Fang, A. S. C. Chan, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7486–7492.

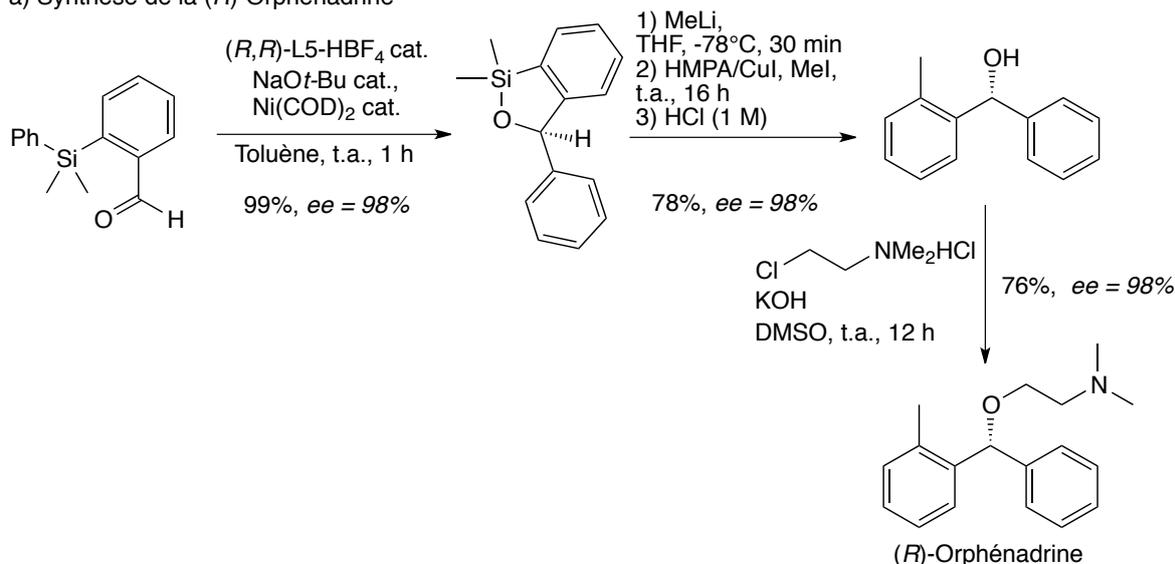
114a) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Ikehira, T. Yokozawa, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659–662.

122b) K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590.

156 D. Sälinger, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6688–6703.

122c) R. Kumar, Y. Hoshimoto, H. Yabuki, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11838–11845.

a) Synthèse de la (*R*)-Orphénadrine



b) Synthèse de la (*S*)-Néobénodine en un pot

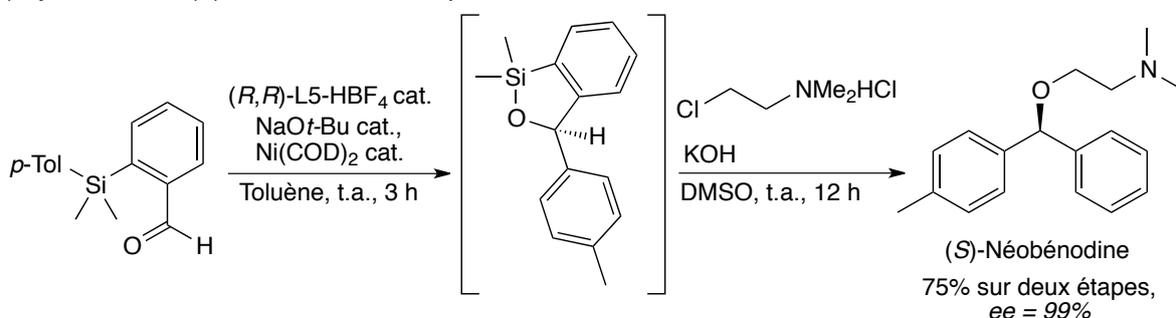


Schéma 134. Synthèse de la (*R*)-Orphénadrine et (*S*)-Néobénodine par Ogoshi

La (*R*)-Orphénadrine est synthétisée en trois étapes à partir d'un aldéhyde aromatique substitué en *ortho* par un silane (Schéma 134a). La première étape consiste en l'application de la méthode de synthèse de benzoxasiloles des auteurs menant à l'intermédiaire attendu avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 98%. Le benzoxasilole subit ensuite une réaction « de relai d'anion » où le méthyllithium réalise une addition nucléophile sur le silane pour former un silicate intermédiaire suivi d'un réarrangement de Brook avec le transfert de l'anion sur l'aromatique en *ortho* du silyloxyde en position benzylique.¹⁵⁷ Ce dernier est piégé par l'iodure de méthyle pour obtenir, après hydrolyse, le benzhydrol correspondant avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique conservé de 98% (Schéma 135). Le bras *N,N*-diméthyléthylamine est ensuite introduit par addition nucléophile de l'alcool du benzhydrol sur l'hydrochlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine en présence d'hydroxyde de potassium dans le DMSO à température ambiante durant 12 heures de

réaction. La (*R*)-Orphédrine est ainsi obtenue avec un rendement global de 59% et un excès énantiomérique conservé de 98% à partir du silane.

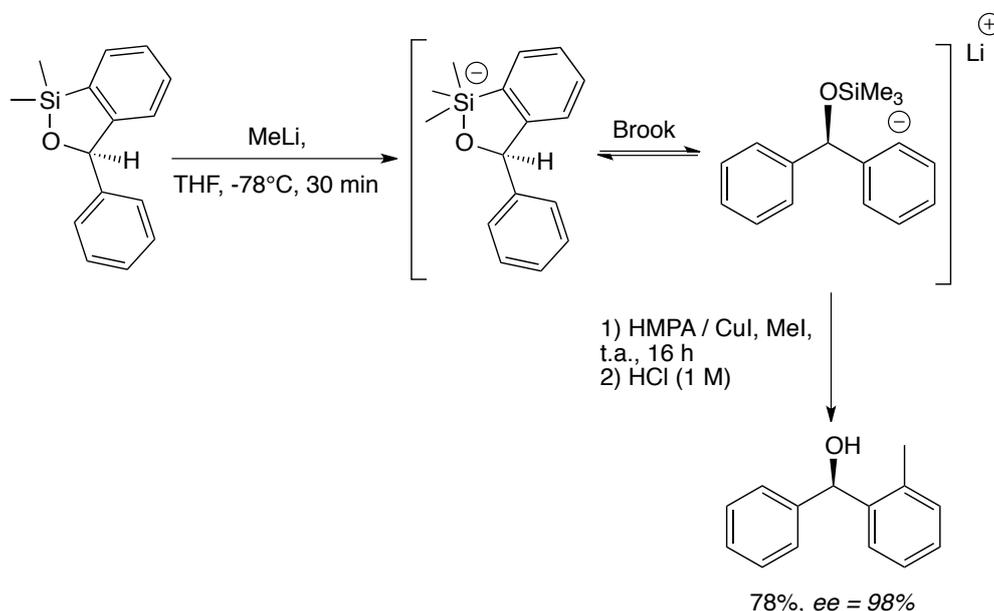


Schéma 135. Transformation du benzoxasilole en benzhydrol via une réaction de « relai d'anion »

La (*S*)-Néobénodine est quant à elle, obtenue en un pot directement à partir du silane adéquat *via* la formation du benzoxasilole qui est aussitôt mis en présence d'hydrochlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthylethylamine et d'hydroxyde de potassium (Schéma 134b). Cette cible est ainsi isolée en un pot à partir du benzaldéhyde substitué en position *ortho* par un silane avec un rendement de 75% et un excellent excès énantiomérique de 99%.

Les synthèses rapportées par Ogoshi permettent donc l'accès aux deux composés visés avec, pour la (*R*)-Orphédrine, un rendement de 59% sur trois étapes et un excès énantiomérique de 98% et pour la (*S*)-Néobénodine, un rendement de 75% sur deux étapes combinées avec un excès énantiomérique de 99%. Il s'agit, à ce jour, de la stratégie de synthèse de ces composés d'intérêt offrant la meilleure énantiosélectivité. Néanmoins, les inconvénients majeurs de cette stratégie sont la synthèse du silane de départ et du NHC introduit comme ligand chiral. En effet, les silanes de départ sont synthétisés sur deux étapes en un pot, suivies d'une hydrolyse acide, avec des rendements compris entre 23% et 96% à partir de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde substitué ou non (protégé sous forme d'un diéthyl acétal) et de dichlorosilane portant différents substituants. Le NHC, quant à lui, est synthétisé *via* la procédure de Grubbs avec un rendement de 51% sur deux étapes en partant de la (1*R*,2*R*)-

diphényléthylènediamine et du 1-bromo-2-*iso*-propylbenzène.¹⁵⁸ De plus, il est à noter que l'énantiomère actif de la Néobénodine est le (*R*) et non le (*S*), comme synthétisé ici par l'équipe d'Ogoshi.

Considérant notre méthode de synthèse asymétrique de diarylméthanols impliquant un amido zincate de lithium chiral, nous souhaitons apporter une nouvelle voie de synthèse de ces composés qui soit moins coûteuse, en considérant le partenaire chiral, et applicable directement sur des composés commerciaux avec un nombre d'étapes de synthèse limité.

III-3a₂. Synthèse de la (*R*)-Orphénadrine *via* la méthode d'arylation asymétrique développée au laboratoire

La synthèse de la (*R*)-Orphénadrine a été entreprise *via* la méthode d'arylation du laboratoire. La première étape consiste en l'application de la procédure d'arylation 1,2 énantiosélective sur l'*ortho*-tolualdéhyde **3a**. Le benzhydrol **33** correspondant a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 75% et un excès énantiomérique de 93%. Le bras *N,N*-diméthyléthylamine a ensuite été introduit sur le benzhydrol, de la même manière que le groupe d'Ogoshi, en présence d'hydrochlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine et d'hydroxyde de potassium dans le DMSO à température ambiante, avec un bon rendement de 72% tout en conservant l'information chirale du benzhydrol de départ (Schéma 136). La (*R*)-Orphénadrine a ainsi été isolée en seulement deux étapes de synthèse avec un rendement global de 54% et un excès énantiomérique de 95%, à partir de l'*ortho*-tolualdéhyde **3a** commercial.

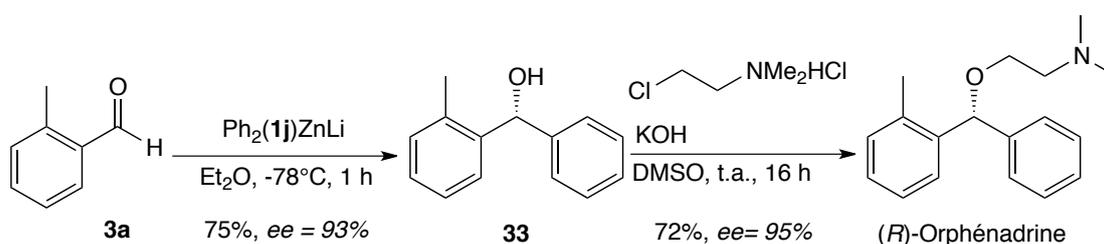


Schéma 136. Synthèse énantiosélective de la (*R*)-Orphénadrine

III-3a3. Synthèse de la (*R*)-Néobénodine *via* la méthode d'arylation asymétrique développée au laboratoire

La (*R*)-Néobénodine, énantiomère actif de la Néobénodine, a été synthétisée suivant la même séquence que précédemment. Cependant, l'étape d'arylation 1,2 énantiosélective du *para*-tolualdéhyde **3c** *via* notre approche n'a pas permis d'obtenir le benzhydrol **40** correspondant avec un bon rendement, qui n'excède pas 11% en produit isolé et ce, même après 12 heures de réaction malgré l'excellent excès énantiomérique de 92%. Le *para*-chlorobenzaldéhyde **3v** a alors été engagé pour conduire l'étape d'arylation. Le benzhydrol **41** correspondant a été isolé avec un rendement modeste de 50% et un excès énantiomérique de 93% sur grosse échelle (2,2 mmol). La transformation de l'alcool en éther a ensuite été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment à 25°C durant 16 heures de réaction. Le composé **58** a ainsi été obtenu avec un excellent rendement de 91% et un excès énantiomérique de 91%. Le chlore, substituant un des deux aromatiques en position *para*, a ensuite été remplacé par un méthyle *via* une réaction d'échange chlore/lithium en présence de *n*-butyllithium pour former l'organolithien aromatique *in situ*. Ce dernier a ensuite été méthylé par ajout d'iodométhane donnant accès à la (*R*)-Néobénodine avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 90% pour cette dernière étape (Schéma 137).

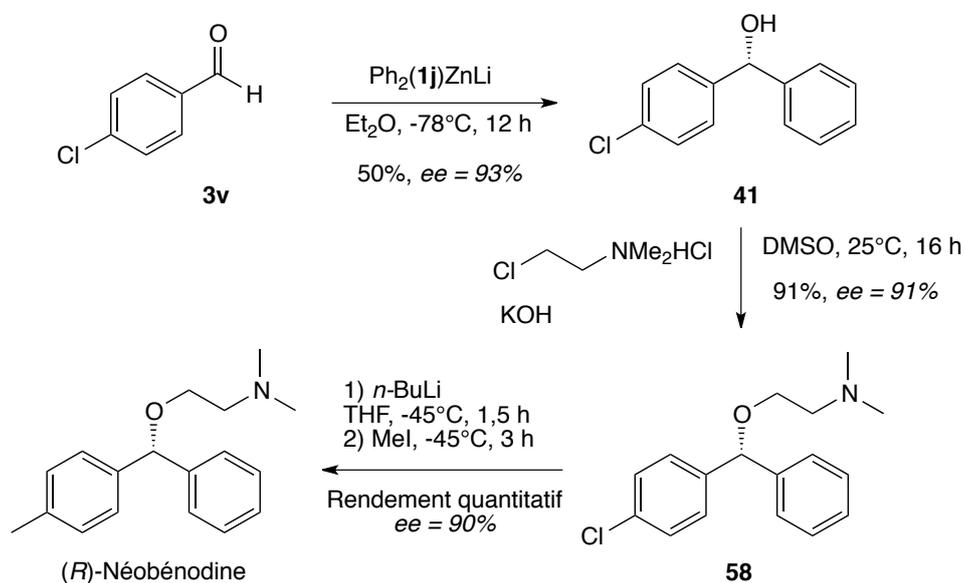


Schéma 137. Synthèse énantiosélective de la (*R*)-Néobénodine

La (*R*)-Néobénodine a ainsi été synthétisée avec un rendement global de 46% et un excès énantiomérique de 90% à en trois étapes à partir du *para*-chlorobenzaldéhyde **3v**.

III-3b. Synthèse de la (*R*)-Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de la (*R*)-Cétirizine

L'Hydroxyzine et la Cétirizine sont des antihistaminiques administrés dans le cas d'allergies. Il s'agit de petites molécules composées d'une partie benzhydrylpipérazine substituée par un bras éthoxyéthanol ou acide éthoxyméthanoïque, respectivement (Figure 21). L'Hydroxyzine, commercialisée sous le nom de spécialité Atarax®, est également employée dans les troubles mineurs de l'anxiété comme anxiolytique et peut aussi être utilisée en prémédication dans l'anesthésie générale. La Cétirizine, quant à elle, commercialisée sous le nom de spécialité Zyrtec®, est un métabolite de l'Hydroxyzine lui permettant d'avoir des propriétés sédatives moindres et est utilisée comme antihistaminique de deuxième génération. Il est à noter qu'un seul de ses deux énantiomères comporte un intérêt thérapeutique. La (*R*)-Cétirizine est alors nommée Lévocétirizine indiquant que seul l'énantiomère actif (*R*) est présent. Ce dernier est commercialisé sous le nom de spécialité Xyzal® comme antihistaminique de troisième génération mais présente la même activité que le mélange des deux énantiomères initial.

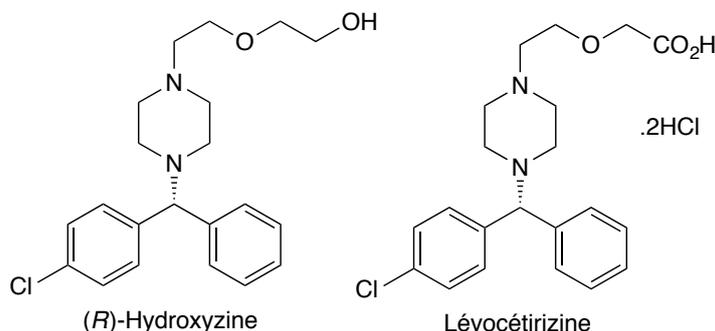


Figure 21. Structure de l'Hydroxyzine et l'hydrochlorure de Lévocétirizine

III-3b₁. Stratégies de synthèse envisagées et décrites dans la bibliographie

La synthèse de la (*R*)-Hydroxyzine et de la Lévocétirizine peuvent suivre deux voies de synthèse distinctes suivant la stratégie choisie pour construire la partie benzhydrylpipérazine **59** (Schéma 138). Celle-ci peut être synthétisée *via* l'arylation énantiosélective d'une imine **61**, menant au motif benzhydrylamine **60**, ou bien *via* les méthodes précédemment exposées permettant l'accès au motif benzhydrol **41** par réduction de la cétone **62** ou par addition nucléophile sur l'aldéhyde **3v**. Dans la bibliographie, ces deux voies d'accès aux composés d'intérêt ont été exploités en versions racémique et énantiosélective.

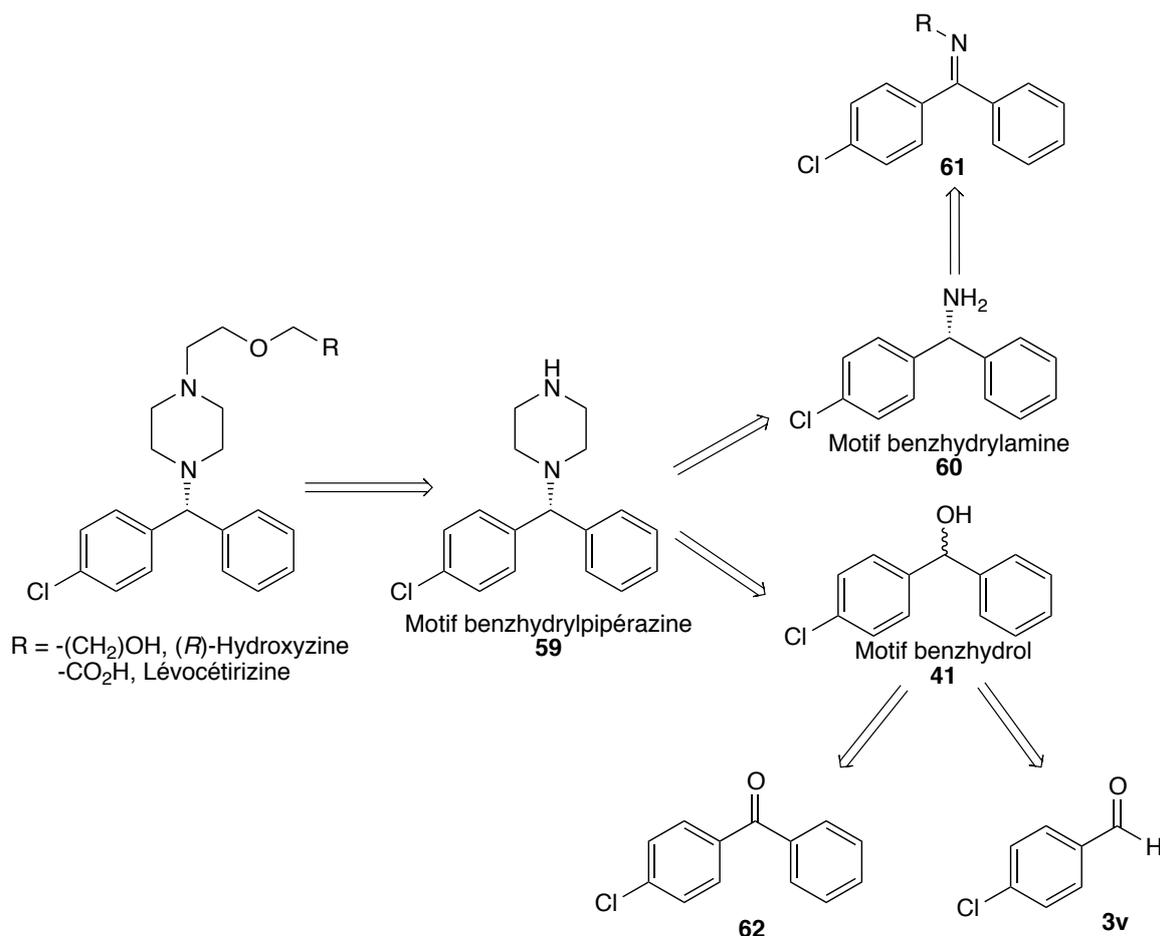


Schéma 138. Etude rétrosynthétique de la (*R*)-Hydroxyzine et de la Lévocabétirizine

➤ Synthèses énantiosélectives de la Cétirizine via le motif benzhydrylamine

En 1995, l'équipe de Cossement décrit la synthèse de la Lévocabétirizine grâce à la formation de diastéréoisomères sur la *para*-chlorobenzhydrylamine en présence d'hydroxyde de sodium et d'acide tartrique énantio pur menant aux diastéréoisomères correspondants facilement séparables. Une fois les diastéréoisomères séparés, l'amide est saponifié pour obtenir l'amine énantio pure désirée (Schéma 139).¹⁵⁹

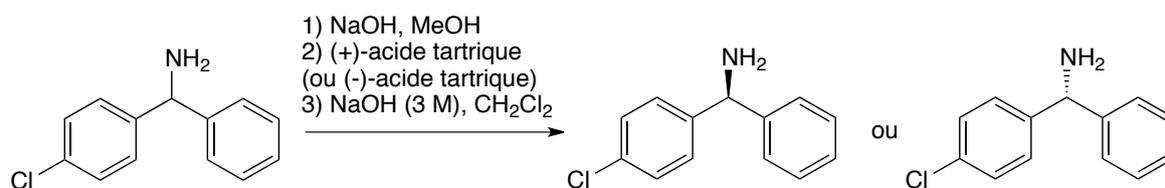


Schéma 139. Séparation des énantiomères de la *para*-chlorobenzhydrylamine rapportée par Cossement

159 C. J. Opalka, T. E. D'Ambra, J. J. Faccione, G. Bodson, E. Cossement, *Synthesis* **1995**, 766–768.

Une fois l'amine énantio pure obtenue, le motif benzhydrylpipérazine tosylé est synthétisé en présence de bis(2-chloroéthyl)amine tosylée et de di-*iso*-propylamine avec un bon rendement de 77%. La pipérazine est ensuite déprotégée en milieu acide avec un rendement de 59% pour être ensuite alkylée avec une chaîne carbonée comportant un amide primaire terminal. Enfin, l'amide est hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique dans l'eau menant à l'acide carboxylique. La Lévocétirizine est ainsi obtenue sous forme di-chlorhydrate avec un rendement global de 32% sur quatre étapes de synthèse et un excès énantiomérique de 98% à partir de la (*R*)- ou (*S*)-*para*-chlorobenzhydrylamine énantio pure (Schéma 140).

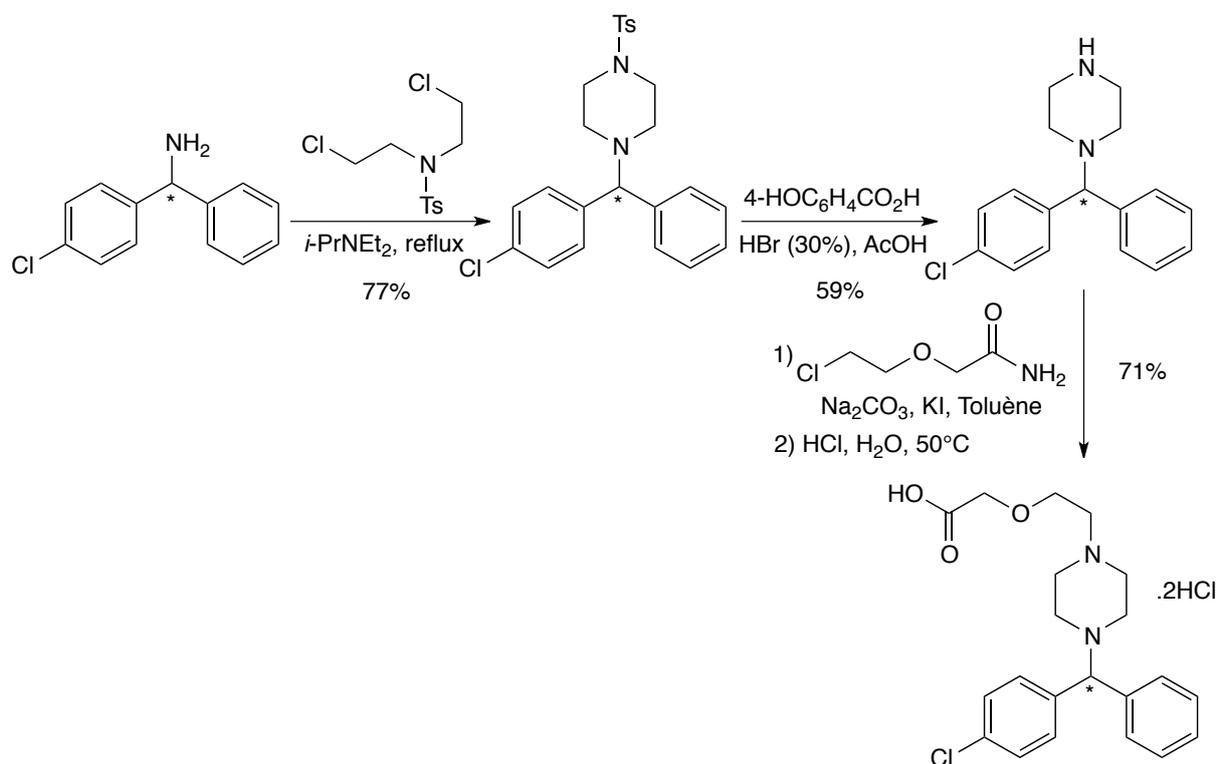


Schéma 140. Suite des synthèses de la Lévocétirizine et de la (*S*)-Cétirizine décrites par Cossement

Toujours dans la même optique, au début des années 2000 Senanayake développe une méthode de synthèse diastéréosélective d'addition de phényle Grignard sur une *N*-sulfinylimine chirale. Cette dernière est synthétisée au préalable par condensation d'un sulfinamide chiral de stéréochimie (*R*) de type David-Ellman sur le *para*-chlorobenzaldéhyde en présence d'*iso*-propoxyde de titane. Après déprotection en milieu acide de l'amine formée, la (*S*)-benzhydrylamine attendue est obtenue avec un bon rendement de 80% et un excellent

excès énantiomérique atteignant 94% lorsque le tri-*iso*-propylphénylsulfonamide (TIPPSA) est condensé sur l'aldéhyde comme inducteur de chiralité (Schéma 141).^{160a-b}

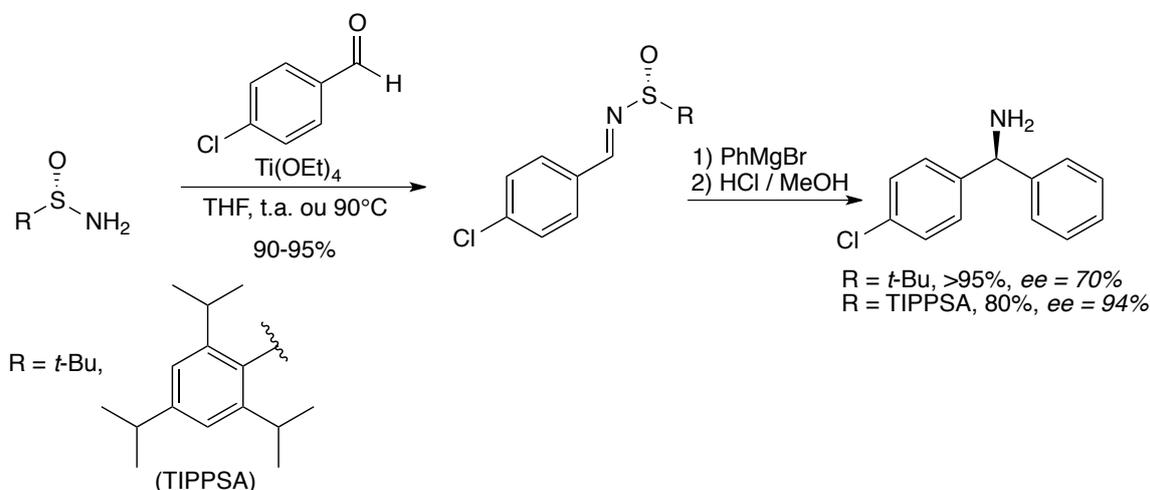


Schéma 141. Séparation des énantiomères de la *para*-chlorobenzhydramine décrite par Senanayake

Une fois l'amine primaire chirale en main, les auteurs ont suivi la même voie de synthèse que celle rapportée par Cossement, décrite précédemment. La (*S*)-Cétirizine est obtenue en sept étapes de synthèse à partir du *para*-chlorobenzaldéhyde avec un rendement global de 26% et un excès énantiomérique de 94%.

Les stratégies de synthèse rapportées ici *via* le motif benzhydramine, permettent ainsi l'accès aux (*R*)- et (*S*)- Cétirizines avec de bons rendements et excès énantiomériques. Néanmoins, celles-ci n'incluent pas d'étapes énantiosélectives qui limiteraient le nombre d'étapes de synthèse.

➤ Synthèses de la Cétirizine via le motif benzhydrol

La première synthèse énantiosélective de la (*S*)-Cétirizine a été rapportée en 1996 par Corey et Helal dans laquelle l'étape clé est la réduction asymétrique de la *para*-chlorobenzophénone (Schéma 142).¹⁶¹

160a) D. A. Pflum, D. Krishnamurthy, Z. Han, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 923–926. b) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, D. A. Pflum, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4195–4197.

161 E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4837–4840.

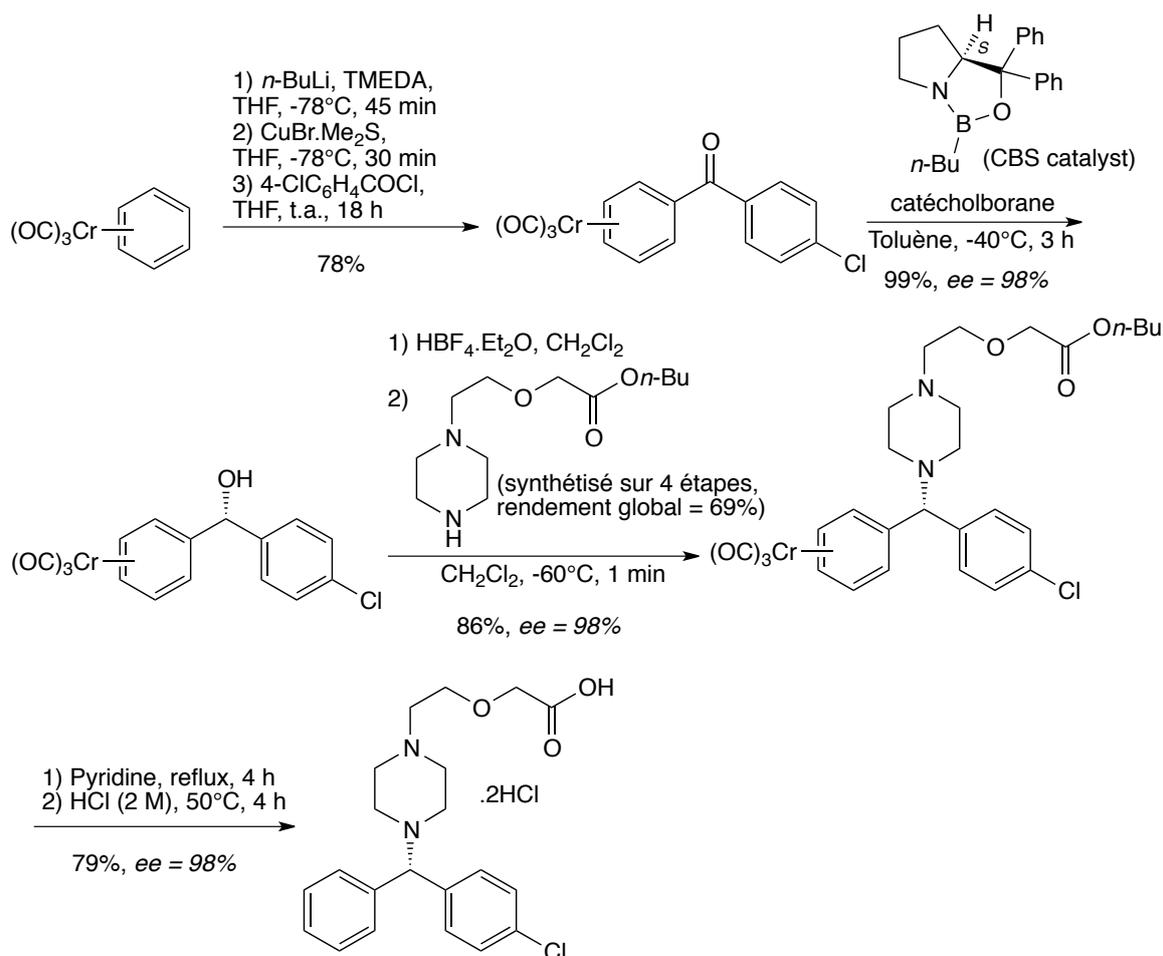


Schéma 142. Première synthèse énantiosélective de la (*S*)-Cétirizine décrite par Corey et Helal

Pour ce faire, la cétone π -complexée par du chrome a été obtenue par l'addition de (benzène)chromium de tricarbonylé $[(\eta^6\text{-benzène})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ (après lithiation du benzène puis formation du cuprate de lithium) sur le chlorure de *para*-chlorobenzoyl avec un bon rendement de 78%. La cétone résultante est ensuite réduite par le catécholborane catalysé par l'oxazaborolidine chirale de Corey (CBS catalyst) menant au benzhydrol attendu avec d'excellents rendement et excès énantiomérique (99% et 98%, respectivement). Il est à noter qu'une telle énantiodiscrimination lors de la réduction est rendue possible grâce au complexe de chrome qui induit une forte asymétrie électronique et stérique au sein de la cétone. L'alcool secondaire est ensuite substitué par la pipérazine (synthétisée au préalable sur quatre étapes de synthèse avec un rendement global de 69%) *via* un mécanisme de substitution nucléophile du premier ordre ($\text{S}_{\text{N}}1$) avec un rendement de 86% et une totale rétention de la configuration absolue. Cette conservation spectaculaire de stéréochimie est permise grâce à la stabilisation de l'ion carbénium en position benzylique par le complexe de chrome empêchant

toute épimérisation avant l'attaque de la pipérazine.^{162a-b} Le chrome est ensuite décomplexé de l'aromatique par ajout de pyridine et l'ester est hydrolysé en milieu acide menant à l'acide carboxylique souhaité avec un rendement de 79% sur les deux étapes.

La synthèse convergente décrite par Corey permet ainsi d'obtenir la (*S*)-Cétirizine sous forme di-chlorhydrate en cinq étapes de synthèse avec un rendement global de 53% et un excès énantiomérique conservé de 98%. Toutefois, bien que cette stratégie soit élégante, l'utilisation du chrome peut être problématique sur grosse échelle dans des procédés industriels au vu de sa toxicité. De plus, comme énoncé ci-avant, l'énantiomère actif de la Cétirizine est la Lévocétirizine ((*R*)-Cétirizine).

Plus récemment, en s'intéressant à la synthèse de nouveaux antihistaminiques, le groupe de Narsimha a rapporté la synthèse racémique du benzhydrylpipérazine **59**, pouvant servir d'intermédiaire commun à la Cétirizine et Hydroxyzine, synthétisé avec un rendement global de 77% sur trois étapes (Schéma 143).¹⁶³

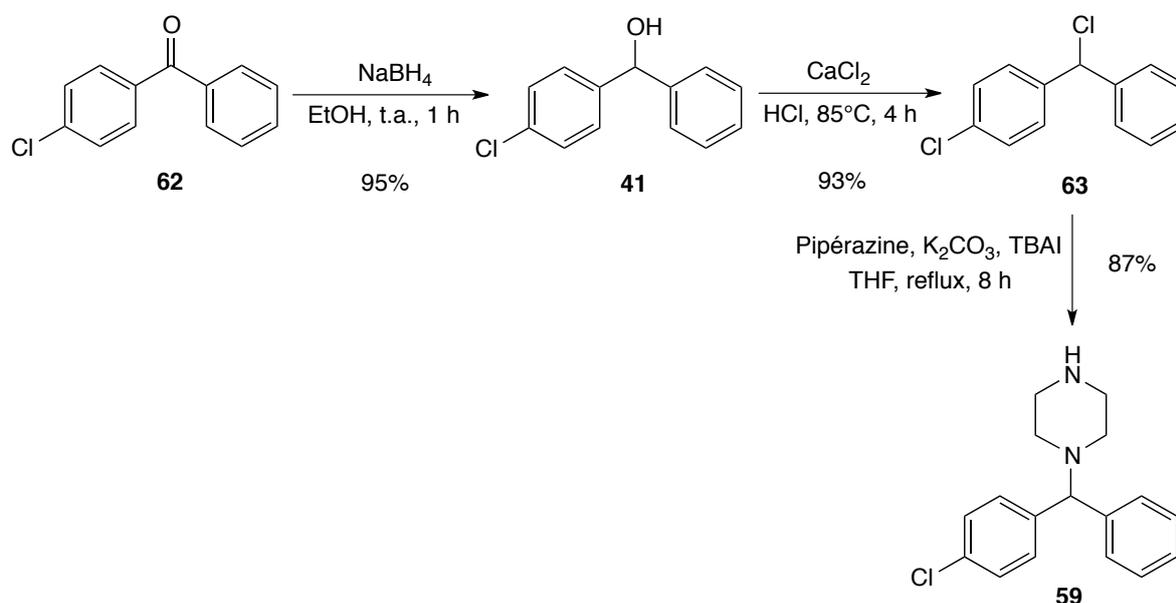


Schéma 143. Synthèse d'un potentiel intermédiaire benzhydrylpipérazine **59** commun aux deux composés d'intérêt

162a) S. Top, G. Jaouen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 78–82. b) M. Uemura, T. Minami, K. Isobe, T. Kobayashi, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 967–970.

163 A. Venkat Narsaiah, P. Narsimha, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 538–541.

La synthèse s'effectue comme suit : après réduction de la *para*-chlorobenzophénone **62** par du borohydrure de sodium, l'alcool du benzhydrol **41** formé subit une chloration en présence de dichlorure de calcium en milieu acide. Le benzhydryl **63** est obtenu avec un rendement de 93% pour subir ensuite l'addition nucléophile de la pipérazine sur la position benzylique. La benzhydrylpipérazine **59** est alors obtenue avec un rendement de 87% à partir du benzhydryl **63**.

À partir de cet intermédiaire commun, les synthèses de l'Hydroxyzine et de la Cétirizine ont notamment été rapportées respectivement dans un brevet de 2010¹⁶⁴ (Schéma 144, droite) et de 2008¹⁶⁵ (Schéma 144, gauche).

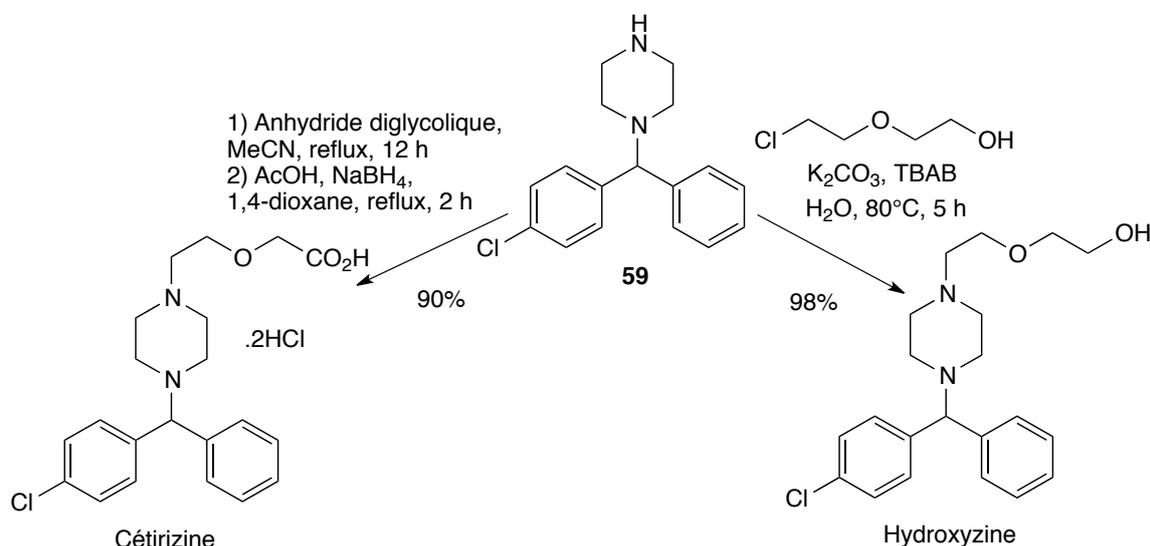


Schéma 144. Synthèse racémique de l'Hydroxyzine et de la Cétirizine

L'Hydroxyzine est synthétisée *via* l'addition nucléophile du dérivé benzhydrylpipérazine **59** sur le 2-chloroéthoxyéthanol avec un excellent rendement de 98%. La Cétirizine, quant à elle, est également synthétisée à partir du dérivé benzhydrylpipérazine **59** *via* une addition nucléophile de l'amine de la pipérazine sur l'anhydride diglycolique, induisant son ouverture et la formation d'une fonction amide. Cette dernière est ensuite réduite par la mise en présence de borohydrure de sodium et d'acide acétique permettant la génération *in situ* de

164 L. Bansi, L. Sanjoy, P. B. Chintamani, S. K. Rahul, K. M. Dilawara, Y. H. Ashish, *Novel Water Based Process For The Preparation of Substituted Diphenylmethyl Piperazines*, **2011**, US 2011/0172425.

165 T. Jaroslav, Z. Rok, P. Anica, K. Ivanka, P. Darja, *Process For The Preparation of Levocetirizine and Intermediates Thereof*, **2008**, WO2008/110586.

borane réduisant sélectivement l'amide. Cette séquence permet d'obtenir la Cétirizine avec un bon rendement de 90% sur deux étapes.

Bien qu'il n'existe pas, à notre connaissance, de synthèses asymétriques exploitant le motif benzhydrol pour la synthèse énantiosélective de ces composés d'intérêt, l'association de ces différentes stratégies de synthèses racémiques permet d'envisager un nombre restreint d'étapes pour leur synthèse en version asymétrique. Par ailleurs, l'avantage majeur de la synthèse de la Cétirizine et de l'Hydroxyzine *via* le motif benzhydrol, réside dans le fait que les produits de départ sont commerciaux et peu coûteux.

III-3b₂. Synthèse de la (*R*)-Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de la (*R*)-Cetirizine *via* la méthode d'arylation asymétrique du laboratoire

Dans le but d'appliquer notre méthode d'arylation énantiosélective d'aldéhydes *via* l'amido aryl zincate de lithium chiral Ph₂(**1j**)ZnLi, nous avons choisi de synthétiser ces deux molécules d'intérêt biologique en partant du *para*-chlorobenzaldéhyde **3v** de la même manière que décrit précédemment.

Dans un premier temps, le motif benzhydrylpipérazine **59** a été synthétisé à partir du benzhydrol **41** (Schéma 145).

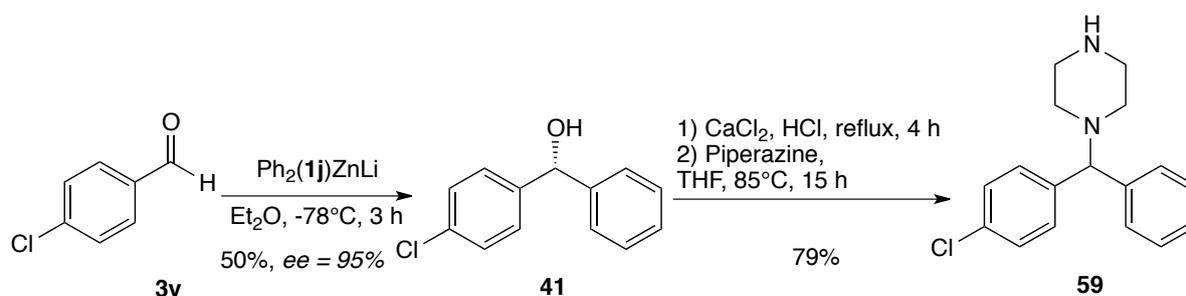


Schéma 145. Synthèse de l'intermédiaire **59** commun aux deux composés d'intérêt

Le (*R*)-(*para*-chlorophényl)(phényl)méthanol **41** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 93% et un rendement isolé de 50% *via* l'application de notre méthode d'arylation énantiosélective sur le *para*-chlorobenzaldéhyde **3v**. L'alcool de ce dernier subit ensuite une chloration en présence de dichlorure de calcium en milieu acide. L'intermédiaire **63** formé a ensuite été immédiatement mis en présence de pipérazine dans le THF à 85°C durant une nuit, pour aboutir au benzhydrylpipérazine **59** souhaité avec un bon rendement de

79% sur les deux étapes de synthèse. Cependant, cet intermédiaire n'a pu être obtenu avec la conservation de l'information chirale. Ce résultat s'explique par la chloration de l'alcool lors de la seconde étape qui procède *via* un mécanisme de type S_N1 . En effet, le benzhydrol présente un carbocation stabilisé en position benzylique qui, d'après le postulat de Hammond, est rapidement formé et d'autant plus en milieu acide. Une fois le chlore introduit en position benzylique, celui-ci étant fortement nucléofuge, une liaison C-Cl ionique plutôt que covalente, sera rapidement formée.^{166a-b} Ainsi, d'après le mécanisme de chloration de l'alcool du benzhydrol **41** et de sa réactivité intrinsèque une fois **63** formé, l'information chirale du centre stéréogène ne peut être conservée en suivant cette stratégie de synthèse sans la stabilisation de l'ion carbénium, comme vu précédemment dans la stratégie de Corey.¹⁶¹ Il est à noter que la formation d'autres bons groupes partants sur l'alcool du benzhydrol, tels qu'un mésylate ou encore triflate, ont conduit au même résultat.

Nous avons donc choisi d'accéder au motif benzhydrylpipérazine protégé **65** en effectuant une réaction de Mitsunobu sur le benzhydrol **41** dans le but de contrôler la conformation du centre stéréogène et d'introduire la pipérazine *in situ* en une seule étape. Pour ce faire, la pipérazine a été protégée au préalable avec un bras éther silylé en une étape avec un rendement quantitatif. Le (*para*-chlorophényl)(phényl)méthanol **41**, racémique dans un premier temps pour valider la faisabilité de la réaction, a été engagé en présence de la pipérazine protégée **64**, de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de di-*iso*-propyle (DIAD) dans le THF à température ambiante durant une nuit de réaction (Schéma 146).

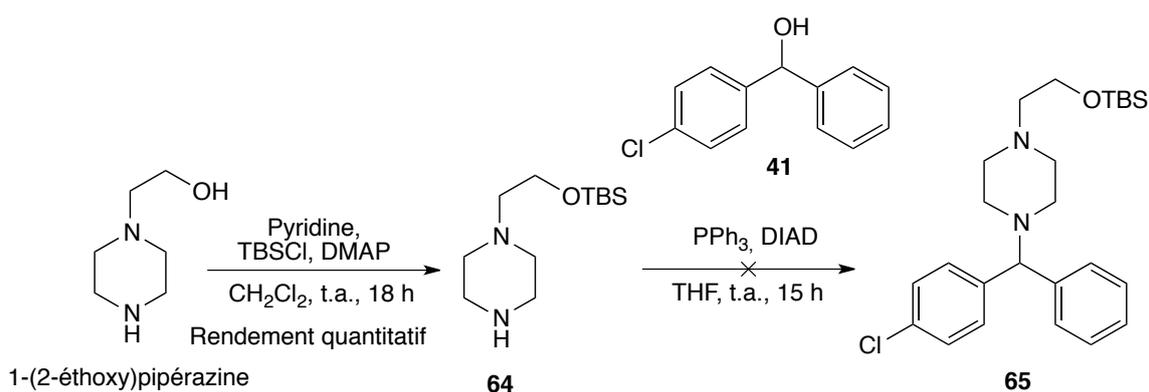


Schéma 146. Synthèse du motif benzhydropipérazine protégé **65** via une réaction de Mitsunobu

166a) B. Denegri, A. R. Ofial, S. Jurić, A. Streiter, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1657–1666. b) B. Denegri, A. Streiter, S. Jurić, A. R. Ofial, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1648–1656.

161 E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4837–4840.

Cette réaction a cependant abouti uniquement à la dégradation du benzhydrol **41** et à la formation de sous-produits résultant de la réaction entre le benzhydrol **41** et le DIAD. En effet, une fois l'intermédiaire phosphonium *int-10* formé, l'amidure *int-11* de la forme hydrazine du DIAD formée *in situ*, réalise une attaque nucléophile sur le phosphonium aboutissant au produit secondaire **66** en libérant de l'oxyde de triphénylphosphine (Schéma 147). Notons que ce composé est bien connu comme sous-produit de la réaction de Mitsunobu.

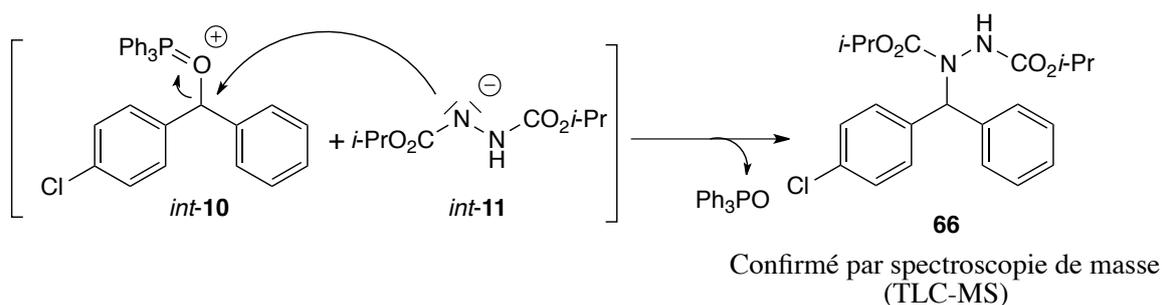


Schéma 147. Principal sous-produit de la réaction de Mitsunobu observé

De plus, d'après la réactivité précédemment observée lorsqu'un bon groupe partant est présent en position benzylique du motif benzhydryl, nous pouvons interpréter la dégradation du composé par la faible stabilité de l'intermédiaire phosphonium rapidement ionisé dans le milieu et ce, même lorsque la réaction est effectuée à plus basse température.

Malgré la difficulté à obtenir le motif benzhydrylpipérazine **59** de manière énantiosélective, la synthèse en version racémique de l'Hydroxyzine et de la Cétirizine dihydrochlorate, a tout de même été finalisée en se basant sur les séquences réactionnelles rapportées ci-avant de la bibliographie (Schéma 148).

A partir de la benzhydrylpipérazine **59**, l'Hydroxyzine a été synthétisée en une étape par addition nucléophile de la partie pipérazine sur le 2-chloro(éthoxy)éthanol dans l'eau à 80°C durant cinq heures de réaction, offrant le composé désiré avec un bon rendement de 80% (Schéma 148, haut).

La Cétirizine a également été synthétisée à partir du benzhydrylpipérazine **59** en deux étapes. La première consiste à l'addition nucléophile de la pipérazine sur l'anhydride diglycolique au reflux de l'acétonitrile durant 12 heures de réaction. L'amide intermédiaire **67**

a été obtenu avec un rendement quantitatif. Ce dernier a ensuite été réduit en présence de borohydrure de sodium et d'acide acétique pour obtenir la Cétirizine avec un rendement de 32%, nettement moins bon que celui annoncé par les auteurs du brevet (Schéma 148, bas). Ce rendement très modeste peut être expliqué par la difficulté de purification du composé final. En effet, une fois la réaction terminée, le di-ammonium est formé par ajout d'une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique puis, solubilisé dans l'acétonitrile dans le but de séparer le produit de la réaction des sels de bore engendrés par la réduction de l'amide. Néanmoins, l'hydrochlorure de Cétirizine reste complexé au bore et est peu soluble dans l'acétonitrile ne permettant pas de récupérer l'intégralité du produit formé de cette manière.

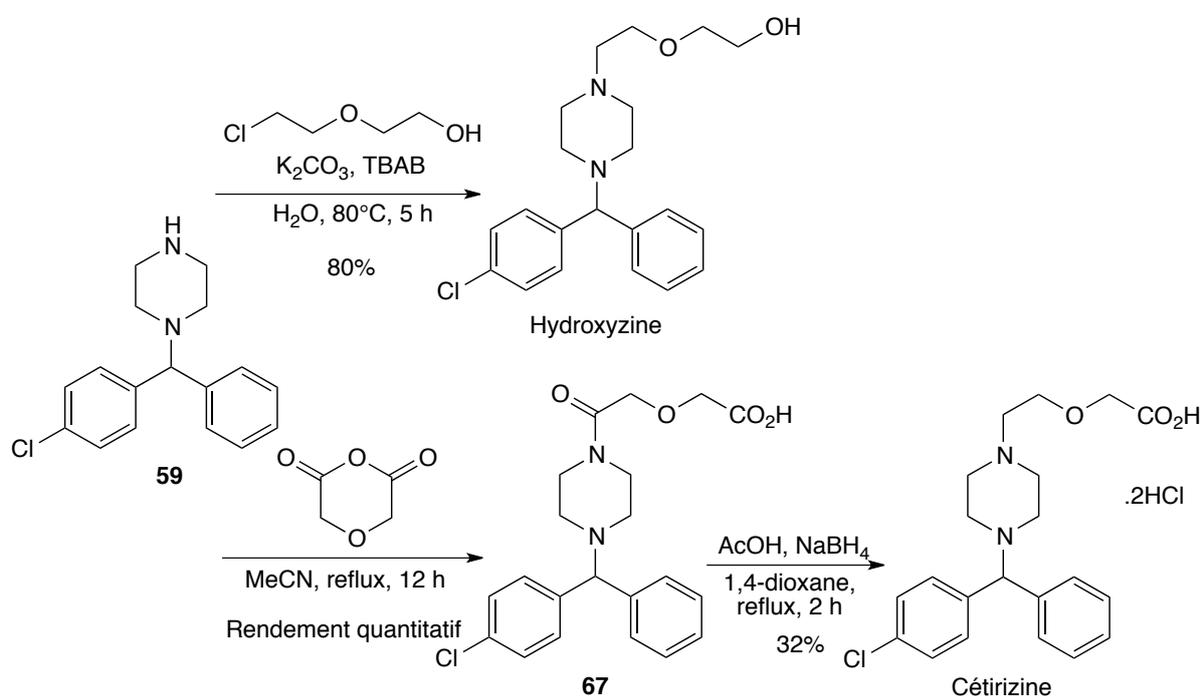


Schéma 148. Synthèses racémiques de l'Hydroxyzine et de l'hydrochlorure de Cétirizine

L'Hydroxyzine et la Cétirizine sous forme di-chlorhydrate, ont ainsi été synthétisées de manière racémique sur quatre et cinq étapes de synthèse avec un rendement global de 32% et 13%, respectivement, à partir du *para*-chlorobenzaldéhyde **3v** commercial. La synthèse asymétrique du motif benzhydrylpipérazine **59** n'a pu aboutir de par la formation de l'ion carbénium épimérisable en position benzylique du motif benzhydryl. De fait, les groupes partants en cette position sont instables ce qui empêche la conservation de l'information stéréochimique sans stabilisation du carbocation par assistance d'un complexe organométallique.

De nouvelles investigations de ces synthèses pourraient être entreprises *via* la stratégie mettant en œuvre la réaction de Mitsunobu sur le benzhydrol **41** (Schéma 149). En effet, en présence d'azoture de sodium, à la place de la pipérazine, dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, une fonction azoture pourrait être introduite en position benzylique puis réduite afin de former l'amine secondaire **60**. Celle-ci pourrait ensuite être fonctionnalisée afin d'aboutir à la formation de la pipérazine **68**. Ainsi, le motif benzhydrylpipérazine désiré, précurseur des composés bio-actifs d'intérêt, serait synthétisé tout en conservant l'information chirale et sans avoir recourt à l'utilisation d'un complexe de chrome. Il est à noter que pour cette stratégie de synthèse, il devra être employé la (*S*)-méthylbenzylamine pour la synthèse du partenaire chirale (*S*)-**1j**-H du zincate de lithium, dans le but d'obtenir l'énantiomère (*S*) du benzhydrol **41**, nécessaire à cette stratégie synthèse.

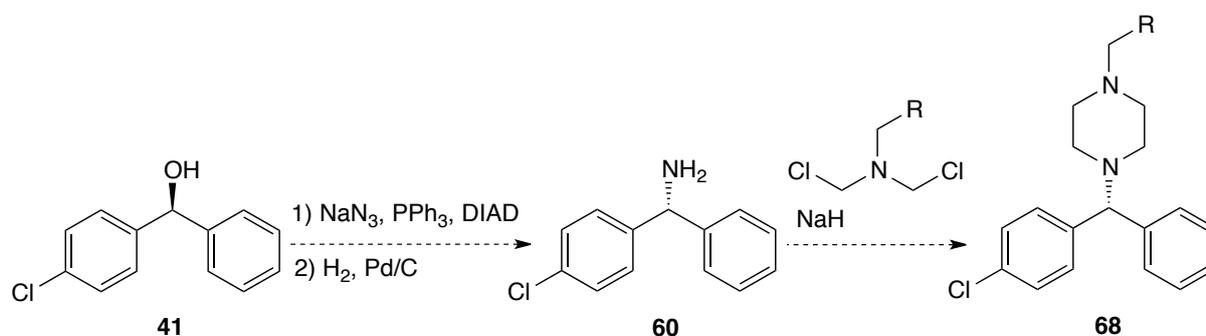


Schéma 149. Nouvelle stratégie de synthèse énantiosélective envisageable de l'Hydroxizine et de la Levocétirizine

Conclusion

La réaction d'*alkylation* nucléophile énantiosélective d'aldéhydes, à partir de l'amido *alkyl* triorganozincate de lithium chiral Et₂(**1j**)ZnLi, a été ici étendue, après ré-optimisation des conditions réactionnelles, à la réaction d'*arylation* énantiosélective d'aldéhydes à partir de l'amido *aryl* triorganozincate de lithium chiral Ph₂(**1j**)ZnLi. Des benzhydrols ont ainsi été synthétisés avec des rendements allant jusqu'à 77% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%. La méthode d'accès au motif d'intérêt s'est montrée entièrement chimiosélective de la fonction aldéhyde même en présence de fonctions sensibles, telles qu'un nitrile, un ester, une cétone ou encore des groupements énolisables avoisinants. Par ailleurs, cette procédure permet le transfert d'aryle sur les dérivés de benzaldéhyde *ortho* mais également *méta* et *para* substitués avec une bonne énantiodiscrimination, limitation majeure observée dans les autres méthodes rapportées dans la bibliographie. De plus, de la même manière que pour la procédure d'*alkylation* rapportée dans le Chapitre 2, le ligand chiral **1j**-H nécessaire à la formation du complexe ate Ph₂(**1j**)ZnLi, est synthétisé en un nombre limité d'étapes puis, est recyclé sans perte de matière ni de l'information chirale.

L'exemplification de cette méthode vis-à-vis de l'aromatique transféré sur l'aldéhyde a été étudiée *via* le développement de la synthèse de diarylzinciques. Toutefois, la contrainte imposée par notre système soit, l'exclusion totale de sels métalliques dans le milieu, ne nous a pas permis d'aboutir à des synthèses efficaces au vu de la faible réactivité des dérivés iodés aromatiques dans les stratégies de synthèse sélectionnées. La synthèse de *para*-di-tolylzinc, en très faible quantité, nous a tout de même permis d'accéder à un nouveau benzhydrol avec un rendement de 57% et un excellent excès énantiomérique de 95%.

La méthode de synthèse asymétrique du motif benzhydrol, *via* le complexe ate Ph₂(**1j**)ZnLi, a ensuite été appliquée à la synthèse de produits bioactifs. Ainsi, les (*R*)-Néobénodine et (*R*)-Orphénadrine ont été synthétisées en un nombre modéré d'étapes, de bons rendements globaux et d'excellents excès énantiomériques. Par ailleurs, l'Hydroxyzine et la Cétirizine ont été synthétisées de manière racémique sur quatre et cinq étapes respectivement avec des rendements globaux modérés. La synthèse énantiosélective de ces deux derniers composés reste à être à nouveau étudiée notamment *via* une nouvelle stratégie d'introduction du motif pipérazine mettant en œuvre la réaction de Mitsunobu.

CHAPITRE 4

Développement de nouveaux partenaires chiraux de type
amino-alcool pour l'addition nucléophile énantiosélective sur
des imines

Chapitre 4

IV-1. Etat de l'art concernant l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective d'organométalliques sur des imines	223
IV-2. Développement de nouveaux partenaires chiraux au sein des triorganozincates de lithium	226
IV-2a. Détermination des nouveaux partenaires chiraux cibles	226
IV-2b. De la méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective du Laboratoire de Caen aux cibles visées.....	228
IV-2b₁. Optimisation de la procédure d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective à partir de l'hémi-malonates 75-NH-Boc et études mécanistiques	230
IV-2b₂. Exemplification de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective.....	238
IV-2c. Synthèse d'amino-alcools <i>anti</i> à partir du <i>N</i> -Boc α -hydroxy- β -amino ester <i>anti-77</i>	241
IV-2c₁. Synthèse des amino-alcools <i>anti</i> de la Famille di-OBn	242
IV-2c₂. Synthèse des amino-alcools <i>anti</i> de la Famille OBn-I	243
IV-2c₃. Synthèse des amino-alcools <i>anti</i> de la Famille OBn-II	247
IV-2d. Synthèse des amino-alcools cibles en version <i>syn</i>	252
IV-2d₁. Optimisation de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective en faveur du produit cinétique <i>syn</i>	252
IV-2d₂. Stéréo-inversion d'intermédiaires avancés de la synthèse des amino-alcools cibles <i>anti</i> pour la synthèse d'amino-alcools <i>syn</i>	255
IV-3. Utilisation des amino-alcools <i>anti</i> comme partenaires chiraux de triorganozincates de lithium en arylation nucléophile énantiosélective	259

Introduction

Les imines, comme substrats pour des réactions d'addition 1,2 énantiosélective, méritent au même titre que les aldéhydes, toute l'attention des chimistes organiciens dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse. En ce sens, de nombreux développements ont été rapportés dans la bibliographie tels que les réactions énantiosélectives de Strecker,¹⁶⁷ Mannich,^{168a-d} aza-Diels-Alder¹⁶⁹ ou encore des réactions de réduction.^{170a-b} Une dernière approche possible consiste à effectuer des réactions d'addition 1,2 nucléophile énantiosélectives sur le fragment C=N. Néanmoins, en comparaison avec les études concernant l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective impliquant des carbonyles, la bibliographie rapporte bien moins de travaux traitant des imines comme substrats de la réaction. Cela proviendrait du fait que les imines sont des fonctions bien moins électrophiles que les aldéhydes,¹⁷¹ largement étudiés dans cet axe, et sont très désavantagées de par l'amidure fortement basique formé en fin de réaction, comparé à l'alcoolate formé après addition sur un aldéhyde (Schéma 150).

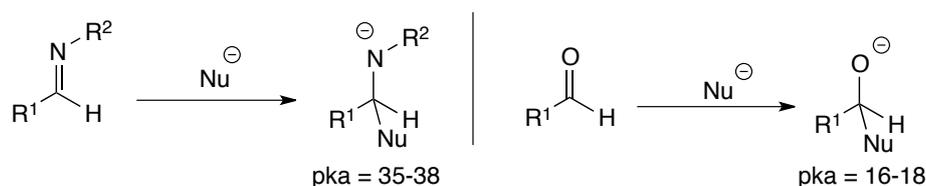


Schéma 150. Comparaison de basicité entre un amidure et un alcoolate

Un intérêt majeur de l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective sur les imines réside dans la structure des nombreuses molécules cibles qui peuvent être visées, d'intérêt pharmaceutique notamment. En effet, les amines portées par un centre stéréogène, sont largement représentées dans la structure de composés bioactifs tels que la (*R*)-Pazinaclone,¹⁷²

167 L. Yet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877.

168a) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815. b) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41. c) R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 19401948. d) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.

169 P. Buonora, J.-C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099–6138.

170a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. b) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.

171 R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240–8251.

172 R. Sallio, S. Lebrun, F. Capet, F. Agbossou-Niedercorn, C. Michon, E. Deniau, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 593–602.

la Thiénamycine,¹⁷³ la Palau'amine,¹⁷⁴ la Dynemycine A,¹⁷⁵ la Leuconicine B,¹⁷⁶ la Madindoline A¹⁷⁷ ou encore l'Aza-épothilone A¹⁷⁸ (Figure 22).¹⁷⁹

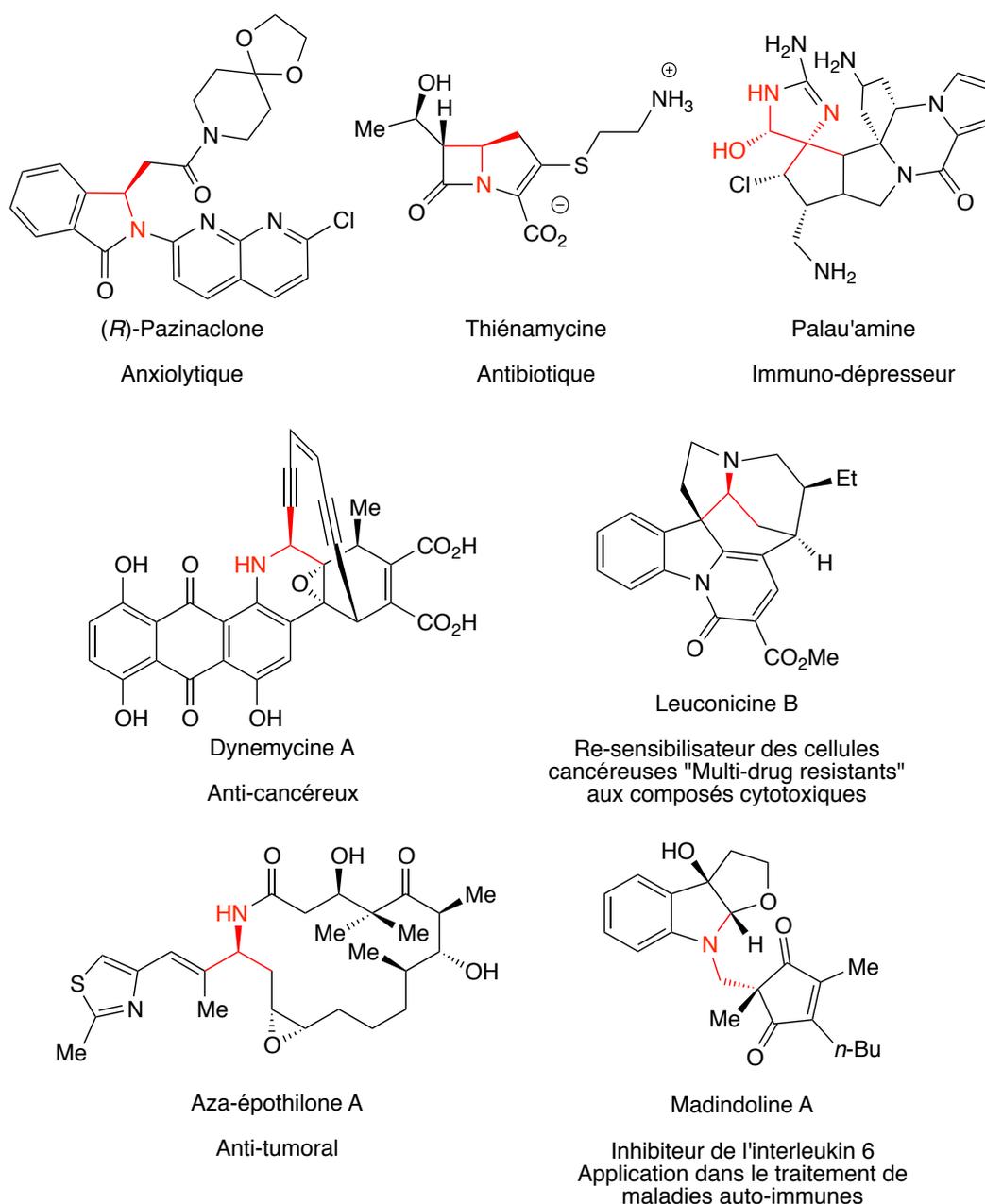


Figure 22. Composés bioactifs présentant une amine en alpha d'un centre stéréogène

173 R. B. Hamed, L. Henry, T. D. W. Claridge, C. J. Schofield, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1279–1285.

174 S. Aubert-Nicol, J. Lessard, C. Spino, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 26152619.

175 G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* **2000**, 1171–1172.

176 G. Sirasani, R. B. Andrade, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4736–4737.

177 Q. Li, F. Xiao, Y. Wang, X. Hu, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1062–1067.

178 K. Sugimoto, Y. Kobayashi, A. Hori, T. Kondo, N. Toyooka, H. Nemoto, Y. Matsuya, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7681–7685.

179 J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605–618.

Dans ce chapitre sera d'abord présenté succinctement l'état de l'art concernant l'addition 1,2 énantiosélective d'imines *via* des réactifs organométalliques. La stratégie adoptée pour étendre aux imines les méthodes d'alkylation et d'arylation d'aldéhydes développées précédemment et utilisant des zincates de lithium chiraux, sera ensuite exposée *via* : le développement de nouveaux partenaires chiraux au sein des zincates de lithium puis, la validation des nouveaux ligands synthétisés par leur application dans la méthode référence ici d'arylation d'aldéhydes.

IV-1. Etat de l'art concernant l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective d'organométalliques sur des imines

L'étude de l'addition 1,2 énantiosélective sur les imines a débutée avec des travaux de Tomioka en 1990 où l'induction de chiralité n'est pas induite par un centre chiral sur le substrat mais provient d'un ligand chiral externe au substrat.¹⁸⁰ La méthode développée met en œuvre un complexe de lithium chiral permettant l'introduction d'un groupement alkyle, vinyle ou encore phényle sur des aryl-imines dans le toluène à une température comprise entre -100°C à -78°C durant 20 à 180 minutes. L'amine secondaire chirale est obtenue avec un excellent rendement pouvant atteindre les 98% et un bon niveau d'induction asymétrique allant jusqu'à 77% d'excès énantiomérique (Schéma 151).

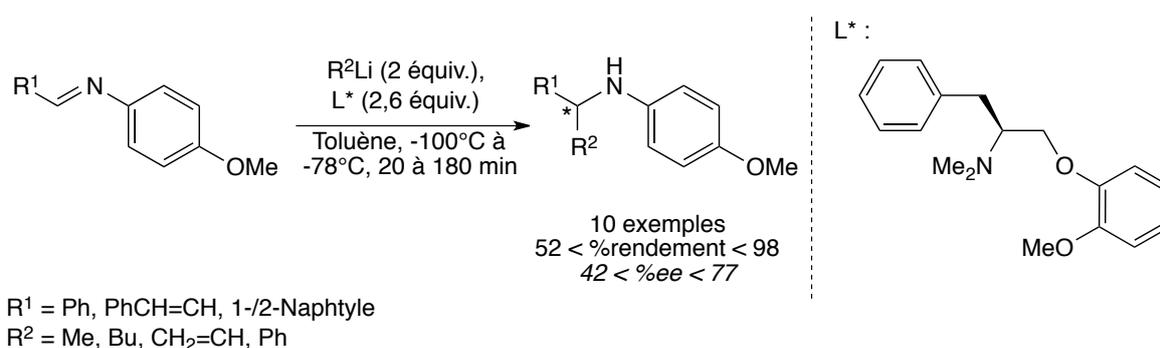


Schéma 151. Addition 1,2 énantiosélective sur des aryl-imines *via* un complexe de lithium chiral

Cette méthode de synthèse d'amines secondaires chirales a ensuite été développée par le même groupe en version substœchiométrique en ligand chiral (0,3 à 0,5 équivalent) dans des

180 K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681–6684.

conditions similaires à celles rapportées précédemment.¹⁸¹ Avec neuf exemples d'alkylation et de vinylation d'aryl-imines, les rendements sont compris entre 81 à 99% avec des excès énantiomériques légèrement inférieurs compris entre 40 et 72% (Schéma 152).

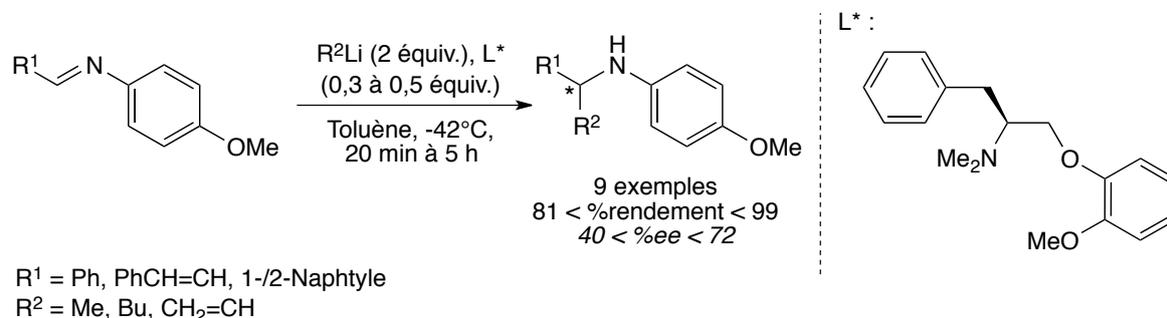


Schéma 152. Addition 1,2 énantiosélective sur des aryl-imines via un complexe de lithium chiral en version substœchiométrique en ligand

Dans le but de rendre la réaction toujours plus efficace, l'équipe de Tomioka, a ensuite testé de nouveaux ligands chiraux mais aussi de nouveaux substrats.^{182a-b} Ces études complémentaires aux travaux initiaux ont finalement permis de rapporter qu'en présence d'un excès du ligand chiral de type amino-éther initial, lorsque le substituant présente un substituant en position *ortho* de l'aromatique porté par l'imine, les rendements ainsi que les excès énantiomériques sont bien meilleurs, atteignant 98% et 90% respectivement (Schéma 153).¹⁸³

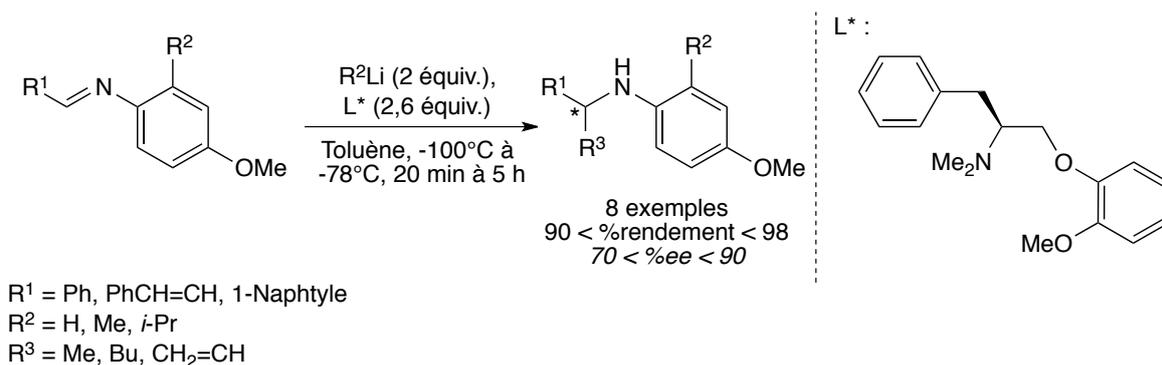


Schéma 153. Addition 1,2 énantiosélective sur des aryl-imines di-substituées via un complexe de lithium chiral

181 K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3095–3098.

182a) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4429–4438. b) I. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2527–2533.

183 I. I. M. Shindo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1603–1606.

Depuis ces travaux préliminaires de Tomioka dans les années 90, de nombreuses nouvelles études complémentaires à cette méthode de synthèse ont été rapportées. Des procédures d'addition 1,2 énantiosélectives ont ainsi été développées avec d'excellents rendements et excès énantiomériques sur des *N*-aryl-imines, *N*-sulfinyl-imines, *N*-phosphonyl-imines, *N*-Boc-imines, *N*-alkynyl-imines, avec tout type de ligand, *via* des réactifs organométalliques impliquant du rhodium, du cuivre, du lithium, du magnésium ou encore du zinc.^{80i-l,170a-b,184a-o}

Par ailleurs, l'addition 1,2 nucléophile sur des imines cycliques, tels que des noyaux quinoléines, impliquant des réactifs organométalliques a connu un développement plus restreint de par la faible réactivité de la liaison C=N contenue dans un cycle.^{185a-e} A notre connaissance, aucun développement n'a été rapporté concernant l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective sur des noyaux quinoléines impliquant des complexes ates. Pourtant ce type de complexe organo(bi)métallique permettrait, comme cela a été démontré dans les chapitres précédents : l'utilisation d'un ligand recyclable dans la mesure où cette fois il s'agirait d'un alcoolate chiral ; une chimio-sélectivité permettant la présence de substituants sensibles ; un nombre d'étape de synthèse parfois limité par rapport aux méthodes classiques ou encore l'utilisation de réactifs organométalliques peu onéreux. C'est dans ces perspectives qu'a été initiée cette dernière partie du travail de thèse visant à étendre la méthode d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective engageant des triorganozincates de lithium chiraux à des substrats comportant des imines cycliques.

-
- 80i) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145–16148. l) G. Dilauro, M. Dell'Aera, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200–10203.
- 170a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. b) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- 184a) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774–7854. b) S. Suga, M. Kitamura, *Compr. Chirality* **2012**, 328–342. c) E. Vrancken, J.-M. Campagne, P. Mangeney, *Compr. Org. Synth. II* **2014**, 74–123. d) K. Tomioka, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, *Copp.-Catalyzed Asymmetric Synth.* **2014**, 239–266. e) D. M. Makley, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3146–3149. f) J. R. González, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3840–3843. g) S. K. Nimmagadda, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4098–4101. h) M. Henum, H. Fliegl, L.-L. Gundersen, O. Eisenstein, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2514–2521. i) S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162–3165. j) J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, 15897–15900. k) M. Hatano, K. Yamashita, M. Mizuno, O. Ito, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2707–2711. l) E. A. Tarasenko, I. P. Beletskaya, *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 477–479. m) J. Ying, X.-D. Wu, D. Wang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8900–8905. n) L. De Munck, V. Sukowski, C. Vila, J. R. Pedro, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3358–3361. o) J. Kim, K. Ko, S. H. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11584–11588.
- 185a) F. Rezgui, P. Mangeney, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6241–6244. b) A. Alexakis, F. Amiot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2117–2122. c) M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370. d) F. Amiot, L. Cointeaux, E. Jan Silve, A. Alexakis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8221–8231. e) M. Chrzanowska, A. Grajewska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369–12465.

IV-2. Développement de nouveaux partenaires chiraux au sein des triorganozincates de lithium

Dans le but d'étendre la réactivité des triorganozincates de lithium chiraux à l'addition 1,2 énantiosélective sur des imines tout en conservant l'aspect recyclage du partenaire chiral, il a été entrepris de développer de nouveaux partenaires chiraux. Les cibles ont été déterminées en collaboration avec l'équipe du Pr Jacques Rouden du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT) situé à Caen.

IV-2a. Détermination des nouveaux partenaires chiraux cibles

Les nouveaux partenaires chiraux cibles ont été choisis selon le cahier des charges suivant :

- contenir au moins un centre stéréogène : deux centres stéréogènes adjacents seront envisagés ;
- posséder au moins deux hétéroatomes dans le but d'obtenir un ligand bidentate, voire tridentate avec trois hétéroatomes, qui permettent de stabiliser le complexe ate ;
- comporter une fonction alcool qui, après déprotonation, fournirait un alcoolate de lithium, lequel serait mis en présence d'un zincique pour former un alkoxo zincate de lithium chiral et permettrait en fin de réaction sa séparation avec l'amine formée dans le milieu par simple traitement acido-basique pour être recyclé.

La collaboration avec l'équipe Caennaise se justifie par le fait que les cibles visées sont de type amino-alcools (Schéma 154, **69**) dont l'obtention résulterait d'une méthode de synthèse développée chez ce partenaire, à savoir : l'aldolisation décarboxylante diastéréosélective d'hémi-malonates aminés.¹⁸⁶ Les cibles visées pourraient respecter tous les points du cahier des charges fixé ci-avant moyennant de fonctionnaliser et protéger à souhait les fonctions alcools et/ou amine présentes. De par les divers arrangements structuraux possibles après déprotonation, il est entre autres possible d'envisager la formation de métallacycles à 5 ou 6 chaînons au sein du complexe ate chiral.

186 Y. Singjunla, J. Baudoux, J. Rouden, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770–5773.

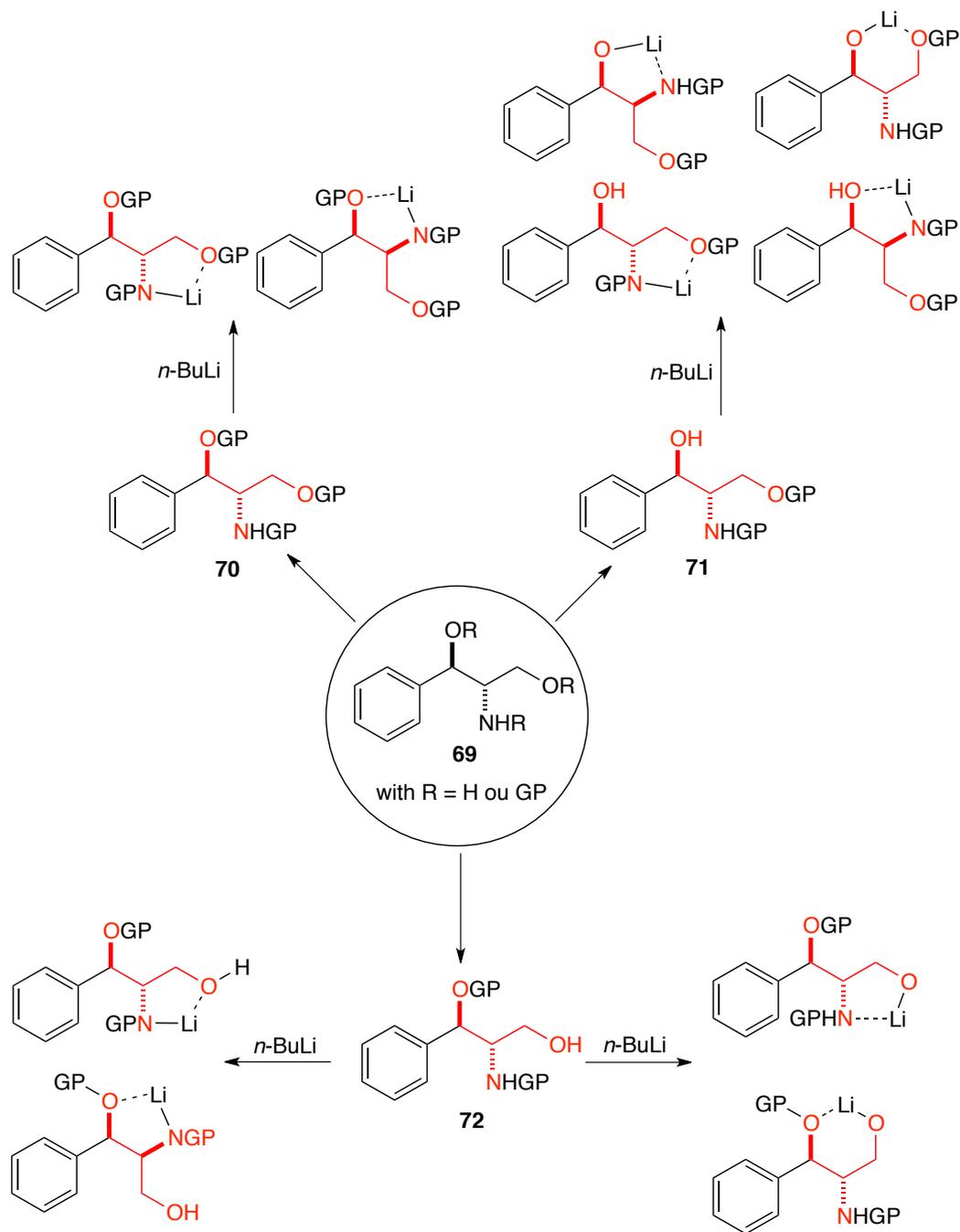


Schéma 154. Type de structures envisagées comme nouveaux partenaires constitutifs des triorganozincates de lithium visés pour réagir sur des imines

Comme point de départ au développement de tels composés, plusieurs cibles ont été visées, lesquelles comportent trois hétéroatomes (deux oxygènes et un azote) protégés suivant différentes combinaisons, menant ainsi à une série de neuf composés (Schéma 155). Il est à noter que ceux-ci présentent au moins un hétéroatome déprotonable permettant la formation de l'alcoolate ou de l'amidure de lithium puis, du zincate de lithium en présence d'un zincique. Cette sélection fait ressortir 3 familles qui se distinguent selon la protection du diol :

di-protégé sous forme de deux éthers benzyliques (Schéma 155, **Famille di-OBn**) ou alors mono-protégé sous forme d'un seul éther benzylique soit sur l'alcool primaire (Schéma 155, **Famille OBn-I**), soit sur l'alcool secondaire (Schéma 155, **Famille OBn-II**). L'amine quant à elle est sous forme d'amine primaire (NH_2), *NH*-méthyle (*NH*-Me) ou *NH*-benzyle (*NH*-Bn).

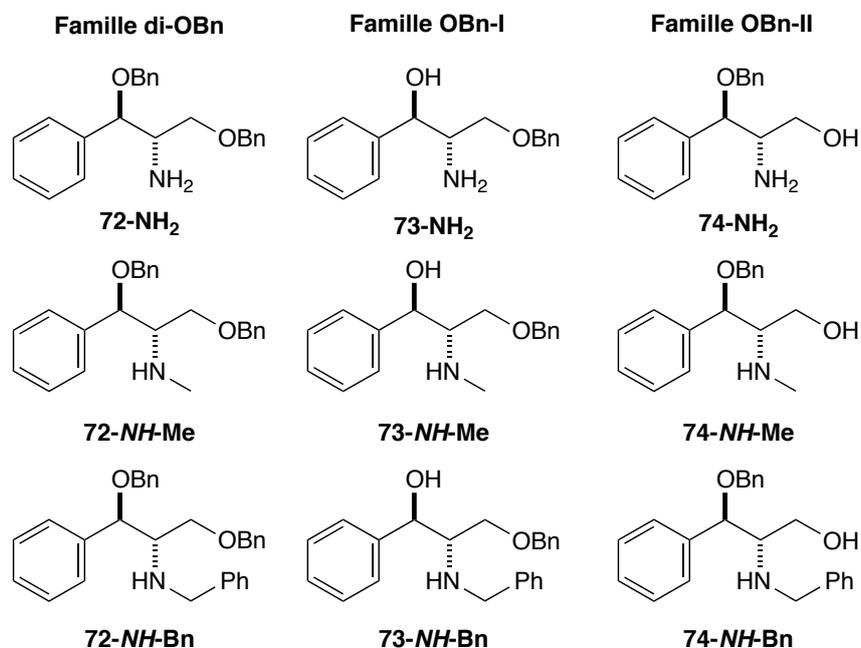


Schéma 155. Nouvelles cibles de type amino-alcool

La synthèse des nouvelles cibles a d'abord été optimisée en version diastéréosélective dans l'objectif d'approcher ensuite une version énantiosélective.

IV-2b. De la méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective du Laboratoire de Caen aux cibles visées

Cette partie du projet de thèse a été, pour la majeure partie, réalisée au cours d'un séjour de cinq semaines au sein du laboratoire Caennais sous la responsabilité de Jacques Rouden et Jérôme Baudoux, puis finalisée à Rouen. Il était en effet nécessaire de s'appuyer sur le savoir-faire du groupe Caennais tout en étant sur place pour maîtriser rapidement la méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective (Schéma 156). Ainsi, à partir de l'hémimalonate α -aminé protégé **75-NH-Bz** mis en présence d'un aldéhyde et de triéthylamine dans le THF à 10°C et après quatre jours de réaction, des α -amino- β -hydroxy esters *anti*-**76** ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 96%. L'exemplification de la réaction a montré qu'une large diversité de substituant est tolérée avec des aldéhydes aliphatiques, mais aussi

aromatiques, substitués par des groupements tels que des halogènes, des groupements nitro et cyano, ou encore des hétérocycles azotés et soufrés.

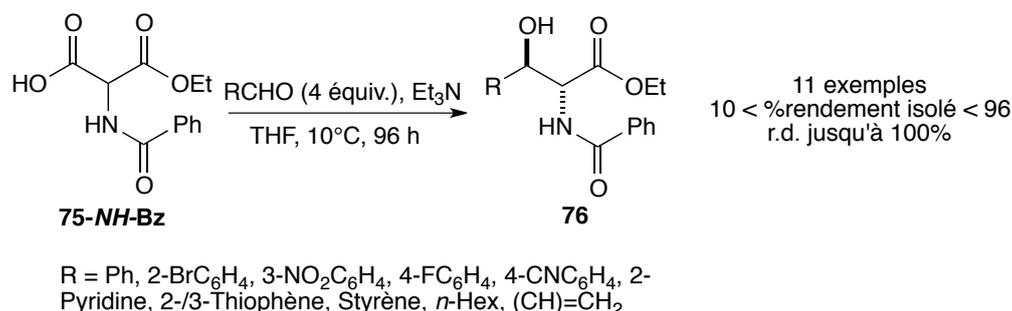


Schéma 156. Méthode d'aldolisation décarboxylante diastérosélective Caennaise

Nous avons fait le choix de repartir de la méthode ci-dessus pour accéder aux cibles précédemment exposées, *via* différentes étapes de fonctionnalisations/transformations des α -amino- β -hydroxy esters issus de cette réaction clé. Néanmoins, il a été décidé de remplacer le groupement protecteur de l'amine, initialement un *NH*-benzamide, par un groupement *NH*-Boc. Cette modification offre ainsi une plus large possibilité de diversification de la partie amine car le *NH*-Boc pourra être déprotégé afin d'obtenir l'amine primaire (NH₂), réduit pour obtenir le *NH*-méthyle (*NH*-Me) et enfin benzylée sur l'azote puis déprotégé pour obtenir le *NH*-benzyle (*NH*-Bn).

Pour ce faire, l'hémi-malonate **75-NH-Boc** a été synthétisé à partir du 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonate de di-éthyle commercial *via* une réaction de mono-saponification en présence d'hydroxyde de potassium dans un mélange éthanol / eau (10 : 1) à température ambiante durant 15 heures de réaction (Schéma 157). Le composé désiré **75-NH-Boc** a été isolé avec un rendement de 79% pour être ensuite engagé dans la procédure d'aldolisation décarboxylante décrite par l'équipe Caennaise. Le benzaldéhyde **3h** a été utilisé dans un premier temps et les conditions qui avaient été optimisées avec l'hémi-malonate **75-NH-Bz** (4 équivalents de benzaldéhyde **3h**, 1 équivalent de triéthylamine dans le THF à 10°C) ont été intégralement répétées en engageant cette fois l'hémi-malonate **75-NH-Boc** en laissant le milieu agiter durant cinq jours (120 h).

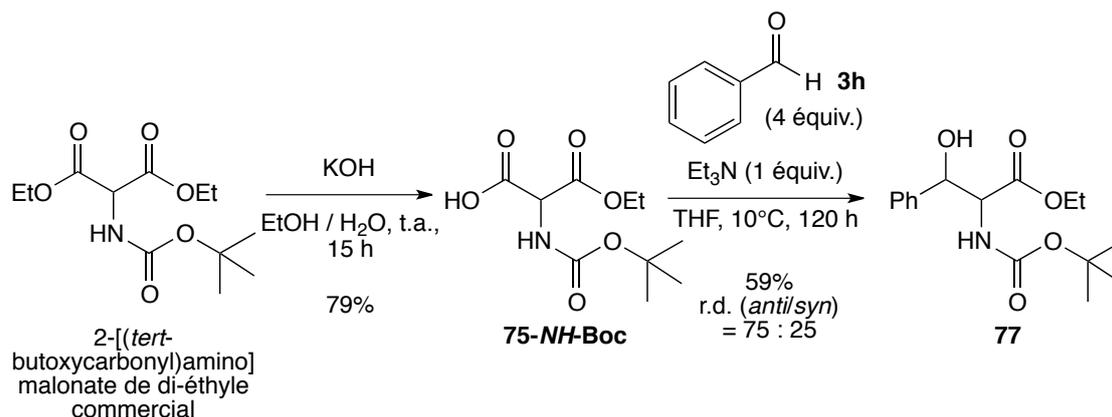


Schéma 157. Application de la procédure d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective à l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

À l'issue de ce premier essai, l'α-amino-β-hydroxy ester **77** a été obtenu avec un rendement RMN global de 59% et un rapport diastéréoisomérique *anti/syn* de 75 : 25. Au vu de ces résultats plutôt décevants en comparaison aux résultats précédents du laboratoire (obtenus à partir de l'hémi-malonate *NH-Bz* et non *NH-Boc*), les conditions réactionnelles de cette étape clé ont été étudiées à nouveau pour améliorer tant le rendement que la diastéréosélectivité.

IV-2b₁. Optimisation de la procédure d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective à partir de l'hémi-malonate **75-NH-Boc** et propositions mécanistiques

Le ré-examen des conditions réactionnelles de l'aldolisation décarboxylante diastéréosélective, employant l'hémi-malonate **75-NH-Boc** comme substrat, a été conduit en reconsidérant les paramètres tels que le temps, la température et le solvant de réaction. Par la suite, la base employée a été variée puis, il a été tenté d'apporter une explication rationnelle au mécanisme impliqué.

➤ Variation du temps, de la température et du solvant de réaction

Les paramètres de temps, température et de solvant de réaction ont été variés dans une première étude en repartant des conditions optimales de réaction définies avec l'hémi-malonate **75-NH-Bz** soit, quatre équivalents de benzaldéhyde et un équivalent de triéthylamine dans le THF à 10°C. Les résultats obtenus dans cette étude d'optimisation avec l'hémi-malonate **75-NH-Boc** figurent dans le Tableau 34.

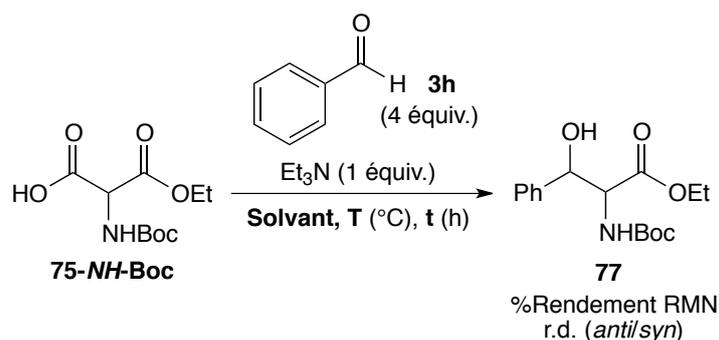


Schéma 158. Optimisation des conditions réactionnelles de l'aldolisation décarboxylante diastéréosélective de l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

Entrée	T (°C)	t (h)	Solvant	Rendement RMN global (%) ¹	r.d. (<i>anti/syn</i>) ¹
1	10	120	THF	59	75 : 25
2	10	120	aucun	79	90 : 10
3	10	48	aucun	59	73 : 27
4	t.a.	48	aucun	95	83 : 17
5	30	48	aucun	100	92 : 8
6	40	48	aucun	100	91 : 9
7	50	48	aucun	100	96 : 4
8	60	48	aucun	81	79 : 21
9	60	18	aucun	81	89 : 11

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 34. Résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles de l'aldolisation décarboxylante diastéréosélective de l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

De cette série d'expériences, il ressort les informations suivantes :

- Lorsque la réaction est effectuée dans les mêmes conditions de température (10°C) et de temps de réaction (120 h) que l'essai préliminaire (Tableau 34, entrée 1) mais sans solvant (Tableau 34, entrée 2), le rendement est amélioré de 20% pour atteindre 79% et le r.d. initial de 75 : 25 atteint le nouvel r.d. de 90 : 10 en faveur du diastéréoisomère *anti*.
- Sur un temps de réaction réduit à 48 heures en conservant la température à 10°C et sans solvant (Tableau 34, entrée 3), un rendement de 59% en α-amino-β-hydroxy ester **77** est relevé avec le r.d. de 73 : 27 toujours en faveur du diastéréoisomère *anti*.

- La variation de la température de réaction de 10°C à 60°C (Tableau 34, entrées 3 à 8), en conservant le temps de réaction à 48 heures sans solvant mène à l'augmentation des rendements et r.d. de manière significative jusqu'à 50°C (Tableau 34, entrée 7) pour atteindre un rendement quantitatif et l'excellent rapport diastéréoisomérique de 96 : 4 en faveur du diastéréoisomère *anti*. Au-delà de cette température, à 60°C (Tableau 34, entrée 8), le rendement (81%) ainsi que la diastéréosélectivité (*anti/syn* 79 : 21) commencent à décroître.
- Un temps de réaction plus court de 18 heures à 60°C n'améliore pas la tendance observée lors de l'augmentation de la température à 60°C (Tableau 34, entrée 9).

À l'issue de cette étude, il apparaît que les conditions optimales de la réaction d'aldolisation décarboxylante à partir de **75-NH-Boc** sont désormais les suivantes : un milieu sans solvant chauffé à 50°C durant 48 heures. Le produit d'aldolisation **77** est obtenu avec un rendement *anti+syn* quantitatif selon un rapport diastéréoisomérique *anti/syn* de 96 : 4, amenant à un rendement isolé en *anti-77* de 96%.

➤ *Variation de la base*

Un travail de modulation a été abordé au niveau de la base employée dans le but d'écourter le temps de réaction de l'aldolisation décarboxylante tout en conservant d'excellents rendements et r.d.. Les conditions réactionnelles mises en œuvre pour cette étude ont été celles retenues précédemment, à savoir : l'absence de solvant et une température de 50°C mais pour le temps de réaction réduit à 18 heures (Schéma 159). Ainsi, la quantité de triéthylamine a été doublée, passant de un à deux équivalents puis, se replaçant à nouveau à un équivalent de base, la triéthylamine a été substituée par d'autres bases telles que la pyridine, le DABCO et le DBU. Les résultats obtenus figurants dans le Tableau 35, montrent que l'ajout de deux équivalents de triéthylamine (Tableau 35, entrée 2) semble ralentir le processus menant à un rendement de 93% et un r.d. de 88 : 12 en faveur du diastéréoisomère *anti*, comparé aux rendement et r.d. de 98% et 90 : 10, respectivement, relevés lorsqu'un seul équivalent de triéthylamine initial est employé (Tableau 35, entrée 1). La réaction semble également être ralentie avec l'utilisation de bases plus faibles, tels que la pyridine (Tableau 35, entrée 3) ou le DABCO (Tableau 35, entrée 4), menant à des rendements de 94 et 59% et des r.d. de 82 : 12 et 90 : 10, respectivement. De son côté, le DBU (Tableau 35, entrée 5) induit uniquement la formation de produits de dégradation non identifiés, probablement en conséquence de son

pK_a trop élevé. La triéthylamine demeure donc la base permettant d'obtenir les meilleurs résultats. Il est à noter que, bien que la base soit introduite en quantité stœchiométrique, nous pouvons ici parler d'organocatalyseur car la triéthylamine est régénérée au cours de la réaction. Cela a notamment été rapporté dans les travaux précédents du laboratoire où en introduisant seulement 5 mol% de triéthylamine, l' α -amino- β -hydroxy ester **76** avait été obtenu avec un rendement de 74% et un rapport diastéréoisomérique *anti/syn* de 100 : 0.¹⁸⁶

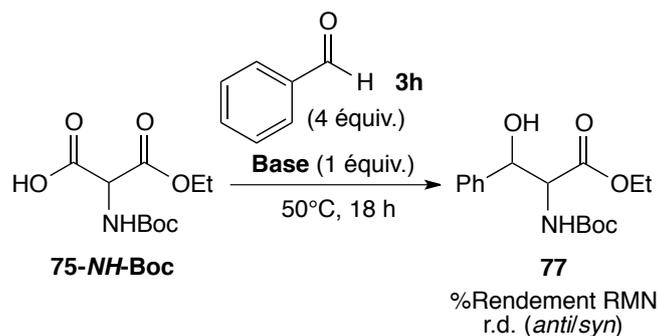


Schéma 159. Variation de la base employée dans la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective de l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

Entrée	Base	pK_a (DMSO)	Rendement RMN global (%) ¹	r.d. (<i>anti/syn</i>) ¹
1	Et ₃ N	9	98	90 : 10
2	Et ₃ N (2 équiv.)	9	93	88 : 12
3	Pyridine	3,4	94	82 : 18
4	DABCO	2,93 et 8.93	59	90 : 10
5	DBU	12	dégradation de l'hémi-malonate	-

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 35. Résultats de la variation de la base employée dans la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective de l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

➤ *Ébauche d'une interprétation mécanistique*

Dans le but de déterminer l'ordre et/ou la vitesse de formation des diastéréoisomères issus de la réaction, un suivi cinétique a été entrepris dans les conditions optimisées de la réaction (Schéma 160). Les rendements et proportions en composés *anti*- et *syn*-**77** mesurés en fonction du temps sont rapportés dans le graphique de la Figure 23 dont les valeurs associées sont rassemblées dans le Tableau 36.

186 Y. Singjunla, J. Baudoux, J. Rouden, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770–5773.

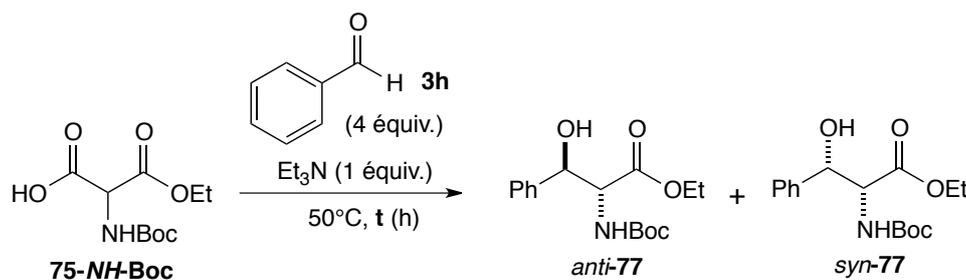
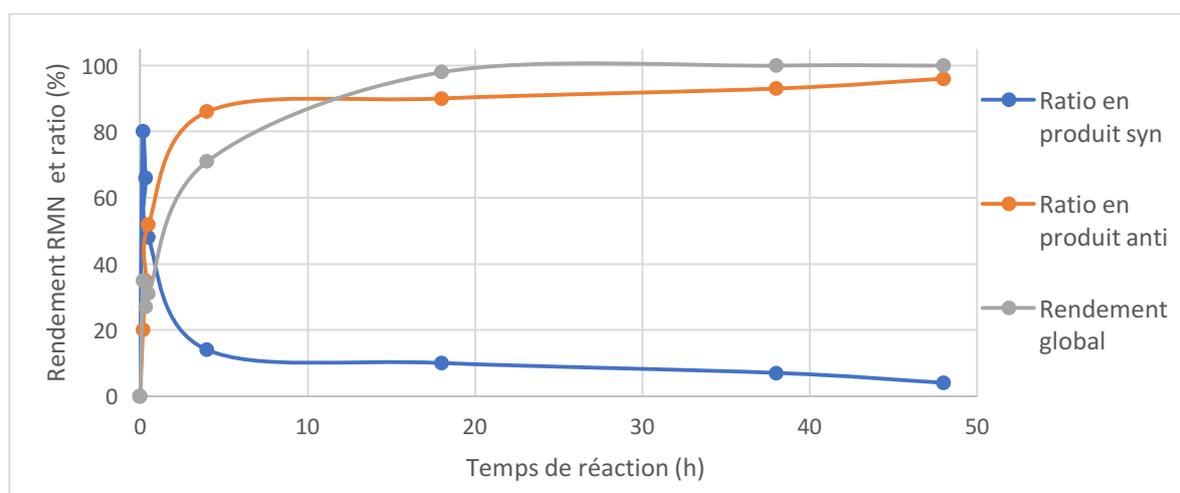


Schéma 160. Diastéréoisomères formés lors de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective de l'hémi-malonate **75-NH-Boc**



Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Figure 23. Représentation graphique des rendement global RMN et rapport diastéréoisomérique en produits *anti-77* et *syn-77* formés au cours du temps de réaction t (h)

Entrée	t (h)	Rendement RMN global (%) ¹	r.d. (<i>anti/syn</i>) ¹
1	0,16	35	20 : 80
2	0,33	27	35 : 66
3	0,5	31	52 : 48
4	2	45	73 : 27
5	4	71	86 : 14
6	18	98	90 : 10
7	38	100	93 : 7
8	48	100	96 : 4

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 36. Rendement global RMN et rapport diastéréoisomérique en produits *anti-77* et *syn-77* formés au cours du temps de réaction t (h)

Il est intéressant de remarquer qu'après le temps court de 10 minutes de contact entre les espèces, le diastéréoisomère *syn* est le composé très majoritairement formé puisque le rapport

diastéréoisomérique *anti/syn* est de 20 : 80 pour un rendement non négligeable de 35% en produit d'aldolisation total formé. Puis, au fur et à mesure que le temps de contact augmente, le rendement en produit **77** s'améliore et le rapport *anti/syn* évolue en faveur de la formation du diastéréoisomère *anti* jusqu'à s'inverser pour atteindre le r.d. *anti/syn* de 96 : 4 après 48 heures de réaction.

Avant d'entreprendre des expériences complémentaires susceptibles de corroborer une quelconque justification mécanistique, il a semblé raisonnable de regrouper les informations déjà démontrées pour ce type de mécanisme.^{186187a-c} Lors de leur premier travail, Rouden *et al* avaient montré grâce à un suivi RMN ¹⁹F que le processus de l'aldolisation décarboxylante, à partir de **75-NH-Bz**, s'effectuerait dans l'ordre du schéma mécanistique 1 représenté dans le Schéma 161 (chemin de droite). Le mécanisme proposé consisterait en : I. une déprotonation du CO₂H par la base (*int-12*), II. la formation d'un énolate d'ester stabilisé du fait de la présence avoisinante du carboxylate fraîchement formé et permettant une coordination intramoléculaire favorable (*int-13*), III. l'addition de l'énolate sur l'aldéhyde présent en large excès (*int-14*, intermédiaire observé par RMN) puis IV. la décarboxylation *via* l'assistance de l'organocatalyseur protoné Et₃NH⁺ conduisant aux produits **76** ou **77** suivant le groupement protecteur de l'amine. L'observation par RMN de *int-14* avait conduit les auteurs à écarter le schéma mécanistique 2 (Schéma 161, chemin de gauche) qui prévoit de réaliser d'abord la décarboxylation pour former l'énolate intermédiaire *int-15*, puis l'addition de ce dernier sur l'aldéhyde pour donner *int-16*. Les intermédiaires *int-14* et *int-16* conduisent ensuite tous deux aux produits **76** ou **77** après action de la triéthylamine sous sa forme ammonium. Les hypothèses retenues pour cette réaction sont en adéquation avec celles proposées dans les travaux antérieurs de Fagnou, portant sur des structures très proches que celles étudiées ici, dans lesquels un même intermédiaire de type *int-14* est rapporté après caractérisation par RMN DOSY.^{187a} De même en 2011, suite à l'étude de réactions d'amination et de Mannich décarboxylantes *via* des calculs DFT et des analyses par spectrométrie de masse, le groupe de Tan décrit également un chemin réactionnel dans lequel l'aldolisation aurait lieu avant la décarboxylation.^{187c} Notons que pour les deux chemins réactionnels décrits dans le Schéma 161, l'étape d'aldolisation (flèches rouges) peut présenter un équilibre réactionnel, comme

186 Y. Singjunla, J. Baudoux, J. Rouden, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770–5773.

187a) N. Blaquièrre, D. G. Shore, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 61906198. b) J. Baudoux, P. Lefebvre, M-C. Lasne, J. Rouden, *Green Chem.* **2010**, *12*, 252–259. c) Y. Pan, C. W. Kee, Z. Jiang, T. Ma, Y. Zhao, Y. Yang, H. Xue, C-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8363–8370.

prouvé par Fagnou,^{187a} alors que l'étape correspondant à la décarboxylation n'est pas réversible. Par ailleurs, en présence d'aldéhydes peu électrophiles, l'équipe Caennaise a observé la formation exclusive du produit de décarboxylation **78** résultant de la protonation de l'énolate *int-15*. Ce produit a également été observé au cours de notre étude comme unique produit de réaction, lorsque le pivalaldéhyde est engagé.

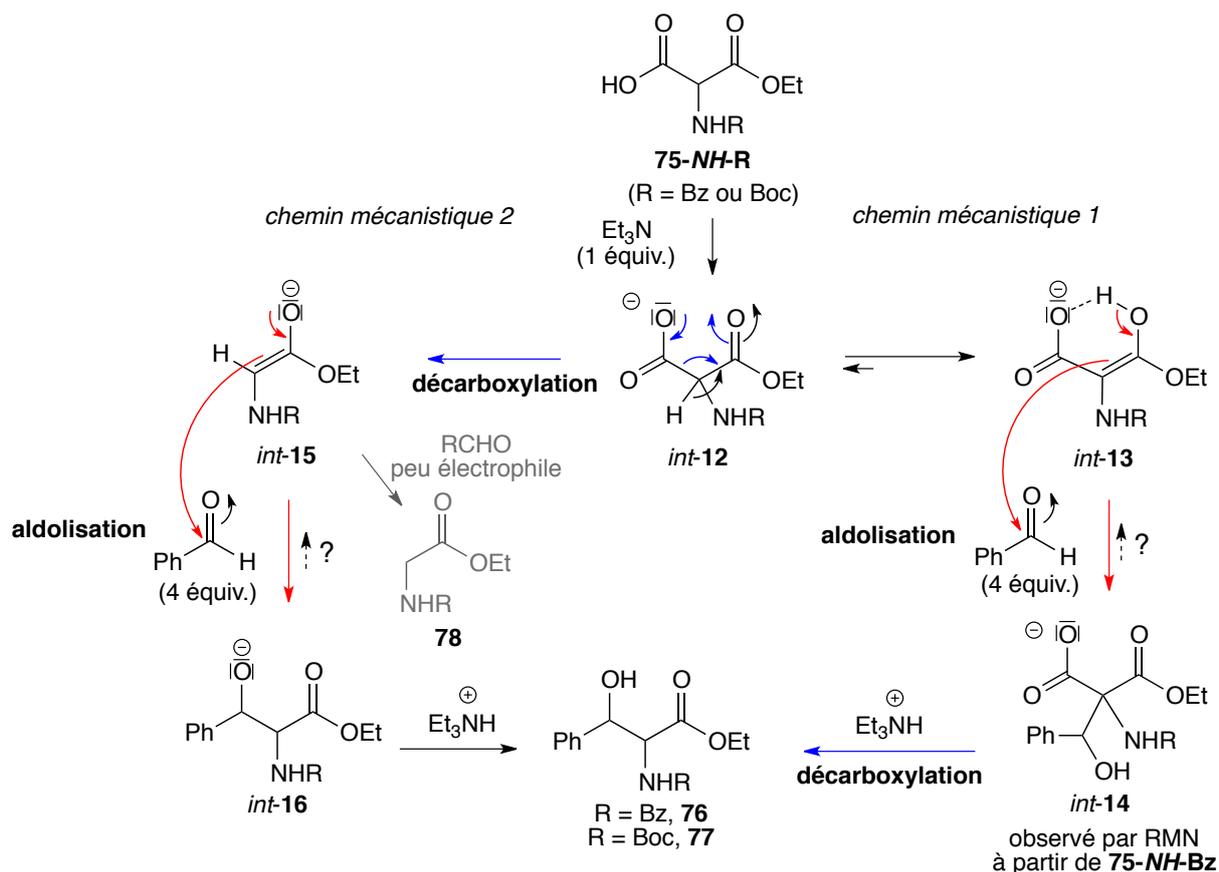


Schéma 161. Mécanismes hypothétiques impliqués au cours de la réaction d'aldolisation décarboxylante

Faute d'analyses RMN entreprises dans le cadre de ce travail pour identifier la nature et l'évolution des intermédiaires formés à partir de **75-NH-Boc**, une première ébauche d'interprétation raisonnable conduirait à penser que le chemin mécanistique 1, qui prévoit d'effectuer l'aldolisation avant la décarboxylation, serait également celui suivi pour ce précurseur, identiquement au modèle **75-NH-Bz** étudié par le passé. Il convient alors de proposer une explication rationnelle pouvant justifier la formation du produit *syn* ou plutôt *anti* en fonction du temps de réaction à partir de cette séquence.

La formation du produit d'aldolisation à partir de l'intermédiaire *int-13* prévoirait l'obtention de quatre stéréoisomères intermédiaires *int-14* à savoir, deux couples d'énantiomères diastéréoisomériques (Schéma 162) dont un couple d'énantiomères serait pro-*anti* et l'autre pro-*syn*. La formation des espèces pro-*anti* pourrait être favorisée de par la présence d'une interaction coordinante stabilisante entre le groupement carboxylate et l'hydrogène de l'alcool.

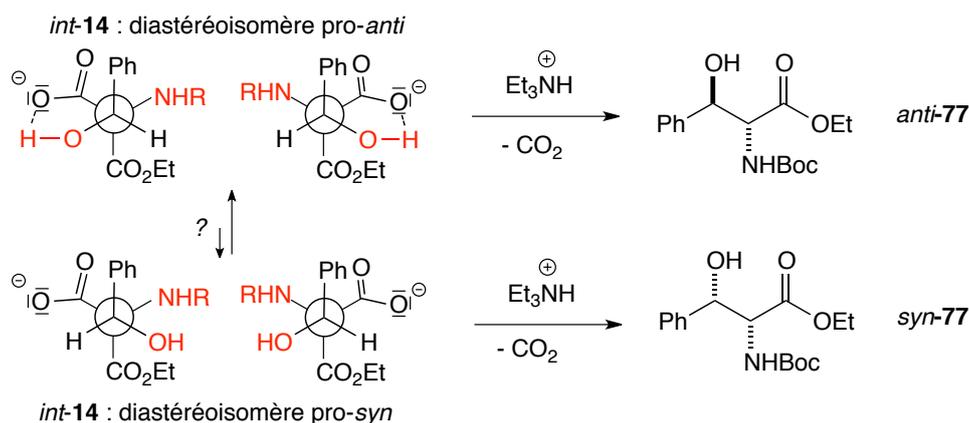


Schéma 162. Interprétation de la diastéréosélectivité observée menant aux produits d'aldolisation décarboxylante *anti-77* et *syn-77*

Une hypothèse qui ressort de ce modèle consisterait à penser qu'il existe un équilibre entre les diastéréoisomères intermédiaires pro-*anti* et pro-*syn*.^{187a} Cet équilibre serait probablement déplacé en faveur du pro-*anti* pour la raison évoquée précédemment. L'étape de décarboxylation/protonation s'effectuerait à partir de cet équilibre et pourrait être plus rapide à partir du diastéréoisomère pro-*syn*. En effet, à partir de ce dernier, la séquence décarboxylation/protonation n'est pas gênée par une coordination intramoléculaire « bloquant » le carboxylate qui de ce fait peut être éliminé plus rapidement. La coordination entre le $-\text{CO}_2^-$ et le $-\text{OH}$ au sein de l'espèce pro-*anti* serait donc d'une part stabilisante et donc favoriserait ce diastéréoisomère intermédiaire mais d'autre part, l'étape de décarboxylation/protonation qui suit s'en retrouverait ralentie. Ainsi, le résultat obtenu après 10 minutes de réaction, qui semble montrer un processus d'évolution des intermédiaires pro-*anti* et pro-*syn* plutôt lent, avec un rendement global de 35%, indiquerait que le produit majoritairement formé (*syn-77*) proviendrait de l'intermédiaire pro-*syn* certes minoritaire mais plus rapide à évoluer. Lorsqu'un temps de réaction plus long est appliqué, le produit *anti-77* provenant de l'intermédiaire pro-*anti* plus stable et plus abondant, deviendrait alors le produit majoritairement obtenu. Un tel raisonnement suggère toutefois au vu de l'évolution

des résultats que la vitesse d'équilibration entre les deux diastéréoisomères intermédiaires n'est pas en faveur de l'intermédiaire pro-*syn* et que l'étape de décarboxylation/protonation est diastéréospécifique.

Pour démontrer ce cheminement mécanistique, il faudrait d'abord prouver que la séquence se déroule bien à partir de **75-NH-Boc** dans l'ordre aldolisation puis décarboxylation. Pour cela, il nous faudrait examiner le milieu réactionnel par RMN et de nouveau pouvoir observer le produit d'aldolisation *int-14*.

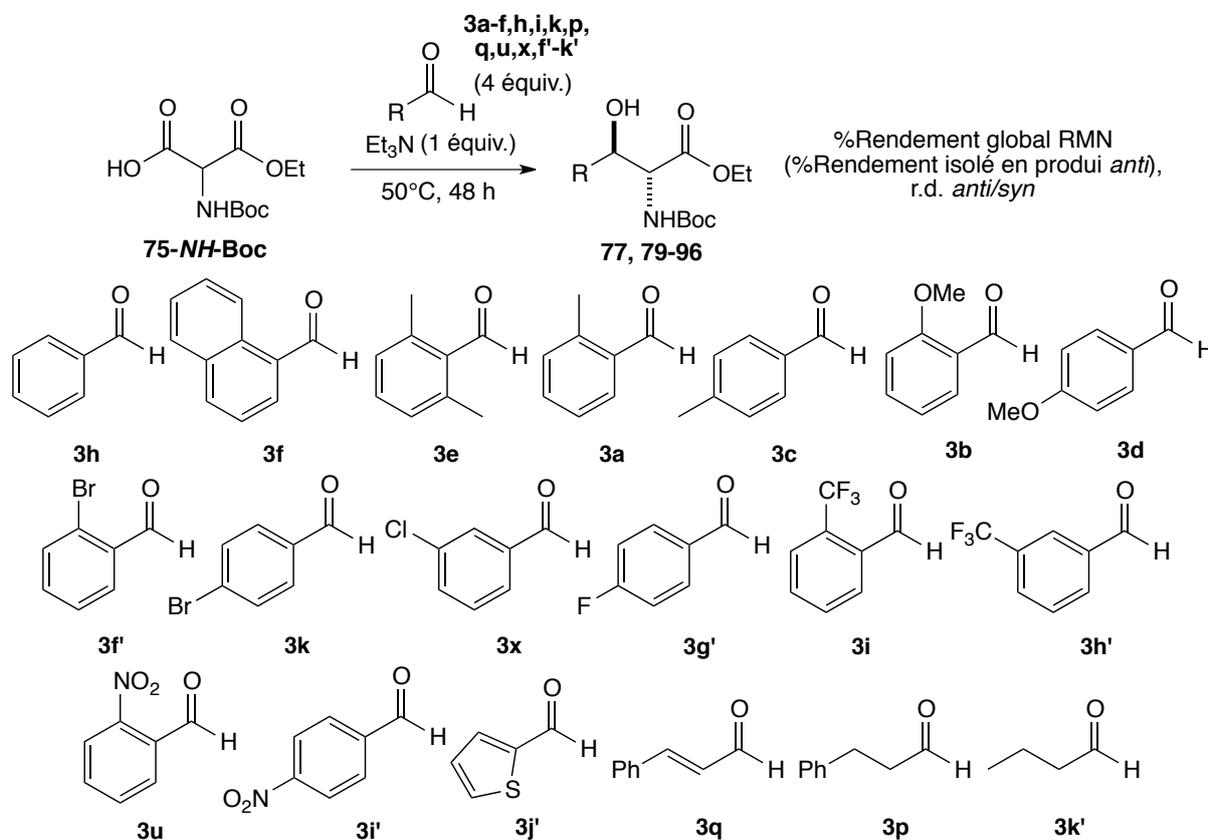
Une seconde possibilité d'interprétation serait de ne pas privilégier d'entrée de chemin mécanistique entre les deux proposés dans le Schéma 161. En effet, tant le substrat que les conditions mêmes de la réaction sont différents des études effectuées en 2013. Une expérience immédiate consisterait à engager le produit *syn-77* dans les conditions de la réaction en présence d'un aldéhyde différent du benzaldéhyde. La formation d'un nouvel α -amino- β -hydroxy ester ou bien la récupération du produit *syn-77* initialement introduit dans cette réaction, nous apporterait alors des informations quant au chemin réactionnel mis en œuvre.

IV-2b₂. Exemplification de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective

Afin d'évaluer l'étendue et les limites de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective ici étudiée, différents aldéhydes comportant des groupements variés ont été engagés dans la réaction (Schéma 163). D'après les résultats de cette étude rassemblés dans le Tableau 37, nous pouvons remarquer que lorsqu'un substituant électroattracteur est présent sur l'aromatique de l'aldéhyde, à savoir un groupement halogéné tel qu'un brome (Tableau 37, entrées 8 et 9, aldéhydes **3f'** et **3k**), un fluor (Tableau 37, entrée 11, aldéhyde **3g'**), un trifluorométhyle (Tableau 37, entrées 12 et 13, aldéhydes **3i**, **3h'**), un nitro (Tableau 37, entrées 14 et 15, aldéhydes **3u**, **3i'**) ou encore un thiophène (Tableau 37, entrée 16, aldéhyde **3j'**), d'excellents rendements globaux sont obtenus, compris entre 86 et 100%. Par ailleurs, lorsqu'un groupement électrodonneur substitue l'aromatique de l'aldéhyde, tel qu'un naphthyle (Tableau 37, entrée 2, aldéhyde **3f**), un méthoxy (Tableau 37, entrées 6 et 7, aldéhydes **3b**, **3d**) ou un/des méthyle(s) (Tableau 37, entrées 3 à 5, aldéhydes **3e**, **3a** et **3c**), y compris les aldéhydes tels que le cinnamaldéhyde et le dihydrocinnamaldéhyde (Tableau 37, entrées 17 et 18, aldéhydes **3q**, **3p**), les rendements sont amoindris, compris entre 55 et 73%. Cette observation est plutôt logique puisqu'un groupement électroattracteur va rendre l'aldéhyde

plus électrophile, et donc permet de meilleurs rendements en comparaison avec un groupement électrodonneur qui aura l'effet inverse. Les rapports diastéréoisomériques de ces derniers sont compris entre 75 : 25 et 89 : 11.

Dans le cas particulier de groupements électrodonneurs en position *ortho* tels que l'*ortho*-méthoxy (Tableau 37, entrée 6, aldéhyde **3d**), l'*ortho*-méthyle (Tableau 37, entrée 4, aldéhyde **3a**), ou faiblement attracteur comme l'*ortho*-bromo (Tableau 37, entrée 8, aldéhyde **3f'**), les r.d. se rapprochent de celui très élevé du produit d'aldolisation provenant du benzaldéhyde (Tableau 37, entrée 1, aldéhyde **3h**). Ces substituants induiraient alors une déstabilisation du système menant, de manière plus sélective, au produit *anti* le plus stable. Bien que cette réaction tolère de nombreux groupements fonctionnels, dans le cas d'aldéhydes encombrés sur les deux positions *ortho* (Tableau 37, entrée 3, aldéhyde **3e**), la réaction ne s'opère que très lentement avec seulement 10% de rendement global après 48 heures de réaction. Le butanal (Tableau 37, entrée 19, aldéhyde **3k'**), quant à lui, mène au produit d'aldolisation avec un rendement global de 50% et un r.d. de 76 : 24 en faveur du diastéréoisomère *anti* et ce, même sans la présence d'un groupement aromatique.



Sch\u00e9ma 163. Exemplification de la r\u00e9action d'aldolisation d\u00e9carboxylante diast\u00e9ros\u00e9lective

Entrée	Aldéhyde	N-Boc α -hydroxy- β -amino ester	Rendement RMN global (%) ¹	Rendement isolé en produit <i>anti</i> (%)	r.d. (<i>anti/syn</i>) ¹
1	3h	77	100	96	96 : 4
2	3f	79	54	39	85 : 15
3	3e	80	10	n.d.	n.d.
4	3a	81	55	46	91 : 9
5	3c	82	65	55	86 : 14
6	3b	83	73	70	95 : 5
7	3d	84	56	49	89 : 11
8	3f'	85	100	95	95 : 5
9	3k	86	86	74	93 : 7
10	3x	87	99	89	90 : 10
11	3g'	88	97	70	88 : 12
12	3i	89	94	76	87 : 13
13	3h'	90	95	67	86 : 14
14	3u	91	100	87	88 : 12
15	3i'	92	98	85	87 : 13
16	3j'	93	100	73	87 : 13
17	3q	94	69	55 ²	83 : 17
18	3p	95	53	38	75 : 25
19	3k'	96	50	38	76 : 24

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne ²Ratio (E/Z) = 83 : 17

Tableau 37. Résultats de l'exemplification de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective

Les déplacements chimiques en RMN et donc les rapports diastéréoisomériques et rendements globaux des produits d'aldolisation décarboxylante ont pu être identifiés notamment grâce à l'obtention d'un monocrystal du produit *anti*-**83**, dont la structure a été élucidée par diffraction des rayons X (Figure 24). De cette manière, les déplacements chimiques des diastéréoisomères des différents composés ont été identifiés par analogie des signatures spectroscopiques propres à ces structures.

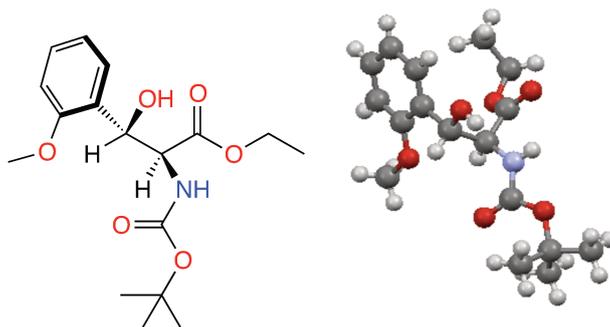


Figure 24. Structure RX d'un monocristal du produit d'aldolisation *anti*-83

Cette étude a permis de déterminer que la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective engendre deux diastéréoisomères comme produits de la réaction, un produit *syn* minoritaire et un produit *anti* prépondérant. La variation du substrat a révélé une excellente tolérance des substituants présents sur l'aromatique de l'aldéhyde et est d'autant plus efficace dans le cas de substituants électroattracteurs. Il est à noter que peu importe le rapport diastéréoisomérique, le produit d'aldolisation *anti* diastéréoisomériquement pur peut être isolé après séparation du produit d'aldolisation *syn* par colonne chromatographique, comme l'indiquent les rendements isolés en produit *anti* dans le Tableau 37.

Une fois la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective examinée à nouveau avec l'hémi-malonate **75-NH-Boc** comme substrat, la stratégie de synthèse des amino-alcools a été poursuivie avec, comme produit de départ modèle, le *N*-Boc α -hydroxy- β -amino ester *anti*-77.

IV-2c. Synthèse d' amino-alcools *anti* à partir du *N*-Boc α -hydroxy- β -amino ester *anti*-77

La synthèse des amino-alcools cibles déterminés précédemment a été développée de la manière la plus convergente possible dans le but de limiter au maximum le nombre d'étapes de synthèse. Dans cette optique, le *N*-Boc α -hydroxy- β -amino ester *anti*-77 a d'abord été réduit en présence de borohydrure de lithium dans un mélange *iso*-propanol / THF (1 : 2) à température ambiante. Après deux heures de réaction, le diol-*N*-Boc *anti*-97 a été obtenu quantitativement. Ce composé a ensuite été employé comme intermédiaire commun à la synthèse de toutes les cibles envisagées (Schéma 164).

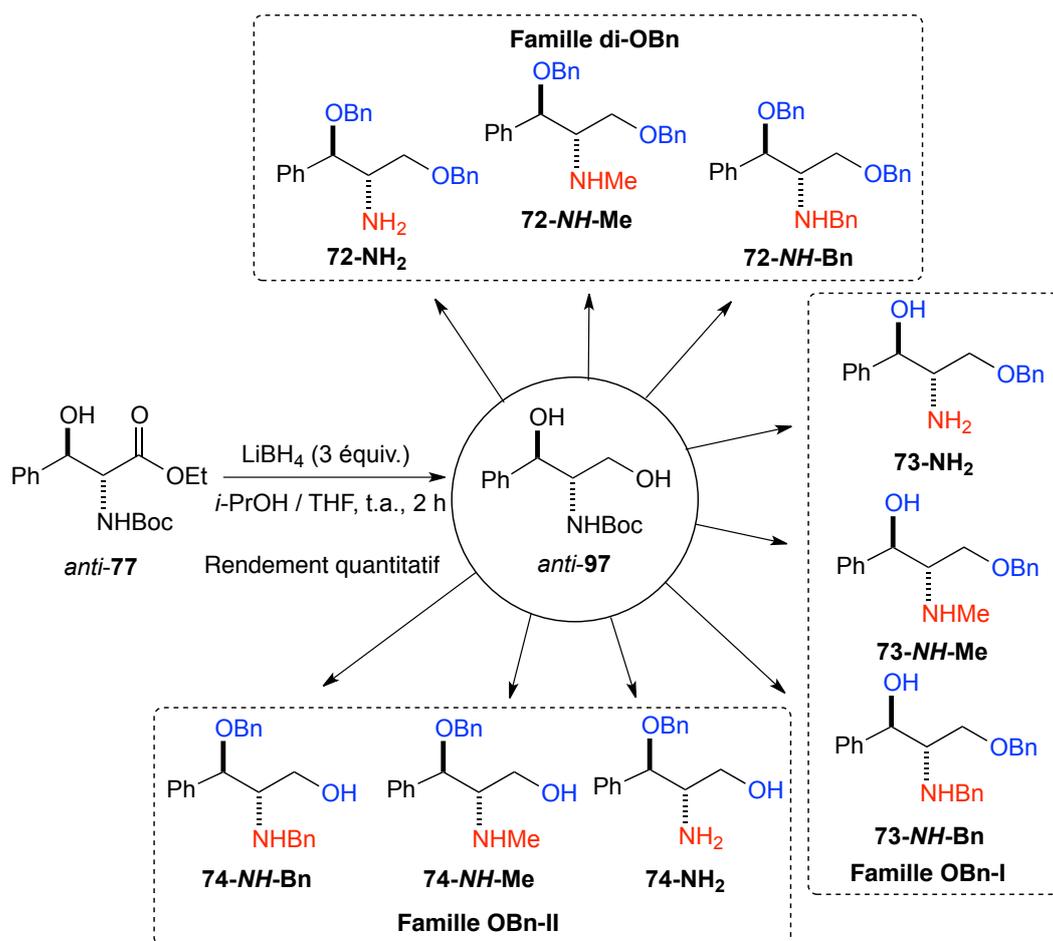


Schéma 164. Synthèse du diol-*N*-Boc *anti*-97

IV-2c₁. Synthèse des amino-alcools *anti* de la Famille **di-OBn**

Les amino-alcools **72-NH₂**, **72-NH-Me** et **72-NH-Bn** ont été synthétisés en deux étapes à partir du diol-*N*-Boc *anti*-97 (Schéma 165).

Le diol-*N*-Boc *anti*-97 a été di- ou tri-benzylé en présence de, respectivement, deux ou 4,5 équivalents de bromure de benzyle et d'hydruure de sodium dans le DMF. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le produit dibenzylé **98** a été isolé avec un rendement de 84% tandis que le composé tribenzylé **99** a été obtenu avec un rendement de 67% moyennant une nuit de chauffage à 60°C. Les composés *N*-Boc-di-benzylé **98** et tri-benzylé **99** résultants ont ensuite été déprotégés en présence de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante. Après quatre heures de réaction, les amino-alcools di-benzylé **72-NH₂** et tri-benzylé **72-NH-Bn**, ont été isolés avec d'excellents rendements de 96% et quantitatif, respectivement. L' amino-alcool di-benzylé **72-NH-Me** a été obtenu à partir du composé *N*-

Boc-di-benzylé **97** avec un bon rendement de 69% en réalisant la réduction du carbamate en présence de LiAlH_4 au reflux du THF durant six heures.

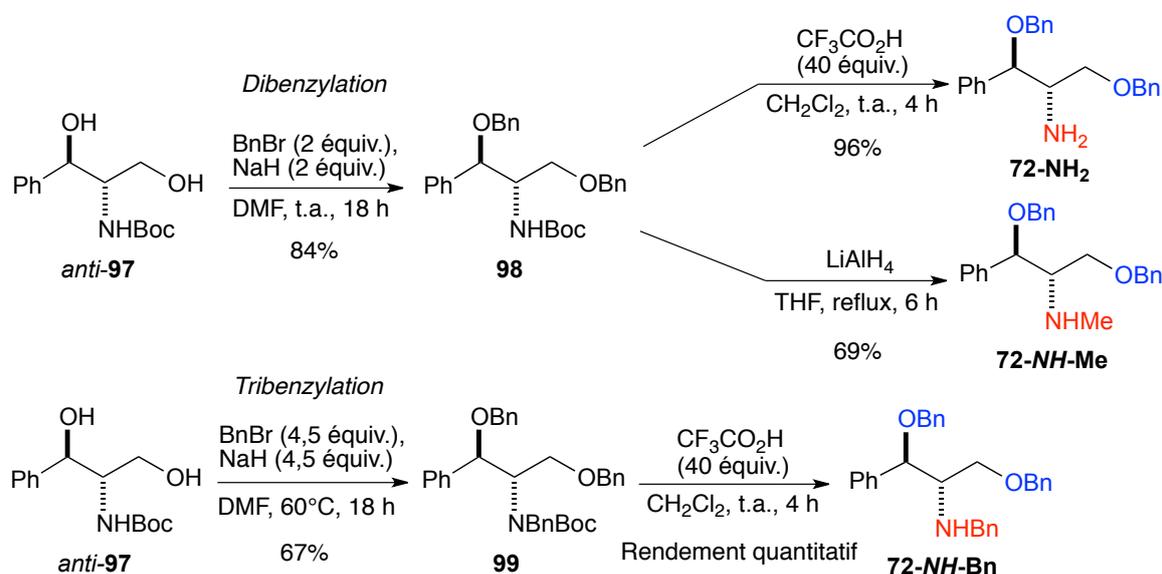


Schéma 165. Synthèse des amino-alcools anti **72-NH₂**, **72-NH-Me** et **72-NH-Bn**

Les trois amino-alcools, **72-NH₂**, **72-NH-Me** et **72-NH-Bn**, ont ainsi été synthétisés en cinq étapes à partir du 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonate de di-éthyle commercial avec de bons rendements globaux de 60%, 43% et 50%, respectivement (Figure 25).

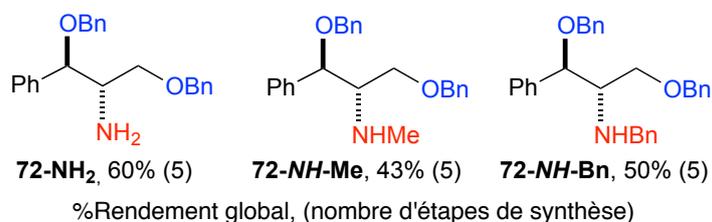


Figure 25. Rendements globaux des amino-alcools anti de la première Famille **di-OBn** de composés cibles

IV-2c₂. Synthèse des amino-alcools *anti* de la Famille **OBn-I**

Les amino-alcools mono-benzylés **73-NH₂** et **73-NH-Me** ont été synthétisés en également deux étapes de synthèse à partir du diol-*N*-Boc *anti*-**97**. Pour cela, le composé *anti*-**97** a été mono-benzylé dans les mêmes conditions que précédemment mais en utilisant seulement 1,1 équivalent de bromure de benzyle et 1,2 équivalent d'hydrure de sodium (Schéma 166). Bien qu'un bon rendement de 85% ait été obtenu en produits de benzylation, il

s'agit d'un mélange 49 : 37 : 6 des produits de mono-benzoylation de l'alcool primaire **100**, secondaire **101** et de di-benzoylation du diol **98**.

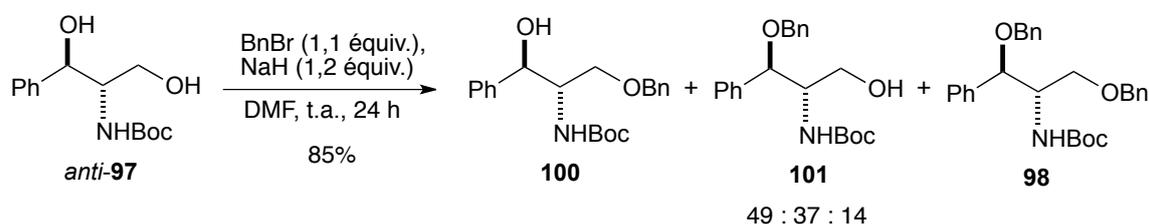


Schéma 166. Mono-benzoylation du diol-N-Boc anti-97 dans les conditions classiques

La procédure permettant d'effectuer la mono-benzoylation exclusivement sur l'alcool primaire a donc été revue. Pour cela, il a été suivi une méthode de mono-benzoylation développée pour la protection sélective d'alcools dans la synthèse de carbohydrates.^{188a-e} Le diol-N-Boc anti-97 a été mis en présence d'oxyde de di-butylétain (Bu_2SnO), de di-*iso*-propyléthylamine (DIPEA), de bromure de benzyle (BnBr) et de bromure de tétra-butylammonium (TBAB) en tube scellé à 70°C durant 24 heures. Le produit de mono-benzoylation de l'alcool primaire **100** a ainsi été obtenu sélectivement avec un rendement de 85% (Schéma 167).

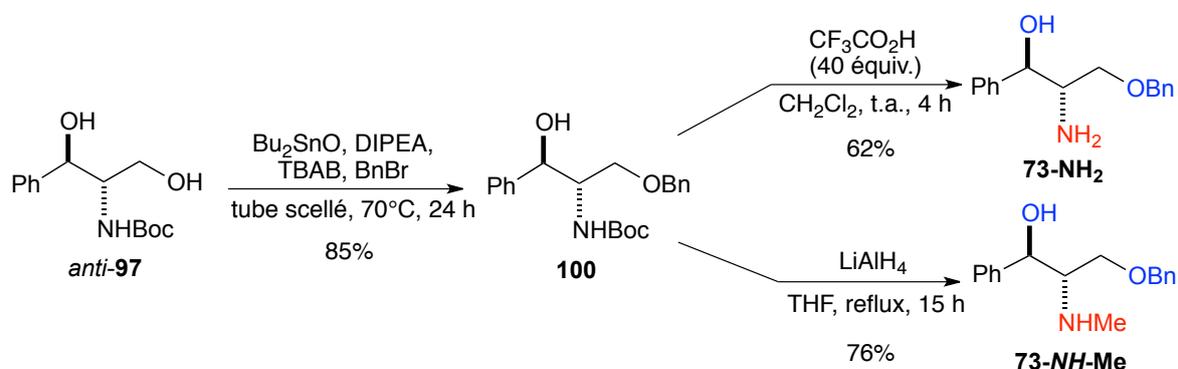


Schéma 167. Synthèse des amino-alcools mono-benzylés anti **73-NH₂** et **73-NH-Me**

En 2013, l'équipe de Dong rapporte des études mécanistiques permettant de déterminer le rôle de l'halogénure de tétra-butylammonium et celui de l'halogène associé dans le mécanisme de la mono-benzoylation sélective impliquant l'oxyde de di-butylétain.^{188d} D'après le mécanisme proposé, l'intermédiaire mis en œuvre lors de notre réaction serait un acétal de di-

188a) Z. Zhang, C.-H. Wong, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6513–6519. b) A. B. C. Simas, A. A. T. da Silva, T. J. dos Santos Filho, P. T. W. Barroso, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2744–2746. c) H. Dong, Y. Zhou, X. Pan, F. Cui, W. Liu, J. Liu, O. Ramström, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1457–1467. d) Y. Zhou, J. Li, Y. Zhan, Z. Pei, H. Dong, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2693–2700. e) M. Giordano, A. Iadonisi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 213–222.

butylétain cyclique *int-17* qui subit la coordination de l'anion bromure du TBAB pour former un complexe ate cyclique *int-18* ou acyclique *int-19*, dont l'alcoolate primaire est le moins basique et donc le plus stable. La liaison Sn-O étant plus forte que la nouvelle liaison Sn-Br formée, ces intermédiaires sont en équilibre, déplacé vers l'acétal d'étain initial *int-17*. En présence de bromure de benzyl, l'alcoolate de tétra-butylammonium *int-19* effectue une attaque nucléophile afin d'obtenir l'éther benzylique intermédiaire *int-20* menant au produit de mono-benzylation **100** après hydrolyse de la liaison Sn-O (Schéma 168).

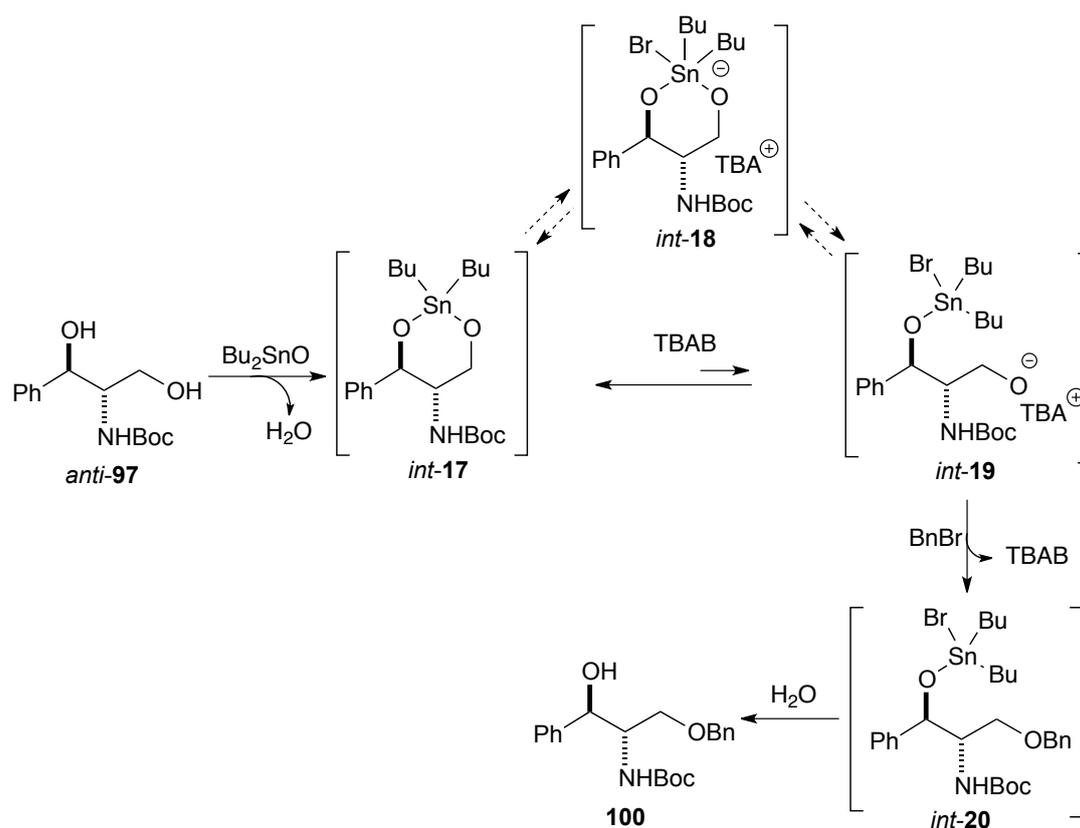


Schéma 168. Mécanisme de la mono-benzylation via un acétal de di-butylétain cyclique

Le groupement carbamate du composé **100** a ensuite été déprotégé en présence de l'acide trifluoroacétique avec un rendement de 62%, ou réduit en présence de LiAlH_4 avec un bon rendement de 76%, pour obtenir respectivement les amino-alcools **73-NH₂** et **73-NH-Me**.

Le dernier amino-alcool **73-NH-Bn** de cette seconde Famille **OBn-I**, a quant à lui été synthétisé en trois étapes à partir du produit de mono-benzylation **100** (Schéma 169). Dans un premier temps, l'alcool secondaire de **100** a été protégé sous forme d'éther silylé **102** avec un bon rendement de 80% en présence de TBSCl , d'imidazole et d'une quantité

substœchiométrique de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante durant 18 heures de réaction. L'amine *N*-Boc du produit silylé **102** résultant a ensuite été benzylée avec un bon rendement de 70% en présence de bromure de benzyle et d'hydruure de sodium dans le DMF à 60°C durant 18 heures. Enfin, l'alcool secondaire et l'amine du produit di-benzylé **103** ont été déprotégés simultanément en présence d'un large excès (40 équivalents) d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante durant quatre heures de réaction. L'amino-alcool **73-NH-Bn** a ainsi été obtenu avec un rendement satisfaisant de 70% sur cette dernière étape.

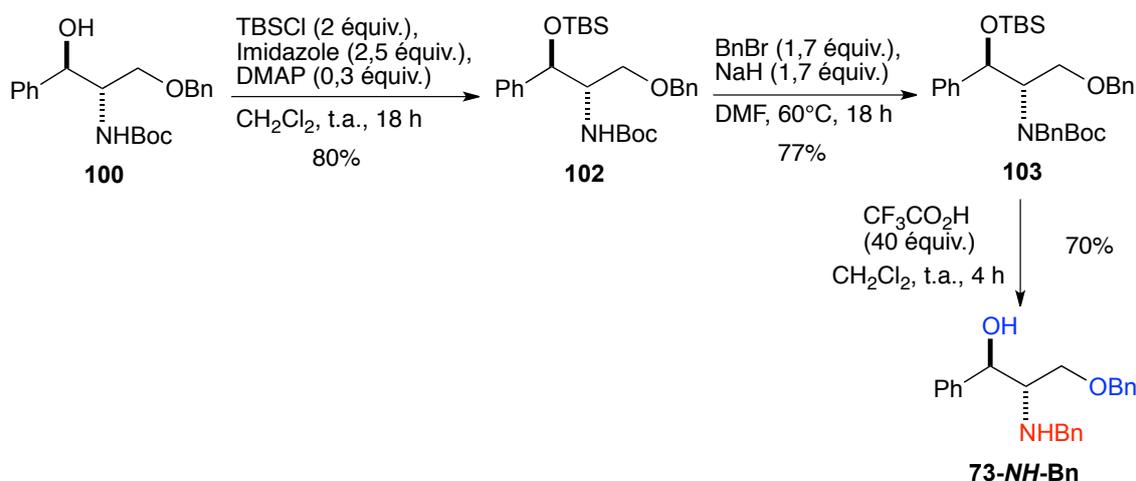


Schéma 169. Synthèse de l'amino-alcool di-benzylé anti **73-NH-Bn**

Les amino-alcools *anti* **73-NH₂**, **73-NH-Me** et **73-NH-Bn** de la seconde Famille de composés cibles ont ainsi été obtenus en cinq à sept étapes de synthèse, à partir du 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonate de di-éthyle commercial, avec les rendements globaux de 39%, 48% et 34%, respectivement (Figure 26).

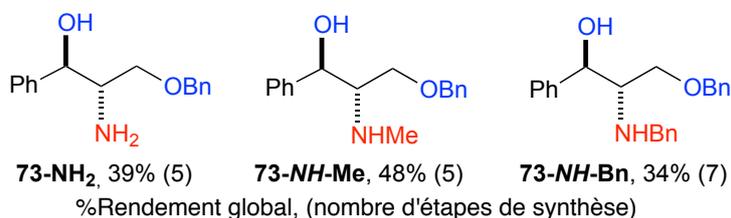


Figure 26. Rendements globaux des amino-alcools *anti* de la seconde Famille **OBn-I** de composés cibles

IV-2c3. Synthèse des amino-alcools *anti* de la Famille **OBn-II**

De la même manière que pour la synthèse de la seconde famille de composés cibles, une procédure de mono-benzoylation sélective, cette fois de l'alcool secondaire, a été envisagée en s'inspirant à nouveau des méthodes utilisées pour la synthèse des carbohydrates et de polyols.^{189a-d} Pour ce faire, le diol-*N*-Boc *anti*-**97** a été protégé sous forme d'acétal benzylique **104** avec un rendement de 63% en présence de benzaldéhyde et d'acide *para*-toluènesulfonique en quantité catalytique dans le dichlorométhane à température ambiante durant une nuit de réaction. Dans le but de déprotéger uniquement l'alcool primaire et d'obtenir l'alcool secondaire benzylé **101**, de l'hydrure de di-*iso*-butylaluminium a été ajouté à l'acétal **104** dans différentes conditions réactionnelles (Schéma 170).

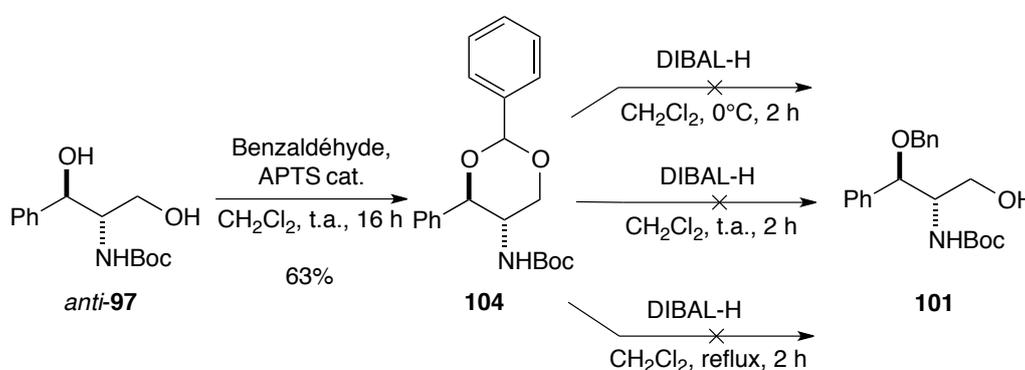


Schéma 170. Ouverture sélective de l'acétal benzylique **104** du côté de l'alcool primaire

Malgré plusieurs tentatives à 0°C, température ambiante et même au reflux du dichlorométhane, uniquement le produit de départ a été systématiquement récupéré en fin de réaction. Il a alors été décidé de mettre l'acétal benzylique **104** en présence de LiAlH₄ et d'un acide de Lewis dans le but d'ouvrir l'acétal *via* un nouvel agent réducteur avec l'assistance d'un acide de Lewis. Dans ce cas, l'ouverture sélective de l'acétal devrait s'effectuer du côté de l'alcool secondaire le moins encombré menant ainsi à l'alcool primaire protégé **100** (Schéma 171). Bien que cette stratégie mènerait théoriquement à l'alcool **100** et non **101**, l'objectif était ici de tester de nouvelles conditions qui permettraient de forcer l'ouverture de l'acétal. En présence de LiAlH₄ et de TiCl₄ ou d'AlCl₃ au reflux du dichlorométhane durant deux heures de réaction, uniquement le produit de départ a à nouveau été récupéré en fin de réaction. Malgré différentes conditions et réactifs mis en présence de l'acétal benzylique **104**,

189a) E. L. Eliel, V. G. Badding, M. N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2371–2377. b) I. Shiina, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6303–6306. c) T. Yakura, Y. Yoshimoto, C. Ishida, S. Mabuchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4429–4438. d) N. Tanaka, I. Ogawa, S. Yoshigase, J. Nokami, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2675–2679.

aucune réaction n'a été observée. Nous pouvons interpréter ces résultats par la trop forte stabilité de l'acétal qui empêche toute action d'agents réducteurs.

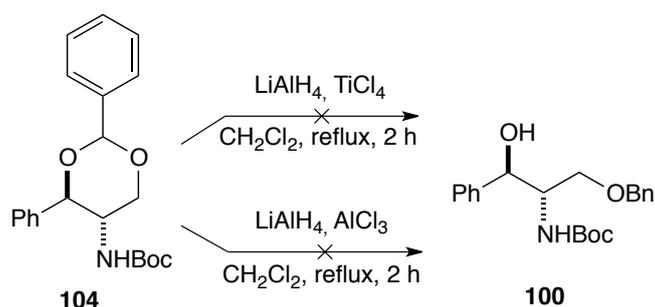


Schéma 171. Ouverture sélective de l'acétal benzylique **104** du côté de l'alcool secondaire

Toujours dans le but de protéger sélectivement l'alcool secondaire du diol-*N*-Boc *anti*-**97** sous forme d'éther benzylique **101**, l'alcool primaire a alors été sélectivement protégé dans un premier temps avec un groupe protecteur très encombré tel qu'un trityle. Pour ce faire, le diol-*N*-Boc *anti*-**97** a été mis en présence de chlorure de trityle et d'une quantité substœchiométrique de DMAP dans un mélange dichlorométhane / DMF à température ambiante durant 12 heures. Le composé tritylé **105** a été obtenu sélectivement avec un rendement isolé de 68% (Schéma 172).

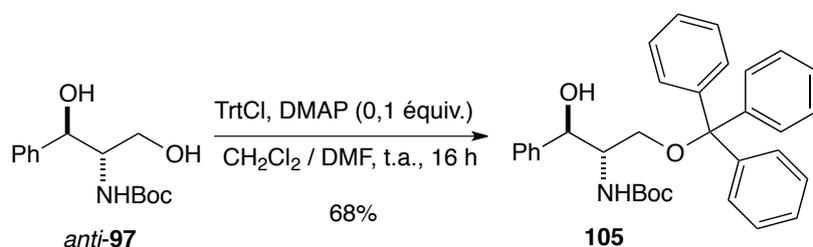


Schéma 172. Protection sélective de l'alcool primaire du diol-*N*-Boc *anti*-**97**

L'alcool primaire du diol *anti*-**97** étant protégé, la formation de l'éther benzylique au niveau de l'alcool secondaire a été conduite dans les conditions classiques précédemment décrites (Schéma 173).

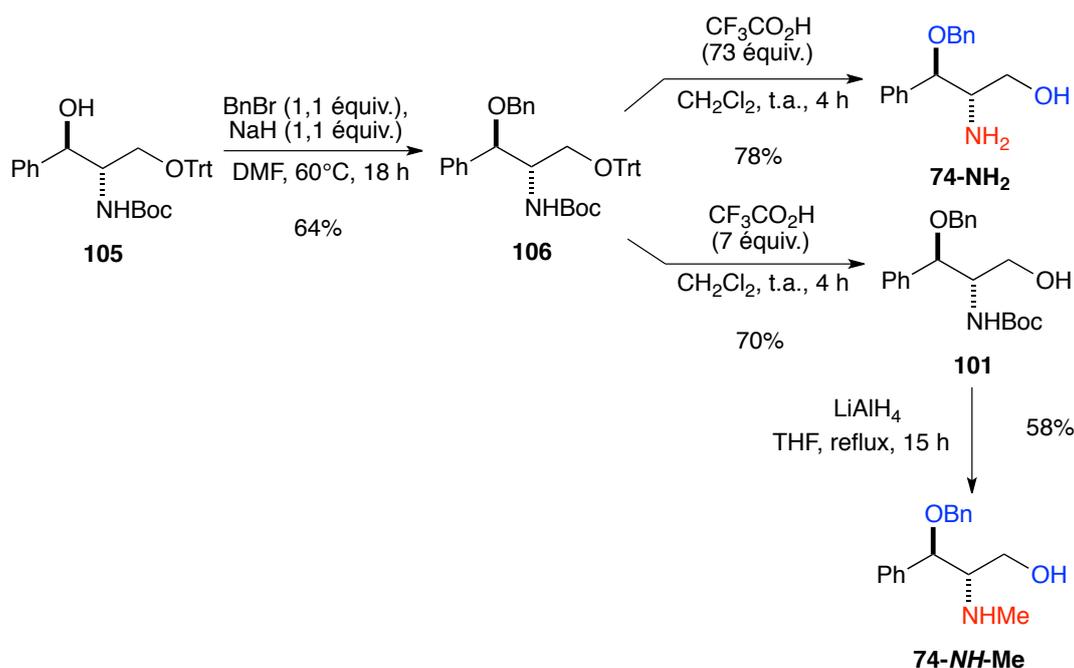


Schéma 173. Synthèse des composés cibles anti 74-NH₂ et 74-NH-Me

Le composé tritylé mono-benzylé **106** a été formé après la mise en présence de **105** avec du bromure de benzyle et d'hydrure de sodium dans le DMF à 60°C. Après 18 heures de réaction, le composé **106** a été isolé avec un rendement de 64%. Les groupements protecteurs OTrt et NH-Boc du composé **106** ont ensuite été déprotégés simultanément en présence d'un large excès (73 équivalents) d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante durant quatre heures de réaction. Le composé **74-NH₂** a ainsi été isolé avec un rendement de 78%. Par ailleurs, l'ajout de seulement sept équivalents d'acide trifluoroacétique sur **106** a permis une déprotection sélective de l'éther tritylique aboutissant au composé **101** avec un rendement de 70%. L' amino-alcool **74-NH-Me** a ensuite été obtenu à partir de **101** avec 58% de rendement *via* la réduction du carbamate porté par l'amine en présence de LiAlH₄ au reflux du THF durant 15 heures de réaction.

L' amino-alcool **74-NH-Bn** a également été synthétisé *via* une stratégie de synthèse très proche si ce n'est qu'elle implique la benzylation simultanée de l'alcool secondaire et de l'amine protégée NH-Boc du composé **105**. Pour cela, **105** a été mis en présence de deux équivalents de bromure de benzyle et d'hydrure de sodium, dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Le composé **107** dibenzylé et tritylé a été formé avec un rendement de 67%. L'amine et l'alcool primaire de ce dernier ont ensuite été déprotégés de manière simultanée en présence d'un large excès (80 équivalents) d'acide trifluoroacétique.

L' amino-alcool **74-NH-Bn** a été ainsi isolé avec un excellent rendement de 93% (Schéma 174).

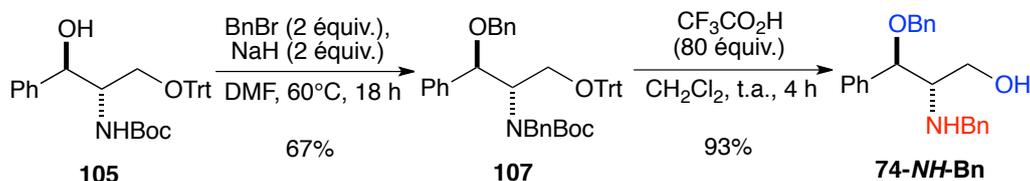


Schéma 174. Synthèse de l' amino-alcool anti **74-NH-Bn**

Les amino-alcools *anti* **74-NH₂**, **74-NH-Me** et **74-NH-Bn** de la troisième et dernière Famille de composés cibles ont ainsi été obtenus en six à sept étapes de synthèse, à partir du 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonate de di-éthyle commercial, avec des rendements globaux de 25%, 13% et 31%, respectivement (Figure 27).

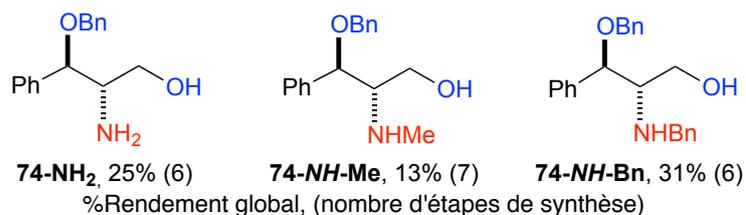


Figure 27. Rendements globaux des amino-alcools *anti* de la troisième Famille **OBn-II** de composés cibles

A partir du diol-*N*-Boc *anti*-**97**, plateforme commune aux amino-alcools cibles, cette stratégie de synthèse convergente a permis de synthétiser les trois amino-alcools *anti* des trois Familles cibles avec un nombre d'étapes compris entre cinq et sept et des rendements globaux allant de 13 à 60% (Schéma 175). Malgré l'échec du développement d'une réaction de mono-benzylation sélective de l'alcool secondaire du diol-*N*-Boc *anti*-**97**, une stratégie *via* la protection préalable de l'alcool primaire avec un groupement trityle, a tout de même permis de mener à bien la synthèse de la troisième Famille d' amino-alcools.

Dans le but d'amener une nouvelle dimension dans la diversité des ligands synthétisés, une voie de synthèse des composés cibles en version *syn* a également été initiée.

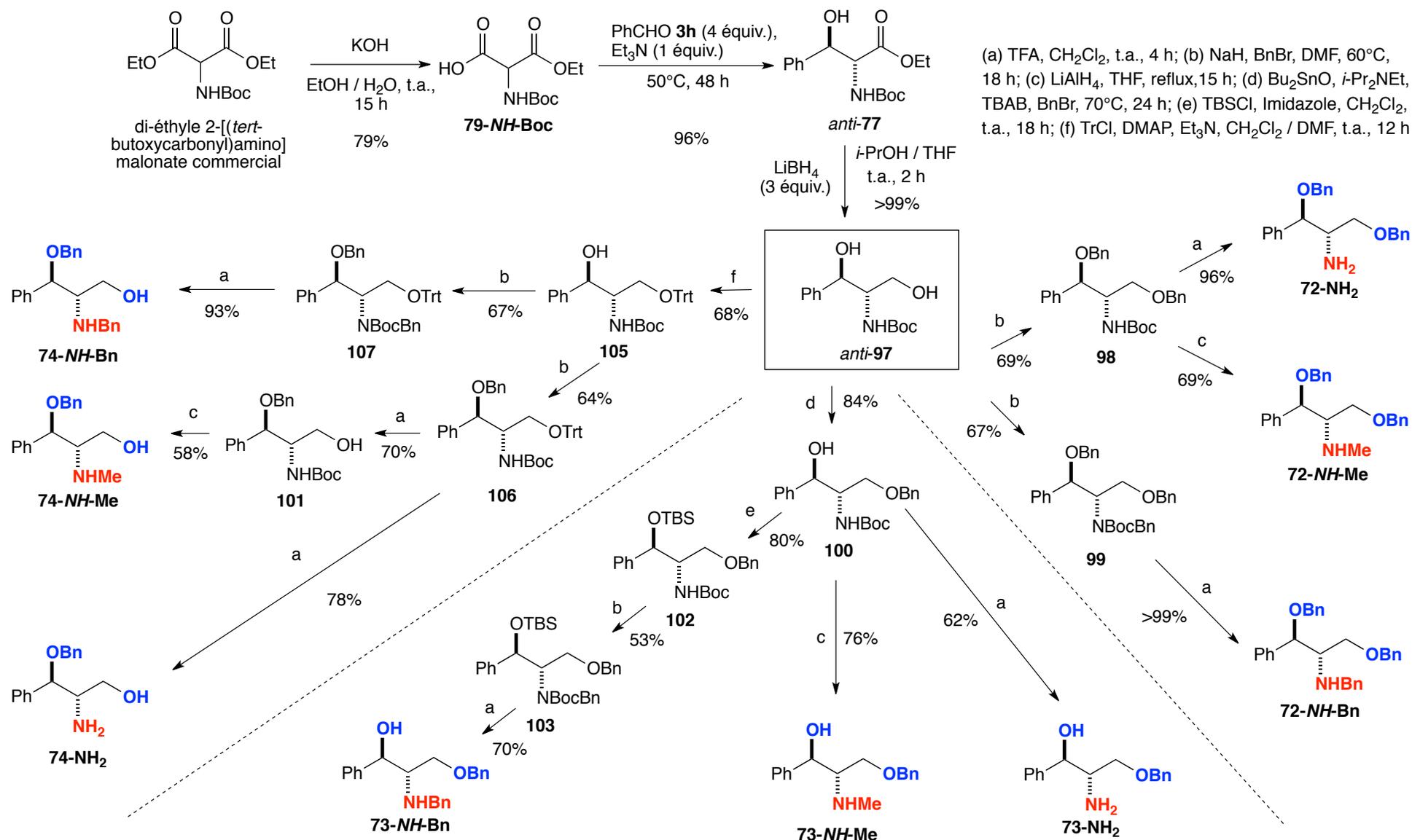


Schéma 175. Synthèse détaillée des trois Familles d'amino-alcools anti cibles

IV-2d. Synthèse des amino-alcools cibles en version *syn*

La synthèse des amino-alcools cibles en version *syn*, a été envisagée dans un premier temps *via* la modification de la méthode d'aldolisation décarboxylante avec l'objectif d'obtenir le *N*-Boc α -hydroxy- β -amino ester *syn*-77 majoritairement. La stratégie de synthèse a ensuite été axée vers la stéréo-inversion d'intermédiaires avancés ou communs de la précédente synthèse convergente des amino-alcools *anti* cibles.

IV-2d₁. Optimisation de la réaction d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective en faveur du produit d'aldolisation *syn*

Une première approche permettant d'atteindre majoritairement les diastéréoisomères *syn* a consisté à exploiter les résultats obtenus lors de l'optimisation de la réaction d'aldolisation décarboxylante en favorisant la formation du produit *syn*. Les paramètres de température, temps de réaction ainsi que le rôle éventuel d'un solvant ont été examinés. L'hémi-malonate **75-NH-Boc** a ainsi été mis en présence de benzaldéhyde et de triéthylamine dans le THF à 0,1 M à 10°C durant 22 heures de réaction puis, le milieu réactionnel a été chauffé jusqu'à 30°C durant 26 heures supplémentaires (Schéma 176).

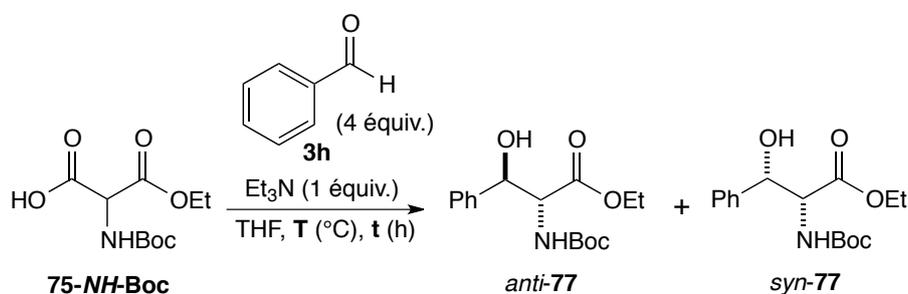
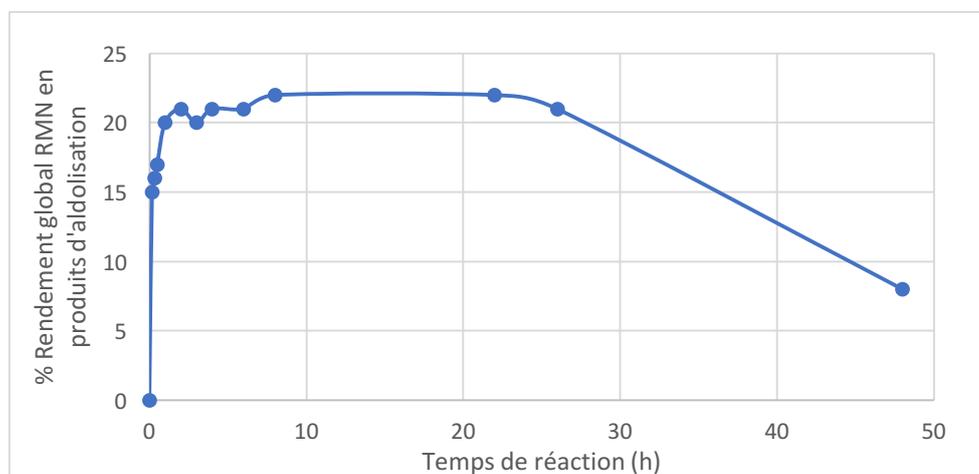


Schéma 176. Détermination de conditions réactionnelles favorisant la formation du produit d'aldolisation *syn*-77

Le rendement global en produits d'aldolisation a été déterminé par RMN avec l'introduction de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne et est représenté en fonction du temps dans la Figure 28, dont les valeurs associées sont rassemblées dans le Tableau 38. D'après ces résultats, avec une température de réaction de 10°C le produit d'aldolisation *syn*-77 est uniquement obtenu avec néanmoins un rendement ne dépassant pas les 22% et ce, même avec un temps de réaction long de 22 heures. En revanche, dès que le milieu réactionnel est chauffé à 30°C durant 26 heures supplémentaires, le rendement chute à 8% et

le rapport diastéréoisomérique *anti/syn* évolue vers le rapport 50 : 50 puis est observée la dégradation du produit d'aldolisation vers le produit de décarboxylation **78** (évoqué précédemment dans l'étude mécanistique de cette réaction en **IV-2b₁**).



Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Figure 28. Représentation graphique du rendement global en produits **77** issus de la réaction d'aldolisation décarboxylante déterminé par RMN en fonction du temps de réaction (h)

Entrée	t (h)	T (°C)	Rendement RMN global (%) ¹	r.d. (<i>anti/syn</i>)
1	0,16	10	15	0 : 100
2	0,33	10	16	0 : 100
3	0,5	10	17	0 : 100
4	1	10	20	0 : 100
5	2	10	21	0 : 100
6	3	10	20	0 : 100
7	4	10	21	0 : 100
8	6	10	21	0 : 100
9	8	10	21	0 : 100
10	22	10	22	0 : 100
11	26	15	21	0 : 100
12	27	30	13	0 : 100
13	28	30	17	1 : 99
14	48	30	8	50 : 50

¹ Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 38. Rendement global en produits **77** issus de la réaction d'aldolisation décarboxylante et rapport diastéréoisomérique déterminés par RMN en fonction du temps de réaction (h)

Toujours dans l'optique de développer la réaction d'aldolisation décarboxylante en faveur du produit *syn-77*, un groupement protecteur électrophile silylé, tel que du TBSCl ou encore du TMSCl, a été ajouté au milieu réactionnel. L'objectif ici a été de piéger l'alcool secondaire du produit *syn-77 in situ* une fois formé et ce afin d'empêcher l'évolution du système vers la formation du produit *anti-77* (Schéma 177, Tableau 39).

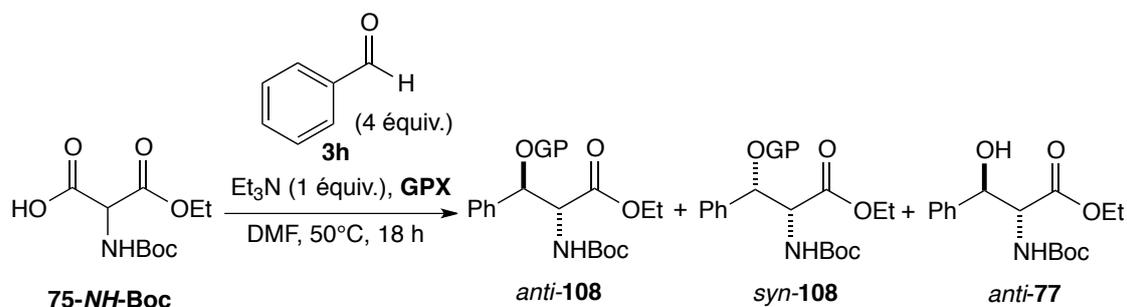


Schéma 177. Stabilisation du produit d'aldolisation *syn-77 in situ* par ajout d'un groupement silylé

Entrée	GPX	Rapport <i>anti-108/syn-108/anti-77</i>	Rendement RMN global (%) ¹
1	TBSCl (1 équiv.)	13 : 39 : 48	64
2	TBSCl (2 équiv.), Imidazole (1 équiv.)	15 : 22 : 63	67
3	TMSCl (1,5 équiv.)	-	Produit de dégradation

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 39. Conditions et résultats des essais de stabilisation du produit cinétique *syn-77 in situ* par ajout d'un groupement silylé

Les résultats rapportés dans le Tableau 39 montrent qu'en présence d'un groupement silylé dans le DMF à 50°C durant 18 heures de réaction, trois produits ont été obtenus : les produits d'aldolisation protégés *anti-108* et *syn-108* et l' α -amino- β -hydroxy esters *anti-77* non protégé. Dans le cas de l'introduction de TBSCl (Tableau 39, entrée 1), bien que le rapport diastéréoisomérique *anti-108/syn-108* peut atteindre 25 : 75, le rendement global en produits protégés **108** ne dépasse pas 33% et le rapport **108/anti-77** non protégé est évalué à 52 : 48. De plus, l'ajout d'imidazole dans le milieu en présence de TBSCl (Tableau 39, entrée 2), semble défavoriser la protection du produit d'aldolisation pour lequel un rendement global de 67% et un ratio **108/anti-77** à hauteur de 37 : 63 ont été obtenus. L'introduction de TMSCl

au milieu dans les mêmes conditions réactionnelles que pour le TBSCl (Tableau 39, entrée 3), a conduit uniquement à des produits de dégradation. Les diverses procédures explorées n'ont donc pas permis d'isoler l' α -amino- β -hydroxy ester protégé *syn*-**108** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.

Une ultime tentative a consisté à ajouter, dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, du bromure de benzyle dans le milieu au lieu d'un groupement silylé (Schéma 178). A l'issue de cet essai, l'unique espèce isolée correspond au produit d'estérification **109** de l'hémi-malonate **75-NH-Boc** de départ avec un rendement de 62% et ce, que la réaction soit menée dans le DMF ou sans solvant.

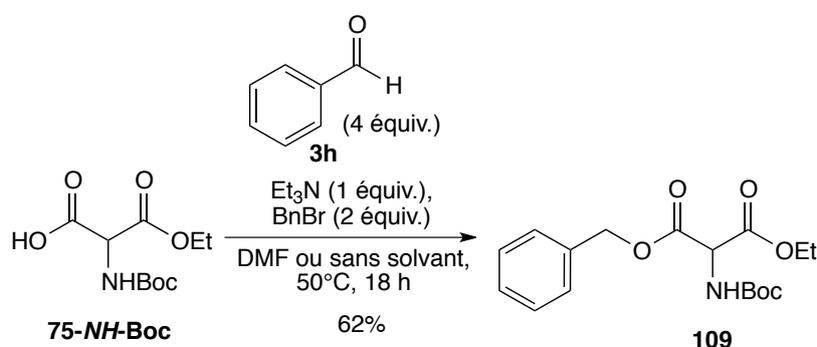


Schéma 178. Ajout de bromure de benzyle dans le milieu réactionnel lors de la réaction d'aldolisation décarboxylante

Au vu de ces résultats peu satisfaisants concernant le développement d'une méthode d'aldolisation décarboxylante en faveur du produit *syn*-**77**, nous nous sommes penchés sur la stéréo-inversion d'intermédiaires avancés de la précédente synthèse des amino-alcools cibles *anti*.

IV-2d₂. Stéréo-inversion d'intermédiaires avancés de la synthèse des amino-alcools cibles *anti* pour la synthèse d'amino-alcools *syn*

A partir du produit mono-benzylé **100**, a d'abord été envisagée une réaction de Mitsunobu afin d'inverser la stéréochimie relative de l'alcool secondaire. L'amino-alcool *anti*-**100** a donc été mis en présence d'un excès de tri-phénylphosphine (PPh_3), d'azodicarboxylate de di-*iso*-propyle (DIAD) et d'acide benzoïque (PhCO_2H) au reflux du THF durant 15 heures. Dans ces conditions, l'ester benzylique *syn*-**110** a été obtenu avec un rendement modeste de 42% et une totale stéréo-inversion menant au diastéréoisomère *syn*.

Après réduction de l'ester et du carbamate en présence de LiAlH_4 au reflux du THF durant 15 heures, l'amino-alcool *syn*-**74-NH-Me** a été obtenu avec un rendement de 65% (Schéma 179).

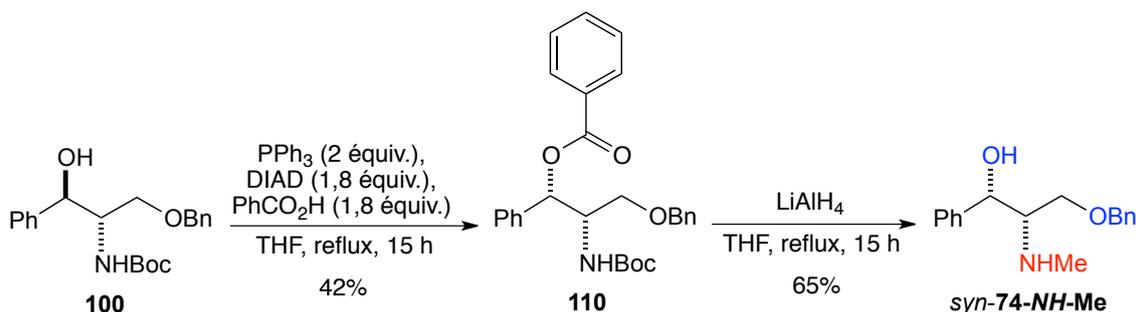


Schéma 179. Synthèse de l'amino-alcool *syn*-**74-NH-Me** via une réaction de Mitsunobu

Bien que cette stratégie permette l'accès à l'amino-alcool *syn*-**74-NH-Me** par stéréo-inversion d'un centre *via* la réaction de Mitsunobu, celle-ci reste limitée aux amino-alcools de la seconde Famille de composés ne présentant pas de groupement protecteur sur l'alcool secondaire. Une nouvelle stratégie donnant accès à l'ensemble des amino-alcools cibles en version *syn* a donc été développée. Pour ce faire, la synthèse du diol-*N*-Boc *syn*-**97**, épimère du stéréoisomère *anti*-**97** et composé de départ commun à toutes les cibles, est apparue comme être la stratégie la plus appropriée.

Dans les travaux précédemment décrit par l'équipe Caennaise,¹⁸⁶ la stéréo-inversion du centre C^3 des composés étudiés a été proposée à partir de l' α -amino- β -hydroxy ester *anti*-**76** *via* la formation d'une oxazoline *anti*-**111** intermédiaire en présence de chlorure de thionyle dans l'éther diéthylique à 0°C (Schéma 180).

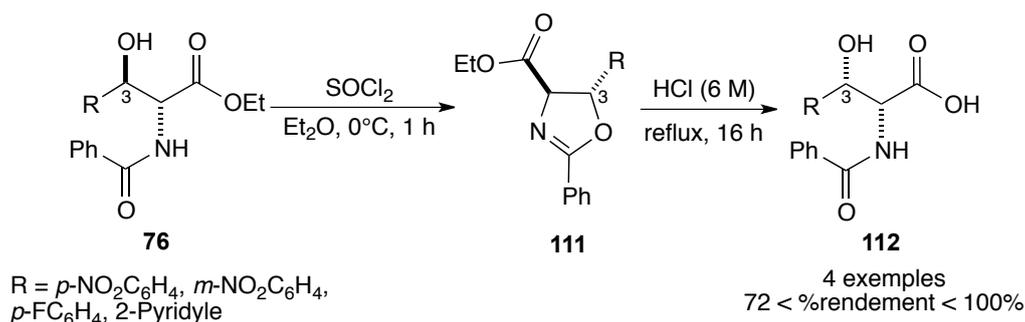


Schéma 180. Stratégie de stéréo-inversion du centre C^3 de l'équipe Caennaise via la formation d'une oxazoline intermédiaire *anti*-**111**

Après une heure de réaction, l'oxazoline *anti*-**111** résultante est immédiatement ouverte en milieu acide aqueux au reflux de l'eau durant 16 heures. L'acide *syn*-**112** résultant est ainsi obtenu avec des rendements compris entre 72% à quantitatifs suivant les substituants présents sur l'aromatique.

Cette stratégie a donc été reproduite dans le cadre de notre étude. L'oxazolidinone *anti*-**113** a été obtenue avec un bon rendement de 81% à partir de l' α -amino- β -hydroxy ester *anti*-**77** après mise en présence de chlorure de thionyl dans l'éther diéthylique à 0°C durant cinq heures de réaction. Il est à noter que dans ce cas, la cyclisation intramoléculaire est permise grâce à l'assistance anchimérique du groupe *NH*-Boc. L'ouverture de l'oxazolidinone *anti*-**113**, menée en milieu acide à 90°C durant 15 heures, a ensuite permis d'obtenir l'acide-amino **114** avec un bon rendement de 82%. Néanmoins, ce composé a été obtenu avec un rapport diastéréoisomérique *anti/syn* de 25 : 75 (Schéma 181).

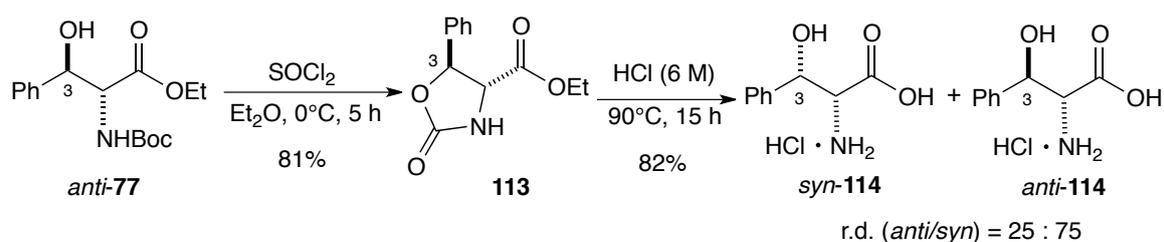


Schéma 181. Application de la stratégie de stéréo-inversion Caennaise à l' α -amino- β -hydroxy ester *anti*-**77**

Cette épimérisation partielle a également été rapportée par le groupe de Davies en 2013 à partir d'une oxazolidinone portant un ester *tert*-butylique. Dans les mêmes conditions d'ouverture, les auteurs obtiennent également les acides-amino *anti*-**114** et *syn*-**114** avec un rapport diastéréoisomérique *anti/syn* de 20 : 80 et un rendement global de 52%.¹⁹⁰ L'oxazolidinone, étant donc moins stable que l'oxazoline précédemment décrite, Davies et ses collaborateurs ont développé de nouvelles conditions réactionnelles d'ouverture en conditions plus douces, lesquelles ont été reprises dans ce travail (Schéma 182).

190 S. G. Davies, A. M. Fletcher, A. B. Frost, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8885–8898.

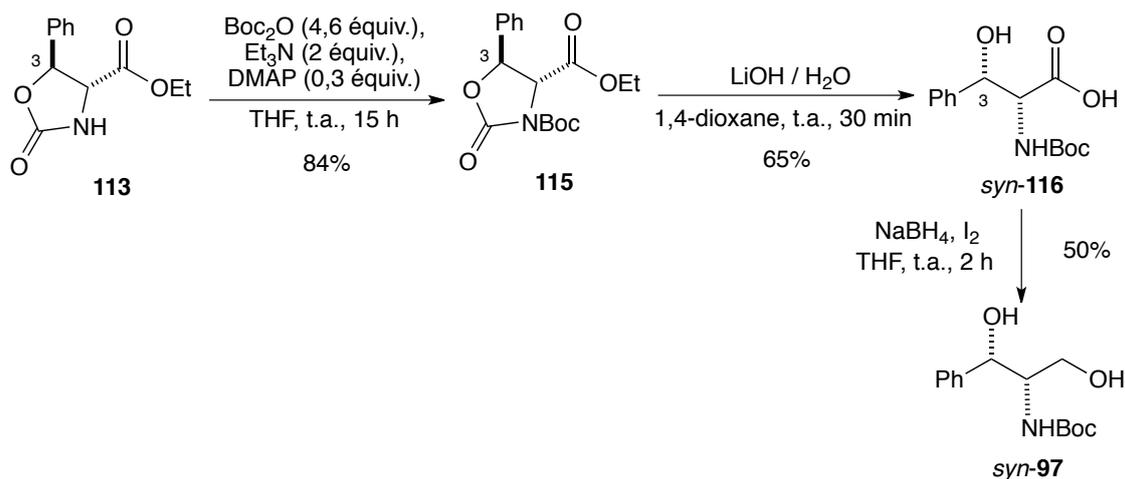


Schéma 182. Synthèse du diol-N-Boc *syn-97*

Dans un premier temps, l'atome d'azote de l'oxazolidinone *anti-113* a été protégé par un groupement Boc avec un bon rendement de 84% en présence de di-*tert*-butyl-dicarbonat (Boc₂O), de triéthylamine et d'une quantité substœchiométrique de DMAP dans le THF à température ambiante pendant 15 heures de réaction. L'oxazolidinone *N*-Boc *anti-115* résultante a ensuite été ouverte par l'action de l'hydroxyde de lithium aqueux dans le 1,4-dioxane à température ambiante durant 30 minutes. L'amino-acide *syn-114* a cette fois été obtenu avec un rendement de 65% et une totale conservation de la configuration relative des centres stéréogènes de l'oxazolidinone. Après réduction de la fonction acide carboxylique du composé *syn-114* en présence de NaBH₄ et de di-iode dans le THF à température ambiante durant deux heures, le diol-*N*-Boc *syn-97* a été isolé avec un rendement de 50%.

Le diol-*N*-Boc *syn-97* a donc finalement été synthétisé ce qui permet l'accès à toutes les Familles d'amino-alcools cibles précédemment décrits, mais cette fois en version *syn*. Cette plateforme *syn* clé a été obtenue en six étapes de synthèse avec un rendement global de 16% à partir du 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonate de di-éthyle commercial (Schéma 183).

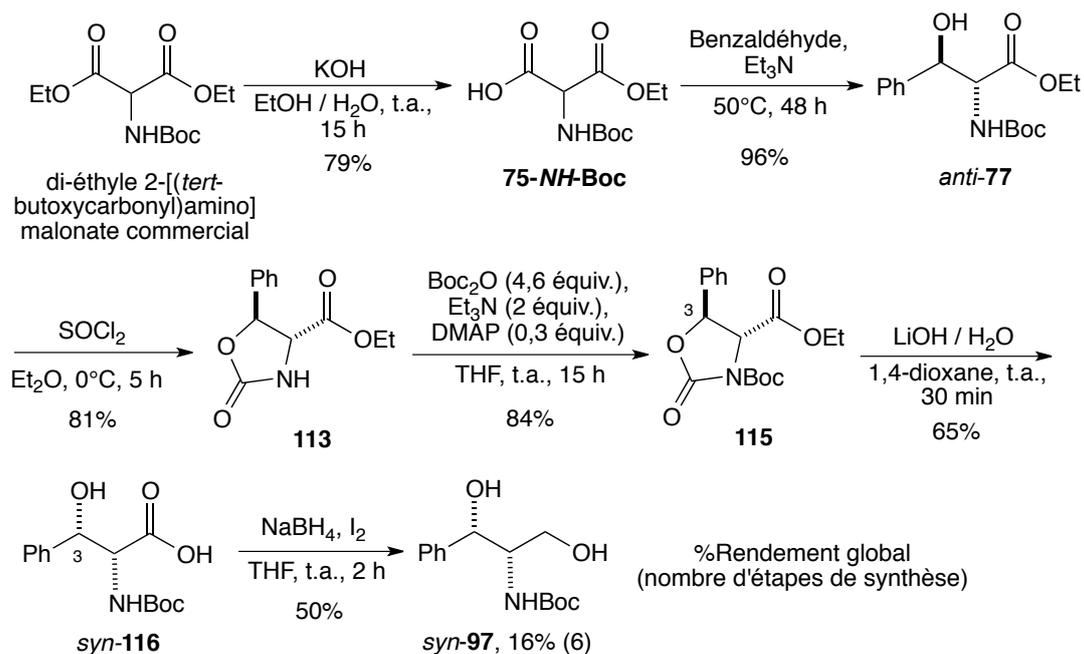


Schéma 183. Synthèse du diol-*N*-Boc *syn*-97 à partir d'un amino-malonate commercial

Une fois la série des amino-alcools cibles *anti* en main et l'accès à leurs homologues *syn* développé, la réactivité de ces composés, comme partenaires chiraux de triorganozincates de lithium a été abordée dans la méthode d'arylation nucléophile énantiosélective, précédemment développée.

IV-3. Utilisation des amino-alcools *anti* comme partenaires chiraux de triorganozincates de lithium en arylation nucléophile énantiosélective

Les neufs amino-alcools *anti* dont la synthèse a été précédemment décrite, ont été employés dans la procédure optimisée d'arylation 1,2 nucléophile d'aldéhydes, rapportée dans le Chapitre 3. Les amino-alcools ont ainsi été engagés avec l'*ortho*-tolualdéhyde **3a**, comme substrat de référence, dans les conditions suivantes : 1,5 équivalent de zincate de lithium mis en présence du substrat dans l'éther diéthylique à -78°C pendant une heure de réaction (Schéma 184, Tableau 40).

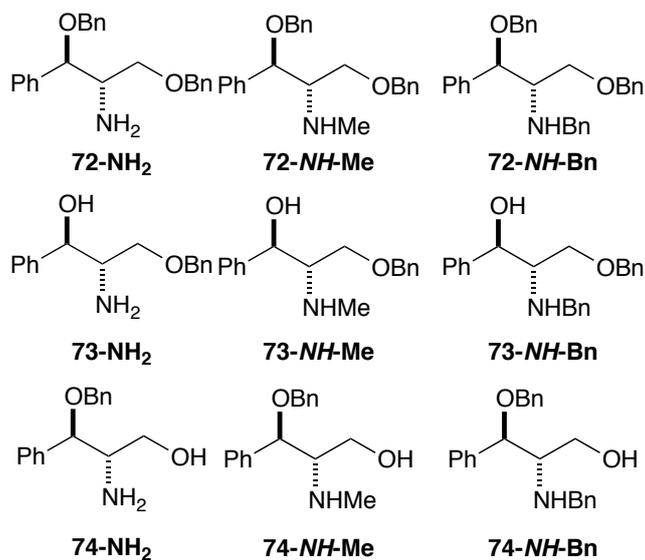
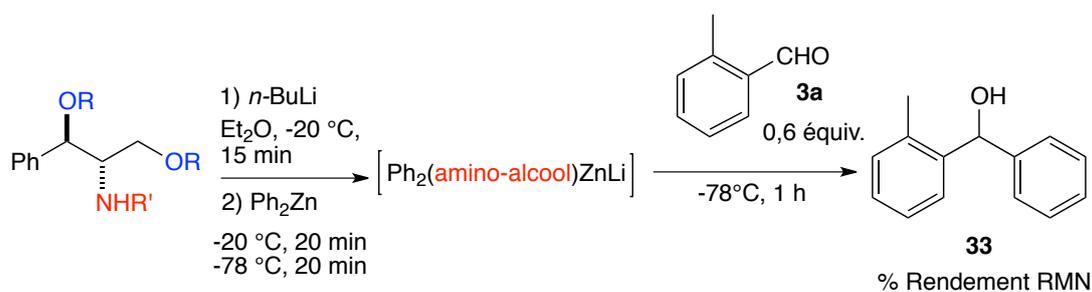


Schéma 184. Etude de la réactivité des amino-alcools anti synthétisés dans la réaction d'arylation 1,2 nucléophile de l'ortho-tolualdéhyde **3a**

Entrée	Amino-alcool	Rendement RMN (%) ¹
1	72-NH₂	45
2	72-NH-Me	32
3	72-NH-Bn	31
4	73-NH₂	27
5	73-NH-Me	70
6	73-NH-Bn	53
7	74-NH₂	28
8	74-NH-Me	26
9	74-NH-Bn	23

¹Déterminés en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Tableau 40. Résultats de l'étude de la réactivité des amino-alcools cibles anti dans la réaction d'arylation de l'ortho-tolualdéhyde **3a**

D'après les résultats de cette étude rassemblés dans le Tableau 40, la seconde **Famille OBn-I** d'amino-alcools semble présenter les meilleurs résultats avec les composés **73-NH₂**, **73-NH-Me** et **73-NH-Bn** (Tableau 40, entrées 4 à 6) offrant les rendements RMN de 27%, 70% et 53%, respectivement. Le meilleur résultat de cette série a été obtenu avec l'amino-alcool **73-NH-Me** permettant l'accès au benzhydrol **33** avec un bon rendement de 70%. L'induction de chiralité de l'amino-alcool **73-NH-Me** le plus prometteur reste à présent à être testée après séparation des deux énantiomères par HPLC chirale.

Conclusion

Avec l'objectif d'étendre à nouveau notre procédure d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective impliquant les triorganozincates de lithium aux imines, le développement de nouveaux ligands de type amino-alcools a été conduit dans le cadre de ce chapitre. Les cibles déterminées en amont du projet ont été synthétisées en mettant à profit la méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective Caennaise développée dans le groupe du Pr Jacques Rouden et du Dr Jérôme Baudoux. La procédure a dû être ré-examinée sur un hémimalonate comportant un groupement Boc comme groupe protecteur de l'amine. L'accès à divers α -amino- β -hydroxy ester *N*-Boc *anti* a été permis avec des rendements globaux jusqu'à quantitatifs, des rapports diastéréoisomériques pouvant atteindre 96 : 4 et de bons rendements isolés, tel que 96%, en produit diastéréoisomériquement pur

A partir de la synthèse d' α -amino- β -hydroxy esters *N*-Boc *anti*, une série de neuf composés, regroupés en trois Familles d'amino-alcools *anti*, a été synthétisée *via* une stratégie de synthèse convergente à partir d'une plateforme commune de type diol-*N*-Boc *anti*-**97**. La synthèse de cet intermédiaire clé a également été développée en version *syn*, permettant d'envisager l'accès aux amino-alcools cibles *syn* par la même stratégie de synthèse convergente que leurs homologues *anti*.

Une fois synthétisés, la réactivité des amino-alcools, au sein d'un triorganozincate de lithium, a été testée en les employant dans la réaction d'arylation 1,2 nucléophile d'aldéhydes, précédemment rapportée dans le Chapitre 3. Un premier composé, l'amino-alcool **73-NH-Me**, a permis d'aboutir à un résultat prometteur avec un rendement de 70% en benzhydrol **33** attendu. Les énantiomères de ce composé doivent être à présent séparés par HPLC chirale dans le but de mesurer leur éventuelle induction de chiralité. L'addition nucléophile énantiosélective de ces mêmes zincates sera par la suite testée sur des imines cycliques.

Access to Anti or Syn 2-Amino-1,3-diol Scaffolds from a Common Decarboxylative Aldol Adduct

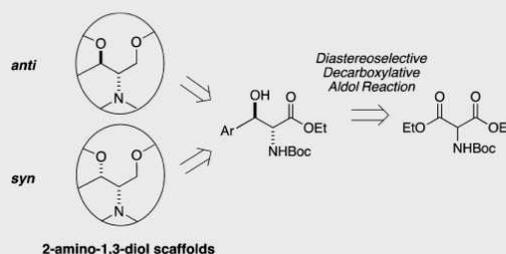
Pauline Chaumont,[†] Jérôme Baudoux,[‡] Jacques Maddaluno,[†] Jacques Rouden,^{*,‡} and Anne Harrison-Marchand^{*,†}

[†]Laboratoire COBRA (UMR 6014 & FR 3038), Normandie Université, UNIROUEN, INSA Rouen, CNRS, 76000 Rouen, France

[‡]Laboratoire LCMT (UMR 6507 & FR 3038), Normandie Université, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 14000 Caen, France

Supporting Information

ABSTRACT: A straightforward synthetic pathway allowing the access to anti or syn 2-amino-1,3-diol scaffolds is presented. The strategy relies on a diastereoselective organo-catalyzed decarboxylative aldol reaction of a *N*-Boc-hemimalonate that is easily formed from commercial *N*-Boc-diethyl malonate. Although this method has been optimized previously with the *N*-Bz-hemimalonate analogue, this key step was reinvestigated with the *N*-Boc derivative to improve the required reaction time, the yield, and the diastereoselectivity. The new conditions enhance this transformation, and quantitative yields and anti/syn ratios up to 96:4 can be obtained. The anti aldol product was easily isolated in pure form and then taken forward as the key precursor in the preparation of both a set of ten *N*-/*O*-alkylated anti 2-amino-1,3-diol derivatives and the syn congeners.



INTRODUCTION

The 2-amino-1,3-diol scaffold (Figure 1) is important in organic synthesis, and it is found in the structure of many

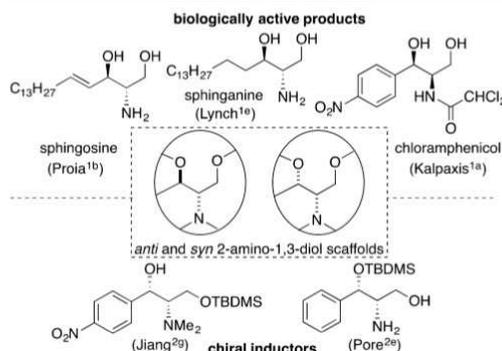


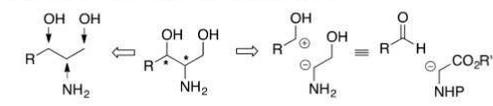
Figure 1. Targets incorporating the 2-amino-1,3-diol scaffold.

biologically active products (for example sphingosine, sphinganine, and chloramphenicol)¹ as well as in chiral inducers for various enantioselective reactions.² Considering its most popular fragment, which has two vicinal stereogenic centers (and a primary alcohol), the anti and syn stereoisomers are found in an almost equivalent frequency over the multitude

of applications, which is why methods for accessing both configurations individually need to be studied equally.

Overall, two main synthetic strategies are used to prepare these scaffolds. One consists of adding the required functional groups (i.e., alcohol and amino groups) with the correct stereochemistry to a predefined carbon backbone (Scheme 1,

Scheme 1. General Retrosynthetic Strategies for the Synthesis of 2-Amino-1,3-diol Moieties



left).³ This strategy encompasses numerous methodologies to append a vicinal amino alcohol moiety with a good control of the relative or absolute stereochemistry. However, its main limitation is the lack of flexibility inherent to linear syntheses and which often require more steps than a convergent synthesis. The second approach involves the creation of the bond between the two stereogenic centers from molecular fragments bearing functional precursors of the required alcohol and amino groups (Scheme 1, right). In this context, the methodology with the highest potential involves the nucleophilic addition of a glycine anion equivalent to an

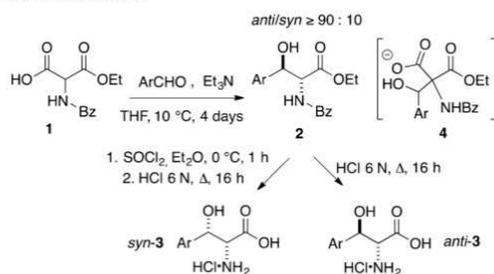
Received: April 11, 2018

Published: June 28, 2018

aldehyde.⁴ Thus, in a single step one can control the stereochemistry of the stereocenters and build an advanced scaffold containing the target 2-amino-1,3-diol motif from readily available and inexpensive precursors.⁵ The main parameters that still require improvement are the diastereoselectivity (by simplifying or avoiding tedious purification steps), the nature of some reagents (solvent and base), and the operating conditions and cost.

In this paper, we present a simple synthetic method that follows the second strategy, and the method provides either anti or syn 2-amino-1,3-diol-substituted derivatives. The approach takes advantage of a methodology recently developed in a laboratory of our consortium, i.e., a diastereoselective organocatalyzed decarboxylative aldol reaction.^{6,7} Indeed, in a pioneering work from 2013, Rouden's group reported a stereoselective synthesis of anti or syn β -hydroxy- α -amino acids (**3**, Scheme 2) under mild conditions from various

Scheme 2. Synthesis of Anti or Syn β -Hydroxy- α -amino Acids **3 via a Decarboxylative Aldol Reaction of *N*-Bz-Hemimalonate **1**⁶**



aromatic aldehydes and *N*-Bz-hemimalonate **1**. The reaction mechanism followed an original aldol/decarboxylation sequence via characterized intermediate **4** (Scheme 2), and this reaction provided almost exclusively the anti stereoisomer of aldol adduct **2** (anti/syn \geq 90:10).⁸

Carrying out the reduction of the residual carbonyl group, either from **2** (CO₂Et) or **3** (CO₂H), is an elegant subsequent step for efficiently and stereoselectively accessing anti 2-amino-1,3-diol compounds. Otherwise, the syn analogues should be accessible by means of the stereoinversion of one of the carbon atoms of the anti aldol product. We report here the results obtained following this plan.

RESULTS AND DISCUSSION

To easily vary the *N*-substitution of the final 2-amino-1,3-diol derivatives (NH₂, NHMe, and NHBn), we selected *N*-Boc-hemimalonate (**6**, Scheme 3) as the starting material instead of *N*-Bz **1**. Indeed, a Boc protecting group is more flexible than a benzamido appendage for accessing a wider variety of derivatives from a common substrate.

Thus, **6** was isolated in 79% yield following a mono-saponification of commercially available *N*-Boc-malonate **5** with KOH (Scheme 3). The decarboxylative aldol reaction was then carried out on **6** in the presence of benzaldehyde **7a** first with the conditions originally used with **1** (Table 1, entry 1).⁶ After 5 days of reaction, expected adduct **8a** was obtained in a satisfactory yield (59%) but with a disappointing diastereoselectivity (anti/syn 75:25). To improve the diastereose-

Scheme 3. Diastereoselective Decarboxylative Aldol Reaction from *N*-Boc-Hemimalonate **6**

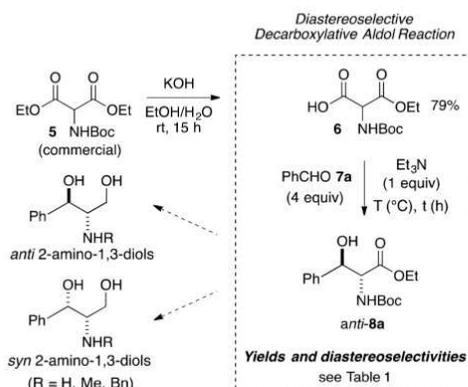


Table 1. Optimization of the Diastereoselective Decarboxylative Aldol Reaction of **6**

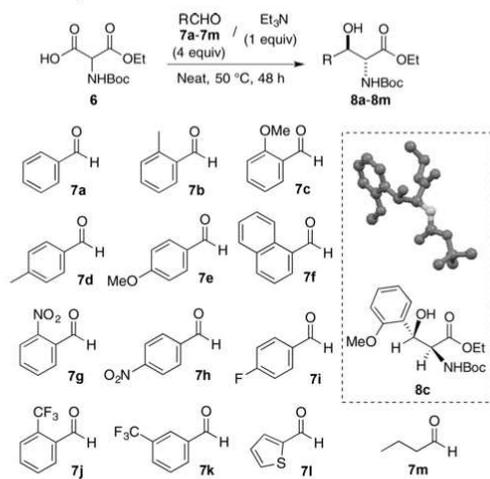
entry	solvent	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	yield (%) ^a	anti/syn ^b
1	THF	10	5 days	59	75:25
2	none	10	5 days	79	90:10
3	none	30	48	100	92:8
4	none	40	48	100	91:9
5	none	50	48	100	96:4
6	none	60	48	81	79:21

^aYield determined by ¹H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^bNMR ratio measured on the crude product.

lectivity when using **6**, the conditions of this key step had to be re-examined (Table 1).

We first examined the influence of the solvent by removing THF and performing the reaction neat at 10 °C. Interestingly, after 5 days (entry 2), both the yield and the diastereoselectivity were improved (79% and 90:10, respectively). We decided to focus on the effect of increasing the temperature from 30 to 60 °C (entries 3 to 6) in the absence of solvent and when limiting the reaction time to 48 h. Pleasingly, the completion of the reaction and formation of the desired product could be observed with a very good 96:4 anti/syn diastereoselectivity at 50 °C. Working at a higher temperature (60 °C, entry 7) did not improve the reaction outcome. The optimal reaction conditions defined with **6**, i.e., no solvent, 48 h, and 50 °C were thus used to assess the scope of this new procedure on a set of 12 aldehydes (**7b** to **7m**, Scheme 4, Table 2).

Aldehydes with an ortho electron-donating substituent (methyl: **7b**, entry 2 and methoxy: **7c**, entry 3) provided the expected aldol products (**8b** and **8c**) with excellent diastereoselectivities (\geq 91:9). The moderate yields can be explained on the basis of the electron-donating effects as well as steric considerations. Placing the electron-donating group further away (**7d/8d** and **7e/8e**, entries 4 and 5) may lead to an improvement in the yield (a gain of approximately 10% yield is observed involving *p*-tolualdehyde instead of its ortho congener, entry 4 versus entry 2), but a slight decrease in the diastereoselectivity, with an average of a 87:13 anti/syn ratio, is observed regardless of the substituent. Working with 1-naphthaldehyde (**7f**, entry 6) provided comparable results.

Scheme 4. Scope of the Decarboxylative Aldol Reaction of 6 and X-ray Structure of *anti*-8c

Table 2. Scope of the Diastereoselective Decarboxylative Aldol Reaction of 6

entry	aldehyde	product: yield (%) ^a	anti/syn ^b
1	7a	8a: 100 (96)	96:4
2	7b	8b: 55 (46)	91:9
3	7c	8c: 73 (70)	95:5
4	7d	8d: 65 (55)	86:14
5	7e	8e: 56 (49)	89:11
6	7f	8f: 54 (39)	85:15
7	7g	8g: 100 (87)	88:12
8	7h ^c	8h: 98 (86)	87:13
9	7i	8i: 97 (70)	88:12
10	7j	8j: 94 (76)	83:17
11	7k	8k: 95 (66)	86:14
12	7l	8l: 100 (73)	87:13
13	7m	8m: 50 (38)	76:24

^aYield determined by ¹H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. Between parentheses: isolated yield of the anti isomer. ^bNMR ratio measured on the crude product. ^cDiluted in 0.3 mL of THF.

Excellent yields are obtained with electron-withdrawing substituents as seen with NO₂, F, and CF₃ (entries 7 to 11), and the products were generated with an average anti/syn ratio of 87:13 regardless of the position of the substituent (ortho, meta, or para). Expanding the scope to non-benzaldehyde substrates such as thiophene-2-carbaldehyde 7l and butyraldehyde 7m (entries 12 and 13) confirmed the feasibility of the reaction as satisfactory yields, and anti/syn ratios were obtained. Note that the anti and syn stereoisomers of all compounds 8 of this series were easily separated by column chromatography, and the anti stereoselectivity could be confirmed on the basis of crystallographic data obtained from a single-crystal of 8c (Scheme 4).

With these optimized conditions in hand, we turned our attention to our main objective; stereoselectively preparing anti and syn 2-amino-1,3-diol species. Compound *anti*-8a was chosen as model compound to serve as a common precursor of

both diastereomers (Scheme 3). Regarding the anti amino-diols series, carrying out the reduction of the ethyl ester group of *anti*-8a to generate the 1,3-diol appendage was the most obvious and direct method. Thus, *anti*-8a was reacted with excess LiBH₄, which quantitatively led to *N*-Boc-1,3-diol *anti*-9a (Scheme 5).

At this point, we can draw our first conclusion: *N*-Boc-protected 2-amino-1,3-diol *anti*-9a can be synthesized in only three steps from inexpensive commercially available reagents under very mild conditions in 72% overall yield. To apply this chemistry, functional group manipulations were conducted on *anti*-9a, which led to four sets of anti compounds, namely, 2-amino-1,3-diol 10, 2-amino-1,3-diethers 11 and 2-amino-1,3-ether alcohols 12 and 13. All transformations and yields are summarized in Scheme 5.

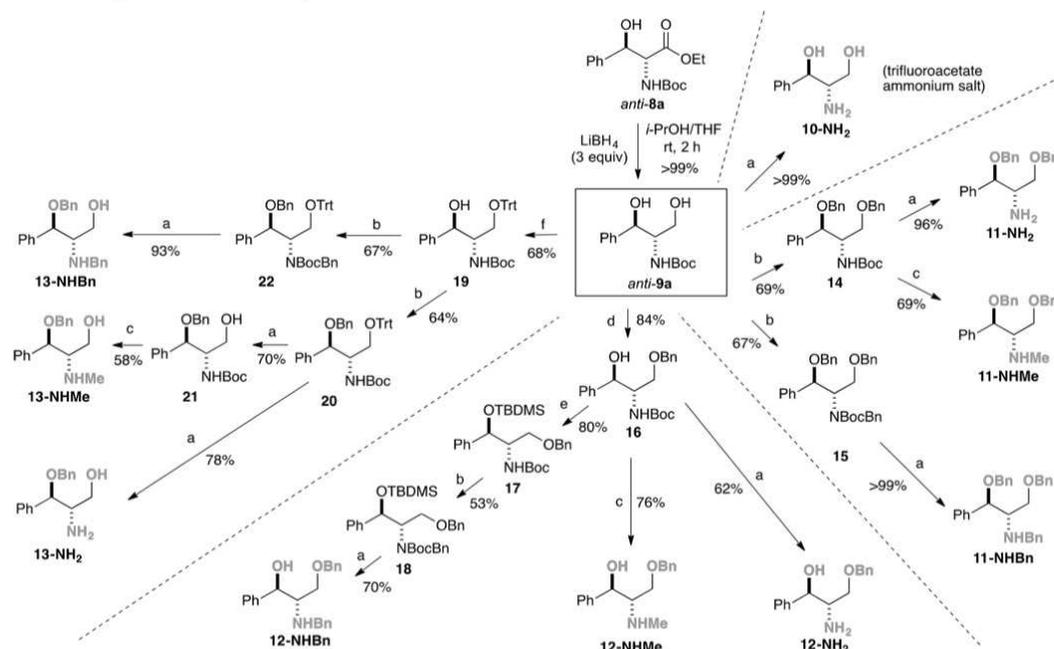
2-Amino-1,3-diol compound 10-NH₂ could be prepared from *anti*-9a by quantitatively removing the Boc group using trifluoroacetic acid (TFA). Thus, *anti*-10-NH₂ was isolated as the trifluoroacetate ammonium salt in four synthetic steps from *N*-Boc-malonate 5 in 66% overall yield.

Reaching the diethereal analogues 11-NH₂ and 11-NHMe required two synthetic steps from *anti*-9a: a dibenzylation of both hydroxy groups with NaH and BnBr (14) followed by either a Boc deprotection with TFA to form 11-NH₂ (66% yield from 9a) or a reduction of the Boc in the presence of lithium aluminum hydride (LAH) to obtain 11-NHMe (48% yield from 9a). *N*-Benzyl congener 11-NHBn was accessible through a tribenzylation of *anti*-9a, i.e., both OH groups plus the NHBoc (15), followed by the addition of TFA to remove the Boc group (67% yield from 9a). The three anti 2-amino-1,3-diethers 11-NH₂, 11-NHMe, and 11-NHBn were thus isolated in five synthetic steps from 5 in 50%, 36%, and 53% overall yields, respectively.

The regioselective monobenzylation reactions of either the primary or the secondary alcohol (compounds *anti*-12 and *anti*-13, respectively) were more tedious. The regioselective benzylation of the primary alcohol of *anti*-9a was cleanly achieved via a cyclic dialkoxitin intermediate (Bu₂SnO, *i*-Pr₂NEt, TBAB, and BnBr, 16), affording 12-NH₂ in 52% yield from 9a after amino deprotection with TFA. Compound 12-NHMe was synthesized in 64% yield from 9a using the same monobenzylation strategy followed by a LAH reduction of the Boc group. Preparing 12-NHBn (25% yield from 9a) required an additional protection of the secondary OH by a TBDMS group (17), enabling the *N*-benzylation of the NHBoc moiety (18) and a global deprotection with TFA (removal of TBDMS and Boc groups). Thus, amino alcohols 12-NH₂ and 12-NHMe were isolated in five synthetic steps from 5 in 40% and 50% overall yields, respectively, and seven steps were necessary to generate 12-NHBn in 20% overall yield.

An initial regioselective protection of the primary OH was achieved with a trityl group (19) in the synthesis of compounds 13. Benzylation reactions were next carried out with either 1 equiv or excess BnBr to afford the OBn (monobenzylation 20) or the OBn-N(Bn)Boc (dibenzylation 22) synthetic intermediates, respectively. A double cleavage of the trityl and Boc groups with a large excess of TFA converted the monobenzylation intermediate into 13-NH₂ in 34% yield from 9a, while 13-NHMe was obtained after the selective removal of the trityl moiety in the presence of only 3 equiv of TFA (21) followed by the LAH reduction of the Boc group to a methyl substituent. Compound 13-NHMe was thus isolated

Scheme 5. Synthesis of 2-Amino-1,3-diol Anti Derivatives 9–13^a



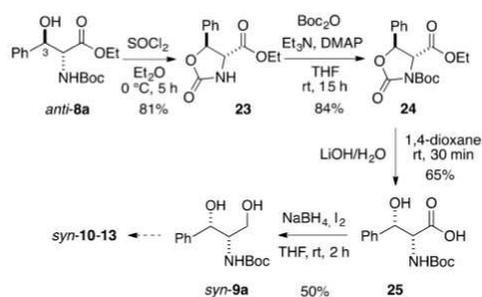
^a(a) TFA, CH₂Cl₂, rt, 4 h; (b) NaH, BnBr, DME, 60 °C, 18 h; (c) LAH, THF, reflux, 15 h; (d) Bu₂SnO, *i*-Pr₂NEt, TBAB, BnBr, neat, 70 °C, 24 h; (e) TBDMSCl, imidazole, CH₂Cl₂, rt, 18 h; (f) TrCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂/DME, rt, 12 h.

in 18% yield from **9a**. Compound **13-NHBn** was produced in 42% yield from **9a** by reacting the trityl dibenzylated species mentioned earlier (**22**) with a large excess of TFA. All three compounds **13-NH₂**, **13-NHMe**, and **13-NHBn** were synthesized from **5** in six or seven synthetic steps in 27%, 14%, and 33% overall yields, respectively.

The second aim of this work was to also access *syn* 2-amino-1,3-diol derivatives; thus, we investigated the stereoinversion of one of the stereogenic carbon atom of *anti*-**8a**. The strategy involved anchimeric assistance from the *N*-Boc protecting group (Scheme 6).³

Reacting *anti*-**8a** with thionyl chloride in Et₂O at 0 °C for 5 h enabled the complete stereochemical inversion of C³ by

Scheme 6. Synthesis of *syn*-**9a** from *anti*-**8a**



forming oxazolidinone **23** in 81% yield. To avoid epimerization of **23** during hydrolysis of the oxazolidinone ring in a strong acidic solution, we used an alternative route developed by Davies.⁹ Thus, compound **23** was first converted into *N*-Boc oxazolidinone **24** in 84% yield, and then treatment of the latter by an aqueous LiOH solution led to *N*-Boc β-hydroxy acid **25** in 65% yield. Reduction of the acidic group of **25** with BH₃ generated in situ (NaBH₄/I₂) allowed the isolation of *syn*-**9a** in 50% yield. In summary, *syn*-**9a**, the putative precursor of the *syn* congeners of compounds **10** to **13** in Scheme 4, is easily accessible from *anti*-**8a** in four synthetic steps.

CONCLUSION

We report in this paper a rapid and flexible strategy diastereoselectively leading to either the *anti* or *syn* 2-amino-1,3-diol scaffolds. The strategy is based on a diastereoselective organocatalyzed¹⁰ decarboxylative aldol reaction from inexpensive commercially available *N*-Boc-aminomalate. The main intermediate, the *N*-Boc-protected 2-amino-1,3-diol, was synthesized in only three steps in a 72% overall yield from commercially available inexpensive reagents. Moreover, the reaction conditions for the key reaction, i.e., the decarboxylative aldol reaction, are very mild and simple (no strong base, no low or high temperature, no solvent, and operationally simple reaction, workup, and purification). This very short preparation of 2-amino-1,3-diol is arguably one of the most efficient methods described to date in the literature. As an application, subsequent chemical transformations of the *anti* aldol adduct allowed the isolation of ten *anti* 2-amino-1,3-diol

derivatives in two to five steps in good yields. An appropriate stereoinversion on the same anti aldol adduct via neighboring group participation was also cleanly achieved, which allowed the synthesis of syn congeners. As part of our continuing interest in the use of main group metal nucleophiles in enantioselective addition reactions,¹¹ we plan to develop an enantioselective version of the strategy depicted in this work and then use the obtained compounds as chiral ligands for organometallics such as organolithium, magnesium, or zinc.^{11a} Beyond this project, we believe that our methodology for the synthesis of the privileged scaffold, i.e., 2-amino-1,3-diol, combines all the properties (rapid, mild, operationally simple, selective, and inexpensive) that make a process very attractive to the organic and medicinal chemistry communities.

■ EXPERIMENTAL SECTION

General Details. All reagents were purchased from Acros Organics, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, TCI, or Fluka and were used without further purification. RPE grade solvents were used as received. Anhydrous solvents were obtained from a PURESOLV SPS400 apparatus developed by Innovative Technology Inc. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker DRX 300 MHz or a Bruker DRX 400 MHz spectrometer. Samples were dissolved in a deuterated solvent that was deuteriochloroform (CDCl₃) with a calibration at 7.26 ppm for ¹H spectra and 77.16 ppm for ¹³C spectra, tetradeteromethanol (CD₃OD) with a calibration at 3.31 ppm for ¹H spectra, and 49.00 ppm for ¹³C spectra or deuterium oxide (D₂O) with a calibration at 4.79 ppm for ¹H spectra. The chemical shifts (δ) are expressed in ppm and coupling constants are indicated in hertz (Hz). Abbreviations for signal coupling are as follows: s = singlet; d = doublet; dd = doublet of doublets; t = triplet; dt = doublet of triplets; q = quartet; quin = quintet; m = multiplet; br = broad signal. Additional 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC) and NOESY experiments were performed to ensure correct structural determination. Mass spectra were obtained on a GC/MS Saturn 2000 spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on Q-TOF Micro WATERS by electrospray ionization (ESI). Infrared (IR) spectra were recorded with a PerkinElmer 16 PC FT-IR ATR spectrometer. Precoated aluminum plates of silica gel 60 F-254 (Merck) were used to perform thin layer chromatography (TLC). Flash chromatography was performed on silica gel column (Merck silica gel, 40–63 μm) using air pressure.

Experimental Procedures and Characterization Data. 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropanoic Acid (or *N*-Boc-hemimalonate) **6**. A solution of KOH (2.2 g, 39.2 mmol) in distilled water (8.6 mL) was added dropwise to a solution of diethyl (Boc-amino)malonate **5** (10 mL, 39.2 mmol) in ethanol (87 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 h. Ethanol was evaporated, and then the crude was extracted with diethyl ether (3 × 20 mL) to avoid the presence of starting material or decarboxylation product. A 1 M HCl aqueous solution was added dropwise until pH = 1, and then the mixture was saturated with NaCl and extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄, and, after filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The *N*-Boc-hemimalonate **6** was obtained without further purification with the 79% yield (7.68 g, 31.2 mmol) as a white solid. The characterization data of **6** (presence of two rotamers) are identical to those reported in the literature.¹² ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.85 (bs, 1H), 7.73/5.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.98/4.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44/1.42 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.0/168.4, 166.7/166.6, 156.8/155.3, 82.8/81.4, 63.0/62.4, 58.8/57.5, 28.2 (3C), 14.2.

General Procedure for the Decarboxylative Aldolization. After mixing the *N*-Boc-hemimalonate **6** with triethylamine and aldehyde **7**, the reaction mixture was stirred for 48 h at 50 °C. The reaction mixture was then concentrated, and the residue was purified by flash

chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 90:10) to afford compound *anti*-**8**.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-phenylpropanoate *anti*-8a**.** Triethylamine (17 μL, 0.122 mmol) and then benzaldehyde **7a** (50 μL, 0.488 mmol) were added to **6** (30 mg, 0.122 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**8a** was isolated with 96% yield (36 mg, 0.117 mmol) as a white solid. The characterization data of *anti*-**8a** are identical to those reported in the literature.¹³ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36–7.28 (m, 5H), 5.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.9, 156.6, 139.4, 128.4 (2C), 128.1, 126.2 (2C), 80.8, 75.3, 61.9, 59.9, 28.4 (3C), 14.1.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoate *anti*-8b**.** Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *o*-tolualdehyde **7b** (113 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti*-**8b** (presence of two rotamers) was isolated with 46% yield (36 mg, 0.112 mmol) as a white solid. mp 96–98 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39–7.36 (m, 1H), 7.20–7.12 (m, 3H), 5.46–5.44 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.57–4.53 (m, 1H), 4.13–3.96 (m, 2H), 3.25 (br, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.44/1.43 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.6, 155.6, 137.6, 135.1, 130.6, 127.9, 126.0 (2C), 80.5, 71.8, 61.5, 58.1, 28.4 (3C), 19.2, 13.9; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3504, 3379, 2979, 2856, 2113, 1699; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₆NO₅ [M + H]⁺ 324.1811, found 324.1813.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)propanoate *anti*-8c**.** Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *o*-anisaldehyde **7c** (118 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti*-**8c** was isolated with 70% yield (58 mg, 0.171 mmol) as a yellowish solid. The characterization data of *anti*-**8c** are identical to those reported in the literature.¹⁴ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32–7.23 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.87–6.83 (m, 1H), 5.37–5.34 (m, 1H), 5.31–5.22 (m, 1H), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.19–4.03 (m, 2H), 4.01–3.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.37/1.31 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.4, 170.8, 156.4, 156.0, 129.0, 127.6, 120.8, 110.3, 80.2, 71.9, 61.4, 58.8, 55.5, 28.4 (3C), 14.1.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoate *anti*-8d**.** Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *p*-tolualdehyde **7d** (115 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti*-**8d** was isolated with 55% yield (43 mg, 0.134 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 91–93 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.17–7.07 (m, 4H), 5.30–5.27 (m, 1H), 5.18–5.13 (m, 1H), 4.68–4.65 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.45/1.43 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.0, 156.5, 137.8, 136.3, 129.0 (2C), 126.1 (2C), 80.7, 75.1, 61.8, 59.9, 28.4 (3C), 21.2, 14.1; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3476, 3335, 2969, 2932, 1725, 1679, 1519, 1160; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₆NO₅ [M + H]⁺ 324.1811, found 324.1796.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoate *anti*-8e**.** Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *p*-anisaldehyde **7e** (119 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti*-**8e** was isolated with 49% yield (41 mg, 0.120 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 109–111 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.29–7.17 (m, 2H), 6.87–6.83 (m, 2H), 5.28–5.26 (m, 1H), 5.16–5.09 (m, 1H), 4.65–4.64 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.43/1.35 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.1/170.0, 159.5, 156.5, 131.4, 127.4 (2C), 113.8 (2C), 80.7, 74.8, 61.8, 59.9, 55.4, 28.4 (3C), 14.2; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3567, 3364, 2986, 2928, 1742, 1689, 1510; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₆NO₅ [M + H]⁺ 340.1760, found 340.1753.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanoate *anti*-8f**.** Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then 1-naphthaldehyde **7f** (133 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60

mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8f* was isolated with 39% yield (34 mg, 0.095 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 151–153 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64–7.44 (m, 4H), 5.95–5.86 (m, 1H), 5.53–5.51 (m, 1H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.44–3.43 (m, 1H), 1.46/1.43 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.2, 155.8, 135.3, 133.7, 130.6, 129.0, 128.7, 126.6, 125.8, 125.2, 123.9, 122.9, 80.6, 71.7, 61.5, 59.0, 28.4 (3C), 13.8; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3454, 3371, 2973, 2928, 1699, 1516; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₅NO₅ [M + H]⁺ 360.1811; found 360.1810.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(2-nitrophenyl)propanoate *anti-8g*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *o*-nitrobenzaldehyde **7e** (148 mg, 0.976 mmol) in THF (0.3 mL) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8g* was isolated with 87% yield (75 mg, 0.212 mmol) as a yellowish oil (presence of two rotamers). ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 5.78–5.71 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.30–4.10 (m, 3H), 1.4321.37 (s, 9H), 1.28–1.13 (m, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.5, 155.9, 148.2, 135.3, 133.4, 129.5, 128.9, 124.7, 80.8, 70.6, 62.1, 59.2, 30.4/28.3 (3C), 14.0; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3424, 2979, 2954, 1691, 1525, 1344; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₂₃N₃O₇ [M + H]⁺ 355.1505, found 355.1500.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanoate *anti-8h*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *p*-nitrobenzaldehyde **7f** (148 mg, 0.976 mmol) in THF (0.3 mL) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8h* was isolated with 86% yield (74 mg, 0.207 mmol) as a white solid. The characterization data of *anti-8h* are identical to those reported in the literature.⁶ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19–8.17 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 5.37–5.32 (m, 2H), 4.69–4.68 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.0, 156.8, 147.7, 147.0, 127.2 (2C), 123.5 (2C), 81.4, 74.9, 62.4, 60.1, 28.3 (3C), 14.2.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoate *anti-8i*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *p*-fluorobenzaldehyde **7i** (105 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8i* was isolated with 70% yield (55 mg, 0.171 mmol) as a white solid. The characterization data of *anti-8i* are identical to those reported in the literature.¹⁵ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27–7.22 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 2H), 5.33–5.31 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.66–4.64 (m, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.8, 160.9, 156.5, 135.2, 128.0, 127.9, 115.3, 115.0, 80.9, 74.7, 61.9, 59.9, 28.3 (3C), 14.1; ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ –114.49.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate *anti-8j*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *o*-(trifluoromethyl)benzaldehyde **7g** (129 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8j* was isolated with 76% yield (70 mg, 0.186 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.76–7.74 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 5.38–5.35 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.24–4.08 (m, 2H), 3.58 (bs, 1H), 1.42/1.33 (s, 9H), 1.19–1.13 (m, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.0, 155.2, 138.5, 132.1, 128.8, 128.3, 127.9 (q, *J*_{C-F} = 30.1 Hz), 125.6, 122.6, 80.4, 70.3, 61.8, 58.9, 30.4/28.2 (3C), 15.3/14.0; ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ –57.48 (3F); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3439, 3376, 2981, 2932, 1696, 1502, 1310; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃F₃NO₅ [M + H]⁺ 378.1528, found 378.1534.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate *anti-8k*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *m*-(trifluoromethyl)benzaldehyde **7h** (131 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound

anti-8k was isolated with 66% yield (61 mg, 0.162 mmol) as a white solid. mp 70–72 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.54–7.50 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 2H), 5.34–5.32 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.69–4.68 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.3, 156.8, 140.7, 130.7 (q, *J*_{C-F} = 32.3 Hz), 129.6, 128.8, 124.9 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 123.3 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 81.2, 75.1, 62.2, 60.0, 28.3 (3C), 14.1; ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ –62.63 (3F); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3518, 3358, 2986, 2941, 1716, 1678, 1519; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃F₃NO₅ [M + H]⁺ 378.1528, found 378.1522.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoate *anti-8l*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then *o*-thiophenecarboxaldehyde **7l** (91 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8l* was isolated with 73% yield (56 mg, 0.178 mmol) as a pale pink oil. The characterization data of *anti-8l* are identical to those reported in the literature.¹⁵ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.25 (dd, *J* = 1.2 and 5.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 3.5 and 5.0 Hz, 1H), 6.91–6.86 (m, 1H), 5.50–5.44 (m, 1H), 5.40–5.38 (m, 1H), 4.77–4.71 (m, 1H), 4.49–4.45 (bs, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169.3 (3C), 142.9, 126.7, 125.2, 124.4, 81.1, 72.2, 62.0, 59.8, 28.4 (3C), 14.2.

Ethyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxyhexanoate *anti-8m*. Triethylamine (34 μL, 0.244 mmol) and then butyraldehyde **7m** (88 μL, 0.976 mmol) were added to **6** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure. After purification, compound *anti-8m* was isolated with 38% yield (26 mg, 0.093 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). The characterization data of *anti-8m* are identical to those reported in the literature.¹⁶ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.51–5.38 (m, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.34–4.17 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 1H), 2.75 (br, 1H), 1.53–1.36 (13H), 1.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170.8, 156.2, 80.5, 73.0, 61.8, 58.6, 35.5, 30.5/28.4 (3C), 19.1, 14.3, 14.0.

***tert*-Butyl (1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate *anti-9a*.** LiBH₄ (140 mg, 6.41 mmol) was added at 0 °C to a solution of *anti-8a* (662 mg, 2.13 mmol) in *i*-PrOH/THF (1:2) (13 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 2 h. Water (10 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The organic layers were combined and then washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine and then dried over MgSO₄. After filtration, the solvents were removed under reduced pressure and *anti-9a* was isolated without further purification in a quantitative yield (569 mg, 2.13 mmol) as a white solid. The characterization data of *anti-9a* are identical to those reported in the literature.¹⁷ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41–7.28 (m, 5H), 5.38 (bs, 1H), 5.06 (bs, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.47–2.43 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.2, 141.2, 128.6 (2C), 127.8, 126.0 (2C), 80.1, 76.2, 62.0, 56.5, 28.5 (3C).

Three General Procedures Used To Transform *anti-9a* to Compounds 10–13. **General Procedure A: *N*-Boc Deprotection with TFA.** Trifluoroacetic acid was added to a solution of *N*-Boc compound in DCM at room temperature. The reaction mixture was stirred for the indicated period. Volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude product was diluted in a mixture diethyl ether/water (2:1) (3 mL). To this solution was slowly added solid sodium hydrogen carbonate. The mixture was stirred until the solid was all disappeared and then extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (100% ethyl acetate or cyclohexane/diethyl ether) to afford the desired *N*-Boc-deprotected compound.

General Procedure B: Benzoylation Reactions with NaH and Benzyl Bromide. NaH (60% in oil) and then benzyl bromide were added to a solution of *N*-Boc compound in DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 18 h at 60 °C. Water was added to the medium, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine and then dried over MgSO₄.

After filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography under silica gel (pentane or cyclohexane/diethyl ether) to afford the desired mono-, di-, or tribenzylated compound.

General Procedure C: N-Boc Reduction with LAH. LiAlH₄ (LAH) was added to a solution of N-Boc compound in THF at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach the reflux temperature of THF and stirred for the indicated period. A Rochelle-salt solution (10%) was added at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. The crude product was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL), and then the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine and dried over MgSO₄. After filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate) to afford the desired N-methyl compound.

1,3-Dihydroxy-1-phenylpropan-2-ammonium 2,2,2-Trifluoroacetate anti-10-NH₂. Compound *anti-9a* (100 mg, 0.373 mmol) and TFA (1.14 mL, 14.91 mmol) were mixed in DCM (3.7 mL) for 4 h following general procedure A. Pure 2-amino-1,3-diol *anti-10-NH₂* was isolated in its trifluoroacetic ammonium salt in a quantitative yield (106 mg, 0.373 mmol) as a colorless oil. ¹H (D₂O, 300 MHz) δ 7.45–7.38 (m, 5H), 6.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81–3.68 (m, 2H), 3.62–3.57 (m, 1H); ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ 162.9 (J_{C-F} = 35.5 Hz), 138.0, 129.1 (2C), 128.9, 126.3 (2C), 116.3 (J_{C-F} = 291.7 Hz), 70.4, 57.9, 57.2; ¹⁹F (D₂O, 282 MHz) δ –73.09; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3068, 2901, 2379, 1659, 1453, 1132; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₉H₁₄NO₂ [M + H]⁺ 168.1025, found 168.1018.

tert-Butyl [1,3-Bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate 14. Compound *anti-9a* (85 mg, 0.32 mmol), NaH (31 mg, 0.77 mmol), and benzyl bromide (80 μL, 0.70 mmol) were mixed in DMF (1.6 mL) following general procedure B. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/diethyl ether 90:10), compound **14** was isolated with 69% yield (96 mg, 0.22 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 67–69 °C; ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33–7.22 (m, 15H), 4.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.52–4.36 (m, 4H), 4.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H [B part of AB system]), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 4.2 and 9.3 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.47 (dd, J = 4.2 and 9.9 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 1.23/1.15 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.1, 138.9, 138.4 (2C), 128.5 (3C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (4C), 127.7 (4C), 80.7, 79.1, 73.3, 71.1, 68.9, 54.8, 28.4 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3377, 3091, 3083, 1687, 1519; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₈H₃₃NO₄ [M + H]⁺ 448.2488, found 448.2479.

1,3-Bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine anti-11-NH₂. Compound **14** (285 mg, 0.64 mmol) and TFA (2 mL, 25.6 mmol) were mixed in DCM (6.5 mL) for 4 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 30:70), 2-amino-1,3-diether *anti-11-NH₂* was isolated with 96% yield (213 mg, 0.614 mmol) as a yellowish oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27–7.13 (m, 15H), 4.38–4.37 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.31 (d, J = 11.5 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.51–3.50 (m, 2H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.95 (bs, 2H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 138.5, 138.1 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.9 (4C), 127.8 (3C), 127.7, 81.8, 73.4, 70.8, 70.7, 55.9; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3460, 3398, 2863, 1682, 1453; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₃H₂₆NO₂ [M + H]⁺ 348.1964, found 348.1956.

1,3-Bis(benzyloxy)-N-methyl-1-phenylpropan-2-amine anti-11-NHMe. Compound **14** (65 mg, 0.15 mmol) and LiAlH₄ (17 mg, 0.44 mmol) were mixed in THF (1.6 mL) for 6 h following general procedure C. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 70:30), 2-amino-1,3-diether *anti-11-NHMe* was isolated with 69% yield (37 mg, 0.104 mmol) as a yellowish oil. ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33–7.20 (m, 15H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.60 (dd, J = 5.5 and 9.7 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.53 (dd, J = 4.2 and 9.7 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 2.93–2.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (bs, 1H); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 139.5, 138.5 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (4C), 127.9, 127.8 (6C), 127.6 (2C), 81.0, 73.3,

70.9, 68.7, 64.5, 34.8; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3389, 2925, 2852, 1737, 1452; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₈NO₂ [M + H]⁺ 362.2120, found 362.2126.

tert-Butyl Benzyl[1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate 15. Compound *anti-9a* (134 mg, 0.50 mmol), NaH (90 mg, 2.25 mmol), and benzyl bromide (0.27 mL, 2.25 mmol) were mixed in DMF (2.5 mL) following general procedure B. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/diethyl ether 95:5), compound **15** was isolated with 67% yield (179 mg, 0.335 mmol) as a yellow oil (presence of two rotamers). ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34–7.00 (m, 20H), 4.83–4.58 (m, 1H), 4.46–3.79 (m, 9H), 1.30/1.20 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.7, 139.7, 139.3, 138.6, 138.4, 128.5, 128.4, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (4C), 127.7 (5C), 127.6 (2C), 127.4, 127.1, 126.3, 80.8, 80.1, 79.6, 72.9, 71.0, 69.1, 53.5, 28.3 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3030, 2975, 2868, 1738, 1688; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₃H₄₀NO₄ [M + H]⁺ 538.2957, found 538.2953.

N-Benzyl-1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine anti-11-NHBn. Compound **15** (70 mg, 0.13 mmol) and TFA (0.4 mL, 5.21 mmol) were mixed in DCM (1.5 mL) for 3 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 90:10), 2-amino-1,3-diether *anti-11-NHBn* was isolated in a quantitative yield (56 mg, 0.13 mmol) as a yellowish oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37–7.06 (m, 20H), 4.50–4.49 (m, 3H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.70–3.53 (m, 4H), 3.08–3.03 (m, 1H), 1.66 (bs, 1H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.7, 139.8, 138.6 (2C), 128.4 (3C), 128.3, 128.2 (4C), 128.0 (2C), 127.9, 127.8 (4C), 127.6 (4C), 126.8, 81.5, 73.2, 70.8, 69.3, 61.4, 51.9; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3379, 3028, 2901, 2858, 1494; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₃₂NO₂ [M + H]⁺ 438.2433, found 438.2431.

tert-Butyl (3-(Benzyloxy)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 16. DIPEA (1.82 mL, 10.5 mmol) and benzyl bromide (1.25 mL, 10.5 mmol) were sequentially added to a round-bottomed flask containing a mixture of *anti-9a* (700 mg, 2.62 mmol), Bu₂SnO (65 mg, 0.26 mmol), and TBAB (253 mg, 0.79 mmol). The flask was sealed and heated to 70 °C for 24 h. After purification by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80:20), compound **16** was isolated with 84% yield (790 mg, 2.20 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 62–64 °C; ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39–7.20 (m, 10H), 5.41–5.28 (m, 1H), 4.97–4.89 (m, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H [B part of AB system]), 4.03–3.92 (m, 1H), 3.82–3.69 (m, 1H), 3.58–3.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.7, 141.4, 137.1, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.9, 127.4, 125.7, 79.7, 75.9, 73.9, 69.7, 54.8, 28.4 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3424, 3380, 2974, 1753, 1518; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₂₈NO₄ [M + H]⁺ 358.2018, found 358.2013.

2-Amino-3-(benzyloxy)-1-phenylpropan-1-ol anti-12-NH₂. Compound **16** (302 mg, 0.85 mmol) and TFA (2.62 mL, 34 mmol) were mixed in DCM (8.5 mL) for 4 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 30:70), compound *anti-12-NH₂* was isolated with 62% yield (136 mg, 0.53 mmol) as a colorless oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30–7.19 (m, 10H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.7 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.30 (bs, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 141.4, 137.9, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.8, 126.4 (2C), 75.9, 73.6, 71.9, 56.0; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3356, 3298, 2916, 2849, 1671; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 258.1494, found 258.1490.

3-(Benzyloxy)-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol anti-12-NHMe. Compound **16** (381 mg, 1.096 mmol) and LiAlH₄ (125 mg, 3.288 mmol) were mixed in THF (11 mL) for 15 h following general procedure C. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 30:70), compound *anti-12-NHMe* was isolated with 76% yield (227 mg, 0.833 mmol) as a yellowish oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27–7.18 (m, 10H), 4.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.95 (bs, 2H), 3.41 (dd, J

= 5.4 and 9.7 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.22 (dd, $J = 5.4$ and 9.7 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 141.0, 137.7, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.3, 125.8 (2C), 73.6, 71.2, 68.5, 64.4, 33.9; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3367, 3029, 2856, 1736, 1561; HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₂NO₂ [M + H]⁺ 272.1651, found 272.1641.

tert-Butyl (3-(Benzyloxy)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 17. Imidazole (48 mg, 0.70 mmol), 4-dimethylaminopyridine (11 mg, 0.09 mmol), and TBDMSCl (81 mg, 0.54 mmol) were added to a solution of **16** (100 mg, 0.28 mmol) in DMF (1.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. After addition of water (10 mL), the reaction mixture was extracted with DCM (3 × 15 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄, and, after filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/diethyl ether 90:10). Compound **17** was isolated with 80% yield (105 mg, 0.22 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28–7.15 (m, 10H), 4.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.45–4.34 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 5.8$ and 10.1 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.37 (dd, $J = 4.0$ and 10.1 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 1.30/1.22 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.23 (s, 3H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.4, 141.8, 138.2, 128.5 (2C), 128.0 (3C), 127.9 (2C), 127.8, 127.4, 126.8, 79.1, 74.4, 73.1, 68.2, 56.4, 28.4 (3C), 25.9 (3C), 18.3, -4.6, -5.1; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3453, 2929, 2857, 1710, 1495; HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₇H₄₂NO₄Si [M + H]⁺ 472.2883, found 472.2885.

tert-Butyl Benzyl(3-(benzyloxy)-1-tert-butyldimethylsilyloxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 18. Compound **17** (43 mg, 0.09 mmol), NaH (5 mg, 0.12 mmol), and benzyl bromide (12 μL , 0.10 mmol) were mixed in DMF (0.5 mL) following general procedure B. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 97:3), compound **18** was isolated with 53% yield (27 mg, 0.048 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32–6.98 (m, 15H), 5.08–4.82 (m, 1H), 4.31–3.82 (m, 7H), 1.26/1.21 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.32 (s, 3H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.7/155.5, 142.4, 139.7, 138.4, 128.2 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2 (2C), 127.1, 126.3, 79.5, 74.2, 73.7, 73.0, 72.9, 69.3, 28.3 (3C), 25.9 (3C), 18.1, -4.5, -5.0; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3056, 3031, 2956, 1689, 1495; HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₄H₄₈NO₄Si [M + H]⁺ 562.3353, found 562.3340.

2-(Benzylamino)-3-(benzyloxy)-1-phenylpropan-1-ol anti-12-NHBn. Compound **18** (27 mg, 0.048 mmol) and TFA (0.15 mL, 1.92 mmol) were mixed in DCM (0.25 mL) for 4 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 70:30), compound **anti-12-NHBn** was isolated with 70% yield (12 mg, 0.034 mmol) as a colorless oil. ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28–7.15 (m, 15H), 4.89 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H [A part of AB system]), 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H [B part of AB system]), 3.88 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H [B' part of AB' system]), 3.38 (dd, $J = 7.4$ and 9.7 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.18 (dd, $J = 4.1$ and 9.7 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 3.05–2.99 (m, 1H), 2.69 (bs, 2H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 141.0 (2C), 137.9, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.3 (2C), 125.8 (2C), 73.5, 71.8, 69.2, 61.4, 51.3; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3536, 3335, 2862, 1736, 1452; HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₂₆NO₂ [M + H]⁺ 348.1964, found 348.1978.

tert-Butyl (1-Hydroxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 19. 4-Dimethylaminopyridine (6 mg, 0.05 mmol) and then triethylamine (70 μL , 0.5 mmol) were added at 0 °C to a solution of **anti-9a** (134 mg, 0.5 mmol) and trityl chloride (139 mg, 0.5 mmol) in DCM/DMF (3:1) (2 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 12 h. After extractions with ethyl acetate (3 × 15 mL), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 80:20). Compound **19** was obtained with 68% yield (173 mg, 0.34 mmol) as

a white solid (presence of two rotamers). mp 153–155 °C; ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39–7.13 (m, 20H), 5.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 3.3$ and 7.4 Hz, 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 4.3$ and 9.6 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.11–3.08 (m, 1H [B' part of AB' system]), 1.46/1.38 (s, 9H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.0, 143.6, 143.3 (3C), 128.6 (6C), 128.3, 128.1 (10C), 127.4 (2C), 126.0, 87.6, 79.9, 76.0, 62.9, 55.3, 28.6 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3437, 3346, 2960, 1686, 1500; HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₃H₃₆NO₄Na [M + Na]⁺ 532.2464, found 532.2460.

tert-Butyl (1-(Benzyloxy)-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 20. Compound **19** (150 mg, 0.29 mmol), NaH (13 mg, 0.32 mmol) and benzyl bromide (37 μL , 0.31 mmol) were mixed in DMF (2.9 mL) following general procedure B. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/diethyl ether 90:10), compound **20** was isolated with 64% yield (112 mg, 0.19 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41–7.38 (m, 5H), 7.31–7.19 (m, 20H), 4.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H [A part of AB system]), 4.29 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H [B part of AB system]), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 4.2$ and 9.2 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.16 (dd, $J = 4.2$ and 9.2 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 1.31/1.26 (s, 9H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.3, 144.1 (3C), 138.8, 138.4, 129.0 (6C), 128.5 (2C), 128.4, 128.0 (10C), 127.9 (2C), 127.8, 127.7, 127.2 (2C), 86.8, 81.4, 79.2, 71.2, 62.3, 55.2, 28.6 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3386, 3030, 2967, 1702, 1597; HRMS (ESI) m/z calculated for C₄₀H₄₁NO₄Na [M + Na]⁺ 622.2933, found 622.2904.

2-Amino-3-(benzyloxy)-3-phenylpropan-1-ol anti-13-NH₂. Compound **20** (33 mg, 0.055 mmol) and TFA (0.31 mL, 4.016 mmol) were mixed in DCM (1 mL) for 3 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 90:10), compound **anti-13-NH₂** was isolated with 78% yield (11 mg, 0.043 mmol) as a colorless oil. ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32–7.15 (m, 10H), 4.37 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H [A part of AB system]), 4.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H [B part of AB system]), 3.63 (dd, $J = 4.6$ and 11.0 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.49 (dd, $J = 6.0$ and 11.0 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 3.02–2.99 (m, 1H), 2.36 (bs, 3H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 138.9, 138.0, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.9 (3C), 127.6 (2C), 83.7, 70.9, 63.6, 57.4; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3406, 3367, 2918, 2863, 1584; HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₆H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 258.1494, found 258.1495.

tert-Butyl (1-(Benzyloxy)-3-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 21. Trifluoroacetic acid (28 μL , 0.364 mmol) was added to a solution of compound **20** (31 mg, 0.052 mmol) in DCM (0.26 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated sodium hydrogen carbonate solution (10 mL). After extraction with dichloromethane (3 × 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (2 × 10 mL), dried over MgSO₄, and then filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 85:25) to afford compound **21** with 70% yield (13 mg, 0.036 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). mp 65–67 °C; ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41–7.30 (m, 10H), 5.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.78–4.77 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H [A part of AB system]), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H [B part of AB system]), 3.89 (dd, $J = 3.3$ and 11.5 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.74–3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 1H [B' part of AB' system]), 2.84 (bs, 1H), 1.43/1.40 (s, 9H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.8, 138.5, 137.7, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.0 (2C), 127.8 (2C), 126.9 (2C), 83.2, 79.5, 71.8, 61.4, 56.4, 28.4 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3346, 3241, 3063, 1670, 1549; HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₂₈NO₄ [M + H]⁺ 358.2018, found 358.2026.

3-(Benzyloxy)-2-methylamino-3-phenylpropan-1-ol anti-13-NHMe. Compound **21** (214 mg, 0.616 mmol) and LiAlH₄ (70 mg, 1.85 mmol) were mixed in THF (6 mL) for 15 h following general procedure C. After purification by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 30:70), compound **anti-13-NHMe** was

isolated with 58% yield (97 mg, 0.357 mmol) as a yellowish oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40–7.29 (m, 10H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.75 (dd, *J* = 5.1 and 11.5 Hz, 1H [A' part of AB' system]), 3.63 (dd, *J* = 4.2 and 11.5 Hz, 1H [B' part of AB' system]), 2.79–2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 138.6, 137.8, 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 128.0, 127.3 (2C), 80.8, 71.3, 65.4, 59.1, 33.5; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3410, 3367, 2863, 1735, 1554; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₂NO₂ [M + H]⁺ 272.1651, found 272.1642.

tert-Butyl Benzyl(1-(benzyloxy)-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 22. Compound 19 (60 mg, 0.12 mmol), NaH (10 mg, 0.24 mmol), and benzyl bromide (28 μ L, 0.24 mmol) were mixed in DMF (0.6 mL) following general procedure B. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 97:3), compound 22 was isolated with 67% yield (55 mg, 0.08 mmol) as a colorless oil (presence of two rotamers). ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39–7.38 (m, 4H), 7.32–7.22 (m, 16H), 7.09–6.87 (m, 10H), 4.73–4.71 (m, 1H), 4.42–4.37 (m, 1H), 4.21–3.97 (m, 4H), 3.65–3.62 (m, 2H), 1.29/1.26 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.8, 147.0 (3C), 144.2, 139.2, 138.1, 128.9 (6C), 128.5, 128.2 (2C), 128.1 (9C), 127.8 (6C), 127.5, 127.4 (2C), 126.9 (2C), 82.1, 80.7, 79.7, 71.4, 70.6, 70.0, 29.8, 28.5 (3C); IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3060, 3030, 2954, 1696, 1598; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₄₇H₄₇NO₄Na [M + Na]⁺ 712.3403, found 712.3420.

2-(Benzylamino)-3-(benzyloxy)-3-phenylpropan-1-ol anti-13-NHBn. Compound 22 (41 mg, 0.059 mmol) and TFA (0.36 mL, 4.70 mmol) were mixed in DCM (1 mL) for 4 h following general procedure A. After purification by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/diethyl ether 60:40), compound anti-13-NHBn was isolated with 93% yield (19 mg, 0.056 mmol) as a colorless oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33–7.15 (m, 13H), 7.06–7.04 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H [A part of AB system]), 4.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H [B part of AB system]), 3.66–3.51 (m, 4H), 2.82–2.77 (m, 1H), 2.53 (bs, 2H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 139.5, 138.9, 137.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 127.3 (3C), 81.0, 71.1, 62.8, 59.9, 51.2; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3445, 3256, 3029, 2869, 1736; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₃H₂₆NO₂ [M + H]⁺ 348.1964, found 348.1961.

Ethyl 2-Oxo-5-phenyloxazolidine-4-carboxylate 23. Compound anti-8a (172 mg, 0.556 mmol) was diluted in dry Et₂O (2.8 mL) and cooled to 0 °C. SOCl₂ (0.37 mL, 5 mmol) was added, and the solution was stirred for 5 h at this temperature. An aqueous solution of NaHCO₃ was added, and the mixture was extracted with AcOEt (2 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and after filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (pentane/ethyl acetate 80:20), which led to pure oxazolidin-2-one 23 with 81% yield (106 mg, 0.45 mmol) as a colorless oil. The characterization data of 23 are identical to those reported in the literature.¹⁸ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44–7.35 (m, 5H), 6.65 (bs, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.38–4.23 (m, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.8, 159.0, 138.2, 129.2, 129.1 (2C), 125.5 (2C), 79.6, 62.6, 61.5, 14.2.

3-tert-Butyl 4-Ethyl 2-oxo-5-phenyloxazolidine-3,4-dicarboxylate 24. Triethylamine (92 μ L, 0.663 mmol), di-tert-butyl dicarbonate (0.35 mL, 1.527 mmol), and DMAP (12 mg, 0.101 mmol) were added to a solution of oxazolidin-2-one 23 (78 mg, 0.332 mmol) in THF (4.2 mL). The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in CHCl₃ and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 \times 10 mL), and the organic layer was washed with brine (2 \times 10 mL) and dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5), which led to pure oxazolidine-3,4-dicarboxylate 24 with 84% yield (93 mg, 0.278 mmol) as a yellow oil. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46–7.35 (m, 5H), 5.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.42–4.26 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.6, 150.9,

148.6, 137.3, 129.5, 129.3 (2C), 125.1 (2C), 84.9, 76.1, 63.9, 62.7, 27.9 (3C), 14.3; IR (ATR) ν (cm⁻¹) 2982, 2936, 1825, 1728, 1322, 1153; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃N₂O₆ [M + NH₄]⁺ 353.1713, found 353.1707.

2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-phenylpropanoic Acid 25. A 2 M aqueous solution of lithium hydroxide (1.27 mL, 2.53 mmol) was added to a solution of 24 (85 mg, 0.253 mmol) in 1,4-dioxane (6.3 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (dichloromethane/methanol 93:7), which led to 25 with 65% yield (46 mg, 0.165 mmol) as a white solid (presence of two rotamers). The characterization data of 25 are identical to those reported in the literature.¹⁹ ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.41–7.22 (m, 5H), 5.26 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 1.32/1.15 (s, 9H); ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ 176.4, 157.7, 142.8, 129.0 (2C), 128.3, 127.4 (2C), 81.1/80.4, 75.0/74.7, 61.4, 28.6/28.2 (3C).

tert-Butyl (1,3-Dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate syn-9a. Sodium borohydride (4 mg, 0.105 mmol) was added to a solution of 25 (24 mg, 0.089 mmol) in THF (0.44 mL) at 0 °C for 10 min, and then I₂ was added (11 mg, 0.044 mmol). After 20 min, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After quenching with water (3 mL), the pH was adjusted until reaching pH = 4 with an 1 M hydrochloride aqueous solution (about 0.2 mL). The suspension was extracted with ethyl acetate (3 \times 5 mL), and the combined organic layers were washed with a 2 M aqueous solution of sodium hydroxide (3 \times 5 mL) and then brine (2 \times 5 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography under silica gel (*n*-pentane/ethyl acetate 50:50) to afford syn-9a with 50% yield (12 mg, 0.045 mmol) as a colorless oil. The characterization data of syn-9a are identical to those reported in the literature (presence of two rotamers).²⁰ ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36–7.16 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.81–3.76 (m, 3H), 3.25 (bs, 1H), 2.56 (bs, 1H), 1.35/1.26 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.6, 141.3, 129.2/128.4, 128.6/127.9 (2C), 126.2/125.4 (2C), 80.0, 74.7, 64.2, 57.3, 29.8/28.4 (3C).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.8b00901.

¹H and ¹³C NMR spectra for new compounds (PDF)

X-ray crystallography data for compound anti-8c (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: anne.harrison@univ-rouen.fr.

*E-mail: jacques.rouden@ensicaen.fr.

ORCID

Anne Harrison-Marchand: 0000-0001-8152-7370

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Labex SynOrg (P.C., ANR-11-LABX-0029), the University of Rouen (A.H.M.), the University of Caen (J.B.), the CNRS (J.M.), and the ENSICAEN (J.R.) for financial support. The Région Normandie is also acknowledged for material support and assistance. The CNRS and the European Union (FEDER) are also greatly acknowledged for participating in funding this work. Amaury Renou is warmly thanked for generously giving his time to synthesize starting materials.

■ REFERENCES

- (1) For reviews on biochemical and pharmacological data on sphingosine, sphinganine, and chloramphenicol, see for instance: (a) Dinos, G. P.; Athanassopoulos, C. M.; Missiri, D. A.; Giannopoulou, P. C.; Vlachogiannis, I. A.; Papadopoulos, G. E.; Papaioannou, D.; Kalpaxis, D. L. Chloramphenicol Derivatives as Antibacterial and Anticancer Agents: Historic Problems and Current Solutions. *Antibiotics* **2016**, *5*, 20. (b) Proia, R. L.; Hla, T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J. Clin. Invest.* **2015**, *125*, 1379–1387. (c) Rosen, H.; Stevens, R. C.; Hanson, M.; Roberts, E.; Oldstone, M. B. A. Sphingosine-1-Phosphate and Its Receptors: Structure, Signaling, and Influence. *Annu. Rev. Biochem.* **2013**, *82*, 637–662. (d) Merrill, A. H., Jr.; Stokes, T. H.; Momin, A.; Park, H. J.; Portz, B. J.; Kelly, S.; Wang, E.; Sullards, M. C.; Wang, M. D. Sphingolipidomics: a valuable tool for understanding the roles of sphingolipids in biology and disease. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, S97–S102. (e) Lynch, D. V.; Dunn, T. M. An introduction to plant sphingolipids and a review of recent advances in understanding their metabolism and function. *New Phytol.* **2004**, *161*, 677–702. (f) Igarashi, Y. Functional Roles of Sphingosine, Sphingosine 1-Phosphate, and Methylsphingosines: In Regard to Membrane Sphingolipid Signaling Pathways. *J. Biochem.* **1997**, *122*, 1080–1087. (g) Feder, H. M., Jr.; Osier, C.; Maderazo, E. G. Chloramphenicol: A review of its use in clinical practice. *Clin. Infect. Dis.* **1981**, *3*, 479–491.
- (2) See for instance the recent selected following references: (a) Yan, L.-J.; Wang, H.-F.; Chen, W.-X.; Tao, Y.; Jin, K.-J.; Chen, F.-E. Development of Bifunctional Thiourea Organocatalysts Derived from a Chloramphenicol Base Scaffold and their Use in the Enantioselective Alcoholysis of *meso* Cyclic Anhydrides. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2249–2253. (b) Wang, H.; Yan, L.; Xiong, F.; Wu, Y.; Chen, F. New chloramphenicol Schiff base ligands for the titanium-mediated asymmetric aldol reaction of α,β -unsaturated aldehydes with diketene: a short synthesis of atorvastatin calcium. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 75470–75477. (c) Sharma, R. K.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. Asymmetric allylic alkylation by palladium-bisphosphinites. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 655–663. (d) Sharma, R. K.; Samuelson, A. G. Asymmetric allylation of aldehydes with chiral platinum phosphinite complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2387–2393. (e) Vatnurge, N.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. Syntheses of 1,2-Amino Alcohols and Their Applications for Oxazaborolidine Catalyzed Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 196–204. (f) Jiang, B.; Si, Y.-G. Highly Enantioselective Construction of a Chiral Tertiary Carbon Center by Alkynylation of a Cyclic *N*-Acyl Ketimine: An Efficient Preparation of HIV Therapeutics. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 216–218. (g) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. Highly Enantioselective Alkynylation of α -Keto Ester: An Efficient Method for Constructing a Chiral Tertiary Carbon Center. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453.
- (3) Selected recent publications of aminodiols linear syntheses: (a) Guasch, J.; Giménez-Nueno, I.; Funes-Ardoiz, I.; Bernús, M.; Matheu, M. I.; Maseras, F.; Castillón, S.; Díaz, Y. Enantioselective Synthesis of Aminodiols by Sequential Rhodium-Catalysed Oxidation/Kinetic Resolution: Expanding the Substrate Scope of Amidine-Based Catalysis. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 4635–4642. (b) Tanaka, S.; Gunasekar, R.; Tanaka, T.; Iyoda, Y.; Suzuki, Y.; Kitamura, M. Modular Construction of Protected 1,2/1,3-Diols, -Amino Alcohols, and -Diamines via Catalytic Asymmetric Dehydrative Allylation: An Application to Synthesis of Sphingosine. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9160–9170. (c) Jain, V. K.; Ramapanicker, R. Diastereoselective synthesis of *D*-threo-sphinganine, *L*-erythro-sphinganine and (-)-spisulosine through asymmetric α -hydroxylation of a higher homologue of Garner's aldehyde. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1568–1575. (d) Weng, J.; Huang, L.-J.; Long, L.; Xu, L.-Y.; Lu, G. Enantioselective synthesis of *syn*-2-amino-1,3-diols via organocatalytic sequential oxa-Michael/ α -amination reactions of α,β -unsaturated aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2554–2557. (e) Siciliano, C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Di Gioia, M. L.; Leggio, A.; Minuti, L.; Romio, E.; Temperini, A. Synthesis of *D*-erythro-Sphinganine through Serine-Derived α -Amino Epoxides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5320–5326. (f) Silveira-Dorta, G.; Donadel, O. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. Direct Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure *anti*- β -Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6775–6782. (g) Dai, Z.; Green, T. K. Synthesis of Aromatic Sphingosine Analogues by Diastereoselective Amination of Enantioenriched *trans*- γ,δ -Unsaturated β -Hydroxyesters. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7778–7784. (h) Calder, E. D. D.; Zaed, A. M.; Sutherland, A. Preparation of *anti*-Vicinal Amino Alcohols: Asymmetric Synthesis of *d*-erythro-Sphinganine, (+)-Spisulosine, and *d*-ribo-Phytosphingosine. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7223–7233. (i) Dangerfield, E. M.; Cheng, J. M. H.; Knight, D. A.; Weinkove, R.; Dunbar, P. R.; Hermans, I. F.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. Species-Specific Activity of Glycolipid Ligands for Invariant NKT Cells. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1349–1356. (j) Liu, Z.; Shultz, C. S.; Sherwood, C. A.; Krska, S.; Dorner, P. G.; Desmond, R.; Lee, C.; Sherer, E. C.; Shpungin, J.; Cuff, J.; Xu, F. Highly enantioselective synthesis of anti aryl β -hydroxy α -amino esters via DKR transfer hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1685–1688.
- (4) Selected recent publications related to aldol type reactions of glycine anion equivalents: (a) Chen, X.; Zhu, Y.; Qiao, Z.; Xie, M.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. Efficient Synthesis of β -Hydroxy- α -Amino Acid Derivatives via Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of α -Isothiocyanato Imide with Aldehydes. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 10124–10129. (b) Li, L.; Klauber, E. G.; Seidel, D. Catalytic Enantioselective Aldol Additions of α -Isothiocyanato Imides to Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12248–12249. (c) Willis, M. C.; Cutting, G. A.; Piccio, V. J.-D.; Durbin, M. J.; John, M. P. The Direct Catalytic Enantioselective Synthesis of Protected Aryl β -Hydroxy- α -Amino Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1543–1545. (d) Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. Development of Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Asymmetric Aldol Reaction of a Glycinate Schiff Base with Aldehydes Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685–9694. and related work. (e) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III Direct Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions of α -Amino Aldehydes: Expedient Syntheses of Highly Enantiomerically Enriched *anti*- β -Hydroxy- α -amino Acids. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541–3544.
- (5) Selected publications of aminodiols syntheses using aldol type reactions of glycine anion equivalents: (a) Zhou, Y.; Mukherjee, M.; Gupta, A. K.; Wulff, W. D. Multicomponent *cis*- and *trans*-Aziridinaton in the Syntheses of All Four Stereoisomers of Sphinganine. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2230–2233. (b) Seiple, I. B.; Mercer, J. A. M.; Sussman, R. J.; Zhang, Z.; Myers, A. G. Stereocontrolled synthesis of *syn*- β -Hydroxy- α -amino acids by direct aldolization of pseudoephedrine glycinamide. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4642–4647. (c) Bew, S. P.; Fairhurst, S. A.; Hughes, D. L.; Legentil, L.; Liddle, J.; Pesce, P.; Nigudkar, S.; Wilson, M. A. Organocatalytic Aziridine Synthesis Using F⁺ Salts. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4552–4555. (d) Patel, J.; Clavé, G.; Renard, P.-Y.; Franck, X. Straightforward Access to Protected *syn* α -Amino- β -hydroxy Acid Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4224–4227. (e) Steinreiber, J.; Fesko, K.; Mayer, C.; Reisinger, C.; Schürmann, M.; Griengl, H. Synthesis of γ -halogenated and long-chain β -hydroxy- α -amino acids and 2-amino-1,3-diols using threonine aldolases. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8088–8093. (f) Kobayashi, J.; Nakamura, M.; Mori, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reactions of Glycine-Derived Silicon Enolate with Aldehydes: An Efficient Approach to the Asymmetric Synthesis of *anti*- β -Hydroxy- α -Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9192–9193. (g) Corey, E. J.; Choi, S. Efficient enantioselective syntheses of chloramphenicol and (*d*)-threo- and (*d*)-erythro-sphingosine. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2765–2768.
- (6) Singjunla, Y.; Baudoux, J.; Rouden, J. Direct Synthesis of β -Hydroxy- α -amino Acids via Diastereoselective Decarboxylative Aldol Reaction. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770–5773.
- (7) (a) March, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. Enantioselective Synthesis of *anti*- β -Hydroxy- α -amino Esters via an

- Organocatalyzed Decarboxylative Aldol Reaction. *Synlett* **2017**, 28, 1295–1299. (b) Saadi, J.; Wennemers, H. Enantioselective aldol reactions with masked fluoroacetates. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 276–280. (c) Suh, C. W.; Chang, C. W.; Choi, K. W.; Lim, Y. J.; Kim, D. Y. Enantioselective decarboxylative aldol addition of β -ketoacids to isatins catalyzed by binaphthyl-modified organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3651–3654. (d) Bae, H. Y.; Sim, J. H.; Lee, J.-W.; List, B.; Song, C. E. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Aldol Reaction of Malonic Acid Half Thioesters with Aldehydes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12143–12147. (e) Li, X.-J.; Xiong, H.-Y.; Hua, M.-Q.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Convenient and efficient decarboxylative aldol reaction of malonic acid half esters with trifluoromethyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2117–2120. (f) Zheng, Y.; Xiong, H.-Y.; Nie, J.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. Biomimetic catalytic enantioselective decarboxylative aldol reaction of β -ketoacids with trifluoromethyl ketones. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4308–4310. (g) Hara, N.; Nakamura, S.; Funahashi, Y.; Shibata, N. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Addition of Malonic Acids Half Thioesters to Isatins. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2976–2980. (h) Rohr, K.; Mahrwald, R. Stereoselective Direct Amine-Catalyzed Decarboxylative Aldol Addition. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1878–1880. (i) Baudoux, J.; Lefebvre, P.; Legay, R.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. Environmentally benign metal-free decarboxylative aldol and Mannich reactions. *Green Chem.* **2010**, 12, 252–259. (j) Blaquièrre, N.; Shore, D. G.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. Decarboxylative Ketone Aldol Reactions: Development and Mechanistic Evaluation under Metal-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6190–6198.
- (8) For earlier works related to the epimerization of amino alcohols via anchimeric assistance, see: (a) Bolhofer, W. A. β -Phenylserine. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5459–5461. (b) Weijlard, J.; Pfister, K., III; Swanezy, E. F.; Robinson, C. A.; Tishler, M. Preparation of the Stereoisomeric α,β -Diphenyl- β -hydroxyethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1216–1218.
- (9) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Frost, A. B.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Trading N and O: asymmetric syntheses of β -hydroxy- α -amino acids via α -hydroxy- β -amino esters. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8885–8898.
- (10) In a previous report (see ref 6) we have demonstrated that using a substoichiometric amount of base leads to the same result, with only a slight decrease of rate. Without Et₃N, the reaction rate decreased sharply and no diastereoselectivity was obtained. Therefore, Et₃N is an organocatalyst, although a stoichiometric amount was always used in this study due to its low price.
- (11) See for instance: (a) Rouen, M.; Chaumont, P.; Barozzino-Consiglio, G.; Maddaluno, J.; Harrison-Marchand, A. Chiral Lithium Amido Zincates for Enantioselective 1,2-Additions: Auto-assembling Reagents Involving a Fully Recyclable Ligand. *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24, 9238–9242. (b) Harrison-Marchand, A.; Barozzino-Consiglio, G.; Maddaluno, J. Chiral Lithium Amides: Tuning Asymmetric Synthesis on the Basis of Structural Parameters. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 622–639. (c) Lecachez, B.; Fressigné, C.; Oulyadi, H.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. First substoichiometric version of the catalytic enantioselective addition of an alkyllithium to an aldehyde. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9915–9917. (d) Lecachez, B.; Duguet, N.; Oulyadi, H.; Fressigné, C.; Harrison-Marchand, A.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K.; Maddaluno, J. Enantioselective conjugate addition of a lithium ester enolate catalyzed by chiral lithium amides: a possible intermediate characterized. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1907–1910. (e) Duguet, N.; Petit, S.; Marchand, P.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. Heterocyclic Lithium Amides as Chiral Ligands for an Enantioselective Hydroxyalkylation with nBuLi. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5397–5409. (f) Xu, L.; Regnier, T.; Lemiègre, L.; Cardinael, P.; Combret, J. P.; Bouillon, J. P.; Rouden, J.; Blanchet, J.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. Desymmetrization of a meso Allylic Acetal by Enantioselective Conjugate Elimination. *Org. Lett.* **2008**, 10, 729–732. (g) Duguet, N.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J.; Tomioka, K. Enantioselective Conjugate Addition of a Lithium Ester Enolate Catalyzed by Chiral Lithium Amides. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5745–5748. (h) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J.-Y. A NMR and Theoretical Study of the Aggregates Between Alkyllithium and Chiral Lithium Amides: Control of the Topology Through a Single Asymmetric Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15267–15279. (12) (a) Schmidt, U.; Griesser, H.; Lieberknecht, A.; Schmidt, J.; Gräther, T. Synthesis of α -Acylamino- β -oxo Acid Esters. *Synthesis* **1993**, 1993, 765–766. (b) Tao, J.; Hu, S.; Pacholec, M.; Walsh, C. T. Synthesis of Proposed Oxidation–Cyclization–Methylation Intermediates of the Coumarin Antibiotic Biosynthetic Pathway. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3233–3236. (13) Nicolaou, K. C.; Dethle, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. Total Synthesis of Thiopeptide Antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1. *Chem. - Asian J.* **2008**, 3, 413–429. (14) Seashore-Ludlow, B.; Villo, P.; Häcker, C.; Somfai, P. Enantioselective Synthesis of anti- β -Hydroxy- α -amido Esters via Transfer Hydrogenation. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5274–5277. (15) Seashore-Ludlow, B.; Saint-Dizier, F.; Somfai, P. Asymmetric Transfer Hydrogenation Coupled with Dynamic Kinetic Resolution in Water: Synthesis of anti- β -Hydroxy- α -amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6334–6337. (16) Ghosh, A. K.; Venkateswara Rao, K.; Yadav, N. D.; Anderson, D. D.; Gavande, N.; Huang, X.; Terzyan, S.; Tang, J. Structure-Based Design of Highly Selective β -Secretase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Protein–Ligand X-ray Crystal Structure. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9195–9207. (17) Liu, Z.; Shultz, C. S.; Sherwood, C. A.; Kraska, S.; Dormer, P. G.; Desmond, R.; Lee, C.; Sherer, E. C.; Shpungin, J.; Cuff, J.; Xu, F. Highly enantioselective synthesis of anti aryl β -hydroxy α -amino esters via DKR transfer hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1685–1688. (18) Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. Direct Access to N-H-Aziridines from Asymmetric Catalytic Aziridination with Borate Catalysts Derived from Vaulted Binaphthol and Vaulted Biphenanthrol Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7185–7194. (19) von Nussbaum, F.; Anlauf, S.; Koeberling, J.; Telsler, J.; Haebich, D. Procedure for synthesis of cyclic depsipeptides such as Lysobactin via peptide fragment assembly and intramolecular cyclization. *Ger. Offen.* 1020060182502007. (20) Murakami, T.; Furuzawa, K.; Tamai, T.; Yoshikai, K.; Nishikawa, M. Synthesis and biological properties of novel sphingosine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1115–1119.

Conclusion générale et Perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, la synthèse et la réactivité de triorganozincates de lithium chiraux ont été explorées pour l'addition 1,2 nucléophile énantiosélective sur des aldéhydes (Schéma 185).

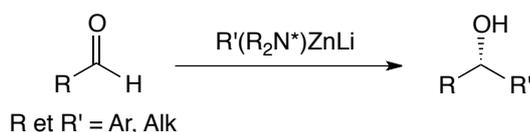


Schéma 185. Développement de nouvelles méthodes d'addition 1,2 nucléophile énantiosélective à partir de triorganozincates de lithium chiraux

À partir des travaux initiateurs de la thèse de Mathieu Rouen, la méthode d'alkylation nucléophile énantiosélective sur les aldéhydes, impliquant un amido *alkyl* triorganozincate de lithium chiral, a été complétée et étendue à des substrats comportant des fonctions sensibles tels que des nitriles, esters ou encore des cétones et des aldéhydes énolisables. Les alcools secondaires attendus ont été obtenus avec de bons rendements et excès énantiomériques, jusqu'à 83% et 97% respectivement, tout en montrant une excellente chimio- et régio-sélectivité (Schéma 186). De plus, le recyclage de l'amine, partenaire chiral du zincate, a été mis au point sans perte de matière ni d'information stéréochimique.

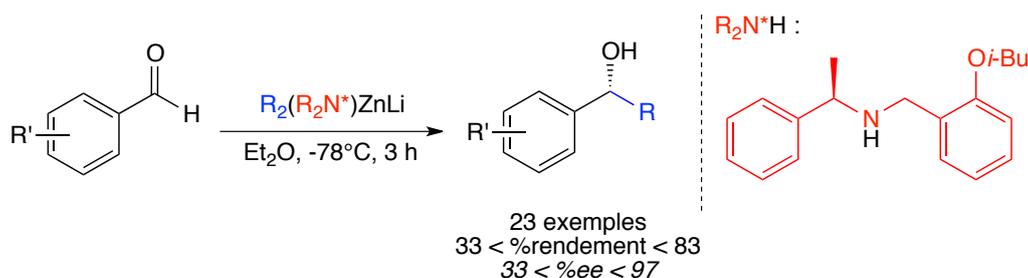


Schéma 186. Alkylation 1,2 nucléophile énantiosélective à partir du zincate de lithium chiral $\text{R}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$

Comme application de cette méthode d'alkylation énantiosélective sur des aldéhydes, a été développée la première synthèse totale énantiosélective de la Spiromastilactone A, un produit naturel isolé en 2016 qui présente des propriétés inhibitrices du virus de la grippe. Huit étapes ont été nécessaires à sa synthèse, à partir de l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque commercial, offrant un rendement global de 43% et un excès énantiomérique de 58%.

Le développement de cette méthode d'alkylation en milieu « plus vert » a ensuite été étudié *via* une collaboration avec le Pr Vito Capriati de l'Université de Bari en Italie. De fait, les milieux DES ont été pris en considération au cours de ce travail. Si ces milieux particuliers n'ont pas permis d'atteindre de hauts niveaux d'induction, cette partie de l'étude a permis de mettre en avant un mode d'ajout des réactifs différent du mode d'ajout conventionnel en milieu organique. Il s'agit de l'addition inverse des réactifs à savoir, l'ajout du zincate de lithium chiral sur l'aldéhyde, qui se présente comme un procédé moins contraignant et surtout avec des temps de réaction très court. En effet, le temps de réaction a été réduit à trois secondes, à l'air et en milieu non anhydre dans le méthyl *tert*-butyl éther tout en offrant l'accès aux alcools attendus avec des rendements allant jusqu'à 61% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%.

Les amido *aryl* triorganozincates de lithium chiraux ont par la suite été étudiés pour l'*arylation* énantiosélective d'aldéhydes. Bien qu'un nouvel examen des conditions réactionnelles ait été nécessaire, notamment vis-à-vis du diphénylzinc insoluble dans la plupart des solvants organiques, cette nouvelle méthode de synthèse de benzhydrols s'est montrée tout aussi performante, voire plus en termes d'énantiosélectivité, que l'alkylation. Divers dérivés de benzhydrols ont été atteints avec de bons rendements et excès énantiomériques, jusqu'à 77% et 99% respectivement, tout en conservant une chimio- et régio- sélectivité totale en faveur de l'addition 1,2 sur l'aldéhyde (Schéma 187). La synthèse de nouveau diarylzinciques a également été conduite *via* différentes stratégies de synthèse. Néanmoins, uniquement le diphénylzinc et le *para*-di-tolylzinc ont pu être isolés et testés dans notre procédure pour aboutir à de bons rendements et un excellent niveau d'induction.

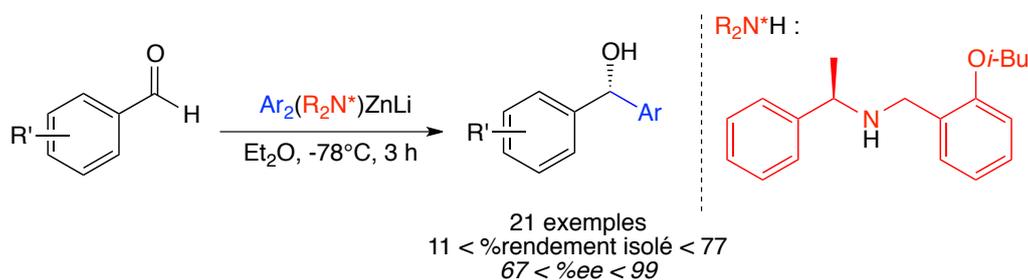


Schéma 187. Arylation 1,2 nucléophile énantiosélective à partir du zincate de lithium chiral $R_2(\mathbf{1j})ZnLi$

Ce nouvel accès aux benzhydrols asymétriques a été mis à profit pour la synthèse de la (*R*)-Néobénodine, la (*R*)-Orphénadrine, l'Hydroxizine et la Cétirizine, composés présentant

des propriétés antihistaminiques, anticholinergiques et anxiolytiques. Les (*R*)-Néobénodine et (*R*)-Orphénadrine ont ainsi été synthétisées en deux et trois étapes de synthèse avec des rendements globaux de 54% et 46% et des excès énantiomériques de 95% et 90%, respectivement. L'Hydroxizine et la Cétirizine ont, quant à elles, été synthétisées uniquement en voie racémique sur quatre et cinq étapes avec des rendements globaux de 32% et 13%, respectivement.

Dans l'optique d'appliquer cette méthode d'addition nucléophile énantiosélective à des substrats de type imine, la synthèse de nouveaux ligands chiraux a été entreprise. Dans ce cadre, une collaboration a été établie avec le Pr Jacques Rouden et le Dr Jérôme Baudoux du LCMT à Caen. L'objectif a été la synthèse de nouveaux amino-alcools chiraux, accessibles en tirant profil d'une méthode Caennaise : l'aldolisation décarboxylante diastéréosélective. Cette dernière a été ré-examinée à partir de l'hémi-malonate **75-NH-Boc** comme substrat de la réaction. Des α -amino- β -hydroxy esters *N*-Boc de diastéréochimie *anti* ont été obtenus avec des rendements globaux jusqu'à quantitatif, des rapports diastéréoisomériques *anti/syn* atteignant jusqu'à 96 : 4 et rendements en produit *anti* diastéréoisomériquement pur allant jusqu'à 96% (Schéma 188).

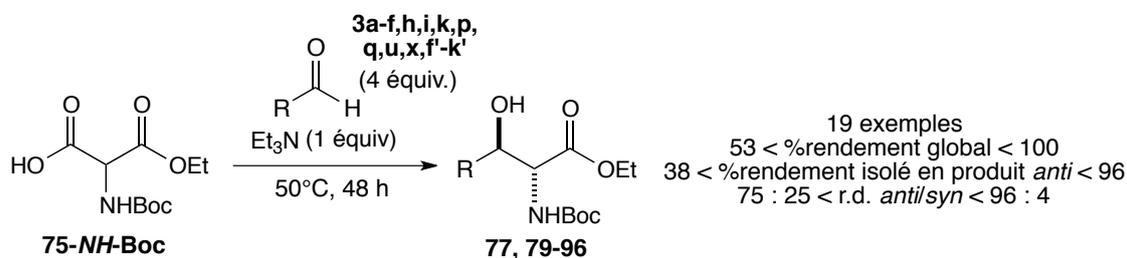


Schéma 188. Méthode d'aldolisation décarboxylante diastéréosélective appliquée à l'hémi-malonate **75-NH-Boc**

Une série de neuf amino-alcools *anti* a par la suite été synthétisée en cinq à sept étapes de synthèse avec des rendements globaux allant de 13 à 60%. L'accès à ces amino-alcools en version *syn* a également été développé *via* la stéréo-inversion d'un centre stéréogène d'un intermédiaire *anti* commun à ces composés cibles. Une fois les nouveaux ligands en main, ceux-ci ont été impliqués dans la méthode d'arylation énantiosélective de l'*ortho*-tolualdéhyde **3a** de référence dans les conditions précédemment optimisées, afin de vérifier la faisabilité de réaction. Un premier composé, **73-NH-Me**, a permis la formation du benzhydrol

attendu avec un rendement de 70% en version racémique démontrant une réactivité prometteuse de cet amino-alcool (Schéma 189).

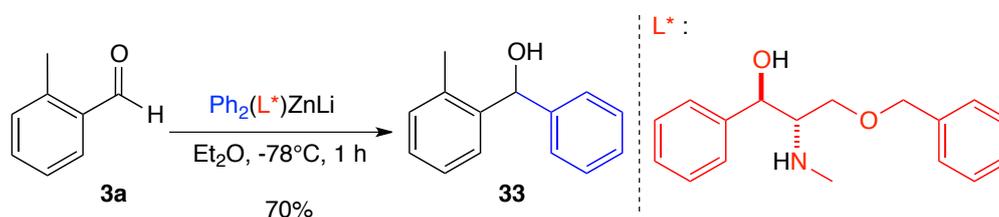


Schéma 189. Introduction de l'amino-alcool **73-NH-Me** dans la réaction d'arylation 1,2 nucléophile de l'*ortho*-tolualdéhyde **3a**

Parmi les perspectives liées à ce travail de thèse, nous pouvons distinguer :

- des objectifs à court terme qui consisteraient en :
 - l'étude de la stratégie alternative avancée pour la synthèse de la Spiromastilactone A qui permettrait d'améliorer l'induction de chiralité lors de l'étape d'alkylation énantiosélective de l'aldéhyde **28** ;
 - l'exploitation de la nouvelle stratégie proposée pour l'accès au motif benzhydrylpipérazine **68** asymétrique, dans le but d'accéder à l'Hydroxyzine et la Cétirizine en version énantiosélective ;
 - la séparation des énantiomères de l'amino-alcool **73-NH-Me** afin de tester son induction de chiralité dans la réaction d'arylation de l'*ortho*-tolualdéhyde ;
- des développements à moyen terme tels que :
 - l'analyse RMN des agrégats formés lors de la mise en présence de l'amidure de lithium chiral et du zincique, dans le but d'élucider le mécanisme de la réaction et de l'énantiodiscrimination impliqués lors des réactions d'alkylation et d'arylation d'aldéhydes ;
 - l'accès à une nouvelle méthode d'addition nucléophile énantiosélective sur des imines cycliques impliquant les amino-alcools développés comme nouveaux partenaires chiraux des triorganozincates de lithium chiraux ;

- un projet à long terme dans lequel serait envisagé l'élaboration d'une séquence en un pot de déprotonation/addition nucléophile d'aromatiques.

Cette séquence permettrait d'exploiter les deux caractères basique puis nucléophile de complexes ates en une seule étape réactionnelle. La réactivité nucléophile pourrait être explorée envers des réactions d'addition nucléophile intermoléculaire sur des électrophiles tels que les aldéhydes par exemple (Schéma 190, haut), ou bien intramoléculaire pouvant conduire à la formation de bicycles comportant un hétérocycle asymétrique (Schéma 190, bas).

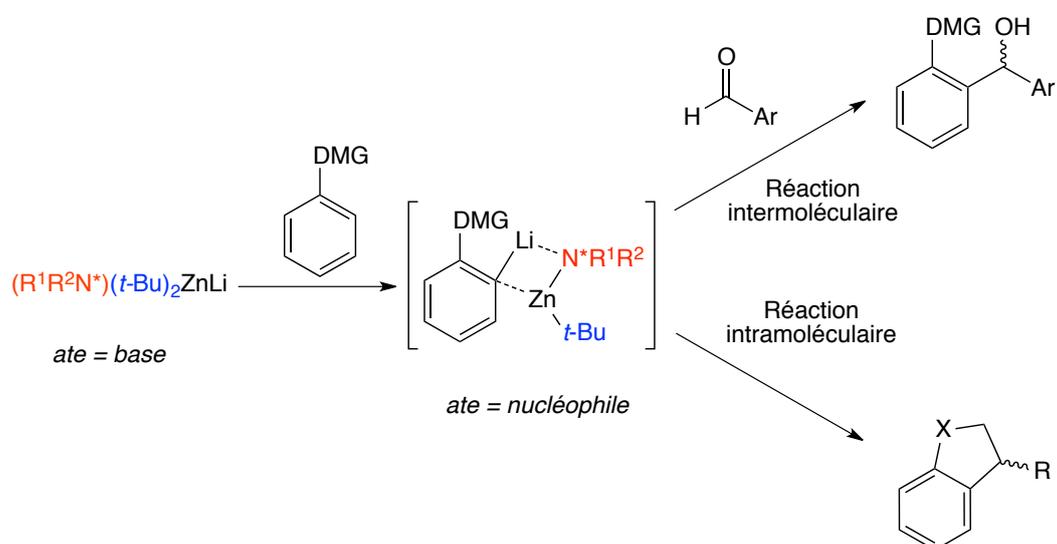


Schéma 190. Séquence en un pot de déprotonation/addition nucléophile

Partie Expérimentale

Partie Expérimentale

General Details	287
I. Synthesis of chiral amines.....	288
General procedure for the reductive amination.....	288
<i>(R)</i> - <i>N</i> -(<i>ortho</i> -Methoxybenzyl)-1-phenylethanamine 1h-H	289
<i>(R)</i> - <i>N</i> -(<i>ortho-iso</i> -Butoxybenzyl)-1-phenylethanamine 1j-H	290
Preparation of <i>ortho-iso</i> -Butoxybenzaldehyde	290
The reductive amination providing 1j-H	290
<i>(R)</i> - <i>N</i> -(<i>ortho-tert</i> -Butoxybenzyl)-1-phenylethanamine 1l-H	291
II. Enantioselective nucleophilic alkylation of lithium amido zincates onto aldehydes	292
General procedure A: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by normal addition.....	292
General procedure B: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by reverse addition.....	293
<i>(R)</i> -1-(<i>ortho</i> -Tolyl)propan-1-ol 4	293
<i>(R)</i> -1-(<i>ortho</i> -Methoxyphenyl)propan-1-ol 5	294
<i>(R)</i> -1-(<i>para</i> -Tolyl)propan-1-ol 6	295
<i>(R)</i> -1-(<i>para</i> -Methoxyphenyl)propan-1-ol 7	295
<i>(R)</i> -1-(2,6-Dimethylphenyl)propan-1-ol 8	296
<i>(R)</i> -1-(Naphthalen-1-yl)propan-1-ol 9	297
<i>(R)</i> -1-(Naphthalen-2-yl)propan-1-ol 10	298
<i>(R)</i> -1-Phenylpropan-1-ol 11	298
<i>(R)</i> -1-[<i>ortho</i> -(Trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol 12	299
<i>(R)</i> -1-[<i>para</i> -(Trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol 13	300
<i>(R)</i> -1-(<i>para</i> -bromophenyl)propan-1-ol 14	300
<i>(R)</i> - <i>ortho</i> -(1-Hydroxypropyl)benzotrile 15	301
<i>(R)</i> - <i>para</i> -(1-Hydroxypropyl)benzotrile 16	302
<i>(R)</i> -3-Ethyl- <i>iso</i> -benzofuran-1(3 <i>H</i>)one 17	302
<i>(R)</i> -Methyl <i>para</i> -(1-hydroxypropyl)benzoate 18	303
<i>(R)</i> -1-Phenylpentan-3-ol 19	304
<i>(R-E)</i> -1-Phenylpent-1-en-3-ol 20	304
<i>(R)</i> -1-(Furan-2-yl)propan-1-ol 21	305
<i>(R)</i> -1-(<i>ortho</i> -Tolyl)ethan-1-ol 22	306
<i>(R)</i> -1-(<i>ortho</i> -Tolyl)pentan-1-ol 23	306
<i>(R)</i> -2-Methyl-1-(<i>ortho</i> -tolyl)propan-1-ol 24	307
<i>(R)</i> -Cyclohexyl(<i>ortho</i> -tolyl)methanol 25	308

III. Application of the enantioselective 1,2-alkylation: Synthesis of Spiromastilactone A	309
<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl 2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]benzoate 30	309
2,4-Bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethylbenzamide 29	310
2,4-bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethyl-6-formylbenzamide 28	311
(<i>R</i>)-2,4-Bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N,N</i> -diethyl-6-(1-hydroxypropyl)benzamide 32	312
(<i>R</i>)-5,7-Bis[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-3-ethylisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-one 27	313
(<i>R</i>)-3-Ethyl-5,7-dihydroxyisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-one 26	314
(<i>R</i>)-4,6-Dichloro-3-ethyl-5,7-dihydroxyisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-one – Spiromastilactone A	315

IV. Enantioselective nucleophilic arylation of lithium amido zincates onto aldehydes. 316

General procedure for the enantioselective 1,2-arylation onto aldehydes	316
(<i>R</i>)-Phenyl(<i>ortho</i> -tolyl)methanol 33	317
(<i>R</i>)-2,6-Dimethylphenyl(phenyl)methanol 34	317
(<i>R</i>)-Naphthalen-1-yl(phenyl)methanol 35	318
(<i>R</i>)- <i>ortho</i> -Fluorophenyl(phenyl)methanol 36	319
(<i>R</i>)- <i>ortho</i> -Chlorophenyl(phenyl)methanol 37	319
(<i>R</i>)-Phenyl[<i>ortho</i> -(trifluoromethyl)phenyl]methanol 38	320
(<i>R</i>)- <i>ortho</i> -Nitrophenyl(phenyl)methanol 39	321
(<i>R</i>)-Phenyl(<i>para</i> -tolyl)methanol 40	321
(<i>R</i>)- <i>para</i> -Chlorophenyl(phenyl)methanol 41	322
(<i>R</i>)-Phenyl[<i>para</i> -(trifluoromethyl)phenyl]methanol 42	323
(<i>R</i>)- <i>meta</i> -Fluorophenyl(phenyl)methanol 43	323
(<i>R</i>)- <i>meta</i> -Chlorophenyl(phenyl)methanol 44	324
(<i>R</i>)- <i>meta</i> -Nitrophenyl(phenyl)methanol 45	325
(<i>R</i>)- <i>ortho</i> -[Hydroxy(phenyl)methyl]benzotrile 46	325
(<i>R</i>)- <i>meta</i> -[Hydroxy(phenyl)methyl]benzotrile 47	326
(<i>R</i>)-Methyl <i>para</i> -[hydroxy(phenyl)methyl]benzoate 48	327
(<i>R</i>)-1-[<i>meta</i> -(Hydroxy(phenyl)methyl)phenyl]ethanone 49	327

V. Synthesis of diarylzinc reagents

General Koszinovski's procedure for diarylzinc reagent synthesis	331
Diphenylzinc 2f	331
Di- <i>para</i> -tolylzinc 2h	331

VI. Application of the enantioselective 1,2-arylation reaction: Synthesis of (*R*)-Oprhenadrine, (*R*)-Neobenodine, Hydroxyzine and Cetirizine.....332

Synthesis of (<i>R</i>)-Orphenadrine and (<i>R</i>)-Neobenodine	332
General procedure for the alkylation of benzhydrol.....	332
(<i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dimethyl- <i>ortho</i> -[phenyl(<i>ortho</i> -tolyl)methoxy]ethanamine – (<i>R</i>)-Orphenadrine.....	332
Synthesis of (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -dimethyl-2-[phenyl(<i>para</i> -tolyl)methoxy]ethanamine – (<i>R</i>)-Neobenodine	334
Synthesis of Hydroxyzine and Cetirizine.....	335
1-Chloro- <i>para</i> -[Chloro(phenyl)methyl]benzene 63	335
1-[(<i>para</i> -Chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine 59	336
2-[2-(4-((<i>para</i> -Chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethoxy]ethanol - Hydroxyzine	337
1-[2-(Carboxymethoxy)ethyl]-4-[(<i>para</i> -chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine-1,4-dium dichloride - Cetirizine.2HCl.....	338
VII. Development of the synthesis of new amino-alcohols as ligands	339
General procedure for the decarboxylative aldolisation methodology	340
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-phenylpropanoate <i>anti</i> -77	340
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanoate <i>anti</i> -79 ...	341
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-(2,6-dimethylphenyl)-3-hydroxypropanoate <i>anti</i> -80	342
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>ortho</i> -tolyl)propanoate <i>anti</i> -81.....	342
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>para</i> -tolyl)propanoate <i>anti</i> -82	343
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>ortho</i> -methoxyphenyl)propanoate <i>anti</i> -83	343
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>para</i> -methoxyphenyl)propanoate <i>anti</i> -84	344
Ethyl 3-(<i>ortho</i> -bromophenyl)-2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate <i>anti</i> -85	345
Ethyl 3-(<i>para</i> -bromophenyl)-2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate <i>anti</i> -86	346
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-(<i>meta</i> -chlorophenyl)-3-hydroxypropanoate <i>anti</i> -87	347
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-(<i>para</i> -fluorophenyl)-3-hydroxypropanoate <i>anti</i> -88	347
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[<i>ortho</i> -(trifluoromethyl)phenyl]propanoate <i>anti</i> -89	348
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[<i>meta</i> -(trifluoromethyl)phenyl]propanoate <i>anti</i> -90	349
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>ortho</i> -nitrophenyl)propanoate <i>anti</i> -91	349
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(<i>para</i> -nitrophenyl)propanoate <i>anti</i> -92 .	350
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoate <i>anti</i> -93	351

Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-5-phenylpent-4-enoate <i>anti</i> -94.....	351
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-5-phenylpentanoate <i>anti</i> -95.....	352
Ethyl 2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxyhexanoate <i>anti</i> -96.....	353
<i>tert</i> -Butyl (1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate <i>anti</i> -97.....	353
General procedures used to transform <i>anti</i> -97 to compounds 72-74.....	354
a. General procedure A: <i>N</i> -Boc deprotection with TFA.....	354
b. General procedure B: benzylation reactions with NaH and benzyl bromide.....	354
c. General procedure C: <i>N</i> -Boc reduction with LAH.....	355
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-diethers 72-NH ₂ , 72-NH-Me and 72-NH-Bn.....	355
<i>tert</i> -Butyl [1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate 98.....	355
1,3-Bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine <i>anti</i> -72-NH ₂	356
1,3-Bis(benzyloxy)- <i>N</i> -methyl-1-phenylpropan-2-amine <i>anti</i> -72-NH-Me.....	356
<i>tert</i> -Butylbenzyl[1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate 99.....	357
<i>N</i> -Benzyl-1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine <i>anti</i> -72-NH-Bn.....	358
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-etheralcohols 73-NH ₂ , 73-NH-Me and 73-NH-Bn.....	359
<i>tert</i> -Butyl (3-(benzyloxy)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 100.....	359
2-Amino-3-benzyloxy-1-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -73-NH ₂	360
3-Benzyloxy-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -73-NH-Me.....	360
<i>tert</i> -Butyl (3-benzyloxy-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 102..	361
<i>tert</i> -Butylbenzyl(3-benzyloxy-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate	
103.....	362
2-Benzylamino-3-benzyloxy-1-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -73-NH-Bn.....	362
Syntheses of <i>anti</i> 2-amino-1,3-etheralcohols 74-NH ₂ , 74-NH-Me and 74-NH-Bn.....	363
<i>tert</i> -Butyl (1-hydroxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 105.....	363
<i>tert</i> -Butyl (1-benzyloxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 106.....	364
2-Amino-3-benzyloxy-3-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -74-NH ₂	365
<i>tert</i> -Butyl (1-benzyloxy-3-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 101.....	366
3-Benzyloxy-2-methylamino-3-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -74-NH-Me.....	367
<i>tert</i> -Butylbenzyl(1-benzyloxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 107.....	367
2-Benzylamino-3-benzyloxy-3-phenylpropan-1-ol <i>anti</i> -74-NH-Bn.....	368
Synthesis of the key intermediate <i>syn</i> -97.....	369
Ethyl 2-oxo-5-phenyloxazolidine-4-carboxylate 113.....	369
3- <i>tert</i> -Butyl 4-ethyl 2-oxo-5-phenyloxazolidine-3,4-dicarboxylate 115.....	369
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid <i>syn</i> -116.....	370
<i>tert</i> -Butyl(1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate <i>syn</i> -97.....	371

General Details

All synthetic manipulations involving ate complex were carried out under an atmosphere of anhydrous and deoxygenated argon in flame- or oven-dried glassware. Argon was dried and deoxygenated by bubbling through a commercial solution of *n*-BuLi in hexanes. All solvents and reagents were purchased from commercial sources at the highest commercial quality and used without further purification, unless otherwise stated. Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et₂O) were distilled over sodium and benzophenone. Toluene (Tol) was distilled over calcium hydride. All aldehydes were purified as follow: after dilution in Et₂O and washings with saturated aq. K₂CO₃, and brine, the solutions were dried over MgSO₄, concentrated and distilled under vacuum in the presence of a small amount of powdered K₂CO₃. Then, the purified aldehydes were stored in glass ampoules under argon in the dark. The commercially available *n*-BuLi 1.6 M solution in hexanes were titrated using a procedure reported by Duhamel;¹⁹¹ the diorganozinc solutions were determined by the Knochel's method.¹⁹² Ultrasonic activation was carried out in the absence of a magnetic stirring bar using the ultrasonic bath VWR ultrasonic cleaner (power level: 60 Hz). Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25 mm E. Merck 5735 Kieselgel silica gel coated aluminum plates (60 F254), using UV light and as visualizing agent aqueous KMnO₄ solution with heater as developing agent was used. E. Merck silica gel (60, particle size 0.040 - 0.063 mm) was used for flash chromatography. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance DMX300 spectrometer operating at 300 or 400 MHz, 75 MHz and 282 MHz respectively. In the case of ¹H and ¹³C, the calibration was made using residual undeuterated solvent as an internal reference. The solvent was deuteriochloroform (CDCl₃) with a calibration at 7.26 ppm for ¹H spectra and 77.16 for ¹³C spectra, tetradeuteriomethanol (CD₃OD) with a calibration at 3.31 ppm for ¹H spectra, and 49.00 ppm for ¹³C spectra, trideuterioacetonitrile (CD₃CN) with a calibration at 1.94 for ¹H spectra, and 1.32 ppm for ¹³C spectra or deuterium oxide (D₂O) with a calibration at 4.79 ppm for ¹H spectra. Chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) and the coupling constants (*J*) in hertz (Hz). The following abbreviations were used to designate the multiplicities: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, m = multiplet, bs = broad signal. Quantitative NMR were performed using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal

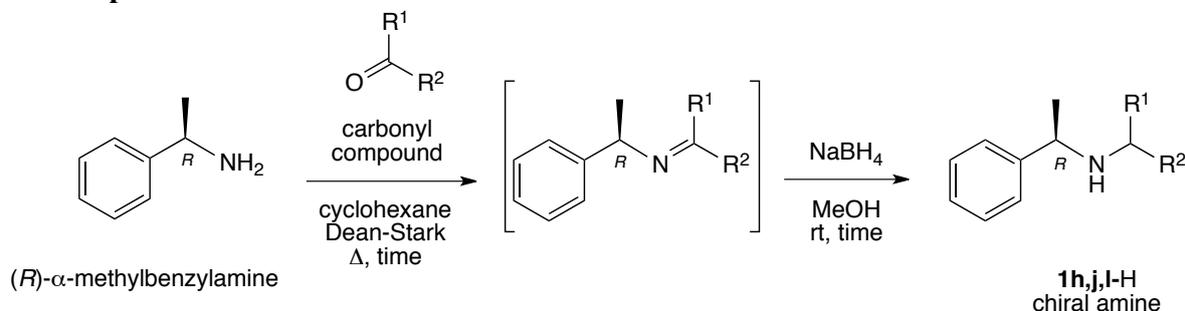
191 L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *448*, 1–3.

192 A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890–891.

standard. Additional 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC) were performed to ensure correct structural determination. IR spectra were recorded by transmission on a Perkin-Elmer 16PC IRTF spectrometer with diamond ATR accessory. High resolution MS data (EI or ESI ionization mode) were obtained using a JEOL AccuTOFTM 4G mass spectrometer or a Waters LCT Premier spectrometer. Every signal is expressed in mass/charge (m/z). Elemental analyses were carried out on a Thermo Scientific FLASH 2000 Series CHNS–O Analyzer. Melting points were measured with a Stuart® SMP30 apparatus. Optical rotations were recorded on a Perkin-Elmer 341 polarimeter using the sodium D line (589 nm) and the values are given in unit $\text{deg.mL.dm}^{-1}.\text{g}^{-1}$. Chiral HPLC separations were performed on a Thermo Scientific SpectraSYSTEM™ UV100. The columns and the conditions are specified case by case. The crystal structure of *anti*-**83** has been determined from single crystal X-Ray diffraction. The chosen crystal was stuck on a glass fiber and mounted on the full three-circle goniometer of a Bruker SMART APEX diffractometer with a CCD area detector. Three sets of exposures (a total of 1800 frames) were recorded, corresponding to three ω scans (steps of 0.3°), for three different values of ϕ . The cell parameters and the orientation matrix of the crystal were preliminary determined by using SMART Software. Data integration and global cell refinement were performed with SAINT Software. Intensities were corrected for Lorentz, polarisation, decay and absorption effects (SAINT and SADABS Softwares) and reduced to F_0 . The program package WinGX was used for space group determination, structure solution and refinement.

I. Synthesis of chiral amines

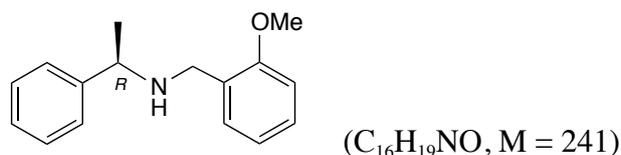
General procedure for the reductive amination



In a one neck round bottom flask, the aldehyde (1 equiv.) was added to a solution of (*R*)- α -methylbenzylamine (1 equiv.) in cyclohexane (0.5 M). A Dean Stark apparatus was fitted and the mixture was refluxed for 3 hours. After cooling down to room temperature, the

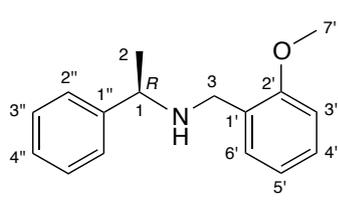
solution was concentrated and dry MeOH (0.5 M) was added to the crude imine. Sodium borohydride (1.5 equiv.) was slowly poured at 0 °C. After 2 hours of stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and aqueous ammonia solution 30% (10 mL) was introduced. The final amine was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by distillation or flash chromatography.

(R)-N-(*ortho*-Methoxybenzyl)-1-phenylethanamine 1h-H



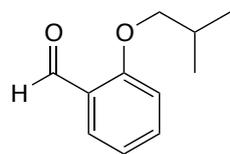
Commercial *ortho*-anisaldehyde (1.2 mL, 10.0 mmol) and (*R*)- α -methylbenzylamine (1.3 mL, 10.0 mmol) were mixed following the general procedure presented above and after the reduction of the imine intermediate by NaBH₄ (0.64 g, 17.0 mmol), then purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 80 : 20), **1h-H** was isolated as a colorless oil in 80% yield (1.93 g, 8.00 mmol). The characterization data of **1h-H** are identical to those reported in the literature.⁷³

$[\alpha]_D^{20} = +56.4$ ($c = 1.13$, CHCl₃).

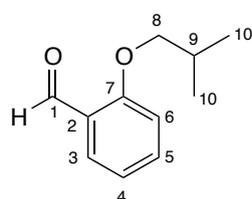


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.15 (m, 7H^{Ar}), 6.92-6.85 (m, 2H^{Ar}), 3.82 (s, 3H^{7'}), 3.78 (q, $J = 6.6$ Hz, H¹), 3.61 (d, $J = 12$ Hz, H³ [A part of AB system]), 3.49 (d, $J = 12$ Hz, H³ [B part of AB system]), 1.88 (bs, NH), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H²).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 157.8 (C_q^{2'}), 145.9 (C_q^{1'}), 130.0 (CH^{Ar}), 128.7 (C_q^{1''}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.0 (2CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 120.5 (CH^{Ar}), 110.4 (CH^{Ar}), 57.3 (CH¹), 55.3 (CH₃^{7'}), 47.3 (CH₂³), 24.7 (CH₃²).

(R)-N-(ortho-iso-butoxybenzyl)-1-phenylethanamine 1j-HPreparation of *ortho-iso-butoxybenzaldehyde*(C₁₁H₁₄O₂, M = 178)

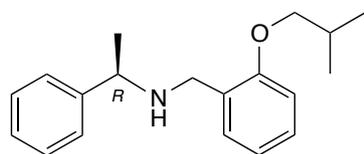
Commercial 1-bromo-2-methylpropane (8.3 mL, 76.0 mmol) and solid K₂CO₃ (8.3 g, 60.0 mmol) were slowly added at room temperature to a solution of salicylaldehyde (3.2 mL, 30.0 mmol) in DMF (120 mL). The resulting greenish reaction mixture was stirred for 20 hours at 40°C. Aqueous saturated NH₄Cl (10 mL) was introduced followed by aqueous 1 M hydrochloric acid (10 mL). The resulting layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with aqueous saturated NaHCO₃ solution (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by distillation under reduce pressure (140 °C, 0.6 mbar) providing 2-*iso*-butoxybenzaldehyde as a colorless oil in 99% yield (5.35 g, 30.0 mmol). The characterization data of *ortho-iso*-butoxybenzaldehyde are identical to those reported in the literature.¹⁹³



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.52 (s, H¹), 7.80 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, H⁶), 7.52-7.46 (m, 1H^{Ar}), 6.99-6.92 (m, 2H^{Ar}), 3.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H⁸), 2.23-2.08 (m, H⁹), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H¹⁰).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 189.8 (C_q¹), 161.6 (C_q⁷), 136.0 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 124.8 (C_q²), 120.4 (CH^{Ar}), 112.5 (CH^{Ar}), 74.7 (CH₂⁸), 28.3 (CH⁹), 19.2 (2CH₃¹⁰).

The reductive amination providing **1j-H**

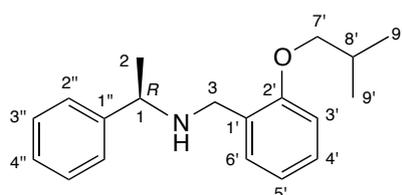
(C₁₉H₂₅NO, M = 283)

Freshly prepared *ortho-iso*-butoxybenzaldehyde (3.56 g, 20.0 mmol) and (*R*)- α -methylbenzylamine (2.55 mL, 20.0 mmol) were mixed following the general procedure presented above and after the reduction of the imine intermediate by sodium borohydride

193 T. Horaguchi, C. Tsukada, E. Hasegawa, T. Shimizu, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1261–1272.

(1.14 g, 30 mmol), then purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 80 : 20), **1j**-H was isolated as a colorless oil in 93% yield (5.27 g, 18.6 mmol). The characterization data of **1j**-H are identical to those reported in the literature.⁷³

$[\alpha]_D^{20} = +53.5$ ($c = 1.22$, CHCl_3).

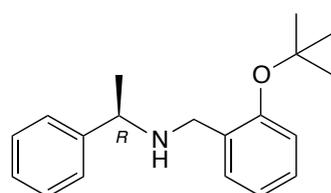


¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.11 (m, 7H^{Ar}), 6.90-6.82 (m, 2H^{Ar}), 3.81-3.70 (m, H¹; 2H^{7'} and H³ [A part of AB system]), 3.59-3.55 (d, $J = 13.0$ Hz, H³ [B part of AB system]), 2.21-2.04 (m, H^{8'}), 1.99 (bs, NH), 1.35 (d, $J = 6.6$

Hz, 3H²), 1.03 (dd, $J = 2.4$ and 6.6 Hz, 6H^{9'}).

¹³C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 157.5 (C_q^{2'}), 145.8 (C_q^{1'}), 130.3 (CH^{Ar}), 128.6 (C_q^{1''}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 127.0 (2CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 120.3 (CH^{Ar}), 111.1 (CH^{Ar}), 74.3 (CH₂^{7'}), 57.3 (CH¹), 47.8 (CH₂³), 28.5 (CH^{8'}), 24.7 (CH₃²), 19.6 (CH₃^{9'}), 19.5 (CH₃^{9'}).

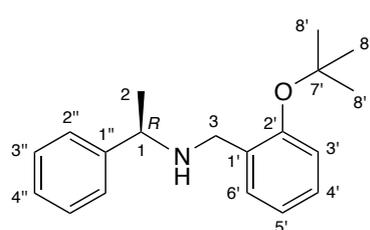
(*R*)-*N*-(*ortho*-*tert*-butoxybenzyl)-1-phenylethylamine **11-H**



(C₁₉H₂₅NO, M = 283)

Commercial *ortho-tert*-butoxybenzaldehyde (0.49 mL, 2.80 mmol) and (*R*)- α -methylbenzylamine (0.36 mL, 2.80 mmol) were mixed following the general procedure presented above and after the reduction of the imine intermediate by sodium borohydride (159 mg, 4.2 mmol), then purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 80 : 20), **11**-H was isolated as a colorless oil in 95% yield (757 mg, 2.67 mmol).

$[\alpha]_D^{22} = +55.5$ ($c = 1.36$, CHCl_3).



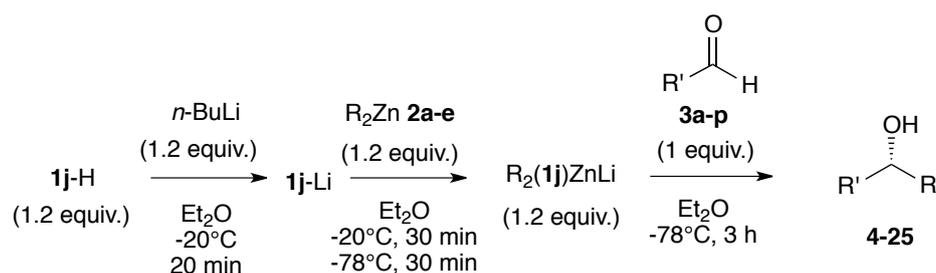
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.30 (m, 4H^{Ar}), 7.27-7.21 (m, 1H^{Ar}), 7.15-7.12 (m, 1H^{Ar}), 7.11 (m, 2H^{Ar}), 6.96 (td, $J = 1.3$ and 7.3 Hz, 1H^{Ar}), 3.74 (q, $J = 6.6$ Hz, H¹), 3.70 (d, $J = 13.1$ Hz, H³ [A part of AB system]), 3.55 (d, $J = 13.1$ Hz, H³

[B part of AB system]), 1.87 (bs, NH), 1.37 (s, 9H⁸), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H²).

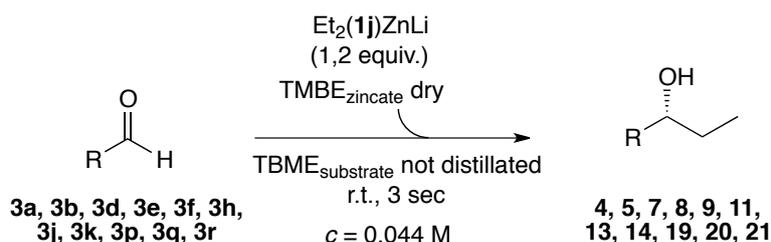
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 154.8 (C_q^{2'}), 145.8 (C_q^{1'}), 133.5 (C_q^{1''}), 130.4 (CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 127.0 (2CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 122.2 (CH^{Ar}), 121.0 (CH^{Ar}), 79.0 (C_q^{7'}), 57.4 (CH¹), 48.2 (CH₂³), 29.4 (3CH₃^{8'}), 24.5 (CH₃²).

II. Enantioselective nucleophilic alkylation of lithium amido zincates onto aldehydes

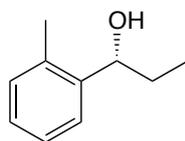
General procedure A: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by *normal addition*



A solution of *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 0.6 mL, 0.900 mmol) was added at -20°C to a solution of amine **1j-H** (0.900 mmol) in dry diethyl ether (17 mL). After stirring at -20°C for 20 minutes, R_2Zn (0.900 mmol with Me_2Zn as 1 M solution in heptane, Et_2Zn as 1 M solution in hexanes, *i*-Pr₂Zn as 1 M solution in toluene, *n*-Bu₂Zn as 1 M solution in heptane, (*c*-C₆H₁₁)₂Zn as 0.4 M solution in diethyl ether) was added dropwise and the reaction was let stirring at this temperature for 30 additional minutes. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C and aged for 30 minutes. A solution of aldehyde (0.750 mmol) in dry diethyl ether (5 mL) was added for a 10 minutes period and, after 3 hours of reaction, aqueous 3 M HCl (5 mL) was slowly added to quench the reaction. The medium was let reaching room temperature for 30 minutes, and the resulting aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, washed with water (10 mL), aqueous saturated NaHCO₃ solution (2 x 10 mL), brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting alcohols were purified by flash column chromatography (pentane / Et₂O). The ammonium chloride salt ligand was recovered after neutralization of the acid aqueous phase by addition of aqueous saturated NaHCO₃ solution. The medium was then extracted with Et₂O (3 x 15 mL). Combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated.

General procedure B: enantioselective 1,2-addition onto aldehydes by reverse addition

A solution of *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 0.6 mL, 0.900 mmol) was added at room temperature to a solution of amine **1j**-H (0.900 mmol) in dry TBME (0.56 mL). After stirring for 5 minutes, Et₂Zn (0.900 mmol, 1 M solution in hexanes) was added dropwise and the reaction was let stirring for 3 seconds. Then, the reaction mixture was added to a solution of aldehyde (0.750 mmol) in TBME (17 mL) or DES medium at room temperature for a 3 seconds period and an aqueous 3 M HCl (5 mL) was quickly added to quench the reaction. The resulting aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, washed with water (10 mL), aqueous saturated NaHCO₃ solution (2 x 10 mL), brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting alcohols were purified by flash column chromatography (pentane / Et₂O). The ammonium chloride salt ligand was recovered after neutralization of the acid aqueous phase by addition of aqueous saturated NaHCO₃ solution. The medium was then extracted with Et₂O (3 x 15 mL). Combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated. (*Preparation of DES medium*: components of the DES medium were mixed and heated with a heat gun until the formation of a colorless viscous oil and then cooled down to room temperature to obtained the DES medium ready to use)

(R)-1-(ortho-Tolyl)propan-1-ol 4

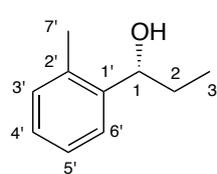
(C₁₀H₁₄O, M = 150)

Following *General procedure A*, alcohol **4** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 76% yield (86 mg, 0.570 mmol) and 90% *ee*.

Following *General procedure B* in TBME, alcohol **4** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 61% yield (69 mg, 0.458 mmol) and 82% *ee*.

The characterization data of **4** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁴

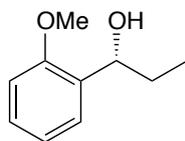
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IA 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 6.3$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 7.0$ min (*S*-enantiomer, minor).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.45 (m, 1H^{Ar}), 7.24-7.12 (m, 3H^{Ar}), 4.87 (t, $J = 6.3$ Hz, H¹), 2.35 (s, 3H^{7'}), 1.82-1.72 (m, 2H² and OH), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 142.9 (C_q^{1'}), 134.8 (C_q^{2'}), 130.5 (CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{Ar}), 72.2 (CH¹), 31.1 (CH₃^{7'}), 19.2 (CH₂²), 10.5 (CH₃³).

(*R*)-1-(*ortho*-Methoxyphenyl)propan-1-ol **5**



(C₁₀H₁₄O₂, M = 166)

Following *General procedure A*, alcohol **5** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 56% yield (70 mg, 0.420 mmol) and 91% *ee*.

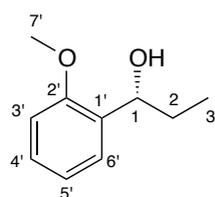
Following *General procedure B* in TBME, alcohol **5** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 45% yield (56 mg, 0.338 mmol) and 74% *ee*.

The characterization data of **5** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁵

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 35.6$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 37.6$ min (*R*-enantiomer, major).

194 R. S. Budhram, V. A. Palaniswamy, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1402–1406.

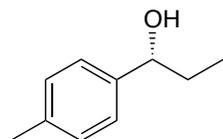
195 X.-W. Yang, J.-H. Sheng, C.-S. Da, H.-S. Wang, W. Su, R. Wang, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295–296.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.21 (m, 2H^{Ar}), 6.98-6.87 (m, 2H^{Ar}), 4.78 (t, $J = 6.6$ Hz, H^1), 3.85 (s, $3\text{H}^{7'}$), 2.54 (bs, OH), 1.87-1.77 (m, 2H^2), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 156.8 ($\text{C}_q^{2'}$), 132.5 ($\text{C}_q^{1'}$), 128.3 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 120.8 (CH^{Ar}), 110.7 (CH^{Ar}), 72.7 (CH^1), 55.4 ($\text{CH}_3^{7'}$), 30.3 (CH_2^2), 10.6 (CH_3^3).

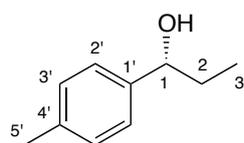
(R)-1-(para-Tolyl)propan-1-ol 6



($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$, $M = 150$)

Following *General procedure A*, alcohol **6** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 54% yield (61 mg, 0.405 mmol) and 88% *ee*. The characterization data of **6** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁶

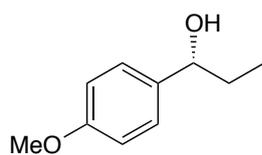
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 8.6$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 9.9$ min (*S*-enantiomer, minor).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 7.26-7.25 (m, $2\text{H}^{2'}$), 7.17-7.14 (m, $2\text{H}^{3'}$), 4.56 (t, $J = 6.6$ Hz, H^1), 2.35 (s, $3\text{H}^{5'}$), 1.87-1.68 (m, 2H^2 and OH), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 141.7 ($\text{C}_q^{1'}$), 137.2 ($\text{C}_q^{4'}$), 129.2 ($2\text{CH}^{2'}$), 126.0 ($2\text{CH}^{3'}$), 76.0 (CH^1), 31.9 (CH_2^2), 21.2 ($\text{CH}_3^{5'}$), 10.3 (CH_3^3).

(R)-1-(para-Methoxyphenyl)propan-1-ol 7



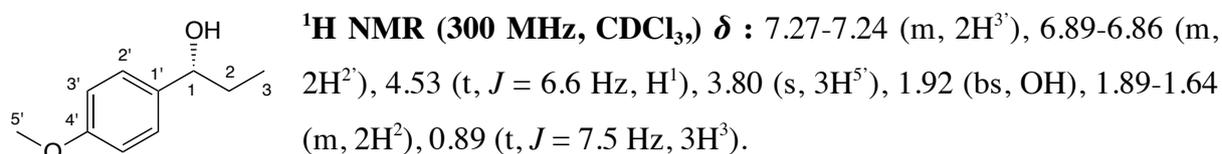
($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$, $M = 166$)

Following *General procedure A*, alcohol **7** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 63% yield (79 mg, 0.473 mmol) and 50% *ee*.

Following *General procedure B* in TBME, alcohol **7** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 34% yield (42 mg, 0.255 mmol) and 99% *ee*.

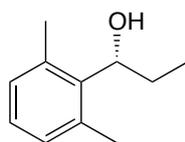
The characterization data of **7** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁷

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 20.8$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 24.3$ min (*S*-enantiomer, minor).



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.1 (C_q^{4'}), 136.9 (C_q^{1'}), 127.3 (2CH^{3'}), 113.9 (2CH^{2'}), 75.8 (CH¹), 55.4 (CH₃^{5'}), 31.9 (CH₂²), 10.4 (CH₃³).

(*R*)-1-(2,6-Dimethylphenyl)propan-1-ol **8**



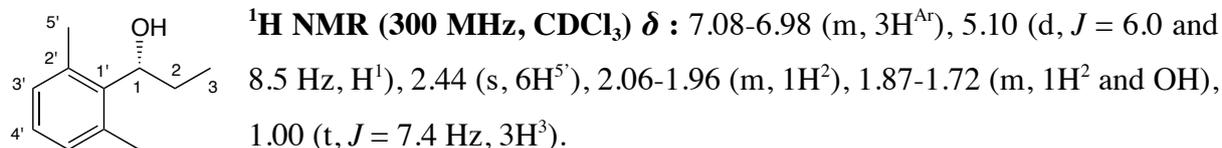
(C₁₁H₁₆O, M = 164)

Following *General procedure A*, alcohol **8** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 73% yield (90 mg, 0.545 mmol) and 33% *ee*.

Following *General procedure B* in TBME, alcohol **8** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 30% yield (37 mg, 0.225 mmol) and 9% *ee*.

197 Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717–4718.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 15.5$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 18.6$ min (*S*-enantiomer, minor).

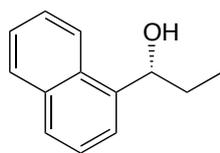


¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 139.9 (C_q^{1'}), 136.3 (2C_q^{2'}), 129.5 (2CH^{3'}), 127.1 (CH^{4'}), 73.3 (CH¹), 28.7 (CH₂²), 21.0 (2CH₃^{5'}), 11.2 (CH₃³).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3370, 2965, 2875, 1583, 1464, 1377, 1324.

HRMS (ESI) : m/z calculated for C₁₁H₁₆O [M+H]⁺ 165.2521; found 165.2524.

(*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)propan-1-ol **9**



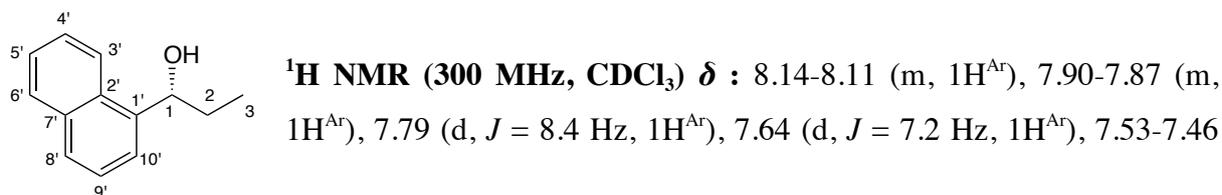
(C₁₃H₁₄O, M = 186)

Following *General procedure A*, alcohol **9** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 53% yield (74 mg, 0.398 mmol) and 88% *ee*.

Following *General procedure B* in TBME, alcohol **9** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 59% yield (83 mg, 0.443 mmol) and 71% *ee*.

The characterization data of **9** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁶

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 13.4$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 23.9$ min (*R*-enantiomer, major).

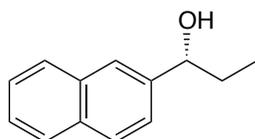


196 J. Long, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 544–547.

(m, 3H^{Ar}), 5.41 (t, *J* = 7.2 Hz, H¹), 2.10-1.85 (m, 2H² and OH), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 140.3 (C_q^{1'}), 133.9 (C_q^{Ar}), 130.6 (C_q^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 123.0 (CH^{Ar}), 72.7 (CH¹), 31.2 (CH₂²), 10.7 (CH₃³).

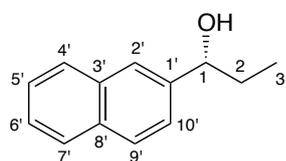
(*R*)-1-(Naphthalen-2-yl)propan-1-ol 10



(C₁₃H₁₄O, M = 186)

Following *General procedure A*, alcohol **10** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 66% yield (92 mg, 0.495 mmol) and 84% *ee*. The characterization data of **10** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁵

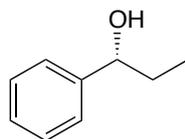
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 96 : 4 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, *t*_R = 14.5 min (*S*-enantiomer, minor) and *t*_R = 16.6 min (*R*-enantiomer, major).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.84-7.77 (m, H^{4'}; H^{5'}; H^{6'} and H^{7'}), 7.50-7.45 (m, H^{2'}; H^{9'} and H^{10'}), 4.78 (t, *J* = 6.5 Hz, H¹), 1.97-1.78 (m, 2H²), 1.70 (bs, OH), 0.95 (t, *J* = 7.41, 3H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 142.0 (C_q^{1'}), 133.4 (C_q^{Ar}), 133.1 (C_q^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 124.2 (CH^{Ar}), 76.2 (CH¹), 31.9 (CH₂²), 10.2 (CH₃³).

(*R*)-1-Phenylpropan-1-ol 11



(C₉H₁₂O, M = 136)

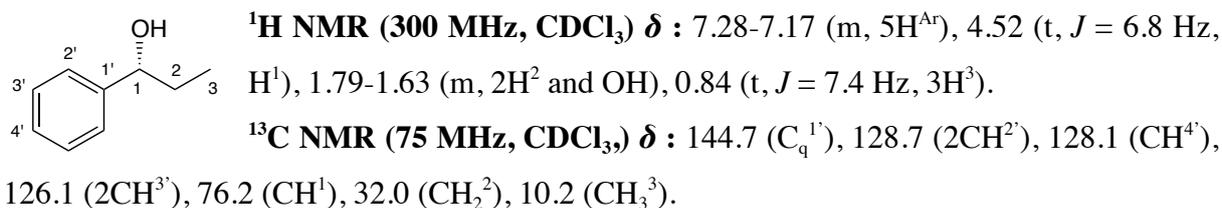
Following *General procedure A*, alcohol **11** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 59% yield (60 mg, 0.443 mmol) and 90% *ee*.

195 X.-W. Yang, J.-H. Sheng, C.-S. Da, H.-S. Wang, W. Su, R. Wang, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295–296.

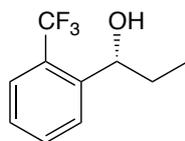
Following *General procedure B* in TBME, alcohol **11** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 40% yield (41 mg, 0.300 mmol) and 86% *ee*.

The characterization data of **11** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁸

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 22.7$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 28.6$ min (*S*-enantiomer, minor).



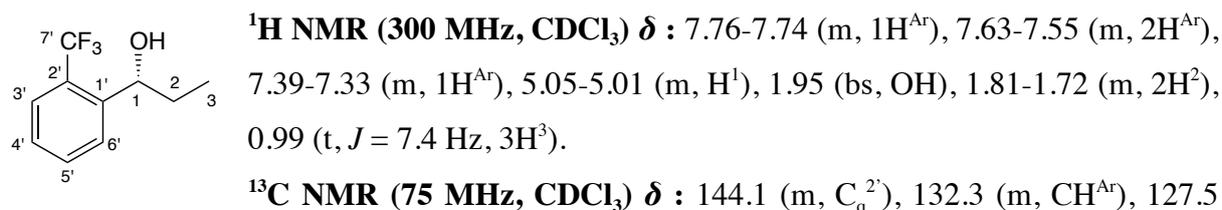
(*R*)-1-[*ortho*-(Trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol **12**



(C₁₀H₁₁F₃O, M = 204)

Following *General procedure A*, alcohol **12** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 68% yield (104 mg, 0.510 mmol) and 69% *ee*. The characterization data of **12** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁹

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OJ-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 5.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 6.3$ min (*R*-enantiomer, major).



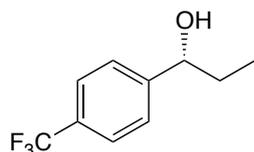
198 M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733–8734.

199 T. Hayase, T. Sugiyama, M. Suzuki, T. Shibata, K. Soai, *J. Fluor. Chem.* **1997**, *84*, 1–5.

(CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 126.6 (q, $J_{C-F} = 45.1$ Hz, C_q⁷), 125.5 (q, $J_{C-F} = 6.24$ Hz, CH^{Ar}), 122.7 (C_q^{1'}), 71.02 (q, $J_{C-F} = 2.21$ Hz, CH¹), 32.21 (CH₂²), 10.63 (CH₃³).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ : -57.95 (m, 3F).

(R)-1-[para-(Trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol 13



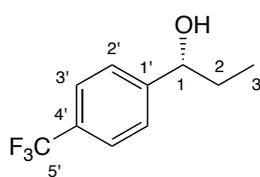
(C₁₀H₁₁F₃O, M = 204)

Following *General procedure A*, alcohol **13** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 60% yield (92 mg, 0.450 mmol) and 80% *ee*.

Following *General procedure B* in TBME, alcohol **13** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 63% yield (97 mg, 0.473 mmol) and 74% *ee*.

The characterization data of **13** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁹

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OJ-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 11.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 12.2$ min (*R*-enantiomer, major).

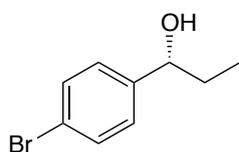


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.62-7.59 (m, 2H^{3'}), 7.48-7.45 (m, 2H^{2'}), 4.72-4.66 (m, H¹), 1.88 (d, $J = 3.0$ Hz, OH), 1.85-1.74 (m, 2H²), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.6 (m, C_q^{4'}), 129.7 (q, $J_{C-F} = 32.3$ Hz, C_q^{1'}), 126.4 (2CH^{2'}), 125.4 (q, $J_{C-F} = 3.7$ Hz, 2CH^{3'}); 124.3 (q, $J_{C-F} = 265.5$ Hz, C_q^{5'}); 75.4 (CH¹), 32.2 (CH₂²), 10.0 (CH₃³).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ : -62.43 (m, 3F).

(R)-1-(para-bromophenyl)propan-1-ol 14



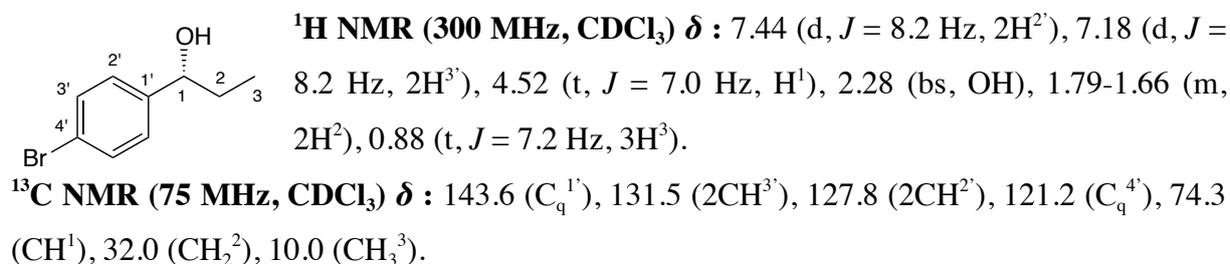
(C₉H₁₁BrO, M = 215)

Following *General procedure A*, alcohol **14** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 73% yield (118 mg, 0.548 mmol) and 33% *ee*.

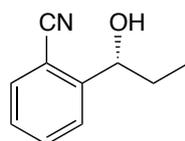
Following *General procedure B* in TBME, alcohol **14** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 31% yield (50 mg, 0.233 mmol) and 81% *ee*.

The characterization data of **14** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁶

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OJ-H 250 x 4.6 mm column, flow: 0.8 mL/min, mobile phase: 97 : 3 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 18.7$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 20.3$ min (*R*-enantiomer, major).



(*R*)-*ortho*-(1-Hydroxypropyl)benzotrile **15**



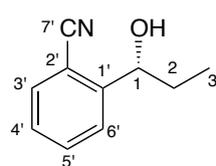
(C₁₀H₁₁NO, M = 161)

Following *General procedure A*, alcohol **15** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a yellowish oil in 56% yield (68 mg, 0.420 mmol) and 91% *ee*. The characterization data of **15** are identical to those reported in the literature.²⁰⁰

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 14.6$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 15.7$ min (*R*-enantiomer, major).

196 J. Long, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 544–547.

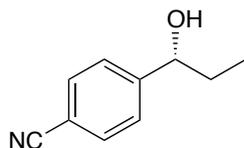
200 S. Fischer, U. Groth, M. Jeske, T. Schütz, *Synlett* **2002**, 1922–1924.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.66-7.58 (m, 3H^{Ar}), 7.35 (td, $J = 1.8$ and 7.3 Hz, 1H^{Ar}), 5.04 (t, $J = 6.5$ Hz, H^1), 2.10 (bs, OH), 1.89-1.79 (m, 2H^2), 0.98 (t, $J = 7.38$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.4 ($\text{C}_q^{7'}$), 133.1 (CH^{Ar}), 132.8 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 117.7 (C_q^{Ar}), 110.4 (C_q^{Ar}), 73.5 (CH^1), 31.9 (CH_2^2), 10.0 (CH_3^3).

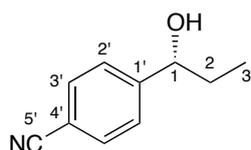
(*R*)-*para*-(1-Hydroxypropyl)benzotrile **16**



($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$, $M = 161$)

Following *General procedure A*, alcohol **16** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 55% yield (67 mg, 0.413 mmol) and 73% *ee*. The characterization data of **16** are identical to those reported in the literature.²⁰¹

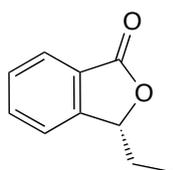
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 97 : 3 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 43.6$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 45.7$ min (*S*-enantiomer, minor).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.65-7.61 (m, $2\text{H}^{3'}$), 7.46-7.44 (m, $2\text{H}^{2'}$), 4.68 (t, $J = 6.3$ Hz, H^1), 1.95 (bs, OH), 1.82-1.71 (m, 2H^2), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 149.9 ($\text{C}_q^{5'}$), 132.3 ($2\text{CH}^{2'}$), 126.7 ($2\text{CH}^{3'}$), 118.9 (C_q^{Ar}), 111.3 (C_q^{Ar}), 75.2 (CH^1), 32.1 (CH_2^2), 9.9 (CH_3^3).

(*R*)-3-Ethyl-*iso*-benzofuran-1(3*H*)one **17**

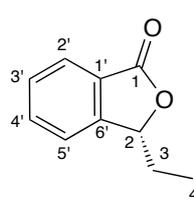


($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, $M = 162$)

201 S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2965–2968.

Following *General procedure A*, alcohol **17** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 40% yield (49 mg, 0.300 mmol) and 90% *ee*. The characterization data of **17** are identical to those reported in the literature.²⁰²

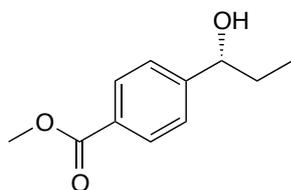
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] ID 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 18.4$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 22.2$ min (*S*-enantiomer, minor).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.90-7.89 (m, 1H^{Ar}), 7.69-7.64 (m, 1H^{Ar}), 7.54-7.49 (m, 1H^{Ar}), 7.44-7.41 (m, 1H^{Ar}), 5.44 (dd, $J = 4.4$ and 7.1 Hz, H²), 2.18-2.05 (m, [A part of AB system] 1H³), 1.89-1.74 (m, [B part of AB system] 1H³), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.8 (C_q¹), 149.9 (C_q^{6'}), 134.1 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 126.4 (C_q^{1'}), 125.8 (CH^{Ar}), 121.8 (CH^{Ar}), 82.4 (CH²), 27.8 (CH₂³), 9.0 (CH₃⁴).

(*R*)-Methyl *para*-(1-hydroxypropyl)benzoate **18**



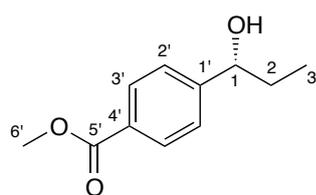
(C₁₁H₁₄O₃, M = 194)

Following *General procedure A*, alcohol **18** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 83% yield (121 mg, 0.623 mmol) and 53% *ee*. The characterization data of **18** are identical to those reported in the literature.²⁰³

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 23.0$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 25.1$ min (*S*-enantiomer, minor).

202 M. Watanabe, N. Hashimoto, S. Araki, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 742–744.

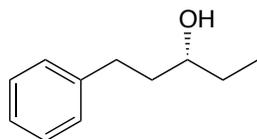
203 J. Priego, O. G. Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026–2027.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97-7.94 (m, $2\text{H}^{3'}$), 7.38-7.35 (m, $2\text{H}^{2'}$), 4.62 (t, $J = 6.39$ Hz, H^1), 3.87 (s, $3\text{H}^{6'}$), 2.46 (bs, OH), 1.82-1.67 (m, 2H^2), 0.88 (t, $J = 7.41$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.1 ($\text{C}_q^{5'}$), 150.0 ($\text{C}_q^{4'}$), 129.7 ($2\text{CH}^{3'}$), 129.1 ($\text{C}_q^{1'}$), 125.9 ($2\text{CH}^{2'}$), 75.4 (CH^1), 52.1 (CH_3^6), 32.0 (CH_2^2), 10.0 (CH_3^3).

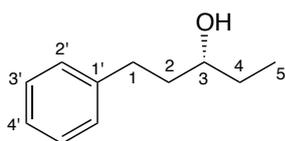
(*R*)-1-Phenylpentan-3-ol **19**



($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$, $M = 164$)

Following *General procedure A*, alcohol **19** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 45% yield (56 mg, 0.338 mmol) and 75% *ee*. The characterization data of **19** are identical to those reported in the literature.²⁰⁴

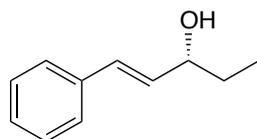
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 75 : 25 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 10.0$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 14.3$ min (*S*-enantiomer, minor).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.17 (m, 5H^{Ar}), 3.61-3.53 (m, H^3), 2.86-2.76 (m, [A part of AB system] 1H^2), 2.73-2.63 (m, [B part of AB system] 1H^2), 1.87-1.67 (m, 2H^1), 1.61-1.43 (m, 2H^4 and OH), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H^5).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.4 ($\text{C}_q^{1'}$), 128.6 ($2\text{CH}^{2'}$), 128.5 ($2\text{CH}^{3'}$), 125.9 ($\text{CH}^{4'}$), 72.8 (CH^3), 38.7 (CH_2^2), 32.2 (CH_2^1), 30.4 (CH_2^4), 10.0 (CH_3^5).

(*R-E*)-1-Phenylpent-1-en-3-ol **20**



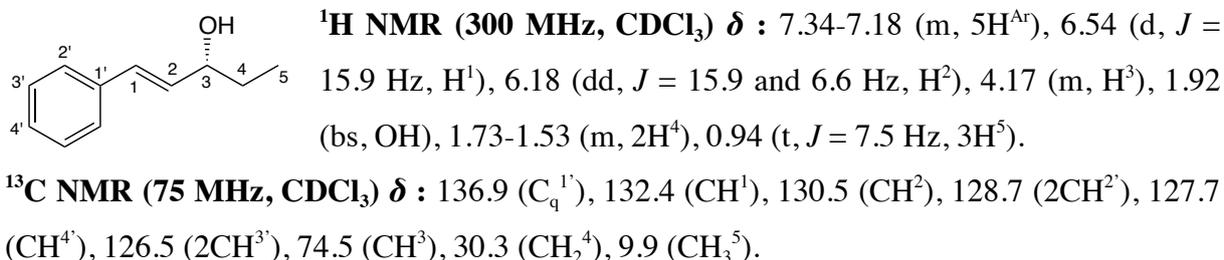
($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$, $M = 162$)

Following *General procedure A*, alcohol **20** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 46% yield (56 mg, 0.345 mmol) and 33% *ee*.

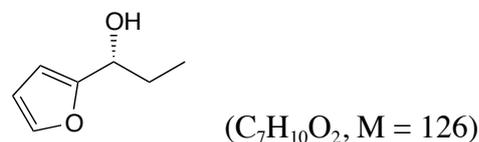
Following *General procedure B* in TBME, alcohol **20** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 52% yield (63 mg, 0.390 mmol) and 59% *ee*.

The characterization data of **20** are identical to those reported in the literature.¹⁹⁹

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 218 nm, $t_R = 13.5$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 22.6$ min (*S*-enantiomer, minor).



(*R*)-1-(Furan-2-yl)propan-1-ol **21**



Following *General procedure A*, alcohol **21** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 33% yield (31 mg, 0.248 mmol) and 72% *ee*.

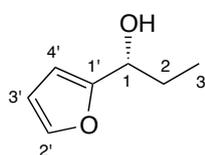
Following *General procedure B* in TBME, alcohol **21** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 28% yield (27 mg, 0.210 mmol) and 0% *ee*.

The characterization data of **21** are identical to those reported in the literature.²⁰⁵

199 T. Hayase, T. Sugiyama, M. Suzuki, T. Shibata, K. Soai, *J. Fluor. Chem.* **1997**, *84*, 1–5.

205 M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085–2091.

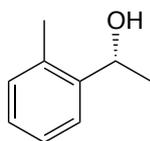
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 21.5$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 24.5$ min (*S*-enantiomer, minor).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.36-7.35 (m, H^{4'}), 6.32-6.31 (m, H^{3'}), 6.22 (d, $J = 3.3$ Hz, H^{2'}), 4.58 (t, $J = 6.9$ Hz, H¹), 2.20 (bs, OH), 1.94-1.78 (m, 2H²), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 156.8 (C_q^{1'}), 141.9 (CH^{2'}), 110.2 (CH^{4'}), 105.9 (CH^{3'}), 69.3 (CH¹), 28.7 (CH₂²), 10.0 (CH₃³).

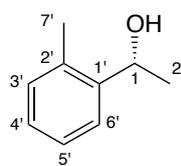
(*R*)-1-(*ortho*-Tolyl)ethan-1-ol 22



(C₉H₁₂O, M = 136)

Following *General procedure A*, alcohol **22** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 41% yield (42 mg, 0.308 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **22** are identical to those reported in the literature.²⁰⁶

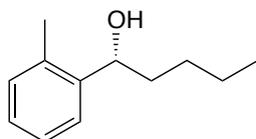
Chiral GC conditions: Permethylated β -cyclodextrin column, $t_R = 6.8$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 8.15$ min (*S*-enantiomer, minor).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.53-7.50 (m, 1H^{Ar}), 7.27-7.12 (m, 3H^{Ar}), 5.13 (q, $J = 6.3$ Hz, H¹), 2.35 (s, 3H⁷), 1.90 (bs, OH), 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.0 (C_q^{1'}), 134.3 (C_q^{2'}), 130.5 (CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 124.6 (CH^{Ar}), 66.9 (CH¹), 24.0 (CH₃⁷), 19.0 (CH₃²).

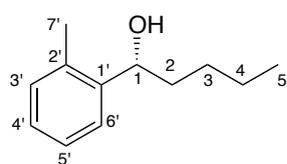
(*R*)-1-(*ortho*-Tolyl)pentan-1-ol 23



(C₁₂H₁₈O, M = 178)

Following *General procedure A*, alcohol **23** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 66% yield (88 mg, 0.495 mmol) and 89% *ee*. The characterization data of **23** are identical to those reported in the literature.²⁰⁷

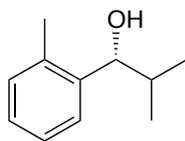
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 19.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 21.5$ min (*R*-enantiomer, major).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.49-7.46 (m, 1H^{Ar}), 7.24-7.12 (m, 3H^{Ar}), 4.92 (dd, $J = 5.3$ and 7.2 Hz, H¹), 2.35 (s, 3H^{7'}), 1.89 (bs, OH), 1.77-1.69 (m, 2H²), 1.54-1.29 (m, 2H³ and 2H⁴), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H⁵).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 143.2 (C_q^{1'}), 134.6 (C_q^{2'}), 130.4 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{Ar}), 70.8 (CH¹), 38.0 (CH₂²), 28.3 (CH₂³), 22.8 (CH₃^{7'}), 19.2 (CH₂⁴), 14.2 (CH₃⁵).

(*R*)-2-Methyl-1-(*ortho*-tolyl)propan-1-ol **24**



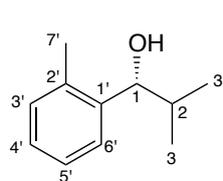
(C₁₁H₁₆O, M = 164)

Following *General procedure A*, alcohol **24** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 52% yield (64 mg, 0.390 mmol) and 97% *ee*. The characterization data of **24** are identical to those reported in the literature.²⁰⁸

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 26.6$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 29.8$ min (*S*-enantiomer, minor).

207 A. Corruble, J.-Y. Valnot, J. Maddaluno, P. Duhamel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8266–8275.

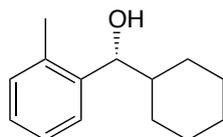
208 W. K. Yang, B. T. Cho, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2947–2953.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.41 (m, 1H^{Ar}), 7.25-7.13 (m, 3H^{Ar}), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, H^1), 2.35 (s, 3H^7), 1.99 (m, H^2), 1.84 (bs, OH), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H^3), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H^3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.3 ($\text{C}_q^{1'}$), 135.1 ($\text{C}_q^{2'}$), 130.4 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 126.2 (2CH^{Ar}), 75.9 (CH^1), 34.7 (CH_3^7), 19.5 (2CH_3^3), 18.0 (CH^2).

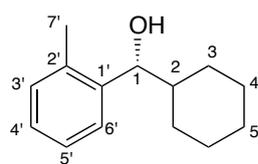
(R)-Cyclohexyl(ortho-tolyl)methanol 25



($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$, $M = 204$)

Following *General procedure A*, alcohol **25** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 71% yield (109 mg, 0.533 mmol) and 76% *ee*. The characterization data of **25** are identical to those reported in the literature.²⁰⁹

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 10.8$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 11.5$ min (*S*-enantiomer, minor).



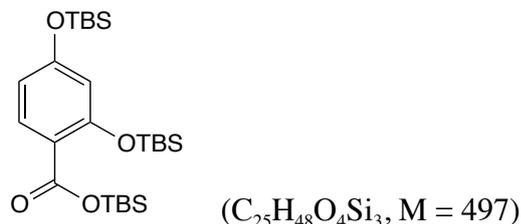
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.39 (m, 1H^{Ar}), 7.26-7.11 (m, 3H^{Ar}), 4.65 (dd, $J = 1.7$ and 7.1 Hz, H^1), 2.34 (s, 3H^7), 2.04-2.00 (m, OH), 1.81-1.56 (m, H^2 , 4H^3), 1.26-1.02 (m, 4H^4 and 2H^5).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.1 ($\text{C}_q^{1'}$), 135.2 ($\text{C}_q^{2'}$), 130.4 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 75.2 (CH^1), 44.6 (CH^2), 29.6 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 19.5 (CH_3^7).

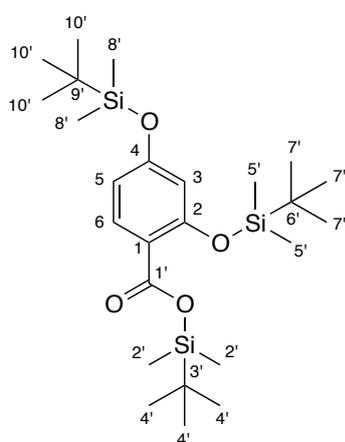
209 Q. Li, H.-M. Gau, *Chirality* **2011**, 23, 929–939.

III. Application of the enantioselective 1,2-alkylation: Synthesis of Spiromastilactone A

tert-Butyldimethylsilyl 2,4-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoate 30



Trimethylamine (181 μ L, 1.30 mmol) was added to a solution of 2,4-dihydroxybenzoic acid (200 mg, 1.30 mmol) in dichloromethane (1.8 mL) and the resulting mixture was stirred for 1 hour. In a separate flask, TBSCl (783 mg, 5.19 mmol) was dissolved in dichloromethane (2.9 mL) and trimethylamine (724 μ L, 5.19 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour. The salicylic acid solution was added dropwise to the silyl chloride solution at room temperature and the resulting mixture was stirred for 16 hours. The solution was diluted in dichloromethane (4 mL) and the reaction was quenched with a hydrochloric acid solution (2 mL, 0.1 M). The organic layer was washed with a hydrochloric acid solution (0.1 M, 3 x 2 mL) then a saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 x 2 mL) and brine (3 x 2 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The desired compound was obtained as a colorless oil without further purification in a quantitative yield (646 mg, 1.30 mmol).

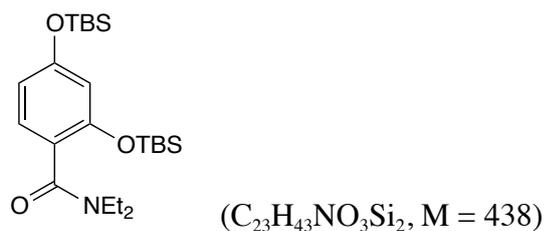


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, J = 8.6 Hz, H⁶), 6.44 (dd, J = 2.3 and 8.6 Hz, H⁵), 6.34 (d, J = 2.3 Hz, H³), 1.00 (s, 9H^{4'}), 0.99 (s, 9H^{7'}), 0.97 (s, 9H^{10'}), 0.33 (s, 6H^{2'}), 0.21 (s, 6H^{5'}), 0.20 (s, 6H^{8'}).

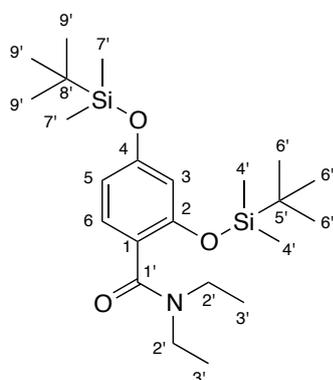
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.8 (C_q^{1'}), 160.2 (C_q¹), 158.1 (C_q²), 133.3 (CH⁶), 117.2 (C_q⁴), 113.3 (CH³), 113.2 (CH⁵), 26.0 (s, 3CH₃^{4'} and 3CH₃^{7'}), 25.8 (s, 3CH₃^{10'}), 18.6 (C_q^{3'}), 18.4 (C_q^{6'}), 18.0 (C_q^{9'}), -4.2 (s, 2CH₃^{5'} and 2CH₃^{8'}), -4.5 (s, 2CH₃^{2'}).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 2956, 2930, 2859, 1707, 1597, 1490.

HRMS (ESI) : m/z calculated for C₂₅H₄₈O₄Si₃ [M+H]⁺ 497.2939; found 497.2946.

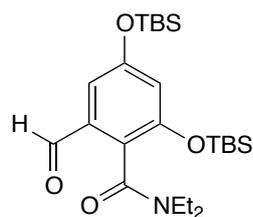
2,4-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-*N,N*-diethylbenzamide 29

Compound **30** (538 mg, 1.08 mmol) was dissolved in thionyl chloride (1.6 mL, 21.7 mmol) and the solution was stirred 16 hours at room temperature. The excess of thionyl chloride was evaporated under reduced pressure and the crude product was dissolved in dichloromethane (0.9 mL). To a solution of trimethylamine (0.19 mL, 1.35 mmol) and diethylamine (0.13 mL, 1.19 mmol) in dichloromethane (1.3 mL) at room temperature was added dropwise the previous acyl chloride solution in dichloromethane and the resulting mixture was stirred for 20 minutes. The reaction mixture was diluted in dichloromethane (3 mL) and washed with a hydrochloric acid solution (0.1 M, 2 mL). The organic layer was dried over NaSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to afford the desired compound without further purification as a colorless oil in quantitative yield (473 mg, 1.08 mmol). The characterization data of **29** are identical to those reported in the literature.²¹⁰

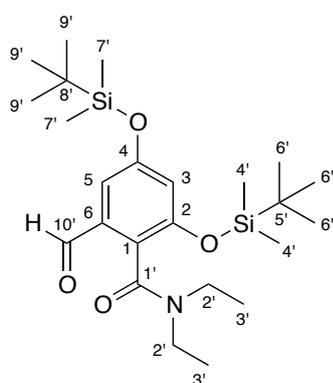


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, H⁶), 6.46 (dd, *J* = 2.2 and 8.2 Hz, H⁵), 6.29 (d, *J* = 2.2 Hz, H³), 3.68-3.50 (m, H^{2'} [A part of AB system]), 3.48-3.33 (m, H^{2'} [B part of AB system]), 3.29-3.16 (m, H^{2'} [A' part of A'B' system]), 3.15-3.00 (m, H^{2'} [B' part of A'B' system]), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H^{3'}), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H^{3'}), 0.96 (s, 9H^{6'}), 0.94 (s, 9H^{9'}), 0.19 (s, 6H^{4'}), 0.18 (s, 6H^{7'}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.3 (C_q^{1'}), 156.8 (C_q²), 152.2 (C_q⁴), 128.6 (CH⁶), 123.4 (C_q¹), 113.6 (CH³), 111.4 (CH⁵), 43.0 (CH₂^{2'}), 39.4 (CH₂^{2'}), 25.8 (3CH₃^{6'}), 25.7 (3CH₃^{9'}), 18.4 (C_q^{5'}), 18.3 (C_q^{6'}), 14.2 (CH₃^{3'}), 13.4 (CH₃^{3'}), -4.3 (2CH₃^{4'} and 2CH₃^{7'}).

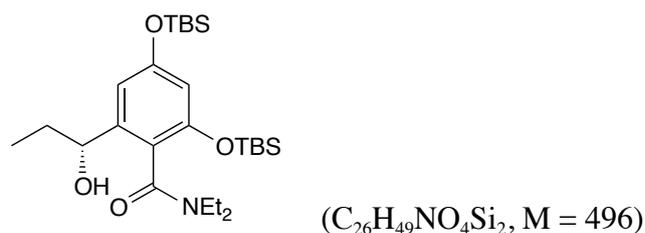
2,4-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-*N,N*-diethyl-6-formylbenzamide **28**(C₂₄H₄₃NO₄Si₂, M = 466)

To a solution of amide **29** (1.84 g, 4.195 mmol) in THF (14 mL) at -78°C was added *s*-BuLi (4.17 mL, c = 1.51 M, 6.29 mmol) and freshly distilled TMEDA (0.95 mL, 6.29 mmol). The reaction mixture was stirred for 45 minutes. Then DMF (0.62 mL, 7.97 mmol) was added to the medium which was stirred for 45 minutes at -78°C. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (3 x 20 mL) then brine (3 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Cyclohexane / AcOEt 93 : 7) to afford the desired compound **28** as a colorless oil in a quantitative yield (1.95 g, 4.195 mmol). The characterization data of **28** are identical to those reported in the literature (presence of two rotamers).²¹⁰



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.89 (s, H^{10'}), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, H⁵), 6.55 (d, *J* = 2.3 Hz, H³), 3.77-3.66 (m, H² [A part of AB system]), 3.47-3.35 (m, H^{2'} [B part of AB system]), 3.20-3.13 (m, H^{2'} [A' part of A'B' system]), 3.12-3.05 (m, H^{2'} [B' part of A'B' system]), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H^{3'}), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H^{3'}), 0.98 (s, 9H^{6'}), 0.96 (s, 9H^{9'}), 0.24-0.21 (m, 6H^{4'} and 6H^{7'}).

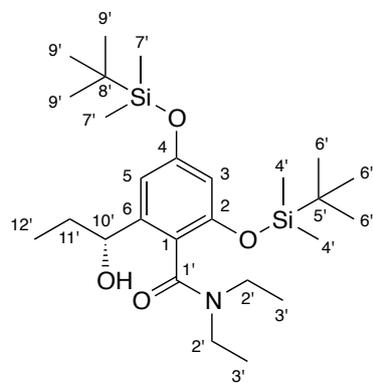
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 190.7/190.3 (CHO^{10'}), 167.3/166.4 (C_q^{1'}), 157.0/156.7 (C_q²), 153.1/153.0 (C_q⁴), 134.8/134.6 (C_q⁶), 125.5/125.4 (C_q¹), 116.8/114.0 (CH³), 113.2/111/6 (CH⁵), 43.2 (CH₂^{2'}), 39.6 (CH₂^{2'}), 25.6 (3CH₃^{6'} and 3CH₃^{9'}), 18.2 (C_q^{5'} and C_q^{8'}), 14.0 (CH₃^{3'}), 13.0 (CH₃^{3'}), -4.1 (CH₃^{4'}), -4.4 (CH₃^{4'}), -4.6 (2CH₃^{7'}).

(R)-2,4-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-*N,N*-diethyl-6-(1-hydroxypropyl)benzamide **32**

Following *General procedure A* for the enantioselective 1,2-alkylation of aldehydes (applied on 0.382 mmol of **28** as starting material), alcohol **32** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel (Cyclohexane / AcOEt 90 : 10) as a colorless oil in 47% yield (89 mg, 0.180 mmol), 63% *ee* and a d.r. of 64 : 36.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol at 15°C, UV detector: 220 nm, Major diastereomer: $t_R = 5.4$ min, Minor diastereomer: $t_R = 8.8$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 9.9$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{21} = -12.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

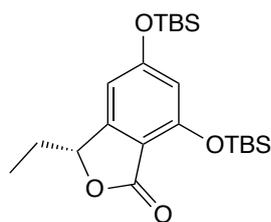


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (*minor diastereomer) :
 6.57/6.53* (d, $J = 2.2$ Hz, H⁵), 6.22/6.21* (d, $J = 2.2$ Hz, H³),
 4.38-4.31 (m, H¹⁰), 3.75-3.64 (m, H^{2'} [A part of AB system]),
 3.42-3.30 (m, H^{2'} [B part of AB system]), 3.28-2.18 (m, H^{2'}
 [A' part of A'B' system]), 3.16-3.06 (m, H^{2'} [B' part of A'B'
 system]), 1.91-1.76 (m, H^{11'} [A'' part of A''B'' system]), 1.74-
 1.66 (m, H^{11'} [B'' part of A''B'' system]), 1.41 (d, $J = 1.7$ Hz,
 OH), 1.24/1.23* (t, $J = 2.6$ Hz, 3H^{12'}), 1.07-0.99 (m, 3H^{3'}),
 0.97-0.87 (m, 3H^{3'}; 9H^{6'} and 9H^{9'}), 0.21-0.16 (m, 6H^{4'} and 6H^{7'}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (*minor diastereomer) : 169.3/168.8* (C_q^{1'}), 156.8/156.5* (C_q^{2'}), 152.5*/152.0 (C_q^{4'}), 144.2*/143.9 (C_q^{6'}), 122.4/120.7* (C_q^{1'}), 112.2*/110.7 (CH⁵), 110.1/109.9* (CH³), 75.2*/72.1 (CH^{10'}), 43.4 (CH₂^{2'}), 39.6/39.5* (CH₂^{2'}), 31.4*/27.6 (CH₂^{11'}), 25.8 (3CH₃^{6'}), 25.7 (3CH₃^{9'}), 18.3 (C_q^{5'}), 18.2 (C_q^{8'}), 14.0 (CH₃^{3'}), 13.2/13.0* (CH₃^{12'}), 10.9/10.7* (CH₃^{3'}), -4.0 (CH₃^{4'}), -4.2 (CH₃^{4'}), -4.3 (CH₃^{7'}), -4.4 (CH₃^{7'}).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 2957, 2931, 2859, 1598, 1573, 1461, 1426.

HRMS (ESI) : m/z calculated for C₂₆H₄₉NO₄Si₂ [M+H]⁺ 496.3278; found 496.3272.

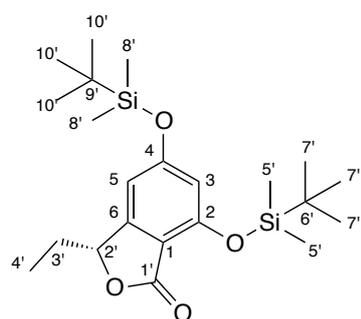
(R)-5,7-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-ethylisobenzofuran-1(3*H*)-one 27(C₂₂H₃₈O₄Si₂, M = 423)

Potassium acetate (26 mg, 0.268 mmol) was added to a solution of alcohol **32** (83 mg, 0.167 mmol) in toluene (1.7 mL). The medium was heated to reflux and stirred for 18 hours. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with diethyl ether (3 mL), washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (3 × 3 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Cyclohexane / AcOEt 90 : 10) to afford the desired lactone **27** as a white solid in 91% yield (64 mg, 0.152 mmol), 58% *ee* and a d.r. of 77 : 23.

Chiral HPLC conditions : Daicel Chiralpak[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, Major diastereomer: *t*_R = 4.3 min (*S*-enantiomer, minor) and *t*_R = 4.5 min (*R*-enantiomer, major), Minor diastereomer: *t*_R = 8.7 min (*S*-enantiomer, minor) and *t*_R = 9.3 min (*R*-enantiomer, major).

[α]_D²¹ = + 17.7 (*c* = 1.00, CHCl₃).

m.p. : 76°C.

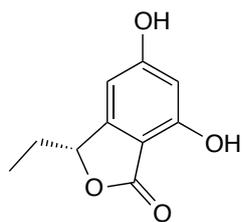


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (*minor diastereomer) : 6.39-6.38/6.36-6.35* (m, H⁵), 6.33-6.32*/6.29-6.28 (m, H³), 5.36*/5.21 (dd, *J* = 4.3 and 6.7 Hz, H^{2'}), 2.09-1.96 (m, H^{3'} [A part of AB system]), 1.84-1.66 (m, H^{3'} [B part of AB system]), 1.04-0.91 (2s and t, *J* = 7.4 Hz, 9H^{7'}; 9H^{10'} and 3H^{4'}), (2s, 6H^{5'} and 6H^{8'}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (*minor diastereomer) : 171.9*/168.1 (C_q^{1'}), 163.9*/164.4 (C_q¹), 157.6*/156.1 (C_q²), 153.8/151.8* (C_q⁴), 112.3/107.0* (CH⁵), 110.5 (C_q⁶), 106.4/105.7* (CH³), 83.4*/80.3 (CH²), 27.8/27.6* (CH₂^{3'}), 25.7 (3CH₃^{7'}), 25.6 (3CH₃^{10'}), 18.5 (C_q^{6'}), 18.3 (C_q^{9'}), 8.8*/8.6 (CH₃^{4'}), -4.3 (2CH₃^{5'}), -4.5 (2CH₃^{8'}).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 2930, 2858, 1733, 1604, 1470, 1363.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₂₂H₃₈O₄Si₂ [M+H]⁺ 423.2387; found 423.2382.

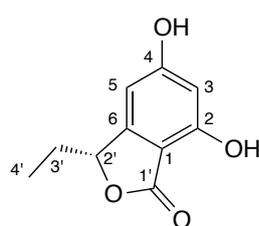
(R)-3-Ethyl-5,7-dihydroxyisobenzofuran-1(3H)-one 26(C₁₀H₁₀O₄, M = 194)

TBAF (0.27 mL, c = 1 M, 0.270 mmol) was added to a solution of silyl ether **27** (57 mg, 0.135 mmol) in THF (1.4 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. MeOH (5 mL) was added to the medium and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (AcOEt / MeOH 95 : 5) to afford the desired lactone **26** as a white solid in a quantitative yield (26 mg, 0.135 mmol) and 58% *ee*.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, t_R = 33.2 min (*S*-enantiomer, minor) and t_R = 37.0 min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{22} = +25.1$ (c = 1.04, CHCl₃/MeOH v/v 50 : 50).

m.p. : 139°C.

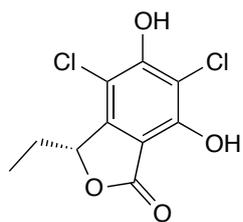


¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 6.35 (dd, *J* = 1.0 and 1.8 Hz, H⁵), 6.29 (dd, *J* = 0.5 and 1.8 Hz, H³), 5.35-5.31 (m, H^{2'}), 4.90 (bs, 2OH), 2.10-1.99 (m, H^{3'} [A part of AB system]), 1.81-1.68 (m, H^{3'} [B part of AB system]), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H^{4'}).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ : 172.2 (C_q^{1'}), 166.9 (C_q¹), 159.6 (C_q²), 155.5 (C_q⁴), 104.8 (C_q⁶), 103.4 (CH⁵), 101.4 (CH³), 83.1 (CH^{2'}), 28.6 (CH₂^{3'}), 8.7 (CH₃^{4'}).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3346, 3265, 3086, 2969, 2916, 1703, 1607, 1480, 1339.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₁₀H₁₀O₄ [M-H]⁻ 193.0501; found 193.0492.

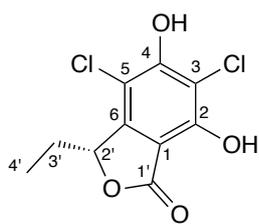
(R)-4,6-Dichloro-3-ethyl-5,7-dihydroxyisobenzofuran-1(3H)-one – Spiromastilactone A(C₁₀H₈Cl₂O₄, M = 263)

Di-*iso*-butylamine (0.19 μ L, 0.001 mmol) and sulfuryl chloride (23 μ L, 0.284 mmol) were added to a solution of 2,4-diphenol **26** (26 mg, 0.135 mmol) in toluene (1.4 mL). The reaction mixture was stirred at 70°C for 1 hour. After cooling to room temperature, MeOH (2 mL) was added to the medium and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Cyclohexane / AcOEt 60 : 40) to afford the desired Spiromastilactone A as a yellow solid in a quantitative yield (36 mg, 0.135 mmol) and 58% *ee*.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] OJ-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol (+0.2% Et₂NH), UV detector: 254 nm, t_R = 10.2 min (*S*-enantiomer, minor) and t_R = 12.0 min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{23} = +27.1$ ($c = 1.13$, MeOH).

m.p. : 155°C.



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 5.51 (dd, $J = 3.2$ and 6.7 Hz, H²), 4.85 (bs, 2OH), 2.41-2.25 (m, H^{3'} [A part of AB system]), 2.02-1.88 (m, H^{3'} [B part of AB system]), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H^{4'}).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ : 169.6 (C_q^{1'}), 156.1 (C_q^{Ar}), 151.8 (C_q^{Ar}), 145.6 (C_q^{Ar}), 109.7 (C_q^{Ar}), 106.3 (C_q^{Ar}), 105.0 (C_q^{Ar}), 81.8 (CH²),

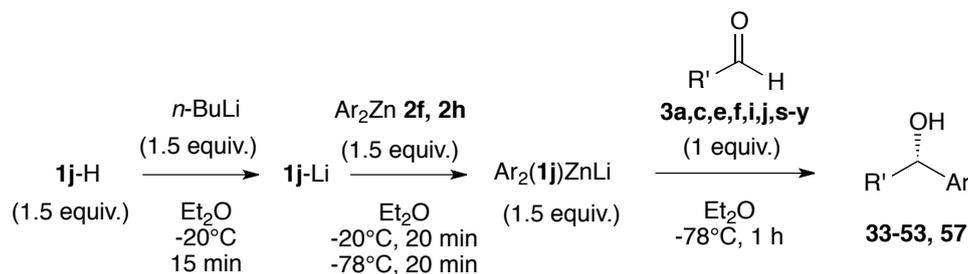
24.6 (CH₂^{3'}), 7.7 (CH₃^{4'}).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3478, 3256, 2925, 2856, 2512, 2435, 1725, 1709, 1604, 1456.

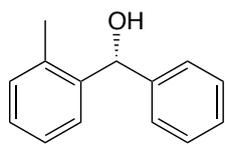
HRMS (ESI) : m/z calculated for C₁₀H₈Cl₂O₄ [M-H]⁻ 260.9721; found 260.9715.

IV. Enantioselective nucleophilic arylation of lithium amido zincates onto aldehydes

General procedure for the enantioselective 1,2-arylation onto aldehydes



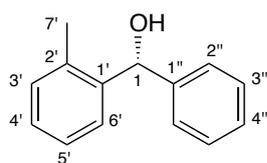
A solution of *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 0.29 mL, 0.47 mmol) was added at -20°C to a preliminarily prepared solution of amine **1j**-H (0.47 mmol) in diethyl ether (2.5 mL). After stirring for 15 minutes at -20°C , the diorganozinc Ar_2Zn (**2f** = Ph_2Zn or **2h** = $p\text{-Tol}_2\text{Zn}$, 0.47 mmol) separately suspended in diethyl ether (4 mL) and sonicated for 45 minutes was introduced dropwise to the lithium amide solution freshly formed. A supplementary volume of diethyl ether (1.5 mL) was used to rinse out the flask containing the heterogeneous Ar_2Zn solution, which was then introduced to the reaction flask containing the lithium amide. The resulting mixture containing now $\text{Ar}_2(\mathbf{1j})\text{ZnLi}$ was let stirring at -20°C for 20 additional minutes before being cooled to -78°C for another 20 minutes. The aldehyde (0.310 mmol) was added and after the indicated time of reaction, an aqueous 3 M HCl solution (5 mL) was slowly added to quench the reaction. The medium was let reaching room temperature for 30 minutes, and the resulting aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). The organic layers were combined, washed with water (10 mL), aqueous saturated NaHCO_3 solution (2 x 10 mL), brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting alcohols were purified by flash chromatography under silica gel (pentane / diethyl ether 90 : 10) and the enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC or SFC. The ammonium chloride salt ligand was recovered after neutralization of the acid aqueous phase by addition of aqueous saturated NaHCO_3 solution. The medium was then extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). Combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL) then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated.

(R)-Phenyl(*ortho*-tolyl)methanol 33(C₁₄H₁₄O, M = 198)

Following the general procedure above, alcohol **33** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 69% yield (42 mg, 0.214 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **33** are identical to those reported in the literature.^{114b}

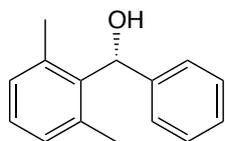
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, t_R = 13.6 min (*S*-enantiomer, minor) and t_R = 15.1 min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{20} = -6.8$ ($c = 0.97$, CHCl₃).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.54-7.51 (m, H^{6'}), 7.34-7.14 (m, 8H^{Ar}), 6.01 (d, $J = 3.6$ Hz, H¹), 2.26 (s, 3H^{7'}), 2.15 (d, $J = 3.6$ Hz, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 143.0 (C_q^{Ar}), 141.6 (C_q^{Ar}), 135.5 (C_q^{2'}), 130.7 (CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 127.7 (2CH^{Ar}), 127.2 (2CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 73.5 (CH¹), 19.5 (CH₃^{7'}).

(R)-2,6-Dimethylphenyl(phenyl)methanol 34(C₁₅H₁₆O, M = 212)

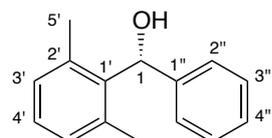
Following the general procedure above, alcohol **34** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 38% yield (25 mg, 0.118 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **34** are identical to those reported in the literature.²¹¹

114b) J. Wu, J.-X. Ji, R. Guo, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963–2968.

211 J.-Y. Yu, R. Kuwano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 973–976.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 6.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 7.7$ min (*R*-enantiomer, major).

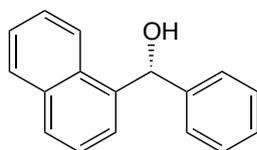
$[\alpha]_D^{20} = +132.3$ ($c = 1.22$, CHCl_3).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.34-7.7.02 (m, 8H^{Ar}), 6.37 (d, $J = 3.8$ Hz, H^1), 2.28 (s, $6\text{H}^{5'}$), 2.18 (d, $J = 3.8$ Hz, OH).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 143.0 (C_q^{Ar}), 139.5 (C_q^{Ar}), 137.3 (2C_q^{Ar}), 129.5 (2CH^{Ar}), 128.3 (2CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 125.6 (2CH^{Ar}), 71.4 (CH^1), 20.8 ($2\text{CH}_3^{5'}$).

(*R*)-Naphthalen-1-yl(phenyl)methanol **35**

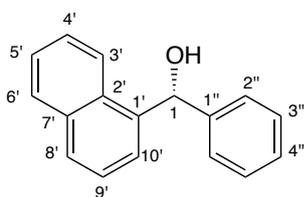


($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$, $M = 234$)

Following the general procedure above, alcohol **35** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 47% yield (34 mg, 0.146 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **35** are identical to those reported in the literature.²¹²

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 9.8$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 12.1$ min (*R*-enantiomer - major).

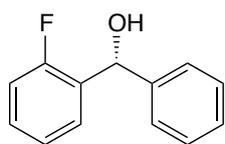
$[\alpha]_D^{20} = +44.8$ ($c = 1.02$, CHCl_3).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.06-8.03 (m, 1H^{Ar}), 7.89-7.81 (m, 2H^{Ar}), 7.65-7.63 (m, 1H^{Ar}), 7.52-7.41 (m, 5H^{Ar}), 7.36-7.27 (m, 3H^{Ar}), 6.55 (s, H^1), 2.34 (s, OH).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 143.3 (C_q^{Ar}), 138.9 (C_q^{Ar}), 134.1 (C_q^{Ar}), 130.8 (C_q^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.7 (2CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.2 (2CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 125.7 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 124.1 (CH^{Ar}), 73.8 (CH^1).

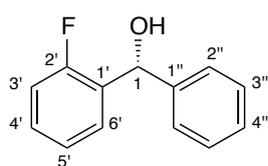
212 C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295–1296.

(R)-ortho-Fluorophenyl(phenyl)methanol 36(C₁₃H₁₁FO, M = 202)

Following the general procedure above, alcohol **36** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 57% yield (36 mg, 0.177 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **36** are identical to those reported in the literature.^{114b}

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-Heptane / *iso*-propanol at 15°C, UV detector: 254 nm, *t*_R = 57.7 min (*S*-enantiomer, minor) and *t*_R = 61.9 min (*R*-enantiomer, major).

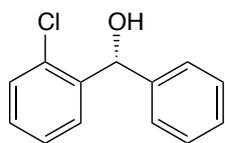
[α]_D²⁰ = -5.8 (*c* = 0.98, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.46-7.40 (m, H^{3'}), 7.35-7.14 (m, 6H^{Ar}), 7.10-7.04 (m, 1H^{Ar}), 7.00-6.90 (m, 1H^{Ar}), 6.07 (s, H¹), 2.23 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 160.1 (d, *J*_{C-F} = 246.3 Hz, C_q^{2'}), 142.9 (C_q^{1''}), 131.1 (d, *J*_{C-F} = 12.9 Hz, C_q^{1'}), 129.3 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz, CH^{Ar}), 128.7 (2CH^{2''}), 127.9 (CH^{4''}), 127.8 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz, CH^{Ar}), 126.5 (2CH^{3''}), 124.5 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, CH^{Ar}), 115.5 (d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz, CH^{Ar}), 70.3 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, CH¹).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ : -118.46 (m, 1F).

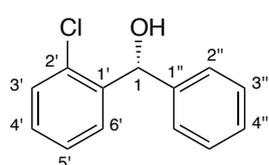
(R)-ortho-Chlorophenyl(phenyl)methanol 37(C₁₃H₁₁ClO, M = 218.5)

Following the general procedure above, alcohol **37** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 73% yield (49 mg, 0.226 mmol) and 92% *ee*. The characterization data of **37** are identical to those reported in the literature.^{114b}

114b) J. Wu, J.-X. Ji, R. Guo, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963–2968.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 55.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 59.6$ min (*R*-enantiomer, major).

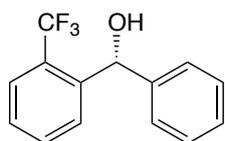
$[\alpha]_D^{20} = +19.7$ ($c = 0.84$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.60 (dd, $J = 1.8$ and 7.7 Hz, H^{3'}), 7.41-7.19 (8H^{Ar}), 6.23 (s, H¹), 2.60 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 142.4 (C_q^{2'}), 141.1 (C_q^{Ar}), 132.7 (C_q^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 127.1 (2CH^{Ar}), 72.9 (CH¹).

(*R*)-Phenyl[*ortho*-(trifluoromethyl)phenyl]methanol **38**

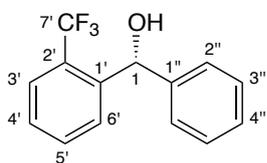


(C₁₄H₁₁F₃O, M = 252)

Following the general procedure above, alcohol **38** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 77% yield (60 mg, 0.239 mmol) and 93% *ee*. The characterization data of **38** are identical to those reported in the literature.²¹³

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] OJ-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 90 : 10 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 9.1$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 12.4$ min (*S*-enantiomer, minor).

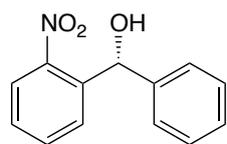
$[\alpha]_D^{19} = +61.8$ ($c = 1.17$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.69-7.64 (m, 2H^{Ar}), 7.58-7.52 (m, 1H^{Ar}), 7.42-7.24 (m, 6H^{Ar}), 5.32 (s, H¹), 2.33 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 142.9 (C_q^{Ar}), 142.5 (m, C_q^{2'}), 132.5 (C_q^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 127.8 (q, $J_{C-F} = 14.3$ Hz, 2CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.6 (2CH^{Ar}), 125.7 (q, $J_{C-F} = 5.8$ Hz, CH^{Ar}), 124.5 (q, $J_{C-F} = 274.1$ Hz, C_q^{7'}), 71.0 (q, $J_{C-F} = 2.4$ Hz, CH¹).

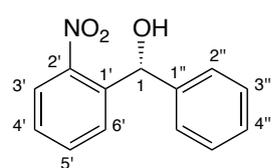
¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ : -57.56 to -57.60 (m, 3F).

(R)-ortho-Nitrophenyl(phenyl)methanol 39(C₁₃H₁₁NO₃, M = 229)

Following the general procedure above, alcohol **39** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as an orange oil in 76% yield (54 mg, 0.236 mmol) and 96% *ee*. The characterization data of **39** are identical to those reported in the literature.^{119d}

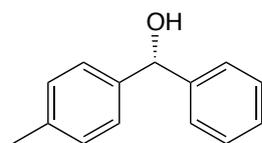
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 90 : 10 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 10.9$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 11.9$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{20} = +68.9$ ($c = 1.04$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.93 (dd, $J = 1.2$ and 8.1 Hz, 1H^{Ar}), 7.73 (dd, $J = 1.5$ and 7.9 Hz, 1H^{Ar}), 7.66-7.60 (m, 1H^{Ar}), 7.48-7.42 (m, 1H^{Ar}), 7.35-7.26 (m, 5H^{Ar}), 6.43 (d, $J = 4.4$ Hz, H¹), 2.78 (d, $J = 4.4$ Hz, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 148.6 (C_q^{2'}), 141.6 (C_q^{Ar}), 138.6 (C_q^{Ar}), 133.6 (CH^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 128.7 (3CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.1 (2CH^{Ar}), 124.9 (CH^{Ar}), 71.7 (CH¹).

(R)-Phenyl(para-tolyl)methanol 40(C₁₄H₁₄O, M = 198)

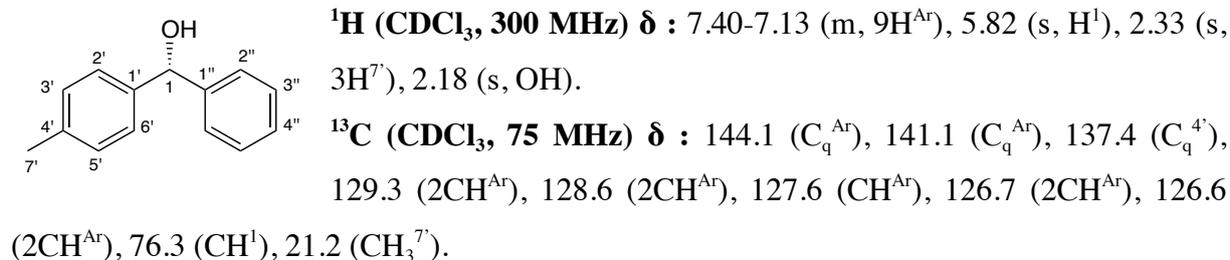
Following the general procedure above, alcohol **40** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 16% yield (10 mg, 0.050 mmol) and 86% *ee*. The characterization data of **40** are identical to those reported in the literature.²¹⁴

119d) H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479–1481.

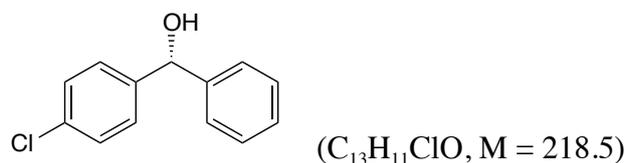
214 S. Stanchev, R. Rakovska, N. Berova, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183–198.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 60.7$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 72.9$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ ($c = 0.49$, CHCl₃).



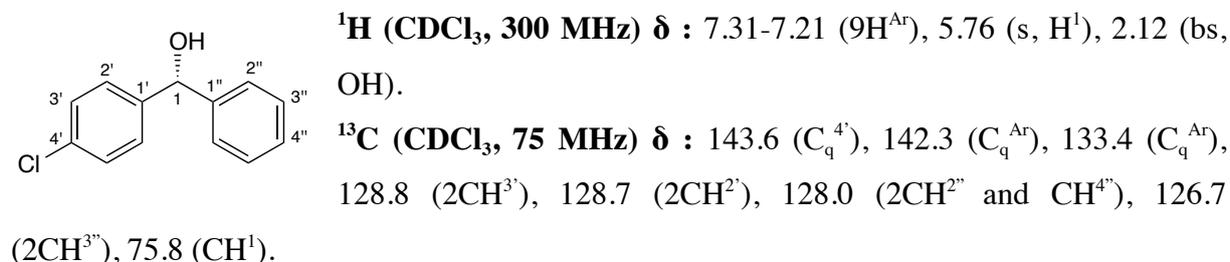
(*R*)-*para*-Chlorophenyl(phenyl)methanol 41



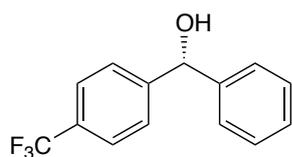
Following the general procedure above, alcohol **41** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 37% yield (25 mg, 0.115 mmol) and 97% *ee*. The characterization data of **41** are identical to those reported in the literature.²¹²

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IA 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 98 : 2 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 230 nm, $t_R = 28.3$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 30.8$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{22} = -18.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃).



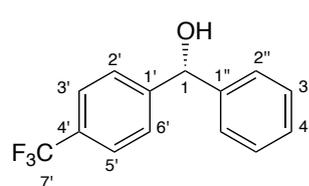
212 C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295–1296.

(R)-Phenyl[para-(trifluoromethyl)phenyl]methanol 42(C₁₄H₁₁F₃O, M = 252.23)

Following the general procedure above, alcohol **42** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 44% yield (34 mg, 0.136 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **42** are identical to those reported in the literature.²¹⁴

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IA 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, t_R = 11.2 min (*R*-enantiomer, major) and t_R = 12.7 min (*S*-enantiomer, minor).

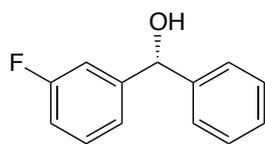
$[\alpha]_D^{18} = -30.4$ ($c = 1.02$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H^{3'}), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H^{2'}), 7.40-7.31 (m, 2H^{2''}; 2H^{3''} and H^{4''}), 5.91 (s, H^{1'}), 2.32 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 147.7 (m, C_q^{1'}), 143.3 (C_q^{1''}), 129.8 (q, $J_{C-F} = 31.9$ Hz, C_q^{4'}), 128.9 (2CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 126.8 (4CH^{Ar}), 125.6 (q, $J_{C-F} = 3.8$ Hz, 2CH^{Ar}), 124.3 (q, $J_{C-F} = 272.3$ Hz, C_q^{7'}), 75.9 (CH^{1'}).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ : -62.44 to -62.49 (m, 3F).

(R)-meta-Fluorophenyl(phenyl)methanol 43(C₁₃H₁₁FO, M = 202)

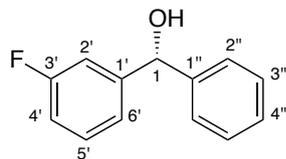
Following the general procedure above with a reaction time of 12 hours, alcohol **43** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 50% yield (31 mg, 0.155 mmol) and 90% *ee*. The characterization data of **43** are identical to those reported in the literature.²¹⁵

214 S. Stanchev, R. Rakovska, N. Berova, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183–198.

215 A. Kokura, S. Tanaka, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3025–3027.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 1 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 21.4$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 23.4$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{20} = -28.4$ ($c = 0.99$, CHCl₃).

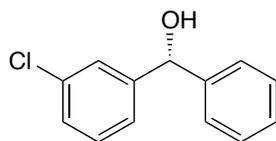


¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.27-7.17 (m, 6H^{Ar}), 7.06-7.00 (m, 2H^{Ar}), 6.90-6.83 (m, H^{Ar}), 5.70 (s, H¹), 2.39 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 163.0 (d, $J_{C-F} = 246.1$ Hz, C_q^{3'}), 146.5 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz, C_q^{1'}), 143.4 (C_q^{1''}), 130.1 (d, $J_{C-F} = 8.2$ Hz, CH^{Ar}), 128.8 (2CH^{2''}), 128.0 (CH^{4''}), 126.7 (2CH^{3''}), 122.2 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, CH^{Ar}), 114.5 (d, $J_{C-F} = 22.8$ Hz, CH^{Ar}), 113.5 (d, $J_{C-F} = 22.3$ Hz, CH^{Ar}), 75.8 (d, $J_{C-F} = 1.9$ Hz, CH¹).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ : -118.65 to -118.73 (m, 1F).

(*R*)-*meta*-Chlorophenyl(phenyl)methanol **44**

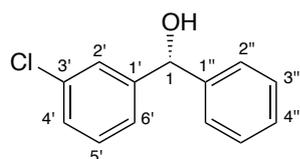


(C₁₃H₁₁ClO, M = 218.5)

Following the general procedure above, alcohol **44** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 40% yield (27 mg, 0.124 mmol) and 84% *ee*. The characterization data of **44** are identical to those reported in the literature.²¹⁶

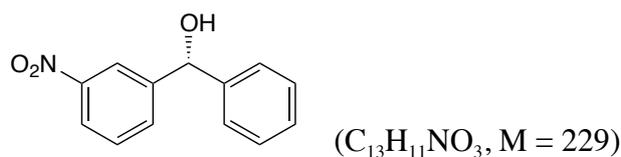
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IB 250 x 4.6 mm column, flow: 1.5 mL/min, T = 15°C, mobile phase: 98 : 2 *n*-Heptane / (Methyl *tert*-butyl ether / Ethanol (75/25)), UV detector: 254 nm, $t_R = 32.1$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 40.9$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{20} = -21.4$ ($c = 0.78$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.32-7.15 (m, 9H^{Ar}), 5.69 (s, H¹), 2.31 (bs, OH).

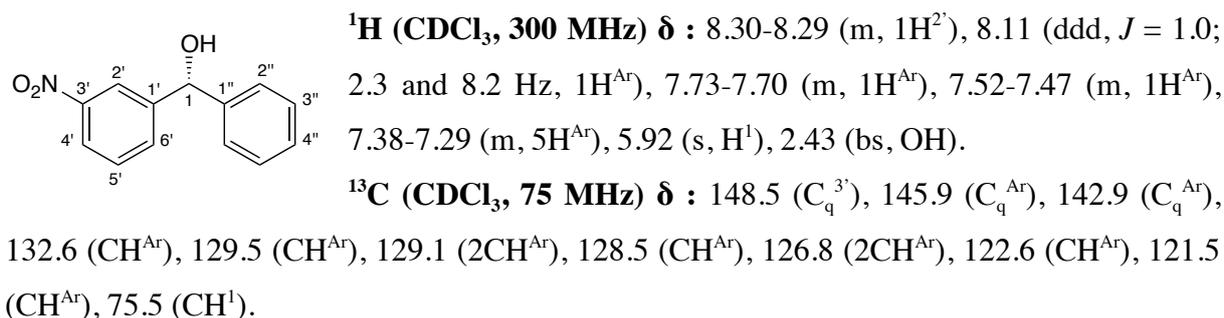
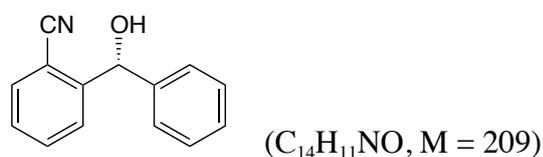
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 145.8 (C_q^{3'}), 143.3 (C_q^{Ar}), 134.5 (C_q^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar}), 128.8 (2CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.7 (3CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar}), 75.8 (CH¹).

(R)-meta-Nitrophenyl(phenyl)methanol 45

Following the general procedure above with a reaction time of 12 hours, alcohol **45** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a yellow solid in 72% yield (51 mg, 0.223 mmol) and 90% *ee*. The characterization data of **45** are identical to those reported in the literature.^{121e}

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 16.8$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 20.8$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{20} = -51.7$ ($c = 1.09$, CHCl₃).

**(R)-ortho-[Hydroxy(phenyl)methyl]benzonitrile 46**

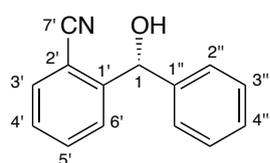
Following the general procedure above, alcohol **46** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a yellowish oil in 24% yield (16 mg, 0.074 mmol) and 86% *ee*. The characterization data of **46** are identical to those reported in the literature.²¹⁷

121e) S.-J. Chang, S. Zhou, H.-M. Gau, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 9368–9373.

217 R. Lerebours, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13052–13053.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] AD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 90 : 10 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 14.2$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 17.1$ min (*S*-enantiomer, minor).

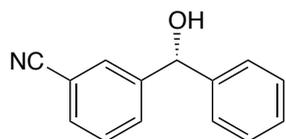
$[\alpha]_D^{23} = -12.9$ ($c = 0.90$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.84-7.82 (m, H^{Ar}), 7.45-7.36 (m, 2H^{Ar}), 7.30-7.23 (m, 3H^{Ar}), 7.20-7.11 (m, 3H^{Ar}), 6.28 (s, H¹).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 147.3 (C_q^{7'}), 138.1 (C_q^{Ar}), 132.4 (CH^{Ar}), 129.2 (C_q^{Ar}), 129.1 (C_q^{Ar}), 129.0 (3CH^{Ar}), 127.1 (3CH^{Ar}), 124.0 (CH^{Ar}), 122.6 (CH^{Ar}), 85.0 (CH¹).

(*R*)-meta-[Hydroxy(phenyl)methyl]benzonitrile 47

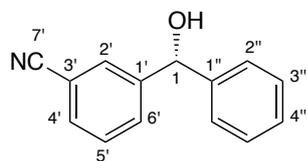


(C₁₄H₁₁NO, M = 209)

Following the general procedure above, alcohol **47** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a yellowish oil in 58% yield (38 mg, 0.180 mmol) and 80% *ee*. The characterization data of **47** are identical to those reported in the literature.²¹⁸

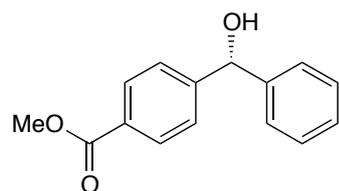
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 17.6$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 19.3$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{22} = -48.3$ ($c = 1.42$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.71-7.64 (m, 1H^{Ar}), 7.63-7.59 (m, 1H^{Ar}), 7.55-7.51 (m, 1H^{Ar}), 7.45-7.39 (m, 1H^{Ar}), 7.37-7.28 (m, 5H^{Ar}), 5.83 (s, H¹), 2.57 (bs, OH).

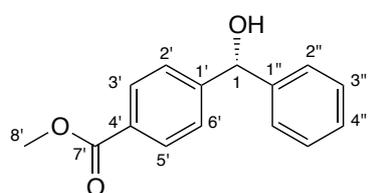
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 145.3 (C_q^{7'}), 142.9 (C_q^{Ar}), 131.2 (CH^{Ar}), 131.0 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 129.0 (2CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 126.7 (2CH^{Ar}), 118.9 (C_q^{Ar}), 112.5 (C_q^{Ar}), 75.4 (CH¹).

(R)-Methyl *para*-[hydroxy(phenyl)methyl]benzoate 48(C₁₅H₁₄O₃, M = 242)

Following the general procedure above with a reaction time of 12 hours, alcohol **48** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 47% yield (35 mg, 0.146 mmol) and 81% *ee*. The characterization data of **48** are identical to those reported in the literature.^{139d}

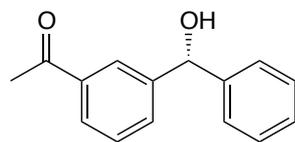
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IA 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 80 : 20 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 7.2$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 7.9$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{22} = -20.0$ ($c = 1.06$, CHCl₃).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.01-7.99 (m, 2H^{3'}), 7.63-7.59 (m, 2H^{2'}), 7.36-7.26 (m, 2H^{2''}, 2H^{3''} and H^{4''}), 5.88 (s, H¹), 3.90 (s, 3H^{8'}), 2.40 (bs, OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 167.0 (C_q^{7'}), 148.8 (C_q^{4'}), 143.4 (C_q^{Ar}), 129.9 (2CH^{Ar}), 129.4 (C_q^{Ar}), 128.8 (2CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 126.8 (2CH^{Ar}), 126.4 (2CH^{Ar}), 76.1 (CH¹), 52.2 (CH₃^{8'}).

(R)-1-[*meta*-(Hydroxy(phenyl)methyl)phenyl]ethanone 49(C₁₅H₁₄O₂, M = 226)

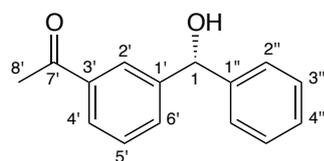
Following the general procedure above, alcohol **49** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 39% yield (27 mg, 0.121 mmol) and 89% *ee*. The characterization data of **49** are identical to those reported in the literature.²¹⁹

139d) P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833–835.

219 D. Mitchell, M. Lukeman, D. Lehnerr, P. Wan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3387–3389.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 80 : 20 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 9.5$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 11.5$ min (*R*-enantiomer, major).

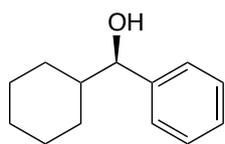
$[\alpha]_D^{20} = -6.4$ ($c = 0.48$, CHCl_3).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.03-7.97 (m, 1H^{Ar}), 7.85-7.83 (m, 1H^{Ar}), 7.59-7.57 (m, 1H^{Ar}), 7.45-7.26 (m, 6H^{Ar}), 5.89 (s, H¹), 2.06-2.58 (bs and s, OH and 3H^{8'}).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 198.3 (C_q^{7'}), 144.5 (C_q^{3'}), 143.5 (C_q^{Ar}), 137.4 (C_q^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.8 (2CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 126.7 (2CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 76.0 (CH¹), 26.8 (CH₃^{8'}).

(*R*)-Cyclohexyl(phenyl)methanol **51**

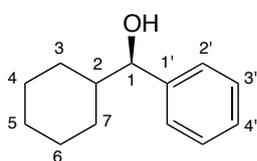


(C₁₃H₁₈O, M = 190)

Following the general procedure above, alcohol **51** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 32% yield (19 mg, 0.099 mmol) and 80% *ee*. The characterization data of **51** are identical to those reported in the literature.²²⁰

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 92 : 02 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 220 nm, $t_R = 13.4$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 14.9$ min (*R*-enantiomer, major).

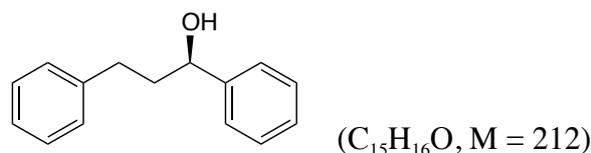
$[\alpha]_D^{23} = -25.0$ ($c = 1.02$, CHCl_3).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.29-7.16 (m, 5H^{Ar}), 4.29 (d, $J = 7.2$ Hz, H¹), 1.94-1.88 (m, H²), 1.81 (bs, OH), 1.72-1.48 (m, 5H), 1.19-0.83 (m, 5H).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 143.7 (C_q^{1'}), 128.3 (2CH²), 127.5 (CH^{4'}), 126.7 (2CH^{3'}), 79.5 (CH¹), 45.1 (CH²), 29.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.1 (CH₂).

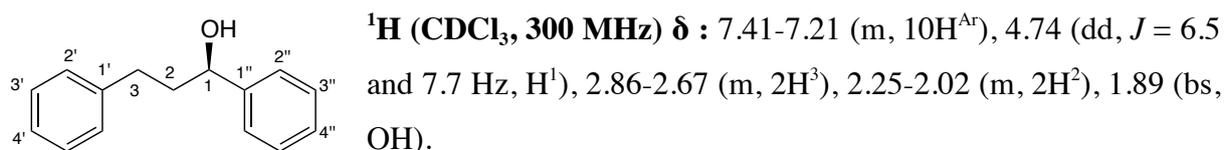
(R)-1,3-Diphenylpropan-1-ol 52



Following the general procedure above, alcohol **52** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a white solid in 24% yield (16 mg, 0.074 mmol) and 67% *ee*. The characterization data of **52** are identical to those reported in the literature.²¹²

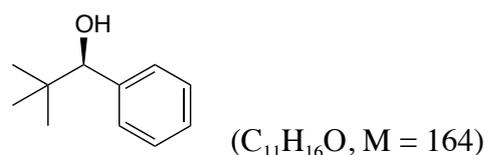
Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] OD-H 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 95 : 5 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, t_R = 16.3 min (*R*-enantiomer, major) and t_R = 19.2 min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.0 (c = 0.76, CHCl₃).



¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 144.7 (C_q^{1''}), 141.9 (C_q^{1'}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.5 (4CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 126.0 (3CH^{Ar}), 74.0 (CH¹), 40.6 (CH₂³), 32.2 (CH₂²).

(R)-2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-ol 53



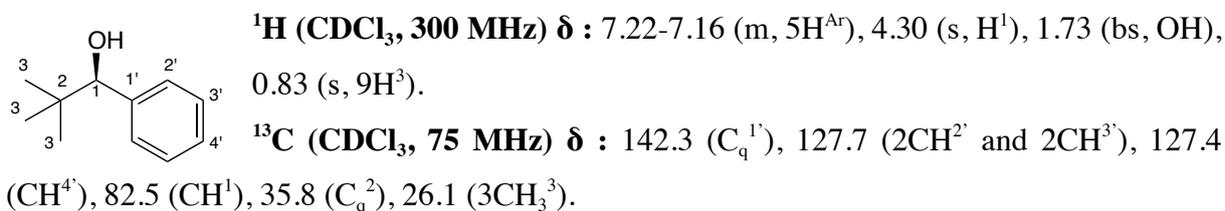
Following the general procedure above, alcohol **53** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a yellowish solid in 27% yield (14 mg, 0.084 mmol) and 99% *ee*. The characterization data of **53** are identical to those reported in the literature.²²⁰

212 C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295–1296.

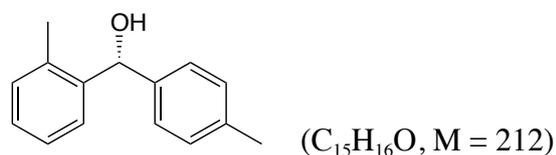
220 M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532–2543.

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 99 : 01 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 254 nm, $t_R = 5.2$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 6.1$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{23} = -32.7$ ($c = 0.98$, CHCl_3).



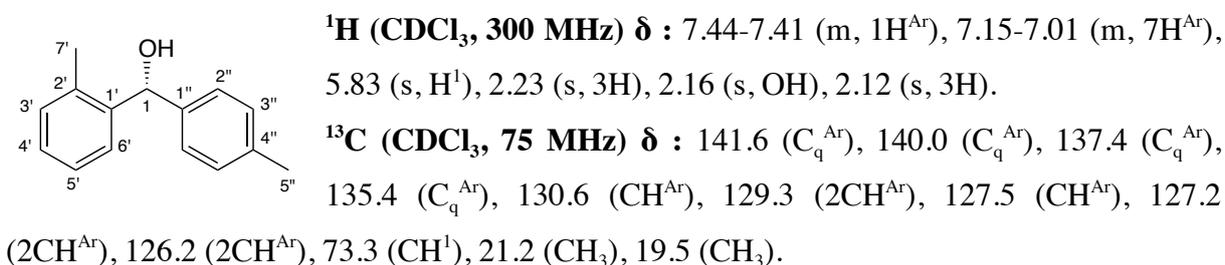
(*R*)-ortho-Tolyl(*para*-tolyl)methanol **57**



Following the general procedure, alcohol **57** was isolated after purification by flash column chromatography on silica gel as a colorless oil in 57% yield (38 mg, 0.177 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of **57** are identical to those reported in the literature.^{122b}

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralcel[®] IC 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL/min, mobile phase: 90 : 10 *n*-Heptane / *iso*-propanol, UV detector: 243 nm, $t_R = 5.6$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 6.3$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{23} = -6.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).



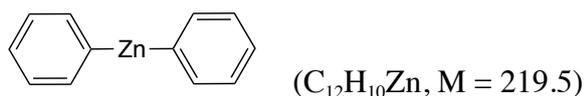
122b) K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590.

V. Synthesis of diarylzinc reagents

General Koszinovski's procedure for diarylzinc reagent synthesis

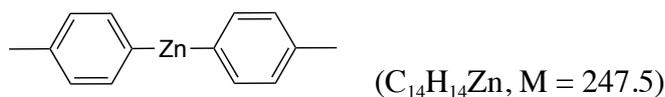
n-BuLi (*c* = 1.4 M, 10.0 mmol) was added to a solution of iodo-aryl (10.0 mmol) reagent in freshly distilled pentane (15 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. Pentane was evaporated under reduced pressure and the reaction mixture was cooled down to -78°C. Diethyl ether (18 mL) was added to the medium to obtain a suspension warmed up to -50°C. A solution of ZnCl₂ in diethyl ether (5 mL, *c* = 1 M, 5.00 mmol) was added to the suspension and allowed to stir for 4 hours in the dark. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the resulting crude product was purified by sublimation and titrated as a suspension in diethyl ether.

Diphenylzinc **2f**



Following the general procedure above, diphenylzinc **2f** was obtained in 41% yield (444 mg, 2.02 mmol) as a white solid and it was immediately engaged in the arylation procedure of *ortho*-tolualdehyde after purification and titration as a suspension in diethyl ether.

Di-*para*-tolylzinc **2h**



Following the general procedure above, di-*para*-tolylzinc **2h** was obtained in 8% yield (99 mg, 0.400 mmol) as a white solid and it was immediately engaged in the arylation procedure of *ortho*-tolualdéhyde after purification and titration as a suspension in diethyl ether.

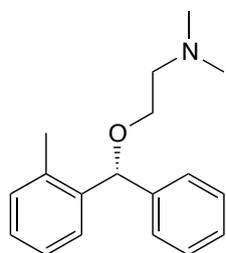
VI. Application of the enantioselective 1,2-arylation reaction: Synthesis of (*R*)-Orphenadrine, (*R*)-Neobenodine, Hydroxyzine and Cetirizine

Synthesis of (*R*)-Orphenadrine and (*R*)-Neobenodine

General procedure for the alkylation of benzhydrol

Grinded potassium hydroxide was added to a suspension of (*R*)-benzhydrol and 2-(*N,N*-dimethylamino)ethylchloride in DMSO at 25°C and the resulting suspension was stirred for 16 hours. The reaction mixture was next diluted in diethyl ether and aqueous NaOH solution was added then, stirred vigorously for 30 minutes at room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 70 : 30 + 1% of trimethylamine) to obtained the desired compound.

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-*ortho*-[phenyl(*ortho*-tolyl)methoxy]ethanamine – (*R*)-Orphenadrine



(C₁₈H₂₃NO, M = 269)

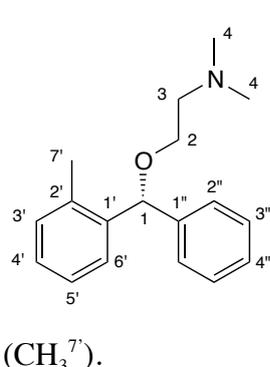
Potassium hydroxide (280 mg, 5.00 mmol) was added to a solution of (*R*)-phenyl(*o*-tolyl)methanol **33** (100 mg, 0.500 mmol) and 2-(*N,N*-dimethylamino)ethylchloride (144 mg, 1.00 mmol) in DMSO (1.43 mL) following the general procedure. After purification, (*R*)-Orphenadrine was isolated as a yellowish oil in 72% yield (97 mg, 0.360 mmol) and 95% *ee*. The characterization data of (*R*)-Orphenadrine are identical to those reported in the literature.^{122b}

Chiral HPLC conditions: Daicel Chiralpak[®] IB 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL min⁻¹, mobile phase: 95 : 5 *n*-Heptane / (Ethanol / *iso*-propanol 50 : 50 + 0.5% diethylamine), T =

^{122b}) K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590.

20 °C, UV detector: 220 nm, $t_R = 5.07$ min (*R*-enantiomer, major) and $t_R = 5.76$ min (*S*-enantiomer, minor).

$[\alpha]_D^{20} = +1.5$ ($c = 0.95$, CHCl_3).

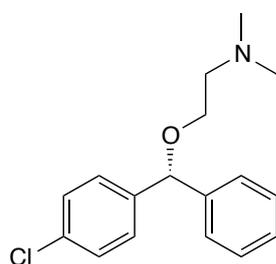


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.46-7.43 (m, 1H^{Ar}), 7.32-7.11 (m, 8H^{Ar}), 5.54 (s, H^1), 3.58 (td, $J = 1.4$ and 6.1 Hz, 2H^3), 2.61 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H^2), 2.27 (m, $3\text{H}^{7'}$ and 6H^4).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 141.2 (C_q^{Ar}), 139.9 (C_q^{Ar}), 136.0 ($\text{C}_q^{2'}$), 130.6 (CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 127.7 (2CH^{Ar}), 127.5 (2CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 81.5 (CH^1), 67.6 (CH_2^3), 59.1 (CH_2^2), 46.1 (2CH_3^4), 19.6 ($\text{CH}_3^{7'}$).

Synthesis of (*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[phenyl(*para*-tolyl)methoxy]ethanamine – (*R*)-Neobenodine

(*R*)-2-[(*para*-Chlorophenyl)(phenyl)methoxy]-*N,N*-dimethylethanamine **58**

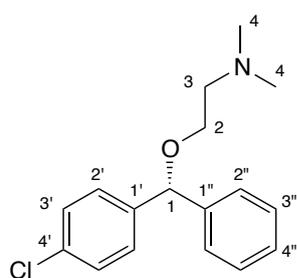


($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$, $M = 290$)

Potassium hydroxide (152 mg, 2.70 mmol) was added to a solution of (*R*)-phenyl(*p*-chloro)methanol **41** (59 mg, 0.270 mmol) and 2-(*N,N*-dimethylamino)ethylchloride (93 mg, 0.540 mmol) in DMSO (0.770 mL) following the general procedure. After purification, compound **58** was isolated as a yellowish oil in 91% yield (71 mg, 0.246 mmol) and 91% *ee*.

Chiral HPLC conditions: Phenomenex[®] Luxcell2 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL min⁻¹, mobile phase: 99 : 1 *n*-Heptane / (Ethanol / *iso*-propanol 50 : 50 + 0.5% diethylamine), T = 15 °C, UV detector: 220 nm, $t_R = 11.02$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 13.59$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{20} = +87.6$ ($c = 0.53$, CHCl_3).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.32-7.24 (m, 9H^{Ar}), 5.33 (s, H^1), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H^3), 2.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H^2), 2.26 (s, 6H^4).

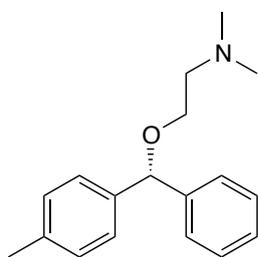
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 141.9 (C_q^{Ar}), 141.0 (C_q^{Ar}), 133.2 (C_q^{Ar}), 128.6 ($2\text{CH}^{3'}$ and $2\text{CH}^{2'}$), 128.5 ($2\text{CH}^{2''}$), 127.8 ($\text{CH}^{4''}$), 127.1 ($2\text{CH}^{3''}$), 83.4 (CH^1), 67.7 (CH_2^3), 59.1 (CH_2^2), 46.2 (2CH_3^4).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3060, 3030, 2942, 2862, 2819, 2769, 1489, 1453, 1087, 1071, 1014.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 290.1312; found 290.1312

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{37}\text{ClNO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 292.1282; found 292.1284.

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-2-[phenyl(*para*-tolyl)methoxy]ethanamine - (*R*)-Neobenodine



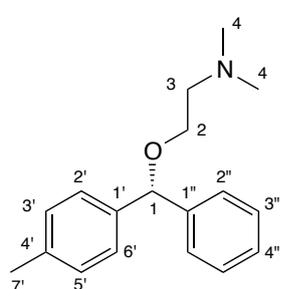
($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$, $M = 269$)

n-BuLi (80 μL , 1.66 M, 0.131 mmol) was added to a solution of **58** (19 mg, 0.066 mmol) in THF (0.60 mL) at -45 $^\circ\text{C}$ and stirred at this temperature for 1 h 30. Iodomethane (12 μL , 0.198 mmol) was then added to the reaction mixture and stirred for an additional period of 3 hours at -45 $^\circ\text{C}$. The media was then quenched by adding an aqueous saturated NaHCO_3 solution (5 mL) and allowed to warm up to room temperature. The suspension was extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine (2 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 70 : 30 + 1% of trimethylamine) to obtained the desired (*R*)-Neobenodine as a yellowish oil in a quantitative yield (18 mg, 0.066 mmol) and 90% *ee*. The characterization data of (*R*)-Neobenodine are identical to those reported in the literature.^{122c}

Chiral HPLC conditions: Phenomenex[®] Luxcell2 250 x 4.6 mm column, flow: 1 mL min^{-1} , mobile phase: 99 : 1 *n*-Heptane / (Ethanol / *iso*-propanol 50 : 50 + 0.5% diethylamine), T =

15 °C, UV detector: 220 nm, $t_R = 9.77$ min (*S*-enantiomer, minor) and $t_R = 11.13$ min (*R*-enantiomer, major).

$[\alpha]_D^{20} = -3.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

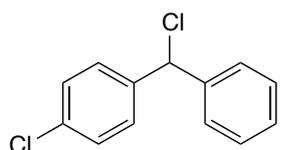


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.39-7.12 (m, 9H^{Ar}), 5.48 (s, H^1), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H^3), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H^2), 2.26 (s, 6H^4), 2.23 (s, 3H^7).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 140.6 (C_q^{Ar}), 138.6 (C_q^{Ar}), 137.9 (C_q^{Ar}), 133.0 (CH^{Ar}), 130.4 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 127.7 (3CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 80.9 (CH^1), 67.6 (CH_2^3), 59.1 (CH_2^2), 46.1 (2CH_3^4), 19.4 (CH_3^7).

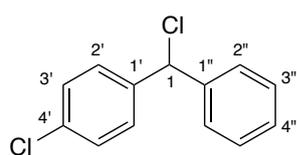
Synthesis of Hydroxyzine and Cetirizine

1-chloro-*para*-[Chloro(phenyl)methyl]benzene **63**

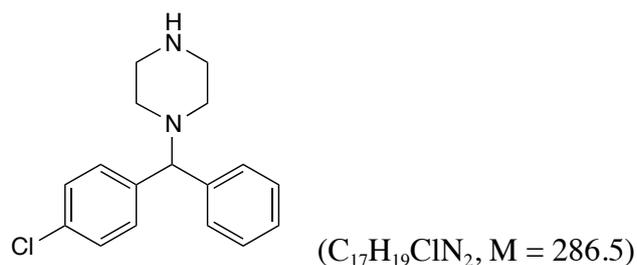


($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2$, $M = 237$)

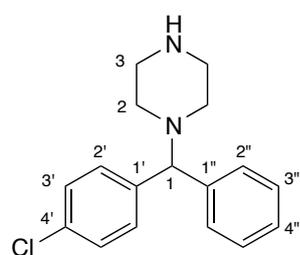
Calcium chloride (71 mg, 0.639 mmol) was added to a solution of (*para*-chlorophenyl)(phenyl)methanol **41** (100 mg, 0.457 mmol) in concentrated hydrochloric acid (0.5 mL) at room temperature. The resulting suspension was refluxed for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired compound **63** was obtained without requiring any purification as a brown oil in a quantitative yield (108 mg, 0.457 mmol) and immediately engaged in the next step.



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.42-7.26 (m, 9H^{Ar}), 6.11 (s, H^1).

1-[(*para*-Chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine **59**

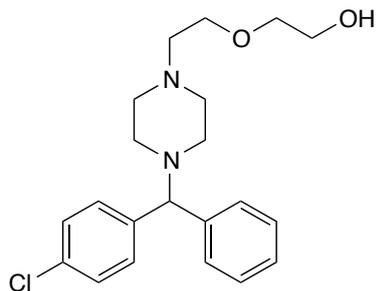
Piperazine (141 mg, 1.64 mmol) was dissolved in refluxed THF (0.36 mL) and a solution of 1-chloro-*para*-(chloro(phenyl)methyl)benzene **63** (65 mg, 0.273 mmol) in THF (0.25 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 12 hours. After cooling down to room temperature, the formed solid was filtrated and washed with ethyl acetate and THF. The filtrate was concentrated until obtain about 10% of the initial volume and washed with an aqueous solution of brine/KOH aq. (pH > 12) (5/95) (2 x 2 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate / methanol 80 : 20 + 0.5% of ammonia) to obtained **59** as a yellowish oil in 79% yield (62 mg, 0.216 mmol). The characterization data of **59** are identical to those reported in the literature.²²¹



1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.33-7.19 (m, $9H^{Ar}$), 4.48 (bs, NH), 4.22 (s, CH^1), 2.97-2.94 (m, $4H^2$), 2.45-2.39 (m, $4H^3$).

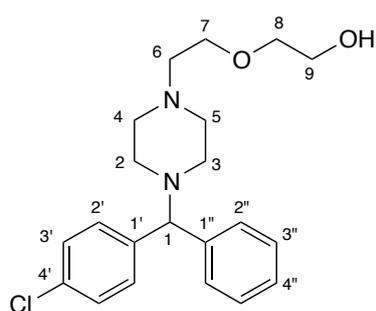
^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 141.8 (C_q^{Ar}), 141.0 (C_q^{Ar}), 132.8 (C_q^{Ar}), 129.3 ($2CH^{3'}$), 128.9 ($2CH^{2'}$), 128.8 ($2CH^{2''}$), 127.9 ($2CH^{3''}$), 127.4 ($CH^{4''}$), 75.7 (CH^1), 51.8 ($2CH_2^2$), 45.3 ($2CH_2^3$).

2-[2-(4-(*para*-Chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl]ethoxy]ethanol - Hydroxyzine



(C₂₁H₂₇ClN₂O₂, M = 374.5)

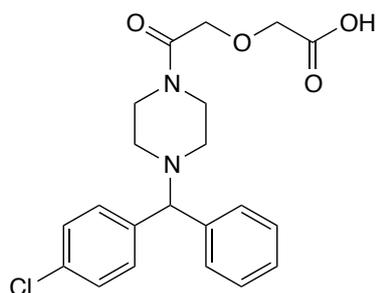
Potassium carbonate (35 mg, 0.251 mmol) and tetrabutylammonium bromide (20 mg, 0.063 mmol) were successively added to a suspension of piperazine derivative **59** (36 mg, 0.126 mmol) in water (1.3 mL). A solution of (2-chloroethoxy)ethanol (19 μ L, 0.183 mmol) in water (0.5 mL) was introduced next and the reaction mixture was warm up to 80°C and stirred for 5 hours. After cooling down to room temperature, the suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over Mg₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired Hydroxyzine was obtained without further purification as a yellowish oil in 80% yield (38 mg, 0.101 mmol). The characterization data of Hydroxyzine are identical to those reported in the literature (presence of conformers).¹⁶⁴



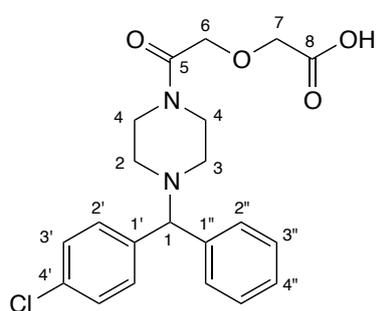
¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.23-7.07 (m, 9H^{Ar}), 4.09 (s, H¹), 3.69 (m, 2H⁶ and 2H⁷), 3.56-3.52 (m, 2H⁸ and 2H⁹), 3.20-3.25 (m, OH), 2.79 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H^{2/3}), 2.61-2.51 (m, 2H^{4/5}), 2.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H^{3/2}), 2.29-2.21 (m, 2H^{5/4}).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 142.1/141.4 (C_q^{Ar}), 141.2/140.4 (C_q^{Ar}), 133.1/132.6 (C_q^{Ar}), 129.2 (2CH^{3'}), 129.0/128.9 (2CH^{2'}), 128.8/128.7 (2CH^{2''}), 127.8/127.6 (2CH^{3''}), 127.3 (CH^{4''}), 75.4/74.9 (CH¹), 72.5/71.2 (CH₂), 67.3 (CH₂), 61.9/61.6 (CH₂), 59.0/57.8 (CH₂), 53.5 (CH₂), 51.3 (CH₂), 48.8 (CH₂), 43.0 (CH₂).

164 L. Bansi, L. Sanjoy, P. B. Chintamani, S. K. Rahul, K. M. Dilawara, Y. H. Ashish, *Novel Water Based Process For The Preparation of Substituted Diphenylmethyl Piperazines*, **2011**, US 2011/0172425.

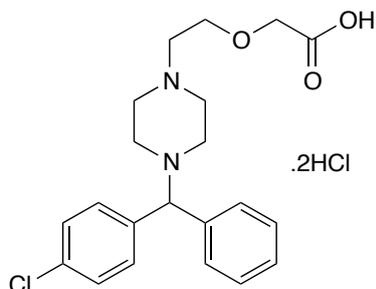
2-[2-(4-((*para*-Chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethoxy]acetic acid **67**(C₂₁H₂₃ClN₂O₄, M = 403)

Diglycolic anhydride (14 mg, 0.115 mmol) was added to a suspension of the piperazine derivative **59** (31 mg, 0.105 mmol) in acetonitrile (1.62 mL). The resulting mixture was refluxed for 13 hours. After cooling down to room temperature, the medium was concentrated under reduced pressure then purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate / methanol 70 : 30) to provide the desired compound **67** as a yellowish oil in a quantitative yield (42 mg, 0.105 mmol). The characterization data of **67** are identical to those reported in the literature.¹⁶⁵



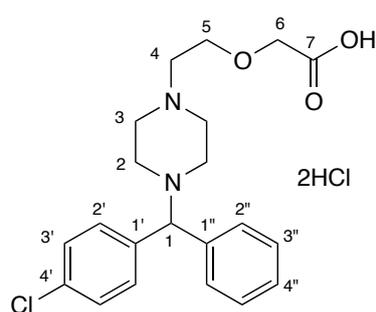
¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.35-7.19 (m, 9H^{Ar}), 4.22-4.10 (m, H¹ and 2H⁶), 3.94-3.90 (m, 2H⁷), 3.51-3.45 (m, 2H^{2/3}), 3.27-3.21 (m, 2H^{2/3}), 2.36-2.26 (m, 4H⁴),

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 168.5 (C_q⁸), 165.5 (C_q⁵), 141.5 (C_q^{Ar}), 140.7 (C_q^{Ar}), 133.1 (C_q^{Ar}), 129.2 (2CH^{3'}), 129.0 (2CH^{2'} and 2CH^{2''}), 127.8 (2CH^{3''}), 127.7 (CH^{4''}), 75.2 (CH¹), 70.9 (CH₂⁷), 68.6 (CH₂⁶), 51.6 and 51.3 (2CH₂⁴), 44.5 (CH₂^{3/4}), 42.1 (CH₂^{3/4}).

1-[2-(Carboxymethoxy)ethyl]-4-[(*para*-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine-1,4-dium dichloride - Cetirizine.2HCl(C₂₁H₂₇Cl₃N₂O₃, M = 461.5)

165 T. Jaroslav, Z. Rok, P. Anica, K. Ivanka, P. Darja, *Process For The Preparation of Levocetirizine and Intermediates Thereof*, **2008**, WO2008/110586.

Sodium borohydride (30 mg, 0.779 mmol) was added to a solution of carboxylic acid derivative **67** (64 mg, 0.159 mmol) in 1,4-dioxane (0.45 mL). The reaction mixture was cooled to 10°C to permit the addition of a solution of acetic acid (46 µL, 0.794 mmol) in 1,4-dioxane (0.16 mL). The resulting solution was refluxed for 2 hours then, after cooling down to room temperature, the solid was filtrated and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Acidic water (pH = 5) was added to the concentrated crude product. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. To a solution of the resulting crude product in acetone (2 mL) was added hydrochloric acid (20 µL) and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. After the evaporation of acetone, the residue was washed with acetonitrile and dried by lyophilization. The desired Cetirizine.2HCl was obtained without further purification as a white solid in 32% yield (24 mg, 0.051 mmol). The characterization data of Cetirizine.2HCl are identical to those reported in the literature (presence of conformers).²²²

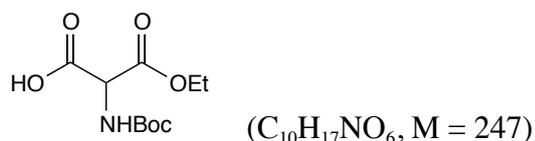


¹H (CD₃CN + D₂O, 300 MHz) δ : 7.92-7.80 (m, 4H^{Ar}), 7.47-7.34 (m, 5H^{Ar}), 5.52 (s, H¹), 4.44-3.36 (m, 14H), 2.75 (bs, OH and 2HCl).

¹³C (CD₃CN + D₂O, 75 MHz) δ : 170.4 (C_q⁷), 138.1/137.9 (C_q^{Ar}), 137.4 (C_q^{Ar}), 134.7/134.5 (C_q^{Ar}), 130.7/130.6 (CH^{Ar}), 130.4/130.3 (2CH^{Ar}), 130.2 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{Ar}), 129.6/129.5 (CH^{Ar}), 128.9/129.8 (CH^{Ar}), 128.7 (2CH^{Ar}), 75.4/74.9 (CH¹), 73.3/72.7 (CH₂), 64.8/64.2 (CH₂), 61.3/61.2 (CH₂), 52.1/51.0 (CH₂), 49.0 (CH₂), 42.0/41.6 (CH₂), 30.0/29.6 (CH₂).

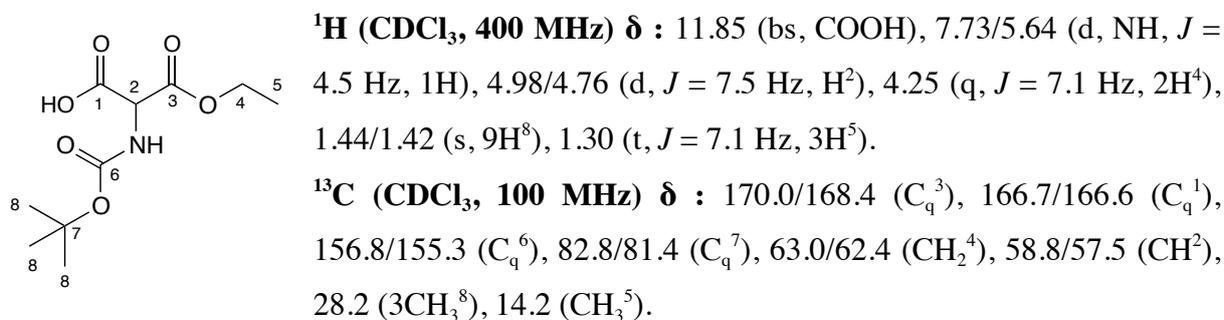
VII. Development of the synthesis of new amino-alcohols as ligands

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-ethoxy-3-oxopropanoic acid **75-NH-Boc**



222 S. R. Badgujar, H. H. Kamble, V. Sharma, D. A. Patel, M. A. Khan, *Process For The Synthesis of 2-[2-[4-[(4-Chlorophenyl)Phenyl Methyl]-1-Piperazinyl]Ethoxy Acetic Acid* **2008**, WO2009/057133 A2.

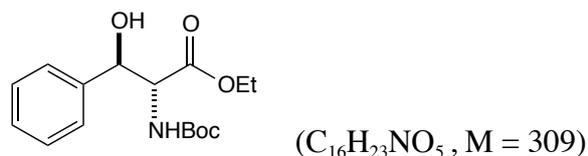
A solution of potassium carbonate (2.2 g, 39.2 mmol) in distilled water (8.6 mL) was added dropwise to a solution of diethyl(boc-amino)malonate (10 mL, 39.2 mmol) in ethanol (87 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 hours. Ethanol was evaporated then the crude was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) to avoid the presence of starting material or decarboxylation product. A 1 M hydrochloric acid aqueous solution was added dropwise until pH = 1, then the mixture was saturated with NaCl and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and, after filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The *N*-Boc-hemimalonate **75-NH-Boc** was obtained without further purification as a white solid in 79% yield (7.71 g, 31.2 mmol). The characterization data of **75-NH-Boc** (presence of two rotamers) are identical to those reported in the literature.²²³



General procedure for the decarboxylative aldolisation methodology

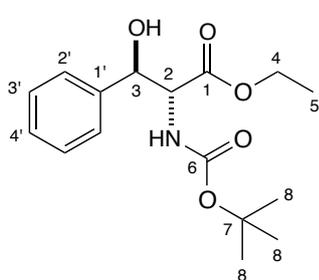
After mixing the *N*-Boc-hemimalonate **75-NH-Boc** with triethylamine and aldehyde **3**, the reaction mixture was stirred for 48 hours at 50°C. The reaction mixture was then concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 90 : 10) to afford compounds *anti* **77** and **79** to **96**.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-phenylpropanoate *anti*-**77**



223 J. Tao, S. Hu, M. Pacholec, C. T. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3233–3236.

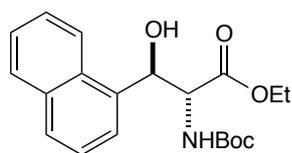
Triethylamine (17 μL , 0.122 mmol) then benzaldehyde **3h** (50 μL , 0.488 mmol) were added to **75-NH-Boc** (30 mg, 0.122 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**77** was isolated as a white solid in 96% yield (36 mg, 0.117 mmol). The characterization data of *anti*-**77** are identical to those reported in the literature.²²⁴



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.36-7.28 (m, 5H^{Ar}), 5.28 (d, NH, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.20 (m, H^3), 4.70 (m, H^2), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H^4), 3.95 (d, $J = 5.8$ Hz, OH), 1.43 (s, 9H^8), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.9 (C_q^1), 156.6 (C_q^6), 139.4 ($\text{C}_q^{1'}$), 128.4 ($2\text{CH}^{2'}$), 128.1 ($\text{CH}^{4'}$), 126.2 ($2\text{CH}^{3'}$), 80.8 (C_q^7), 75.3 (CH^3), 61.9 (CH_2^4), 59.9 (CH^2), 28.4 (3CH_3^8), 14.1 (CH_3^5).

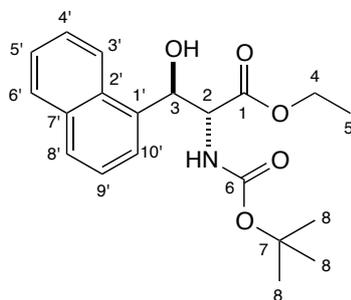
Ethyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanoate *anti*-**79**



($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, $M = 359$)

Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then 1-naphthaldehyde **3f** (133 μL , 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**79** was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 39% yield (34 mg, 0.095 mmol).

m.p : 151-153°C.



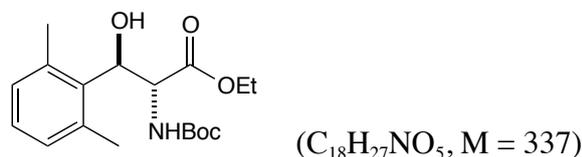
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.17 (d, $J = 10.2$ Hz, H^{Ar}), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, H^{Ar}), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, H^{Ar}), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, H^{Ar}), 7.58-7.43 (m, 3H^{Ar}), 5.95-5.86 (m, H^3), 5.58-5.56 (m, NH), 4.82-4.80 (m, H^2), 3.99-3.87 (m, 2H^4), 3.56 (bs, OH), 1.45/1.43 (s, 9H^8), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.2 (C_q^1), 155.8 (C_q^6), 135.3 ($\text{C}_q^{1'}$), 133.7 ($\text{C}_q^{2'}$), 130.5 ($\text{C}_q^{7'}$), 129.0 ($\text{CH}^{10'}$), 128.6 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 125.7 (CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 122.9 (CH^{Ar}), 80.5 (C_q^7), 71.6 (CH^3), 61.4 (CH_2^4), 58.9 (CH^2), 28.4 (3CH_3^8), 13.8 (CH_3^5).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3454, 3371, 2973, 2928, 1699, 1516.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.1811; found 360.1810.

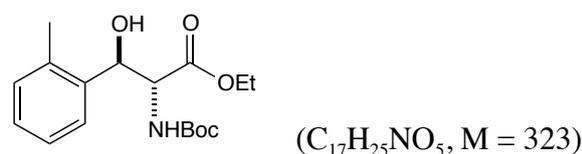
Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,6-dimethylphenyl)-3-hydroxypropanoate *anti*-80



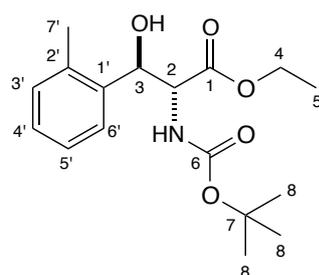
Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then 2,6-dimethylbenzaldehyde **3e** (131 mg, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. Purification on silica gel did not allow us to isolate the product. The yield was thus determined by ^1H NMR on the crude product, in presence of an internal standard (TMOB), which correspond to 10%. HRMS was done on the crude and confirmed the presence of *anti*-**80**.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1967; found 338.1951.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*ortho*-tolyl)propanoate *anti*-81



Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then *ortho*-tolualdehyde **3a** (113 μL , 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**81** was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 46% yield (36 mg, 0.112 mmol).



m.p : 96-98°C.

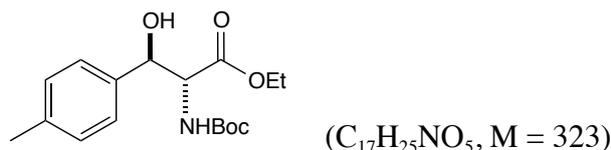
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.39-7.36 (m, H^{Ar}), 7.21-7.11 (m, 3H^{Ar}), 5.46 (d, $J = 7.4$ Hz, NH), 5.30-5.25 (m, H^3), 4.57-4.53 (m, H^2), 4.10-3.98 (m, 2H^4), 3.27 (d, $J = 4.8$ Hz, OH), 2.36 (s, 3H^7), 1.44/1.42 (s, 9H^8), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.6 (C_q^1), 155.6 (C_q^6), 137.6 ($\text{C}_q^{1'}$), 135.0 ($\text{C}_q^{2'}$), 130.6 (CH^6), 127.9 ($\text{CH}^{A'}$), 125.9 ($2\text{CH}^{A'}$), 80.5 (C_q^7), 71.8 (CH^3), 61.6 (CH_2^4), 58.1 (CH^2), 28.4 (3CH_3^8), 19.2 ($\text{CH}_3^{7'}$), 13.9 (CH_3^5).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3504, 3379, 2979, 2856, 2113, 1699.

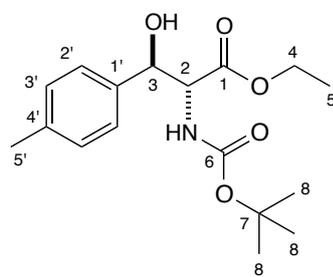
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1811; found 324.1813.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*para*-tolyl)propanoate *anti*-82



Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then *para*-tolualdehyde **3c** (115 μL , 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**82** was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 55% yield (43 mg, 0.134 mmol).

m.p : 91-93 $^\circ\text{C}$.



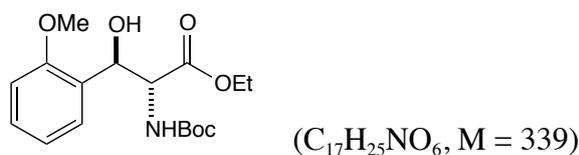
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.17-7.07 (m, $4\text{H}^{A'}$), 5.30-5.27 (m, NH), 5.18-5.13 (m, H^3), 4.68-4.65 (m, H^2), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H^4), 3.98 (bs, OH), 2.33 (s, $3\text{H}^{5'}$), 1.45/1.43 (s, 9H^8), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.0 (C_q^1), 156.5 (C_q^6), 137.8 ($\text{C}_q^{1'}$), 136.3 ($\text{C}_q^{4'}$), 129.0 (2CH^2), 126.1 (2CH^3), 80.7 (C_q^7), 75.1 (CH^3), 61.8 (CH_2^4), 59.9 (CH^2), 28.4 (3CH_3^8), 21.2 ($\text{CH}_3^{5'}$), 14.1 (CH_3^5).

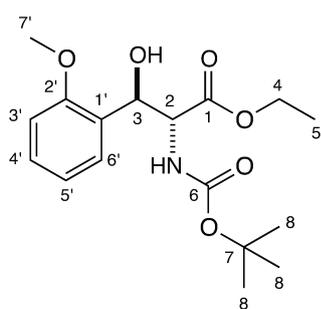
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3476, 3335, 2969, 2932, 1725, 1679, 1519, 1160.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 324.1811; found 324.1796.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*ortho*-methoxyphenyl)propanoate *anti*-83



Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *ortho*-anisaldehyde **3b** (118 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**83** was isolated as a yellowish solid in 70% yield (58 mg, 0.171 mmol). The characterization data of *anti*-**83** are identical to those reported in the literature.²²⁵

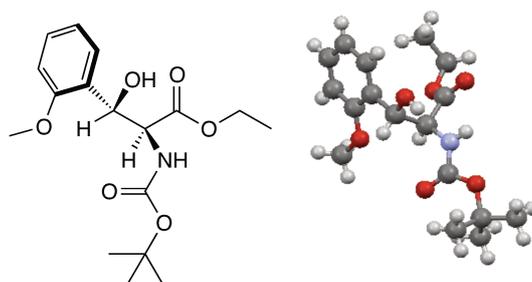


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.32-7.28 (m, H^{Ar}), 7.25-7.22 (m, H^6), 6.97-6.92 (m, H^{Ar}), 6.86-6.82 (m, H^{Ar}), 5.37 (d, $J = 5.9$ Hz, NH), 5.28-5.25 (m, H^3), 4.68-4.65 (m, H^2), 4.21-4.03 (m, OH and 2H^4), 3.80 (s, 3H^7), 1.37 (s, 9H^8), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

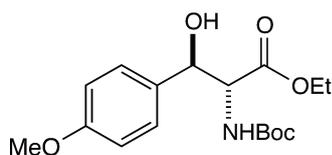
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.4/170.8 (C_q^1), 156.3 ($\text{C}_q^{2'}$), 156.0 (C_q^6), 129.2 ($\text{C}_q^{1'}$), 129.0 (CH^6), 127.5 (CH^{Ar}), 120.7 (CH^{Ar}), 110.2 (CH^{Ar}), 80.2 (C_q^7), 71.8 (CH^3), 61.4 (CH_2^4), 58.7 (CH^2), 55.4 ($\text{CH}_3^{7'}$), 28.3 (3CH_3^8), 14.0 (CH_3^5).

To confirm the relative stereochemistry of this series of compounds, *anti*-**83** has been crystallized following the procedure bellow:

In a little flask, about 30 mg of pure *anti*-**83** was dissolved in chloroform. A cap with holes was added to the flask to permit a slow evaporation of the solvent. After few days, crystals grew up, which were analyzed by X-ray diffraction.



Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*para*-methoxyphenyl)propanoate
anti-**84**

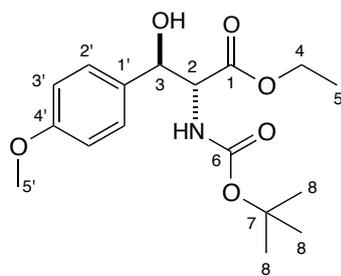


($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, $M = 339$)

225 B. Seashore-Ludlow, P. Villo, C. Häcker, P. Somfai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5274–5277.

Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *para*-anisaldehyde **3d** (119 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**84** was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 49% yield (41 mg, 0.120 mmol).

m.p : 109-111°C.



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.29-7.17 (m, $2\text{H}^{2'}$), 6.87-6.83 (m, $2\text{H}^{3'}$), 5.28-5.26 (m, NH), 5.16-5.09 (m, H^3), 4.65-4.64 (m, H^2), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H^4), 3.93 (bs, OH), 3.79 (s, $3\text{H}^{5'}$), 1.43/1.35 (s, 9H^8), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

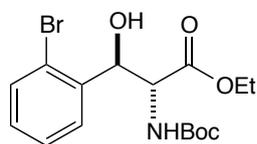
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.1/170.0 (C_q^1), 159.5 ($\text{C}_q^{4'}$), 156.5 (C_q^6), 131.4 ($\text{C}_q^{1'}$), 127.4 ($2\text{CH}^{2'}$), 113.8 ($2\text{CH}^{3'}$), 80.7 (C_q^7), 74.8

(CH^3), 61.8 (CH_2^4), 59.9 (CH^2), 55.4 ($\text{CH}_3^{5'}$), 28.4 (3CH_3^8), 14.2 (CH_3^5).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3567, 3364, 2986, 2928, 1742, 1689, 1510.

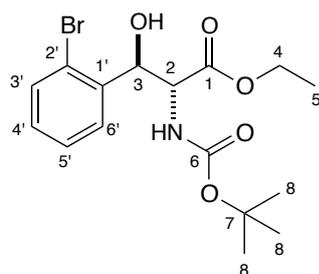
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 340.1760; found 340.1753.

Ethyl 3-(ortho-bromophenyl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate anti-85



($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$, $\text{M} = 388$)

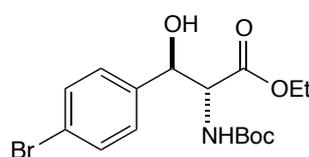
Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *ortho*-bromobenzaldehyde **3f'** (114 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**85** was isolated as a yellowish oil (presence of two rotamers) in 95% yield (90 mg, 0.232 mmol). The characterization data of *anti*-**85** are identical to those reported in the literature.²²⁵



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.54-7.47 (m, 2H^{Ar}), 7.35-7.30 (m, 1H^{Ar}), 7.19-7.13 (m, 1H^{Ar}), 5.47-5.37 (m, H^3), 5.35-5.26 (m, NH), 4.76-4.72 (m, H^2), 4.16-3.97 (m, 2H^4), 3.72 (bs, OH), 1.43/1.42 (s, 9H^8), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

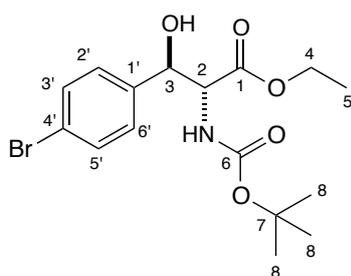
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.4 (C_q^1), 154.7 (C_q^6), 137.8 ($\text{C}_q^{2'}$), 131.8 ($\text{CH}^{3'}$), 128.6 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 121.4 ($\text{C}_q^{1'}$), 79.6 (C_q^7), 72.9 (CH^3), 60.7 (CH_2^4), 57.1 (CH^1), 27.4 (3CH_3^8), 12.9 (CH_3^5).

Ethyl 3-(*para*-bromophenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate *anti*-86



($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$, $M = 388$)

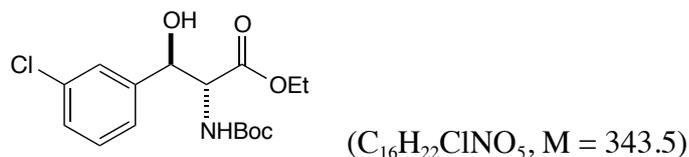
Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then *p*-bromobenzaldehyde **3k** (181 mg, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**86** was isolated as a yellowish oil in 74% yield (70 mg, 0.181 mmol). The characterization data of *anti*-**86** are identical to those reported in the literature.²²⁵



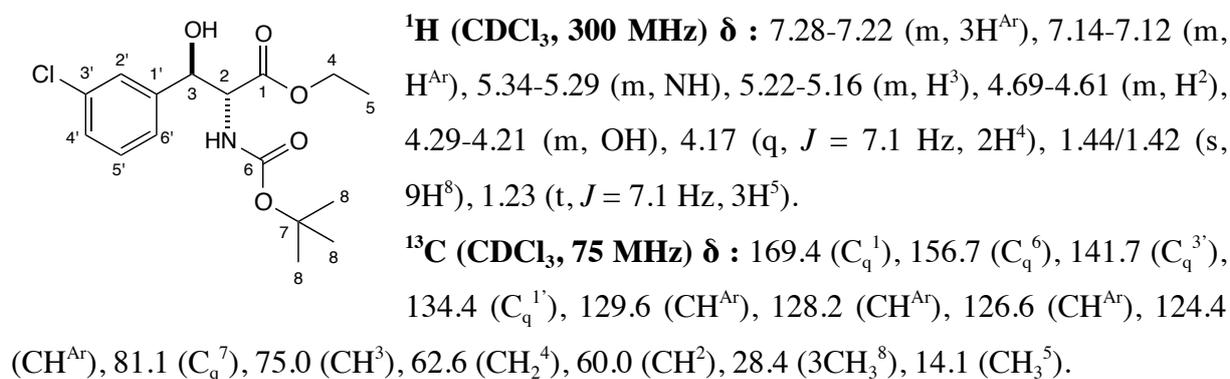
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.47-7.44 (m, $2\text{H}^{3'}$), 7.16-7.13 (m, $2\text{H}^{2'}$), 5.33-5.31 (m, NH), 5.18-5.14 (m, H^3), 4.67-4.64 (m, H^2), 4.28-4.26 (m, OH), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H^4), 1.44 (s, 9H^8), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.5 (C_q^1), 156.7 (C_q^6), 138.5 ($\text{C}_q^{4'}$), 131.4 ($2\text{CH}^{3'}$), 128.0 ($2\text{CH}^{2'}$), 122.0 ($\text{C}_q^{1'}$), 81.0 (C_q^7), 74.9 (CH^3), 62.1 (CH_2^4), 59.8 (CH^1), 28.3 (3CH_3^8), 14.2 (CH_3^5).

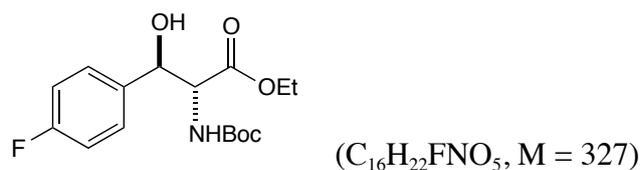
Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(*meta*-chlorophenyl)-3-hydroxypropanoate *anti*-87



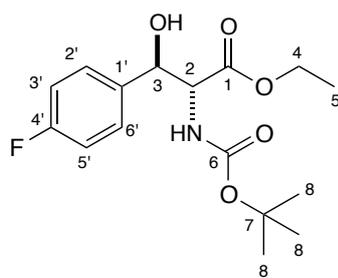
Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *meta*-chlorobenzaldehyde **3x** (111 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**87** was isolated as a colorless oil in 89% yield (75 mg, 0.217 mmol). The characterization data of *anti*-**87** are identical to those reported in the literature.²²⁵



Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(*para*-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoate *anti*-88



Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *para*-fluorobenzaldehyde **3g'** (105 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**88** was isolated as a white solid in 70% yield (56 mg, 0.171 mmol). The characterization data of *anti*-**88** are identical to those reported in the literature.²²⁵

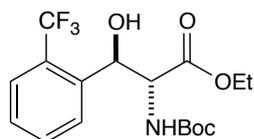


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.27-7.22 (m, $2\text{H}^{2'}$), 7.04-6.98 (m, $2\text{H}^{3'}$), 5.33-5.31 (m, NH), 5.16 (m, H^3), 4.66-4.64 (m, H^2), 4.19 (bs, OH), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H^4), 1.42 (s, 9H^8), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.8 (C_q^1), 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz, C_q^4), 156.5 (C_q^6), 135.2 ($\text{C}_q^{1'}$), 127.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, $2\text{CH}^{2'}$), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, $2\text{CH}^{3'}$), 80.9 (C_q^7), 74.7 (CH^3), 61.9 (CH_2^4), 59.9 (CH^1), 28.3 (3CH_3^8), 14.1 (CH_3^5).

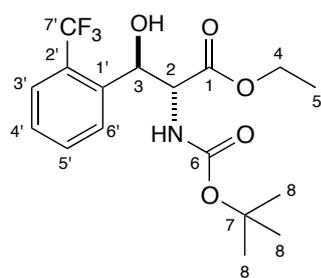
^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ : -114.49 (1F).

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[*ortho*-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate *anti*-89



($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$, $M = 377$)

Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then *ortho*-(trifluoromethyl)benzaldehyde **3i** (129 μL , 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**89** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 76% yield (71 mg, 0.188 mmol).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.76-7.74 (m, H^{Ar}), 7.65-7.62 (m, H^{Ar}), 7.60-7.55 (m, H^{Ar}), 7.43-7.38 (m, H^{Ar}), 5.38-5.35 (m, H^3), 5.22 (d, $J = 8.9$ Hz, NH), 4.62-4.58 (m, H^2), 4.24-4.08 (m, 2H^4), 3.58 (bs, OH), 1.42/1.33 (s, 9H^8), 1.19-1.13 (m, 3H^5).

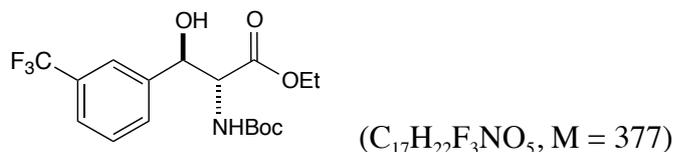
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.0 (C_q^1), 155.2 (C_q^6), 138.5 ($\text{C}_q^{2'}$), 132.1 ($\text{CH}^{3'}$), 128.8 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 127.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.1$ Hz, $\text{C}_q^{7'}$), 125.6 (CH^{Ar}), 122.6 ($\text{C}_q^{1'}$), 80.4 (C_q^7), 70.3 (CH^3), 61.8 (CH_2^4), 58.9 (CH^2), 30.4/28.2 (3CH_3^8), 15.3/14.0 (CH_3^5).

^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz) δ : -57.48 (3F).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3439, 3376, 2981, 2932, 1696, 1502, 1310.

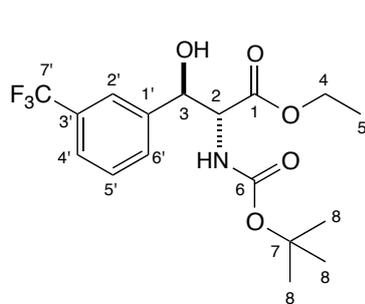
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 378.1528; found 378.1534.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-[*meta*-(trifluoromethyl)phenyl]propanoate *anti*-90



Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *meta*-(trifluoromethyl)benzaldehyde **3h'** (131 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-90 was isolated as a white solide in 67% yield (61 mg, 0.162 mmol).

m.p : 70-72 °C.



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.54-7.50 (m, 2H^{Ar}), 7.46-7.41 (m, 2H^{Ar}), 5.36 (d, J = 7.3 Hz, H³), 5.30-5.25 (m, NH), 4.69-4.68 (m, H²), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, OH), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H⁴), 1.43 (s, 9H⁸), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H⁵).

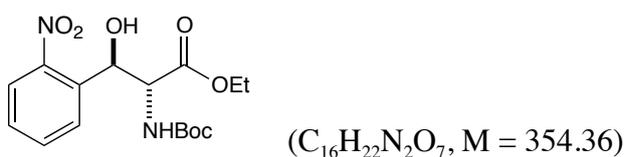
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 169.3 (C_q¹), 156.7 (C_q⁶), 140.7 (2C_q^{Ar}), 130.7 (q, J_{C-F} = 32.8 Hz, C_q⁷), 129.6 (CH⁶), 128.8 (CH⁵), 124.9 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz, CH²), 123.2 (q, J_{C-F} = 4.2 Hz, CH⁴), 81.2 (C_q⁷), 75.9 (CH³), 62.2 (CH₂⁴), 60.0 (CH²), 29.3 (3CH₃⁸), 14.0 (CH₃⁵).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ : -62.63 (3F).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3518, 3358, 2986, 2941, 1716, 1678, 1519.

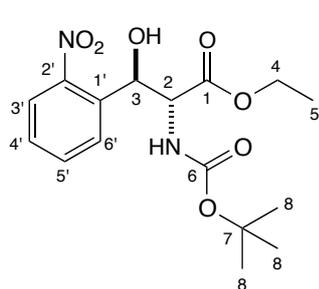
HRMS (ESI) : m/z calculated for C₁₇H₂₃F₃NO₅ [M + H]⁺ : 378.1528; found 378.1522.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*ortho*-nitrophenyl)propanoate *anti*-91



Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *ortho*-nitrobenzaldehyde **3u** (148 mg, 0.976 mmol) in THF (0.3 mL) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the

general procedure above. After purification, compound *anti-91* was isolated as a yellowish oil (presence of two rotamers) in 87% yield (75 mg, 0.212 mmol).



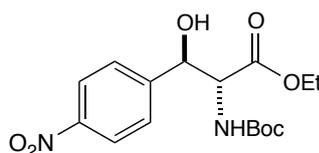
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.99-7.96 (m, $\text{H}^{3'}$), 7.84-7.81 (m, $\text{H}^{6'}$), 7.68-7.63 (m, $\text{H}^{4'}$), 7.49-7.44 (m, $\text{H}^{5'}$), 5.79-5.73 (m, H^3), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, NH), 4.70-4.65 (m, H^2), 4.30 (bs, OH), 4.21-4.14 (m, 2H^4), 1.43/1.37 (s, 9H^8), 1.24-1.18 (m, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.5 (C_q^1), 155.9 (C_q^6), 148.2 ($\text{C}_q^{2'}$), 135.3 (C_q^1), 133.4 ($\text{CH}^{4'}$), 129.5 ($\text{CH}^{6'}$), 129.0 ($\text{CH}^{5'}$), 124.7 ($\text{CH}^{3'}$), 80.8 (C_q^7), 70.7 (CH^3), 62.2 (CH_2^4), 59.3 (CH^1), 28.3 (3CH_3^8), 14.0 (CH_3^5).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3424, 2979, 2954, 1691, 1525, 1344.

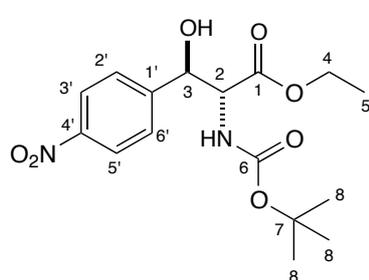
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 355.1505; found 355.1500.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(*para*-nitrophenyl)propanoate *anti-92*



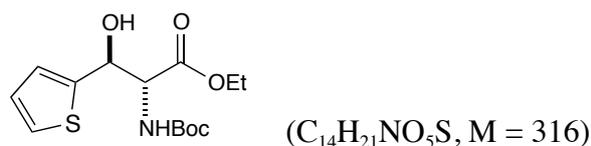
($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$, $\text{M} = 354$)

Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then *para*-nitrobenzaldehyde **3i'** (148 mg, 0.976 mmol) in THF (0.3 mL) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti-92* was isolated as a white solid in 86% yield (73 mg, 0.207 mmol). The characterization data of *anti-92* are identical to those reported in the literature.¹⁸⁶

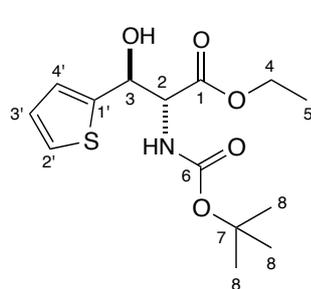


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.19-8.16 (m, $2\text{H}^{3'}$), 7.48-7.45 (m, $2\text{H}^{2'}$), 5.39 (d, J = 6.8 Hz, H^3), 5.32-5.29 (m, NH), 4.69-4.68 (m, H^2), 4.53 (d, J = 5.0 Hz, OH), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H^4), 1.44 (s, 9H^8), 1.20 (t, J = 6.6 Hz, 3H^5).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.1 (C_q^1), 156.6 (C_q^6), 147.7 ($\text{C}_q^{1'}$), 147.1 ($\text{C}_q^{4'}$), 127.1 ($2\text{CH}^{2'}$), 123.4 (2CH_3^4), 81.3 (C_q^7), 74.8 (CH^3), 62.3 (CH_2^4), 60.0 (CH^2), 28.3 (3CH_3^8), 14.1 (CH_3^5).

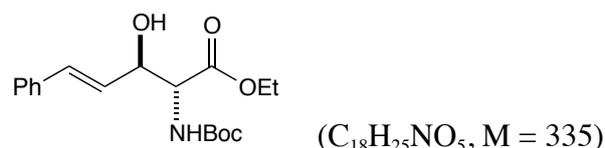
Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoate *anti*-93

Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then *ortho*-thiophenecarboxaldehyde **3j'** (91 μ L, 0.976 mmol) in THF (0.3 mL) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**93** was isolated as a pale pink oil in 73% yield (56 mg, 0.178 mmol). The characterization data of *anti*-**93** are identical to those reported in the literature.²²⁶

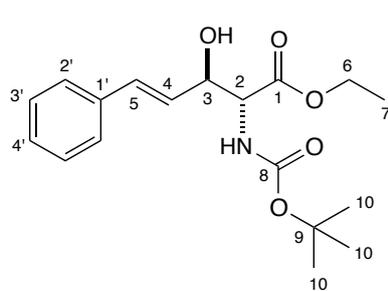


¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.25 (dd, J = 1.2 and 5.0 Hz, H^{2'}), 6.96 (dd, J = 3.5 and 5.0 Hz, H^{3'}), 6.91-6.86 (m, H^{4'}), 5.50-5.44 (m, H³), 5.40-5.38 (m, NH), 4.77-4.71 (m, H²), 4.49-4.45 (bs, OH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H⁴), 1.45 (s, 9H⁸), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H⁵).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 169.3 (C_q¹), 157.0 (C_q⁶), 142.9 (C_q^{1'}), 126.7 (CH^{3'}), 125.2 (CH^{2'}), 124.4 (CH^{4'}), 81.1 (C_q⁷), 72.2 (CH³), 62.0 (CH₂⁴), 59.8 (CH²), 28.4 (3CH₃⁸), 14.2 (CH₃⁵).

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-5-phenylpent-4-enoate *anti*-94

Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then cinnamaldehyde **3q** (123 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**94** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 55% yield (45 mg, 0.134 mmol).



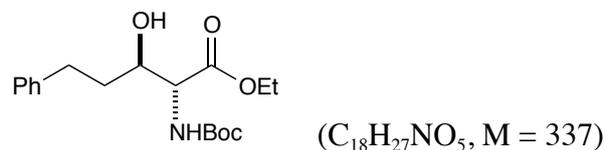
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.38-7.22 (m, 5H^{Ar}), 6.67 (dd, $J = 1.5$ and 15.9 Hz, H^5), 6.16 (dd, $J = 6.0$ and 15.9 Hz, H^4), 5.45 (d, $J = 5.5$ Hz, NH), 4.76-4.67 (m, H^3), 4.61-4.52 (m, H^2), 4.27-4.19 (m, 2H^6), 3.56-3.44 (m, OH), 1.44/1.43 (s, 9H^{10}), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H^7).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.7/169.9 (C_q^1), 156.3 (C_q^8), 136.2 (C_q^1), 132.3 (CH^5), 128.5 (2CH^2), 127.8 (CH^4), 126.6 ($2\text{CH}^{3'}$ and CH^4), 80.6 (C_q^9), 73.8 (CH^3), 61.8 (CH_2^6), 58.8 (CH^2), 28.2 (3CH_3^{10}), 14.1 (CH_3^7).

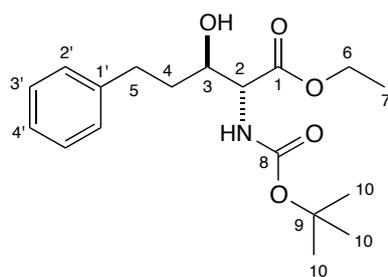
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3432, 2978, 2933, 1692, 1496, 1367.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 336.1811; found 336.1811.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxy-5-phenylpentanoate *anti*-**95**



Triethylamine (34 μL , 0.244 mmol) then dihydrocinnamaldehyde **3p** (129 μL , 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**95** was isolated as a colorless oil in 38% yield (31 mg, 0.093 mmol).

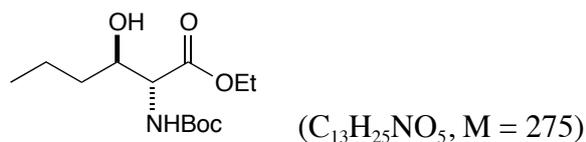


^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.26-7.15 (m, 5H^{Ar}), 5.45 (d, $J = 6.1$ Hz, NH), 4.42-4.27 (m, H^2), 4.23-4.12 (m, 2H^6), 3.95-3.84 (m, H^3), 3.09 (bs, OH), 2.89-2.62 (m, 2H^5), 1.43 (s, 9H^{10}), 1.87-1.74 (m, 2H^4), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H^7).

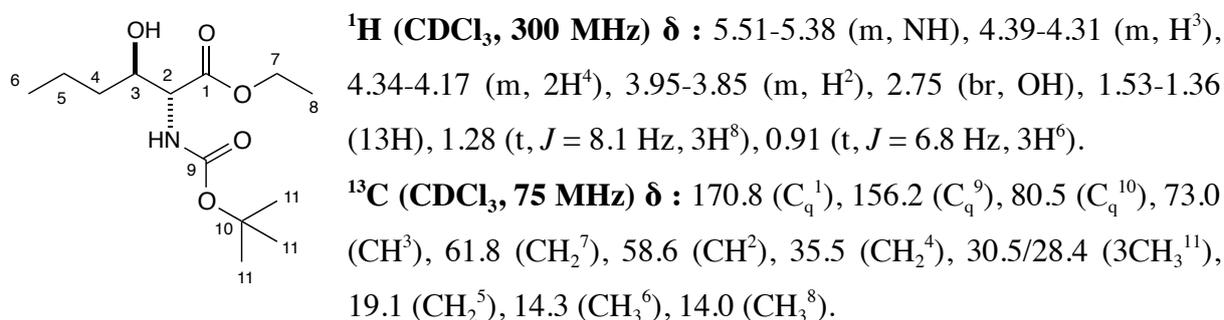
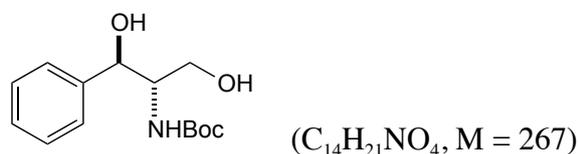
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 170.7 (C_q^1), 156.3 (C_q^8), 141.7 (C_q^1), 128.6 (2CH^2 and 2CH^3), 126.1 (CH^4), 80.6 (C_q^9), 72.5 (CH^3), 61.8 (CH_2^6), 58.7 (CH^2), 35.0 (CH_2^4), 32.0 (CH_2^5), 28.4 (3CH_3^{10}), 14.2 (CH_3^7).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3423, 2978, 2931, 1693, 1496, 1367.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 338.1967 ; found 338.1958.

Ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxyhexanoate *anti*-96

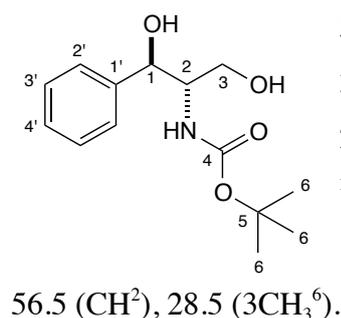
Triethylamine (34 μ L, 0.244 mmol) then butyraldehyde **3k'** (88 μ L, 0.976 mmol) were added to **75-NH-Boc** (60 mg, 0.244 mmol) according to the general procedure above. After purification, compound *anti*-**96** was isolated as a colorless oil in 38% yield (26 mg, 0.093 mmol). The characterization data of *anti*-**96** are identical to those reported in the literature.²²⁷

***tert*-Butyl (1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate *anti*-97**

LiBH₄ (140 mg, 6.41 mmol) was added at 0 °C to a solution of *anti*-**77** (662 mg, 2.13 mmol) in *i*-PrOH / THF (1 : 2) (13 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 2 hours. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x15 mL). The organic layers were combined then washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine then dried over MgSO₄. After filtration, the solvents were removed under reduced pressure and *anti*-**97** was isolated without further purification as a white solid in a quantitative yield (569 mg, 2.13 mmol). The characterization data of *anti*-**97** are identical to those reported in the literature.²²⁸

227 A. K. Ghosh, K. Venkateswara Rao, N. D. Yadav, D. D. Anderson, N. Gavande, X. Huang, S. Terzyan, J. Tang, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9195–9207.

228 Z. Liu, C. S. Shultz, C. A. Sherwood, S. Krska, P. G. Dormer, R. Desmond, C. Lee, E. C. Sherer, J. Shpungin, J. Cuff, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1685–1688.



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.41-7.28 (m, 5H^{Ar}), 5.45-5.3 (m, NH), 5.10-5.02 (m, H^1), 3.84-3.75 (m, H^2 and H^3 [A part of AB system]), 3.68-3.56 (m, H^3 [B part of AB system]), 3.19-3.10 (m, OH^1), 2.56-2.48 (m, OH^3), 1.44 (s, 9H^6).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 156.2 (C_q^4), 141.2 ($\text{C}_q^{1'}$), 128.6 ($2\text{CH}^{2'}$), 127.8 ($\text{CH}^{4'}$), 126.0 ($2\text{CH}^{3'}$), 80.1 (C_q^5), 76.2 (CH^1), 62.0 (CH_2^3),

56.5 (CH^2), 28.5 (3CH_3^6).

General procedures used to transform *anti*-97 to compounds 72-74

a. General procedure A: *N*-Boc deprotection with TFA

Trifluoroacetic acid was added to a solution of *N*-Boc compound in DCM at room temperature. The reaction mixture was stirred for the indicated period. Volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude product was diluted in a mixture diethyl ether / water (2 : 1) (3 mL). To this solution was slowly added solid sodium hydrogen carbonate. The mixture was stirred until the solid was all disappeared then extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 and filtrated. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (100% ethyl acetate or cyclohexane / diethyl ether) to afford the desired *N*-Boc deprotected compound.

b. General procedure B: *benzylation reactions with NaH and benzyl bromide*

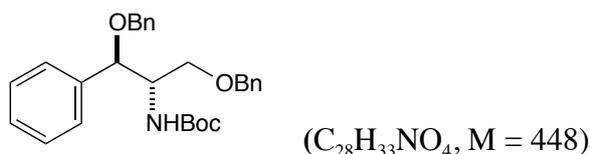
NaH (60% in oil) then benzyl bromide were added to a solution of *N*-Boc compound in DMF at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 18 hours at 60 °C. Water was added to the medium and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine then dried over MgSO_4 . After filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane or cyclohexane / diethyl ether) to afford the desired mono-, di- or tri- benzylated compound.

c. General procedure C: *N*-Boc reduction with LAH

LiAlH₄ (LAH) was added to a solution of *N*-Boc compound in THF at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach the reflux temperature of THF and stirred for the indicated period. A sel de Rochel solution (10%) was added at 0 °C and stirred for 1 hour at room temperature. The crude product was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL), then the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, brine and dried over MgSO₄. After filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate) to afford the desired *N*-methyl compound.

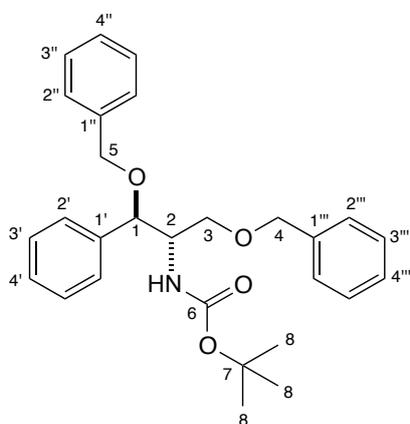
Syntheses of *anti* 2-amino-1,3-diethers 72-NH₂, 72-NH-Me and 72-NH-Bn

tert-Butyl [1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate 98



Compound *anti*-97 (85 mg, 0.320 mmol), NaH (31 mg, 0.770 mmol) and benzyl bromide (80 μL, 0.700 mmol) were mixed in DMF (1.6 mL) following *General procedure B*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / diethyl ether 90 : 10), compound 98 was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 69% yield (99 mg, 0.221 mmol).

m.p : 67-69 °C.



¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.33-7.22 (m, 15H^{Ar}), 4.82 (d, *J* = 9.5 Hz, NH), 4.52-4.36 (m, H¹; 2H⁵ and H⁴ [A part of AB system]), 4.23 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 4.08-3.98 (m, H²), 3.85 (dd, *J* = 4.2 and 9.3 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.47 (dd, *J* = 4.2 and 9.9 Hz, H³ [B' part of A'B' system]), 1.23/1.15 (s, 9H⁸).

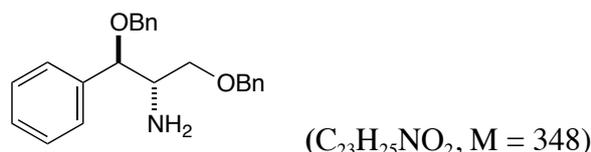
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 155.1 (C_q⁶), 138.9 (C_q^{1'}), 138.4 (C_q^{1''} and C_q^{1'''}), 128.5 (3CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 127.9

(2CH^{Ar}), 127.8 (4CH^{Ar}), 127.7 (4CH^{Ar}), 80.7 (CH¹), 79.1 (C_q⁷), 73.3 (CH₂⁵), 71.1 (CH₂⁴), 68.9 (CH₂³), 54.8 (CH²), 28.4 (3CH₃⁸).

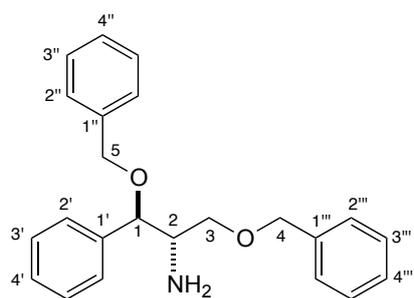
IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3377, 3091, 3083, 1687, 1519.

HRMS (ESI) : m/z calculated for C₂₈H₃₃NO₄ [M + H]⁺ : 448.2488; found 448.2479.

1,3-Bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine *anti*-72-NH₂



Compound **98** (285 mg, 0.640 mmol) and TFA (2 mL, 25.6 mmol) were mixed in DCM (6.5 mL) for 4 hours following *General procedure A*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 30 : 70), 2-amino-1,3-diether *anti*-72-NH₂ was isolated as a yellowish oil in 96% yield (213 mg, 0.614 mmol).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.27-7.13 (m, 15H^{Ar}), 4.38-4.37 (m, 2H⁵), 4.35-4.33 (m, H¹), 4.31 (d, J = 11.5 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.14 (d, J = 11.5 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.51-3.50 (m, 2H³), 3.21-3.16 (m, H²), 2.95 (bs, NH₂).

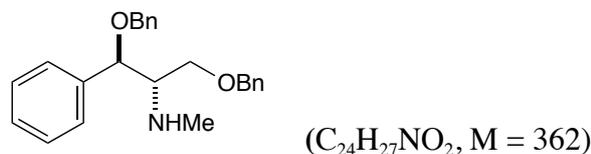
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 138.5 (C_q^{1'}), 138.1 (C_q^{1''} and C_q^{1'''}), 128.7 (2CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 127.9 (4CH^{Ar}), 127.8 (3CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 81.8 (CH¹), 73.4 (CH₂⁵), 70.8 (CH₂⁴), 70.7 (CH₂³), 55.9 (CH²).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3460, 3398, 2863, 1682, 1453.

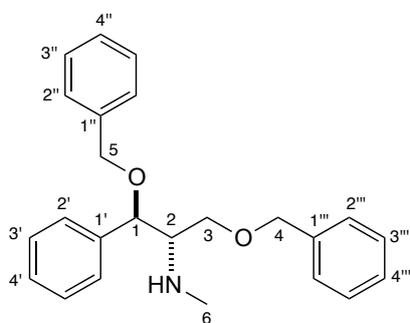
HRMS (ESI) : m/z calculated for C₂₃H₂₆NO₂ [M + H]⁺ : 348.1964; found 348.1956.

Elemental analysis : Analysis calculated for C₂₃H₂₅NO₂ : C 79.51, H 7.25, N 4.03; found C 74.52, H 6.95, N 3.55.

1,3-Bis(benzyloxy)-*N*-methyl-1-phenylpropan-2-amine *anti*-72-NH-Me



Compound **98** (67 mg, 0.150 mmol) and LiAlH₄ (17 mg, 0.440 mmol) were mixed in THF (1.6 mL) for 6 hours following *General procedure C*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 70 : 30), 2-amino-1,3-diether *anti*-**72-NH-Me** was isolated as a yellowish oil in 69% yield (38 mg, 0.104 mmol).



¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.33-7.20 (m, 15H^{Ar}), 4.49-4.46 (m, H¹), 4.46-4.44 (m, 2H⁵), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.22 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.60 (dd, *J* = 5.5 and 9.7 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.53 (dd, *J* = 4.2 and 9.7 Hz, H³ [B' part of A'B' system]), 2.93-2.89 (m, H²), 2.24 (s, 3H⁶), 1.96 (bs, NH).

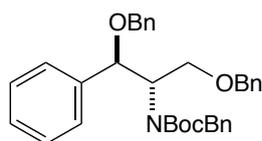
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 139.5 (C_q^{1'}), 138.5 (C_q^{1''} and C_q^{1'''}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.4 (4CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 127.8 (6CH^{Ar}), 127.6 (2CH^{Ar}), 81.0 (CH¹), 73.3 (CH₂⁵), 70.9 (CH₂⁴), 68.7 (CH₂³), 64.5 (CH²), 34.8 (CH₃⁶).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3389, 2925, 2852, 1737, 1452.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₂₄H₂₈NO₂ [M + H]⁺ : 362.2120; found 362.2126.

Elemental analysis : Analysis calculated for C₂₄H₂₇NO₂: C 79.74, H 7.53, N 3.87; found C 78.47, H 7.60, N 3.54.

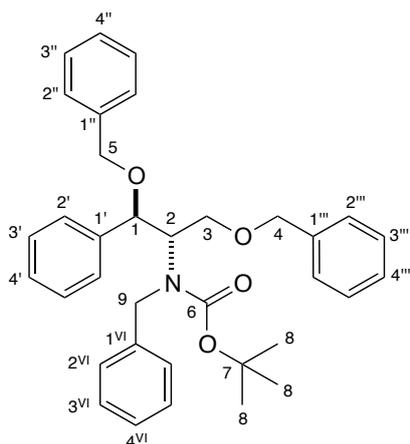
tert-Butylbenzyl[1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-yl]carbamate **99**



(C₃₅H₃₉NO₄, M = 538)

Compound *anti*-**97** (134 mg, 0.500 mmol), NaH (90 mg, 2.25 mmol) and benzyl bromide (0.27 mL, 2.25 mmol) were mixed in DMF (2.5 mL) following *General procedure B*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / diethyl ether 95 : 05), compound **99** was isolated as a yellow oil (presence of two rotamers) in 67% yield (180 mg, 0.335 mmol).

Partie Expérimentale



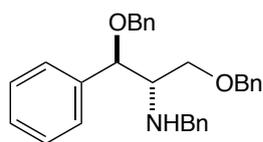
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.34-7.00 (m, 20H^{Ar}), 4.83-4.58 (m, H¹), 4.46-3.79 (m, 2H⁵, 2H⁴, 2H³, 2H⁹, H²), 1.30/1.20 (s, 9H⁸).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.7 (C_q⁶), 139.7 (C_q^{Ar}), 139.3 (C_q^{Ar}), 138.6 (C_q^{Ar}), 138.4 (C_q^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.3 (2CH^{Ar}), 128.2 (2CH^{Ar}), 128.0 (4CH^{Ar}), 127.7 (5CH^{Ar}), 127.6 (2CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 80.8/80.1 (CH¹), 79.6 (C_q⁷), 72.9 (2CH₂), 71.0 (CH₂), 69.1 (CH₂), 53.5 (CH²), 28.3 (3CH₃⁸).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3030, 2975, 2868, 1738, 1688.

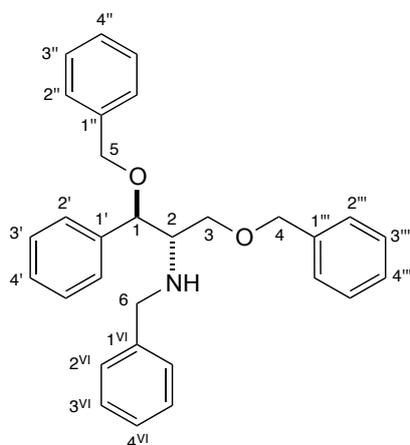
HRMS (ESI) : m/z calculated for C₃₅H₄₀NO₄ [M + H]⁺ : 538.2957; found 538.2953.

***N*-Benzyl-1,3-bis(benzyloxy)-1-phenylpropan-2-amine *anti*-72-NH-Bn**



(C₃₀H₃₁NO₂, M = 438)

Compound **99** (70 mg, 0.130 mmol) and TFA (0.4 mL, 5.21 mmol) were mixed in DCM (1.5 mL) for 3 hours following *General procedure A*. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 90 : 10), 2-amino-1,3-diether *anti*-72-NH-Bn was isolated as a yellowish oil in a quantitative yield (57 mg, 0.130 mmol).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.37-7.06 (m, 20H^{Ar}), 4.50-4.49 (m, H¹ and 2H⁵), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.25 (d, J = 11.7 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.70-3.53 (m, 2H³ and 2H⁶), 3.08-3.03 (m, H²), 1.66 (bs, NH).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 140.7 (C_q^{1'}), 139.8 (C_q^{Ar}), 138.6 (2C_q^{Ar}), 128.4 (3CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.2 (4CH^{Ar}), 128.0 (2CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 127.8 (4CH^{Ar}), 127.6 (4CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 81.5 (CH¹), 73.2 (CH₂⁵), 70.8 (CH₂⁴), 69.3 (CH₂³),

61.4 (CH²), 51.9 (CH₂⁶).

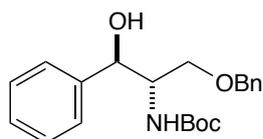
IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3379, 3028, 2901, 2858, 1494.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $C_{30}H_{32}NO_2 [M + H]^+$: 438.2433; found 438.2431.

Elemental analysis: Analysis calculated for $C_{30}H_{31}NO_2$: C 82.35, H 7.14, N 3.20; found C 80.98, H 7.34, N 3.01.

Syntheses of *anti* 2-amino-1,3-etheralcohols 73-NH₂, 73-NH-Me and 73-NH-Bn

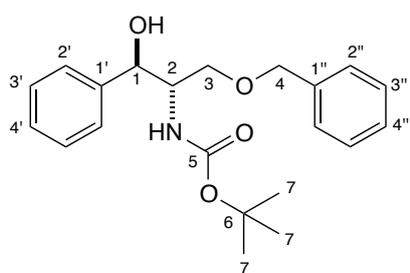
***tert*-Butyl (3-(benzyloxy)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 100**



($C_{21}H_{27}NO_4$, $M = 357$)

DIPEA (1.82 mL, 10.5 mmol) and benzyl bromide (1.25 mL, 10.5 mmol) were sequentially added in a round-bottomed flask to a mixture of *anti*-**97** (700 mg, 2.62 mmol), Bu_2SnO (65 mg, 0.260 mmol) and TBAB (253 mg, 0.790 mmol). The flask was sealed and reached to 70 °C for 24 hours. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 80 : 20), compound **100** was isolated as a white solid (presence of two rotamers) in 84% yield (786 mg, 2.20 mmol).

m.p : 62-64 °C.

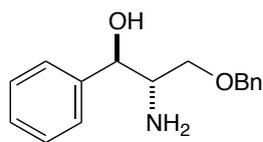


¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.33-7.15 (m, 10H^{Ar}), 5.29 (d, $J = 7.3$ Hz, NH), 4.86-4.84 (m, H¹), 4.41 (d, $J = 11.7$ Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.97-3.92 (m, OH), 3.74-3.65 (m, H²), 3.51-3.41 (m, 2H³), 1.38/1.31 (s, 9H⁸).

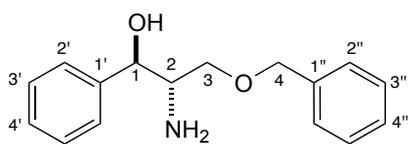
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 155.8 (C_q⁵), 141.5 (C_q^{1'}), 137.3 (C_q^{1''}), 128.7 (2CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.0 (2CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 79.8 (C_q⁶), 76.0 (CH¹), 73.9 (CH₂⁴), 69.9 (CH₂³), 54.9 (CH²), 28.5 (3CH₃⁷).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3424, 3380, 2974, 1753, 1518.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $C_{21}H_{28}NO_4 [M + H]^+$: 358.2018; found 358.2013.

2-Amino-3-benzyloxy-1-phenylpropan-1-ol *anti*-73-NH₂(C₁₆H₁₉NO₂, M = 257)

Compound **100** (304 mg, 0.850 mmol) and TFA (2.62 mL, 34.0 mmol) were mixed in DCM (8.5 mL) for 4 hours following *General procedure A*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 30 : 70), compound *anti*-73-NH₂ was isolated as a colorless oil in 62% yield (136 mg, 0.530 mmol).



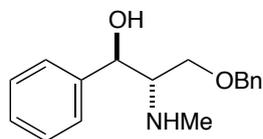
¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.30-7.19 (m, 10H^{Ar}), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, H¹), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.45-3.35 (m, H² and H³ [A' part of A'B' system]), 3.21-3.16 (m, H³ [B' part of A'B' system]), 2.30 (bs, NH₂ and OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 141.4 (C_q^{1'}), 137.9 (C_q^{1''}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.9 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 126.4 (2CH^{Ar}), 75.9 (CH²), 73.6 (CH₂⁴), 71.9 (CH¹), 56.0 (CH₂³).

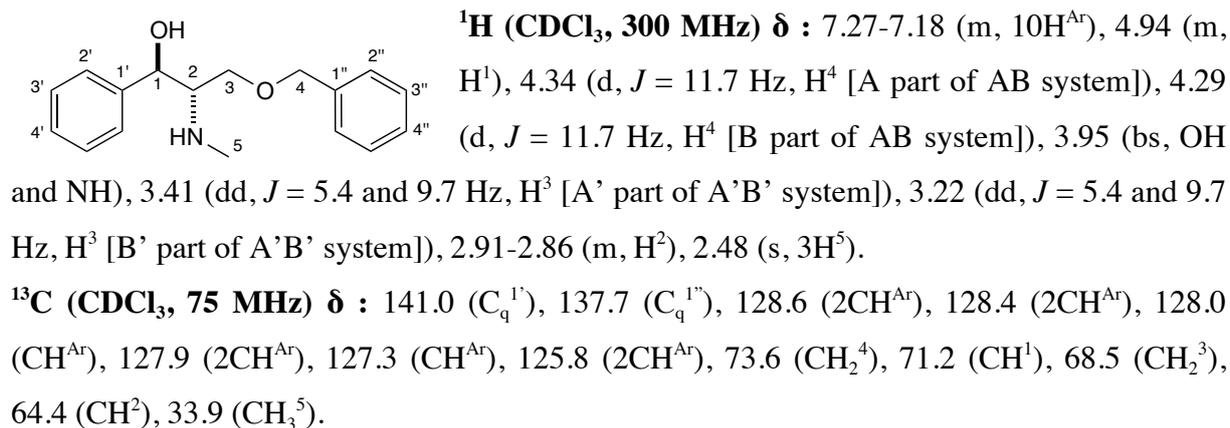
IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3356, 3298, 2916, 2849, 1671.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₁₆H₂₀NO₂ [M + H]⁺ : 258.1494; found 258.1490.

Elemental analysis : Analysis calculated for C₁₆H₁₉NO₂: C 74.68, H 7.44, N 5.44; found C 62.88, H 6.57, N 3.63.

3-Benzyloxy-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol *anti*-73-NH-Me(C₁₇H₂₁NO₂, M = 271)

Compound **100** (393 mg, 1.10 mmol) and LiAlH₄ (125 mg, 3.29 mmol) were mixed in THF (11 mL) for 15 hours following *General procedure C*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 30 : 70), compound *anti*-73-NH-Me was isolated as a yellowish oil in 76% yield (227 mg, 0.836 mmol).

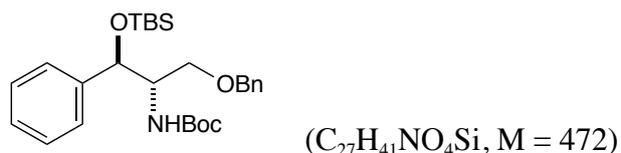


IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3367, 3029, 2856, 1736, 1561.

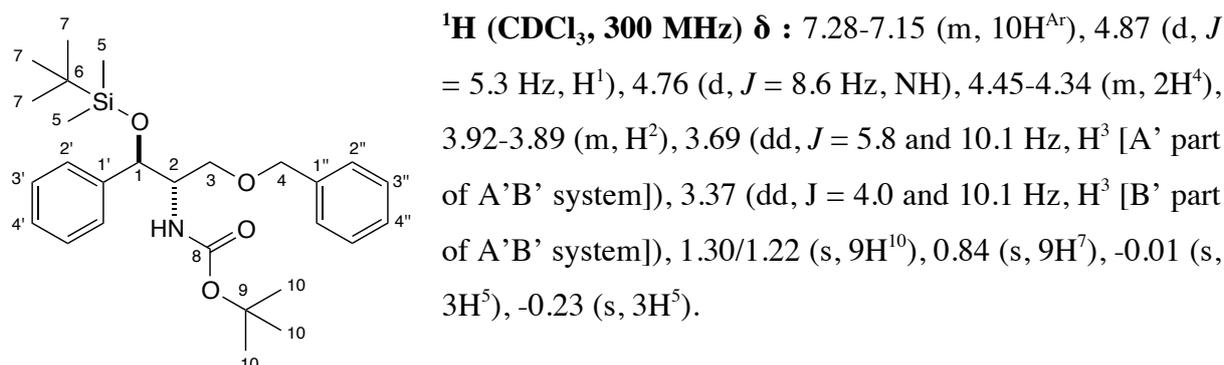
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 272.1651; found 272.1641.

Elemental analysis : Analysis calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C 75.25, H 7.80, N 5.16; found C 73.20, H 7.77, N 4.62.

tert-Butyl (3-benzyloxy-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate **102**



Imidazole (48 mg, 0.700 mmol), 4-dimethylaminopyridine (11 mg, 0.090 mmol) and TBSCl (81 mg, 0.540 mmol) were added to a solution of **100** (100 mg, 0.280 mmol) in DMF (1.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After addition of water (10 mL), the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 and, after filtration, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 90 : 10). Compound **102** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 80% yield (106 mg, 0.224 mmol).

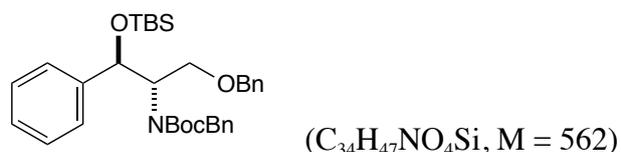


^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.4 (C_q^8), 141.8 ($\text{C}_q^{1'}$), 138.2 ($\text{C}_q^{1''}$), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.0 (3CH^{Ar}), 127.9 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 79.1 (C_q^9), 74.4 (CH^1), 73.1 (CH_2^4), 68.2 (CH_2^3), 56.4 (CH^2), 28.4 (3CH_3^{10}), 25.9 (3CH_3^7), 18.3 (C_q^6), -4.6 (CH_3^5), -5.1 (CH_3^5).

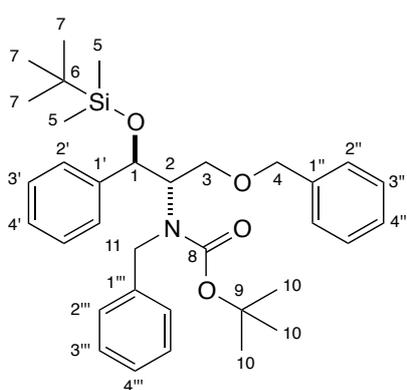
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3453, 2929, 2857, 1710, 1495.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 472.2883; found 472.2885.

***tert*-Butylbenzyl(3-benzyloxy-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate 103**



Compound **102** (43 mg, 0.090 mmol), NaH (5 mg, 0.120 mmol) and benzyl bromide (12 μL , 0.100 mmol) were mixed in DMF (0.5 mL) following *General procedure B*. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 97 : 03), compound **103** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 53% yield (27 mg, 0.048 mmol).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.32-6.98 (m, 15H^{Ar}), 5.08-4.82 (m, H^1), 4.31-3.82 (m, 2H^4 , 2H^3 , 2H^{11} and H^2), 1.26/1.21 (s, 9H^{10}), 0.82 (s, 9H^7), -0.03 (s, 3H^5), -0.32 (s, 3H^5).

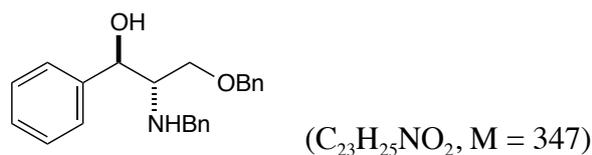
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.7/155.5 (C_q^8), 142.4 ($\text{C}_q^{1'}$), 139.7 ($\text{C}_q^{1''}$), 138.4 ($\text{C}_q^{1''}$), 128.2 (2CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 127.9 (2CH^{Ar}), 127.9 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 127.2 (2CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 79.5 (C_q^9), 74.2 (CH^1), 73.7 (CH^2), 73.0

(CH_2^4), 72.9 (CH_2^{11}), 69.3 (CH_2^3), 28.3 (3CH_3^{10}), 25.9 (3CH_3^7), 18.1 (C_q^6), -4.5 (CH_3^5), -5.0 (CH_3^5).

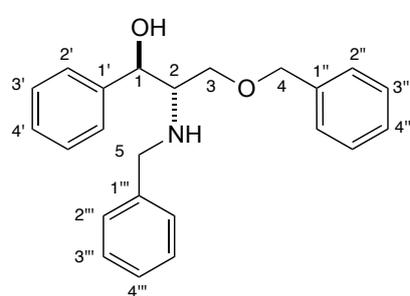
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3056, 3031, 2956, 1689, 1495.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 562.3353; found 562.3340.

2-Benzylamino-3-benzyloxy-1-phenylpropan-1-ol *anti*-73-NH-Bn



Compound **103** (27 mg, 0.048 mmol) and TFA (0.15 mL, 1.92 mmol) were mixed in DCM (0.25 mL) for 4 hours following *General procedure A*. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 70 : 30), compound *anti*-**73-NH-Bn** was isolated as a colorless oil in 70% yield (12 mg, 0.034 mmol).



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.28-7.15 (m, 15H^{Ar}), 4.89 (d, *J* = 4.2 Hz, H¹), 4.32 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.26 (d, *J* = 11.7 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.88 (d, *J* = 13.3 Hz, H⁵ [A'' part of A''B'' system]), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, H⁵ [B'' part of A''B'' system]), 3.38 (dd, *J* = 7.4 and 9.7 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.18 (dd, *J* = 4.1 and 9.7 Hz, H³ [B' part of A'B' system]), 3.05-2.99 (m, H²), 2.69 (bs, NH and OH).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 141.1 (C_q^{1'}), 140.1 (C_q^{1'''}), 137.9 (C_q^{1''}), 128.7 (2CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.4 (2CH^{Ar}), 128.3 (2CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 127.8 (2CH^{Ar}), 127.3 (2CH^{Ar}), 125.8 (2CH^{Ar}), 73.5 (CH₂⁴), 71.8 (CH¹), 69.2 (CH₂³), 61.4 (CH²), 51.3 (CH₂⁵).

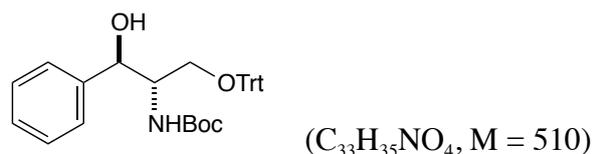
IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3536, 3335, 2862, 1736, 1452.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₂₃H₂₆NO₂ [M + H]⁺ : 348.1964; found 348.1978.

Elemental analysis : Analysis calculated for C₂₃H₂₅NO₂ : C 79.51, H 7.25, N 4.03; found C 78.33, H 7.24, N 3.94.

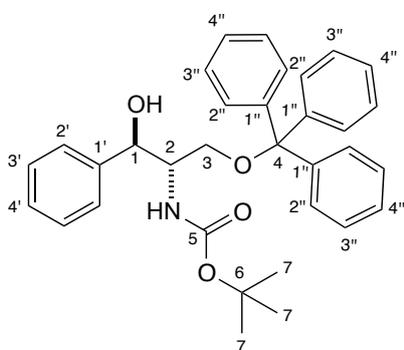
Syntheses of *anti* 2-amino-1,3-etheralcohols 74-NH₂, 74-NH-Me and 74-NH-Bn

***tert*-Butyl (1-hydroxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 105**



4-Dimethylaminopyridine (6 mg, 0.050 mmol) then triethylamine (70 μ L, 0.500 mmol) were added at 0 °C to a solution of *anti*-**97** (134 mg, 0.500 mmol) and trityl chloride (139 mg, 0.500 mmol) in DCM/ DMF (3 : 1) (2 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 12 hours. After extractions with ethyl acetate (3 x 15 mL), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and filtrated. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 80 : 20). Compound **105** was obtained as a white solid (presence of two rotamers) in 68% yield (173 mg, 0.340 mmol).

m.p : 153-155 °C.



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.39-7.13 (m, 20H^{Ar}), 5.23 (d, *J* = 8.9 Hz, NH), 4.96 (dd, *J* = 3.3 and 7.4 Hz, H¹), 4.04-4.02 (m, H²), 3.73 (d, *J* = 7.4 Hz, OH), 3.26 (dd, *J* = 4.3 and 9.6 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.11-3.08 (m, H³ [B' part of A'B' system]), 1.46/1.38 (s, 9H⁷).

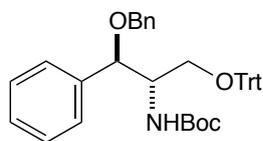
¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 156.0 (C_q⁵), 143.6 (C_q^{1'}), 143.3 (3C_q^{1''}), 128.6 (6CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.1 (10CH^{Ar}), 127.4 (2CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 87.6 (C_q⁴), 79.9 (C_q⁶), 76.0 (CH¹),

62.9 (CH₂³), 55.3 (CH²), 28.6 (3CH₃⁷).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3437, 3346, 2960, 1686, 1500.

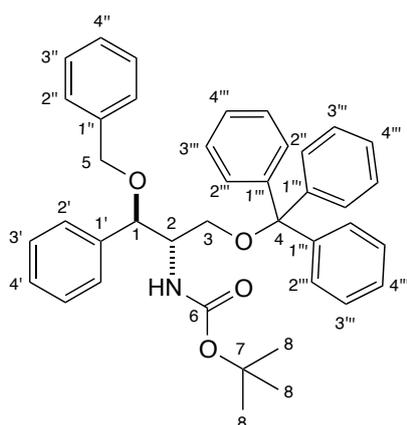
HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₃₃H₃₅NO₄,Na [M + Na]⁺ : 532.2464; found 532.2460.

tert-Butyl (1-benzyloxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate **106**



(C₄₀H₄₁NO₄, M = 600)

Compound **105** (150 mg, 0.290 mmol), NaH (13 mg, 0.320 mmol) and benzyl bromide (37 μ L, 0.310 mmol) were mixed in DMF (2.9 mL) following *General procedure B*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / diethyl ether 90 : 10), compound **106** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 64% yield (112 mg, 0.186 mmol).



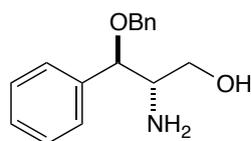
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.41-7.38 (m, 5H^{Ar}), 7.31-7.19 (m, 20H^{Ar}), 4.80 (d, $J = 10.0$ Hz, NH), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, H^1), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, H^5 [A part of AB system]), 4.29 (d, $J = 11.6$ Hz, H^5 [B part of AB system]), 4.11-4.05 (m, H^2), 3.49 (dd, $J = 4.2$ and 9.2 Hz, H^3 [A' part of A'B' system]), 3.16 (dd, $J = 4.2$ and 9.2 Hz, H^3 [B' part of A'B' system]), 1.31/1.26 (s, 9H^8).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 155.3 (C_q^6), 144.1 ($3\text{C}_q^{1''}$), 138.8 ($\text{C}_q^{1'}$), 138.4 ($\text{C}_q^{1''}$), 129.0 (6CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.0 (10CH^{Ar}), 127.9 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.2 (2CH^{Ar}), 86.8 (C_q^4), 81.4 (CH^1), 79.2 (C_q^7), 71.2 (CH_2^5), 62.3 (CH_2^3), 55.2 (CH^2), 28.6 (3CH_3^8).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3386, 3030, 2967, 1702, 1597.

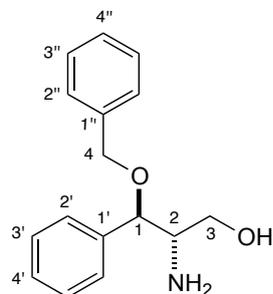
HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{NO}_4, \text{Na} [\text{M} + \text{Na}]^+$: 622.2933; found 622.2904.

2-Amino-3-benzyloxy-3-phenylpropan-1-ol *anti*-74-NH₂



($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, $M = 257$)

Compound **106** (33 mg, 0.055 mmol) and TFA (0.31 mL, 4.02 mmol) were mixed in DCM (1 mL) for 3 hours following *General procedure A*. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 90 : 10), compound *anti*-74-NH₂ was isolated as a colorless oil in 78% yield (11 mg, 0.043 mmol).



^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.32-7.15 (m, 10H^{Ar}), 4.37 (d, $J = 11.5$ Hz, H^4 [A part of AB system]), 4.20 (d, $J = 6.8$ Hz, H^1), 4.15 (d, $J = 11.5$ Hz, H^4 [B part of AB system]), 3.63 (dd, $J = 4.6$ and 11.0 Hz, H^3 [A' part of A'B' system]), 3.49 (dd, $J = 6.0$ and 11.0 Hz, H^3 [B' part of A'B' system]), 3.02-2.99 (m, H^2), 2.36 (bs, NH_2 and OH).

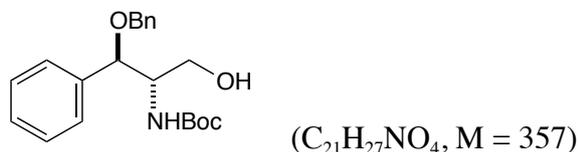
^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 138.9 ($\text{C}_q^{1'}$), 138.0 ($\text{C}_q^{1''}$), 128.8 (2CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 127.9 (3CH^{Ar}), 127.6 (2CH^{Ar}), 83.7 (CH^1), 70.9 (CH_2^4), 63.6 (CH_2^3), 57.4 (CH^2).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3406, 3367, 2918, 2863, 1584.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $C_{16}H_{20}NO_2 [M + H]^+$: 258.1494; found 258.1495.

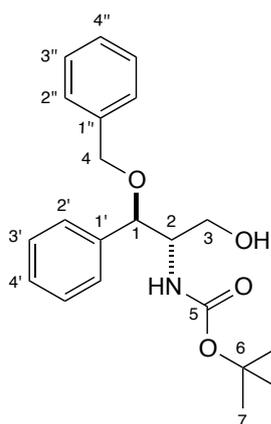
Elemental analysis : Analysis calculated for $C_{16}H_{19}NO_2$: C 74.68, H 7.44, N 5.44; found C 69.16, H 7.32, N 4.48.

tert*-Butyl (1-benzyloxy-3-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate **101*



Trifluoroacetic acid (28 μ L, 0.364 mmol) was added to a solution of compound **106** (31 mg, 0.052 mmol) in DCM (0.26 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated sodium hydrogen carbonate solution (10 mL). After extraction with dichloromethane (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over $MgSO_4$ then filtrated. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 85 : 25) to afford compound **101** as a white solid (presence of two rotamers) in 70% yield (13 mg, 0.036 mmol).

m.p. : 65-67 $^{\circ}C$.



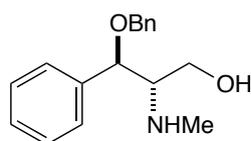
1H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.41-7.30 (m, 10H^{Ar}), 5.37 (d, $J = 7.5$ Hz, NH), 4.78-4.77 (m, H¹), 4.62 (d, $J = 11.7$ Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.89 (dd, $J = 3.3$ and 11.5 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.74-3.68 (m, H²), 3.52 (m, H³ [B' part of A'B' system]), 2.84 (bs, OH), 1.43/1.40 (s, 9H⁷).

^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 155.8 (C_q⁵), 138.5 (C_q^{1'}), 137.7 (C_q^{1''}), 128.7 (2CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.0 (2CH^{Ar}), 127.8 (2CH^{Ar}), 126.9 (2CH^{Ar}), 83.2 (CH¹), 79.5 (C_q⁶), 71.8 (CH₂⁴), 61.4 (CH₂³), 56.4

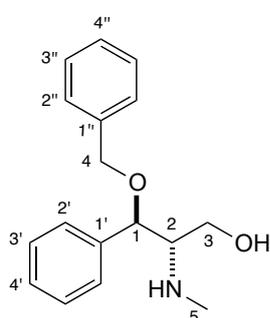
(CH²), 28.4 (3CH₃⁷).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3346, 3241, 3063, 1670, 1549.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $C_{21}H_{28}NO_4 [M + H]^+$: 358.2018; found 358.2026.

3-Benzyloxy-2-methylamino-3-phenylpropan-1-ol *anti*-74-NH-Me(C₁₇H₂₁NO₂, M = 271)

Compound **101** (214 mg, 0.616 mmol) and LiAlH₄ (70 mg, 1.85 mmol) were mixed in THF (6 mL) for 15 hours following *General procedure C*. After purification by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 30 : 70), compound *anti*-74-NH-Me was isolated as a yellowish oil in 58% yield (97 mg, 0.357 mmol).



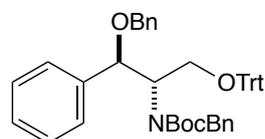
¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.40-7.29 (m, 10H^{Ar}), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, H¹), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, H⁴ [A part of AB system]), 4.47 (bs, NH and OH), 4.28 (d, *J* = 11.5 Hz, H⁴ [B part of AB system]), 3.75 (dd, *J* = 5.1 and 11.5 Hz, H³ [A' part of A'B' system]), 3.63 (dd, *J* = 4.2 and 11.5 Hz, H³ [B' part of A'B' system]), 2.79-2.74 (m, H²), 2.33 (s, 3H⁵).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 138.6 (C_q^{1'}), 137.8 (C_q^{1''}), 129.0 (2CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.1 (2CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.3 (2CH^{Ar}), 80.8 (CH¹), 71.3 (CH₂⁴), 65.4 (CH²), 59.1 (CH₂³), 33.5 (CH₃⁵).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 3410, 3367, 2863, 1735, 1554.

HRMS (ESI) : *m/z* calculated for C₁₇H₂₂NO₂ [M + H]⁺ : 272.1651; found 272.1642.

Elemental analysis : Analysis calculated for C₁₇H₂₁NO₂: C 75.25, H 7.80, N 5.16; found C 70.38, H 7.52, N 4.33.

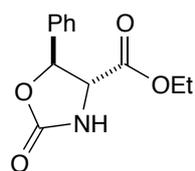
***tert*-Butylbenzyl(1-benzyloxy-1-phenyl-3-trityloxypropan-2-yl)carbamate 107**(C₄₇H₄₇NO₄, M = 690)

Compound **105** (60 mg, 0.120 mmol), NaH (10 mg, 0.240 mmol) and benzyl bromide (28 μL, 0.240 mmol) were mixed in DMF (0.6 mL) following *General procedure B*. After purification by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / diethyl ether 97 : 03), compound **107** was isolated as a colorless oil (presence of two rotamers) in 67% yield (55 mg, 0.080 mmol).

Elemental analysis : Analysis calculated for $C_{23}H_{25}NO_2$: C 79.51, H 7.25, N 4.03; found C 78.61, H 7.12, N 3.83.

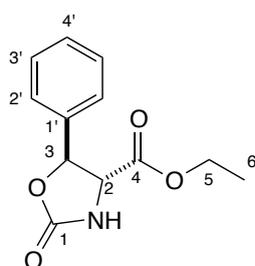
Synthesis of the key intermediate *syn-97*

Ethyl 2-oxo-5-phenyloxazolidine-4-carboxylate **113**



($C_{12}H_{13}NO_4$, $M = 235$)

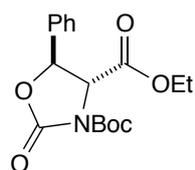
Compound *anti-77* (172 mg, 0.556 mmol) was diluted in dry Et_2O (2.8 mL) and cooled to $0^\circ C$. $SOCl_2$ (0.37 mL, 5.00 mmol) was added and the solution was stirred for 5 hours at this temperature. An aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with $AcOEt$ (2 x 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and after filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 80 : 20), which led to pure oxazolidin-2-one **113** as a colorless oil in 81% yield (106 mg, 0.450 mmol). The characterization data of **113** are identical to those reported in the literature.²²⁹



1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.44-7.35 (m, $5H^{Ar}$), 6.65 (bs, NH), 5.63 (d, $J = 5.1$ Hz, H^2), 4.38-4.23 (m, $2H^5$ and H^3), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, $3H^6$).

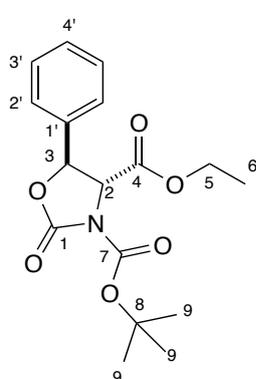
^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 169.8 (C_q^4), 159.0 (C_q^1), 138.2 ($C_q^{1'}$), 129.2 ($CH^{4'}$), 129.1 ($2CH^{2'}$), 125.5 ($2CH^{3'}$), 79.6 (CH^2), 62.6 (CH_2^5), 61.5 (CH^3), 14.2 (CH_3^6).

3-*tert*-Butyl 4-ethyl 2-oxo-5-phenyloxazolidine-3,4-dicarboxylate **115**



($C_{17}H_{21}NO_6$, $M = 335$)

Triethylamine (92 μL , 0.663 mmol), di-*tert*-butyl-dicarbonate (0.35 mL, 1.53 mmol) and DMAP (12 mg, 0.101 mmol) were added to a solution of oxazolidin-2-one **113** (78 mg, 0.332 mmol) in THF (4.2 mL). The reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in CHCl_3 , washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (2 x 10 mL) and the organic layer was washed with brine (2 x 10 mL) and dried over MgSO_4 . After filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane / ethyl acetate 95 : 5), which led to pure oxazolidine-3,4-dicarboxylate **115** as a yellow oil in 84% yield (94 mg, 0.279 mmol).



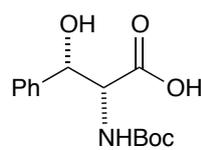
^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.46-7.35 (m, 5H^{Ar}), 5.36 (d, $J = 4.3$ Hz, H^2), 4.61 (d, $J = 4.3$ Hz, H^3), 4.42-4.26 (m, 2H^5), 1.49 (s, 9H^9), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H^6).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.6 (C_q^4), 150.9 (C_q^1), 148.6 (C_q^7), 137.3 ($\text{C}_q^{1'}$), 129.5 (CH^4), 129.3 (2CH^2), 125.1 (2CH^3), 84.9 (C_q^8), 76.1 (CH^2), 63.9 (CH_2^5), 62.7 (CH^3), 27.9 (3CH_3^9), 14.3 (CH_3^6).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2982, 2936, 1825, 1728, 1322, 1153.

HRMS (ESI) : m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$: 353.1713; found 353.1707.

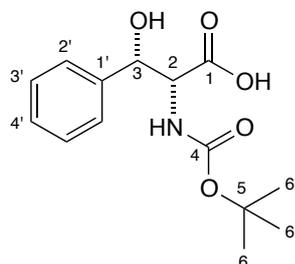
2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid *syn*-**116**



($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, $M = 281$)

A 2 M aqueous solution of lithium hydroxide (1.27 mL, 2.53 mmol) was added to a solution of **115** (85 mg, 0.253 mmol) in 1,4-dioxane (6.3 mL). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / methanol 93 : 7), which led to *syn*-**116** as a white solid (presence of two rotamers) in 65%

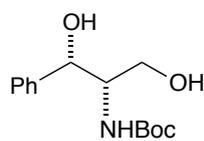
yield (46 mg, 0.165 mmol) The characterization data of *syn-116* are identical to those reported in the literature.²³⁰



¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 7.41-7.22 (m, 5H^{Ar}), 5.26 (bs, H²), 4.36 (bs, H³), 1.32/1.15 (s, 9H⁶).

¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ : 176.4 (C_q¹), 157.7 (C_q⁴), 142.8 (C_q^{1'}), 129.0 (2CH^{2'}), 128.3 (CH^{4'}), 127.4 (2CH^{3'}), 81.1/80.4 (C_q⁵), 75.0/74.7 (CH²), 61.4 (CH³), 28.6/28.2 (3CH₃⁶).

tert-Butyl(1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)carbamate *syn-97*



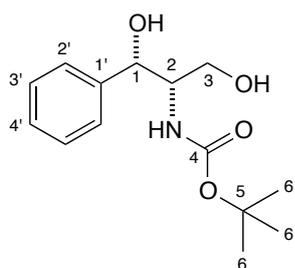
(C₁₄H₂₁NO₄, M = 267)

Sodium borohydride (4 mg, 0.105 mmol) was added to a solution of *syn-116* (24 mg, 0.089 mmol) in THF (0.44 mL) at 0°C for 10 minutes then I₂ was added (11 mg, 0.044 mmol). After 20 minutes, the reaction mixture was warm up at room temperature and stirred for 2 hours. After quenching with water (3 mL), the pH was adjusted until reaching pH = 4 with an 1 M hydrochloride aqueous solution (about 0.2 mL). The suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with a 2 M aqueous solution of sodium hydroxide (3 x 5 mL) then brine (2 x 5 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtrated. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane / ethyl acetate 50 : 50) to afford *syn-97* with the 50% yield (12 mg, 0.045 mmol) as a colorless oil. The characterization data of *syn-97* are identical to those reported in the literature (presence of two rotamers).²³¹

230 F. von Nussbaum, S. Anlauf, J. Koeberling, J. Telsler, D. Haebich, *Procedure For the Synthesis of Cyclic Depsipeptides Such as Lysobactin via Peptide Fragment Assembly and Intramolecular Cyclization*, **2007**, Ger. Offen. 1020060182502007.

231 T. Murakami, K. Furusawa, T. Tamai, K. Yoshikai, M. Nishikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1115–1119.

Partie Expérimentale



¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.36-7.16 (m, 5H^A), 5.21 (d, *J* = 7.4 Hz, NH), 4.98 (d, *J* = 3.4 Hz, H¹), 3.81-3.76 (m, 2H³ and H²), 3.25 (bs, OH), 2.56 (bs, OH), 1.35/1.26 (s, 9H⁶).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 156.6 (C_q⁴), 141.3 (C_q^{1'}), 129.2/128.4 (CH^{4'}), 128.6/127.9 (2CH^{2'}), 126.2/125.4 (2CH^{3'}), 80.0 (C_q⁵), 74.7 (CH¹), 64.2 (CH₂³), 57.3 (CH²), 29.8/28.4 (3CH₃⁶).

Résumé

Le développement de méthodes de synthèse asymétriques a largement été exploré au cours des vingt dernières années et en particulier par le biais de réactifs organométalliques. Bien que ces processus mènent à d'excellents résultats en terme d'énantiodiscrimination, l'objectif de cette thèse a été de développer de nouveaux outils de synthèse peu onéreux, respectueux des fonctions sensibles environantes et permettant l'accès aux composés attendus avec de bons rendements et excès énantiomériques. Dans cet optique, des triorganozincates de lithium chiraux ont été étudiés. Des méthodes d'alkylation et d'arylation 1,2 énantiosélectives d'aldéhydes, comportant comme partenaire chiral la (*R*)-*N*-(2-*iso*-butoxybenzyl)-1-phenyléthanamine, ont ainsi été développées et mises en application sur divers aldéhydes. Les alcools secondaires correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (jusqu'à 83%) et d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 99%). Ces procédures ont ensuite été appliquées à la synthèse asymétrique de produits naturels et/ou bioactifs tels que la Spiromastilactone A, la (*R*)-Néobénodine et la (*R*)-Orphénadrine. Par ailleurs, la synthèse de nouveaux ligands de type amino-alcool a été développée dans le but ultime de désymétriser des substrats de type imines cycliques.

Mots clés : Complexe organo(bi)métallique – Zincates de lithium chiraux – Synthèse asymétrique – Addition 1,2 énantiosélective – Ligand chiral – Synthèse de composés bioactifs

Abstract

The development of new asymmetric methodologies have been widely explored during the last twenty years and in particular through organometallic reagents. Although these processes lead to excellent results in terms of enantiodiscrimination, the goal of this thesis was to develop new tools: cheap, chemoselective and allowing the access to the desired compounds with high yields and enantiomeric excesses. In this context, chiral lithium triorganozincates have been studied. Enantioselective nucleophilic 1,2 alkylation and arylation of aldehydes reactions, including (*R*)-*N*-(2-*iso*-butoxybenzyl)-1-phenylethanamine as the chiral ligand, have been optimized toward various aldehydes. The expected secondary chiral alcohols have been obtained with good yields (up to 83%) and high enantiomeric excesses (up to 99%). These processes have been then applied to the asymmetric synthesis of naturals and/or bioactive compounds as Spiromastilactone A, (*R*)-Neobenodine and (*R*)-Orphenadrine. Finally, the access to new amino-alcohols have been developed with the ultimate goal to engage those species as the chiral partner when reacting chiral lithium zincates with imines.

Key words: Organo(bi)metallic complex – Chiral lithium zincate – Asymmetric synthesis – Enantioselective 1,2 addition – Chiral ligand – Bioactive compounds synthesis