



HAL
open science

Nouvelles approches en organocatalyse énantiosélective par paire d'ions

Claire Segovia

► **To cite this version:**

Claire Segovia. Nouvelles approches en organocatalyse énantiosélective par paire d'ions. Chimie organique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMIR16 . tel-03427469

HAL Id: tel-03427469

<https://theses.hal.science/tel-03427469v1>

Submitted on 14 Nov 2021

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.

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de
L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen Normandie

Nouvelles approches en organocatalyse énantiosélective par paire
d'ions

Présentée et soutenue par
Claire SEGOVIA

Thèse soutenue publiquement le 13/11/2020
devant le jury composé de

Dr Emmanuel RIGUET	Maître de conférences à l'Université de Reims Institut de Chimie Moléculaire de Reims	Rapporteur
Dr Éric LECLERC	Chargé de recherche au CNRS (Montpellier) Institut Charles Gerhardt Montpellier	Rapporteur
Pr. Isabelle GILLAIZEAU	Professeure à l'Université d'Orléans Institut de Chimie Organique et Analytique	Examineur
Dr Jean-François BRIERE	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Examineur
Dr Vincent LEVACHER	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr Sylvain OUDEYER	Maître de conférences à l'IUT de Rouen Laboratoire COBRA, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

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

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de
L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen Normandie

Nouvelles approches en organocatalyse énantiosélective par paire
d'ions

Présentée et soutenue par
Claire SEGOVIA

Thèse soutenue publiquement le 13/11/2020
devant le jury composé de

Dr Emmanuel RIGUET	Maître de conférences à l'Université de Reims Institut de Chimie Moléculaire de Reims	Rapporteur
Dr Éric LECLERC	Chargé de recherche au CNRS (Montpellier) Institut Charles Gerhardt Montpellier	Rapporteur
Pr. Isabelle GILLAIZEAU	Professeure à l'Université d'Orléans Institut de Chimie Organique et Analytique	Examineur
Dr Jean-François BRIÈRE	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Examineur
Dr Vincent LEVACHER	Directeur de recherche au CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr Sylvain OUDEYER	Maître de conférences à l'IUT de Rouen Laboratoire COBRA, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

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

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Pr. Isabelle Gillaizeau, Dr Éric Leclerc et Dr Emmanuel Riguet d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse.

Je tiens à remercier mes directeurs de thèse, Dr Vincent Levacher et Sylvain Oudeyer, de m'avoir accueillie dans l'équipe d'organocatalyse et encadrée tout au long de la thèse. Merci également au Dr Jean-François Brière, pour ses remarques pertinentes tout au long de la troisième année. Grâce à vous, je suis devenue une meilleure scientifique, et pour cela je vous suis profondément reconnaissante.

Je remercie le Dr Michael de Paolis d'avoir accepté d'être mon enseignant référant parmi les membres de mon comité de suivi de thèse.

Si cela était possible, j'écrirais un mot personnel dans cette section à propos de chacun des doctorants et postdoctorants que j'ai eu la chance de rencontrer pendant ma thèse. Ceci dit, personne ne veut vraiment lire une deuxième thèse de remerciements, alors je vais tenter de me restreindre à une douzaine de pages.

Je n'aurai pas autant appris pendant ma thèse sans l'aide et le soutien des postdoctorants présents au laboratoire. J'ai une pensée particulière pour Pierre-Antoine Nocquet, qui m'a encadrée pendant ma première année de thèse et avec qui j'ai énormément appris, toujours dans la joie et la bonne humeur ! Merci à Thomas Martzel, le seul postdoctorant dont le contrat est plus long qu'une thèse, ton flegme et tes remarques caustiques font le sel (la soude ?) du bureau 321. Merci à Alexia Jochou et Herve Ville et Speedy d'avoir été une source constante et intarissable de blagues, d'insultes et de rires et d'avoir ainsi contribué à l'ambiance exceptionnelle du troisième étage. Un immense merci également à Thibaut Courant, Romain Mougeot, Sébastien Coufourier, Thomas Glachet, Pierre Milbeo, Aurélien Jacquin-Labarre, Jonathan Élie, Emmanuel Deau et Clément Berthonneau.

Je tiens également à remercier les doctorants avec qui j'ai eu l'opportunité de passer du temps. Margot Boujut, les cheveux bleus et le sourire aux lèvres, pour avoir partagé ces trois années à mes côtés. Julien Annibaletto, en qui j'ai trouvé mon égal en termes de répartie et dont l'humour dégueu parvient encore à m'étonner. Romain Renard, car il n'y rien de mieux que de discuter des heures avec un thé à la main et des chocolats. Merci surtout à la famille

Cotorep/Cobranquignoles au grand complet pour tous les grands moments de complicité que nous avons partagés.

Un grand merci à Tia² et Émilie pour l'aide que vous avez su m'apporter au niveau des analyses HPLC ainsi que la bonne humeur permanente de votre laboratoire. Un grand merci à Françoise pour toutes les analyses qu'elle a réalisées. Je remercie aussi Joëlle et Véronique car c'est grâce au pôle logistique que nous travaillons dans les meilleures conditions.

Je remercie ma famille du fond du cœur, car même si vous n'avez toujours pas compris mon sujet de thèse, votre soutien a été inébranlable tout au long de la thèse et surtout pendant la rédaction. En particulier, je tiens à remercier ma mère, nos conversations ont été salvatrices plus d'une fois et je n'aurais rien accompli sans ton regard bienveillant.

Enfin, merci à mes amis de CPE Lyon, Albane, Roland et Cyril, de m'avoir tant fait rire et d'avoir contribué à mon penchant pour l'humour absurde et décalé.

"It is good to have an end to journey toward; but it is the journey that matters, in the end."

Ursula K. Le Guin

"Failure is only the opportunity to begin again, only this time, more wisely."

Abréviations

Ac : acétyle

aq. : aqueux

Ar : aromatique/aryle

BB : Base de Brønsted

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

BINOL : 1,1'-binaphthalène-2,2'-diol

BL : Base de Lewis

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butyloxycarbonyle

BSA : *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide

Bu : butyle

C : concentration

cat. : catalyseur

Cbz : carboxybenzyle

CPME : méthoxycyclopentane

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-diazobicyclo(5.4.0)undéc-7-ène

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité

2,4-diNBSA : acide 2,4-dinitrobenzène sulfonique

DHP : dihydropyridine

(DHQ)₂AQN : Hydroquinine anthraquinone-1,4-diyle diéther

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine

DMA : *N,N*-diméthylacétamide

DME : diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

ee : excès énantiomérique

EH : ester de Hantzsch

éq. ou **equiv** : équivalent

ESI : ionisation par électrospray

Et : éthyle

Hex : hexane

hét : hétéroaryle

GEA : groupement électroattracteur

GED : groupement électrodonneur

HPLC : chromatographie en phase liquide haute performance

HRMS : spectrométrie de masse Haute Résolution

HSAB : concept acide-base de Pearson

IR : infrarouge

LBA : acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis

LDA : di-*iso*-propylamidure de lithium

MAO : monoamine oxydase

mCPBA : acide 3-chloroperoxybenzoïque

Me : méthyle

MHTFA : *N*-méthyltrifluoroacétamide

mp : point de fusion

MS : tamis moléculaire

MS : spectrométrie de masse

MSTFA : *N*-méthyl-*N*-triméthylsilyltrifluoroacétamide

MTBD : 7-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène

MTBE : méthyl *tert*-butyl éther

MTBSTFA : *N*-méthyl-*N-tert*-butyldiméthylsilyltrifluoroacétamide

n.d. : non déterminé
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
NHC : carbène *N*-hétérocyclique
NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone
Nu : nucléophile
Ph : phényle
Phth : phtaloyle
PMB : 4-méthoxybenzyle
Pr : propyle
rd : rapport diastéréoisomérique
rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
Rendement RMN : rendement déterminé par spectroscopie de RMN
sat. : saturé
S_N2 : substitution nucléophile bimoléculaire
SOMO : « Single Occupied Molecular Orbital »
t : temps
T : température
t.a./r.t. : température ambiante
TBD : 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
Tf : trifluorométhanesulfonyle
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilyle
Tol : 4-méthylphényle
Troc : 2,2,2-Trichloroéthoxycarbone
Ts : 4-toluènesulfonyle
UV : ultraviolet

Table des matières

Remerciements	1
Abréviations	3
Introduction générale.....	9
Chapitre 1 : Désaromatisation nucléophile énantiosélective de sels de pyridinium.....	17
I. Désaromatisation nucléophile énantiosélective de sels de N-hétéroarénium.....	19
I. 1. Désaromatisation organocatalysée de sels de N-hétéroarénium bi- et tricyclique..	20
I. 1. a) Catalyse « anion binding »	20
I. 1. b) Catalyse acide de Brønsted	25
I. 1. c) Catalyse énamine	27
I. 1. d) Catalyse NHC	30
I. 2. Sels de pyridinium	33
II. Désaromatisation énantiosélective organocatalysée de sels de pyridinium : genèse du projet et résultats préliminaires.....	43
II. 1. Travaux antérieurs au laboratoire	43
II. 2. Stratégie envisagée.....	44
II. 3. Validation de l'hypothèse de départ	46
III. Résultats et discussion	50
III. 1. Optimisation initiale des conditions de la réaction	50
III. 2. Variation des substrats de la réaction	60
III. 3. Seconde optimisation des conditions de la réaction	63
IV. Conclusion	72
Chapitre 2 : Déracémisation monotope chimique de cétones α -substituées.....	75
I. Déracémisation : Définition et exemples.....	75

I. 1.	Définition	75
I. 2.	Déracémisation par voie chimique.....	77
I. 3.	Déracémisation linéaire organocatalysée	81
II.	Protonation énantiosélective : Une méthode formelle de déracémisation de cétones en deux étapes	86
II. 1.	Définition	86
II. 2.	Protonation énantiosélective organocatalysée d'éthers d'énol silylés et dérivés....	89
III.	Approche envisagée	97
III. 1.	Définition du cycle catalytique et du cahier des charges	97
III. 2.	Résultats préliminaires	98
IV.	Résultats et discussion	104
IV. 1.	Optimisation de la protonation énantiosélective.....	104
IV. 1. a)	Optimisation des conditions réactionnelles.....	105
IV. 1. b)	Criblage de catalyseurs.....	110
IV. 1. c)	Rôle des additifs.....	119
IV. 2.	Optimisation de la silylation	122
IV. 2. a)	MSTFA : tentatives de purification	122
IV. 2. b)	Optimisation des conditions de silylation	123
IV. 3.	Séquence de déracémisation.....	124
IV. 3. a)	Mise en place de la séquence complète de déracémisation	124
IV. 3. b)	Étendue de la réaction.....	125
IV. 4.	Étude mécanistique de l'étape de protonation énantiosélective	131
V.	Conclusion	139
	Conclusion	141

Experimental Part.....	147
I. General information.....	147
II. Synthesis of amino acid salts.....	148
III. Synthesis of N-heteroarenium salts	155
III. 1. Pyridinium salts.....	155
III. 2. Quinolinium salts	157
III. 3. Isoquinolinium salts	158
IV. Synthesis of dihydropyridines and dihydroquinoline derivatives.....	159
V. Synthesis of cupreine and cupreidine derivatives	164
VI. Synthesis of H-bond donor Cinchona derivatives	166
VII. Synthesis of racemic α -substituted ketones.....	181
VII. 1. Synthesis of β -keto esters.....	181
VII. 2. Synthesis of racemic α -substituted indanones 15.....	183
VII. 3. Synthesis of other ketones	185
VIII. Synthesis of silyl enol ethers	188
IX. Synthesis of enantio-enriched α -substituted ketones.....	189
Références bibliographiques.....	197
Annexes	207
I. Curriculum Vitae.....	207
II. Publications liées à la thèse	209

Introduction générale

La chimie hétérocyclique est une composante essentielle de la chimie organique car elle donne accès à des briques moléculaires utiles dans de nombreux domaines d'application, que ce soit l'industrie pharmaceutique, la chimie de spécialité, la cosmétique, le développement durable ou encore l'agro-alimentaire. Il est par exemple remarquable de constater que parmi les cent meilleures ventes de médicaments en 2019, plus de 80% des petites molécules comportent un hétérocycle dans leur structure.¹ La prépondérance des hétérocycles dans les molécules d'intérêt biologique ainsi que la recherche de structures 3D² plus complexes donne une importance toute particulière à la synthèse d'hétérocycles portant un centre stéréogène. Une manière efficace de contrôler la configuration absolue d'un centre stéréogène est d'avoir recours à la catalyse asymétrique. À ce titre, la catalyse organique (ou organocatalyse) fait partie des trois grands types de catalyse disponibles aujourd'hui aux côtés de la catalyse métallique et de la bio-catalyse. L'organocatalyse a connu son essor au début des années 2000 avec l'avènement de l'aminocatalyse³ (catalyse iminium, énamine et SOMO). Par ailleurs, d'autres types de catalyses dites covalentes (formation d'une liaison entre le catalyseur et le substrat) ont été étudiées en catalyse base de Lewis (carbène *N*-hétérocyclique,⁴ formation d'énolates d'ammonium et de phosphonium,⁵ activation de l'électrophile ...). Lorsque les interactions observées dans le cycle catalytique sont faibles, on parle de catalyse non covalente, on peut alors distinguer les interactions de type liaisons hydrogène (activation d'un électrophile⁶ ou « anion binding »⁷) et les interactions

¹https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Top%20200%20Drugs%20By%20Retail%20Sales%20in%202019_0.pdf consulté le 20/06/2020

² Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.

³ Pour des revues sur l'aminocatalyse, voir : (a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.

⁴ Pour des revues sur la catalyse NHC, voir : (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655. (b) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387.

⁵ Pour une revue sur l'utilisation d'énolate d'ammonium/phosphonium dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman, voir : Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690.

⁶ Pour des revues sur la catalyse non covalente, voir : (a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. (b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051–7071. (c) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197. (d) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253–281.

⁷ Pour des revues sur la catalyse « anion binding », voir : (a) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198. (b) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561. (c) Busschaert, N.; Caltagirone,

coulombiennes (catalyse par transfert de phase,⁸ acide de Brønsted,⁹ base de Brønsted¹⁰) (Figure 1).

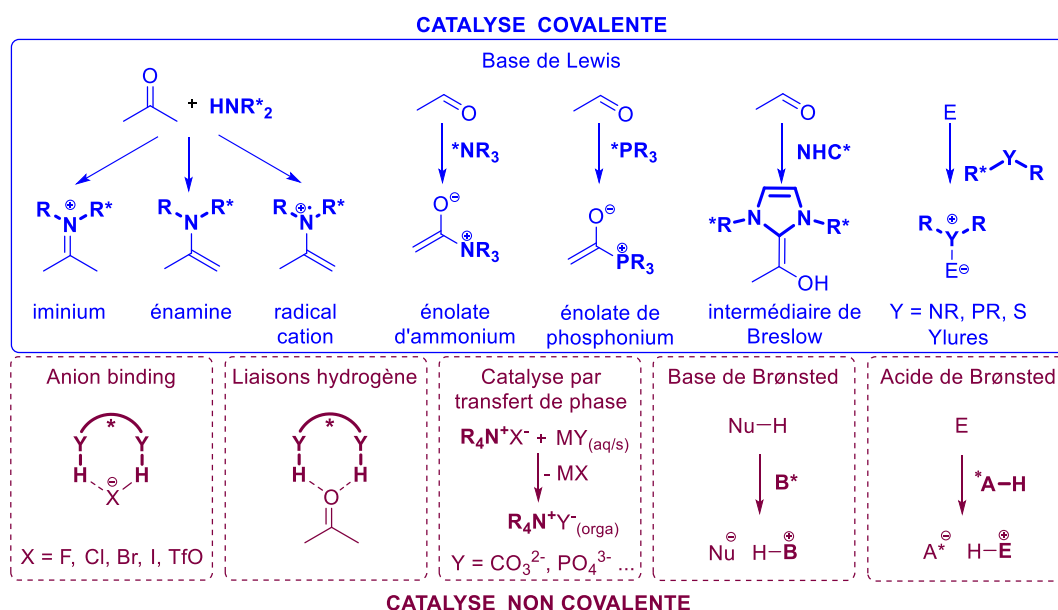


Figure 1. Types de modes d'activation en organocatalyse

Depuis quelques années maintenant, ces différents modes d'activation sont bien identifiés et maîtrisés, ce qui a permis le développement de catalyseurs bifonctionnels faisant intervenir deux groupements fonctionnels au sein d'un même catalyseur capables d'activer simultanément plusieurs substrats, ce qui conduit à une meilleure structuration des états de transition et ainsi à l'obtention de meilleures énantiosélectivités (Figure 2a).¹¹ Dans le cas où les deux fonctionnalités ne sont pas portées par la même molécule, on va parler de catalyse synergique ou coopérative (Figure 2b). C'est notamment le cas lorsqu'on associe des

C.; Van Rossom, W.; Gale, P. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155. (d) Visco, M. D.; Attard, J.; Guan, Y.; Mattson, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2623–2628.

⁸ Pour une revue sur la catalyse par transfert de phase, voir : Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266.

⁹ Pour des revues sur la catalyse acide de Brønsted, voir : (a) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. dans *Asymmetric Organocatalysis*, List, B., Ed.; Topics in Current Chemistry, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2009**, *291*, 395–456. (b) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5262–5276. (c) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277 – 9306. (d) Xia, Z.-L.; Xu-Xu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 286–300.

¹⁰ Pour une revue sur la catalyse base de Brønsted, voir : Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653.

¹¹ Pour une revue sur la catalyse bifonctionnelle en organocatalyse, voir : Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158. (b) Zhou, J.; Yu, J.-S. dans *Multicatalyst System in Asymmetric Catalysis*, Zhou, J. Ed.; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA, **2014**, 159–289. (c) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 645–667. (d) Roca-López, D.; Uribe, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Jørgensen, K. A.; Vicario, J. L.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 884–889.

ammoniums quaternaires ou tertiaires à un anion qui vont tous deux jouer un rôle actif au sein du cycle catalytique. La chiralité est généralement portée par l'ammonium qui peut, dans le cas d'un ammonium tertiaire, être impliqué dans l'activation d'un électrophile par liaisons hydrogène alors que, dans le cas d'un ammonium quaternaire, ce dernier participera plutôt à la stabilisation de la charge développée lors de la réaction d'addition d'un nucléophile sur un électrophile.

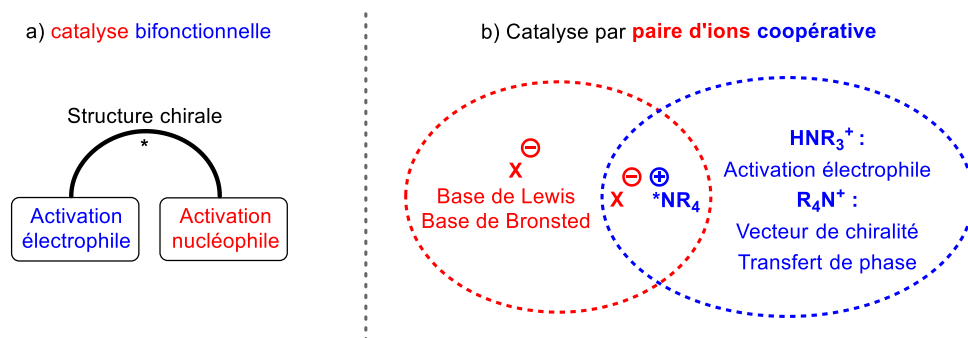


Figure 2. Principe de a) la catalyse bifonctionnelle et b) les paires d'ions coopératifs

À titre d'exemple, on peut mentionner les travaux pionniers de Wynberg *et al.* qui ont décrit l'utilisation de fluorures d'ammonium quaternaire chiraux comme catalyseurs de type paires d'ions coopératifs dans une réaction de Michael impliquant un nitroalcane et une chalcone avec 50% de rendement et 23% d'excès énantiomérique (Schéma 1).¹²

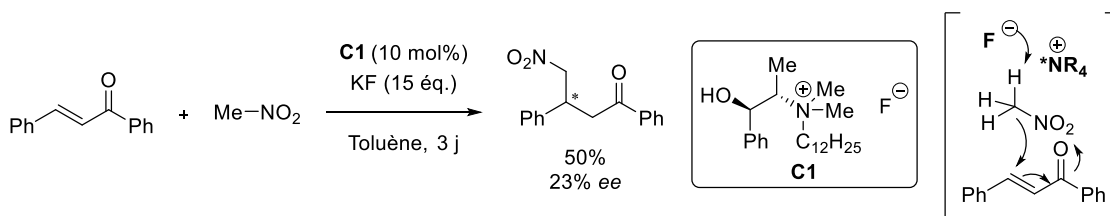


Schéma 1. Travaux pionniers de Wynberg *et al.* sur les paires d'ions coopératifs

L'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA s'intéresse depuis maintenant une dizaine d'années au développement et à l'utilisation d'organocatalyseurs de type paires d'ions coopératifs¹³ $*R_4N^+ X^-$ ($X = F, ArO, RCO_2$) principalement basés sur des architectures d'alcoïdes du *Quinquina*. Ces catalyseurs présentent l'intérêt d'être très versatiles et de pouvoir agir en tant de base de Lewis (agent silylophile ou catalyseur nucléophile) ou de base

¹² Colonna, S.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 238–239.

¹³ Pour une revue sur les paires d'ions coopératifs, voir : (a) Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707. (b) Legros, F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 429–440.

de Brønsted. Récemment, une réaction de Henry catalysée par un phénolate d'ammonium formé *in situ* (Schéma 2) a été décrite dans laquelle le nitronate d'ammonium chiral intermédiaire est formé par déprotonation du nitroalcane par le phénolate d'ammonium qui joue le rôle de base de Brønsted.¹⁴ L'addition énantiosélective du nitronate sur des aldéhydes aliphatiques conduit aux produits d'addition correspondants avec des rendements modestes (33-52%) mais des excès énantiomériques allant jusqu'à 84%. Dans le cas des aldéhydes aromatiques, l'addition de BSA (*N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide) permet d'améliorer les excès énantiomériques grâce à la formation *in situ* d'une paire d'ions coopératifs de type amidure d'ammonium chiral. Le phénolate agit alors comme agent silylophile permettant de générer l'amidure correspondant à partir du BSA par désilylation. En outre, le BSA permet aussi de silyler l'alcoolate obtenu à l'issue de la réaction d'addition, permettant ainsi de limiter le phénomène de rétro-aldolisation généralement observé dans ce type de réaction.

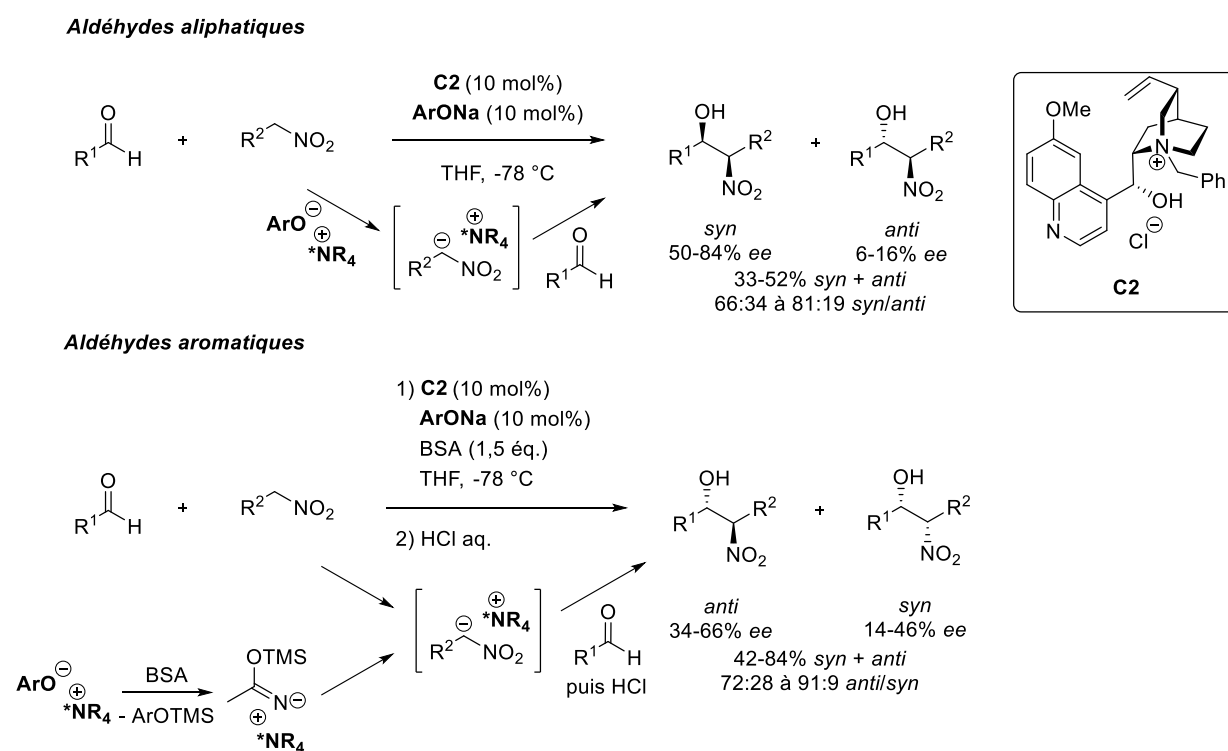


Schéma 2. Réaction de Henry catalysée par une paire d'ions coopératifs

Plus récemment, l'utilisation des paires d'ions coopératifs en tant que catalyseur nucléophile a aussi été évaluée lors de la synthèse énantiosélective d'esters arylques

¹⁴ Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3184–3188.

possédant un centre stéréogène en position α (Schéma 3).¹⁵ Dans cette séquence, après génération *in situ* du phénolate d'ammonium quaternaire par un processus de transfert de phase (étape d'initiation), l'addition du phénolate sur l'un des carbonyles de l'acide de Meldrum conduit à la génération d'un acétal de cétène après une séquence de fragmentation/décarboxylation. Il s'en suit l'étape clé de protonation énantiosélective de l'énolate d'ammonium quaternaire chiral par une molécule de phénol conduisant à la formation de l'ester aryle énantio-enrichi (jusqu'à 70% *ee*) avec régénération concomitante du phénolate d'ammonium quaternaire chiral.

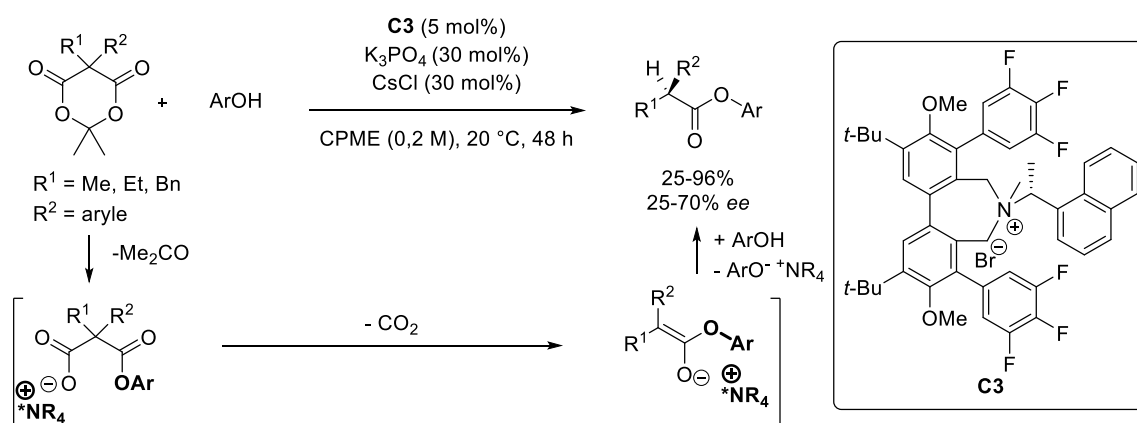


Schéma 3. Protonation décarboxylante catalysée par une paire d'ions coopératifs

Il est intéressant de signaler que, dans l'optique d'améliorer l'organisation des états de transition, l'équipe a mis au point une version mono-moléculaire des paires d'ions phénolates d'ammonium appelée bétaine.¹⁶ Ces catalyseurs ont montré leur supériorité par rapport à leurs homologues bimoléculaires dans une réaction de protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés.¹⁷

Dans le **chapitre 1**, nous verrons comment il été possible de mettre au point une approche basée sur une catalyse bifonctionnelle impliquant à la fois des paires d'ions et une catalyse énamine appliquée à la désaromatisation énantiosélective de sels de pyridinium qui reste un véritable défi en organocatalyse (Schéma 4). En plus d'être originale, cette approche permettrait d'accéder aux 1,2- et 1,6-dihydropyridines (vs 1,4-dihydropyridines) énantio-

¹⁵ Legros, F.; Martzel, T.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1975–1983.

¹⁶ Pour une revue sur l'utilisation de phénolates d'ammonium et de bétaines comme catalyseurs, voir : (a) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 74–85. (b) Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 1144–1153.

¹⁷ Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693–7696.

enrichies correspondantes en mettant à profit la formation d'une paire d'ions entre le catalyseur et le pyridinium de manière à orienter l'addition de l'énamine. Les méthodes existantes de désaromatisation énantiosélective organocatalysée de sels de *N*-hétéroarénium seront d'abord présentées avant de détailler plus particulièrement celles décrites à partir de sels de pyridinium. Dans un deuxième temps, les résultats obtenus seront présentés en commençant par l'étude des paramètres de la réaction.

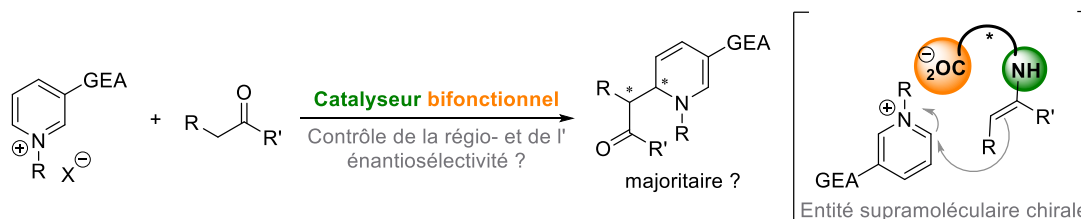


Schéma 4. Catalyse bifonctionnelle par paire d'ions appliquée à la désaromatisation de sels de pyridinium

Le chapitre 2 de ma thèse sera consacré au développement d'une réaction de déracémisation monotope de composés carbonyles α -substitués par protonation énantiosélective d'un éther d'énol silylé formé *in situ* (Schéma 5). Une telle approche serait tout à fait novatrice puisqu'à l'heure actuelle peu de réactions purement chimiques permettent d'effectuer une déracémisation de molécules chirales et elles reposent toutes sur une approche rédox. Le défi de cette réaction réside dans la mise au point des conditions opératoires des deux étapes de la séquence monotope à savoir une silylation et une protonation énantiosélective. Après avoir présenté l'état de l'art dans le domaine de la déracémisation, nous nous intéresserons plus particulièrement aux réactions de protonation énantiosélective organocatalysée. Dans un deuxième temps, les résultats obtenus lors de l'optimisation des deux étapes élémentaires puis de la séquence ainsi que le champ d'application de cette méthode seront présentés.

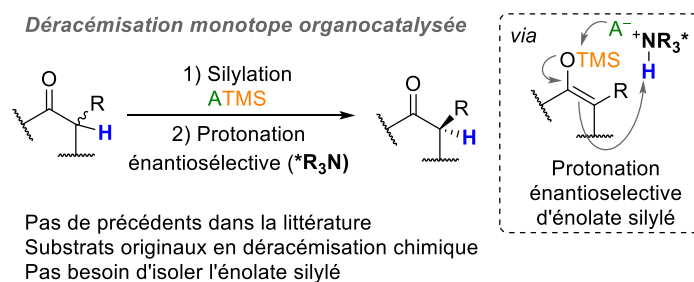


Schéma 5. Séquence de déracémisation monotope de cétones α -substituées

Enfin, lors de la conclusion générale, nous résumerons l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse et nous dégagerons les perspectives liées aux différents travaux.

Chapitre 1 : Désaromatisation nucléophile énantiosélective de sels de pyridinium

Les dihydropyridines sont des hétérocycles azotés à 6 chaînons qui ont suscité un vif intérêt chez les chimistes tant pour leur potentiel synthétique que pour leurs propriétés biologiques. Parmi les différents sous-types de dihydropyridines, on distingue :

- 1) Le motif 1,4-dihydropyridine qui est rencontré dans le couple NADH/NAD⁺ ; principale coenzyme impliquée dans les nombreux processus d'oxydo-réduction des biomolécules chez les organismes vivants (Figure 3a).¹⁸ Les chimistes organiciens se sont largement inspirés de cette coenzyme pour développer des procédés d'hydrogénation organocatalysés dans lesquels l'ester de Hantzsch joue le rôle de source d'hydrogène (Figure 3b).¹⁹ Par ailleurs, ces derniers sont aussi bien connus pour leurs propriétés d'inhibiteurs calciques et utilisés dans le traitement de l'hypertension (Figure 3c).²⁰

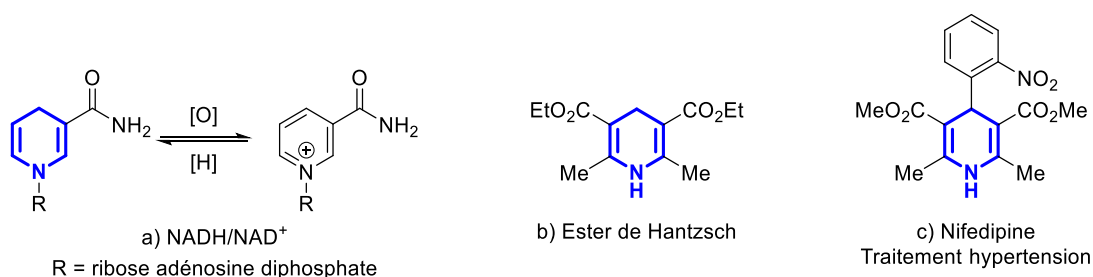


Figure 3. Structures de 1,4-dihydropyridines

- 2) Si le motif 1,4-dihydropyridine est présent dans de nombreux composés d'intérêt biologique, les isomères 1,2- et 1,6-dihydropyridines, moins stables, sont exploités comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de molécules plus complexes telles que la (-)-tylophorine²¹ ou la (+)-cannabisativine.²² Les 1,2- et 1,6-dihydropyridines sont aussi des précurseurs d'isoquinuclidines,²³ des intermédiaires

¹⁸ Brändén, C.-I.; Eklund, H. in *Dehydrogenases Requiring Nicotinamide Coenzymes*, Jeffery, J., Ed., Birkhäuser Basel, **1980**, 36, 40–84.

¹⁹ Pour une revue sur les esters de Hantzsch, voir : Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2498–2518.

²⁰ Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 956–965.

²¹ Comins, D. L.; Chen, X.; Morgan, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7435–7438.

²² Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5219–5231.

²³ Pour une revue sur la synthèse d'isoquinuclidines par réaction de Diels-Alder, voir : Silva, E. M. P.; Rocha, D. H. A.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2018**, 50, 1773–1782.

clés qui interviennent dans la synthèse de médicaments tels que l’Oseltamivir²⁴ et l’Ibogaine²⁵ (Schéma 6).

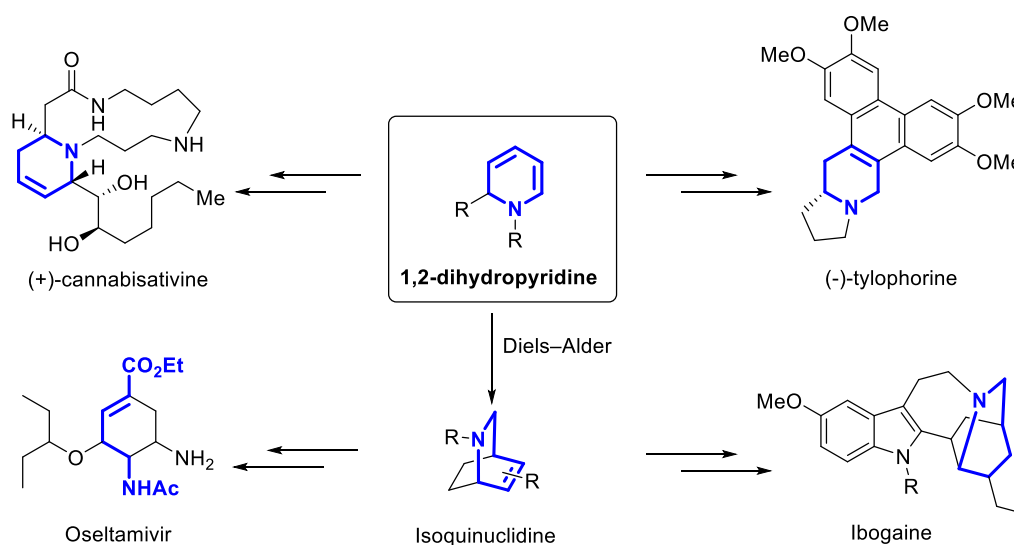


Schéma 6. Molécules accessibles à partir des 1,2-/1,6-dihydropyridines

Les voies synthétiques permettant d’accéder aux dihydropyridines énanti-enrichies sont nombreuses²⁶ mais, pour des raisons de concision, nous n’aborderons que la désaromatisation par addition nucléophile énantiosélective. Les méthodes métallo-catalysées en version racémique et énantiosélective étant abondantes dans la littérature et bien couvertes par des revues,²⁷ seules les approches organocatalysées seront traitées ici. Dans un premier temps nous allons présenter les différentes méthodes organocatalytiques ayant permis de désaromatiser des sels de *N*-hétéroarénium bicyclique ou tricyclique (dérivé de la quinoléine, de l’isoquinoléine et de l’acridine) avant de nous intéresser à la désaromatisation organocatalysée de sels de pyridinium *N*-alkylé ou *N*-acylé.

²⁴ Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734–5736.

²⁵ Jana, G. K.; Sinha, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7155–7165.

²⁶ Pour des revues sur la synthèse des dihydropyridines, voir : (a) Aurià-Luna, F.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2161–2175. (b) Rucins, M.; Plotniece, A.; Bernotiene, E.; Tsai, W.-B.; Sobolev, A. *Catalysts* **2020**, *10*, 1019–1040.

²⁷ Pour des revues sur la désaromatisation de pyridines, voir : (a) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642–2713. (b) Bertuzzi, G.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Catalysts* **2018**, *8*, 632–666.

I. Désaromatisation nucléophile énantiosélective de sels de *N*-hétéroarénium

Rencontrée aussi dans les milieu biologique,²⁸ la désaromatisation est un processus biomimétique très utile aux chimistes organiciens car elle donne un accès direct à des structures complexes en trois dimensions à partir de briques moléculaires simples.²⁹ Lorsqu'on sait l'importance des molécules en trois dimensions pour obtenir de bons candidats médicaments,² cela met en exergue l'utilité d'une telle approche. En outre, compte tenu de la prévalence des *N*-hétérocycles dans les molécules bio-actives,³⁰ les *N*-hétéroarènes sont des cibles privilégiées en désaromatisation énantiosélective. Pourtant, la désaromatisation énantiosélective de *N*-hétéroarènes à 6 chaînons (quinoléines, isoquinoléines, acridines et pyridines) a été assez peu étudiée.^{27b,31} En effet, ces structures présentent un certain nombre de défis, à commencer par la nécessité d'activer le *N*-hétéroarène en formant un sel d'hétéroarénium (Figure 4a). Parmi les différents sels possibles, la majorité des publications décrivent la formation *in situ* de sels de *N*-acyl hétéroarénium car ils sont plus électrophiles que les sels de *N*-alkyl hétéroarénium correspondants. De plus, le contrôle de la régiosélectivité (position C-2/C-6 et/ou C-4) de l'addition sur des sels de *N*-hétéroarénium peut s'avérer problématique en fonction du *N*-hétéroarène étudié (Figure 4b). Afin de réaliser la désaromatisation énantiosélective des sels de *N*-hétéroarénium, trois approches sont envisageables : 1) l'activation de l'électrophile *via* la formation d'une paire d'ions chirale qui va réagir avec un nucléophile achiral, 2) l'activation du nucléophile par catalyse covalente puis réaction avec un électrophile achiral et enfin 3) la double activation du nucléophile et de l'électrophile par un catalyseur bifonctionnel (Figure 4c).

²⁸ Thiele, B.; Rieder, O.; Golding, B. T.; Müller, M.; Boll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14050–14051.

²⁹ Pour des revues sur la désaromatisation, voir : (a) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068–4093. (b) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662–12686.

³⁰ Pour des exemples de *N*-hétérocycles à 6 chaînons bio-actifs, voir : (a) Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Biochemistry of Organic Natural Products*, CRC Press. (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. (c) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444–463. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166–187.

³¹ Pour des revues sur la désaromatisation de *N*-hétérocycles, voir : (a) Ahamed, M.; Todd, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5935–5942. (b) Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807–4815.

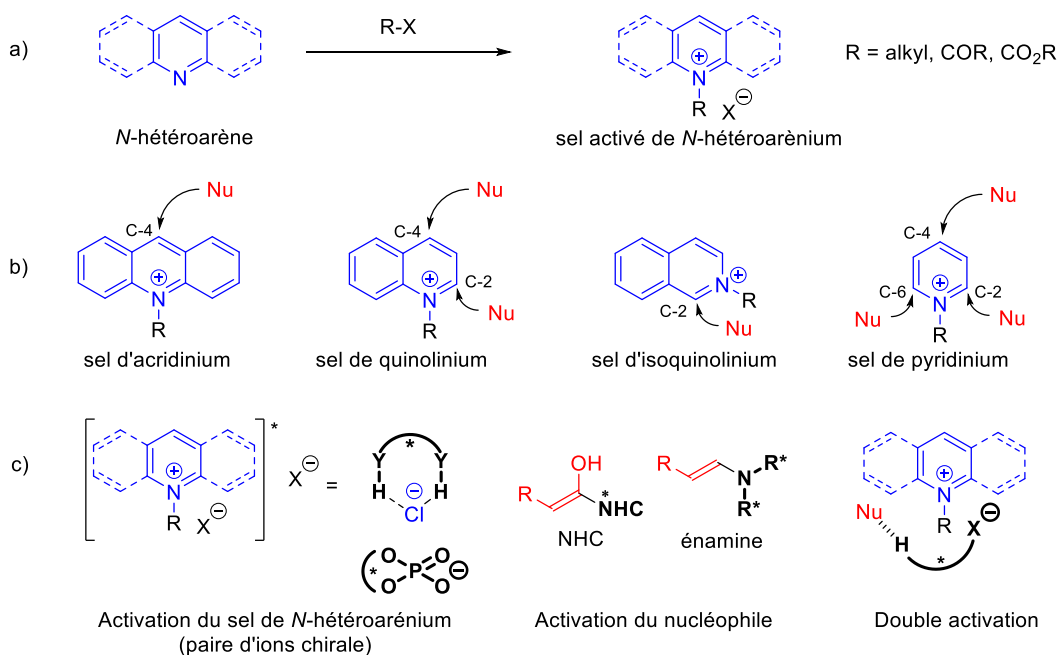


Figure 4. a) Nécessité de l'activation des N -hétéroarènes ; b) Contrôle de la régiosélectivité ; c) Stratégies d'activation asymétrique

Nous allons à présent nous intéresser à la désaromatisation organocatalysée énantiosélective nucléophile de sels d'hétéroarénium bi- et tricyclique et, en particulier, à l'impact du type de catalyse sur la régiosélectivité de cette réaction.

1.1. Désaromatisation organocatalysée de sels de N -hétéroarénium bi- et tricyclique

1.1. a) Catalyse « anion binding »

En organocatalyse, les catalyseurs donneurs de liaisons H sont connus comme étant capables d'activer les électrophiles neutres.⁶ Dans le cas où le substrat est une paire d'ions, il est possible que le catalyseur complexe le contre-cation (anion), formant ainsi une entité supramoléculaire chirale (Figure 5).⁷

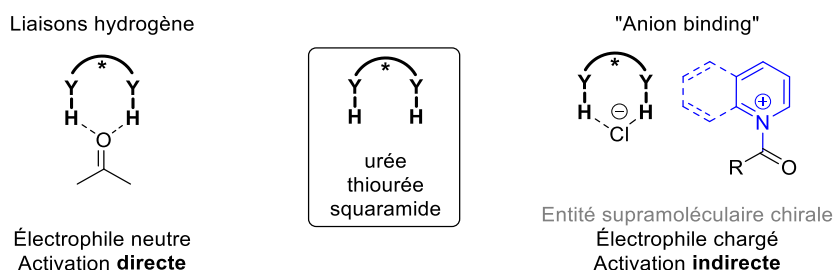


Figure 5. Stratégies générales d'activation à l'aide de catalyseurs donneurs de liaisons hydrogène : Électrophile neutre ou chargé

Dans le cas de la désaromatisation nucléophile, le sel de *N*-hétéroarénium flanqué d'un halogénure forme une paire d'ions qui peut être activée par catalyse « anion binding ». Cette approche a d'abord été développée par Jacobsen *et al.* : une thiourée chirale (**C4**) catalyse l'addition d'acétals de cétènes silylés en position C-2 de sels de *N*-acyl isoquinoléinium (Schéma 7).³² Les dihydroisoquinoléines correspondantes sont obtenues avec de très bons rendements (67-86%) et excès énantiomériques (60-92% *ee*) mais pour une gamme de substituants limitée (H, 3-Me, 4-Br, 6-NO₂, 5-OTBS...). Par la suite, Mattson *et al.* ont adapté les conditions réactionnelles à leur catalyseur, le silanediol à chiralité axiale **C5**.³³ Malgré les faibles excès énantiomériques (R¹ = H, Mattson : 18% *ee* ; Jacobsen : 86% *ee*), cette réaction a prouvé la capacité des silanediols chiraux à induire une stéréosélectivité par catalyse « anion binding ». Avec un catalyseur à chiralité hélicoïdale de type tétrakistriazole (**C6**), García Mancheño *et al.* ont également développé une réaction d'addition d'acétals de cétènes silylés en position C-2 de sels de *N*-acyl isoquinoléinium, mais les excès énantiomériques obtenus sont là aussi plus faibles que ceux obtenus par l'équipe de Jacobsen (R¹ = H, García Mancheño : 50% *ee* ; Jacobsen : 86% *ee*).³⁴

³² Taylor, M. S.; Tokunaga, N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.

³³ Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Fisher, T. J.; Mattson, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11321–11324.

³⁴ Zurro, M.; Asmus, S.; Bamberger, J.; Beckendorf, S.; García Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3785–3793.

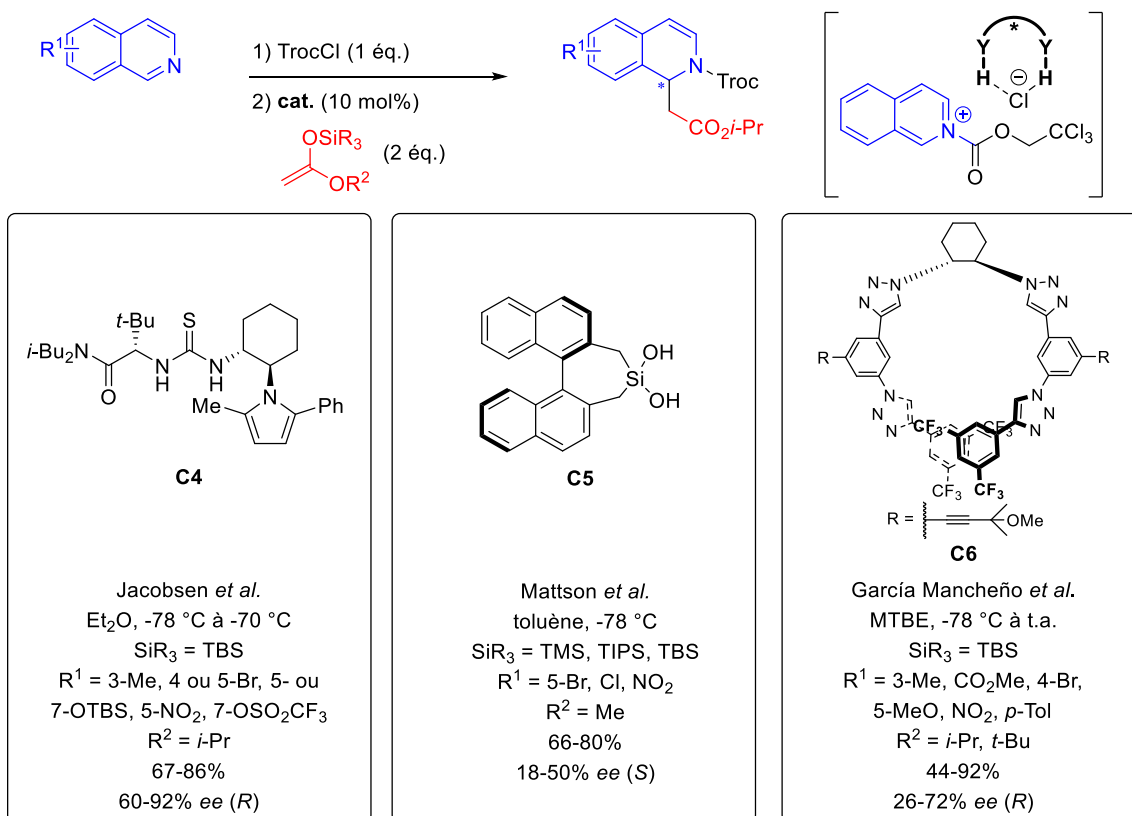


Schéma 7. Désaromatisation de sels d'isoquinoléinium catalysée par « anion binding »

L'approche par catalyse « anion binding » a également permis l'addition d'autres nucléophiles sur les sels de *N*-acyl isoquinoléinium. L'équipe de Seidel a étudié l'addition en position C-2 d'azlactones catalysée par une thiourée chirale (**C7**).³⁵ Les dihydroisoquinoléines correspondantes ont été obtenues avec de très bons rendements (81-95%) et excès énantiomériques (88-93% ee). Par ailleurs, le même catalyseur a été utilisé par Mukherjee *et al.* afin d'effectuer l'addition en C-2 de phosphites silylés sur une large gamme d'isoquinoléines (24 exemples, 69-96%, 75-90% ee) (Schéma 8).³⁶ Il est à noter que les deux équipes ont observé qu'un milieu hétérogène était bénéfique aux excès énantiomériques. Mukherjee *et al.* en ont déduit que la thiourée chirale solubilise le sel d'isoquinoléinium par interactions faibles avec l'ion chlorure.

³⁵ De, C. K.; Mittal, N.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16802–16805.

³⁶ Ray Choudhury, A.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6940–6945.

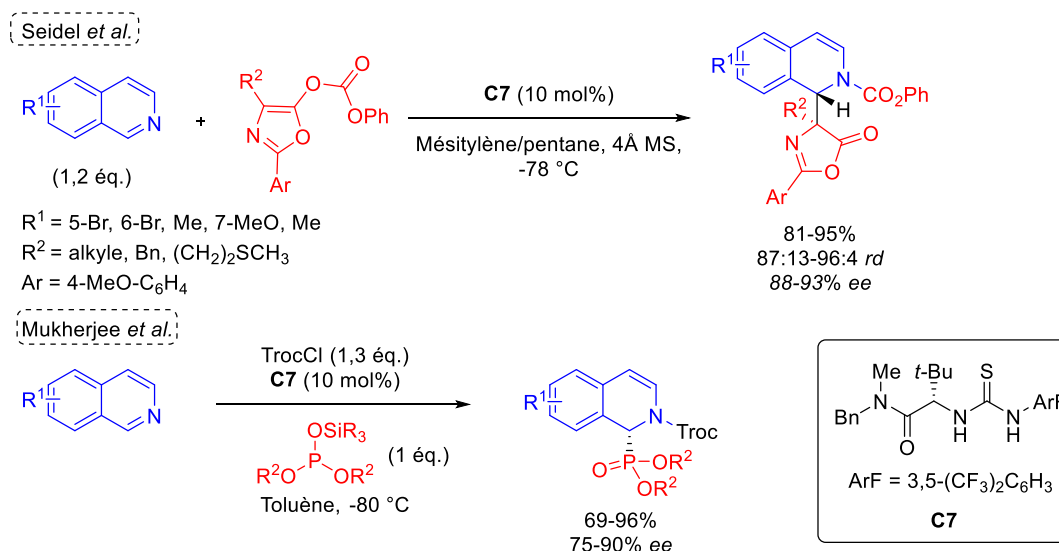


Schéma 8. Désaromatisation de sels de *N*-acyl isoquinoléinium par catalyse « anion binding » développée par les groupes de Seidel et Mukherjee

En 2014, l'équipe de García Mancheño a développé une réaction de désaromatisation de sels de *N*-acyl quinoléinium par addition d'un acétal de cétène silylé en position C-2 (exclusivement) catalysée par un oligotriazole à chiralité hélicoïdale **C6** (Schéma 9a).³⁷ L'étendue de la réaction a ensuite pu être élargie à l'addition de phosphites silylés (59-95%, 76-88% *ee*)³⁸ et de thio-acétals de cétènes silylés (41-58%, 24-70% *ee*)³⁹ (Schéma 9b). La régiosélectivité de la désaromatisation de sels de quinoléinium en C-2 ou en C-4 dépend du nucléophile engagé, même si la formation de 1,2-dihydroquinoléines reste majoritaire (entre 70 et 100% C-2 formé). Malgré une bonne réactivité, l'addition d'autres nucléophiles tels que les éthers d'énol silylés (40-70%, 0-20% *ee*), les *N*-hétérocycles π -excédentaires (34-72%, 0% *ee*) et les allyles métalliques (4-91%, 0-10% *ee*) a conduit à de faibles excès énantiomériques.²⁵

³⁷ Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Mück-Lichtenfeld, C.; García Mancheño, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999–14002.

³⁸ Fischer, T.; Duong, Q.-N.; García Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5983–5987.

³⁹ Duong, Q.-N.; Schifferer, L.; García Mancheño, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5452–5461.

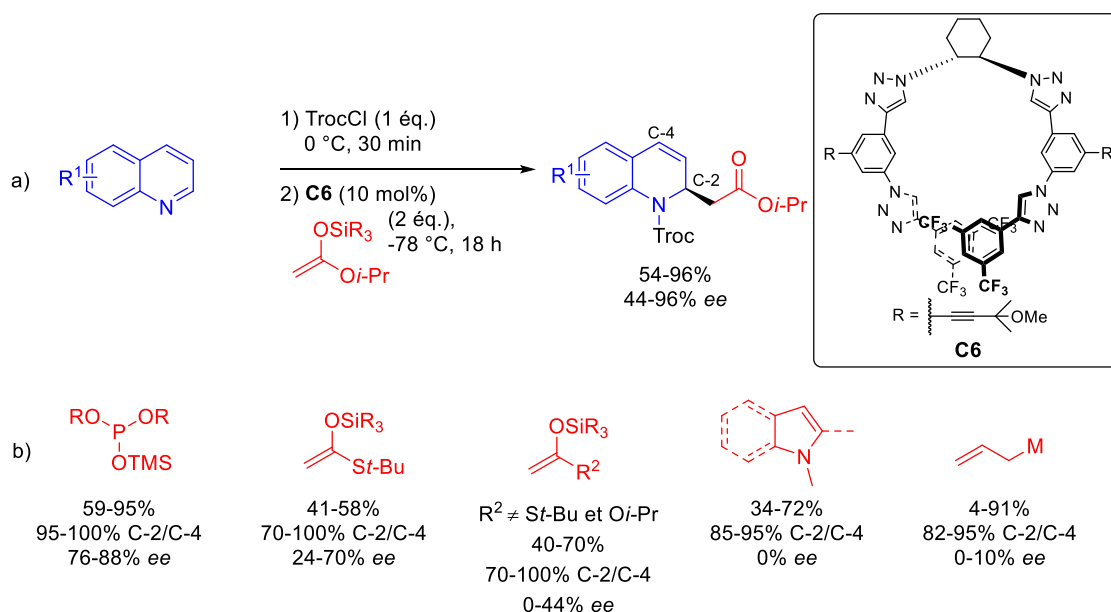


Schéma 9. Désaromatisation de sels de quinoléinium catalysée par un oligotriazole chiral développée par García Mancheño et al.

L'équipe de Takemoto a décrit le seul exemple à ce jour de désaromatisation d'un sel de *N*-hétéroarénium par addition de dérivés d'acides boroniques impliquant une double activation du nucléophile et de l'électrophile pour conduire à la formation hautement régiosélective des 1,2-dihydroquinoléines correspondantes avec d'excellentes énantiosélectivités (82-97%) (Schéma 10).⁴⁰ La réaction tolère la présence de groupements électro-attracteurs sur la quinoléine et de groupements électro-donneurs sur l'acide boronique. Une baisse de rendement est observée si l'acide boronique est substitué par un groupement CF₃ (28%). Dans l'état de transition proposé, la partie thiourée du catalyseur **C8** chélate directement le carbamate du sel de quinoléinium grâce à des liaisons hydrogène tandis que la partie amino-alcool active l'acide boronique. La nature bifonctionnelle du catalyseur pourrait être à l'origine de la bonne régiosélectivité observée.

⁴⁰ Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686–6687.

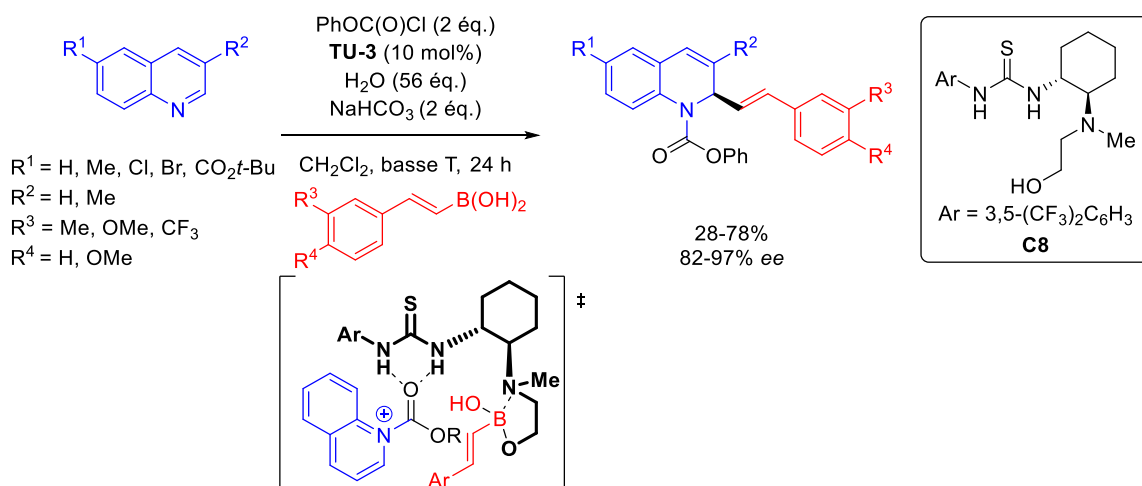


Schéma 10. Désaromatisation de sels de quinoléinium catalysée par un catalyseur bifonctionnel développée par Takemoto et al.

I. 1. b) Catalyse acide de Brønsted

Dès 2004, les acides de Brønsted, et en particulier les acides phosphoriques chiraux, ont été utilisés en organocatalyse, l'objectif étant d'activer un électrophile en le protonant afin de générer une paire d'ions chirale par interaction électrostatique avec l'anion phosphate chirale.⁹ En désaromatisation nucléophile, les premières réactions développées visaient à réduire des quinoléines en tétrahydroquinoléines de manière énantiosélective.⁴¹ Dans le cas où le nucléophile n'est pas un hydrure, l'éther d'hémiaminal formé par réaction avec le Boc₂O est protoné par l'acide phosphorique chiral, formant ainsi l'intermédiaire réactionnel sous la forme d'une paire d'ions chirale (Schéma 11).

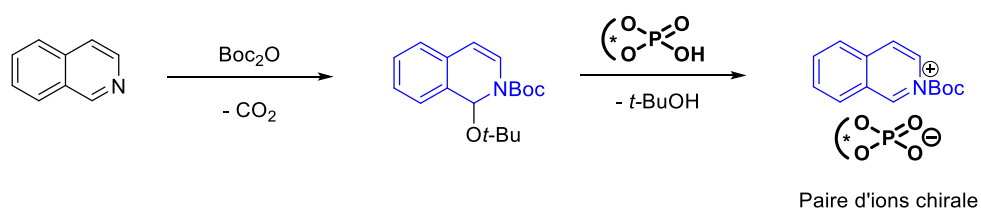


Schéma 11. Stratégie générale d'activation d'isoquinoléine par un acide de Brønsted chiral

⁴¹ Pour des exemples de réduction énantiosélective organocatalysée de quinoléines en tétrahydroquinoléines, voir : (a) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686. (b) Guo, Q.-S.; Du, D.-M.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759–762.

Wang *et al.* ont utilisé cette approche pour développer une réaction de C-addition d'indoles en position C-2 des sels de *N*-acyl isoquinoléinium (Schéma 12), avec de bons rendements (44-99%) et d'excellentes énantiosélectivités (77-97% *ee*).⁴² Les groupes fonctionnels électro-attracteurs ou électro-donneurs sont tolérés sur l'indole (MeO, Me, F, Cl, Br) et donnent d'excellents excès énantiomériques (93-97% *ee*). Cependant, aucun des autres réactifs d'arylation envisagés n'a permis d'obtenir les dihydroisoquinoléines correspondantes de façon stéréosélective.

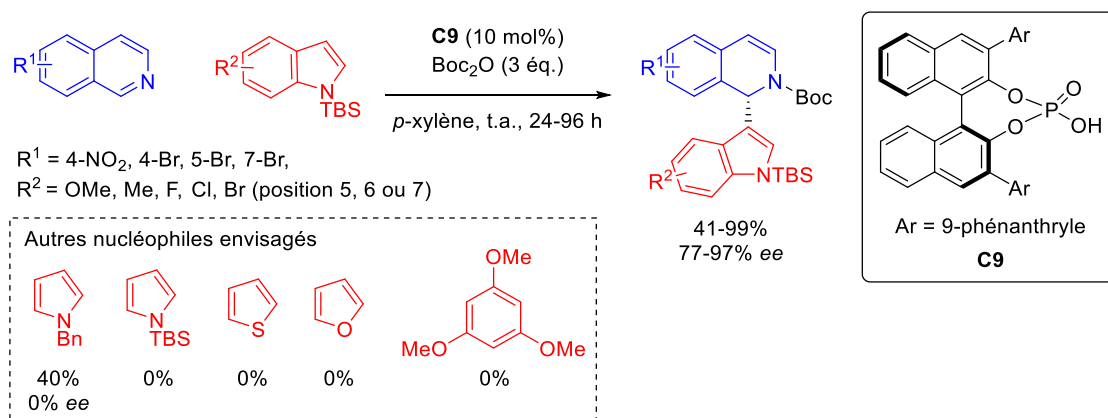


Schéma 12. Désaromatisation de sels d'isoquinoléinium catalysée par un acide de Brønsted développée par Wang *et al.*

En 2018, You *et al.* ont développé une réaction énantiosélective de *N*-addition de dérivés de tryptamines (des indoles substitués en position 3 par un groupement éthylène amine protégé) sur des sels de *N*-acyl isoquinoléinium catalysée par un acide de Brønsted en utilisant des conditions opératoires similaires à celles décrites Schéma 12.⁴³ Les produits de *N*-addition sont obtenus avec des excès énantiomériques globalement bons (29-93% *ee*). Les auteurs justifient l'obtention des produits de *N*-addition, par rapport aux produits de *C*-addition obtenus par Wang *et al.*, par l'encombrement de la position 3 des dérivés de tryptamine utilisés.

⁴² Zhang, M.; Sun, W.; Zhu, G.; Bao, G.; Zhang, B.; Hong, L.; Li, M.; Wang, R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5290–5294.

⁴³ Cai, Y.; Gu, Q.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6146–6154.

I. 1. c) Catalyse énamine

La catalyse énamine consiste à activer un composé carbonylé par formation d'une énamine plus nucléophile.³ En désaromatisation, la présence d'une base achirale s'avère nécessaire afin de piéger l'acide formé lors de l'hydrolyse de l'iminium. De plus, en fin de réaction, la fonction aldéhyde des produits désaromatisés doit être réduite afin de former des composés plus stables (Schéma 13).

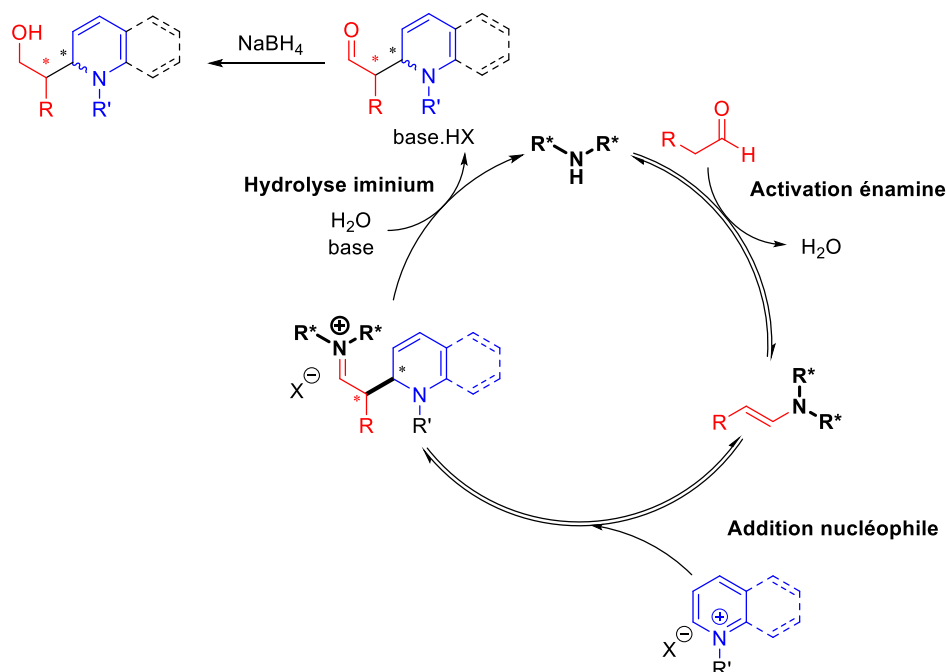


Schéma 13. Cycle catalytique associé à la désaromatisation de *N*-hétérocycles par catalyse énamine

Une réaction de désaromatisation de sels de *N*-alkyl acridinium a été développée par Li *et al.* en utilisant le catalyseur d'Hayashi-Jørgensen (**C10**) (Schéma 14).⁴⁴ Les dihydroacridines (substituées uniquement en position 4) sont obtenues avec d'excellents rendements (82-96%) et excès énantiomériques (89-99% *ee*). Par ailleurs, Cozzi *et al.* se sont intéressés à l'addition stéréosélective d'aldéhydes sur des carbocations stables (*N*-méthyl acridinium, tropylium ou flavylium) catalysée par le catalyseur de MacMillan avec, cependant, des excès énantiomériques plus faibles que ceux décrits par Li *et al.* ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{13}$: Cozzi 64% *ee* ; Li 97% *ee*).⁴⁵

⁴⁴ Liang, T.; Xiao, J.; Xiong, Z.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3583–3588.

⁴⁵ Benfatti, F.; Benedetto, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2047–2052

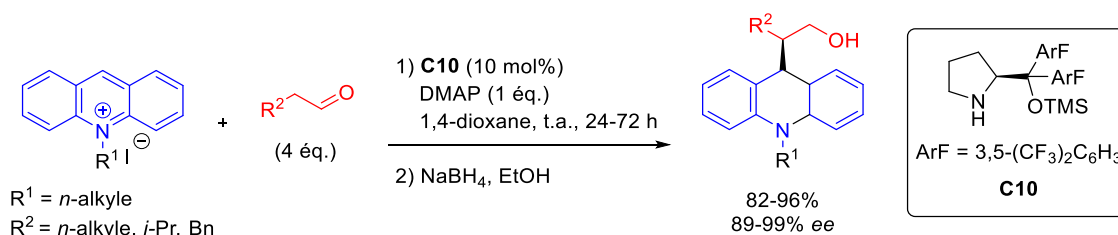


Schéma 14. Désaromatisation de sels d'acridinium par catalyse énamine développée par Li et al.

L'équipe de Jørgensen a, quant à elle, utilisé cette approche pour développer une réaction de désaromatisation intramoléculaire sur des sels d'isoquinoléinium (Schéma 15).⁴⁶ Il convient de noter que cet exemple est un des rares à impliquer l'activation du *N*-hétéroarène par un groupement alkyle et non acyle. La protection de l'énamine par introduction d'un groupement trifluoroacétyl en position 4 de la dihydroisoquinoléine suivie de la réduction de l'aldéhyde en alcool permet d'obtenir les dihydroisoquinoléines correspondantes avec des rendements allant de moyens à bons (18-73%), d'excellentes diastéréosélectivités (10:1 à 98:2) et des excès énantiomériques allant de moyens à excellents (49-92% ee). Le noyau aromatique de l'isoquinoléine peut être substitué par des groupes fonctionnels électro-attracteurs en position C-4 (NO₂ ou Br). En revanche, la présence de groupements électro-donneurs (5,7-diméthoxy) ou d'un phényle en position C-4 semble inhiber la réaction, le rendement en dihydroisoquinoléine correspondante tombant à 18%. Cette méthodologie a pu être appliquée à d'autres hétérocycles tels que la phtalazine et la phénanthridine avec d'excellentes énantiosélectivités.

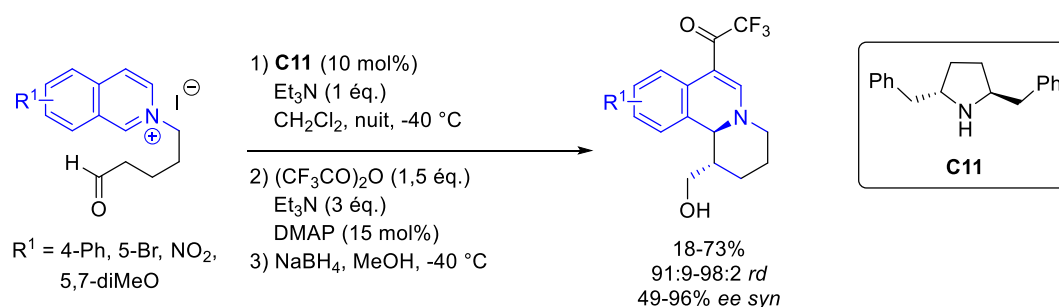


Schéma 15. Désaromatisation intramoléculaire de sels d'isoquinoléinium développée par Jørgensen et al.

Par la suite, Cozzi *et al.* ont développé une version intermoléculaire de la réaction précédente impliquant, cette fois, des sels de *N*-acyl isoquinoléinium et le catalyseur d'Hayashi-Jørgensen **C10** (Schéma 16). L'originalité de cette réaction tient en partie au fait

⁴⁶ Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058–6063.

qu'il est possible d'activer le noyau isoquinoléine *in situ* en présence de CbzCl.⁴⁷ Seul le produit issu de l'addition en C-2 des aldéhydes est obtenu avec des rendements (10-75%) ainsi que des diastéréosélectivités moyennes (19:81-81:19), et des excès énantiomériques allant jusqu'à 98%. L'optimisation de cette réaction a révélé que le catalyseur était désactivé par une réaction d'acylation causée par l'excès de CbzCl. Ainsi, l'ajout du CbzCl au pousse-seringue sur une période de 15 heures a permis de pallier ce problème.

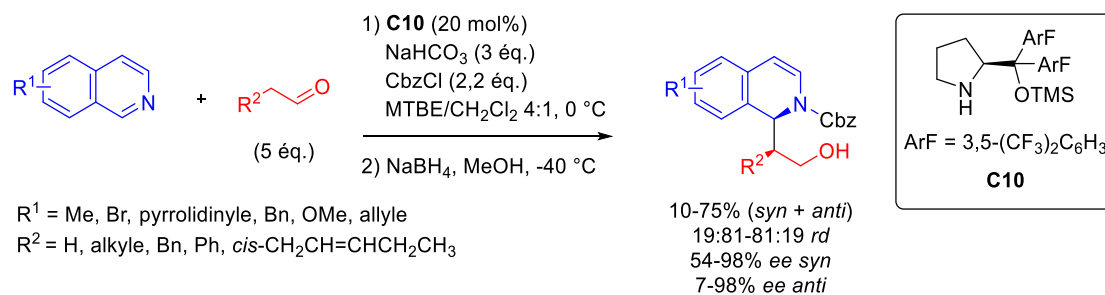


Schéma 16. Désaromatisation de sels d'isoquinoléinium par catalyse énamine développée par Cozzi et al.

Alors que les acridines et isoquinoléines présentées précédemment n'offrent qu'un seul site électrophile, le contrôle de la régiosélectivité de l'addition énantiosélective sur les sels de quinoléinium est un défi supplémentaire à relever. Ainsi, le groupe de Cozzi a étudié la désaromatisation de sels de *N*-acyl quinoléinium en utilisant des conditions réactionnelles similaires à celles employées avec les isoquinoléines (Schéma 17).⁴⁸ Contrairement aux travaux précédents, l'acylation du catalyseur d'Hayashi-Jørgensen **C10** est évitée en préformant le sel de *N*-acyl quinoléinium avec un seul équivalent de CbzCl. Les 1,2-dihydroquinoléines correspondantes sont obtenues majoritairement (ratio C-2/C-4 : 77:23-100:0) avec de bons rendements (28-76%), des diastéréosélectivités moyennes (54:46 à 83:17), et de très bons excès énantiomériques pour le produit *syn* (81-99% *ee*).

⁴⁷ Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3915–3921.

⁴⁸ Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3200–3207.

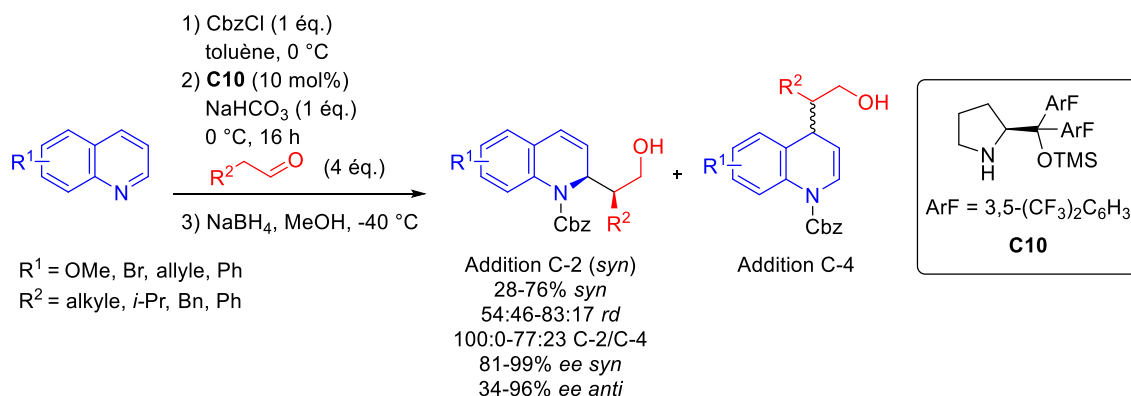


Schéma 17. Désaromatisation de sels de quinoléinium par catalyse énamine décrite par Cozzi et al.

En parallèle avec les travaux de l'équipe de Rueping,⁴⁹ Pineschi *et al.* ont décrit la désaromatisation de sels de *N*-acyl quinoléinium formés *in situ* à partir des éthers d'hémiaminals correspondants catalysée par un acide sulfonique et le catalyseur d'Hayashi-Jørgensen **C10** (Schéma 18).⁵⁰ Malgré de bons rendements (jusqu'à 88%) et énantiosélectivités (jusqu'à 99% *ee*), cette méthode de désaromatisation nécessite la synthèse au préalable des éthers d'hémiaminals, ce qui diminue la facilité de mise en œuvre de la réaction. De plus, l'acide sulfonique nécessaire à la formation du sel de *N*-acyl quinoléinium restreint l'étendue de la réaction aux groupes fonctionnels résistants aux conditions acides.

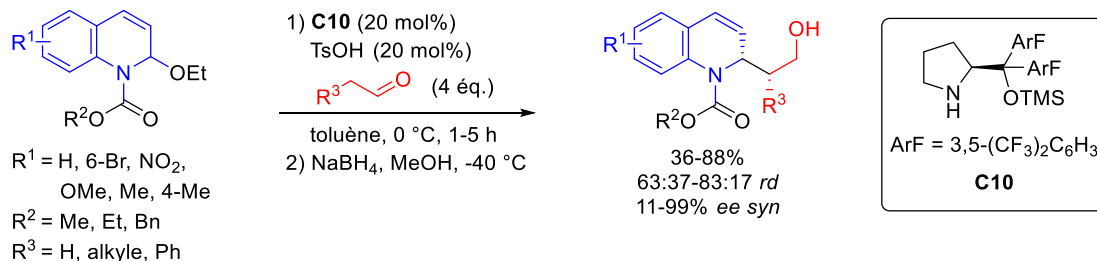


Schéma 18. Désaromatisation de sels de *N*-acyl quinoléinium formés à partir de l'hémiaminal correspondant développée par Pineschi et al.

I. 1. d) Catalyse NHC

En organocatalyse, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) permettent d'inverser la polarité de composés carbonylés grâce à la formation de l'intermédiaire de Breslow.⁴ L'intermédiaire vinylogue de Breslow issu de l'énal est en équilibre avec sa forme protonée, ce qui donne un caractère plus nucléophile au carbone C-4 ou C-3 respectivement (Schéma

⁴⁹ Volla, C. M. R.; Fava, E.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15788–15791.

⁵⁰ Berti, F.; Malossi, F.; Marchetti, F.; Pineschi, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13694–13697.

19). Afin de favoriser l'un des nombreux chemins réactionnels possibles,⁵¹ le catalyseur et les conditions de la réaction doivent être choisis avec soin.

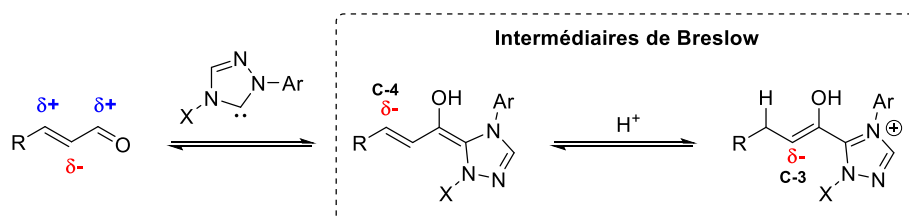


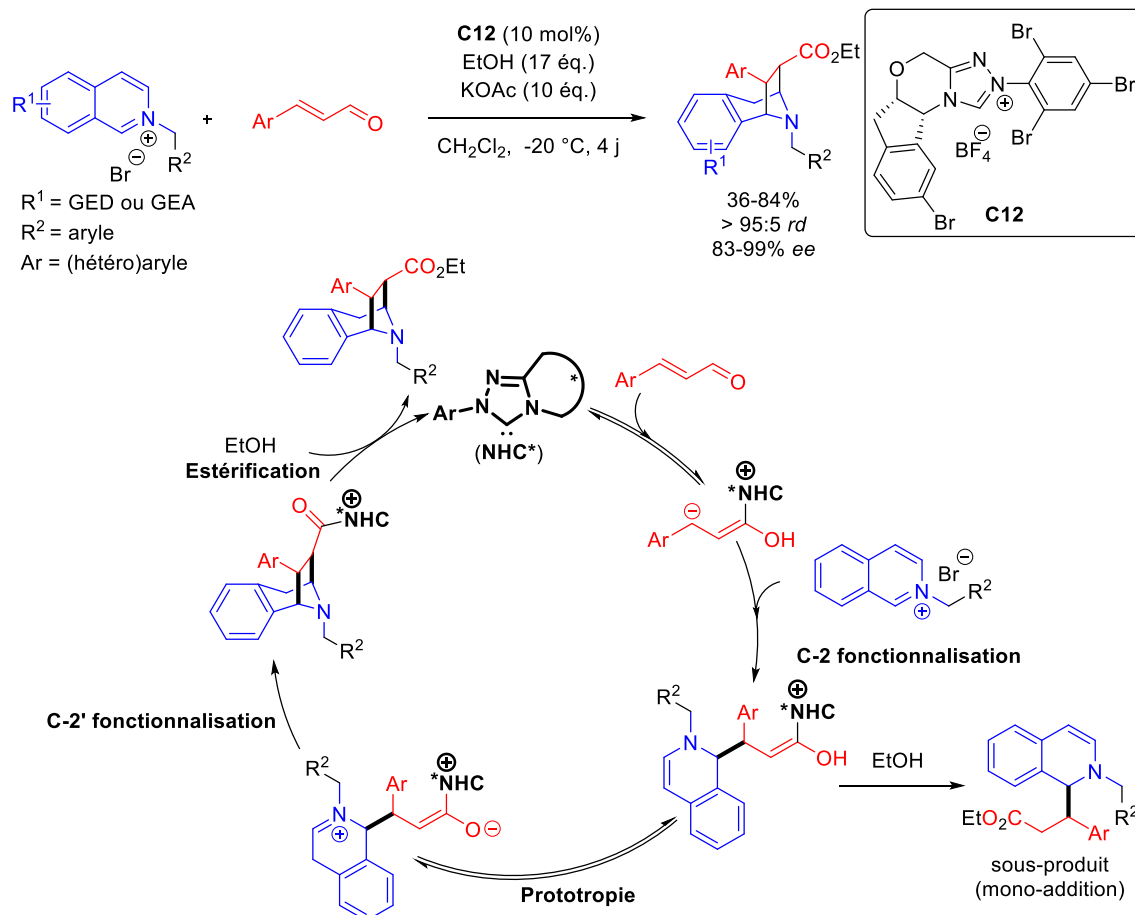
Schéma 19. Changement de réactivité des énals face à un carbène N-hétérocyclique

La réactivité des énals couplée à la désaromatisation nucléophile de sels d'hétéroarénium permet un accès direct à des hétérocycles complexes. En 2016, Tan *et al.* sont parvenus à synthétiser des dérivés du tropane par double réaction de Mannich sur un sel de *N*-alkyl isoquinoléinium (Schéma 20), formant ainsi 4 centres carbonés stéréogènes contigus avec d'excellents excès énantiomériques (83-99% *ee*).⁵² Il s'agit de la seule réaction à ce jour qui parvient à difonctionnaliser un sel d'isoquinoléinium en position C-2 et C-2'. La première fonctionnalisation prend place en position C-2 générant un intermédiaire énamine ; s'en suit une prototropie permettant de générer l'intermédiaire iminium qui permet la fonctionnalisation en position C-2'. Une étude mécanistique a prouvé que la stéréosélectivité de la réaction était déterminée lors de la première fonctionnalisation en C-2 par les interactions π - π et C-H--Br plus nombreuses de l'état de transition.⁵³ Les rendements parfois moyens (36-84%) sont expliqués par la présence d'autres chemins réactionnels, comme par exemple la mono-addition de l'énal sur le sel d'isoquinoléinium. En outre, le sel de *N*-alkyl isoquinoléinium peut être formé *in situ* à partir de l'isoquinoléine et du bromure de benzyle, la réaction multi-composée correspondante ($R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $Ar = Ph$) permet d'obtenir le dérivé du tropane désiré avec un rendement de 63% et un excès énantiomérique de 93%.

⁵¹ Pour des exemples de la réactivité des énals en catalyse NHC, voir : (a) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371. (b) Chiang, P.-C.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520–3521.

⁵² Xu, J.-H.; Zheng, S.-C.; Zhang, J.-W.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11834–11839.

⁵³ Wang, Y.; Wu, Q.-Y.; Lai, T.-H.; Zheng, K.-J.; Qu, L.-B.; Wei, D. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 465–476.



Sch\u00e9ma 20. Synth\u00e8se de d\u00e9riv\u00e9s de tropane par d\u00e9saromatisation de sels d'isoquinol\u00e9inium d\u00e9velopp\u00e9e par Tan et al.

Enfin, l'\u00e9quipe de Glorius a d\u00e9crit la cycloaddition (3+3) et (3+2) formelle d'ylures de *N*-iminoisoquinol\u00e9inium avec un \u00e9nal afin d'acc\u00e9der respectivement \u00e0 des pyridazo[6,1-*a*]isoquinol\u00e9ines (55-96%, 83-99% ee) et \u00e0 des pyrazolo[5,1-*a*]isoquinol\u00e9ines (42-71%, 91-99% ee) \u00e9nantio-enrichies (Sch\u00e9ma 21).⁵⁴ Cependant, les ylures de *N*-iminoisoquinol\u00e9inium se comportent ici comme des dip\u00f4les, ce qui n'est pas repr\u00e9sentatif de la r\u00e9activit\u00e9 des sels de *N*-h\u00e9teroar\u00e9nium en d\u00e9saromatisation.

⁵⁴ Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-M\u00fcller, D.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 842-847.

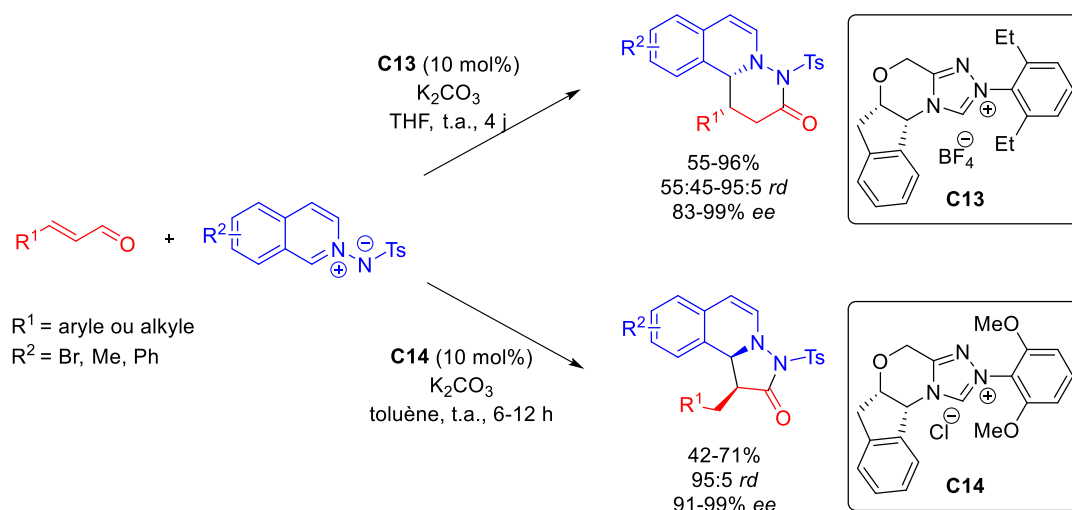


Schéma 21. Désaromatisation d'ylures de *N*-iminoisoquinoléinium par catalyse NHC proposée par Glorius et al.

I. 2. Sels de pyridinium

Comme nous l'avons vu, la désaromatisation de sels de *N*-hétéroarénium permet d'accéder à des *N*-hétérocycles hautement fonctionnalisés. Cependant, en comparaison avec les isoquinoléines et quinoléines, la désaromatisation des sels de pyridinium présente des difficultés supplémentaires. En effet, lors de la désaromatisation, le noyau pyridine perd complètement son aromaticité (*a contrario* des quinoléines et isoquinoléines), ce qui a un coût énergétique plus élevé et rend donc les pyridines moins réactives que leurs homologues bicycliques. De plus, le noyau pyridinium possède trois positions électrophiles (C-2, C-4 et C-6) ce qui rend plus complexe le contrôle de la régiosélectivité de l'addition nucléophile par rapport aux autres hétéroaréniums.

En 2015, l'équipe de García Mancheño fut la première à publier une réaction de désaromatisation organocatalytique de sels de pyridinium par une approche « anion binding » qui est, à ce jour, le seul exemple impliquant des sels de *N*-acyl pyridinium (Schéma 22).⁵⁵ En se basant sur ses précédents travaux en série sels de quinoléinium (Schéma 9),³⁷ García Mancheño *et al.* ont décrit l'addition d'acétals de cétènes silylés sur des sels de *N*-acyl pyridinium catalysée par un tétrakistriazole chiral (**C6**). Il convient de noter que la régiosélectivité de la réaction dépend fortement de la substitution des positions C-2, C-3 et/ou C-4 du noyau pyridinium. D'une manière générale, dans le cas d'une substitution de la position

⁵⁵ García Mancheño, O.; Asmus, S.; Zurro, M.; Fischer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8823–8827.

C-2 ou C-4, l'addition se fait majoritairement en position C-6 (94:6 à 100:0 C-6/C-4). Par contre, dans le cas où le noyau pyridinique n'est pas substitué ou substitué en position C-3, l'addition se fait régiosélectivement en position C-4 (35:65 à 0:100 C-6/C-4). Cependant quelques exceptions demeurent comme par exemple la substitution en position C-3 par un groupement carbonitrile qui conduit majoritairement à l'obtention du produit d'addition en position C-6 (61:39 C-6/C-4). Il est intéressant de constater que les excès énantiomériques des 1,4-dihydropyridines (75-80% *ee*) obtenus sont très bons, malgré l'éloignement du catalyseur vis-à-vis de la position C-4 du pyridinium.

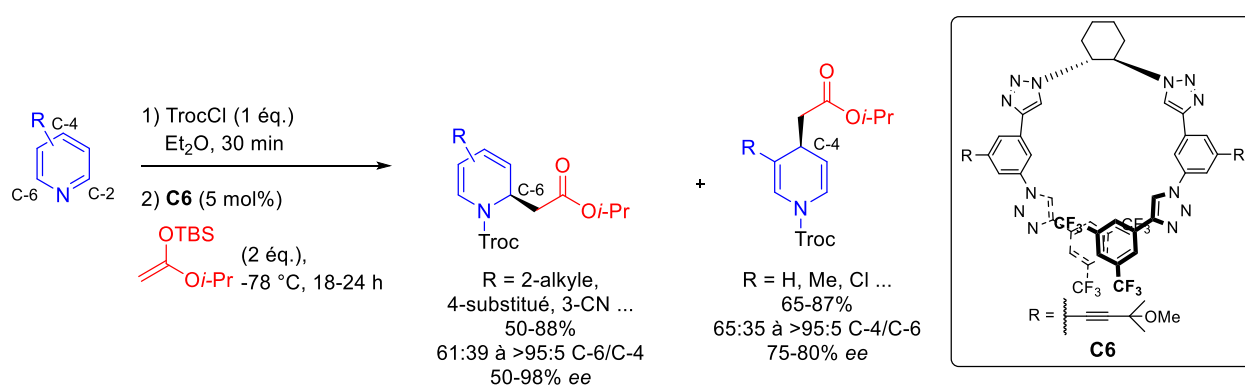


Schéma 22. Désaromatisation de sels de *N*-acyl pyridinium par catalyse « anion binding »

Par la suite, l'équipe de García Mancheño a décrit une réaction de désaromatisation similaire par addition de phosphites silylés appliquée aussi bien aux sels de quinoléinium (I. 1. a) page 24) qu'aux sels de pyridinium (Schéma 9).³⁸ Dans ce cas, les 1,6-dihydropyridines correspondantes sont obtenues de façon majoritaire (80:20 à 92:8 C-6/C-4) avec de bons excès énantiomériques (52-70% *ee*), et ce quelle que soit la substitution du noyau pyridine (Schéma 23). Ces résultats contrastent avec la précédente publication, où la régiosélectivité dépendait fortement de la substitution de la pyridine. Il est possible de rationaliser ce phénomène grâce à la théorie HSAB (Hard Soft Acid Base). En effet, les phosphites silylés sont des nucléophiles plus durs que les acétals de cétène silylés en raison du doublet non liant du phosphore (III). En accord avec la théorie HSAB, les phosphites silylés réagissent donc sélectivement avec la position la plus dure du sel de *N*-acyl pyridinium, *i.e.* la position C-2/C-6.⁵⁶ En ce qui concerne les acétals de cétène silylés plus mous, la régiosélectivité de l'addition

⁵⁶ Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215–222.

dépend des effets électroniques de la substitution du pyridinium qui ont une influence sur la réactivité des positions C-2 ou C-4.

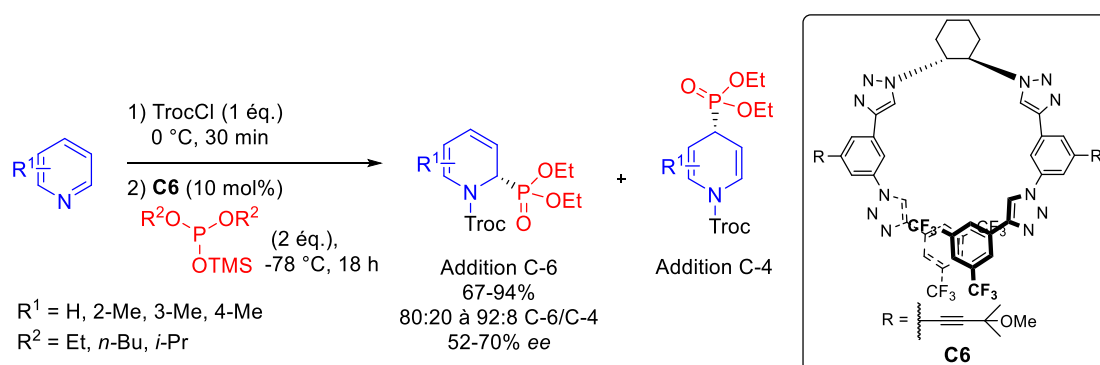


Schéma 23. Désaromatisation de sels de *N*-acyl pyridinium par addition de phosphites silylés

Deux ans après les premiers travaux de García Mancheño, l'équipe de Bernardi a développé une réaction de *C*-addition d'indoles régiosélective de la position C-4 sur des sels de *N*-alkyl pyridinium substitués par un groupement électro-attracteur en position 3 catalysée par la thiourée chirale **C15** selon une approche « anion binding » (Schéma 24).⁵⁷ De plus, un sous-produit provenant de la *N*-addition racémique de l'indole promue par la base a été observé (rapport C/N généralement de 71:29). Ce problème a pu être contrecarré en additionnant la base au pousse-seringue à raison d'un équivalent toutes les 10 heures permettant d'améliorer le rapport de l'addition C/N (75:25 à > 95:5). Dans les conditions optimisées, des rendements jusqu'à 80% et des excès énantiomériques jusqu'à 91% peuvent être obtenus en produit de *C*-addition. Cependant, les résultats obtenus avec les sels de 3-nitropyridinium se sont révélés meilleurs (70-80%, 90-91% ee) comparé à ceux obtenus avec les sels de 3-cyanopyridinium (45-55% et 80-89% ee en présence de 15 mol% **C15** à température ambiante). Une étude mécanistique a montré que la partie quinuclidine de la **C15** s'additionne en position C-6 du pyridinium pour former un aminor, bloquant ainsi cette position vis-à-vis de l'addition de l'indole qui va donc avoir lieu régiosélectivement en position C-4 *via* un mécanisme de type S_N2'.

⁵⁷ Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473–6477.

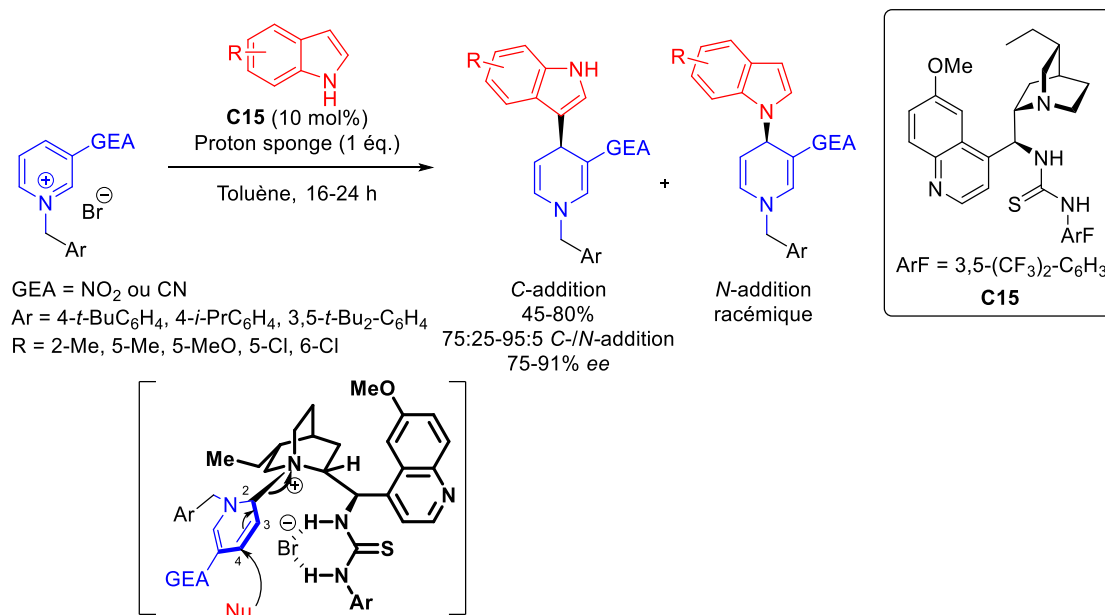


Schéma 24. Désaromatisation de sels de pyridinium par catalyse « anion binding » développée par Bernardi et al.

Par la suite la même équipe a décrit l'addition d'aldéhydes exclusivement en position C-4 de sels de *N*-alkyl pyridinium par catalyse énamine (Schéma 25).⁵⁸ Une réaction de Wittig sur la dihydropyridine obtenue permet d'obtenir un produit stable avec des rendements jusqu'à 92%, d'excellentes diastéréosélectivités (71:29 à 95:5) et énantiosélectivités (90-99% *ee*). Cependant, une baisse de rendement est observée si l'aldéhyde est encombré (R³ = *i*-Pr, 45%) ou en cas de substitution en position C-2 ou C-5 du pyridinium (35-70%) et ce, même en augmentant la température de la réaction à 0 °C. De plus, le groupement NO₂ en position C-3 peut être remplacé par un carbonitrile avec de bons résultats (60-75%, 90% *ee*) mais une diastéréosélectivité plus faible (71:29-73:2) à 0 °C est observée. Les pyridiniums substitués par d'autres groupements électro-attracteurs (GEA = Ac ou CO₂Me) ne montrent aucune réactivité. Pour compenser la forte épimérisation des centres stéréogènes formés qui a été observée (chute de l'excès à 0% en 5 heures), un additif acide a été ajouté sans que son rôle ne soit clairement défini. Enfin, la dihydropyridine intermédiaire (R¹ = Ph, R² = H, R³ = CH₂Ph) permet d'accéder, avec complète rétention de la stéréosélectivité, à un motif

⁵⁸ Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Pecorari, D.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 834–837.

octahydropyrrolo[2,3-c]pyridine qui est une structure de base rencontrée dans des peptidomimétiques à propriétés anti-cancéreuses.⁵⁹

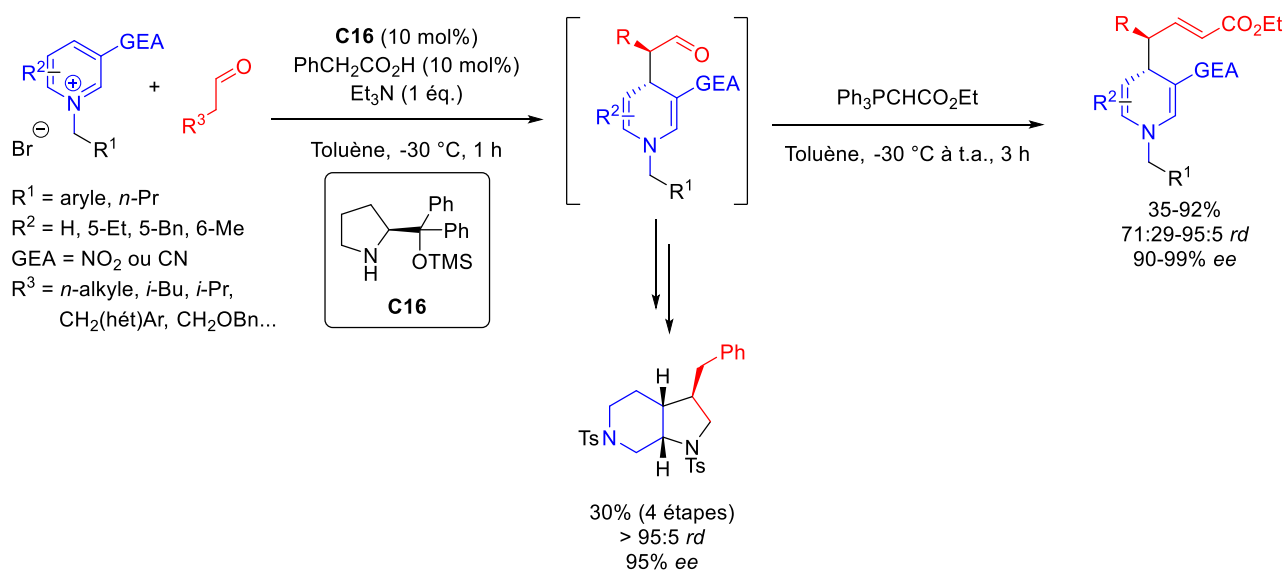


Schéma 25. Désaromatisation de sels de *N*-alkyl pyridinium par catalyse énamine décrite par Bernardi et al.

Le groupe de Chen a développé une réaction de cycloaddition (4+2) formelle dans laquelle un sel de *N*-alkyl pyridinium subit une désaromatisation catalysée par une amine primaire chirale dérivée des alcaloïdes du *Quinquina* (**C17**) selon une approche de catalyse énamine (Schéma 26).⁶⁰ Cette réaction donne un accès simple à une large gamme de 1,4-dihydropyridines spiraniques (24 exemples) avec de bons résultats (50-95%, 80:20-95:5 *rd*, 72-95% *ee*). Le noyau pyridinium tolère la présence de benzyles substitués par des groupements électro-attracteurs ou donneurs (92-95% *ee*) mais une légère baisse de l'excès énantiomérique est observée lorsque le groupement benzyle est remplacé par un *n*-butyle ou un allyle (87-89% *ee*). En ce qui concerne le partenaire cétone α,β -insaturée, de bons résultats sont obtenus pour $R^3 = (\text{hétéro})\text{aryle}$ (74-94%, 91-95% *ee*) mais la présence d'un groupement hydrocinnamyle ou styryle en R^3 provoque une baisse d'excès énantiomérique (78-86% *ee*). Enfin, de meilleurs résultats sont obtenus pour $R^4 = \text{H}$ (94%, 95% *ee*) que pour $R^4 = \text{Ar}$ (52-54%, 79-88% *ee*).

⁵⁹ Pour des exemples de molécules bio-actives contenant le motif octahydropyrrolo[2,3-c]pyridine, voir : (a) Shieh, W.-C.; Chen, G.-P.; Xue, S.; McKenna, J.; Jiang, X.; Prasad, K.; Repič, O. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 711-715. (b) Swinnen, D.; Bombrun, A. WO/2006/008303 A1, 2006.

⁶⁰ Yan, R.-J.; Xiao, B.-X.; Ouyang, Q.; Liang, H.-P.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8000-8003.

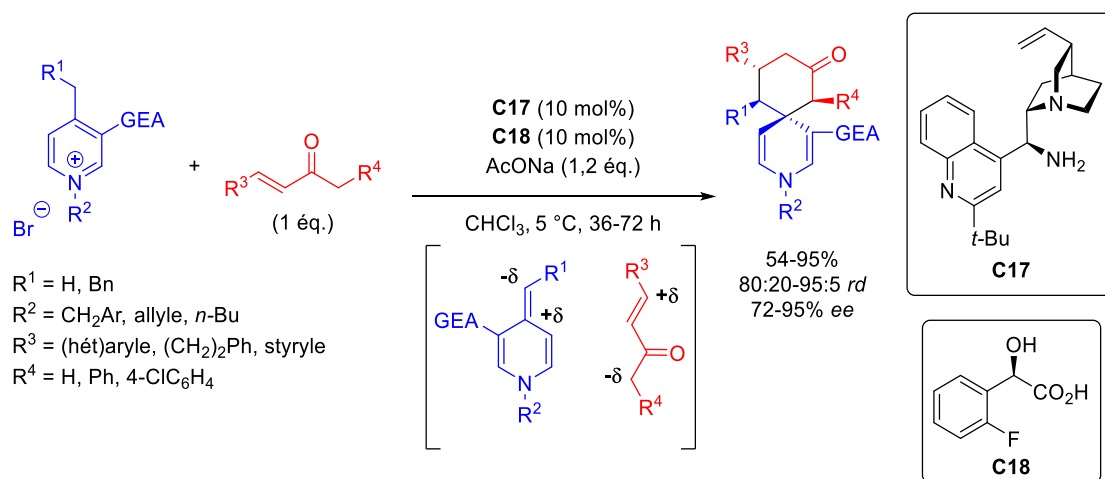


Schéma 26. Accès à des 1,4-dihydropyridines spiraniques décrit par Chen et al.

La première réaction de désaromatisation de sels de *N*-alkyl pyridinium substitué en position 3 par un groupement électro-attracteur par addition nucléophile d'énals β -substitués a été décrite par l'équipe de Rovis en utilisant une catalyse NHC (Schéma 27).⁶¹ Les rendements obtenus sont très variables en fonction de la substitution de l'énal et du sel de 3-cyanopyridinium ($R^2 = \text{CH}_2\text{Ar}$, allyle, *n*-Pr) mais sont globalement moyens (31-71%). Les excès énantiomériques, quant à eux, sont généralement très bons (85-91%) et la réaction est régiosélective de la position C-4 (rapport C-4/C-6 de 50:50 à >95:5). Cependant une baisse de l'énantiosélectivité a pu être observée lorsque le pyridinium est substitué en position 3 par un acétyle (50% *ee*) ou encore lorsque la position R^3 est encombrée ou conjuguée ($R^3 = i\text{-Bu, } i\text{-Pr, Ph, CH=CHPh}$, 20-58% *ee*). L'expérience a montré que la réaction était sensible à l'oxygène et, par conséquent, nécessite l'utilisation d'une boîte à gants ce qui limite l'applicabilité de cette approche. De plus, l'additif acide est nécessaire pour limiter la formation d'un produit d'addition non désiré du catalyseur sur le sel de pyridinium (intermédiaire d'aza-Breslow). Plus tard, une étude théorique de la réaction par DFT⁶² a permis de montrer que l'acide permettait en outre de réduire significativement l'énergie nécessaire à la formation de l'intermédiaire de Breslow et à la protonation du carbone en α . Par ailleurs, des interactions C-H \cdots F et O-H \cdots N ont été proposées dans l'état de transition pour justifier de la stéréosélectivité observée.

⁶¹ Flanigan, D. M.; Rovis, T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6566–6569.

⁶² Wang, Y.; Qu, L.-B.; Lan, Y.; Wei, D. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 1068–1074.

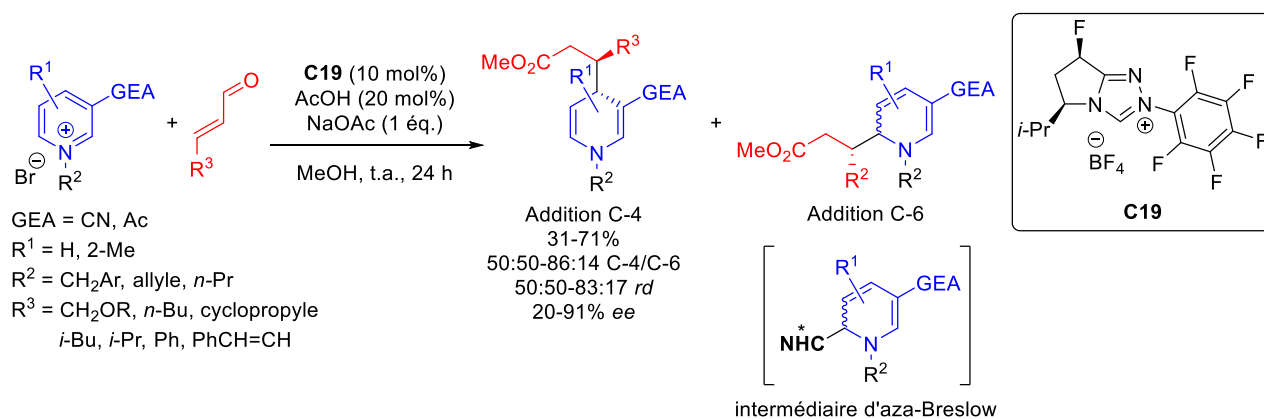


Schéma 27. Désaromatization de sels de pyridinium par catalyse NHC développée par Rovis et al.

En utilisant aussi une approche par catalyse NHC, l'équipe de Massi a développé l'addition d'aldéhydes totalement régiosélective en position C-4 de sels de pyridinium (Schéma 28).⁶³ Cette réaction permet d'obtenir les 1,4-dihydropyridines correspondantes avec des rendements allant jusqu'à 81% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 78% avec, cependant, une variété des substituants possibles relativement restreinte. Premièrement, seul un groupement CN en position 3 permet à la réaction d'avoir lieu (rdt < 5% avec GEA = NO₂, Br, CO₂Me, CONH₂). De plus, concernant le partenaire aldéhyde, seuls les groupements alkyles peu encombrés sont tolérés (36-81%, 60-78% *ee*). Dès que l'encombrement stérique augmente (R² = *i*-Pr ou cyclopropyle), les rendements voire les excès chutent (R² = *i*-Pr, 52% *ee* ; R² = cyclopropyle, rdt < 5%). Il est à noter qu'un seul exemple d'addition avec un aldéhyde aromatique (R² = 4-ClC₆H₅) a été décrit avec un très bon rendement de 88% mais un excès modéré (50% *ee*) à condition de changer le catalyseur NHC. Enfin d'un point de vue mécanistique, et contrairement aux travaux de Rovis *et al.*, aucun intermédiaire d'aza-Breslow n'a été observé lors de la réaction, et les énals ne sont pas du tout réactifs.

⁶³ Di Carmine, G.; Ragno, D.; Bortolini, O.; Giovannini, P. P.; Mazzanti, A.; Massi, A.; Fogagnolo, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2050–2057.

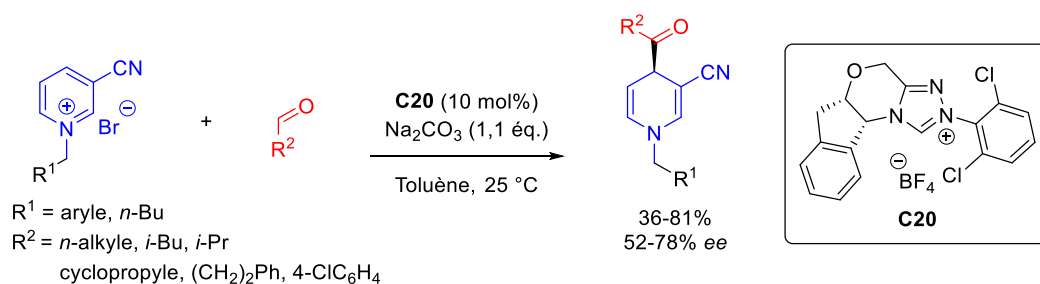


Schéma 28. Désaromatisation de sels de pyridinium par catalyse NHC développée par Massi et al.

Enfin, il convient de mentionner les travaux impliquant une approche par catalyse acide de Brønsted, qui permettent d'accéder non pas aux dihydropyridines mais aux tétrahydropyridines. Dans ce contexte, l'équipe de Rueping⁶⁴ a pu obtenir ces dérivés par réduction énantiosélective de sels de pyridinium (Schéma 29). En encombrant les positions C-2 et C-3 de son substrat, les 1,4,5,6-tétrahydropyridines correspondantes sont formées sélectivement avec de bons rendements (47-84%) et d'excellents excès énantiomériques (84-92% ee). Cependant, comme avec les sels de *N*-alkyl pyridinium, il est nécessaire d'avoir un groupement électro-attracteur en position C-3 pour que la réaction puisse avoir lieu.

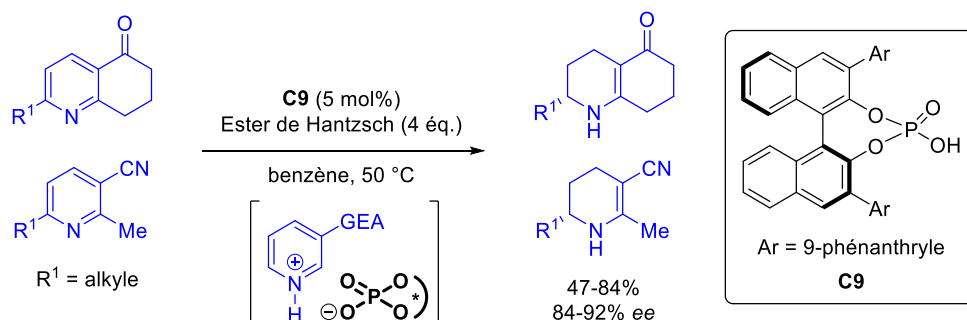


Schéma 29. Désaromatisation en tétrahydropyridines décrite par Rueping et al.

L'équipe de You a ensuite développé une séquence de réduction énantiosélective/alkylation de Friedel-Crafts catalysée par un acide phosphorique chiral spiranique **C21** (Schéma 30).⁶⁵ Cette réaction permet d'accéder sélectivement aux 1,4,5,6-tétrahydropyridines correspondantes avec d'excellents rendements (70-95%) et énantiosélectivités (83-96% ee) moyennant, là encore, la présence d'un groupement électro-attracteur en position C-3 du sel de pyridinium.

⁶⁴ Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562–4565.

⁶⁵ Wang, S.-G.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2194–2197.

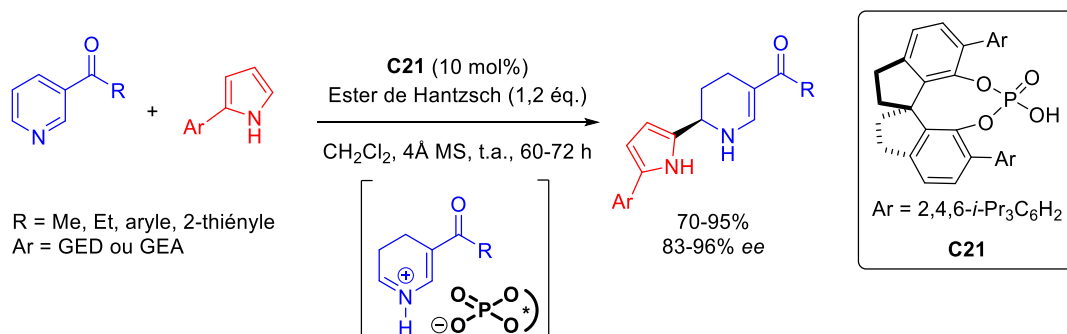


Schéma 30. Désaromatisation de sels de pyridinium par catalyse acide de Brønsted développée par You et al.

Pour conclure, comme leur homologues bicycliques, les pyridines ont besoin d'être activées sous la forme de sels de *N*-alkyl pyridinium, *N*-acyl pyridinium ou *N*-H pyridinium pour générer un électrophile suffisamment réactif capable de réagir dans des conditions organocatalytiques. (Figure 6).⁶⁶ Les sels de *N*-alkyl pyridinium sont, en général, des solides stables en présence d'air et d'eau, ils peuvent donc être synthétisés et isolés au préalable. Cependant, ces derniers sont peu réactifs vis-à-vis des nucléophiles utilisés en organocatalyse et doivent donc être substitués en position C-3 par un groupement électro-attracteur. Sa présence permet, en outre, une stabilisation de la dihydropyridine obtenue. Les sels de *N*-acyl pyridinium sont eux plus réactifs et doivent donc être formés *in situ*, leur désaromatisation se faisant plutôt à basse température. Par ailleurs, les dihydropyridines correspondantes sont plus stables en raison de la délocalisation du doublet non liant de l'azote sur le carbonyle. Enfin, les sels de *N*-H pyridinium doivent être générés *in situ* en quantité catalytique par une catalyse acide de Brønsted et comporter un groupement électro-attracteur en position C-3.

La nature du sel de pyridinium a également une grande influence sur la régiosélectivité de la réaction de désaromatisation. En effet, l'addition organocatalysée de nucléophiles sur les sels de *N*-alkyl pyridinium est sélective de la position C-4 quel que soit le nucléophile. En revanche, la régiosélectivité de la désaromatisation des sels de *N*-acyl pyridinium dépend à la fois du nucléophile (dur ou mou) et de la substitution du pyridinium (*vide supra*).

⁶⁶ Pour une revue sur les sels de pyridinium, voir : Sowmiah, S.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso, C. A. M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 453–493.

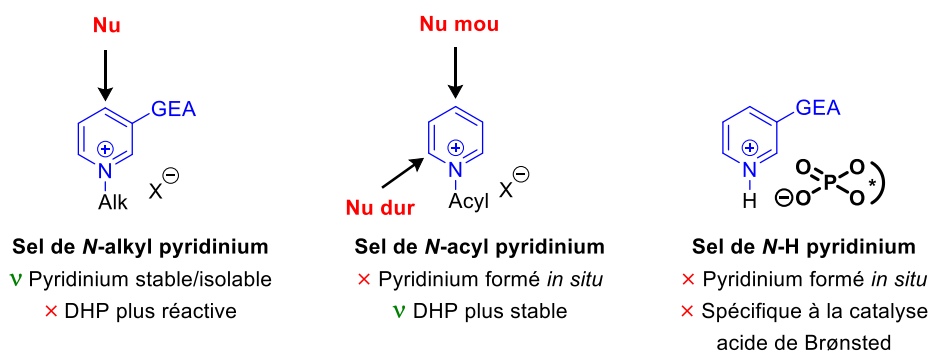


Figure 6. Sels de pyridinium décrits en désaromatisation énantiosélective

Comme nous venons de le voir, relativement peu de réactions de désaromatisation de sels de pyridinium ont été décrites jusqu'à présent et la très grande majorité d'entre elles conduisent sélectivement aux produits d'addition en position C-4. Le développement d'une méthode organocatalytique de désaromatisation par addition nucléophile qui offrirait une bonne régiosélectivité envers la position C-2 ainsi qu'une grande tolérance en termes de nucléophiles reste donc un vrai défi en chimie organique.

II. Désaromatisation énantiosélective organocatalysée de sels de pyridinium : genèse du projet et résultats préliminaires

II. 1. Travaux antérieurs au laboratoire

Dès 2016, et avant la publication des travaux de Bernardi *et al.* (Schéma 25),⁵⁸ notre équipe avait déjà commencé à travailler sur la désaromatisation organocatalysée de sels de *N*-alkyl pyridinium par catalyse énamine au travers d'un stage de Master. Lors de ce stage, le Dr Hachem a mis en exergue la nécessité d'avoir un groupement électroattracteur en position C-3 des sels de *N*-alkyl pyridinium sans lequel aucune réactivité n'est observée. Un criblage des catalyseurs et des conditions a permis de dégager deux pistes pour une optimisation plus poussée. Les premiers essais réalisés avec la *L*-proline (**C22**) comme catalyseur dans le DMSO ont conduit à un excès énantiomérique maximal de 10% sans régiosélectivité particulière (50:50 **3aa/4aa**) (Schéma 31a). Lorsque la réaction est catalysée par une amine primaire dérivée du *Quinquina* (**C23**) dans le dichlorométhane (Schéma 31b), la régiosélectivité est en faveur de la formation du composé **3aa** (84:16) avec un excès énantiomérique moindre (6% *ee*). Ce stage a notamment permis de montrer les difficultés liées à ce projet : le contrôle de la régiosélectivité ainsi que l'instabilité des 1,2- et 1,6-dihydropyridines **4aa** obtenues lors de la purification sur gel de silice.

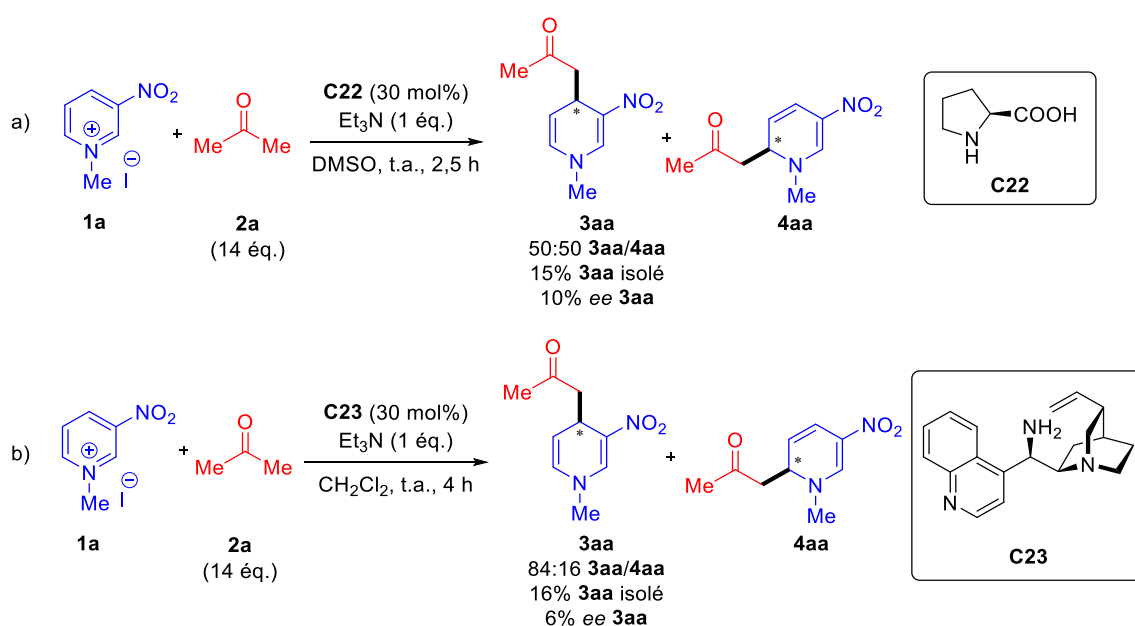


Schéma 31. Conditions optimales décrites dans le rapport de Master 2 du Dr Hachem

Les travaux de Bernardi *et al.*⁵⁸ en catalyse énamine (Schéma 25) nous ont obligé à revoir le sujet que nous allions développer. Nous nous sommes donc tournés vers une approche plus originale de catalyse bifonctionnelle qui permettrait d'accéder préférentiellement aux 1,2- ou 1,6-dihydropyridines *via* des interactions secondaires de type « anion binding » ou ioniques (Figure 7).

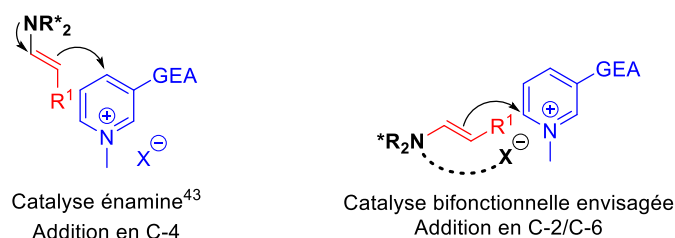


Figure 7. Approche par catalyse énamine vs Organisation de l'état de transition par catalyse bifonctionnelle

II. 2. Stratégie envisagée

Des travaux préliminaires à mon projet de thèse ont été réalisés par le Dr Nocquet afin d'évaluer plusieurs systèmes catalytiques en désaromatisation ainsi que la réactivité relative des sels de *N*-acyl et *N*-alkyl pyridinium. L'addition de cétones a été étudiée afin d'élargir le champ d'application de la réaction de désaromatisation.

Tout d'abord, un catalyseur de type thiourée-amine a été envisagé dans une approche combinant les catalyses de type « anion binding » et énamine (Figure 8a), mais le faible rendement (18% RMN) était une fin de non-recevoir. Par la suite, un groupement nitro a été placé sur le pyridinium directement et à proximité du cation de manière à favoriser l'addition énantiosélective en C-2/C-6 de l'énamine par liaisons hydrogènes avec la thiourée chirale (Figure 8b). Cependant, l'excès énantiomérique quasiment nul (2% *ee*) nous a forcé à abandonner ce type de catalyseur. Enfin, nous avons imaginé que la formation d'une paire d'ions chirale permettrait d'induire une stéréosélectivité en augmentant la proximité entre le catalyseur chirale et le pyridinium (Figure 8c). À cette fin, nous avons choisi un sel d'acide aminé comme catalyseur dans lequel le carboxylate formerait une paire d'ions chirale avec le pyridinium tandis que l'amine activerait la cétone par catalyse énamine. Les résultats préliminaires obtenus avec cette approche se sont avérés prometteurs (40% RMN C-4 + C-6, 79:21 C-4/C-6, 9% *ee* C-4).

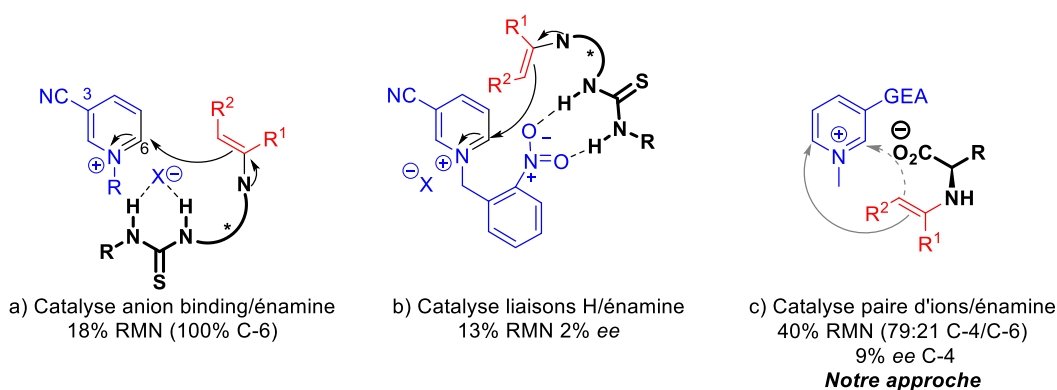


Figure 8. Approches de catalyse bifonctionnelle envisagées

La catalyse énamine est un des premiers modes d'activation à avoir été utilisé lors de l'essor de la catalyse organique à la fin des années 1990.⁶⁷ Cependant, il est à noter que l'utilisation de sels d'acide aminé en tant que catalyseur est peu décrite dans la littérature,⁶⁷ en dépit de la nucléophilie accrue des énamines correspondantes vis-à-vis des énamines issus d'acides aminés, comme cela a été démontré avec la proline.⁶⁸ Par ailleurs, le rôle du carboxylate se résume bien souvent à une assistance anchimérique (Figure 9a) de la catalyse énamine⁶⁸ ou à la formation d'un complexe de coordination entre le contre-anion, le catalyseur et le substrat (Figure 9b).⁶⁹ À notre connaissance, aucune réaction n'a été développée à ce jour dans laquelle une paire d'ions chirale est formée entre le carboxylate et l'électrophile de la réaction (Figure 9c).

⁶⁷ Pour des exemples d'utilisation des sels d'acide aminé comme catalyseurs, voir : (a) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiramata, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176–1178. Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224–12225. (b) Li, P.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2009**, *36*, 5412–5414. (c) Blackmond, D. G.; Moran, A.; Hughes, M.; Armstrong, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7598–7599. (d) Hayashi, Y.; Yamazaki, T.; Kawauchi, G.; Sato, I. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2391–2394.

⁶⁸ Kanzian, T.; Lakhdar, S.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.

⁶⁹ Pour des exemples dans lesquels le sel d'acide aminé forme un complexe de coordination avec le substrat, voir : (a) Xu, Y.; Zhang, S.; Li, L.; Wang, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 376–379. (b) Kang, G.; Luo, Z.; Liu, C.; Gao, H.; Wu, Q.; Wu, H.; Jiang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4738–4741. (c) Wu, H.; Liu, H.; Li, J.; Li, X.; Xiao, H.-P.; Jiang, J. *Synlett* **2019**, *30*, 1241–1245. (d) Yoshida, M.; Narita, M.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513–8517.

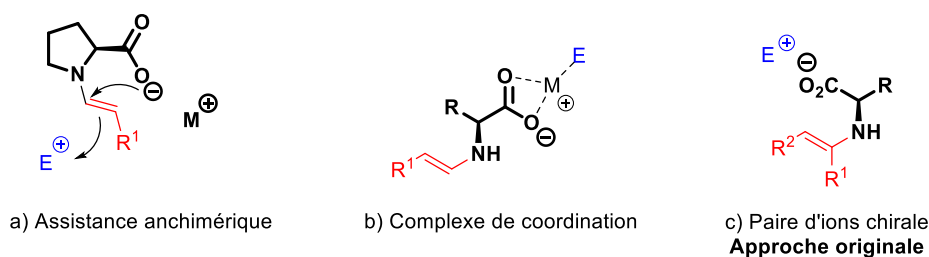


Figure 9. Rôle du carboxylate en catalyse énamine

Concernant l'approche que nous souhaitons mettre en place, le mécanisme anticipé est le suivant (Schéma 32) : la première étape serait l'activation sous forme énamine de la cétone par la partie amine du catalyseur. Ensuite, une métathèse ionique entre l'halogénure du sel de pyridinium et le carboxylate de l'acide aminé permettrait la formation d'une paire d'ions chirale qui rapprocherait l'énamine des positions C-2 et C-6 du pyridinium. Suite à l'addition nucléophile de l'énamine, l'iminium formé subirait une hydrolyse permettant à la fois de régénérer le catalyseur et de former la 1,2- ou 1,6-dihydropyridine désirée après piégeage de l'acide libéré à l'aide d'une base de Brønsted achirale ajoutée en quantité stœchiométrique.

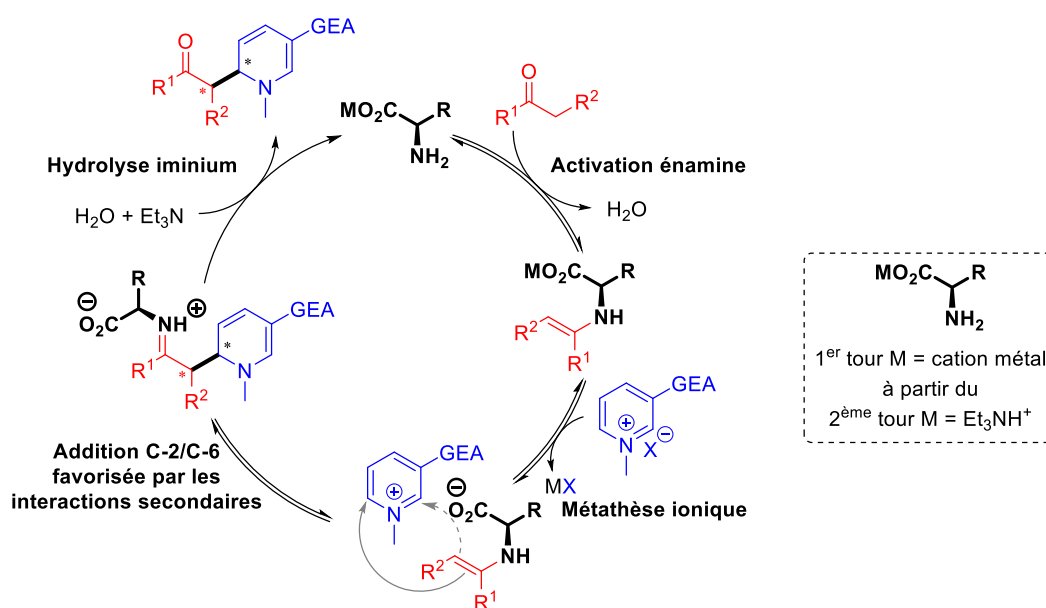


Schéma 32. Cycle catalytique proposé de notre approche

II. 3. Validation de l'hypothèse de départ

Nous avons choisi les conditions de départ suivantes en nous appuyant sur les résultats du Dr Nocquet (Schéma 33). Le dichlorométhane a été retenu comme solvant car il permet d'avoir accès à une plage de température importante. Le sel de potassium de la L-

phénylalanine (**C24**) a été choisi car nous souhaitons additionner des cétones sur le sel de pyridinium. En effet, les amines primaires sont plus à même de former une énamine avec les cétones que les amines secondaires dérivées de la proline par exemple.⁷⁰ De plus, le choix de travailler avec une importante charge catalytique (50 mol%) nous assure de pouvoir détecter les produits formés même en cas de faible efficacité catalytique (« turnover ») du catalyseur. La réaction effectuée en 16 heures à température ambiante dans les conditions citées ci-dessus nous a permis d'obtenir 40% de rendement RMN (**3aa** + **4aa**) avec une régiosélectivité de 79:21 en faveur du produit **3aa** et un excès énantiomérique de 9% (**3aa**).

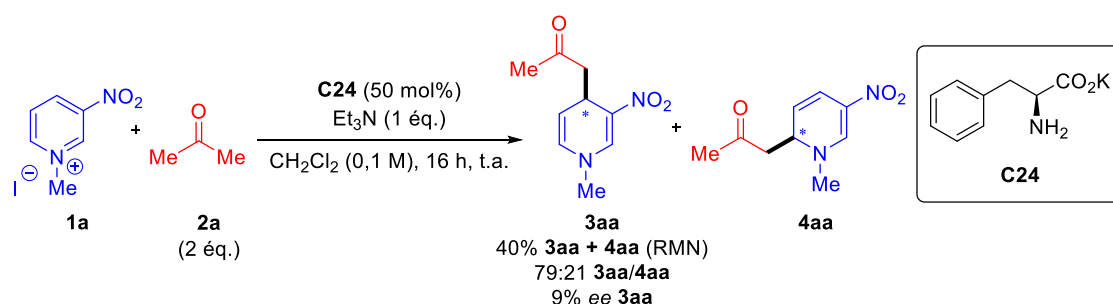
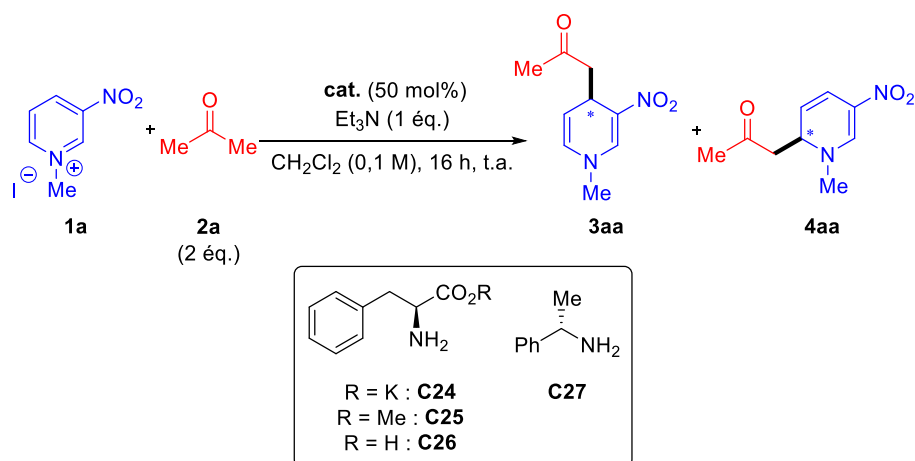


Schéma 33. Conditions initiales de la réaction

Afin de valider notre hypothèse de travail concernant l'utilité de la partie carboxylate du catalyseur, une série de catalyseurs dérivés de la *L*-phénylalanine sous forme d'acide, d'ester ou de sel a été testée (Tableau 1).

⁷⁰ Pour une revue sur l'intérêt des acides aminés primaires en organocatalyse, voir : Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053.

Tableau 1. Étude de l'importance du carboxylate sur le catalyseur



Entr\u00e9e	cat.	3aa + 4aa (%) ^a	R\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1 ^c	C24	40	79 : 21	9
2	C25	0	-	-
3	C27	29	77 : 23	0
4	C26	30	76 : 24	4
5 ^d	C26	35	73 : 27	9

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un \u00e9talon interne (Bn₂O)

^b D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H

^c D\u00e9termin\u00e9 par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^d Et₃N (1,5 \u00e9q.)

Tout d'abord, on observe que le remplacement de la fonction carboxylate par une fonction ester m\u00e9thylique qui supprime la possibilit\u00e9 d'\u00e9tablir une interaction ionique avec le sel de pyridinium inhibe compl\u00e8tement la r\u00e9action (Tableau 1, entr\u00e9es 1 vs 2). De plus, lorsque la r\u00e9action est catalys\u00e9e par une amine chirale qui n'est pas d\u00e9riv\u00e9e d'un acide amin\u00e9 (**C27**) (Tableau 1, entr\u00e9e 3), l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique obtenu est nul. La r\u00e9action faite en pr\u00e9sence de l'acide amin\u00e9 **C26** conduit \u00e0 une baisse \u00e0 la fois du rendement, de la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 et de l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 soulignant l'importance de la fonction carboxylate du catalyseur (Tableau 1, entr\u00e9e 1 vs entr\u00e9e 3) et validant ainsi notre hypoth\u00e8se initiale. Enfin, il convient de noter que la g\u00e9n\u00e9ration *in situ* du carboxylate \u00e0 partir de l'acide amin\u00e9 r\u00e9sultant de l'ajout de 0,5 \u00e9quivalent de tri\u00e9thylamine suppl\u00e9mentaire permet de retrouver des r\u00e9sultats proches de ceux obtenus avec le sel d'acide amin\u00e9 pr\u00e9-form\u00e9 **C24** (Tableau 1, entr\u00e9e 1 vs entr\u00e9e 4). Tous ces \u00e9l\u00e9ments tendent \u00e0 montrer que l'utilisation d'un organocatalyseur de type sel d'acide

aminé pourrait être bénéfique pour le développement d'une réaction de désaromatisation organocatalysée de sels de *N*-alkyl pyridinium par addition nucléophile de cétones. Par la suite, nous nous sommes donc tournés vers l'étude des différents paramètres de cette réaction.

III. Résultats et discussion

En préambule de l'optimisation de cette réaction, il est important de remarquer que le produit majoritaire **3** a été isolé puis identifié comme étant la 1,4-dihydropyridine correspondante (Cf Partie expérimentale). En revanche, la dihydropyridine minoritaire **4** observée par RMN ^1H du brut réactionnel n'a jamais été isolée en raison de sa dégradation lors de la purification. En comparant les spectres aux 1,2- et 1,6-dihydropyridines analogues décrites dans la littérature,⁷¹ nous avons tout de même pu déterminer que le composé **4** est en fait le produit d'addition C-6.

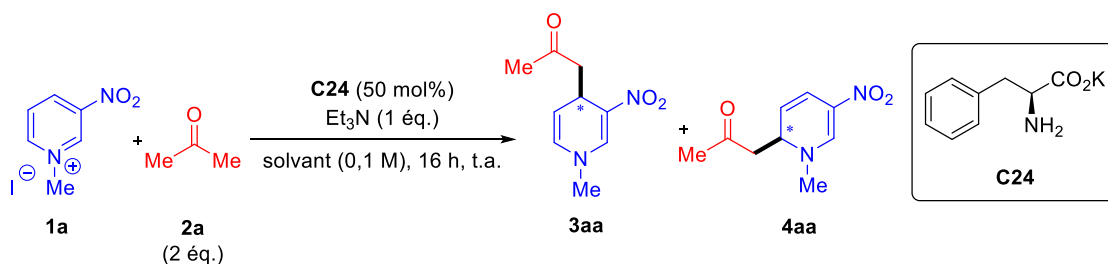
En outre, dans la mesure où le processus de traitement de la réaction implique des extractions, les sels de *N*-hétéroarénium solubles en phase aqueuse ne sont donc pas visibles dans le brut réactionnel rendant impossible le calcul de la conversion. Par contre, nous avons pu déterminer le rendement RMN en composés **3** et **4** par analyse du spectre de RMN ^1H réalisé sur le brut réactionnel en présence d'étalon interne (Bn_2O).

III. 1. Optimisation initiale des conditions de la réaction

Les paramètres de la réaction ont d'abord été optimisés afin d'obtenir des conditions permettant de réaliser un criblage du catalyseur. Le Tableau 2 résume les résultats obtenus lors du criblage de solvant.

⁷¹ Lyle, R. E.; White, E. J. *Org. Chem.* **1971**, *36*, 772–777.

Tableau 2. Criblage de solvants (exemples choisis)



Entrée	Solvant	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	40	79 : 21	9
2	Toluène	< 5	-	-
3	DMSO	35	56 : 44	0
4	MeOH	33	68 : 32	0
5	Acétone	86	62 : 38	10
6	Et ₂ O	0	-	-
7	2-MeTHF	< 5	-	-
8	THF	55	68 : 32	10

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

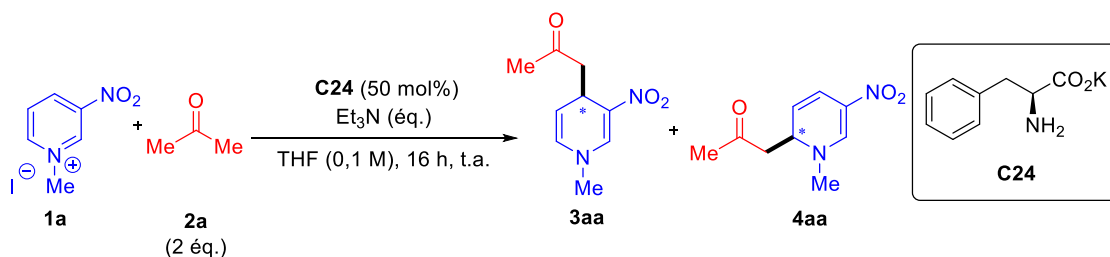
^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

D'une manière générale, on observe un effet de solvant important sur le rendement, l'excès énantiomérique et la régiosélectivité obtenue. Le criblage des solvants apolaires (Tableau 2, entrées 1 et 2) semble indiquer que la solubilité des réactifs et du catalyseur, même partielle, a une influence sur le rendement de la réaction. En effet, une faible réactivité est observée dans le toluène (Tableau 2, entrée 2, < 5%) alors que le dichlorométhane (Tableau 2, entrée 1) conduit à un rendement RMN satisfaisant de 40%. En outre, parmi les solvants polaires aprotiques et protiques testés (Tableau 2, entrées 3 et 4), une sélectivité intéressante est obtenue dans le DMSO (Tableau 2, entrée 3, 56:44 **3aa/4aa**) mais l'absence d'énantiosélectivité ne nous a pas encouragé à utiliser des solvants polaires. Dans l'acétone (Tableau 2, entrée 5), un excellent rendement (86% **3aa + 4aa**) est observé avec un excès énantiomérique de 10%. Cependant, l'acétone n'a pas été retenu car choisir l'un des réactifs comme solvant limiterait le champ d'application de la réaction. Finalement, le criblage de solvants éthers (Tableau 2, entrées 6 à 8) a conduit à des résultats contrastés : l'éther diéthylique et le 2-méthyl THF (Tableau 2, entrées 6 et 7 respectivement) inhibent

complètement la réaction alors que le THF (Tableau 2, entrée 8) conduit à un bon rendement de 55% en mélange **3aa** + **4aa** et un excès énantiomérique de 10% pour **3aa**. Le THF a donc été choisi comme solvant pour la suite de l'optimisation.

Par la suite nous avons étudié l'influence de la quantité de base achirale utilisée en quantité stœchiométrique sur le déroulement de la réaction (Tableau 3).

Tableau 3. Influence du nombre d'équivalents de base



Entrée	Base (éq.)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	1	55	68 : 32	10
2	0	14	78 : 22	10
3	2	30	68 : 32	12

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Nous avons tout d'abord voulu nous assurer que la base achirale était bien nécessaire. La réaction effectuée en l'absence de base conduit à une baisse significative du rendement, celui-ci passant de 55% à 14% en **3aa** + **4aa** (Tableau 3, entrée 2 vs entrée 1). Ceci est probablement due à la présence de HI qui peut désactiver le catalyseur en transformant l'amine en ion ammonium. Ce résultat montre bien la nécessité d'avoir une base achirale en quantité stœchiométrique dans le milieu. L'utilisation d'une quantité de base supérieure à 1 équivalent (Tableau 3, entrée 3 vs entrée 1) résulte en une diminution du rendement en **3aa** + **4aa** (55% pour 1 éq. et 33% pour 2 éq.). Bien que l'excès énantiomérique soit légèrement meilleur (12% ee) avec 2 équivalents de base, nous avons choisi de poursuivre l'optimisation avec 1 équivalent car il s'agit du meilleur compromis entre excès énantiomérique et rendement.

Une fois la quantité de base optimisée, l'influence de la nature de cette dernière a ensuite été optimisée (Tableau 4).

Tableau 4. Criblage de bases organiques

Entrée	Base	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	Et ₃ N	55	68 : 32	10
2	2,6-(<i>t</i> -Bu) ₂ -4-Mepyrindine	4	100 : 0	-
3	DABCO	38	78 : 22	11
4	quinuclidine	25	69 : 31	10
5	DMAP	41	70 : 30	10
6	MTBD	23	68 : 32	7
7	TBD	-	-	-

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

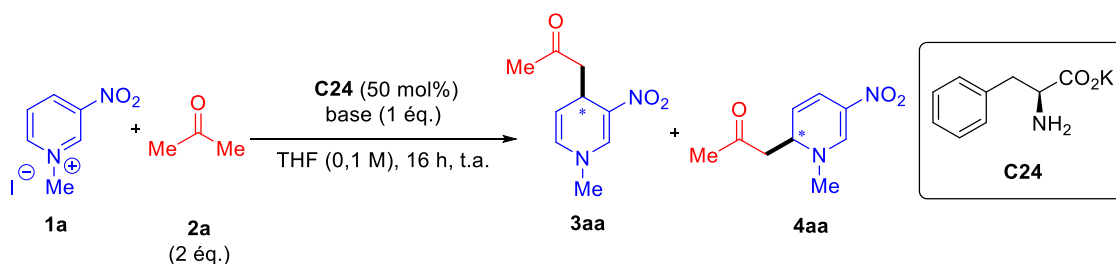
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

La triéthylamine (Tableau 4, entrée 1) donne un rendement RMN de 55% en mélange **3aa + 4aa** avec une régiosélectivité moyenne (68 : 32 **3aa/4aa**) et un excès énantiomérique faible de 10% (**3aa**). Une base plus encombrée (Tableau 4, entrée 2) fait drastiquement chuter le rendement la réaction à 4%. Par ailleurs, les bases plus nucléophiles (Tableau 4, entrées 3 à 5) donnent des résultats équivalents à ceux obtenus avec la triéthylamine en termes d'excès énantiomériques (10-11%) mais avec des rendements RMN plus faibles (25-41%). Enfin, avec une guanidine tertiaire (Tableau 4, entrée 6, MTBD), le rendement comme l'excès diminuent (23% RMN, 7% ee) tandis qu'une guanidine secondaire (Tableau 4, entrée 7, TBD) inhibe complètement la réaction.

Une sélection de bases non azotées a ensuite été testée dans la réaction (Tableau 5).

Tableau 5. Criblage de bases inorganiques



Entrée	Base	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	Et ₃ N	55	68 : 32	10
2	4-MeOC ₆ H ₄ ONa	50	63 : 37	5
3	AcONa	48	73 : 27	8
4	HCO ₂ Na	19	74 : 26	10
5	Cs ₂ CO ₃	-	-	-

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

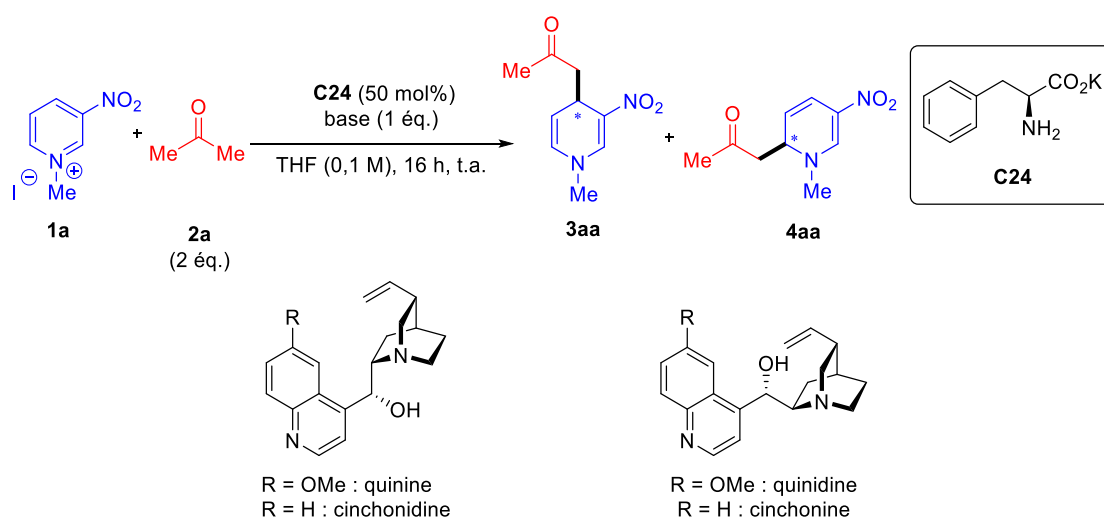
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Aucune des bases non azotées (Tableau 5, entrée 1 vs entrées 2 à 4) n'a permis d'obtenir des rendements ou des excès énantiomériques supérieurs à ceux obtenus avec la triéthylamine. La réaction est même inhibée en présence d'une base minérale comme le Cs₂CO₃ (Tableau 5, entrée 5).

Par la suite, nous avons envisagé de remplacer la triéthylamine par une quantité stœchiométrique de base de Brønsted chirale dérivée du *Quinquina* en espérant augmenter significativement l'excès énantiomérique par un effet « match » avec le catalyseur. (Tableau 6).

Tableau 6. Criblage de bases de Brønsted dérivées du *Quinquina*



Entrée	Base	3aa + 4aa	Régiosélectivité	ee 3aa
		(%) ^a	(Rapport 3aa/4aa) ^b	(%) ^c
1	Et ₃ N	55	68 : 32	10
2	quinine	66	66 : 34	11
3	quinidine	43	80 : 20	13
4	cinchonine	68	68 : 32	24
5	cinchonidine	67	70 : 30	14

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

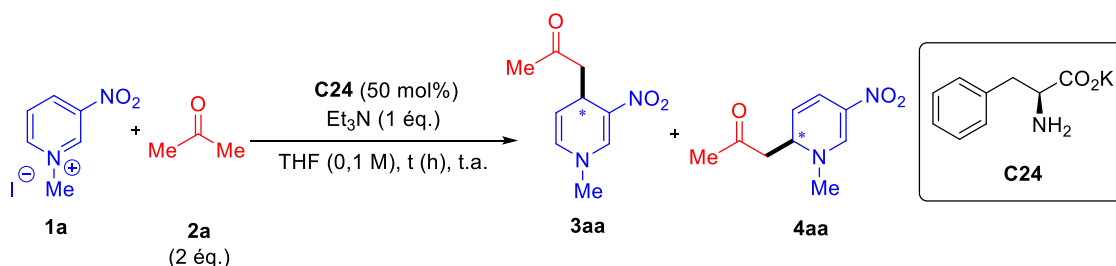
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Les excès énantiomériques obtenus (11-24% *ee*) sont supérieurs aux 10% obtenus avec la triéthylamine (Tableau 6, entrée 1 vs entrées 2 à 5). Cependant, aucun des quatre dérivés commerciaux du *Quinquina* testés n'a permis d'atteindre une énantiosélectivité qui justifie la présence d'une base chirale en quantité stœchiométrique dans le milieu réactionnel. La triéthylamine a donc été conservée pour la suite de l'optimisation.

Au vu des faibles excès énantiomériques obtenus, nous avons émis l'hypothèse que la 1,4 dihydropyridine **3aa** pourrait subir une épimérisation au cours de la réaction. En effet, ce phénomène a été également observé par l'équipe de Bernardi.⁵⁸ L'influence du temps de réaction sur l'excès énantiomérique a donc été étudiée pour vérifier cette hypothèse (Tableau 7).

Tableau 7. Influence du temps de réaction



Entrée	t (h)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	16	55	68 : 32	10
2	2	11	75 : 25	15
3	4	31	69 : 31	10
4	7.5	44	68 : 32	10

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

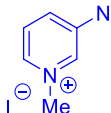
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

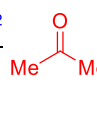
Au cours de la réaction, l'excès énantiomérique passe de 15% après deux heures de réaction à 10% au bout de 4, 7,5 et 16 heures de réaction (Tableau 7, entrée 2 vs entrées 3, 4 et 1 respectivement). Ce résultat montre qu'il y a une épimérisation du centre stéréogène qui se produit plutôt au début de la réaction pour se stabiliser par la suite. Cependant, compte tenu du rendement obtenu après 2 heures de réaction (11% vs 55% en 16h) et du fait que la régiosélectivité varie peu (68:32 à 75:25 **3aa/4aa**), nous avons choisi de continuer avec un temps de réaction de 16 heures en gardant à l'esprit l'existence de ce phénomène de racémisation.

Après avoir affiné les conditions réactionnelles avec cette première optimisation, un criblage des catalyseurs a ensuite été effectué. Différents sels d'acide aminé naturel ont été évalués (Tableau 8).

Tableau 8. Criblage de sels d'acide aminé comme catalyseurs

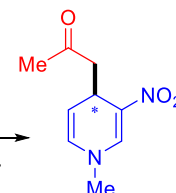


1a

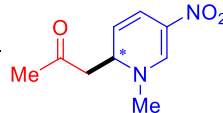


2a
(2 éq.)

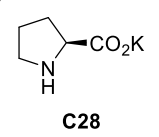
cat. (50 mol%)
Et₃N (1 éq.)
THF (0,1 M), 16 h, t.a.



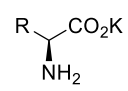
3aa



4aa



C28



R = Bn : **C24**
R = *i*-Bu : **C29**
R = (CH₂)₂SCH₃ : **C30**

R = CH(OH)CH₃ : **C31**
R = CH₂C(O)NH₂ : **C32**
R = CH₂CO₂K : **C33**

Entrée	cat.	3aa + 4aa	Régiosélectivité	ee 3aa
		(%) ^a	(Rapport 3aa/4aa) ^b	(%) ^c
1	C24	55	68 : 32	10
2	C28	10	100 : 0	-9
3	C29	< 5	-	-
4	C30	8	72 : 28	n.d.
5	C31	0	-	-
6	C32	0	-	-
7	C33	0	-	-

^a Sauf indiqué, les catalyseurs utilisés sont de configuration (S)

^b Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^c Déterminé par RMN ¹H

^d Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

En comparaison avec le sel de phénylalanine (**C24**), le sel de proline **C28** (Tableau 8, entrée 2 vs entrée 1) conduit à un rendement bien plus faible (55% vs 10%) avec une régiosélectivité complète en faveur du composé **3aa**. En revanche, il est intéressant de remarquer que le catalyseur **C28** favorise la formation de l'énantiomère opposé avec un excès semblable à **C24** (10% vs -9% ee). Ce phénomène suggère que les états de transition impliqués diffèrent entre les deux catalyseurs. En outre, de faibles rendements sont observés avec le sel de leucine **C29** et de méthionine **C30** (Tableau 8, entrées 3 et 4) et la présence d'un groupe fonctionnel polaire protique en R inhibe complètement la réaction (Tableau 8, entrées 5 et 6), de même qu'un deuxième groupement carboxylate (Tableau 8, entrée 7). On peut donc conclure que la présence d'un groupement phényle sur le catalyseur semble être une condition *sine qua non* à l'obtention d'un bon rendement (Tableau 8, entrées 1 vs entrées 2 à 7).

Comme les résultats obtenus mettent en exergue la nécessité d'un groupement phényle sur le catalyseur, un criblage plus spécifique des sels d'acide aminé portant un groupement hétéroaryle a été effectué (Tableau 9).

Tableau 9. Criblage de sels d'acide aminé portant un groupement (hétéro)aryle

R = H : **C24**
R = CF₃ : **C34**
R = OH : **C35**
R = OBn : **C36**

C37

C38

(R)-C39

(R)-C40

Entrée	cat. ^a	R	3aa + 4aa	Régiosélectivité	ee 3aa
			(%) ^b	(Rapport 3aa/4aa) ^c	(%) ^d
1	C24	H	55	68 : 32	10
2	C34	CF ₃	51	71 : 29	6
3	C35	OH	0	-	-
4	C36	OBn	9	66 : 34	n.d.
5	C37	2-naphthyle	55	70 : 30	0
6	C38	3-indole	52	69 : 31	4
7	(R)-C39	-	0	-	-
8	(R)-C40	-	28	73 : 27	6

^a Sauf indiqué, les catalyseurs utilisés sont de configuration (S)

^b Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^c Déterminé par RMN ¹H

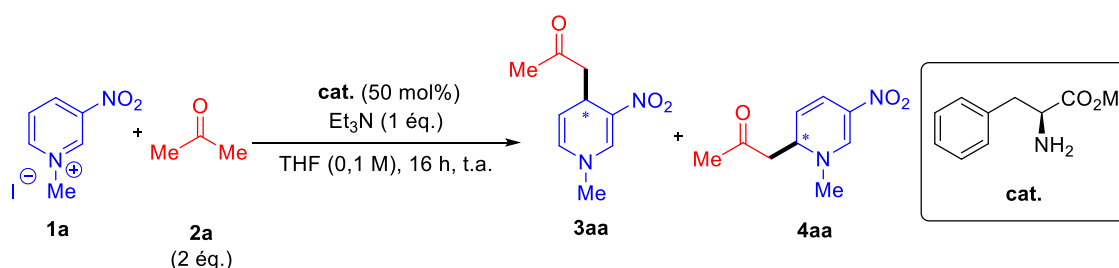
^d Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Dans un premier temps, l'influence de substituants en position 4 de l'aryle du sel de phénylalanine a été étudiée (Tableau 9, entrées 1 à 4). Ainsi, la présence d'un groupement électroattracteur (CF₃) sur **C34** conduit à une baisse de l'excès énantiomérique de 10 à 6% (**3aa**) par rapport au sel **C24** (Tableau 9, entrée 1 vs entrée 2). Par ailleurs, lorsque l'aryle est

substitué par un groupement électrodonneur (Tableau 9, entrées 3 et 4, OH ou OBn), une forte baisse du rendement RMN est observée. Le phényle porté par la phénylalanine a ensuite été remplacé par un naphthyle et un indole (Tableau 9, entrée 1 vs entrées 5 et 6), ce qui a résulté en une chute significative de l'excès énantiomérique (0 et 4% *ee* **3aa** respectivement). D'autres sels d'acide aminé portant un aryle (Tableau 9, entrées 7 et 8) ont été étudiés comme le sel de phénylglycine (**(R)**-**C39**) ou le sel de (*R*)-Baclofen (**(R)**-**C40**) mais les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants.

L'optimisation du catalyseur a permis de déterminer que parmi les sels de potassium d'acide aminé criblés, le sel de phénylalanine restait le meilleur candidat. L'influence de la nature du contre-anion a donc été étudiée sur le sel de phénylalanine (Tableau 10).

Tableau 10. Criblages des différents contre-anions du sel de phénylalanine



Entrée	cat.	M	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^b	<i>ee</i> 3aa (%) ^c
1	C24	K	55	68 : 32	10
2	C41	Na	46	74 : 26	10
3	C42	Cs	50	69 : 31	7
4	C43	NBu ₄	53	67 : 33	8

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

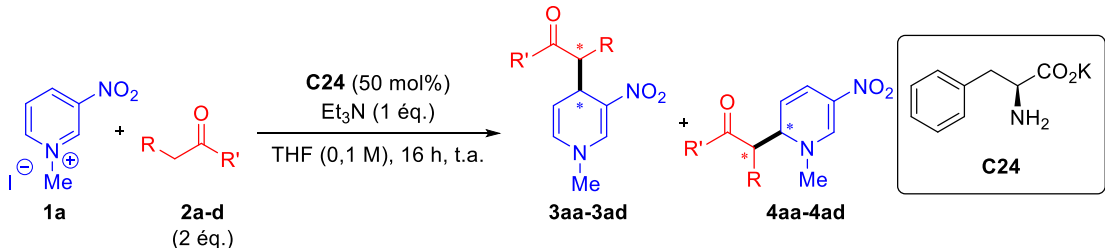
Lorsque la phénylalanine est flanquée d'un contre-anion sodium (plus petit que le potassium) (Tableau 10, entrée 1 vs entrée 2), une diminution du rendement est observée (55% à 46% **3aa** + **4aa**). En revanche, un cation plus imposant tel que le césium ou le tétrabutylammonium (Tableau 10, entrée 1 vs entrées 3 et 4) conduit à une baisse de l'excès énantiomérique de 10% à 7 et 8% respectivement. La taille du cation semble avoir une légère influence sur la régiosélectivité de la réaction, les plus volumineux conduisant à la formation d'une quantité plus importante de produit d'addition 1,2 **4aa** (Tableau 10, entrée 2 vs entrées

1, 3 et 4). Le sel de potassium de la phénylalanine reste donc le meilleur catalyseur pour cette réaction, même si l'excès énantiomérique obtenu dans ces conditions est de seulement 10%.

III. 2. Variation des substrats de la réaction

Au vu des faibles excès énantiomériques obtenus avec l'acétone, les conditions de la réaction que nous avons optimisées ont été appliquées à d'autres nucléophiles (Tableau 11).

Tableau 11. Criblage de nucléophiles carbonylés



Entrée	2	R	R'	3aa + 4aa (%) ^b	Régiosélectivité (Rapport 3aa/4aa) ^c	rd ^c	ee 3aa (%) ^d
1	2a	H	Me	55	68 : 32	-	10
2	2b	H	Ph	0	-	-	-
3 ^e	2b	H	Ph	57	91 : 9	-	2
4	2c	Me	H	17	100 : 0	50 : 50	n.d.
5	2d	Bn	H	25	100 : 0	50 : 50	n.d.

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

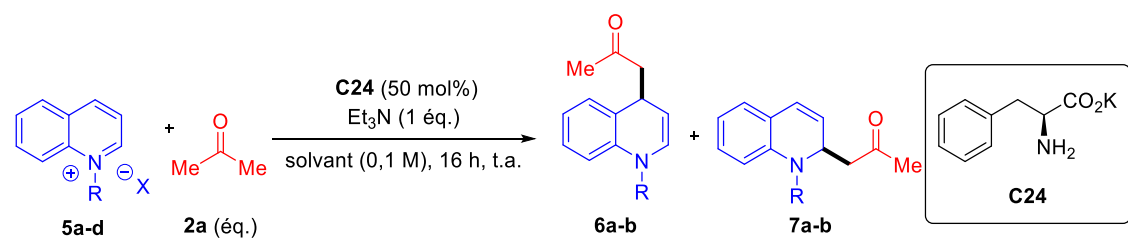
^d L'acétophénone a été utilisée comme solvant

En comparaison avec l'acétone, la réactivité de l'acétophénone est nulle dans le THF (Tableau 11, entrée 1 vs entrée 2). Par contre, lorsque l'acétophénone **2b** est le solvant de la réaction, les dihydropyridines correspondantes **3ab** et **4ab** sont obtenues avec 57% de rendement RMN, une très bonne régiosélectivité en faveur du composé **3ab** (91:9 **3ab/4ab**) mais avec un excès énantiomérique très faible de 2% (Tableau 11, entrée 3). Afin de palier le problème de réactivité des cétones, les aldéhydes **2c** et **2d** ont ensuite été étudiés, mais les faibles rendements obtenus ainsi que l'absence de diastéréosélectivité nous a rapidement fait abandonner ces substrats (Tableau 11, entrées 3 et 4).

Comme les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants avec les sels de *N*-alkyl pyridinium, les conditions de la réaction que nous avons optimisées ont été appliquées à

d'autres sels d'hétéroarénium, à commencer par les sels de *N*-alkyl quinoléinium (Tableau 12).⁷² Afin d'obtenir une réactivité satisfaisante, l'acétone a été choisi comme solvant des réactions préliminaires.

Tableau 12. Application des conditions optimisées aux sels de *N*-alkyl quinoléinium



Entrée	Sel de Quinolénium	R	X	Acétone (éq.)	Solvant	6 + 7 (%) ^a	Régiosélectivité (6/7) ^b	ee 6 (%) ^c
1	5a	Me	I	-	Acétone	7	100 : 0	n.d.
2	5b	Bn	I	-	Acétone	17	80 : 20	n.d.
3	5c	Bn	Cl	-	Acétone	54	90 : 10	n.d.
4	5d	Bn	Br	-	Acétone	62	93 : 7	0
5	5d	Bn	Br	2	THF	14	70 : 30	n.d.

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

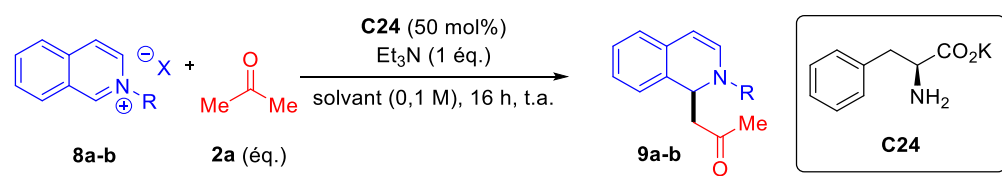
Dans un premier temps, la réaction a été menée sur le sel de *N*-méthyl quinoléinium **5a** (Tableau 12, entrée 1) et le sel de *N*-benzyl quinoléinium **5b** (Tableau 12, entrée 2) possédant tous les deux un contre-ion iodure. La réaction est régiosélective de la position C-4 du quinoléinium (80:20-100:0 **6/7**), ce qui n'a, à notre connaissance, jamais été décrit dans la littérature en désaromatisation organocatalysée. Cependant, malgré cette régiosélectivité intéressante, les rendements obtenus restent assez faibles, le meilleur rendement (17% **6 + 7**) étant obtenu avec le sel **5b**. Par la suite, le chlorure de quinoléinium **5c** et le bromure de quinoléinium **5d** ont été engagés dans la réaction car la métathèse ionique supposée entre le contre-cation de l'hétéroarénium et le carboxylate du catalyseur pourrait être facilitée si l'hétéroarénium est flanqué d'un anion peu volumineux. En effet, une amélioration nette du rendement est observée (Tableau 12, entrée 2 vs entrées 3 et 4) bien que l'excès

⁷² Les dihydroquinoléines **6a** et **7a-b** et les dihydroisoquinoléines **9a-b** ont été identifiées en RMN ¹H du brut réactionnel d'après : Diaba, F.; Lewis, I.; Grignon-Dubois, M.; Navarre, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4830–4832. La dihydroquinoléine **6b** a été isolée et caractérisée (voir Partie expérimentale)

énantiomérique déterminé pour **5d** soit nul. En raison des bons résultats obtenus avec le sel de quinoléinium **5d** (62% **6b** + **7b**, 93:7 **6b/7b**), la réaction a ensuite été menée dans le THF (Tableau 12, entrée 5) mais la faible réactivité observée (14% **3aa** + **4aa**) ne nous a pas encouragé à poursuivre avec ce solvant.

Afin de palier tout problème de régiosélectivité, la réactivité des sels d'isoquinoléinium a ensuite été évaluée (Tableau 13).

Tableau 13. Réactivité des sels d'isoquinoléinium



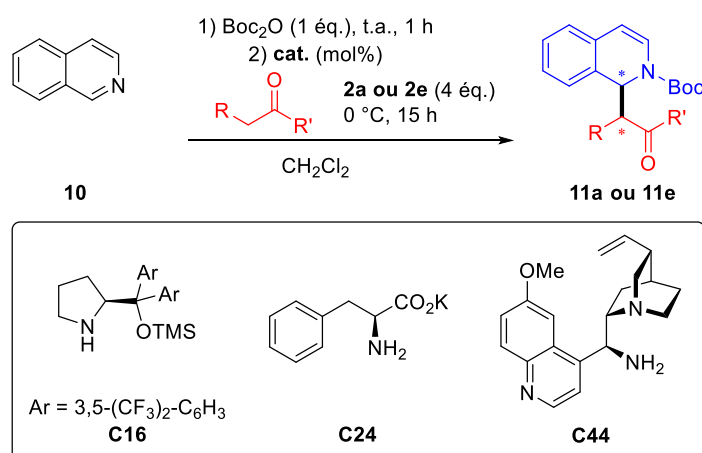
Entrée	Sel d'isoquinoléinium	R	X	Acétone (éq.)	Solvant	9 (%) ^a
1	8a	Bn	Br	-	Acétone	30
2	8b	Me	I	-	Acétone	23
3	8b	Me	I	2	THF	-

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

L'application des conditions optimisées de la réaction au sels d'isoquinoléinium **8a** et **8b** permet d'obtenir les composés **9a** et **9b** avec un rendement de 30% et 23% respectivement (Tableau 13, entrées 1 et 2). Cependant, lorsque le solvant est remplacé par le THF, aucune réaction n'est observée entre le sel d'isoquinoléinium **8b** et l'acétone (Tableau 13, entrée 3). Par ailleurs, les composés **9a** et **9b** se sont avérés instables lors de la purification sur silice : ils n'ont donc pas pu être isolés.

En raison de la faible stabilité des dihydroisoquinolines issues de sels de *N*-alkyl isoquinoléinium, nous avons envisagé que la formation du sel de *N*-acyl isoquinoléinium *in situ* nous permettrait d'accéder à des dihydroisoquinolines plus stables. Les conditions développées par l'équipe de Cozzi⁴⁷ en désaromatisation de sels d'isoquinoléinium par catalyse énamine ont donc été adaptées aux cétones et différents catalyseurs ont été criblés (Tableau 14).

Tableau 14. Criblage de catalyseurs dans les conditions développées par Cozzi et al.



Entrée	Nucléophile	R	R'	cat.	8 (%) ^a
1	2a	H	Me	C16 (10 mol%)	-
2	2a	H	Me	C24 (50 mol%)	-
3	2a	H	Me	C44 (50 mol%)	-
4	2e	H	$\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	C16 (10 mol%)	-
5	2e	H	$\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	C24 (50 mol%)	-

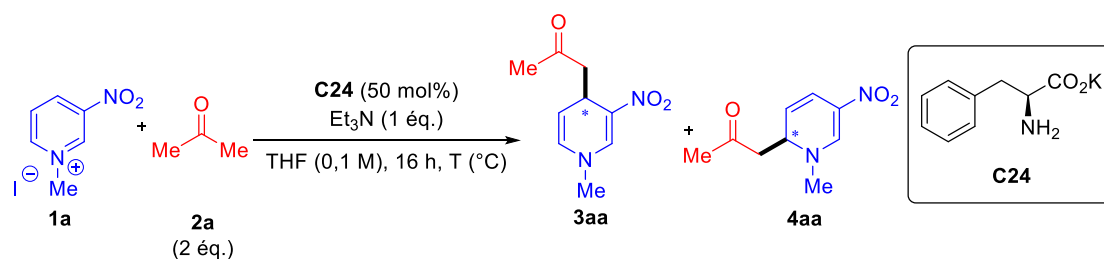
^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn_2O)

Quel que soit le catalyseur de la réaction (catalyseur d'Hayashi-Jørgensen **C16**, sel de phénylalanine **C24**, *épi*-aminoquinine **C44**), l'addition de l'acétone sur le sel d'isoquinoléinium n'est pas observée (Tableau 14, entrées 1 à 3). L'acétone a ensuite été remplacée par la 4-nitroacétophénone **2b** sans plus de succès. (Tableau 14, entrées 4 et 5). L'absence complète de réaction pourrait être due à la réactivité réduite des cétones en comparaison aux aldéhydes utilisés par l'équipe de Cozzi.

III. 3. Seconde optimisation des conditions de la réaction

Comme nous avons pu le constater, le fait de réaliser la réaction avec d'autres sels d'hétéroarénium ou composés carbonylés ne conduit pas à une amélioration du rendement ou de l'excès énantiomérique. L'optimisation de la réaction a donc été poursuivie en gardant les composés **1a** et **2a** comme réactifs. L'influence de la température sur la réactivité et la sélectivité a d'abord été étudiée (Tableau 15).

Tableau 15. Optimisation de la température/Présence d'additif



Entrée	T (°C)	3aa + 4aa	Régiosélectivité	ee 3aa
		(%) ^a	(3aa/4aa) ^b	(%) ^c
1	20	55 ^a	68 : 32	10
2	0	13	80 : 20	17
3	- 10	7	100 : 0	-
4 ^d	- 10	24	86 : 14	21

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

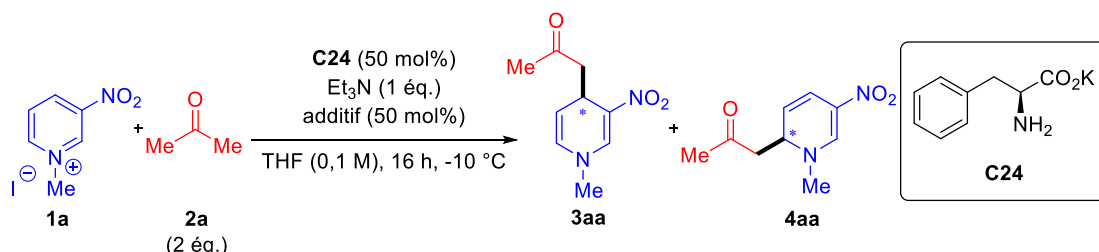
^d PhCH₂CO₂H (50 mol%)

Le fait d'abaisser la température de la réaction (Tableau 15, entrées 1 et 2) de 20 °C à 0 °C conduit à une augmentation de l'excès énantiomérique de 10% à 17% au prix d'une baisse drastique du rendement RMN de 55% à 13% (**3aa** + **4aa**). Une baisse plus importante de la température à -10 °C (Tableau 15, entrée 3) provoque une trop forte diminution de rendement pour pouvoir isoler le produit **3aa** (7% **3aa** + **4aa**). En s'inspirant des travaux de l'équipe de Bernardi (Schéma 25),⁵⁸ l'acide phénylacétique a été introduit en quantité équimolaire du catalyseur dans la réaction à -10 °C (Tableau 15, entrée 3 vs entrée 4). Les dihydropyridines **3aa** et **4aa** sont alors obtenues avec un rendement RMN de 24% (**3aa** + **4aa**) et 21% *ee* pour le composé **3aa**. La hausse du rendement et de l'excès énantiomérique dans notre réaction suggère que le rôle de l'acide n'est pas simplement de ralentir l'épimérisation des dihydropyridines, comme le suggéraient Bernardi *et al.* dans leurs travaux. Le rôle de l'acide dans notre réaction reste assez flou mais une hypothèse possible serait que ce dernier assiste à la formation de l'énamine.⁷³

⁷³ Pour une revue sur l'utilisation des additifs en synthèse, voir : Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.

L'effet d'additif semblant être majeur, nous avons décidé de tester trois classes de produits : les acides, les phénols et les alcools aliphatiques. Le Tableau 16 résume les résultats obtenus lors du criblage des additifs acides.

Tableau 16. Optimisation de l'additif : criblage des acides



Entrée	Additif	pK_a dans H ₂ O	3aa + 4aa	Régiosélectivité	<i>ee</i> 3aa
		(pK_a dans DMSO)	(%) ^a	(3aa/4aa) ^b	(%) ^c
1	PhCH ₂ CO ₂ H	4,31	24	86 : 14	21
2	Ph ₂ CHCO ₂ H	3,94	25	86 : 14	17
3	AcOH	4,76 (12,6)	3	100 : 0	-
4	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	4,66	7	100 : 0	-
5	(<i>E</i>)-PhCH=CHCO ₂ H	4,44	8	78 : 22	-
6	TFA	-0,25	20	85 : 15	14
7	C ₆ H ₅ CO ₂ H	4,2 (11,1)	21	79 : 21	26
8	4-MeOC ₆ H ₄ CO ₂ H	4,47	9	100 : 0	-
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	3,44 (9,1)	15	85 : 15	15

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Dans un premier temps, différentes grandes familles types d'acides carboxyliques ont d'abord été testés (Tableau 16, entrées 1 à 7), parmi lesquels des acides phénylacétiques (entrées 1 et 2), aliphatiques (entrées 3 et 4), conjugués (entrée 5), appauvris en électrons (entrée 6) et benzoïques (entrée 7). L'acide benzoïque ayant conduit au meilleur excès énantiomérique (26% *ee* **3aa**, entrée 7), nous avons donc décidé d'étudier l'influence de la substitution du noyau aromatique. Un groupement électrodonneur ou électroattracteur a été testé mais aucune amélioration du rendement ou de l'excès énantiomérique n'a été observée (Tableau 16, entrées 8 et 9). Il est intéressant de remarquer que la réactivité et la sélectivité observées semblent être corrélées à l'acidité de l'additif, l'acide phénylacétique et l'acide benzoïque ayant des pK_a proches (4,31 et 4,2 respectivement). Comme l'acide benzoïque

permet d'atteindre le meilleur excès énantiomérique (26% *ee* **3aa**), c'est ce dernier qui a été retenu comme additif de type acide carboxylique. Nous nous sommes ensuite intéressés aux additifs de type phénol (Tableau 17).

Tableau 17. Optimisation de l'additif : criblage des phénols

Entrée	Additif	pK _a (DMSO)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	C ₆ H ₄ OH	18,0	10	100 : 0	28
2	4-MeOC ₆ H ₄ OH	19,1	8	100 : 0	-
3	4-NCC ₆ H ₄ OH	13,2	21	88 : 12	26
4	4-O ₂ NC ₆ H ₄ OH	10,8	19	87 : 13	32
5	2-O ₂ NC ₆ H ₄ OH	n.d.	8	100 : 0	-
6	3-O ₂ NC ₆ H ₄ OH	14,4	17	89 : 11	29

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Dans le cas des phénols, de faibles rendements sont observés lorsque le phénol est nu ou substitué par un groupement électrodonneur (Tableau 17, entrées 1 à 2, 8-10% RMN **3aa** + **4aa**). La substitution par un groupement électroattracteur de type nitrile ou nitro permet d'augmenter le rendement par rapport au phénol (Tableau 17 entrées 3 et 4 vs entrée 1) en maintenant un excès énantiomérique quasiment identique (autour de 30%), le meilleur résultat étant obtenu avec le 4-nitro phénol (32% *ee*). Le déplacement du groupement nitro en position 2 ou 3 n'a pas permis d'améliorer les résultats tant au niveau du rendement que de l'excès énantiomérique (Tableau 17, entrées 5 et 6 vs entrée 4). Pour finir, les alcools aliphatiques et l'eau ont été étudiés comme additifs (Tableau 18).

Tableau 18. Optimisation de l'additif : criblage des alcools aliphatiques et de l'eau

Entrée	Additif	pK _a (DMSO)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	<i>i</i> -PrOH	29,3	8	100 : 0	-
2	EtOH	n.d.	8	100 : 0	-
3	TFE	23,5	7	84 : 16	-
4	HFIP	18,2	15	100 : 0	30
5	H ₂ O	31,2	7	100 : 0	-

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

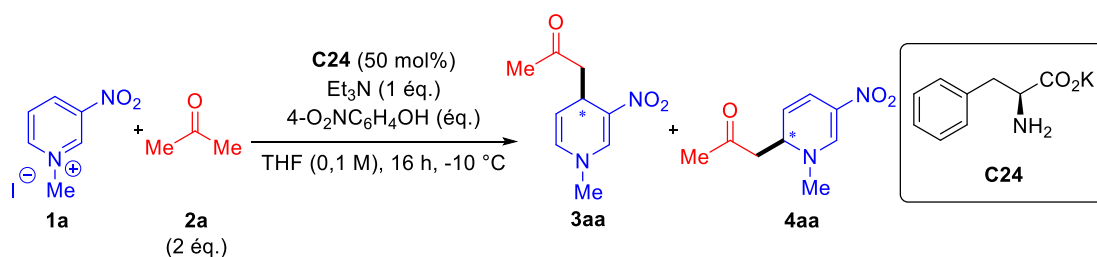
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Le criblage des alcools aliphatiques conduit à la formation de très faibles quantités de produit (Tableau 18, entrées 1 à 2). Parmi les alcools fluorés testés (Tableau 18, entrées 3 à 4), seul le HFIP a permis d'obtenir un résultat satisfaisant permettant d'obtenir un rendement de 15% en mélange **3aa + 4aa** avec un excès énantiomérique de 30% (Tableau 18, entrée 4). Enfin, l'utilisation d'eau comme additif ne conduit qu'à l'obtention de faibles quantités de produits **3aa + 4aa** (Tableau 18, entrée 5).

Pour résumer cette étude de l'influence des additifs, trois composés sortent du lot (acide benzoïque, 4-nitrophénol et HFIP). Notre choix s'est porté sur l'additif donnant le meilleur excès énantiomérique soit le 4-nitrophénol (19% **3aa + 4aa**, 87 :13 **3aa/4aa**, 32% *ee*). Une étude portant sur l'influence de la quantité d'additif dans le milieu réactionnel a ensuite été effectuée (Tableau 19).

Tableau 19. Optimisation de la quantité d'additif



Entrée	Additif	3aa + 4aa	Régiosélectivité	ee 3aa
		(%) ^a	(3aa/4aa) ^b	(%) ^c
1	0,5	19	87 : 13	32
2	0,2	13	90 : 10	32
3	1	35	81 : 19	22
4	2	44	71 : 29	19

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

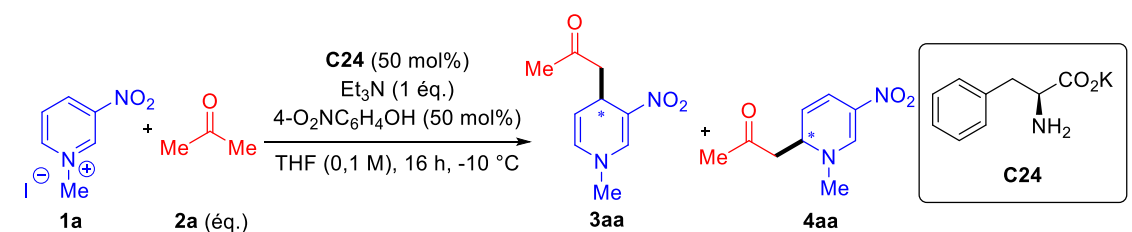
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

La présence de 0,2 équivalent de 4-nitrophénol au lieu de 0,5 équivalent (Tableau 19, entrée 1 vs entrée 2) n'a pas d'impact significatif sur le rendement ou l'excès énantiomérique. En revanche, l'augmentation du nombre d'équivalents de 4-nitrophénol (Tableau 19, entrée 1 vs entrées 3 et 4) conduit à une baisse de l'excès énantiomérique de l'ordre de 10 unités (32% vs 22% et 19% ee **3aa** respectivement).

Lors de cette optimisation, un excès énantiomérique de 32% (**3aa**) a pu être atteint mais au prix d'un rendement de seulement 19% (**3aa** + **4aa**). Afin de pallier ce problème de réactivité, l'impact de l'augmentation de la quantité d'acétone présente dans le milieu réactionnel a été étudié (Tableau 20).

Tableau 20. Optimisation de la quantité d'acétone



Entrée	Acétone (éq.)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	2	19	87 : 13	32
2	5	37	84 : 16	22
3	10	56	76 : 24	16

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

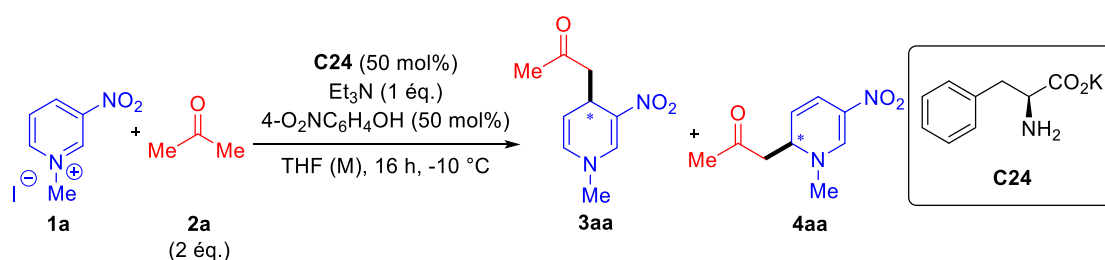
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

L'augmentation du nombre d'équivalents d'acétone (Tableau 20, entrée 1 vs entrées 2 et 3) dans le milieu mène à une augmentation du rendement RMN (19% (2 éq.) vs 37% (5 éq.) et 56% (10 éq.)) au prix d'une baisse graduelle de l'excès énantiomérique (32% à 16% ee **3aa**) et de la régiosélectivité (87 : 13 à 76 : 24 **3aa/4aa**).

Dans l'optique d'améliorer le rendement de la réaction, le dernier paramètre que nous avons étudié est la concentration du milieu réactionnel (Tableau 21).

Tableau 21. Optimisation de la concentration



Entrée	Concentration (M)	3aa + 4aa (%) ^a	Régiosélectivité (3aa/4aa) ^b	ee 3aa (%) ^c
1	0,1	19	87 : 13	32
2	0,05	10	100 : 0	25
3	0,5	49	77 : 23	17

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

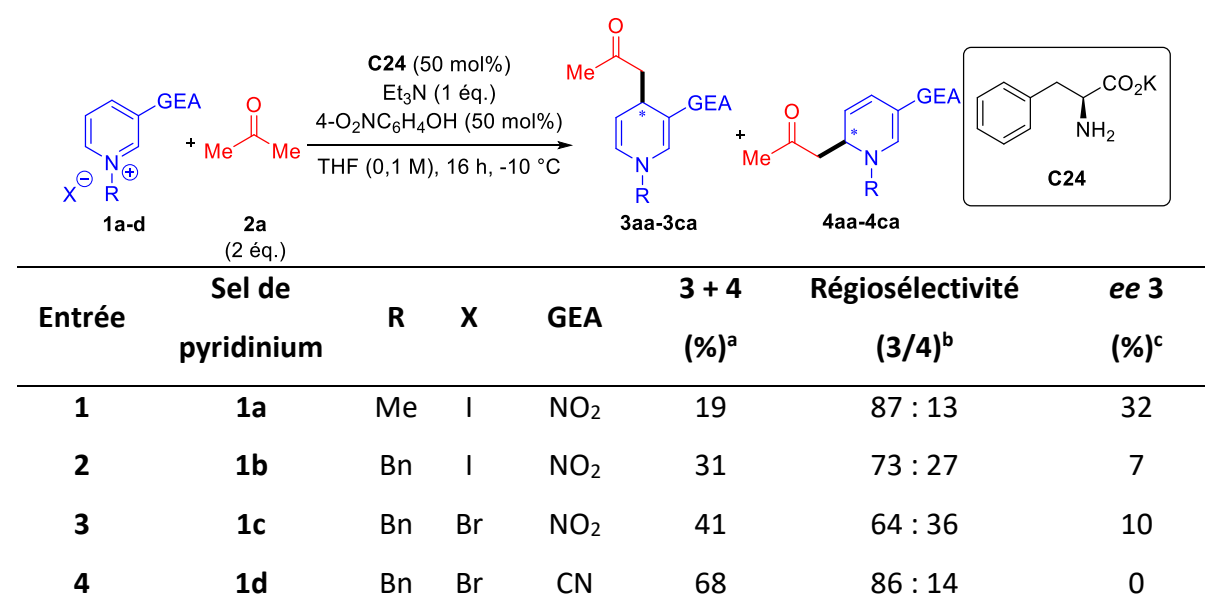
^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Un milieu réactionnel plus dilué (Tableau 21, entrée 1 vs entrée 2) mène à une baisse à la fois du rendement (10% RMN) et de l'excès énantiomérique (25% *ee* **3aa**). En revanche, une augmentation du rendement RMN importante (49% RMN) est observée lorsque le milieu réactionnel est concentré à 0,5 M (Tableau 21, entrée 1 vs entrée 3) mais l'excès énantiomérique de **3aa** subit alors une chute importante passant de 32% à 17%.

Avant de conclure, nous avons voulu vérifier si certaines modifications structurales au sein du sel de pyridinium pouvaient améliorer ces résultats. Pour cela, nous avons fait varier le groupement R présent sur l'azote, le groupement électroattracteur en position 3 et le contre-cation du sel de pyridinium (Tableau 22).

Tableau 22. Application des conditions optimisées à d'autres sels de *N*-alkyl pyridinium



^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par RMN ¹H

^c Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

En comparaison avec l'iodure de *N*-méthyl 3-nitropyridinium **1a** (Tableau 22, entrée 1 vs entrée 2), le sel de pyridinium **1b**, comportant un groupement benzyle sur l'azote du pyridinium, conduit à un meilleur rendement (31% RMN) au prix cependant d'une chute importante de l'excès énantiomérique (32% à 7% *ee*), ce qui semble indiquer que le groupement *N*-alkyle joue un rôle important dans l'état de transition de la réaction. L'effet de l'anion a également été étudié en remplaçant l'iodure par un bromure (Tableau 22, entrée 2 vs entrée 3) : une faible augmentation du rendement et de l'excès énantiomérique est alors observée. En outre, lorsque le groupement nitro en position 3 est remplacé par un carbonitrile

(Tableau 22, entrée 3 vs entrée 4), un bon rendement est obtenu cependant associé une perte totale de l'énantiosélectivité, soulignant ainsi le rôle crucial du groupement nitro dans le processus stéréosélectif.

À ce stade et malgré tous nos efforts, il nous a paru préférable de ne pas aller plus loin dans l'optimisation des conditions de la réaction de désaromatisation énantiosélective de sels de *N*-alkyl pyridinium par addition de cétones. En effet, le faible excès énantiomérique obtenu (32% *ee*) ainsi que la régiosélectivité observée en faveur des 1,4-dihydropyridines sont des freins majeurs à la valorisation de l'approche bifonctionnelle que nous avons initialement envisagée.

IV. Conclusion

Une étude bibliographique des réactions de désaromatisation énantiosélective organocatalysées de sels de *N*-hétéroarénium nous a permis d'identifier l'addition en C-2/C-6 de nucléophiles sur des sels de *N*-alkyl pyridinium comme étant un véritable défi qui n'a pour le moment pas été relevé. Malheureusement, suite à la publication par le groupe de Bernardi⁵⁸ de l'approche que nous avons commencée à étudier initialement (Figure 10a), nous avons dû repenser notre stratégie. Après quelques tests préliminaires, nous avons choisi une approche originale de catalyse bifonctionnelle de type paire d'ions/catalyse énamine (Figure 10b).

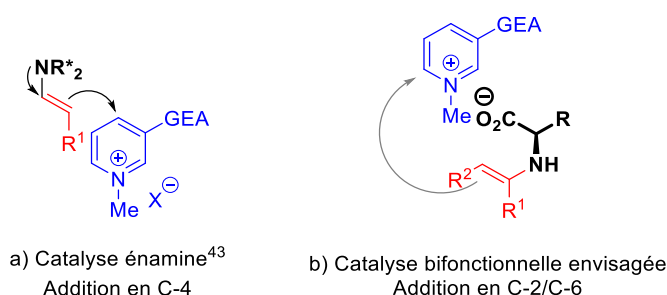


Figure 10. Approche développée par Bernardi et al. vs approche bifonctionnelle envisagée

Cependant, lors de l'optimisation de la réaction, il s'est avéré que les 1,6-dihydropyridines **4** obtenues se dégradent lors de la purification, ce qui a rendu leur isolation impossible alors qu'il s'agissait des produits issus de la régiosélectivité vers laquelle nous souhaitons nous orienter. De plus, la réaction que nous avons développée était régiosélective de la position C-4, ce qui diminue l'originalité initiale de notre approche.

En dépit de ces obstacles, nous avons tout de même réussi à développer la première réaction de désaromatisation énantiosélective de sels de pyridinium par addition de cétones grâce à une approche de catalyse bifonctionnelle originale conduisant à un rendement modeste de 19% en mélange **3aa** + **4aa** avec une régiosélectivité de 87:13 en faveur du composé **3aa** obtenu avec un excès énantiomérique de 32% (Schéma 34).

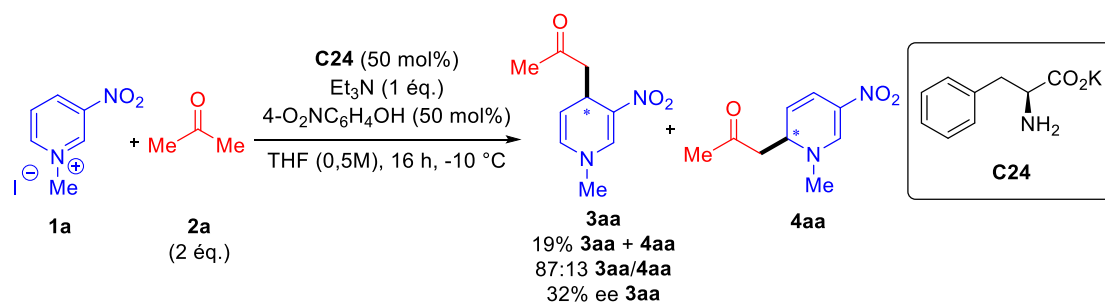


Schéma 34. Conditions optimisées de la réaction de désaromatisation de sels de pyridinium par addition de cétones

Dans une deuxième partie, nous allons maintenant nous intéresser au développement d'une approche de déracémisation monotope de composés carbonylés possédant un centre stéréogène en position α mettant en jeu comme étape énanti-déterminante, une réaction de protonation énantiosélective organocatalysée.

Chapitre 2 : Déracémisation monotope chimique de cétones α -substituées

I. Déracémisation : Définition et exemples

I. 1. Définition

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, la séparation des énantiomères au sein d'un racémate est un enjeu majeur dans l'industrie pharmaceutique. Une solution possible à ce défi est la séparation préparative par HPLC chirale, mais le rendement théorique de 50% a poussé les chimistes à développer d'autres méthodes permettant d'accéder à un mélange énantio-enrichi, voire à une molécule énantio-pure avec des rendements théoriques de 100%. Parmi elles, on peut citer la synthèse énantiosélective ou le dédoublement cinétique dynamique mais récemment, le processus de déracémisation a émergé comme une voie directe permettant d'accéder à un mélange énantio-enrichi à partir d'un racémate de la même molécule.

C'est dans le domaine de la cristallisation qu'a d'abord été développée la déracémisation à travers le processus solide à solide connu sous le nom de « Viedma's ripening ».⁷⁴ Ce phénomène consiste à enrichir en un énantiomère le milieu cristallin en suspension dans une solution initialement racémique par attrition du cristal (broyage)⁷⁵ ou en faisant varier la température de façon cyclique⁷⁶ (Schéma 35). Cependant, les molécules étudiées en cristallisation doivent répondre à des critères bien particuliers : 1) le mélange d'énantiomères doit cristalliser sous forme de conglomérat (chaque cristal n'est constitué que d'un seul énantiomère) et 2) la molécule doit racémiser en présence d'une base. Ces prérequis réduisent grandement le champ d'application de la déracémisation par cristallisation.

⁷⁴ Pour une revue sur la déracémisation en cristallisation, voir : (a) Noorduin, W. L.; Vlieg, E.; Kellogg, R. M.; Kaptein, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9600–9606. (b) Söğütoglu, L.-C.; Steendam, R. R. E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6723–6732.

⁷⁵ Pour un exemple de déracémisation par attrition du cristal, voir : Noorduin, W. L.; Izumi, T.; Millemaggi, A.; Leeman, M.; Meekes, H.; Van Enkevort, W. J. P.; Kellogg, R. M.; Kaptein, B.; Vlieg, E.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158–1159.

⁷⁶ Pour un exemple de déracémisation par cycles de température, voir : (a) Suwannasang, K.; Flood, A. E.; Rougeot, C.; Coquerel, G. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3498–3504. (b) Schindler, M.; Brandel, C.; Kim, W.-S.; Coquerel, G. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 414–421.

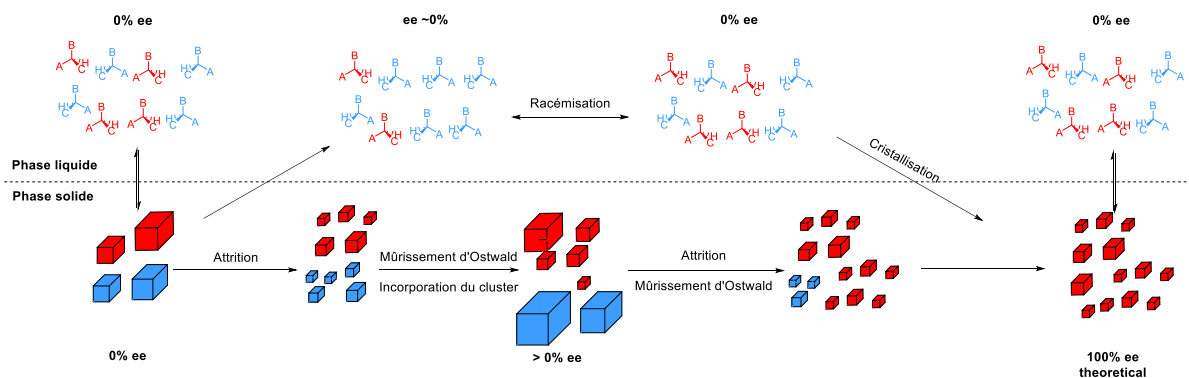


Schéma 35. Concept de la déracémisation par cristallisation (attrition du cristal)^{76b}

La formation de complexes d'inclusion chiraux a également été exploitée en déracémisation. Dans ce cas, le complexe chiral énantiomère/hôte le plus favorable est formé de façon majoritaire avec un rendement théorique de 100% en raison de la racémisation des deux énantiomères dans le milieu réactionnel. L'énantiomère désiré est ensuite séparé de l'hôte par traitement aqueux et purification sur gel de silice. Ce procédé a été appliqué en particulier à la déracémisation de cétones α -substituées,⁷⁷ dont un exemple représentatif est présenté dans le Schéma 36.^{77c}

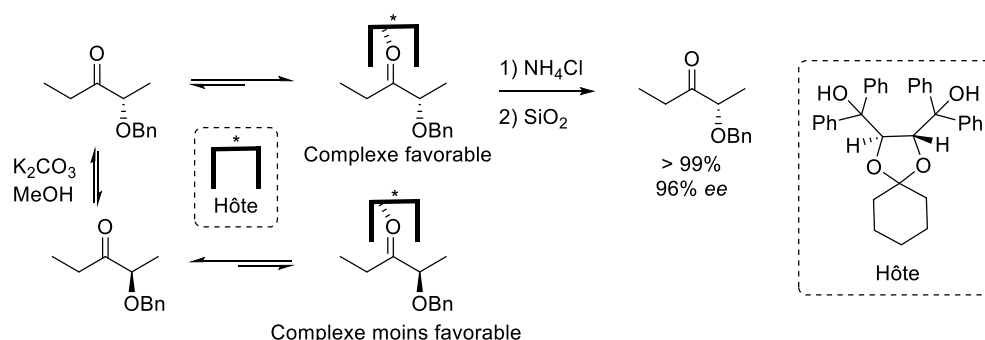


Schéma 36. Concept de déracémisation par complexation d'inclusion d'après un exemple de Matsumoto et al.

⁷⁷ Pour des exemples de déracémisation par complexation d'inclusion, voir : (a) Kaku, H.; Nakamaru, A.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9450–9455. (b) Kaku, H.; Imai, T.; Kondo, R.; Mamba, S.; Watanabe, Y.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8208–8213. (c) Matsumoto, K.; Otsuka, K.; Okamoto, T.; Mogi, H. *Synlett* **2007**, *5*, 729–732

1. 2. *Déracémisation par voie chimique*

En parallèle des méthodes de déracémisation par cristallisation et par complexation, la déracémisation par voie chimique a également été développée. Plusieurs définitions de la déracémisation par voie chimique ont été énoncées.⁷⁸ Pour la suite de ce mémoire, nous utiliserons la définition la plus stricte à savoir qu'une réaction de déracémisation par voie chimique doit correspondre à la conversion monotope d'un racémate en mélange énanti-enrichi d'une même molécule.

Malgré l'intérêt évident de la déracémisation en synthèse organique, la réaction pose un problème majeur inhérent à sa nature. En effet, le réactif et le produit étant identiques et séparés par une faible barrière énergétique, la réaction est thermodynamiquement neutre et donc à l'équilibre. Le principe de réversibilité microscopique^{79,80} s'applique alors, et le produit racémique est forcément obtenu. Afin de surmonter cet obstacle, la déracémisation doit être constituée de deux étapes élémentaires non équivalentes en termes de chemins réactionnels. En partant de ce prérequis, quatre types distincts de déracémisation chimique ont été développés : 1) la déracémisation par stéréo-inversion, 2) les processus énanti-convergeants, 3) la déracémisation cyclique, et 4) la déracémisation linéaire. Un exemple représentatif de chacune des trois premières catégories sera traité avant de se focaliser sur les réactions de déracémisation linéaires et plus spécifiquement celles mettant en œuvre un processus organocatalysé qui sont au cœur de nos travaux.

La déracémisation par stéréo-inversion consiste à inverser sélectivement la stéréosélectivité de l'énantiomère non désiré **A (-)** via un intermédiaire prochiral **B** (Schéma 37). Il est à noter que les étapes dites sélectives peuvent être énantiosélectives ou être catalysées par une enzyme stéréospécifique.

⁷⁸ Pour des revues sur la déracémisation, voir : (a) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004–5010. (b) Gruber, C. C.; Lavandera, I.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789–1805. (c) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 115–121. (d) Ahmed, M.; Kelly, T.; Ghanem, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781–6802. (e) Rachwalski, M.; Vermue, N.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9268–9282. (f) Aranda, C.; Oksdath-Mansilla, G.; Bisogno, F. R.; Gonzalo, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1233–1257.

⁷⁹ Définition IUPAC de la réversibilité microscopique : « Dans un système à l'équilibre, tout processus moléculaire se produit en moyenne à la même vitesse que la réaction inverse correspondante. »

⁸⁰ Pour une discussion sur la réversibilité microscopique, voir : (a) Blackmond, D. G.; Matar, O. K. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 5098–5104. (b) Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2648–2654.

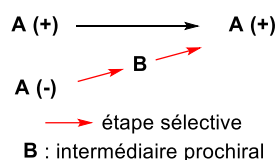


Schéma 37. Principe de la déracémisation par stéréo-inversion

À titre d'exemple, Shin *et al.* ont développé la déracémisation d'amines primaires catalysée par deux ω -transaminases énantio-complémentaires (Schéma 38).⁸¹ En ce qui concerne le mécanisme, l'amine (*R*) est d'abord oxydée sélectivement puis la cétone résultante subit une amination réductrice énantiosélective afin d'obtenir l'amine (*S*) désirée. Les amines énantio-enrichies sont obtenues avec d'excellents rendements et excès énantiomériques, que ce soit *in vitro* (85-99%, 99% *ee*) à l'aide de transaminases isolées ou *in vivo* (R = Ph, 65%, 99% *ee*) par une voie métabolique synthétique au sein d'une bactérie *E. coli* modifiée. Le concept de stéréo-inversion a également été appliqué à la déracémisation biocatalysée d'alcools⁸² ou d'amines secondaires cycliques.⁸³

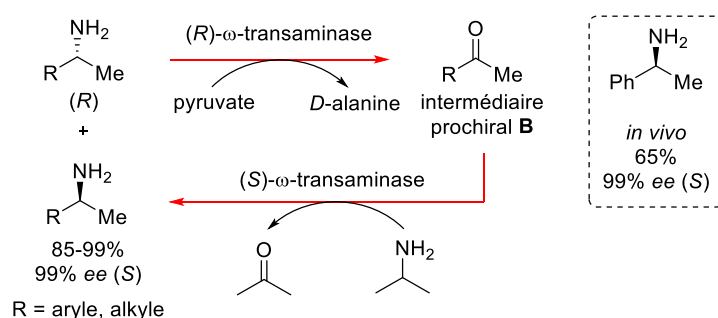


Schéma 38. Exemple de déracémisation par stéréo-inversion développé par Shin et al.

Alors que la déracémisation par stéréo-inversion requiert la suppression puis la régénération du centre stéréogène de l'énantiomère **A (-)**, le processus de déracémisation énantio-convergente ne détruit pas l'information stéréochimique mais l'inverse simplement par un mécanisme de S_N2 (Schéma 39).

⁸¹ Han, S.-W.; Jang, Y.; Shin, J.-S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6945–6954.

⁸² Pour un exemple de déracémisation biocatalysée d'alcools, voir : Voss, C. V.; Gruber, C. C.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 741–745.

⁸³ Pour un exemple de déracémisation d'amines secondaires cycliques, voir : Heath, R. S.; Pontini, M.; Hussain, S.; Turner, N. J. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 117–120.

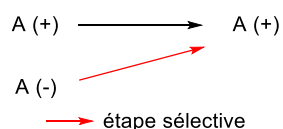


Schéma 39. Principe de la déracémisation énantio-convergente

Dans les travaux de l'équipe de Matsumoto par exemple (Schéma 40),⁸⁴ l'acétate (*R*) subit une déprotection énantiospécifique bio-catalysée par une lipase puis une réaction de Mitsunobu, permettant ainsi d'accéder à l'acétate (*S*) avec d'excellents rendements (73-91%) et énantiosélectivités (93-98% *ee*).

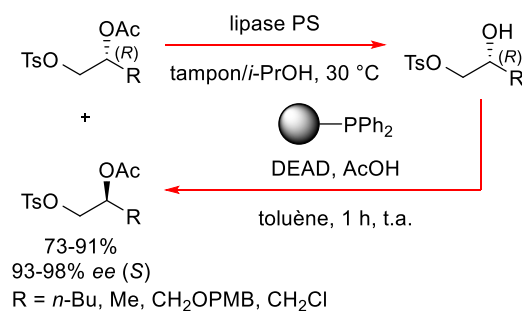


Schéma 40. Processus énantio-convergent développé par Matsumoto et al.

Enfin, lorsque l'étape énantiospécifique est la formation de l'intermédiaire prochiral **B**, l'énantiomère désiré **A (+)** est accumulé jusqu'à consommation complète de **A (-)** : on parle alors de déracémisation cyclique (Schéma 41).

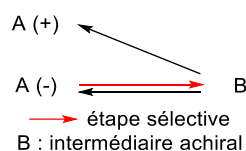


Schéma 41. Principe de la déracémisation cyclique

Par exemple, Turner *et al.* ont développé la déracémisation de tétrahydro- β -carbolines en combinant biocatalyse énantiospécifique et réduction non sélective (Schéma 42).⁸⁵ Dans un premier temps, l'énantiomère (*R*) subit l'oxydation aérobie énantiospécifique catalysée par la monoamine oxydase MAO-N D11. La dihydro- β -carboline ainsi obtenue est réduite par le borazane sans sélectivité particulière. Après 48 heures de réaction, les tétrahydro- β -carbolines (*S*) sont obtenues avec des excès énantiomériques allant de 33 à 99%.

⁸⁴ Shimada, Y.; Usuda, K.; Okabe, H.; Suzuki, T.; Matsumoto, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2802–2808.

⁸⁵ Ghislieri, D.; Houghton, D.; Green, A. P.; Willies, S. C.; Turner, N. J. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2869–2872.

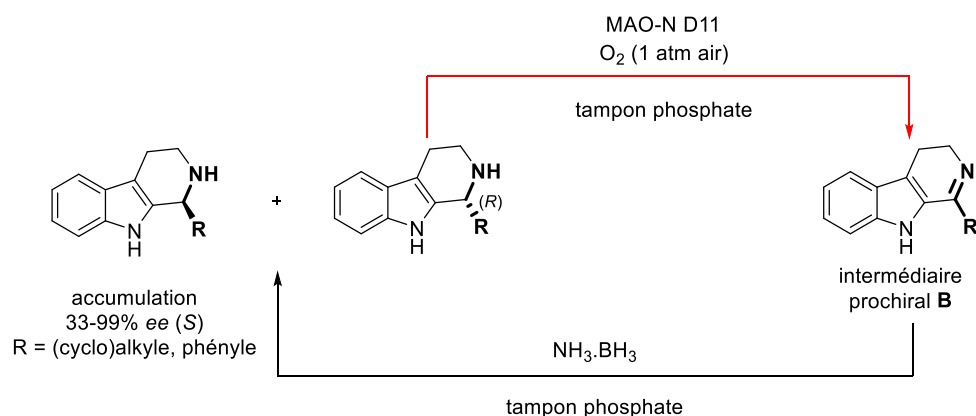


Schéma 42. Déracémisation cyclique développée par Turner et al.

En déracémisation linéaire, l'intermédiaire prochiral **B** est formé à partir des deux énantiomères **A (-)** et **A (+)**, puis **B** subit une transformation énantiosélective permettant d'accéder majoritairement à l'énantiomère désiré **A (+)** (Schéma 43).

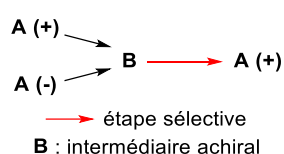


Schéma 43. Principe de la déracémisation linéaire

La déracémisation linéaire a d'abord été appliquée en catalyse métallique par les équipes de Williams et Nishibayashi lors de la déracémisation d'alcools secondaires catalysées par le ruthénium.⁸⁶ Par la suite, plusieurs réactions combinant une oxydation non-enzymatique et une réduction énantiosélective bio-catalysée ont été développées.⁸⁷ En parallèle de ces avancées en biocatalyse, la déracémisation de tétrahydroisoquinoléines a été développée par catalyse photoredox.⁸⁸ Plus récemment, la déracémisation d'allènes et d'urées par transfert mono-électronique photocatalysé a aussi été explorée.⁸⁹

⁸⁶ (a) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, 44, 5578–5579. (b) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 25, 2608–2609. (c) Shimada, Y.; Miyake, Y.; Matsuzawa, H.; Nishibayashi, Y. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 393–396.

⁸⁷ (a) Mutti, F. G.; Orthaber, A.; Schrittwieser, J. H.; Vries, J. G. de; Pietschnig, R.; Kroutil, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8046–8048. (b) Kędziora, K.; Díaz-Rodríguez, A.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Green Chem.* **2014**, 16, 2448–2453. (c) Méndez-Sánchez, D.; Mangas-Sánchez, J.; Lavandera, I.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. *ChemCatChem* **2015**, 7, 4016–4020. (d) Díaz-Rodríguez, A.; Ríos-Lombardía, N.; Sattler, J. H.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Kroutil, W.; Gotor, V. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 1443–1446. (e) Liardo, E.; Ríos-Lombardía, N.; Morís, F.; González-Sabín, J.; Rebollo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3031–3035.

⁸⁸ Ji, Y.; Shi, L.; Chen, M.-W.; Feng, G.-S.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10496–10499.

⁸⁹ (a) Hölzl-Hobmeier, A.; Bauer, A.; Silva, A. V.; Huber, S. M.; Bannwarth, C.; Bach, T. *Nature* **2018**, 564, 240–243. (b) Shin, N. Y.; Ryss, J. M.; Zhang, X.; Miller, S. J.; Knowles, R. R. *Science* **2019**, 366, 364–369. (c) Tröster, A.; Bauer,

I. 3. Déracémisation linéaire organocatalysée

En ce qui concerne l'organocatalyse, la première réaction de déracémisation a été développée par l'équipe de Toste sur des 3*H*-indolines et des tétrahydroquinoléines (Schéma 44).⁹⁰ Afin de séparer l'oxydant et le réducteur, Toste *et al.* ont eu recours à un système triphasique organique/aqueux/solide dans lequel l'amine secondaire est en phase organique, l'oxydant (sel d'oxopipéridinium) est en milieu aqueux acide, et le réducteur (ester de Hantzsch) est solide. Le rôle de l'acide phosphorique chiral (**C45**) est double car il promeut l'oxydation tout en catalysant la réduction énantiosélective, conduisant ainsi aux 3*H*-indolines et tétrahydroquinoléines avec d'excellents rendements (82-97%) et énantiosélectivités (88-96% *ee*).

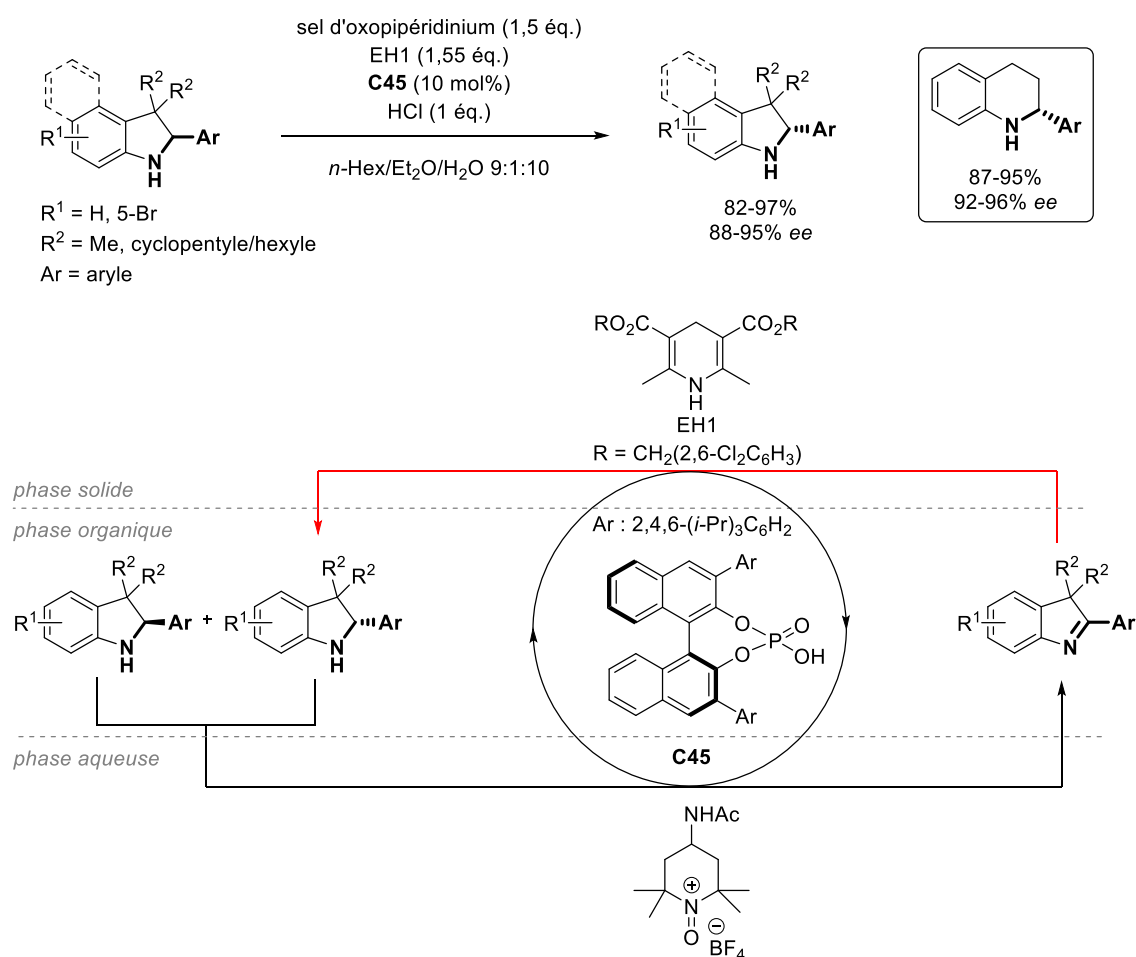


Schéma 44. Déracémisation de 3*H*-indolines décrite par Toste *et al.*

A.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3538-3541. (c) Shi, Q.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2-6. (d) Plaza, M.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12785-2788.

⁹⁰ Lackner, A. D.; Samant, A. V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090-14093.

Par la suite, l'équipe de Liu a développé la déracémisation monotope séquentielle d'éthers benzyles cycliques (Schéma 45).⁹¹ La première étape est l'oxydation de l'éther par le DDQ, l'ion oxocarbénium ainsi formé réagit alors avec le méthanol pour conduire à un cétal stable. Enfin, ce dernier subit une réduction énantiosélective catalysée par un acide imidodiphosphorique chiral (**C46**). Il est à noter qu'en l'absence de source de proton telle que le méthanol, aucune réaction n'est observée. En faisant légèrement varier les conditions de la réaction et le catalyseur, cette séquence de déracémisation donne accès aux isochromanes, 1*H*-isochromènes et 6*H*-benzo[*c*]chromènes avec d'excellents résultats (70-96%, 73-99% *ee*).

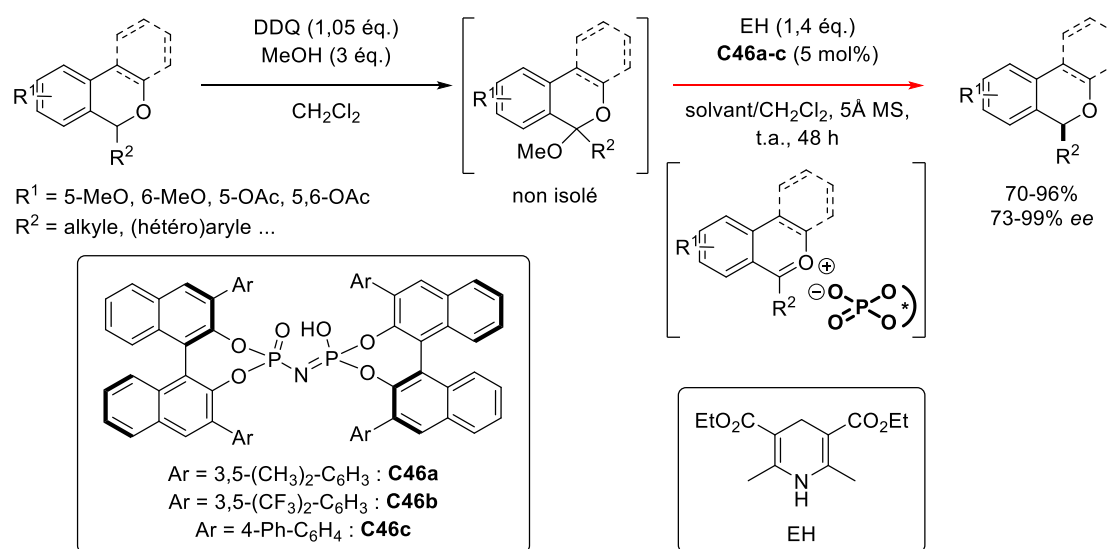


Schéma 45. Déracémisation d'éthers benzyles cycliques développée par Liu et al.

Dans le même esprit, l'équipe de Liu a développé la déracémisation monotope séquentielle de 1,3,4,9-tétrahydropyrano-[3,4-*b*]indoles (Schéma 46).⁹² Après oxydation puis réduction énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral spiranique (**C47**), les 1,3,4,9-tétrahydropyrano-[3,4-*b*]indoles énantio-enrichis sont obtenus avec d'excellents rendements (72-93%) et énantiosélectivités (80-96% *ee*).

⁹¹ Wan, M.; Sun, S.; Li, Y.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5116–5120.

⁹² Lu, R.; Li, Y.; Zhao, J.; Li, J.; Wang, S.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4445–4448.

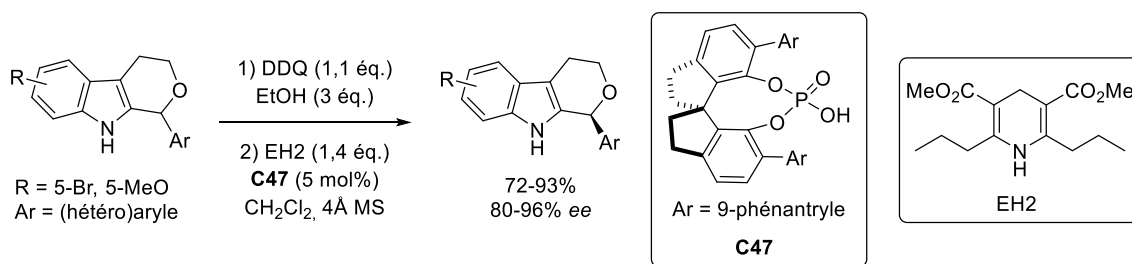


Schéma 46. Déracémisation de 1,3,4,9-tétrahydropyrano-[3,4-b]indoles développée par Liu et al.

Plus récemment, l'équipe de Liu a développé une réaction de déraccémisation organocatalysée sur les β,γ -alcynyl- α -amino esters (Schéma 47).⁹³ Dans cette réaction, bien que l'oxydation aérobie de l'amino-ester soit catalysée par le cuivre (II), l'étape suivante de réduction énantiosélective de l'imine est bien organocatalysée par un acide phosphorique chiral (**C45**). Contrairement aux réactions précédentes, l'agent de réduction n'est pas l'ester de Hantzsch mais la benzothiazoline, ce qui permet à la réduction d'être chimiosélective de la liaison C=N par rapport à la fonction ester. Les β,γ -alcynyl- α -amino esters sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. Cette méthodologie a ensuite été élargie aux α -aryl amino esters par la même équipe.⁹⁴

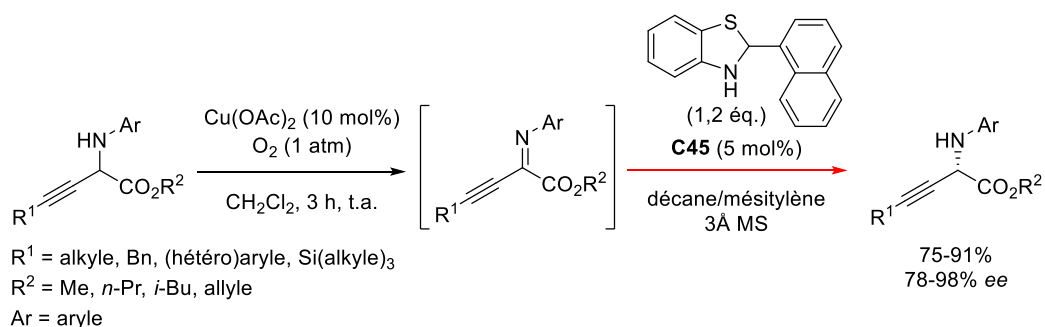


Schéma 47. Déracémisation rédox de β,γ -alcynyl- α -amino esters développée par Liu et al.

⁹³ Zhang, L.; Zhu, R.; Feng, A.; Zhao, C.; Chen, L.; Feng, G.; Liu, L. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4444–4449.

⁹⁴ Yang, L.; Zhang, L.; Zhao, C.; Feng, G.; Chen, L.; Sun, S.; Liu, Q.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 10.1016/j.tetlet.2020.152107.

Enfin, pendant la rédaction de ce manuscrit, l'équipe de Liu a développé une autre réaction de déracémisation organocatalysée appliquée cette fois aux molécules portant un stéréocentre tertiaire en α d'un groupement électro-attracteur (CF_3 , CN , CO_2Et). La première étape d'oxydation nécessite la présence de DDQ catalytique et d'une quantité stœchiométrique de MnO_2 pour régénérer le DDQ afin d'obtenir la *para*-quinone de méthylène correspondante sans dégradation. Par la suite, cet intermédiaire *para*-quinone de méthylène subit une réduction énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral (**C48**) qui permet d'obtenir les molécules désirées avec d'excellents rendements (77-90%) et excès énantiomériques (81-95% *ee*) (Schéma 48).

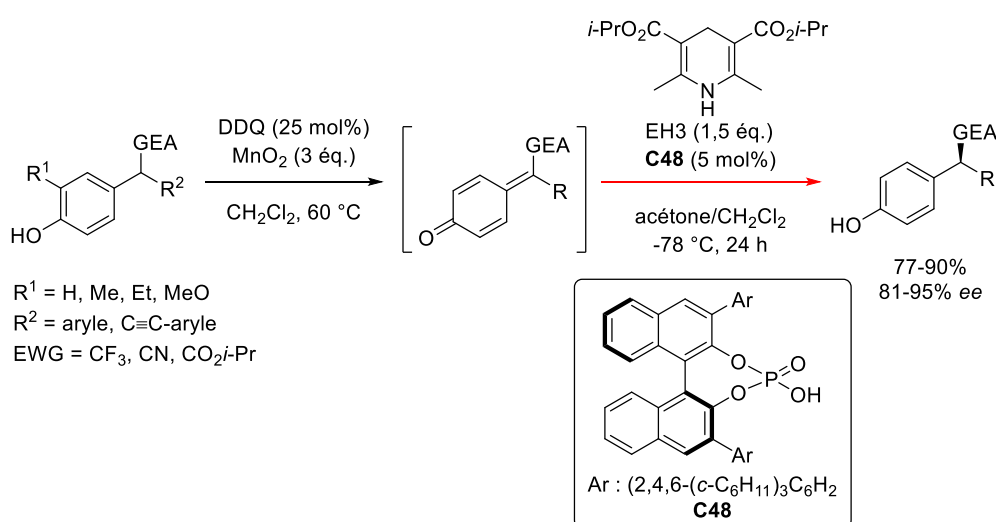


Schéma 48. Déracémisation de stéréocentres tertiaires adjacents à un groupement électro-attracteur

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une réaction de déracémisation au sens strict du terme (*vide supra*) car n'étant pas monotope, il convient également de mentionner les travaux de l'équipe de List (Schéma 49).⁹⁵ Dans un premier temps, List *et al.* ont développé une réaction de cyclisation protonante énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral (**C49**) sur des dithio-acétals de cétènes pour conduire à la formation d' α -aryl hydrocoumarines énantio-enrichies. L'équipe de List a exploité cette réaction pour réaliser la séquence de déracémisation d'une α -aryl hydrocoumarine en 3 étapes : 1) ouverture de l'hydrocoumarine et formation du dithio-acétal de cétène, 2) cyclisation protonante énantiosélective et enfin 3)

⁹⁵ Lee, J.-W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18245–18248.

déprotection du dithiane. Ainsi, sans purification intermédiaire, la 2-phényl-1,2-dihydro-3H-benzo[f]chromèn-3-one est obtenu avec 97% de rendement et 98% d'excès énantiomérique.

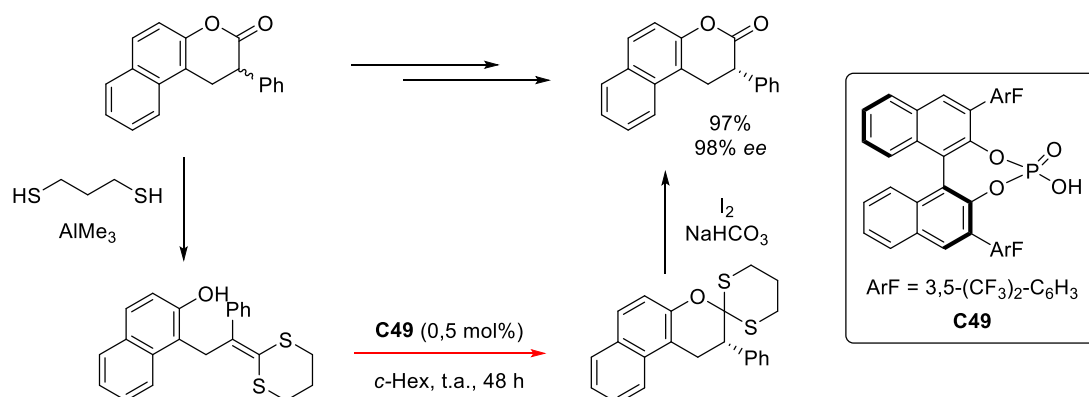


Schéma 49. Déracémisation d' α -aryl hydrocoumarines développée par List *et al.*

En conclusion, à l'exception des travaux de List *et al.*, les réactions de déracémisation organocatalysée suivent toutes le même schéma : 1) oxydation du centre stéréogène pour former un intermédiaire prochiral, et 2) réduction énantiosélective de l'intermédiaire prochiral. En dépit de son efficacité, cette approche limite l'application de la déracémisation par voie chimique aux molécules oxydables (alcools, amines, éthers). Ainsi, le développement d'une nouvelle approche basée sur des conditions non rédox permettrait d'élargir le champ d'application de la déracémisation chimique à de nouvelles molécules.

II. Protonation énantiosélective : Une méthode formelle de déracémisation de cétones en deux étapes

II. 1. Définition

À notre connaissance, la déracémisation purement chimique de cétones portant un groupement stéréogène en position α n'est pas décrite dans la littérature. Ceci étant dit, l'approche qui s'en rapproche le plus est la séquence suivante en deux étapes : 1) formation d'un énolate masqué puis 2) protonation énantiosélective de cet énolate masqué pour former la cétone correspondante (Schéma 50).⁹⁶ Cette séquence constitue un accès à la fois simple et direct aux cétones α -substituées énantio-enrichies mais reste un défi à cause de (1) la nécessité d'isoler l'énolate masqué, (2) la haute réactivité du proton qui est le plus petit élément de la classification périodique, (3) la compétition entre la C- et la O-protonation, et (4) le contrôle difficile de la configuration *E* ou *Z* de la double liaison de l'intermédiaire énolique.⁹⁷

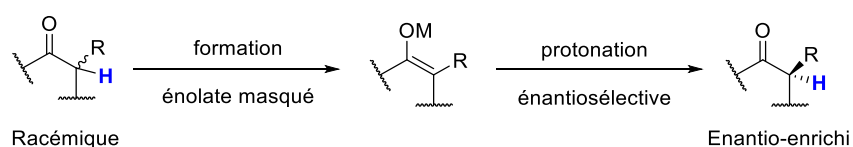


Schéma 50. Séquence de "déracémisation" de cétones α -substituées en 2 étapes

Historiquement, les premiers travaux de protonation énantiosélective employaient des énolates de lithium comme produits de départ,⁹⁸ des éthers d'énol silylés puis des acétates d'énol⁹⁹ ont ensuite été utilisés (Schéma 51). En outre, la protonation décarboxylante de β -

⁹⁶ Pour une revue sur la protonation énantiosélective, voir : (a) Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566–2587. (b) Eames, J.; Weerasooriya, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1–24. (c) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653–3691. (d) Blanchet, J.; Baudoux, J.; Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5493–5506. (e) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nature Chem* **2009**, *1*, 359–369. (f) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2192–2205. (g) Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103–6119. (h) Frongia, A.; Secci, F.; Melis, N. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 456–467. (i) Fu, N.; Zhang, L.; Luo, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 510–520.

⁹⁷ Duhamel, P.; Duhamel, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1995**, *320*, 689–694.

⁹⁸ Pour un exemple pionnier sur la protonation énantiosélective d'énolates de lithium, voir : Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2285–2288.

⁹⁹ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective d'acétates d'énol, voir : Claraz, A.; Leroy, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6457–6463.

céto-esters,¹⁰⁰ de β -céto-acides¹⁰¹ ou d'hémi-malonates¹⁰² a également été étudiée.¹⁰³ D'autres réactifs tels que les cétènes,¹⁰⁴ les carbonyles α,β -insaturés¹⁰⁵ et les dihalogénocétones¹⁰⁶ ont été employées en réaction de protonation énantiosélectives pour générer des énolates *in situ* par addition 1,2, addition 1,4 et déhalogénéation respectivement. Enfin, très récemment, notre groupe a reporté l'utilisation de dérivés C-5 disubstitués de l'acide de Meldrum comme précurseur d'énolates par addition nucléophile d'un alcoolate sur un des deux carbonyles de l'acide de Meldrum.^{15,107} Notre projet traitant de la protonation énantiosélective organocatalysée d'éthers d'énol silylés, nous nous concentrerons uniquement sur les méthodes utilisant ces substrats dans la suite de cette partie.

¹⁰⁰ Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante de β -céto-esters, voir : Aboulhoda, S. J.; Hénin, F.; Muzart, J.; Thorey, C.; Behnen, W.; Martens, J.; Mehler, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1321–1326.

¹⁰¹ Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante de β -céto-acides, voir : Hénin, F.; Muzart, J.; Nedjma, M.; Rau, H. *Monatsh Chem* **1997**, *128*, 1181–1188.

¹⁰² Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante d'hémi-malonates, voir : Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624.

¹⁰³ Pour une revue sur la protonation décarboxylante, voir : Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 697–704.

¹⁰⁴ Pour un exemple pionnier sur la protonation énantiosélective impliquant les cétènes, voir : Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.

¹⁰⁵ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective impliquant les énonés, voir : Lin, S.; Leow, D.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1741–1744.

¹⁰⁶ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective impliquant les dihalogénocétones, voir : Hou, M.; Lin, L.; Chai, X.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6629–663.

¹⁰⁷ Martzel, T.; Annibaleto, J.; Levacher, V.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 995–1000.

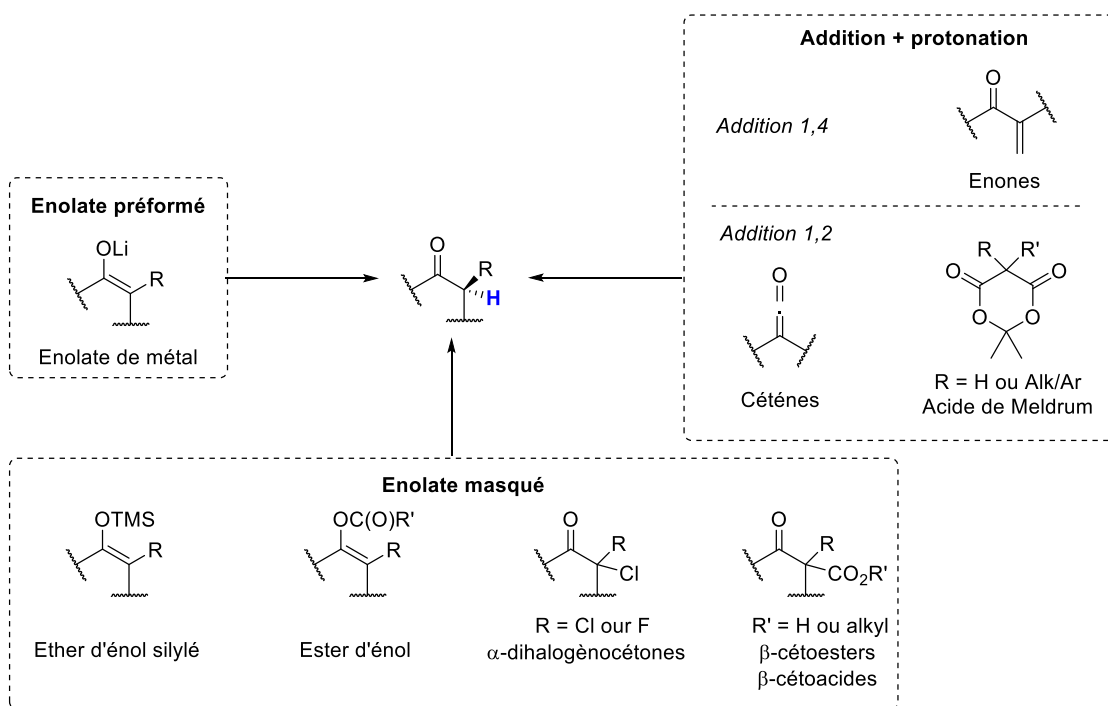


Schéma 51. Présentation générale des précurseurs en protonation énantiosélective

Les premières réactions de protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés ont été développées en chimie organométallique¹⁰⁸ mais comme les méthodes impliquant des métaux ne sont pas au centre de nos préoccupations, nous ne développerons donc ici qu'un seul exemple remarquable provenant du groupe de Toste (Schéma 52).¹⁰⁹ En s'inspirant des travaux de Yamamoto sur le concept LBA (« Lewis acid-assisted Brønsted Acid »),^{108a-d} Toste *et al.* ont développé un système catalytique où la combinaison d'un complexe d'or chiral ((*R*)-BINAP(AuCl)₂) et d'un acide de Lewis achiral (AgBF₄) permet d'accéder à un catalyseur (**C50**) qui, une fois complexé à l'éthanol, constitue une excellente source achirale de proton dans la réaction. Le fait remarquable est que cette méthodologie permet de s'affranchir de la géométrie de l'éther d'énol (suivant un processus stéréo-convergent) ce qui permet d'obtenir, pour la première fois, un champ d'application relativement vaste allant des cétones cycliques

¹⁰⁸ (a) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854–12855. (b) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6444–6445. (c) Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120–8130. (d) Cheon, C. H.; Imahori, T.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6980–6982. (e) Morita, M.; Drouin, L.; Motoki, R.; Kimura, Y.; Fujimori, I.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858–3859. (f) Sugiura, M.; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2366–2368. (g) Yanagisawa, A.; Touge, T.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1546–1548. (h) Yanagisawa, A.; Touge, T.; Arai, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 519–523.

¹⁰⁹ Cheon, C. H.; Kanno, O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13248–13251.

aux acycliques, aliphatiques ou aromatiques avec de bons rendements et des excès énantiomériques globalement bons (17-95% ee).

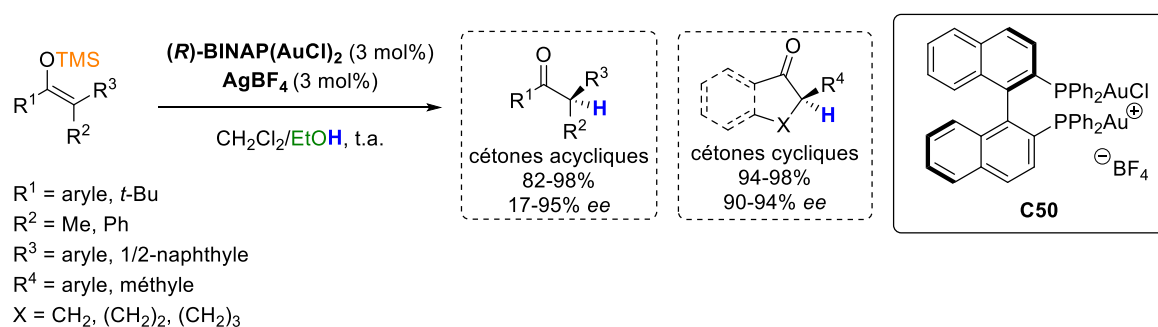


Schéma 52. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés cycliques et acycliques catalysée par le [(R)-BINAP(AuCl)(Au)]BF₄

II. 2. Protonation énantiosélective organocatalysée d'éthers d'énol silylés et dérivés

En organocatalyse, les différentes méthodes développées s'avèrent spécifiques d'un type de substrat donné et ce quel que soit le type de catalyse employé.

En catalyse acide de Brønsted, les premiers travaux de protonation énantiosélective ont été décrits par l'équipe de Yamamoto (Schéma 53).¹¹⁰ En utilisant le *N*-triflylthiophosphoramide (**C51**) comme catalyseur et le phénol comme source achirale de proton, les cétones cycliques sont obtenues avec des excès énantiomériques compris entre 82 et 98%. Le mécanisme proposé commence par la protonation énantiosélective de l'éther d'énol silylé, l'oxonium chiral intermédiaire est ensuite désilylé par le phénol.

¹¹⁰ Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247.

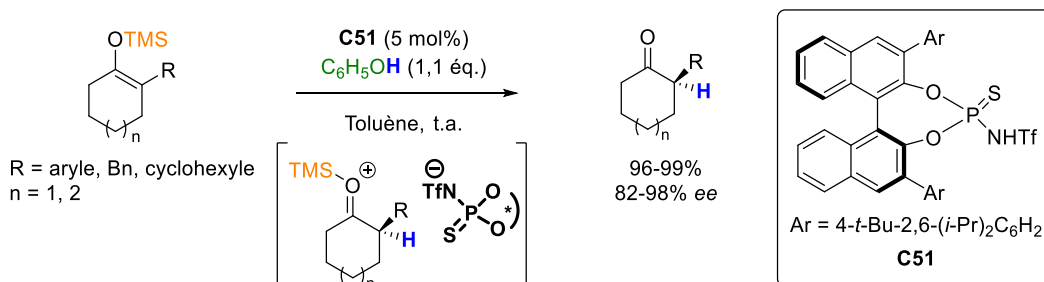


Schéma 53. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés cycliques catalysée par un *N*-triflylthiophosphoramide

Plus récemment, l'équipe de Li a appliqué les catalyseurs développés Lambert *et al.* (**C52**) à la protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés (Schéma 54).¹¹¹ Dans cette réaction, l'utilisation d'un phénol comme source achirale de proton s'est avérée rédhibitoire, et c'est finalement l'eau qui a été choisie. Les excès énantiomériques obtenus sont assez bons (69-75% ee) mais le champ d'application de la réaction est restreint aux cétones cycliques portant un groupement aryle en position α .

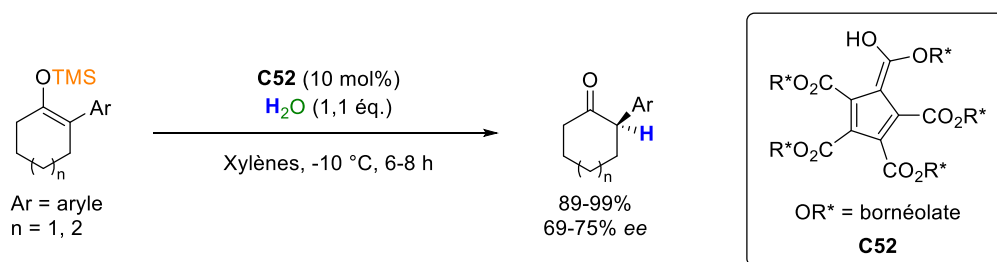


Schéma 54. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés cycliques catalysée par un pentacarboxycyclopentadiène chiral

La catalyse acide de Brønsted a été également appliquée à la protonation énantiosélective de dérivés d'acides carboxyliques. Ooi *et al.* ont d'abord décrit la protonation énantiosélective de dérivés silylés d'acides α -aminés catalysée par le barfate de spirodiaminodioxaphosphonium (**C53**) avec des excès énantiomériques allant de 90 à 95% et des rendements quantitatifs (Schéma 55).¹¹² La présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine catalytique piège le HBARF formé et évite ainsi une réaction de protonation secondaire racémique due à l'acide. En outre, l'utilisation d'une source achirale de proton encombrée

¹¹¹ Li, J.; An, S.; Yuan, C.; Li, P. *Synlett* **2019**, 30, 1317–1320.

¹¹² Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12240–12242.

comme le 2,6-diméthylphénol ainsi que la basse température permettent de limiter la protonation racémique non catalysée de l'acétal de cétène disilylé.

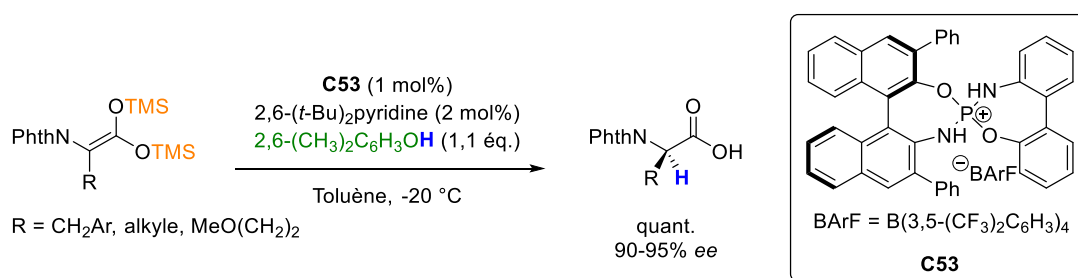


Schéma 55. Protonation énantiosélective de dérivés d'acides aminés catalysée par le barfate de spirodiaminodioxaphosphonium

Par la suite, l'équipe de Ooi a élargi le champ d'application de sa réaction en l'appliquant aux acides carboxyliques portant un hétéroatome en position α avec d'excellents rendements (86-99%) et énantiosélectivités (85-95% ee) (Schéma 56).¹¹³

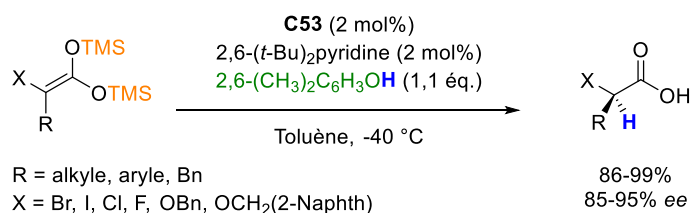


Schéma 56. Protonation énantiosélective de dérivés d'acides carboxyliques catalysée par le barfate de spirodiaminodioxaphosphonium

En 2019, c'est l'équipe de List qui a développé une réaction de protonation énantiosélective d'acétals de cétène disilylés catalysé par un disulfonimide chiral (**C54**) (Schéma 57).¹¹⁴ Contrairement aux autres réactions développées à partir de dérivés d'acides carboxyliques (Schéma 55 et Schéma 56),^{112,113} celle-ci se déroule à température ambiante sur un temps court. Il est intéressant de noter que la nature de la source achirale de proton de la réaction n'a pas d'influence sur l'énantiosélectivité observée, ce qui suggère que son rôle est de régénérer le catalyseur sans pour autant intervenir dans l'état de transition. Il est donc possible d'utiliser l'eau comme source de proton (R¹ = Ph, R² = Me, MeOH : 95% ee vs H₂O : 96% ee) et même de deutérer l'acide carboxylique en position α . Enfin, l'équipe de List a décrit qu'il était possible d'énantio-enrichir l'ibuprofène sans devoir purifier l'intermédiaire silylé

¹¹³ Uraguchi, D.; Kizu, T.; Ohira, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13489–13491.

¹¹⁴ Mandrelli, F.; Blond, A.; James, T.; Kim, H.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 11479–11482.

(95%, 90% *ee*). Cependant, on ne peut pas parler de déracémisation au sens strict du terme car la séquence n'est pas monotope.

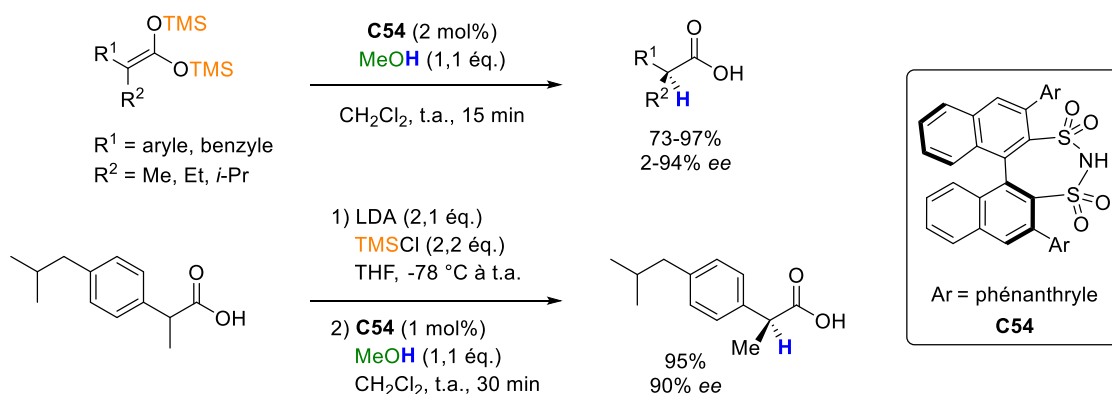


Schéma 57. Protonation énantiosélective d'acétals de cétène silylés catalysée par un disulfonimide chiral

Bien qu'utilisant du fluorure de césium, on peut citer les travaux de l'équipe de Song qui a développé une réaction de protonation énantiosélective dans lequel l'oligoéthylène glycol chiral (**C55**) joue le rôle de catalyseur bifonctionnel (Schéma 58).¹¹⁵ En effet, le césium du CsF est complexé par les fonctions éthers, augmentant ainsi la réactivité du fluorure qui assiste la désilylation de l'éther d'énol silylé. L'énolate formé est ensuite protoné par les fonctions alcools libres du catalyseur. Ce processus permet d'obtenir les dérivés de la tétralone avec d'excellents rendements (72-99%) et énantiosélectivités (86-99% *ee*). L'inconvénient de cette méthode est la présence stœchiométrique d'une source chirale de proton.

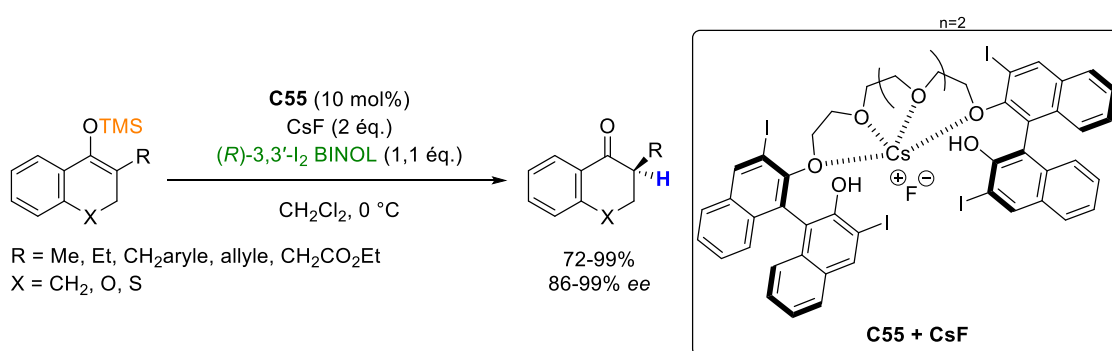


Schéma 58. Protonation énantiosélective catalysée par un oligoéthylène glycol chiral

¹¹⁵ Paladhi, S.; Liu, Y.; Kumar, B. S.; Jung, M.-J.; Park, S. Y.; Yan, H.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3279–3282.

En parallèle des approches « acide de Brønsted », des catalyseurs donneurs de liaisons hydrogène ont également été appliqués au développement de réactions de protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés. Par exemple, les travaux de l'équipe de Jacobsen *et al.* décrivent un système co-catalytique sulfinamide/acide sulfonique (**C56**) dans lequel le sulfonamide chiral active l'acide sulfonique par formation de liaisons hydrogène (Schéma 59).¹¹⁶ Ces co-catalyseurs, en association avec le 2,6-di-*tert*-butylphénol comme source achirale de proton, permettent d'obtenir d'excellents rendements isolés (88-91%) ainsi que des excès énantiomériques entre 73 et 89%.

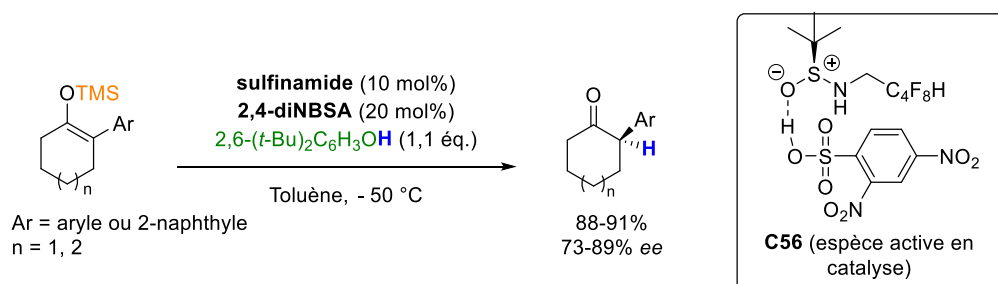


Schéma 59. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés catalysée par un système de co-catalyse sulfonamide chiral/acide sulfonique achirale

L'équipe de Zhou a développé la première protonation énantiosélective spécifique aux α -fluorocétones par un squaramide dérivé du *Quinquina* (**C57**) (Schéma 60).¹¹⁷ Dans cette réaction, le catalyseur active l'eau (source achirale de proton) par liaisons H tandis que l'azote de la quinuclidine agit comme une base de Lewis sur l'éther d'énol silylé. Cette réaction s'applique à la fois aux cétones cycliques et acycliques avec de bons rendements (36-97%) et énantiosélectivités (72-91% ee).

¹¹⁶ Beck, E. M.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4260–4263.

¹¹⁷ Liao, K.; Hu, X.; Zhu, R.; Rao, R.; Yu, J.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 799–806.

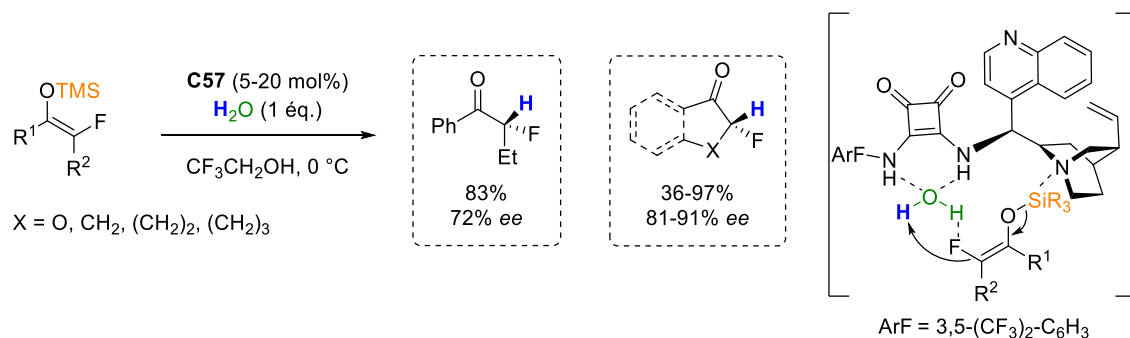


Schéma 60. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés fluorés en position α catalysée par un squaramide dérivé du Quinquina

Notre groupe a étudié une approche de type base de Brønsted, dans laquelle une amine tertiaire chirale capte le proton d'une source achirale de proton (Schéma 61). La paire d'ions chirale résultante (ammonium tertiaire flanqué d'un contre-ion silylophile) est dite paire d'ions coopératifs (*Cf* Introduction Générale)¹³ car les deux espèces ioniques participent de façon synergique à la réaction. En effet, la base conjuguée A⁻ agit comme une base de Lewis et désilyle l'éther d'énol silylé, tandis que l'ammonium HNR₃⁺ protone l'énolate formé de manière énantiosélective.

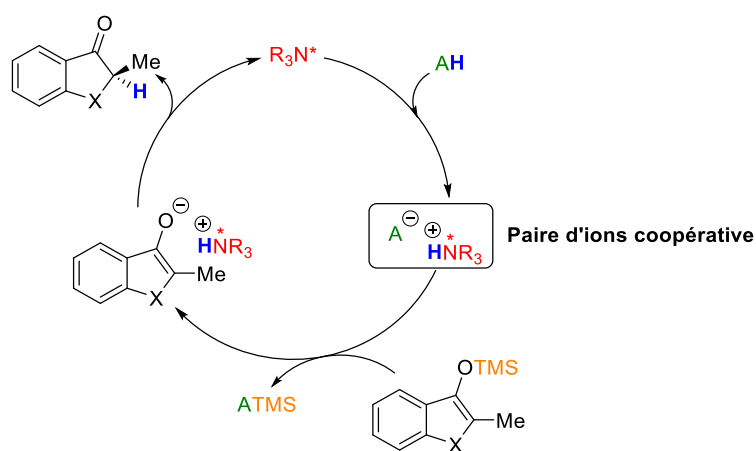


Schéma 61. Mécanisme général de l'approche base de Brønsted

Dans un premier temps, Levacher *et al.* ont décrit l'utilisation du (DHQ)₂AQN (**C58**) comme base chirale dérivée du *Quinquina* et d'une source latente de HF comme source achirale de proton (réaction *in situ* entre le fluorure de benzoyle et l'éthanol avec formation de benzoate d'éthyle comme sous-produit) (Schéma 62).¹¹⁸ Cette réaction conduit à

¹¹⁸ Poisson, T.; Dalla, V.; Marsais, F.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7090–7093.

l'obtention d'excellents rendements (76-98%) et des excès énantiomériques allant jusqu'à 93%.

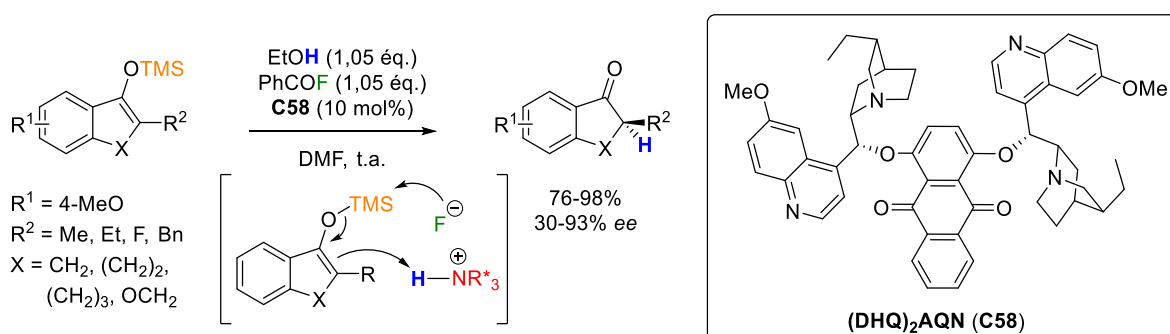


Schéma 62. Protonation énantiosélective d'éthers d'énol silylés par une source latente de HF catalysée par le (DHQ)₂AQN

Dans un souci de simplification du système et d'économie d'atomes, Levacher *et al.* ont également montré que l'utilisation de source achirale de proton plus acide que l'éthanol permettait une réaction directe avec la base chirale sans génération de sous-produits supplémentaires. Ainsi l'utilisation d'acide citrique a permis d'obtenir des excès énantiomériques allant de 34 à 75%. En revanche le guaiacol (2-méthoxyphénol), conduisant à un excès énantiomérique modéré de 65% n'a pas été étudié plus en détail (Schéma 63).^{119,120}

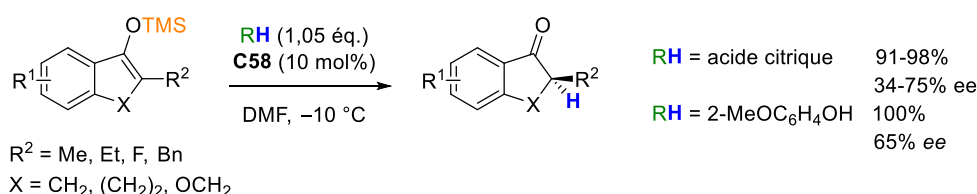


Schéma 63. Protonation énantiosélective directe d'éthers d'énol silylés par l'acide citrique ou le guaiacol catalysée par le (DHQ)₂AQN

Néanmoins, les résultats obtenus avec le guaiacol comme source achirale de proton ont montré que dans ce système catalytique, un phénolate est capable d'assister la désilylation de l'éther d'énol silylé. Afin de consolider l'état de transition et ainsi améliorer l'excès énantiomérique, Levacher *et al.* ont développé une réaction de protonation énantiosélective dans laquelle une bêtaïne¹⁶ catalyse la réaction (Schéma 64).¹⁷ Cette hypothèse s'est vérifiée lors du criblage de catalyseurs dans la mesure où dans les mêmes conditions, les bêtaïnes

¹¹⁹ Poisson, T.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2008**, 2447–2450.

¹²⁰ Poisson, T.; Gembus, V.; Dalla, V.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7704–7716.

conduisent à de meilleurs excès énantiomériques que les phénolates d'ammonium correspondants (**C59** : 51% *ee* vs **C60** : 12% *ee*). Les excès énantiomériques obtenus restent cependant modérés (7-62% *ee*).

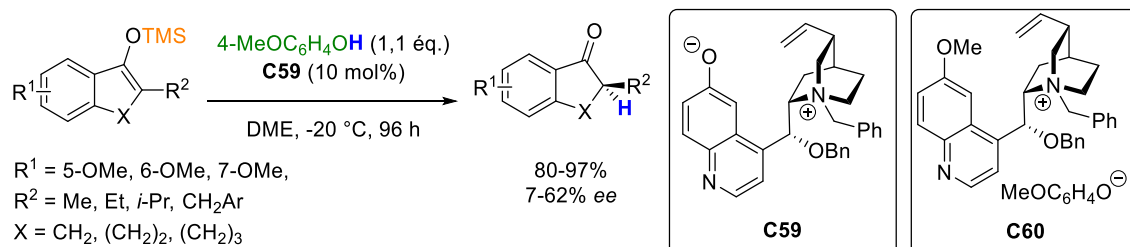


Schéma 64. Protonation énantiosélective catalysée par une bétaine

Cette étude bibliographique nous a permis de montrer qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de réaction de protonation énantiosélective organocatalysée d'éthers d'énol silylés qui s'applique à la fois aux cétones cycliques et acycliques, quelle que soit l'approche employée. En outre, le développement d'une séquence de déracémisation chimique impliquant comme étape clé une réaction de protonation énantiosélective constituerait une approche sans précédent et complémentaire aux approches rédox déjà décrites dans la littérature. De plus, une telle approche monotope donnerait un accès direct aux cétones énantio-enrichies sans devoir pour autant isoler l'éther d'énol silylé correspondant, permettant d'envisager l'utilisation d'éthers d'énol silylés réputés peu stables.

III. Approche envisagée

III. 1. Définition du cycle catalytique et du cahier des charges

L'objectif de ces travaux est de développer une réaction de déracémisation monotope de composés carbonylés comportant un centre stéréogène en position α par l'intermédiaire d'une réaction de protonation énantiosélective d'un éther d'énol silylé formé *in situ* (Schéma 65). À cette fin, nous avons envisagé que dans un premier temps, une pro-base silylée réagirait avec la cétone pour former l'éther d'énol silylé. Une fois protoné par la cétone, l'acide conjugué correspondant jouerait le rôle de source achirale de proton dans une deuxième étape de protonation énantiosélective. Ainsi, lorsque la séquence est observée dans sa globalité, le proton en α du composé carbonylé jouerait le rôle de source primaire de proton dans la réaction clé de protonation énantiosélective.

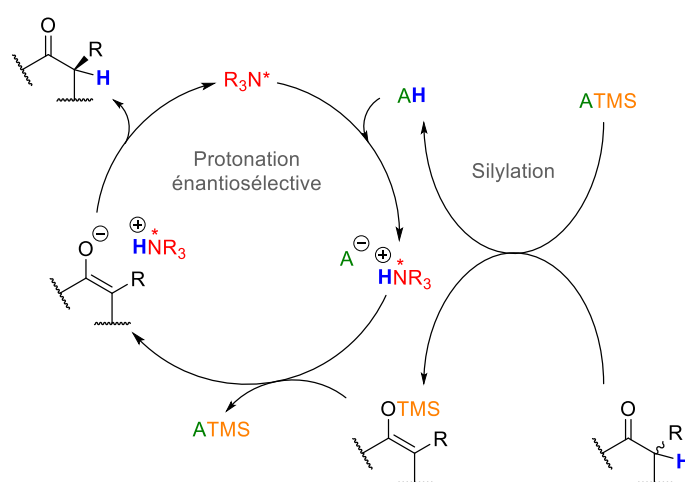


Schéma 65. Mécanisme idéalement proposé de la séquence de déracémisation

Cette stratégie implique plusieurs contraintes pour que les deux étapes (*i.e.* formation de l'éther d'énol silylé et protonation énantiosélective) puissent avoir lieu de manière monotope. La contrainte la plus importante est la compatibilité des conditions réactionnelles utilisées lors des deux étapes et notamment en ce qui concerne le solvant. De plus, il est important de s'assurer que l'étape de silylation en particulier et l'étape de protonation énantiosélective conduisent à une conversion complète car la présence de cétone racémique résiduelle ou issue de l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé lors du traitement aurait pour effet de diminuer l'excès énantiomérique mesuré en fin de réaction. Le pK_a du proton en α du composé carbonylé doit être compatible avec le pK_a de la base générée *in situ* à partir de la

pro-base silylée sans que cette dernière ne provoque de racémisation lors de l'étape de protonation énantiosélective. En outre, il faut trouver un catalyseur qui va permettre de délivrer le proton de façon hautement énantiosélective.

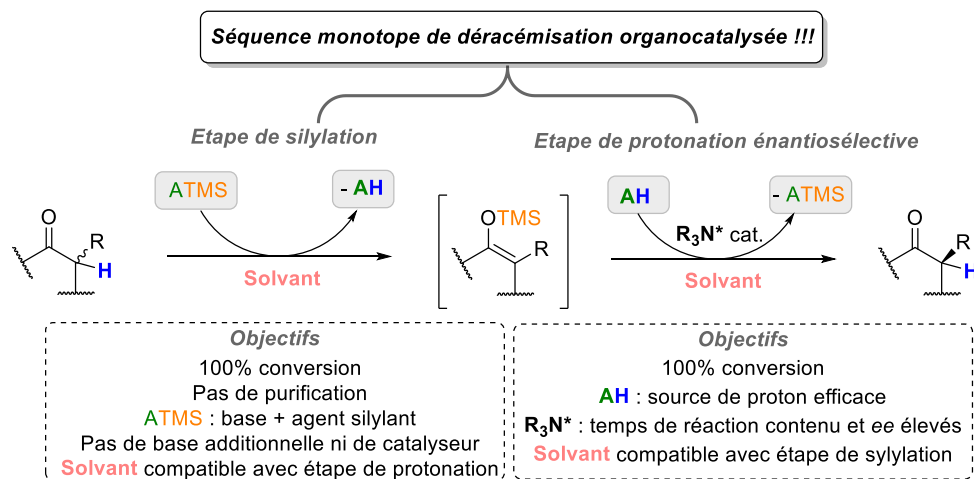


Schéma 66. Cahier des charges de la séquence de déracémisation

Afin de nous affranchir des problèmes de stéréosélectivité liés à la formation de l'éther d'énol silylé *E* ou *Z* ainsi que des problèmes de régiosélectivité possibles, nous avons opté pour une cétone cyclique et aromatique, ces dernières ayant données de bons résultats lors des précédentes méthodologies développées au laboratoire.^{17,99,118-120} Parmi les différents composés à notre disposition, notre choix s'est porté sur la série indanone compte tenu du caractère plus acide du proton en α de la cétone ($pK_a = 23,0$ dans le DMSO)¹²¹ en comparaison à celui de la tétralone ($pK_a = 24,7$ dans le DMSO)¹²² qui devrait faciliter la formation de l'éther d'énol silylé. De plus, l'éther d'énol silylé issu de l'indanone est plus nucléophile ($N = 7,32$) que celui issu de la tétralone ($N = 5,06$) sur l'échelle de Mayr, ce qui pourrait limiter le temps de réaction de l'étape de protonation énantiosélective.¹²³

III. 2. Résultats préliminaires

Au regard du mécanisme, on comprend que le choix de la pro-base silylée est crucial, que ce soit en tant qu'agent de silylation ou sous sa forme d'acide conjugué lors de la protonation énantiosélective. Lors de travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant la

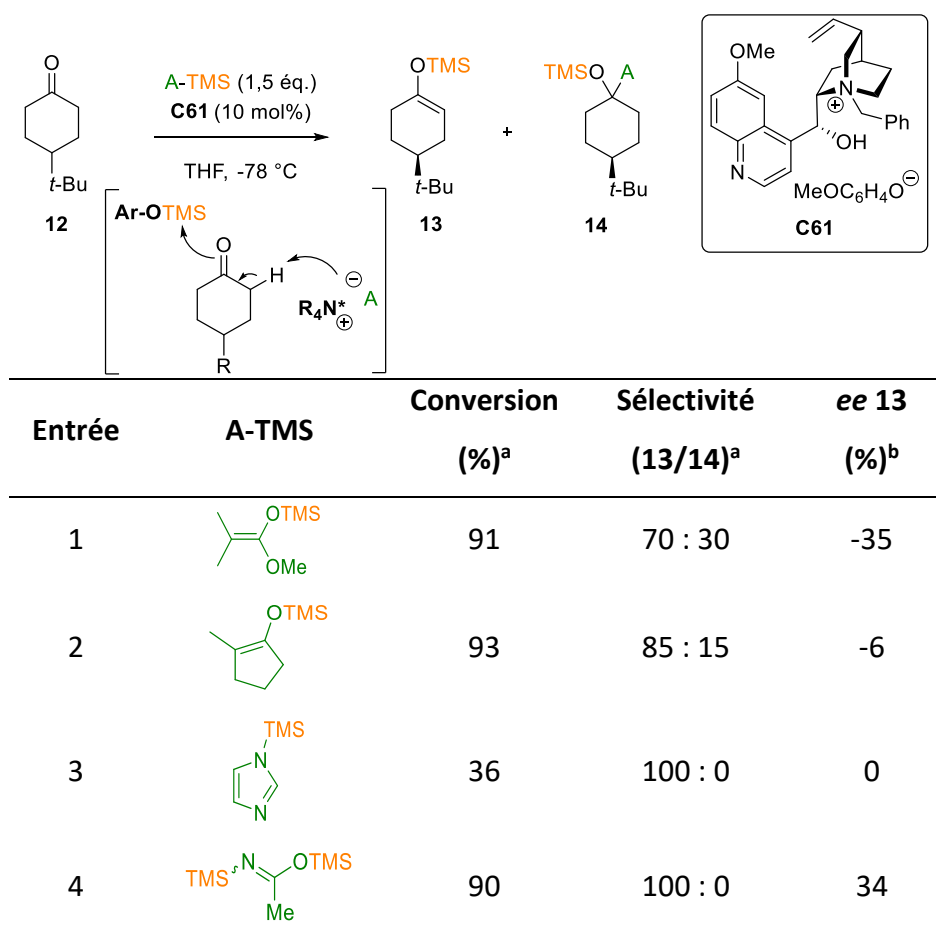
¹²¹ Bordwell, F. G.; Harrelson Jr, J. A. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1714–1718.

¹²² <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm> visité le 16/06/2020

¹²³ Leonov, A.; Timofeeva, D.; Ofial, A.; Mayr, H. *Synthesis* **2019**, *51*, 1157–1170.

désymétrisation énantiosélective de cétones par déprotonation, un criblage des pro-bases silylées avait déjà été réalisé (Tableau 23).¹²⁴ Dans cette réaction, la pro-base silylée (A-TMS) va dans un premier temps silyler le phénolate avant de former une paire d'ions coopératifs avec l'ammonium chiral ($*R_4N^+ A^-$) qui catalyse la déprotonation énantiosélective de la cétone **12** en éther d'énol silylé **13**.

Tableau 23. Travaux de désymétrisation énantiosélective : criblage de pro-bases silylées



^a Déterminé par analyse GC-FID

^b Déterminé par analyse GC-FID munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

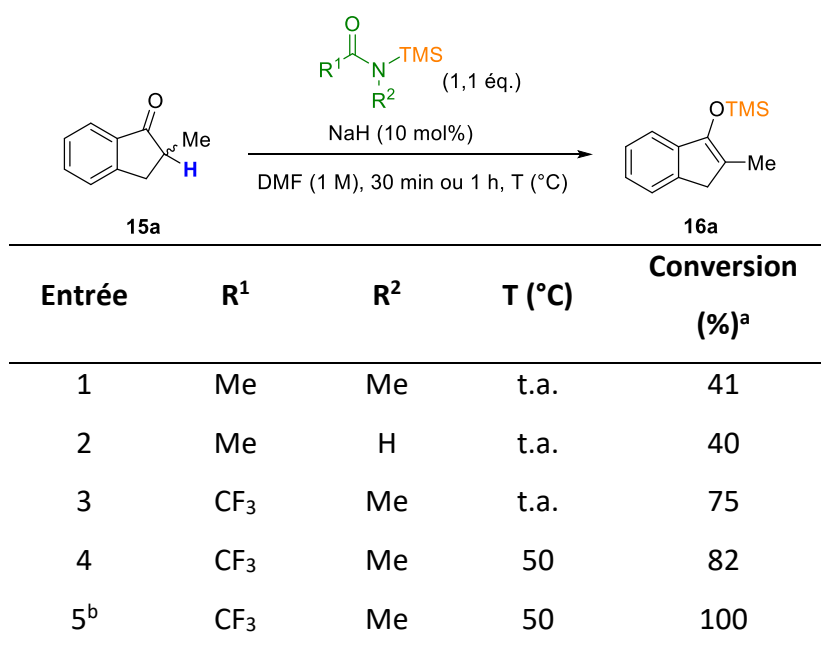
Ce criblage a permis de montrer qu'en fonction de la nature de la pro-base silylée (Tableau 23, entrées 1 à 4), le produit secondaire **14** issu de l'addition nucléophile de la base sur la cétone était formé. Cependant, en présence d'une base moins nucléophile (Tableau 23, entrées 3 et 4), le composé **14** n'est pas observé. Parmi elles, c'est le BSA (*N,O*-Bis-(triméthylsilyl)acétamide) qui a donné les meilleurs résultats avec 90% de conversion et un

¹²⁴ Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 764–768.

excès énantiomérique modeste de 34% (Tableau 23, entrée 4). Il est à noter que l'utilisation d'amides silylés dans la synthèse d'éthers d'énol silylés n'est pas répandue¹²⁵ en dépit de leurs applications en tant qu'agents de dérivation en chromatographie gazeuse.¹²⁶

Forts de ces résultats, une étude préliminaire de la séquence monotope de déracémisation a été entreprise dans le cadre de la thèse du Dr Godemert.¹²⁷ Les amides silylés semblables au BSA ont été retenus comme pro-bases silylées dans l'étape de formation de l'éther d'énol silylé, et un criblage a été réalisé pour identifier lequel était le plus adapté à la formation de l'éther d'énol silylé **16a** correspondant à partir de la 2-méthyl indan-1-one **15a** (Tableau 24). Les conditions de la réaction sont inspirées de la méthode décrite par l'équipe de Tanabe dans laquelle une quantité catalytique de NaH permet d'initier la réaction en formant l'énolate correspondant à partir de la cétone.¹²⁵

Tableau 24. Formation de l'éther d'énol silylé : criblage d'amides silylés



^a Déterminée par RMN ¹H comme étant la proportion de produit **16a** formé

^b 1,5 équivalents de MSTFA

¹²⁵ Pour un exemple illustrant l'utilisation d'amides silylés dans la synthèse d'éthers d'énol silylés, voir : Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 15, 1628–1629.

¹²⁶ <https://www.sigmaaldrich.com/analytical-chromatography/analytical-products.html?TablePage=9648191> visité le 17/06/2020

¹²⁷ Godemert, J. « Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs en organocatalyse : Déracémisation monotope de cétones par protonation énantiosélective et réactions d'additions 1,2 catalysées par des bases de Brønsted générées *in situ* », *Thèse de doctorat en Chimie Organique*, INSA de Rouen, **2015**.

Des trois amides mono-silylés engagés dans la réaction (Tableau 24, entrées 1 à 3), le *N*-méthyl-*N*-triméthylsilyltrifluoroacétamide (MSTFA) conduit à la meilleure conversion. Cependant, la conversion n'étant pas complète, la température et le nombre d'équivalents de MSTFA ont été augmentés (Tableau 24, entrées 4 et 5). Finalement, une conversion complète est obtenue en 30 minutes à 50 °C lorsque l'indanone **15a** est mise en présence de 1,5 équivalent de *N*-méthyl-*N*-triméthylsilyltrifluoroacétamide (MSTFA) et 10 mol% de NaH.

En ce qui concerne l'étape de protonation énantiosélective, les conditions choisies sont basées sur les travaux développés par le Dr Poisson au cours de sa thèse réalisée au sein du laboratoire (Schéma 62 et Schéma 63).¹¹⁸⁻¹²⁰ Le DMF et le (DHQ)₂AQN ont donc été retenus comme solvant et catalyseur de la réaction respectivement.

Afin de pouvoir évaluer l'acide conjugué du MSTFA comme source achirale de proton, les conditions décrites ci-dessus ont été appliquées à la séquence complète de déracémisation du composé **15a** (Schéma 67). Il est à noter que la séquence de déracémisation requiert l'ajout de 10 mol% de TMSCl à la fin de la silylation afin de piéger l'amidure de sodium formé. Après 7 jours de réaction, la cétone énantio-enrichie **15a** est obtenue avec un excès énantiomérique modéré de 50% et un rendement variant de 31% à 43% d'une réaction à une autre. La variation du rendement observée provient de la formation de quantités variables de 2-hydroxy-2-méthyl indan-1-one **17a** lors de la réaction. Compte tenu de la littérature à ce sujet, l'hypothèse a été émise que l'hydroxylation en α de **16a** se produisait par oxydation aérobie.¹²⁸ Ainsi, la quantité de composé **17a** formée dépend de la quantité d'oxygène présente dans le milieu, ce qui explique les différences observées d'une réaction à une autre. Il convient de préciser que le produit d' α -hydroxylation **17a** est obtenu sous forme racémique.

¹²⁸ Pour des exemples d' α -hydroxylation de cétones en conditions basiques, voir : (a) Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 548–552. (b) Yang, Y.; Li, Y.; Cheng, C.; Yang, G.; Wan, S.; Zhang, J.; Mao, Y.; Zhao, Y.; Zhang, L.; Li, C.; Tang, L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2316–2324.

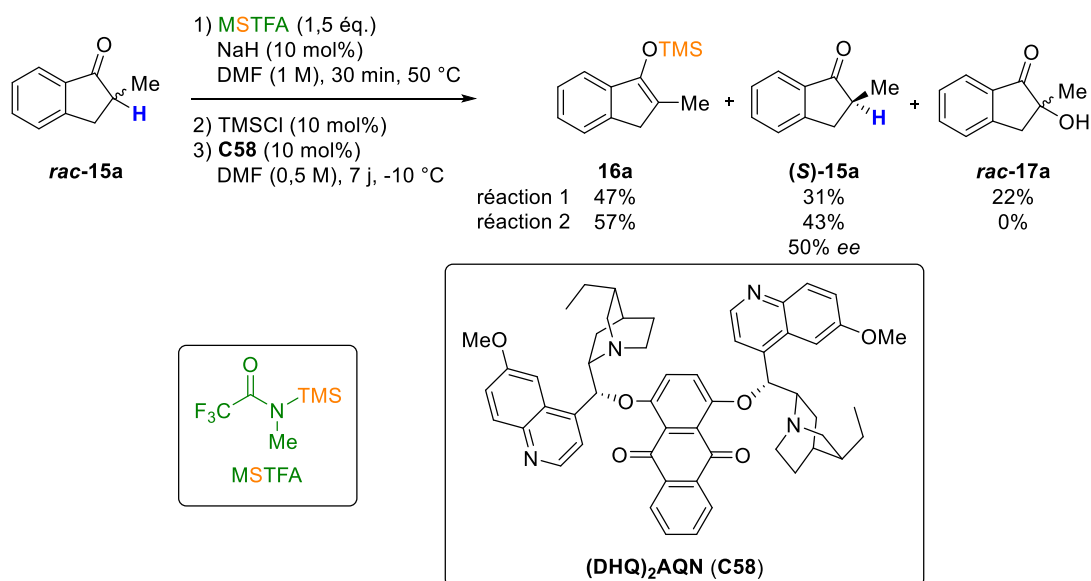


Schéma 67. Conditions non reproductibles de la séquence de déracémisation

Afin de réduire la quantité de composé **17a** formée lors de la réaction, un protocole expérimental rigoureux¹²⁹ a été mise en place. En outre, il a été envisagé que la variabilité des résultats venait également du fait que la masse nécessaire de NaH (2,7 mg) était trop faible pour que la pesée soit reproductible, le NaH a donc été retiré de l'étape de silylation. Sans cette activation, la conversion de la cétone **15a** en éther d'énol silylé **16a** est complète après 24 heures à 50 °C (au lieu de 1 heure en présence de NaH). Enfin, la présence de TMSCl n'étant plus nécessaire, il a également été retiré du protocole. Ces mesures ont permis d'obtenir une séquence de déracémisation reproductible et répétable¹³⁰ où l'indanone **15a** est obtenue avec un rendement RMN de 60% et un excès énantiomérique de 60% tandis que la formation du composé **17a** est limitée à 5% (Schéma 68).

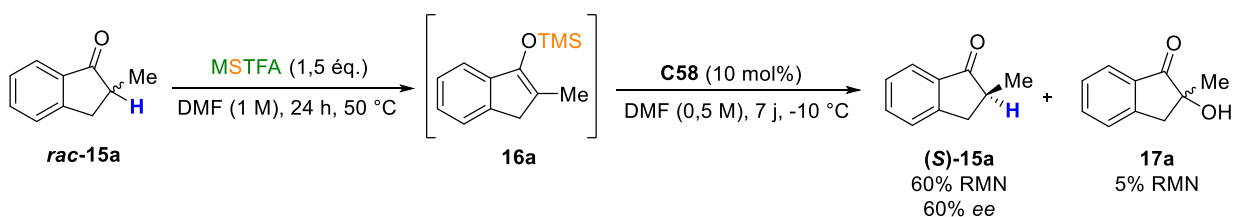


Schéma 68. Conditions reproductibles de la séquence de déracémisation à optimiser

¹²⁹ Une suppression d'argon est appliquée au tube réactionnel. Le solvant utilisé est reconditionné sur tamis et n'entre pas en contact avec l'air extérieur.

¹³⁰ La réaction effectuée par le Dr Godemert a pu être reproduite par trois autres expérimentateurs dont moi-même avec des résultats identiques.

Dans le but de simplifier la mise au point des conditions de cette séquence de déracémisation monotope et de réduire le temps global de réaction (8 jours), nous avons étudié séparément les deux étapes, en commençant par l'étape de protonation énantiosélective.

IV. Résultats et discussion

IV. 1. Optimisation de la protonation énantiosélective

Avant de commencer l'optimisation, nous avons vérifié que l'étape de protonation énantiosélective à partir de l'éther d'énol silylé **16a** pré-formé donnait des résultats comparables à la séquence de déracémisation complète (Schéma 69a). Pour ce faire, l'éther d'énol silylé **16a** a été mis en présence d'un équivalent de *N*-méthyltrifluoroacétamide (MHTFA, l'acide conjugué du MSTFA), 10 mol% de (DHQ)₂AQN (**C58**) dans le DMF pendant 7 jours à -10 °C (Schéma 69b). Cette réaction conduit à un excès énantiomérique de 66% supérieur à celui obtenu lors de la séquence de déracémisation (60% *ee*). Il est possible que la présence de MSTFA résiduel lors de l'étape de protonation énantiosélective de la séquence de déracémisation soit à l'origine de cette différence d'excès énantiomérique.

Par la suite et pour des raisons de commodité, seuls les rendements RMN seront donnés dans les tableaux d'optimisation.

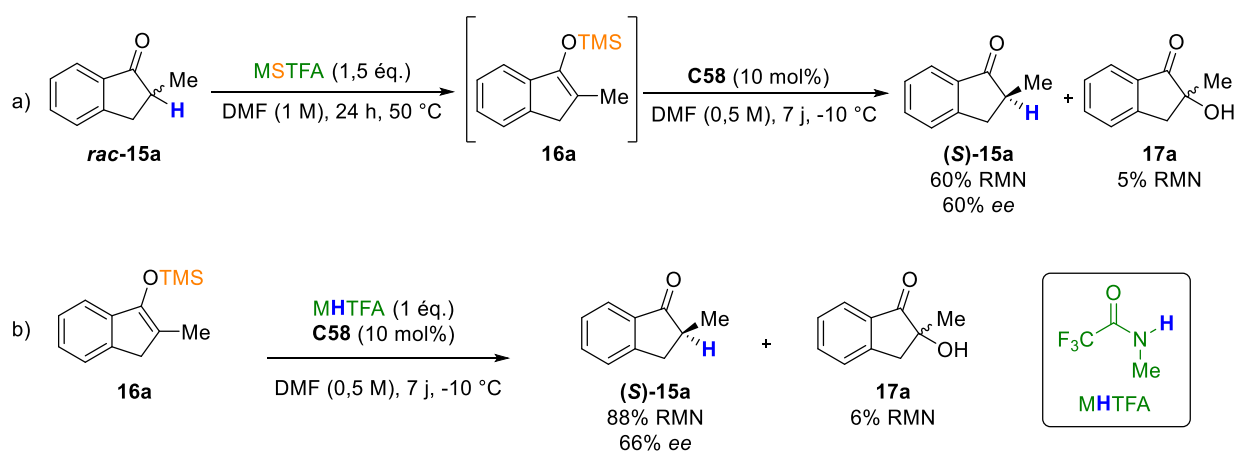


Schéma 69. Comparaison de la séquence de déracémisation avec l'étape de protonation énantiosélective

Afin de faciliter l'optimisation de la protonation énantiosélective, le temps de réaction de la protonation énantiosélective a été réduit à 5 jours. De plus, la réaction a été effectuée à température ambiante (environ 20 °C, thermostaté à l'aide d'un bain d'eau) et non à -10 °C comme précédemment pour simplifier la mise en œuvre de la réaction (pas d'utilisation d'un cryostat sur une longue période). Dans ces conditions, une conversion complète est observée et le composé **15a** est obtenue avec 72% de rendement RMN et 43% d'excès énantiomérique (Schéma 70). Même si la température plus élevée conduit à une baisse de l'excès

énantiomérique, ces conditions offrent une bonne base de travail pour étudier en détails les conditions de la réaction.

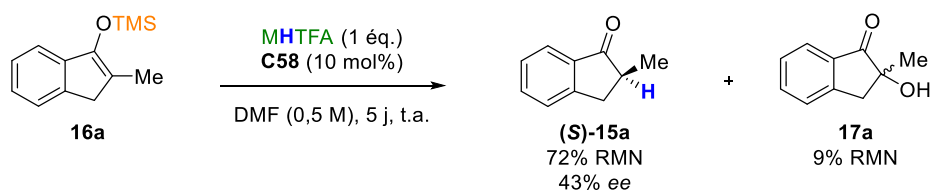
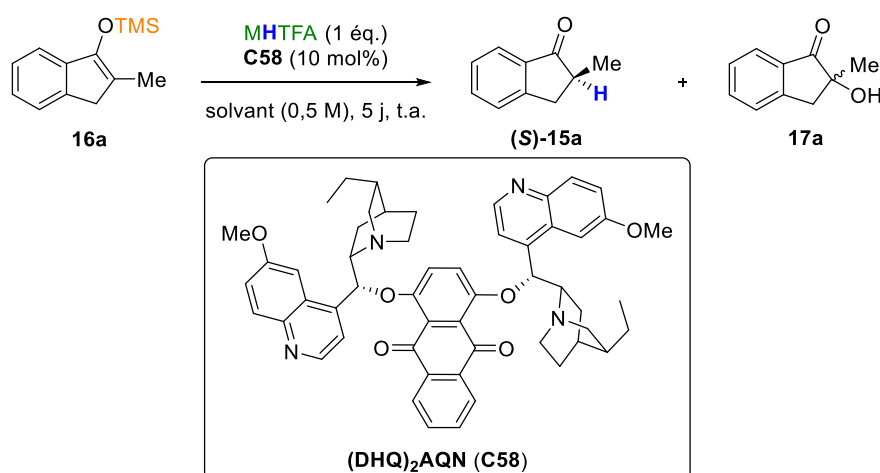


Schéma 70. Conditions retenues pour la suite de l'optimisation de la protonation énantiosélective

IV. 1. a) Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, l'influence du solvant sur le rendement, l'énantiosélectivité et la formation du produit d' α -hydroxylation **17a** a été étudiée (Tableau 25).

Tableau 25. Criblage de solvants



Entrée	Solvant	Conversion (%) ^{131,132,a}	Rdt RMN		Rdt RMN 17a (%) ^a
			15a (%) ^a	ee 15a (%) ^b	
1	DMF	95	72	43	9
2	CH ₂ Cl ₂	51	22	20	7
3	Toluène	84	15	34	38
4	THF	46	20	24	9
5	MeCN	100	77	24	7
6	DMSO	77	62	46	8
7	NMP	62	52	55	9
8	DMA	100	92	48	6

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

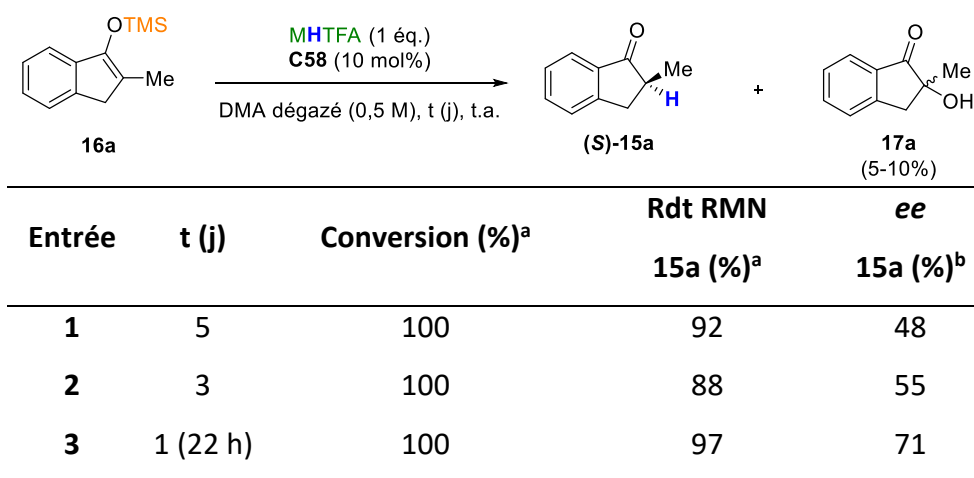
L'utilisation de solvants peu polaires, comme le CH₂Cl₂, le toluène et le THF (Tableau 25, entrée 1 vs entrées 2 à 4) conduit à une baisse de l'excès énantiomérique (43% *ee* vs 20-34% *ee*) et du rendement RMN (72 % vs 15-22%). Il est à noter que dans le toluène (Tableau 25, entrée 3), une quantité importante du produit **17a** est formée (38%) alors que ce n'est pas le cas dans les autres solvants (< 10%). Par la suite, des solvants plus polaires ont été évalués (Tableau 25, entées 5 à 8) et à l'exception de l'acétonitrile (Tableau 25, entrée 5, 24% *ee*), les solvants polaires conduisent à de bons excès énantiomériques (Tableau 25, entrées 6 à 8, 46-55% *ee*). La NMP (Tableau 25, entrée 7) permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique

¹³¹ Dans ce chapitre, la conversion correspond à la quantité de produit de départ consommée lors de la réaction (déterminée de façon quantitative avec un étalon interne)

¹³² Il a été vérifié que l'éther d'énol silylé n'est pas dégradé lors du traitement de la réaction.

de 55% mais, compte tenu du rendement moyen obtenu, notre choix s'est plutôt porté sur le DMA (Tableau 25, entrée 8) pour poursuivre l'optimisation car il s'agit du meilleur compromis entre rendement (92% RMN) et excès énantiomérique (48% *ee*). Afin de limiter au maximum la formation du produit oxydé **17a**, le DMA a été dégazé par bullage d'argon avant d'être engagé dans la réaction. Cela permet de maintenir la quantité de produit **17a** formée entre 5 et 10% dans chaque réaction. Nous avons ensuite cherché à diminuer le temps de réaction dans ce nouveau solvant (Tableau 26).

Tableau 26. Optimisation du temps de réaction



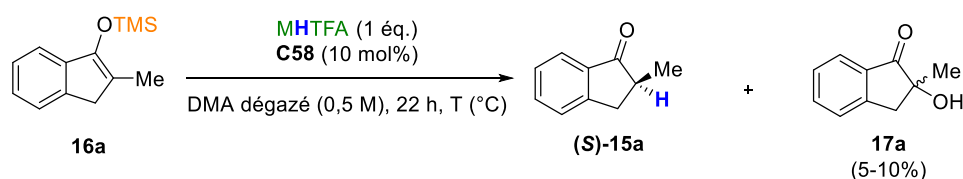
^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

La diminution du temps de réaction (Tableau 26, entrées 1 à 3) n'a pas d'impact significatif sur le rendement (88-97% RMN) mais par contre, l'excès énantiomérique est plus élevé lorsque le temps de réaction est plus court (48% après 5 jours vs 71% *ee* après 22 heures), ce qui témoigne d'une racémisation de la cétone au cours du temps. Afin de contrecarrer ce phénomène, le temps de réaction a été fixé à 22 heures pour la suite de l'optimisation.

L'influence de la température sur l'excès énantiomérique et le rendement a ensuite été étudiée (Tableau 27).

Tableau 27. Optimisation de la température



Entrée	T (°C)	Conversion (%) ^a	Rdt RMN	
			15a (%) ^a	ee 15a (%) ^b
1	20	100	97	71
2	10	78	71	71
3	0	40	45	74
4	-10	36	29	69
5	35	100	92	47
6	50	100	98	22
7 ^c	50	100	100	37
8 ^d	50	96	75	57

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

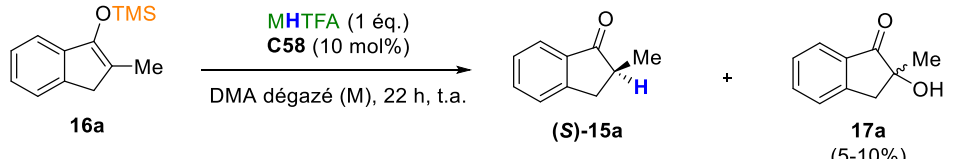
^c 16 h de réaction au lieu de 22 h

^d 4 h de réaction au lieu de 22 h

Sans surprise, on observe qu'une baisse de la température entraîne une diminution du rendement sans pour autant avoir d'impact majeur sur l'excès énantiomérique (Tableau 27, entrée 1 vs entrées 2 à 4). *A contrario*, une augmentation de la température (Tableau 27, entrées 5 et 6) permet d'améliorer légèrement le rendement au détriment de l'excès énantiomérique qui chute graduellement jusqu'à 22% à 50 °C. Conscients que le faible excès énantiomérique observé à 50 °C est sans doute dû à un phénomène de racémisation de **15a**, nous avons envisagé de pallier ce problème en réduisant le temps de réaction de 22 heures à 16 heures puis 4 heures (Tableau 27, entrées 6 à 8). Il est alors possible de passer de 22% *ee* (22 heures) à 57% *ee* (4 heures) en conservant un rendement RMN acceptable de 75%. Néanmoins ce résultat reste inférieur à celui obtenu à 20 °C, nous avons donc poursuivi l'optimisation à cette température.

L'influence de la concentration sur le rendement et l'excès énantiomérique a ensuite été étudiée (Tableau 28).

Tableau 28. Optimisation de la concentration



Entrée	C (M)	Conversion (%) ^a	Rdt RMN		<i>ee</i>
			15a (%) ^a	15a (%) ^b	
1	0,5	100	97	71	
2	0,1	65	43	67	
3	1	100	98	56	

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Un milieu réactionnel plus dilué (Tableau 28, entrée 1 vs entrée 2) conduit à une baisse du rendement RMN (43%) avec un excès énantiomérique (67% *ee*) comparable à celui obtenu avec une concentration de 0,5 M. En revanche, lorsque le milieu réactionnel est plus concentré (Tableau 28, entrée 3 vs entrée 1), l'excès énantiomérique diminue significativement de 69 à 56% alors que le rendement reste comparable.

En conclusion, l'optimisation des paramètres de la réaction de protonation énantiosélective nous a permis d'obtenir la cétone énantio-enrichie **15a** avec un rendement RMN de 97% et un excès énantiomérique de 71% (Schéma 71). Une fois les paramètres de la réaction définis, nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude de l'impact du catalyseur.

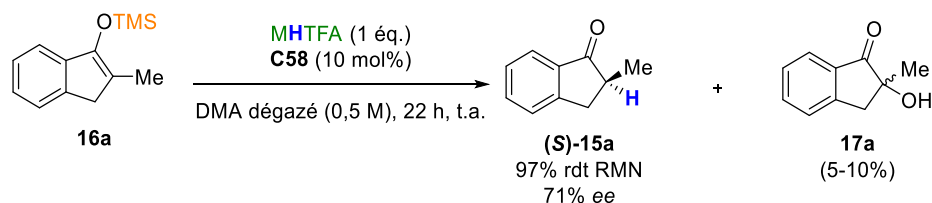


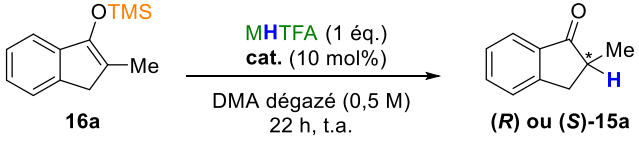
Schéma 71. Conditions optimisées de la protonation énantiosélective avant criblage du catalyseur

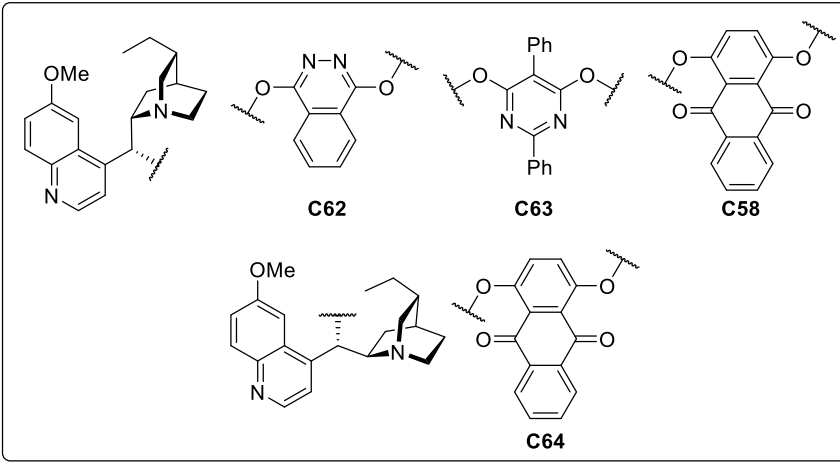
IV. 1. b) Criblage de catalyseurs

IV. 1. b) i. Criblage initial

Dans un premier temps, la capacité des autres dimères du *Quinquina* à catalyser la réaction a été évaluée (Tableau 29).

Tableau 29. Criblage des dimères de *Quinquina*





Entrée	cat.	Conversion	Rdt RMN	<i>ee</i>
		(%) ^a	(%) ^a	(%) ^b
1	C58	100	87	69 (<i>S</i>)
2	C62	48	52	0
3	C63	38	44	14 (<i>S</i>)
4	C64	100	90	0

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

En comparaison au **C58**, les catalyseurs **C62** et **C63** conduisent à des résultats inférieurs, que ce soit en termes de rendement ou d'excès énantiomérique (Tableau 29, entrée 1 vs entrées 2 et 3). Le catalyseur **C64** a également été évalué et contrairement à son pseudo-énantiomère **C58** (Tableau 29, entrée 1 vs entrée 4), l'excès énantiomérique obtenu est nul.

Les 6 catalyseurs dérivés du *Quinquina* les plus répandus ont ensuite été criblés (Tableau 30) ainsi que la *N*-méthyl éphédrine.

Tableau 30. Criblage des dérivés commerciaux du Quinquina

16a $\xrightarrow[\text{DMA dégazé (0,5 M), 22 h, t.a.}]{\text{MHTFA (1 \text{ \u00e9q.}), cat (10 mol\%)}}$ **(R) ou (S)-15a**

R = OH : **C65**
R = OMe : **C67**
R = H : **C69**

R = OH : **C66**
R = OMe : **C68**
R = H : **C70**

C71

Entr\u00e9e	cat.	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C58	100	87	69 (<i>S</i>)
2	C65	91	86	22 (<i>R</i>)
3	C66	>95	91	18 (<i>S</i>)
4	C67	62	65	9 (<i>S</i>)
5	C68	67	68	10 (<i>R</i>)
6	C70	87	83	4 (<i>R</i>)
7	C69	85	85	5 (<i>S</i>)
8	C71	60	39	21 (<i>R</i>)

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un \u00e9talon interne (Bn₂O)

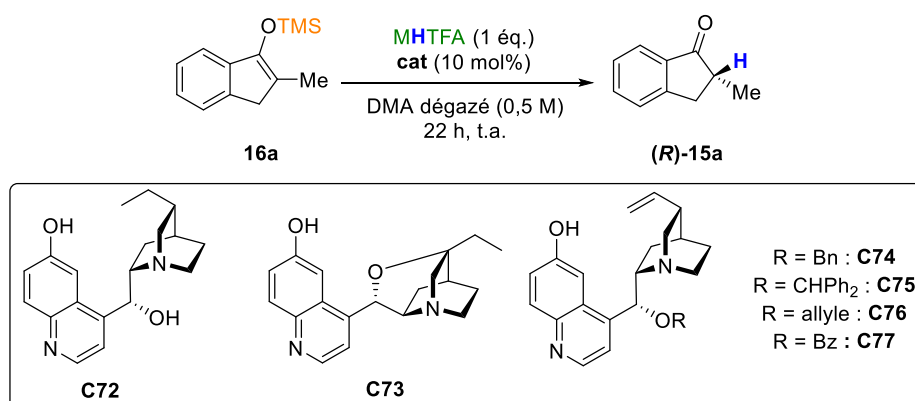
^b D\u00e9termin\u00e9 par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Parmi ces catalyseurs d\u00e9riv\u00e9s du *Quinquina*, la cupr\u00e9ine **C65** conduit au meilleur exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique (22% *ee*), m\u00eame si elle ne surpasse pas le r\u00e9sultat obtenu avec le (DHQ)₂AQN **C58** (Tableau 30, entr\u00e9e 1 vs entr\u00e9es 2 \u00e0 7). En outre, la cupr\u00e9ine **C65** et la cupr\u00e9idine **C66** (Tableau 30, entr\u00e9es 2 et 3) conduisent \u00e0 des rendements et st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 comparables, au d\u00e9tail pr\u00e8s que la cupr\u00e9ine **C65** favorise la formation de l'\u00e9nantiom\u00e8re (*R*) alors que la cupr\u00e9idine **C66** favorise la formation de l'\u00e9nantiom\u00e8re (*S*). Ce ph\u00e9nom\u00e8ne appel\u00e9 effet pseudo-\u00e9nantiom\u00e8re est \u00e9galement observ\u00e9 pour les couples quinine/quinidine (Tableau 30, entr\u00e9es 4 et 5) et cinchonine/cinchonidine (Tableau 30, entr\u00e9es 6 et 7). Enfin, les travaux r\u00e9cents de l'\u00e9quipe de Guiry sur la protonation d\u00e9carboxylante \u00e9nantios\u00e9lective

d'indanones¹³³ nous ont incité à vérifier la capacité de la *N*-méthyl éphédrine **C71** à catalyser la réaction (Tableau 30, entrée 8), mais comme l'excès énantiomérique obtenu était équivalent à celui obtenu avec la cupréine **C65** avec un rendement notablement plus faible, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

Les résultats obtenus avec la cupréine **C65** nous ont encouragé à cribler une variété de catalyseurs dérivés de la cupréine (Tableau 31). Ces catalyseurs sont issus de la bibliothèque de dérivés du *Quinquina* disponibles au laboratoire et ont été synthétisés en suivant des procédures déjà décrites dans la littérature.¹³⁴

Tableau 31. Criblage de dérivés de la cupréine



Entrée	cat.	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C65	91	86	22
2	C72	100	100	20
3	C73	100	94	0
4	C74	>95	37	6
5	C75	34	35	30
6	C76	73	78	9
7	C77	84	79	38

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

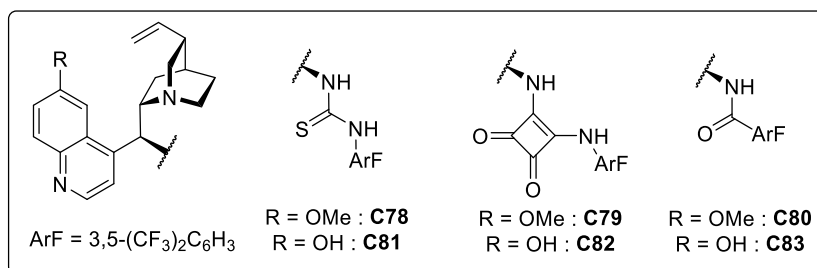
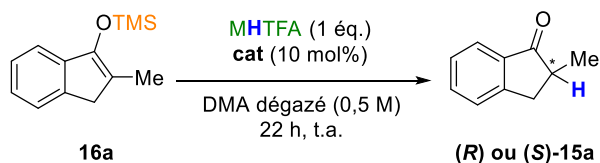
¹³³ James, J.; Akula, R.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2421–2427.

¹³⁴ Pour les références bibliographiques liées à chaque composé, voir Partie expérimentale

Entre la cupréine **C65** et la dihydrocupréine **C72** (Tableau 31, entrées 1 et 2), les résultats obtenus sont similaires, ce qui montre que la double liaison n'intervient pas ou peu dans l'état de transition de la réaction. Contrairement à la cupréine **C65**, le catalyseur **C73** conduit à une baisse drastique de l'excès énantiomérique (Tableau 31, entrée 3). Par ailleurs, la substitution de la cupréine en C-9 a un effet majeur à la fois sur la réactivité et la sélectivité (Tableau 31, entrées 4 à 7). En effet, la présence d'un groupement *O*-benzyle (**C74**) ou *O*-CHPh₂ (**C75**)¹⁰⁷ en C-9 inhibe en partie la réactivité (37% et 35% RMN respectivement) alors qu'un groupement *O*-allyle (**C76**) conduit à une baisse significative de l'excès énantiomérique. Finalement, c'est la cupréine substituée en position 9 par un benzoyle (**C77**) qui permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique, même si ce dernier ne surpasse pas le (DHQ)₂AQN **C58**.

Les dérivés de cupréine/cupréidine étant connus pour pouvoir donner les liaisons H *via* le groupement OH porté par la partie quinoléine, nous avons également voulu tester d'autres catalyseurs bifonctionnels de type base de Brønsted/donneur de liaisons H (Tableau 32).

Tableau 32. Criblages de catalyseurs bifonctionnels dérivés du Quinquina



Entrée	cat.	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C58	100	87	69 (S)
2	C78	30	27	75 (R)
3	C79	25	17	35 (R)
4	C80	60	60	71 (R)
5	C81	60	19	40 (R)
6	C82	21	17	36 (R)
7	C83	82	67	35 (R)

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Pour commencer, trois dérivés du *Quinquina* porteurs de différents groupements donneurs de liaisons H ont été évalués dans la réaction : une thiourée **C78**, un squaramide **C79** et un benzamide **C80** (Tableau 32, entrées 2 à 4). Parmi ces trois catalyseurs, le meilleur excès énantiomérique est obtenu avec le dérivé de thiourée **C78** mais le faible rendement obtenu ne nous a pas encouragé à poursuivre l'optimisation de ce catalyseur. En revanche, le dérivé de benzamide **C80** semble être un bon compromis entre rendement RMN (60%) et excès énantiomérique (71% ee). En outre, comme la cupréine conduit à un meilleur excès énantiomérique que la quinine, nous avons testé les 3 catalyseurs précédents en série cupréine (Tableau 32, entrées 5 à 7). Malheureusement, l'excès énantiomérique baisse entre la série quinine et cupréine, ce qui pourrait être dû à la présence de nouvelles liaisons H dans les dérivés de cupréines qui modifient de façon défavorable l'état de transition. Comme le

dérivé de benzamide **C80** conduisait à la fois à un bon rendement et un bon excès énantiomérique, un criblage d'autres catalyseurs portant un amide a été effectué.

IV. 1. b) ii. Synthèse des catalyseurs dérivés d'amide

Les catalyseurs dérivés d'amides ont été synthétisés suivant deux méthodes distinctes développées dans notre équipe de recherche (Schéma 72). Les rendements sont très variables en fonction du chlorure d'acide et de l'amine utilisés et vont de 15% à 90%.

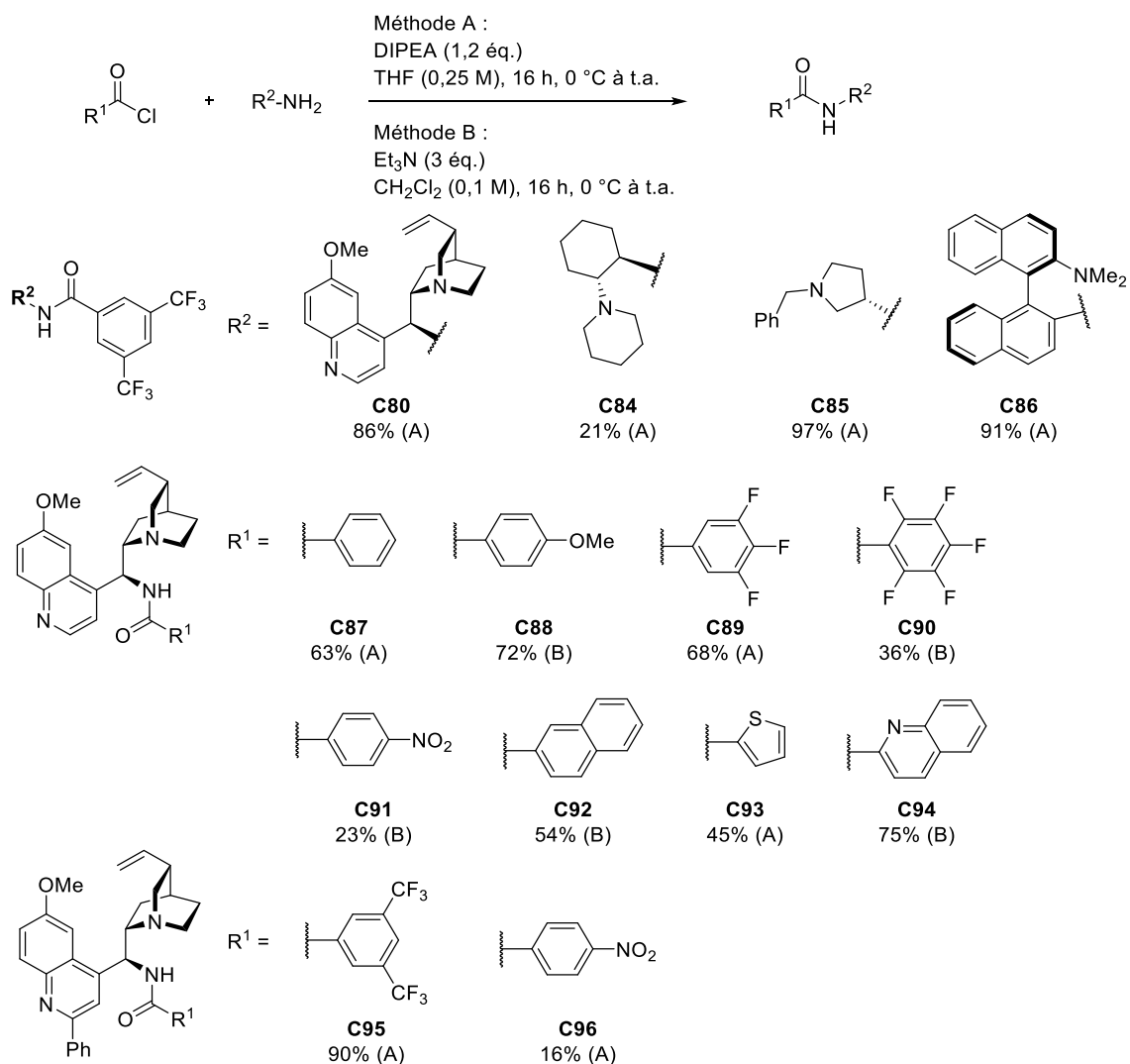
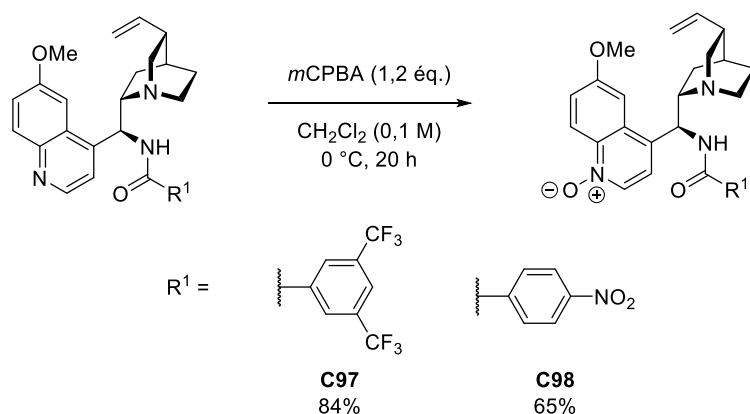


Schéma 72. Synthèse de catalyseurs dérivés d'amides

De plus, nous avons réalisé l'oxydation des amides **C80** et **C91** par le *m*CPBA afin d'obtenir les composés *N*-oxydés correspondants avec de bons rendements (Schéma 73). La *N*-oxydation de la quinuclidine est limitée par le faible excès de *m*CPBA (1,2 équivalents) introduit dans la réaction.

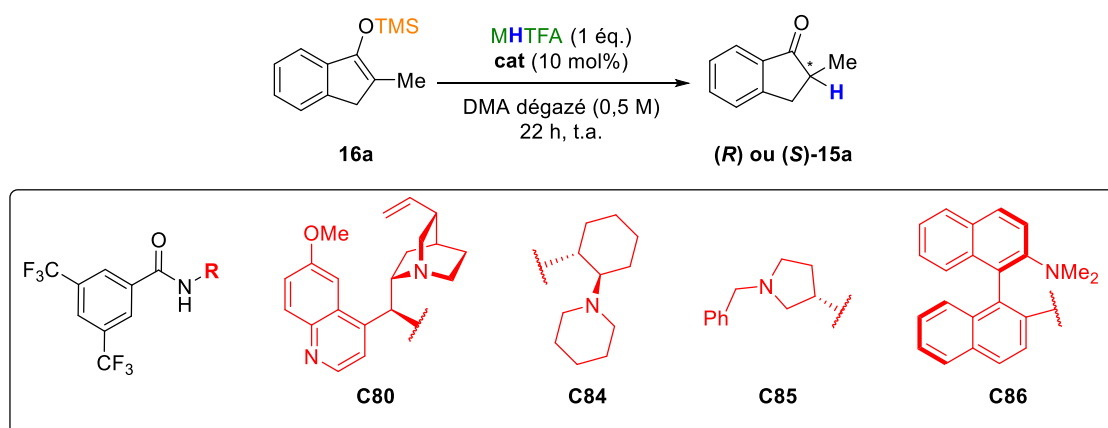


Sch\u00e9ma 73. Oxydation des d\u00e9riv\u00e9s d'amides

IV. 1. b) iii. Criblage de catalyseurs d\u00e9riv\u00e9s d'amide

Nous avons ensuite r\u00e9alis\u00e9 des essais avec les diff\u00e9rents catalyseurs synth\u00e9tis\u00e9s, \u00e0 commencer par des catalyseurs d\u00e9riv\u00e9s d'amides dont la structure s'\u00e9loigne de celle des alcalo\u00efdes du *Quinquina* (Tableau 33). Le meilleur r\u00e9sultat obtenu avec le catalyseur **C80** (Tableau 33, entr\u00e9e 1) a \u00e9t\u00e9 rajout\u00e9 \u00e0 titre de comparaison.

Tableau 33. Cribrages d'amides de structures diff\u00e9rentes



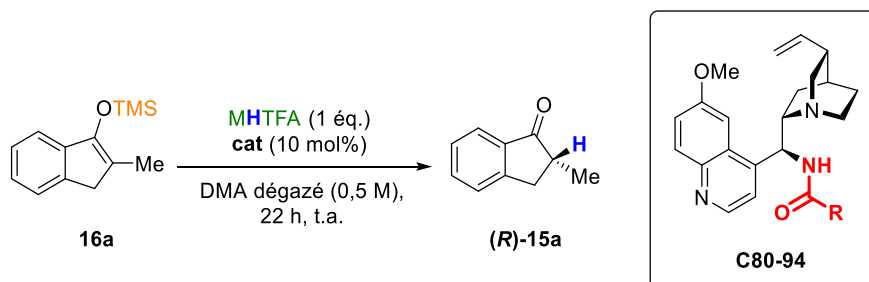
Entr\u00e9e	cat.	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C80	60	60	71 (R)
2	C84	>95	87	56 (S)
3	C85	43	40	17 (R)
4	C86	92	65	0

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un \u00e9talon interne (Bn₂O)

^b D\u00e9termin\u00e9 par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Que ce soit les catalyseurs **C84**, **C85** ou **C86** (Tableau 33, entrées 2 à 4), aucun des amides chiraux envisagés n'a conduit à un excès énantiomérique supérieur à celui obtenu avec le dérivé du *Quinquina* (Tableau 33, entrée 1). Nous avons donc poursuivi notre criblage de catalyseurs en étudiant l'influence de la partie amide du catalyseur sur des dérivés de 9-épi-amino quinine (Tableau 34).

Tableau 34. Criblage d'amides dérivés du *Quinquina* (variations sur l'amide)



Entrée	cat.	R	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C80	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	60	60	71
2	C87	Ph	100	67	64
3	C88	4-MeOC ₆ H ₄	100	73	72
4	C89	3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂	100	73	59
5	C90	C ₆ F ₅	63	30 ^c	84
6	C91	4-O ₂ NC ₆ H ₄	69	74	81
7	C92	2-naphthyle	100	67	64
8	C93	2-thiophényle	100	83	74
9	C94	2-quinoléinyle	100	70	15

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

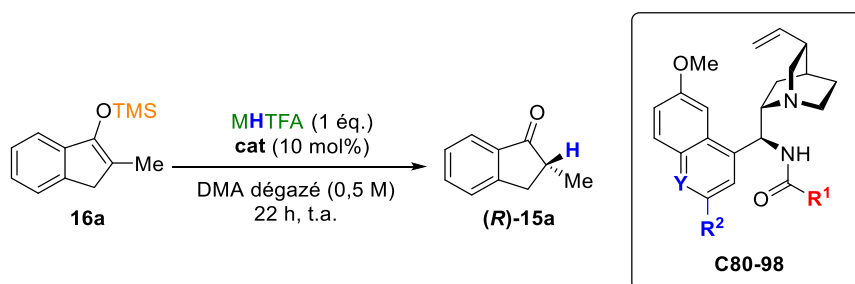
^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^c 24% de **17a** déterminé par RMN

Afin d'identifier le meilleur catalyseur dérivé du benzamide, nous avons tout d'abord testé le benzamide non substitué (**C87**, Tableau 34, entrée 2). Un rendement RMN légèrement supérieur mais un excès énantiomérique moins bon ont été obtenus par rapport au catalyseur **C80** (Tableau 34, entrée 1). La partie aromatique du benzamide (Tableau 34, entrée 2) a été substituée par des groupements électro-donneurs (Tableau 34, entrée 3) et électro-attracteurs (Tableau 34, entrées 4 à 6) et même remplacée par un hétérocycle (Tableau 34, entrées 7 à 9). De tous ces catalyseurs, l'amide **C90** portant un groupement

pentafluorophényle (Tableau 34, entrée 7) donne le meilleur excès énantiomérique (84% *ee*). Cependant, ce catalyseur conduit à la formation d'une quantité plus importante de produit d' α -hydroxylation **17a** (24% de rendement RMN). En plus des catalyseurs modifiés **C95** et **C97** dérivés du catalyseur **C80** déjà disponibles au laboratoire, nous avons décidé d'appliquer les mêmes modifications au meilleur catalyseur de cette étude, **C91** (Tableau 35).

Tableau 35. Criblage de catalyseurs : variations sur le noyau quinoléine



Entrée	cat.	R ¹	Y	R ²	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	C80	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N	H	60	60	71
2	C95	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N	Ph	89	63	83
3	C97	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	<i>N</i> -oxyde	H	60	55	82
4	C91	4-O ₂ NC ₆ H ₄	N	H	69	74	81
5	C96	4-O ₂ NC ₆ H ₄	N	Ph	100	65	76
6	C98	4-O ₂ NC ₆ H ₄	<i>N</i> -oxyde	H	100	83	75

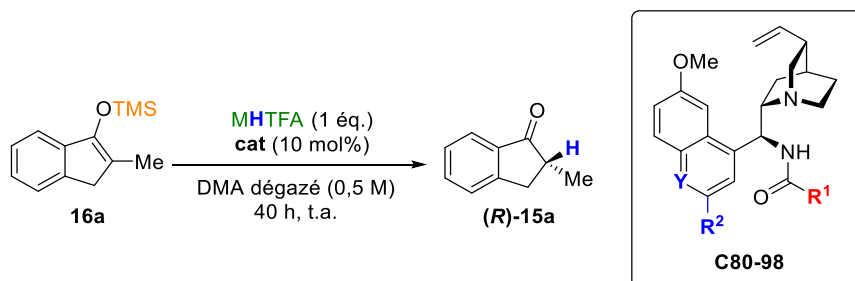
^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Lorsque le noyau quinoléine du dérivé d'amide **C80** est substitué en 2' par un phényle (Tableau 35, entrée 1 vs entrée 2), l'excès énantiomérique augmente de 71% à 83% tandis que le rendement reste équivalent (63 et 60% respectivement). La même tendance est observée lorsque l'atome d'azote de la quinoléine est oxydé en *N*-oxyde (Tableau 35, entrée 1 vs entrée 3), ce qui tend à montrer que la quinoléine joue un rôle important dans l'état de transition. Encouragés par ces résultats, ces modifications ont également été appliquées au catalyseur **C91** (Tableau 35, entrée 4). Contrairement à ce qui a été observé avec la **C80**, dans ce cas l'excès énantiomérique diminue lorsque le noyau quinoléine est substitué en 2' par un phényle (Tableau 35, entrée 5, 76% *ee*) et lors de l'utilisation d'une quinoléine *N*-oxyde (Tableau 35, entrée 6, 75% *ee*).

Enfin, notre but étant d'obtenir la cétone **15a** avec une conversion complète, la protonation énantiosélective a été effectuée en 40 heures pour départager les 3 meilleurs catalyseurs : **C91**, **C95** et **C97** (Tableau 36).

Tableau 36. Protonation énantiosélective en 40 heures



Entrée	cat.	R ¹	Y	R ²	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1	C91	4-O ₂ NC ₆ H ₄	N	H	>95	57	76
2	C95	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N	Ph	>95	84	76
3	C97	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N-oxyde	H	100	78	79

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

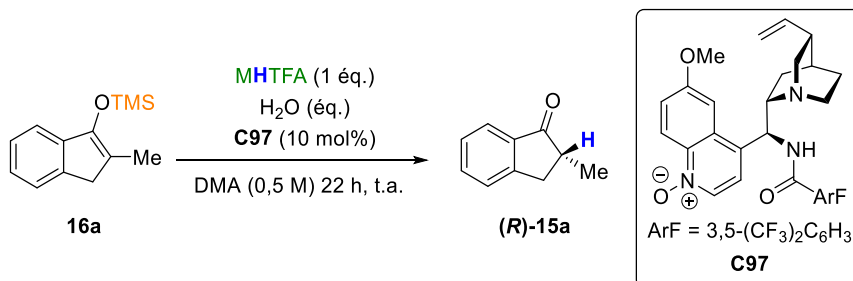
Des trois catalyseurs (Tableau 36, entrées 1 à 3), c'est le dérivé d'amide *N*-oxydé qui permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique (Tableau 36, entrée 3, 79% *ee*) après 40 heures de réaction. Ainsi, le criblage approfondi des catalyseurs dérivés d'amides nous a permis de développer un catalyseur original (**C97**) efficace dans l'étape de protonation énantiosélective.

IV. 1. c) Rôle des additifs

Comme l'ont montré les équipes de Li, Zhao et List dans leurs travaux, l'eau peut agir comme une source achirale de proton en protonation énantiosélective (Schéma 54,¹¹¹ Schéma 57¹¹⁴ et Schéma 60¹¹⁷). Afin d'évaluer l'importance de l'eau potentiellement présente dans notre système réactionnel, la quantité d'eau dans le DMA dégazé a été dosée par titration coulométrique de Karl-Fisher. Alors que la teneur d'eau du DMA issu d'une bouteille commerciale est de 30 ppm environ, ce même DMA une fois dégazé par bullage d'argon contient jusqu'à 3000 ppm d'eau. Cet écart flagrant nous a poussé à étudier plus précisément le rôle de l'eau sur le rendement et l'excès énantiomérique de l'étape de protonation

énantiosélective (Tableau 37). De manière à pouvoir visualiser plus facilement l'influence de l'additif, nous avons décidé de réaliser la réaction en 22 heures au lieu de 40 heures.

Tableau 37. Rôle de l'eau comme additif dans la protonation énantiosélective



Entrée	MHTFA	H ₂ O	Conversion (%) ^a	Rdt RMN (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	MHTFA	-	60	55	82
2 ^c	-	-	40	32	87
3	-	-	8	15	80
4	-	H ₂ O (1 éq.)	13	18	74
5	MHTFA	-	29	33	89
6	MHTFA	H ₂ O (1 éq.)	47	51	81
7	MHTFA	H ₂ O (2 éq.)	60	46	81
8	MHTFA	H ₂ O (5 éq.)	44	48	81

^a Déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (Bn₂O)

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^c DMA dégazé par bullage d'argon

Tout d'abord, on observe que quelles que soient les conditions utilisées un très bon niveau d'énantiosélectivité est observé démontrant que notre méthode est relativement tolérante envers la source de proton utilisée. Dans le DMA dégazé et en l'absence de *N*-méthyltrifluoroacétamide (Tableau 37, entrée 1 vs entrée 2), un rendement RMN de 32% est obtenu, ce qui confirme la présence d'une autre source achirale de proton dans le milieu réactionnel lorsque le DMA est dégazé. Lorsque la réaction est menée dans des conditions rigoureusement anhydres¹³⁵ en l'absence d'amide (Tableau 37, entrée 3), la 2-méthyl indan-

¹³⁵ Une fois sorti de l'étuve à 50 °C, le vial réactionnel est refroidi dans un dessiccateur puis une surpression d'argon lui est appliquée. L'éther d'énol silylé **16a** (huile) est prélevé avec une seringue de précision afin d'éviter que le vial réactionnel soit en contact avec l'extérieur lors de la pesée. Une fois les autres réactifs ajoutés, le vial réactionnel est scellé pour la durée de la réaction.

1-one **15a** est obtenue avec un rendement RMN de 15%. Dans ces conditions, la réaction effectuée en présence d'un équivalent d'eau (Tableau 37, entrée 4) ou d'un équivalent d'amide (Tableau 37, entrée 5) conduit à la formation du composé **15a** avec des rendements relativement faibles de 18% et 33% respectivement, l'eau conduisant à un excès énantiomérique moins important que l'amide (74% ee vs 89% ee respectivement). En revanche, lorsqu'un équivalent d'eau et un équivalent d'amide sont introduits simultanément dans la réaction (Tableau 37, entrée 6), une augmentation significative du rendement RMN (51% RMN) est observée avec un excès énantiomérique de 81% qui est médian par rapport à ceux obtenus avec chacun des constituants utilisés séparément. La présence d'eau semble donc nécessaire à l'obtention d'un bon rendement même si cela se fait au détriment de l'énantiosélectivité. L'ajout d'équivalents supplémentaires d'eau ne changeant pas significativement le rendement ou l'excès énantiomérique obtenus (Tableau 37, entrées 6 à 8), nous avons décidé de poursuivre l'optimisation avec 2 équivalents d'eau.

Finalement, lorsque la réaction est menée en 40 heures avec 2 équivalents d'eau comme additif, la 2-méthyl indan-1-one énantio-enrichie (**R**)-**15a** a pu être obtenue avec 71% de rendement RMN et 80% d'excès énantiomérique (Schéma 74a). La réaction correspondante sans eau a ensuite été réalisée (Schéma 74b), et un rendement RMN plus faible en (**R**)-**15a** est obtenu, bien que l'excès énantiomérique soit légèrement meilleur.

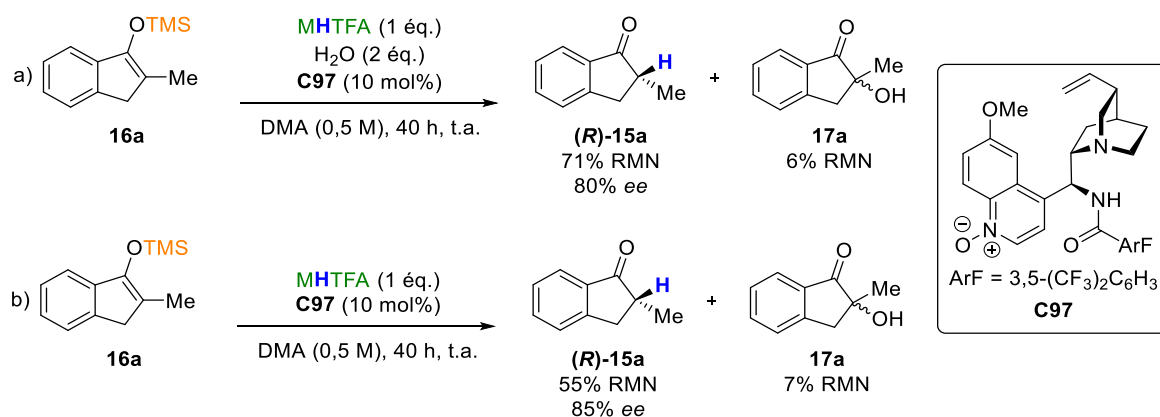


Schéma 74. Conditions optimisées de la réaction de protonation énantiosélective

Avec ces conditions optimales en main pour l'étape de protonation énantiosélective, nous avons poursuivi l'étude de la séquence de déracémisation en optimisant l'étape de silylation.

IV. 2. Optimisation de la silylation

IV. 2. a) MSTFA : tentatives de purification

Avant de commencer l'optimisation de l'étape de silylation, nous avons souhaité vérifier la pureté des lots commerciaux de MSTFA. Les analyses RMN effectuées ont montré que les lots de MSTFA contenaient tous entre 15 et 25% de *N*-méthyltrifluoroacétamide (MHTFA). Même si la présence de l'amide n'est pas problématique en elle-même, la variabilité de la quantité d'amide en fonction du lot pourrait poser des problèmes de reproductibilité dans la séquence de déracémisation.

Afin d'améliorer la pureté des lots commerciaux de bases silylées, nous avons tenté dans un premier temps de distiller le MSTFA. Cependant, malgré de multiples tentatives (distillation sous pression atmosphérique ou réduite, distillation au Kugelrohr), les lots purifiés de MSTFA contenaient toujours du *N*-méthyltrifluoroacétamide en quantités variables (5-20%).

Afin de pallier ce problème, nous avons envisagé de piéger l'amide résiduel avec une base, mais pour éviter toute difficulté liée à la purification du MSTFA, nous avons choisi d'utiliser une résine « scavenger » d'acide. Cependant, après réaction avec le DBU supporté sur polymère,¹³⁶ seul le *N*-méthyltrifluoroacétamide est observé par RMN (Schéma 75).

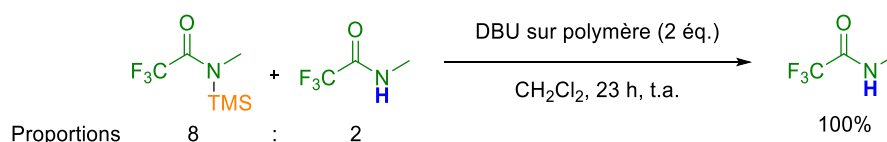


Schéma 75. Tentative de purification du mélange MSTFA/amide

Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse du MSTFA par silylation du *N*-méthyltrifluoroacétamide. Comme la synthèse du MSTFA n'est pas décrite dans la littérature, nous avons adapté la synthèse du *N*-méthyl-*N*-*tert*-butyldimétylsilyltrifluoroacétamide (MTBSTFA) en remplaçant le TBSCl par le TMSCl.¹³⁷ Cette approche s'est avérée être un échec car le MSTFA n'est pas observé au terme de la réaction (Schéma 76).

¹³⁶ DBU supporté sur polystyrène (PS) réticulé avec 1% de divinylbenzène

¹³⁷ Mawhinney, T. P.; Madson, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336–3339.

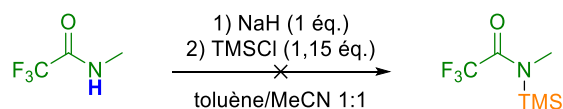


Schéma 76. Tentative de synthèse du MSTFA (1)

Par la suite, les conditions décrites pour synthétiser le MSA ont été appliquées à la synthèse du MSTFA (Schéma 77).¹³⁸ Compte tenu des problèmes rencontrés lors de la purification, une conversion complète en MSTFA était requise à la fin de la réaction. Cet objectif n'a malheureusement pas été atteint, et ce même après avoir optimisé les conditions de la réaction.

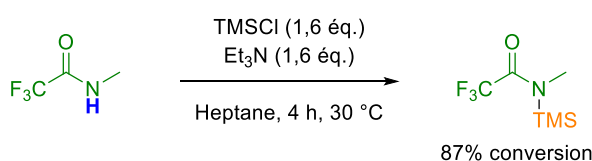


Schéma 77. Tentative de synthèse du MSTFA (2)

Ainsi, nos tentatives visant à obtenir le MSTFA pur se sont soldées par un échec et nous avons entrepris l'optimisation de la silylation en utilisant du MSTFA commercial (Alfa Aesar) avec une pureté de 85%. La pureté de chaque nouveau lot est vérifiée avant utilisation.

IV. 2. b) Optimisation des conditions de silylation

Les conditions initiales de la réaction nous permettaient d'atteindre 100% de conversion après 24 heures de réaction (Schéma 78).

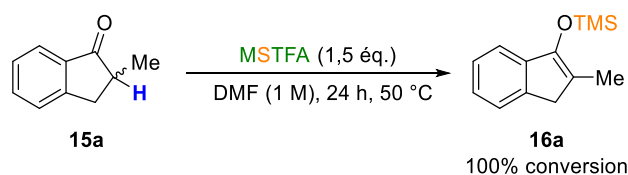
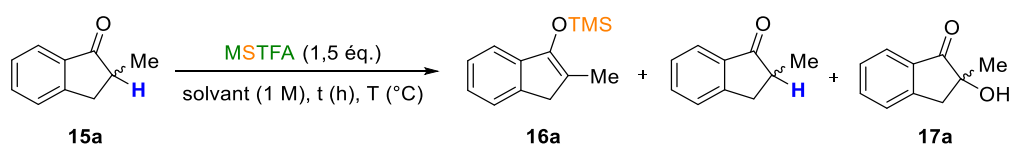


Schéma 78. Conditions initiales de la silylation

Afin d'adapter l'étape de silylation à la réaction de protonation énantiosélective optimisée et de réduire le temps de réaction, une étude des différents paramètres de la réaction de silylation a été effectuée (Tableau 38).

¹³⁸ Callens, R.; Collin, A. WO2012/136617, 2012.

Tableau 38. Optimisation de la température et du temps de réaction de la silylation



Entrée	Solvant	t (h)	T (°C)	Ratio 16a : 15a : 17a ^a
1	DMF	24	50	96 : 4 : 0
2	DMA	24	50	100 : 0 : 0
3	DMA	2	50	86 : 11 : 3
4	DMA	2	90	93 : 0 : 7
5	DMA	2	120	95 : 0 : 5
6	DMA	4	120	92 : 0 : 8

^a Déterminé par RMN ¹H

Dans un premier temps, l'application des conditions initiales de la silylation en remplaçant le DMF par le DMA (le solvant choisi lors de l'optimisation de la protonation énantiosélective) a conduit à une conversion complète de l'éther d'énol silylé **15a** en **16a** (Tableau 38, entrées 1 et 2). Après seulement 2 heures de réaction (Tableau 38, entrée 2 vs entrée 3), une conversion plus faible de 86% est observée. Par conséquent, la température du milieu réactionnel a été augmentée de 50 °C à 90 °C puis à 120 °C (Tableau 38, entrées 3 à 5), la conversion de **15a** étant complète à partir de 90 °C. Afin de pouvoir appliquer ces conditions à une large gamme de substrats, nous avons choisi d'effectuer la silylation à 120 °C. Pour les mêmes raisons, le temps de réaction a été fixé à 4 heures pour l'étude de l'étendue de la réaction (Tableau 38, entrée 6).

IV. 3. Séquence de déracémisation

IV. 3. a) Mise en place de la séquence complète de déracémisation

Les deux étapes de silylation et protonation énantiosélective ont été combinées en une séquence de déracémisation monotope. En comparaison avec la protonation énantiosélective à partir de l'éther d'énol silylé pré-formé (Schéma 79a), la séquence complète conduit à l'obtention de la 2-méthyl indan-1-one énantio-enrichie (**R**)-**15a** avec un excès énantiomérique et un rendement RMN supérieurs (Schéma 79b).

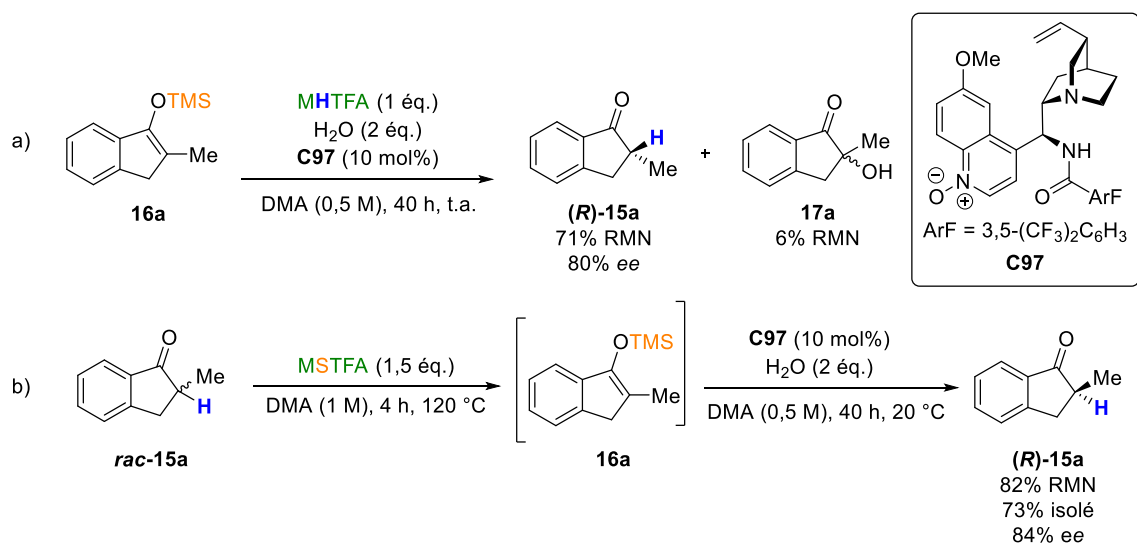


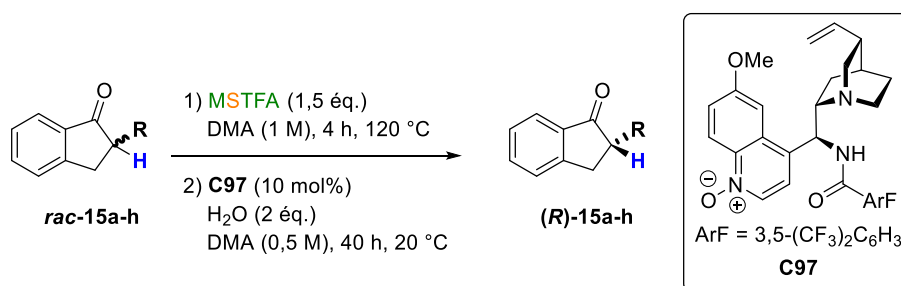
Schéma 79. Protonation énantiosélective vs Séquence de déracémisation initiale

IV. 3. b) Étendue de la réaction

IV. 3. b) i. En série indanone

Avec les conditions optimisées de la séquence monotope de déracémisation en main, nous avons entrepris l'étude de l'étendue de la réaction, en commençant par faire varier le substituant en position α des dérivés d'indanones (Tableau 39).

Tableau 39. Étendue de la réaction : variation du substituant en α de la cétone



Entrée	R	Substrat	Rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	Me	15a	73 (65) ^c	84 (78) ^c
2	Et	15b	61	87
3	allyle	15c	59	71
4	CH ₂ CH=C(Me) ₂	15d	65	85
5	CH ₂ Ph	15e	42	36
6	Br	15f	65	0
7	Cl	15g	67	0
8	F	15h	46 (71) ^d	62 (83) ^d

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

^c Réaction réalisée sur 1 mmol

^d Durée de la silylation : 2 heures ; durée de la protonation énantiosélective : 3 heures

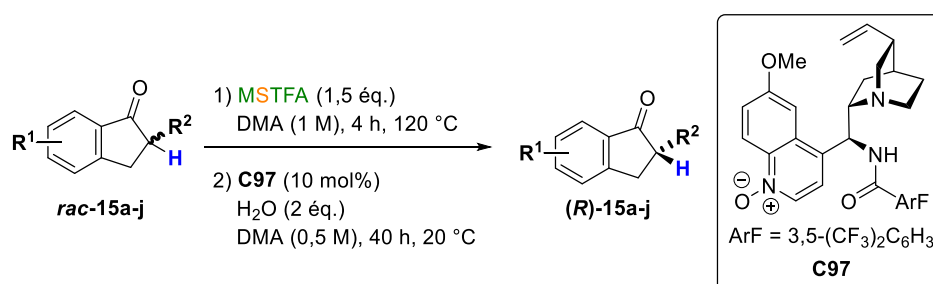
La substitution en position α de la cétone par un groupement aliphatique ou allyle (Tableau 39, entrées 1 à 4) conduit à l'obtention de la cétone énantio-enrichie correspondante avec des excès énantiomériques allant de 71 à 87% et des rendements moyens entre 59% et 73%. En revanche, lorsque le groupement en α de la cétone est un benzyle, un excès énantiomérique plus faible (36% ee) est observé ainsi qu'un rendement faible de 42% (Tableau 39, entrée 5). Enfin, la déracémisation appliquée aux α -bromo et α -chloro indan-1-ones **15f** et **15g** conduit au racémate (Tableau 39, entrées 8 et 9) alors qu'un excès énantiomérique de 62% est obtenu avec l' α -fluoro indan-1-one **15h** (Tableau 39, entrée 10). La synthèse énantiosélective d' α -fluorocétones tertiaires ayant été assez peu décrite dans la littérature,^{106,117,139} nous avons décidé d'optimiser le résultat obtenu avec **15h** en réduisant (1) la durée de l'étape de silylation à deux heures pour prévenir une éventuelle dégradation de l'éther

¹³⁹ Pour les publications traitant de la synthèse énantiosélective d' α -fluorocétones tertiaires, voir : (a) Enders, D.; Potthoff, M.; Raabe, G.; Runsink, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2362–2364. (b) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157–4161. (c) Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738–1741.

d'énol silylé correspondant **16h** et ainsi améliorer le rendement isolé obtenu et (2) la durée de l'étape de protonation énantiosélective drastiquement de 40 heures à 3 heures afin de limiter tout phénomène de racémisation. Grâce à ces conditions, le rendement isolé et l'excès énantiomérique en α -fluoro indan-1-one (**R**)-**15h** ont été significativement améliorés (71%, 82% *ee*).

Nous avons ensuite voulu étudier l'influence de la substitution sur le noyau aromatique de l'indan-1-one **15** (Tableau 40).

Tableau 40. Étendue de la réaction : variations sur la partie aromatique de l'indanone



Entrée	R ¹	R ²	Substrat	Rdt (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	-	Me	15a	73	84
2	5-MeO	Me	15i	52	87
3	6-MeO	Me	15j	62	80

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

La partie aromatique de l'indanone a été substituée par un groupement électro-donneur, ce qui a conduit à des excès énantiomériques similaires voire supérieurs à ceux obtenus avec **15a** avec des rendements cependant plus faibles (Tableau 40, entrée 1 vs entrées 2 et 3). L'étude de l'impact de la partie aromatique de la cétone sur la réaction est toujours en cours.

Dans le but de montrer l'intérêt de cette séquence de déracémisation monotope, nous sommes ensuite intéressés à la déracémisation du Donépézil,¹⁴⁰ une molécule dérivée de l'indanone utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Schéma 80).¹⁴¹ Au terme de la séquence, le (*R*)-Donépézil **15k** est obtenu avec excès énantiomérique moyen de 44%, ce qui pourrait être dû à l'amine tertiaire présent sur la molécule qui agirait comme une base de Brønsted racémique dans l'étape de protonation énantiosélective. Afin d'éviter la racémisation de la molécule lors de la purification, nous avons préféré de ne pas utiliser de base pour neutraliser la phase mobile, conduisant ainsi à un rendement isolé assez modeste.

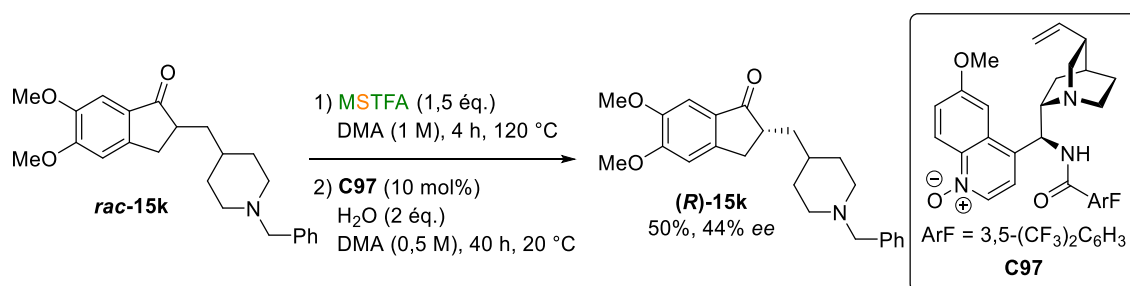


Schéma 80. Déracémisation du Donépézil

IV. 3. b) ii. Autres substrats carbonylés

Les résultats positifs obtenus avec les dérivés d'indanone **15** nous ont encouragés à appliquer la séquence à la 2-méthyl tétral-1-one **18**. Cependant, les conditions développées pour la silylation de **15a** se sont avérées moins efficaces dans le cas de la tétralone, des conditions plus dures ont donc dû être développées (16 heures à 135 °C). De plus, la protonation énantiosélective qui s'en suit requiert un temps de réaction bien plus long (4 jours) pour arriver à conversion complète ainsi que l'utilisation d'un catalyseur différent, **C58**. Finalement, l'optimisation des conditions pour la déracémisation de **18** a conduit à l'obtention de la tétralone **18** énantio-enrichie avec 74% d'excès énantiomérique et un rendement isolé de 70% (Schéma 81).

¹⁴⁰ Pour les publications détaillant la synthèse énantiosélective du Donépézil, voir : a) Joon Seop, K.; Kyung Wook, A.; Gil Joon, Y.; Sun Young, L.; Hyung In, K. KR20110103621, March 15, 2010. b) Hu, Y.; Li, S.; Sun, X.; Guo, Y.; Zhang, Y. CN103497145, October 10, 2013. c) Hu, Y.; Wang, J.; Yu, J.; Zhu, Y.; Yang, Y.; Yuan, Z.; Sun, X. CN110590745, September 9, 2019.

¹⁴¹ Pour une revue sur l'utilisation du Donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, voir : Seltzer, B. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, *1*, 527–536.

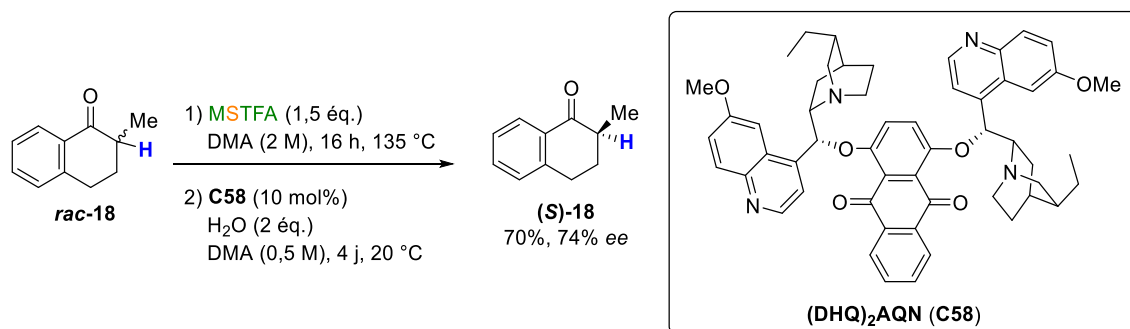


Schéma 81. Séquence de déracémisation appliquée à la 2-méthyl tétralone

Des difficultés similaires ont été rencontrées avec la 2-méthyl benzosubér-1-one **19** (Schéma 82). En effet, même dans les conditions drastiques de silylation utilisées pour la tétralone **18**, la conversion de la benzosubérone **19** en éther d'énol silylé reste incomplète (76% de conversion), nous n'avons donc pas réalisé la séquence complète sur cette molécule.

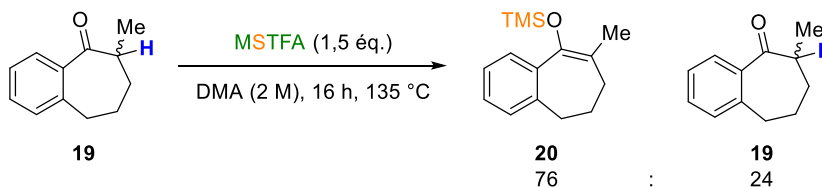


Schéma 82. Tentative de silylation de la 2-méthyl benzosubérone

Ainsi, la limitation principale de cette séquence de déracémisation est la formation de l'éther d'énol silylé. En effet, une conversion incomplète implique la présence de cétone racémique lors de l'étape de protonation énantiosélective, ce qui aura pour effet de diminuer l'excès énantiomérique obtenu à la fin de la séquence de déracémisation.

Forts de ce constat, nous avons donc appliqué la réaction de silylation à d'autres composés carbonylés afin d'identifier des candidats potentiels à cette méthode de déracémisation (Tableau 41).

Tableau 41. Silylation de nouveaux substrats

Entrée	Carbonyle	Substrat	Ratio TMS : carbonyle ^a
1		21	0 : 100
2		22	0 : 100
3		23	9 : 91
4		24	60 : 40
5		25	92 : 8 (44 : 56 E/Z)
6 ^b			100 : 0 (44 : 56 E/Z)
7		26	100 : 0

^a Déterminé par RMN ¹H

^b Temps de silylation : 6 heures

Dans le cas de l'acide **21** et de l'ester **22**, aucune silylation n'est observée (Tableau 41, entrées 1 et 2), tandis que la silylation de la cétone cyclique **23** et de la dihydrocoumarine **24** ne permet pas d'atteindre une conversion satisfaisante (Tableau 41, entrées 3 et 4). Finalement, seules la cétone acyclique **25** et la 3-méthyl chroman-4-one **26** conduisent à une conversion complète dans les conditions de silylation (Tableau 41, entrées 5 à 7), ce sont donc ces substrats qui ont été retenus comme candidats pour une extension de l'étendue de la réaction (Schéma 83).

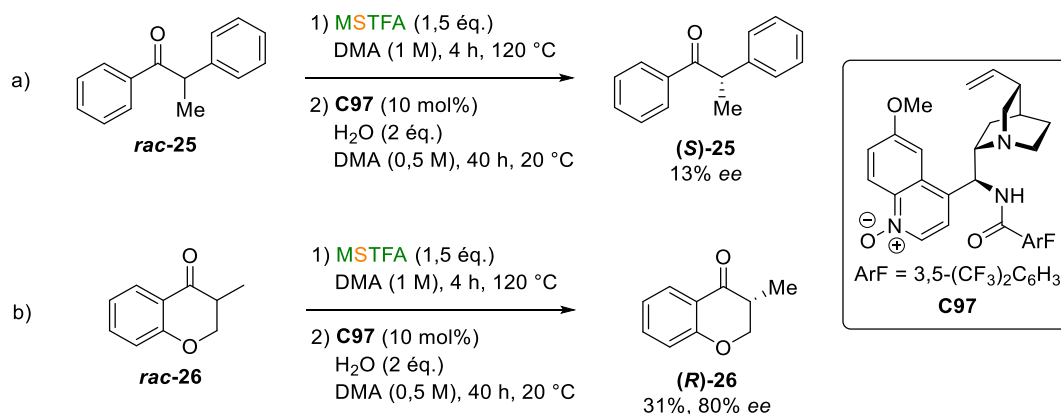


Schéma 83. Séquence de déracémisation appliquée à d'autres cétones

La séquence de déracémisation appliquée à la cétone acyclique **25** conduit à l'obtention de **(S)-25** avec un excès énantiomérique faible de 13% alors que la chromanone **(R)-26** quant à elle est obtenue avec un bon excès énantiomérique de 80%, bien que le rendement obtenu soit modeste (31%).

Nous nous sommes ensuite intéressés au mécanisme de l'étape de protonation énantiosélective afin de mieux comprendre le rôle du catalyseur mais également d'identifier le rôle de l'eau dans la réaction.

IV. 4. Étude mécanistique de l'étape de protonation énantiosélective

Avant de pouvoir discuter du rôle du catalyseur dans la réaction, il est important d'en établir la nécessité. Pour ce faire, l'étape de protonation énantiosélective à partir de l'éther d'énol silylé **16a** a été réalisée en présence (Schéma 84a) et en absence de catalyseur **C97** (Schéma 84b). L'indanone **15a** est obtenue avec un rendement supérieur à celui obtenu sans catalyseur (71% rdt RMN vs 39% rdt RMN respectivement) démontrant ainsi une accélération due à la présence du catalyseur. Il est à noter que la présence de catalyseur permet également de limiter la formation du produit d' α -hydroxylation **17a** de 29% à 6% RMN. Outre le phénomène d'accélération de la réaction, le catalyseur **C97** a donc pour rôle principal de privilégier la réaction de protonation en passant par un état de transition stéréo-discriminant qui permet d'obtenir majoritairement l'énantiomère *R*.

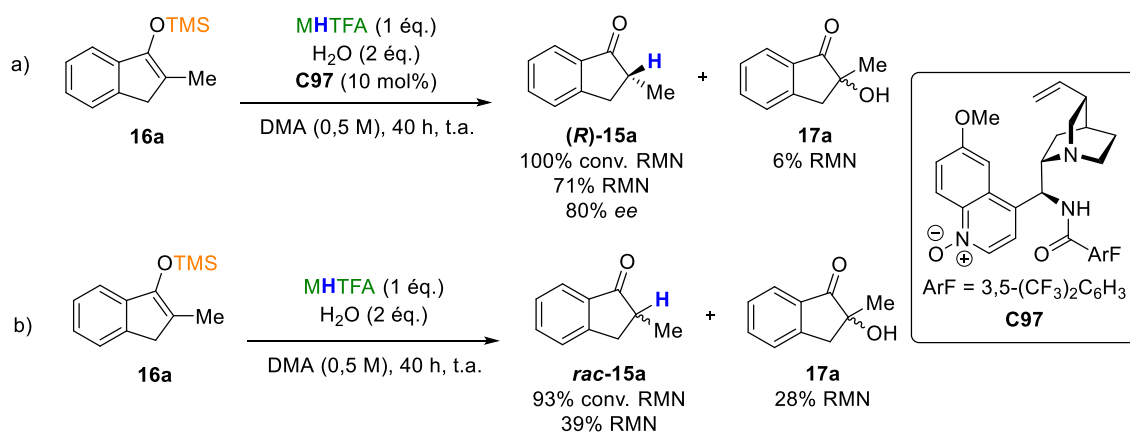


Schéma 84. Protonation énantiosélective : étude de la réaction de fond

Nous avons ensuite voulu vérifier si, une fois formée, la cétone énantio-enrichie **(R)-15a** racémise dans le milieu réactionnel (Schéma 85). Finalement, après 40 heures dans les conditions optimisées, l'excès énantiomérique de **(R)-15a** a baissé de 84% à 68%, ce qui confirme en effet notre hypothèse de racémisation.

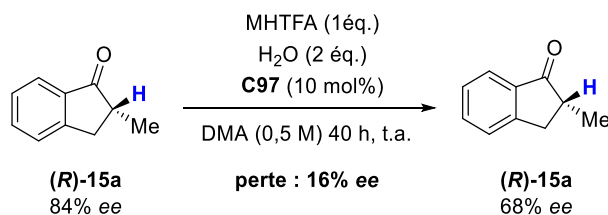


Schéma 85. Racémisation de la cétone **(R)-15a** dans les conditions de la réaction

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction de protonation énantiosélective et d'essayer d'identifier les intermédiaires impliqués, une étude RMN des interactions entre les différents réactifs a été effectuée dans le DMF-*d*₇. Dans un premier temps, le catalyseur **C97** (Figure 11a) développé lors de l'optimisation a été mis en présence d'un équivalent d'acide trifluoroacétique (Figure 11b), ce qui nous a permis d'obtenir un spectre de RMN du catalyseur **C97** protoné qui été utilisé comme référence pour la suite de l'étude. On observe que le pic correspondant à la fonction amide initialement présent à 15,36 ppm (Figure 11a) devient blindé (10,27 ppm) et mieux résolu (doublet élargi) après protonation (Figure 11b). Nous avons ensuite cherché à savoir si le catalyseur **C97** était protoné par le MHTFA en absence ou en présence d'eau (Figure 11c et d respectivement). Là encore, nous avons seulement observé une légère modification du déplacement chimique du proton de la fonction amide du catalyseur. Enfin, le catalyseur a été mis en présence de tous les réactifs à savoir le MHTFA, l'eau et l'éther d'énol silylé **16a** (Figure 11e). Dans ces

conditions, un léger déplacement chimique du signal de la fonction amide du catalyseur a été observé sans autres modifications apparentes. L'absence de changement majeur dans l'allure des spectres RMN des différentes expériences nous amène à penser qu'il n'y aurait pas de protonation formelle du catalyseur. Cependant, la faible variation de déplacement du signal de la fonction amide du catalyseur pourrait être attribué à l'établissement d'interactions de faible énergie telles que des liaisons hydrogène entre cette fonction et la fonction carbonyle ou trifluorométhyle¹⁴² du dérivé de MHTFA.

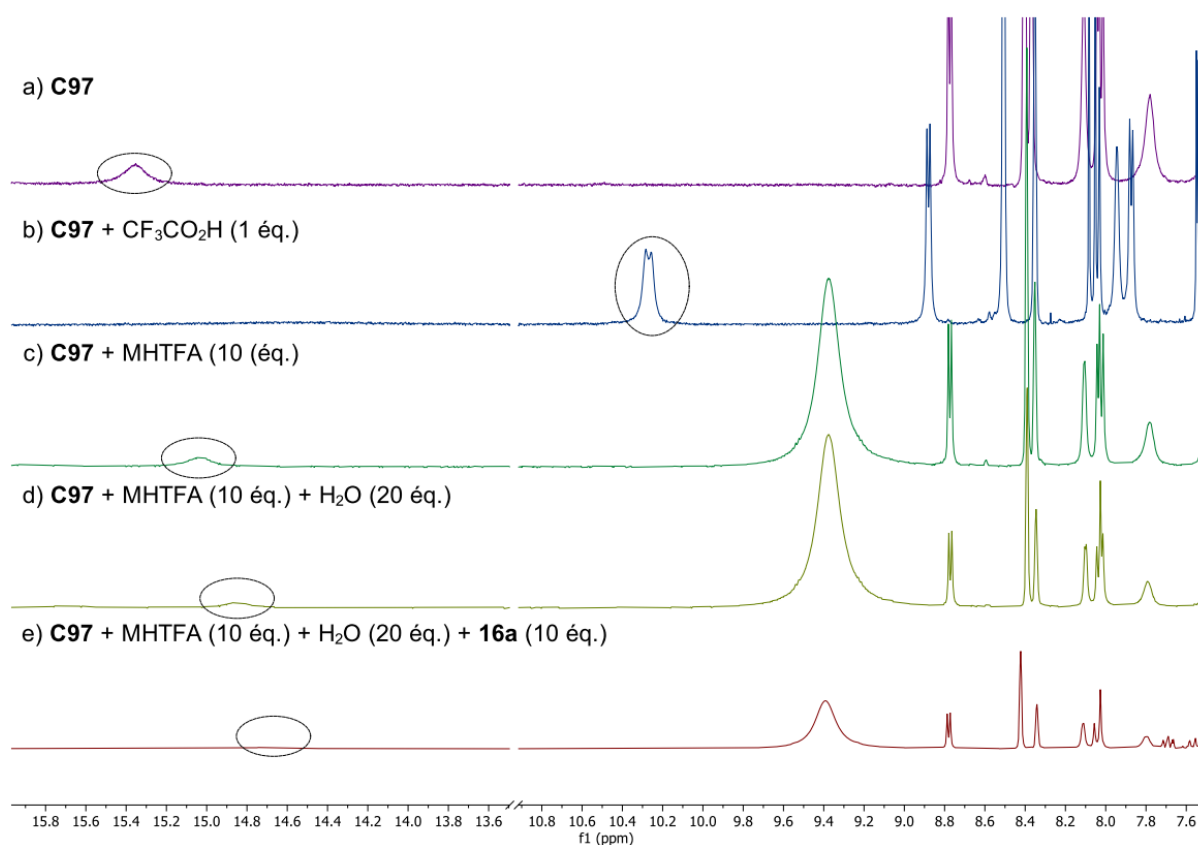


Figure 11. Spectres RMN dans le DMF *d*₇ de a) **C97** ; b) **C97** + 1 éq. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; c) **C97** + amide (10 éq.) ; d) **C97** + amide (10 éq.) + H_2O (20 éq.) et e) **C97** + amide (10 éq.) + H_2O (20 éq.) + éther d'énol silylé **16a** (10 éq.)

En outre, la mise en présence du composé **16a** et du catalyseur **C97** dans le DMF-*d*₇ n'a pas conduit à l'observation de modifications significatives des signaux RMN (Figure 12a à c), indiquant qu'il n'y aurait pas de désilylation du composé **16a** par le catalyseur (et donc pas de silylation formelle du catalyseur). Par ailleurs, l'absence de changement dans l'allure du spectre lorsque le catalyseur **C97** est mis en présence de MSTFA tend à montrer que le MSTFA

¹⁴² Pour un exemple de liaison H entre une amide et un groupement CF_3 , voir : Chaudhari, S. R.; Mogurampelly, S.; Suryaprakash, N. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 1123–1129.

n'a pas non plus pour effet de silyler le catalyseur (Figure 12c). Cependant, l'hypothèse selon laquelle la partie *N*-oxyde du catalyseur joue le rôle de base de Lewis¹⁴³ et intervient dans l'étape d'activation de l'éther d'énol silylé pour former une espèce hypervalente du silicium¹⁴⁴ reste envisageable.

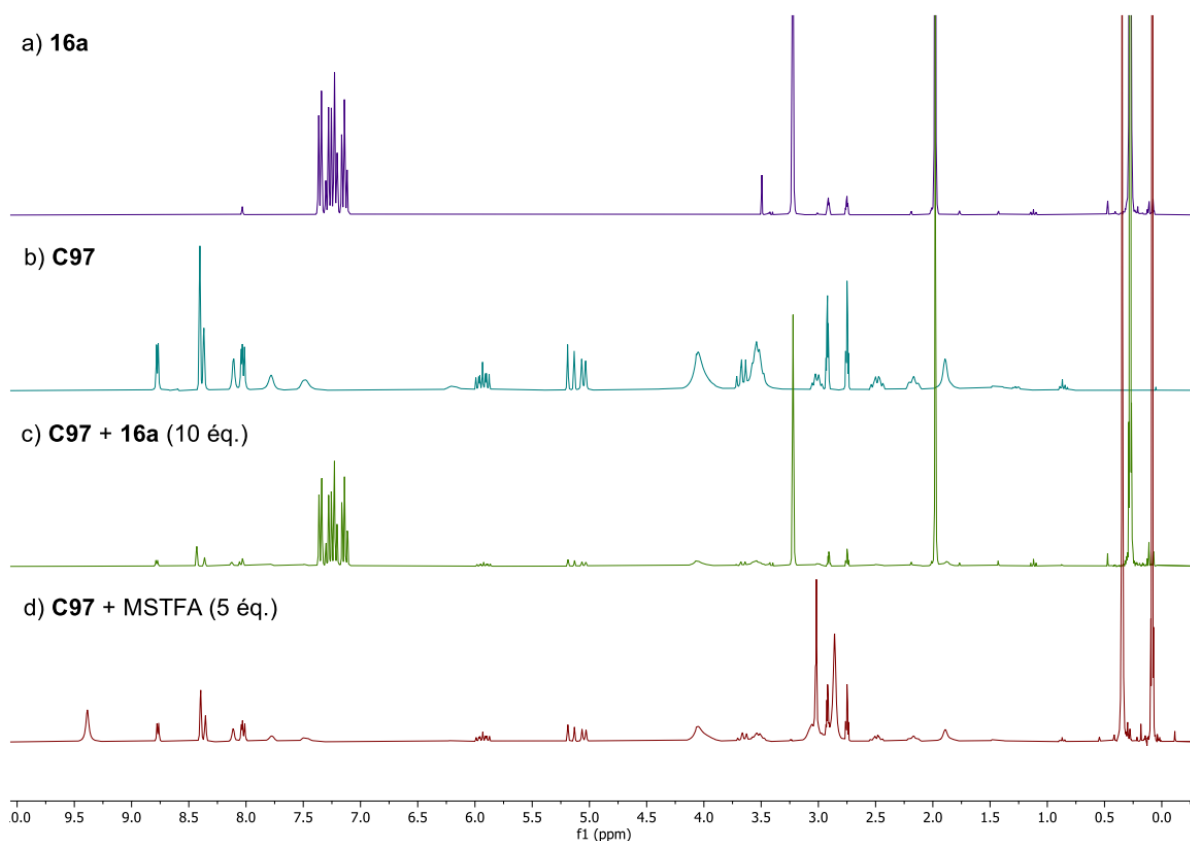


Figure 12. Spectres RMN dans le DMF *d*7 de a) **16a** ; b) **C97** c) **C97 + 16a** (10 éq.) et d) **C97 + MSTFA** (5 éq.)

Il convient de noter que lorsque le composé **16a** (Figure 13a) est mis en présence d'eau dans le DMF-*d*7 (Figure 13b), une hydrolyse lente se produit alors que la réaction du MSTFA (Figure 13c) avec l'eau (Figure 13d) conduit à la formation quantitative de MHTFA (Figure 13e) et TMSOH en 5 min.

¹⁴³ Pour un exemple d'activation de dérivés silylés par un catalyseur de type *N*-oxyde, voir : Shen, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 129–137.

¹⁴⁴ Pour une revue sur la chimie du silicium hypervalent, voir : Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J.C. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.

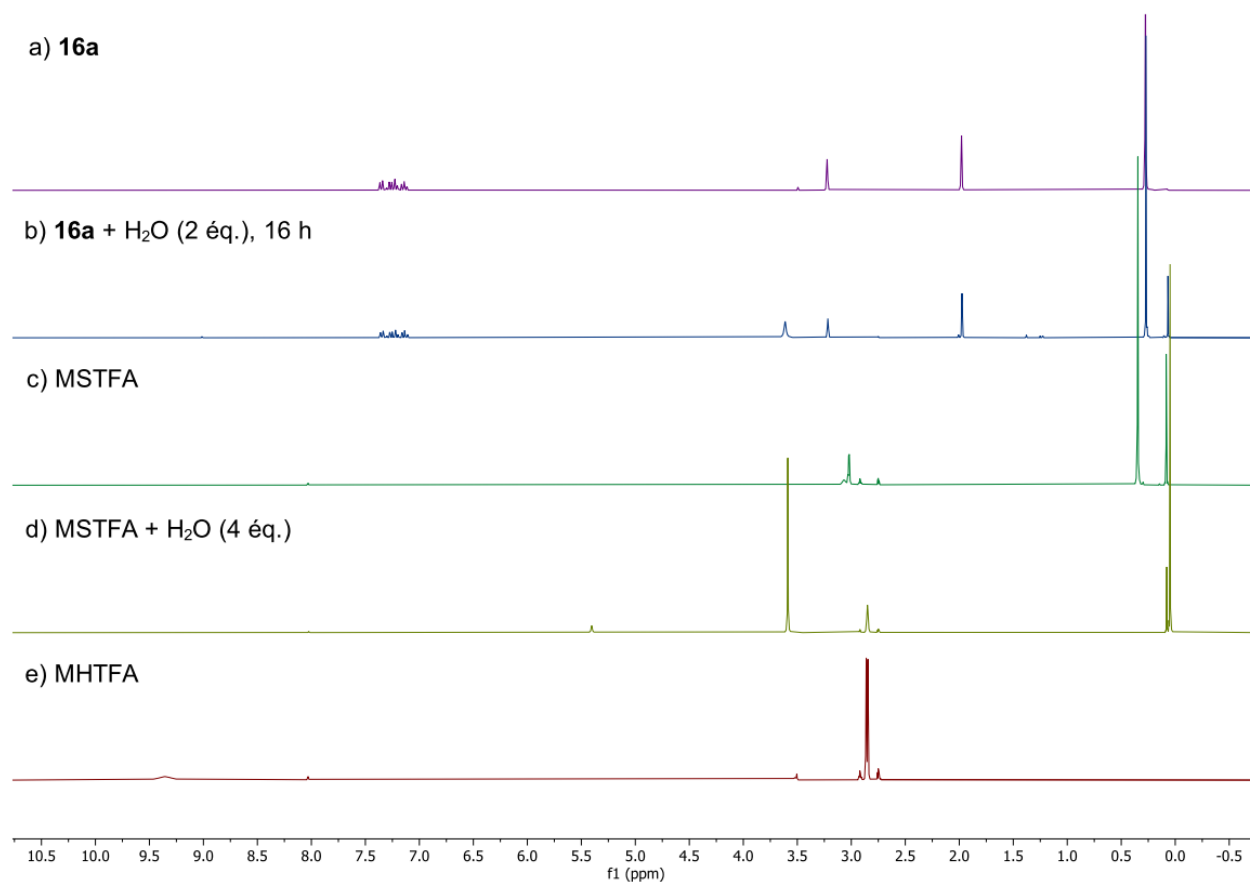
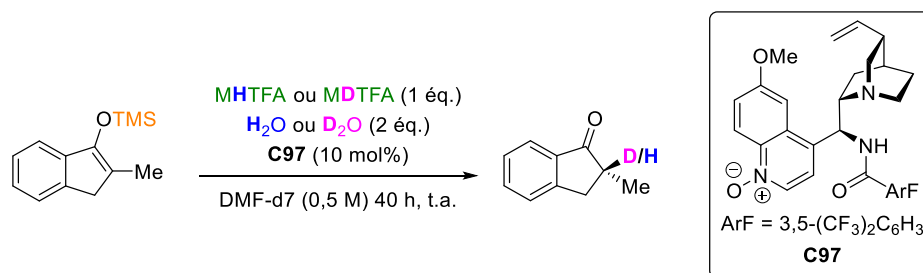


Figure 13. Spectres RMN dans le DMF d_7 de a) **16a** ; b) **16a** + H_2O (2 éq.) après 16 heures ; c) MSTFA ; d) MSTFA + H_2O (4 éq.) ; e) MHTFA

Enfin, afin d'identifier la source de proton dans l'étape de protonation énantiosélective, une étude a été réalisée en deutérant les différents réactifs susceptibles de réagir comme source de proton (Tableau 42).

Tableau 42. Étude de deutération de la protonation énantiosélective



Entr\u00e9e	Amide	Eau	Conversion (%)	Rdt RMN (%)	Ratio [D]/[H]	ee (%)
1	MHTFA	H ₂ O	100	93	0:100	72
2	MHTFA	D ₂ O	81	59	52:48	82
3	MDTFA	H ₂ O	50	48	7:93	80
4	-	H ₂ O	16	15	0:100	85
5	-	D ₂ O	15	17	64:36	79

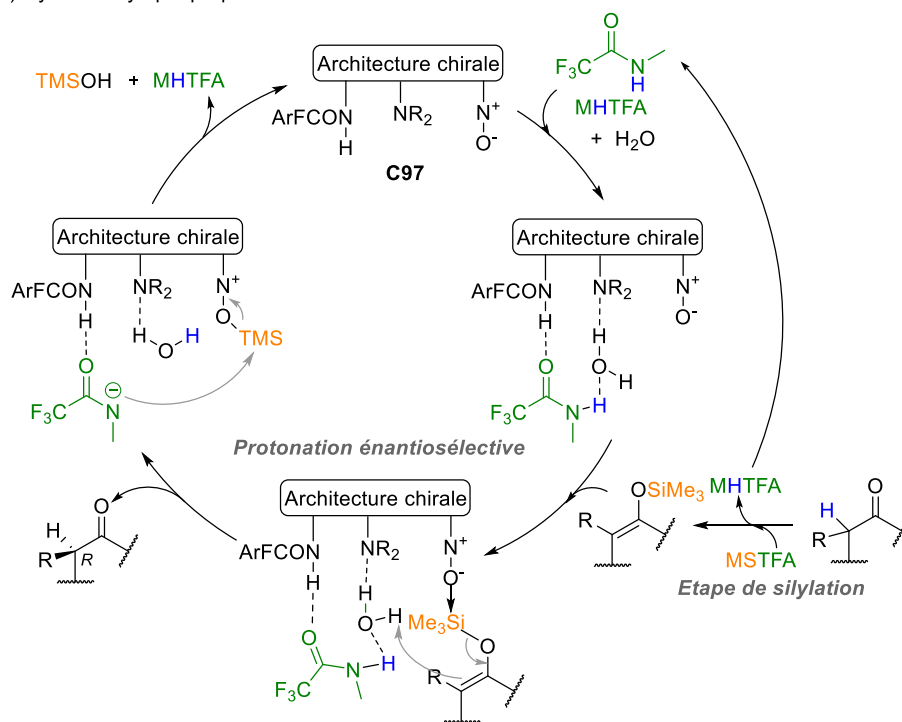
^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un \u00e9talon interne (Bn₂O)

^b D\u00e9termin\u00e9 par HPLC munie d'une colonne comportant une phase stationnaire chirale

Tout d'abord, une r\u00e9action t\u00e9moin dans le DMF deut\u00e9r\u00e9 avec le MHTFA et l'eau (Tableau 42, entr\u00e9e 1) a conduit \u00e0 l'obtention de la c\u00e9tone **15a** avec 93% de rendement RMN et 72% *ee* d\u00e9montrant qu'il n'y a pas d'\u00e9change avec le solvant deut\u00e9r\u00e9 utilis\u00e9 pour l'\u00e9tude. Deux r\u00e9actions ont ensuite \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans lesquelles soit le MHTFA soit l'eau est deut\u00e9r\u00e9 (Tableau 42, entr\u00e9es 2 et 3). Lorsque l'eau est deut\u00e9r\u00e9e (Tableau 42, entr\u00e9e 2), la c\u00e9tone \u00e9nantio-enrichie est obtenue avec 59% de rendement RMN et 52% d'incorporation du deut\u00e9rium. Le rendement est comparable avec le MDTFA (Tableau 42, entr\u00e9es 3, 48% rdt RMN) mais le taux d'incorporation du deut\u00e9rium est beaucoup plus faible, seulement 7%. Compte tenu de l'importance du ph\u00e9nom\u00e8ne de deut\u00e9ration avec D₂O en comparaison avec le MDTFA, on peut donc en conclure que l'eau jouerait le r\u00f4le de source achirale de proton principale lors de la protonation \u00e9nantios\u00e9lective. Par ailleurs et comme nous l'avons aussi constat\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment, les faibles rendements RMN obtenus avec l'eau ou le D₂O seul de 15 et 17% respectivement (Tableau 42, entr\u00e9es 4 et 5) prouvent que ce ne sont pas des sources de proton ou de deut\u00e9rium efficaces dans la r\u00e9action. Cela montre le r\u00f4le primordial du MHTFA qui agirait de fa\u00e7on synergique avec l'eau pour rendre la r\u00e9action plus efficace.

Grâce à ces observations, il est possible de proposer un cycle catalytique dans lequel des interactions secondaires de faible énergie permettraient d'organiser un état de transition stéréo-discriminant (Schéma 86).

a) Cycle catalytique proposé



b) Proposition de modèle d'induction avec le composé **16a**

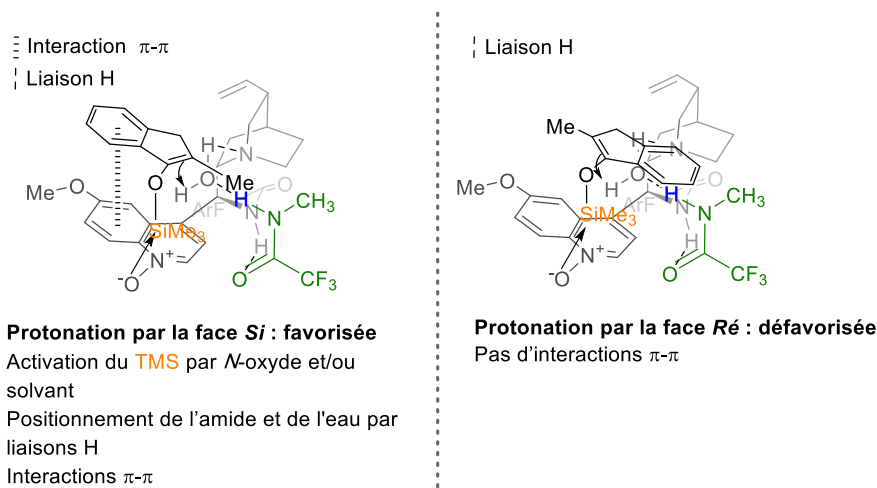


Schéma 86. a) Cycle catalytique et b) modèle d'induction proposés

Dans un premier temps (Schéma 86a), le MHTFA (issu de la première étape de silylation de la cétone racémique par le MSTFA), l'eau et le catalyseur **C97** interagiraient ensemble pour former une entité supramoléculaire organisée par des liaisons hydrogène (entre l'amide du catalyseur **C97** et le MHTFA mais aussi entre l'amine du catalyseur **C97** et l'eau). L'étape

suivante ferait intervenir l'éther d'énol silylé qui serait activé au travers de la formation d'une espèce hypervalente du silicium (faisant intervenir la fonction *N*-oxyde du catalyseur avec ou sans intervention du solvant). L'éther d'énol silylé ainsi activé serait alors protoné par l'eau dans l'entité chirale **C97**-MHTFA-H₂O pour conduire à l'indanone énantio-enrichie. La configuration absolue *R* obtenue pour nos composés pourrait être expliquée par la formation d'interactions π - π entre la partie quinoléine du catalyseur et la partie aromatique de l'éther d'énol silylé **16a** permettant ainsi à la protonation de s'effectuer par la face *Si* de **16a** pour (Schéma 86b). Enfin, l'amidure issu de la réaction piègerait le triméthylsilyle porté par la fonction *N*-oxyde du catalyseur permettant de régénérer ce dernier avec la formation concomitante de MHTFA et TMSOH après hydrolyse du MSTFA formé intermédiairement par l'eau.

V. Conclusion

En repartant des conditions mises au point par le Dr Godemert lors d'une étude préliminaire, nous avons dans un premier temps étudié l'étape de protonation énantiosélective. Après une étude des paramètres de la réaction, nous avons obtenu des conditions qui ont permis (1) de réduire drastiquement le temps de réaction de cette étape de 7 jours à seulement 40 heures et (2) synthétiser et appliquer un catalyseur inédit basé sur une architecture d'alcaloïde du *Quinquina* comportant une fonctionnalité *épi*-amino benzamide en C9 et une partie quinoléine *N*-oxyde (Schéma 87). Ce dernier nous a permis d'améliorer significativement l'énantiosélectivité de la réaction de protonation énantiosélective (de 69% à 80% *ee*).

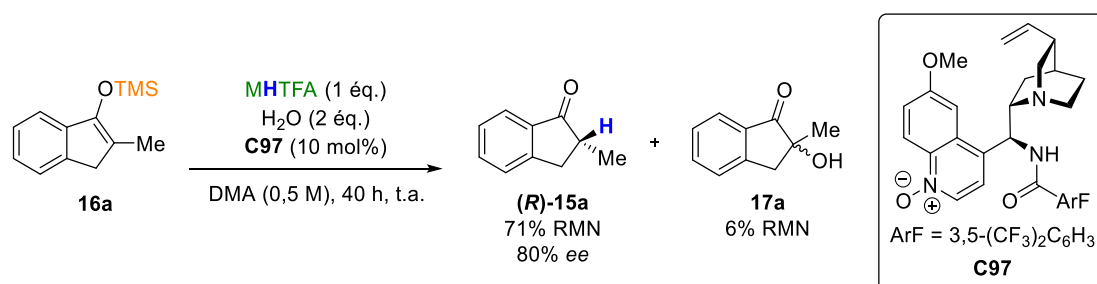


Schéma 87. Conditions finales optimisées de l'étape de protonation énantiosélective

Une fois les conditions de protonation énantiosélective mise au point nous nous sommes tournés vers l'étape de silylation en ayant à l'esprit les contraintes imposées par l'étape de protonation notamment au niveau de l'utilisation du DMA comme solvant (Schéma 88). Là encore nous avons pu diminuer le temps nécessaire pour obtenir une conversion complète en éther d'énol silylé 16a correspondant (passage de 24 h à 4 h).

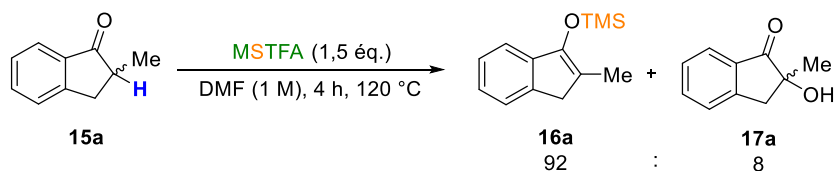


Schéma 88. Conditions optimisées de l'étape de silylation

Enfin, nous avons pu vérifier que les deux étapes intégrées dans une séquence monotope permettaient d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'étape de protonation énantiosélective. Pour résumer, nous avons développé la première réaction de déracémisation organocatalysée de cétones α -substituées dérivés d'indanone et de tétralone

permettant d'obtenir des excès énantiomériques allant de 36% à 87% *ee* et ce sur 13 exemples en mettant en œuvre un organocatalyseur original synthétisé au laboratoire (Schéma 89). Il convient de préciser que cette méthodologie constitue la seule réaction déracémisation monotope organocatalysée à ce jour dont le principe ne repose pas sur une approche rédox.

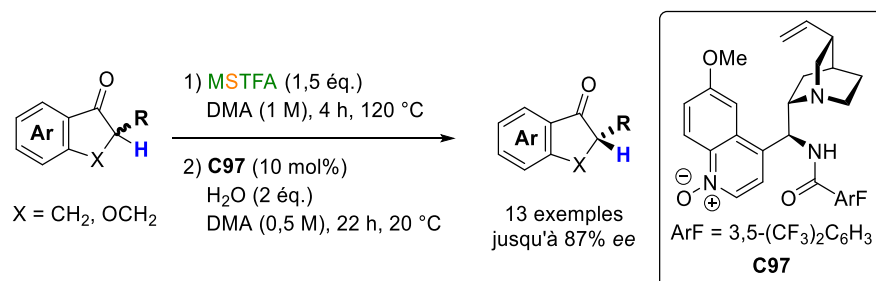


Schéma 89. Séquence de déracémisation monotope organocatalysée sur les cétones α -substituées

Conclusion

Cette thèse s'est inscrite dans le cadre d'une thématique du groupe Catalyse et Chiralité de l'équipe Hétérocycles concernant le développement de réactions énantiosélectives organocatalysées impliquant une catalyse par paires d'ions chirales coopératifs ou non. L'objectif de cette thèse a été d'appliquer ces approches catalytiques par paires d'ions chirales à des réactions asymétriques originales de type désaromatisation ou déracémisation organocatalysée.

Dans une première partie, une approche originale de catalyse bifonctionnelle paire d'ions/énamine à partir de catalyseurs simples de type sels d'acide α -aminé a été développée et appliquée à la désaromatisation énantiosélective par addition nucléophile de cétones sur des sels de *N*-alkyl pyridinium. L'idée de départ était que la paire d'ions formée par métathèse ionique entre le sel de pyridinium et le catalyseur aurait, par effet de proximité, favorisé l'addition nucléophile de l'énamine sur les positions C-2 et/ou C-6 plutôt que C-4 afin de former les 1,2- et 1,6 dihydropyridines correspondantes, des substrats dont la synthèse par désaromatisation organocatalysée est peu décrite dans la littérature (Figure 14).

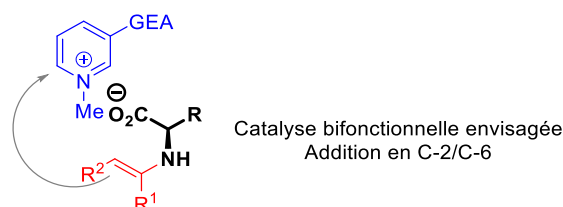


Figure 14. Approche envisagée pour la désaromatisation de sels de pyridinium

Dans les faits, l'étude que nous avons réalisée à partir d'iodure de *N*-méthyl 3-nitropyridinium et d'acétone a révélé que la réaction était sélective de la position C-4 (ratio **3aa/4aa** = 87:13) (Schéma 90). Finalement, la régiosélectivité majoritaire en faveur de la position C-4 combinée aux faibles excès énantiomériques (32% *ee*) et rendements obtenus (19%) ne nous ont pas encouragés à poursuivre l'étude de la désaromatisation de sels de pyridinium avec ce type de catalyse.

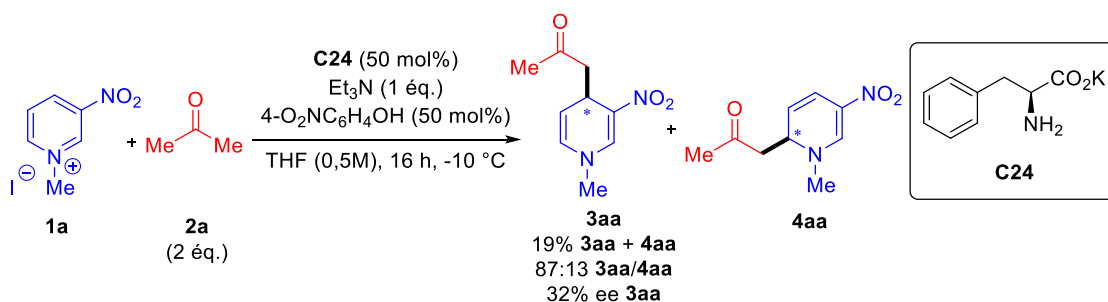


Schéma 90. Conditions optimisées de la réaction de désaromatisation de sels de pyridinium par addition de cétones

Dans l'optique d'améliorer les résultats, nous pourrions envisager l'utilisation de catalyseurs bifonctionnels possédant un squelette chiral différent de celui utilisé jusqu'à présent. Par exemple, l'équipe de Wu a récemment développé plusieurs catalyseurs bifonctionnels dérivés du *Quinquina* dont un composé d'une amine primaire et d'un acide carboxylique qui pourrait être transformé en carboxylate afin de générer le sel correspondant (Figure 15).¹⁴⁵

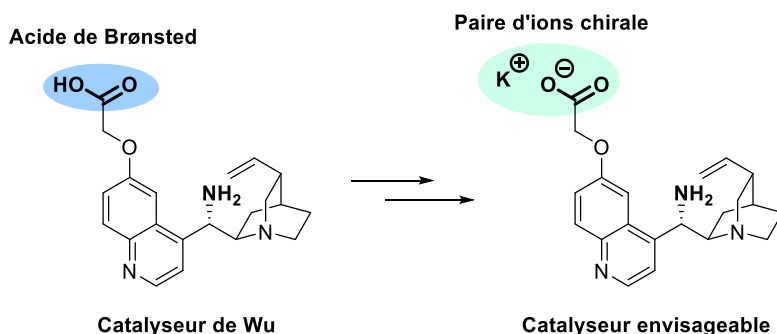


Figure 15. Catalyseurs bifonctionnels dérivés du *Quinquina*

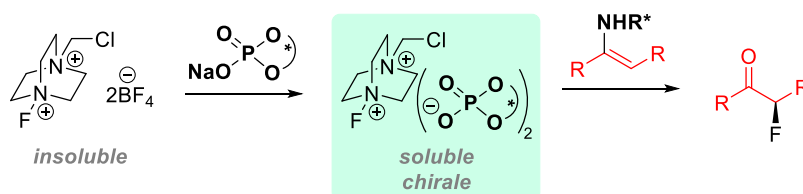
Il serait également intéressant de poursuivre l'étude de la désaromatisation énantiosélective de sels de pyridinium avec de nouvelles approches. Par exemple, les travaux de l'équipe de Toste ont montré qu'il était possible d'utiliser des phosphates chiraux comme agents de transfert de phase inverse permettant d'extraire des cations insolubles tels que le Selectfluor® (Schéma 91a).¹⁴⁶ Ce principe pourrait être appliqué aux sels de pyridinium insolubles dans les solvants apolaires afin de former une paire d'ions phosphate de pyridinium chiral (Schéma 91b). Dans ce cas, l'approche catalytique étant originale en série pyridinium, nous ne ciblerions pas forcément une addition sélective en position C-2 mais juste une régiosélectivité la plus élevée possible. À ce titre, l'encombrement des positions C-2 et/ou C-

¹⁴⁵ Huang, Y.-S.; Song, S.-G.; Ren, L.; Li, Y.-G.; Wu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6838–6841.

¹⁴⁶ Yang, X.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5225–5228.

6 dû au phosphate chiral pourrait permettre d'orienter l'addition nucléophile en position C-4. Cette approche pourrait éventuellement être couplée à la catalyse énamine afin de développer une réaction originale de désaromatisation nucléophile énantiosélective de sels de pyridinium en espérant bénéficier d'un effet « match ».

a) Travaux de Toste et al. : Catalyse par transfert de phase inverse



b) Approche envisagée

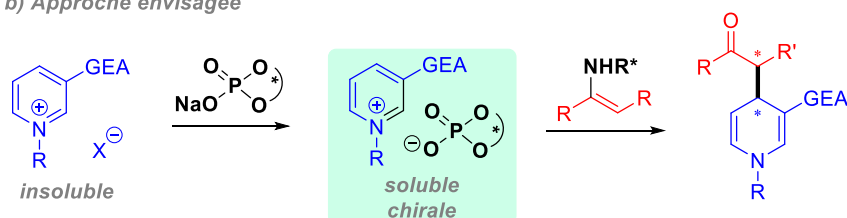


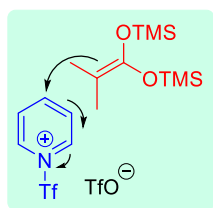
Schéma 91. Désaromatisation nucléophile par catalyse duale énamine/transfert de phase inverse

Par ailleurs, l'équipe de Rudler a décrit la désaromatisation racémique de sels de *N*-triflyl pyridinium formés *in situ* à partir des pyridines correspondantes par addition d'un acétal de céténe disilylé (Schéma 92a).¹⁴⁷ Une version énantiosélective de cette réaction serait envisageable dans laquelle l'anion triflate du pyridinium pourrait être chélaté par un catalyseur de type squaramide chiral en se basant sur les travaux décrits par Jacobsen *et al.* (Schéma 92b),¹⁴⁸ ce qui permettrait l'addition énantiosélective d'un nucléophile (Schéma 92c). La régiosélectivité semble cependant plus difficile à anticiper et dépendra certainement des nucléophiles choisis comme l'ont montré les travaux de García Mancheño *et al.* sur l'addition de nucléophiles sur des sels de *N*-acyl pyridinium impliquant des catalyseurs de type donneurs de liaisons H.⁵⁵

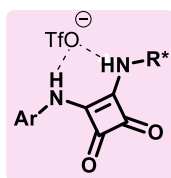
¹⁴⁷ Rivera-Hernández, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861–1871.

¹⁴⁸ Banik, S. M.; Levina, A.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2017**, *358*, 761–764.

a) Travaux de Rudler et al.



b) Travaux de Jacobsen et al.



c) Approche envisagée

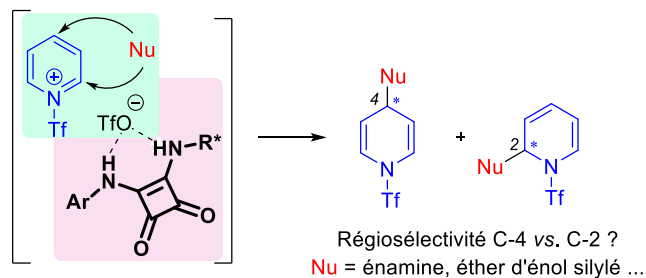


Schéma 92. Désaromatisation nucléophile de sels de N-triflyl pyridinium catalysée par un squaramide chiral

La seconde partie de ma thèse a été dédiée au développement d'une réaction de déracémisation organocatalysée de cétones comportant un centre stéréogène en position α impliquant une réaction clé de protonation énantiosélective catalysée par un catalyseur original dérivé des alcaloïdes du *Quinquina* (Schéma 93). Afin d'y parvenir, nous nous sommes appuyés sur l'expertise du laboratoire et les travaux débutés par le Dr Godemert, puis nous avons optimisé séparément les deux étapes de silylation et de protonation énantiosélective. Au terme de ce processus, nous avons appliqué notre méthode à 13 cétones α -substituées, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 87%. Il est à noter qu'à ce jour, il s'agit de la seule méthode de déracémisation purement chimique qui ne s'appuie pas sur des équilibres rédox.

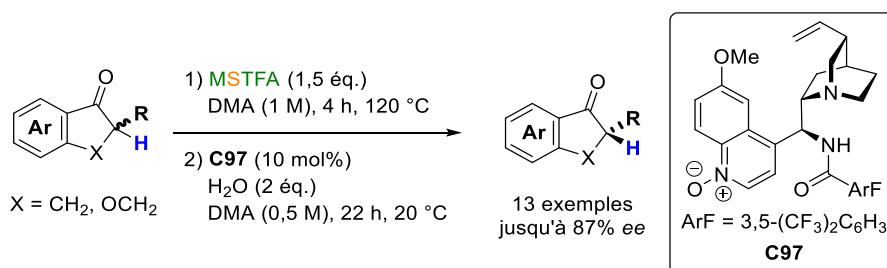
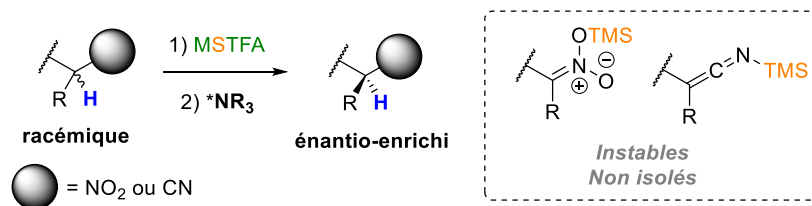
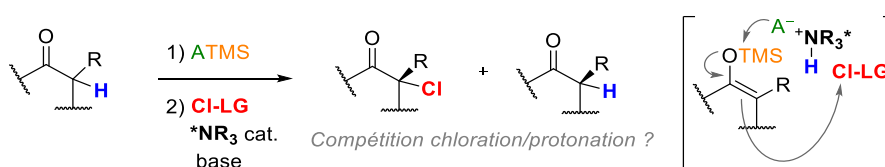


Schéma 93. Séquence de déracémisation mono-topo organocatalysée sur les cétones α -substituées

Dans cette séquence de déracémisation, et contrairement aux réactions de protonation énantiosélective développées jusqu'à présent, l'intermédiaire silylé ne nécessite pas d'être isolé. Cet avantage nous permettrait d'envisager la déracémisation de substrats plus sensibles, dont l'intermédiaire silylé n'est pas stable, tels que les cyano-alcanes ou les nitro-alcanes (Schéma 94). Ces substrats sont actuellement à l'étude dans notre équipe.



Enfin, il est envisageable, une fois l'éther d'énol silylé formé, d'ajouter un agent de chloration électrophile pour réaliser l'addition de l'énolate d'ammonium chiral sur le chlore (Schéma 95). Le défi principal d'une telle réaction serait la compétition entre protonation et chloration, mais ce problème potentiel a été traité avec succès par le passé dans notre équipe.¹⁰⁷



Une autre perspective consisterait à envisager de nouvelles utilisations du catalyseur original **C97** développé pour la réaction de dérécémisation. En effet, ce catalyseur comprenant une fonction *N*-oxyde (base de Lewis) et une fonction amine tertiaire (base de Lewis ou de Brønsted) pourrait être utilisé en tant que catalyseur bifonctionnel (Schéma 96a). La fonction amide pourrait en outre permettre une meilleure organisation des états de transition des réactions. À ce titre nous pourrions envisager deux réactions différentes. La première serait une réaction d'allylation énantiosélective organocatalysée d'adduit de Morita-Baylis-Hillman^{149,150} dans laquelle le catalyseur se comporterait comme une bis-base de Lewis capable de 1) s'additionner sur la double liaison de manière à générer un intermédiaire allylique qui pourrait 2) subir une réaction d'allylation par addition nucléophile d'un trichloro allylsilane activé *via* la fonction *N*-oxyde du catalyseur (Schéma 96b).¹⁵¹ Une deuxième application possible serait une réaction d'allylation de *N*-Boc imines générées *in situ* par

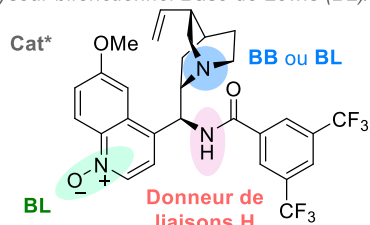
¹⁴⁹ Pour une revue récente sur les réactions énantiosélectives organocatalysées de Morita-Baylis-Hillman, voir : Pelissier, H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2831–2861.

¹⁵⁰ Pour le seul exemple de la littérature d'allylation énantiosélective sur des adduits de Morita-Baylis-Hillman, voir : Wang, X.; Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1116–1119.

¹⁵¹ Pour un exemple pionnier d'activation de trichloro allylsilane par un *N*-hétérocycle oxydé, voir : Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *68*, 6419–6420.

déprotonation¹⁵² à l'aide de la partie amine tertiaire du catalyseur (base de Brønsted) ; la partie *N*-oxyde jouant quant à elle le rôle de base de Lewis permettant l'activation du trichloro allylsilane (Schéma 96c).

a) Catalyseur bifonctionnel Base de Lewis (BL)/Base de Lewis ou Base de Lewis/Base de Brønsted (BB)

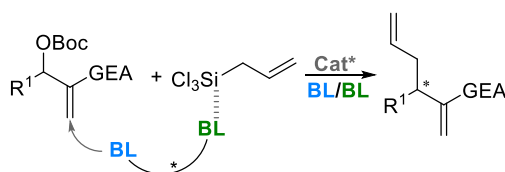


Utilisation comme catalyseur :

- 1) Base de Lewis (BL)/Base de Lewis
- 2) Base de Brønsted (BB)/Base de Lewis

Organisation des états de transition *via* liaisons H possible

b) Allylation énantiosélective d'adduits de MBH



c) Allylation de *N*-Boc imines générées *in situ*

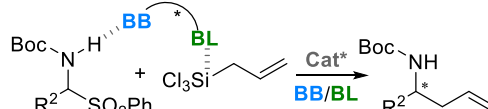


Schéma 96. Application de notre catalyseur bifonctionnel à de nouvelles réactions

¹⁵² Pour un exemple pionnier traitant de la formation *in situ* de *N*-Boc imines par déprotonation, voir : Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1238–1240.

Experimental Part

I. General information

Reactions were performed using oven dried glassware under inert atmosphere of argon. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals were commercially available and used without further purification. THF, toluene, diethyl ether and CH₂Cl₂ were dried over MBRAUN MB SPS-800 apparatus. Dry solvents were purchased from Acros Organics and were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV/visible light, phosphomolybdic acid or KMnO₄ staining. Flash chromatography purifications of compounds were achieved with 60 silica gel (43-60 μm). Melting points were measured on a WME Köfler hot-stage (Stuart SMP3) and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Data is reported in cm⁻¹. Optical rotations were determined with a Perkin Elmer 341 micropolarimeter with a 10 cm cell. Specific rotations were reported in deg.cm².g⁻¹ and concentrations in g per 100 mL. ¹H NMR spectra (300 MHz), ¹⁹F spectra (282 MHz, C₆H₅CF₃ as reference) and ¹³C NMR spectra (75 MHz) were recorded on Bruker Advance300. Data appears in the following order: chemical shift in ppm (referenced to the internal solvent signal for ¹H and ¹³C), multiplicity (*s*, singlet; *d*, doublet; *t*, triplet; *q*, quadruplet; *m*, multiplet) and coupling constant *J* in Hertz. Accurate Mass measurements (HRMS) were performed with a Waters CP 1er XR spectrometer. HPLC analyses were performed using a Daicel Chiralpak[®] column (250 mm x 4.6 mm, 5 μm or 3 μm) on a ThermoFisher Scientific Dionex Ultimate 3000 apparatus with UV-Visible diode array detector.

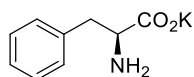
II. Synthesis of amino acid salts

Amino acid salt **C43** was synthesized according to a procedure developed by Sambasivan *et al.*¹⁵³ Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁵⁴

General procedure A: Synthesis of amino acid salts

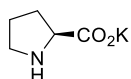
To a suspension of amino acid (1 equiv) in methanol (0.17 M) was added potassium hydroxide (1 equiv). The suspension was heated at 50 °C and stirred until complete consumption of the starting materials monitored by TLC. The reaction mixture was concentrated in vacuo and dried to obtain the desired amino acid salt.

L-Phenylalanine potassium salt (C24)



Following **General procedure A**, L-phenylalanine (1 g, 6.05 mmol, 1 equiv), KOH (340 mg, 6.05 mmol, 1 equiv) in MeOH (36 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h. The title compound was obtained as a white solid (1.190 g, 97%). **mp** = 239 – 241 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3025, 1581, 1552, 1403, 1023, 888, 744, 696. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_{H} 7.43 – 7.19 (m, 5H), 3.57 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_{C} 180.5 (C), 137.5 (C), 129.4 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.8 (CH), 57.1 (CH), 39.7 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₉H₁₀NO₂]⁻: C₉H₁₀NO₂ 164.0717; Found: 164.0711. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -14.4 (c 1, MeOH).

L-Proline potassium salt (C28)



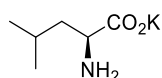
Following **General procedure A**, L-proline (200 mg, 1.73 mmol, 1 equiv), KOH (97 mg, 1.73 mmol, 1 equiv) in MeOH (3.5 mL, 0.5 M) were stirred at 50 °C for 3 h. The title compound was obtained as a white solid. **mp** = 212 – 213 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3300, 2959, 2875, 1574, 1392,

¹⁵³ Sambasivan, S.; Kim, D.; Ahn, K. H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 541–543.

¹⁵⁴ Allen, C. R.; Richard, P. L.; Ward, A. J.; Van de Water, L. G. A.; Masters, A. F.; Maschmeyer, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7367–7370.

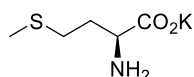
1297, 1103, 1034, 978, 950. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_H 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.07 (m 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_C 181.2 (C), 61.4 (CH), 45.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 24.8 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z: Calcd for [C₅H₈NO₂]⁻: 114.0561; Found: 114.0549. [α]_D²⁰ -74.0 (c 1, MeOH).

L-Leucine potassium salt (C29)



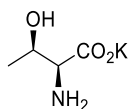
Following **General procedure A**, L-leucine (200 mg, 1.52 mmol, 1 equiv), KOH (85.6 mg, 1.52 mmol, 1 equiv) in MeOH (9 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 16 h. The title compound was obtained as an off-white solid (244.1 mg, 95%). **mp** = 188 – 189 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2955, 2927, 2870, 1574, 1405, 1364, 1343, 1314, 1294, 1173, 1138. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_H 3.36 (dd, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 182.0 (C), 54.2 (CH), 43.0 (CH₂), 24.3 (CH), 22.3 (CH₃), 21.2 (CH₃). **HRMS** (ESI⁻) m/z: Calcd for [C₆H₁₂NO₂]⁻: 130.0874; Found: 130.0863. [α]_D²⁰ 2.4 (c 0.1, MeOH).

L-Methionine potassium salt (C30)



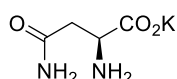
Following **General procedure A**, L-methionine (200 mg, 1.34 mmol, 1 equiv), KOH (75.2 mg, 1.34 mmol, 1 equiv) in MeOH (8 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 16 h. The title compound was obtained as an off-white solid (239 mg, 95%). **mp** = 151 – 152 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2914, 1559, 1405, 1352, 1243, 1186, 1052, 957, 873. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 3.39 (dd, *J* = 7.3, 5.7, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 – 1.74 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_C 181.6 (C), 55.0 (CH₂), 33.4 (CH₃), 29.5 (CH), 14.0 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z: Calcd for [C₅H₁₀NO₂S]⁻: 148.0438; Found: 148.0428. [α]_D²⁰ -4.0 (c 1, MeOH).

L-Threonine potassium salt (C31)



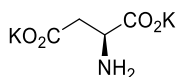
Following **General procedure A**, L-threonine (200 mg, 1.68 mmol, 1 equiv), KOH (94.2 mg, 1.68 mmol, 1 equiv) in MeOH (10 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h 30 min. The title compound was obtained as a colourless oil (250.5 mg, 94%). **IR** (neat) ν_{\max} = 3286, 2976, 1557, 1399, 1349, 1110, 1070, 930, 982, 894. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_{H} 4.01 (qd, J = 6.4, 5.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_{C} 178.4 (C), 68.4 (CH), 61.4 (CH), 19.1 (CH₃). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₄H₈NO₃]⁻: 118.0510; Found: 118.0497. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -1.3 (c 0.1, MeOH).

L-Asparagine potassium salt (C32)



Following **General procedure A**, L-asparagine (200 mg, 1.52 mmol, 1 equiv), KOH (85.6 mg, 1.52 mmol, 1 equiv) in MeOH (9 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h. The title compound was obtained as a colourless oil (218 mg, 85%). **IR** (neat) ν_{\max} = 3288, 3175, 1664, 1557, 1392, 1315, 600, 517, 458. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 3.61 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 15.0, 4.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 180.4 (C), 176.4 (C), 53.0 (CH₂), 39.8 (CH). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₄H₇N₂O₃]⁻: 131.0462. Found: 131.0450. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17.7 (c 0.1, MeOH).

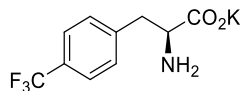
L-Aspartic acid potassium disalt (C33)



Following **General procedure A**, L-aspartic acid (200 mg, 1.50 mmol, 1 equiv), KOH (168.7 mg, 3.00 mmol, 2 equiv) in MeOH (9 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 2 h. The title compound was obtained as a colourless oil (247 mg, 79%). **IR** (neat) ν_{\max} = 3267, 1554, 1385, 1307, 1151, 1040, 899, 850. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_{H} 3.68 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.3, 3.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 16.3, 9.2 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_{C} 178.9 (C), 178.4 (C), 53.0

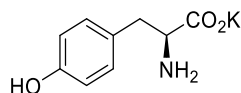
(CH₂), 40.0 (CH). **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₄H₆NO₄]⁻: 132.0302; Found: 132.0289. [α]_D²⁰ -6.7 (c 1, MeOH).

***L*-(4-Trifluoromethyl)phenylalanine potassium salt (C34)**



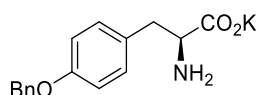
Following **General procedure A**, *L*-(4-trifluoromethyl)phenylalanine (200 mg, 0.86 mmol, 1 equiv), KOH (48.1 mg, 0.86 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h. The title compound was obtained as a white solid (203.8 mg, 87%). **mp** = 172 – 173 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3278, 1557, 1408, 1323, 1108, 1068, 1019, 903, 821. **¹H NMR** (300 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CD₃OD) δ 179.4 (C), 144.3 (C), 131.2 (2 CH), 129.8 (q, *J* = 32.2 Hz, C), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 CH), 125.9 (q, *J* = 271.0 Hz, C), 58.4 (CH), 41.5 (CH₂). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CD₃OD) δ -64.23. **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₁₀H₉NO₂F₃]⁻: 232.0591; Found: 232.0579. [α]_D²⁰ -1.5 (c 1, MeOH).

***L*-Tyrosine potassium salt (C35)**



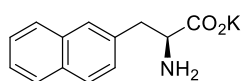
Following **General procedure A**, *L*-tyrosine (200 mg, 1.10 mmol, 1 equiv), KOH (61.9 mg, 1.10 mmol, 1 equiv) in MeOH (6.5 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h. The title compound was obtained as a white solid (236.1 mg, 98%). **mp** = 212 – 213 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3200, 2929, 2592, 2068, 1606, 1584, 1512, 1362, 1329, 1243, 1154, 1099. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.80 – 6.67 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 183.2 (C), 160.4 (C), 130.7 (2 CH), 126.8 (C), 115.9 (2 CH), 56.2 (CH), 36.0 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₉H₁₀NO₃]⁻: 180.0666; Found: 180.0657. [α]_D could not be determined because of the insolubility of the compound in organic solvents and water.

***L*-(4-Benzyloxy)phenylalanine potassium salt (C36)**



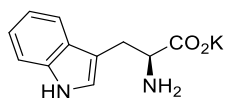
Following **General procedure A**, *L*-(4-benzyloxy)phenylalanine (200 mg, 0.74 mmol, 1 equiv), KOH (41.4 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) in MeOH (4.4 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C overnight. The title compound was obtained as a white solid (218.1 mg, 95%). **mp** = 150 – 151 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3358, 2992, 2907, 1558, 1511, 1493, 1452, 1395, 1382, 1303, 1246, 1045. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.55 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 7.1, 5.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 182.3 (C), 156.4 (C), 136.6 (C), 131.2 (C), 130.6 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.4 (CH), 128.1 (2 CH), 115.3 (2 CH), 70.4 (CH₂), 57.4 (CH), 39.6 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₁₆H₁₆NO₃]⁻: 270.1136; Found: 270.1135. $[\alpha]_D^{20}$ could not be determined because of the insolubility of the compound in organic solvents and water.

***L*-Naphthylalanine potassium salt (C37)**



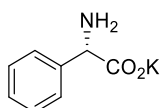
Following **General procedure A**, *L*-naphthylalanine (200 mg, 0.93 mmol, 1 equiv), KOH (52.1 mg, 0.93 mmol, 1 equiv) in MeOH (6 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 2 h. The title compound was obtained as a white solid (175 mg, 74%). **mp** = 184 – 186 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 2989, 1557, 1395, 1347, 1051, 916, 794, 772. **¹H NMR** (300 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.7, 9.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CD₃OD) δ 181.0 (C), 136.0 (C), 135.6 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 125.1 (CH), 58.3 (CH), 40.1 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₁₃H₁₂NO₂]⁻: 214.0874; Found: 214.0870. $[\alpha]_D^{20}$ -9.3 (c 0.1, MeOH).

L-Tryptophane potassium salt (C38)



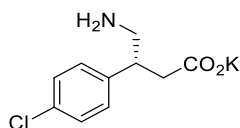
Following **General procedure A**, L-tryptophane (200 mg, 0.98 mmol, 1 equiv), KOH (54.9, 0.98 mmol, 1 equiv) in MeOH (6 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C for 1 h 30 min. The title compound was obtained as a white solid (232.3 mg, 98%). **mp** = 196 – 197 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3394, 2914, 1560, 1455, 1411, 1347, 1229, 1092, 1051. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 181.0 (C), 136.1 (C), 127.0 (C), 124.4 (CH), 121.8 (CH), 119.1 (CH), 118.6 (CH), 111.7 (CH), 109.8 (C), 56.1 (CH), 29.4 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₁₁H₁₁N₂O₂]⁻: 203.0826; Found: 203.0822. [α]_D²⁰ -21.2 (c 1, MeOH).

L-Phenylglycine potassium salt ((R)-C39)



Following **General procedure A**, L-phenylglycine (200 mg, 1.32 mmol, 1 equiv), KOH (74.2 mg, 1.32 mmol, 1 equiv) in MeOH (8 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C overnight. The title compound was obtained as a white solid (219.4 mg, 88%). **mp** = 221 – 222 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3363, 2980, 2901, 2620, 1557, 1509, 1452, 1391, 1352, 693. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.51 – 7.28 (m, 5H), 4.43 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 179.3 (C), 140.2 (C), 128.9 (2 CH), 127.9 (CH), 127.0 (2 CH), 60.0 (CH). **HRMS** (ESI⁻) m/z : Calcd for [C₈H₈NO₂]⁻: 150.0561; Found: 150.0554. [α]_D²⁰ -67.5 (c 0.1, MeOH).

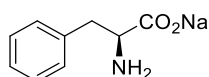
(R)-Baclofen potassium salt ((R)-C40)



Following **General procedure A**, (R)-Baclofen (200 mg, 0.94 mmol, 1 equiv), KOH (52.7 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) in MeOH (6 mL, 0.17 M) were stirred at 50 °C overnight. The title compound was obtained as a white solid (224.3 mg, 95%). **mp** = 168 – 170 °C. **IR** (neat) ν_{\max} =

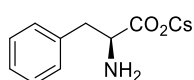
2915, 1565, 1492, 1394, 1092, 1014, 821, 711, 530. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_H 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.21 – 3.01 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.2, 9.1 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.2, 9.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_C 180.7 (C), 140.5 (C), 131.9 (C), 129.3 (2 CH), 128.6 (2 CH), 45.6 (CH₂), 44.2 (CH), 42.2 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₁₀H₁₁NO₂³⁵Cl]⁻: 212.0484; Found: 212.0476. [α]_D²⁰ -13.8 (c 0.1, MeOH).

L-Phenylalanine sodium salt (C41)



Following slightly modified **General procedure A**, *L*-phenylalanine (300 mg, 1.82 mmol, 1 equiv), NaOH (72.6 mg, 1.82 mmol, 1 equiv) in MeOH (9 mL, 0.2 M) were stirred at 50 °C for 3 h. The title compound was obtained as a white solid (348.2 mg, quant.). **mp** = 276 – 277 °C. **IR** (neat) *v*_{max} = 3025, 1562, 1495, 1413, 1351, 1027, 901, 745, 698. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ_H 7.44 – 7.19 (m, 5H), 3.59 – 3.46 (dd, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ_C 181.4 (C), 137.8 (C), 129.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.7 (CH), 57.2 (CH), 40.1 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₉H₁₀NO₂]⁻: 164.0717; Found: 164.0707. [α]_D²⁰ -13.5 (c 1, MeOH).

L-Phenylalanine caesium salt (C42)



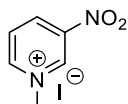
Following slightly modified **General procedure A**, *L*-phenylalanine (300 mg, 1.82 mmol, 1 equiv), CsOH·H₂O (305 mg, 1.82 mmol, 1 equiv) in MeOH (9 mL, 0.2 M) were stirred at 50 °C for 3 h. The title compound was obtained as a white solid (507.8 mg, 94%). **mp** = 207 – 208 °C. **IR** (neat) *v*_{max} = 3027, 1557, 1495, 1451, 1349, 1080, 1024, 838, 695. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.48 – 7.09 (m, 5H), 3.61 – 3.42 (dd, *J* = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 7.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 181.7 (C), 138.0 (C), 129.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.7 (C), 57.3 (C), 40.3 (CH₂). **HRMS** (ESI⁻) *m/z*: Calcd for [C₉H₁₀NO₂]⁻: 164.0717; Found: 164.0710. [α]_D²⁰ -7.5 (c 1, MeOH).

III. Synthesis of *N*-heteroarenium salts

III. 1. Pyridinium salts

Pyridinium salt **1d** was synthesized according to a procedure reported by Bertuzzi *et al.*⁵⁸ Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁵⁵

1-methyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (**1a**)

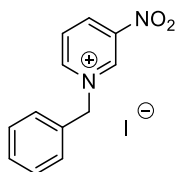


Compound **1a** was synthesized according to a procedure developed by Barlin *et al.*¹⁵⁶ To a solution of 3-nitropyridine (1 g, 8.06 mmol, 1 equiv) in MeOH (3.3 M, 2.4 mL) was added MeI (1.5 mL, 24.2 mmol, 3 equiv). The suspension was stirred at 100 °C for 3 h. The mixture was cooled in an ice bath and ice-cold Et₂O was added. The resulting precipitate was filtered off in vacuo on a Büchner funnel, washed three times with cold Et₂O and dried in vacuo to afford the title compound as an orange solid (2.01 g, 94 %). **mp** = 212 – 213 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3003, 1639, 1585, 1537, 1489, 1351, 1208, 729, 657. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 10.11 (s, 1H), 9.39 – 9.28 (m, 2H), 8.42 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} 150.4 (CH), 145.9 (C), 143.1 (CH), 139.6 (CH), 128.2 (CH), 48.8 (CH₃). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₆H₇N₂O₂]⁺: 139.0508; Found: 139.0503.

¹⁵⁵ Paul, C. E.; Gargiulo, S.; Opperman, D. J.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; Taglieber, A.; Arends, I. W. C. E.; Hollmann, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 180–183.

¹⁵⁶ Benbow, J. A. *J. Chem. Perkin Trans 2* **1974**, *8*, 790–797.

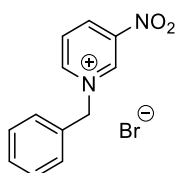
1-benzyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (**1b**)



Bnl was prepared according to a procedure developed by Hoang *et al.*¹⁵⁷ Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁵⁸

Compound **1b** was synthesized according to a procedure developed by Bertuzzi *et al.*⁵⁸ To a solution of 3-nitropyridine (220 mg, 1.77 mmol, 1 equiv) in MeCN (0.5 M, 3.5 mL) was added Bnl (0.58 mL, 2.66 mmol, 1.5 equiv). The suspension was stirred at 85 °C for 16 h. The mixture was cooled in an ice bath and ice-cold Et₂O was added. The resulting precipitate was filtered off in vacuo on a Büchner funnel, washed twice with cold Et₂O and dried in vacuo to afford the title compound as a red oil (465.4 mg, 77%). **IR** (neat) ν_{max} = 3425, 3004, 2934, 2250, 1971, 1640, 1547, 1353, 1124, 700, 662. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.80 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.01 (m, 2H), 7.98 – 7.81 (m, 3H), 6.52 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.1 (CH), 146.6 (C), 142.5 (CH), 140.2 (CH), 133.5 (C), 129.6 (CH), 129.2 (3 CH), 129.2 (2 CH), 63.9 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₁₂H₁₁N₂O₂]⁺: 215.0815; Found: 215.0822.

1-benzyl-3-nitropyridin-1-ium bromide salt (**1c**)



Compound **1c** was synthesized according to a procedure developed by Bertuzzi *et al.*⁵⁸ To a solution of 3-nitropyridine (250 mg, 2.01 mmol, 1 equiv) in MeCN (0.5 M, 4 mL) was added BnBr (0.36 mL, 3.02 mmol, 1.5 equiv). The suspension was stirred at 85 °C for 19 h. The mixture was cooled in an ice bath and ice-cold Et₂O was added. The resulting precipitate was filtered

¹⁵⁷ Hoang, C. T.; Alezra, V.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2521–2524.

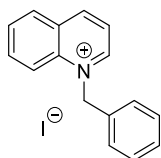
¹⁵⁸ Pesyan, N. N.; Khalafy, J.; Khani-Meinagh, H. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 527–543.

off in vacuo on a Büchner funnel, washed twice with cold Et₂O and dried in vacuo to afford the title compound as a yellow solid (302.5 mg, 51%). **mp** = 163– 164 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 2978, 1637, 1585, 1544, 1483, 1356, 1193, 1123, 699, 670. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 10.40 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 3H), 6.13 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} 149.2 (CH), 146.7 (C), 142.5 (CH), 140.2 (CH), 133.7 (C), 129.6 (CH), 129.2 (5 CH), 63.7 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₁₂H₁₁N₂O₂]⁺: 215.0821; Found: 215.0822.

III. 2. Quinolinium salts

Quinolinium salts **5a**,¹⁵⁹ **5c**,¹⁶⁰ **5d**^{161,162} were synthesized according to known procedures reported in literature. Spectral data were in agreement with the published ones.

1-benzyl-quinolin-1-ium iodide salt (**5b**)



Compound **5b** was synthesized according to a procedure developed by Swinburne *et al.*¹⁶¹ To a solution of quinoline (410 μ L, 3.47 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M, 35 mL) was added BnI (3.78 g, 17.34 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h and concentrated in vacuo. The resulting solid was washed with Et₂O and dried in vacuo to afford the title compound as a yellow solid (1.038 g, 86%). **mp** = 158 – 159 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3020, 2930, 2868, 1586, 1528, 1367, 1206, 774. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 9.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 9.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.31 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.25 (m, 5H), 6.40 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} 150.4 (CH), 148.2 (CH), 137.5 (C), 135.8 (CH), 133.8 (C), 130.9 (CH), 130.0 (CH),

¹⁵⁹ Carreon, J. R.; Mahon, K. P.; Kelley, S. O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 517–519.

¹⁶⁰ Yang, Z.; Zhan, F.; Pan, Y.; LYu, Z.; Han, C.; Hu, Y.; Ding, P.; Gao, T.; Zhou, X.; Jiang, Y. *Corrosion Science* **2015**, *99*, 281–294.

¹⁶¹ Swinburne, A. N.; Paterson, M. J.; Beeby, A.; Steed, J. W. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1010–1016.

¹⁶² Jean-Gérard, L.; Pauvert, M.; Collet, S.; Guingant, A.; Evain, M. A *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11250–11259.

129.9 (C), 129.1 (2 CH), 128.8 (CH), 127.3 (2 CH), 122.5 (CH), 119.3 (CH), 59.9 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) m/z: Calcd for [C₁₆H₁₄N]⁺: 220.1126; Found: 220.1119.

III. 3. Isoquinolinium salts

Isoquinolinium salts **8a** and **8b** were synthesized according to known procedures reported by Xu *et al.*⁵² Spectral data were in agreement with the published ones.

IV. Synthesis of dihydropyridines and dihydroquinoline derivatives

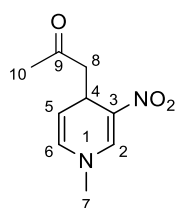
General procedure B:

A solution of catalyst (x mol%) in ketone (0.1 M) was stirred for 15 min at room temperature. Et₃N (1 equiv) and heteroarenium salt (1 equiv) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Reaction mixture was quenched with brine and extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography to yield the desired 1,4-dihydropyridine **3**.

General procedure C:

A suspension of *L*-phenylalanine potassium salt (50 mol%) and ketone (2 equiv) in THF (0.1 M) was stirred for 15 min at room temperature and cooled to -10 °C. Et₃N (1 equiv), 4-nitrophenol (50 mol%) and heteroarenium salt (1 equiv) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h at -10 °C. Reaction mixture was quenched with brine and extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography to yield the desired 1,4-dihydropyridine **3**.

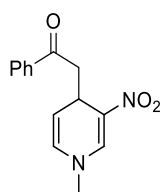
1-(1-methyl-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)propan-2-one (**3aa**)



Racemic synthesis: Following **General procedure B**, *DL*-proline (2.3 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-methyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (27 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as a yellow oil (4.5 mg, 23%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 60:40 1% Et₃N). **Enantioselective synthesis:** Following **General procedure C**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), acetone (15 μL, 0.20 mmol, 2 equiv), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (7.1 mg, 0.05 mmol, 50

mol%) and 1-methyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (27 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in THF (1mL, 0.1 M) for 16 h at -10 °C. The title compound was obtained as an orange oil (2.4 mg, 12%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 60:40 1% Et₃N). **IR** (neat) ν_{\max} = 3072, 2923, 1709, 1669, 1579, 1439, 1306, 1261, 1169, 1110. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H₂), 5.75 (ddd, J = 7.9, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H₆), 5.29 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H, H₅), 4.28 – 4.21 (m, 1H, H₄), 3.17 (s, 3H, H₇), 2.99 (dd, J = 17.0, 3.0 Hz, 1H, H_{8a}), 2.61 (dd, J = 17.0, 8.9 Hz, 1H, H_{8b}), 2.13 (s, 3H, H₁₀). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.7 (C, C₉), 141.5 (CH, C₂), 127.7 (CH, C₆), 123.6 (C, C₃), 113.1 (CH, C₅), 49.7 (CH₂, C₈), 41.8 (CH₃, C₇), 30.5 (CH₃, C₁₀), 29.7 (CH, C₄). **HRMS** (ESI⁺) m/z : Calcd for [C₉H₁₃N₂O₃]⁺: 197.0921; Found: 197.0927. **HPLC** analysis: 33% *ee* (column DAICEL Chiralpak IB 5 μ m, heptane/MTBE/EtOH 70:22.5:7.5, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 414 nm, t_{maj} = 18.8 min, t_{min} = 21.2 min).

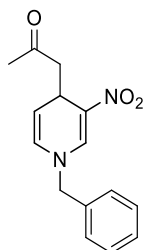
2-(1-methyl-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)-1-phenylethan-1-one (3ab)



Racemic synthesis: Following **General procedure B**, *DL*-proline (2.3 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), Et₃N (14 μ L, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-methyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (27 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetophenone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as a yellow oil (9.4 mg, 36%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 2:1 1% Et₃N). **Enantioselective synthesis:** Following **General procedure B**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), Et₃N (14 μ L, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-methyl-3-nitropyridin-1-ium iodide salt (27 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetophenone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as a brown oil (9.8 mg, 14%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 2:1 1% Et₃N). **IR** (neat) ν_{\max} = 3072, 2919, 2846, 1679, 1579, 1306, 1252, 1201, 1189, 1110, 746. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 5.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 16.1, 2.9 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.10 (dd, J = 16.1, 9.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (C), 141.6 (CH), 136.9 (C), 133.4 (CH), 128.8 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (CH), 123.8 (C), 113.1 (CH), 45.1 (CH₂), 41.8 (CH), 30.5 (CH₃). **HRMS** (ESI⁺) m/z : Calcd for

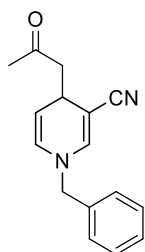
[C₁₄H₁₄N₂O₃]⁺: 297.0636; Found: 297.0630. **HPLC** analysis: 3% *ee* (column DAICEL Chiralpak IB 5 μm, heptane/MTBE/EtOH 70:22.5:7.5, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 414 nm, *t*_{min} = 19.5 min, *t*_{maj} = 22.4 min).

1-(1-benzyl-3-nitro-1,4-dihydropyridin-4-yl)propan-2-one (3ba)



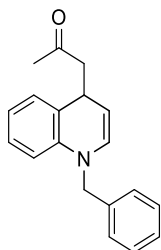
Racemic synthesis: Following **General procedure B**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-benzyl-3-nitropyridin-1-ium bromide salt (30 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as an orange oil (10.7 mg, 39%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 60:40 1% Et₃N). **Enantioselective synthesis:** Following **General procedure C**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), acetone (15 μL, 0.20 mmol, 2 equiv), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (7.1 mg, 0.05 mmol, 50 mol%) and 1-benzyl-3-nitropyridin-1-ium bromide salt (30 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in THF (1mL, 0.1 M) for 16 h at -10 °C. The title compound was obtained as an orange oil (3.8 mg, 14%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 60:40 1% Et₃N). **IR** (neat) *v*_{max} = 3065, 2925, 1710, 1668, 1584, 1304, 1264, 1212, 1173, 737, 700. **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 5H), 6.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.6 (C), 140.9 (CH), 135.0 (C), 129.4 (2 CH), 128.8 (CH), 127.5 (2 CH), 126.8 (CH), 124.3 (C), 113.2 (CH), 58.5 (CH₂), 49.7 (CH₂), 30.6 (CH₃), 30.0 (CH). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₁₅H₁₇N₂O₃]⁺: 273.1234; Found: 273.1243. **HPLC** analysis: 10% *ee* (column DAICEL Chiralpak IB 5 μm, heptane/*i*-PrOH 75:25, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 418 nm, *t*_{maj} = 21.6 min, *t*_{min} = 23.4 min)

1-benzyl-4-(2-oxopropyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (3da)



Racemic synthesis: Following **General procedure B**, *DL*-proline (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-benzyl-3-cyanopyridin-1-ium bromide salt (28 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as a yellow oil (11.9 mg, 43%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 1:1 1% Et₃N). **Enantioselective synthesis:** Following **General procedure C**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.3 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), acetone (15 μL, 0.20 mmol, 2 equiv), Et₃N (14 μL, 0.10 mmol, 1 equiv), 4-nitrophenol (7.1 mg, 0.05 mmol, 50 mol%) and 1-benzyl-3-cyanopyridin-1-ium bromide salt (28 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in THF (1mL, 0.1 M) for 16 h at -10 °C. The title compound was obtained as a yellow oil (5 mg, 18%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 60:40 1% Et₃N). **IR** (neat) ν_{\max} = 2923, 2190, 1656, 1609, 1510, 1545, 1356, 1193, 694. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.19 (ddt, *J* = 7.3, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 8.1, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.70 (dtd, *J* = 8.8, 4.2, 1.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.1, 8.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.5 (C), 143.3 (CH), 136.3 (C), 129.2 (2 CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (2 CH), 120.9 (C), 105.9 (CH), 81.5 (C), 57.6 (CH₂), 52.6 (CH₂), 30.8 (CH₃), 29.3 (CH). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₁₆H₁₆N₂OK]⁺: 291.0900; Found: 291.0890. **HPLC** analysis: 0% *ee* (column DAICEL Chiralpak ID 5 μm, heptane/*i*-PrOH/EtOH 70:15:15, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 331 nm, *t*_{min} = 10.3 min, *t*_{maj} = 11.2 min).

1-(1-benzyl-1,4-dihydroquinolin-4-yl)propan-2-one (6b)

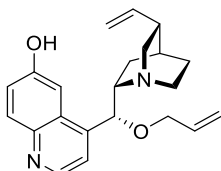


Following **General procedure B**, *L*-phenylalanine potassium salt (10.2 mg, 0.05 mmol, 50 mol%), Et₃N (14 μ L, 0.10 mmol, 1 equiv) and 1-benzyl-quinolin-1-ium bromide salt (27 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) were stirred in acetone (1mL, 0.1 M) for 16 h at room temperature. The title compound was obtained as an orange oil (12.5 mg, 45%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 7:1 1% Et₃N). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.1, 5.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 207.9 (C), 140.3 (C), 138.0 (C), 132.7 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (2 CH), 124.3 (CH), 121.2 (CH), 112.3 (CH), 100.0 (CH), 55.3 (CH₂), 53.9 (CH₂), 33.6 (CH), 31.2 (CH₃). **IR** (neat) ν_{\max} = 3070, 3030, 2925, 2874, 1710, 1600, 1490, 1355, 1158, 967, 909, 730, 695. **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₁₉H₂₀NO]⁺: 278.1539; Found: 278.1534. **HPLC** analysis: 0% *ee* (column DAICEL Chiralpak IB 5 μ m, heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 296 nm, t_{\min} = 12.2 min, t_{maj} = 17.9 min).

V. Synthesis of cupreine and cupreidine derivatives

C65,¹⁶³ **C66**,¹⁶³ **C72**,¹⁶⁴ **C73**,¹⁶⁵, **C74**,¹⁶⁶ **C75**,¹⁰⁷ **C77**,¹⁶⁷ were synthesized according to known procedures reported in literature. Spectral data were in agreement with the published ones.

4-((R)-(allyloxy)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (C76)



O-allylquinine was synthesized according to literature.¹⁶⁸ A suspension of *O*-allylquinine (1.092 g, 3 mmol, 1 equiv) in DMF (15 mL, 0.2 M) was degassed for 30 min with argon. NaSEt (1.26 g, 15 mmol, 5 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 110 °C and stirred for 16 h. After cooling to room temperature and addition of water, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) to afford the desired product (650 mg, 62%). **mp** = 174 – 175 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3090, 2929, 2155, 2007, 1615, 1458, 1241, 1133, 904, 819. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 11.03 (br. s, 1H), 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.96 – 5.79 (m, 1H), 5.70 – 5.52 (m, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 2H), 3.94 – 3.73 (m, 2H), 3.74 – 3.50 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.3, 10.1 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.76 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 1.78 (m, 3H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C), 146.7 (CH), 144.0 (C), 143.7 (C), 140.8 (CH), 134.3 (CH), 131.2 (CH), 128.1 (C), 123.5 (CH), 118.2 (CH), 116.8 (CH₂), 115.1 (CH₂), 107.2 (CH), 78.4 (CH), 70.0 (CH₂), 59.6 (CH), 56.4 (CH₂), 43.5 (CH₂), 39.5 (CH), 27.9 (CH), 27.0 (CH₂), 20.4

¹⁶³ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.

¹⁶⁴ Wang, X.; Zeng, Y.; Sheng, L.; Larson, P.; Liu, X.; Zou, X.; Wang, S.; Guo, K.; Ma, C.; Zhang, G. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305–2332.

¹⁶⁵ Nakano, A.; Kawahara, S.; Akamatsu, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381–389.

¹⁶⁶ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108.

¹⁶⁷ Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732–733.

¹⁶⁸ Drennhaus, T.; Öhler, L.; Djalali, S.; Höfmann, S.; Müller, C.; Pietruszka, J.; Worgull, D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2385–2396.

(CH₂). **HRMS** (ESI⁺) m/z: Calcd for [C₂₂H₂₇N₂O₂]⁺: 351.2068; Found: 351.2061. [α]_D²⁰ -172.4 (c 1.0, CHCl₃).

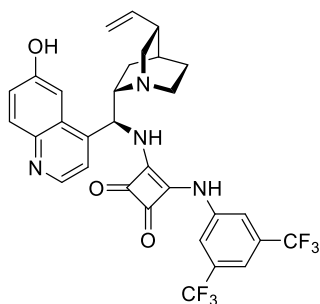
VI. Synthesis of H-bond donor Cinchona derivatives

C78,¹⁶⁹ **C79**¹⁷⁰ and **C81**¹⁷¹ were synthesized according to known procedures reported in literature. Spectral data were in agreement with the published ones.

General procedure D: Synthesis of H-bond donor cupreine derivatives

To a solution of *epi*-amino quinine derivative (1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) cooled to -78 °C was added dropwise BBr₃ (10 equiv). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. A *ca.* 35% aqueous solution of NH₄OH was carefully added to the reaction mixture until pH 9 was reached. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product.

3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-(6-hydroxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**C82**)



Following **General procedure D**, a solution of squaramide **C79** and BBr₃ (1 M in CH₂Cl₂, 1.8 mL, 1.82 mmol, 10 equiv) was stirred overnight at room temperature. The title compound **C82** as obtained as an off-white solid (41.3 mg, 49% yield) after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 95:5, 1% NH₄OH aq). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.12 (br. s, 1H), 5.91 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 2.95 – 2.74 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 1.77 – 1.47 (m, 5H), 0.96 –

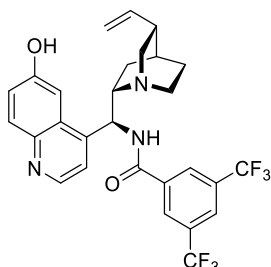
¹⁶⁹ Fang, Y.; Lu, N.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 4371–4375.

¹⁷⁰ Vargová, D.; Baran, R.; Šebesta, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 553–559.

¹⁷¹ Zhang, T.; Cheng, L.; Hameed, S.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6644

0.77 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -64.63. Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷²

***N*-((*R*)-(6-hydroxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C83)**



Following **General procedure D**, a solution of amide **C80** (100 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) and BBr₃ (1 M in CH₂Cl₂, 1.8 mL, 1.82 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (1.8 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound **C83** was obtained as a light green solid (74.7 mg, 75% yield) after purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 94:6). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.84 – 5.67 (m, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 2H), 3.69 – 3.50 (m, 1H), 3.37 – 3.15 (m, 2H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 1.80 – 1.46 (m, 4H), 1.33 – 1.16 (m, 1H), 1.14 – 0.93 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.99. Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷²

General procedure E: Synthesis of 9-*epi*-amido quinine derivatives (method A)

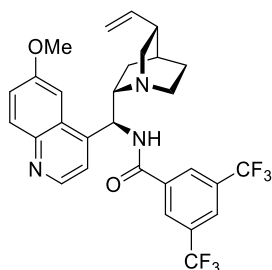
DIPEA (1.2 equiv) was added to a solution of amine (1 equiv) and aryl chloride (1.2 equiv) in THF (0.25 M) cooled to 0 °C with an ice bath. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired amide.

¹⁷² Hajra, S.; Jana, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4778–4781.

General procedure F: Synthesis of 9-*epi*-amido quinine derivatives (method B)

Et₃N (3 equiv) was added to a solution of amine (1 equiv) and aryl chloride (1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) cooled to 0 °C with an ice bath. The reaction mixture was let warm to room temperature and stirred overnight. The solution was quenched with water and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired amide.

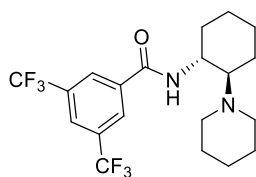
N-((*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C80)



Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (1 g, 3.09 mmol, 1 equiv), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (0.67 mL, 3.71 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (0.65 mL, 3.71 mmol, 1.2 equiv) in THF (30 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (1.491 g, 86%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 5.83 – 5.67 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.39 – 3.05 (m, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 1.78 – 1.60 (m, 3H), 1.53 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.90. Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷³

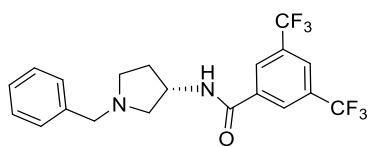
¹⁷³ Sekikawa, T.; Kitaguchi, T.; Kitaura, H.; Minami, T.; Hatanaka, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3026–3029.

***N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C84)**



(1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexan-1-amine was synthesised according to literature.¹⁷⁰ Following **general procedure E**, a solution of (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexan-1-amine (796 mg, 4.37 mmol, 1 equiv), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (0.95 mL, 5.24 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (0.92 mL, 5.24 mmol, 1.2 equiv) in THF (19 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (386 mg, 21%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc/CH₂Cl₂ 50:25:25). **mp** = 76 – 77 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 2934, 1644, 1551, 1453, 1276, 1174, 1130, 906, 701, 681. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 3.57 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.64 – 1.08 (m, 10H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.99. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 137.6 (C), 132.2 (q, *J* = 33.7 Hz, 2 C), 127.4 (m, 2 CH), 124.9 – 124.5 (m, CH), 123.2 (q, *J* = 272.9 Hz, 2 C), 68.1 (CH), 51.7 (CH), 49.3 (2 CH₂), 32.3 (CH₂), 27.0 (2 CH₂), 25.7 (CH₂), 24.8 (CH₂), 24.7 (CH₂), 23.2 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₂₀H₂₅F₆N₂O]⁺: 423.1866; Found: 423.1870. [α]_D²⁰ -82.6 (c 1, CHCl₃).

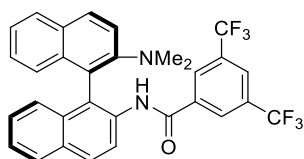
(*S*)-*N*-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C85)



Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-1-benzylpyrrolidin-3-amine (176 mg, 1 mmol, 1 equiv), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (0.22 mL, 1.21 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol, 1.2 equiv) in THF (4.5 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (403 mg, 97%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1). **mp** = 116 – 117 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3267, 2929, 1643, 1557, 1277, 1176, 1121, 903, 699, 681. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 5H), 7.16 (br. s, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.16

– 3.09 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.83 – 2.62 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3) δ -63.56. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0 (C), 138.2 (C), 136.7 (C), 132.23 (q, $J = 33.9$ Hz, 2 C) 129.0 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.6 – 127.3 (m, 3 CH), 125.18 – 124.91 (m, CH), 123.05 (q, $J = 273.0$ Hz, 2 C) 60.6 (CH_2), 60.0 (CH_2), 52.6 (CH_2), 49.8 (CH), 32.5 (CH_2). **HRMS** (ESI^+) m/z : Calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}]^+$: 417.1396; Found: 417.1397. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9.9 (c 1, CHCl_3).

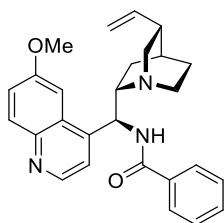
(*R*)-*N*-(2'-(dimethylamino)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide
(C86)



(*R*)-*N*2,*N*2-dimethyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine was synthesized according to literature.¹⁷⁴ Following **general procedure E**, a solution of (*R*)-*N*2,*N*2-dimethyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine (101 mg, 0.32 mmol, 1 equiv), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (71 μL , 0.38 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (68 μL , 0.38 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (162 mg, 91%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 96:4). **mp** = 133 – 134 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2926, 2852, 2087, 1596, 1495, 1465, 1306, 1264, 1054, 815. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 2H), 8.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.1, 6.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 6H). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3) δ -63.56. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (C), 149.2 (C), 137.3 (C), 133.8 (C), 133.6 (C), 132.9 (C), 132.3 (q, $J = 34.7$ Hz, 2 C), 131.7 (C), 130.7 (CH), 129.9 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (m, 2 CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (C), 125.5 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (dt, $J = 7.3, 3.6$ Hz, CH), 124.4 (CH), 122.9 (q, $J = 273.2$ Hz, 2 C), 121.6 (CH), 121.2 (C), 118.1 (CH), 43.8 (2 CH_3). **HRMS** (ESI^+) m/z : Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}]^+$: 553.1710; Found: 553.1733. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -267.3 (c 1, CHCl_3).

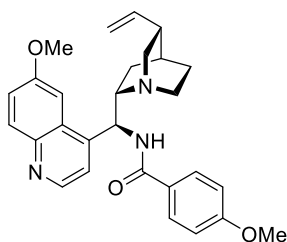
¹⁷⁴ Wang, C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229–6237.

***N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide
(C87)**



Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), benzoyl chloride (65 μ L, 0.56 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (120 μ L, 0.56 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (125 mg, 63%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 5.72 (ddd, *J* = 17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.47 (br. s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 13.7, 10.2 Hz, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.11 – 0.99 (m, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷⁵

4-methoxy-*N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (C88)

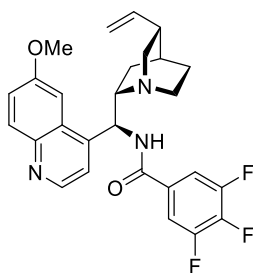


Following **general procedure F**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), 4-methoxybenzoyl chloride (95 mg, 0.56 mmol, 1.2 equiv), Et₃N (195 μ L, 1.39 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (152 mg, 72%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **¹H NMR** (300

¹⁷⁵ Brunner, H.; Buegler, J. *Bull.Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 77–84.

MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.71 (ddd, J = 17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 – 3.12 (m, 3H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.43 (m, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷⁶

3,4,5-trifluoro-*N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (C89)

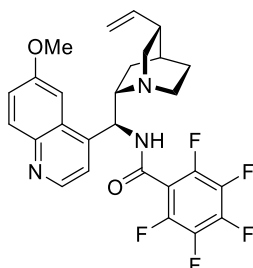


Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), 3,4,5-trifluorobenzoyl chloride (73 μ L, 0.56 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (120 μ L, 0.56 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (151 mg, 68%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **mp** = 105 – 106 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2937, 1621, 1510, 1434, 1356, 1228, 1044, 732, 472. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 5.73 (m, 1H), 5.42 (br. s, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 13.8, 10.1 Hz, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.11 – 0.99 (m, 1H). Two rotamers were detected in 95:5 (A/B) ratio by ¹⁹F NMR. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -133.42 (d, J = 20.2 Hz, 2F, A), -135.76 (d, J = 20.4 Hz, 2F, B), -155.85 (t, J = 20.3 Hz, 1F, A), -158.13 (t, J = 20.2 Hz, 1F, B). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C), 158.1 (C), 151.2 (ddd, J = 252.2, 10.2, 3.5 Hz, 2 C), 147.7 (CH), 144.9 (C), 142.1 (dt, J = 257.5, 15.3 Hz, C), 140.7 (CH), 132.1 (CH), 129.9 (dd, J = 10.6, 6.3 Hz, C), 128.3 (C), 121.8 (CH), 115.3 (CH₂), 114.8 (CH), 113.5 (d, J = 20.9 Hz, C), 112.2 (CH), 112.1 (d, J = 7.8 Hz, 2 CH), 111.9 (CH), 101.8 (CH), 60.0 (CH₃), 55.9 (CH₂), 55.8 (CH), 41.1

¹⁷⁶ Häring, A. P.; Biallas, P.; Kirsch, S. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1526–1539.

(CH₂), 39.3 (CH), 27.7 (CH₂), 27.3 (CH), 26.1 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₂₇H₂₇F₃N₃O₂]⁺: 482.2050; Found: 482.2050. [α]_D²⁰ -106.8 (c 1, MeCN).

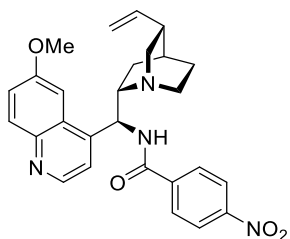
2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-((*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (C90)



Following **general procedure F**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl chloride (81 μL, 0.56 mmol, 1.2 equiv), Et₃N (195 μL, 1.39 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (87 mg, 36%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 5.79 – 5.63 (m, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.42 – 3.18 (m, 3H), 2.92 – 2.65 (m, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 4H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.14 – 1.00 (m, 1H). Two rotamers were detected in 90:10 (A/B) ratio by **¹⁹F NMR**. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -141.47 (m, 2F, A), -144.94 (m, 2F, B), -151.76 (t, *J* = 20.4 Hz, 1F, A), -156.68 (m, 1F, B), -161.11 (m, 2F, A), 162.80 (m, 2F, B). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷⁷

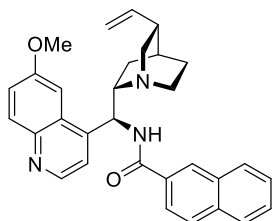
¹⁷⁷ Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089–2091.

4-nitro-*N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (C91)



Following **general procedure F**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), 4-nitrobenzoyl chloride (103 mg, 0.56 mmol, 1.2 equiv), Et₃N (195 μ L, 1.39 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (51 mg, 23%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.44 (br. s, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.37 – 3.07 (m, 3H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 1.78 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.06 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁷⁸

***N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-2-naphthamide (C92)**

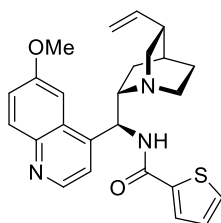


Following **general procedure F**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), naphthoyl chloride (106 mg, 0.56 mmol, 1.2 equiv), Et₃N (195 μ L, 1.39 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (120 mg, 54%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 97:3). **mp** = 119 °C. **IR** (neat)

¹⁷⁸ Huang, Y.; Yang, L.; Shao, P.; Zhao, Y. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3275–3281.

ν_{\max} = 2924, 1621, 1506, 1229, 472. Two rotamers were detected in 82:18 (A/B) ratio by ^1H NMR. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.33 (s, 1H, A), 8.26 (s, 1H, B), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 3H), 7.73 (m, 1H, A), 7.71 (m, 1H, B), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H, B), 7.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H, A), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 1H), 1.19 – 1.08 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (C, B), 167.6 (C, A), 158.2 (C), 147.8 (CH), 145.0 (C), 140.1 (CH), 134.9 (C, A), 134.8 (C, B), 132.7 (C, B), 132.6 (C, A), 132.0 (CH), 131.0 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH, B), 129.1 (CH, A), 128.4 (CH, A), 128.1 (CH, A), 127.7 (CH, A), 127.7 (CH, A), 127.6 (CH, B), 127.3 (CH, B), 127.0 (CH, B), 126.7 (CH, A), 126.2 (CH, B), 125.9 (CH, B), 123.9 (CH), 121.9 (CH), 120.0 (CH), 115.6 (CH_2), 114.8 (C), 101.9 (CH), 59.5 (CH_3), 55.9 (CH), 55.5 (CH_2), 41.0 (CH_2), 38.9 (CH), 27.4 (CH), 27.2 (CH_2), 25.9 (CH_2). The presence of rotamers makes the ^{13}C spectrum hard to interpret, one C is missing. HRMS (ESI $^+$) m/z : Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 478.2489; Found: 478.2503. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -168.6 (c 0.8, CHCl_3).

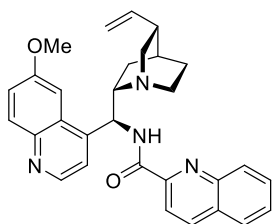
***N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (C93)**



Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), thiophene-2-carbonyl chloride (60 μL , 0.56 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (120 μL , 0.56 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (90.4 mg, 45%) after silica gel flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2). **mp** = 106 – 107 $^\circ\text{C}$. IR (neat) ν_{\max} = 2934, 1621, 1538, 1507, 1474, 1228, 1028, 851, 714. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 5.79 – 5.65 (m, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.23 (m, 2H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.14 – 1.01 (m, 1H). ^{13}C NMR (75

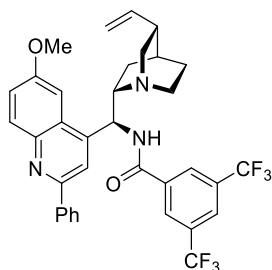
MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C), 158.1 (C), 147.8 (CH), 145.0 (C), 140.1 (CH), 138.6 (C), 132.0 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (C), 128.9 (C), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 121.9 (CH), 115.6 (CH₂), 101.8 (CH), 59.5 (CH₃), 55.9 (CH), 55.6 (CH₂), 41.1 (CH₂), 38.9 (CH), 27.3 (CH), 27.2 (CH₂), 25.8 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) m/z: Calcd for [C₂₅H₂₈N₃O₂S]⁺: 434.1897; Found: 434.1907. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -105.1 (c 1, MeCN).

***N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinoline-2-carboxamide (C94)**



Following **general procedure F**, a solution of (*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (150 mg, 0.46 mmol, 1 equiv), quinoline-2-carbonyl chloride (107 mg, 0.56 mmol, 1.2 equiv), Et₃N (195 μL, 1.39 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (165.5 mg, 75%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 97:3). **mp** = 97–98 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 3290, 2944, 1729, 1691, 1645, 1532, 1229, 1115, 1044, 738. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (br. s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.91–5.76 (m, 1H), 5.71 (br. s, 1H), 4.96–5.10 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.55–3.26 (m, 3H), 2.93–2.71 (m, 2H), 2.40–2.27 (m, 1H), 1.76–1.54 (m, 4H), 1.06–0.94 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C), 158.1 (C), 149.7 (C), 147.8 (CH), 146.7 (C), 145.0 (C), 144.8 (C), 141.7 (CH), 137.5 (2 CH), 132.0 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (C), 128.6 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 122.1 (CH), 119.0 (2 CH), 114.7 (CH₂), 101.9 (CH), 59.7 (CH₃), 56.3 (CH₂), 55.8 (CH), 41.4 (CH₂), 39.7 (CH), 28.1 (CH₂), 27.7 (CH), 26.9 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) m/z: Calcd for [C₃₀H₃₁N₄O₂]⁺: 479.2442; Found: 479.2455. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -237.4 (c 1, MeCN).

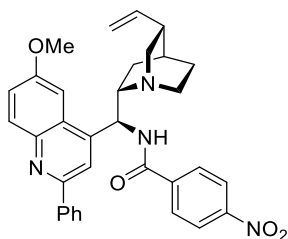
***N*-((*S*)-(6-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C95)**



(*S*)-(6-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine was synthesized according to literature.¹⁷⁹ Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (54 μ L, 0.30 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (52 μ L, 0.30 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.1 mL, 0.25 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (144 mg, 90%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99:1). **mp** = 106 – 107 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2924, 2856, 1623, 1552, 1499, 1452, 1277, 1128, 697, 681. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 30.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 5.86 – 5.70 (m, 1H), 5.53 (br. s, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.54 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.09 (m, 1H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C), 158.1 (C), 154.9 (C), 153.9 (C), 145.1 (C), 140.9 (CH), 139.8 (C), 136.0 (C), 132.5 (CH), 132.2 (q, *J* = 33.8 Hz, 2C), 129.2 (CH), 128.9 (2 CH), 127.7 (m, 2 CH), 127.5 (2 CH), 127.28 (CH), 126.75 (C), 125.4 (m, CH), 123.05 (q, *J* = 273.0 Hz, 2 CF₃), 121.8 (CH), 115.2 (CH₂), 114.8 (CH), 101.8 (CH), 56.0 (CH₂), 55.9 (CH), 55.8 (CH), 41.1 (CH₂), 39.5 (CH), 27.8 (CH₂), 27.4 (CH), 26.2 (CH₂). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -63.88. **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₃₅H₃₂F₆N₃O₂]⁺: 640.2393; Found: 640.2383. [α]_D²⁰ -83.0 (c 0.5, MeCN).

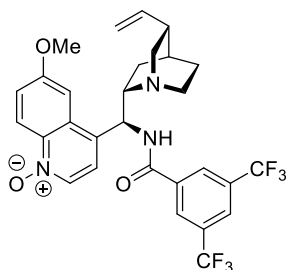
¹⁷⁹ Lee, A.; Michrowska, A.; Sulzer-Mosse, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707–1710.

***N*-((*S*)-(6-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-4-nitrobenzamide (C96)**



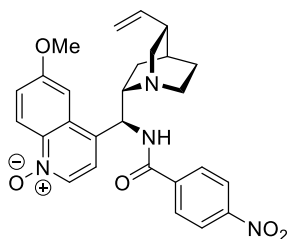
Following **general procedure E**, a solution of (*S*)-(6-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (200 mg, 0.50 mmol, 1 equiv), 4-nitrobenzoyl chloride (111 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv), DIPEA (0.10 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL, 0.1 M) was stirred overnight at room temperature. The title compound was obtained as a white solid (45 mg, 16%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). **mp** = 87 – 89 °C. **IR** (neat) ν_{max} = 2929, 2853, 1653, 1600, 1524, 1229, 1029. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (br. s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 2H), 8.19 – 8.02 (m, 6H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 4H), 5.91 (br. s, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.62 – 3.39 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.06 – 1.81 (m, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C), 165.8 (C), 158.4 (C), 155.0 (C), 149.9 (C), 149.8 (C), 145.2 (C), 139.4 (C), 139.1 (C), 138.4 (CH), 132.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 127.5 (2 CH), 123.8 (CH), 123.8 (2 CH), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 116.8 (CH₂), 101.7 (CH), 56.1 (CH), 55.9 (CH), 54.8 (CH₂), 41.1 (CH₂), 37.9 (CH), 29.8 (CH₂), 27.1 (CH), 26.1 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₃₃H₃₃N₄O₄]⁺: 549.2497; Found: 549.2490. [α]_D²⁰ -49.0 (*c* 0.50, MeCN).

4-((S)-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzamido)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-6-methoxyquinoline 1-oxide (C97)



*m*CPBA (80% purity, 643 mg, 2.98 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)-*N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (1.491 g, 2.48 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (25 mL, 0.1 M) cooled to 0 °C. Reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 h, quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The title compound was obtained as a white solid (1.215 g, 84%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 97:3). **mp** = 111 – 112 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 2953, 1660, 1620, 1507, 1275, 1182, 1133. **¹H NMR** (300 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (br. s, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.23 – 5.05 (m, 2H), 4.31 – 3.90 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 2.96 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.52 – 1.22 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CD₃OD) δ 165.0 (C), 160.1 (C), 148.4 (CH), 145.9 (C), 145.2 (C), 138.3 (1 CH, 1C), 137.7 (C), 133.2 (q, *J* = 33.8 Hz, 2 C), 131.8 (CH), 129.0 – 128.5 (m, 2 CH), 126.6 – 126.0 (m, CH), 126.3 (q, *J* = 273.0 Hz, 2 CF₃), 123.7 (CH), 121.1 (CH), 117.4 (CH₂), 103.0 (CH), 72.3 (CH), 71.7 (CH₂), 58.4 (CH₂), 56.4 (CH), 53.5 (CH), 41.3 (CH), 28.0 (CH), 27.5 (CH₂), 27.0 (CH₂). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -63.88. **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₂₉H₂₈F₆N₃O₃]⁺: 580.2029; Found: 580.2037. [α]_D²⁰ -67.6 (c 1.0, MeCN).

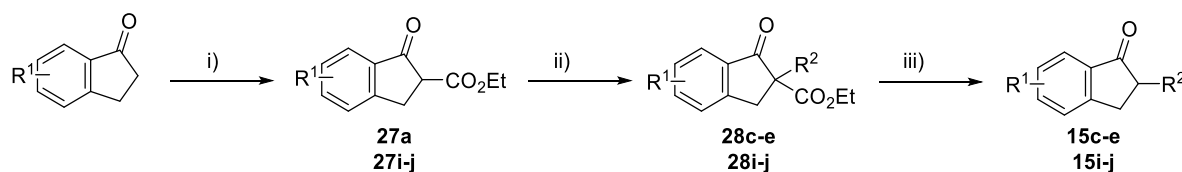
6-methoxy-4-((S)-(4-nitrobenzamido)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinoline 1-oxide (C98)



*m*CPBA (80% purity, 34.3 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of 4-nitro-*N*-((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)benzamide (100 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.1 M) cooled to 0 °C. Reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 h, quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The title compound was obtained as a white solid (66.4 mg, 65%) after silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **mp** = 150 – 152 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 2938, 1521, 1473, 1339, 1227, 1026, 829, 716. **¹H NMR** (300 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 8.02 – 7.93 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.13 (br. s, 1H), 5.88 – 5.71 (m, 1H), 5.22 – 5.03 (m, 2H), 4.23 – 3.90 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.16 (q, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.61 – 1.30 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CD₃OD) δ 166.2 (C), 160.0 (C), 151.1 (C), 148.3 (CH), 145.9 (C), 145.2 (C), 140.6 (C), 138.2 (CH + C), 131.8 (CH), 129.5 (2 CH), 124.8 (2 CH), 123.7 (CH), 121.1 (CH), 117.5 (CH₂), 103.0 (CH), 72.3 (CH), 71.7 (CH₂), 58.3 (CH₂), 56.4 (CH), 53.4 (CH), 41.2 (CH), 28.0 (CH), 27.5 (CH₂), 27.1 (CH₂). **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: Calcd for [C₂₇H₂₉N₄O₅]⁺: 489.2132; Found: 489.2128. [α]_D²⁰ –76.3 (c 1, CHCl₃).

VII. Synthesis of racemic α -substituted ketones

Racemic ketones **15e**,¹²⁰ **15g**,¹⁸⁰ **15h**,¹⁸¹ **15k**,¹⁸² **17a**,^{128a} **19**¹²⁰ and **22**¹⁸³ were synthesized according to known procedures. Spectral data were in agreement with the published ones.



i) NaH (2.1 equiv), CO(OEt)₂ (5 equiv), THF, reflux, 16 h ii) NaH (1.2 equiv), R²X (1.3 equiv), THF, 50 °C, 16 h
iii) KOH (2.5 equiv), EtOH/H₂O 5:1, rt, 1 h

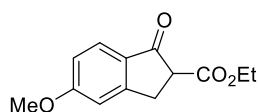
VII. 1. Synthesis of β -keto esters

β -keto esters **27** were synthesized according to a procedure developed by Dierks *et al.*¹⁸⁴ Spectral data regarding β -keto ester **27a** was in agreement with the published ones.¹⁸⁵

General procedure G for the synthesis of β -keto esters **27**

To a suspension of NaH (60% dispersion in oil, 2.1 equiv) and CO(OEt)₂ (5 equiv) in THF (0.25 M) was added the corresponding ketone (1 equiv). The resulting mixture was heated to reflux and stirred overnight. Saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrate in vacuo. Crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired β -keto ester **27**.

ethyl 5-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (**27i**)



Following **General procedure G**, a suspension of NaH (60% dispersion in oil, 518 mg, 12.9 mmol, 2.1 equiv), CO(OEt)₂ (3.7 mL, 30.8 mmol, 5 equiv) and 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1 g, 6.17 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL, 0.25 M) was heated to reflux and stirred

¹⁸⁰ Zhou, Z. S.; Li, L.; He, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1213–1216.

¹⁸¹ Jiao, Z.; Beiger, J. J.; Jin, Y.; Ge, S.; Zhou, J. S.; Haroom, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15980–15986.

¹⁸² Ide, T.; Barham, J. P.; Fujita, M.; Kawato, Y.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8453–8460.

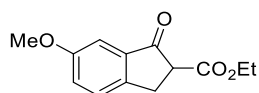
¹⁸³ Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604–5607.

¹⁸⁴ Dierks, A.; Schmidtman, M.; Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5451–5462

¹⁸⁵ Smith, A. M. R.; Billen, D.; Hii, K. K. (Mimi). *Chem. Commun.* **2009**, *26*, 3925–3927.

overnight. The title compound was obtained as an orange solid (1.086 g, 75%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2). **mp** = 44 – 45 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3078, 2935, 2846, 1728, 1693, 1595, 1490, 1252, 1089. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 17.2, 3.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 197.7 (C), 169.5 (C), 166.0 (C), 156.9 (C), 128.6 (C), 126.5 (CH), 116.1 (CH), 109.7 (CH), 61.8 (CH₂), 55.9 (CH₃), 53.6 (CH), 30.4 (CH₂), 14.3 (CH₃). **HRMS** (ESI⁺) m/z : Calcd for [C₁₃H₁₅O₄]⁺: 235.0965; Found: 235.0964.

ethyl 6-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (27j)



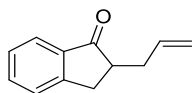
Following **General procedure G**, a suspension of NaH (60% dispersion in oil, 518 mg, 12.9 mmol, 2.1 equiv), CO(OEt)₂ (3.7 mL, 30.8 mmol, 5 equiv) and 6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1 g, 6.17 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL, 0.25 M) was heated to reflux and stirred overnight. The title compound was obtained as a green solid (1.016 g, 70%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2). **mp** = 61 – 62 °C. **IR** (neat) ν_{\max} = 3302, 1653, 1591, 1574, 1414, 1334, 1200, 1179, 1140, 1026, 772. Two tautomers were detected in 8:2 (keto/enol) ratio by ¹H NMR. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 10.44 (br. s, 1H, enol), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H, keto), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, enol), 7.25 – 7.14 (m, 2H, keto), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H, enol), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, enol), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H, enol), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H, keto), 3.84 (s, 3H, enol), 3.82 (s, 3H, keto), 3.72 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H, keto), 3.45 (dd, J = 16.9, 4.0 Hz, H, keto + enol), 3.28 (dd, J = 16.9, 8.2, 1H, keto + enol), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H, enol), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H, keto). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (C, keto), 169.3 (C, keto), 159.8 (C, keto), 159.2 (C, enol), 146.7 (C, keto), 138.2 (C, enol), 136.6 (C, keto), 135.5 (C, enol), 127.3 (CH, keto), 125.5 (CH, enol), 125.1 (CH, keto), 117.1 (CH, enol), 105.7 (CH, keto), 104.5 (CH, enol), 103.7 (C, enol), 61.8 (CH₂, keto), 60.2 (CH₂, enol), 55.8 (CH₃, keto), 55.7 (CH₃, enol), 54.2 (CH, keto), 31.9 (CH₂, enol), 29.7 (CH₂, keto), 14.6 (CH₃, enol), 14.3 (CH₃, keto). **HRMS** (ESI⁺) m/z : Calcd for [C₁₃H₁₅O₄]⁺: 235.0965; Found: 235.0959

VII. 2. Synthesis of racemic α -substituted indanones 15

General procedure H for the synthesis of α -substituted ketones

To a solution of β -keto ester **27** (1 equiv) in THF (0.3 M) cooled to 0 °C with an ice bath was added NaH (60% dispersion in oil, 1.2 equiv). The resulting suspension was warmed to room temperature and stirred for 15 min. The corresponding alkyl halide (1.3 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 50 °C and stirred overnight. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrate in vacuo. To a solution of crude **28** (1 equiv) in EtOH/H₂O (v/v 5:1, 0.2 M), was added KOH (2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added and volatiles were evaporated in vacuo. Aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrate in vacuo. Crude residue was purified with flash chromatography on silica gel to obtain the desired α -substituted indanone **15**.

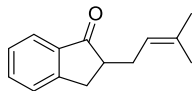
2-allyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (15c)



Following **General procedure H**, a solution of β -keto ester **27a** (300 mg, 1.47 mmol, 1 equiv), NaH (60% dispersion in oil, 70.5 mg, 1.76 mmol, 1.2 equiv) and allyl iodide (0.17 mL, 1.91 mmol, 1.3 equiv) in THF (5 mL, 0.3 M) was heated to 50 °C and stirred overnight. After the work-up of the reaction, a solution of crude **28c** (1.47 mmol, 1 equiv) and KOH (206.2 mg, 3.68 mmol, 2.5 equiv) in EtOH/H₂O (v/v 5:1, 7.2 mL, 0.2 M) was stirred for 1 h at room temperature. The title compound **15c** was obtained as a colorless oil (98.2 mg, 39%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 5.81 (dddd, J = 17.1, 10.1, 7.2, 6.3 Hz, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 17.2, 7.7 Hz, 1H), 2.87

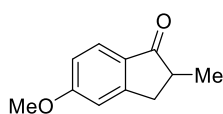
(dd, $J = 17.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁸⁶

2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (15d)



Following **General procedure H**, a solution of β -keto ester **27a** (500 mg, 2.45 mmol, 1 equiv), NaH (60% dispersion in oil, 118 mg, 2.94 mmol, 1.2 equiv) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene (0.37 mL, 3.18 mmol, 1.3 equiv) in THF (8 mL, 0.3 M) was heated to 50 °C and stirred overnight. After the work-up of the reaction, a solution of crude **28d** (2.45 mmol, 1 equiv) and KOH (343 mg, 6.13 mmol, 2.5 equiv) in EtOH/H₂O (v/v 5:1, 12 mL, 0.2 M) was stirred for 1 h at rt. The title compound **15d** was obtained as a yellow oil (215.2 mg, 44%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.2, 7.7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 208.9 (C), 154.1 (C), 137.0 (C), 134.8 (CH), 134.1 (C), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 124.0 (CH), 121.1 (CH), 47.7 (CH), 32.3 (CH₂), 29.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 18.1 (CH₃). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁸⁷

5-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (15i)



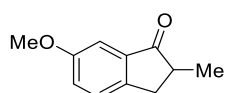
Following **General procedure H**, a solution of β -keto ester **27i** (500 mg, 2.13 mmol, 1 equiv), NaH (60% dispersion in oil, 102 mg, 2.56 mmol, 1.2 equiv) and methyl iodide (0.17 mL, 2.77 mmol, 1.3 equiv) in THF (7 mL, 0.3 M) was heated to 50 °C and stirred overnight. After the work-up of the reaction, a solution of crude **28i** (2.13 mmol, 1 equiv) and KOH (299 mg, 5.33 mmol, 2.5 equiv) in EtOH/H₂O (v/v 5:1, 11 mL, 0.2 M) was stirred for 1 h at rt. The title

¹⁸⁶ Mikhalyonok, S. G.; Arol, A. S.; Litvinau, D. A.; Kuz'menok, N. M.; Bezborodov, V. S. *Chem Heterocycl Comp* **2019**, *55*, 205–211.

¹⁸⁷ Suzuki, M.; Hart, H.; Dunkelblum, E.; Li, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5083–5090.

compound **15i** was obtained as a light yellow solid (122.7 mg, 33%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 18.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁸⁸

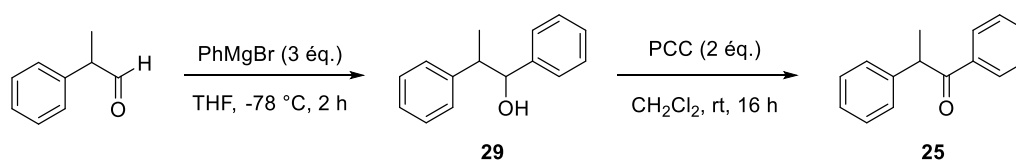
6-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (**15j**)



Following **General procedure H**, a solution of β -keto ester **27j** (315 mg, 1.34 mmol, 1 equiv), NaH (60% dispersion in oil, 64.4 mg, 1.61 mmol, 1.2 equiv) and methyl iodide (0.11 mL, 1.74 mmol, 1.3 equiv) in THF (4.5 mL, 0.3 M) was heated to 50 °C and stirred overnight. After the work-up of the reaction, a solution of crude **28j** (1.34 mmol, 1 equiv) and KOH (188 mg, 3.36 mmol, 2.5 equiv) in EtOH/ H_2O (v/v 5:1, 6 mL, 0.2 M) was stirred for 1 h at room temperature. The title compound **15j** was obtained as a colorless oil (207 mg, 88%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁸⁹

VII. 3. Synthesis of other ketones

1,2-diphenylpropan-1-one **25**



PhMgBr (1M solution in Et_2O , 22.5 mL, 22.5 mmol, 3 equiv) was added to a solution of 2-phenylpropanal (1 mL, 7.5 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL, 0.25 M) cooled to -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 2 h and let warm to room temperature. A saturated aqueous NH_4Cl solution was added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc.

¹⁸⁸ Zanirato, V.; Pollini, G. P.; De Risi, C.; Valente, F.; Melloni, A.; Fusi, S.; Barbetti, J.; Olivucci, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4975–4982.

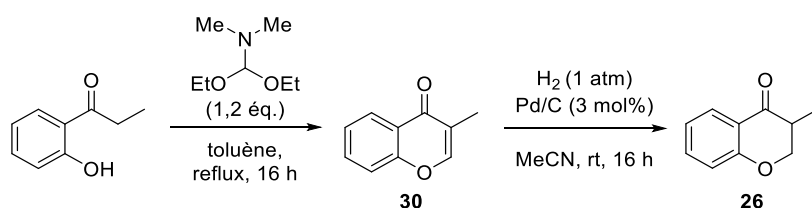
¹⁸⁹ Ozaki, S.; Adachi, M.; Sekiya, S.; Kamikawa, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4586–4589.

Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude 1,2-diphenylpropan-1-ol **29** was used without further purification.

A suspension of crude 1,2-diphenylpropan-1-ol **29** (7.5 mmol) and PCC (3.23 g, 15 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL, 0.15 M) were stirred for 16 h at room temperature. The resulting mixture was filtered on a celite pad and concentrated in vacuo. The title compound **25** was obtained as a white solid (413 mg, 26%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 97:3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 4.69 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁹⁰

¹⁹⁰ Adjabeng, G.; Brenstrum, T.; Frampton, C.; Robertson, A. J.; Hillhouse, J.; MacNulty, J.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082–5086.

3-methylchroman-4-one **26**



A solution of 1-(2-hydroxyphenyl)propan-1-one (2 mL, 14.57 mmol, 1 equiv) and 1,1-diethoxy-N,N-dimethylmethanamine (2 mL, 17.48 mmol, 1.2 equiv) in toluene (200 mL, 0.07 M) was heated to reflux and stirred for 16 h. Reaction was let cool to room temperature and concentrated in vacuo. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was added and aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. 3-methyl-4H-chromen-4-one **30** was obtained as a white solid (1.46 g, 63%) after silica gel flash chromatography (PE/EtOAc 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.7, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁹¹

3-methyl-4H-chromen-4-one **30** (1.46 g, 9.11 mmol, 1 equiv) and Pd/C (283 mg, 0.27 mmol, 3 mol%) in degassed MeCN (61 mL, 0.15 M) was degassed with H₂ and stirred at room temperature for 16 h. Reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated in vacuo. The title compound **26** was obtained as a white solid (327 mg, 22%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.8, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 4.50 (dd, *J* = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.87 (dq, *J* = 11.1, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁹²

¹⁹¹ Bichovski, P.; Haas, T. M.; Kratzert, D.; Streuff, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2339–2342.

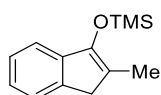
¹⁹² Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3117–3119.

VIII. Synthesis of silyl enol ethers

General procedure I: Synthesis of silyl enol ethers

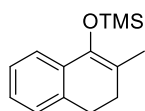
TMSOTf (1.2 equiv) was added dropwise to a solution of ketone (1 equiv) in 2,6-lutidine (3equiv) cooled to 0 °C in an ice bath. Resulting mixture was stirred at 0 °C, poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted three times with Et₂O. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified with filtration on silica gel to obtain the desired silyl enol ether.

trimethyl((2-methyl-1H-inden-3-yl)oxy)silane (16a)



Following **General procedure I**, a solution of 2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (0.44 mL, 3.20 mmol, 1 equiv) and TMSOTf (0.7 mL, 3.84 mmol, 1.2 equiv) in 2,6-lutidine (1.1 mL, 9.61 mmol, 3 equiv) was stirred at 0 °C for 2 h. The title compound was obtained as a colorless oil (630 mg, 90%) after silica gel filtration (PE/EtOAc 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 0.27 (s, 9H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹¹⁸

trimethyl((2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)oxy)silane 31



Following **General procedure I**, a solution of 2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (1 mL, 6.60 mmol, 1 equiv) and TMSOTf (1.4 mL, 7.92 mmol, 1.2 equiv) in 2,6-lutidine (2.3 mL, 19.79 mmol, 3 equiv) was stirred for 3 h at 0 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (1.313 g, 96%) after silica gel filtration (PE/EtOAc 95:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.21 (s, 9H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹¹⁸

IX. Synthesis of enantio-enriched α -substituted ketones

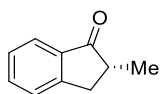
General procedure J: Enantioselective protonation of silyl enol ethers

In a glass vial under argon were sequentially introduced silyl enol ether (1 equiv), DMA (0.5 M), catalyst **C97** (10 mol%), water (2 equiv) and MHTFA (1 equiv). The resulting mixture was stirred for 40 h at 20 °C, diluted with Et₂O and quenched with brine/H₂O 1:1. Aqueous layer was extracted three times with Et₂O. Combined organic layers were washed three times with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified with flash chromatography on silica gel to obtain the desired enantio-enriched ketone.

General procedure K: One-pot deracemisation of racemic α -substituted ketones

In a glass vial under argon were sequentially introduced ketone (1 equiv), DMA (1 M) and MSTFA (1.5 equiv), and the resulting mixture was heated to 120 °C and stirred for 4 h. The reaction mixture was let cool to 20 °C followed by the addition of catalyst **C97** (10 mol%), water (2 equiv) and DMA (0.5 M). The reaction mixture was stirred at 20 °C for 40 h, diluted with Et₂O and quenched with brine/H₂O 1:1. Aqueous layer was extracted three times with Et₂O. Combined organic layers were washed three times with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Crude residue was purified with flash chromatography on silica gel to obtain the desired enantio-enriched ketone.

(R)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (**(R)**-15a)¹⁹³

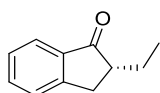


Following **General procedure K**, a solution of *rac*-**15a** (55 μ L, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.1 mg, 40 μ mol, 10 mol%), water (14 μ L, 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colourless oil (42.6 mg, 73%) after silica gel flash column chromatography (pentane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.59 (td,

¹⁹³ Yuan, J.; Liu, C.; Chen, Y.; Zhang, Z.; Yan, D.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 269–277.

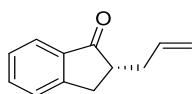
$J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 17.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 84% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 284 nm, $t_{\text{min}} = 6.2$ min, $t_{\text{maj}} = 7.2$ min).

(*R*)-2-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15b)¹⁹³



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-15b (62 μL , 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.3 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (39.3 mg, 61%) after silica gel flash column chromatography (PE/Et₂O 7:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.58 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 17.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.62 (dddd, $J = 9.1, 8.1, 4.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.98 (dq, $J = 13.6, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 87% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 282 nm, $t_{\text{min}} = 5.6$ min, $t_{\text{maj}} = 6.7$ min).

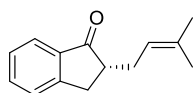
(*R*)-2-allyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15c)



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-15c (69 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.2 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (40.6 mg, 59%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 5.81 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 17.2, 7.7$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 1H). Spectral data were in agreement

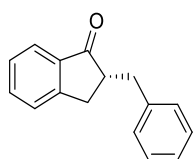
with the published ones. **HPLC analysis:** 71% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 95:5, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 284 nm, t_{min} = 5.7 min, t_{maj} = 7.1 min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -74.16 (*c* 0.7, CHCl_3).

(*R*)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15d)



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-15d (80 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.1 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (51.7 mg, 65%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 17.2, 7.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.2, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 1.61 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 85% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 95:5, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 284 nm, t_{min} = 6.1 min, t_{maj} = 7.5 min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -79.5 (*c* 0.7, CHCl_3).

(*R*)-2-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15e)¹⁹⁴

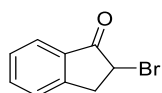


Following **General procedure K**, a solution of *rac*-15e (89 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.2 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (37.3 mg, 42%) after silica gel flash column

¹⁹⁴ Pinedo-Rivilla, C.; Aleu, J.; Collado, I. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1653–1657.

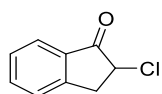
chromatography (PE/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 5H), 3.41 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.0, 7.7 Hz, 1H), 3.01 (ddt, *J* = 10.3, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 17.0, 4.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.9, 10.3 Hz, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 36% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm, heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 241 nm, *t*_{min} = 7.6 min, *t*_{maj} = 9.1 min).

2-bromo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (15f)



Following **General procedure K**, a solution of ***rac*-15f** (84 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.1 mg, 40 μmol, 10 mol%), water (14 μL, 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a yellow solid (54.9 mg, 65%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 4.66 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 17.9, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 17.9, 3.0 Hz, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁹⁵ **HPLC analysis:** 0% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm, heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1 mL/min, 20 °C, UV 291 nm, *t*_{min} = 10.0 min, *t*_{maj} = 14.8 min).

2-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (15g)

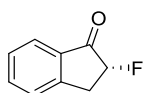


Following **General procedure K**, a solution of ***rac*-15g** (67 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.3 mg, 40 μmol, 10 mol%), water (14 μL, 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a yellow solid (43.7 mg, 67%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd,

¹⁹⁵ Jian, Q.; Sheng, W.; Guo, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2175–2179.

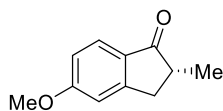
$J = 8.2, 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 4.57 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 17.6, 4.1$ Hz, 2H). Spectral data were in agreement with the published ones.¹⁹⁶ **HPLC analysis:** 0% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μ m, heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 247 nm, $t_{\min} = 9.6$ min, $t_{\text{maj}} = 13.7$ min).

(*R*)-2-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15h)¹⁰⁶



Following modified **General procedure K**, a solution of *rac*-15h (60 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 2 h. After addition of catalyst **C97** (23.1 mg, 40 μ mol, 10 mol%), water (14 μ L, 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 3 h 30 min at 20 °C. The title compound was obtained as a white solid (36.7 mg, 61%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 85:15). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 5.25 (ddd, $J = 51.0, 7.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.61 (dt, $J = 17.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 22.2, 17.1, 4.3$ Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -195.06. Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 82% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μ m, heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 283 nm, $t_{\min} = 11.3$ min, $t_{\text{maj}} = 13.5$ min).

(*R*)-5-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one ((*R*)-15i)

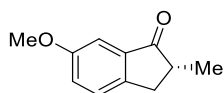


Following **General procedure K**, a solution of *rac*-15i (70 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23 mg, 40 μ mol, 10 mol%), water (14 μ L, 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (36.7 mg, 52%) after silica gel flash column chromatography

¹⁹⁶ Kroc, M. A.; Patil, A.; Carlos, A.; Ballantine, J.; Aguilar, S.; Mo, D.-L.; Wang, H.-Y.; Mueller, D. S.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4125–4137.

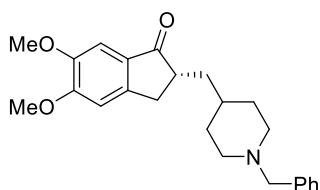
(PE/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 18.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 87% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 80:20, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 284 nm, $t_{\text{min}} = 9.8$ min, $t_{\text{maj}} = 13.9$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.4$ (*c* 0.7, CHCl_3).

(R)-6-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one ((R)-15j)



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-**15j** (70 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (43.7 mg, 62%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 80% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 90:10, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 246 nm, $t_{\text{min}} = 6.2$ min, $t_{\text{maj}} = 6.7$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.1$ (*c* 0.7, CHCl_3).

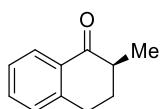
(R)-Donépézil ((R)-15k)



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-**15k** (152 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.4 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a light brown oil (75 mg, 50%) after silica gel flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 to 96:4). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.21 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (dd, $J = 17.6, 8.1$ Hz, 1H),

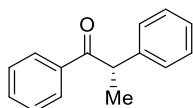
2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J = 13.5, 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.46 – 1.24 (m, 1H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 44% *ee* (column DAICEL Chiralpak OD-H 5 μm , heptane/*i*-PrOH/Et₂NH 87:12.9:0.1, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 296 nm, $t_{\text{maj}} = 17.6$ min, $t_{\text{min}} = 22.6$ min).

(S)-2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one ((S)-18)¹⁰⁹



Following modified **General procedure K**, a solution of *rac*-**18** (60 μL , 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.2 mL, 2 M) was heated to 135 °C and stirred for 16 h. After addition of catalyst **C58** (23.4 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.6 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 4 days at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (46.4 mg, 73%) after silica gel flash column chromatography (PE/Et₂O 95:5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 3H), 3.15 – 2.89 (m, 2H), 2.69 – 2.49 (m, 1H), 2.20 (dq, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.99 – 1.79 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 66% *ee* (column DAICEL Chiralpak ASH 5 μm , heptane/*i*-PrOH 99:1, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 285 nm, $t_{\text{maj}} = 6.9$ min, $t_{\text{min}} = 7.3$ min).

(S)-1,2-diphenylpropan-1-one ((S)-25)¹⁹⁷

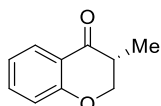


Following **General procedure K**, a solution of *rac*-**25** (84 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.4 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained after silica gel flash column chromatography (PE/Et₂O 98:2 to 97:3).

¹⁹⁷ Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 154 –156

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 4.69 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 13% *ee* (column DAICEL Chiralpak OJ-H 5 μm , heptane/*i*-PrOH 98:2, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 242 nm, $t_{\text{min}} = 18.0$ min, $t_{\text{maj}} = 21.2$ min).

(*R*)-3-methylchroman-4-one ((*R*)-26)¹²⁰



Following **General procedure K**, a solution of *rac*-**26** (65 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) and MSTFA (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in DMA (0.4 mL, 1 M) was heated to 120 °C and stirred for 4 h. After addition of catalyst **C97** (23.4 mg, 40 μmol , 10 mol%), water (14 μL , 0.80 mmol, 2 equiv) and DMA (0.4 mL, 0.5 M), reaction mixture was stirred for 40 h at 20 °C. The title compound was obtained as a colorless oil (19.8 mg, 31%) after silica gel flash column chromatography (PE/EtOAc 90:10). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.8$, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.87 (dq, $J = 11.1, 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). Spectral data were in agreement with the published ones. **HPLC analysis:** 80% *ee* (column DAICEL Chiralpak OJ-H 5 μm , heptane/*i*-PrOH 99:1, flow rate 1mL/min, 20 °C, UV 299 nm, $t_{\text{maj}} = 12.7$ min, $t_{\text{min}} = 13.8$ min).

Références bibliographiques

¹https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Top%20200%20Drugs%20By%20Retail%20Sales%20in%202019_0.pdf consulté le 20/06/2020

² Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.

³ Pour des revues sur l'aminocatalyse, voir : (a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.

⁴ Pour des revues sur la catalyse NHC, voir : (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655. (b) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387.

⁵ Pour une revue sur l'utilisation d'énolate d'ammonium/phosphonium dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman, voir : Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690.

⁶ Pour des revues sur la catalyse non covalente, voir : (a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. (b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051–7071. (c) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197. (d) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253–281.

⁷ Pour des revues sur la catalyse « anion binding », voir : (a) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198. (b) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561. (c) Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Van Rossom, W.; Gale, P. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155. (d) Visco, M. D.; Attard, J.; Guan, Y.; Mattson, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2623–2628.

⁸ Pour une revue sur la catalyse par transfert de phase, voir : Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266.

⁹ Pour des revues sur la catalyse acide de Brønsted, voir : (a) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. dans *Asymmetric Organocatalysis*, List, B., Ed.; Topics in Current Chemistry, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2009**, *291*, 395–456. (b) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5262–5276. (c) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277 – 9306. (d) Xia, Z.-L.; Xu-Xu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 286–300.

¹⁰ Pour une revue sur la catalyse base de Brønsted, voir : Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653.

¹¹ Pour une revue sur la catalyse bifonctionnelle en organocatalyse, voir : Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158. (b) Zhou, J.; Yu, J.-S. dans *Multicatalyst System in Asymmetric Catalysis*, Zhou, J. Ed.; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA, **2014**, 159–289. (c) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 645–667. (d) Roca-López, D.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Jørgensen, K. A.; Vicario, J. L.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 884–889.

¹² Colonna, S.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 238–239.

¹³ Pour une revue sur les paires d'ions coopératifs, voir : (a) Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707. (b) Legros, F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 429–440.

- ¹⁴ Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3184–3188.
- ¹⁵ Legros, F.; Martzel, T.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1975–1983.
- ¹⁶ Pour une revue sur l'utilisation de phénolates d'ammonium et de bétaines comme catalyseurs, voir : (a) Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 74–85. (b) Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 1144–1153.
- ¹⁷ Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693–7696.
- ¹⁸ Brändén, C.-I.; Eklund, H. in *Dehydrogenases Requiring Nicotinamide Coenzymes*, Jeffery, J., Ed., Birkhäuser Basel, **1980**, *36*, 40–84.
- ¹⁹ Pour une revue sur les esters de Hantzsch, voir : Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498–2518.
- ²⁰ Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 956–965.
- ²¹ Comins, D. L.; Chen, X.; Morgan, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435–7438.
- ²² Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5219–5231.
- ²³ Pour une revue sur la synthèse d'isoquinuclidines par réaction de Diels-Alder, voir : Silva, E. M. P.; Rocha, D. H. A.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2018**, *50*, 1773–1782.
- ²⁴ Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734–5736.
- ²⁵ Jana, G. K.; Sinha, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7155–7165.
- ²⁶ Pour des revues sur la synthèse des dihydropyridines, voir : (a) Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2161–2175. (b) Rucins, M.; Plotniece, A.; Bernotiene, E.; Tsai, W.-B.; Sobolev, A. *Catalysts* **2020**, *10*, 1019–1040.
- ²⁷ Pour des revues sur la désaromatisation de pyridines, voir : (a) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642–2713. (b) Bertuzzi, G.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Catalysts* **2018**, *8*, 632–666.
- ²⁸ Thiele, B.; Rieder, O.; Golding, B. T.; Müller, M.; Boll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14050–14051.
- ²⁹ Pour des revues sur la désaromatisation, voir : (a) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068–4093. (b) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662–12686.
- ³⁰ Pour des exemples de *N*-hétérocycles à 6 chaînons bio-actifs, voir : (a) Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Biochemistry of Organic Natural Products*, CRC Press. (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. (c) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444–463. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166–187.
- ³¹ Pour des revues sur la désaromatisation de *N*-hétérocycles, voir : (a) Ahamed, M.; Todd, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5935–5942. (b) Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807–4815.
- ³² Taylor, M. S.; Tokunaga, N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.
- ³³ Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Fisher, T. J.; Mattson, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11321–11324.

- ³⁴ Zurro, M.; Asmus, S.; Bamberger, J.; Beckendorf, S.; García Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3785–3793.
- ³⁵ De, C. K.; Mittal, N.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16802–16805.
- ³⁶ Ray Choudhury, A.; Mukherjee, S. *Sci.* **2016**, *7*, 6940–6945.
- ³⁷ Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Mück-Lichtenfeld, C.; García Mancheño, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999–14002.
- ³⁸ Fischer, T.; Duong, Q.-N.; García Mancheño, O. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5983–5987.
- ³⁹ Duong, Q.-N.; Schifferer, L.; García Mancheño, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5452–5461.
- ⁴⁰ Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686–6687.
- ⁴¹ Pour des exemples de réduction énantiosélective organocatalysée de quinoléines en tétrahydroquinoléines, voir : (a) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686. (b) Guo, Q.-S.; Du, D.-M.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759–762.
- ⁴² Zhang, M.; Sun, W.; Zhu, G.; Bao, G.; Zhang, B.; Hong, L.; Li, M.; Wang, R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5290–5294.
- ⁴³ Cai, Y.; Gu, Q.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6146–6154.
- ⁴⁴ Liang, T.; Xiao, J.; Xiong, Z.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3583–3588.
- ⁴⁵ Benfatti, F.; Benedetto, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2047–2052
- ⁴⁶ Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058–6063.
- ⁴⁷ Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3915–3921.
- ⁴⁸ Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3200–3207.
- ⁴⁹ Volla, C. M. R.; Fava, E.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15788–15791.
- ⁵⁰ Berti, F.; Malossi, F.; Marchetti, F.; Pineschi, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13694–13697.
- ⁵¹ Pour des exemples de la réactivité des énales en catalyse NHC, voir : (a) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371. (b) Chiang, P.-C.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520–3521.
- ⁵² Xu, J.-H.; Zheng, S.-C.; Zhang, J.-W.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11834–11839.
- ⁵³ Wang, Y.; Wu, Q.-Y.; Lai, T.-H.; Zheng, K.-J.; Qu, L.-B.; Wei, D. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 465–476.
- ⁵⁴ Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 842–847.
- ⁵⁵ García Mancheño, O.; Asmus, S.; Zurro, M.; Fischer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8823–8827.
- ⁵⁶ Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata, E.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215–222.
- ⁵⁷ Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473–6477.
- ⁵⁸ Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Pecorari, D.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 834–837.

- ⁵⁹ Pour des exemples de molécules bio-actives contenant le motif octahydropyrrolo[2,3-c]pyridine, voir : (a) Shieh, W.-C.; Chen, G.-P.; Xue, S.; McKenna, J.; Jiang, X.; Prasad, K.; Repič, O. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 711–715. (b) Swinnen, D.; Bombrun, A. WO/2006/008303 A1, 2006.
- ⁶⁰ Yan, R.-J.; Xiao, B.-X.; Ouyang, Q.; Liang, H.-P.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8000–8003.
- ⁶¹ Flanigan, D. M.; Rovis, T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6566–6569.
- ⁶² Wang, Y.; Qu, L.-B.; Lan, Y.; Wei, D. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 1068–1074.
- ⁶³ Di Carmine, G.; Ragno, D.; Bortolini, O.; Giovannini, P. P.; Mazzanti, A.; Massi, A.; Fogagnolo, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2050–2057.
- ⁶⁴ Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562–4565.
- ⁶⁵ Wang, S.-G.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2194–2197.
- ⁶⁶ Pour une revue sur les sels de pyridinium, voir : Sowmiah, S.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso, C. A. M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 453–493.
- ⁶⁷ Pour des exemples d'utilisation des sels d'acide aminé comme catalyseurs, voir : (a) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176–1178. Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224–12225. (b) Li, P.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2009**, *36*, 5412–5414. (c) Blackmond, D. G.; Moran, A.; Hughes, M.; Armstrong, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7598–7599. (d) Hayashi, Y.; Yamazaki, T.; Kawauchi, G.; Sato, I. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2391–2394.
- ⁶⁸ Kanzian, T.; Lakhdar, S.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.
- ⁶⁹ Pour des exemples dans lesquels le sel d'acide aminé forme un complexe de coordination avec le substrat, voir : (a) Xu, Y.; Zhang, S.; Li, L.; Wang, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 376–379. (b) Kang, G.; Luo, Z.; Liu, C.; Gao, H.; Wu, Q.; Wu, H.; Jiang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4738–4741. (c) Wu, H.; Liu, H.; Li, J.; Li, X.; Xiao, H.-P.; Jiang, J. *Synlett* **2019**, *30*, 1241–1245. (d) Yoshida, M.; Narita, M.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513–8517.
- ⁷⁰ Pour une revue sur l'intérêt des acides aminés primaires en organocatalyse, voir : Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053.
- ⁷¹ Lyle, R. E.; White, E. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 772–777.
- ⁷² Les dihydroquinoléines **6a** et **7a-b** ainsi que les dihydroisoquinoléines **9a-b** ont été identifiées en RMN ¹H du brut réactionnel d'après : Diaba, F.; Lewis, I.; Grignon-Dubois, M.; Navarre, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4830–4832. La dihydroquinoléine **6b** a été isolée et caractérisée (voir Partie expérimentale)
- ⁷³ Pour une revue sur l'utilisation des additifs en synthèse, voir : Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.
- ⁷⁴ Pour une revue sur la déracémisation en cristallisation, voir : (a) Noorduyn, W. L.; Vlieg, E.; Kellogg, R. M.; Kaptein, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9600–9606. (b) Sögütöglu, L.-C.; Steendam, R. R. E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6723–6732.
- ⁷⁵ Pour un exemple de déracémisation par attrition du cristal, voir : Noorduyn, W. L.; Izumi, T.; Millemaggi, A.; Leeman, M.; Meekes, H.; Van Enkevort, W. J. P.; Kellogg, R. M.; Kaptein, B.; Vlieg, E.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158–1159.

- ⁷⁶ Pour un exemple de déracémisation par cycles de température, voir : (a) Suwannasang, K.; Flood, A. E.; Rougeot, C.; Coquerel, G. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3498–3504. (b) Schindler, M.; Brandel, C.; Kim, W.-S.; Coquerel, G. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 414–421.
- ⁷⁷ Pour des exemples de déracémisation par complexation d'inclusion, voir : (a) Kaku, H.; Nakamaru, A.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9450–9455. (b) Kaku, H.; Imai, T.; Kondo, R.; Mamba, S.; Watanabe, Y.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8208–8213. (c) Matsumoto, K.; Otsuka, K.; Okamoto, T.; Mogi, H. *Synlett* **2007**, *5*, 729–732
- ⁷⁸ Pour des revues sur la déracémisation, voir : (a) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004–5010. (b) Gruber, C. C.; Lavandera, I.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789–1805. (c) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 115–121. (d) Ahmed, M.; Kelly, T.; Ghanem, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781–6802. (e) Rachwalski, M.; Vermue, N.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9268–9282. (f) Aranda, C.; Oksdath-Mansilla, G.; Bisogno, F. R.; Gonzalo, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1233–1257.
- ⁷⁹ Définition IUPAC de la réversibilité microscopique : « Dans un système à l'équilibre, tout processus moléculaire se produit en moyenne à la même vitesse que la réaction inverse correspondante. »
- ⁸⁰ Pour une discussion sur la réversibilité microscopique, voir : (a) Blackmond, D. G.; Matar, O. K. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 5098–5104. (b) Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2648–2654.
- ⁸¹ Han, S.-W.; Jang, Y.; Shin, J.-S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6945–6954.
- ⁸² Pour un exemple de déracémisation biocatalysée d'alcools, voir : Voss, C. V.; Gruber, C. C.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 741–745.
- ⁸³ Pour un exemple de déracémisation d'amines secondaires cycliques, voir : Heath, R. S.; Pontini, M.; Hussain, S.; Turner, N. J. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 117–120.
- ⁸⁴ Shimada, Y.; Usuda, K.; Okabe, H.; Suzuki, T.; Matsumoto, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2802–2808.
- ⁸⁵ Ghislieri, D.; Houghton, D.; Green, A. P.; Willies, S. C.; Turner, N. J. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2869–2872.
- ⁸⁶ (a) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, *44*, 5578–5579. (b) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, *25*, 2608–2609. (c) Shimada, Y.; Miyake, Y.; Matsuzawa, H.; Nishibayashi, Y. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 393–396.
- ⁸⁷ (a) Mutti, F. G.; Orthaber, A.; Schrittwieser, J. H.; Vries, J. G. de; Pietschnig, R.; Kroutil, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8046–8048. (b) Kędziora, K.; Díaz-Rodríguez, A.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2448–2453. (c) Méndez-Sánchez, D.; Mangas-Sánchez, J.; Lavandera, I.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 4016–4020. (d) Díaz-Rodríguez, A.; Ríos-Lombardía, N.; Sattler, J. H.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Kroutil, W.; Gotor, V. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1443–1446. (e) Liardo, E.; Ríos-Lombardía, N.; Morís, F.; González-Sabín, J.; Rebolledo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3031–3035.
- ⁸⁸ Ji, Y.; Shi, L.; Chen, M.-W.; Feng, G.-S.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10496–10499.
- ⁸⁹ (a) Hölzl-Hobmeier, A.; Bauer, A.; Silva, A. V.; Huber, S. M.; Bannwarth, C.; Bach, T. *Nature* **2018**, *564*, 240–243. (b) Shin, N. Y.; Ryss, J. M.; Zhang, X.; Miller, S. J.; Knowles, R. R. *Science*

2019, 366, 364–369. (c) Tröster, A.; Bauer, A.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3538–3541. (c) Shi, Q.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2–6. (d) Plaza, M.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12785–2788.

⁹⁰ Lackner, A. D.; Samant, A. V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090–14093.

⁹¹ Wan, M.; Sun, S.; Li, Y.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5116–5120.

⁹² Lu, R.; Li, Y.; Zhao, J.; Li, J.; Wang, S.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4445–4448.

⁹³ Zhang, L.; Zhu, R.; Feng, A.; Zhao, C.; Chen, L.; Feng, G.; Liu, L. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4444–4449.

⁹⁴ Yang, L.; Zhang, L.; Zhao, C.; Feng, G.; Chen, L.; Sun, S.; Liu, Q.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 10.1016/j.tetlet.2020.152107.

⁹⁵ Lee, J.-W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18245–18248.

⁹⁶ Pour une revue sur la protonation énantiosélective, voir : (a) Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566–2587. (b) Eames, J.; Weerasooriya, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1–24. (c) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653–3691. (d) Blanchet, J.; Baudoux, J.; Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5493–5506. (e) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nature Chem* **2009**, *1*, 359–369. (f) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2192–2205. (g) Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103–6119. (h) Frongia, A.; Secci, F.; Melis, N. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 456–467. (i) Fu, N.; Zhang, L.; Luo, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 510–520.

⁹⁷ Duhamel, P.; Duhamel, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1995**, *320*, 689–694.

⁹⁸ Pour un exemple pionnier sur la protonation énantiosélective d'énolates de lithium, voir : Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2285–2288.

⁹⁹ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective d'acétates d'énol, voir : Claraz, A.; Leroy, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6457–6463.

¹⁰⁰ Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante de b-céto-esters, voir : Aboulhoda, S. J.; Hénin, F.; Muzart, J.; Thorey, C.; Behnen, W.; Martens, J.; Mehler, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1321–1326.

¹⁰¹ Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante de b-céto-acides, voir : Hénin, F.; Muzart, J.; Nedjma, M.; Rau, H. *Monatsh Chem* **1997**, *128*, 1181–1188.

¹⁰² Pour un exemple pionnier sur la protonation décarboxylante d'hémi-malonates, voir : Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624.

¹⁰³ Pour une revue sur la protonation décarboxylante, voir : Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 697–704.

¹⁰⁴ Pour un exemple pionnier sur la protonation énantiosélective impliquant les cétones, voir : Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.

¹⁰⁵ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective impliquant les énones, voir : Lin, S.; Leow, D.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1741–1744.

¹⁰⁶ Pour un exemple sur la protonation énantiosélective impliquant les dihalogénocétones, voir : Hou, M.; Lin, L.; Chai, X.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6629–663.

¹⁰⁷ Martzel, T.; Annibaleto, J.; Levacher, V.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 995–1000.

- ¹⁰⁸ (a) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854–12855. (b) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6444–6445. (c) Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120–8130. (d) Cheon, C. H.; Imahori, T.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6980–6982. (e) Morita, M.; Drouin, L.; Motoki, R.; Kimura, Y.; Fujimori, I.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858–3859. (f) Sugiura, M.; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2366–2368. (g) Yanagisawa, A.; Touge, T.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1546–1548. (h) Yanagisawa, A.; Touge, T.; Arai, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 519–523.
- ¹⁰⁹ Cheon, C. H.; Kanno, O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13248–13251.
- ¹¹⁰ Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247.
- ¹¹¹ Li, J.; An, S.; Yuan, C.; Li, P. *Synlett* **2019**, *30*, 1317–1320.
- ¹¹² Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240–12242.
- ¹¹³ Uraguchi, D.; Kizu, T.; Ohira, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13489–13491.
- ¹¹⁴ Mandrelli, F.; Blond, A.; James, T.; Kim, H.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11479–11482.
- ¹¹⁵ Paladhi, S.; Liu, Y.; Kumar, B. S.; Jung, M.-J.; Park, S. Y.; Yan, H.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3279–3282.
- ¹¹⁶ Beck, E. M.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4260–4263.
- ¹¹⁷ Liao, K.; Hu, X.; Zhu, R.; Rao, R.; Yu, J.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 799–806.
- ¹¹⁸ Poisson, T.; Dalla, V.; Marsais, F.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7090–7093.
- ¹¹⁹ Poisson, T.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2008**, 2447–2450.
- ¹²⁰ Poisson, T.; Gembus, V.; Dalla, V.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7704–7716.
- ¹²¹ Bordwell, F. G.; Harrelson Jr, J. A. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1714–1718.
- ¹²² <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm> visité le 16/06/2020
- ¹²³ Leonov, A.; Timofeeva, D.; Ofial, A.; Mayr, H. *Synthesis* **2019**, *51*, 1157–1170.
- ¹²⁴ Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 764–768.
- ¹²⁵ Pour un exemple illustrant l'utilisation d'amides silylés dans la synthèse d'éthers d'énol silylés, voir : Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, *15*, 1628–1629.
- ¹²⁶ <https://www.sigmaaldrich.com/analytical-chromatography/analytical-products.html?TablePage=9648191> visité le 17/06/2020
- ¹²⁷ Godemert, J. « Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs en organocatalyse : Déracémisation monotopie de cétones par protonation énantiosélective et réactions d'additions 1,2 catalysées par des bases de Brønsted générées in situ », *Thèse de doctorat en Chimie Organique*, INSA de Rouen, **2015**.
- ¹²⁸ Pour des exemples d' α -hydroxylation de cétones en conditions basiques, voir : (a) Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 548–552. (b) Yang, Y.; Li, Y.; Cheng, C.; Yang, G.; Wan, S.; Zhang, J.; Mao, Y.; Zhao, Y.; Zhang, L.; Li, C.; Tang, L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2316–2324.

- ¹²⁹ Une surpression d'argon est appliquée au tube réactionnel. Le solvant utilisé est reconditionné sur tamis et n'entre pas en contact avec l'air extérieur.
- ¹³⁰ La réaction effectuée par le Dr Godemert a pu être reproduite par deux autres expérimentateurs dont moi-même avec des résultats identiques.
- ¹³¹ Dans ce chapitre, la conversion correspond à la quantité de produit de départ consommée lors de la réaction (déterminée de façon quantitative avec un étalon interne)
- ¹³² Il a été vérifié que l'éther d'énol silylé n'est pas dégradé lors du traitement de la réaction.
- ¹³³ James, J.; Akula, R.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2421–2427.
- ¹³⁴ Pour les références bibliographiques liées à chaque composé, voir Partie expérimentale
- ¹³⁵ Une fois sorti de l'étuve à 50 °C, le vial réactionnel est refroidi dans un dessiccateur puis une surpression d'argon lui est appliquée. L'éther d'énol silylé **16a** (huile) est prélevé avec une seringue de précision afin d'éviter que le vial réactionnel soit en contact avec l'extérieur lors de la pesée. Une fois les autres réactifs ajoutés, le vial réactionnel est scellé pour la durée de la réaction.
- ¹³⁶ DBU supporté sur polystyrène (PS) réticulé avec 1% de divinylbenzène
- ¹³⁷ Mawhinney, T. P.; Madson, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336–3339.
- ¹³⁸ Callens, R.; Collin, A. WO2012/136617, 2012.
- ¹³⁹ Pour les publications traitant de la synthèse énantiosélective d' α -fluorocétone tertiaires, voir : (a) Enders, D.; Potthoff, M.; Raabe, G.; Runsink, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2362–2364. (b) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157–4161. (c) Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738–1741.
- ¹⁴⁰ Pour les publications détaillant la synthèse énantiosélective du Donépézil, voir : a) Joon Seop, K.; Kyung Wook, A.; Gil Joon, Y.; Sun Young, L.; Hyung In, K. KR20110103621, March 15, 2010. b) Hu, Y.; Li, S.; Sun, X.; Guo, Y.; Zhang, Y. CN103497145, October 10, 2013. c) Hu, Y.; Wang, J.; Yu, J.; Zhu, Y.; Yang, Y.; Yuan, Z.; Sun, X. CN110590745, September 9, 2019.
- ¹⁴¹ Pour une revue sur l'utilisation du Donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, voir : Seltzer, B. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, *1*, 527–536.
- ¹⁴² Pour un exemple de liaison H entre une amide et un groupement CF₃, voir : Chaudhari, S. R.; Mogurampelly, S.; Suryaprakash, N. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 1123–1129.
- ¹⁴³ Pour un exemple d'activation de dérivés silylés par un catalyseur de type N-oxyde, voir : Shen, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 129–137.
- ¹⁴⁴ Pour une revue sur la chimie du silicium hypervalent, voir : Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J.C. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.
- ¹⁴⁵ Huang, Y.-S.; Song, S.-G.; Ren, L.; Li, Y.-G.; Wu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6838–6841.
- ¹⁴⁶ Yang, X.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5225–5228.
- ¹⁴⁷ Rivera-Hernández, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861–1871.
- ¹⁴⁸ Banik, S. M.; Levina, A.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2017**, *358*, 761–764.
- ¹⁴⁹ Pour une revue récente sur les réactions énantiosélectives organocatalysées de Morita-Baylis-Hillman, voir : Pelissier, H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2831–2861.

- ¹⁵⁰ Pour le seul exemple de la littérature d'allylation énantiosélective sur des adduits de Morita-Baylis-Hillman, voir : Wang, X.; Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1116–1119.
- ¹⁵¹ Pour un exemple pionnier d'activation de trichloro allylsilane par un *N*-hétérocycle oxydé, voir : Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *68*, 6419–6420.
- ¹⁵² Pour un exemple pionnier traitant de la formation in situ de *N*-Boc imines par déprotonation, voir : Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1238–1240.
- ¹⁵³ Sambasivan, S.; Kim, D.; Ahn, K. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 541–543.
- ¹⁵⁴ Allen, C. R.; Richard, P. L.; Ward, A. J.; Van de Water, L. G. A.; Masters, A. F.; Maschmeyer, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7367–7370.
- ¹⁵⁵ Paul, C. E.; Gargiulo, S.; Opperman, D. J.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; Taglieber, A.; Arends, I. W. C. E.; Hollmann, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 180–183.
- ¹⁵⁶ Benbow, J. A. *J. Chem. Perkin Trans 2* **1974**, *8*, 790–797.
- ¹⁵⁷ Hoang, C. T.; Alezra, V.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2521–2524.
- ¹⁵⁸ Pesyan, N. N.; Khalafy, J.; Khani-Meinagh, H. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 527–543.
- ¹⁵⁹ Carreon, J. R.; Mahon, K. P.; Kelley, S. O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 517–519.
- ¹⁶⁰ Yang, Z.; Zhan, F.; Pan, Y.; LYu, Z.; Han, C.; Hu, Y.; Ding, P.; Gao, T.; Zhou, X.; Jiang, Y. *Corrosion Science* **2015**, *99*, 281–294.
- ¹⁶¹ Swinburne, A. N.; Paterson, M. J.; Beeby, A.; Steed, J. W. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1010–1016.
- ¹⁶² Jean-Gérard, L.; Pauvert, M.; Collet, S.; Guingant, A.; Evain, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11250–11259.
- ¹⁶³ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.
- ¹⁶⁴ Wang, X.; Zeng, Y.; Sheng, L.; Larson, P.; Liu, X.; Zou, X.; Wang, S.; Guo, K.; Ma, C.; Zhang, G. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305–2332.
- ¹⁶⁵ Nakano, A.; Kawahara, S.; Akamatsu, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381–389.
- ¹⁶⁶ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108.
- ¹⁶⁷ Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732–733.
- ¹⁶⁸ Drennhaus, T.; Öhler, L.; Djalali, S.; Höfmann, S.; Müller, C.; Pietruszka, J.; Worgull, D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2385–2396.
- ¹⁶⁹ Fang, Y.; Lu, N.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 4371–4375.
- ¹⁷⁰ Vargová, D.; Baran, R.; Šebesta, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 553–559.
- ¹⁷¹ Zhang, T.; Cheng, L.; Hameed, S.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6644
- ¹⁷² Hajra, S.; Jana, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4778–4781.
- ¹⁷³ Sekikawa, T.; Kitaguchi, T.; Kitaura, H.; Minami, T.; Hatanaka, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3026–3029.

- ¹⁷⁴ Wang, C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229–6237.
- ¹⁷⁵ Brunner, H.; Buegler, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 77–84.
- ¹⁷⁶ Häring, A. P.; Biallas, P.; Kirsch, S. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1526–1539.
- ¹⁷⁷ Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089–2091.
- ¹⁷⁸ Huang, Y.; Yang, L.; Shao, P.; Zhao, Y. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3275–3281.
- ¹⁷⁹ Lee, A.; Michrowska, A.; Sulzer-Mosse, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707–1710.
- ¹⁸⁰ Zhou, Z. S.; Li, L.; He, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1213–1216.
- ¹⁸¹ Jiao, Z.; Beiger, J. J.; Jin, Y.; Ge, S.; Zhou, J. S.; Haroom, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15980–15986.
- ¹⁸² Ide, T.; Barham, J. P.; Fujita, M.; Kawato, Y.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8453–8460.
- ¹⁸³ Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604–5607.
- ¹⁸⁴ Dierks, A.; Schmidtman, M.; Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5451–5462
- ¹⁸⁵ Smith, A. M. R.; Billen, D.; Hii, K. K. (Mimi). *Chem. Commun.* **2009**, *26*, 3925–3927.
- ¹⁸⁶ Mikhalyonok, S. G.; Arol, A. S.; Litvinau, D. A.; Kuz'menok, N. M.; Bezborodov, V. S. *Chem Heterocycl Comp* **2019**, *55*, 205–211.
- ¹⁸⁷ Suzuki, M.; Hart, H.; Dunkelblum, E.; Li, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5083–5090.
- ¹⁸⁸ Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1316–1327.
- ¹⁸⁹ Zanirato, V.; Pollini, G. P.; De Risi, C.; Valente, F.; Melloni, A.; Fusi, S.; Barbetti, J.; Olivucci, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4975–4982.
- ¹⁹⁰ Ozaki, S.; Adachi, M.; Sekiya, S.; Kamikawa, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4586–4589.
- ¹⁹¹ Adjabeng, G.; Brenstrum, T.; Frampton, C.; Robertson, A. J.; Hillhouse, J.; MacNulty, J.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082–5086.
- ¹⁹² Bichovski, P.; Haas, T. M.; Kratzert, D.; Streuff, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2339–2342.
- ¹⁹³ Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3117–3119.
- ¹⁹⁴ Yuan, J.; Liu, C.; Chen, Y.; Zhang, Z.; Yan, D.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 269–277.
- ¹⁹⁵ Pinedo-Rivilla, C.; Aleu, J.; Collado, I. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1653–1657.
- ¹⁹⁶ Jian, Q.; Sheng, W.; Guo, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2175–2179.
- ¹⁹⁷ Kroc, M. A.; Patil, A.; Carlos, A.; Ballantine, J.; Aguilar, S.; Mo, D.-L.; Wang, H.-Y.; Mueller, D. S.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4125–4137.

Annexes

I. Curriculum Vitae

Claire SEGOVIA

Adresse : 138 rue Beauvoisine – 76000 Rouen

Née le 1er Avril 1994

Téléphone : +33 6 83 74 37 25

Mail : claire.segovia@insa-rouen.fr

Nationalité Française

Permis B



Doctorante de deuxième année en chimie organique

depuis Septembre 2017	FORMATION COBRA UMR 6014 , Rouen (France) Doctorat en chimie organique sur le thème « Développement de nouvelles plateformes hétérocycliques pour l'organocatalyse » sous la direction du Dr Vincent LEVACHER (vincent.levacher@insa-rouen.fr) et Dr Sylvain OUDEYER (sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr) <ul style="list-style-type: none">• Développement de nouvelles méthodes en organocatalyse• Synthèse de nouveaux catalyseurs
2017	Université Lyon 1/CPE Lyon , Villeurbanne (France) Diplôme M2 Recherche « Synthèse organique et chimie des molécules bioactives » Mention bien
2013 - 2017	CPE Lyon , Villeurbanne (France) Diplôme d'ingénieur « Chimie – Génie des Procédés » Spécialisation : Synthèse organique, chimie médicinale Projets : <ul style="list-style-type: none">• Etude et optimisation d'un protocole d'oxydation du bornéol : étude cinétique, analytique et optimisation à plus large échelle (4 mois)• Extrapolation d'un protocole expérimental pour une production industrielle (2 mois)• Projet de création d'entreprise : réalisation d'un <i>business plan</i> visant à planifier la recherche, le développement, le marketing, et la finance d'une entreprise (6 mois)
2011 - 2013	Classes préparatoires à CPE Lyon , Lyon (France)
2011	Baccalauréat S option Physique mention Bien (France)
Septembre 2018- Juin 2019	EXPERIENCES PROFESSIONNELLES IUT Rouen , Mont Saint-Aignan (France) Encadrement des Travaux pratiques de Chimie organique en IUT Chimie 1 ^{ère} année (64 h)
depuis Septembre 2017	COBRA UMR 6014 , Mont Saint-Aignan (France) Doctorat en chimie organique sur le thème « Développement de nouvelles plateformes hétérocycliques pour l'organocatalyse » sous la direction du Dr Vincent LEVACHER (vincent.levacher@insa-rouen.fr) et Dr Sylvain OUDEYER (sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr)

2017	<p>ICBMS UMR 5246, Villeurbanne (France)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimisation de la réaction de Prins-Ritter par désymétrisation de l'alcool bishomoallylique • Post-fonctionnalisation de doubles liaisons <p>Référence : Dr Fabienne FACHE (fabienne.fache@univ-lyon1.fr)</p>
2015 - 2016	<p>Hoffman-La Roche AG, Bâle, Suisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Synthèses multi-étapes de molécules bioactives • « Drug design » <p>Référence : Emmanuel PINARD (emmanuel.pinard@roche.com)</p>
Juillet 2014	<p>Daikin Chemical France, Oullins, France</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de polymères et de l'effet des additifs plastiques sur l'extrusion des polymères en laboratoire • Contrôle qualité des polymères une fois extrudés industriellement
Juin - Juillet 2013	<p>IRCELYON UMR 5256, Villeurbanne (France)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Développement de protocoles de synthèse de catalyseurs • Étude du marché des zéolithes dans le secteur industriel <p>PUBLICATIONS</p> <p>« Access to Polyfluorinated Tetrahydropyranyl Amides via Prins-Ritter Cyclization under Green Conditions » Segovia, C.; Fache, F.; Pelotier, B.; Piva, O. <i>ChemistrySelect</i> 2019, <i>4</i>, 3191–3194.</p> <p>« Enantioselective Catalytic Transformations of Barbituric Acid Derivatives » Segovia C.; Lebrêne A.; Levacher, V.; Oudeyer S.; Brière, J.-F. <i>Catalysts</i> 2019, <i>9</i>, 131.</p> <p>COMMUNICATIONS</p> <p>Poster : "Organocatalyzed one-pot deracemization of α-substituted ketones via enantioselective protonation reaction" Segovia C.; Godemert J.; Oudeyer S.; Levacher V. Journée de Chimie Organique (Palaiseau, 30/10/2019)</p> <p>Poster : "Organocatalyzed one-pot deracemization of α-substituted ketones via enantioselective protonation reaction" Segovia C.; Godemert J.; Oudeyer S.; Levacher V. Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (Caen, 05/07/2019)</p> <p>Poster : "Enantioselective nucleophilic dearomatization of pyridinium salts via bifunctional organocatalyzed approach" Segovia C.; Nocquet P.-A.; Oudeyer S.; Levacher V. Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (Le Havre, 21/06/2018)</p> <p>COMPETENCES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informatique : Maîtrise de Word, Excel, Power Point • Langues : Anglais (TOEIC 930, CAE niveau C2), Italien (scolaire) Espagnol (notions) <p>VIE ASSOCIATIVE</p>
2017-2019 2013-2014	<p>Membre du bureau de l'Association des Doctorants de Chimie de Rouen</p> <p>Rédactrice puis Présidente du journal de CPE Lyon (Le Canut Déchaîné)</p>

II. Publications liées à la thèse



Review

Enantioselective Catalytic Transformations of Barbituric Acid Derivatives

Claire Segovia, Arthur Lebréne[✉], Vincent Levacher[✉], Sylvain Oudeyer and Jean-François Brière *[✉]

Normandie University, UNIROUEN, INSA Rouen, CNRS, COBRA, 76000 Rouen, France;

claire.segovia@inv.univ-rouen.fr (C.S.); arthur.lebrene@insa-rouen.fr (A.L.);

vincent.levacher@insa-rouen.fr (V.L.); sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr (S.O.)

* Correspondence: jean-francois.briere@insa-rouen.fr; Tel.: +33-235-522-464

Received: 20 December 2018; Accepted: 15 January 2019; Published: 1 February 2019



Abstract: Since the beginning of the 20th century, numerous research efforts made elegant use of barbituric acid derivatives as building blocks for the elaboration of more complex and useful molecules in the field of pharmaceutical chemistry and material sciences. However, the construction of chiral scaffolds by the catalytic enantioselective transformation of barbituric acid and derivatives has only emerged recently. The specific properties of these rather planar scaffolds, which also encompass either a high Brønsted acidity concerning the native barbituric acid or the marked electrophilic character of alkylidene barbituric acids, required specific developments to achieve efficient asymmetric processes. This review covers the enantioselective catalytic reactions developed for barbituric acid platforms using an organocatalytic and metal-based enantioselective sequences. These achievements currently allow several unique addition and annulation reactions towards the construction of high valued chiral heterocycles from barbituric acid derivatives along with innovative enantioselective developments.

Keywords: organocatalysis; asymmetric synthesis; barbituric acid; alkylidene barbituric acid; metal based-catalysis; cycloaddition; annulation reaction

1. Introduction

1.1. Context

Barbituric acid **1**, namely 2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione, and derivatives are fascinating building blocks in organic synthesis (Figure 1). This story dates back to 1894 when von Baeyer reported on the preparation of barbituric acid [1]. Later, in 1903, Fisher and von Mering highlighted the pharmacological properties of 5,5-diethyl barbituric acid, the so-called barbital, as a potent hypnotic agent [2]. Ever since, barbituric acid derivatives served as starting materials for the elaboration of thousands of complex architectures useful in medicinal chemistry, a field of research covered by several exhaustive reviews [3–6]. Selected examples of bioactive compounds in this series are depicted in Figure 1, which highlights scaffolds that possess, at least, one stereogenic center or a tetrasubstituted carbon as a source of chemical diversity and structural complexity. Phenobarbital, involved in the treatment of certain types of epilepsy, derived from the original barbital but displays two different substituents at C-5 position (Figure 1a) [7]. The opportunity afforded by the double functionalization of the C-5 position of barbituric acid allowed the construction of several spiro-compounds and, thus, more rigid architectures highlighted by the development of nucleotide mimics [8], inhibitor of matrix metalloproteinases (MMP) [9] and anticancer agents [10], for example (Figure 1b–d) [11,12]. On the other hand, the synthesis of fused-bicycle derivatives led to ingredients possessing either

Résumé

L'objectif principal de ma thèse a été le développement de nouvelles réactions énantiosélectives organocatalysées impliquant une catalyse bifonctionnelle idéalement à base de paires d'ions chirales. Dans un premier temps, cette approche a été appliquée à la désaromatisation nucléophile de sels de pyridinium en mettant en œuvre un système catalytique bifonctionnel original paire d'ions/énamine. Les 1,4-dihydropyridines ont pu être obtenus de façon régiosélective avec cependant des rendements et des excès énantiomériques faibles (19% de rendement et 32% *ee* au maximum). Dans un deuxième temps, une réaction de déracémisation monotopie organocatalysée de cétones comportant un centre stéréogène en position α a été étudiée. La première étape est une réaction de silylation conduisant à un éther d'énol silylé prochiral qui subit, dans un deuxième temps une étape clé de protonation énantiosélective catalysée par un dérivé original des alcaloïdes du *Quinquina*. La séquence a pu être appliquée à 13 cétones α -substituées avec des rendements allant de moyens à très bons et des excès énantiomériques allant jusqu'à 87%. Il est à noter qu'à ce jour, il s'agit de la seule méthode de déracémisation purement chimique qui ne s'appuie pas sur des équilibres rédox.

Summary

The main purpose of this PhD thesis was the development of new enantioselective organocatalyzed reactions involving bifunctional catalysis if possible by means of ion-pairing catalysts. Firstly, this approach was applied to the nucleophilic dearomatization of pyridinium salts based upon an original bifunctional system ion pair/enamine. The 1,4-dihydropyridines were obtained with good regioselectivity albeit in low yields and enantiomeric excesses (19% yield and 32% *ee* max). Thereafter, a one-pot organocatalysed deracemization reaction of ketones bearing a stereogenic center at their α position was studied. The first step relied on a silylation reaction to provide a silyl enolate which was in the second step, submitted to an enantioselective protonation reaction catalysed by an original *Cinchona* catalyst. This sequence was applied to 13 α -substituted ketones in modest to high yields and up to 87% *ee*. It is worthy to note that this reaction is the only method of purely chemical deracemization reaction that does not rely on redox equilibrium.