



**HAL**  
open science

# Aldolisation des alpha-trialkylsilyl-alpha-diazoacétones induite par l'ion fluorure

Imen Abid Walha

► **To cite this version:**

Imen Abid Walha. Aldolisation des alpha-trialkylsilyl-alpha-diazoacétones induite par l'ion fluorure. Génie chimique. Le Mans Université; Université de Sfax (Tunisie), 2017. Français. NNT : 2017LEMA1004 . tel-01526192

**HAL Id: tel-01526192**

**<https://theses.hal.science/tel-01526192>**

Submitted on 22 May 2017

**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.



# Thèse de Doctorat

**Imen ABID WALHA**

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du  
grade de Docteur de l'Université du Maine  
et du grade de Docteur de l'Université de Sfax  
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

**Écoles doctorales :** *Matières Molécules et Matériaux en Pays de la Loire (3MPL)  
École Doctorale de Sfax*

**Discipline :** *Chimie fine*  
**Spécialité :** *Chimie Organique*

**Unités de recherche :** *Institut des Molécules et des Matériaux du Mans (IMMM), UMR CNRS 6283  
Laboratoire de Chimie Appliquée HCGP de Sfax*

**Soutenu le** 17/01/2017  
**Thèse N° :** 2017LEMA1004

## **Aldolisation des $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacétones induite par l'ion fluorure**

### **JURY**

Rapporteurs : **Jean-Luc PARRAIN**, Directeur de Recherche CNRS, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille  
**Béchr BEN HASSINE**, Professeur, Faculté des Sciences de Monastir

Examineur : **Ridha BEN SALEM**, Professeur, Faculté des Sciences de Sfax

Directeurs de Thèse : **Gilles DUJARDIN**, Directeur de Recherche CNRS, Université du Maine  
**Souhir ABID**, Professeur, Faculté des Sciences de Sfax

Encadrante de Thèse : **Catherine GAULON-NOURRY**, Maître de Conférences, Université du Maine

Invité : **Fabien BOEDA**, Maître de Conférences, Université du Maine

# Remerciements

*Ce travail de thèse a été réalisé en collaboration entre l'équipe de recherche « Méthodologie Synthèse Organique (MSO) » de l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans, de l'université du Maine-France, et l'équipe de recherche « Synthèse Organique et Macromoléculaire » du Laboratoire de Chimie Appliquée Hétérocycles, Corps Gras et Polymère, de la Faculté des Sciences de Sfax-Tunisie, sous la direction de Monsieur Gilles Dujardin, Directeur de Recherche CNRS à l'Université du Maine et Madame Souhir Abid, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax,*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Monsieur Gilles Dujardin pour m'avoir accueillie au sein de son équipe. Ses encouragements et ses précieux conseils sont inoubliables. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je tiens à remercier sincèrement Madame Souhir Abid pour son accueil, son soutien et les nombreux conseils qu'elle a su me prodiguer tout au long de ce doctorat. Je lui exprime toute ma gratitude et ma profonde estime.*

*Ma gratitude va également à Madame Catherine Gaulon-Nourry, Maître de Conférences à l'Université du Maine qui m'a suivie de très près tout au long cette thèse. Je lui adresse mes sincères remerciements pour son encadrement judicieux, sa gentillesse et le soutien qu'elle m'a toujours accordé.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur Pascal Gosselin, Chargé de Recherche CNRS à l'Université du Maine pour sa contribution efficace à ces travaux et pour ses précieux conseils. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Je tiens à remercier Monsieur Dominique Cahard, Directeur de Recherche CNRS à l'Université de Rouen pour m'avoir accueillie au sein de son équipe lors d'un stage et pour m'avoir permis de bénéficier de sa grande expérience dans le domaine de la catalyse asymétrique.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur Béchir Ben Hassine, Professeur à la faculté des Sciences de Monastir, Monsieur Jean-Luc Parrain, Directeur de Recherche CNRS à l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse en tant que rapporteurs.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur Ridha Ben Salem, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je tiens à remercier Monsieur Fabien Boeda, Maître de Conférences à l'Université du Maine pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Professeur Rachid El Gharbi, ex-Directeur du Laboratoire de Chimie Appliqué HCGP à la Faculté des Sciences de Sfax pour m'avoir permis de bénéficier de sa grande expérience dans le domaine de la synthèse organique. Qu'il soit assuré de mes sentiments de respect et de haute considération.*

*J'adresse également mes remerciements à Monsieur Houcine Ammar, Professeur à la faculté des Sciences de Sfax et Directeur du Laboratoire de Chimie Appliqué HCGP pour son aide, ses conseils et ses encouragements.*

*J'adresse mon amicale reconnaissance à Sigrid Gavelle et à Stéphane Bidou que j'ai eu le plaisir d'encadrer lors de leurs stages de Master 1 à l'Université du Maine et qui ont activement participé à ces travaux,*

*Je tiens finalement à remercier tous les membres du Laboratoire HCGP de Sfax et ceux de l'équipe MSO du Mans, notamment Monsieur Frédéric Legros, technicien CNRS pour sa contribution au bon fonctionnement du Laboratoire, Madame Amélie Durand, Monsieur Corentin Jacquemmoz pour les analyses RMN, Madame Patricia Gangnery et Madame Emmanuelle Mebold pour les analyses de spectrométrie de masse.*

*A mes parents Abdallah et Sabeih*

Pour l'éducation et le grand amour dont vous m'avez entouré depuis ma naissance. Les mots sont impuissants pour vous traduire toute ma reconnaissance. Votre soutien moral a été constant et bien réel. Merci d'être tout simplement mes parents, c'est à vous que je dois cette réussite.

*A mon époux Achraf*

Mon cher, ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci pour tes sacrifices... Merci pour ta patience... Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour... Merci de m'avoir poussée jusqu'au bout pour arriver à ce jour.

*A mes beaux-parents Hammadi et Niçaf*

Je vous dédie ce travail en vous remerciant sincèrement pour votre soutien inconditionnel et tout le bien-être que vous m'avez apporté.

*A mon frère Ahmed, sa femme Sabrina et leur petite fille Kenza*

*A ma sœur Nihel, son époux Mounir et leurs petits garçons*

*Eldam&Iyed*

Merci Ahmed, Nihel, Mounir et Sabrina pour votre soutien très précieux.

*A ma belle-sœur Amani, son époux Zied et leur petite fille E'lee*

*A ma belle-sœur Ons*

Merci Amani, Zied et Ons pour votre encouragement.

*A toutes mes amies*

Pour les années que nous avons partagées ensemble en France, je vous remercie pour votre soutien durant ces séjours.

*A tous ceux qui m'aiment*



# SOMMAIRE

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

## CHAPITRE I : CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE : DIAZOACETONES ET TRIALKYLSILYLDIAZOACETONES

<b>I. Méthodes de construction des composés diazoacétoniques.....</b>	<b>5</b>
1. Les principales méthodes de synthèse des composés diazocarbonylés .....	7
2. Construction de composés diazoacétoniques par substitution électrophile « diazo-side » sur <b>B</b> .....	2
3. Modification des composés diazoacétoniques par substitution en $\alpha$ de la fonction cétone.....	15
4. Travaux antérieurs de l'équipe : aldolisation séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » sur la TES-diazoacétone.....	18
<b>II. Utilisation des <math>\alpha</math>-trialkylsilyl-<math>\alpha</math>-diazoacétones en synthèse.....</b>	<b>21</b>
1. Réarrangement de Wolff .....	22
2. Réactions <i>via</i> migration 1,3-(C $\rightarrow$ O) du Silicium.....	23
<b>III. Présentation du projet.....</b>	<b>25</b>

## CHAPITRE II : $\alpha$ -TRIALKYLSILYL- $\alpha$ -DIAZOACETONE : METHODES DE SYNTHÈSE COMPAREES

<b>I. Introduction.....</b>	<b>27</b>
<b>II. Méthodes de construction de la diazoacétone.....</b>	<b>28</b>
1. Bibliographie : les différentes méthodes de construction de la diazoacétone .....	28
a. Méthode utilisant l'azoture de tosylate ( $\text{TsN}_3$ ).....	30
b. Méthode utilisant l'azoture de <i>p</i> -carboxybenzènesulfonyl.....	31
c. Méthode utilisant des sels de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium.....	32
2. Résultats : synthèse de la diazoacétone .....	34
a. Méthode utilisant l'ADMC.....	35
b. Méthode utilisant le $\text{TsN}_3$ .....	36
c. Méthode utilisant l'azoture de <i>p</i> -acétamidobenzènesulfonyl ( <i>p</i> -ABSA).....	37
<b>III. Synthèse des <math>\alpha</math>-trialkylsilyl-<math>\alpha</math>-diazoacétones .....</b>	<b>38</b>
1. Bibliographie .....	38
2. Résultats : synthèse de la TES-diazoacétone .....	38

## CHAPITRE III : ALDOLISATION DE LA TES-DIAZOACETONE INDUITE PAR UN ION FLUORURE

<b>A. Bibliographie.....</b>	<b>45</b>
<b>I. Création de liaison C-C induite par un ion fluorure à partir d'un organotrialkylsilane.....</b>	<b>45</b>
1. Aldolisation à partir d'éthers d'énols silylés .....	45
2. Allylations à partir de l'allyltriméthylsilane <b>III-12</b> .....	49
3. Benzylations à partir du benzyltriméthylsilane <b>III-20</b> .....	51
4. Alcynylations à partir des triméthylsilylalcynes.....	52
5. Propargylation à partir du propargyltriméthylsilane <b>III-29</b> .....	54
6. Aldolisation à partir du triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle ( <b>TMS-DZA, III-32</b> ).....	55
7. Aldolisation à partir de la 3-triméthylsilyl-diazopropane-2-one <b>III-34</b> .....	55
<b>II. Bilan de la bibliographie. Objectifs .....</b>	<b>57</b>
<b>B. Bibliographie.....</b>	<b>58</b>
<b>I. Etude de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur des électrophiles .....</b>	<b>58</b>
1. Addition nucléophile de la TES-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur le benzaldéhyde (réaction modèle) .....	58
a. Influence de la température .....	59
b. Influence de la source de l'ion fluorure.....	60
c. Etude de la quantité de l'ion fluorure .....	63
d. Influence du solvant de la réaction.....	65
e. Etude de la durée de la réaction.....	66
2. Mise au point de la <i>O</i> -désilylation du diazoaldol silylé <b>III-37b</b> .....	67
a. <i>O</i> -désilylation de l'aldol silylé <b>III-37b</b> en utilisant des conditions acides.....	68
b. <i>O</i> -désilylation de l'aldol silylé <b>III-37b</b> en utilisant un ion fluorure.....	69
3. Extension méthodologique à des composés carbonylés, des dérivés bromés et des imines .....	74
a. Extension méthodologique à des aldéhydes .....	74
❖ Aldéhydes commerciaux.....	74
❖ Aldéhydes synthétiques.....	78
b. Premiers essais d'extension à des cétones, des dérivés bromés et des imines.....	80
4. Aspects mécanistiques .....	81
a. Mécanisme proposé .....	81
b. Hypothèses mécanistiques pour la formation de l'aldol <i>O</i> -désilylé <b>a</b> .....	84
5. Conclusions et perspectives .....	88

# CHAPITRE IV : VERS UNE EXTENSION ASYMETRIQUE : ALDOLISATION DE LA TES-DIAZOACETONE UTILISANT UN FLUORURE D'AMMONIUM CHIRAL ENANTIOPUR

<b>A. Bibliographie.....</b>	<b>89</b>
<b>I. Additions nucléophiles énantiosélectives des diazoacétates d'alkyle sur des composés carbonylés et des imines.....</b>	<b>89</b>
<b>II. Aldolisations énantiosélectives induite par un fluorure d'ammonium chiral.....</b>	<b>97</b>
<b>III. Bilan de la bibliographie .....</b>	<b>101</b>
<b>B. Résultats et Discussions .....</b>	<b>102</b>
<b>I. Réactions d'aldolisation dans des conditions de transfert de phase solide-liquide.....</b>	<b>102</b>
1. Faisabilité de la réaction en transfert de phase en série racémique .....	102
2. Addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde ; optimisation des conditions opératoires .....	103
a. Etude de la température et du temps de réaction .....	107
b. Etude de la source et la quantité d'ion fluorure et du solvant .....	108
c. Etude de la qualité du fluorure de potassium .....	112
3. Influence de la structure de l'aldéhyde .....	113
4. Etude de la structure de l'ammonium chiral .....	114
5. Essais d'autres systèmes dans les conditions de transfert de phase .....	119
<b>II. Réactions d'aldolisation en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé.....</b>	<b>121</b>
1. Synthèse des fluorures d'ammonium chiraux .....	121
a. Méthode <b>i</b> .....	121
b. Méthode <b>ii</b> .....	123
c. Méthode <b>iii</b> .....	124
2. Réactions d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé <b>IV-27b</b> .....	126
a. Etude du solvant et du temps de réaction .....	127
b. Influence de la température .....	129
3. Conclusion.....	130
4. Reproductibilité des analyses en HPLC chirale .....	131
<b>III. Hydrogénolyse de l'aldol I-20a et détermination de la configuration absolue par corrélation chimique .....</b>	<b>132</b>
1. Hydrogénolyse de l'aldol <b>I-20a</b> .....	132
2. Détermination de la configuration absolue par corrélation chimique .....	135
<b>IV. Conclusions et perspectives.....</b>	<b>136</b>

## CHAPITRE V : ALDOLISATION DE LA TIPS-DIAZOACETONE INDUITE PAR LE TBAF ET PERSPECTIVES

<b>I. Intérêt de l'utilisation d'un groupement TIPS et synthèse de la TIPS-diazoacétone .....</b>	<b>139</b>
1. Objectifs et intérêt de l'utilisation d'un groupement TIPS.....	139
2. Synthèse de l' $\alpha$ -triisopropylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone .....	140
<b>II. Aldolisation « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone induite par un ion fluorure .....</b>	<b>141</b>
1. Addition nucléophile « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur le benzaldéhyde .....	141
a. Premiers résultats obtenus avec le TBAF .....	141
b. Optimisation de la réaction.....	144
2. Extension méthodologique à d'autres aldéhydes.....	147
3. Conclusion.....	151
<b>III. Premiers résultats d'addition nucléophile « diazo-side » énantiosélective de la TIPS-diazoacétone sur le benzaldéhyde .....</b>	<b>151</b>
1. Réactions d'aldolisation « diazo-side » en transfert de phase solide-liquide .....	151
2. Réactions d'aldolisation « diazo-side » en utilisant le fluorure de <i>N</i> -benzylcinchonidinium chiral préformé <b>IV-27b</b> .....	154
3. Conclusion et perspectives .....	156
<b>IV. Premier résultat en aldolisation « methyl-side » et perspectives .....</b>	<b>156</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>159</b>

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b>General Information .....</b>	<b>163</b>
<b>I. Synthesis of <math>\alpha</math>-trialkylsilyl-<math>\alpha</math>-diazoacetones.....</b>	<b>165</b>
<b>II. Synthesis of <math>\alpha</math>-triethylsilyl-<math>\alpha</math>-diazoacetophenone <b>III-68</b> .....</b>	<b>169</b>
<b>III. Synthesis of <math>\beta</math>-hydroxy-<math>\alpha</math>-diazoacetones .....</b>	<b>171</b>
1. General procedures for the fluoride-induced aldol reaction of $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones..	171
2. General procedures for the <i>O</i> -desilylation of the diazoaldol <b>III-37b</b> .....	193
3. Protocol for the synthesis of KF·18-crown-6 ether complex.....	194
<b>IV. Catalytic asymmetric aldol reaction of <math>\alpha</math>-trialkylsilyl-<math>\alpha</math>-diazoacetones .....</b>	<b>195</b>
1. General procedures under phase transfer conditions .....	195
2. Synthesis of the chiral <i>N</i> -benzylcinchonidinium fluoride <b>IV-27b</b> from corresponding <i>N</i> -benzylcinchonidinium chloride <b>IV-44b</b> .....	197

3. General procedures using the chiral <i>N</i> -benzylcinchonidinium fluoride <b>IV-27b</b> prepared beforehand .....	200
4. Determination of the absolute configuration of the aldol <b>I-20a</b> using chemical correlation.....	201
<b>Résumé</b> .....	<b>205</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>207</b>

## ANNEXES

<b>Publications et communications</b> .....	<b>209</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>211</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>213</b>



## - INTRODUCTION GENERALE -

Les composés  $\alpha$ -diazocarbonylés sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique car ils peuvent subir de nombreuses transformations synthétiques, notamment *via* la décomposition du groupement diazo (Schéma 1). Les transformations les plus courantes sont la cyclopropanation, les réactions de migration, les insertions X-H (X = C, O, N, S, Si...), les cycloadditions 1,3-dipolaires et le réarrangement de Wolff. La mise au point de méthodes efficaces pour accéder à des motifs diazocarbonylés diversement fonctionnalisés est à ce titre un enjeu important et un domaine de recherche très actif en synthèse organique.

Dans ce cadre, en lien étroit avec un projet de synthèse totale d'analogues du péloruside A, notre équipe s'intéresse à l'élaboration convergente de motifs diazocarbonylés complexes, en utilisant une  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétone en tant que building-block à 3 atomes de carbone (Schéma 1). Le concept est d'insérer ce synthon au sein d'une chaîne carbonée de façon convergente, par deux extensions de chaîne successives, dites « methyl-side », puis « diazo-side ». C'est dans ce contexte que se situe le présent projet, qui vise à montrer le potentiel synthétique spécifique lié au groupement trialkylsilyle présent sur la diazocétone. L'objectif principal de cette étude est de montrer la faisabilité d'une extension de chaîne « diazo-side » directement sur l' $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétone, en mettant au point une méthode d'aldolisation induite par un ion fluorure, qui soit efficace et facile de mise en œuvre. Le deuxième objectif de ce projet est d'étudier l'extension asymétrique de cette méthodologie en utilisant un contre ion chiral énantio pur pour le fluorure.

Un premier chapitre bibliographique présentera le contexte du projet. Tout d'abord, les principales méthodes de construction des composés diazocétoniques seront brièvement décrites, en s'intéressant particulièrement aux méthodes convergentes mettant en jeu une aldolisation « diazo-side » ou « methyl-side » sur des diazocétones. L'utilisation en synthèse des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones sera ensuite détaillée.

Un deuxième chapitre présentera tout d'abord les différentes méthodes disponibles dans la littérature pour synthétiser le synthon  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone. Ensuite, nos résultats concernant la synthèse de la TES-diazoacétone seront détaillés en apportant une analyse critique sur les méthodes utilisées. Enfin, des premiers essais d'optimisation d'une nouvelle méthode « *one-pot* » de synthèse de la diazoacétone seront présentés.

Le troisième chapitre sera constitué d'un point bibliographique sur les réactions de création de liaison C-C générées par un organofluorure, à partir d'un organosilane, suivi de nos résultats concernant la réaction d'addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone sur des aldéhydes, induite par un ion fluorure. Après une mise au point sur le benzaldéhyde, la réaction sera étendue à divers aldéhydes, et les aspects mécanistiques seront discutés.

Le quatrième chapitre présentera nos essais d'extension asymétrique de cette méthodologie en utilisant un contre-ion du fluorure de type ammonium chiral. Nos résultats seront précédés d'une étude bibliographique décrivant les réactions énantiosélectives, de type aldolisation, existantes à partir de diazoesters, et les exemples décrits d'aldolisation énantiosélective catalysées par un fluorure d'ammonium chiral énantio pur.

Le cinquième et dernier chapitre présentera l'extension de la méthodologie d'aldolisation « diazo-side » induite par un fluorure à la TIPS-diazoacétone, en montrant l'intérêt du groupement triisopropylsilyle, plus robuste que le groupement triéthylsilyle, pour envisager les perspectives de ce travail.

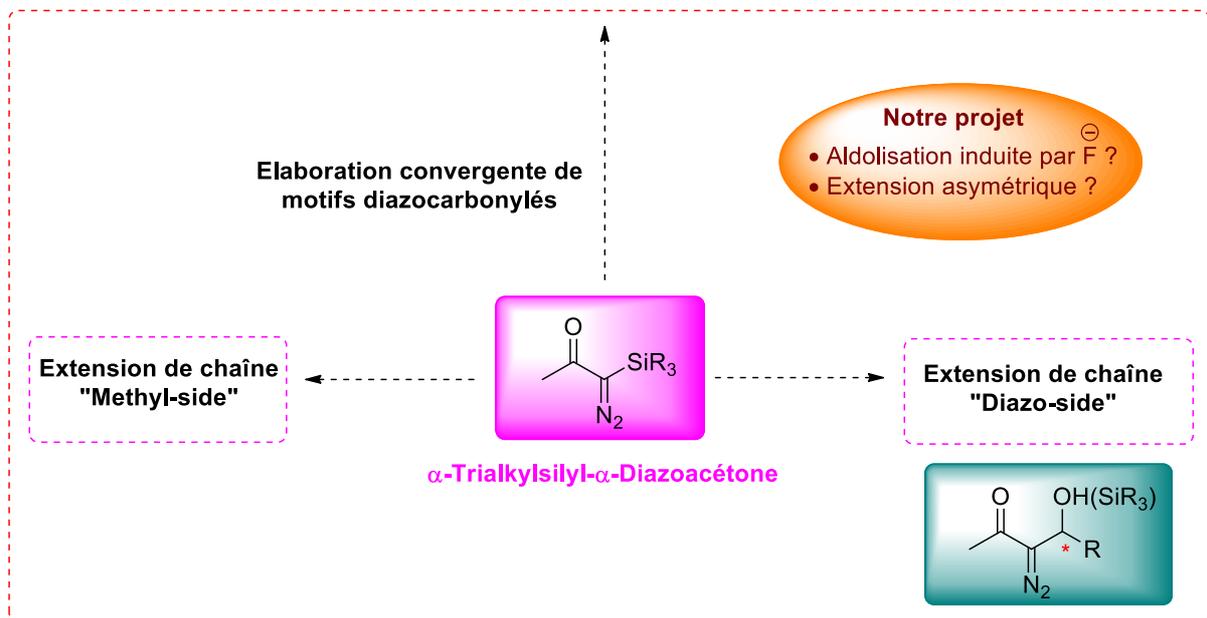
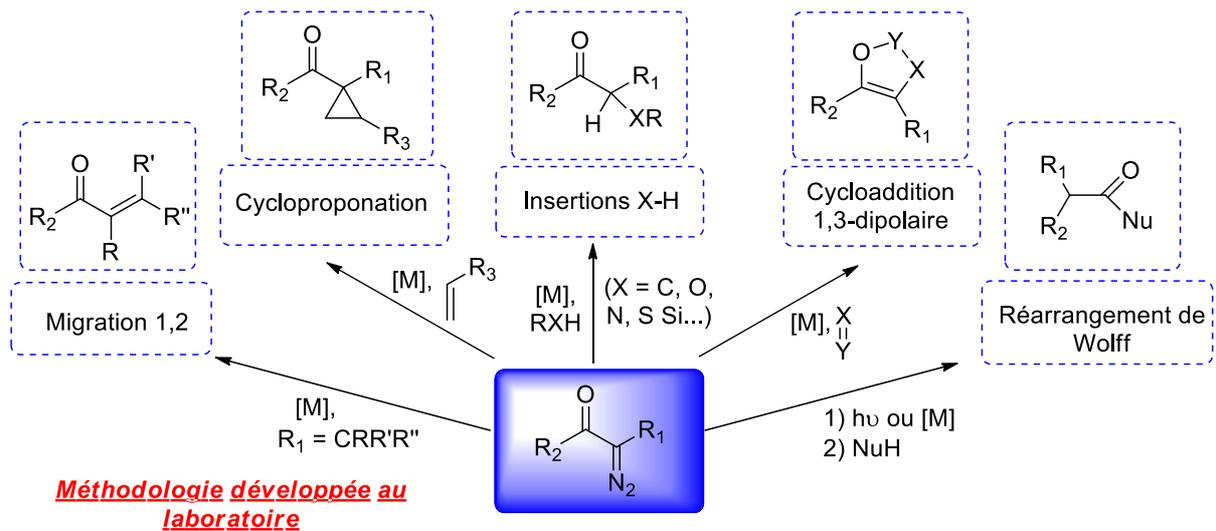


Schéma 1



## - CHAPITRE I -

# CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE : DIAZOCETONES ET TRIALKYL-SILYLDIAZOCETONES

## I. Méthodes de construction des composés diazocétoniques

### 1. Les principales méthodes de synthèse des composés diazocarbonylés

Les composés  $\alpha$ -diazocarbonylés sont des substrats très intéressants en synthèse organique du fait de la diversité des réactions qu'ils peuvent subir. Un domaine de recherche important consiste à mettre au point de nouvelles méthodes simples et fiables pour les préparer.<sup>1,2,3</sup> La première voie de synthèse disponible (Schéma 2, Voie 1) met en jeu l'introduction du groupement diazo en position  $\alpha$  d'une fonction cétone, à partir d'une amine par diazotation ou par oxydation d'une hydrazone. Cette méthode d'introduction tardive du groupement « diazo » permet d'accéder à des chaînes diazocarbonylées **A** diverses mais requiert des précurseurs amino- ou cétoniques qui peuvent être difficilement accessibles. Une autre grande voie de synthèse de motifs diazocétoniques, plus convergente que la première, met en jeu la fonctionnalisation d'une diazocétone terminale **B**, en préservant la fonction diazo (Schéma 2, Voie 2). Les diazocétones terminales **B** sont accessibles par deux grandes méthodes. La première méthode est l'acylation du diazométhane, qui souffre des risques liés à la manipulation du diazométhane (Schéma 2, Voie 2, Route *a*). La deuxième méthode met en jeu un transfert de « diazo » (Schéma 2, Voie 2, Route *b*), applicable à une large gamme de composés à méthylène actif et souvent réalisée avec un azoture de sulfonyle, en présence d'une base. La diazodicétone **C** obtenue peut ensuite être déacylée pour conduire à la

---

<sup>1</sup> Burtoloso, A. C. B.; Dias, R. M. P.; Bernardim, B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 921-934.

<sup>2</sup> Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.

<sup>3</sup> Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115* 9981-10080.

diazocétone terminale **B**. La fonctionnalisation des diazocétones terminales **B** s'effectue par substitution de l'hydrogène en position azométhine, que nous appellerons « diazo-side ». Il est également possible de mettre en jeu une substitution en position  $\alpha$ , non diazotée, de la cétone **A** pour conduire de façon convergente à des composés diazocétoniques fonctionnalisés **D** (Schéma 2, Voie 3). La substitution sera appelée « methyl-side » lorsque le groupement  $R^1$  est un groupement méthyle.

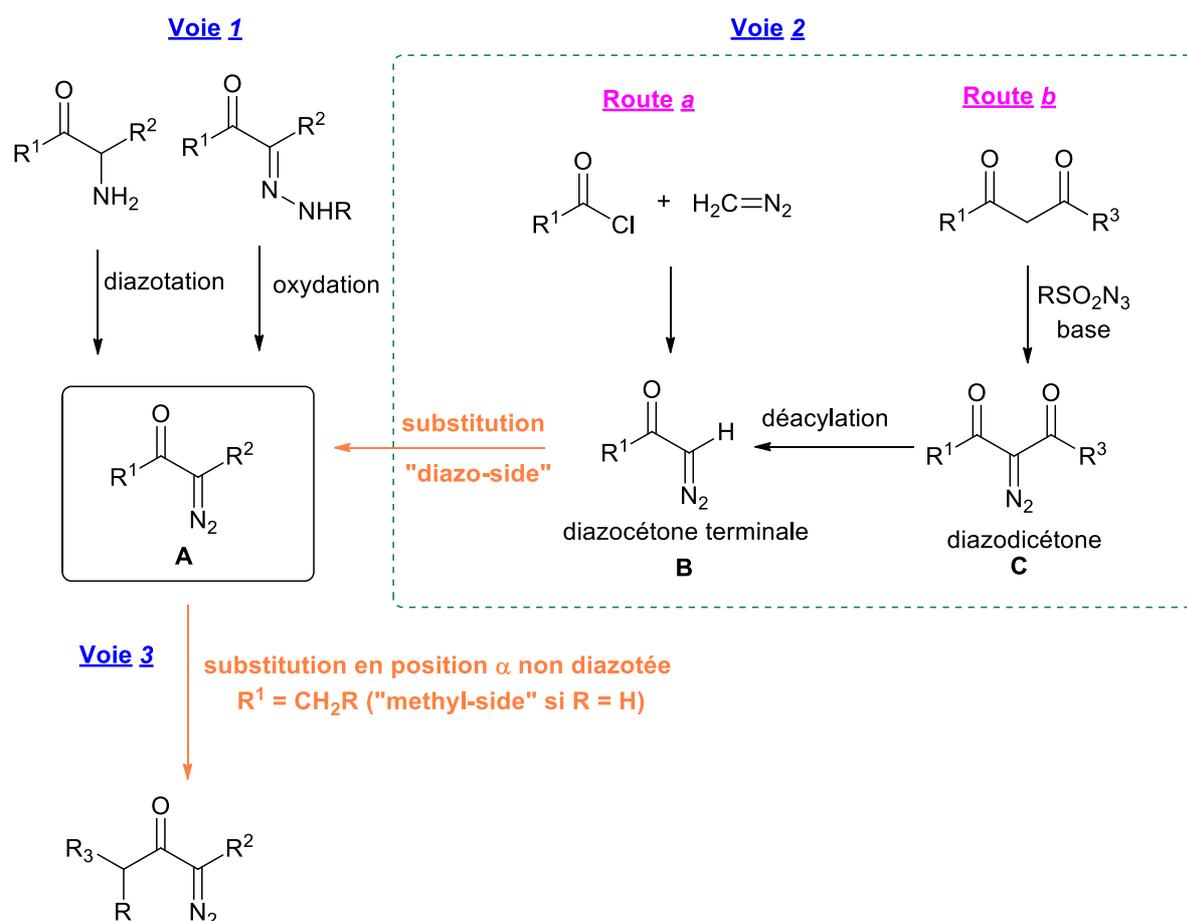
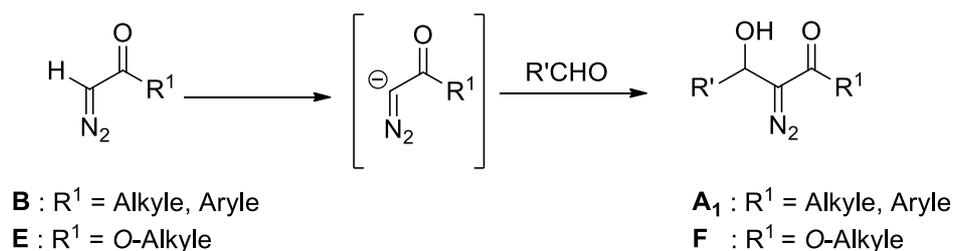


Schéma 2

## 2. Construction de composés diazocétoniques par substitution électrophile « diazo-side » sur B

La fonctionnalisation « diazo-side » d'une diazocétone terminale **B** est particulièrement intéressante pour construire de façon convergente à des chaînes diazocarbonylées complexes et variées. Dans ce domaine, beaucoup de travaux ont été menés seulement sur des diazoesters, comme les couplages croisés catalysés au palladium avec des iodures vinyliques ou aromatiques.<sup>4</sup> En série diazocétone, la réaction de substitution électrophile « diazo-side » phare procède par addition nucléophile sur un électrophile de type aldéhyde ou imine en milieu basique. Celle-ci est rendue possible par l'acidité de l'hydrogène azométhine, associée à la stabilité de la fonction diazo dans diverses conditions basiques. Cette stabilité permet en effet aux diazocétones terminales **B**, tout comme les diazoesters **E**, d'être engagés dans des réactions « diazo-side » de type aldolisation avec des aldéhydes pour générer les composés  $\alpha$ -diazocétone- $\beta$ -hydroxycarbonylés correspondants **A<sub>1</sub>** et **F** (Schéma 3). Pour les diazocétones **B**, la réaction implique généralement la déprotonation de l'hydrogène azométhine avec une base forte. L'anion généré réagit ainsi sur le centre électrophile de l'aldéhyde pour former des diazo-aldols **A<sub>1</sub>** qui peuvent subir de différentes transformations synthétiques *via* décomposition du groupement « diazo ».



*Schéma 3*

Les substrats impliqués dans ce type de réaction d'addition nucléophile sont essentiellement des diazoacétates (**E**, Schéma 3). Les diazocétones (**B**, Schéma 3), moins réactives que les diazoacétates, sont beaucoup moins étudiées dans la bibliographie, bien qu'elles rendent possible une grande diversité structurale au niveau des diazocétols correspondants (**A<sub>1</sub>**,

<sup>4</sup> Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708-8709.

Schéma 3). Il existe néanmoins plusieurs exemples d'addition « diazo-side » pour la préparation des  $\alpha$ -diazobétones **A1**.

Les premières réactions d'addition nucléophile de diazocétones terminales sur des aldéhydes, intra- ou intermoléculaires, ont été conduites en présence de KOH<sup>5</sup> ou NaOH<sup>6</sup> en solution alcoolique, conduisant à des rendements généralement de l'ordre de 60-70%. Mais rapidement, le diisopropylamide de lithium (LDA) est devenu la base de choix pour réaliser ce type de réaction.<sup>7</sup> C'est l'équipe de Schöllkopf, en 1974, qui introduit l'utilisation du LDA à basse température pour réaliser l'addition nucléophile de diverses diazocétones terminales sur des aldéhydes ou des cétones (Schéma 4, (a)).<sup>7a</sup> Ces conditions très efficaces, applicables à de nombreux substrats, conduisent aux aldols attendus avec de hauts rendements. Ces conditions ont ensuite été utilisées avec succès par l'équipe de Pellicciari pour effectuer l'aldolisation « diazo-side » de la diazoacétone **I-1** avec des substrats aldéhydiques fortement encombrés et sensibles au milieu acide,<sup>7b-e</sup> comme le  $\beta$ -cyclocitral **I-4** (Schéma 4, (b)) conduisant à l'aldol **I-5** avec un très bon rendement.<sup>7e</sup>

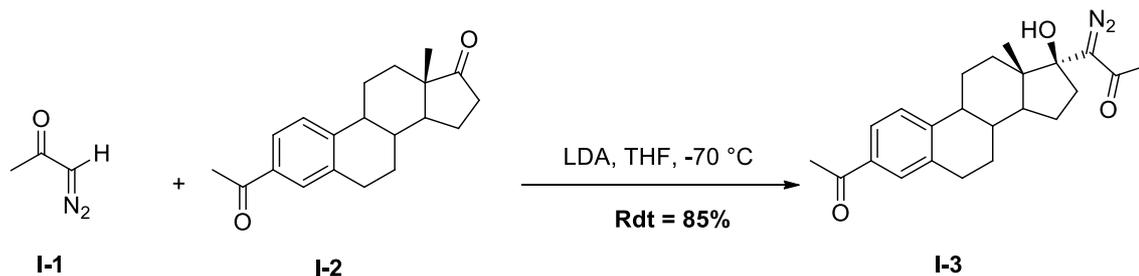
---

<sup>5</sup> (a) Burkoth, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5049-5052. (b) Wenkert, E.; McPhersen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084. (c) Tsvetkov, N. P.; Bayir, A.; Schneider, S.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 264-267.

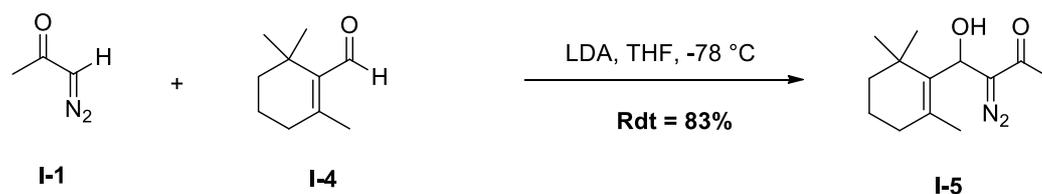
<sup>6</sup> (a) Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2405-2408. (b) Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3521-3528.

<sup>7</sup> (a) Schöllkopf, U.; Bánhidai, B.; Frasnelli, H.; Meyer, R.; Beckhaus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *11*, 1767-1783. (b) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Corsano, S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 76-77. (c) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Fringuelli, R.; Corsano, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 481-484. (d) Pellicciari, R.; Sisani, E.; Fringuelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4039-4042. (e) Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E.; Curini, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2566-2569. (f) Collins, J. C.; Dilworth, B. M.; Garvey, N. T.; Kennedy, M.; McKervey, M. A.; O'Sullivan, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 362-364. (g) McKervey, M. A.; Ye, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8007-8022. (h) Cooksey, J. P.; Kocienski, P. J.; Li, Y.-F.; Schunk, S.; Snaddon, T. N. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3325-3336.

(a)

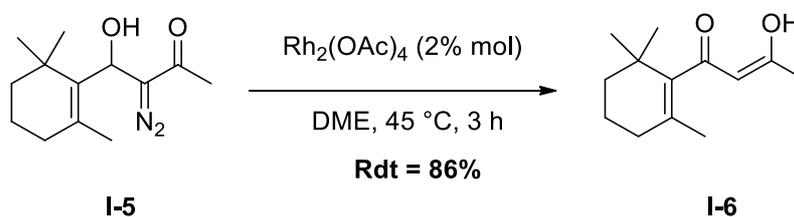


(b)



*Schéma 4*

La principale transformation menée sur les  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -hydroxycétones obtenues est la dédiazotation/migration-1,2 d'hydrure, conduisant à la  $\beta$ -dicétone correspondante. C'est l'équipe de Pellicciari qui a décrit en 1981 les conditions les plus efficaces pour réaliser cette transformation, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium.<sup>7d,e</sup> Ainsi, l'action de 2% mol d'acétate de rhodium sur l'aldol **I-5** à  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans le 1,2-diméthoxyéthane permet de former la  $\beta$ -dicétone **I-6** avec 86% de rendement (Schéma 5).



*Schéma 5*

Cette séquence d'aldolisation « diazo-side » induite par le LDA suivie de la dédiazotation/migration d'hydrure catalysée par  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  a été utilisée à plusieurs reprises

dans le cadre de synthèses de composés d'intérêt biologique.<sup>7d-h</sup> En 1992, l'équipe de McKervery a, par exemple, utilisé cette méthode à partir d' $\alpha$ -amino diazocétones chirales dérivant d'aminoacides naturels (Schéma 6).<sup>7g</sup>

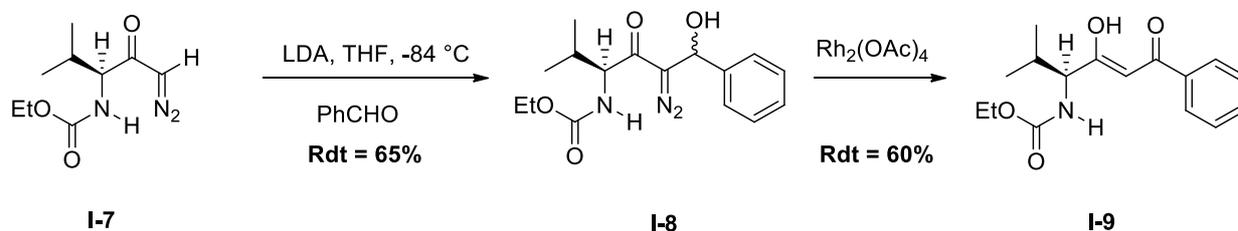


Schéma 6

Beaucoup plus récemment, l'équipe de Kocienski a utilisé cette séquence en deux étapes pour construire de façon convergente le fragment C1-C16 de l'ionomycine **I-13** (Schéma 7).<sup>7h</sup>

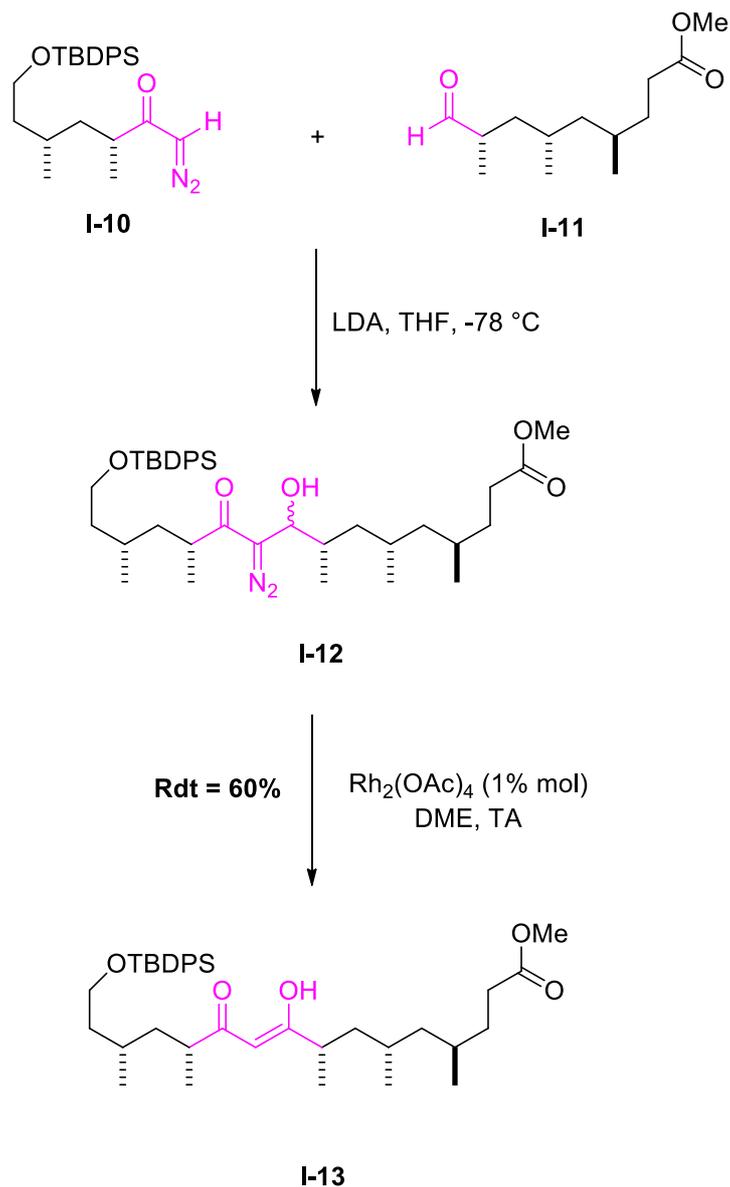


Schéma 7

Outre les systèmes d'aldolisation « diazo-side » promus par le LDA présentés ci-dessus, d'autres systèmes ont été développés. Ainsi, l'action du bromure de méthylmagnésium sur la phényldiazocétone **I-14** à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  permet de former l'espèce métallée correspondante, qui peut s'additionner sur l'aldéhyde **I-15** pour former le diazoaldol **I-16** avec un excellent rendement (Schéma 8).<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Cuevas-Yañez, E.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2417-2419.

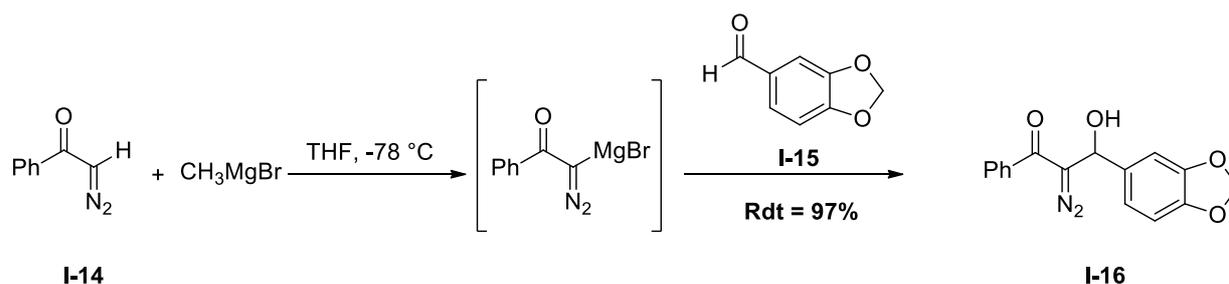


Schéma 8

L'équipe de Wang a rapporté en 2002 un protocole d'aldolisation intéressant utilisant le DBU en quantité catalytique dans l'acétonitrile à TA (Schéma 9).<sup>9a</sup> Ce protocole est souvent qualifié dans la littérature de protocole doux et très performant sur les acyldiazométhanes, la réaction pouvant même être conduite dans l'eau.<sup>9b</sup> Cependant, il est important de préciser que cette méthode est très efficace sur les diazoesters mais fortement substrat-dépendante à partir des diazocétones, moins réactives. Ainsi, la réaction d'addition entre le diazoacétate d'éthyle **I-17** ( $R_1 = \text{OEt}$ ) et divers aldéhydes aromatiques ou aliphatiques **I-18** conduit à la formation des composés  $\alpha$ -diazocarbonylés correspondants **I-19** avec des rendements élevés (58-97%) (Schéma 9). La même réaction réalisée entre la diazoacétone **I-1** ( $R_1 = \text{Me}$ ) et le benzaldéhyde **I-18a** conduit au produit d'addition **I-20a** avec un très faible rendement (<10%). Cependant, l'utilisation d'un aldéhyde aromatique activé, portant des substituants électroattracteurs (*m*-CN (**I-18b**), *m*-CF<sub>3</sub> (**I-18c**)), favorise la formation des composés  $\alpha$ -diazocarbonylés correspondants **I-20b** et **I-20c**, respectivement avec des bons rendements (Schéma 9).<sup>9a</sup>

<sup>9</sup> (a) Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285-1287. (b) Xiao, F.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1147-1149. (c) Jiang, N.; Ma, Z.; Qu, Z.; Xing, X.; Xie, L.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 893-900.

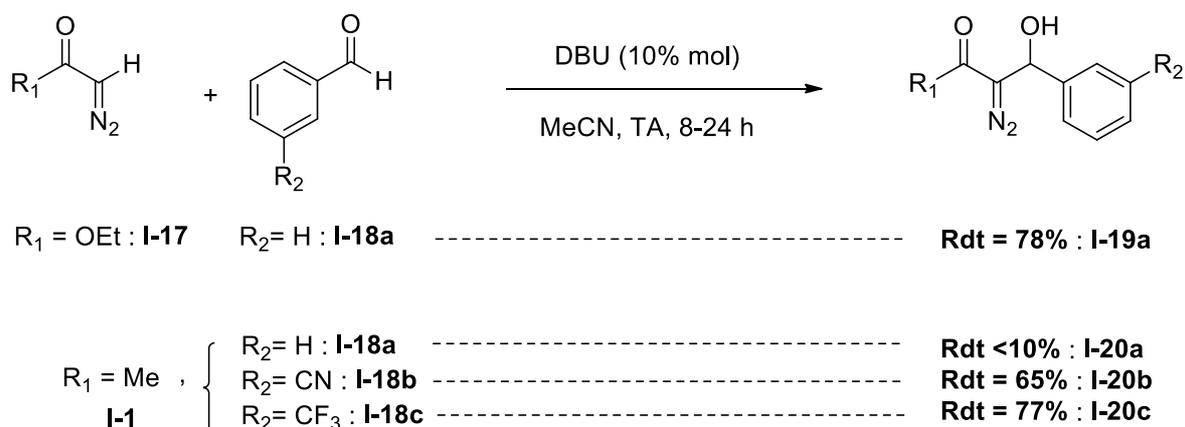


Schéma 9

En 2003, cette équipe a étendu sa méthode d'aldolisation (DBU à TA dans l'acétonitrile) à des imines activées par un groupement *N*-tosyle **I-21** pour conduire au produit d'addition correspondant de type **I-22** avec 57% de rendement (Schéma 10).<sup>9c</sup>

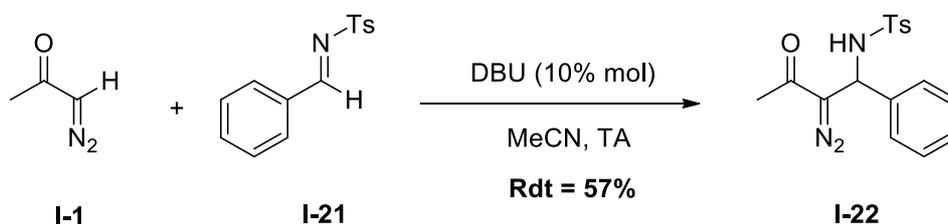
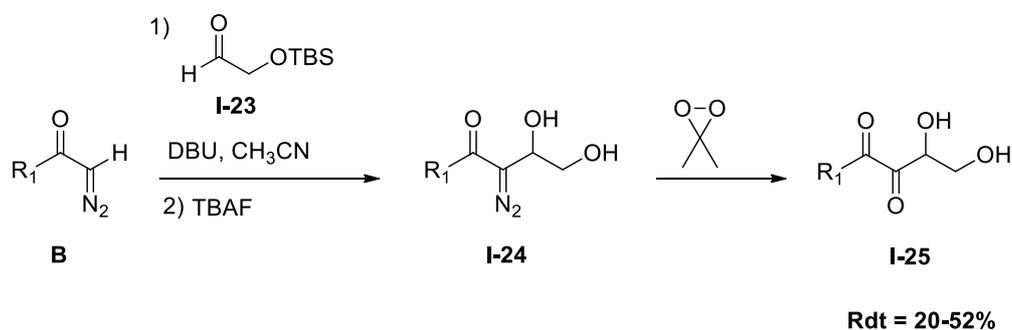


Schéma 10

Par ailleurs, l'équipe de Sintim<sup>10</sup> a rapporté la réaction d'aldolisation entre des composés diazocétoniques, de type **B** et l' $\alpha$ -silyloxy aldéhyde **I-23** en utilisant le DBU dans des conditions catalytiques. Les produits d'addition obtenus subissent par la suite une déprotection par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF), conduisant à la formation de

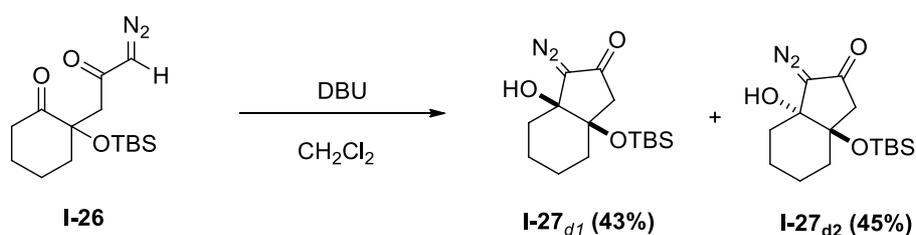
<sup>10</sup> (a) Smith, J. A. I.; Wang, J.; Nguyen-Mau, S-M.; Lee, V.; Sintim, H. O. *Chem. Commun.* **2009**, 7033-7035.  
 (b) Varnika Roy, Jacqueline A. I. Smith, Jingxin Wang, Jessica E. Stewart, William E. Bentley, and Herman O. Sintim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11141-11150.

diazodiols **I-24**, qui sont oxydés en dihydroxydicétones correspondantes **I-25** par le diméthylidioxirane (DMDO) (Schéma 11).



*Schéma 11*

En 2012, Brewer et coll. ont montré que les conditions catalytiques mettant en jeu le DBU dans le dichlorométhane sont également efficaces pour réaliser des réactions d'aldolisation intramoléculaire sur des substrats bien particuliers (Schéma 12).<sup>5c</sup> L'addition nucléophile intramoléculaire conduit ainsi à la formation de deux  $\gamma$ -silyloxy- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones bicycliques sous forme de deux diastéréoisomères séparables (**I-27<sub>d1</sub>** et **I-27<sub>d2</sub>**) avec un très bon rendement global (43 et 45% respectivement). Cette réaction est, par ailleurs, également efficace avec KOH dans le méthanol.



*Schéma 12*

Il convient de noter ici un autre système d'aldolisation « diazo-side » qui repose sur l'addition de la diazoacéto, qui possède une certaine nucléophilie intrinsèque, sur un aldéhyde bien particulier : le 2,3-*O*-isopropylidène-*D*-glyceraldéhyde **I-28** dans des conditions neutres (sans solvant, sans base, 0°C, 2 j) (Schéma 13).<sup>11</sup> Cette réaction développée en 1993 par Herrera et

coll.<sup>11a</sup> conduit à la synthèse des composés diazoacarbonylés (**I-29<sub>d1</sub>** et **I-29<sub>d2</sub>**) de façon hautement diastéréosélective (95/5) et avec un rendement isolé de 61% (Schéma 13).

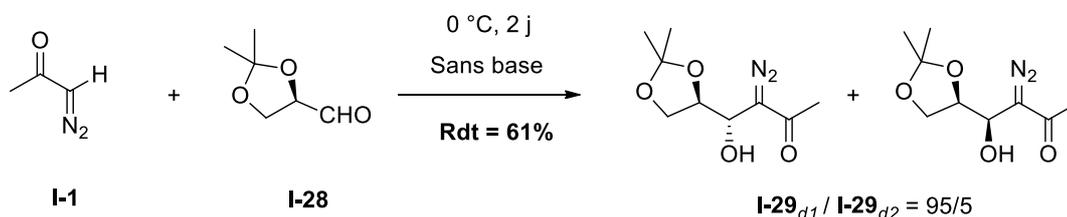


Schéma 13

### 3. Modification des composés diazocétoniques par substitution en $\alpha$ de la fonction cétone

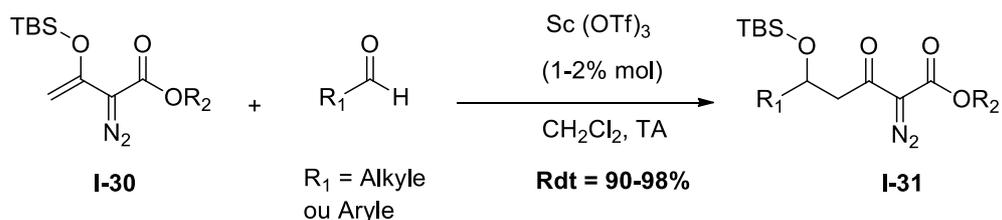
Une autre stratégie de construction convergente vise à fonctionnaliser des composés diazocétoniques par extension de la chaîne carbonée dans la position  $\alpha$ , non diazotée, de la cétone (Schéma 2, Voie 3). Cette stratégie est bien connue à partir de substrats diazodicarbonylés, plus stables que les composés diazoacarbonylés.<sup>3</sup> Sont notamment décrites des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama du diazoacétate d'énol **I-30**, utilisant le triflate de scandium (Schéma 14, (a)).<sup>3,12a</sup> Une version énantiosélective a été développée par l'équipe de Doyle, utilisant le système AgF/(R)-BINAP.<sup>12b</sup> Des réactions d'aldolisation ont également été réalisées sur les diazodicétones **I-32** via un énolate de titane, avec de bons rendements, dans le cadre de la synthèse des pyridazines **I-34** (Schéma 14, (b)).<sup>13</sup>

<sup>11</sup> (a) Lopes-Herrera, F. J.; Sarabia-Garcia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3467-3470. (b) Sarabia-Garcia, F.; Pedraza-Cebrian, G. M.; Lopez, A. H.; Lopes-Herrera, F. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6867-6896.

<sup>12</sup>(a) Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171-5174. (b) Kundu, K.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 574-577.

<sup>13</sup> Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Lommen, G. V.; Herdewijin, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7845-7858.

(a)



(b)

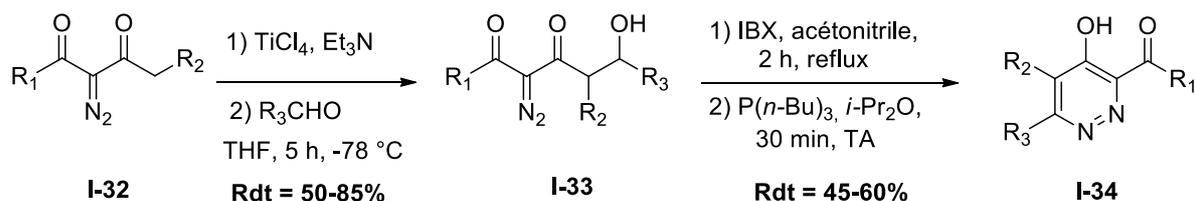
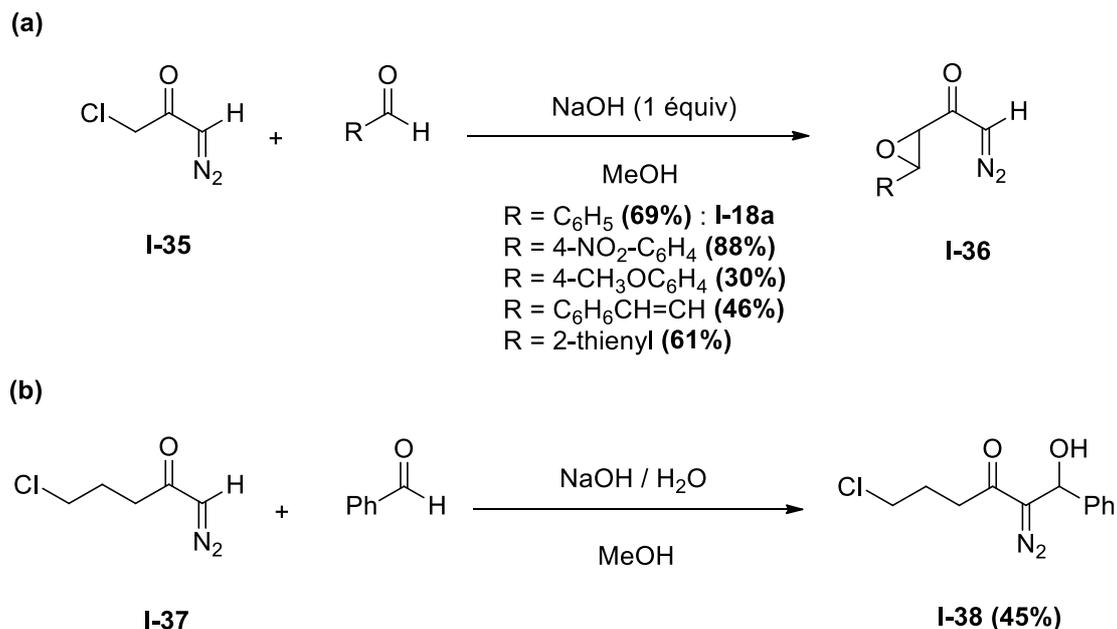


Schéma 14

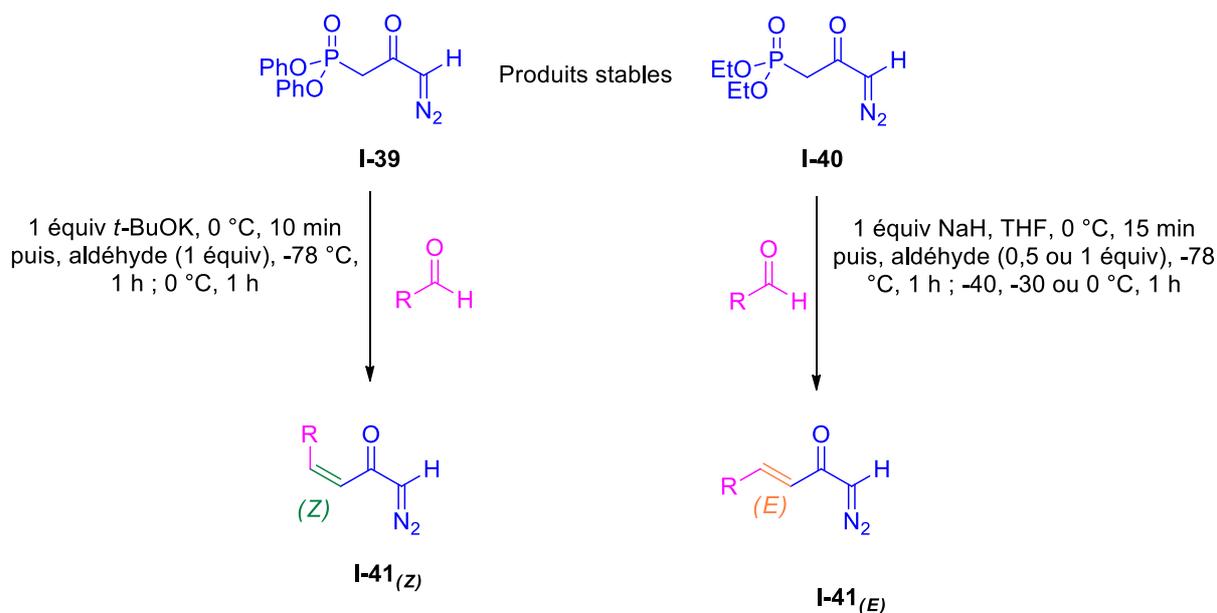
En revanche, sur des substrats diazocétoniques, beaucoup moins stables en milieu acide, les exemples sont peu fréquents et réalisés exclusivement en milieu basique.

En 1975, Woolsey et coll.<sup>5b</sup> ont rapporté la réaction de Darzens sur la 1-chloro-3-diazopropanone **I-35** en utilisant 1 équivalent d'hydroxyde de sodium pour conduire aux époxydiazocétones **I-36** (Schéma 15, (a)). Les rendements de la réaction sont très substrat-dépendants. Si le chlore est placé en position  $\gamma$  de la cétone (**I-37**), l'hydrogène azométhine redevient le plus acide et l'aldolisation « diazo-side » avec le benzaldéhyde est observée uniquement, conduisant au produit d'addition correspondant **I-38** avec un rendement modéré (45%) (Schéma 15, (b)).



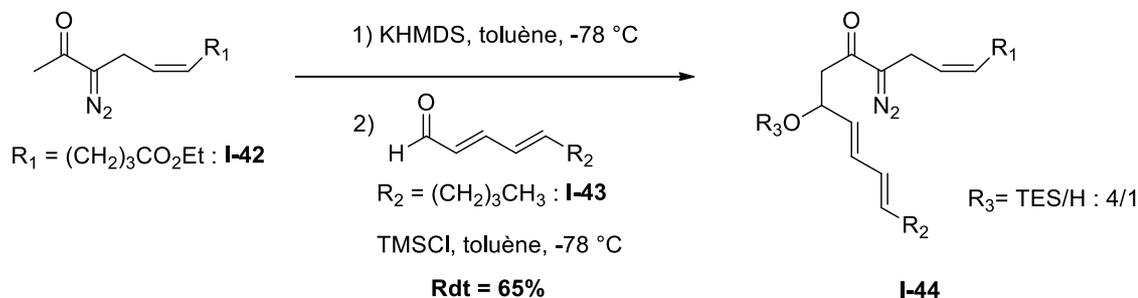
*Schéma 15*

Burtoloso et coll.<sup>1</sup> ont développé une synthèse efficace des diazocétones insaturées **I-41<sub>(Z)</sub>** ou **I-41<sub>(E)</sub>** à partir des diazocétophosphonates **I-39** ou **I-40** respectivement, basée sur la méthodologie de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) (Schéma 16).



*Schéma 16*

Un exemple d'aldolisation, dite « methyl-side », sur la diazoacétone **I-42** a, par ailleurs, été rapporté par l'équipe de Taber,<sup>14</sup> dans le cadre de la synthèse totale d'isoprostanes **I-44** (Schéma 17).



*Schéma 17*

Dans ce travail, l'utilisation, à basse température, de la base KHMDS et de l'agent silylant TESCOI permet d'obtenir l'aldol attendu **I-44** avec un rendement correct, sous forme d'un mélange des produits silylés et désilylés, traité ensuite par du TBAF. Le double rôle de TESCOI est d'activer l'aldéhyde et de silyler l'aldolate issu de la réaction.

#### 4. Travaux antérieurs de l'équipe : aldolisation séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » sur la TES-diazoacétone

Dans le cadre d'un projet de synthèse totale d'analogues du péloruside A, puissant agent antitumoral d'origine marine,<sup>15</sup> notre équipe s'est intéressée à la construction de squelettes 5-hydroxy-1,3-dicétoniques hautement fonctionnalisés **I-45** de façon très convergente (Schéma 18).

<sup>14</sup> (a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Gleave, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 194-198. (b) Taber, D. F.; Kanai, K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11767-11782. (c) Taber, D. F.; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1876-1884.

<sup>15</sup> (a) Zimmermann, N.; Pinard, P.; Carboni, B.; Gosselin, P.; Gaulon-Nourry, C.; Dujardin, G.; Collet, S.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *12*, 2303-2315. (b) Brackovic, A.; Harvey, J. E. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4750-4765. (c) Kanakkanthara, A.; Northcote, P. T.; Miller, J. H. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 549-561.

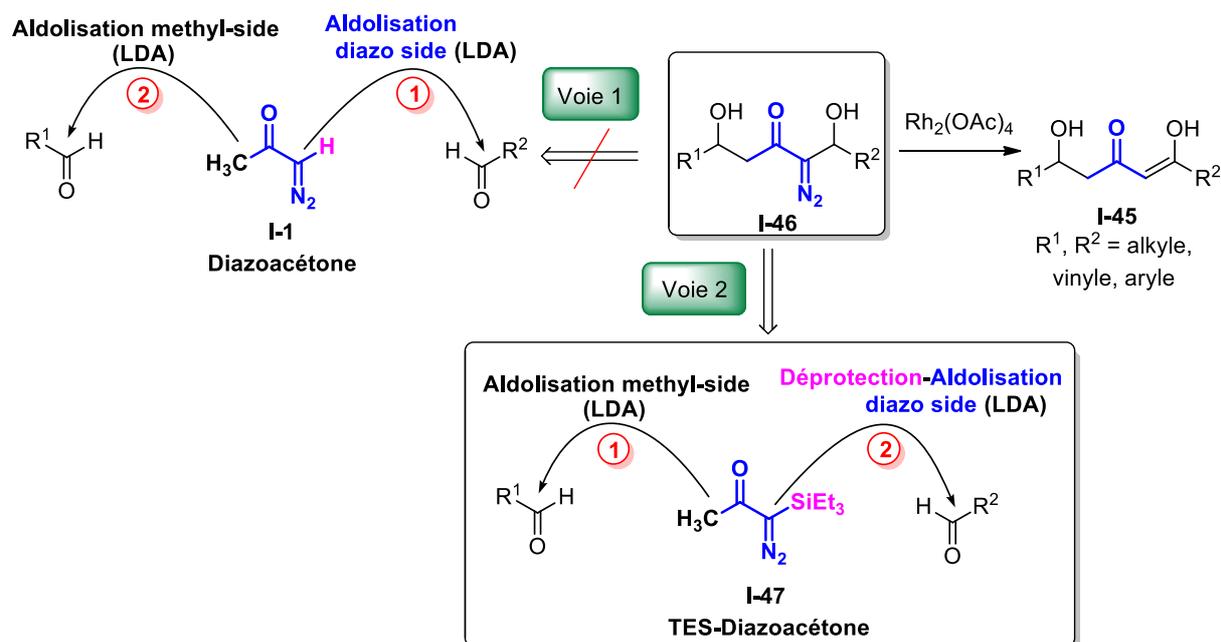


Schéma 18

Le squelette **I-45** pouvant être facilement obtenu par dédiazotation/migration d'hydrure sur un diazoaldol **I-46**, une nouvelle méthodologie a été développée pour construire de façon convergente ce type de diazoaldols à partir de la diazoacétone **I-1**, petit building-block à trois atomes de carbone.<sup>16</sup>

La méthodologie envisagée initialement, mettait en jeu une double aldolisation croisée séquentielle en milieu basique (LDA) sur la diazoacétone **I-1**, « diazo-side » puis « méthyl-side » (Schéma 18, Voie 1) pour accéder au double aldol **I-46**. Cependant, le diazoaldol issu de la première aldolisation « diazo-side » s'est avéré très sensible à la rétroaldolisation dans les conditions basiques employées lors de la deuxième aldolisation « méthyl-side », qui n'a pu être menée à bien. Afin de résoudre ce problème, la stratégie d'aldolisation inverse (« méthyl-side » puis « diazo-side ») a été envisagée sur l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone (TES-diazoacétone) **I-47** (Schéma 18, Voie 2). Le remplacement de l'hydrogène azométhine le plus acide par le groupement triéthylsilyle permet ainsi de protéger la position diazotée qui est la

<sup>16</sup> Lancou, A.; Haroun, H.; Kundu, U. K.; Legros, F.; Zimmermann, N.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Dujardin, G.; Gaulon-Noury, C.; Gosselin, P. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 47, 9652-9657.

plus réactive vis-à-vis d'une aldolisation en milieu basique. Cette stratégie de double aldolisation a été appliquée avec succès à divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques, pouvant être encombrés et sensibles en milieu acide (Schéma 19). La première aldolisation « methyl-side » est conduite en présence de LDA à basse température pour fournir le diazoaldol **I-48**, partiellement désilylé. Une simple méthanolyse permet de compléter la désilylation puis l'aldolisation « diazo-side » est menée en présence de LDA à basse température. L' $\alpha$ -dialdo- $\beta$ -hydroxycétone résultante **I-46** est ensuite facilement transformée en  $\beta$ -dicétone correspondante **I-45**, principalement sous sa forme tautomère céto-énol, par migration 1,2-d'hydrure catalysée par l'acétate de rhodium  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (Schéma 19).

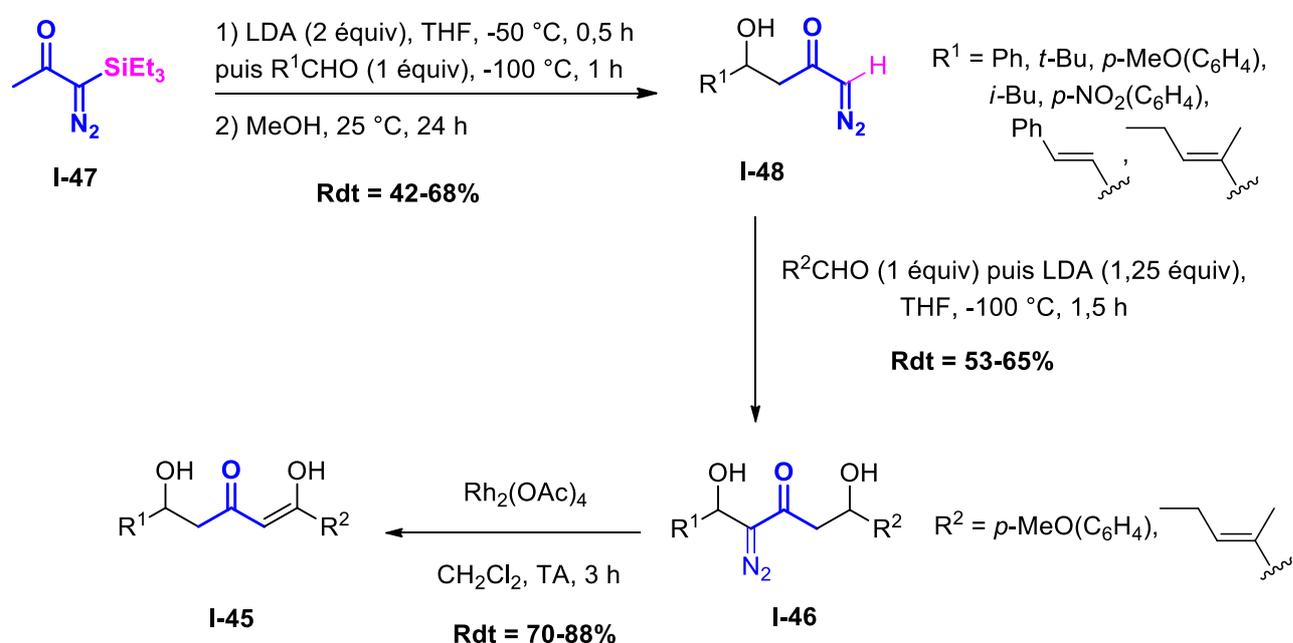


Schéma 19

La synthèse de nouveaux analogues du péloruside A a pu être réalisée de façon convergente et originale, en appliquant cette méthodologie « diazo » à des aldéhydes hautement fonctionnalisés (Schéma 20).<sup>17,18</sup>

<sup>17</sup> Héloua HAROUN, thèse de doctorat, Université du Maine-L'UNAM, 2013.

<sup>18</sup> Anne-Caroline CHANY, post-doctorat, Université du Maine, 2015-2016.

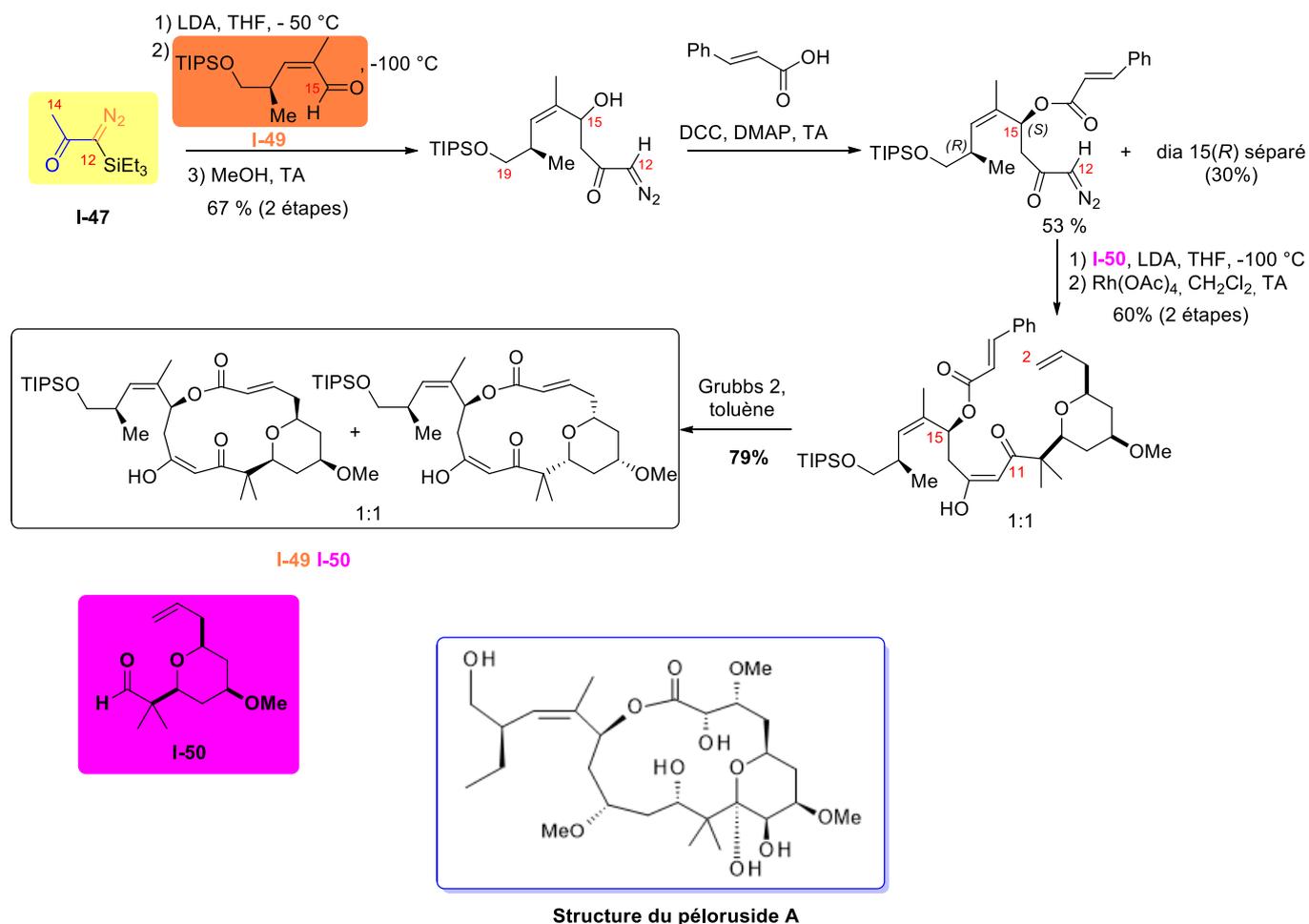


Schéma 20

## II. Utilisation des $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones en synthèse

Les travaux précédents de notre équipe ont donc montré que la TES-diazoacétone **I-47** constituait un petit synthon intéressant pour construire des motifs diazocarbonylés à haute valeur ajoutée, de façon convergente. Les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones n'avaient jamais été engagées dans des réactions d'aldolisation avant ces travaux. Cependant, elles sont connues pour être très utiles en synthèse organique, pouvant subir des transformations synthétiques, *via* dédiazotation provoquée par voie thermique, par voie photochimique ou catalysée par un acide.

## 1. Réarrangement de Wolff

Les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones **I-51**, généralement obtenues par silylation des diazocétones correspondantes (c.f chapitre 2), ont été largement utilisées dès les années 1980 pour être transformées en silylcétènes **I-52** par réarrangement de Wolff.<sup>19</sup> (Schéma 21).

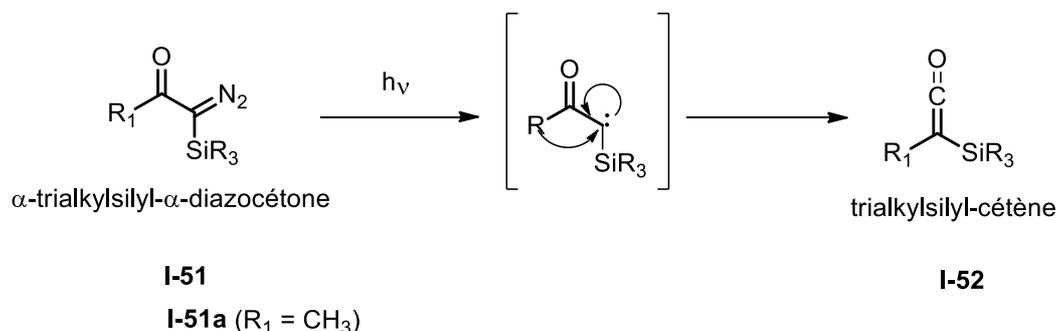


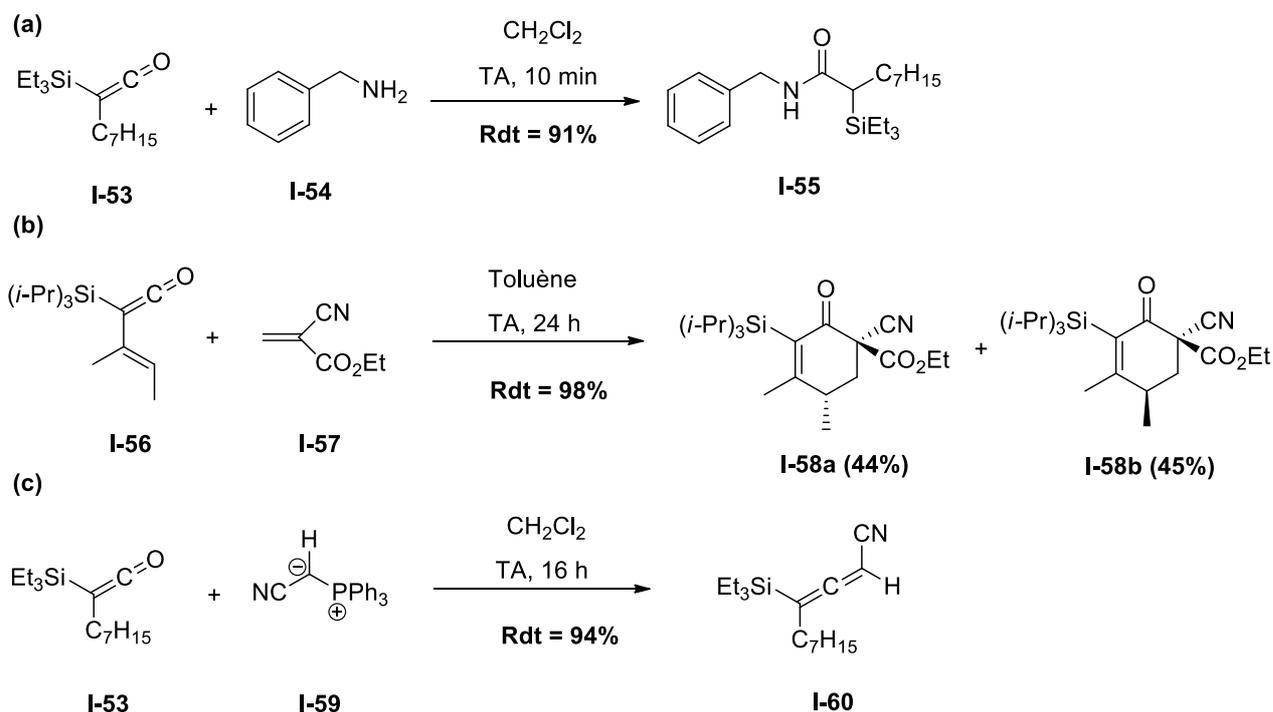
Schéma 21

Le réarrangement de Wolff peut être induit par voie photochimique, ou catalysé par un acide de Brønsted,<sup>20</sup> ou par un métal de transition (Rh<sub>2</sub>(Oct)<sub>4</sub>).<sup>21</sup> Les silylcétènes **I-52** préparés par réarrangement de Wolff à partir des silyldiazocétones **I-51** sont des espèces stables, généralement isolables et néanmoins très réactives. Ces composés peuvent subir différentes transformations chimiques telles que des réactions d'amidification<sup>21a</sup> (Schéma 22, (a)), des réactions de cycloaddition [4+2]<sup>19b</sup> (Schéma 22 (b)) et des réactions d'alkylidénation<sup>21c</sup> (Schéma 22 (c)).

<sup>19</sup> (a) Brückmann, R.; Schneider, K.; Maas, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5517-5530. (b) Loebach, J. L.; Dawn M. Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8380-8389.

<sup>20</sup> Bucher, S. M.; Brückmann, R.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4426-4433.

<sup>21</sup> (a) Marsden, S. P.; and Pang, W-K. *Chem. Commun.* **1999**, 1199-1120. (b) Marsden, S. P.; Steer, J. T.; Orlek, B. S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5503-5512. (c) Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6.



*Schéma 22*

## 2. Réactions *via* migration 1,3-(C→O) du Silicium

Les composés  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones **I-51** peuvent subir d'autres types de transformations chimiques sous activation thermique *via* une migration 1,3-(C→O) du groupement silylé (Schéma 23, Voie 1). Les diazoalcènes **I-61** qui en résultent peuvent évoluer de différentes façons. Ils peuvent être engagés dans des cycloadditions 1,3-dipolaires avec divers dipolarophiles<sup>22</sup> (Schéma 23, Voie 2), ou perdre le groupe « diazo » pour former des intermédiaires alkylidène carbène **I-64**. Ces derniers peuvent subir soit une insertion C-H

<sup>22</sup> (a) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 306-308. (b) Kerth, J.; Jikyo, T.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1894-1903. (c) Jikyo, T.; Schatz, J.; Maas, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 504-512.

pour former des 1-oxo-2-sila-4-cyclopentènes **I-65**<sup>23</sup> (Schéma 23, Voie 3), ou bien se réarranger en 1-aryle-2-siloxyalcynes **I-66**<sup>24</sup> (Schéma 23, Voie 4).

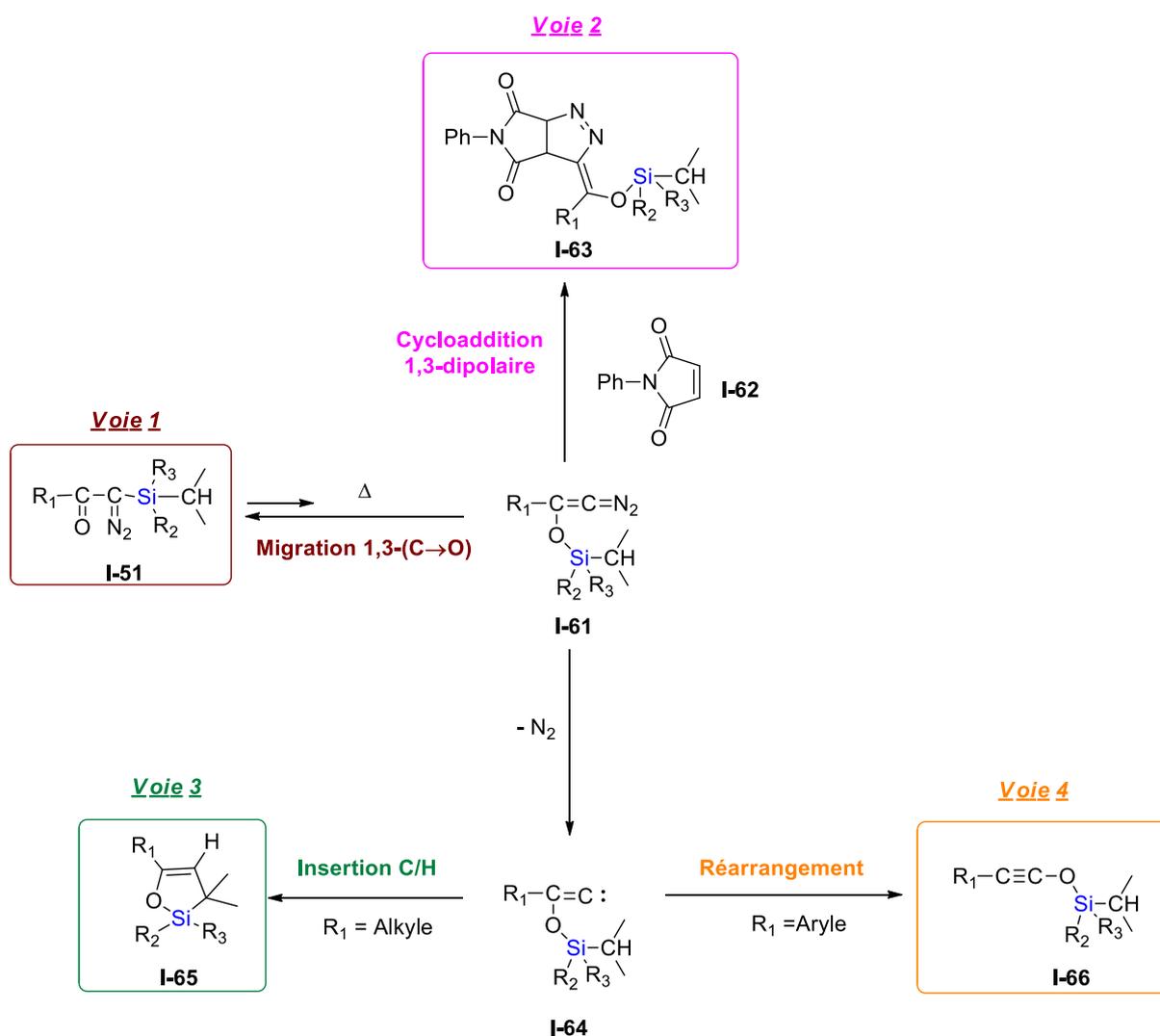


Schéma 23

<sup>23</sup> (a) Brückmann, R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 635-641. (b) Formation de 1-oxo-2-sila-4-cyclopentène catalysée au cuivre : Kruglaya, O. A.; Fedot'eva, I. B.; Fedot'ev, B.V.; Kalikhman, I. D.; Brodskaya, E. I.; Vyazankin, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, 155-164.

<sup>24</sup> Perumal, P. T.; Bhatt, M. V.; Venkatesan, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2801-2802.

### III. Présentation du projet

L'étude bibliographique ci-dessus montre que les composés diazocétoniques sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique et que l'élaboration de motifs diazocarbonylés diversement fonctionnalisés est un enjeu important et un domaine de recherche très actif en synthèse organique. Dans ce cadre, la fonctionnalisation des diazocétones terminales présente un intérêt particulier. Celles-ci peuvent subir une addition sur des aldéhydes dans diverses conditions basiques respectant la fonctionnalité « diazo » pour conduire de façon convergente à des motifs  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétoniques présentant des applications synthétiques intéressantes.

Dans ce domaine, en lien étroit avec un projet de synthèse totale, notre équipe s'intéresse au potentiel synthétique des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, précisément le synthon  $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazocétone, pour accéder de façon convergente à des motifs diazocarbonylés à haute valeur ajoutée. La stratégie met en jeu l'introduction de cette silyldiazocétone au sein d'une chaîne carbonée, en conditions basiques, par deux extensions de chaîne successives, dites « methyl-side » puis « diazo-side ». Les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, initialement connues en synthèse organique pour subir des transformations synthétiques *via* dédiazotation n'avaient jamais été engagées dans des réactions d'aldolisation avant ces travaux.

Dans ce contexte, notre projet vise maintenant à développer le potentiel synthétique de ces petits synthons, originaux et peu étudiés, en mettant au point une nouvelle séquence « *one-pot* » d'addition nucléophile des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones sur des aldéhydes, amorcée par un ion fluorure (Schéma 24). Dans le contexte bibliographique ci-dessus où des bases fortes sont généralement nécessaires pour fonctionnaliser les diazocétones terminales, notre projet repose sur le développement d'un mode d'activation nucléophile, peu basique et plus facile de mise en œuvre expérimentale.

L'ambition de ce projet est liée à l'étude de l'extension asymétrique de cette méthodologie par l'utilisation d'un contre-ion chiral, notamment de type alcaloïde de Cinchona, menée en collaboration avec le Dr. Dominique Cahard, de l'Université de Rouen.<sup>25</sup> Cette approche organocatalytique énantiosélective, deuxième objectif du travail, est particulièrement

---

<sup>25</sup> En collaboration avec le Dr Dominique Cahard, UMR 6014 CNRS COBRA, Université de Rouen.

importante dans un contexte où aucune aldolisation asymétrique « diazo-side » de diazocétone, silylée ou non, n'a été rapportée dans la littérature.

Notre projet

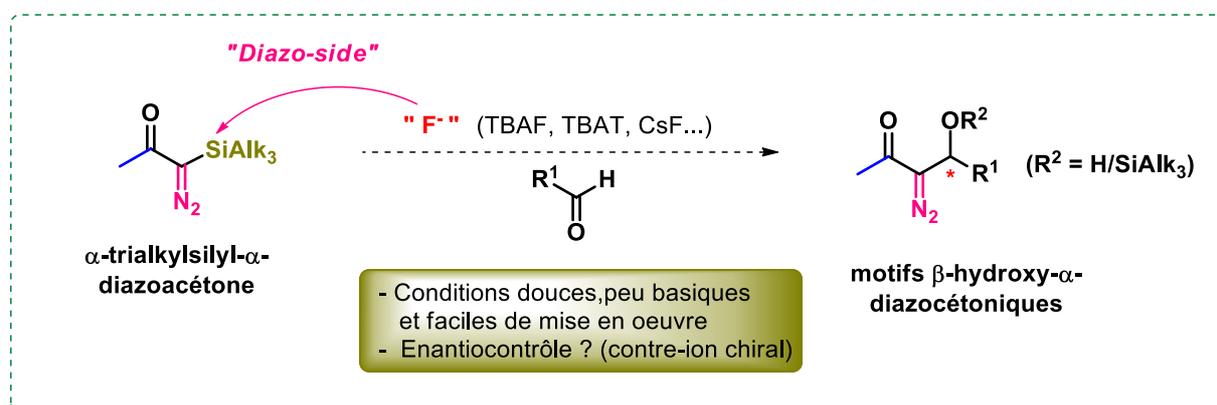


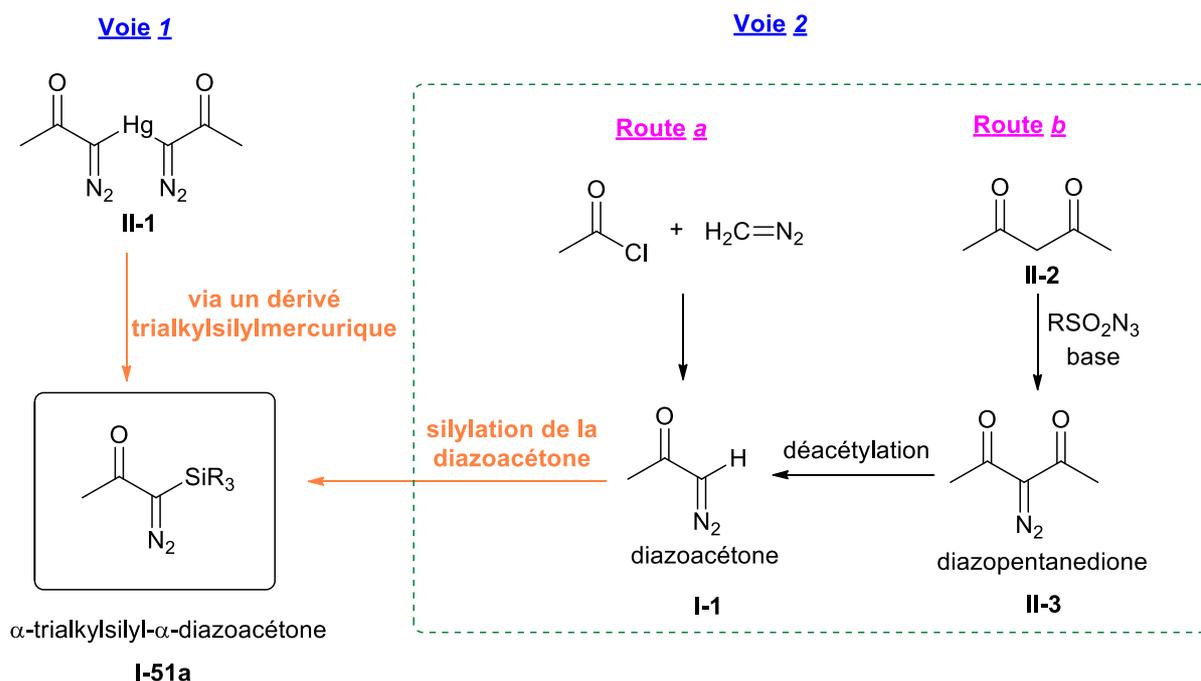
Schéma 24

## - CHAPITRE II -

# $\alpha$ -TRIALKYL-SILYL- $\alpha$ - DIAZOACETONES : METHODES DE SYNTHESES COMPAREES

### I. Introduction

Les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones (**I-51a**, Schéma 25) sont de petits fragments diazotés à trois atomes de carbone qui peuvent être synthétisés selon deux méthodes principales. La première voie de synthèse qui a été décrite (Schéma 25, Voie 1) met en jeu l'interaction entre des dérivés trialkylsilylmercuriques,<sup>23b</sup> de type  $(R_3Si)_2Hg$  avec le dérivé diazomercurique de la diazoacétone (**II-1**, Schéma 25). Cette méthode qui procède *via* des intermédiaires mercuriques dissymétriques, thermiquement instables, permet la synthèse des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones correspondantes. Une autre grande voie de synthèse des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones **I-51a**, plus utilisée que la première, (Schéma 25, Voie 2) met en jeu la C-silylation de la diazoacétone **I-1** *via* un agent silylant et une base.<sup>23a,21c,16</sup> Cette voie nécessite la préparation de la diazoacétone **I-1** qui est facilement accessible par deux grandes méthodes. C'est cette deuxième voie à laquelle nous nous sommes intéressés pour synthétiser la TES-diazoacétone, substrat de notre étude.



*Schéma 25*

Ce chapitre est composé de trois parties. Tout d'abord, les différentes méthodes décrites pour construire la diazoacétone **I-I**, selon la deuxième voie citée ci-dessus, seront développées. Nos résultats, reproduisant certaines méthodes sélectionnées, seront ensuite présentés, nous permettant d'effectuer une analyse comparée des méthodes disponibles dans la bibliographie. Dans une seconde partie, l'étape de silylation de la diazoacétone sera étudiée. L'étude bibliographique sera suivie de nos résultats de silylation conduisant à la TES-diazoacétone **I-47**. Enfin, des premiers essais d'optimisation d'une nouvelle méthode « *one-pot* » de synthèse de la diazoacétone seront présentés en perspectives.

## II. Méthodes de construction de la diazoacétone

### 1. Bibliographie : les différentes méthodes de construction de la diazoacétone

La diazoacétone ou 1-diazo-propan-2-one **I-1**, de formule  $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$ , est un petit fragment diazoté à trois atomes de carbone (Schéma 26), qui se présente sous la forme d'une huile

jaune volatile ( $T_{eb} = 49\text{ °C}/13\text{ mmHg}$ )<sup>26</sup> et qui est soluble dans la plupart des solvants organiques (l'éther diéthylique, le dichlorométhane, le THF, le DME, le méthanol et le cyclohexane).<sup>26</sup> La diazoacétone **I-1** peut être synthétisée soit par acylation du diazométhane en utilisant le chlorure d'acétyle<sup>10a,27,28</sup> (Schéma 26, Route a), méthode directe qui souffre des risques liés à la manipulation du diazométhane, soit par déacétylation de la diazopentanedione **II-3** (Schéma 26, Route b), méthode en deux étapes dont la première consiste en un transfert de « diazo » sur l'acétylacétone **II-2**, souvent réalisée avec un azoture de sulfonyle en présence d'une base.

Voie 2

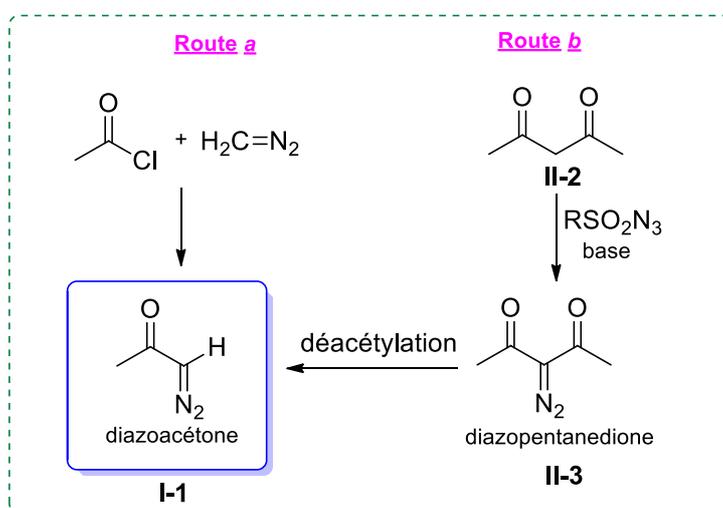


Schéma 26

La deuxième étape de déacétylation qui a été initialement développée par l'équipe de Wolff en 1968,<sup>29</sup> puis améliorée par notre équipe en 2012,<sup>16</sup> consiste en une coupure en milieu basique (NaOH) par attaque nucléophile de l'hydroxyde sur l'une des deux fonctions carbonyle pour générer la diazoacétone **I-1** qui est isolée sans purification, avec 94% de rendement (Schéma 27).

<sup>26</sup> Droste, J. J.; Audia, J. E. *e-EROS encyclopedia of reagents for organic synthesis*, **2001**, 1-2, DOI: 10.1002/047084289X.rd015.

<sup>27</sup> Mckerverey, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 117-120.

<sup>28</sup> Zhao, Q.; Liu, S.; Li, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, 57, 2849-2855.

<sup>29</sup> Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3610-3618.

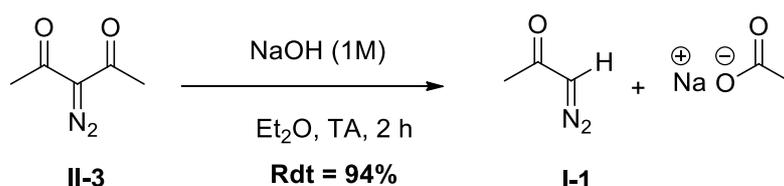


Schéma 27

Il existe plusieurs méthodes pour préparer la diazopentanedione **II-3** à partir de l'acétylacétone **II-2** par transfert de « diazo » (Schéma 26, Route *b*).

Le transfert de « diazo », initialement décrit par Regitz et coll. en 1964,<sup>30</sup> est une méthode souvent réalisée en deux étapes et qui utilise un réactif de transfert de « diazo », en présence d'une base. Parmi tous les réactifs de transfert de « diazo » disponibles dans la bibliographie pour la synthèse des composés diazodicarbonylés, il en existe trois qui ont été utilisés pour la synthèse de la diazopentanedione **II-3**.

#### a. Méthode utilisant l'azoture de tosyle (TsN<sub>3</sub>)

La diazopentanedione **II-3** a été préparée par Nikolaev et coll.<sup>31</sup> en 1991 avec un rendement de 70% en utilisant le système TsN<sub>3</sub>/KF·2H<sub>2</sub>O (Schéma 28).

Rodriguez et coll.<sup>32</sup> ont développé un autre protocole de synthèse de la diazopentanedione **II-3**, en utilisant TsN<sub>3</sub> préalablement préparé à partir du chlorure de tosyle correspondant,<sup>32</sup> en présence du carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Ce composé diazodicétonique a été isolé avec 83% de rendement (Schéma 28).

<sup>30</sup> Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 676, 101-109.

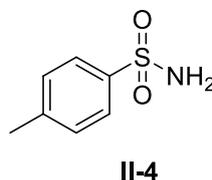
<sup>31</sup> Popic, V. V.; Korneev, S. M.; Nikolaev, V. A.; Korobitsyna, I. K. *Synthesis*, **1991**, 3, 195-198.

<sup>32</sup> Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **2011**, 16, 2549-2552.



*Schéma 28*

Outre l'augmentation du rendement de la réaction, l'amélioration principale apportée par l'équipe de Rodriguez<sup>32</sup> concerne l'étape de purification de la diazopentanedione **II-3**, obtenue en mélange avec le sous-produit de transfert : le *p*-toluène sulfonamide (TsNH<sub>2</sub>, **II-4**, Figure 1). Ainsi, l'utilisation de deux colonnes chromatographiques successives : une première sur gel de silice, suivie d'une deuxième sur alumine basique (qui est indispensable pour retenir le sous-produit amide **II-4**), conduit à l'isolement de la diazopentanedione **II-3** pure.



*Figure 1*

### b. Méthode utilisant l'azoture de *p*-carboxybenzènesulfonyle

En 1968, Wolf et coll.<sup>29</sup> ont rapporté une méthode de synthèse de la diazopentanedione **II-3** en utilisant l'azoture de *p*-carboxybenzènesulfonyle **II-5** en présence de triéthylamine, dans l'acétonitrile. La diazopentanedione **II-3** a été obtenue avec 83% de rendement (Schéma 29).

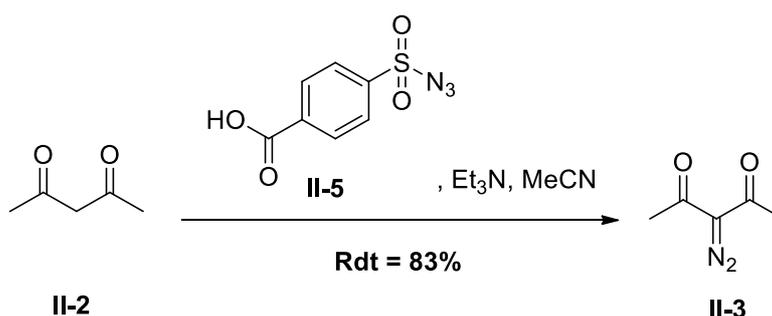


Schéma 29

Ce réactif de transfert de « diazo » **II-5** a été envisagé à cause de la difficulté de séparation de la diazopentanedione **II-3** et du *p*-toluènesulfonamide **II-4**, en utilisant le chlorure de tosylé. L'utilisation de ce réactif de transfert de « diazo » s'est avérée efficace, en permettant une facile séparation du composé diazodicarbonylé et du sous-produit amide. Ainsi, le produit secondaire sulfonamide généré lors de la réaction est éliminé par précipitation dans l'acétonitrile ce qui conduit à la récupération de la diazopentanedione **II-3** pure après simple filtration.

### c. Méthode utilisant des sels de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium

Kitamura et coll.<sup>33</sup> ont rapporté une méthode de synthèse de la diazopentanedione **II-3** en deux étapes en utilisant soit le chlorure d'imidazolium **II-6**, soit la dihydrochlorure-hydrazone **II-7**, conduisant intermédiairement à l'azoture d'imidazolium **II-8** correspondant (ADMC). Ce réactif de transfert de « diazo », formé *in-situ*, réagit avec l'acétylacétone **II-2** en présence de triéthylamine pour conduire à la diazopentanedione **II-3** avec des rendements de l'ordre de 90% (Schéma 30).

<sup>33</sup> (a) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett*, **2009**, 18, 2943-2944. (b) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Miyagawa, S.; Okauchi, T. *Synthesis*, **2011**, 7, 1037-1044.

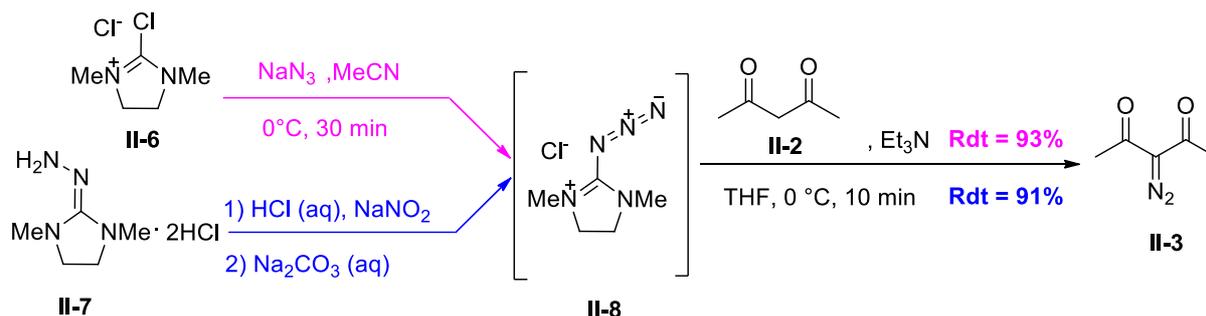


Schéma 30

De la même manière, Kitamura et coll.<sup>33b</sup> ont utilisé l'hexafluorophosphate de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium **II-9** (ADMP) qui agit en tant que réactif de transfert de « diazo » sur l'acétylacétone **II-2** pour conduire à la diazopentanedione **II-3** avec 83% de rendement (Schéma 31).

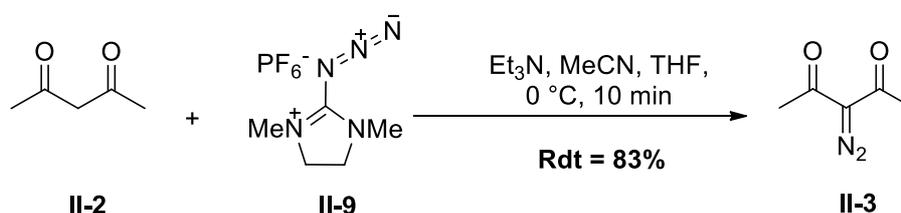


Schéma 31

Ce réactif de transfert **II-9**, préalablement préparé en deux étapes à partir du chlorure d'imidazolium correspondant **II-6**,<sup>33b</sup> a été envisagé pour pallier les problèmes d'hygroscopicité des précurseurs **II-6**, **II-7**, et de l'ADMC **II-8**, qui rend ces composés difficiles à manipuler. Le changement de la nature du contre-anion s'est ainsi avéré efficace, ce qui permet d'isoler et conserver l'ADMP **II-9** sans difficultés (réactif de transfert moins hygroscopique). Cependant la réaction utilisant l'ADMC **II-8** est plus courte et plus sécurisée (formation *in-situ* de du réactif de transfert) par comparaison avec celle utilisant l'ADMP.

## 2. Résultats : synthèse de la diazoacétone

Par mesure de sécurité et étant donné les risques associés à la méthode d'acylation du diazométhane, la diazoacétone **I-1** a été préparée *via* la diazopentanedione **II-3** en appliquant le protocole de déacétylation utilisé dans l'équipe<sup>16</sup> (Schéma 27). La diazoacétone a ainsi été obtenue propre sans aucune purification avec 94% de rendement (Figure 2).

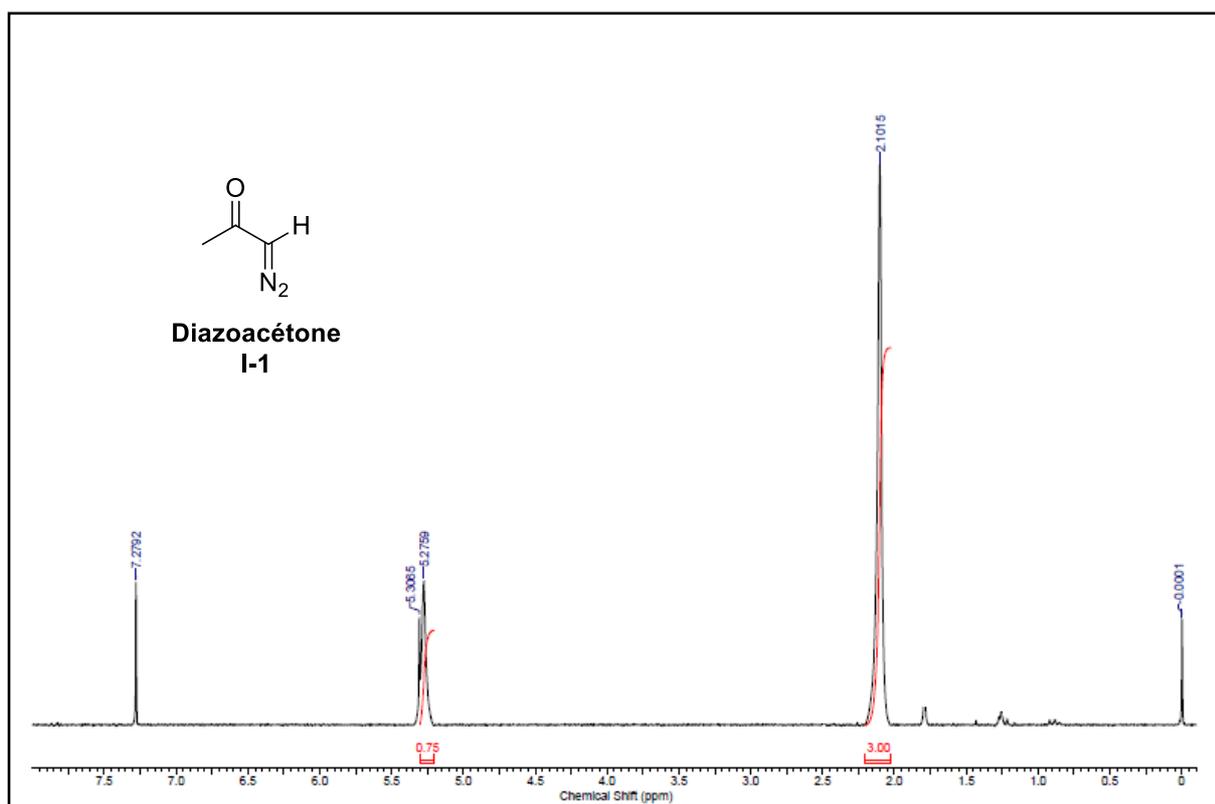


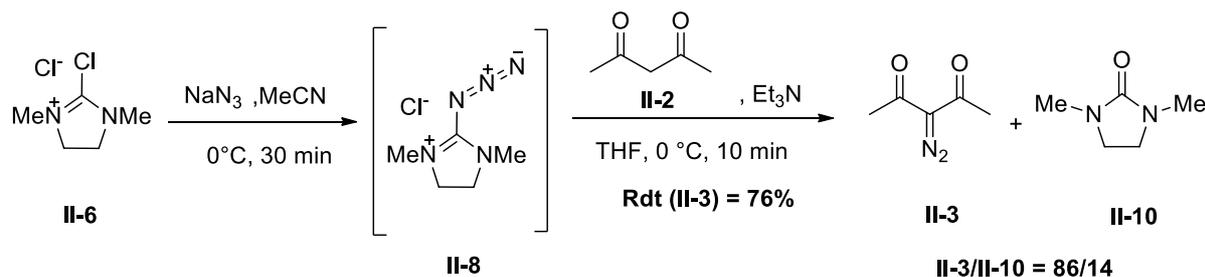
Figure 2

Après avoir vérifié la stabilité de la diazoacétone (stockable au congélateur pendant plusieurs mois sans aucune dégradation), elle a ensuite toujours été synthétisée à l'échelle multigramme (25 mmol environ).

La diazopentanedione **II-3** de départ a été synthétisée à partir de l'acétylacétone **II-2** par transfert de « diazo » en utilisant différents protocoles, sélectionnés à partir de la bibliographie précédente.

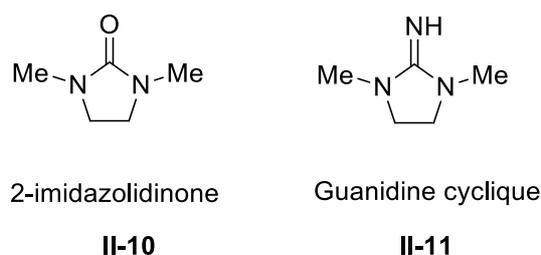
### a. Méthode utilisant l'ADMC

En appliquant la méthode décrite par l'équipe de Kitamura,<sup>33a</sup> nous nous sommes rendus compte que la diazopentanedione **II-3** ne pouvait pas être isolée proprement. Elle est obtenue en mélange avec un sous-produit de type 2-imidazolidinone **II-10** dans des proportions 86/14, respectivement. Le rendement en diazopentanedione a été estimé à 76%, à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange (Schéma 32).



*Schéma 32*

Le produit secondaire **II-10** et le sous-produit de la réaction de type guanidine cyclique **II-11** (Figure 3) ont été décrits par Kitamura comme étant des produits facilement éliminés par lavages des phases organiques, en raison de leurs bonnes solubilités dans l'eau.



*Figure 3*

Pour notre cas, en essayant d'éliminer ce produit secondaire **II-10** par plusieurs lavages des phases organiques, comme décrit par Kitamura, nous ne sommes jamais parvenus à isoler la diazopentanedione **II-3** de façon pure : il reste toujours des traces d'urée **II-10**. Nous avons constaté que ce produit secondaire était dû à l'hydrolyse du chlorure d'imidazolium

commercial **II-6** (interprétation déduite à partir de l'analyse RMN  $^1\text{H}$  réalisée sur le produit commercial **II-6**).

D'une manière surprenante, de très bons rendements en diazopentanedione **II-3** ont précédemment été obtenus dans l'équipe avec cette méthode et aucun produit secondaire n'a été détecté.<sup>16</sup> Ce résultat montre que la pureté du chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium commercial **II-6** est fluctuante et dépend du lot utilisé.

⇒ Etant donné la difficulté à éliminer le sous-produit **II-10** et que le chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium **II-6** est un réactif commercial cher (> 2€ / mmol), une autre méthode de transfert de « diazo » a été envisagée.

### b. Méthode utilisant le $\text{TsN}_3$

Durant ces travaux de thèse, cette méthode a beaucoup été utilisée du fait qu'au départ, l'azoture de tosylo a été préparé à partir du chlorure correspondant<sup>32</sup> sur une grosse quantité (0,54 mol), puis stockée sous la forme d'une solution ~ 1M /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  au congélateur durant 2 ans environ. Après avoir évaporé avec précaution le dichlorométhane, ce réactif de transfert de « diazo » réagit avec l'acétylacétone **II-2** lors de la deuxième étape pour conduire à la diazopentanedione **II-3**. Le produit **II-4** est éliminé par chromatographie (Schéma 33).

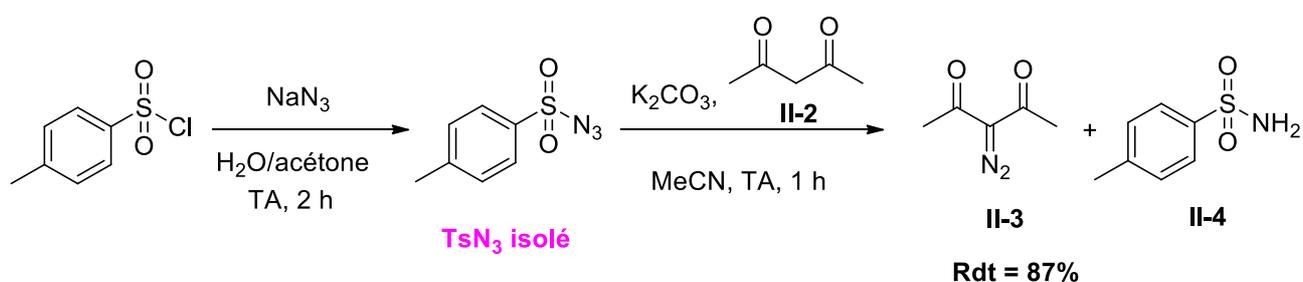


Schéma 33

Nous avons dès le départ choisi d'utiliser le protocole optimisé par l'équipe de Rodriguez<sup>32</sup> pour s'affranchir de la difficulté bien connue à séparer le sous-produit de transfert **II-4** et la diazopentanedione **II-3**. Effectivement, en utilisant ces deux techniques de purification par chromatographie (une première sur gel de silice, suivie d'une deuxième sur alumine basique

pour retenir le sous-produit amide **II-4**), la diazopentanedione **II-3** a été isolée avec une haute pureté et un rendement de 87% (Schéma 33).

Cette méthode utilisant  $\text{TsN}_3$  comme réactif de transfert de « diazo » s'est donc avérée être très efficace. Les limitations sont : la nécessité de deux purifications successives et l'isolement de l'azoture de tosylo qui présente un caractère explosif.

⇒ Pour ces deux raisons, un troisième protocole de synthèse de la diazopentanedione **II-3** a ainsi été envisagé.

### c. Méthode utilisant l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA)

Plus récemment, nous nous sommes basés sur les travaux de Baum et coll.<sup>34</sup> qui ont utilisé l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA, **II-12**) comme réactif de transfert de « diazo » pour synthétiser des diazocétones cycliques et essentiellement des diazoesters. Cette méthode n'a pas été décrite pour la synthèse de la diazocéto $\alpha$ -one **I-1**. La réaction, réalisée en une étape à partir de l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle commercial **II-12** en présence de la triéthylamine dans l'acétonitrile pendant une nuit à TA, conduit à la formation de la diazopentanedione **II-3** avec un rendement isolé de 83% (Schéma 34).

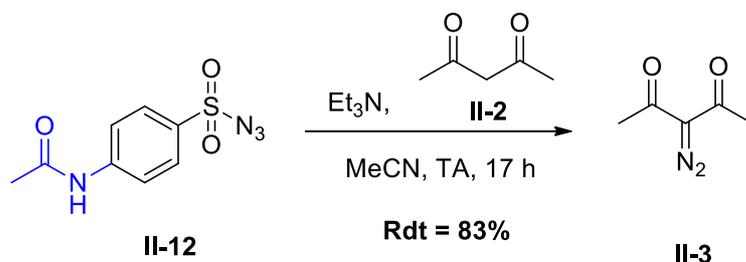


Schéma 34

Cet azoture s'est ainsi avéré être un réactif de transfert de « diazo » efficace. Il présente un caractère hydrosoluble dû à la présence d'un motif amide en position *para* sur le cycle benzénique, ce qui rend le produit secondaire sulfonamide plus soluble en milieu aqueux et efficacement éliminable lors du traitement de la réaction. Contrairement à la méthode utilisant  $\text{TsN}_3$  qui nécessite deux purifications successives, cette méthode utilisant le *p*-ABSA ne

<sup>34</sup> Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709-1716.

présente aucun problème de séparation. La diazopentanedione est obtenue pure après une simple filtration sur gel de silice. En revanche, le coût de cet azoture commercial est assez élevé (> 1,5€ / mmol). C'est une limitation importante, étant donné qu'il faut travailler à l'échelle multigramme pour la préparation de la diazoacétone, qui est le précurseur du substrat de notre étude.

### III. Synthèse des $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones

#### 1. Bibliographie

La synthèse des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones **I-51a**, initialement développée par Maas et coll. en 1987,<sup>23a</sup> consiste en la C-silylation de la diazoacétone **I-1** par l'action des trifluorométhanesulfonate de trialkylsilyles ( $R_3SiOTf$ ) en présence d'une base, particulièrement la base de Hünig (DIPEA) dans des conditions douces (Schéma 35).

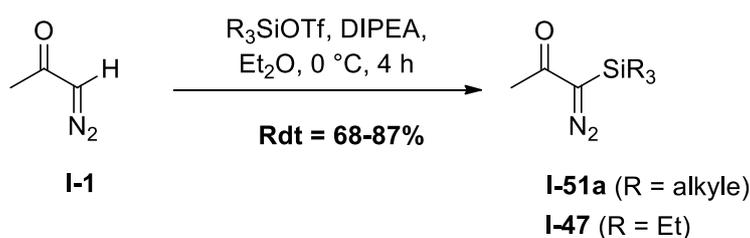
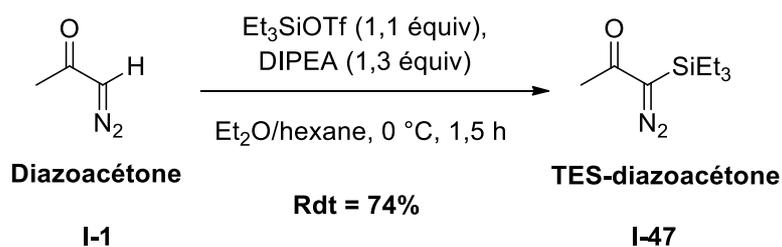


Schéma 35

Cette méthode a été par la suite utilisée par l'équipe de Marsden en 2005<sup>21c</sup> et par notre équipe en 2012<sup>16</sup> pour synthétiser l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazocétone **I-47** qui a été obtenue avec 82% et 94% de rendements, respectivement.

#### 2. Résultats : synthèse de la TES-diazocétone

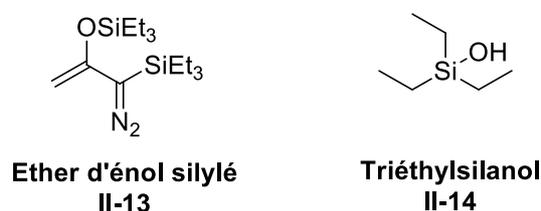
L' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazocétone (TES-diazocétone, **I-47**) est préparée par C-silylation de la diazoacétone **I-1**<sup>16</sup> par le trifluorométhanesulfonate de triéthylsilyle (1,1 équiv) en présence de la *N,N*-diisopropyléthylamine (1,3 équiv) dans un mélange de solvants :  $Et_2O$ /Hexane : 1/1 à 0 °C pendant 90 min. La TES-diazocétone **I-47** est obtenue sous la forme d'une huile jaune non volatile ( $T_{eb} = 58-60\ ^\circ C/1\ mmHg$ ),<sup>23b</sup> mais très sensible à la protiodésilylation, qui ne peut être stockée au congélateur que quelques semaines (Schéma 36).



*Schéma 36*

Les conditions opératoires utilisées lors de l'étape de C-silylation de la diazoacétone ont été choisies après optimisation des différents paramètres (solvant de réaction, température, durée de réaction, stœchiométrie des réactifs et conditions de chromatographie).

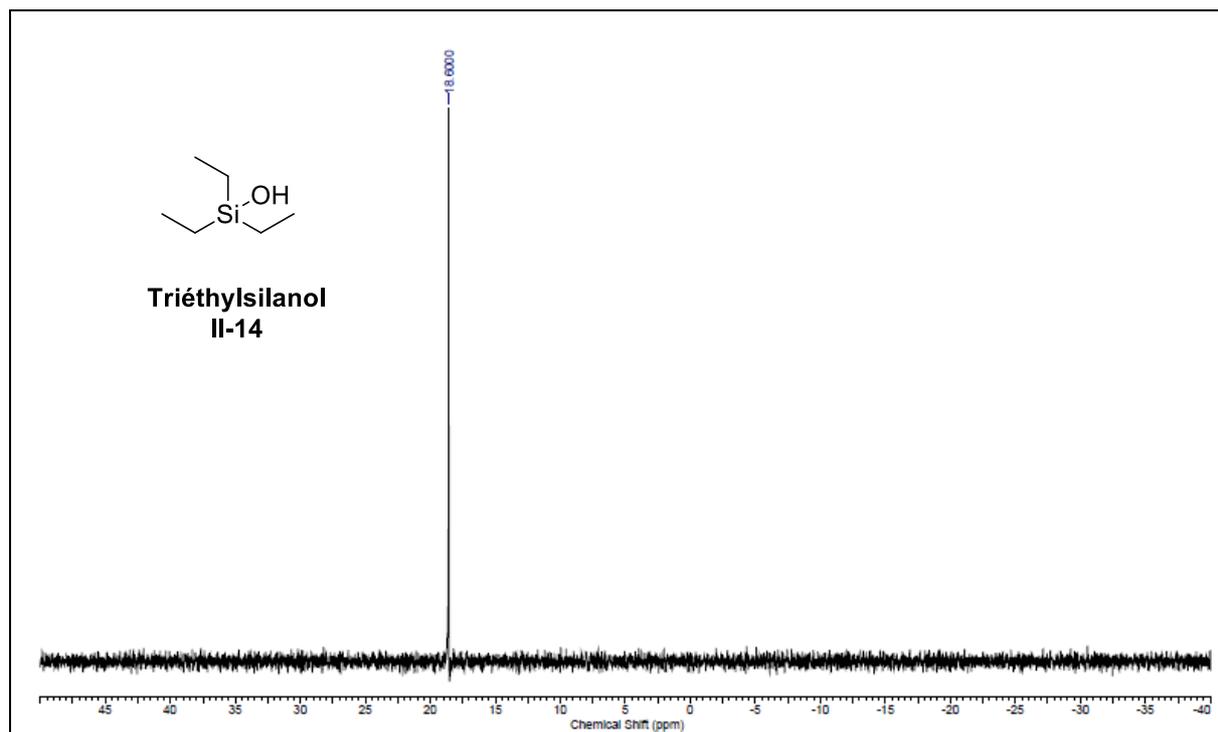
- L'utilisation de 1,1 équivalent d'agent silylant est suffisante pour réaliser la C-silylation de la diazoacétone. Un excès de cet agent dans le milieu réactionnel conduit, en revanche, à la formation de produits secondaires de type éther d'énol silylé **II-13** et silanol **II-14** (Figure 4).



*Figure 4*

Cet éther d'énol silylé **II-13**, identifié à partir du spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit brut se dégrade sur colonne de gel de silice pour générer la TES-diazoacétone **I-47** et le triéthylsilanol **II-14** qui sont difficilement séparables. Ce produit secondaire **II-14** a ainsi été identifié à partir du spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  qui montre la présence d'un signal à 18,6 ppm, relatif au signal du silicium du triéthylsilanol, (Figure 5) en accord avec la valeur de déplacement chimique de la littérature.<sup>35</sup>

<sup>35</sup> <http://www.pascal-man.com/periodic-table/29Si.pdf>



*Figure 5*

- La réaction est menée à 0 °C pendant 1 h 30 (durée déterminée par un suivi CCM).
  - L'intérêt d'utiliser un mélange de solvants éther diéthylique/Hexane : 1/1 est de précipiter plus efficacement que dans l'éther diéthylique pur, le triflate de diisopropyléthylammonium ( $\text{HNEtPr}_2^+$ ,  $\text{TfO}^-$ ) formé au cours de la réaction, et d'éviter la dégradation de la TES-diazoacétone par le sel d'ammonium. Ceci permet ainsi une élimination facile de ces sels d'ammonium par filtration.<sup>19b</sup>
  - Après avoir testé beaucoup d'éluants, le système cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/1 s'est avéré être l'éluant le plus adéquat pour réaliser la chromatographie de la TES-diazoacétone sur gel de silice. Ces conditions permettent de séparer efficacement la TES-diazoacétone **I-47** du triéthylsilanol **II-14**.
- ⇒ Cette étude nous a permis d'obtenir la TES-diazoacétone **I-47** avec une très haute pureté et un bon rendement (74%) ([Figure 6](#)).

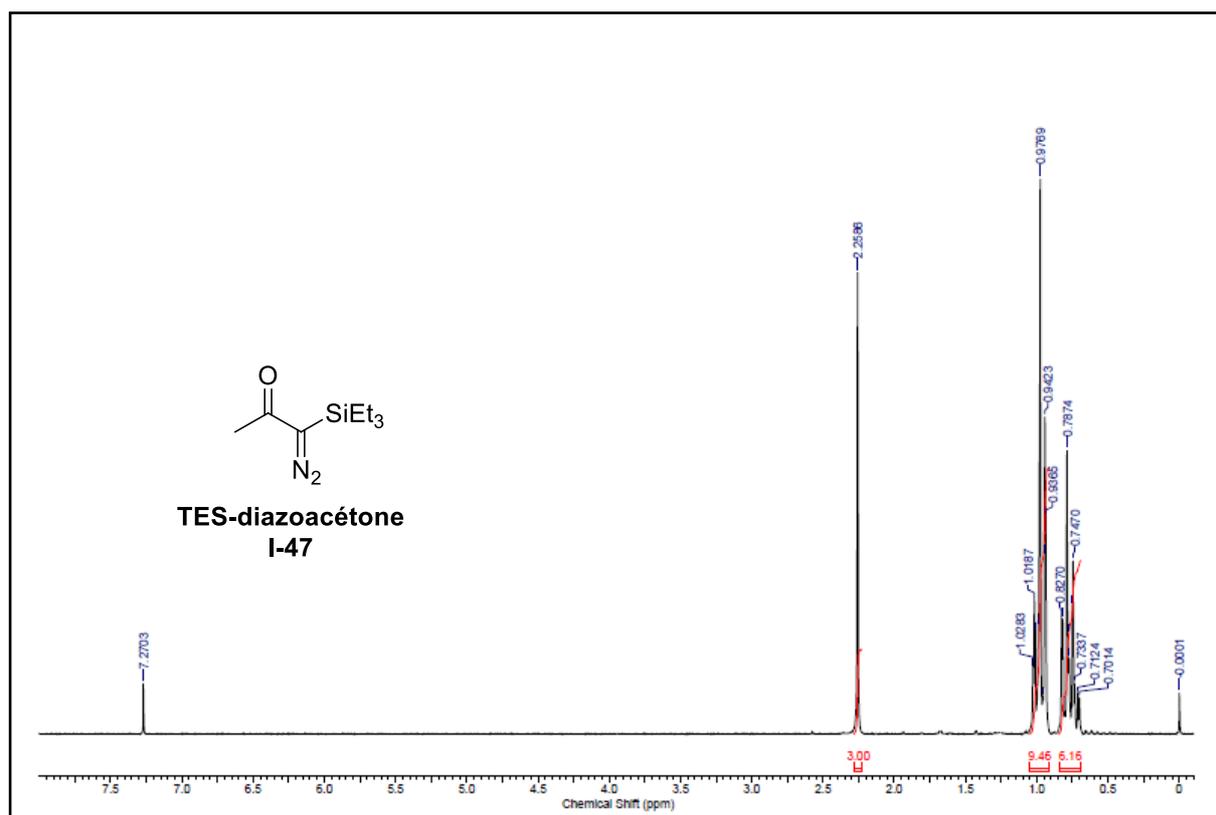


Figure 6

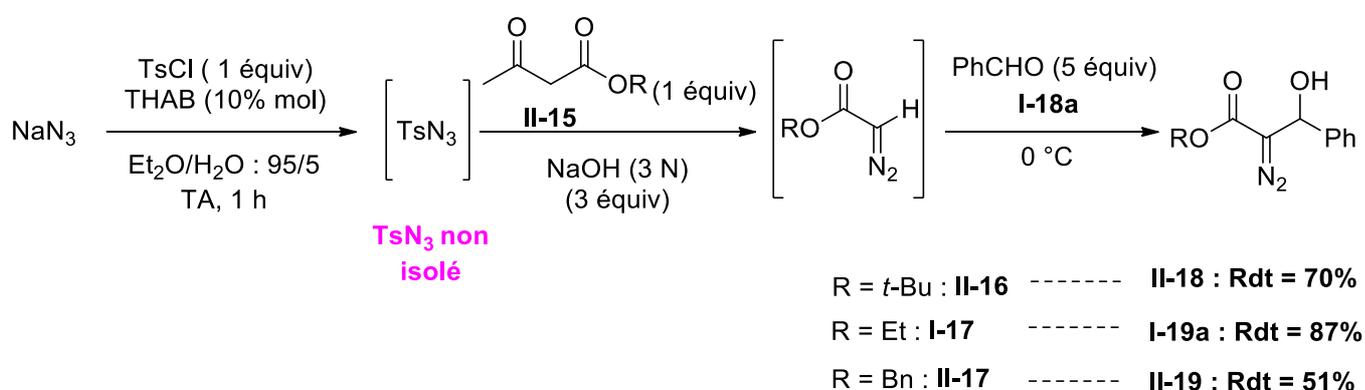
#### IV. Conclusion

Après avoir appliqué plusieurs protocoles de synthèse décrits de la diazoacétone **I-1** en utilisant divers réactifs de transfert de « diazo » lors de la première étape de formation de la diazopentanedione **II-3**, il s'est avéré que la méthode par transfert de « diazo » est une méthode efficace. En revanche, cette voie de synthèse nécessite dans certains cas l'isolement préalable de l'azoture de tosylate ( $\text{TsN}_3$ ), potentiellement explosif ou dans d'autres cas l'utilisation de réactifs commerciaux assez chers. Ces résultats nous ont amené à réfléchir à un protocole de synthèse alternatif de la diazoacétone, moins cher et beaucoup plus sécurisé.

## V. Premiers essais d'optimisation d'une nouvelle méthode de synthèse de la diazoacétone

### 1. Bibliographie et premier résultat

Nous avons débuté notre étude dans le cadre du stage de M1 de Stéphane Bidou,<sup>36</sup> par l'exploitation des conditions développées en 2006 par l'équipe de Nishida,<sup>37</sup> lors de la synthèse d' $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -hydroxyesters en 4 étapes, réalisées en un seul pot. La séquence réactionnelle met en jeu l'utilisation du bromure de tétrahéxylammonium (THAB) en tant que catalyseur de transfert de phase dans des conditions bi-phasiques Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O (Schéma 37).

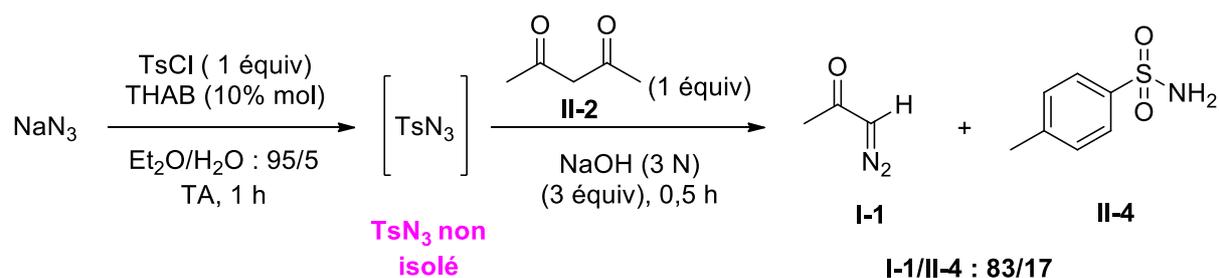


*Schéma 37*

Les trois premières étapes ont été réalisées dans les mêmes conditions que Nishida,<sup>37</sup> en substituant l'acétoacétate d'alkyle II-15 par l'acétylacétone II-2. Après 90 min et en traitant le milieu réactionnel par ajout d'eau et extraction de la phase aqueuse avec du dichlorométhane, la réaction est complète. La diazoacétone I-1 a été obtenue en mélange avec le sous-produit de transfert (TsNH<sub>2</sub>, II-4) avec un rapport 83 :17 respectivement (Schéma 38).

<sup>36</sup> Stéphane BIDOUD, stage M1, Université du Maine, 2016.

<sup>37</sup> (a) Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. *Tetrahedron, Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026. (b) Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1390-1401.



*Schéma 38*

Ce protocole qui n'a jamais été décrit dans le cadre de la synthèse des diazoactéones est très intéressant au vu des avantages qu'il présente :

- ✚ la réaction se déroule en une seule étape à partir de l'azoture de sodium sans avoir à isoler ni TsN<sub>3</sub>, ni la diazopentanedione **II-3** pour la déacétyler par la suite.
  - ✚ la réaction est menée dans des conditions catalytiques de transfert de phase (moins coûteuse).
  - ✚ la stratégie ne nécessite pas l'isolation de l'azoture de tosylé (présentant un caractère explosif).
- ⇒ Tous ces avantages nous ont incité à optimiser cette nouvelle méthode de synthèse de la diazoactéone, en une seule étape, plus économique et plus sécurisée que les méthodes traditionnelles décrites dans la bibliographie.

## 2. Premières tentatives d'optimisation de la méthode

Suite au premier résultat obtenu dans le cadre de cette étude, nous avons essayé d'optimiser la séparation du *p*-toluènesulfonamide **II-4** et de la diazoactéone **I-1** en vue de l'obtenir avec une haute pureté et un bon rendement. La purification sur alumine basique a été évoquée, dans un contexte où nous savons d'après les travaux réalisés par l'équipe de Rodriguez,<sup>32</sup> que l'alumine basique permet de retenir le sulfonamide, permettant efficacement sa séparation des composés diazodicétoniques. Pour cela, différentes voies de purification en utilisant l'alumine basique ont été testées.<sup>36</sup>

Quelque soit le procédé utilisé : colonne chromatographique sur alumine basique, piégeage du *p*-toluène sulfonamide **II-4** en ajoutant de l'alumine basique directement dans la solution ou

filtration rapide sur colonne d'alumine basique, des rendements modérés en diazoacétone pure ont été obtenus. L'hypothèse pour expliquer ces rendements non satisfaisants qui varient entre 42 et 74% est que la diazoacétone, possédant un hydrogène acide, est retenue par l'alumine basique ce qui entraîne la perte du produit lors de la purification. Le meilleur rendement isolé en diazoacétone pure (74%) qui a été obtenu par filtration sur colonne d'alumine basique et à l'échelle de 8 mmol s'est avéré non reproductible : une chute de 30% au niveau du rendement a été obtenue en augmentant l'échelle (40 mmol).

### 3. Conclusion et perspectives

Cette nouvelle méthode de synthèse de la diazoacétone, en une seule étape, est très intéressante synthétiquement car elle est plus rapide (90 min de réaction), plus sûre (TsN<sub>3</sub> non isolé) et plus économique (conditions catalytiques de transfert de phase) que les méthodes traditionnelles de la bibliographie.

Les premières tentatives d'optimisation de la méthode ont révélé la difficulté de séparation de la diazoacétone **I-1** et du *p*-toluène sulfonamide **II-4**. Toutefois, la filtration sur colonne d'alumine basique permet une très bonne séparation des deux produits conduisant à un meilleur rendement de 74% en diazoacétone pure, mais qui n'est pas reproductible. En considérant ces premiers résultats, le travail d'optimisation sera poursuivi par Sigrid GAVELLE dans le cadre de sa thèse,<sup>38</sup> notamment en substituant le chlorure de tosyle (le réactif commercial de départ) par un autre réactif de transfert de « diazo », ce qui permettra la génération d'un autre sous-produit facilement éliminable.

---

<sup>38</sup> Sigrid GAVELLE, doctorante, Université du Maine, 2016.

## - CHAPITRE III -

# ALDOLISATION DE LA TES-DIAZOACETONE INDUITE PAR UN ION FLUORURE

## A. Bibliographie

### I. Création de liaison C-C induite par un fluorure à partir d'un organotrialkylsilane

L'anion fluorure, qui peut être associé à des cations métalliques ou organiques, est utilisé avec succès en tant que réactif ou catalyseur dans plusieurs réactions organiques. En particulier, le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF) est très soluble dans les solvants organiques polaires. Ce réactif est constitué d'un anion fortement nucléophile associé à un cation ammonium quaternaire volumineux qui peut activer l'électrophilie de fonctions carbonyle. Ainsi, l'ion fluorure est connu en synthèse organique pour la déprotection des groupements silylés : il attaque l'atome de silicium en formant un anion pentacoordiné. Cette espèce intermédiaire évolue par rupture de la liaison Si-O (énergie de liaison égale à 369 KJ/mol) ou de la liaison Si-C (énergie de liaison égale à 290 KJ/mol), la liaison Si-F possédant une énergie de liaison plus importante, égale à 541 KJ/mol.<sup>39</sup> Compte tenu de la facilité de rupture des liaisons Si-O et Si-C pour former un énolate ou un carbanion, les réactions de formation de liaison C-C induites par un fluorure à partir des organotrialkylsilanes ont été largement étudiées.

#### 1. Aldolisations à partir d'éthers d'énols silylés

En 1977, Noyori et coll.<sup>40</sup> ont décrit le premier exemple d'aldolisation catalysée par un ion fluorure, entre des éthers d'énols silylés et des composés carbonylés. Ainsi, la réaction réalisée en présence d'une quantité catalytique (10% molaire) de TBAF entre des quantités

---

<sup>39</sup> Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Chapter 3. Cornell University Press, New York, 1960.

<sup>40</sup> Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265-1267.

équimolaires d'éther d'énol de triméthylsilylé **III-1** et de benzaldéhyde **I-18a** dans le THF, à basse température (-78 °C) conduit à la formation de l'aldol silylé **III-2** avec un rendement supérieur à 80% (Schéma 39). Son traitement avec de l'acide chlorhydrique (1 N) dilué dans le méthanol à température ambiante conduit après 5 min à l'aldol désilylé correspondant **III-3** avec un rendement quantitatif (Schéma 39).

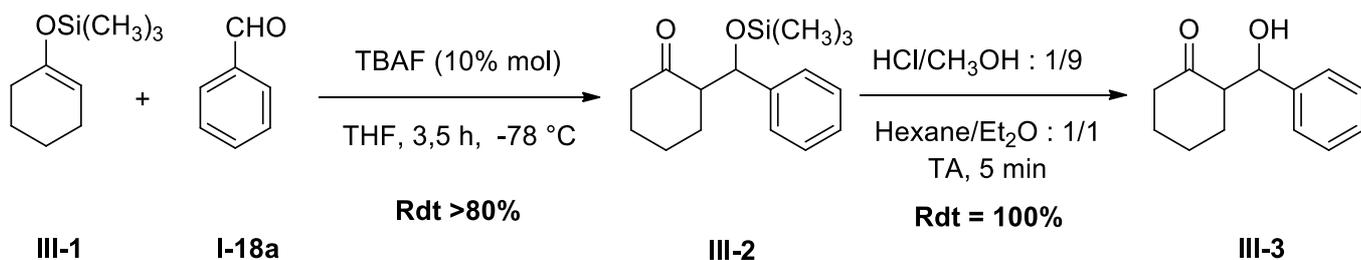


Schéma 39

Ce type de réaction d'aldolisation peut se faire également sans isoler l'éther d'énol silylé dérivé de la cétone. Nakamura et coll.<sup>41</sup> ont ainsi pu montrer que l'action d'une quantité catalytique du TBAF sur une solution de 2-triméthylsilyl-acétate d'éthyle **III-5** et d'isopropyl méthyl cétone **III-4** dans le THF à 0 °C conduit à la formation de l'éther d'énol silylé intermédiaire **III-6**. Ce dernier, en présence de 4% mol de TBAF, réagit *in-situ* avec le benzaldéhyde dans le THF à -20 °C pour former l'aldol silylé correspondant **III-7** avec un rendement de 52% (Schéma 40).

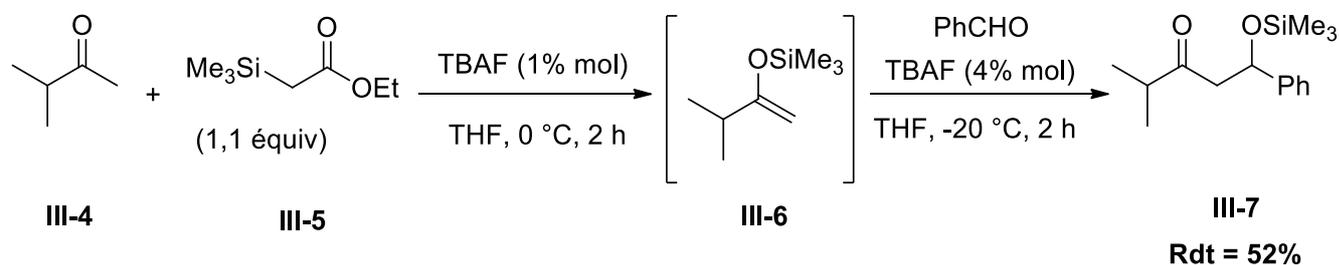


Schéma 40

<sup>41</sup> Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I.; Sakata, J.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932-945.

L'équipe de Kuwajima et Nakamura,<sup>42</sup> en collaboration avec l'équipe de Noyori,<sup>43</sup> ont ainsi développé une nouvelle méthodologie générale en synthèse organique : la réaction d'aldolisation à partir d'éthers d'énol silylés **III-8**, catalysée par un ion fluorure à basse température (généralement -78 à -20 °C). Le mécanisme de la réaction proposé initialement par les auteurs, et remis en cause par la suite, est présenté sur le schéma 41. Ce mécanisme met en jeu une suite d'équilibres mobiles. L'interaction de l'ion fluorure avec l'éther d'énol silylé **III-8** conduit à un énolate «nu» **III-9**, qui s'additionne sur un aldéhyde conduisant à la formation de l'aldolate d'ammonium **III-10**. Son piégeage rapide par silylation avec MeSiF permet de former l'aldol silylé correspondant **III-11** et de régénérer le fluorure d'ammonium (Schéma 41).

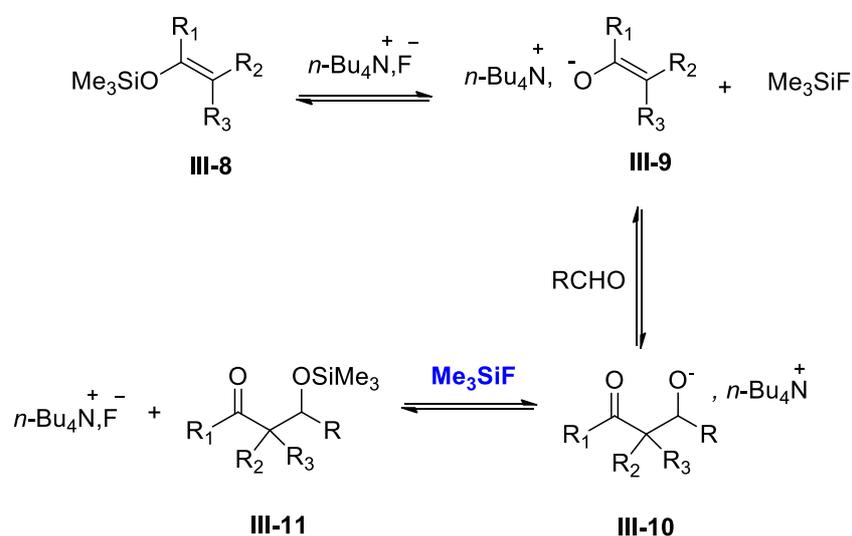


Schéma 41

Ce mécanisme, suite d'équilibres mobiles, est invoqué par les équipes de Nakamura et de Noyori pour expliquer le cours de la réaction.

Corriu et coll.<sup>44</sup> ont ensuite rapporté une rationalisation mécanistique plus plausible, basée sur le concept d'hypervalence du silicium. Le mécanisme de la réaction d'aldolisation dépendrait en fait de la source d'ion fluorure utilisée. Avec le TBAF, le mécanisme proposé par cette équipe consiste, tout d'abord, en l'interaction de l'ion fluorure avec l'éther d'énol

<sup>42</sup> Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 181-187.

<sup>43</sup> (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598-1608. (b) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106-2108.

<sup>44</sup> Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reyé, C. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 57-66.

silylé **III-8** pour conduire à un composé fluorosiliconate pentavalent. Ensuite, l'action d'une deuxième molécule de TBAF sur cette espèce conduit à la formation d'un énolate « nu » **III-9**, comme le suggère Nakamura, et  $\text{Me}_3\text{SiF}_2^-$ , *via* un intermédiaire difluorosiliconate hexacoordiné. L'énolate « nu » **III-9** s'additionne sur l'aldéhyde pour conduire à la formation de l'aldolate d'ammonium **III-10**. A ce stade, la silylation de cet aldolate **III-10** se fait par  $\text{Me}_3\text{SiF}_2^-$  (et non pas  $\text{Me}_3\text{SiF}$ , comme décrit par Nakamura) pour conduire à l'aldol silylé correspondant **III-11** (Schéma 42).

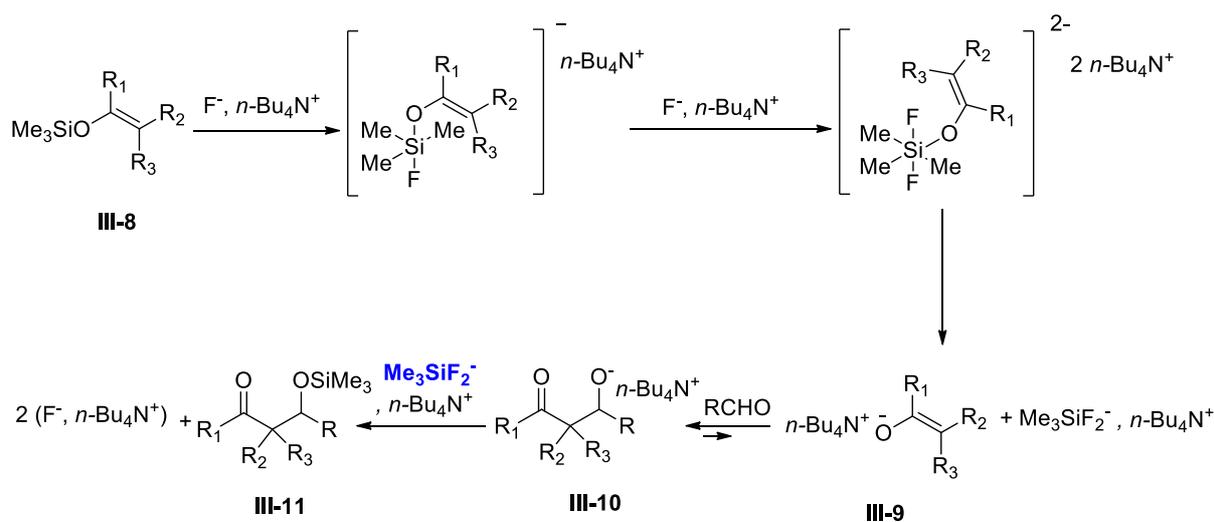


Schéma 42

Avec des sources d'ions fluorures moins réactives que le TBAF ( $\text{CsF}$  ou  $\text{KF}$ ), Corriu et coll.<sup>44</sup> ont proposé que le mécanisme ne procède pas *via* la formation de l'énolate « nu » **III-9**, mais *via* un intermédiaire siliconate hexavalent issu de la coordination entre le silicium et l'oxygène de l'aldéhyde. L'aldolisation impliquerait ainsi un état de transition cyclique à 6 centres. La formation de cet intermédiaire hexavalent a été ensuite écartée par Denmark et coll.<sup>45</sup> qui ont montré que cette structure hexacoordinée est énergétiquement défavorable et que quelque soit la source de l'ion fluorure utilisée, le mécanisme procède *via* un énolate « nu » ou un intermédiaire fluorosiliconate pentacoordiné énergétiquement stable.

<sup>45</sup> Denmark, S. E.; Lee, W. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 707-709.

## 2. Allylations à partir de l'allyltriméthylsilane **III-12**

Sakurai et coll.<sup>46</sup> ont montré que les réactions entre des allylsilanes et des composés carbonylés (aldéhydes, cétones, esters) en présence d'une quantité catalytique de TBAF conduisent à la formation des alcools homoallyliques correspondants avec de bons rendements. Ainsi la réaction entre l'allyltriméthylsilane **III-12** et le benzaldéhyde **I-18a** catalysée par le TBAF, menée au reflux du THF pendant 30 h et en présence de tamis moléculaire (4 Å) conduit à la formation de l'alcool silylé **III-13**, qui se transforme en milieu méthanolique acide en l'alcool correspondant **III-14** avec 93% de rendement global (Schéma 43 (a)). DeSheng et coll.<sup>47</sup> ont montré que cette réaction d'allylation est également efficace en utilisant le triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) comme source d'ion fluorure et conduit au bout de 10 min seulement à la formation de l'alcool silylé **III-13**. Son traitement avec de l'acide chlorhydrique permet l'hydrolyse du groupement triméthylsilyle pour conduire à l'alcool désilylé correspondant **III-14** avec 92% de rendement (Schéma 43 (b)).

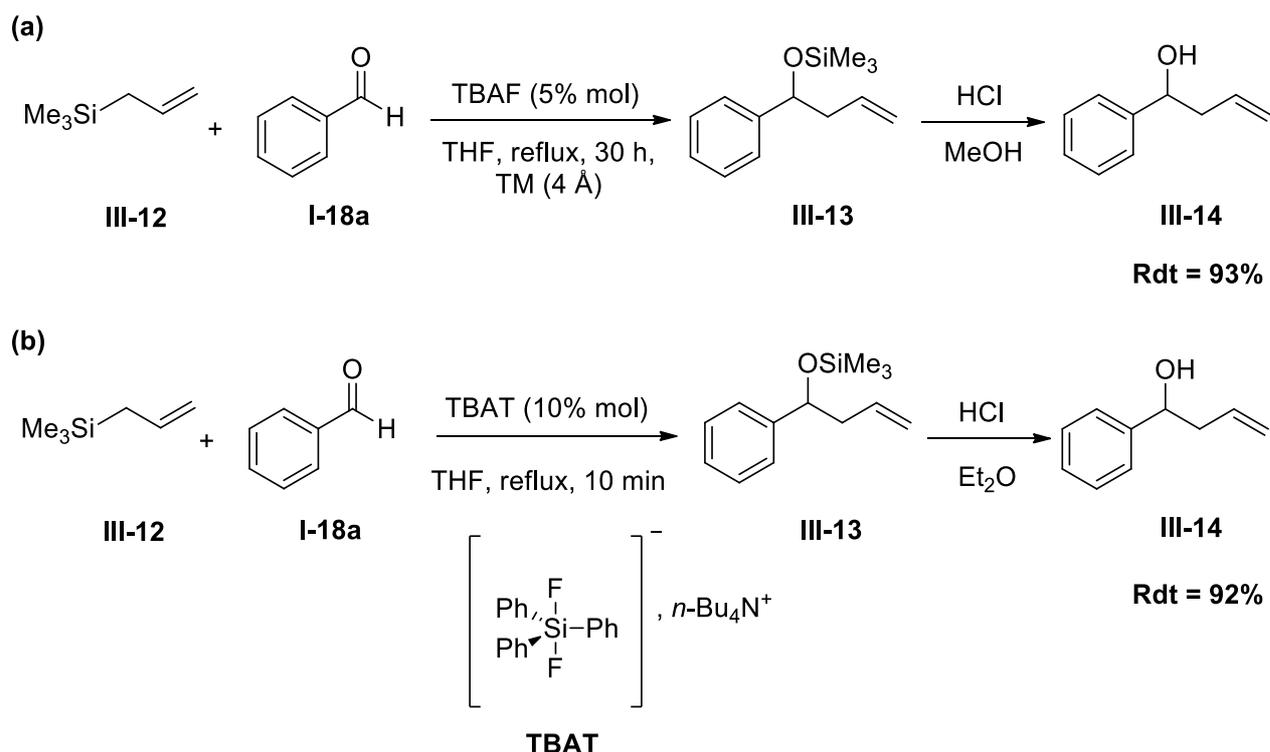


Schéma 43

<sup>46</sup> Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron, Lett.* **1978**, *33*, 3043-3046.

<sup>47</sup> Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.

Cependant, la réaction entre l'allyltriméthylsilane **III-12** et la *N*-benzylidèneaniline **III-15** dans les conditions opératoires développées par l'équipe de DeShong<sup>47</sup> n'est pas catalytique. L'utilisation d'un excès de TBAT (2 équiv) est indispensable pour que la réaction ait lieu (Schéma 44). En revanche, l'équipe de Hou<sup>48</sup> a montré que l'utilisation de seulement 1% molaire de TBAF conduit à la formation de l'homoallylamine correspondante **III-16** avec un excellent rendement (Schéma 44).

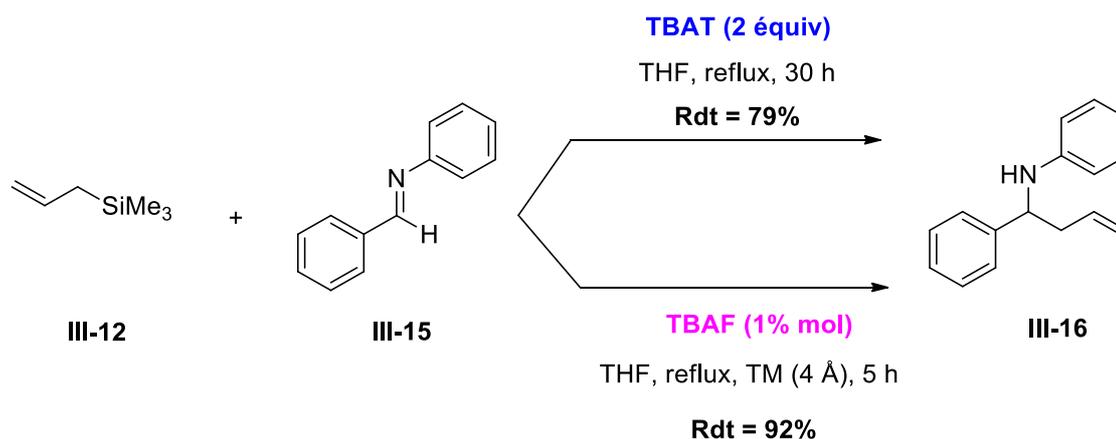


Schéma 44

A cause de la facilité d'hydrolyse des imines, Hou et coll. ont montré que l'utilisation du tamis moléculaire (4 Å) est indispensable pour que la réaction ait lieu. Le rôle invoqué pour cet additif est de piéger la quantité d'eau présente dans la solution commerciale de TBAF.

Le mécanisme catalysé par un ion fluorure proposé par Nakamura (Schéma 41),<sup>42</sup> initialement remis en cause par Corriu et coll.<sup>44</sup> a aussi été écarté par Hou et coll.<sup>48</sup> non seulement à cause du faible point d'ébullition de Me<sub>3</sub>SiF (16,4 °C), mais aussi, en considérant les énergies des liaisons Si-F (541 kJ/mol) et Si-O (369 kJ/mol) : il semble ainsi très improbable que le fluorure de tétrabutylammonium puisse être régénéré. En effet, la métathèse d'ions entre Me<sub>3</sub>SiF et l'aldolate de *n*-tétrabutylammonium n'est pas favorable thermodynamiquement, même si Me<sub>3</sub>SiF pouvait exister en tant que solvant dans le mélange réactionnel.

Un mécanisme autocatalytique a ainsi été proposé par Hou et coll.<sup>48</sup> Cette équipe a montré que le TBAF se comporte comme un initiateur, qui réagit avec l'allyltriméthylsilane **III-12**

<sup>48</sup> Wang, D.-K. ; Zhou, Y.-G.; Tang, Y.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4233-4237.

pour générer le fluorure de triméthylsilyle et le carbanion **III-17**. Cette espèce s'additionne sur l'imine conduisant à la formation de l'intermédiaire **III-18**, qui à son tour, peut piéger le groupement triméthylsilyle d'une autre molécule de l'allyltriméthylsilane **III-12** conduisant à la formation de l'homoallylamine silylée **III-19**, tout en donnant un nouveau carbanion **III-17** (Schéma 45).

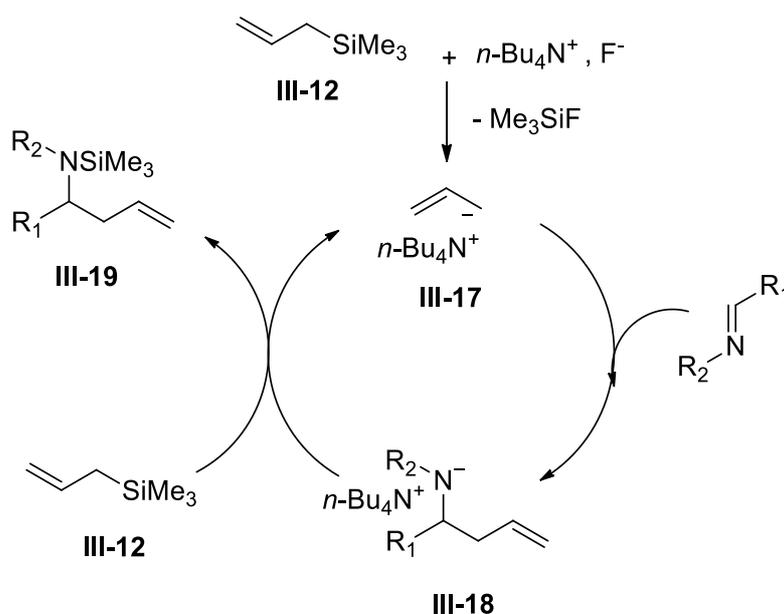


Schéma 45

### 3. Benzylations à partir du benzyltriméthylsilane **III-20**

DeShong et coll.<sup>47</sup> ont montré que la condensation entre le benzyltriméthylsilane **III-20** et le benzaldéhyde **I-18a** en présence d'une quantité catalytique de TBAT, au reflux du THF, conduit après 10 min à l'alcool *O*-silylé correspondant **III-21** avec 93% de rendement (Schéma 46).

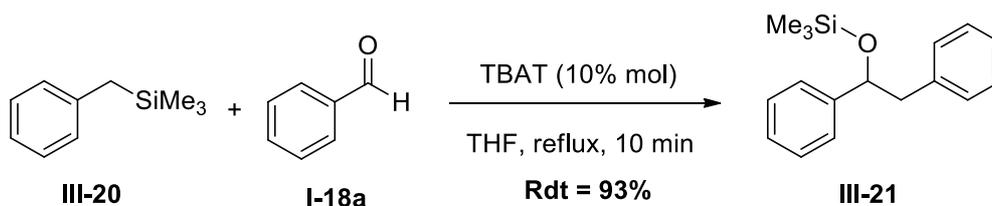


Schéma 46

L'équipe de Hou<sup>49</sup> a par ailleurs étudié l'addition nucléophile du benzyltriméthylsilane **III-20** sur des *N*-aryl et *N*-sulfinylimines (**III-15** et **III-23**, respectivement), induite par des quantités catalytiques de TBAF, au reflux du THF et en présence de tamis moléculaire (4 Å). Les amines correspondantes **III-22** et **III-24** sont obtenues avec des rendements respectifs de 72 et 68% (Schéma 47).

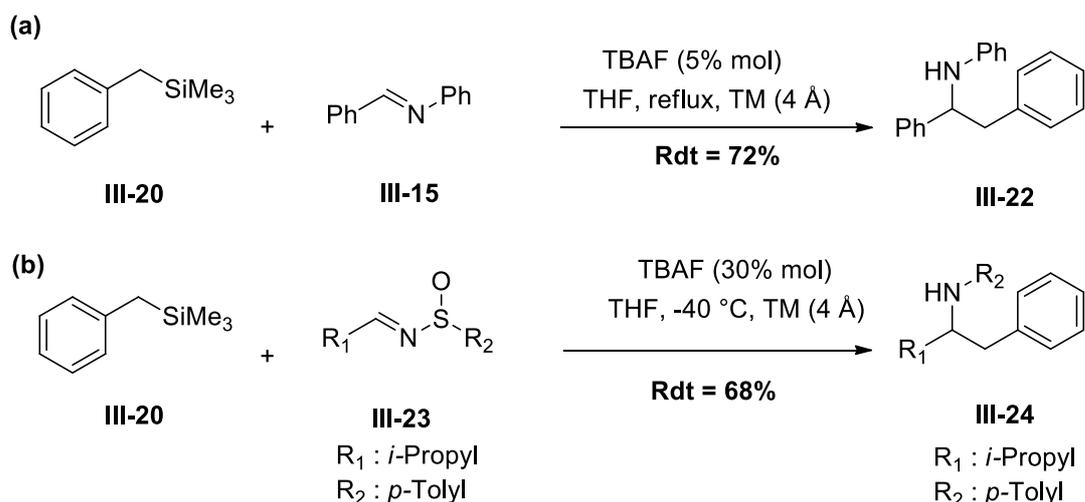


Schéma 47

Comme il a été montré dans la réaction d'allylation des imines à partir de l'allyltriméthylsilane,<sup>48</sup> la présence de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel est cruciale : aucune amine ne se forme en son absence.

#### 4. Alcynylations à partir des triméthylsilylalcynes

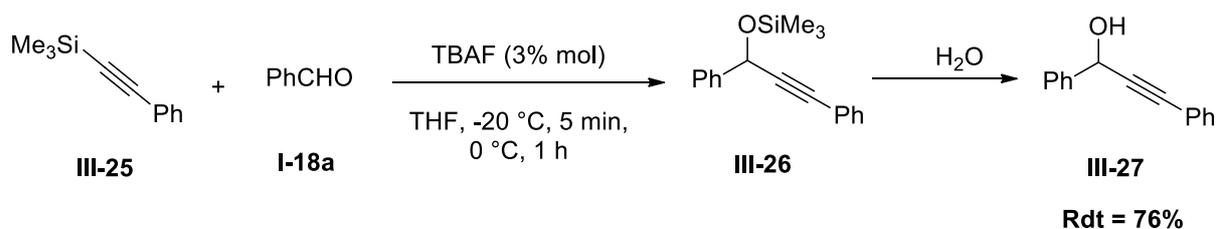
La réaction d'alcynylation à partir des triméthylsilylalcynes et des composés carbonylés (aldéhydes ou cétones) dans des conditions catalytiques d'ion fluorure a été initialement décrite par l'équipe de Kuwajima en 1976.<sup>50</sup> Ainsi, la réaction entre le phényltriméthylsilylacétylène **III-25** et le benzaldéhyde **I-18a** induite par 3% molaire de TBAF dans le THF à basse température conduit à la formation de l'éther silylé **III-26**, qui se transforme en l'alcool *O*-désilylé correspondant **III-27** après hydrolyse. Le rendement global de la

<sup>49</sup> Zhang, W. X.; Ding, C. H.; Luo, Z. B.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8391-8393.

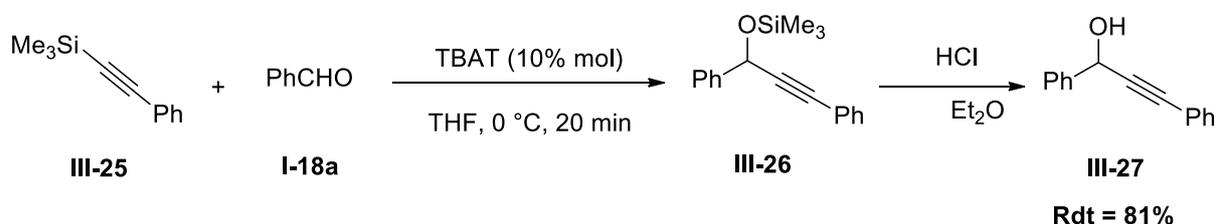
<sup>50</sup> Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 498-499.

réaction est de 76% (Schéma 48 (a)). En 1996, DeShong et coll.<sup>47</sup> ont mis au point un autre protocole pour cette réaction d'alcynylation, en utilisant une quantité catalytique de TBAT (10% mol), dans le THF à 0 °C pendant 20 min. L'alcool **III-27** a été obtenu avec 81% de rendement après hydrolyse (Schéma 48 (b)).

(a)



(b)



*Schéma 48*

Kuwajima et coll.<sup>51</sup> ont étendu leur méthodologie à d'autres triméthylsilylalcynes (triméthylsilylacétylène, octynyltriméthylsilane et bis(triméthylsilyl)acétylène), en utilisant 5% mol de TBAF. Les produits d'addition ont été obtenus avec des rendements qui varient entre 58 et 88%.

Plus récemment, Verkade et coll.<sup>52</sup> ont décrit les réactions entre des triméthylsilylalcynes et des composés carbonylés (aldéhydes, cétones, trifluorométhylcétones) en utilisant le TBAF en quantité catalytique, dans le THF à température ambiante (Schéma 49).

<sup>51</sup> Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Hashimoto, K. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 975–982.

<sup>52</sup> Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4482–4488.

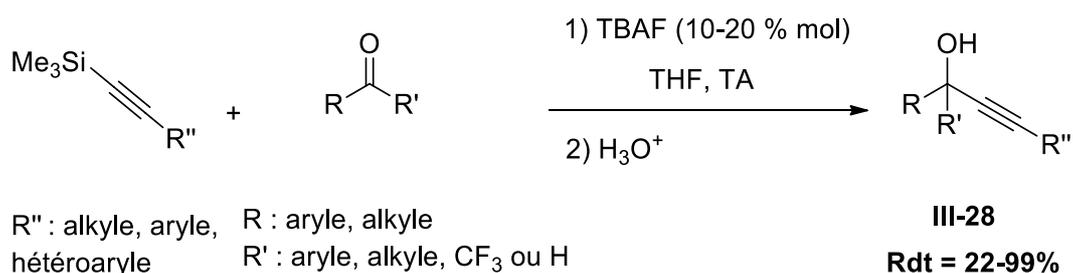


Schéma 49

Une série d'alkyl-, aryl- et hétéroaryl- aldéhydes a été testée avec différents alcynes conduisant après 15 min de réaction à la formation des alcools correspondants **III-28** avec des rendements qui varient entre 72 et 99%.

## 5. Propargylation à partir du propargyltriméthylsilane **III-29**

Le TBAF a aussi été utilisé comme catalyseur par Pornet<sup>53</sup> pour réaliser la réaction entre le propargyltriméthylsilane **III-29** et des composés carbonylés. Dans le cas de l'heptanal **III-30**, la réaction réalisée dans le THF à 0 °C, pendant 1 h conduit à l'alcool propargylique correspondant **III-31** avec 70% de rendement (Schéma 50).

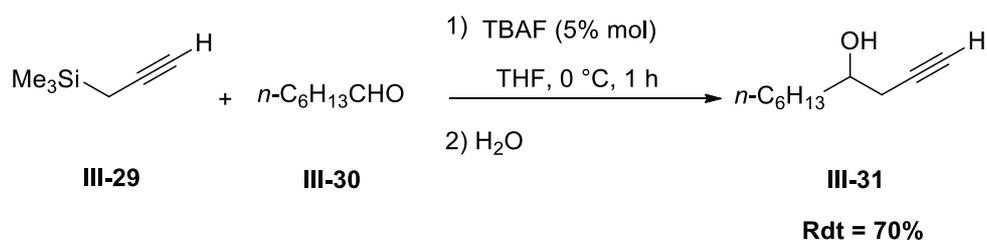
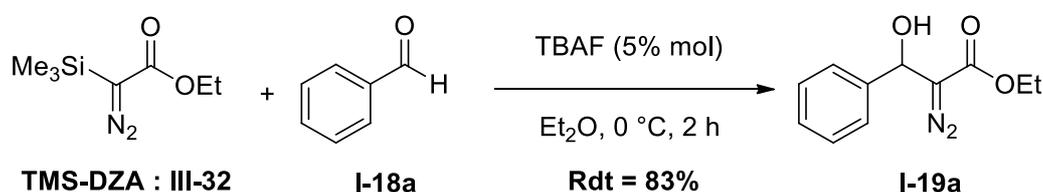


Schéma 50

<sup>53</sup> (a) Pornet, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 455-456. (b) Pornet, J.; Randrianoelina, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1327-1328.

## 6. Aldolisation à partir du triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle (TMS-DZA, III-32)

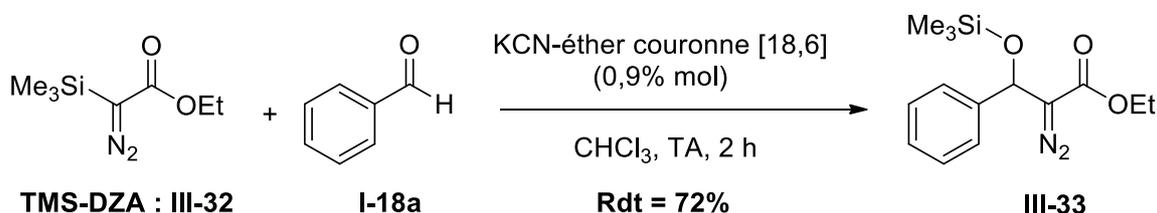
En 1999, Kanemasa et coll.<sup>54</sup> ont mis au point une nouvelle méthodologie de la réaction d'aldolisation à partir du triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle **III-32** induite par un ion fluorure. Ainsi, la réaction entre le benzaldéhyde **I-18a** et le triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle **III-32**, en présence d'une quantité catalytique de TBAF (5% mol) dans l'éther diéthylique à 0 °C, conduit à la formation du produit d'addition correspondant **I-19a** avec 83% de rendement (Schéma 51).



*Schéma 51*

L'extension de la réaction à d'autres alkyl-, aryl-, hétéroaryl- et alcényl- aldéhydes conduit aux diazo-aldols correspondants avec des rendements qui varient entre 48 et 99%.

Ces travaux sont inspirés des résultats de l'équipe d'Evans,<sup>55</sup> qui a rapporté la réaction entre le triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle **III-32** et le benzaldéhyde **I-18a** catalysée par l'ion cyanure (0,9% mol) dans le chloroforme à température ambiante. Le produit d'addition correspondant **III-33** a été obtenu avec 72% de rendement (Schéma 52).



*Schéma 52*

<sup>54</sup> Kanemasa, S.; Araki, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5059-5062.

<sup>55</sup> Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3335-3336.

## 7. Aldolisation à partir de la 3-triméthylsilyl-diazopropane-2-one III-34

Tsuge et coll.<sup>56</sup> ont montré que la réaction entre la 3-triméthylsilyl-diazopropane-2-one **III-34** et le benzaldéhyde **I-18a**, en utilisant le TBAF en quantité sur-stœchiométrique (1,5 équiv) dans le THF à TA pendant 30 min conduit au diazo-aldol **I-20a** avec 60% de rendement (Schéma 53).

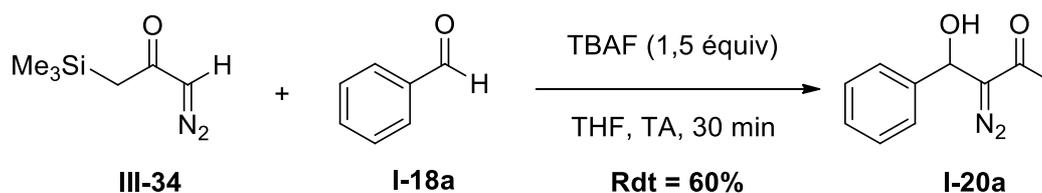


Schéma 53

Le mécanisme proposé pour cette réaction consiste en l'interaction de l'ion fluorure avec la 3-triméthylsilyl-diazopropane-2-one **III-34** pour générer un carbanion **III-35** qui, par prototropie, évolue vers le carbanion **III-36**. Ce dernier s'additionne sur le benzaldéhyde pour conduire à la formation de l'aldol correspondant **I-20a** (Schéma 54).

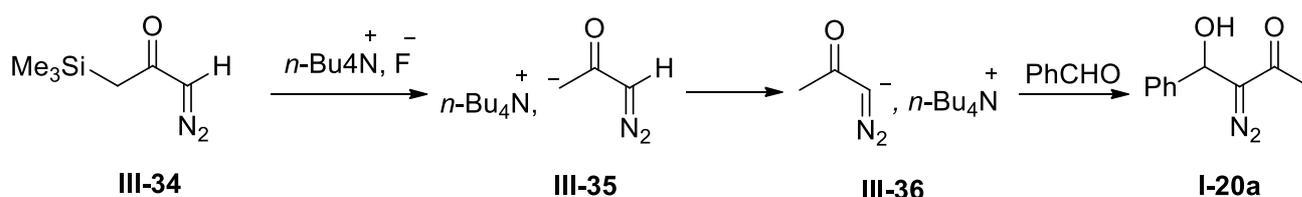


Schéma 54

<sup>56</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Suzuki, T.; Matsuda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2851-2860.

## II. Bilan de la bibliographie. Objectifs

L'étude bibliographique ci-dessus montre que les principales réactions de formation de liaison C-C peuvent être induites par un ion fluorure à partir d'un organotrialkylsilane. Ces réactions d'addition nucléophile réalisées sur différents électrophiles (aldéhyde, cétone, imine) se sont avérées être efficaces en utilisant différentes sources et quantités d'ions fluorures (TBAF, TBAT).

Les réactions de formation de liaison C-C de type aldolisation à partir des diazo cétones sont généralement réalisées en milieu basique fort (cf. chapitre 1). Bien que les trialkylsilyldiazo cétones aient été utilisées dans diverses réactions, elles n'ont jamais été engagées dans des réactions de type aldolisation induites par un ion fluorure. Dans ce domaine, un seul exemple est décrit à partir du triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle. Dans le cadre de ce travail, des réactions de formation de liaison C-C induite par un ion fluorure à partir des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacétones seront développées. L'intérêt de cette méthodologie réside dans l'utilisation d'un mode d'activation nucléophile, peu basique et plus facile de mise en œuvre expérimentale que les conditions de base forte utilisées au départ des diazoacétones. En particulier, l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone sera utilisée dans des réactions d'addition nucléophile, induite par un ion fluorure, sur des aldéhydes. Les résultats de cette étude seront ainsi présentés dans le sous-chapitre suivant.

## B. Résultats et Discussions

### I. Etude de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur des électrophiles

#### 1. Addition nucléophile de la TES-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur le benzaldéhyde (réaction modèle)

Nous avons envisagé dans un premier volet de faire réagir le benzaldéhyde sur la TES-diazoacétone **I-47**.

Après avoir vérifié que la réaction d'addition nucléophile n'avait pas lieu en l'absence d'une source de fluorure, à température ambiante, nous avons débuté notre étude par l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'ion fluorure en reprenant les conditions optimales de solvant et de température développées en 1999 par l'équipe de Kanemasa<sup>54</sup> à partir du triméthylsilyldiazoacétate d'éthyle (TMS-DZA, **III-31**), substrat intrinsèquement plus réactif que l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone **I-47**.

Après 2 heures à 0 °C en utilisant 1 équivalent de fluorure de *n*-tétrabutylammonium commercial (1M / THF) dans l'éther diéthylique anhydre, nous avons obtenu l'aldol *O*-désilylé **I-20a** avec un rendement isolé de 79% (Schéma 55).

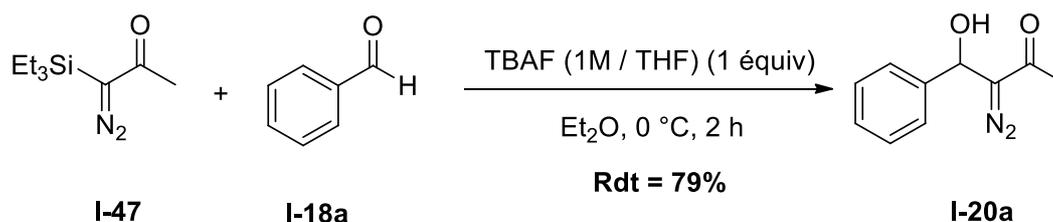


Schéma 55



Le tableau ci-dessus résume les différentes températures testées dans cette réaction. A 0 °C et à -40 °C, le diazoaldol désilylé **I-20a** est obtenu avec des rendements proches de 70% (entrées 1, 5). Nous constatons que l'augmentation de la température de réaction jusqu'à la température ambiante conduit à une diminution drastique du rendement (32%), en raison d'une dégradation significative de l'aldol, en particulier par un processus de rétroaldolisation (entrée 2). Au contraire, la diminution de la température à -16 °C (avec ou sans addition de tamis moléculaire 4 Å au mélange réactionnel) permet d'atteindre des excellents rendements (98 et 99% respectivement) en diazoaldols **I-20a** (entrées 3, 4).

L'addition de tamis moléculaire 4 Å en poudre activé dans le milieu de réaction (250 mg / 0,5 mmol de substrat) permet d'obtenir des rendements reproductibles en aldol, quelle que soit la qualité de la solution commerciale de TBAF employée.

⇒ Cette étude en température nous a permis de mettre en évidence que -16 °C est la température la plus adéquate pour cette réaction. De plus, cette température ne nécessite pas l'utilisation d'un cryostat : il est facile et pratique de l'atteindre avec un bain de glace saturé en sel.

### b. Influence de la source de l'ion fluorure

Nous avons ensuite réalisé cette réaction modèle en faisant varier la source de fluorure, toujours utilisée en quantité stœchiométrique, en effectuant la réaction à TA ou à -16 °C. Les sources d'ion fluorure qui ont été testées sont le TBAF·3H<sub>2</sub>O, TBAT, CsF, KF, le complexe KF-éther couronne [18-6] et le complexe CsF-éther couronne [18-6]) (Schéma 57, Tableau 2).

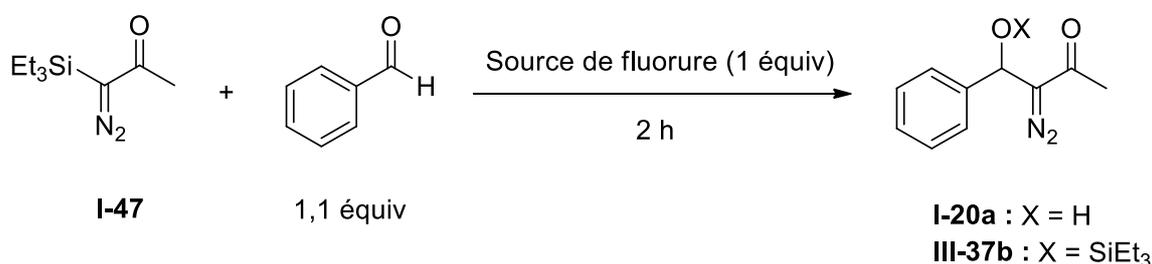


Schéma 57

Entrée	Source de F <sup>-</sup>	T (°C)	Solvant	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	TBAF (1M/THF)	TA	Et <sub>2</sub> O	98/2	32
2	<b>TBAF (1M/THF)</b>	<b>-16</b>	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	<b>100/0</b>	<b>99</b>
3	TBAF·3H <sub>2</sub> O	TA	Et <sub>2</sub> O	100/0	47
4	TBAF·3H <sub>2</sub> O	-16	Et <sub>2</sub> O	100/0	73
5	TBAT	TA	THF <sup>a</sup>	100/0	17
6	TBAT	-16	THF	100/0	53
7	CsF	-16	Et <sub>2</sub> O	-	- <sup>d</sup>
8	KF	-16	Et <sub>2</sub> O	-	- <sup>d</sup>
9	KF-éther couronne [18,6]	TA	THF <sup>a</sup>	100/0	35
10	KF-éther couronne [18,6]	-16	THF <sup>a</sup>	100/0	84

<sup>a</sup> En raison de la solubilité, les réactions avec le TBAT et les complexes MF-éther-couronne [18,6] ont été réalisées dans le THF, et non pas dans l'éther diéthylique.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H.

<sup>c</sup> Produit isolé par chromatographie.

<sup>d</sup> Absence de réactivité.

*Tableau 2*

L'utilisation du TABF trihydraté à -16 °C conduit à l'aldol *O*-désilylé **I-20** avec un rendement nettement plus faible (73%) par comparaison avec le TBAF commercial en solution dans le THF (1 M/ THF) (99%) (entrées 2, 4). Un rendement modéré de 47% a été obtenu en utilisant cette source d'ion fluorure à TA (entrée 3).

Le TBAT qui a été utilisé avec succès par DeShong<sup>47,57</sup> dans des réactions d'allylations, de benzylations et d'alcynylations, a par contre conduit à des résultats décevants. Cette source d'ion fluorure, non hygroscopique, a conduit à un faible rendement à température ambiante (17%, entrée 5) et un rendement modéré à -16 °C (53%, entrée 6).

Le fluorure de potassium et de césium ne peuvent pas induire la réaction : les produits de dépôts ont été récupérés en fin de réaction (entrées 7 et 8). Ce manque de réactivité est dû aux problèmes de solubilité des fluorures métalliques (M<sup>+</sup>, F<sup>-</sup>) dans les solvants organiques.

<sup>57</sup> Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeSchong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167.

Pour rendre ces fluorures à la fois plus solubles et plus nucléophiles, il est en effet nécessaire de complexer le cation métallique avec l'éther couronne [18,6]. Ainsi, l'utilisation du fluorure de potassium complexé avec l'éther couronne [18-6] a conduit à un bon rendement à -16 °C (84%, entrée 10) et à un faible rendement à température ambiante (35%, entrée 9). Ce complexe a été préparé, selon la méthode d'Evans et coll.,<sup>58</sup> par dissolution de quantités équimolaires de fluorure de potassium et d'éther couronne [18,6] dans le méthanol anhydre. L'élimination du solvant sous pression réduite et le séchage sous vide poussé pendant plusieurs heures conduit à la formation de ce complexe sous forme d'un solide beige (Figure 7).

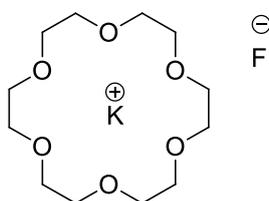


Figure 7

Par le même protocole, nous avons préparé un complexe fluorure de césium – éther-couronne [18,6] pour le faire réagir dans la même réaction. Dans ces conditions, nous avons obtenu des rendements non reproductibles (32-86%). Ce problème nous est apparu être lié à la difficulté rencontrée pour obtenir un même aspect physique du complexe (trois lots de complexes obtenus avec trois couleurs différentes). Cet aspect dépend du degré de séchage du complexe : moins il reste de méthanol avec le complexe, meilleur est le rendement. Pour cette raison, la préparation d'un complexe fluorure métallique–éther-couronne [18,6] en vue de l'impliquer dans la réaction d'aldolisation n'a pas été poursuivie.

⇒ Cette étude de la source d'ion fluorure nous a permis de conclure que le TBAF (1M /THF) est la source la plus efficace.

<sup>58</sup> Evans, D. A.; Truesdale, L. K. *Tetrahedron Letters*, **1973**, 49, 4929 – 4932.



mélange des deux aldols **I-20a** et **III-37b**, facilement séparés par chromatographie sur colonne. Il a été observé que la diminution de la température de TA à  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tout en ajoutant de tamis moléculaire  $4\text{ \AA}$ , permettait d'augmenter le rendement global des aldols isolés **I-20a** et **III-37b**, de 75% à 96% (entrées 2,4), ce qui nous conforte dans le choix de la température déjà optimisée ( $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Un enrichissement en aldol *O*-désilylé **I-20a** a été observé suite à l'augmentation de la quantité de TBAF (entrées 5-7). Il est intéressant de constater que l'utilisation de 50% mol de TBAF est suffisante pour conduire exclusivement à l'aldol *O*-désilylé **I-20a** avec un excellent rendement (97%, entrée 6) : *ces conditions constituent un protocole optimisé ("P<sub>1</sub>") pour notre réaction.*

Les conditions catalytiques (5% mol de TBAF (1M / THF)) à  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dans l'éther diéthylique anhydre pendant 2 h ont été également testées sur un autre aldéhyde. Ainsi, la réaction réalisée entre la TES-diazoacétone et le *p*-chlorobenzaldéhyde dans ces conditions catalytiques de TBAF a aussi permis la formation des deux aldols *O*-désilylé/*O*-silylé **III-38a** et **III-38b** dans des rapports 45/55 respectivement et avec un rendement global quantitatif (Schéma 59).

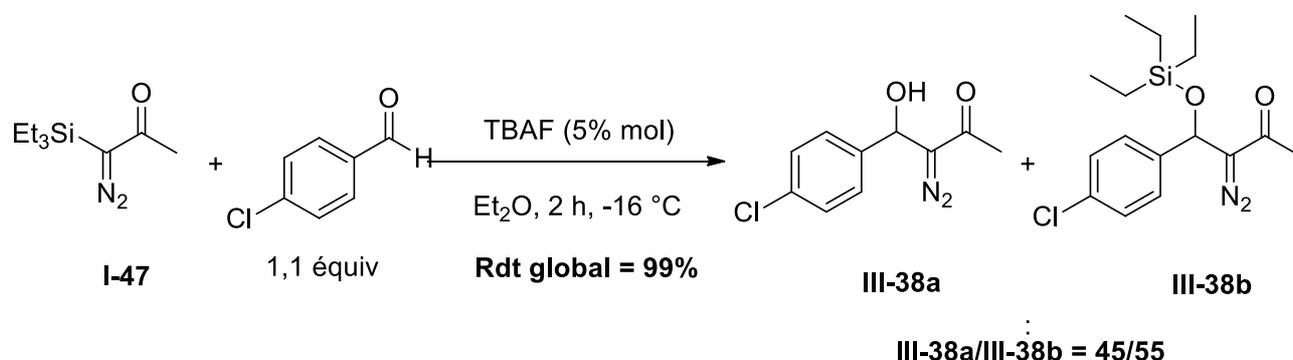
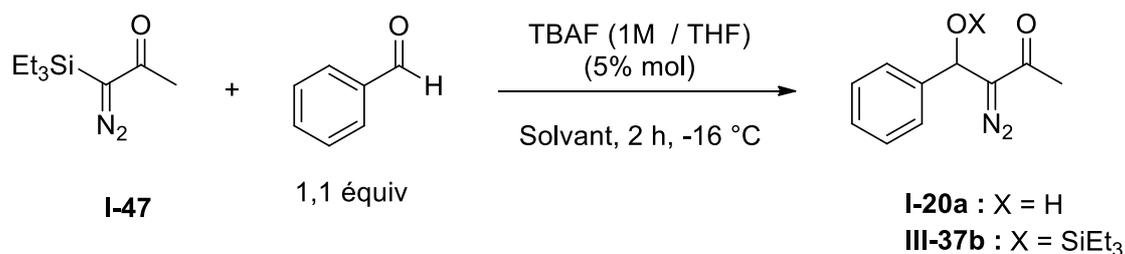


Schéma 59

⇒ Cette étude de la quantité d'ion fluorure, nous a permis de mettre en place le protocole "P<sub>1</sub>", utilisant des quantités semi-stœchiométriques de TBAF, et de sélectionner les conditions catalytiques (5% mol de TBAF (1M / THF)) pour la suite de l'étude.

#### d. Influence du solvant de la réaction

Le solvant de la réaction a par ailleurs été examiné. Nous avons mené la réaction en quantité catalytique de TBAF (5% mol) à -16 °C pendant 2 h dans différents solvants (Schéma 60, Tableau 4).



*Schéma 60*

Entrée	Solvant	I-20a/III-37b <sup>a</sup>	Rdt isolé (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>Et<sub>2</sub>O anhydre</b>	<b>35/65</b>	<b>96</b>
2	Et <sub>2</sub> O non anhydre	47/53	62
3	THF anhydre	85/15	48
4	Toluène anhydre	37/63	39
5	Toluène non anhydre	76/24	21

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendement total en produits isolés **I-20a** et **III-37b**, séparés par chromatographie.

*Tableau 4*

Une baisse significative du rendement global a été observée dans le THF anhydre (48%, entrée 3) et le toluène anhydre (39%, entrée 4). Par ailleurs, l'utilisation de l'éther diéthylique ou du toluène non anhydres ont conduit à une diminution des rendements et à un enrichissement en aldol *O*-désilylé **I-20a** (entrées 2 et 5).

⇒ L'éther diéthylique anhydre a donc été conservé pour la suite de l'étude.

### e. Etude de la durée de la réaction

Le dernier paramètre que nous avons étudié est la durée de la réaction. Nous avons réalisé la réaction d'aldolisation en utilisant 5% mol de TBAF à -16 °C dans l'éther anhydre pendant 10, 60 et 120 min (Schéma 61, Tableau 5).

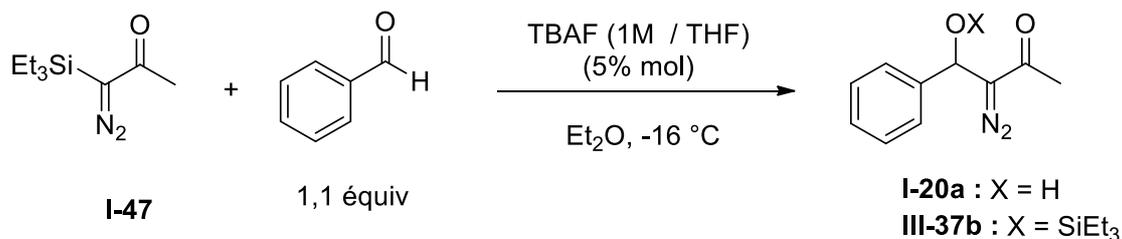


Schéma 61

Entrée	Source de F <sup>-</sup>	Durée de réaction (min)	<b>I-20a/III-37b</b> <sup>a</sup>	Rdt isolé (%) <sup>b</sup>
1	TBAF, TM (4Å)	10	35/65	90
2	TBAF	10	41/59	80
3	TBAF, TM (4Å)	60	27/73	92
<b>4</b>	<b>TBAF, TM (4Å)</b>	<b>120</b>	<b>35/65</b>	<b>96</b>

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendement total en produits isolés **I-20a** et **III-37b**, séparés par chromatographie.

Tableau 5

Le rendement global des aldols (**I-20a** + **III-37b**) est légèrement diminué lorsque le temps de réaction est raccourci (60 min, entrée 3 ; 10 minutes, entrée 1). Selon ces dernières conditions, nous avons remarqué que l'absence du tamis moléculaire a entraîné une diminution de 10% du rendement et une augmentation du rapport **I-20a/III-37b** en faveur de l'aldol *O*-désilylé **I-20a**. Ceci confirme la nécessité d'utiliser du tamis moléculaire 4 Å, en poudre et sous forme activée, pour obtenir des rendements optimaux.

Dans les conditions semi-stœchiométriques (50% mol de TBAF), la diminution du temps de réaction jusqu'à 30 min et 10 min ne permet pas la formation exclusive de l'aldol *O*-désilylé

**I-20a** (10 min : **I-20a**/**III-37b** = 82/18 ; 30 min : **I-20a**/**III-37b** = 94/6) (Schéma 62, Tableau 6).

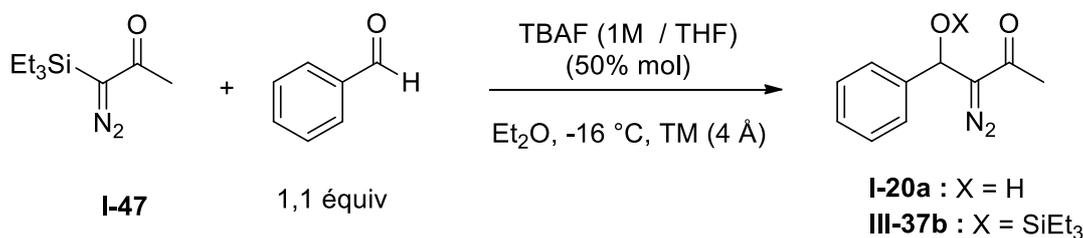


Schéma 62

Entrée	Durée de réaction (min)	<b>I-20a</b> / <b>III-37b</b> <sup>a</sup>	Rdt isolé (%) <sup>b</sup>
1	10	82/18	72
2	30	94/6	78
<b>4</b>	<b>120</b>	<b>100/0</b>	<b>96</b>

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Rendement isolé par chromatographie sur le produit **I-20a**.

Tableau 6

⇒ Cette étude de la durée de réaction nous a permis de mettre en évidence qu'une durée de 2 h conduit à la fois au meilleur rendement global en diazoaldols (**I-20a** + **III-37b**) avec 5% mol de TBAF et au meilleur rendement isolé en aldol **I-20a** seul avec 50% mol de TBAF. Cette durée a ainsi été choisie pour la suite de l'étude.

## 2. Mise au point de la O-désilylation du diazoaldol silylé **III-37b**

Bien que les diazoaldols O-TES-protégés soient des substrats synthétiquement intéressants pour les diverses transformations que peut subir le groupement diazo,<sup>59</sup> il était toutefois important de concevoir une O-désilylation propre et efficace du diazoaldol O-silylé **III-37b** dans le but d'obtenir comme produit unique le diazoaldol O-désilylé **I-20a** suite à la réaction d'aldolisation catalysée par le TBAF.

<sup>59</sup> (a) Xiao, F.; Zhang, Z.; Zhang, J.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8873-8875. (b) Xiao, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5789-5791.

a. O-désilylation de l'aldol III-37b en utilisant des conditions acides

Tout d'abord, diverses conditions acides (AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>60</sup> TFA/AcOH, H<sub>2</sub>O,<sup>61</sup> PPTS, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>62</sup>) ont été appliquées pour réaliser la rupture de la liaison O-Si de l'aldol O-silylé III-37b pur, préalablement séparé par chromatographie (Schéma 63, Tableau 7).

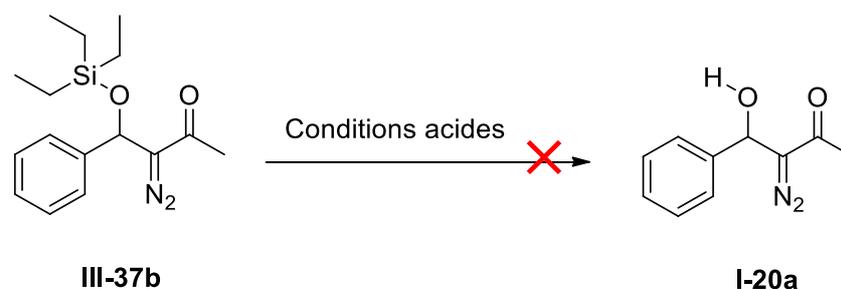


Schéma 63

Entrée	Conditions acides	Solvant	T °C / Temps de réaction	Résultat <sup>a</sup>
1	AcOH (2 équiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TA / 10 min	0% de conversion
2	AcOH (10 équiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TA / 6 h	0% de conversion
3	TFA / AcOH (5,5 équiv)	H <sub>2</sub> O	TA / une nuit	Dégradation
4	PPTS (0,1 équiv)	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : 1/1	0 °C / 2 h puis TA / 2 h	50% de conversion et dégradation
5	PPTS (0,5 équiv)	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : 1/1	0 °C / 2 h puis TA / une nuit	Dégradation

<sup>a</sup> Résultat interprété à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

Tableau 7

<sup>60</sup> Ward, D. E.; Jheengut, V.; Beye, G. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8989-8992.

<sup>61</sup> Singh, A. K.; Weaver, R. E.; Powers, G. L.; Rosso, V. W.; Wei, C.; Lust, D. A.; Kotnis, A. S.; Taha Comezoglu, F.; Liu, M.; Bembenek, K. S.; Phan, B. D.; Vanyo, D. J.; Davies, M. L.; Mathew, R.; Palaniswamy, V. A.; Li, W.-S.; Gadamssetti, K.; Spagnuolo, C. J.; Winter, W. J. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 25-27.

<sup>62</sup> Albury, A. M. M.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6929-6936.

Quelque soit la quantité d'acide acétique utilisée (2 ou 10 équiv), les réactions réalisées dans le dichlorométhane à température ambiante conduisent à des conversions nulles, mais sans toutefois aucune dégradation (entrées 1, 2). En utilisant une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'acide acétique, la réaction menée à TA pendant une nuit conduit à la dégradation du substrat (entrée 3).

Avec 0,1 équiv d'acide *p*-toluènesulfonique (PPTS), le produit *O*-désilylé **I-20a** a été formé avec 50% de conversion en mélange avec des sous-produits de dégradation (entrée 4). Cependant, en augmentant la quantité de PPTS et en allongeant le temps de réaction, le produit **III-37b** a été totalement dégradé (entrée 5).

⇒ Tous ces essais utilisant des conditions acides variées ont été infructueux, conduisant à de la dégradation et / ou à des faibles conversions. Pour cela, d'autres conditions de *O*-désilylation de l'aldol **III-37b** ont été envisagées.

### b. *O*-désilylation de l'aldol **III-37b** en utilisant un ion fluorure

Différentes sources de fluorure ont été par la suite considérées (TBAF ; TBAF/AcOH : 1/1 ; HF·pyridine ; Et<sub>3</sub>N·3HF) (Schéma 64, Tableau 8).

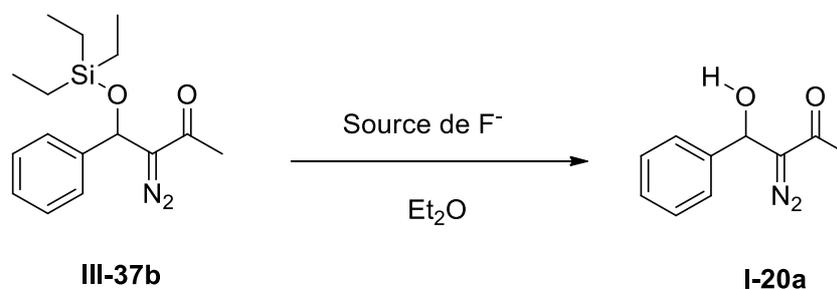


Schéma 64

Entrée	Source de F <sup>-</sup>	T (°C)	Temps de réaction	Rdt <b>I-20a</b> (%) <sup>a</sup>
1	TBAF (1,1 équiv)	TA	3,5 h	- <sup>b</sup>
2	TBAF (1,1 équiv)	0	30 min	67
3	TBAF (1,1 équiv)	-16	10 min	79
4	TBAF/AcOH : 1/1 (1,1 équiv)	TA	5 h	77
5	HF·pyridine (2.2 équiv) <sup>c</sup>	TA	22 h	- <sup>b</sup>
<b>6</b>	<b>Et<sub>3</sub>N·3HF (1,1 équiv)</b>	<b>TA</b>	<b>3 h</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> Produit isolé par chromatographie.

<sup>b</sup> Dégradation.

<sup>c</sup> Conversion incomplète avec 1,1 équiv de HF·pyridine.

Tableau 8

Notre point de départ a été l'utilisation de TBAF (source de fluorure optimisée dans la réaction d'aldolisation) pour tester la *O*-désilylation de l'aldol **III-37b** préalablement purifié par chromatographie.

La *O*-désilylation de l'aldol **III-37b** induite par le TBAF n'a pas pu être réalisée à température ambiante (entrée 1). Une dégradation du substrat a été observée, due à la rétroaldolisation.

Ce processus de rétroaldolisation, engendré par l'utilisation du TBAF en quantité stœchiométrique ou sur-stœchiométrique, que ce soit pour la réaction d'aldolisation ou la *O*-désilylation, nous a incité à travailler à plus basse température.

Lorsque la réaction a été effectuée à 0 °C, l'aldol *O*-désilylé **I-20a** a pu être isolé après 30 min avec un rendement modéré de 67% (entrée 2), tandis que la rétroaldolisation a été encore mise en évidence par la présence du signal correspondant au proton aldéhydique sur le spectre RMN <sup>1</sup>H (**I-20a**/PhCHO = 94/6).

La diminution de la température jusqu'à -16 °C et du temps de réaction jusqu'à 10 min ont permis d'atteindre un rendement isolé de 79% en aldol **I-20a** (entrée 3). Le phénomène de rétroaldolisation n'a pas été observé à cette température.

Il est intéressant de constater que lorsque la basicité du mélange réactionnel a été réduite par l'addition d'une quantité équimolaire d'acide acétique glacial au TBAF,<sup>63</sup> la *O*-désilylation peut être effectuée à la température ambiante sans observer le phénomène de rétroaldolisation, donnant ainsi l'aldol *O*-désilylé **I-20a** avec 77% de rendement isolé (entrée 4).

Dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons voulu utiliser d'autres sources de fluorure plus douces et moins basiques que le TBAF.

L'utilisation du complexe HF·pyridine<sup>64</sup> à température ambiante a conduit à la dégradation du substrat, certainement en raison de l'acidité du milieu (entrée 5).

La dernière source d'ion fluorure testée, qui est un complexe doux et neutre, est le trihydrofluorure de triéthylamine (Et<sub>3</sub>N·3HF ou TREAT HF).<sup>65</sup> Ce réactif commercial nous a permis d'atteindre un rendement quantitatif pour la réaction de *O*-désilylation de l'aldol **III-37b** dans l'éther diéthylique anhydre, à température ambiante et au bout de 3 heures (entrée 6).

⇒ Après avoir testé diverses conditions acides et différentes sources d'ions fluorures, il s'est avéré que le TREAT HF est la source la plus adéquate pour réaliser la *O*-désilylation de l'aldol **III-37b**.

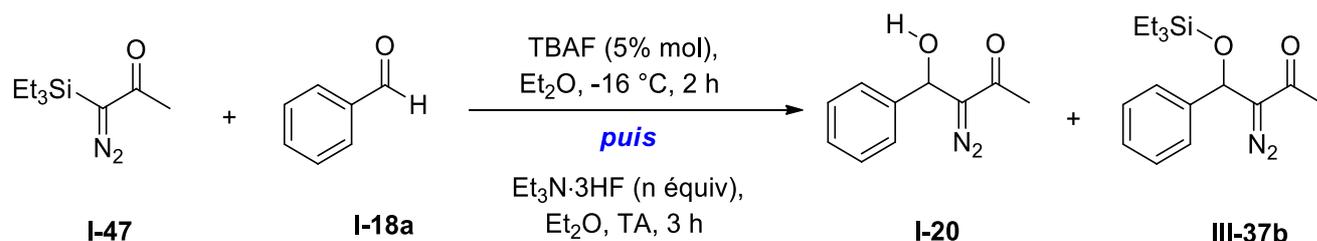
Après avoir vérifié que le complexe trihydrofluorure de triéthylamine n'induisait pas la réaction d'aldolisation entre la TES-diazoacétone et le benzaldéhyde (5% mol, Et<sub>2</sub>O, -16 °C, 2h), nous avons essayé d'effectuer une séquence « *one-pot* » incluant l'aldolisation en présence de 5% mol de TBAF à -16 °C suivie de l'ajout de TREAT HF dans le milieu réactionnel à TA (Schéma 65). Malheureusement, une conversion complète en aldol *O*-désilylé n'a pas pu être atteinte dans ces conditions quelque soit la quantité de Et<sub>3</sub>N·3HF introduite dans le milieu réactionnel (1, 1,5 ou 3 équiv) (Schéma 65, Tableau 9).

---

<sup>63</sup> (a) Cheryl, M. H.; Daniel, Y.; Samuel, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345-9346. (b) Smith III, A. B., Chen, S. S.Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12013-12014.

<sup>64</sup> Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5918-15929.

<sup>65</sup> (a) Pirrung, M. C.; Shuey, S. W.; Lever, D. C.; Fallon, L. *Bioorg & Medicinal Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1345-1346. (b) McClinton, M. A. *Aldrichim. Acta.* **1995**, *28*, 31-35.



*Schéma 65*

Entrée	n (équiv) Et <sub>3</sub> N·3HF <sup>a</sup>	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Conversion (%) <sup>c</sup>
1	1	68/32	68
2	1,5	77/23	77
3	3	60/40	60

<sup>a</sup> stœchiométrie calculée par rapport au nombre de moles de **I-47**.

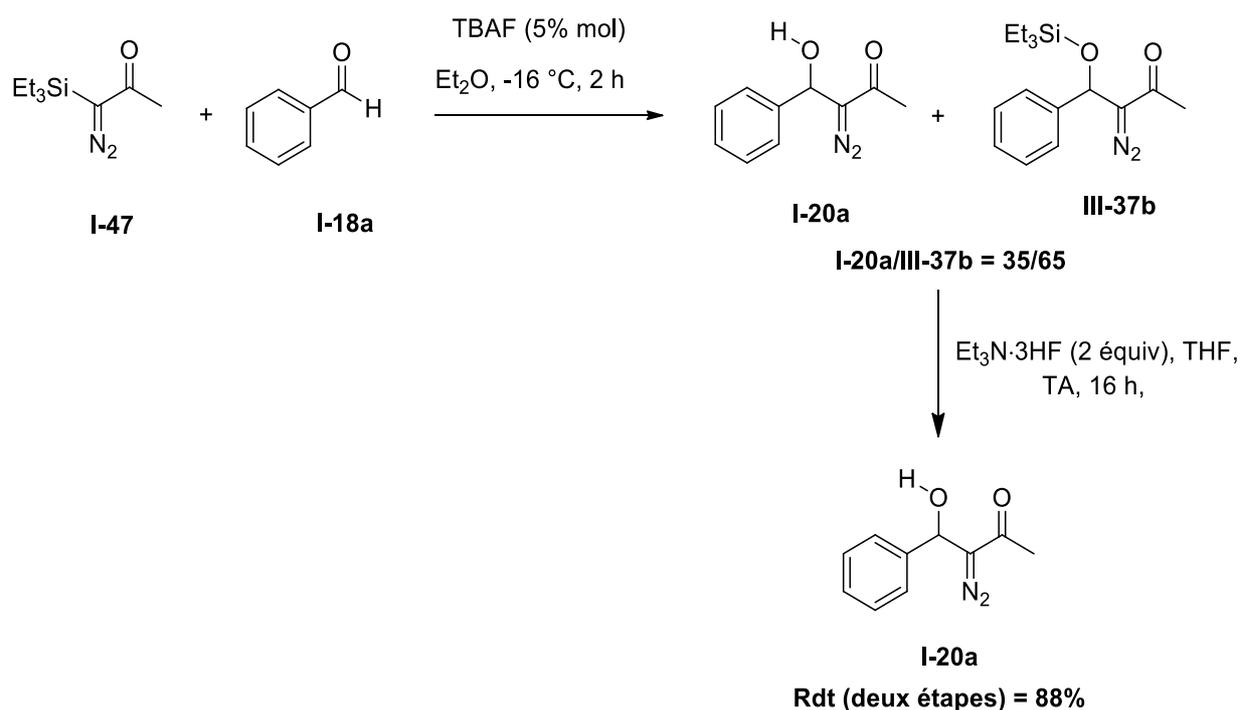
<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> Conversion estimée d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

*Tableau 9*

Nous avons constaté qu'avec 1,5 équivalents de TREAT HF, le rapport **I-20a/III-37b** obtenu est égal à 77/23 (entrée 2). Par contre, quand nous avons doublé la quantité, au lieu de déplacer l'équilibre vers la formation de l'aldol *O*-désilylé **I-20a**, nous avons au contraire augmenté la proportion de l'aldol *O*-silylé **III-37b** (entrée 3).

Cependant, nous avons pu aboutir à une *O*-désilylation complète, lorsque celle-ci est effectuée sur le mélange brut des aldols (**I-20a** + **III-37b**), dans le THF (solvant plus approprié pour les réactions de désilylation), à température ambiante et pendant 16 h. L'aldol **I-20a** a donc été isolé en tant que produit unique avec un rendement isolé de 88% pour la séquence en deux étapes (Schéma 66).



Sch\u00e9ma 66

*Cette s\u00e9quence en deux \u00e9tapes, incluant l'aldolisation avec 5% mol de TBAF \u00e0 -16 \u00b0C et la d\u00e9silylation avec TREAT HF \u00e0 TA, constitue le second protocole optimis\u00e9 ("P<sub>2</sub>") pour notre r\u00e9action.*

### Bilan de l'\u00e9tude

Cette \u00e9tude mod\u00e8le de la r\u00e9action d'aldolisation de la TES-diazoac\u00e9tone **I-47** induite par un ion fluorure sur le benzald\u00e9hyde, nous a permis d'identifier deux protocoles optimis\u00e9s pour la synth\u00e8se de l'aldol *O*-d\u00e9silyl\u00e9 **I-20a** dans des conditions efficaces.

*Protocole P<sub>1</sub> : 50% mol de TBAF (1M / THF), Et<sub>2</sub>O anhydre, -16 \u00b0C, 2 h, TM (4 \u00c5)*  
*Protocole P<sub>2</sub> : a) 5% mol de TBAF (1M / THF), Et<sub>2</sub>O anhydre, -16 \u00b0C, 2 h, TM (4 \u00c5)*  
*b) Et<sub>3</sub>N\cdot 3HF (2 \u00e9quiv), THF anhydre, TA, 16 h*

### 3. Extension méthodologique à des composés carbonylés, des dérivés bromés et des imines

#### a. Extension méthodologique à des aldéhydes

##### ❖ Aldéhydes commerciaux

Les conditions optimales issues de l'étude précédente ont été appliquées à une gamme d'alkyl-, aryl-, alcényl-, alcynyl- et hétéroaryl- aldéhydes commerciaux ou synthétiques. Le protocole P<sub>1</sub>, impliquant une quantité semi-stœchiométrique de TBAF et une seule étape, a été réalisé dans un premier temps (Schéma 67, Tableau 10).

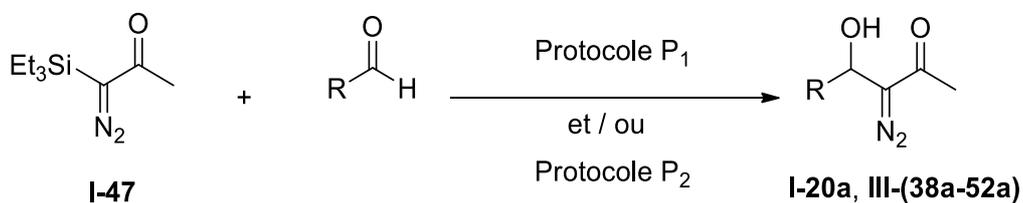
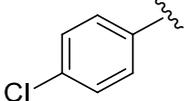
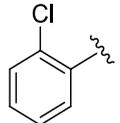
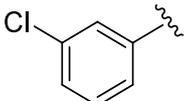
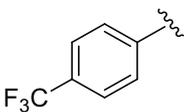
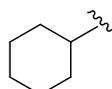
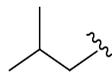
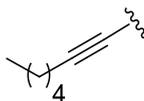
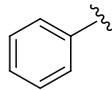
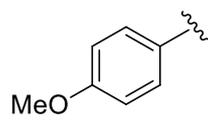
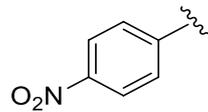
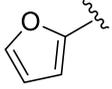
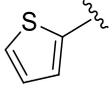
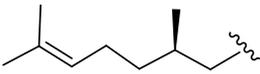
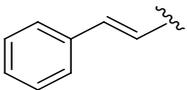
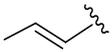
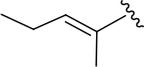


Schéma 67

Entrée	R	Aldol	Protocole utilisé	Rdt isolé (%) <sup>a</sup>
1		<b>III-38a</b>	P <sub>1</sub>	92
2		<b>III-39a</b>	P <sub>1</sub> <sup>b</sup>	99
3		<b>III-40a</b>	P <sub>1</sub>	- <sup>c</sup>
4		<b>III-41a</b>	P <sub>1</sub>	87
5		<b>III-42a</b>	P <sub>1</sub>	93
6		<b>III-43a</b>	P <sub>1</sub>	92
7		<b>III-44a</b>	P <sub>1</sub>	100
8		<b>III-45a</b>	P <sub>1</sub>	94
9		<b>I-20a</b>	P <sub>1</sub>	97
			P <sub>2</sub>	88 ( <b>a/b</b> = 35/65) <sup>d</sup>
10		<b>III-46a</b>	P <sub>1</sub>	71
			P <sub>2</sub>	82 ( <b>a/b</b> = 4/96) <sup>d</sup>
11		<b>III-47a</b>	P <sub>1</sub> <sup>e</sup>	41
			P <sub>2</sub> <sup>e,f</sup>	17 ( <b>a/b</b> = 100/0) <sup>d,g</sup>

12		<b>III-48a</b>	P <sub>1</sub>	72
			P <sub>2</sub>	97 ( <b>a/b</b> = 20/80) <sup>d</sup>
13		<b>III-49a</b>	P <sub>1</sub>	64
			P <sub>2</sub>	83 ( <b>a/b</b> = 9/91) <sup>d</sup>
14		<b>III-50a</b>	P <sub>1</sub>	68
			P <sub>2</sub>	85 ( <b>a/b</b> = 25/75) <sup>d</sup>
15		<b>III-51a</b>	P <sub>1</sub>	68
			P <sub>2</sub>	89 ( <b>a/b</b> = 12/88) <sup>d</sup>
16		<b>III-52a</b>	P <sub>1</sub>	34
			P <sub>2</sub>	44 ( <b>a/b</b> = 8/92) <sup>d</sup>
17		-	P <sub>1</sub>	- <sup>h</sup>
			P <sub>2</sub>	- <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Rendements en produits *O*-désilylé **a** isolés par chromatographie.

<sup>b</sup> Temps de réaction : 6 h.

<sup>c</sup> Produit **III-40a** n'a pas été isolé.

<sup>d</sup> Composition du mélange brut après la première étape du protocole P<sub>2</sub>.

<sup>e</sup> Réactions réalisées sans TM (4 Å).

<sup>f</sup> Seulement la première étape du protocole P<sub>2</sub> qui a été utilisée.

<sup>g</sup> Formation exclusive de l'aldol *O*-désilylé **III-47a** sans traitement par TREAT HF.

<sup>h</sup> Absence de réactivité selon les deux protocoles.

*Tableau 10*

En suivant le protocole P<sub>1</sub>, les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons (*p*-chlorobenzaldéhyde, *o*-chlorobenzaldéhyde et *p*-trifluorométhylbenzaldéhyde) ont conduit à des rendements élevés en aldols correspondants **III-38a**, **III-39a** et **III-41a**, respectivement (entrées 1, 2, 4).

Pour l'*o*-chlorobenzaldéhyde (entrée 2), un mélange des deux aldols **III-39a/III-39b** a été formé dans le rapport 88/12 après 2 h de réaction, tandis qu'en allongeant le temps de réaction jusqu'à 6 h, une *O*-désilylation complète a été obtenue et l'aldol **III-39a** a été isolé avec 99%

de rendement. Le *m*-chlorobenzaldéhyde a conduit à des résultats infructueux (entrée 3). Le protocole P<sub>1</sub> a conduit à un mélange des deux aldols **III-40a/III-40b**, et cela même au bout d'un temps de réaction prolongé (6 h : **III-40a/III-40b** = 88/12 ; 40 h : **III-40a/III-40b** = 93/7). L'aldol **III-40a** n'a pas pu être obtenu seul par ce protocole. De plus, le traitement par Et<sub>3</sub>N·3HF du brut réactionnel a donné lieu à la dégradation.

Le protocole P<sub>1</sub> a conduit à des excellents rendements avec les aldéhydes aliphatiques (entrées 5-7) et avec l'octynal (entrée 8). Nous n'avons pas constaté de problème particulier avec ces aldéhydes.

Pour certains aldéhydes sensibles, conduisant à des rendements non satisfaisants avec le protocole P<sub>1</sub>, le protocole P<sub>2</sub>, mettant en jeu des conditions plus douces avec des quantités catalytiques de TBAF a été utilisé (entrées 10-17).

Le protocole P<sub>2</sub> s'est ainsi avéré approprié pour l'anisaldéhyde (aldéhyde aromatique riche en électrons) (82%, entrée 10), le furfural (97%, entrée 12) et le thiophène carbaldéhyde (83%, entrée 13). Ces bons rendements marquent une augmentation significative de 11-25% par rapport aux rendements obtenus selon le protocole P<sub>1</sub>.

Une certaine dégradation a été observée lors de l'ajout du TBAF au mélange de TES-diazoacétone et *p*-nitro-benzaldéhyde, ce qui a conduit à des rendements faibles et non reproductibles (entrée 11). Pour expliquer ces faibles rendements, nous avons proposé qu'il y a présence de réactions secondaires compétitives, telles que l'introduction de l'atome de fluor sur le noyau aromatique par fluorodénitration (S<sub>N</sub>Ar),<sup>66</sup> ou des réactions d'oxydations de type Cannizaro en présence d'ions fluorures.<sup>67</sup>

La première hypothèse a été rejetée du fait que le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut montre des intégrations correctes des protons aromatiques (5 H). La deuxième hypothèse, selon laquelle le *p*-nitrobenzaldéhyde serait oxydé en acide *p*-nitrobenzoïque par réaction de type Cannizzaro, pourrait être plausible. Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée car l'acide *p*-nitrobenzoïque n'a pas pu être isolé en fin de réaction. Nous avons par ailleurs suggéré que l'acide *p*-nitrobenzoïque est probablement éliminé en phase aqueuse lors du traitement de la réaction.

---

<sup>66</sup> Hu, Y. F.; Luo, J.; Lu, C. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 151-154.

<sup>67</sup> Chung, K. H.; Moon, B. C.; Lim, C. H.; Kim, J. P.; Lee, J. H.; Chi, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1203-1205.

Pour le citronellal, le protocole P<sub>2</sub> s'est avéré le plus efficace, donnant l'aldol **II-50a** en mélange de deux diastéréoisomères (**III-50a<sub>d1</sub>** et **III-50a<sub>d2</sub>**) non séparables et avec un rendement global de 85% (entrée 14).

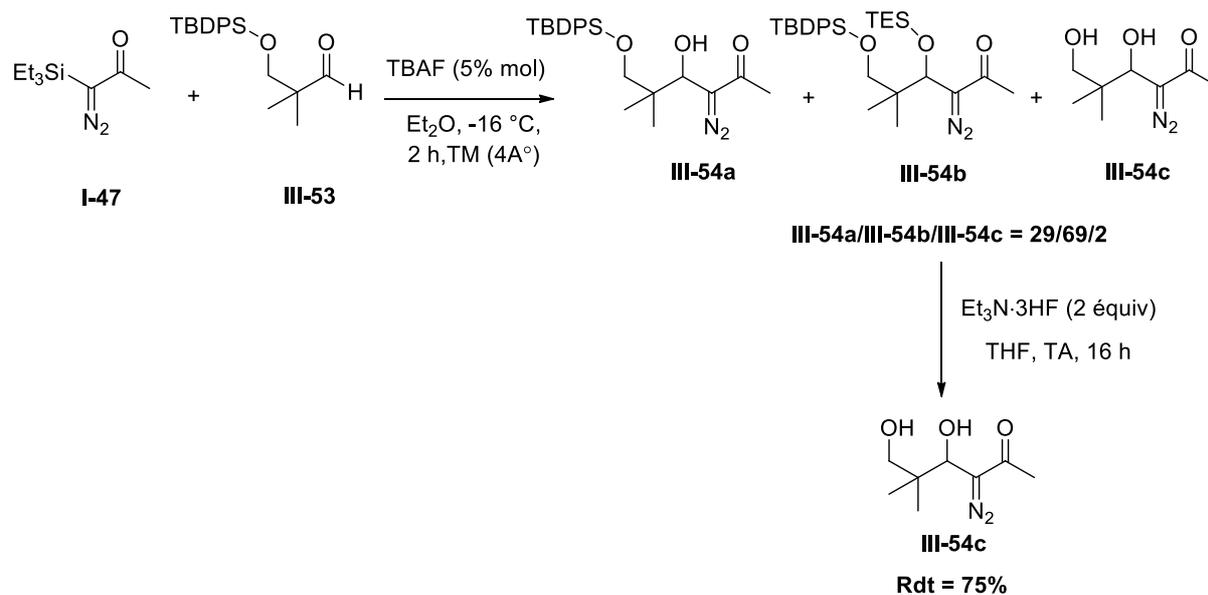
La réactivité des aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés a également été étudiée. Le protocole P<sub>2</sub> s'est révélé plus approprié que le protocole P<sub>1</sub> pour cette classe de composés, mais les rendements sont substrat-dépendants. En effet, un rendement élevé en aldol **III-51a** a été obtenu avec le cinnamaldéhyde (entrée 15), tandis que le crotonaldéhyde a donné un rendement modeste de 44% en aldol **III-52a** correspondant (entrée 16). Il est à noter qu'aucun produit d'addition de Michael n'a été détecté dans ces réactions impliquant des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

Une limitation est apparue avec le (*E*)-2-méthyl-2-penténal (entrée 17). Cet aldéhyde qui est peu réactif a conduit à des conversions nulles, quel que soit le protocole utilisé. Les spectres RMN <sup>1</sup>H des produits bruts montrent la TES-diazoacétone, l'aldéhyde et des résidus silylés : mais aucun sous-produit n'a été détecté lors de ces réactions.

#### ❖ Aldéhydes synthétiques

Nous avons procédé dans la suite de ce travail à l'application de nos conditions à d'autres aldéhydes, synthétisés dans notre laboratoire et qui possèdent des structures plus complexes.

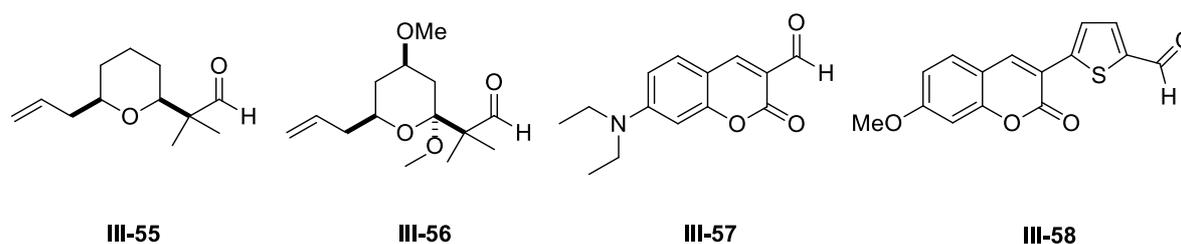
Tout d'abord, nous avons étudié le comportement de l'aldéhyde encombré **III-53** vis-à-vis de la réaction d'aldolisation avec la TES-diazoacétone (Schéma 68). Pour ce cas particulier qui requiert une chimiosélectivité du processus global, le protocole P<sub>2</sub> s'est avéré efficace. Les rapports en aldols, obtenus après la première étape peuvent être expliqués par le fait que l'attaque du TBAF est favorisée sur la position C-TES par rapport à la position la plus robuste (*O*-TBDPS). L'utilisation de 2 équivalents de TREAT HF lors de la deuxième étape permet de désilyler les deux groupements silylés (TES et TBDPS) donnant ainsi l'aldol **III-54c** avec 75% de rendement isolé (Schéma 68).



*Schéma 68*

Par ailleurs, une faible chimiosélectivité lors de la désilylation a été constatée en utilisant le protocole P<sub>1</sub> qui a conduit à l'obtention d'un mélange de trois produits **III-54a/III-54b/III-54c** dans les proportions 47/30/23, respectivement.

D'autres aldéhydes, de structures plus complexes et fortement encombrés ont été aussi testés dans cette réaction d'aldolisation (*Schéma 69*).



*Schéma 69*

Le protocole P<sub>1</sub> réalisé sur l'aldéhyde **III-56** (préparé au laboratoire du Mans par Frédéric Legros) et sur les aldéhydes coumariniques **III-57** et **III-58** (préparés au laboratoire du



Devant ces résultats décevants obtenus avec des substrats moins réactifs que les aldéhydes, nous avons voulu évaluer la réactivité des imines vis-à-vis de notre molécule diazosilylée **I-47** (Schéma 71).

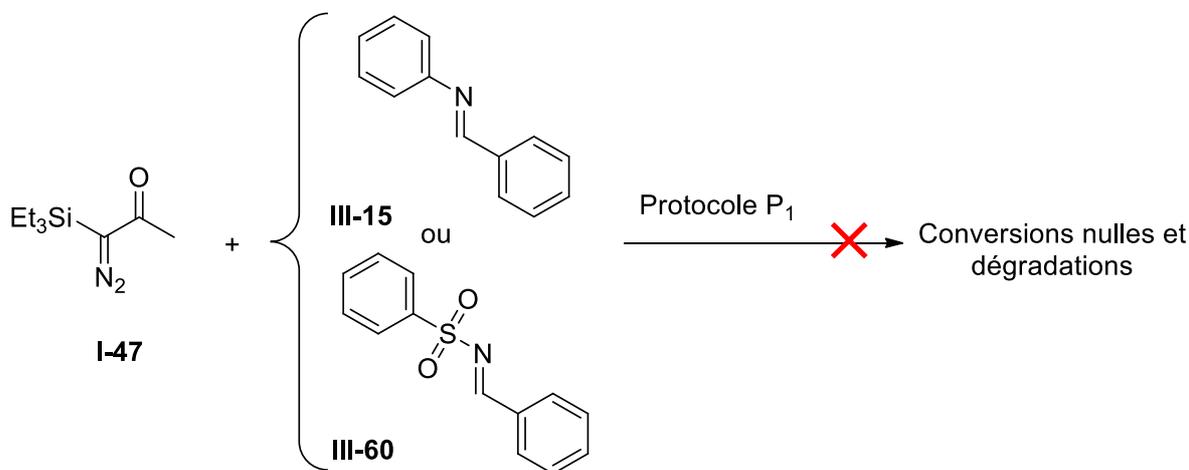


Schéma 71

Réalisés dans les conditions du protocole  $\text{P}_1$ , les deux réactions effectuées entre la TES-diazoacétone **I-47** et les aryl- ou sulfonyleimines **III-15** et **III-60**, préalablement préparées,<sup>69,70</sup> ont conduit à des conversions nulles et à de la dégradation.

#### 4. Aspects mécanistiques

Dans cette partie, nous allons discuter du mécanisme mis en jeu lors de l'aldolisation, en considérant nos résultats expérimentaux et la bibliographie précédente.

##### a. Mécanisme proposé

L'observation que 5% mol de TBAF constitue une quantité suffisante pour permettre la formation des aldols attendus avec de bons rendements, principalement sous la forme de l'aldol *O*-silylé **b**, nous permet de proposer qu'un mécanisme autocatalytique déclenché par un ion fluorure pourrait être mis en jeu.

<sup>69</sup> Blanco-Ania, D.; Hermken, P. H. H.; Sliedregt, L. A. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5393-5401.

<sup>70</sup> Roy, U. K.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7177-7180.

De façon analogue au mécanisme décrit par Hou<sup>48</sup> (Schéma 45), nous proposons que le TBAF se comporte comme un initiateur, qui réagit avec la TES-diazoacétone **I-47** pour générer le fluorure de triéthylsilyle et le carbanion **III-36**. Cette espèce anionique subit une réaction réversible d'aldolisation avec l'aldéhyde pour produire l'aldolate d'ammonium intermédiaire **III-61**. Ce dernier est suffisamment nucléophile pour piéger le groupe triéthylsilyle d'une autre molécule de TES-diazoacétone. Une étape non réversible produit alors l'aldol *O*-silylé **b** tout en donnant un nouveau carbanion **III-36**, qui subit à son tour une réaction réversible d'aldolisation (Schéma 72).

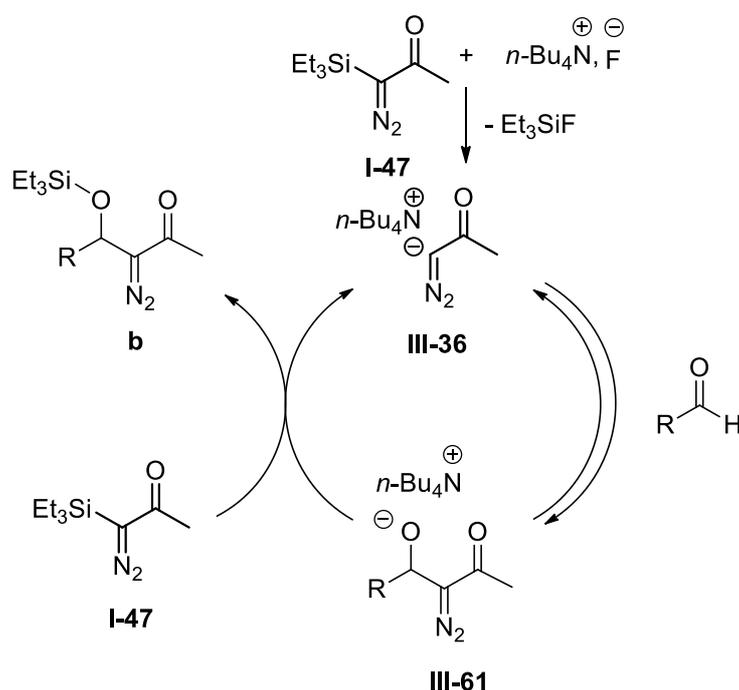
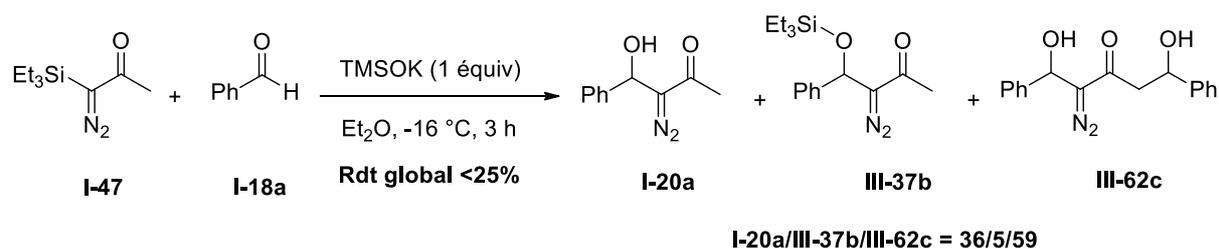


Schéma 72

Il est à noter que l'aldolate **III-61** induit la désilylation de la TES-diazoacétone **I-47** plus rapidement que le TBAF. En effet, lors de la réaction d'aldolisation selon le protocole P<sub>1</sub> (50% mol de TBAF) et en diminuant le temps de réaction, nous n'avons pas exclusivement l'aldol *O*-désilylé **I-20a**, mais un mélange des deux aldols **I-20a/III-37b** (10 min : **I-20a/III-37b** = 82/18 ; 30 min : **I-20a/III-37b** = 94/6) (Schéma 62, Tableau 6). De même, la réaction avec l'*o*-chlorobenzaldéhyde selon le protocole P<sub>1</sub> nécessite 6 h de réaction, afin que le TBAF présent dans le milieu réactionnel puisse achever une *O*-désilylation complète de l'aldol **III-39a** (Tableau 10).

Pour appuyer ce mécanisme autocatalytique, nous avons ensuite évalué si des ions hydroxyde ou alkoxyde pourraient être utilisés dans la réaction d'aldolisation avec la même efficacité que TBAF.

L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de triméthylsilanolate de potassium (TMSOK) à  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dans l'éther diéthylique anhydre et pendant 3 h, a conduit à la dégradation et à la formation d'un mélange de produits **I-20a/III-37b/III-62c** = 36/5/59 avec un rendement global inférieur à 25% (Schéma 73).



*Schéma 73*

Le produit **III-62c** obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (**III-62c<sub>d1</sub>**/**III-62c<sub>d2</sub>** = 75/25), est issu d'une séquence de double aldolisation « méthyl-side » et « diazo-side » induite par la base TMSOK.

⇒ Cette observation montre la pertinence d'utiliser un ion fluorure, moins basique, qui ne permet pas d'induire la réaction « méthyl-side ».

Le méthanolate de sodium (MeONa) en solution dans le THF (1 M / THF), préalablement préparé, utilisé à température ambiante dans l'éther diéthylique et pendant 2 h, a conduit également à une faible conversion (11%) et à de la dégradation.

L'utilisation de 5% molaire d'une solution méthanolique d'hydroxyde de tétrabutylammonium commercial (TBA-OH / 1 M dans MeOH) et dans les mêmes conditions opératoires (2 h à  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dans l'éther) s'est avérée plus efficace. Cette réaction d'aldolisation a conduit à un mélange d'aldols (**I-20a/III-37b** = 94/6) mais avec un rendement global encore modeste de 63%. De même, la réaction réalisée en présence d'une quantité catalytique d'alkoolate d'ammonium **III-63**, préalablement préparé à partir de l'alcool benzylique dans le THF (1M /

THF),<sup>48</sup> a conduit à un mélange des deux aldols **I-20a** et **III-37b**. L'aldol *O*-désilylé **I-20a** a été obtenu avec 91% de rendement après le traitement par TREAT HF (Schéma 74).

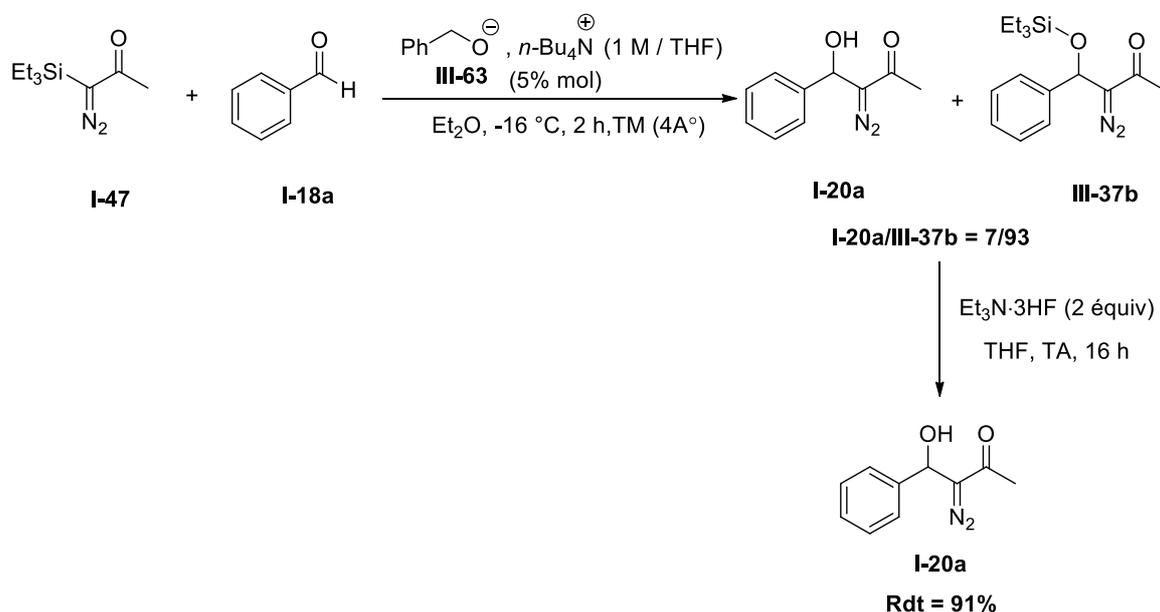


Schéma 74

⇒ Ces deux résultats montrent qu'un hydroxyde d'ammonium ou un alcoolate d'ammonium peuvent induire la réaction d'aldolisation, ce qui renforce l'idée que le mécanisme autocatalytique est plausible. En revanche, ces essais avec ces nucléophiles (des ions hydroxyde ou alkoxyde) montrent la supériorité du TBAF par rapport à ces conditions basiques. Cette source de fluorure, moins basique, est ainsi plus efficace pour induire la réaction d'aldolisation de la TES-diazoacétone dans des conditions douces.

### b. Hypothèses mécanistiques pour la formation de l'aldol *O*-désilylé **a**

Des résultats surprenants ont été obtenus lors de la formation de l'aldol *O*-désilylé **a** : d'une part, le fait que l'utilisation d'une quantité semi-stœchiométrique de TBAF (protocole P<sub>1</sub>) conduise à la formation exclusive de l'aldol *O*-désilylé **a**, et que par ailleurs, le rapport **a/b**, obtenu selon le protocole P<sub>2</sub> (5% mol de TBAF), varie de 4/96 à 100/0 selon le substrat au lieu d'un rapport prévu de 5/95. Pour expliquer ces résultats, plusieurs hypothèses ont été émises.

✚ La première hypothèse que nous avons envisagée est que la déprotection de l'aldol *O*-TES-protégé **III-37b** aurait lieu lors du traitement aqueux par la solution saturée de

chlorure d'ammonium. Afin de vérifier cette hypothèse, une expérience de contrôle a consisté à remplacer l'aldol *O*-silylé **III-37b** dans un milieu biphasique Et<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>Cl<sub>aq</sub> (sat) et de le laisser sous agitation pendant plusieurs heures à TA. Après une nuit de réaction, aucune déprotection n'a eu lieu et l'aldol *O*-désilylé **I-20a** n'a pas été formé : cette première hypothèse a ainsi été rejetée.

- ✚ Nous avons par ailleurs écarté l'hypothèse d'une migration intramoléculaire 1,5 (O→O) du groupement silylé, produisant l'aldol *O*-désilylé **a** après traitement aqueux (Schéma 75). Ce processus de migration des groupements silylés est décrit dans la littérature sur des systèmes β-dicétoniques.<sup>71</sup>

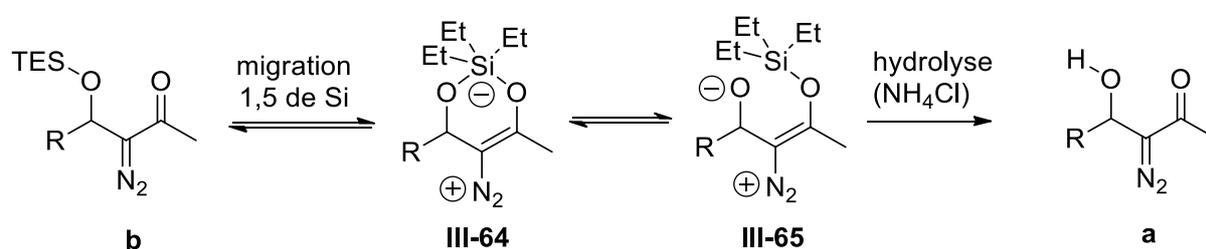


Schéma 75

Mais nous avons quand même vérifié que cette hypothèse ne pourrait pas être plausible sur notre système. Ainsi, une expérience de contrôle a consisté à remplacer l'aldol *O*-silylé **b**, sous agitation, dans les conditions opératoires de la réaction (2 h à -16 °C dans l'éther diéthylique anhydre et en présence du TM (4Å)). L'aldol *O*-désilylé **a** a été formé avec seulement 5% de conversion, imputable aux 5% mol de TBAF introduits dans le milieu réactionnel : aucune évolution inattendue du rapport a/b n'a été décelée.

- ✚ Nous avons par la suite proposé que l'aldolate **III-61** puisse, de manière compétitive, déprotoner intramoléculairement la méthylcétone, *via* un état de transition cyclique à six centres. L'énolate de tétrabutylammonium résultant **III-66** pourrait piéger à son tour le groupement triéthylsilyle à partir de la TES-diazoacétone **I-47**, générant le carbanion **III-36** et l'éther d'énol silylé **III-67**, produit instable, qui s'hydrolyse en aldol **a** après traitement aqueux (Schéma 76).

<sup>71</sup> (a) Munschauer, R.; Mass, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 306-308. (b) Mcclarin, J. A.; Schwartz, A.; Pinnavaia, T. J. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 188, 129-139.

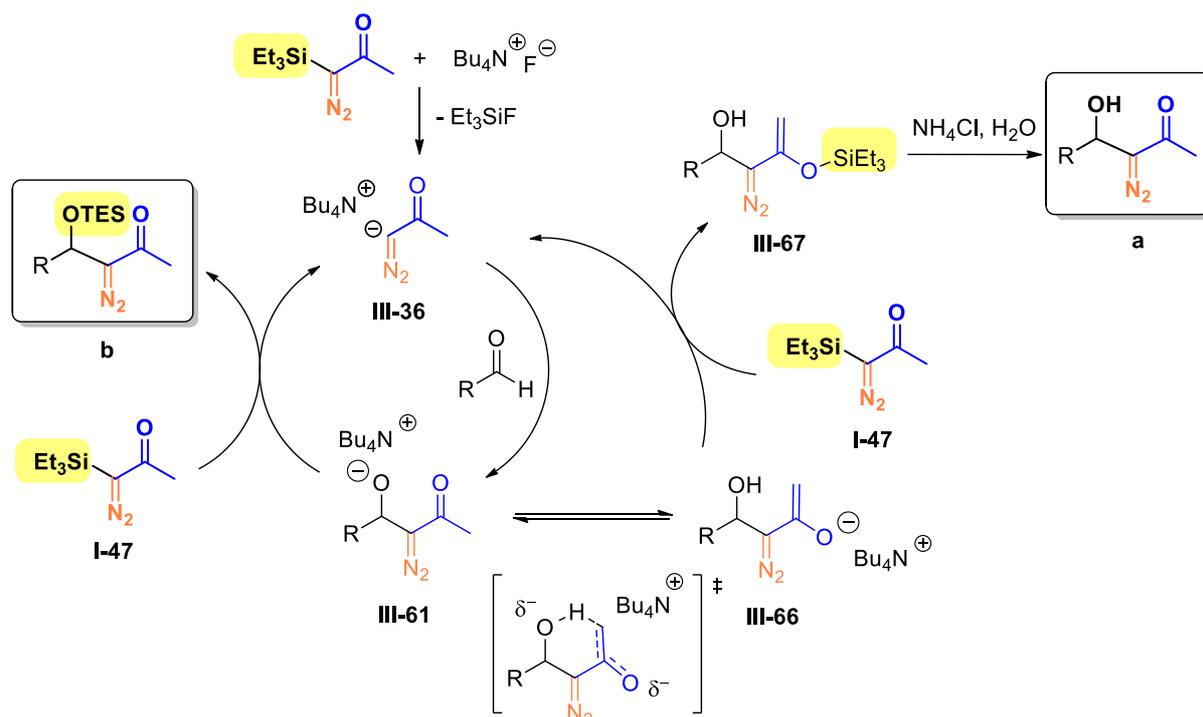


Schéma 76

Afin de vérifier cette proposition mécanistique, une première expérience de contrôle a consisté à réaliser la réaction, en traitant le milieu réactionnel en fin de réaction par une solution saturée de  $\text{ND}_4\text{Cl}$  dans  $\text{D}_2\text{O}$  (Schéma 77).

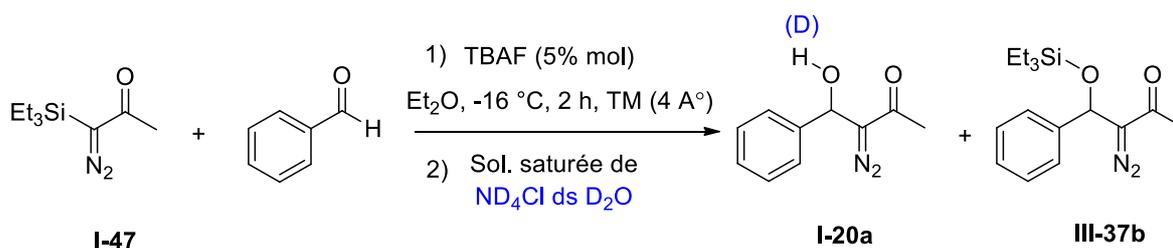


Schéma 77

Cette réaction a conduit uniquement à la formation des deux aldols *O*-silylé **III-37b** et *O*-désilylé **I-20a** avec un rapport  $\text{I-20a/III-37b} = 14/86$ , mais le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel ne montre pas d'autres signaux, et spécifiquement le signal relatif à un  $\text{CH}_2\text{-D}$  en



✚ Une autre hypothèse mécanistique n'a pour l'instant pas été écartée. En raison de la délocalisation électronique par mésomérie existant dans les structures diazoacétoniques (Schéma 80), il est possible d'envisager une réaction compétitive de *O*-silylation, conduisant au carbanion **III-36** et à l'intermédiaire alcoolate de diazonium **III-71**. Ce dernier permettrait la génération de l'aldol *O*-désilylé **a** suite à l'hydrolyse (Schéma 80). Ce mécanisme concurrent serait d'autant plus favorisé que le groupement R est encombrant.

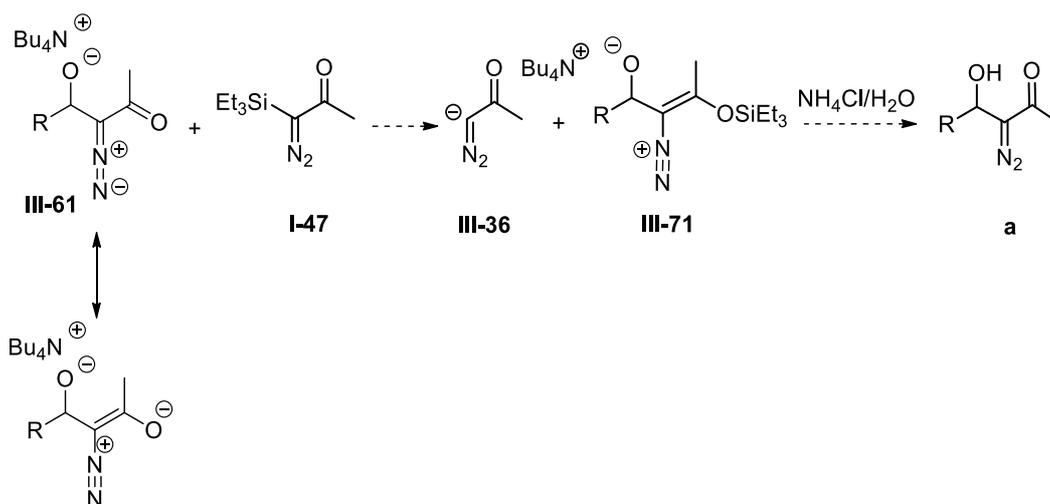


Schéma 80

## 5. Conclusions et perspectives

Nous avons décrit dans ce chapitre, la mise au point de la réaction d'addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone, de type aldolisation, induite par un ion fluorure. Les conditions nucléophiles, faiblement basiques employées nous ont permis de mettre en place deux protocoles expérimentaux faciles à mettre en œuvre pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétone avec des rendements élevés.

La principale perspective de cette méthodologie est de réaliser son extension asymétrique organocatalytique en utilisant un cation de type ammonium chiral, dans un contexte où aucune addition de type aldolisation énantiosélective des diazoacétone ou des trialkylsilyldiazoacétone n'est connue à ce jour. Ces essais feront l'objet du prochain chapitre.

## - CHAPITRE IV -

# VERS UNE EXTENSION ASYMETRIQUE : ALDOLISATION DE LA TES-DIAZOACETONE UTILISANT UN FLUORURE D'AMMONIUM CHIRAL ENANTIOPUR

## A. Bibliographie

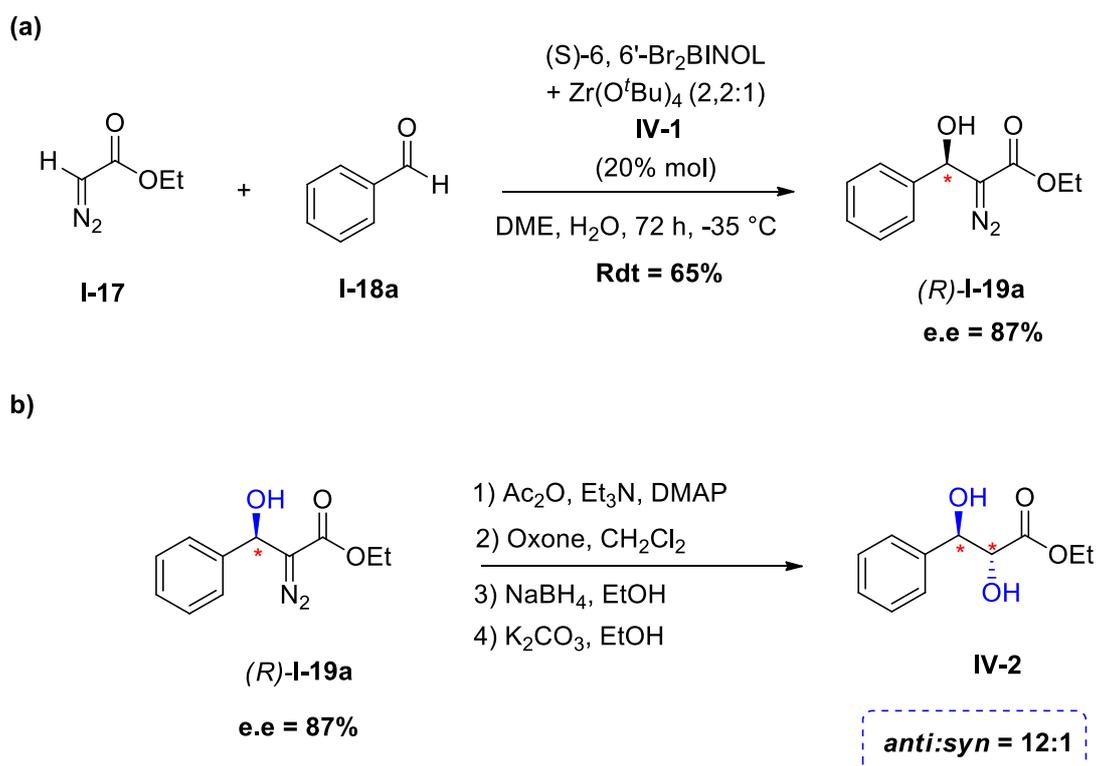
### I. Additions nucléophiles énantiosélectives de diazoacétates d'alkyle sur des composés carbonylés et des imines

La catalyse asymétrique, utilisant des catalyseurs métalliques ou organiques chiraux, est un domaine de recherche important en synthèse organique.

La première réaction d'addition nucléophile énantiosélective de diazoacétates d'alkyle sur des aldéhydes a été conduite en présence du complexe métallique chiral  $Zr(O^tBu)_4$ -*(S)*-6,6'-dibromo BINOL.<sup>72</sup> C'est l'équipe de Wang, en 2003, qui introduit l'utilisation de ce ligand chiral à basse température pour réaliser l'addition nucléophile du diazoacétate d'éthyle **I-17** sur des alkyl-, acényl-, aryl- et hétéroaryl- aldéhydes, conduisant à divers  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétates d'alkyle avec de bons rendements (47-82%) et des excès énantiomériques compris entre 53 et 87% (Schéma 81 (a)). Le composé  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoester chiral (*R*)-**I-19a** obtenu subit par la suite l'oxydation du groupement « diazo » par l'oxone puis une réduction diastéréosélective par  $NaBH_4$  pour conduire au composé *anti*  $\alpha$ - $\beta$ -dihydroxyester correspondant **IV-2** (Schéma 81 (b)).

---

<sup>72</sup> Yao, W.; Wang, J. *Org Lett.* **2003**, *5*, 1527-1530.



*Schéma 81*

Alternativement à ce système d'aldolisation « diazo-side » utilisant un complexe métallique chiral de zirconium, d'autres systèmes ont été développés, particulièrement des organocatalyseurs chiraux de type hydroxyde d'ammonium dérivés d'alcaloïdes de Cinchona dans des conditions de transfert de phase.<sup>73,74</sup> Ces catalyseurs ont été utilisés par Nishida et coll. en 2004<sup>37a</sup> pour effectuer l'aldolisation « diazo-side » sur le diazoacétate de *tert*-butyle **IV-3** dans des conditions de transfert de phase liquide-liquide (Schéma 82).

<sup>73</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222-4266.

<sup>74</sup> Jew, S. U.; Park, H. G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090-7103.

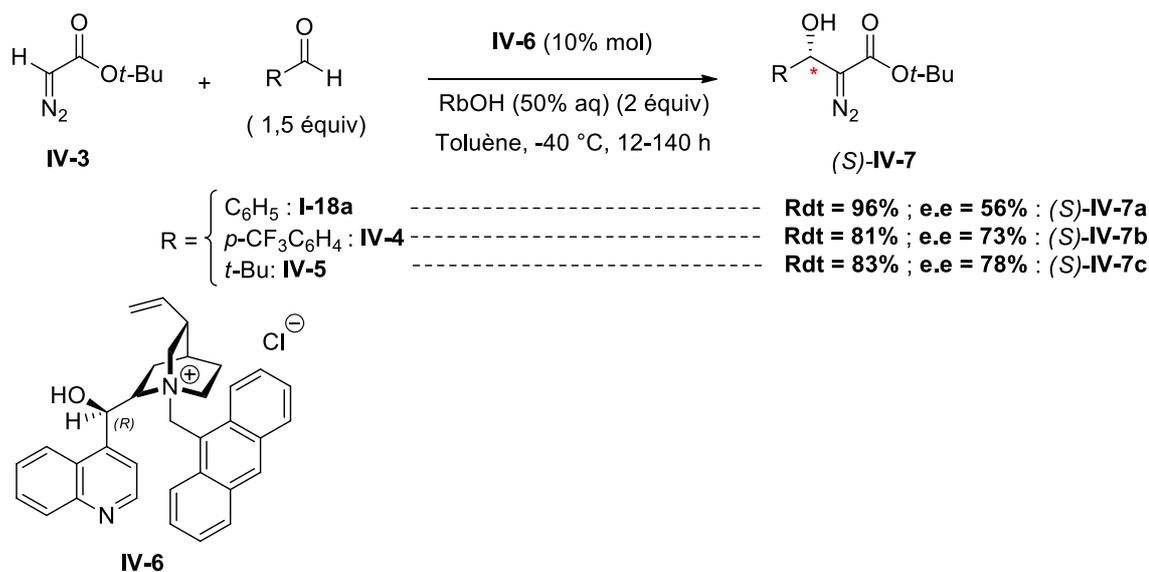


Schéma 82

L'énantiosélectivité de ces réactions d'aldolisation catalysées par l'hydroxyde d'ammonium chiral dérivé du chlorure correspondant **IV-6**, est fortement substrat-dépendante.<sup>37b</sup> Ainsi, la réaction d'addition nucléophile du diazoacétate de *tert*-butyle **IV-3** sur le benzaldéhyde **I-18a** conduit à la formation de l'aldol attendu **IV-7a** avec un rendement quasi-quantitatif et un excès énantiomérique modéré (56%) (Schéma 82). En revanche, l'utilisation d'aldéhydes aromatiques activés par des substituants électroattracteurs (*p*-CF<sub>3</sub> (**IV-4**)) ou d'aldéhydes aliphatiques encombrés (R = *t*-Bu (**IV-5**)) conduisent à la formation des diazoaldols correspondants (*S*)-**IV-7b** et (*S*)-**IV-7c** avec des excès énantiomériques de 73% et 78%, respectivement : une augmentation de l'ordre de 20% par rapport au benzaldéhyde a été constatée avec ces aldéhydes (Schéma 82).

Le mécanisme général de la catalyse par transfert de phase en présence d'ammonium chiraux dérivés de la cinchonidine a été rapporté par l'équipe de Park en 2009.<sup>74</sup> Nous avons appliqué ce mécanisme général à l'aldolisation énantiosélective décrite par l'équipe de Nishida (Schéma 83). La déprotonation du diazoacétate de *tert*-butyle **IV-3** par la base inorganique RbOH à l'interphase des deux phases organique et aqueuse conduit à la formation du carbanion **IV-8** qui est associé avec le cation métallique Rb<sup>+</sup>. Une métathèse d'ions s'effectue avec l'hydroxyde d'ammonium chiral **IV-9**, formé également à l'interphase, pour conduire au

carbanion **IV-10**, autour duquel est généré un environnement chiral par le contre-ion ammonium. Ce carbanion **IV-10** s'additionne sur la face *Ré* de l'aldéhyde préférentiellement, pour conduire au produit d'addition **IV-11**, énantiomériquement enrichi en énantiomère (*S*). L'échange de cations ( $\text{NR}_4^+$  et  $\text{Rb}^+$ ) conduit à la formation de l'aldolate **IV-12** qui est associée au cation métallique  $\text{Rb}^+$ . Ce dernier est protoné en diazo-aldol correspondant (*S*)-**IV-7** après hydrolyse.

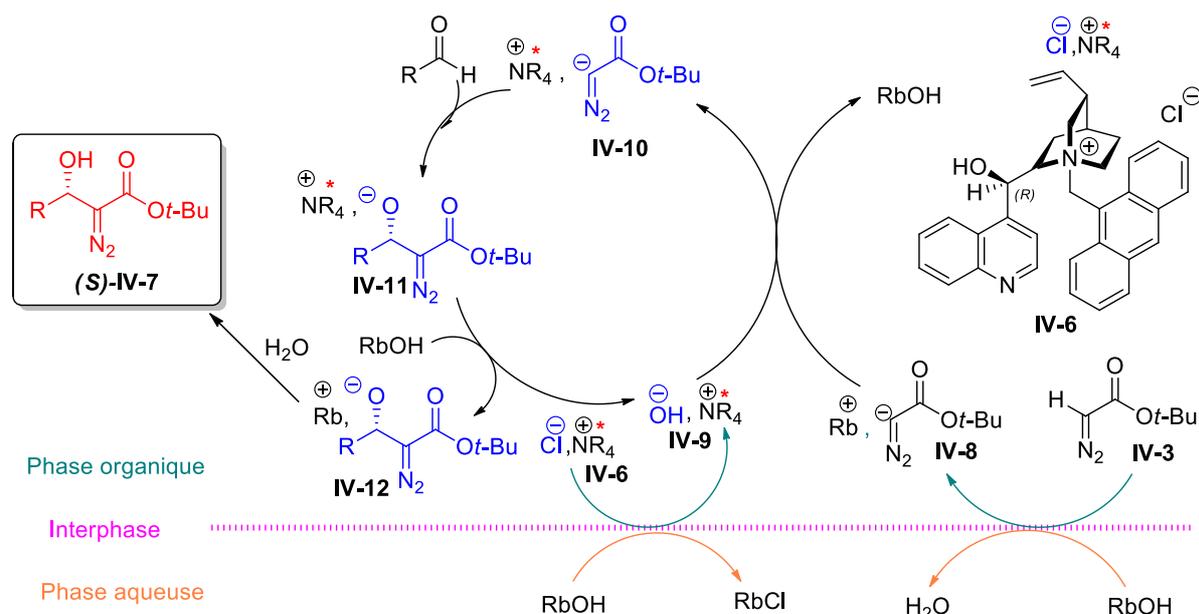


Schéma 83

L'intérêt d'utiliser l'hydroxyde de Rubidium ( $\text{RbOH}$ ) réside dans le fait qu'il s'agit d'une base forte, très dissociée : l'ion hydroxyde est plus « nu » que dans  $\text{NaOH}$ . Nishida a montré que l'utilisation de  $\text{NaOH}$  ou  $\text{KOH}$  conduisait à une diminution des rendements et des énantiosélectivités.

L'origine de l'énantiosélectivité induite lors de cette réaction d'aldolisation n'a pas été discutée par les auteurs. Il est néanmoins possible de se baser sur les nombreux travaux réalisés dans le domaine des alkylations énantiosélectives d'énolates par transfert de phase utilisant des sels d'ammonium chiraux dérivés d'alcaloïdes de Cinchona<sup>74</sup> pour émettre une hypothèse. L'induction d'asymétrie serait basée sur la formation d'une paire d'ions intime

**IV-10** entre l'ammonium chiral et l'anion du diazoacétate d'alkyle. L'encombrement stérique apporté par le noyau quinuclidine substitué induirait une discrimination faciale lors de l'attaque sur l'aldéhyde, celui-ci étant par ailleurs activé par l'établissement d'une liaison hydrogène avec la fonction alcool libre présente sur le catalyseur.

Le  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoester énantiomériquement enrichi (*S*)-**IV-7a** obtenu a été transformé en *syn*  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyester correspondant **IV-13** de façon hautement diastéréosélective en cinq étapes<sup>37b</sup> (Schéma 84).

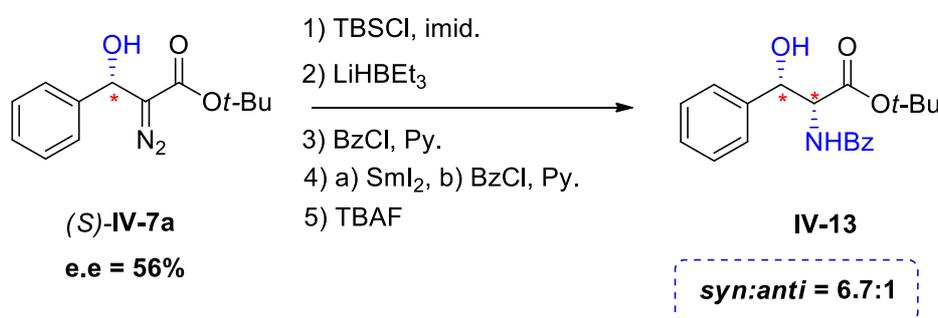
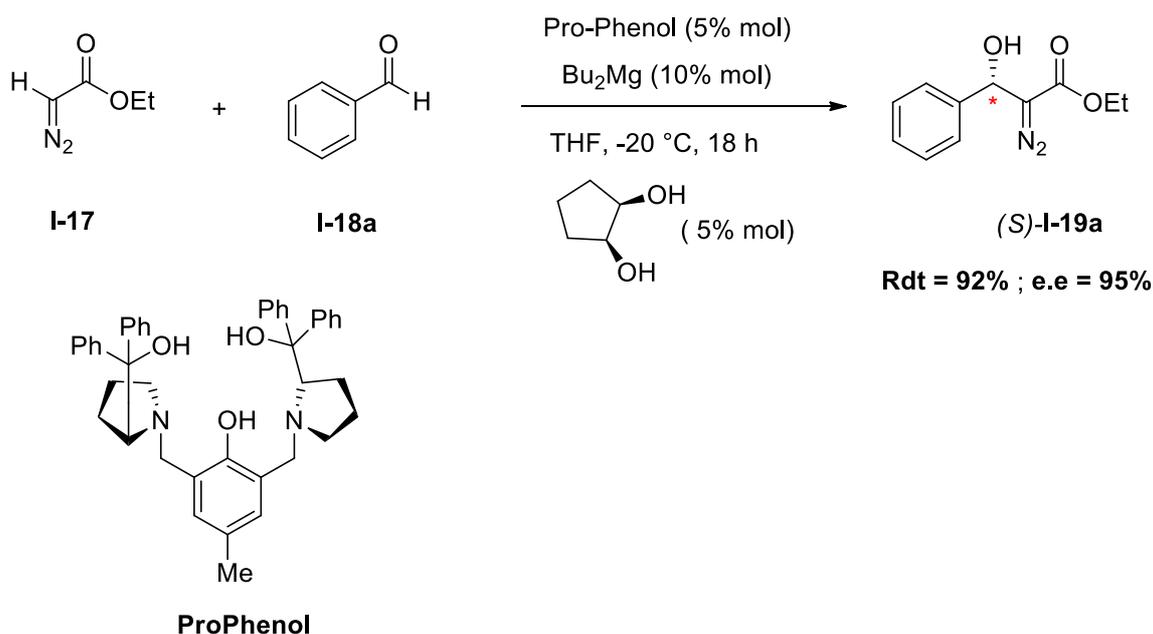


Schéma 84

L'équipe de Trost<sup>75</sup> a rapporté en 2009 un nouveau système organométallique basé sur la formation d'un complexe dinucléaire entre le di-*n*-butylmagnésium (Bu<sub>2</sub>Mg) et le ProPhenol en présence de *cis*-1,2-cyclopentane-1,2-diol, pour réaliser la réaction d'addition nucléophile du diazoacétate d'éthyle **I-17** sur divers aldéhydes à basse température (Schéma 85).

<sup>75</sup> (a) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Fried, B. A, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1674-1675. (b) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Koschker, P.; Ellerbrock, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2075-2084.

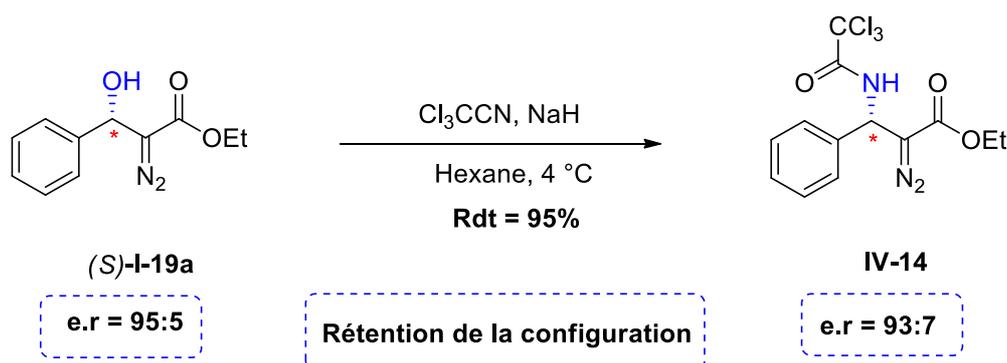


*Schéma 85*

L'addition nucléophile du diazoacétate d'éthyle **I-17** sur le benzaldéhyde **I-18a**, dans ces conditions, conduit efficacement à la formation du  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoester correspondant (*S*)-**I-19a** avec d'excellents rendement et excès énantiomérique (Schéma 85). D'autres diazoaldols, issus de divers alkyl-, aryl-, hétéroaryl-, et alcényl- aldéhydes ont également été obtenus avec une bonne énantiosélectivité (e.e = 87-98%) et de bons rendements (50-92%), dans les mêmes conditions catalytiques catalysées au magnésium.

Un processus stéréospécifique mené sur les  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoesters énanti enrichis obtenus consiste en une amidodéhydroxylation, menée en présence d'hydrure de sodium et de trichloroacétonitrile, dans l'hexane à 4 °C pour conduire à des précurseurs d'acides  $\beta$ -aminés chiraux **IV-14** avec rétention de configuration<sup>76</sup> (Schéma 86).

<sup>76</sup> Trost, B. M.; Malhotra, S.; Ellerbrock, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 440-443.



*Schéma 86*

Les diazoesters ont été également utilisés dans d'autres types de réactions hautement énantiosélectives, telles que des réactions de type Mannich (amidoalkylation) (Schéma 87 (a), (b)),<sup>77,78</sup> des réactions d'addition réalisées sur des cétones (Schéma 87 (c))<sup>79</sup> et des réactions d'addition réalisées sur des cétoesters (Schéma 87 (d)).<sup>80</sup>

<sup>77</sup> Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361.

<sup>78</sup> Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054-10055.

<sup>79</sup> Benfatti, F.; Yilmaz, S.; Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1763-1767.

<sup>80</sup> Wang, F.; Liu, X.; Zhang, Y.; Lili, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 7297-7299.

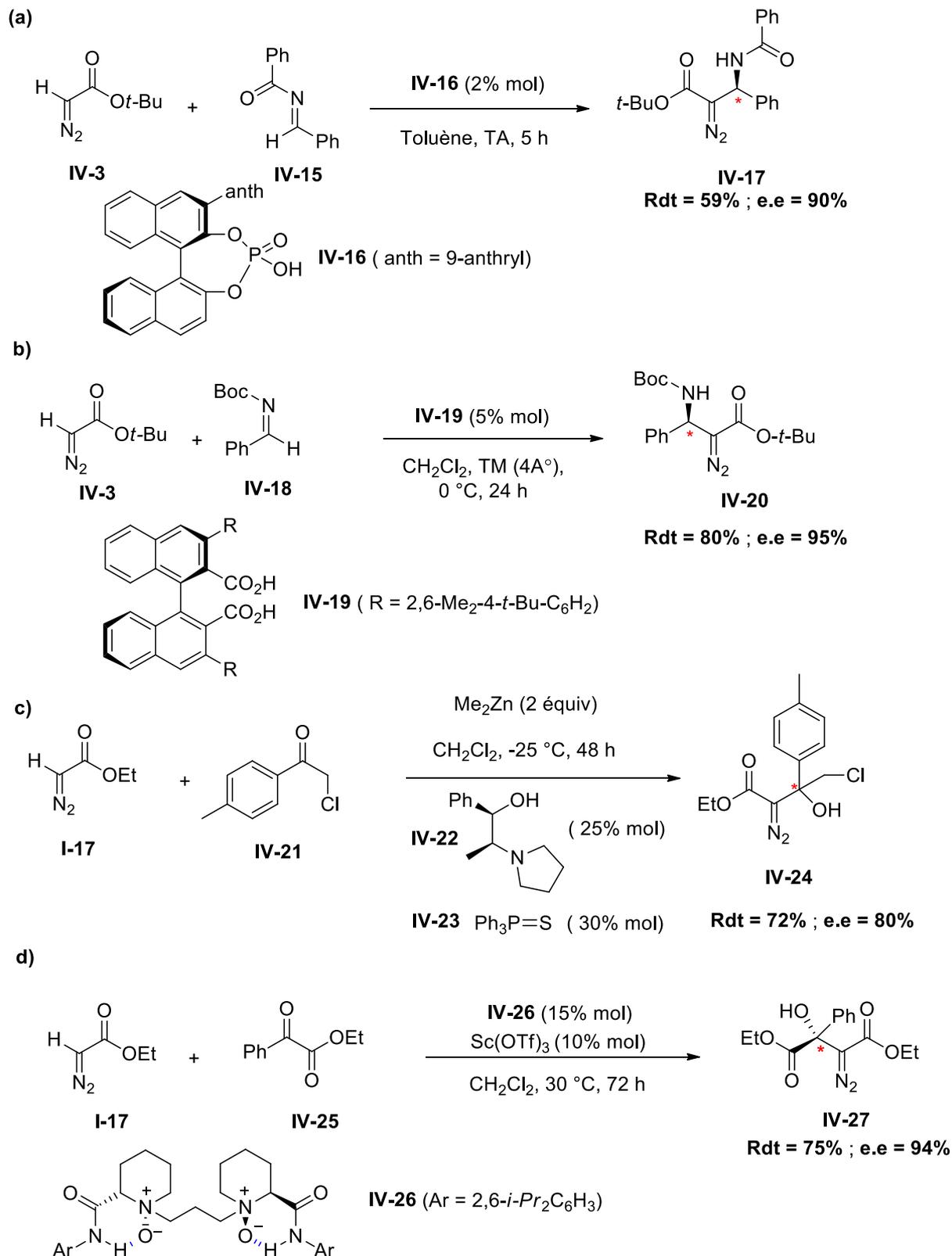


Schéma 87

En conclusion, différentes réactions énantiosélectives d'addition nucléophile de diazoesters sur des aldéhydes, cétones et imines sont décrites, conduisant à la formation de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoesters et  $\beta$ -amino- $\alpha$ -diazoesters énantioenrichis et hautement fonctionnalisés. Cependant, aucune aldolisation asymétrique de diazoacétone, silylée ou non, n'a été rapportée dans la littérature.

En considérant la méthodologie d'aldolisation de la TES-diazoacétone amorcée par le TBAF mise en place en série racémique (c.f chapitre 3), notre objectif consiste à étudier l'extension asymétrique de la réaction en utilisant un fluorure d'ammonium chiral énantiopur. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr Dominique Cahard,<sup>25</sup> qui possède une expertise dans le domaine de la catalyse par des fluorures d'ammonium chiraux. Ce type de réaction n'est pas connu au départ de trialkylsilyldiazocétones, mais plusieurs exemples d'aldolisation de type Mukaiyama, à partir d'éthers d'énols silylés, induite par un fluorure d'ammonium chiral<sup>81</sup> sont décrits dans la littérature. Ils seront présentés dans le paragraphe suivant.

## **II. Aldolisations énantiosélectives induite par un fluorure d'ammonium chiral**

Shioiri et coll.<sup>82</sup> ont rapporté la réaction d'addition nucléophile des éthers d'énols silylés **IV-26** sur le benzaldéhyde **I-18a**, induite par le fluorure d'ammonium chiral **IV-27a** issu de l'alcaloïde de Cinchona correspondant, dans le THF à -70 °C. Les aldols **IV-28a** et **IV-28b** sont obtenus, après traitement avec de l'acide chlorhydrique dans le méthanol, avec des rendements similaires, de l'ordre de 60%. L'énantiosélectivité est fortement dépendante du substrat avec des excès énantiomériques de 39% pour **IV-28a** et 62% pour **IV-28b** (Schéma 88).

---

<sup>81</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.

<sup>82</sup> Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, *34*, 1507-1510.

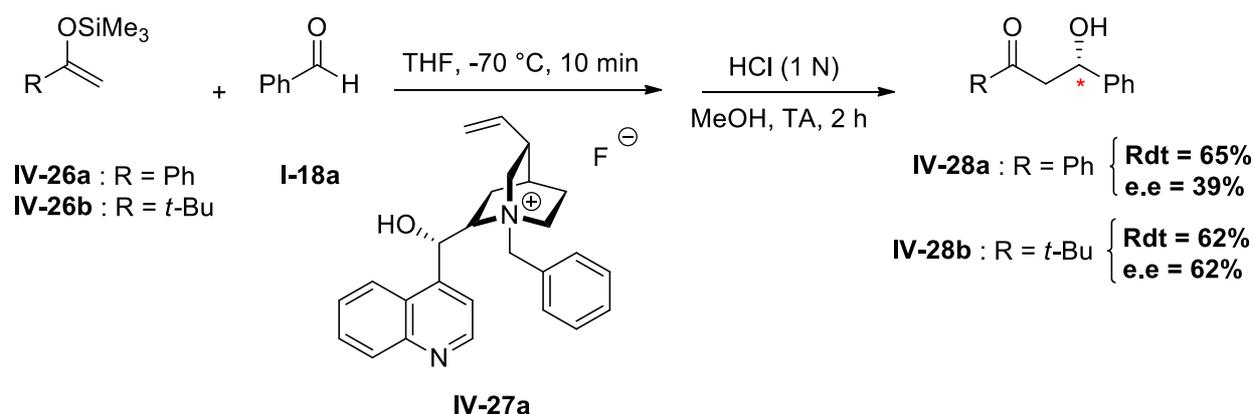


Schéma 88

Utilisant les mêmes conditions (THF, -70 °C), Shioiri et coll.<sup>82</sup> ont également rapporté la réaction d'addition nucléophile de l'éther d'énol silylé **IV-29** dérivé de la 2-méthyl-1-tétralone sur le benzaldéhyde en utilisant 12% mol de fluorure d'ammonium chiral **IV-27a**. L'aldol correspondant **IV-30** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (érythro/thréo = 75/25), avec 74% de rendement global. L'aldol érythro majoritaire possède un excès énantiomérique de 72%, l'énantiomère de configuration absolue (*R,S*) étant majoritaire (Schéma 89 (a)). En 2001, Maruoka et coll.<sup>83</sup> ont mis au point un autre protocole pour la réaction d'aldolisation énantiosélective de l'éther d'énol silylé **IV-31** dérivé de la 1-tétralone dans des conditions de transfert de phase solide-liquide. La réaction a été menée à -78 °C dans le THF, en présence de 0,5 équivalent de fluorure de potassium dihydraté (préalablement séché sous vide à température ambiante pendant 1 h) et de 2% mol du catalyseur *N*-spiranoammonium chiral **IV-31**. Dans ces conditions optimisées, l'aldol correspondant **IV-33** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (érythro/thréo = 70/30), avec 92% de rendement global. L'aldol érythro majoritaire possède un excès énantiomérique de 76%, l'énantiomère de configuration absolue (*S,S*) étant majoritaire (Schéma 89 (b)).

<sup>83</sup> Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1273-1276.

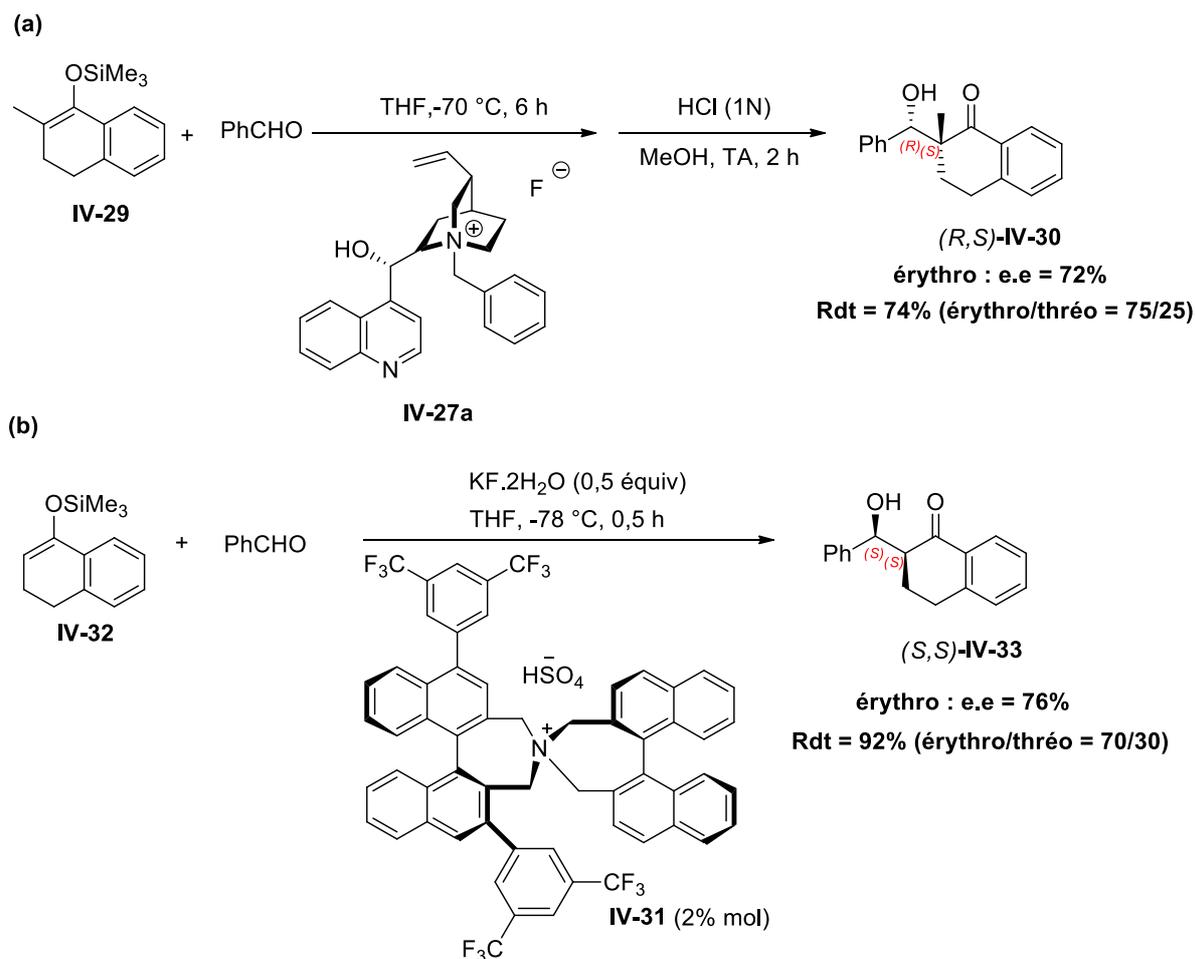


Schéma 89

Les produits (R,S)-IV-30 et (S,S)-IV-33, de structures très proches, ont été obtenus avec des énantiosélectivités sémilaires et selon deux protocoles différentes rapportés par Shiori<sup>82</sup> et Maruoka.<sup>83</sup> Cependant, la méthode décrite par l'équipe de Maruoka, qui met en jeu un processus de transfert de phase, est plus intéressante vu qu'elle est plus facile à mettre en œuvre et que le fluorure d'ammonium chiral issu de l'alcoïde correspondant IV-31, produit très hygroscopique, a été généré *in situ*.

En 1999, Corey et coll.<sup>84</sup> ont montré que la réaction entre l'acétal de cétène IV-34 dérivé d'une base de Schiff de glycine et l'isobutyraldéhyde IV-35 à -78 °C, en présence de 10% mol du bifluorure chiral IV-36, conduit à un mélange d'oxazolidine IV-37 et de précurseur

<sup>84</sup> Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron, Lett.* **1999**, *40*, 3843-3846.

d' $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy ester **IV-38**. Le traitement du mélange avec de l'acide citrique aqueux dans le THF à température ambiante, conduit, après 15 h, aux  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy esters **IV-39** (*syn*-**IV-39**/*anti*-**IV-39** = 6/1) avec 61 et 9% de rendements, respectivement. Les excès énantiomériques de ces produits ont été mesurés, après leur transformation en des dérivés d'oxazolidine-2-thione, en présence de thiocarbonyl bisimidazole. Ainsi, les produits **IV-40a** et **IV-40b** ont été obtenus avec de bons excès énantiomériques (95% et 83%, respectivement) (Schéma 90).

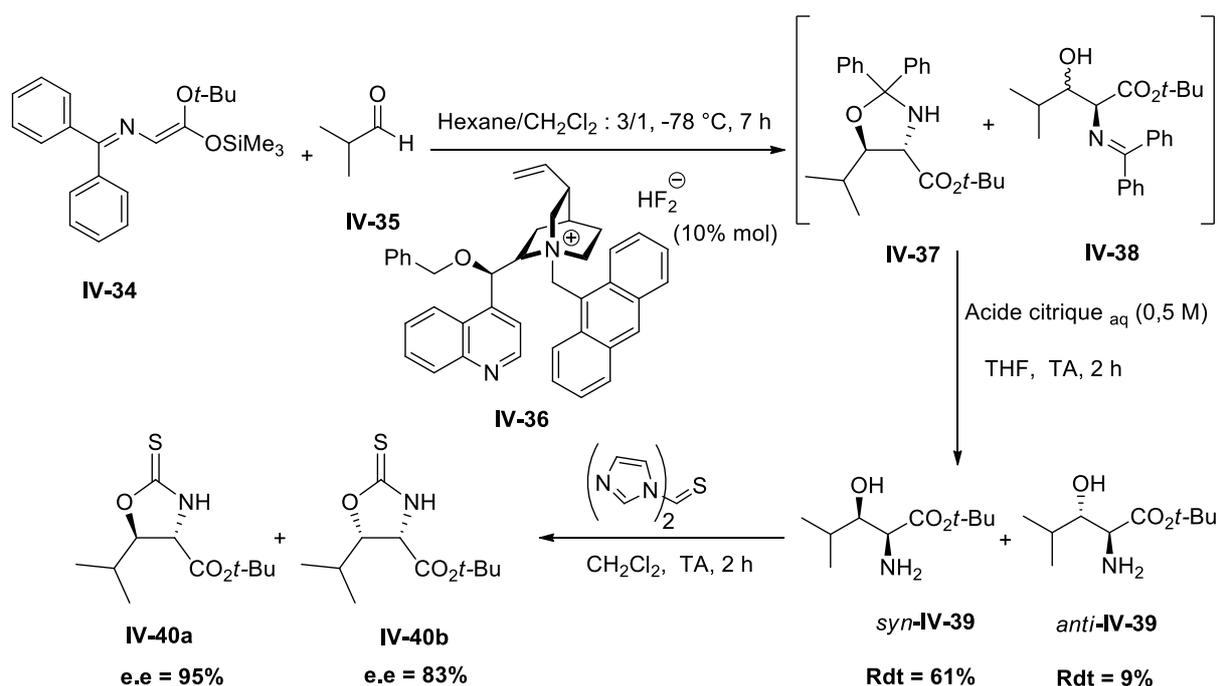
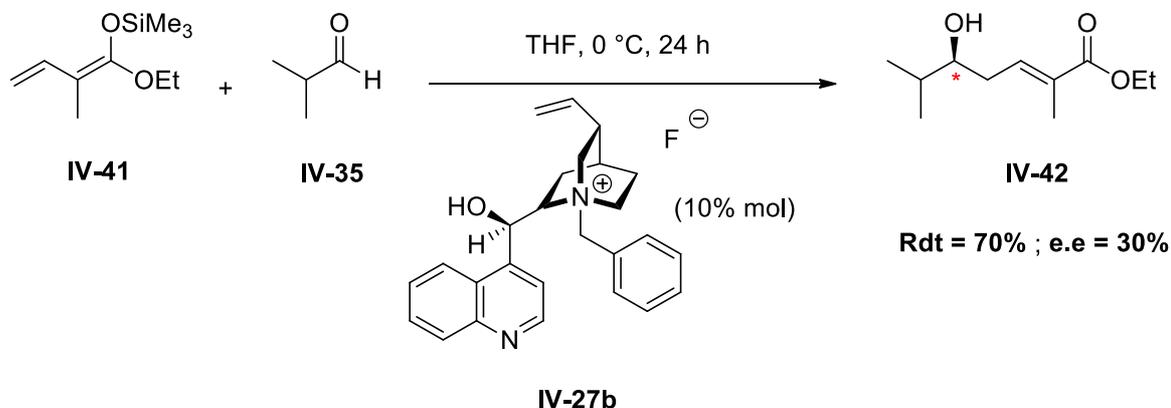


Schéma 90

Bluet et Campagne<sup>85</sup> ont décrit la réaction d'aldolisation vinylogue de l' $\alpha,\gamma$ -diénolate silylé **IV-41** en utilisant différents systèmes catalytiques. En particulier, plusieurs fluorures d'ammonium chiraux ont été testés. Le meilleur résultat en termes de réactivité et d'énantiosélectivité a été obtenu avec le fluorure d'ammonium chiral **IV-27b**, conduisant à la

<sup>85</sup> Bluet, G.; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298.

formation régiosélective du produit attendu **IV-42** avec un bon rendement de 70% et une énantiosélectivité modérée de 30% (Schéma 91).



*Schéma 91*

### III. Bilan de la bibliographie

Des systèmes catalytiques performants ont été mis en place ces dernières années pour effectuer l'extension asymétrique énantiosélective de la réaction d'addition nucléophile de diazoacétates d'alkyle sur des électrophiles de type aldéhyde, cétone, ou imine. En revanche les diazoétones et les trialkylsilyldiazoétones n'ont jamais été engagées dans des réactions d'aldolisation asymétriques. Par ailleurs, plusieurs exemples de réactions de type Mukaiyama énantiosélectives d'éthers d'énols silylés, catalysées par un fluorure d'ammonium chiral sont décrites dans la littérature. En considérant ces travaux, nous avons donc étudié la réaction d'aldolisation entre l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone et le benzaldéhyde, en catalysant la réaction par plusieurs fluorures d'ammonium chiraux, dans le but de produire les premières  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoétones énantioenrichies, qui n'ont pas de précédent dans la littérature.

## B. Résultats et Discussions

### I. Réactions d'aldolisation dans des conditions de transfert de phase solide-liquide

En considérant que les hydroxydes d'ammonium dérivés d'alcaloïdes de Cinchona ont été utilisés avec succès dans des réactions d'aldolisation à partir des diazoacétates d'alkyle,<sup>37</sup> il était intéressant d'évaluer la réactivité des fluorures d'ammonium chiraux correspondants vis-à-vis de l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone. Nous avons envisagé dans un premier temps d'étudier la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur des aldéhydes dans des conditions de transfert de phase solide-liquide. Cette méthode consiste en l'utilisation d'un fluorure métallique en excès, non soluble dans le solvant de réaction, associé à une quantité catalytique d'halogénure d'ammonium chiral dérivé d'alcaloïde de Cinchona. Ce procédé, a été choisi dès le départ au vu de sa simplicité de mise en oeuvre. Dans un deuxième temps, les fluorures d'ammoniums chiraux, produits très hygroscopiques et difficiles à préparer, seront générés *in situ* par métathèse d'anion.

#### 1. Faisabilité de la réaction en transfert de phase en série racémique

Nous rappelons ici tout d'abord que le fluorure de potassium et le fluorure de césium, ne peuvent pas induire seuls la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde dans les conditions optimisées en série racémique (éther diéthylique, -16 °C, 2 h : cf. chapitre 3). Ensuite, nous avons montré que KF et CsF sont des sources de fluorures adéquates pour le transfert de phase, permettant facilement l'échange *in situ* entre Cl<sup>-</sup> et F<sup>-</sup> dans des conditions biphasiques solide-liquide, en présence d'une quantité catalytique du chlorure de *n*-tétrabutylammonium (*n*-Bu<sub>4</sub>NCl). Ainsi la réaction entre la TES-diazoacétone **I-47** et le benzaldéhyde **I-18a** en présence de CsF (5 équiv) et de *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (10% mol), dans l'éther diéthylique à -16 °C a conduit à la formation de l'aldol attendu **I-20a** avec un rendement global de 78% (Schéma 92). La réaction, réalisée dans les mêmes conditions opératoires, mais en présence de 5 équiv de KF, a également conduit à l'aldol **I-20a** avec 35% de rendement (Schéma 92).

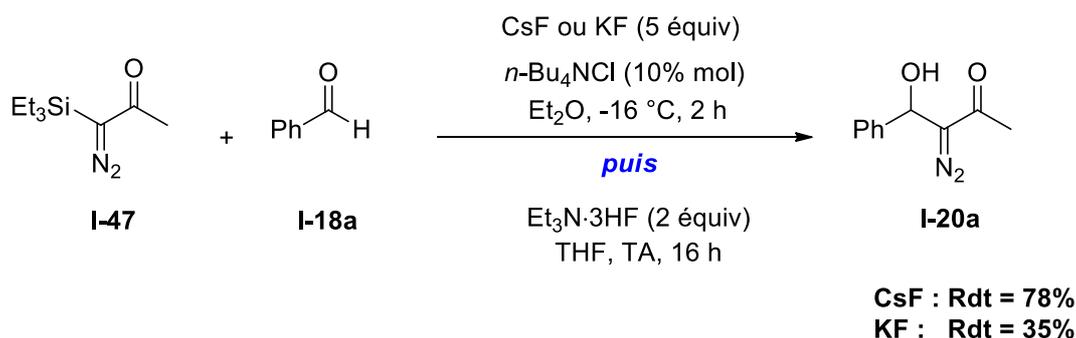


Schéma 92

## 2. Addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde : optimisation des conditions opératoires

Après avoir vérifié la faisabilité de la réaction en transfert de phase en série racémique, nous avons débuté notre étude par l'utilisation du catalyseur *N*-(9-anthracénylméthyl)-cinchonidinium chloride **IV-6**, antérieurement utilisé par l'équipe de Nishida dans des réactions d'aldolisation asymétriques à partir des diazoesters.<sup>37</sup>

Une première étude a été réalisée en présence de 5 équivalents de fluorure de potassium commercial (non séché au préalable) et du catalyseur chiral **IV-6** (25% mol) en faisant varier différents paramètres (Schéma 93, Tableau 11).

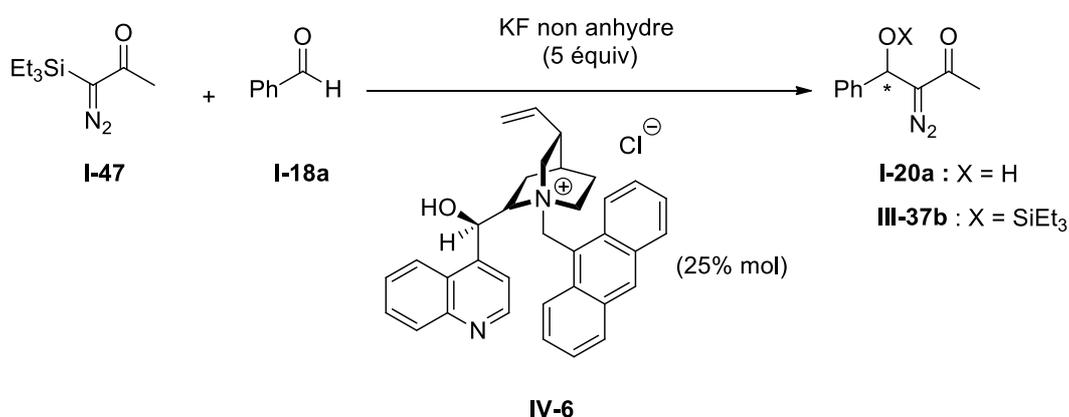


Schéma 93

Entrée	Solvant	T (°C) / Temps de réaction	I-20a/III-37b <sup>a</sup>	Résultat <sup>b</sup>	e.e (I-20a) (%) <sup>c</sup>
1	Toluène	TA / 4 h	97/3	Dégradation et Rétroaldolisation	-
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TA / 48 h	33/67	Dégradation et Rétroaldolisation	-
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-16 / 24 h	46/54	Conversion = 100%	2
4	Et <sub>2</sub> O	-16 / 24 h	62/38	Conversion = 91%	20

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> Constatations déduites à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit I-20a isolé par chromatographie.

### Tableau 11

Le tableau ci-dessus montre une dégradation importante à température ambiante, quel que soit le solvant utilisé (toluène ou dichlorométhane), dégradation sans doute associée à un processus de rétroaldolisation, qui a déjà été observé en série racémique (entrées 1, 2).

La diminution de la température jusqu'à -16 °C permet d'atteindre des conversions quasi-totales, sans dégradation, pour un temps de contact égal à 24 h dans le dichlorométhane ou l'éther diéthylique (entrées 3, 4). Cependant, l'utilisation du dichlorométhane dans ces conditions conduit à un très faible excès énantiomérique pour l'aldol *O*-désilylé I-20a (entrée 3), alors qu'un excès énantiomérique encourageant de 20% a été obtenu, en menant la réaction dans l'éther diéthylique (entrée 4).

Dans les conditions qui ont conduit à la formation de l'aldol attendu I-20a avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 20% (-16 °C, 24 h, Et<sub>2</sub>O), nous avons testé d'autres catalyseurs chiraux (Schéma 94, Tableau 12).

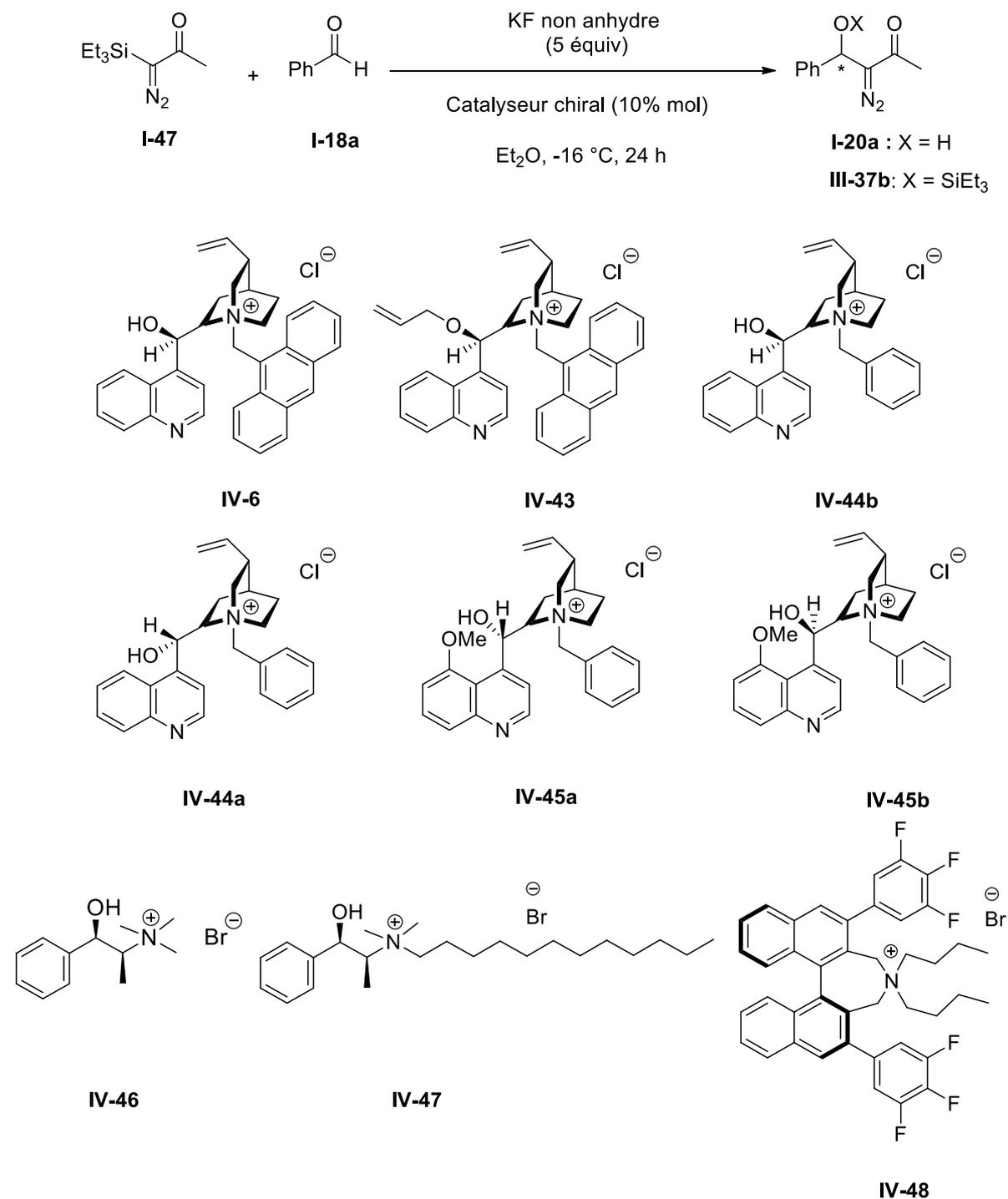


Schéma 94

Entrée	Catalyseur	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Conversion (%) <sup>c</sup>	e.e (I-20a)(%) <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	<b>IV-6</b>	62/38	91	20
2	<b>IV-43</b>	-	0	-
<b>3</b>	<b>IV-44b</b>	<b>50/50</b>	<b>100</b>	<b>20</b>
4	<b>IV-44a</b>	75/25	9	0
5	<b>IV-45b</b>	43/57	97	8
6	<b>IV-45a</b>	45/55	100	14
7	<b>IV-46</b>	51/49	100	1
8	<b>IV-47</b>	54/46	90	4
9	<b>IV-48</b>	53/47	100	10

<sup>a</sup> La réaction a été réalisée avec 25% mol de catalyseur **IV-6**.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> Les conversions ont été calculées à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>d</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit **I-20a** isolé par chromatographie.

*Tableau 12*

Ce tableau montre tout d'abord que l'utilisation de 10% mol de catalyseur chiral permet d'obtenir une conversion totale dans la majorité des cas : cette quantité de catalyseur sera ainsi utilisée dans la suite de l'étude.

Une conversion nulle a été observée, en utilisant le catalyseur *O*-protégé avec un groupement allyle **IV-43** (entrée 2). Ce résultat montre bien que l'utilisation d'un catalyseur portant une fonction alcool est nécessaire pour que la réaction puisse se produire.

En série *N*-benzyle (entrées 3, 5, 6) les conversions sont totales, sauf avec le chlorure de *N*-benzyl-cinchoninium (*N*-Bn-CN-Cl, **IV-44a**) qui conduit à une très faible conversion (entrée 4). Son pseudo-énantiomère, le chlorure de *N*-benzyl-cinchonidinium (*N*-Bn-CD-Cl, **IV-44b**) a, par contre, conduit à une conversion totale en aldol *O*-désilylé **I-20a** et à un e.e égal à 20% (entrée 3).

Avec des catalyseurs moins encombrés, en particulier les bromures d'ammonium dérivés de l'éphédrine (**IV-46**, **IV-47**), une bonne réactivité est observée, mais l'énantiosélectivité de la réaction est quasi-nulle (entrées 7, 8).

Enfin, avec le catalyseur synthétique décrit par Maruoka **IV-48**,<sup>73</sup> très encombré, la réaction a conduit à une conversion totale en aldol *O*-désilylé **I-20a** et un excès énantiomérique de 10% (entrée 9).

⇒ En conclusion de cette étude, le chlorure de *N*-benzylcinchonidinium **IV-44b**, catalyseur commercial et relativement bon marché, a été choisi pour réaliser notre étude d'optimisation de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone **I-47** sur le benzaldéhyde **I-18a**, en faisant varier différents paramètres de la réaction (température, solvant, source et quantité d'ion fluorure).

### a. Etude de la température et du temps de réaction

Après avoir éliminé la possibilité de réaliser la réaction à température ambiante, qui conduit à la dégradation et à la rétroaldolisation, nous avons essayé de diminuer la température jusqu'à -40 et -60 °C. Ainsi, la réaction entre la TES-diazoacétone **I-47** et le benzaldéhyde **I-18a**, en présence de 5 équiv de KF et 10% mol du catalyseur **IV-44b**, conduit, après 3 jours à -60 °C puis 1 jour à -40 °C, à une conversion incomplète (estimée à 60%). L'excès énantiomérique mesuré sur l'aldol **I-20a**, isolé avec 32% de rendement, est égal à 8% (Schéma 95).

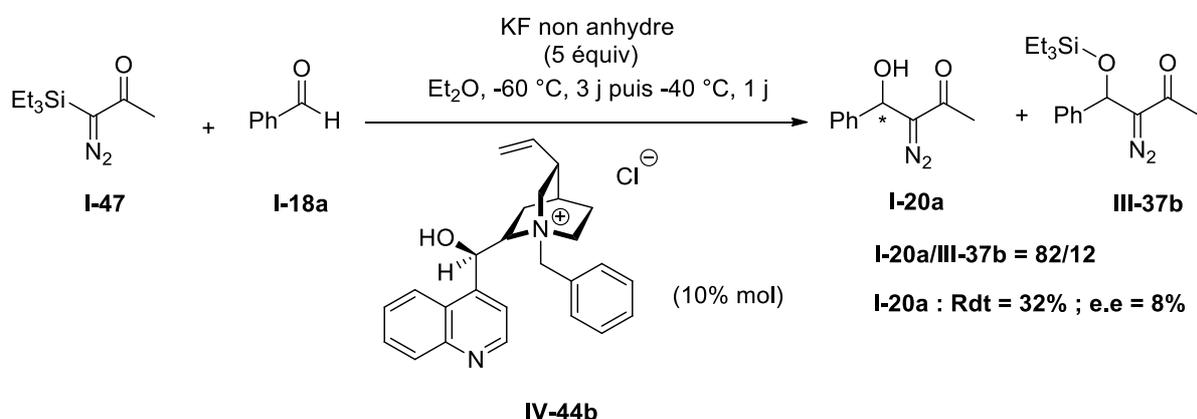


Schéma 95

## b. Etude de la source et la quantité d'ion fluorure et du solvant

La source et la quantité d'ion fluorure, ainsi que le solvant ont été aussi étudiés. Les réactions sont toujours menées en présence du catalyseur chiral **IV-44b** (10% mol), à -16 °C et pendant 24 h (Schéma 96, Tableau 13).

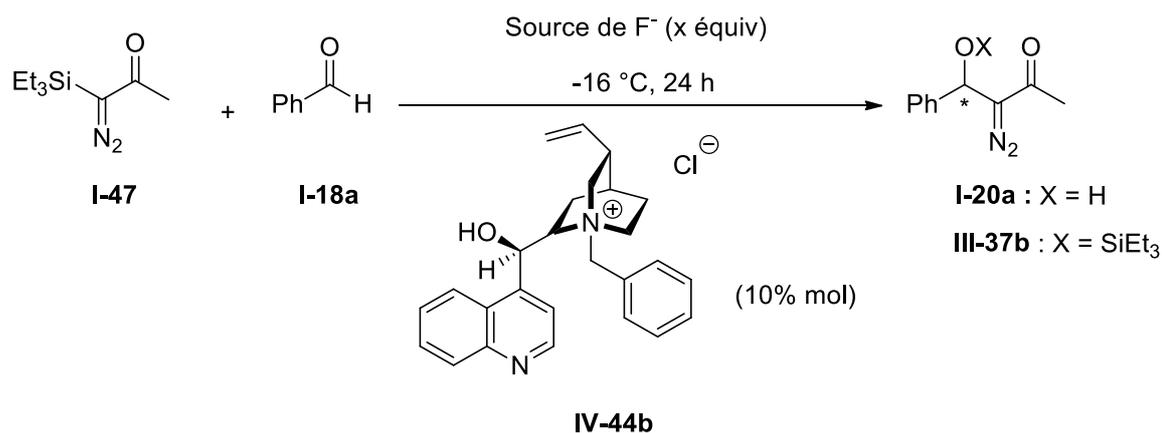


Schéma 96

Entrée	Source de F <sup>-</sup> (x équiv)	Solvant	I-20a/III-37b <sup>a</sup>	Conversion (%) <sup>b</sup>	e.e (I-20a)(%) <sup>c</sup>
1	KF (5 équiv)	Et <sub>2</sub> O	50/50	100	20
<b>2</b>	<b>KF (5 équiv)</b>	<b>THF</b>	<b>64/36</b>	<b>100</b>	<b>23</b>
3	KF (1 équiv)	Et <sub>2</sub> O	45/55	30	18
4	KF (1 équiv)	THF	20/80	60	26
5	KF (1 équiv)	<i>t</i> -BuOMe	45/55	20	-
6	CsF (1 équiv)	Et <sub>2</sub> O	22/78	100	1
7	CsF (1 équiv)	THF	46/54	100	11
<b>8</b>	<b>CsF (0,1 équiv)</b>	<b>THF</b>	<b>20/80</b>	<b>100</b>	<b>27</b>
9	CsF (0,1 équiv)	Et <sub>2</sub> O	-	0	-
10	CsF (0,1 équiv)	THF/Toluène : 1/1	-	0	-
11	CsF (0,1 équiv)	THF/Chlorofo rme : 1/1	-	0	-

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> Les conversions ont été calculées à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit **I-20a** isolé par chromatographie.

Tableau 13

La première constatation que l'on peut tirer de cette étude est que le THF est le meilleur solvant pour notre système, que ce soit avec KF ou CsF. Avec ce solvant, les meilleurs résultats en termes de réactivité et de sélectivité ont été obtenus (entrées 2, 8).

✚ Avec KF, un problème de réactivité a été rencontré en diminuant la quantité de KF de 5 à 1 équivalent. La conversion varie entre 20 et 60% selon le solvant utilisé (entrée 3, 4, 5).

✚ Avec CsF, ce problème de réactivité n'a pas été rencontré. Au contraire, en diminuant la quantité de CsF jusqu'à 0,1 équivalent une conversion totale a été obtenue et une augmentation notable de l'excès énantiomérique, de 11% à 27% a été obtenue pour l'aldol *O*-désilylé **I-20a** (entrée 8).

En utilisant la même source et la même quantité d'ion fluorure (0,1 équiv de CsF), des conversions nulles ont été obtenues en menant la réaction dans l'éther diéthylique, THF/Toluène : 1/1 ou THF/Chloroforme : 1/1 (entrées 9, 10, 11).

⇒ La réaction réalisée avec 0,1 équiv de CsF dans le THF, qui a conduit à la meilleure énantiosélectivité (e.e = 27%), n'est par contre pas reproductible. L'ensemble des résultats non homogènes obtenus sont ainsi rassemblés dans le tableau ci-dessous (Schéma 97, Tableau 14). A ce stade, il nous est apparu important de regarder l'excès énantiomérique sur le produit **III-37b**. Une difficulté provient du fait que les deux énantiomères du produit *O*-silylé **III-37b** racémique n'ont pas pu être séparés par HPLC chirale, même en utilisant différents conditions de séparations (colonne Chiralcel OD [i-oct/i-PrOH : 80/10, i-oct/i-PrOH : 99/1], colonne OD-H [Hept/i-PrOH : 90/10] et colonne IB [Hept/i-PrOH : 98/2]. Il s'est donc avéré nécessaire de désilyler l'aldol **III-37b**, en utilisant les conditions optimisées en série racémique (Et<sub>3</sub>N·3HF : cf. chapitre 3), pour pouvoir mesurer son excès énantiomérique.

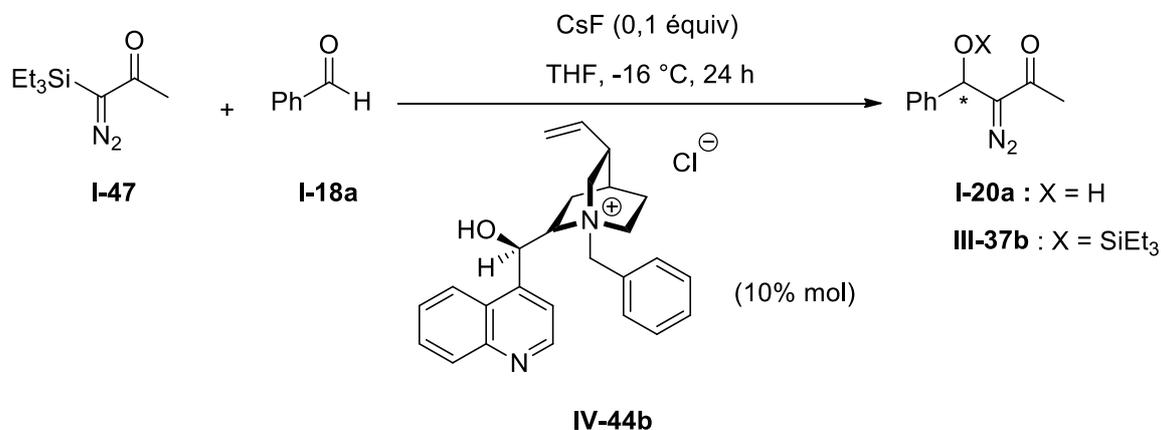


Schéma 97

Entrée	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Rdt global (%)	e.e (I-20a)(%) <sup>d</sup>	e.e (III-37b)(%) <sup>e</sup>
1	20/80	67	27	18
2	65/35	88	19	14
3	35/65	78	6.5	39
4 <sup>a</sup>	84/16	<10 <sup>c</sup>	-	-
5	67/33	58	23	11
6	75/25	72	18	19

<sup>a</sup> Réaction a été réalisée sur 1 mmol au lieu de 0,25 mmol.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> Rétroaldolisation et / ou dégradation.

<sup>d</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **I-20a** par chromatographie.

<sup>e</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **III-37b** après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF et chromatographie.

*Tableau 14*

La réaction s'est avérée non reproductible en termes de réactivité, de rapport des deux aldols obtenus et d'énantiosélectivité mesurée sur les deux aldols séparés après l'aldolisation.

Nous avons attribué ce fait inattendu à la difficulté d'utiliser une source de fluorure de césium de qualité constante (étant donné qu'il s'agit d'une source de fluorure très hygroscopique), pourtant le même lot pré-séché et conservé à l'étuve à 90 °C a été utilisé dans toutes ces réactions.

La montée en échelle (1 mmol au lieu de 0,25 mmol) s'est soldée par un échec. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut montre peu d'aldols, beaucoup de résidus silylés et de benzaldéhyde dûs à des phénomènes de dégradation et / ou rétroaldolisation (entrée 4).

⇒ Devant la grande difficulté à reproduire les manipulations en utilisant 0,1 équivalent de CsF comme source de fluorure, et en considérant l'énantiosélectivité très proche obtenue en utilisant 5 équivalent de KF non anhydre (Tableau 13, entrée 2), nous avons reconsidéré l'utilisation du système KF en excès, en étudiant l'influence de la qualité du KF (anhydre ou non), et en mesurant systématiquement les excès énantiomériques des deux aldols **I-20a** et **III-37b** séparés par chromatographie.

### c. Etude de la qualité du fluorure de potassium

Le fluorure de potassium a donc été choisi comme source de fluorure pour poursuivre notre étude dans les conditions de transfert de phase solide-liquide. Il nous a semblé intéressant de comparer les résultats de réactions utilisant des qualités différentes de KF (Schéma 98, Tableau 15).

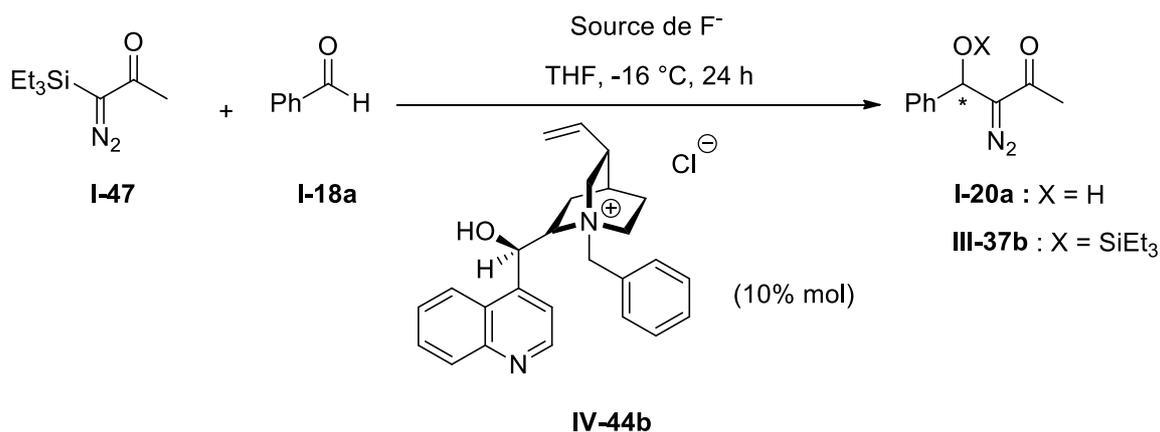


Schéma 98

Entrée	KF (5 équiv)	I-20a/III-37b <sup>a</sup>	Rdt global (%)	e.e (I-20a)(%) <sup>b</sup>	e.e (III-37b)(%) <sup>c</sup>
1	KF non anhydre	64/36	83	23	-
2	KF anhydre	56/44	85	20	21
<b>3</b>	<b>KF.2H<sub>2</sub>O</b>	<b>48/52</b>	<b>86</b>	<b>22</b>	<b>23</b>
4	KF.2H <sub>2</sub> O + TM (4 Å)	15/85	91	7	23

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **I-20a** par chromatographie.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **III-37b** après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

Tableau 15

Nous constatons que quelle que soit la qualité, plus au moins anhydre, du fluorure de potassium utilisé nous obtenons des résultats homogènes en termes de réactivité et d'énantiosélectivité (entrées 1, 2, 3). Contrairement au CsF, les essais sont reproductibles.

L'ajout du tamis moléculaire activé en poudre (4 Å) a entraîné un fort enrichissement en aldol *O*-silylé **III-37b** (**I-20a**/**III-37b** = 15/85) et une chute de 15% de l'excès énantiomérique de l'aldol *O*-désilylé minoritaire **I-20a** (entrée 4).

L'utilisation du fluorure de potassium dihydraté comme source d'ion fluorure a conduit au meilleur rendement global (86%) et aux meilleurs excès énantiomériques (22% (**I-20a**) et 23% (**III-37b**)) (entrée 3).

Ce faisant, l'utilisation de KF.2H<sub>2</sub>O (5 équiv), du catalyseur chiral **IV-44b** (10% mol) dans le THF à -16 °C pendant 24 h, se sont avérées être les meilleures conditions pour la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde dans les conditions de transfert de phase. Ceci constitue une étude préliminaire pour pouvoir changer ensuite d'autres paramètres (nature du contre-anion de l'ammonium, structure de l'ammonium).

### 3. Influence de la structure de l'aldéhyde

Dans la littérature, il est montré que l'énantiosélectivité des réactions d'aldolisation catalysées par le type de fluorure d'ammonium chiral que nous employons, est fortement substrat-dépendante. En particulier, l'équipe de Nishida<sup>37b</sup> a montré que le *p*-(trifluorométhyl)-benzaldéhyde et le pivalaldéhyde conduisent à des bien meilleures énantiosélectivités que le benzaldéhyde, dans les mêmes conditions de réaction. Ainsi, les conditions optimisées avec le benzaldéhyde ont été appliqués à ces deux aldéhydes (Schéma 99, Tableau 16).

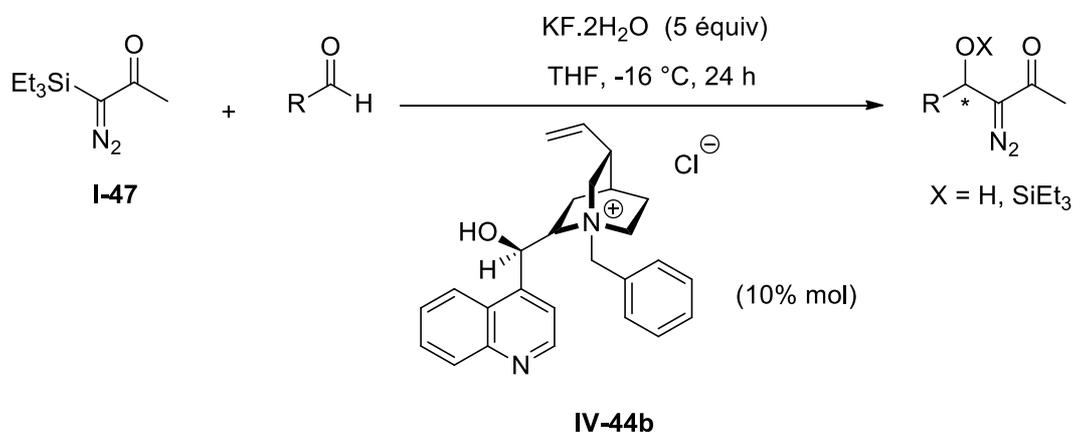


Schéma 99

Entrée	R	a/b <sup>a</sup>	Rdt global (%)	e.e (a)(%) <sup>b</sup>	e.e (b)(%) <sup>c</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	48/52	86	22	23
2	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70/30	80	16	18
3	<i>t</i> -Bu	100/0	70	3	-

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé *O*-désilylé **a** par chromatographie.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé *O*-silylé **b** après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

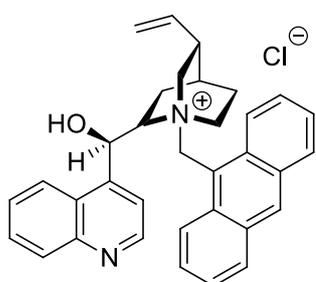
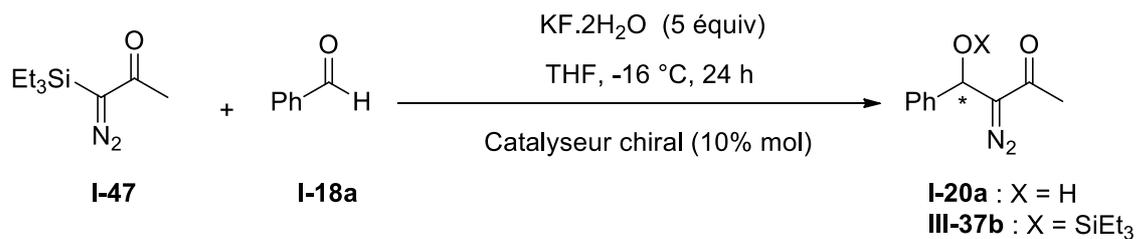
*Tableau 16*

La réaction réalisée avec le *p*-CF<sub>3</sub>-benzaldéhyde a conduit à la formation des deux aldols (**III-41a**/**III-41b** : 70/30) avec un rendement global de 80% (entrée 2). Le pivalaldéhyde a conduit à la formation exclusive de l'aldol *O*-désilylé **III-42a** avec un rendement isolé de 70% (entrée 3). Contrairement aux données bibliographiques, les valeurs des excès énantiomériques obtenus avec ces deux aldéhydes ont chuté par rapport au benzaldéhyde : aucune amélioration n'a été observée.

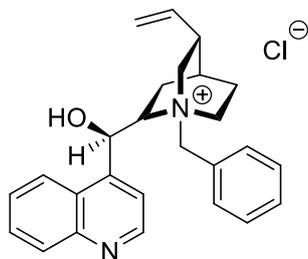
#### 4. Etude de la structure de l'ammonium chiral

Les meilleures conditions de transfert de phase optimisées avec le benzaldéhyde nous ont conduit à des excès énantiomériques de l'ordre de 22%. Afin d'améliorer ces valeurs, d'autres paramètres ont été étudiés.

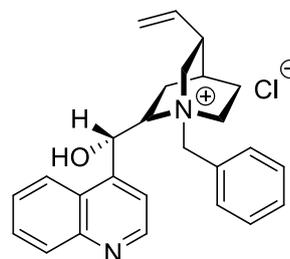
Dans un premier temps, l'étude de la structure de l'ammonium chiral a été reconsidérée dans les conditions de solvant optimisées. Quelques catalyseurs préalablement testés dans l'éther diéthylique et deux autres catalyseurs très fonctionnalisés soit par un groupement phényle substitué par un groupement trifluométhyle (**IV-49**) ou soit par une fonction urée substituée par un groupement électroattracteur (**IV-50**) sont ainsi utilisés (Schéma 100, Tableau 17).



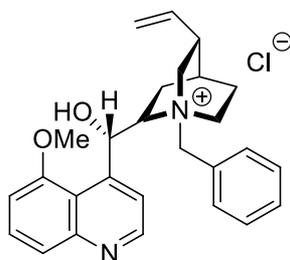
IV-6



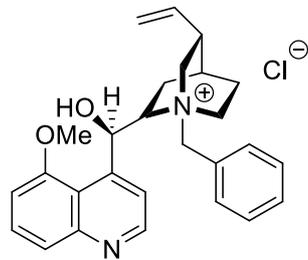
IV-44b



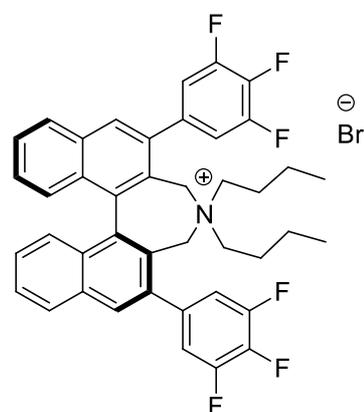
IV-44a



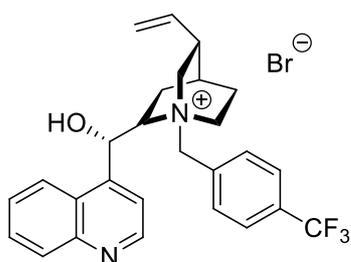
IV-45a



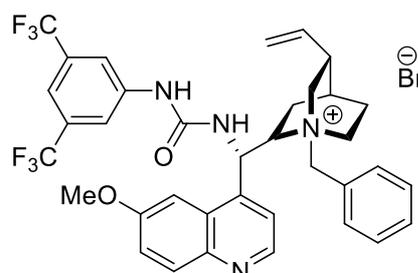
IV-45b



IV-48



IV-49



IV-50

Schéma 100

Entrée	Catalyseur chiral	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Rdt global (%)	e.e (I-20a)(%) <sup>c</sup>	e.e (III-37b)(%) <sup>d</sup>
1	IV-44b	48/52	86	22	23
2	IV-44a	57/43	92	6	11
3	IV-45b	80/20	87	4	6
4	IV-45a	65/35	82	3	7
5	IV-6	85/15	76	35	30
6	IV-48	80/20	52	0	0
7	IV-49	77/23	97	10	12
8 <sup>a</sup>	IV-50	100/0	8	9	-

<sup>a</sup> Réaction réalisée sur 0,1 mmol au lieu de 0,25 mmol.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé I-20a par chromatographie.

<sup>d</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé III-37b après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

*Tableau 17*

Contrairement au catalyseur IV-44b, la série des alcaloïdes *N*-benzyle IV-44a, IV-45b et IV-45a ont conduit à des très faibles excès énantiomériques (<10%) (entrées 2, 3, 4).

Le catalyseur IV-49 a conduit à un excellent rendement global (97%), mais à des faibles excès énantiomériques (proches de 10%) (entrée 7).

Avec des catalyseurs très encombrés, les résultats sont décevants en termes de réactivité et de stéréosélectivité. Ainsi le catalyseur de Maruoka IV-48 a conduit à la formation d'un mélange racémique des aldols *O*-désilylé et *O*-silylé avec un rendement global modéré de 52% (entrée 6). Le catalyseur portant une fonction urée IV-50 a conduit exclusivement à l'aldol *O*-désilylé I-20a avec un très faible rendement (8%) et un très faible excès énantiomérique (9%) (entrée 8).

En revanche, nous avons quand même obtenu un bon résultat avec le catalyseur encombré par un anthracène IV-6. Ce dernier nous a permis d'atteindre 35% d'excès énantiomérique en aldol *O*-désilylé I-20a et 30% en aldol *O*-silylé III-37b mesuré après désilylation. Le rendement global de la réaction est de 76% (entrée 5).

✚ Il convient de noter ici que cette manipulation, qui constitue notre meilleur résultat dans les conditions de transfert de phase solide-liquide est reproductible sur différentes échelles (0,25, 1,5 et 5,0 mmol). Les mêmes rendements, ainsi que les mêmes excès

énantiomériques ont été obtenus pour la même manipulation réalisée dans des périodes de temps différentes.

De ce fait, les conditions optimales de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde dans les conditions de transfert de phase solide-liquide sont les suivantes :

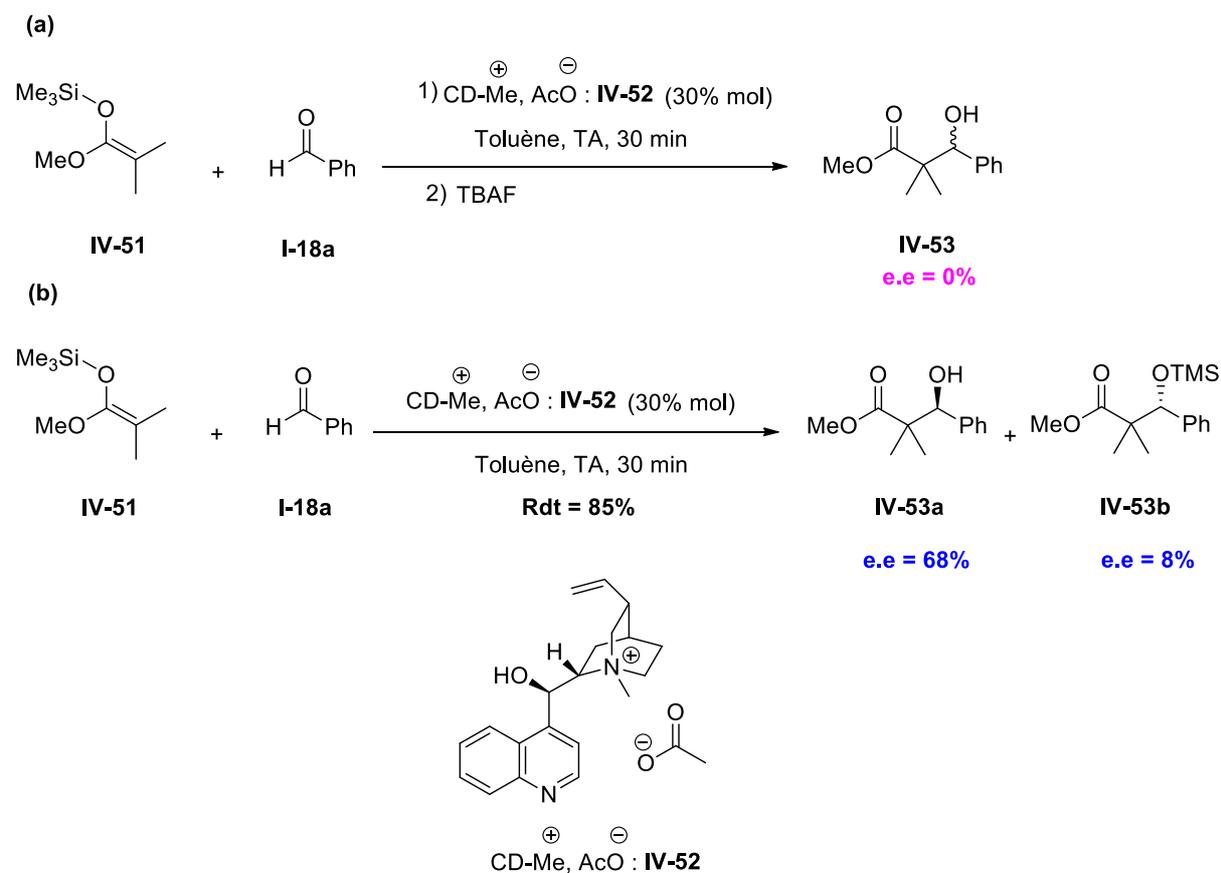
*KF.2H<sub>2</sub>O (5 équiv), Chlorure de N-(9-anthracénylméthyl)-cinchonidinium IV-6 (10% mol), THF, -16 °C, 24 h*  
*Rdt = 76% ; e.e (I-20a) = 35% ; e.e (III-37b) = 30%*

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction, il nous est apparu utile de vérifier que c'est bien l'étape d'aldolisation qui est énantiosélective et non pas l'étape de silylation de l'aldolate.

L'équipe de Wiskur<sup>86</sup> a rapporté la réaction d'aldolisation énantiosélective de type Mukaiyama des acétals de cétènes **IV-51**, en présence de l'acétate d'ammonium chiral **IV-52**, dans le toluène à température ambiante. Le traitement *in situ* par du TBAF conduit à l'hydroxyester correspondant **IV-53** sous forme racémique (Schéma 101 (a)). Cependant, les excès énantiomériques mesurés sur les deux hydroxyesters **IV-53a** et **IV-53b**, séparés par chromatographie, avant le traitement du mélange par du TBAF, ne sont pas nuls (e.e = 68 et 8%, respectivement) (Schéma 101 (b)). L'énantiosélectivité observée est induite lors de l'étape de silylation, par résolution cinétique de l'aldolate racémique intermédiaire issu de l'étape d'aldolisation.

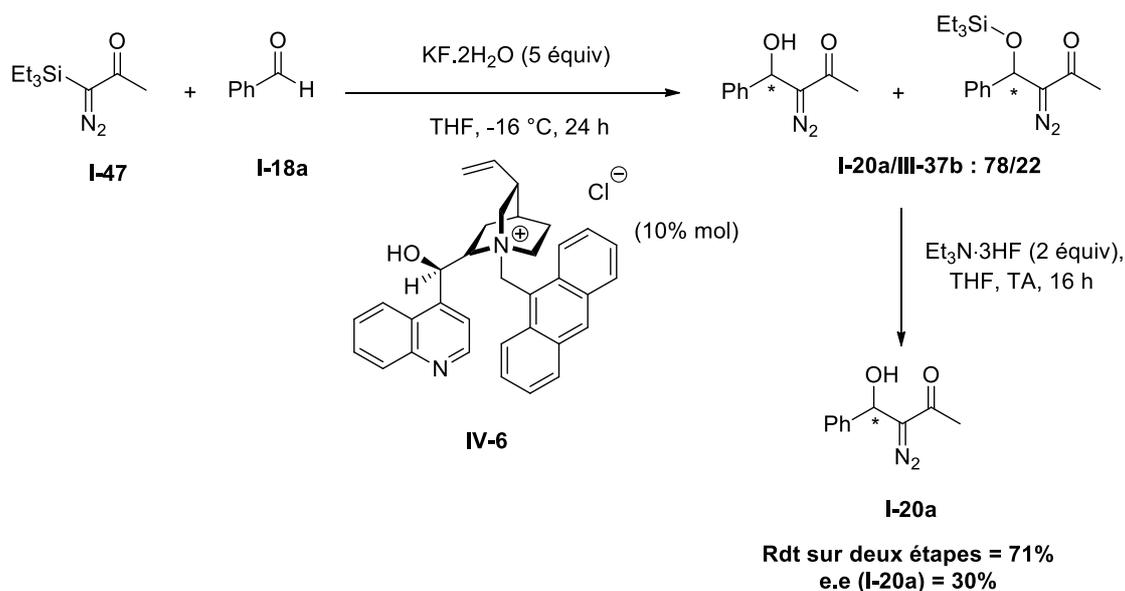
---

<sup>86</sup> Patel, S. G.; Wiskur, S. L. *Tetrahedron, Lett.* **2009**, 50, 1164-1166.



*Schéma 101*

Compte tenu de ces données bibliographiques, nous avons réalisé un essai, en désilylant le mélange brut des aldols (**I-20a** + **III-37b**) et en mesurant l'excès énantiomérique sur l'aldol *O*-désilylé obtenu, pour le comparer avec les excès énantiomériques des aldols **I-20a** et **III-37b** séparés après aldolisation (Schéma 102).



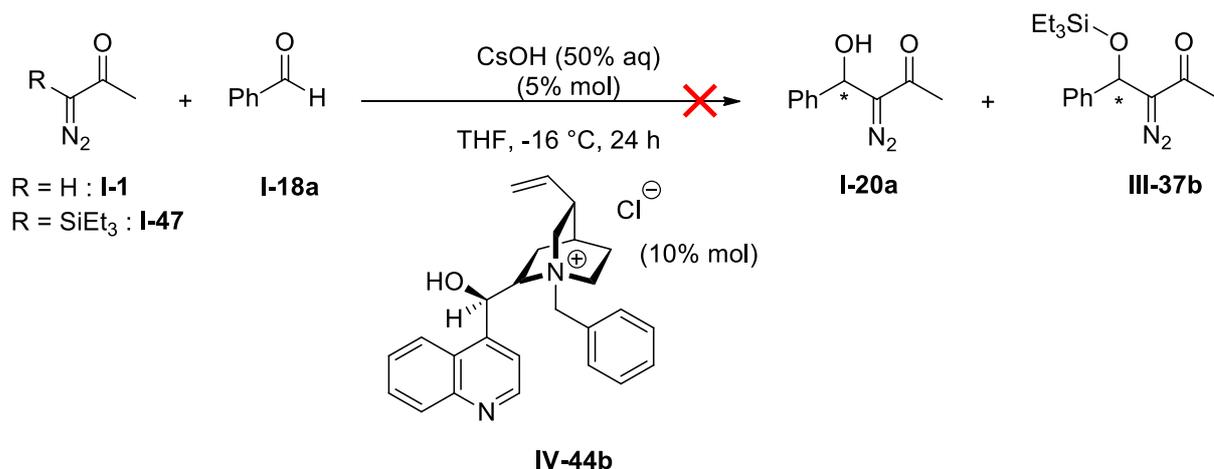
*Sch\u00e9ma 102*

L'obtention d'un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique \u00e9gal \u00e0 30% a permis de confirmer que c'est bien l'\u00e9tape d'aldolisation qui est \u00e9nantios\u00e9lective.

## 5. Essais d'autres syst\u00e8mes dans les conditions de transfert de phase

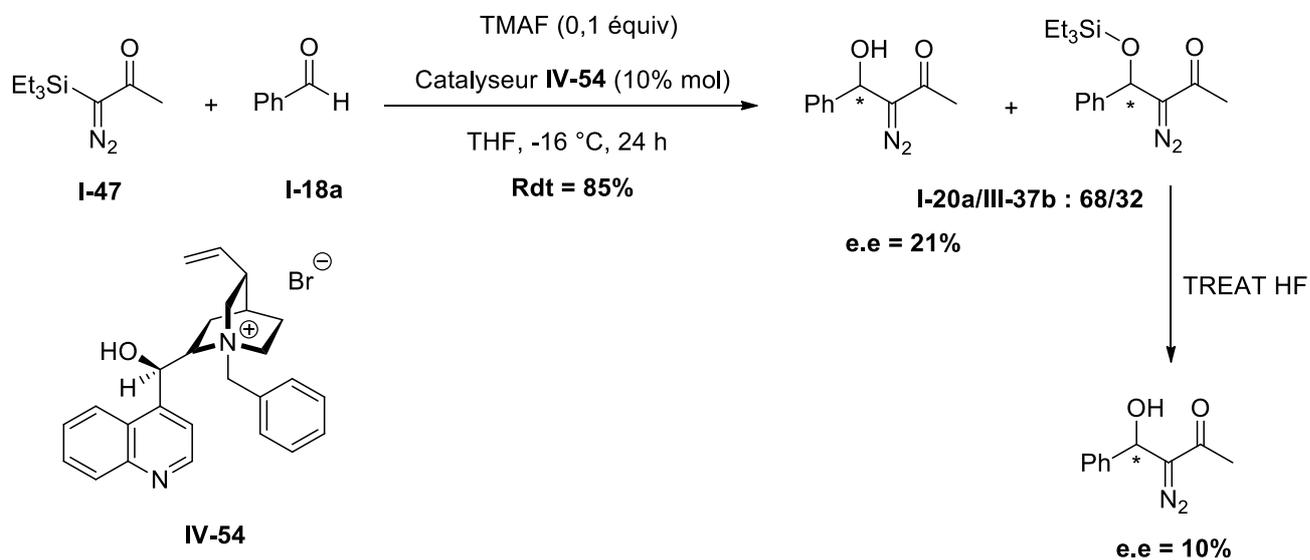
D'autres syst\u00e8mes catalytiques ont par ailleurs \u00e9t\u00e9 test\u00e9s dans les conditions de transfert de phase.

Nous avons appliqu\u00e9 tout d'abord le syst\u00e8me de transfert de phase utilis\u00e9 par l'\u00e9quipe de Nishida \u00e0 partir des diazoesters non silyl\u00e9s.<sup>37</sup> Les r\u00e9actions d'addition nucl\u00e9ophile de la diazoac\u00e9tone silyl\u00e9e **I-47** ou non silyl\u00e9e **I-1** sur le benzald\u00e9hyde **I-18a**, en utilisant des quantit\u00e9s catalytiques d'hydroxyde de c\u00e9sium (CsOH) au lieu du fluorure de potassium, se sont sold\u00e9es par des \u00e9checs. Des conversions nulles et des d\u00e9gradations ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9es (Sch\u00e9ma 103).



*Schéma 103*

Ensuite, le fluorure de *n*-tétraméthylammonium (TMAF)<sup>87</sup> a été utilisé comme source de fluorure, en quantité catalytique, associé au catalyseur chiral **IV-54** (10% mol), dans nos conditions optimales (Schéma 104).



*Schéma 104*

<sup>87</sup> Mizuta, S.; Shibata, N.; Akili, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.

La réaction a conduit à la formation des aldols (**I-20a/III-37b** : 68/32) avec un rendement global de 85%. Les excès énantiomériques mesurés sur les deux aldols séparés par chromatographie sont égaux à 21 et 10%, respectivement.

La même réaction réalisée dans les conditions de solvant de l'équipe de Toru<sup>87</sup> (Toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/1) a par contre conduit à un faible rendement global (35%) et des excès énantiomériques de l'ordre de 8%.

## II. Réactions d'aldolisation en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé

En parallèle des réactions menées en transfert de phase solide-liquide avec formation *in situ* du fluorure d'ammonium chiral, nous avons souhaité évaluer l'induction d'asymétrie apportée par le fluorure d'ammonium chiral formé au préalable. Cette étude a pour objectif de démontrer si nous pouvons augmenter l'énantiosélectivité en absence d'une source de fluorure achirale (KF) dans le protocole de transfert de phase, qui pourrait être responsable d'une éventuelle réaction background, conduisant ainsi de façon compétitive à l'aldol racémique.

### 1. Synthèse des fluorures d'ammonium chiraux

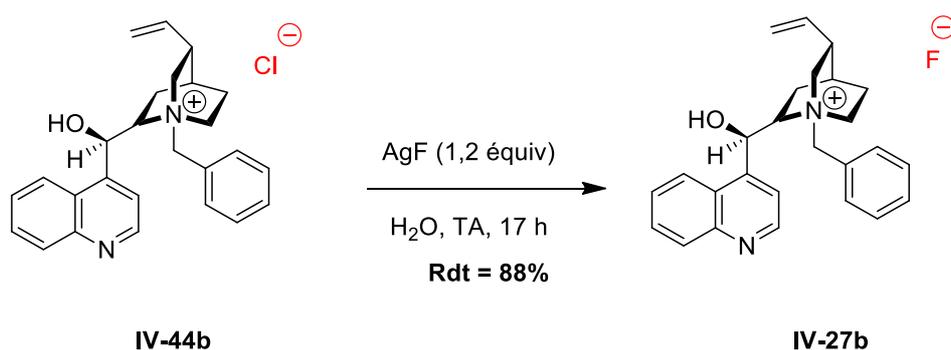
Dans un premier temps, le fluorure d'ammonium chiral **IV-27b** issu du chlorure de *N*-benzylcinchonidinium commercial **IV-44b** a été synthétisé. Trois méthodes de synthèse différentes ont été envisagées.

#### a. Méthode i

La première méthode consiste à mettre en présence le catalyseur **IV-44b** (0,24 mmol) avec du fluorure d'argent (AgF) dans l'eau à température ambiante pendant une nuit.<sup>88</sup> Il s'agit d'un échange direct entre Cl<sup>-</sup> et F<sup>-</sup> (Schéma 105).

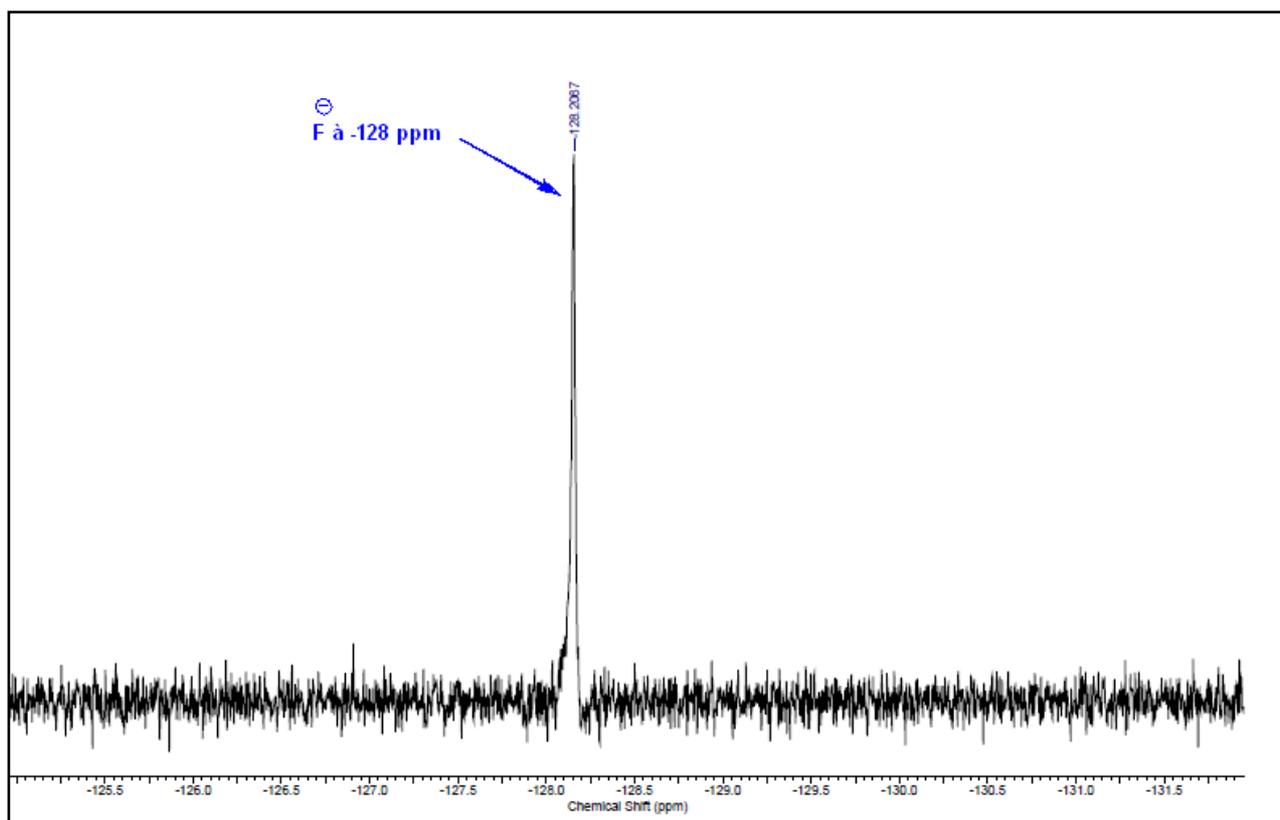
---

<sup>88</sup> Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, *34*, 1507-1510.



*Schéma 105*

Après filtration sur célite, co-évaporation (toluène/acétonitrile : 1/1), re-filtration sur célite (rinçage à l'acétonitrile) et séchage au dessiccateur sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ , le produit **IV-27b** est isolé, sans purification, avec un rendement de 88%. Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  montre un seul pic fin à -128 ppm correspondant au fluor de notre produit (Figure 8).



*Figure 8*

Il convient de noter ici que l'acétonitrile a été choisi comme solvant pour faire le traitement de la réaction puisque l'utilisation des solvants chlorés ( $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) peut provoquer l'échange entre  $\text{Cl}^-$  et  $\text{F}^-$ .<sup>89</sup>

L'utilisation d'un excès de fluorure d'argent (2 équiv au lieu de 1,2 équiv) conduit à la formation d'un sous-produit fluoré. Ceci a été déduit à partir du spectre RMN  $^{19}\text{F}$  qui montre la présence de deux pics, un à -128 ppm correspondant au produit attendu **IV-27b** et l'autre à -125 ppm, qui n'est certainement pas relatif au pic fluor de  $\text{AgF}$  (étant donné que  $\text{AgF}$  n'est pas soluble dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , solvant deutéré de l'analyse RMN).

Une limitation liée à cette méthode a été, par ailleurs, rencontrée :

- ✚ L'augmentation en échelle (4,7 mmol au lieu de 0,24 mmol) conduit à la dégradation du produit, constatée à partir du spectre RMN  $^1\text{H}$ . Ceci est probablement dû au chauffage du bain lors de l'évaporation pour éliminer le grand volume d'eau.

## b. Méthode ii

Le fluorure de potassium a ensuite été sélectionné comme source de fluorure et le méthanol comme solvant de la réaction d'échange, étant donné qu'il est moins difficile à évaporer que l'eau tout en permettant une solubilité totale des réactifs dans la réaction. Ainsi, dans ce même esprit d'échange direct entre chlorure et fluorure, cette deuxième méthode consiste au traitement du catalyseur **IV-44b** (0,47 mmol) par le fluorure de potassium dans le méthanol à température ambiante pendant une nuit (Schéma 106).



Schéma 106

<sup>89</sup> Landini, D.; Molinari, H.; Penso, M.; Rampoldi, A. *Synthesis*, **1988**, 953-955.

Après un traitement identique au précédent, le produit **IV-27b** est isolé avec un rendement de 98%. Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  montre un seul pic large à -127 ppm, caractéristique des fluorures d'ammonium (Figure 9).

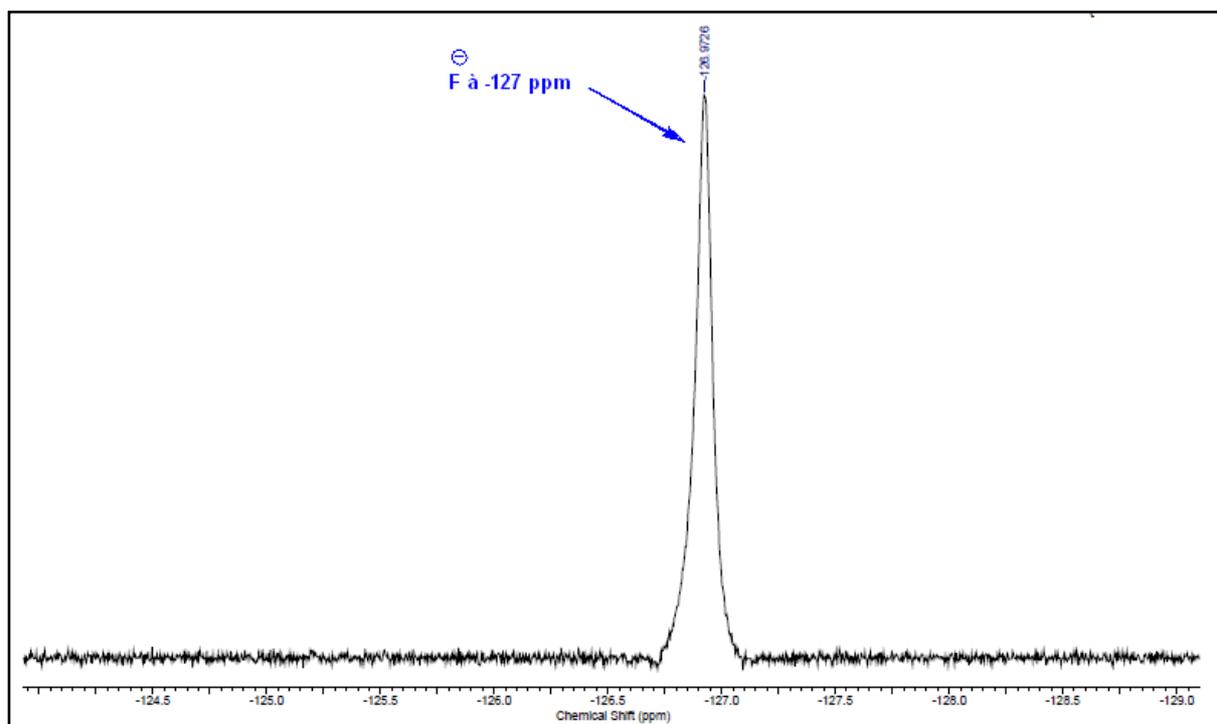


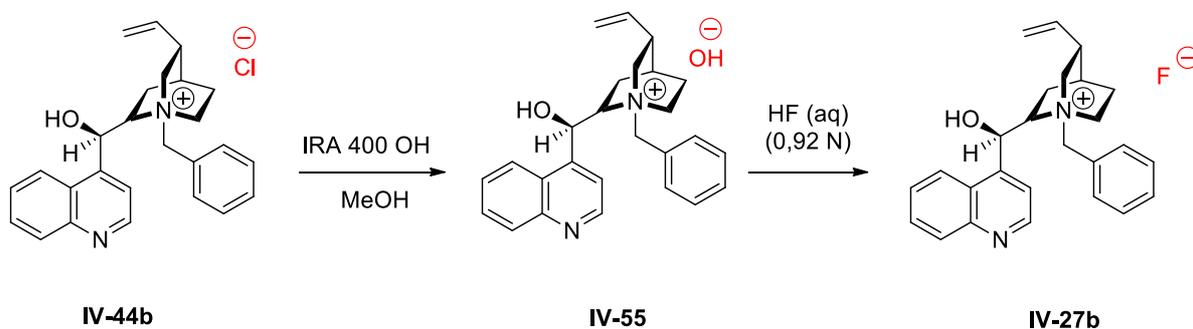
Figure 9

### c. Méthode iii

Cette méthode est la plus employée dans la littérature,<sup>88,90</sup> et consiste à former intermédiairement l'hydroxyde d'ammonium chiral (**IV-48**, Schéma 107) à l'aide d'une résine échangeuse d'ions basique. Ainsi, le catalyseur **IV-37b** (2,37 mmol) est dissout dans le méthanol et la solution est passée sur une résine IRA 400  $\text{OH}^-$ , préalablement neutralisée à l'eau déionisée et rincée avec du méthanol. La solution méthanolique récupérée contenant l'hydroxyde d'ammonium chiral **IV-55** est ensuite traitée par une solution de HF (aq) (0,92 N) jusqu'à pH  $\sim 7$ . Après évaporation, co-évaporation (benzène/acétonitrile : 1/1) et séchage

<sup>90</sup> Beaumont, A. J.; Kiely, C.; Rooney, A. D. *J. Fluorine, Chem.* **2001**, 108, 47-50.

au dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, le produit **IV-27b** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 107).



*Schéma 107*

Le spectre RMN <sup>19</sup>F du produit obtenu montre la présence de trois signaux (Figure 10).

- ✚ Un signal large à -148 ppm, caractéristique du bifluorure,<sup>89</sup> dû à une quantité trop importante de HF ajoutée (ajout imprécis).
- ✚ Un signal large à -127 ppm, caractéristique du fluorure souhaité **IV-27b**.
- ✚ Un signal fin à -125 ppm identique à celui observé lors de l'échange direct avec 2 équivalents de AgF (sous-produit fluoré inconnu).

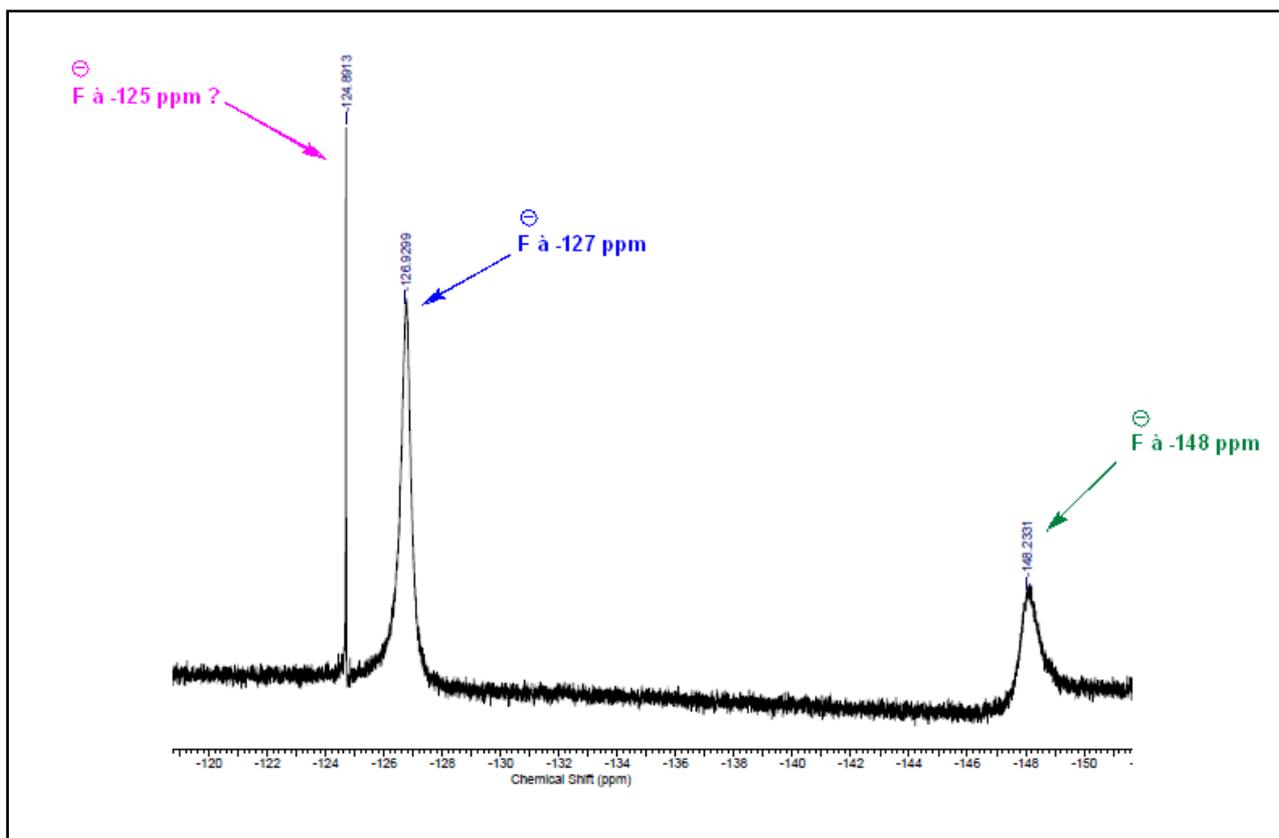


Figure 10

## 2. Réactions d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé IV-27b

Les trois lots de fluorures, préparés par les trois méthodes différentes présentées ci-dessus, ont ensuite été testés dans la réaction d'aldolisation.

Tout d'abord, les réactions ont été menées dans les conditions optimales de transfert de phase (THF, -16 °C, 24 h), en utilisant une quantité catalytique du fluorure d'ammonium chiral IV-27b (10% mol) (Schéma 108, Tableau 18).

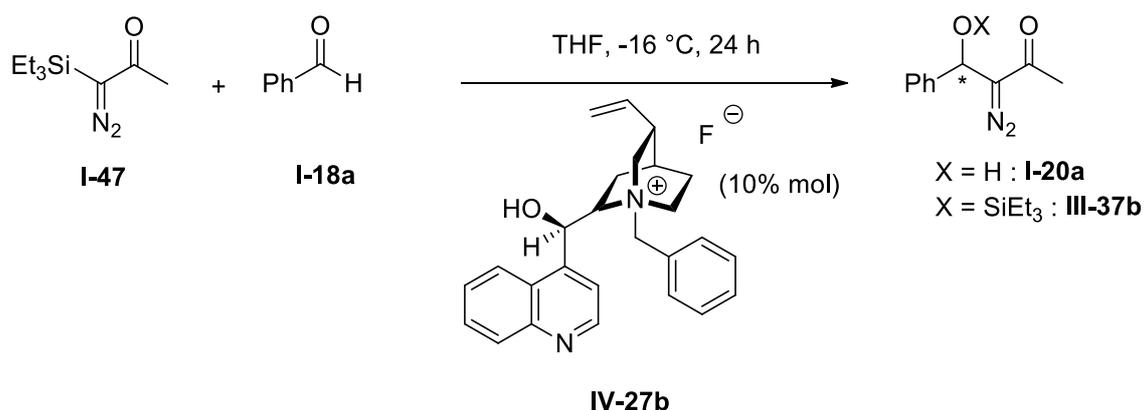


Schéma 108

Entrée	Lot de fluorure (méthode de préparation)	I-20a/III-37b <sup>a</sup>	Rdt global (%)	e.e (I-20a)(%) <sup>b</sup>	e.e (III-37b)(%) <sup>c</sup>
1	i	12/88	79	30	25
2	ii	52/48	76	9	11
3	iii	72/28	82	5	8

<sup>a</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé I-20a par chromatographie.

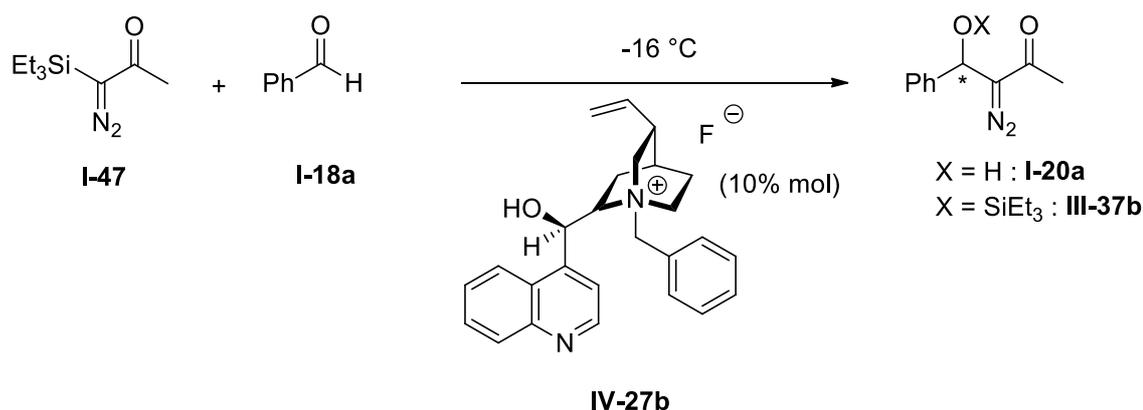
<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé III-37b après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

Tableau 18

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le lot i et les excès énantiomériques sont proches de ceux obtenus en transfert de phase (entrée 1). Ainsi, ce lot de fluorure a été sélectionné pour réaliser une étude d'optimisation des conditions opératoires de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde.

#### a. Etude du solvant et du temps de réaction

Les réactions d'aldolisation ont été menées en présence de 10% mol du catalyseur IV-27b à -16 °C et dans des conditions de réaction anhydres (Schéma 109, Tableau 19).



*Schéma 109*

Entrée	Solvant	Temps de réaction	Additif	<b>I-20a/III-37b</b> <sup>b</sup>	Rdt <sup>c</sup> (%)	e.e. ( <b>I-20a</b> ) <sup>d</sup> (%)	e.e. ( <b>III-37b</b> ) <sup>e</sup> (%)
1	THF	24	-	12/88	79	30	25
<b>2</b>	<b>THF</b>	<b>2</b>	-	<b>25/75</b>	<b>88</b>	<b>30</b>	<b>24</b>
3	THF	2	TM (4Å)	13/87	79	29	26
4 <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> O	24	-	-	0	-	-
5 <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> O	2	-	-	0	-	-

<sup>a</sup> Conversions nulles.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> Rendement global en deux aldols.

<sup>d</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **I-20a** par chromatographie.

<sup>e</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **III-37b** après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

*Tableau 19*

La réaction avec le fluorure d'ammonium préformé est complète au bout de 2 h, conduisant à la formation des aldols attendus **I-20a** et **III-37b** avec un très bon rendement global (entrée 2).

L'ajout du tamis moléculaire activé en poudre 4 Å n'a pas une grande influence sur la réaction : une faible diminution du rendement global de la réaction et des excès énantiomériques proches sont observés (entrée 3).

Aucune réactivité n'a été observée en menant la réaction dans l'éther diéthylique anhydre (entrées 4, 5).

⇒ Les meilleurs résultats ont été obtenus en menant la réaction dans le THF et pendant 2 h.

### b. Influence de la température

Après avoir sélectionné le solvant et le temps de la réaction, nous avons souhaité également étudier l'influence de la température. Les réactions d'aldolisation ont été menées en présence de 10% mol du catalyseur **IV-27b** dans le THF, pendant 2 h et dans des conditions de réaction anhydres (Schéma 110, Tableau 20).

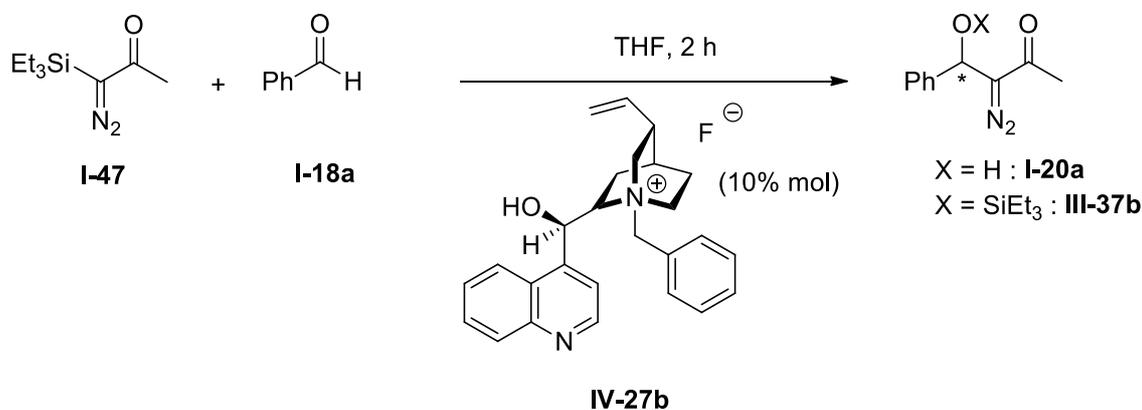


Schéma 110

Entrée	Température	I-20a/III-37b <sup>b</sup>	Rdt global (%)	e.e (I-20a)(%) <sup>c</sup>	e.e (III-37b)(%) <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	-40 °C	96/4	-	11	-
<b>2</b>	<b>-16 °C</b>	<b>25/75</b>	<b>88</b>	<b>30</b>	<b>24</b>
3	0	22/78	99	2	14
4	TA	17/83	65	0	1

<sup>a</sup> Conversion estimée à 50%.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>c</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **I-20a** par chromatographie.

<sup>d</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit isolé **III-37b** après désilylation par Et<sub>3</sub>N·3HF.

Tableau 20

Le tableau ci-dessus montre qu'il y a un enrichissement en aldol *O*-désilylé **III-37b**, lorsque la température est augmentée de -40 °C à TA (constatation déjà observée en série racémique (cf. chapitre 3)).

La diminution de la température à -40 °C a conduit à un manque de réactivité. L'excès énantiomérique mesuré sur l'aldol **I-20a** est égal à 11% (entrée 1).

L'augmentation de la température à TA a sûrement conduit à la rétroaldolisation et / ou dégradation. Par ailleurs, les excès énantiomériques des deux aldols **I-20a** et **III-37b** sont nuls (entrée 4).

⇒ Le meilleur résultat a été obtenu à -16 °C (entrée 2).

De ce fait, les conditions optimales de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé sont les suivantes :

*Fluorure de N-benzylcinchonidinium IV-27b (10% mol), THF, -16 °C, 2 h :*  
*Rdt = 88% ; e.e (I-20a) = 30% ; e.e (III-37b) = 24%*

### 3. Conclusion

Nous n'avons pas obtenu une augmentation en terme d'énantiosélectivité en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé, qui est par ailleurs, difficile à préparer et à manipuler. Les excès énantiomériques modérés (de l'ordre de 30%) obtenus dans les conditions de transfert de phase, et qui sont très proches de ceux obtenus en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé, nous ont permis de déduire que la réaction background suggérée au départ n'est a priori pas impliquée dans le processus. Si tel était le cas, on devrait observer une augmentation des excès énantiomériques en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préformé, en absence de toute autre source de fluorure achirale (CsF ou KF).

#### 4. Reproductibilités des analyses en HPLC chirale

Quelques problèmes de reproductibilité au niveau des valeurs des excès énantiomériques obtenus avec certains produits ont été rencontrés lors de cette étude. En effet, en remesurant les excès énantiomériques sur HPLC chirale de nos aldols dans les mêmes conditions d'analyse et dans des périodes de temps différentes, nous n'obtenons pas toujours les mêmes valeurs (les excès énantiomériques parfois diminuent et parfois augmentent : il ne s'agit pas d'un effet de racémisation).

Après avoir vérifié que ce problème n'est pas dû à l'appareil HPLC mis à disposition dans notre laboratoire, nous avons fait l'hypothèse d'un phénomène d'instabilité stéréochimique de nos produits sur colonne chirale à cause de la présence du groupement « diazo », facilement décomposable. Les produits pourraient ainsi se dégrader sur colonne chirale, en favorisant l'évolution plus rapide d'un énantiomère par rapport à l'autre.

Afin d'évaluer la stabilité de nos produits, un échantillon chimiquement pur et énantiomériquement enrichi **I-20a** (e.e = 24%) a été exposé à l'air et à la lumière à température ambiante pendant 7 jours. Une analyse de contrôle RMN  $^1\text{H}$  réalisée sur cet échantillon a effectivement montré que le produit a évolué vers la forme  $\beta$ -cété-énol correspondante **IV-56** avec une proportion de 6% (**I-20a/IV-56** : 94/6) (Schéma 111).

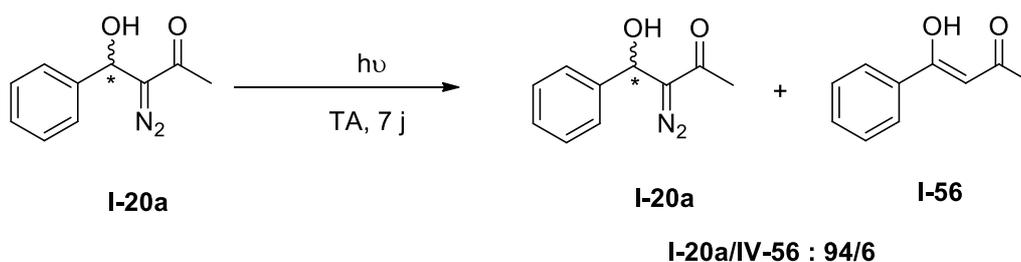


Schéma 111

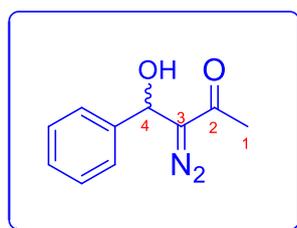
Devant ces problèmes de reproductibilité des excès énantiomériques, nous avons souhaité réaliser l'hydrogénolyse de l'aldol *O*-désilylé **I-20a** pour :

- ✚ d'une part, analyser l'échantillon hydrogéné correspondant en HPLC chirale pour vérifier la reproductibilité des valeurs des excès énantiomériques.

- ✚ d'autre part, déterminer la configuration absolue de nos produits par corrélation chimique.

### III. Hydrogénolyse de l'aldol I-20a et détermination de la configuration absolue par corrélation chimique

L'aldolisation asymétrique « diazo-side » des diazoacétone n'ayant jamais été étudiée avant nos travaux, aucun produit de référence de type  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétone énantiopur n'est connu dans la littérature. Dans ce contexte, la détermination de la configuration absolue du centre stéréogène créée en position C-4 (Figure 11) de l'aldol *O*-désilylé énantiopur **I-20a** (e.e = 35%) a été effectuée par corrélation chimique.



**I-20a**

*Figure 11*

#### 1. Hydrogénolyse de l'aldol I-20a

L'hydrogénation de l'aldol **I-20a** en présence de palladium sur charbon activé (10%) dans l'acétate d'éthyle à température ambiante et en absence de lumière, conduit à la formation du produit décrit  $\beta$ -hydroxy-cétone **IV-57**, en mélange avec le sous-produit  $\beta$ -céto-énol **IV-56** (**IV-57/IV-56** : 57/43) (Schéma 112). L'aldol **IV-57** a été isolé par chromatographie avec un rendement de 56%.

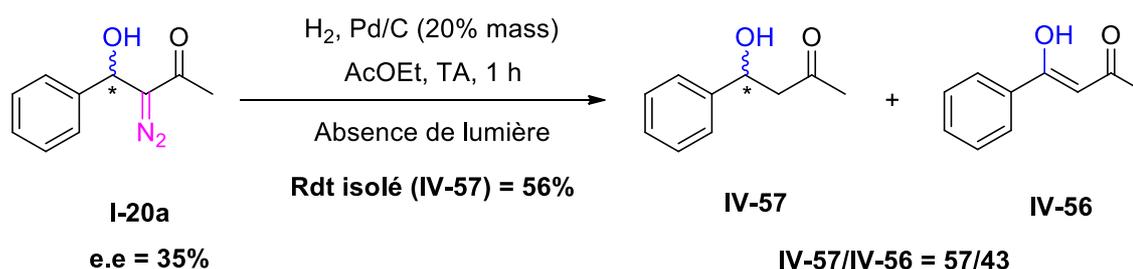


Schéma 112

Des difficultés lors de l'analyse HPLC chirale du produit isolé **IV-57** ont été rencontrées.

Les analyses HPLC réalisées sur colonne Chiralcel OD [*n*-hexane/*i*-PrOH] avec des éluions différentes (90/10, 95/5, 99/1) ont conduit à des chromatogrammes inexploitable qui ne permettent l'identification d'aucun produit.

La même réaction d'hydrogénation réalisée sur l'aldol **I-20a** racémique dans les mêmes conditions, a conduit au produit **IV-57** racémique avec 64% de rendement isolé, produit très propre en RMN <sup>1</sup>H, mais l'analyse HPLC chirale conduit à la même allure pour le chromatogramme.

Pour déterminer la nature de ce problème, nous avons envisagé de synthétiser le même produit **IV-57** racémique selon un autre protocole en vue de son analyse HPLC. Ainsi, la condensation entre le benzaldéhyde et l'acétone en présence de la pyrrolidine (30% mol) dans l'eau à température ambiante, a conduit à la formation du produit **IV-57** racémique avec une conversion partielle (75%) et un rendement isolé de 40% (Schéma 113).<sup>91</sup>

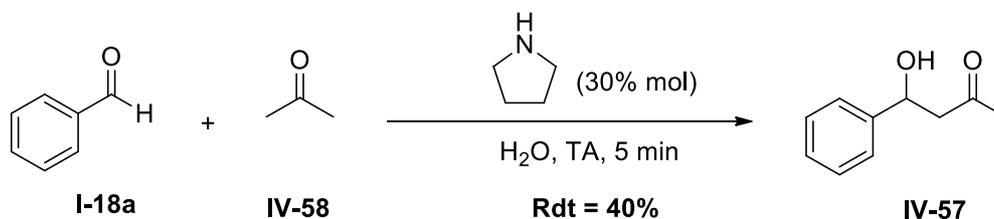


Schéma 113

<sup>91</sup> Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5019-5025.

L'analyse HPLC réalisée sur colonne Chiralpak AD [*n*-hexane/*i*-PrOH : 95/5] a conduit à un chromatogramme qui montre deux pics correspondants aux deux énantiomères dans un mélange racémique ( $t_R = 13.3$  min et 14.6 min), en accord avec les données bibliographiques.

Ce qui est en cause est bien la qualité du produit d'hydrogénation obtenu, nous avons donc réalisé une étude d'optimisation des paramètres de la réaction d'hydrogénation, de manière notamment à empêcher la réaction compétitive de la formation du sous-produit  $\beta$ -céto-énol **IV-56** (Schéma 114, Tableau 21).

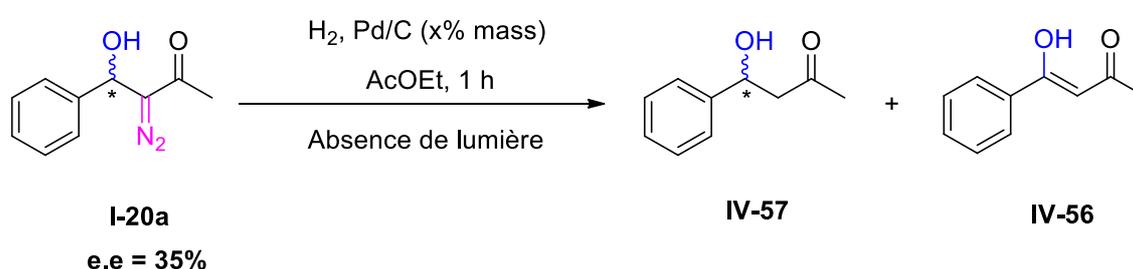


Schéma 114

Entrée	Température	Pd/C (x% mass)	Additif	IV-57/IV-56 <sup>b</sup>	Rdt isolé (IV-57) (%)
1	TA	20% mass	-	57/43	56
2 <sup>a</sup>	0	20% mass	-	50/50	-
3	TA	20% mass	DIPEA (20% mass)	85/15	63
<b>4</b>	<b>TA</b>	<b>10% mass</b>	<b>DIPEA (10% mass)</b>	<b>88/12</b>	<b>74</b>

<sup>a</sup> Conversion estimée à 70%.

<sup>b</sup> Rapport établi d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

Tableau 21

Le tableau ci-dessus montre que la réaction n'est pas totale à 0 °C pendant 1 h (conversion estimée à 70%), conduisant à un mélange équimolaire des deux produits **IV-56** et **IV-57** (entrée 2).

L'introduction du palladium sur charbon et de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) avec les mêmes pourcentages massiques, permet par ailleurs de limiter fortement la formation du sous-produit **IV-56** (entrées 3, 4).

L'ajout de la DIPEA au milieu réactionnel a pour rôle de diminuer l'acidité inhérente au palladium sur charbon,<sup>92</sup> conduisant ainsi au meilleur résultat avec la formation du produit attendu hydrogéné **IV-57** avec un rendement isolé de 74% (entrée 4).

Dans ces dernières conditions, l'analyse HPLC réalisée sur colonne Chiralpak AD [*n*-hexane/*i*-PrOH : 95/5] a finalement conduit à un chromatogramme exploitable qui montre les deux pics des deux énantiomères :  $t_R = 13.6$  min (minoritaire) et 14.6 min (majoritaire). Cependant, l'excès énantiomérique de ce produit n'a pas pu être calculé avec une précision suffisante par HPLC chirale. Néanmoins, il a pu être attribué par polarimétrie et en considérant les données bibliographiques<sup>93</sup> (e.e (**IV-57**) = 20%). Le problème rencontré lors de l'analyse par HPLC chirale du produit d'hydrogénation **IV-57** pourrait être dû à une contamination du produit par le palladium, qui se complexerait avec le système  $\beta$ -hydroxycétone. Il serait nécessaire, pour le confirmer, d'utiliser un traitement aqueux lors de l'hydrogénation, plutôt qu'une simple filtration sur célite.

## 2. Détermination de la configuration absolue par corrélation chimique

Les pouvoirs rotatoires des aldols **IV-57** et **I-20a** ont ensuite été mesurés afin d'attribuer les configurations absolues. Ainsi, la configuration absolue du produit **IV-57** est connue d'après le signe de son pouvoir rotatoire<sup>93</sup> (Tableau 22)

---

<sup>92</sup> a) Gong, J.; Bonfand, E.; Brown, E.; Dujardin, G.; Michelet, V.; Genêt, J. P. *Tetrahedron, Lett.* **2003**, *44*, 2141-2144. (b) Bach, P.; Lohse, A.; Bols, M. *Tetrahedron, Lett.* **1999**, *40*, 367-370.

<sup>93</sup> Rachwalski, M.; Lésniak, S.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1325-1327.

Produit	Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25}$ ( <i>c</i> 1.0, CHCl <sub>3</sub> )	e.e (%)	Configuration absolue de l'aldol
<b>IV-57</b>	-12.4	20 <sup>a</sup>	(4 <i>S</i> )
<b>I-20a</b>	+24.2	35 <sup>b</sup>	(4 <i>R</i> )

<sup>a</sup> L'e.e du produit **IV-57** a été calculé par polarimétrie.

<sup>b</sup> L'e.e du produit **I-20a** a été calculé par HPLC chirale.

Tableau 22

Ainsi, nous avons pu en déduire la configuration absolue (*R*) de l'aldol **I-20a** (Schéma 115).

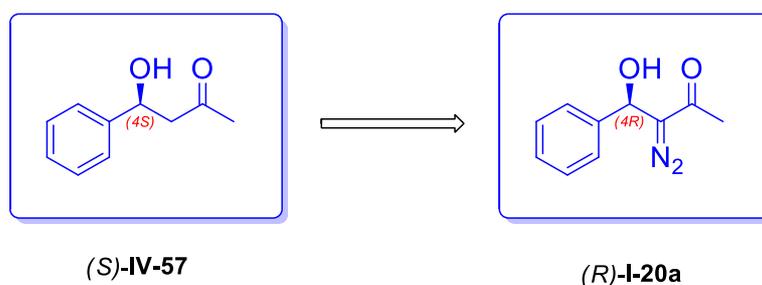


Schéma 115

D'une manière intéressante, le composé β-hydroxy-α-diazoester énantiopur (*R*)-**I-20a**, que nous avons obtenu selon le protocole de transfert de phase, possède une configuration absolue opposée par rapport au composé β-hydroxy-α-diazoester (*S*)-**IV-7a**, obtenu par l'équipe de Nishida<sup>37</sup> qui utilise le même chlorure d'ammonium chiral **IV-6** et un système de transfert de phase très proche.

## IV. Conclusion - Perspectives

Nous avons décrit dans ce chapitre les premiers essais d'extension asymétrique organocatalytique de la réaction d'addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde par l'utilisation de sels d'ammonium chiraux issus des alcaloïdes de Cinchona.

Nous avons mis en place deux protocoles expérimentaux, soit dans des conditions de transfert de phase solide-liquide avec formation *in situ* du fluorure d'ammonium chiral, soit par l'utilisation directe du fluorure d'ammonium chiral préformé. Ces conditions nous ont permis de former les premières  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétone énantioenrichies, avec des rendements élevés (de l'ordre de 80%) mais avec des énantiosélectivités modérées (de l'ordre de 30%).

Les résultats obtenus jusqu'à présent sont encourageants mais pas satisfaisants en termes d'énantiosélectivités (maximum 35% d'e.e). D'autres systèmes pourront être envisagés pour poursuivre ce travail :

- ✚ en utilisant les conditions de transfert de phase, un changement de la nature du contre-anion ( $\text{Cl}^-$  par  $\text{HSO}_4^-$ <sup>83</sup>) pourra être testé en utilisant le fluorure de potassium comme source de fluorure. Ce contre-anion favorise l'échange de fluorure. Par ailleurs, la réaction pourrait être testée en utilisant des phénates d'ammonium<sup>94</sup> au lieu des fluorures d'ammonium.
- ✚ Par ailleurs, il pourra être envisagé d'utiliser un autre mode d'activation pour le système, qui consisterait à activer l'aldéhyde par complexation avec un acide de Lewis chiral, comme le système développé par Carreira dans le cadre de l'allylation asymétrique ((*S*)-BINOL·TiF<sub>4</sub>).<sup>95</sup>

---

<sup>94</sup> Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 335, 841-846.

<sup>95</sup> Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2363-2365.



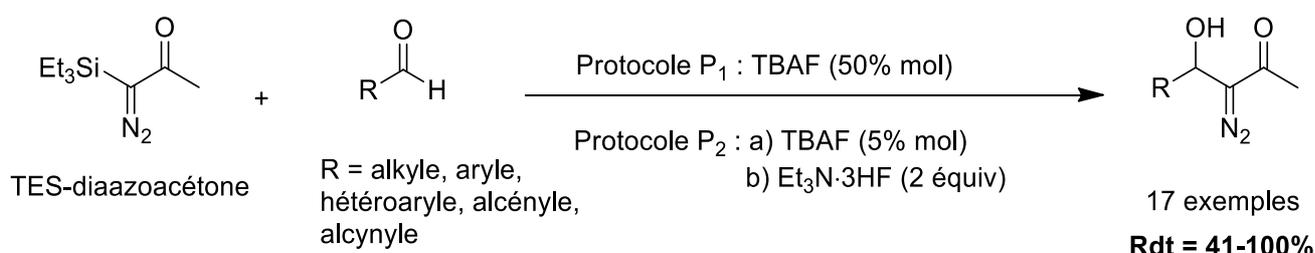
## - CHAPITRE V -

# ALDOLISATION DE LA TIPS-DIAZOACÉTONE INDUITE PAR LE TBAF ET PERSPECTIVES

### I. Intérêt de l'utilisation d'un groupement TIPS et synthèse de la TIPS-diazoacétone

#### 1. Objectifs et intérêt de l'utilisation d'un groupement TIPS

L'étude méthodologique réalisée dans le chapitre 3 nous a permis de rapporter une nouvelle procédure efficace pour réaliser la réaction d'aldolisation « diazo-side » de la TES-diazoacétone induite par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF). Les conditions nucléophiles douces et peu basiques employées nous ont ainsi permis de mettre en place deux protocoles expérimentaux faciles de mise en œuvre pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétone avec des rendements élevés<sup>96</sup> (Schéma 116).



*Schéma 116*

Afin d'accéder à des composés diazocarbonylés hautement fonctionnalisés de façon convergente par extension de chaîne carbonée « methyl-side » puis extension « diazo-side », nous avons continué à explorer davantage le potentiel synthétique des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -

<sup>96</sup> Abid, I.; Gosselin, P.; Mathé-Allainmat, M.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9980-9988.

diazoacétone, en remplaçant le groupement protecteur triéthylsilyle par un groupement triisopropylsilyle.

L'intérêt d'utiliser l' $\alpha$ -triisopropylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone (TIPS-diazoacétone, **V-1**) est lié au fait que le groupement protecteur TIPS est plus robuste que le groupement TES en raison de l'encombrement stérique du groupement triisopropyle. Il est alors possible d'envisager une gamme de transformations synthétiques « méthyl-side », permettant une extension de la chaîne carbonée, sans induire une désilylation partielle sur la position azométhine du produit **V-2** (Schéma 117) (ce qui n'est pas le cas avec le groupement triéthylsilyle, plus labile).<sup>16</sup> La fonctionnalisation « diazo-side » pourrait être envisagée directement sur le produit **V-2**, induite par un ion fluorure pour conduire à des motifs très fonctionnalisés de type **V-3** (Schéma 117).

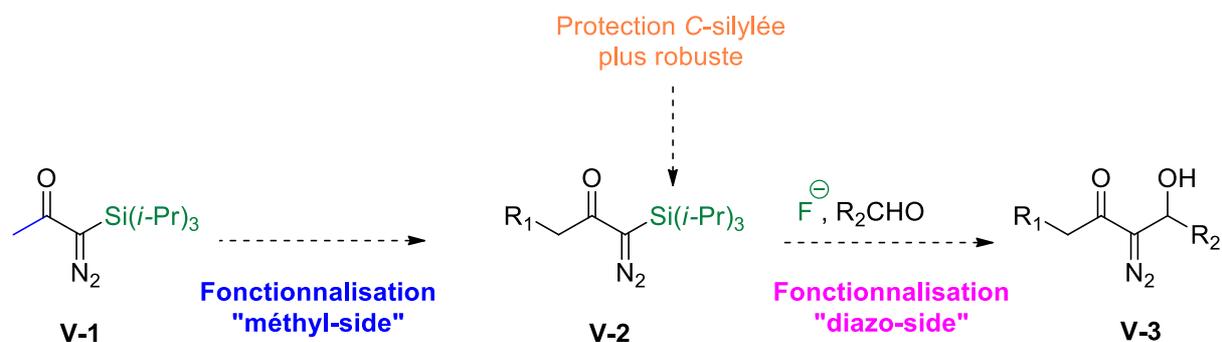


Schéma 117

## 2. Synthèse de l' $\alpha$ -triisopropylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone

L' $\alpha$ -triisopropylsilyl- $\alpha$ -diazoacétone (TIPS-Diazoacétone, **V-1**) est obtenue avec 75% de rendement isolé par C-silylation de la diazoacétone, en utilisant le système silylant : trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle ( $i$ -Pr<sub>3</sub>SiOTf) et  $N,N$ -diisopropyléthylamine (DIPEA) à 0 °C dans un mélange d'éther diéthylique et d'hexane pendant 1,5 h de réaction (conditions optimisées avec la TES-diazoacétone : cf. chapitre 2). La diazoacétone est préalablement préparée à l'échelle multigramme, par un transfert de « diazo » sur l'acétylacétone suivie d'une déacétylation en milieu basique (Schéma 118).

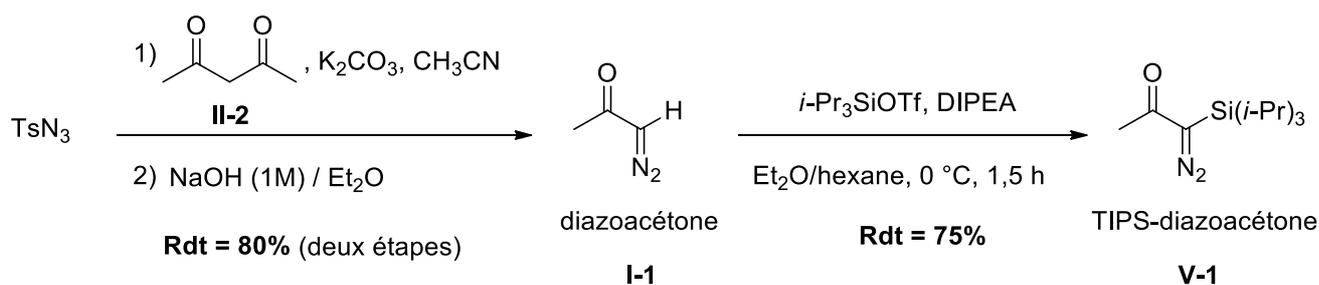


Schéma 118

Afin d'évaluer la pertinence de ce synthon, nous avons besoin d'établir si la séquence « *one-pot* » : désilylation / addition de l'anion formé sur divers aldéhydes reste ou non efficace sous activation nucléophile douce par un ion fluorure. Pour cela, nous avons étudié la réaction d'addition « diazo-side » entre la TIPS-diazoacétone et divers aldéhydes, induite par un ion fluorure.

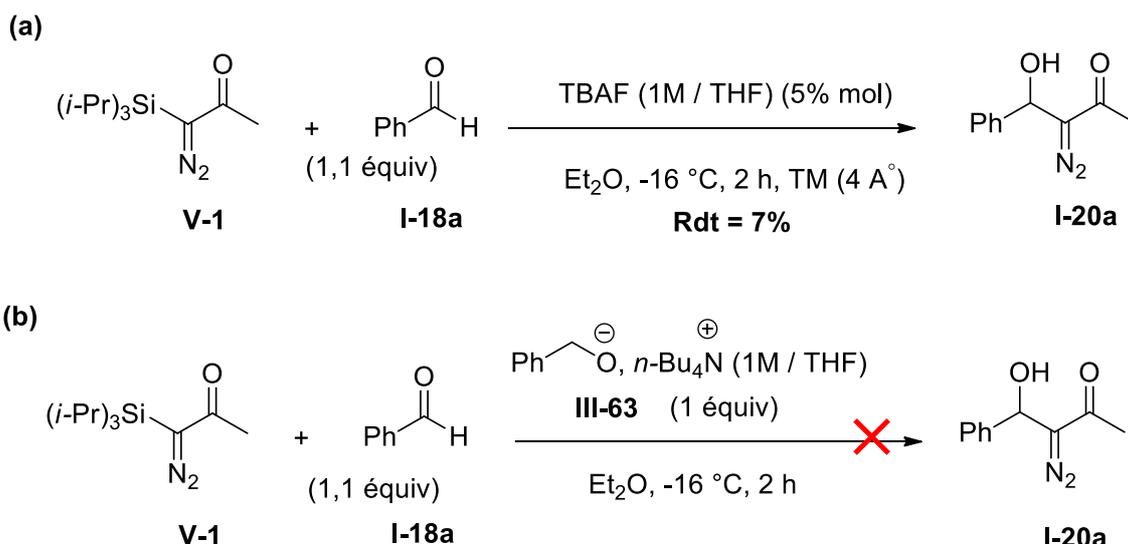
## II. Aldolisation « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone induite par un ion fluorure

### 1. Addition nucléophile « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone, induite par un ion fluorure, sur le benzaldéhyde

#### a. Premiers résultats obtenus avec le TBAF

Nous avons débuté notre étude par la réaction induite par un ion fluorure entre la TIPS-diazoacétone **V-1** et le benzaldéhyde **I-18a** en appliquant les conditions catalytiques optimales mises au point pour la TES-diazoacétone.

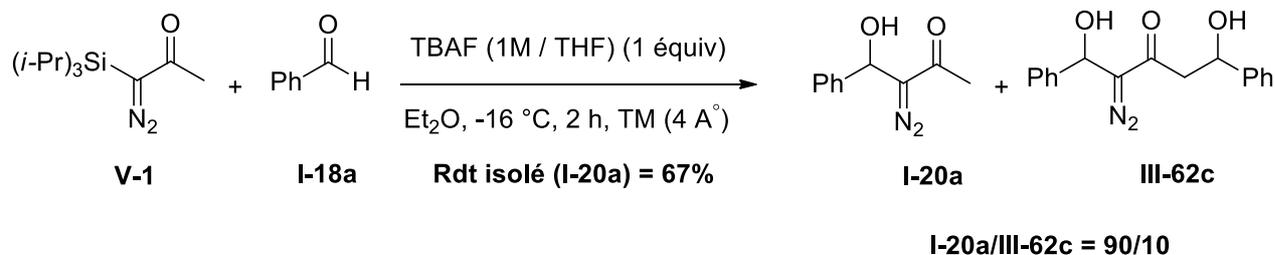
La réaction menée dans l'éther diéthylique anhydre, en présence de tamis moléculaire (4 Å), à  $-16\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 2 h et en utilisant 5% mol de TBAF (1M / THF), a conduit à une très faible conversion avec une formation exclusive de l'aldol *O*-désilylé **I-20a** (7% de rendement isolé). L'aldol protégé par un groupement *O*-TIPS n'a pas été détecté (Schéma 119 (a)).



*Schéma 119*

Ce premier résultat suggère que la réaction ne procède pas par un mécanisme autocatalytique amorcé par l'ion fluorure et qu'une quantité équimolaire d'ion fluorure est probablement nécessaire. Cette hypothèse a été confirmée par le fait qu'aucune réactivité n'a été observée lorsque le TBAF a été remplacé par une quantité équimolaire de l'alcoolate de tétrabutylammonium **III-63** issu de l'alcool benzylique, dans les mêmes conditions réactionnelles (*Schéma 119* (b)). Ceci a été interprété à partir du spectre RMN  $^1\text{H}$ , qui ne montre que les produits de départ.

En utilisant 1 équivalent de TBAF (1M/THF), en présence de tamis moléculaire (4 Å), l'aldol **I-20a** a été isolé avec 67% de rendement (*Schéma 120*).



*Schéma 120*



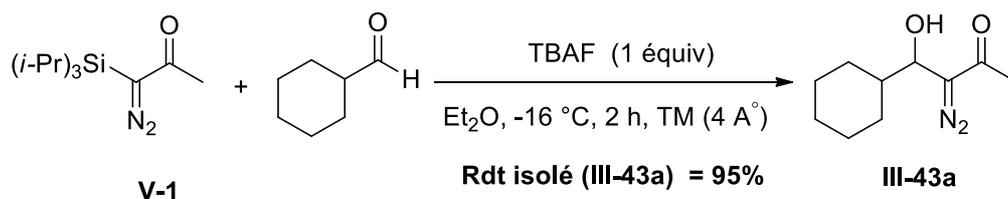


Schéma 122

⇒ Nous pouvons déduire à partir de ces premiers résultats que, dans ces conditions réactionnelles (TBAF (1M / THF), Et<sub>2</sub>O, -16 °C, 2 h, TM (4 Å)), la réaction d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone est très substrat-dépendante. Pour cela, nous avons envisagé l'optimisation des conditions opératoires de la réaction. Les paramètres que nous avons étudiés sont la température, l'influence de l'addition de tamis moléculaire et la source de l'ion fluorure.

### b. Optimisation de la réaction

Dans chaque essai, la réaction a été menée dans l'éther diéthylique anhydre pendant 2 heures (Schéma 123, Tableau 23).

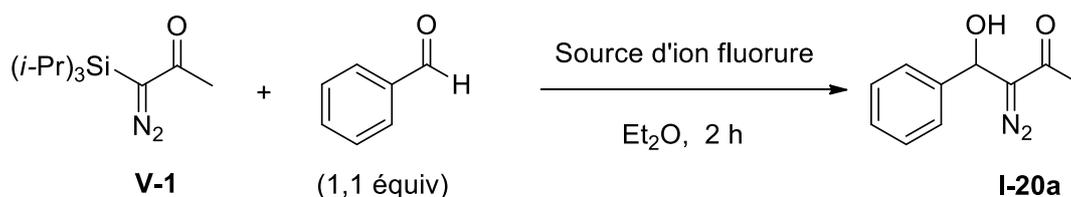


Schéma 123

Entrée	Source de F <sup>-</sup>	Additif	Température	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	TBAF <sup>a</sup> (0,05 équiv)	TM (4Å) <sup>c</sup>	-16 °C	7
2	TBAF (1 équiv)	TM (4Å)	-16 °C	67
3	TBAF (1 équiv)	TM (4Å)	-78 °C	66 <sup>d</sup>
4	TBAF/AcOH : 1/1 (1 équiv)		-16 °C	- <sup>e</sup>
5	TBAF/AcOH : 1/1 (1 équiv)		TA	65 <sup>f</sup>
6	TBAF/AcOH : 1/1 (1 équiv)	TM (4Å)	TA	62 <sup>f</sup>
7	TBAF/AcOH : 1/2 (1 équiv)		TA	- <sup>e</sup>
<b>8</b>	<b>TBAF (1 équiv)</b>		<b>-16 °C</b>	<b>95</b>
9	TBAF.3H <sub>2</sub> O (1 équiv)		-16 °C	42 <sup>g</sup>
10	éther couronne [18,6] / KF (1 équiv) <sup>h</sup>		-16 °C	58
11	CsF (5 équiv) / n-Bu <sub>4</sub> Cl (0,1 équiv) <sup>i</sup>		-16 °C	67

<sup>a</sup>TBAF commercial (1M/THF).

<sup>b</sup>Rendement en produit **I-20a** isolé par chromatographie.

<sup>c</sup>TM (4 Å) activé en poudre (250 mg / 0,5 mmol de substrat).

<sup>d</sup>Pas de formation du bis-aldol **III-62c**.

<sup>e</sup>Conversion nulle.

<sup>f</sup>Formation des traces du bis-aldol **III-62c**.

<sup>g</sup>Conversion estimée à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>h</sup>Réaction réalisée dans le THF en raison de la solubilité du complexe éther couronne/KF.

<sup>i</sup>Temps de réaction : 24 h.

*Tableau 23*

Nous avons constaté tout d'abord qu'aucune amélioration de rendement n'était obtenue en diminuant la température jusqu'à -78 °C. En revanche, le bis-aldol **III-62c** n'a pas été obtenu à cette température (entrée 3).

Nous avons ensuite utilisé un système TBAF/AcOH afin de diminuer la basicité du TBAF qui peut provoquer l'aldolisation compétitive « methyl-side ». Plusieurs essais ont été effectués en utilisant ce système TBAF/AcOH. Une absence de réactivité est observée lorsque la réaction est menée à -16 °C, en présence d'une quantité stœchiométrique du système TBAF/AcOH : 1/1 (entrée 4). En revanche, en augmentant la température jusqu'à TA, la réaction a conduit à la formation de l'aldol attendu **I-20a** avec 65% de rendement (entrée 5), résultat qui n'a pas été amélioré par l'addition de tamis moléculaire (entrée 6). Cependant, nous avons constaté dans ces deux essais réalisés à TA, qu'il y a formation de traces de bis-

aldol **III-62c**, détectées après chromatographie sur gel de silice. En doublant la proportion d'acide acétique (TBAF/AcOH : 1/2), la réaction a conduit à une conversion nulle (entrée 7).

Compte tenu des résultats obtenus avec le système TBAF/AcOH, qui n'a pas permis d'inhiber la formation du produit secondaire, ni d'augmenter les rendements, nous avons pensé à étudier l'influence de l'addition de tamis moléculaire (4 Å) activé en poudre dans le milieu réactionnel. Le rôle principal du tamis moléculaire est de piéger une partie de l'eau présente dans la solution commerciale du TBAF (THF/1M), offrant ainsi une qualité homogène de réactif. Mais en même temps, le TBAF devient plus réactif, et surtout plus basique. Nous pouvons supposer que la vitesse de désilylation de la TIPS-diazoacétone par attaque nucléophile du TBAF est faible, provoquant ainsi la dégradation et / ou la génération de réactions secondaires dans le milieu basique ainsi produit, telles que la rétroaldolisation et l'aldolisation « methyl-side ». Afin de confirmer notre hypothèse, la réaction a été menée dans les mêmes conditions opératoires (1 équiv. de TBAF, -16 °C, Et<sub>2</sub>O), *mais sans l'addition de tamis moléculaire (4Å) dans le milieu réactionnel.*

Lors de cet essai, nous avons remarqué une nette augmentation du rendement, qui est passé de 67 à 95%. De plus, nous n'avons détecté aucune trace de bis-aldol après chromatographie. La réaction est alors très propre (sans dégradation) conduisant exclusivement à l'aldol attendu **I-20a** (entrée 8) avec un rendement quasi quantitatif (95%).

⇒ *Ce résultat établit que l'addition du tamis moléculaire (4Å) au milieu réactionnel est dans le cas présent préjudiciable à la réaction d'aldolisation.*

Par ailleurs, une conversion modérée d'environ 40 % a été observée lorsque la réaction a été réalisée avec le TBAF trihydraté (TBAF.3H<sub>2</sub>O) au lieu du TBAF commercial en solution dans le THF (entrée 9).

Nous avons parallèlement testé deux autres sources d'ions fluorure.

Le fluorure de potassium complexé avec un éther couronne [18,6] dans le THF à -16 °C a conduit à un rendement modéré de 58% (entrée 10). Cette même source d'ion fluorure utilisée dans la réaction d'aldolisation de la TES-diazoacétone avait conduit à 84% de rendement, dans les mêmes conditions réactionnelles (cf. chapitre 3).<sup>96</sup>

Enfin, la dernière source d'ion fluorure qui a été testée dans cette étude est CsF, utilisé dans un système de transfert de phase solide-liquide comprenant CsF anhydre (5 équiv) / *n*-Bu<sub>4</sub>Cl

(0,1 equiv) dans l'éther diéthylique anhydre à -16 °C. L'aldol attendu **I-20a** a été isolé avec un rendement de 67% après 24 h de réaction (entrée 11).

### Bilan de l'étude

Cette étude modèle de la réaction d'addition nucléophile « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **V-1** et le benzaldéhyde **I-18a** induite par un ion fluorure, nous a permis d'identifier les conditions optimales de la réaction, permettant la synthèse de l'aldol **I-20a** avec une haute pureté et un très bon rendement :

*Protocole P<sub>3</sub> : TBAF (1M / THF) (1 équiv), éther diéthylique anhydre, -16 °C, 2 h*

*Ces conditions constituent le troisième protocole optimisé ("P<sub>3</sub>") pour notre réaction.*

## 2. Extension méthodologique à d'autres aldéhydes

Les conditions opératoires optimisées avec le benzaldéhyde ont été appliquées à une gamme d'alkyl-, aryl-, alcényl-, alcynyl- et hétéroaryl- aldéhydes commerciaux (Schéma 124, Tableau 24).

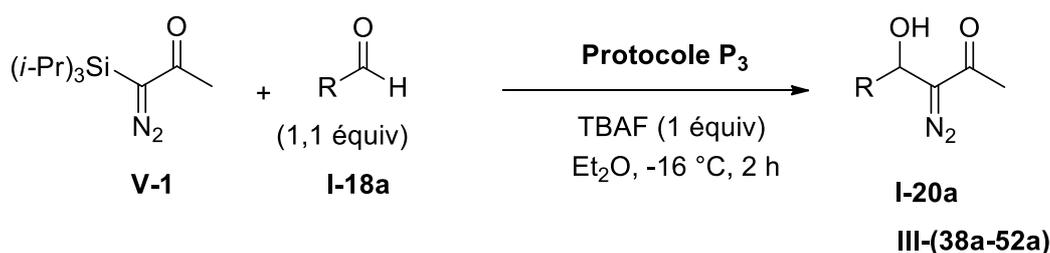
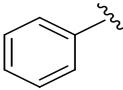
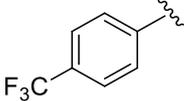
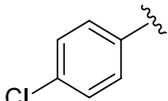
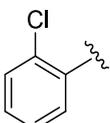
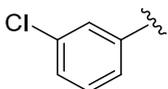
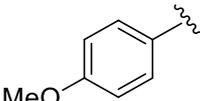
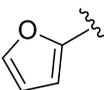
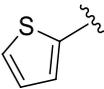
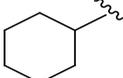
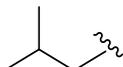
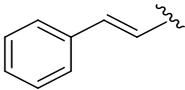
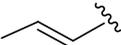
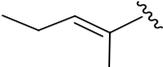


Schéma 124

Entrée	R	Aldol	Rdt (%) <sup>a</sup> Protocole P <sub>3</sub>	Rdt (%) <sup>b</sup> Protocole P <sub>1</sub> ou P <sub>2</sub>
1		<b>I-20a</b>	95	97
2		<b>III-41a</b>	84	87
3		<b>III-38a</b>	91	92
4		<b>III-39a</b>	100	99
5		<b>III-40a</b>	88	- <sup>c</sup>
6		<b>III-46a</b>	58	82
7		<b>III-48a</b>	90	97
8		<b>III-49a</b>	80	83
9		<b>III-42a</b>	94	93
10		<b>III-43a</b>	95	92
11		<b>III-44a</b>	91	100

12		III-45a	39	94
13		III-51a	26	89
14		III-52a	-	44
15 <sup>d</sup>		-	-	-

<sup>a</sup> Rendement isolé par chromatographie, selon le protocole P<sub>3</sub> (à partir de la TIPS-diazoacétone).

<sup>b</sup> Rendement en produit isolé par chromatographie, selon le protocole P<sub>1</sub> ou P<sub>2</sub> (à partir de la TES-diazoacétone).

<sup>c</sup> L'aldol **III-40a** n'a pas été isolé dans la réaction d'aldolisation avec la TES-diazoacétone.

<sup>d</sup> Absence de réactivité quelque soit le protocole P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> ou P<sub>3</sub>.

#### Tableau 24

Les résultats ont été systématiquement comparés à ceux obtenus lors de la réaction d'aldolisation « diazo-side » réalisée entre la TES-diazoacétone et les mêmes aldéhydes, induite par le TBAF (cf. chapitre 3).<sup>96</sup>

Avec les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons (*p*-trifluorométhylbenzaldéhyde, *p*-chlorobenzaldéhyde et *o*-chlorobenzaldéhyde), la réaction a conduit à des excellents rendements en aldols correspondants (**III-41a**, **III-38a**, **III-39a**). Ces rendements sont très semblables à ceux obtenus avec la TES-diazoacétone (entrées 2-4).

Après avoir obtenu des résultats infructueux dans la réaction d'aldolisation « diazo-side » entre la TES-diazoacétone et le *m*-chlorobenzaldéhyde, pour lequel l'aldol **III-40a** n'avait pas pu être isolé, nous avons pu sensiblement améliorer la réaction d'aldolisation avec un rendement de 88% à partir de la TIPS-diazoacétone (entrée 5).

L'anisaldéhyde, qui est moins réactif car plus riche en électrons, a conduit à la formation de l'aldol **III-46a** avec un rendement modéré de 58%, très inférieur à celui obtenu avec la TES-diazoacétone (82%) (entrée 6). Malgré une dégradation évidente, aucun sous-produit n'a été identifié. Nous avons pensé que ce faible rendement pouvait être dû au fait que l'ion fluorure réagissait aussi sur le centre électrophile de l'aldéhyde par une attaque nucléophile. Cette

hypothèse a été rejetée par le test réalisé entre l'anisaldéhyde et le TBAF, *en absence de TIPS-diazoacétone*, et dans les mêmes conditions de réaction (Et<sub>2</sub>O, -16 °C, 2 h), qui a conduit à la récupération de l'aldéhyde pur et sans aucune dégradation apparente.

Les aldéhydes hétéroaromatiques (furfural et thiophène carbaldéhyde) étant des substrats sensibles, ils avaient conduit à des rendements élevés avec la TES-diazoacétone, mais en utilisant le deuxième protocole mettant en jeu une quantité catalytique de TBAF. L'utilisation d'une quantité semi-stœchiométrique de TBAF avait, en revanche, conduit à la formation des aldols correspondants avec des rendements plus faibles compris entre 64 et 72% (cf. chapitre 3). Il est intéressant de signaler que malgré la sensibilité de ces aldéhydes et l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de TBAF, les aldols **III-48a** et **III-49a** issus de la réaction d'aldolisation « diazo-side » à partir de la TIPS-diazoacétone ont été obtenus avec des excellents rendements isolés (entrées 7, 8).

Les aldéhydes aliphatiques encombrés et / ou énolisables ont aussi conduit à la formation des aldols correspondants avec d'excellents rendements compris entre 91 et 95% (entrées 9-11). Ces rendements sont comparables à ceux obtenus avec la TES-diazoacétone.

La réactivité des aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés a également été étudiée. Le cinnamaldéhyde et l'octynal ont conduit à la formation des aldols correspondants avec de mauvais rendements (26 et 39% respectivement) (entrées 12, 13). Le crotonaldéhyde qui avait conduit à un rendement modeste (44%) avec la TES-diazoacétone, ne montre aucune réactivité vis-à-vis de la TIPS-diazoacétone (entrée 14). Comme déjà souligné avec la TES-diazoacétone, le (*E*)-2-méthyl-2-penténal, substrat moins réactif, a aussi conduit à une conversion nulle à partir de la TIPS-diazoacétone (entrée 15). Cette limitation relative aux substrats aldéhydiques  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés sensibles a déjà été observée avec la TES-diazoacétone. Toutefois, les rendements, obtenus à partir de la TIPS-diazoacétone (maximum 39%), sont très inférieurs par comparaison avec ceux obtenus à partir de la TES-diazoacétone (allant jusqu'à 89%).

Les aldéhydes coumariniques **III-57** et **III-58**, de structure plus complexes et fortement encombrés (préparés au laboratoire de Sfax), ont conduit, comme dans le cas de la TES-diazoacétone, à des conversions nulles et à de la dégradation (cf. chapitre 3).

### 3. Conclusion

Nous avons décrit, dans la première partie de ce chapitre, la mise au point de la réaction d'aldolisation « diazo-side » entre la TIPS-diazoacétone et divers aldéhydes, induite par un le TBAF. Nous avons tout d'abord montré qu'une quantité équimolaire d'ion fluorure est nécessaire et qu'il n'y a pas de mécanisme autocatalytique impliqué lors de cette réaction. Par ailleurs, nous avons mis en évidence l'influence négative du tamis moléculaire (4 Å) sur le cours de la réaction, qui favorise la dégradation et l'aldolisation « methyl-side », induite par la basicité du milieu. En l'absence de tamis moléculaire, les conditions nucléophiles, faiblement basiques employées nous ont permis de mettre en place un protocole expérimental pratique pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacétone avec des rendements élevés, mais également de souligner la limitation liée aux aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

### III. Premiers résultats d'addition nucléophile « diazo-side » énantiosélective de la TIPS-diazoacétone sur le benzaldéhyde

Du fait que la TIPS-diazoacétone ne puisse pas être impliquée dans un processus autocatalytique, elle est intéressante dans l'optique de l'extension asymétrique, car le système est plus simple à appréhender d'un point de vue mécanistique. Ceci nous a ainsi conduit à réaliser quelques essais d'aldolisation « diazo-side » énantiosélective par l'utilisation d'un ammonium chiral dérivé d'alcaloïde de Cinchona (catalyseurs testés avec la TES-diazoacétone : cf. chapitre 4). Cette extension asymétrique de la méthodologie a été réalisée dans des conditions de transfert de phase solide-liquide et en utilisant le fluorure d'ammonium chiral préalablement formé.

#### 1. Réactions d'aldolisation « diazo-side » en transfert de phase solide-liquide

De la même manière qu'en série TES, nous avons tout d'abord réalisé la réaction d'aldolisation « diazo-side » dans les conditions de transfert de phase solide-liquide en utilisant le fluorure de césium comme source d'ion fluorure et en faisant varier les autres paramètres de la réaction (nature du catalyseur chiral, quantité de CsF, durée de réaction, température et nature du solvant) (Schéma 125, Tableau 25).

Le CsF a été choisi lors de cette étude, parce que il s'est avéré une source de fluorure efficace pour le transfert de phase en série racémique, permettant facilement l'échange *in situ* entre Cl<sup>-</sup> et F<sup>-</sup> dans des conditions biphasiques solide-liquide, en présence d'une quantité catalytique du chlorure de *n*-tétrabutylammonium (*n*-Bu<sub>4</sub>NCl) (Tableau 23, entrée 11). De même, les catalyseurs **IV-6** et **IV-44b** ont été sélectionnés lors de cette étude, parce que ils ont conduit aux meilleurs résultats obtenus antérieurement en série TES (c.f chapitre 4).

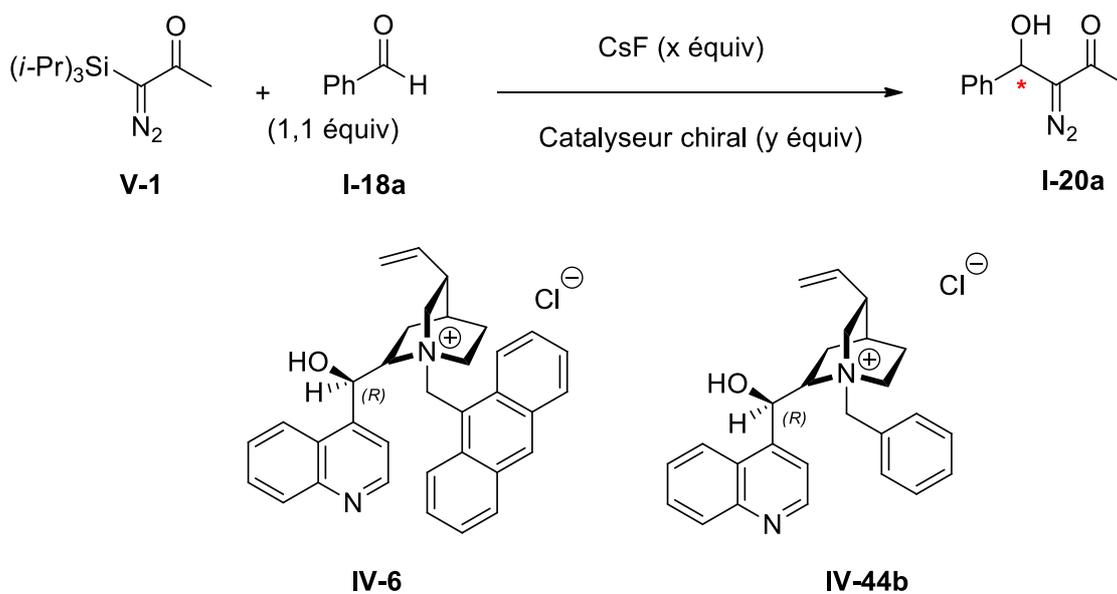


Schéma 125

Entrée	CsF (x équiv)	Catalyseur chiral (y équiv)	Solvant	T °C/ Temps de réaction	Rdt (%) <sup>a</sup>	e.e. (%) <sup>b</sup>
1	5	<b>IV-44b</b> (0,1 équiv)	Et <sub>2</sub> O	-16 / 24 h	- <sup>c</sup>	-
2	5	<b>IV-6</b> (0,25 équiv)	Et <sub>2</sub> O	-16 / 40 h	- <sup>c</sup>	-
3 <sup>d</sup>	5	<b>IV-6</b> (0,1 équiv)	THF	-16 / 3 h puis TA / 17 h	2 <sup>e</sup>	0
4	0,1	<b>IV-6</b> (0,1 équiv)	THF	0 / 24 h	- <sup>c</sup>	-
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IV-6 (0,1 équiv)</b>	<b>THF</b>	<b>0 / 24 h</b>	<b>10<sup>f</sup></b>	<b>13</b>

<sup>a</sup> Rendement en aldol **I-20a** isolé par chromatographie.

<sup>b</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit **I-20a** isolé par chromatographie.

<sup>c</sup> Conversion nulle.

<sup>d</sup> Utilisation de 1 équiv de benzaldéhyde.

<sup>e</sup> Conversion totale, mais dégradation.

<sup>f</sup> Conversion estimée à 20%.

Tableau 25

En utilisant 5 équivalents de fluorure de césium et 10% molaire du catalyseur **IV-44b**, la réaction réalisée dans l'éther diéthylique anhydre à -16 °C pendant 1 jour a conduit à une conversion nulle (entrée 1). Malgré l'augmentation de la quantité du catalyseur chiral jusqu'à 25% molaire (catalyseur **IV-6**) et l'allongement du temps de réaction, aucune réactivité n'a été observée (entrée 2). Ceci prouve, en accord avec ce qui a été montré avec la TES-diazoacétone, que l'éther diéthylique n'est pas un bon solvant de réaction dans les conditions de transfert de phase solide-liquide.

Nous avons poursuivi cette étude en utilisant le THF et en faisant varier d'autres paramètres.

Avec une quantité sur-stœchiométrique de CsF (5 équiv) et 10% molaire du catalyseur **IV-6**, la réaction a conduit, à température ambiante après 20 h, principalement à de la dégradation et / ou à de la rétroaldolisation. L'aldol attendu **I-20a** a été obtenu avec seulement 2% de rendement et 0% d'excès énantiomérique (entrée 3).

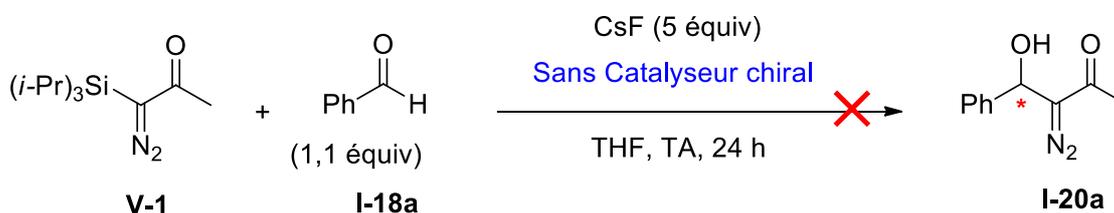
Devant l'absence d'induction asymétrique observée et la dégradation importante, nous avons envisagé qu'une éventuelle réaction background due à la présence de CsF en large excès dans le milieu réactionnel, pourrait être responsable de la formation compétitive de l'aldol racémique. Nous avons donc diminué la quantité de CsF, ce qui devrait permettre par ailleurs, de limiter la dégradation.

Avec 0,1 équivalent de CsF, la réaction a conduit après 24 h à 0 °C à une conversion nulle (entrée 4). Cette observation n'est pas surprenante dans la mesure où l'alcoolate intermédiaire n'est pas apte à couper la liaison C-Si de la TIPS-diazoacétone à cause de l'encombrement stérique créé par le groupement triisopropylsilyle.

En augmentant la quantité de CsF jusqu'à 1 équivalent, la réaction a conduit, dans les mêmes conditions opératoires, à une conversion estimée à 20% et à la formation de l'aldol **I-20a** avec un rendement isolé de 10% et un excès énantiomérique de 13% (entrée 5). De ce fait, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de CsF a permis d'induire la réaction permettant ainsi la formation de l'aldol attendu, mais avec un très faible rendement.

Afin d'expliquer les faibles valeurs d'excès énantiomériques et de vérifier l'hypothèse liée à la réaction compétitive de background, nous avons mené la réaction d'aldolisation « diazo-

side » entre la TIPS-diazoacétone et le benzaldéhyde, en présence d'un excès de fluorure de césium et en absence du catalyseur chiral (Schéma 126).



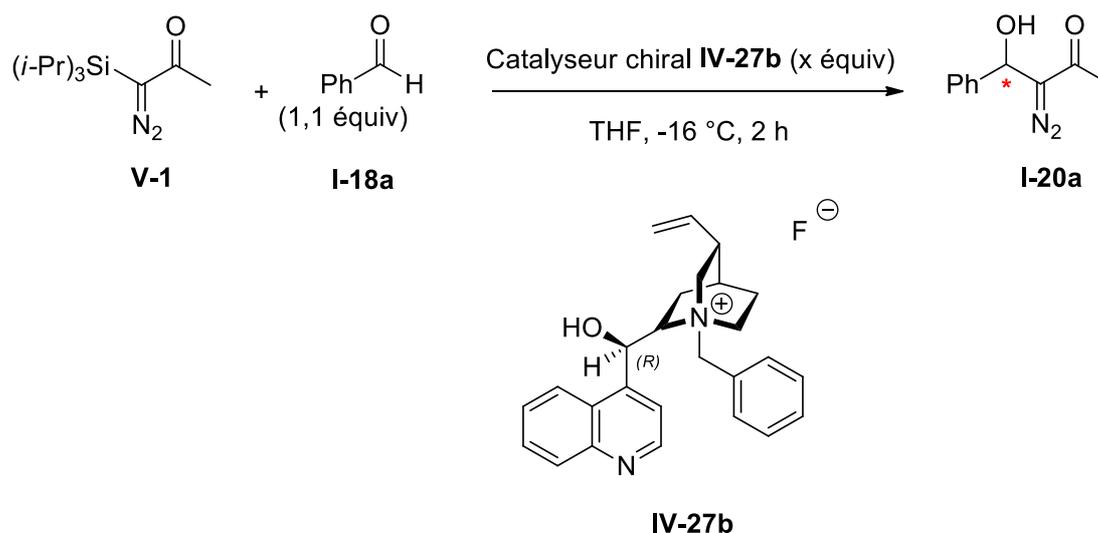
*Schéma 126*

Une conversion nulle a été observée en utilisant 5 équivalents de CsF dans le THF, pendant 24 h à TA et en absence de catalyseur chiral. La réaction a conduit à la récupération totale des produits de départ (TIPS-diazoacétone et le benzaldéhyde). L'aldol **I-20a** n'a pas été détecté.

⇒ A partir de ce résultat nous avons pu déduire qu'il n'y a pas de réaction background compétitive : le fluorure de césium, présent seul dans le milieu réactionnel, ne permet pas d'induire la réaction d'aldolisation.

## 2. Réactions d'aldolisation « diazo-side » en utilisant le fluorure de *N*-benzylcinchonidinium chiral préformé **IV-27b**

Après avoir entrepris quelques essais infructueux dans les conditions de transfert de phase solide-liquide, nous avons souhaité également évaluer l'induction d'asymétrie apportée par le fluorure d'ammonium chiral formé au préalable. Les conditions opératoires optimisées lors de l'étude de la réaction d'aldolisation « diazo-side » entre la TES-diazoacétone et le benzaldéhyde, induite par le fluorure d'ammonium chiral préformé **IV-27b** issu du catalyseur **IV-44b**, ont été appliquées sur la TIPS-diazoacétone (Schéma 127, Tableau 26).



*Schéma 127*

Entrée	Catalyseur chiral <b>IV-27b</b> (x équiv)	Rdt <sup>a</sup>	e.e. <sup>b</sup>
1	0,1	- <sup>c</sup> (88% avec TES) <sup>d</sup>	- (30% avec TES) <sup>e</sup>
2	1	55% <sup>f</sup>	5%

<sup>a</sup> Rendement en produit **I-20a** isolé par chromatographie.

<sup>b</sup> L'e.e. est mesuré par HPLC chirale sur le produit **I-20a** isolé par chromatographie.

<sup>c</sup> Conversion nulle.

<sup>d</sup> Rendement en produit purifié **I-20a** issu de la réaction d'aldolisation avec la TES-diazoacétone.

<sup>e</sup> e.e. mesuré sur le produit purifié **I-20a** issu de la réaction d'aldolisation avec la TES-diazoacétone.

<sup>f</sup> Conversion de la réaction estimée à 60%.

*Tableau 26*

L'absence de réactivité observée en réalisant la réaction avec 0,1 équivalent du catalyseur **IV-27b** (entrée 1) confirme qu'une quantité stœchiométrique de fluorure est nécessaire. Ensuite, il s'est avéré que les meilleures conditions réactionnelles avec la TIPS-diazoacétone ne sont pas les conditions optimisées avec la TES-diazoacétone (THF, 2 h à -16 °C). Ceci a été déduit par une conversion non complète lors de la réaction réalisée avec 1 équivalent du catalyseur **IV-27b** et dans les mêmes conditions opératoires. L'aldol attendu **I-20a** a ainsi été isolé avec seulement 55% de rendement et avec un excès énantiomérique très faible, égal à 5% (entrée 2).

### 3. Conclusion et perspectives

Les premiers essais d'addition nucléophile « diazo-side » énantiosélective de la TIPS-diazoacétone sur le benzaldéhyde en utilisant des catalyseurs chiraux de type fluorure d'ammonium dérivés d'alcaloïdes de Cinchona, se sont avérés très décevants en termes de réactivité et d'énantiosélectivité. Les fluorures d'ammonium dérivés d'alcaloïdes de Cinchona ne semblent pas adaptés à notre système. Un changement de stratégie devra être envisagé dans la poursuite de ce travail. Les systèmes alternatifs envisagés pour la TES-diazoacétone tels que l'utilisation d'un acide de Lewis chiral, comme le système développé par Carreira dans le cadre de l'allylation asymétrique ((*S*)-BINOL·TiF<sub>4</sub>).<sup>95</sup>

### IV. Premier résultat en aldolisation « methyl-side » et perspectives

Après avoir évalué l'efficacité de la réaction d'aldolisation « diazo-side » entre la TIPS-diazoacétone et divers aldéhydes, sous activation nucléophile douce par le TBAF, nous sommes parvenus à notre objectif principal avec ce nouveau synthon. Nous envisageons maintenant d'évaluer la robustesse du groupement triisopropylsilyle en réalisant des transformations synthétiques « methyl-side », en milieu basique sans induire une désilylation partielle sur la position azométhine. La fonctionnalisation « diazo-side » pourrait ensuite être envisagée, induite par un ion fluorure. Pour cela un premier essai a consisté à réaliser une aldolisation « methyl-side » induite par le LDA.

L'aldolisation « methyl-side » réalisée entre la TIPS-diazoacétone **V-1** et le 2-méthyl-2-penténal (premier aldéhyde testé) selon les conditions opératoires mises en place par Bohdan BILETSKYI lors de son stage M2 au sein de notre équipe,<sup>98</sup> a conduit à la formation de l'aldol **V-4** avec un rendement isolé de 77% (Schéma 128).

---

<sup>98</sup> Bohdan BILETSKYI, stage M2, Université du Maine, 2015.

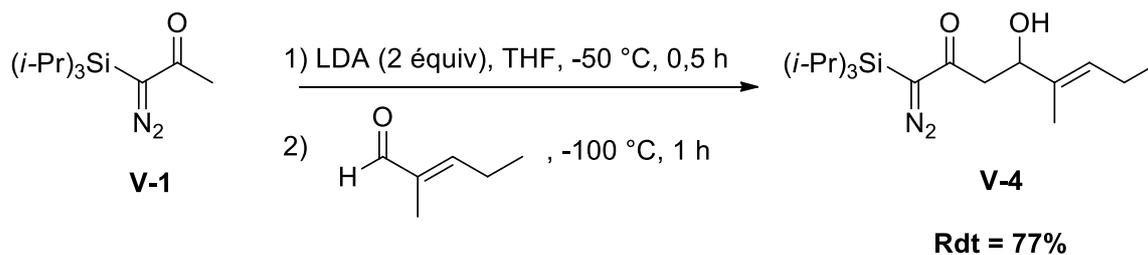


Schéma 128

Comme attendu, le groupement triisopropylsilyle a été conservé intact. Ceci n'était pas le cas avec le groupement labile triéthylsilyle pour lequel une désilylation partielle avait été observée<sup>16</sup> La formation de l'aldol **V-4** avec un bon rendement constitue un premier résultat intéressant dans le cadre de cette étude où nous avons montré la possibilité d'effectuer une aldolisation « methyl-side » sur la TIPS-diazoacétone en milieu basique, en conservant intacte la protection silylée.

L'exemplification de l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone devra être réalisée pour évaluer le champ d'application de cette réaction, ainsi que l'extension à d'autres électrophiles comme les imines. La faisabilité de l'extension asymétrique de ce type de réaction sera également étudiée, afin de contrôler efficacement la stéréochimie du centre asymétrique créé.

L'exploration de la réactivité des fragments **V-5**, de type diazoaldol ou dérivé azoté, C-protégés par un groupement TIPS (Schéma 129) constitue également une perspective importante. Plusieurs types de transformations seront envisagés pour produire des molécules présentant un intérêt synthétique.

- ✚ L'étude de la fonctionnalisation « diazo-side » en préservant la fonctionnalité diazo sera menée. La réaction d'aldolisation « diazo-side » induite par un ion fluorure pourra notamment être étudiée, en regardant la possibilité d'induire des réactions d'éliminations conduisant à des motifs insaturés **V-6**, intéressants synthétiquement.
- ✚ Par ailleurs, les données bibliographiques développées dans le premier chapitre, montrant les réactions possibles à partir des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétone, seront utiles pour développer la fonctionnalisation du carbone diazotée des motifs **V-5** via

dédiazotation. Des réactions d'insertion O-H ou N-H intramoléculaires pourraient ainsi conduire à des petites molécules cycliques silylées originales de type 2-trialkylsilyl-furan-3-one **V-7** et 2-trialkylsilyl-pyrrolidin-3-one **V-8**.

Il est à noter que les aspects d'extension asymétrique des réactions d'aldolisation « méthyl-side » et « diazo-side » constituent un défi dans le cadre de ce projet.

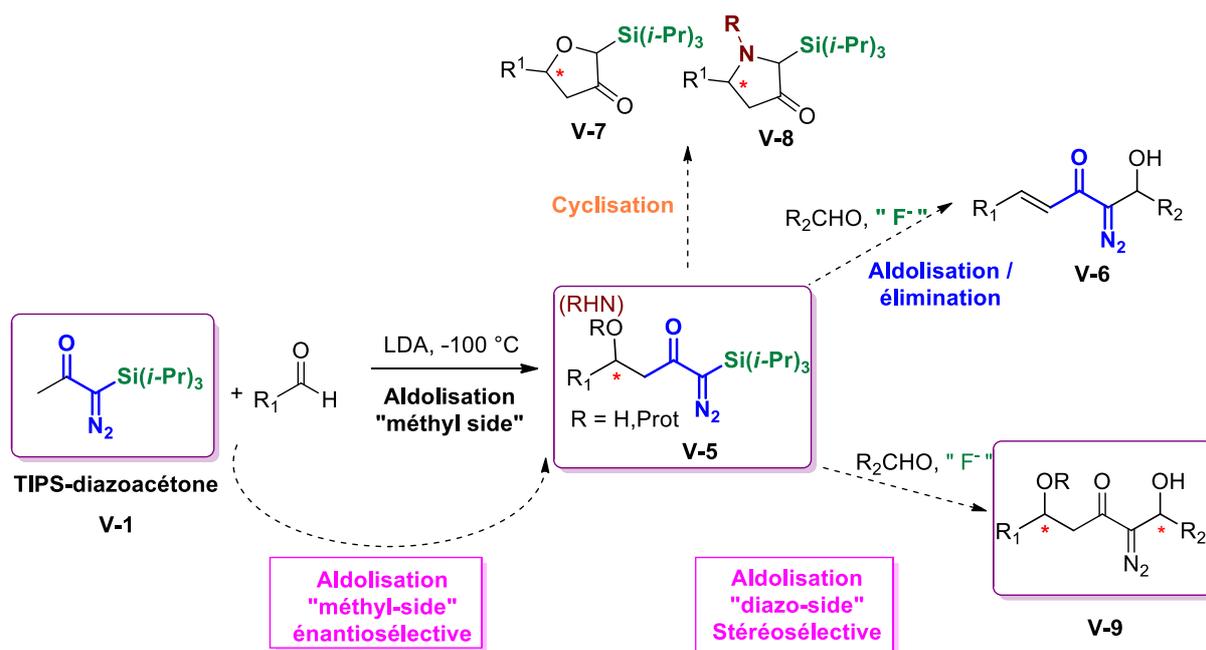


Schéma 129

Ces différents aspects seront étudiés par Sigrid Gavelle, qui débute actuellement sa thèse de doctorat, au sein de notre équipe.<sup>38</sup>

## - CONCLUSION GENERALE -

Le travail réalisé a permis de valoriser les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, jusqu'alors peu étudiés en synthèse organique, en illustrant leur potentiel synthétique dans une nouvelle séquence « *one-pot* » de type aldolisation, amorcée par un ion fluorure. Ces petits synthons originaux qui permettent la synthèse des motifs diazocarbonylés à haute valeur ajoutée, de façon convergente, ont été largement étudiés dans le cadre de ce travail.

Dans un premier temps, nous avons étudié la synthèse des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, via C-silylation de la diazoacétone. Nous avons entrepris la synthèse de la diazoacétone en utilisant divers réactifs de transfert de « diazo ». Une analyse comparative des méthodes employées a été effectuée. Des premiers essais d'optimisation d'une nouvelle méthode alternative, moins chère et beaucoup plus sécurisée de la diazoacétone ont ensuite été présentés. Une étude d'optimisation de l'étape de silylation et de la purification des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones a également été menée, qui nous a permis de les obtenir avec de très hautes puretés et de bons rendements.

Dans un second temps, nous avons mis au point la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur des alkyl-, aryl-, alcényl-, alcynyl- et hétéroaryl- aldéhydes induite par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF). Les conditions nucléophiles, faiblement basiques employées nous ont permis de mettre en place deux protocoles expérimentaux faciles à mettre en œuvre pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones avec des rendements élevés. Un mécanisme auto-catalytique induit par l'ion fluorure a été proposé lors de cette étude.

Nous avons ensuite décrit l'extension asymétrique organocatalytique de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazoacétone sur le benzaldéhyde, en utilisant des fluorures d'ammonium chiraux, dérivés d'alcaloïdes de Cinchona. Nous avons mis en place deux protocoles expérimentaux, le premier dans des conditions de transfert de phase solide-liquide

avec formation *in-situ* du fluorure d'ammonium chiral, le deuxième utilisant le fluorure d'ammonium chiral formé au préalable. Ces conditions ont conduit à la formation des premières  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones énantiométriques, sans précédent dans la littérature, avec des rendements élevés mais avec des énantiométries modérées (e.e = 30-35%). De plus, la configuration absolue des produits énantiométriques obtenus (*R*) a été attribuée lors de cette étude.

Enfin, nous avons exploré davantage le potentiel synthétique des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones en étendant la méthodologie développée sur la TES-diazocétone à la TIPS-diazocétone. L'aldolisation « diazo-side » entre la TIPS-diazocétone et divers aldéhydes induite par le TBAF a conduit à la synthèse d'une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones avec des rendements élevés. L'absence de mécanisme autocatalytique a impliqué l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de TBAF. Quelques essais d'aldolisation « diazo-side » énantiométrique de la TIPS-diazocétone utilisant un fluorure d'ammonium chiral se sont révélés infructueux.

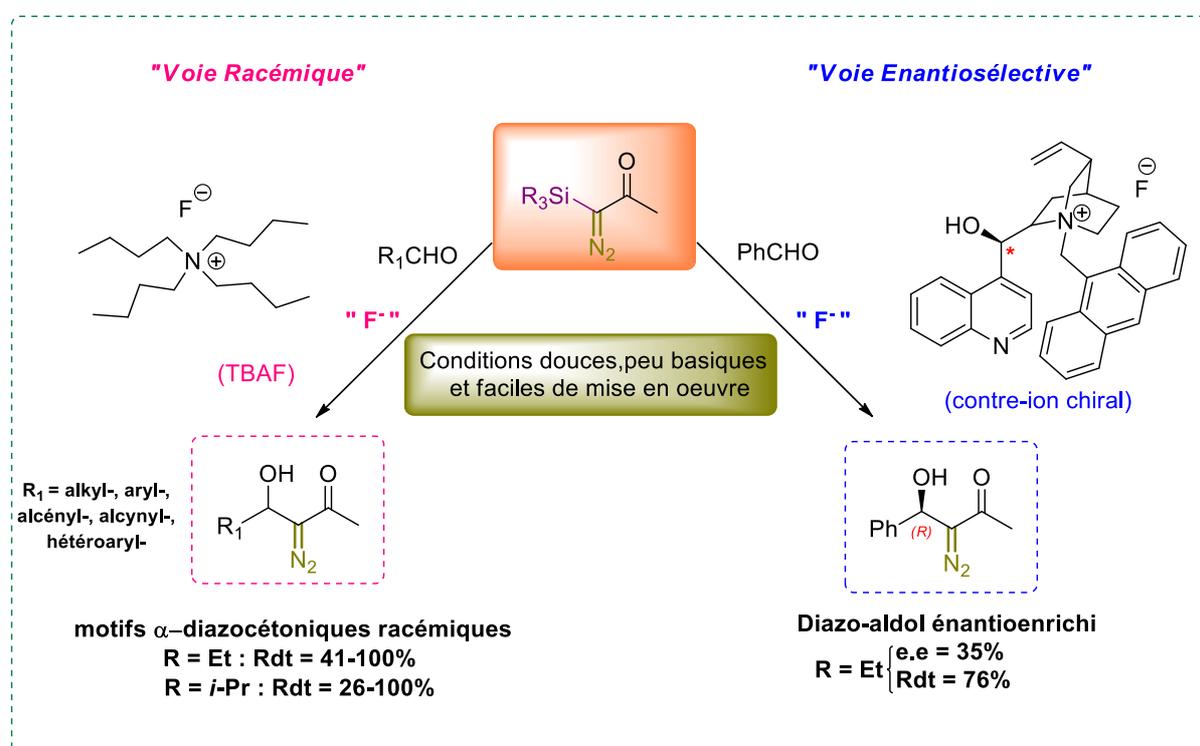


Schéma 130

L'approche organocatalytique énantiosélective développée sur les  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones est particulièrement importante dans un contexte où aucune aldolisation asymétrique « diazo-side » de diazocétone, silylée ou non, n'a été rapportée dans la littérature avant nos travaux. Pour cela, d'autres systèmes organocatalytiques, dans des conditions de transfert de phase ou non, seront envisagés dans le cadre des perspectives de ce travail afin d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction.

La principale perspective de ce travail est liée à l'intérêt particulier que présente la TIPS-diazocétone : la robustesse de son groupement protecteur permet d'envisager des transformations synthétiques « méthyl-side » sans induire une désilylation partielle sur la position azométhine du diazo-aldol. Par la suite, la fonctionnalisation des motifs diazocarbonylés C-silylés obtenus pourra être étudiée, soit par extension « diazo-side » en préservant la fonctionnalité diazo, soit par dédiazotation/insertion X-H, pour conduire à des intermédiaires de synthèse intéressants.

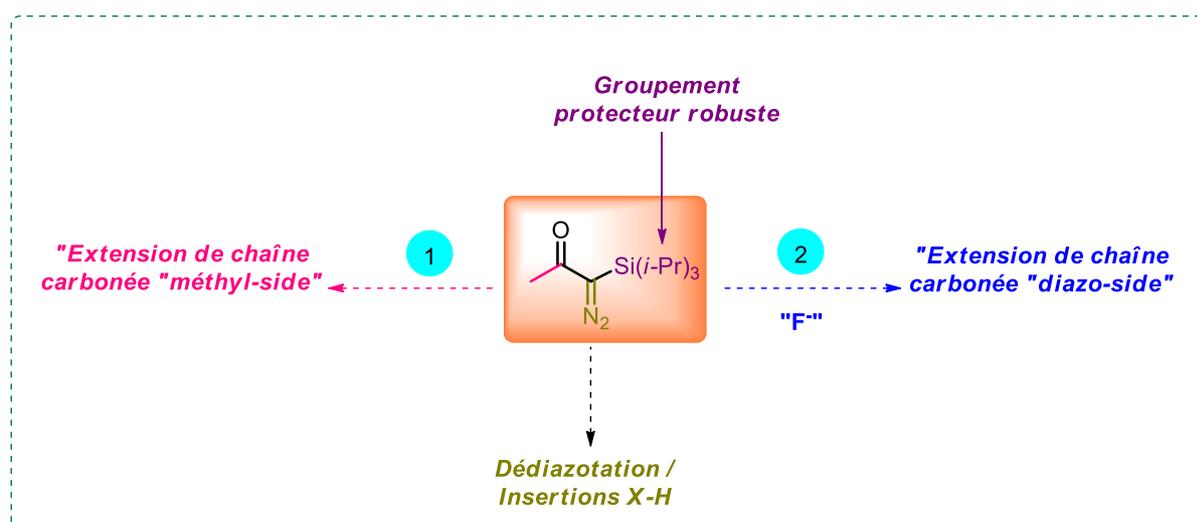


Schéma 131



## General Information

Glassware used for reactions requiring anhydrous conditions were dried in an oven (90 °C) and then cooled in a nitrogen stream. All air and moisture sensitive reactions were performed under argon atmosphere with anhydrous solvents. Et<sub>2</sub>O, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and toluene were dried through activated alumina columns (Glass Technology GTS 100). CH<sub>3</sub>CN and DIPEA were distilled over CaH<sub>2</sub> prior to use. Commercial aldehydes were distilled or recrystallized before use. When necessary, KF and CsF were dried under high vacuum while heating using a hotgun. Molecular sieves 4 Å, powder, was activated by heating under vacuum using a hotgun. Reactions at -16 °C were performed using an ice/NaCl bath or using a bath cooled by cryogenic flow.

Melting points were measured with a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

Column chromatography was performed using 60 µm silica gel from Merck. Thin-layer chromatography was performed with SIL G/UV254 plates and products were detected by UV light or vanillin ethanolic solution.

<sup>1</sup>H NMR (200 or 400 MHz), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), <sup>29</sup>Si NMR (79 MHz) and <sup>19</sup>F NMR (376 MHz) spectra were recorded on a BRUKER DPX 200 or on a BRUKER Advance AC 400 spectrometer. Chemical shifts δ were reported as parts per million (ppm) relative to Me<sub>4</sub>Si, using the residual peak of CDCl<sub>3</sub> (7.26 and 77.16 ppm) and CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.36 and 53.89). Coupling constants were expressed in Hertz (Hz). The splitting patterns were designated as follows: s, singlet ; br s, broad singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quartet ; m, multiplet. Proton and carbon assignments were established using COSY, HSQC, HMBC and DEPT-Q experiments.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Thermo Nicolet 6700 FTIR spectrometer equipped with an ATR unit. The wavenumbers of representative absorption peaks were given in cm<sup>-1</sup>.

High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Bruker MicroTOF-QIII, ESI mode.

Optical rotations values were measured with a Perkin-Elmer polarimeter microphone 241 to the wavelength of the sodium D line.

High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of aldols was carried out on a Waters e 2695 separation module chromatograph equipped with a waters 996 photodiode Array detector using chiralcel OD and chiralpak AD columns to determinate the enantiomeric excesses (e.e). *i*-octan/*i*-propanol and *n*-hexane/*i*-propanol mixtures were used as the mobile phase with a flow rate of 1 mL/min.



## I. Synthesis of $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones

### 3-Diazo-pentan-2,4-dione **II-3**

Method using 2-azido-1,3-dimethylimidazolium chloride (ADMC)<sup>33a</sup>

To a solution of 2-chloro-1,3-dimethyl-imidazolium chloride (5.0 g, 29.6 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (50 mL), sodium azide (1.9 g, 29.6 mmol, 1.2 equiv) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min under argon. A solution of pentan-2,4-dione **II-2** (2.5 g, 24.6 mmol, 1.0 equiv) and distilled triethylamine (6.9 mL, 49.2 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous THF (100 mL) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After 15 min stirring at 0 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 × 30 mL). The combined organic layer was washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 80:20) to afford 3-diazo-pentan-2,4-dione **II-3**, as a mixture with the side-product **II-10**, as a yellow liquid (2.8 g, 76% yield). Ratio **II-3/II-10** = 86/14 from the <sup>1</sup>H NMR spectrum.

Method using tosyl azide (TsN<sub>3</sub>)<sup>32</sup>

- *Preparation of TsN<sub>3</sub>*

In a 1 L Erlenmeyer flask equipped with an adequate magnetic stirring bar, NaN<sub>3</sub> (38.9 g, 0.60 mol) was dissolved in H<sub>2</sub>O (100 mL) and then diluted with acetone (100 mL). In a 500 mL Erlenmeyer flask, TsCl (103.7 g, 0.54 mol) was dissolved in acetone (500 mL), and this solution was added to the former. The resulting mixture was stirred at rt for 2 h, concentrated under vacuum, and transferred to a separatory funnel containing H<sub>2</sub>O (300 mL). The biphasic solution was shaken vigorously, decanted, and the collected organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) (solution ~ 1M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, which should be stored at +4 °C).

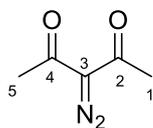
- *Preparation of 3-diazo-pentan-2,4-dione **II-3***

A 250 mL round-bottomed flask equipped with an adequate stirring bar was charged with pentan-2,4-dione **II-2** (1.3 g, 12.9 mmol, 1.0 equiv) and anhydrous CH<sub>3</sub>CN (15 mL). TsN<sub>3</sub> (2.5 g, 12.9 mmol, 1.0 equiv) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 g, 14.2 mmol, 1.1 equiv) were successively

added and the mixture was stirred for 1 h at rt. The mixture was then filtered through a pad of Celite (rinsed out with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) and concentrated under vacuum to give the crude product. Purification of this material by chromatography (first on 16 g of  $\text{SiO}_2$  eluting with petroleum ether:ethyl acetate = 70:30 and then on 85 g of basic  $\text{Al}_2\text{O}_3$  eluting with petroleum ether:ethyl acetate = 70:30) afforded 3-diazo-pentan-2,4-dione **II-3** as a yellow liquid (1.3 g, 87% yield).

Method using *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (*p*-ABSA)<sup>34</sup>

To a stirred solution of pentan-2,4-dione **II-2** (6.0 g, 59.9 mmol, 1.0 equiv) and *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (15 g, 62.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous  $\text{CH}_3\text{CN}$  (170 mL) at 0 °C was added distilled triethylamine (25 mL, 3.0 equiv). After the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 12 h, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with a 1:1 mixture of ether:petroleum ether (200 mL), filtrated, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was then was chromatographed (silica gel, petroleum ether:ethyl acetate = 90:10) to afford 3-diazo-pent-2,4-dione **II-3** as a yellow liquid (6.3 g, 83% yield).

**II-3**

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 126.11 \text{ g/mol}$

Yellow liquid

$R_f = 0.20$  (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

$^1\text{H NMR}$ , 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm) : 2.44 (s, 6H, H-1, H-5).

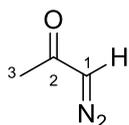
**IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2368, 2122 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1659 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1364, 1300, 1236, 909, 619.

**1-Diazo-propan-2-one I-1**<sup>16</sup>

To a solution of 3-diazopentan-2,4-dione **II-3** (2.5 g, 19.6 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (122 mL) was added an aqueous NaOH solution (1 M, 94 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 3.5 h. Water (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 × 80 mL). The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure ( $T = 25 \text{ °C}$ ,  $P \geq 150 \text{ mbars}$ ) to afford diazoacetone **I-1** as a volatile yellow oil (1.5 g, 94% yield).

**“One-pot” synthesis of 1-Diazo-propan-2-one I-1**

To a solution of TsCl (1.5 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv) and THAB (0.36 g, 0.79 mmol, 10 mol %) in diethyl ether (41 mL) was added a solution of NaN<sub>3</sub> (0.51 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv) in water (2.3 mL) at rt. The mixture was vigorously stirred for 1 h and pentan-2,4-dione **II-2** (0.8 mL, 7.9 mmol, 1.0 equiv) followed by aqueous 3N NaOH (5.2 mL, 15.7 mmol, 2.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 × 20 mL) and the combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a column comprising a pad of Celite and basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 g), then rinsed out with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the filtrate was concentrated under vacuum ( $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $P \geq 150\text{ mbar}$ ) to afford diazoacetone **I-1** as a volatile yellow oil (0.6 g, 74% yield).

**I-1**C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O

M = 84.08 g/mol

Volatile yellow oil

 $R_f = 0.09$  (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

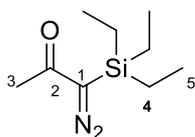
Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 5.28 (br s, 1H, H-1), 2.10 (s, 3H, H-3).

**IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3089, 2095 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1640 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1330, 1180, 970, 630.

**1-Diazo-1-(triethylsilyl)propan-2-one I-47<sup>16</sup>**

To a stirred solution of diazoacetone **I-1** (1.0 g, 11.9 mmol, 1.0 equiv) in a 1:1 mixture of anhydrous Et<sub>2</sub>O:hexane (90 mL) at 0 °C was added DIPEA (2.7 mL, 15.5 mmol, 1.3 equiv) and Et<sub>3</sub>SiOTf (2.8 mL, 13.1 mmol, 1.1 equiv). After 90 min stirring at 0 °C under an argon atmosphere, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 × 50 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 99:1) to afford TES-diazoacetone **I-47** as a yellow oil (1.7 g, 74% yield).

**I-47**C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OSi

M = 198.34 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.65 (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

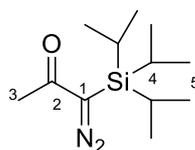
**<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 2.26 (s, 3H, H-3), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 0.77 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, H-4).

**<sup>29</sup>Si NMR, 79 MHz** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.8 (Si).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 2954, 2876, 2060 (ν C=N<sub>2</sub>), 1637 (ν C=O), 1463, 1414, 1358, 1267, 1240, 1199, 1005, 964, 721.

### 1-Diazo-1-(triisopropylsilyl)propan-2-one **V-1**<sup>23a</sup>

To a stirred solution of diazoacetone (0.8 g, 9.5 mmol, 1.0 equiv) in a 1:1 mixture of anhydrous Et<sub>2</sub>O:hexane (80 mL) at 0 °C was added DIPEA (2.1 mL, 12.4 mmol, 1.3 equiv) and *i*-Pr<sub>3</sub>SiOTf (2.8 mL, 10.4 mmol, 1.1 equiv). After 90 min stirring at 0 °C under an argon atmosphere, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (80 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 × 40 mL) and brine (80 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 99:1) to afford TIPS-diazoacetone **V-1** as an orange oil (1.6 g, 75% yield).

**V-1**C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OSi

M = 240.42 g/mol

Orange oil

*R<sub>f</sub>* = 0.97 (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 2.30 (s, 3H, H-3), 1.32 (h, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-4), 1.11 (d, 18H, *J* = 7.0 Hz, H-5).

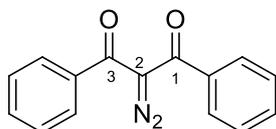
**<sup>29</sup>Si NMR, 79 MHz** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.0 (Si).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 2944, 2866, 2058 (ν C=N<sub>2</sub>), 1643 (ν C=O), 1463, 1358, 1261, 1194, 1019, 881, 654.

## II. Preparation of $\alpha$ -triethylsilyl- $\alpha$ -diazoacetophenone III-68<sup>21c</sup>

### 2-Diazo-1,3-diphenyl-propan-1,3-dione III-68a

To a solution of 2-chloro-1,3-dimethyl-imidazolium chloride (3.0 g, 17.7 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (30 mL), sodium azide (1.1 g, 17.7 mmol, 1.2 equiv) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min. A solution of 1,3-diphenyl-propan-1,3-dione (3.3 g, 14.8 mmol, 1.0 equiv) and distilled triethylamine (4.1 mL, 29.6 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous THF (60 mL) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After 2 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 × 30 mL). The organic layer was washed with brine and water (2 × 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 80:20) to afford 2-diazo-1,3-diphenyl-propan-1,3-dione III-68a as a yellow solid (3.4 g, 92% yield).

III-68aC<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 250.25 g/mol

Yellow solid, **m p** = 94 °C**R<sub>f</sub>** = 0.28 (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

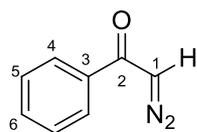
Revelation : UV + Vanillin

<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm) : 7.55-7.61 (m, 5H, H-Ar), 7.26-7.36 (m, 5H, H-Ar).

IR (film)  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>) : 3061, 2109 ( $\nu$  C=N<sub>2</sub>), 1644 ( $\nu$  C=O), 1447, 1318, 1264, 901, 696.

### 2-Diazo-1-phenyl-ethan-1-one III-68b

To a solution of 2-diazo-1,3-diphenyl-propan-1,3-dione (3.0 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (75 mL) was added an aqueous NaOH solution (1 M, 114 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 3.5 h. Water (35 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 × 70 mL). The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure ( $T = 25$  °C,  $P \geq 150$  mbars) to afford 2-diazo-1-phenyl-ethan-1-one as a yellow solid (1.8 g, 100 % yield).

**III-68b**C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

M = 146.15 g/mol

Yellow solid, **m p** = 38 °C**R<sub>f</sub>** = 0.17 (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20).

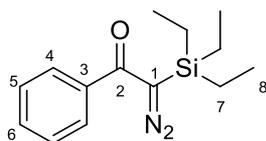
Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz** (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.74-7.79 (m, 2H, H-4), 7.40-7.59 (m, 3H, H-5, H-6), 5.92 (s, 1H, H-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>) : 3084, 2102 (ν C=N<sub>2</sub>), 1612 (ν C=O), 1330, 1226, 1014, 869, 698.

**2-Diazo-1-phenyl-2-(triethylsilyl)ethan-1-one III-68**

To a stirred solution of 2-diazo-1-phenylethan-1-one **III-68b** (0.5 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) in a 1:1 mixture of anhydrous Et<sub>2</sub>O:hexane (26 mL) at 0 °C was added DIPEA (0.7 mL, 4.4 mmol, 1.3 equiv) and Et<sub>3</sub>SiOTf (0.8 mL, 3.8 mmol, 1.1 equiv). After 90 min stirring at 0 °C under an argon atmosphere, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 × 30 mL) and brine (60 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 99:1) to afford TES-diazoacetophenone **III-68** as an orange oil (0.1 g, 13% yield).

**III-68**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OSi

M = 260.41 g/mol

Orange oil

**R<sub>f</sub>** = 0.77 (petroleum ether:ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 200 MHz** (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.59-7.64 (m, 2H, H-4), 7.43-7.50 (m, 3H, H-5, H-6), 0.97-1.07 (m, 9H, H-8), 0.79-0.88 (m, 6H, H-7).

### III. Synthesis of $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacetone

#### 1. General procedures for the fluoride-induced aldol reaction of $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones

- *Protocol P<sub>1</sub>*

To a stirred solution of TES-diazoacetone **I-47** (0.5 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (250 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.25 mmol, 50 mol %). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the expected *O*-desilylated aldol.

- *Protocol P<sub>2</sub>*

To a stirred solution of TES-diazoacetone **I-47** (0.5 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (250 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.025 mmol, 5 mol %). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was dissolved in anhydrous THF (5 mL/mmol) and triethylamine trihydrofluoride complex (0.16 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise. After 16 h stirring at room temperature under Ar, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the expected *O*-desilylated aldol.

- *Protocol P<sub>3</sub>*

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone **V-1** (0.42 mmol, 1.0 equiv) and aldehyde (0.46 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.42 mmol, 1.0 equiv). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to isolate the expected *O*-desilylated aldol.

### **3-Diazo-4-hydroxy-4-phenyl-butan-2-one I-20a**

Desilylated aldol **I-20a** was prepared according different protocols.

- *Protocol P<sub>1</sub>*

Prepared from TES-diazoacetone and benzaldehyde according to the general protocol P<sub>1</sub>. The *O*-desilylated aldol **I-20a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (92 mg, 97% yield).

- *Protocol P<sub>4</sub> (TBAT)*

To a stirred solution of TES-diazoacetone (0.25 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (0.27 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous THF (2 mL) at -16 °C under Ar was slowly added TBAT (0.25 mmol, 1.0 equiv). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (25.2 mg, 53% yield).

- *Protocol P<sub>5</sub> (KF·18-crown-6 ether)*

To a stirred solution of TES-diazoacetone (0.5 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (0.55 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous THF (4 mL) at -16 °C under argon was slowly added KF·18-crown-6 ether complex,<sup>58</sup> (0.5 mmol, 1.0 equiv). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (8 mL). The

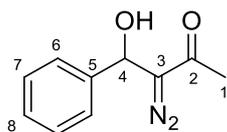
aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (80 mg, 84% yield).

- *Protocol P<sub>6</sub> (TBAF/AcOH : 1/1)*

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone (0.42 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (0.46 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous THF (4 mL) at -16 °C under argon was slowly added a solution of a 1/1 mixture of TBAF (1M/THF)/AcOH, (0.46 mmol, 0.44 mL, 1.0 equiv). After 120 min stirring at rt under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (52 mg, 65% yield).

- *Protocol P<sub>7</sub> (CsF/*n*Bu<sub>4</sub>NCl)*

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone (0.42 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (0.46 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (5 mL) at -16 °C, was added CsF, dried beforehand, (2.1 mmol, 5.0 equiv), and then *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (0.042 mmol, 10 mol %). After 24 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (54 mg, 67% yield).



**I-20a**

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 190.20 g/mol

Yellow solid, **m p** = 69-72 °C

*R<sub>f</sub>* = 0.14 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 6.02 (br s, 1H, H-4), 3.72 (br s, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, H-1).

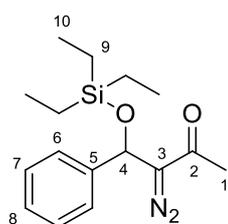
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.2 (C-2), 138.5 (C-5), 128.8 (C-7, 2C), 128.5 (C-8), 125.7 (C-6, 2C), 74.0 (C-3), 68.2 (C-4), 25.8 (C-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3312 (ν<sub>OH</sub>), 2922, 2086 (ν<sub>C=N<sub>2</sub></sub>), 1618 (ν<sub>C=O</sub>), 1340, 1022, 733.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 213.0634, found: 213.0636.

### 3-Diazo-4-phenyl-4-(triethylsilyloxy)-butan-2-one **III-37b**

A solution of TES-diazoacetone (0.5 mmol, 1.0 equiv), benzaldehyde (0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (250 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) was cooled at -16 °C under Ar. TBAF (1 M/THF, 0.025 mmol, 5 mol %) was added slowly. After 120 min stirring at -16 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude mixture of aldols **I-20a** and **III-37b** (**I-20a**/**III-37b** = 35/65) was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5), affording aldol **III-37b** (91 mg, 60% yield) as a yellow oil and aldol **I-20a** (34 mg, 36% yield) as a yellow solid.



C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

M = 304.46 g/mol

**III-37b** Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.82 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.26-7.39 (m, 5H, H-Ar), 5.98 (br s, 1H, H-4), 2.21 (s, 3H, H-1), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H-10), 0.63 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H-9).

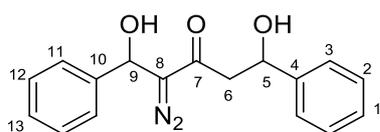
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 188.5 (C-2), 141.6 (C-5), 128.5 (C-7, 2 C), 127.8 (C-8), 125.2 (C-6, 2C), 75.4 (C-3), 67.0 (C-4), 25.8 (C-1), 6.7 (C-10, 3C), 4.6 (C-9, 3C).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2079 (ν<sub>C=N<sub>2</sub></sub>), 1644 (ν<sub>C=O</sub>), 1338, 1090, 734.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 327.1499, found: 327.1498.

**1,5-Bis(4-phenyl)-2-diazo-1,5-dihydropentan-3-one III-62c**

To a stirred solution of TES-diazoacetone (150 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (89 mg, 0.84 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2 mL) at -16 °C was slowly added a solution of SiMe<sub>3</sub>OK (97 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL). After 3 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×15 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a 36/5/59 mixture of aldol **I-20a**/**III-37b**/**III-62c**, evaluated from its <sup>1</sup>H NMR spectrum, was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40). Aldol **I-20a** was isolated as a yellow solid (9 mg, 7% yield) and bis-aldol **III-62c** was obtained as a 75/25 mixture of diastereoisomers **III-62c<sub>d1</sub>** / **III-62c<sub>d2</sub>**, evaluated from its <sup>1</sup>H NMR spectrum, as a yellow oil (28 mg, 12% yield).

**III-62c**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M = 296.32 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.12 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

*Major diastereoisomer **III-62c<sub>d1</sub>***

<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.34-7.38 (m, 10H, H-Ar), 6.05 (s, 1H, H-9), 5.24 (dd, 1H, *J* = 9.5, 3.3 Hz, H-5), 2.93 (dd, 1H, *J* = 15.7, 9.5 Hz, H-6), 2.79 (m, 1H, H-6').

<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 194.1 (C-7), 142.6 (C-4), 138.5 (C-10), 128.9 (C-12, 2C), 128.7 (C-13), 127.9 (C-2, 2C), 127.8 (C-1), 125.7 (C-3, 2C), 125.6 (C-11, 2C), 75.1 (C-8), 70.7 (C-5), 67.9 (C-9), 47.0 (C-6).

*Characteristic signals of the minor diastereoisomer **III-62c<sub>d2</sub>***

<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.27-7.33 (m, 10H, H-Ar), 6.01 (s, 1H, H-9), 5.17 (dd, 1H, *J* = 8.8, 3.6 Hz, H-5).

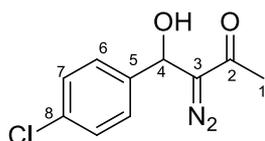
<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 192.7 (C-7), 142.7 (C-4), 128.6 (C-12, 2C), 128.5 (C-13), 125.7 (C-3, 2C), 70.7 (C-5), 48.9 (C-6).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3384 (ν OH), 2923, 2086 (ν C=N<sub>2</sub>), 1602 (ν C=O), 1368, 1199, 1017, 697.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{16}N_2NaO_3$   $[M+Na]^+$ : 319.1053, found: 319.1054.

#### 4-(4-Chlorophenyl)-3-diazo-4-hydroxybutan-2-one **III-38a**

Prepared from TES-diazoacetone and 4-chlorobenzaldehyde according to general protocol P1. Aldol **III-38a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (103 mg, 92% yield).



**III-38a**

$C_{10}H_9ClN_2O_2$

$M = 224.64$  g/mol

Yellow solid,  $m p = 60-62$  °C

$R_f = 0.14$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1H$  NMR, 400 MHz** ( $CDCl_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.36 (s, 4H, H-Ar), 5.99 (br s, 1H, H-4), 3.68 (br s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, H-1).

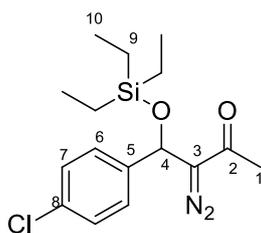
**$^{13}C$  NMR, 100 MHz** ( $CDCl_3$ ), ( $\delta$  ppm): 191.0 (C-2), 137.4 (C-5), 134.2 (C-8), 129.0 (C-7, 2C), 127.2 (C-6, 2C), 73.8 (C-3), 67.4 (C-4), 25.8 (C-1).

**IR (film)**  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3379 ( $\nu_{OH}$ ), 2085 ( $\nu_{C=N_2}$ ), 1635 ( $\nu_{C=O}$ ), 1265.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $C_{10}H_9ClN_2NaO_2$   $[M+Na]^+$ : 247.0245, found: 247.0237.

#### 4-(4-Chlorophenyl)-3-diazo-4-(triethylsilyloxy)-butan-2-one **III-38b**

To a stirred solution of TES-diazoacetone (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and *p*-chlorobenzaldehyde (38 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous  $Et_2O$  (2 mL) at  $-16$  °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.0125 mL, 0.0125 mmol, 5 mol %). After 120 min stirring at  $-16$  °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5mL) and the combined organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a 45/55 mixture of aldols **III-38a/III-38b**, evaluated from its  $^1H$  NMR spectrum, was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40). Aldol **III-38a** was isolated as a yellow solid (21 mg, 37%) and aldol **III-38b** was isolated as a yellow oil (53 mg, 62% yield).

**III-38b**C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

M = 338.90 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.78 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.31 (s, 4H, H-Ar), 5.94 (br s, 1H, H-4), 2.22 (s, 3H, H-1), 0.92 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz, H-10), 0.62 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz, H-9).

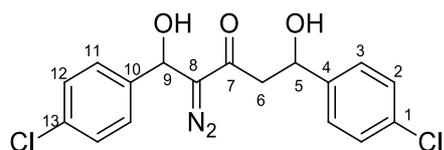
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 188.5 (C-2), 140.2 (C-5), 133.5 (C-8), 128.7 (C-7, 2C), 126.6 (C-6, 2C), 75.2 (C-3), 66.3 (C-4), 25.8 (C-1), 6.6 (C-10, 3C), 4.5 (C-9, 3C).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>) : 2956, 2877, 2078 (ν C=N<sub>2</sub>), 1642 (ν C=O), 1490, 1333, 1240, 1089, 1014, 838, 733.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 361.1110, found: 361,1117.

### 1,5-Bis(4-chlorophenyl)-2-diazo-1,5-dihydropentan-3-one **III-38c**

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv), *p*-chlorobenzaldehyde (65 mg, 0.46 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (210 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.42 mL, 0.42 mmol, 1 equiv). After 120 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a 70/30 mixture of aldol **III-38a**/**III-38c**, evaluated from its <sup>1</sup>H NMR spectrum, was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40). Aldol **III-38a** was isolated as a yellow solid (47 mg, 50% yield) and bis-aldol **III-38c** was isolated as an orange oil (16 mg, 20% yield based on the limiting reactant *p*-Cl-benzaldehyde).

**III-38c**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

M = 365,21 g/mol

Orange oil

*R<sub>f</sub>* = 0.12 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.37-7.23 (m, 8H, H-Ar), 6.01 (s, 1H, H-9), 5.25 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.2 Hz, H-5), 2.87 (dd, 1H, *J* = 15.6, 9.0 Hz, H-6), 2.75 (m, 1H, H-6').

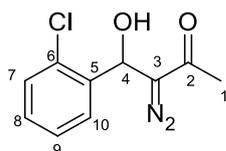
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 192.0 (C-7), 141.0 (C-1), 137.1 (C-13), 134.3 (C-10), 133.7 (C-4), 129.0 (C-11), 128.8 (C-12, 2C), 127.2 (C-2, 2C), 127.1 (C-11'), 127.0 (C-3), 126.7 (C-3'), 75.4 (C-8), 70.1 (C-9), 67.1 (C-5), 47.1 (C-6).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3379 (ν OH), 2924, 2088 (ν C=N<sub>2</sub>), 1606 (ν C=O), 1490, 1090, 1013, 780, 742.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 365.0460, found: 365.0469.

#### 4-(2-Chlorophenyl)-3-diazo-4-hydroxybutan-2-one **III-39a**

Prepared from TIPS-diazoacetone and *o*-chlorobenzaldehyde according to the general protocol P<sub>3</sub>. Aldol **III-39a** was obtained after column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (95 mg, 100% yield).

**III-39a**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 224.64 g/mol

Yellow solid, *m p* = 89 °C*R<sub>f</sub>* = 0.23 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm) : 7.71 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.0 Hz, H-10), 7.36-7.39 (m, 1H, H-8), 7.33 (m, 1H, H-9), 7.28 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.0 Hz, H-7), 6.20 (br s, 1H, H-4), 2.28 (s, 3H, H-1).

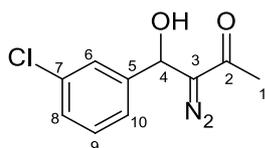
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.3 (C-2), 136.3 (C-5), 131.6 (C-6), 129.6 (C-7), 129.4 (C-8), 127.5 (C-10), 127.2 (C-9), 72.9 (C-3), 65.8 (C-4), 25.7 (C-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>) : 3369 (ν OH), 2082 (ν C=N<sub>2</sub>), 1615 (ν C=O), 1025, 735, 703.

HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{10}H_9ClN_2NaO_2$   $[M+Na]^+$  : 247.0245, found: 247.0236.

#### 4-(3-Chlorophenyl)-3-diazo-4-hydroxybutan-2-one III-40a

Prepared from TIPS-diazoacetone and *m*-chlorobenzaldehyde according to the general protocol P<sub>3</sub>. Aldol **III-40a** was obtained after column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (83 mg, 88% yield).



**III-40a**

$C_{10}H_9ClN_2O_2$   
 M = 224.64 g/mol  
 Yellow solid, **m p** = 98 °C  
 $R_f$  = 0.12 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)  
 Revelation : UV + Vanillin

<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.43 (s, 1H, H-6), 7.27-7.34 (m, 3H, H-8, H-9, H-10), 5.98 (bs, 1H, H-4), 3.72 (br s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, H-1).

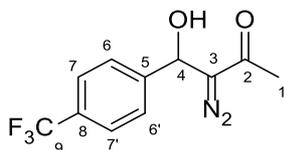
<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.0 (C-2), 140.9 (C-5), 134.8 (C-7), 130.1 (C-9), 128.6 (C-8), 126.0 (C-6), 123.9 (C-10), 73.9 (C-3), 67.3 (C-4), 25.8 (C-1).

IR (film)  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>): 3363 ( $\nu_{OH}$ ), 2079 ( $\nu_{C=N_2}$ ), 1613 ( $\nu_{C=O}$ ), 1336, 1025, 766, 736.

HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{10}H_9ClN_2NaO_2$   $[M+Na]^+$ : 247.0245, found: 247.0238.

#### 3-Diazo-4-hydroxy-4-(4-trifluoromethyl)phenyl)-butan-2-one III-41a

Prepared from TES-diazoacetone and 4-(trifluoromethyl)-benzaldehyde according to general protocol P<sub>1</sub>. Aldol **III-41a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (112 mg, 87% yield).



**III-41a**

$C_{11}H_9F_3N_2O_2$   
 M = 258.20g/mol  
 Yellow solid, **m p** = 79 °C.  
 $R_f$  = 0.08 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)  
 Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.64 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-7, H-7'), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-6, H-6'), 6.07 (br s, 1H, H-4), 2.28 (s, 3H, H-1).

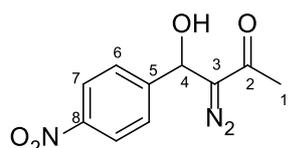
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 190.9 (C-2), 143.2 (C-5), 130.5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32.4 Hz, C-8), 126.1 (C-6, C-6'), 125.8 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.5 Hz, C-7'), 125.7 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.5 Hz, C-7), 123.9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272.4 Hz, C-9), 74.3 (C-3), 67.0 (C-4), 25.7 (C-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3371 (ν OH), 2082 (ν C=N<sub>2</sub>), 1614 (ν C=O), 1320, 1110, 1015, 830, 787.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 281.0508, found: 281.0513.

#### 4-(4-Nitrophenyl)-3-diazo-4-hydroxybutan-2-one **III-47a**

Prepared from TES-diazoacetone and *p*-nitrobenzaldehyde according to the general protocol P<sub>1</sub> without the addition of MS (4 Å). Aldol **III-47a** was obtained after column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow oil (24 mg, 41% yield).



**III-47a**

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

*M* = 235.20 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.07 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 8.25 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-7), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-6), 6.11 (br s, 1H, H-4), 2.30 (s, 3H, H-1).

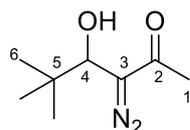
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 190.7 (C-2), 147.8 (C-8), 146.1 (C-5), 126.7 (C-6, 2C), 124.0 (C-7, 2C), 73.5 (C-3), 67.1 (C-4), 25.8 (C-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>) : 3420 (ν OH), 2082 (ν C=N<sub>2</sub>), 1616 (ν C=O), 1515, 1345.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 258.0485, found: 258.0492.

#### 3-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethylhexan-2-one **III-42a**

Prepared from TIPS-diazoacetone and pivalaldehyde according to general protocol P<sub>3</sub>. Aldol **III-42a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (67 mg, 94% yield).

**III-42a**C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 170.21 g/mol

Yellow solid, **m p** = 86.5 °C**R<sub>f</sub>** = 0.21 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 4.36 (br s, 1H, H-4), 3.04 (br s, 1H, OH), 2.26 (s, 3H, H-1), 0.97 (s, 9H, H-6).

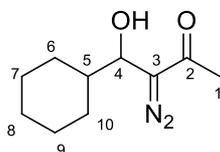
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.3 (C-2), 73.4 (C-3), 69.8 (C-4), 38.4 (C-5), 25.7 (C-1), 25.6 (C-6).

**IR (film)**  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>): 3406 ( $\nu$  OH), 2086 ( $\nu$  C=N<sub>2</sub>), 1627 ( $\nu$  C=O), 1266, 739.

**HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 193.0947, found: 193.0947.

#### 4-Cyclohexyl-3-diazo-4-hydroxybutan-2-one **III-43a**

Prepared from TIPS-diazoacetone and cyclohexanecarboxaldehyde according to general protocol P<sub>3</sub>. Aldol **III-43a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (78 mg, 95% yield).

**III-43a**C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 196.25 g/mol

Yellow solid, **m p** = 38 °C**R<sub>f</sub>** = 0.24 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 4.40 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-4), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.25 (s, 3H, H-1), 2.01 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H-6), 1.52-1.80 (m, 5H, H-5, H-6', H-7, H-7', H-8), 1.00-1.29 (m, 5H, H-8', H-9, H-9', H-10, H-10').

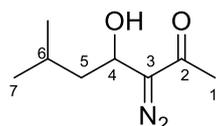
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.5 (C-2), 71.0 (C-3), 70.8 (C-4), 42.0 (C-5), 29.3 (C-8), 29.1 (C-6), 26.4 (C-10), 26.0 (C-7), 25.9 (C-9), 25.8 (C-1).

**IR (film)**  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>): 3397 ( $\nu$  OH), 2927, 2082 ( $\nu$  C=N<sub>2</sub>), 1620 ( $\nu$  C=O), 1371.

**HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 219.1104, found: 219.1110.

**3-Diazo-4-hydroxy-6-methylheptan-2-one III-44a**

Prepared from TES-diazoacetone and isovaleraldehyde according to general protocol P<sub>1</sub>. Aldol **III-44a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow oil (85 mg, 100% yield).

**III-44a**C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 170.21 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.14 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 4.88 (dd, 1H, *J* = 8.2, 5.7 Hz, H-4), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.26 (s, 3H, H-1), 1.76-1.80 (m, 1H, H-6), 1.63-1.68 (m, 1H, H-5), 1.34-1.43 (m, 1H, H-5'), 0.95 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-7).

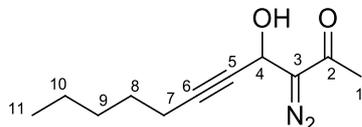
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.6 (C-2), 72.1 (C-3), 64.2 (C-4), 42.3 (C-5), 25.8 (C-1), 24.6 (C-6), 23.0 (C-7), 22.0 (C-7').

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3417 (ν OH), 3054, 2082 (ν C=N<sub>2</sub>), 1633 (ν C=O), 1265, 739.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 193.0947, found: 193.0935.

**3-Diazo-4-hydroxyundec-5-yn-2-one III-45a**

Prepared from TES-diazoacetone and 2-octynal according to general protocol P<sub>1</sub>. Aldol **III-45a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as an orange oil (98 mg, 94% yield).

**III-45a**C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 208.26 g/mol

Orange oil

*R<sub>f</sub>* = 0.23 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20) Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 5.64 (br s, 1H, H-4), 3.77 (br s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, H-1), 2.22-2.25 (m, 2H, H-7), 1.48 – 1.55 (m, 2H, H-8), 1.27-1.40 (m, 4H, H-9, H-10), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-11).

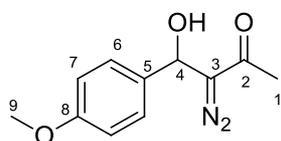
$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 190.2 (C-2), 88.9 (C-6), 75.0 (C-3), 73.4 (C-5), 58.0 (C-4), 31.0 (C-9), 28.1 (C-8), 25.7 (C1), 22.1 (C-10), 18.5 (C-7), 13.9 (C-11).

IR (film)  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2090 ( $\nu_{\text{C=N}_2}$ ), 1636 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1339, 733.

HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 231.1104, found: 231.1106.

### 3-Diazo-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butan-2-one III-46a

Prepared from TES-diazoacetone and 4-methoxybenzaldehyde according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-46a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow solid (90 mg, 82% yield).



**III-46a**

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 220,22$  g/mol

Yellow solid,  $m p = 97-100$  °C

$R_f = 0.07$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-6), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-7), 5.96 (br s, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, H-9), 2.27 (s, 3H, H-1).

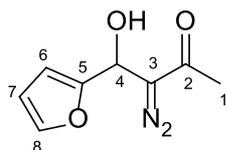
$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 191.3 (C-2), 159.6 (C-8), 130.7 (C-5), 127.1 (C-7, 2C), 114.1 (C-6, 2C), 74.0 (C-3), 67.8 (C-4), 55.3 (C-9), 25.8 (C-1).

IR (film)  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3414 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2086 ( $\nu_{\text{C=N}_2}$ ), 1613 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1370.

HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 243.0740, found: 243.0739.

### 3-Diazo-4-(furan-2-yl)-4-hydroxybutan-2-one III-48a

Prepared from TES-diazoacetone and furfural according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-48a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as a yellow oil (87 mg, 97% yield).



**III-48a**

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 180.16$  g/mol

Yellow oil

$R_f = 0.15$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.40 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-8), 6.39-6.40 (m, 2H, H-6, H-7), 5.93 (br s, 1H, H-4), 2.28 (s, 3H, H-1).

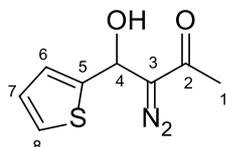
**$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 190.6 (C-2), 151.8 (C-5), 142.8 (C-8), 110.4 (C-7), 107.6 (C-6), 72.5 (C-3), 62.5 (C-4), 25.6 (C-1).

**IR (film)**  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3347 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2085 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1614 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1336, 1005, 737.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 203.0427, found: 203.0421.

### 3-Diazo-4-hydroxy-4-(thiophen-2-yl)-butan-2-one **III-49a**

Prepared from TES-diazoacetone and 2-thiophenecarboxaldehyde according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-49a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as an orange oil (81 mg, 83% yield).



**III-49a**

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

$M = 196.23$  g/mol

Orange oil

$R_f = 0.13$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.29-7.31 (dd, 1H,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H, H-8), 7.00-7.05 (m, 2H, H-6, H-7), 6.21 (br s, 1H, H-4), 3.69 (br s, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, H-1).

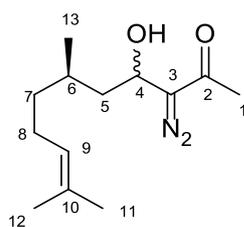
**$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 190.7 (C-2), 142.8 (C-5), 127.1 (C-6), 125.4 (C-8), 124.4 (C-7), 74.4 (C-3), 64.9 (C-4), 25.8 (C-1).

**IR (film)**  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3343 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2081 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1607 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1335, 1285, 1014, 945, 780.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 219.0199, found: 219.0201.

### 3-Diazo-4-hydroxy-6,10-dimethylundec-9-en-2-one **III-50a**

Prepared from TES-diazoacetone and citronellal according to general protocol P<sub>2</sub>. After column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), aldol **III-50a** was obtained as a mixture of diastereoisomers **III-50a<sub>d1</sub>** and **III-50a<sub>d2</sub>**, as a yellow oil (101 mg, 85% yield).

**III-50a**C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 238.33 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.08 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**Diastereoisomer III-50a<sub>d1</sub>**

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 5.06-5.10 (m, 1H, H-9), 4.87-4.93 (m, 1H, H-4), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.25 (s, 3H, H-1), 1.94-2.06 (m, 2H, H-8), 1.68 (s, 3H, H-11), 1.52-1.60 (m, 3H, H-5, H-5', H-6), 1.60 (s, 3H, H-12), 1.18-1.43 (m, 2H, H-7), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-13).

**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.4 (C-2), 131.4 (C-10), 124.4 (C-9), 72.1 (C-3), 63.7 (C-4), 40.7 (C-5), 36.7 (C-7), 28.8 (C-6), 25.7 (C-1), 25.4 (C-8), 25.3 (C-11), 18.9 (C-13), 17.6 (C-12).

**Diastereoisomer III-50a<sub>d2</sub>**

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 5.06-5.10 (m, 1H, H-9), 4.87-4.93 (m, 1H, H-4), 2.88 (br s, 1H, OH) 2.26 (s, 3H, H-1), 1.94-2.06 (m, 2H, H-8), 1.68-1.76 (m, 3H, H-5, H-5', H-6), 1.68 (s, 3H, H-11), 1.60 (s, 3H, H-12), 1.18-1.43 (m, 2H, H-7), 0.94 (m, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-13).

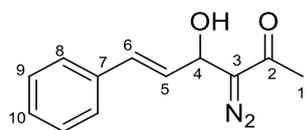
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.6 (C-2), 131.5 (C-10), 124.5 (C-9), 72.5 (C-3), 64.2 (C-4), 40.7 (C-5), 37.4 (C-7), 29.2 (C-6), 25.7 (C-1), 25.4 (C-8), 25.4 (C-11), 19.9 (C-13), 18.9 (C-12).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3398 (ν OH), 2962, 2915, 2082 (ν C=N<sub>2</sub>), 1614 (ν C=O), 1371, 1292, 617.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 261.1573, found: 261.1572.

**3-Diazo-(*E*)-4-hydroxy-6-phenylhex-5-en-2-one III-51a**

Prepared from TES-diazoacetone and (*E*)-cinnamaldehyde according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-51a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as an orange solid (96 mg, 89 % yield).

**III-51a**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 216.24 g/mol

Orange solid, **m p** = 74 °C**R<sub>f</sub>** = 0.14 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.24-7.40 (m, 5H, H-Ar), 6.80 (dd, 1H, *J* = 16.0, 1.2 Hz, H-6), 6.23 (dd, 1H, *J* = 16.0, 5.5 Hz, H-5), 5.54 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-4), 2.28 (s, 3H, H-1).

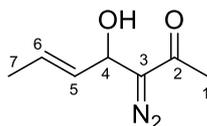
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 191.0 (C-2), 135.9 (C-7), 132.5 (C-6), 128.7 (C-9), 128.3 (C-10), 126.7 (C-8), 125.4 (C-5), 72.2 (C-3), 66.5 (C-4), 25.8 (C-1).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>) : 3377 (ν OH), 2087 (ν C=N<sub>2</sub>), 1631 (ν C=O), 1369.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 239.0791, found: 239.0781.

**3-Diazo-(*E*)-4-hydroxyhept-5-en-2-one III-52a**

Prepared from TES-diazoacetone and (*E*)-crotonaldehyde according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-52a** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) as an orange oil (34 mg, 44% yield).

**III-52a**C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 154.17 g/mol

Orange oil

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 5.91 (m, 1H, H-6), 5.53 (dd, 1H, *J* = 15.5, 5.2 Hz, H-5), 5.30 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-4), 3.12 (br s, 1H, OH), 2.26 (s, 3H, H-1), 1.75 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-7).

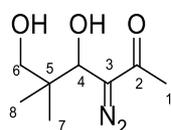
$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 191.3 (C-2), 129.8 (C-6), 127.2 (C-5), 72.0 (C-3), 66.6 (C-4), 25.7 (C-1), 17.7 (C-7).

IR (film)  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2090 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1621 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1371.

HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 177.0634, found: 177.0635.

### 3-Diazo-4,6-dihydroxy-5,5-dimethylhexan-2-one III-54c

Prepared from TES-diazoacetone and 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpropanal **III-53** according to general protocol P<sub>2</sub>. Aldol **III-54c** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 50:50) as a yellow oil (70 mg, 75% yield).



III-54c

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 186.21$  g/mol

Yellow oil

$R_f = 0.04$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 4.67 (br s, 1H, H-4), 3.48 (d, 1H,  $J = 11,4$  Hz, H-6), 3.39 (d, 1H,  $J = 11,4$  Hz, H-6'), 2.29 (s, 3H, H-1), 1.06 (s, 3H, H-7), 0.86 (s, 3H, H-8).

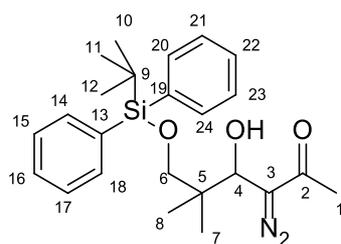
$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 191.7 (C-2), 72.1 (C-3), 71.0 (C-6), 70.0 (C-4), 41.8 (C-5), 25.6 (C-1), 20.2 (C-7), 20.1 (C-8).

IR (film)  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3362 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2963, 2876, 2085 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1607 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1367, 1077, 1037, 730, 624.

HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 187.1083, found: 187.1075.

### 3-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethyl-6-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-hexan-2-one III-54a

Prepared from TES-diazoacetone and 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpropanal **III-53** according to general protocol P<sub>1</sub>. The oily residue, containing a 47/30/23 mixture of **III-54a/III-54b/III-54c**, evaluated from its  $^1\text{H}$  NMR spectrum, was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to isolate the aldol **III-54a** as a yellow oil (75 mg, 35% yield).

**III-54a**C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

M = 424.61 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.56 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 7.65-7.68 (m, 4H, H-14, H-18, H-20, H-24), 7.40-7.49 (m, 6H, H-15, H-16, H-17, H-21, H-22, H-23), 4.75 (br s, 1H, H-4), 4.49 (br s, 1H, OH), 3.61 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-6), 3.49 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-6'), 2.25 (s, 3H, H-1), 1.09 (s, 9H, H-10, H-11, H-12), 0.96 (s, 3H, H-7), 0.83 (s, 3H, H-8).

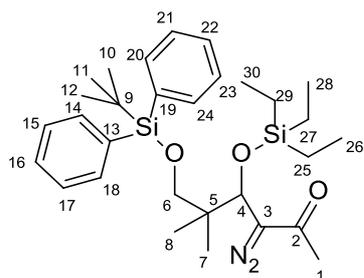
**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 190.2 (C-2), 135.8 (C-14, C-21), 135.7 (C-18, C-23), 132.3 (C-13), 132.2 (C-19), 130.1 (C-16, C-22), 127.9 (C-15, C-20), 127.8 (C-17, C-24), 73.4 (C-6), 72.1 (C-4), 70.8 (C-3), 65.9 (C-6'), 41.6 (C-5), 26.9 (C-10, C-11, C-12), 25.7 (C-1), 22.0 (C-8), 19.2 (C-9), 18.9 (C-7).

**IR (film)** ν max (cm<sup>-1</sup>): 3440 (ν OH), 2959, 2857, 2080 (ν C=N<sub>2</sub>), 1620 (ν C=O), 1363, 1106, 733, 614.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 425.2260, found: 425.2264.

### **3-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethyl-6-(tertbutyldimethylsilyloxy)-4-(triethylsilyloxy)-hexan-2-one III-54b**

To a stirred solution of TES-diazoacetone (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpropanal **III-53** (170 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and 4 Å molecular sieves (250 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (5 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.025 mL, 0.025 mmol, 5 mol %). After 4 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a 29/69/2 mixture of **III-54a/III-54b/III-54c**, evaluated from its <sup>1</sup>H NMR spectrum, was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to isolate the aldol **III-54b** as a yellow oil (171 mg, 32% yield).

**III-54b**
 $C_{30}H_{46}N_2O_3Si_2$ 
 $M = 538.87 \text{ g/mol}$ 

Yellow oil

 $R_f = 0.82$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1H$  NMR, 400 MHz** ( $CDCl_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.64-7.66 (m, 4H, H-14, H-18, H-20, H-24), 7.35-7.45 (m, 6H, H-15, H-16, H-17, H-21, H-22, H-23), 4.64 (br s, 1H, H-4), 3.45 (s, 2H, H-6), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.10 (s, 9H, H-10, H-11, H-12), 0.85-0.89 (m, 15H, H-7, H-8, H-26, H-28, H-30), 0.50-0.56 (m, 6H, H-25, H-27, H-29).

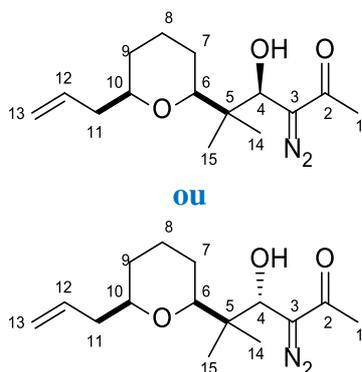
**$^{13}C$  NMR, 100 MHz** ( $CDCl_3$ ), ( $\delta$  ppm): 189.3 (C-2), 135.8 (C-14, C-18), 135.7 (C-20, C-24), 133.8 (C-13), 133.7 (C-19), 129.5 (C-16, C-22), 127.6 (C-15, C-17, C-21, C-23), 71.7 (C-3), 69.4 (C-6), 69.0 (C-4), 43.7 (C-5), 27.1 (C-10, C-11, C-12), 25.5 (C-1), 21.2 (C-8), 19.4 (C-7), 18.4 (C-9), 6.7 (C-26, C-28, C-30), 4.4 (C-25, C-27, C-29).

**IR (film)**  $\nu$  max ( $cm^{-1}$ ): 2957, 2876, 2074 ( $\nu_{C=N_2}$ ), 1644 ( $\nu_{C=O}$ ), 1427, 1285, 1079, 823, 737, 612.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $C_{30}H_{47}N_2O_3Si_2$   $[M+H]^+$ : 539.3125, found: 539.3126.

**(±)5-((2*S*,6*R*)-6-allyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-diazo-4-hydroxy-5-methylhexan-2-one **III-59a****

To a stirred solution of TES-diazoacetone (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv (±)2-((2*S*,6*R*)-6-allyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpropanal **III-55** (108 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (250 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous  $Et_2O$  (5 mL) at  $-16^\circ C$  was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.025 mL, 0.025 mmol, 5 mol %). After 120 min stirring at  $-16^\circ C$  under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing TES-diazoacetone and aldehyde (60 % conversion) afford the aldol **III-59a** which was obtained in a mixture of diastereoisomers **III-59a<sub>d1</sub>** and **III-59a<sub>d2</sub>**, evaluated from its  $^1H$  NMR spectrum. It was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to isolate the aldol **III-59a<sub>d1</sub>**, as a yellow oil (21 mg, 15 % yield) and **III-59a<sub>d2</sub>**, as a yellow oil (21 mg, 15 % yield).

Diastereoisomer **III-59a<sub>d1</sub>****III-59a<sub>d1</sub>**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M = 280.36 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.37 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

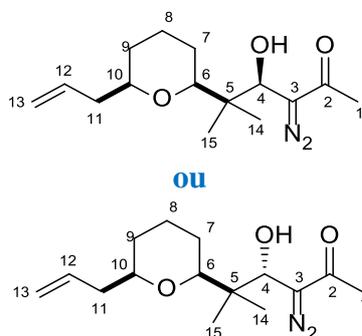
Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm): 5.71-5.82 (m, 1H, H-12), 5.05 – 5.06 (m, 1H, H-13), 5.08-5.10 (m, 1H, H-13'), 4.72 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, OH), 4.60 (br s, 1H, H-4), 3.33-3.39 (m, 1H, H-10), 3.28-3.32 (m, 1H, H-6), 2.25 (s, 3H, H-1), 2.18-2.24 (m, 2H, H-11), 1.89-1.94 (m, 1H, H-7), 1.56-1.63 (m, 2H, H-8, H-9), 1.35-1.54 (m, 2H, H-7', H-8'), 1.25-1.29 (m, 1H, H-9'), 1.02 (s, 3H, H-14), 0.86 (s, 3H, H-15).

**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), (δ ppm) : 189.8 (C-2), 134.4 (C-12), 117.7 (C-13), 85.4 (C-6), 77.6 (C-10), 73.0 (C-4), 70.9 (C-3), 42.7 (C-5), 41.0 (C-11), 31.0 (C-9), 25.8 (C-1), 25.1 (C-8), 23.4 (C-7), 21.8 (C-15), 20.7 (C-14).

**IR (film)** *v* max (cm<sup>-1</sup>) : 3442 (*v* OH), 2934, 2856, 2080 (*v* C=N<sub>2</sub>), 1630 (*v* C=O), 1439, 1344, 1035, 914.

**HRMS** *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 281.1865, found: 281.1864.

Diastereoisomer **III-59a<sub>d2</sub>****III-59a<sub>d2</sub>**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M = 280.36 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.32 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 5.72-5.83 (m, 1H, H-12), 5.10-5.11 (m, 1H, H-13), 5.06-5.08 (m, 1H, H-13'), 5.01 (br s, 1H, OH), 4.65 (br s, 1H, H-4), 3.46-3.53 (m, 1H, H-10), 3.40 (dd, 1H,  $J = 11.1, 2.0$  Hz, H-6), 2.23 (s, 3H, H-1), 2.19-2.21 (m, 2H, H-11), 1.85-1.91 (m, 1H, H-7), 1.55-1.61 (m, 2H, H-8, H-9), 1.45-1.54 (m, 1H, H-7'), 1.16-1.38 (m, 2H, H-8', H-9'), 0.92 (s, 3H, H-14), 0.75 (s, 3H, H-15).

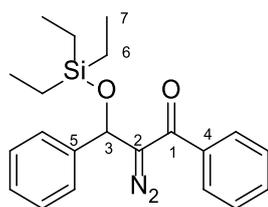
**$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm) : 190.1 (C-2), 134.5 (C-12), 117.7 (C-13), 87.2 (C-6), 77.9 (C-10), 73.4 (C-4), 71.3 (C-3), 43.0 (C-5), 40.9 (C-11), 31.0 (C-9), 25.6 (C-1), 25.2 (C-8), 23.4 (C-7), 22.0 (C-15), 14.4 (C-14).

**IR (film)**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3406 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2933, 2855, 2079 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1640 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1439, 1370, 1289, 1038, 912, 615.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 281.1865, found: 281.1868.

### 2-Diazo-1,3-diphenyl-3-(triethylsilyloxy)propan-1-one **III-69b**

A solution of phenyldiazoacetone **III-68** (113 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv), benzaldehyde (50 mg, 0.47 mmol, 1.1 equiv) and 4 Å molecular sieves (215 mg, 500 mg/mmol) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) was cooled at  $-16^\circ\text{C}$  under Ar. TBAF (1 M/THF, 0.021 mmol, 5 mol %) was slowly added. After 120 min stirring at  $-16^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Aldol **III-69b** was obtained after column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5) as an orange oil (105 mg, 67% yield).



**III-69b**

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

$M = 366.53$  g/mol

Orange oil

$R_f = 0.73$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 7.58-7.30 (m, 10H, H-Ar), 6.21 (s, 1H, H-3), 0.95 (m, 9H, H-7), 0.68 (m, 6H, H-6).

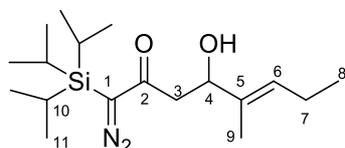
**$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz** ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 186.8 (C-1), 141.5 (C-5), 131.6 (C-4), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 125.4 (C-Ar), 74.9 (C-2), 67.9 (C-3), 6.7 (C-7), 4.6 (C-6).

**IR (film)**  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2875, 2079 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1621 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1342, 1237, 1060, 1002, 840, 729.

**HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 389.1656, found: 389.1652.

**(E)-1-diazo-4-hydroxy-5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-oct-5-en-2-one V-4**

To a stirred solution of LDA (0.95 M/THF, 0.83 mmol, 0.9 mL, 2.0 equiv) at -50 °C under Ar, was slowly added a solution of TIPS-diazoacetone (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL). After 30 min stirring at -50 °C under Ar, the reaction mixture was cooled to -100 °C, and a solution of 2-methyl-2-pentenal (41 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL), was added dropwise. After 1 h stirring at -100 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the aldol **V-4**, as a yellow oil (107 mg, 77% yield).



**V-4**

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

M = 338.56 g/mol

Yellow oil

$R_f$  = 0.76 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$  ppm): 5.49 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, H-6), 4.48 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 3.2 Hz, H-4), 3.32 (br s, 1H, OH), 2.69-2.85 (m, 2H, H-3), 2.08-2.12 (m, 2H, H-7), 1.65 (s, 3H, H-9), 1.25-1.43 (m, 3H, H-10), 1.05-1.11 (m, 18H, H-11), 0.96 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz, H-8).

**<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz** (CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$  ppm) : 198.8 (C-2), 134.7 (C-5), 128.5 (C-6), 73.5 (C-4), 53.8 (C-1), 43.6 (C-3), 20.8 (C-7), 18.4 (C-11), 13.9 (C-8), 12.3 (C-9), 11.7 (C-10).

**IR (film)**  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>) : 3418 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2942, 2865, 2065 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$ ), 1615 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1463, 1363, 835, 738, 651.

**HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 361.2282, found: 361.2273.

## 2. General procedures for the O-desilylation of aldol **III-37b**

- *Protocol P<sub>8</sub> (TBAF)*

To a stirred solution of aldol **III-37b** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.36 mmol, 1.1 equiv). After 10 min stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the aldol **I-20a**, as a yellow solid (50 mg, 79 % yield).

- *Protocol P<sub>9</sub> (TBAF/AcOH : 1/1)*

To a stirred solution of aldol **III-37b** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2 mL) at rt was slowly added a solution of a 1/1 mixture of TBAF (1M/THF)/AcOH (0.18 mmol, 0.19 mL, 1.1 equiv). After 5 h stirring at rt under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the aldol **I-20a**, as a yellow solid (23.5 mg, 77% yield).

- *Protocol P<sub>10</sub> (HF·pyridine)*

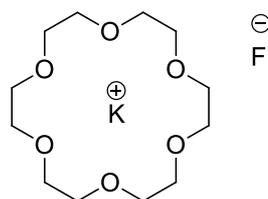
To a stirred solution of aldol **III-37b** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (4 mL), in a Teflon round-bottomed flask, was slowly added at rt HF·pyridine (0.73 mmol, 0.013 mL, 2.2 equiv). After 22 h stirring at rt under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue (75 mg), containing a mixture of aldol **III-37b** and by-products produced by the degradation of the reaction medium was evaluated from its <sup>1</sup>H NMR spectrum. The aldol **I-20a** was not obtained.

- *Protocol P<sub>11</sub> (Et<sub>3</sub>N·3HF)*

To a stirred solution of aldol **III-37b** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2 mL) at rt was slowly added Et<sub>3</sub>N·3HF (0.36 mmol, 0.059 mL, 1.1 equiv). After 3 h stirring at rt under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the aldol **I-20a**, as a yellow solid (63 mg, 100% yield).

### 3. Protocol for the synthesis of KF·18-crown-6 ether complex<sup>58</sup>

The dissolution of equimolar amounts of potassium fluoride (90 mg, 1.55 mmol, 1.0 equiv) and 18-Crown-6 Ether (409.7 mg, 1.55 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous methanol (30 mL), followed by evaporation of the solvent under reduced pressure and drying under high vacuum for 2 h led to the formation of KF·18-crown-6 ether complex, as a white solid.



**KF·18-crown-6-ether**

## IV. Catalytic asymmetric aldol reaction of $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones

### 1. General procedures under phase-transfer conditions

- *Protocol P<sub>12</sub>*

In an oven-dried 10 mL Schlenk-tube equipped with an adequate magnetic stirring bar, fluoride potassium dihydrate (1.25 mmol, 5 equiv) was dried under vacuum for 20 min at rt. The cinchona alkaloid (0.025 mmol, 0.1 equiv) was added under Ar and 1 mL of anhydrous THF was then introduced. The solution was cooled to -16 °C, aldehyde (0.27 mmol, 1.1 equiv) was first added to the reaction medium and then a solution of TES-diazoacetone (0.25 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added dropwise over 5 min. After 24 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford a mixture of the *O*-desilylated aldol and the *O*-silylated aldol.

### 3-Diazo-4-hydroxy-4-phenyl-butan-2-one I-20a

According to the general protocol P<sub>12</sub>, using TES-diazoacetone, benzaldehyde and catalyst **IV-6**, the mixture of aldols **I-20a** et **III-37b** (**I-20a**/**III-37b**= 85/15) was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), affording aldol **I-20a** (25 mg, 52 % yield) as a yellow solid and aldol **III-37b** (18 mg, 24% yield) as a yellow oil.

The aldol **I-20a** was obtained in a 35% e.e. This value was determinate by HPLC on Chiralcel OD column [*i*-octan/*i*-PrOH = 90/10], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm,  $t_R$  = 7.7 min (major) and 8.9 min (minor) ;  $[\alpha]_D^{25}$  +24.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

The *O*-silylated aldol **III-37b** was desilylated in a 30% e.e after desilylation with TREAT HF.

- *Protocol P<sub>13</sub>*

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (22 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL) at 0 °C was added cesium fluoride, dried beforehand, (32 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) and then the catalyst **IV-6** (13 mg, 0.021

mmol, 0.1 equiv) . After 24 h stirring at 0 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing TIPS-diazoacetone, aldehyde and aldol **I-20a** (21% conversion) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (4 mg, 10% yield, 13% e.e), as a yellow solid.

- *Protocol P<sub>14</sub>* (TMAF)

To a stirred solution of benzaldehyde (55 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv), *N*-Bn-CD-Br **IV-54** (12 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) and TMAF (2.3 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) in anhydrous THF (1 mL) at -16 °C was slowly added a solution of TES-diazoacetone (0.25 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) under Ar over 5 min. After the reaction mixture was stirred for 24 h at the same temperature under Ar, it was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a mixture of aldols **I-20a** and **III-37b** (**I-20a/III-37b**= 68/32) was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), affording aldol **I-20a** (25 mg, 52% yield) as a yellow solid and aldol **III-37b** (25 mg, 33% yield) as a yellow oil.

The aldol **I-20a** was obtained in a 21% e.e. This value was determinate by HPLC on Chiralcel OD column [*i*-octan/*i*-PrOH = 90/10], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, *t<sub>R</sub>* = 7.6 min (major) and 8.8 min (minor) ; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +11.2 (*c* 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

The *O*-silylated aldol **III-37b** was obtained in 10% e.e after desilylation with TREAT HF.

- *Protocol P<sub>15</sub>*

To a stirred solution of TES-diazoacetone (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), benzaldehyde (29 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) and *N*-Bn-CD-Cl **IV-44b** (10 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) in anhydrous THF (2 mL) at -16 °C was added aqueous 50% CsOH (2.2 μL, 0.0125 mmol, 5 mol %) at -16 °C. After 24 h stirring at -16 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue contained only the TES-diazoacetone and aldehyde (0 % conversion).

### **3-Diazo-4-hydroxy-4-(4-trifluoromethyl)phenyl)-butan-2-one III-41a**

According to the general protocol P<sub>12</sub>, using TES-diazoacetone, 4-(trifluoromethyl)-benzaldehyde and catalyst **IV-44b**, the mixture of aldols **III-41a** and **III-41b** (**III-41a/III-41b** = 70/30) was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), affording aldol **III-41a** (34 mg, 53% yield) as a yellow solid and aldol **III-41b** (26 mg, 28% yield) as a yellow oil.

The aldol **III-41a** was obtained in a 16% e.e. This value was determined by HPLC on Chiralcel OD column [*i*-octan/*i*-PrOH = 98/2], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, *t<sub>R</sub>* = 44.0 min (minor) and 47.0 min (minor).

The *O*-silylated aldol **III-41b** was obtained in a 18% e.e after desilylation with TREAT HF.

### **3-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethylhexan-2-one III-42a**

According to the general protocol P<sub>12</sub>, using TES-diazoacetone, pivaldehyde and catalyst **IV-44b**, the aldol **III-42a** was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), as a yellow solid (30 mg, 70% yield).

The aldol **III-42a** was obtained in a 0% e.e. This value was determined by HPLC on Chiralcel OD column [*i*-octan/*i*-PrOH = 90/10], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, *t<sub>R</sub>* = 4.4 min and 4.8 min.

## **2. Synthesis of the chiral *N*-benzylcinchonidinium fluoride **IV-27b** from the corresponding *N*-benzylcinchonidinium chloride **IV-44b****

- *Method i* (AgF)<sup>88</sup>

To a stirred solution of *N*-Bn-CD-Cl **IV-44b** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) in water (3 mL), was added silver fluoride (35 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv) and the mixture was stirred overnight at rt. The reaction medium was then filtered through a pad of Celite and concentrated under vacuum. The residue was co-evaporated with toluene/acetonitrile : 1/1 three time (3 × 25 mL) and filtered again through a pad of Celite (rinsed out with acetonitrile). The solvent was removed *in vacuo* to afford the product which was dried in a desiccator over phosphorous pentoxide at rt under vacuum for 6 h. The *N*-Bn-CD-F **IV-27b** was obtained without further purification, as a brownish solid (85 mg, 87% yield).

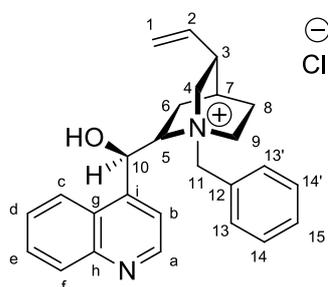
- *Method ii (KF)*

To a stirred solution of *N*-Bn-CD-Cl **IV-44b** (200 mg, 0.47 mmol, 1.0 equiv) in methanol (6 mL), was added potassium fluoride (41 mg, 0.70 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred overnight at rt. The reaction medium was then filtered through a pad of Celite and concentrated under vacuum. The residue was filtered again through a pad of Celite (rinsed out with acetonitrile). The solvent was then removed *in vacuo* to afford the product which was dried in desiccator over phosphorous pentoxide at rt under vane pump for 6 h. The *N*-Bn-CD-F **IV-27b** was obtained without further purification, as a white solid (186 mg, 98% yield).

- *Method iii (Amberlite IRA-400 OH)<sup>89,90</sup>*

A solution of *N*-Bn-CD-Cl **IV-44b** (1.0 g, 2.37 mmol, 1.0 equiv) in methanol (50 mL), was slowly passed through the column Amberlite IRA-400 OH<sup>-</sup> which was beforehand neutralized with water until pH ~ 7 and then washed with methanol. The eluent was neutralized until pH ~ 7 with 0.92N aq. HF (2.58 mL, 2.37 mmol, 1.0 equiv), and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was co-evaporated with benzene/acetonitrile: 1/1 three time (3 × 150 mL) to afford the product which was dried in desiccator over phosphorous pentoxide at rt under vane pump for 6 h. The *N*-Bn-CD-F **IV-27b** was obtained without further purification, as a brownish solid (1.0 g, 100% yield) a mixture with the corresponding bis-fluoride and another unidentified fluorinated compound.

**(8*S*, 9*R*)-<sup>(-)</sup>- *N*-Benzylcinchonidinium chloride IV-44b**



**IV-44b**

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 420.97 g/mol

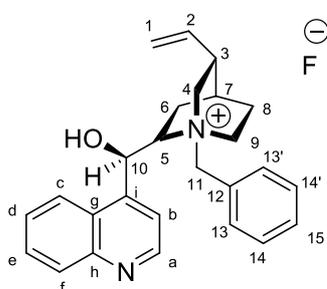
White solid, **m p** = 210 °C

**<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (δ ppm) : 8.85 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-a), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-c), 7.85 (m, 2H, H-b, H-f), 7.73-7.78 (m, 3H, H-13, H-13', OH), 7.38-7.43 (m, 2H, H-d, H-e), 7.30-7.36 (m, 3H, H-14, H-14', H-15), 6.62 (br s, 1H, H-10), 5.87 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H-11), 5.47-5.55 (m, 2H, H-11', H-2), 5.22 (dd, 1H, *J*<sub>(trans)</sub> = 17.2, 0.9 Hz, H-1), 4.97 (dd, 1H,

$J_{(cis)} = 10.5, 0.9 \text{ Hz, H-1'}$ ), 4.78-4.85 (m, 1H, H-9), 3.98 (t, 1H,  $J = 9.1 \text{ Hz, H-5}$ ), 3.59 (dt, 1H,  $J = 12.9, 3.8 \text{ Hz, H-4}$ ), 3.27 (dd, 1H,  $J = 12.9, 10.8 \text{ Hz, H-4'}$ ), 3.15 (m, 1H, H-9'), 2.54 (br s, 1H, H-3), 2.16-2.24 (m, 1H, H-8), 2.03-2.08 (m, 1H, H-6), 1.98 (br s, 1H, H-7), 1.63-1.70 (m, 1H, H-8'), 1.16-1.21 (m, 1H, H-6').

$^{13}\text{C NMR, 100 MHz (CD}_2\text{Cl}_2)$ , ( $\delta$  ppm) : 150.2 (C-a), 148.1 (C-g), 145.3 (C-i), 137.2 (C-2), 134.4 (C-13), 130.4 (C-15), 130.2 (C-f), 129.1 (C-14), 128.9 (C-d), 128.0 (C-h), 127.5 (C-e), 124.6 (C-12), 123.8 (C-c), 120.5 (C-b), 117.4 (C-1), 68.5 (C-5), 65.0 (C-10), 62.9 (C-11), 60.6 (C-4), 50.9 (C-9), 38.3 (C-3), 27.1 (C-7), 25.4 (C-8), 22.4 (C-6).

**(8S, 9R)-(-)- N-Benzylcinchonidinium fluoride IV-27b**



**IV-27b**

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$

$M = 404.52 \text{ g/mol}$

Brownish solid,  $m p = 170 \text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR, 400 MHz (CD}_2\text{Cl}_2)$ , ( $\delta$  ppm) : 8.87 (d, 1H,  $J = 4.5 \text{ Hz, H-a}$ ), 8.04 (d, 1H,  $J = 7.9 \text{ Hz, H-c}$ ), 8.00 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.2 \text{ Hz, H-f}$ ), 7.83 (d, 1H,  $J = 4.5 \text{ Hz, H-b}$ ), 7.58-7.63 (m, 3H, H-13, H-13', OH), 7.52-7.56 (m, 1H, H-d), 7.31-7.38 (m, 1H, H-e), 7.11-7.20 (m, 3H, H-14, H-14', H-15), 6.45 (br s, 1H, H-10), 5.87 (d, 1H,  $J = 12.0 \text{ Hz, H-11}$ ), 5.53 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.5, 6.6 \text{ Hz, H-2}$ ), 5.12-5.19 (m, 2H, H-11', H-1), 4.98 (dd, 1H,  $J_{(cis)} = 10.5, 0.6 \text{ Hz, H-1'}$ ), 4.77-4.83 (m, 1H, H-9), 3.86 (t, 1H,  $J = 9.1 \text{ Hz, H-5}$ ), 3.55 (m, 1H, H-4), 3.26 (dd, 1H,  $J = 12.9, 10.8 \text{ Hz, H-4'}$ ), 3.15 (td, 1H,  $J = 11.7, 4.7 \text{ Hz, H-9'}$ ), 2.54 (br s, 1H, H-3), 2.16-2.22 (m, 1H, H-8), 2.07-2.12 (m, 1H, H-6), 2.01 (s, 1H, H-7), 1.62-1.69 (m, 1H, H-8'), 1.18-1.23 (m, 1H, H-6').

$^{13}\text{C NMR, 100 MHz (CD}_2\text{Cl}_2)$ , ( $\delta$  ppm) : 150.3 (C-a), 148.3 (C-g), 145.6 (C-i), 137.3 (C-2), 134.1 (C-13), 130.5 (C-15), 130.4 (C-f), 129.1 (C-14), 129.1 (C-d), 127.6 (C-h), 127.5 (C-e), 124.8 (C-12), 123.2 (C-c), 120.6 (C-b), 117.5 (C-1), 69.5 (C-5), 64.9 (C-10), 63.5 (C-11), 61.2 (C-4), 50.9 (C-9), 38.4 (C-3), 27.1 (C-7), 25.4 (C-8), 22.1 (C-6).

$^{19}\text{F NMR, 376 MHz (CD}_2\text{Cl}_2)$ , ( $\delta$  ppm) : -128.1 (F).

### 3. General procedures using the chiral *N*-benzylcinchonidinium fluoride prepared beforehand

#### 3-Diazo-4-hydroxy-4-phenyl-butan-2-one I-20a

- Protocol P<sub>16</sub>

In an oven-dried 10 mL Schlenk-tube equipped with an adequate magnetic stirring bar, *N*-Bn-CD-F **IV-27b** (10 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) was dried under rotary vane pump for 5 h at 50 °C. After cooling to rt under Argon, 1 mL of anhydrous THF was introduced and the solution was cooled to -16 °C. Benzaldehyde (29 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) was first added to the reaction medium and then a solution of TES-diazoacetone (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise over 5 min. After 2 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue, containing a mixture of aldols **I-20a** and **III-37b** (**I-20a**/**III-37b** = 25/75) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford the expected *O*-desilylated aldol **I-20a** (8 mg, 17% yield) as a yellow solid and the *O*-silylated aldol **III-37b** (54 mg, 71% yield) as a yellow oil.

The aldol **I-20a** was obtained in a 30% e.e. This value was determinate by HPLC on Chiralcel OD column [*i*-octan/*i*-PrOH = 80/20], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, *t*<sub>R</sub> = 5.2 min (major) and 5.2 min (minor).

The *O*-silylated aldol **III-37b** was obtained in a 24% e.e after desilylation with TREAT HF; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +13.2 (*c* 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

- Protocol P<sub>17</sub>

In an oven-dried 10 mL Schlenk-tube equipped with an adequate magnetic stirring bar, *N*-Bn-CD-F **B1** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) was dried under rotary vane pump for 5 h at 50 °C. After cooling to rt under Argon, 1 mL of anhydrous THF was introduced and the solution was cooled to -16 °C. Benzaldehyde (29 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) was first added to the reaction medium and then a solution of TIPS-diazoacetone (60 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise over 5 min. After 2 h stirring at -16 °C under Ar, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily

residue, containing TIPS-diazoacetone, aldehyde and aldol **I-20a** (40 % conversion) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford *O*-desilylated aldol **I-20a** (26 mg, 55% yield, 5% ee), as a yellow solid.

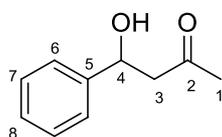
### 3. Determination of the absolute configuration of the aldol **I-20a** using chemical correlation

The absolute configuration of aldol **I-20a** was deduced from the absolute configuration of the corresponding  $\beta$ -hydroxycétone **IV-57**, for which the relation between the sign of the optical rotation and the absolute configuration is established.

#### Hydrogenolyse of aldol **I-20a**

##### ( $\pm$ ) 4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanone **IV-57**<sup>91</sup>

To a stirring solution of benzaldehyde (53 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), acetone (581 mg, 10 mmol, 20 equiv) and water (1 mL), pyrrolidine (12  $\mu$ L, 0.15 mmol, 30 mol%) was added as catalyst. After 5 min, the reaction was stopped and extracted with CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (2  $\times$  6 mL). The organic layer was washed with water (2  $\times$  12 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The oily residue, containing a mixture of benzaldehyde, acetone and aldol **IV-57** (75% conversion), evaluated from <sup>1</sup>H NMR was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to isolate the aldol **IV-57**, as a yellow oil (32 mg, 39% yield).



**IV-57**

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

M = 164.20 g/mol

Yellow oil

*R<sub>f</sub>* = 0.26 (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$  ppm): 7.28-7.37 (m, 5H, H-Ar), 5.13-5.17 (m, 1H, H-4), 3.31 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, OH), 2.89 (dd, 1H, *J* = 17.5, 9.1 Hz, H-3), 2.82 (dd, 1H, *J* = 17.5, 3.5 Hz, H-3'), 2.19 (s, 3H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR, 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$  ppm): 209.1 (C-2), 142.8 (C-5), 128.6 (C-7, 2C), 127.7 (C-8), 125.7 (C-6, 2C), 69.9 (C-4), 52.0 (C-3), 30.8 (C-1).

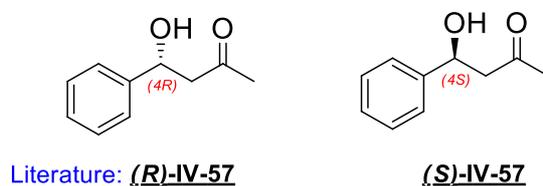
**IR (film)**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2923, 1704 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1522, 1359, 1059, 752, 699.

**HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 187.0730, found: 187.0727.

**(S)-4-Hydroxy-4-phenyl-butan-2-one IV-57**<sup>93</sup>

To a stirred solution of optically active aldol **I-20a** (31 % ee, 100 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv) in ethyl acetate (5.2 mL, 10 mL/ mmol), was added palladium, 10% on activated carbon powder (10 mg, 10 mass %) and DIPEA (13.5  $\mu\text{L}$ , 10 mass %). The resulting suspension was stirred for 1 h at rt under a 1 atm hydrogen atmosphere (balloon) and in the absence of light. After being filtered through a pad of Celite, the mixture was concentrated *in vacuo*. The oily residue, containing a mixture of two products (**IV-57/IV-56** = 88/12), evaluated from  $^1\text{H}$  NMR, was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), affording aldol **IV-57** (63 mg, 74% yield) as a yellow oil.

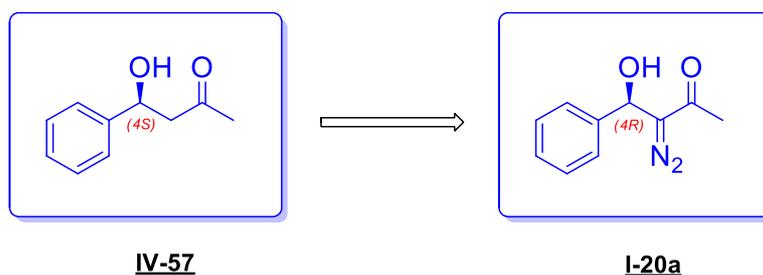
Enantiomeric excess of aldol **IV-57** couldn't be measured from the chromatogram resulting from chiral HPLC analysis on Chiralpak AD column [*n*-hexane/*i*-PrOH = 95/5], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm,  $t_{\text{R}}$  = 13.6 min (minor) and 14.9 min (major). It was thus determined by polarimetry, considering the literature<sup>93</sup> : e.e = 20% ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -12.4 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).



Product	Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ( <i>c</i> 1.0, $\text{CHCl}_3$ )	e.e (%)	Absolute configuration of
<b>(R)-IV-57</b>  (Literature)	+59.1	94	( <i>R</i> )
<b>(S)-IV-57</b>	-12.4	20	( <i>S</i> )
<b>(R)-I-20a</b>	+24.2	35	( <i>R</i> )

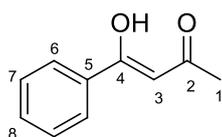
Tableau 27

We thus attributed the absolute configuration (*R*) of the aldol **I-20a**.



#### 4-Hydroxy-4-phenylbut-3-en-2-one **IV-56**

To a stirred solution of optical active aldol **I-20a** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) in ethyl acetate (2.6 mL, 10 mL/ mmol), was added palladium, 10% on activated carbon powder (10 mg, 20 mass %) and DIPEA (13.5  $\mu$ L, 20 mass %). The resulting suspension was stirred for 1 h at rt under 1 atm hydrogen atmosphere (balloon) and in the absence of light. After being filtered through a pad of Celite, the mixture was concentrated *in vacuo*. The oily residue, containing a mixture of two products (**IV-57/IV-56**= 85/15), evaluated from  $^1\text{H}$  NMR was purified by column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate = 95:5 to 60:40), affording aldol **IV-57** (27 mg, 63% yield) as a yellow oil and  $\beta$ -keto-enol **IV-56** (5 mg, 12% yield) as an orange solid.



**IV-56**

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$

$M = 162.18$  g/mol

Orange solid,  $m p = 47$  °C

$R_f = 0.90$  (petroleum ether : ethyl acetate = 80:20)

Revelation : UV + Vanillin

$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 16.14 (br s, 1H, OH), 7.87-7.89 (m, 2H, H-6), 7.43-7.54 (m, 3H, H-7, H-8), 6.18 (s, 1H, H-3), 2.20 (s, 3H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR, 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  ppm): 193.8 (C-2), 183.4 (C-4), 1349 (C-5), 128.6 (C-7, C, C-8, 3C), 127.03 (C-6, 2C), 96.7 (C-3), 25.9 (C-1).

IR (film)  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3390 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2922, 2855, 1722 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1599, 1454, 1362, 1232, 1183, 970, 759, 699.

HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 185.0573, found: 185.0564.



## Résumé

Les composés diazoacétoniques sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique et l'élaboration de motifs diazocarbonylés est à ce titre un enjeu important. Les diazoacétones terminales peuvent subir une addition sur des aldéhydes dans des conditions basiques pour conduire de façon convergente à des composés  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétoniques à fort potentiel synthétique. Dans ce contexte, notre projet visait à promouvoir ce type de réaction dans des conditions douces, sans utiliser de base. La stratégie adoptée reposait sur l'utilisation des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, peu étudiées en synthèse organique, et leur activation nucléophile spécifique par un ion fluorure.

Dans un premier temps, la synthèse de l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazocétone a été optimisée en utilisant différents réactifs de transfert de « diazo ». Dans un second temps, une étude approfondie des paramètres réactionnels a permis la mise au point de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazocétone sur des alkyl-, aryl-, alcényl-, alcynyl-, et hétéroaryl-aldéhydes, induite par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium. Les conditions nucléophiles, faiblement basiques employées, ont permis de mettre en place deux protocoles expérimentaux faciles de mise en œuvre pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones avec des rendements élevés.

L'extension asymétrique de cette méthodologie a ensuite été étudiée en mettant en jeu un fluorure d'ammonium chiral dérivé d'alcaloïde de Cinchona. Le protocole mis en place a conduit à la formation des premières  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones énantiométriques (e.e = 35%) avec des rendements élevés.

Enfin, cette méthodologie a été étendue avec succès à la TIPS-diazocétone. La robustesse du groupement protecteur TIPS permet d'envisager une large gamme de transformations synthétiques « methyl-side », sans induire une désilylation partielle de la position azométhine du diazo-aldol. Ceci ouvre la voie à l'exploration future de la réactivité des diazoaldols TIPS.

**Mots clés :** Aldolisation – Fluorure d'ammonium – TBAF – Diazoacétone – TES-diazocétone – TIPS-diazocétone – Ammonium chiral – Enantiosélectivité



## Abstract

Diazoketones are valuable intermediates in organic synthesis and the elaboration of  $\alpha$ -diazocarbonyl scaffolds has aroused a steady interest for many years. The terminal diazoketones can be added to aldehydes under basic conditions to produce  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoketone compounds with a high synthetic potential. In this context, our project aimed at promoting this type of reaction under mild conditions without using a base. The strategy adopted was based on the use of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones which are scarcely studied in organic synthesis and their specific nucleophilic activation by a fluoride ion.

Initially, the synthesis of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetone was optimized using different « diazo » transfer reagents. Then, an extensive study of the reaction parameters allowed the development of an efficient nucleophilic addition reaction of TES-diazoacetone to alkyl-, aryl-, alkenyl-, alkynyl-, and heteroaryl-aldehydes, induced by tetrabutyl-ammonium fluoride. The nucleophilic, weakly basic conditions employed tolerate a wide range of substrates and constitute a practical high-yielding experimental procedure.

The asymmetric extension of this methodology was then studied by using a chiral ammonium fluoride derived from Cinchona alkaloid. The condition set up allowed to elaborate the first enantioenriched  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoacetones (e.e = 35%) in high yields.

Finally, this methodology was successfully extended to TIPS-diazoacetone. The robustness of the TIPS protective group makes it possible to envision a range of synthetic « methyl-side » transformations without desilylation of the azomethine position of the diazoaldol. This study paves the way for future exploration of the reactivity of TIPS diazoaldols.

**Key words :** Aldolisation – Ammonium fluoride – TBAF – Diazoacetone – TES-diazoacetone – TIPS-diazoacetone – Chiral ammonium – Enantioselectivity



## PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

### ▪ Publications

1. Abid, I.; Gavelle, S.; Chany, A. C.; Legros, F.; Gosselin, P.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *C. R. Chimie*. **2016**, *in process*.  
“Advances in the TBAF-induced aldol-type addition of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetones: TIPS *versus* TES”
2. Abid, I.; Gosselin, P.; Mathé-Allainmat, M.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9980-9988.  
“TBAF-Triggered Aldol-Type Addition of  $\alpha$ -Triethylsilyl- $\alpha$ -diazoacetone”

### ▪ Communications

1. Abid, I.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. “*Fluoride-triggered aldol-type addition of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazoacetone.*” **10<sup>ème</sup> Symposium de Chimie Organique en Centre Auvergne – Limousin (SYCOCAL X)**. Clermont-Ferrand, France, 29-31 Août 2016. Communication orale présentée en anglais.
2. Abid, I.; Gaulon-Nourry, C.; Dujardin, G.; Abid, S. “*Fluoride-induced aldol-type addition of  $\alpha$ -triethylsilyl- $\alpha$ -diazoacetone.*” **52<sup>ème</sup> Semaine d’Etudes en Chimie Organique (SECO 52)**. Morzine, France, 24-30 Mai 2015. Communication orale présentée en anglais.
3. Abid, I.; Gaulon-Nourry, C.; Gosselin, P.; Dujardin, G.; Abid, S. “*Fluoride-induced aldol addition of  $\alpha$ -triethylsilyl- $\alpha$ -diazoacetone.*” **18<sup>èmes</sup> Journées Nationales de Chimie (JNC 18)**. Monastir, Tunisie, 21-23 Décembre 2014. Communication orale présentée en anglais
4. Abid, I.; Gaulon-Nourry, C.; Gosselin, P.; Dujardin, G.; Abid, S. “*Addition nucléophile de silyldiazocétones sur les aldéhydes, activée de manière douce par les ions fluorures.*” **Forum des Jeunes Chercheurs Chimistes (FJCC 2014)**. Monastir, Tunisie, 5-6 Mai 2014. Communication orale présentée en français.



## LISTE DES ABREVIATIONS

Å : Ångström	e.r : rapport énantiomérique
AcOEt : acétate d'éthyle	équiv : équivalent
AcOH : acide acétique	Et : éthyle
Ac <sub>2</sub> O : anhydrique acétique	Et <sub>2</sub> O : éther diéthylique
ADMC : chlorure de 2-azido-1,3-dimethylimidazolium	F <sup>-</sup> : ion fluorure
ADMP : hexafluorophosphate de 2-azido-1,3-dimethylimidazolium	HMBC : heteronuclear multiple bond correlation
aq : aqueuse	HPLC : high performance liquid chromatography
Ar : aryle	HRMS : high-resolution mass spectra
Ar : aromatique	HSQC : heteronuclear single quantum correlation
Bu <sub>2</sub> Mg : dibutylmagnésium	hν : lumière
Bz : groupement benzoyle	h : heures
<i>c</i> : concentration	Hz : hertz
CaH <sub>2</sub> : hydrure de calcium	imid. : imidazole
CCM : chromatographie sur couche mince	<i>i</i> -oct : isooctane
CHCl <sub>3</sub> : chloroforme	<i>i</i> -Pr : isopropyle
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : dichlorométhane	IR : infrarouge
COSY : correlated spectroscopy	j : jours
Coll : collaborateur	KHMDS : bis(trimethylsilyl)amide de Potassium
Δ : Chauffage	LDA : diisopropylamidure de lithium
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	M : masse molaire
DCC : dicyclohexylcarbodiimide	mass : massique
DCM : dichlorométhane	Me : méthyle
Dia : diastéréoisomère	min : minutes
DIPEA : <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	mmol : millimole
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine	<i>N</i> -Bn-CD-Br : <i>N</i> -benzylcinchonidinium bromide
DME : diméthoxyéthane	
DMDO : dioxirane de diméthyle	
e.e : excès énantiomérique	

*N*-Bn-CD-Cl : *N*-benzylcinchonidinium chloride  
*N*-Bn-CN-Cl : *N*-benzylcinchoninium chloride  
*N*-Bn-CD-F : *N*-benzylcinchonidinium fluoride  
*n*-BuN<sub>4</sub>Cl : chlorure de *n*-  
g : grammes  

*p*-ABSA : *p*-acétamidobenzènesulfonyle  
Pd/C : palladium sur charbon  
PE : éther de pétrole  
Ph : groupement phényle  
PPTS : acide *p*-toluène sulfonique  
Rdt : rendement  
R<sub>f</sub> : rapport frontal  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
Py. : pyridine  
TA : température ambiante  
TBAF : fluorure de *n*-tétrabutylammonium  
TBA-OH : hydroxyde de *n*-tétrabutylammonium  
TBAT : difluorotriphénylsilicate de  
tétrabutylammonium  
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle  
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle  
TBSCl : chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle  
TES : triéthylsilyle  
TESOTf : triflate de triéthylsilyle  
TFA : acide trifluoroacétique  
THAB : bromure de tétrahexylammonium  
THF : tétrahydrofurane  
TIPS : triisopropylsilyle  
TIPSOTf : triflate de triisopropylsilyle  
TM : tamis moléculaire  
TMAF : fluorure de *n*-tétraméthylammonium

TMS : triméthylsilyle  
TMS-DZA : triméthylsilyldiazoacétate  
TMSOK : triméthylsilanolate de potassium  
TREAT HF ou Et<sub>3</sub>N·3HF : complexe  
trihydrofluorure de triéthylamine  
*t<sub>R</sub>* : temps de rétention  
Tf : triflate  
Ts : tosyle  
*t*-Bu : *tert*-butyle  
*t*-BuOK : *tert*-butylate de potassium  
UV : ultraviolet

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> Burtoloso, A. C. B.; Dias, R. M. P.; Bernardim, B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 921-934.
- <sup>2</sup> Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- <sup>3</sup> Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115* 9981-10080.
- <sup>4</sup> Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708-8709.
- <sup>5</sup> (a) Burkoth, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5049-5052. (b) Wenkert, E.; McPhersen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084. (c) Tsvetkov, N. P.; Bayir, A.; Schneider, S.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 264-267.
- <sup>6</sup> (a) Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2405-2408. (b) Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3521-3528.
- <sup>7</sup> (a) Schöllkopf, U.; Bánhidai, B.; Frasnelli, H.; Meyer, R.; Beckhaus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *11*, 1767-1783. (b) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Corsano, S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 76-77. (c) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Fringuelli, R.; Corsano, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 481-484. (d) Pellicciari, R.; Sisani, E.; Fringuelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4039-4042. (e) Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E.; Curini, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2566-2569. (f) Collins, J. C.; Dilworth, B. M.; Garvey, N. T.; Kennedy, M.; McKervey, M. A.; O'Sullivan, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 362-364. (g) McKervey, M. A.; Ye, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8007-8022. (h) Cooksey, J. P.; Kocienski, P. J.; Li, Y.-F.; Schunk, S.; Snaddon, T. N. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3325-3336.
- <sup>8</sup> Cuevas-Yañez, E.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2417-2419.
- <sup>9</sup> (a) Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285-1287. (b) Xiao, F.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1147-1149. (c) Jiang, N.; Ma, Z.; Qu, Z.; Xing, X.; Xie, L.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 893-900.
- <sup>10</sup> (a) Smith, J. A. I.; Wang, J.; Nguyen-Mau, S.-M.; Lee, V.; Sintim, H. O. *Chem. Commun.* **2009**, 7033-7035. (b) Varnika Roy, Jacqueline A. I. Smith, Jingxin Wang, Jessica E. Stewart, William E. Bentley, and Herman O. Sintim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11141-11150.
- <sup>11</sup> (a) Lopes-Herrera, F. J.; Sarabia-Garcia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3467-3470. (b) Sarabia-Garcia, F.; Pedraza-Cebrian, G. M.; Lopez, A. H.; Lopes-Herrera, F. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6867-6896.
- <sup>12</sup> (a) Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171-5174. (b) Kundu, K.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 574-577.
- <sup>13</sup> Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Lommen, G. V.; Herdewijin, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7845-7858.

- <sup>14</sup> (a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Gleave, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 194-198. (b) Taber, D. F.; Kanai, K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11767-11782. (c) Taber, D. F.; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1876-1884.
- <sup>15</sup> (a) Zimmermann, N.; Pinard, P.; Carboni, B.; Gosselin, P.; Gaulon-Nourry, C.; Dujardin, G.; Collet, S.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *12*, 2303-2315. (b) Brackovic, A.; Harvey, J. E. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4750-4765. (c) Kanakkanthara, A.; Northcote, P. T.; Miller, J. H. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 549-561.
- <sup>16</sup> Lancou, A.; Haroun, H.; Kundu, U. K.; Legros, F.; Zimmermann, N.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C.; Gosselin, P. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 47, 9652-9657.
- <sup>17</sup> Héloua HAROUN, thèse de doctorat, Université du Maine-L'UNAM, **2013**.
- <sup>18</sup> Anne-Caroline CHANY, post-doctorat, Université du Maine, **2015-2016**.
- <sup>19</sup> (a) Brückmann, R.; Schneider, K.; Maas, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5517-5530. (b) Loebach, J. L.; Dawn M. Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8380-8389.
- <sup>20</sup> Bucher, S. M.; Brückmann, R.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4426-4433.
- <sup>21</sup> (a) Marsden, S. P.; and Pang, W-K. *Chem. Commun.* **1999**, 1199-1120. (b) Marsden, S. P.; Steer, J. T.; Orlek, B. S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5503-5512. (c) Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6.
- <sup>22</sup> (a) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 306-308. (b) Kerth, J.; Jikyo, T.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1894-1903. (c) Jikyo, T.; Schatz, J.; Maas, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 504-512.
- <sup>23</sup> (a) Brückmann, R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 635-641. (b) Formation de 1-oxo-2-sila-4-cyclopentène catalysée au cuivre : Kruglaya, O. A.; Fedot'eva, I. B.; Fedot'ev, B.V.; Kalikhman, I. D.; Brodskaya, E. I.; Vyazankin, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, 155-164.
- <sup>24</sup> Perumal, P. T.; Bhatt, M. V.; Venkatesan, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2801-2802.
- <sup>25</sup> En collaboration avec le Dr Dominique Cahard, UMR 6014 CNRS COBRA, Université de Rouen.
- <sup>26</sup> Droste, J. J.; Audia, J. E. *e-EROS encyclopedia of reagents for organic synthesis*, **2001**, 1-2, DOI: 10.1002/047084289X.rd015.
- <sup>27</sup> Mckervery, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 117-120.
- <sup>28</sup> Zhao, Q.; Liu, S.; Li, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, *57*, 2849-2855.
- <sup>29</sup> Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610-3618.
- <sup>30</sup> Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *676*, 101-109.
- <sup>31</sup> Popic, V. V.; Korneev, S. M.; Nikolaev, V. A.; Korobitsyna, I. K. *Synthesis*, **1991**, *3*, 195-198.

- <sup>32</sup> Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **2011**, *16*, 2549-2552.
- <sup>33</sup> (a) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett*, **2009**, *18*, 2943-2944. (b) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Miyagawa, S.; Okauchi, T. *Synthesis*, **2011**, *7*, 1037-1044.
- <sup>34</sup> Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709-1716.
- <sup>35</sup> <http://www.pascal-man.com/periodic-table/29Si.pdf>
- <sup>36</sup> Stéphane BIDOUE, stage M1, Université du Maine, **2016**.
- <sup>37</sup> (a) Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. *Tetrahedron, Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026. (b) Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1390-1401.
- <sup>38</sup> Sigrid GAVELLE, doctorante, Université du Maine, **2016**.
- <sup>39</sup> Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Chapter 3. Cornell University Press, New York, **1960**.
- <sup>40</sup> Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265-1267.
- <sup>41</sup> Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I.; Sakata, J.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932-945.
- <sup>42</sup> Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 181-187.
- <sup>43</sup> (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598-1608. (b) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106-2108.
- <sup>44</sup> Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reyé, C. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 57-66.
- <sup>45</sup> Denmark, S. E.; Lee, W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707-709.
- <sup>46</sup> Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron, Lett.* **1978**, *33*, 3043-3046.
- <sup>47</sup> Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.
- <sup>48</sup> Wang, D.-K.; Zhou, Y.-G.; Tang, Y.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4233-4237.
- <sup>49</sup> Zhang, W. X.; Ding, C. H.; Luo, Z. B.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8391-8393.
- <sup>50</sup> Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 498-499.
- <sup>51</sup> Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Hashimoto, K. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 975-982.
- <sup>52</sup> Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4482-4488.
- <sup>53</sup> (a) Pornet, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 455-456. (b) Pornet, J.; Randrianoelina, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1327-1328.

- <sup>54</sup> Kanemasa, S.; Araki, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5059-5062.
- <sup>55</sup> Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3335-3336.
- <sup>56</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Suzuki, T.; Matsuda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2851-2860.
- <sup>57</sup> Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeSchong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167.
- <sup>58</sup> Evans, D. A.; Truesdale, L. K. *Tetrahedron Letters*, **1973**, *49*, 4929 – 4932.
- <sup>59</sup> (a) Xiao, F.; Zhang, Z.; Zhang, J.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8873-8875. (b) Xiao, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5789-5791.
- <sup>60</sup> Ward, D. E.; Jheengut, V.; Beye, G. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8989-8992.
- <sup>61</sup> Singh, A. K. ; Weaver, R. E. ; Powers, G. L. ; Rosso, V. W.; Wei, C.; Lust, D. A.; Kotnis, A. S.; Taha Comezoglu, F.; Liu, M.; Bembenek, K. S.; Phan, B. D.; Vanyo, D. J.; Davies, M. L.; Mathew, R.; Palaniswamy, V. A.; Li, W.-S.; Gadamssetti, K.; Spagnuolo, C. J. ; Winter, W. J. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 25-27.
- <sup>62</sup> Albury, A. M. M.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6929-6936.
- <sup>63</sup> (a) Cheryl, M. H.; Daniel, Y.; Samuel, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345-9346. (b) Smith III, A. B., Chen, S. S.Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12013–12014.
- <sup>64</sup> Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5918-15929.
- <sup>65</sup> (a) Pirrung, M. C.; Shuey, S. W.; Lever, D. C.; Fallon, L. *Bioorg & Medicinal Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1345-1346. (b) McClinton, M. A. *Aldrichim. Acta.* **1995**, *28*, 31-35.
- <sup>66</sup> Hu, Y. F.; Luo, J.; Lu, C. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 151-154.
- <sup>67</sup> Chung, K. H.; Moon, B. C.; Lim, C. H.; Kim, J. P.; Lee, J. H.; Chi, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1203-1205.
- <sup>68</sup> Ray, D.; Bharadwaj, P. K. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2252-2254.
- <sup>69</sup> Blanco-Ania, D.; Hermken, P. H. H.; Sliedregt, L. A. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5393-5401.
- <sup>70</sup> Roy, U. K.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7177-7180.
- <sup>71</sup> (a) Munschauer, R.; Mass, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 306-308. (b) McClarin, J. A.; Schwartz, A.; Pinnavaia, T. J. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *188*, 129-139.
- <sup>72</sup> Yao, W.; Wang, J. *Org Lett.* **2003**, *5*, 1527-1530.
- <sup>73</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.
- <sup>74</sup> Jew, S. U.; Park, H. G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090-7103.

- <sup>75</sup> (a) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Fried, B. A, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1674-1675. (b) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Koschker, P.; Ellerbrock, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2075-2084.
- <sup>76</sup> Trost, B. M.; Malhotra, S.; Ellerbrock, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 440-443.
- <sup>77</sup> Uruguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361.
- <sup>78</sup> Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054-10055.
- <sup>79</sup> Benfatti, F.; Yilmaz, S.; Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1763-1767.
- <sup>80</sup> Wang, F.; Liu, X. ; Zhang, Y. ; Lili, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 7297-7299.
- <sup>81</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.
- <sup>82</sup> Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, *34*, 1507-1510.
- <sup>83</sup> Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1273-1276.
- <sup>84</sup> Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron, Lett.* **1999**, *40*, 3843-3846.
- <sup>85</sup> Bluet, G.; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298.
- <sup>86</sup> Patel, S. G.; Wiskur, S. L. *Tetrahedron, Lett.* **2009**, *50*, 1164-1166.
- <sup>87</sup> Mizuta, S.; Shibata, N.; Akili, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.
- <sup>88</sup> Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron, Lett.* **1993**, *34*, 1507-1510.
- <sup>89</sup> Landini, D.; Molinari, H.; Penso, M.; Rampoldi, A. *Synthesis*, **1988**, 953-955.
- <sup>90</sup> Beaumont, A. J.; Kiely, C.; Rooney, A. D. *J. Fluorine, Chem.* **2001**, *108*, 47-50.
- <sup>91</sup> Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5019-5025.
- <sup>92</sup> a) Gong, J.; Bonfand, E.; Brown, E.; Dujardin, G.; Michelet, V.; Genêt, J. P. *Tetrahedron, Lett.* **2003**, *44*, 2141-2144. (b) Bach, P.; Lohse, A.; Bols, M. *Tetrahedron, Lett.* **1999**, *40*, 367-370.
- <sup>93</sup> Rachwalski, M.; Lésniak, S.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1325-1327.
- <sup>94</sup> Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *335*, 841-846.
- <sup>95</sup> Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363-2365.
- <sup>96</sup> Abid, I.; Gosselin, P.; Mathé-Allainmat, M.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9980-9988.
- <sup>97</sup> Sigrid GAVELLE, stage M1, Université du Maine, **2015**.
- <sup>98</sup> Bohdan BILETSKYI, stage M2, Université du Maine, **2015**.



# Thèse de Doctorat

Imen ABID WALHA

## Aldolisation des $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones induite par l'ion fluorure

### Fluoride induced aldol reaction of $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocetones

#### Résumé

Les composés diazoacétoniques sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique et l'élaboration de motifs diazocarbonylés est à ce titre un enjeu important. Les diazoacétones terminales peuvent subir une addition sur des aldéhydes dans des conditions basiques pour conduire de façon convergente à des composés  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétoniques à fort potentiel synthétique. Dans ce contexte, notre projet visait à promouvoir ce type de réaction dans des conditions douces, sans utiliser de base. La stratégie adoptée reposait sur l'utilisation des  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocétones, peu étudiées en synthèse organique, et leur activation nucléophile spécifique par un ion fluorure. Dans un premier temps, la synthèse de l' $\alpha$ -triéthylsilyl- $\alpha$ -diazocétone a été optimisée en utilisant différents réactifs de transfert de « diazo ». Dans un second temps, une étude approfondie des paramètres réactionnels a permis la mise au point de la réaction d'addition nucléophile de la TES-diazocétone sur des alkyl-, aryl-, alcényl-, alcynyl-, et hétéroaryl- aldéhydes, induite par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium. Les conditions nucléophiles, faiblement basiques employées, ont permis de mettre en place deux protocoles expérimentaux faciles de mise en œuvre pour conduire à une large gamme de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones avec des rendements élevés. L'extension asymétrique de cette méthodologie a ensuite été étudiée en mettant en jeu un fluorure d'ammonium chiral dérivé d'alkaloïde de Cinchona. Le protocole mis en place a conduit à la formation des premières  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocétones énantiométriques (e.e = 35%) avec des rendements élevés. Enfin, cette méthodologie a été étendue avec succès à la TIPS-diazocétone. La robustesse du groupement protecteur TIPS permet d'envisager une large gamme de transformations synthétiques « methyl-side », sans induire une désilylation partielle de la position azométhine du diazo-aldol. Ceci ouvre la voie à l'exploration future de la réactivité des diazoaldols TIPS.

#### Mots clés :

Aldolisation – Fluorure d'ammonium – TBAF – Diazocétone – TES-diazocétone – TIPS-diazocétone – Ammonium chiral – Enantiosélectivité

#### Abstract

Diazoketones are valuable intermediates in organic synthesis and the elaboration of  $\alpha$ -diazocarbonyl scaffolds has aroused a steady interest for many years. The terminal diazoketones can be added to aldehydes under basic conditions to produce  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazoketone compounds with a high synthetic potential. In this context, our project aimed at promoting this type of reaction under mild conditions without using a base. The strategy adopted was based on the use of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocetones which are scarcely studied in organic synthesis and their specific nucleophilic activation by a fluoride ion. Initially, the synthesis of  $\alpha$ -trialkylsilyl- $\alpha$ -diazocetone was optimized using different « diazo » transfer reagents. Then, an extensive study of the reaction parameters allowed the development of an efficient nucleophilic addition reaction of TES-diazocetone to alkyl-, aryl-, alkenyl-, alkynyl-, and heteroaryl-aldehydes, induced by tetrabutylammonium fluoride. The nucleophilic, weakly basic conditions employed tolerate a wide range of substrates and constitute a practical high-yielding experimental procedure. The asymmetric extension of this methodology was then studied by using a chiral ammonium fluoride derived from Cinchona alkaloid. The condition set up allowed to elaborate the first enantioenriched  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -diazocetones (e.e = 35%) in high yields. Finally, this methodology was successfully extended to TIPS-diazocetone. The robustness of the TIPS protective group makes it possible to envision a range of synthetic « methyl-side » transformations without desilylation of the azomethine position of the diazo-aldol. This study paves the way for future exploration of the reactivity of TIPS diazoaldols.

#### Key words:

Aldolisation – Ammonium fluoride – TBAF – Diazocetone – TES-diazocetone – TIPS-diazocetone – Chiral ammonium – Enantioselectivity