écoles .urca Doctorales Sciences Fondamentales Santé

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES - SANTÉ N°619

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
Discipline : ***Chimie***
Spécialité : Chimie organique

Présentée et soutenue publiquement par

MORGANE MANDO

Le 10 mars 2022

Alkylation allylique asymétrique par catalyse organique énantiosélective pour la construction de stéréocentres quaternaires et étude du réarrangement de Cope aromatique

---

Thèse dirigée par **EMMANUEL RIGUET** ET **FABIENNE GRELLEPOIS**

JURY

M. **Emmanuel RIGUET,**	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Directeur de thèse**
Mme **Fabienne GRELLEPOIS**,	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Co-Directeur de thèse**
Mme **Christine GRECK,**	Professeure,	Université de Versailles St-Quentin-en-Yvelines,	**Rapporteur**
Mme **Emmanuelle SCHULZ,**	Directeur de Recherche,	Université Paris-Saclay,	**Rapporteur**
M. **Jean Bernard BEHR,**	Professeur,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Président du jury**
M. **Sylvain OUDEYER**,	Maître de Conférences HDR,	Université de Rouen Normandie,	**Examinateur**

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS 3

INTRODUCTION GENERALE 8

CHAPITRE 1 : LA CONSTRUCTION DE CENTRES QUATERNAIRES PAR ALKYLATION ALLYLIQUE ASYMETRIQUE 12

I. Considérations bibliographiques à propos de la formation de centres quaternaires par alkylation allylique asymétrique 12

A. Introduction : Les stéréocentres quaternaires 12

B. Les réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques catalysées par des métaux de transition 15

1. L'utilisation des complexes de Palladium pour la construction de centres quaternaires 15

a. Introduction 15

b. La réaction de Tsuji-Trost asymétrique via l'utilisation de ligands chiraux 17

2. L'utilisation de complexes de l'iridium pour catalyser l'introduction de stéréocentres quaternaire-tertiaires vicinaux 28

3. Réactions d'AAA sur les α-aryle-γ-lactones conduisant à un stéréocentre quaternaire 31

C. Étude des réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques par catalyse organique via activation d'adduits de Morita-Baylis-Hillman 34

1. Introduction 34

2. Les bases de Lewis chirales utilisées pour l'activation des carbonates dérivés de MBH 38

3. La réactivité des différentes bases de Lewis dans les réactions d'AAA 42

4. L'utilisation d'adduits de MBH pour la construction de centres quaternaires 44

a. La construction de centres quaternaires en utilisant des précurseurs d'électrophiles prochiraux 45

b. La construction de centres quaternaires uniques en utilisant des précurseurs de nucléophiles prochiraux 46

c. La construction de centres quaternaires-tertiaires adjacents en utilisant des nucléophiles prochiraux 48

5. Conclusion 50

II. Résultats et discussions 52

A. Présentation de la stratégie choisie 52

B. Construction d'un unique stéréocentre quaternaire 55

1. Développement de la réaction d'AAA énantiosélective 55

a. Développement d'un catalyseur original 56

b. Optimisation des conditions réactionnelles avec le catalyseur **BL30** 60

2. Etendue et limitations de la méthodologie 63

a. Portée et limitations 63

b. Protection du carbonate et réaction d'alkylation in situ 68

c. Application de la stratégie à d'autres lactones 68

3. Transformation des α-quaternaires-γ-lactones 69

C. Construction d'un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire 73

1. Optimisation de la réaction d'AA racémique 73

2. Optimisation de la réaction d'AAA énantiosélective 75

3. Etendue et limites de la méthode 80

D. Conclusion 88

CHAPITRE 2 : LE REARRANGEMENT DE COPE AROMATIQUE 92

I. Etude bibliographique sur le réarrangement de Cope aromatique 92
A. Introduction 92
B. Le Réarrangement de Cope aromatique 94
1. Implications et défis 94
2. Motifs structuraux permettant la réalisation de la réaction de Cope aromatique 96

II. Résultats et discussions 106
A. Etude du réarrangement de Cope aromatique d'α-aryle-α-allyle-γ-lactones obtenues par AAA 106
1. Introduction 106
2. Réarrangement de Cope aromatique sur les lactones possédant un centre quaternaire seul 107
a. Résultats préliminaires 107
b. Exemplification de la réaction de Cope Aromatique 109
c. Valorisations des produits de Cope aromatique par une réaction de réalkylation 111
3. Réarrangement de Cope aromatique sur les composés quaternaires-tertiaires 112
a. Etudes préliminaires 112
b. Etude du réarrangement sigmatropique [3,3]/Réaction de Cope aromatique interrompue 115
c. Etude mécanistique du réarrangement sigmatropique [3,3] 118
B. Conclusion 126

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 130

PARTIE EXPERIMENTALE 136

I. Partie expérimentale du chapitre 1 137
A. Les centres quaternaires simples 137
1. Les benzofuroyle-lactones avec différents adduits de MBH 137
2. Etendue de la méthodologie sur différents groupements aromatiques 144
3. Activation In situ 169
4. Transformations ciblant à valoriser les substrats 172
B. Synthèse des catalyseurs 176
1. Prolineamide-β-aminoalcools 177
2. Intermédiaires ClPy 180
3. Catalyseurs finaux 190
C. Les centres quaternaires-tertiaires adjacents 198

II. Partie expérimentale du chapitre 2 232
A. Réarrangement de Cope aromatique sur les composés portant un stéréocentre quaternaire unique 232
B. Réaction de réalkylation des produits de Cope aromatique 237
C. Réarrangement de Cope aromatique sur les composés portant un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre tertiaire 245
D. Etude du réarrangement de Cope interrompue : Le réarrangement sigmatropique [3,3] 247
E. Composés racémiques supplémentaires synthétisés pour les études mécanistiques 250

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 254

Liste des abréviations

Å	Angstrom
AAA	Alkylation Allylique Asymétrique
Ac	Acétyle
ANDEN	9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène
anh.	anhydre
APTS	acide *p*-toluènesulfonique
AQN	anthraquinone-1,4-diyl
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylephosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1-1'-bi-2-naphtol
BL	Base de Lewis
Boc	*tert*-butyloxycarbonyle
Bn	benzyle
cat.	catalytique
cod	1,5-cyclooctadiène
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DACH	1,2-diaminocyclohexane
dba	dibenzylidèneacetone
DCE	dichloroéthane
DHQD	dihydroquinidine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	*N,N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylesulfoxyde
E	électrophile
Ee	excès énantiomérique
Et	éthyle
éq.	équivalent
GEA	groupement électro-attracteur
GP	groupement partant
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amine
HOMO	Orbitale occupée la plus haute

HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
ICPD	Isocupréidine (β)
Ir-AAA	Alkylation Allylique Asymétrique catalysée par un complexe d'iridium
L ou L_n	ligand
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	Orbitale non-occupée la plus basse
*m*CPBA	acide métachloroperbenzoique
M	métal
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	méthyl
MTBE	méthyl *tert*-butyl éther
Nu	nucléophile
one-pot	en un pot
Pd-AAA	Alkylation Allylique Asymétrique catalysée par un complexe de Pd
Pd-DAAA	Alkylation Allylique Asymétrique Décarboxylante catalysée par un complexe de Pd
PHAL	1,4-phthalazinediyl
Ph	phényle
Phox	Phosphinooxazoline
Piv	pivaloyl
PMP	1,2,2,6,6-pentaméthylpiperidine
Pr	Propyl
quant.	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
re	rapport énantiomérique
rac.	racémique
RMN	résonance magnétique nucléaire
Shift	Déplacement
SKP	Ligand diphosphine spirocyclique
t.a.	température ambiante
TBACN	Cyanure de tétrabutylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBD-Me	7-Méthyl1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyl
TBDPS	*tert*-butyldiphénylesilyl
t-Bu	*tert*-butyl

Tf	trifluorométhylsulfonate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	triméthylsilyl

Introduction Générale

Reconnus pour arborer une grande complexité moléculaire, les composés naturels font régulièrement l'objet de modèles pour les chimistes organiciens. Bien qu'il ne soit pas possible de définir la complexité moléculaire à travers un seul aspect, l'occupation de l'espace tridimensionnel tient une place importante dans la construction de structures complexes. Les carbones hybridés sp^3 sont les premiers responsables de cette occupation des trois dimensions. De plus, dans le domaine de la chimie médicinale il a été démontré que plus les molécules sont avancées dans les phases clinique de développement de médicaments, plus elles possèdent de carbones sp^3.[1] La construction de centres asymétrique, particulièrement présents parmi les composés naturels *(Figure 1)*, constitue par conséquent un objet d'étude central des chimistes organiciens.

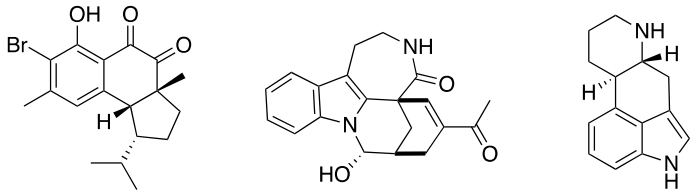
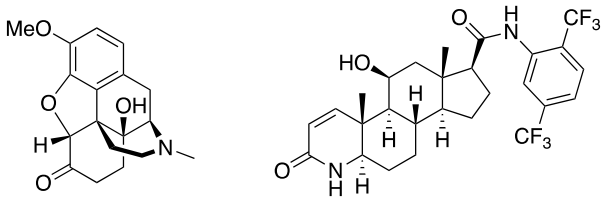


Figure 1 : Produits naturels comportant des stéréocentres quaternaires

Le développement de méthodologies permettant un accès rapide et simple à des carbones asymétriques est essentiel et est encore trop peu développé. Or, face à l'urgence de développer des principes actifs capables d'avoir un effet sur des nouvelles cibles thérapeutiques, l'importance de réussir à créer en laboratoire des molécules portant ce type de motif est primordiale. Parmi les carbones sp^3, les stéréocentres quaternaires portant quatre groupements carbonés différents permettent une occupation optimale de l'espace tridimensionnel. Cependant les difficultés liées à la construction de tels motifs structuraux limitent leur implantation dans la recherche de substances actives. Les substances actives comportant des centres quaternaires sont donc principalement obtenues par hémisynthèse à partir de produits naturels *(Figure 2)*.



Oxycodone Dustasteride

Figure 2 : Principes actifs comportant des stéréocentres quaternaires

Récemment, en raison du manque de méthodes énantiosélectives efficaces pour former des centres stéréogènes quaternaires, plusieurs équipes ont étudié des méthodes catalytiques pour construire de tels motifs structuraux.[2]

Idéalement et afin de disposer de méthodes permettant d'accéder à des molécules complexes, la construction d'un carbone quaternaire stéréogène devrait s'accompagner de l'installation d'éléments structuraux permettant d'effectuer des transformations ultérieures. Dans ce domaine, les approches combinant une réaction catalytique énantiosélective et une réaction péricyclique sont particulièrement élégantes.[3] En effet la combinaison d'une étape énantiosélective avec une réaction concertée stéréospécifique permet de créer des molécules chirales complexes en maximisant l'économie d'atomes.

Le travail effectué au cours de cette thèse avait pour objectif général la construction d'un centre quaternaire inclus dans un motif 1,5-hexadiène par des réaction catalytiques énantiosélectives (Schéma 1). Dans le ***premier chapitre*** *nous décrirons les travaux nous ayant conduit à développer de nouvelles réactions d'Alkylation Allylique Asymétrique (AAA) par catalyse organique. Ces travaux nous ont permis de synthétiser des catalyseurs organiques originaux pour obtenir des α-aryle-α-allyle-γ-lactones chirales comportant soit un centre quaternaire soit un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire. Des transformations simples ont permis d'apporter un premier éclairage sur les possibilités d'aménagement fonctionnel de ces centres fortement fonctionnalisés. Dans un* ***deuxième chapitre*** *nous décrirons les travaux exploitant la réactivité du motif 1,5-hexadiène présent sur les α-aryle-α-allyle-γ-lactones. Ces travaux ont permis de mettre en évidence des applications en synthèse d'une réaction très peu étudiée, la réaction de Cope aromatique. Des réactions de déaromatisation énantiospécifique ainsi que des fonctionnalisations C-H régiospécifiques de groupements hétéroaromatiques ont pu ainsi être réalisées. L'un des aspects intéressants de la réaction de Cope aromatique est que le produit de la réaction est une lactone pouvant faire l'objet d'une nouvelle réaction d'AAA.*

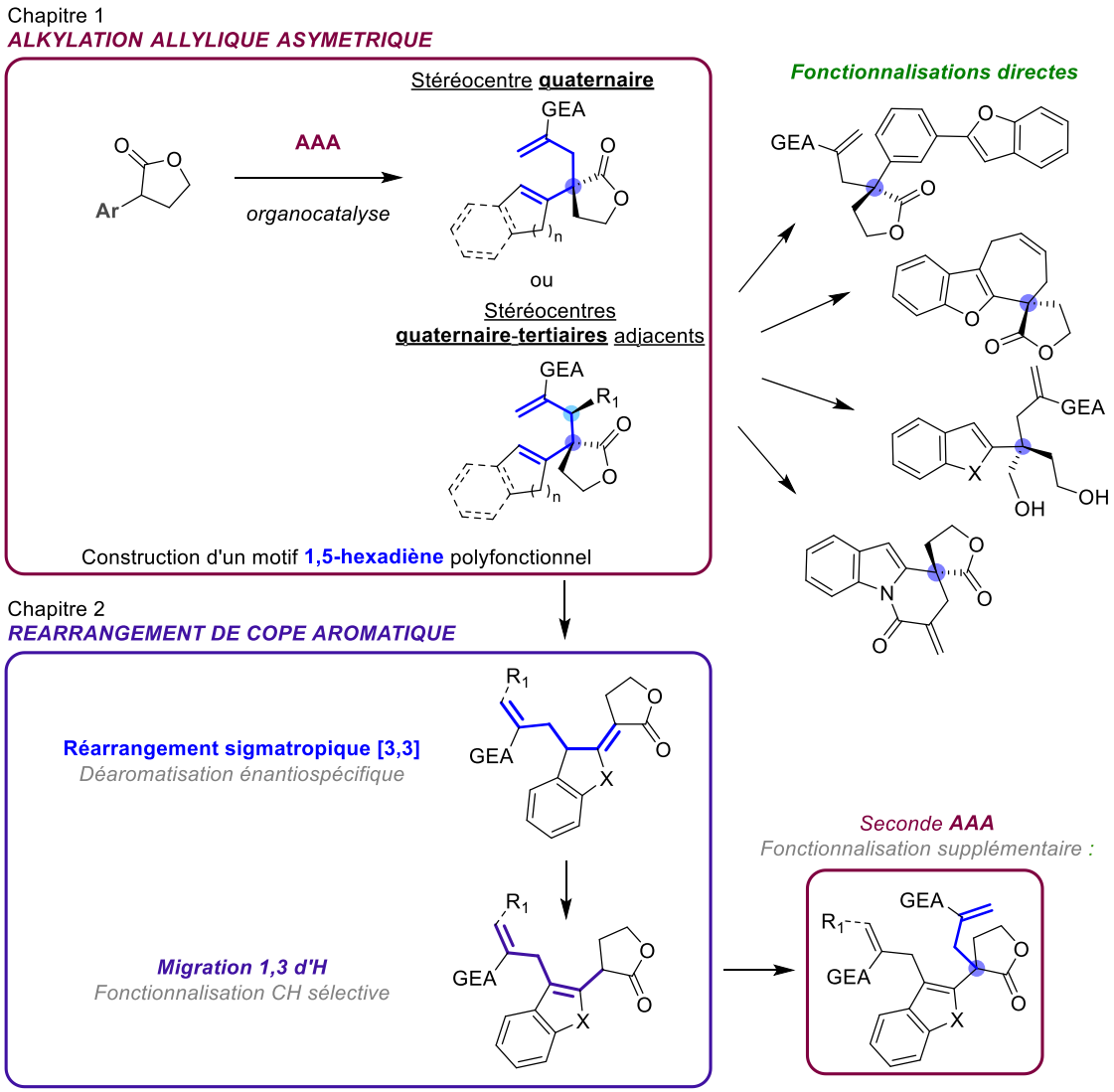


Schéma 1 : Stratégie générale du projet de thèse

Chapitre 1 : LA CONSTRUCTION DE CENTRES QUATERNAIRES PAR ALKYLATION ALLYLIQUE ASYMETRIQUE

I. Considérations bibliographiques à propos de la formation de centres quaternaires par alkylation allylique asymétrique

A. Introduction : Les stéréocentres quaternaires

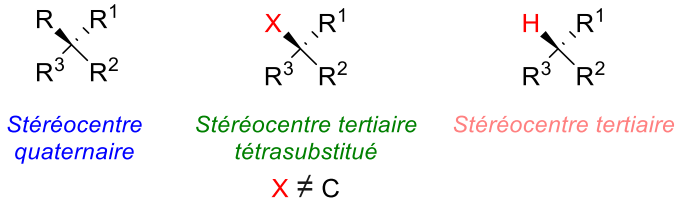


Figure 3 : Stéréocentre quaternaire et stéréocentres tertiaires

Dans la littérature le terme stéréocentre quaternaire est fréquemment utilisé de manière inappropriée. Un stéréocentre quaternaire peut être défini comme un carbone stéréogène entouré de quatre substituants carbonés différents, ceci exclut donc tous les hétéroatomes. Un centre comportant trois substituants carbonés est un stéréocentre tertiaire. Un centre portant trois substituants carbonés et un substituant hétéroatomique est un centre tertiaire tétrasubstitué *(Figure 3)*. La présence d'un ou plusieurs centres quaternaires au sein d'une molécule permet une occupation optimale des trois dimensions de l'espace ainsi que de nombreuses possibilités d'aménagement fonctionnel.

La construction de ces centres peut s'avérer difficile à réaliser notamment à cause des contraintes stériques ainsi que des difficultés dûes à la stéréodifférenciation des substituants carbonés lors de la formation énantiosélective du centre stéréogène. De nombreuses équipes de recherches se sont donc récemment attelées à la mise en place de méthodologies efficaces pour y accéder.[4-11] Parmi celles-ci, les méthodes catalytiques ont une place de choix. Un bref tour d'horizon de ces approches est présenté ci-dessous :

- **Les cycloadditions** sont principalement représentées par les réactions [4 + 2] de Diels-Alder. Celles-ci permettent d'obtenir un centre quaternaire en une seule étape avec des excès

énantiomériques élevés ainsi qu'une bonne diastéréoselectivité.[4] Ces réactions sont stéréoselectives en raison de la mise en jeu d'un état de transition bien défini caractéristique des réactions péricycliques. À titre d'illustration, la réaction d'une acroléine et du cyclopentadiène en présence d'une base de Lewis de type binaphtyle diamine 3,3'-disubtituée (20 mol%) jouant le rôle de catalyseur organique et d'acide triflique comme co-catalyseur a permis d'obtenir le produit de cycloaddition possédant un centre quaternaire avec de très bons rendements et des rapports diastéréoisomériques (*exo*/*endo*>20/1 pour tous les exemples) et énantiomériques élevés (jusqu'à ee = 94%) *(Schéma 2)*.[5] Un état de transition montrant une différentiation stérique importante des deux faces de l'intermédiaire iminium par le groupement di-*tert*-butylphényle de la base de Lewis a été proposé pour expliquer la stéréoselectivité de la réaction.

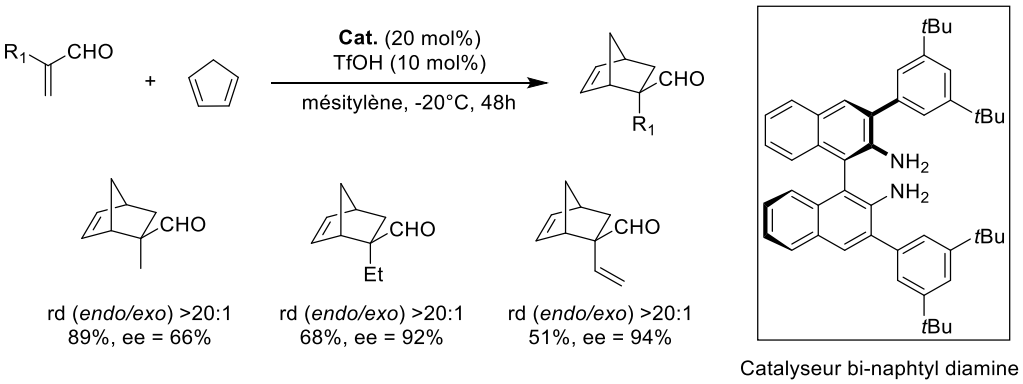


Schéma 2 : Réaction de Diels-Alder appliquée à l'obtention de stéréocentres quaternaires

- **Les réactions de couplages croisés**, basées sur la chimie des métaux de transition comme les réactions de Heck asymétriques inter- ou intramoléculaires, sont largement utilisées pour la création de liaison C-C.[6] Très présentes dans les stratégies de synthèse totale pour l'accès à des molécules complexes ou structurellement proches des produits naturels, les réactions de couplage permettent un accès rapide à un centre asymétrique totalement carboné. La synthèse de l'alcaloïde psycholéine, a été possible en 13 étapes dont une réaction de couplage de Heck avec une haute énantiosélectivité (ee = 90%) et un rendement de 62% *(Schéma 3)*.[7]

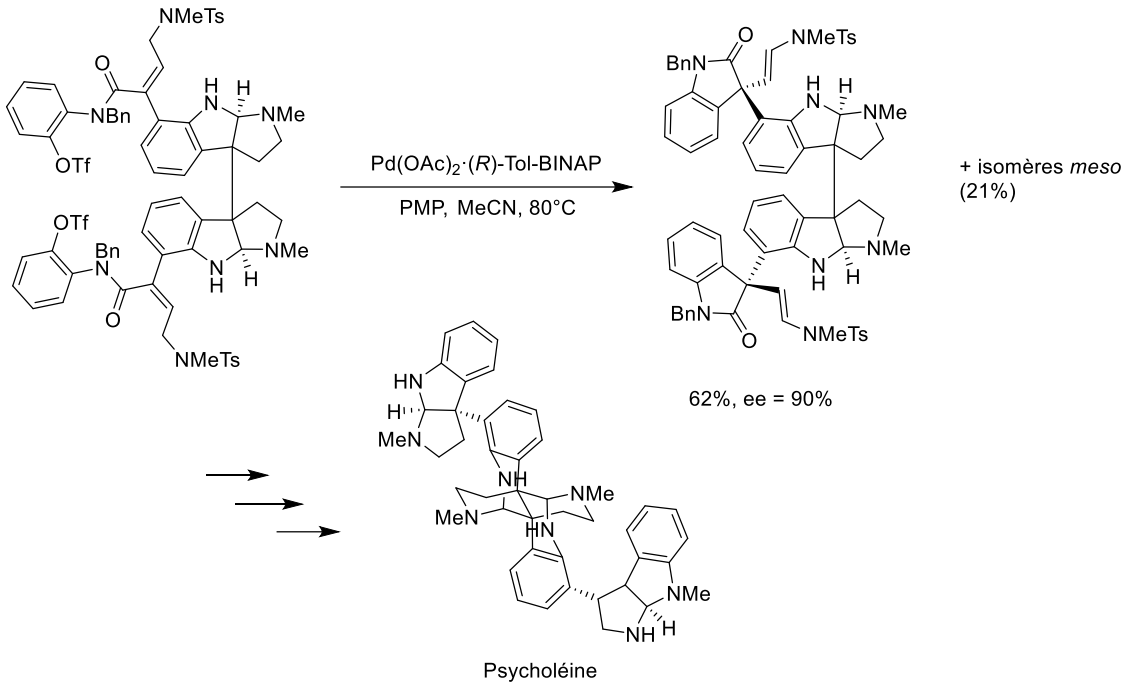


Schéma 3 : Réaction de couplage de Heck permettant l'accès à des stéréocentres quaternaires

- **Les réactions de cyclopropanation** peuvent s'avérer utiles pour créer, en une seule étape, deux centres quaternaires adjacents avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité ainsi que de l'énantiosélectivité. En 2011, la formation d'un cyclopropane a été décrite à partir d'un aldéhyde α-β-insaturé et un diazoacétate *(Schéma 4)*.[8] Un catalyseur de type oxazaborolidine protoné a permis, par coordination du bore sur l'aldéhyde, une attaque sur la face *Si* du complexe par le diazoacétate. La cyclisation a lieu ensuite par départ de diazote pour former un cyclopropane portant deux stéréocentres quaternaires adjacents. Cette stratégie a permis d'accéder à un composé comportant deux centres asymétriques quaternaires avec de très bons excès énantiomériques (ee = 90%) ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité.

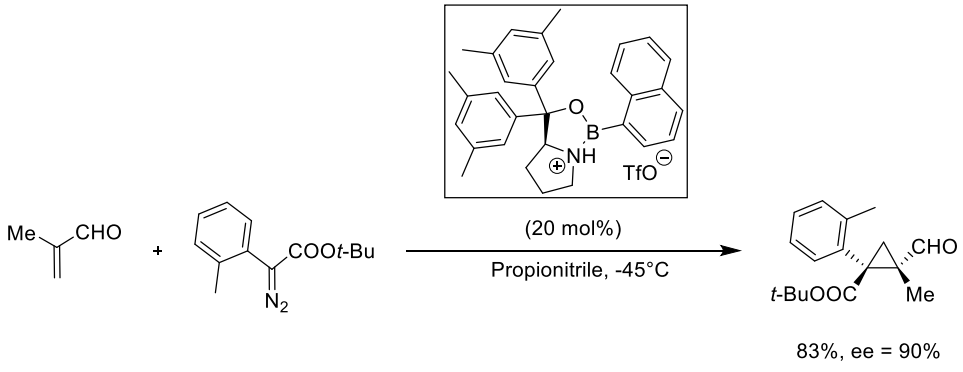


Schéma 4 : Réaction de cyclopropanation proposée par Ryu en 2011

- **Les réactions de désymétrisation** de centres quaternaires prochiraux peuvent être illustrées par un exemple très précoce développé indépendamment par plusieurs équipes (celle de Hajosh, Parrish et celle de Eder, Sauer, Wiechert) en 1971.[9,10] Une réaction d'aldolisation

intramoléculaire catalysée pour la première fois par la proline a permis de former par désymétrisation la cétone de Wieland-Miescher chirale *(Schéma 5)*. Cette réaction a été utilisée à de nombreuses reprises dans le contexte de la synthèse de produits naturels.[11] En effet les dicétones obtenues offrent ainsi une plateforme chirale de choix pour accéder à des molécules complexes.

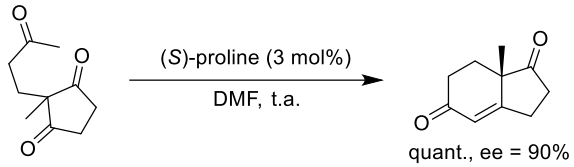


Schéma 5 : Réaction d'aldolisation désymétrisante asymétrique

- **Les réactions d'alkylations catalytiques** impliquant l'activation d'espèces prochirales (électrophiles ou nucléophiles) permettent également de former une liaison C-C et ainsi créer un centre quaternaire. Ces réactions sont souvent catalysées par un complexe de métal de transition comportant un ligand chiral. Parmi elles, la réaction d'alkylation allylique asymétrique (AAA) est l'une des plus importantes et sera développée dans la suite de ce chapitre.

B. Les réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques catalysées par des métaux de transition

1. L'utilisation des complexes de Palladium pour la construction de centres quaternaires

a. Introduction

La réaction de Tsuji-Trost est l'une des réactions les plus couramment utilisées pour la formation de liaison C-C catalysée par des complexes de palladium. Découverte par Tsuji en 1965,[12] elle a ensuite été développée par Trost dans les années 1980.[13] Très largement exploitée, elle s'applique désormais à un grand nombre de substrats.[14] Le mécanisme catalytique simplifié peut être décrit comme suit *(Schéma 6)*: En présence d'un allyle substitué par un groupement partant, le complexe de palladium forme une espèce de type Pd-π-allyle appelée Pd^{II} $(\eta^3C_3H_5PdL_n)^+$ par addition oxydante. Le nucléophile attaque ensuite le complexe du côté le moins encombré par les ligands, puis l'allyle substitué par le nucléophile et le complexe Pd^0L_n de départ sont libérés.

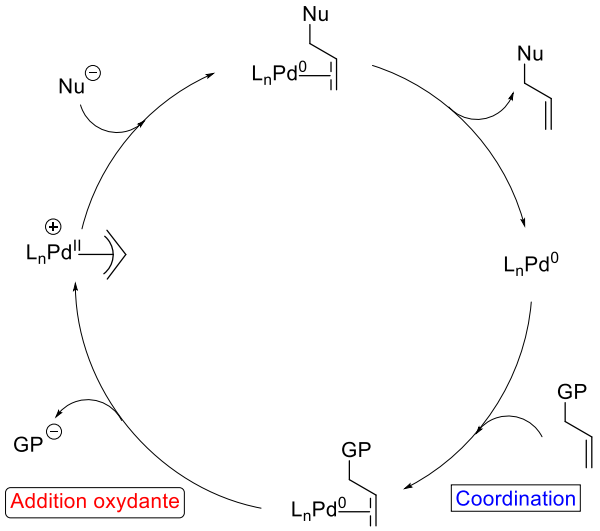


Schéma 6 : Cycle catalytique simplifié de la réaction de Tsuji-Trost

Les premiers travaux utilisant les réactions de Tsuji-Trost pour la synthèse de substances énantioenrichies impliquaient l'utilisation de dérivés allyliques optiquement actifs.[15] L'obtention de produits chiraux est rendue possible car l'étape de formation du complexe π-allyle est énantiospécifique avec inversion de configuration. Par ailleurs ces travaux ont permis de mettre en évidence deux modes d'addition nucléophile sur les complexes π-allyle ayant chacun un mécanisme différent en fonction du nucléophile utilisé. Un nucléophile mou va attaquer le complexe en dehors de la sphère de coordination du métal conduisant à une rétention de la configuration du centre asymétrique sur l'oléfine finale *(Schéma 7)*. Alors qu'un nucléophile dur attaque directement le métal dans la sphère de coordination du métal avec rétention de la stéréochimie du complexe de Pd. Une élimination réductrice se produit ensuite, conduisant à une inversion du centre asymétrique par rapport à l'oléfine de départ. Les études mécanistiques permettant de mettre en évidence le passage préférentiel par l'une de ces deux voies sont peu fréquentes dans la littérature, [16,17,18] bien que cette caractéristique du mécanisme réactionnel puisse avoir un impact important dans un grand nombre de réactions énantiosélectives.

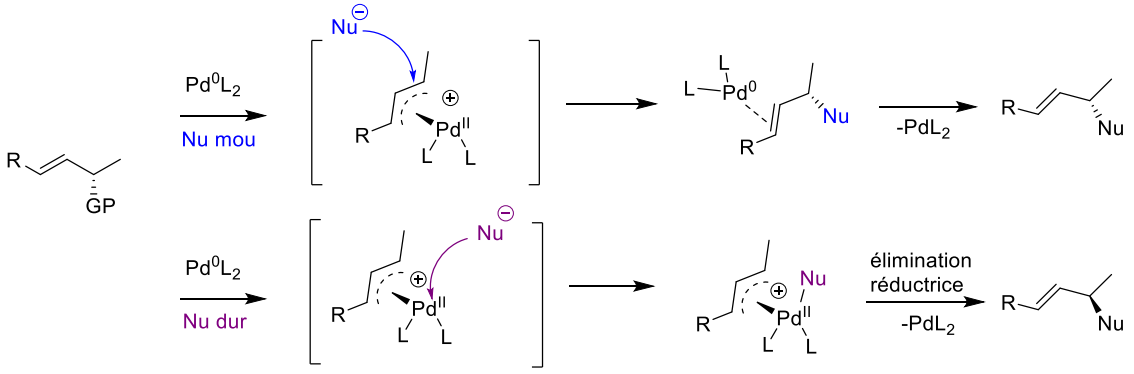


Schéma 7 : Explication de la stéréochimie d'une attaque nucléophile d'un Pd-π-allyle

b. *La réaction de Tsuji-Trost asymétrique via l'utilisation de ligands chiraux*

La réaction d'AAA catalysée pas les complexes de palladium (Pd-AAA) représente un moyen très puissant de mettre en place des centres asymétriques à partir de produits de départ non chiraux ou racémiques. Cette version asymétrique de la réaction de Tsuji-Trost[2] requiert l'utilisation d'un ligand chiral afin de discriminer les faces ou groupements hétérotopiques d'un nucléophile ou électrophile prochiral. Les principaux ligands utilisés dans les réactions de Pd-AAA peuvent être classés dans 2 familles en fonction de leur symétrie *(Tableau 1)*.

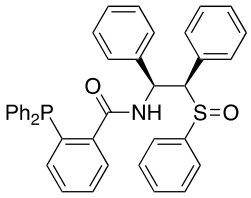
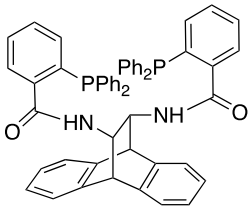
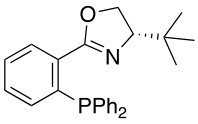
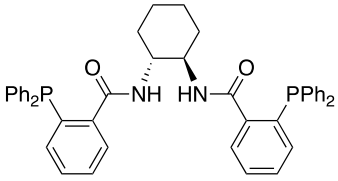
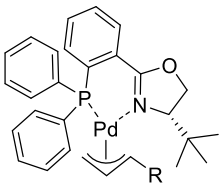
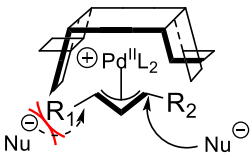
Les ligands de symétrie C_1	Les ligands de symétrie C_2 (Ligands de Trost)
P + Hétéroatome bidentates	**P + P** bidentates
 **L1** Ligand phosphine-sulfoxide	 **L3** (*R*,*R*)-ANDEN-phényl Trost
 **L2** (*S*)-*t*-Bu-PHOX	 **L4** (*R*,*R*)-DACH-phényl Trost
Complexe **Pd-π-allyle** :	
	

Tableau 1 : Principaux ligands utilisés pour les réactions de Pd-AAA

Les ligands de symétrie C_1 portent une phosphine et un hétéroatome chélatant. Dans les complexes π-allyle formés par ces ligands, en plus de la différenciation stérique, des effets électroniques (induction

trans) sont mis en jeu, ce qui peut entraîner un meilleur contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité lors de l'attaque du nucléophile sur le complexe. Les ligands de symétrie C_2, appelés ligands de Trost, portent deux phosphines et forment un complexe π-allyle en forme de « chapeau de nonne » qui empêche l'attaque d'une face de l'oléfine par contrôle stérique.

La formation de centre quaternaire stéréogène peut être envisagée selon deux grandes approches en fonction des réactifs prochiraux utilisés.

- Réaction de Pd-AAA utilisant un électrophile prochiral

L'utilisation d'un électrophile prochiral (ou racémique) conduit à la formation d'un complexe Pd-π-allyle prochiral possédant à l'une de ses extrémités des faces énantiotopiques *(Schéma 8)*. L'attaque du nucléophile sur chacune des faces énantiotopiques conduit donc à deux énantiomères (composés branchés). En revanche il est important de noter que l'attaque sur l'autre extrémité du complexe Pd-π-allyle conduit à un composé achiral (composé linéaire). Lorsqu'un ligand chiral est utilisé, deux complexes π-allyle diastéréoisomériques peuvent se former. Un équilibre π-σ-π peut alors s'établir et permettre ainsi le passage d'un complexe π-allyle à l'autre.

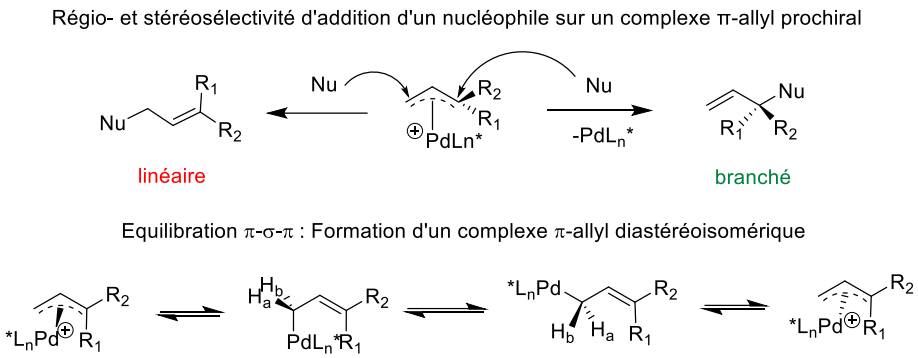


Schéma 8 : Réaction de Pd-AAA utilisant un électrophile prochiral

La mise en place d'une réaction énantiosélective est donc particulièrement délicate car elle implique à la fois un contrôle de la régiosélectivité de l'addition du nucléophile sur le complexe π-allyle et également une bonne différenciation des deux faces énantiotopiques de celui-ci. Dans ce contexte, les ligands de symétrie C_2 développés par l'équipe de Trost ont eu un succès retentissant.[19]

La réaction de nucléophile carboné sur des époxydes de vinyle est une très bonne illustration du contrôle de l'énantiosélectivité à l'aide de ce type de ligand *(Schéma 9)*.[20] En effet, dans cette réaction deux complexes π-allyle diastéréoisomériques (π-allyle-I et π-allyle-II) peuvent se former par addition oxydante du Pd^0 sur l'époxyde de vinyl *(Schéma 10)*.

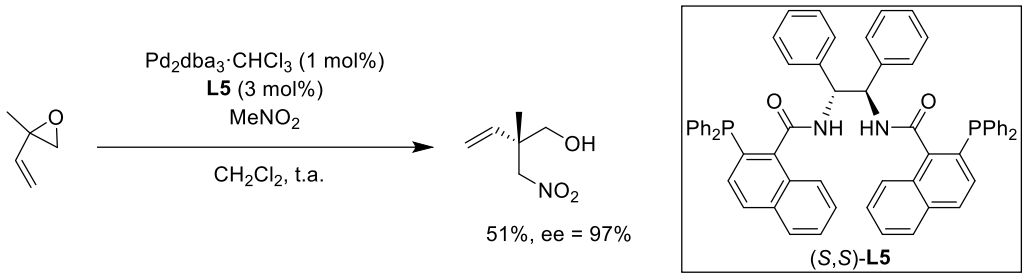


Schéma 9 : Réaction de Pd-AAA sur un dérivé d'epoxyde de vinyle

L'addition du nucléophile sur le complexe π-allyle-I se fait avec un excellent contrôle grâce aux caractéristiques du ligand chiral et permet l'obtention du produit branché avec un excellent excès énantiomérique. L'addition sur l'extrémité la moins encombrée du complexe π-allyle-II conduit à la formation du produit achiral linéaire. Malgré tout, la formation de ce composé est limitée car le complexe π-allyle-II est thermodynamiquement moins stable que le complexe π-allyle-I en raison de contraintes stériques.

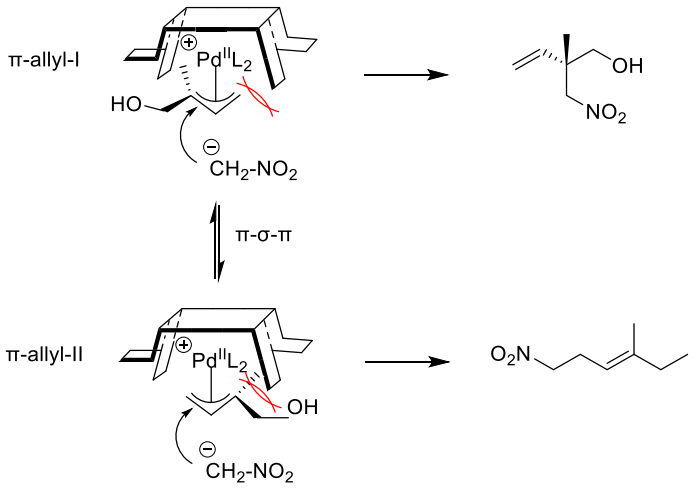


Schéma 10 : Rationalisation de la régiosélectivité et de l'énantiosélectivité de la réaction de Pd-AAA avec un ligand C_2

Bien que la stratégie d'utilisation d'électrophiles prochiraux ait pu être appliquée à un grand nombre de substrats, elle a été utilisée le plus souvent pour la création de centres tertiaires.[21] De plus, la formation du complexe Pd-π-allyle est d'autant plus difficile que l'encombrement du substrat augmente. Entièrement basée sur des effets stériques, le contrôle de la régiosélectivité reste donc difficile *via* cette stratégie. Comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre bibliographique, d'autres complexes π-allyle basés sur l'utilisation d'un métal différent sont plus à même de résoudre ces problèmes de régiosélectivité. Par ailleurs, une faible diversité structurale est accessible par cette voie en raison du nombre limité de nucléophiles carbonés suffisamment réactifs pouvant être utilisés. La génération d'un centre asymétrique en passant par un énolate prochiral jouant le rôle de

nucléophile semble être plus propice pour générer des centres quaternaires présentant une diversité importante.

- Réaction de Pd-AAA utilisant un nucléophile prochiral

Un grand nombre de réactions d'AAA utilisant des nucléophiles prochiraux ont été développées en utilisant des dérivés allyliques non substitués *(Schéma 11)*.[22] L'utilisation d'un ligand chiral conduit à la formation d'un complexe π-allyle chiral sous forme d'un énantiomère. La différence d'énergie entre les deux états de transition correspondant à l'approche des deux faces du nucléophile prochiral sur le complexe chiral permet alors d'effectuer une réaction énantiosélective. Il est donc important de noter que dans cette approche le réactif prochiral n'établit pas de liaison forte avec le ligand chiral. Cet aspect distingue fortement cette approche de celle discutée précédemment.

Les ligands les plus fréquemment employés pour effectuer ce type de réaction sont le BINAP,[23] les diphosphines de type ligand de Trost[24] ainsi que les ligands bidentates de type (*S*)-*t*-Bu-PHOX.

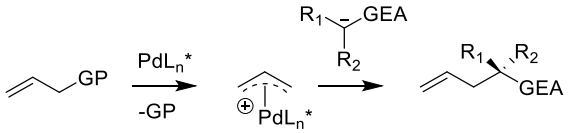


Schéma 11 : Représentation schématique de la réaction de Pd-AAA avec un nucléophile prochiral

- L'utilisation d'une base en quantité stœchiométrique

Parmi les nucléophiles carbonés prochiraux pouvant être utilisés dans les réactions de Pd-AAA, les énolates dérivés de cétones ont été les plus étudiés. La création d'un énolate à partir d'une cétone non symétrique peut poser un problème de régiosélectivité si les protons en position α de la cétone possèdent des acidités proches *(Schéma 12)*. Sans un contrôle de la régiosélectivité lors de la formation de l'énolate, deux isomères sont alors générés. Les conditions réactionnelles permettent de remédier en partie à ce problème en contrôlant l'obtention du produit thermodynamique (avec l'utilisation d'une base faible et sous haute température) ou cinétique (avec une base forte et à basse température) mais l'obtention d'un mélange des deux énolates reste élevé. Par ailleurs, les conditions réactionnelles permettant d'obtenir une haute régiosélectivité ne sont pas nécessairement compatibles avec la mise en place d'un cycle catalytique impliqué dans une réaction énantiosélective.

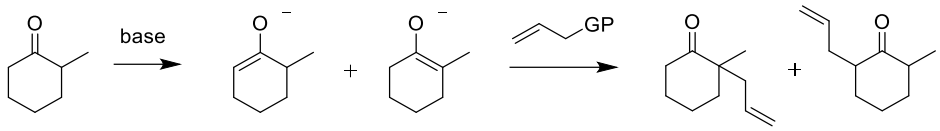


Schéma 12 : Les problèmes de régiosélectivité rencontrés lors de la formation d'énolate

Plusieurs stratégies ont donc été décrites pour pallier ce problème de régiosélectivité.[2] La stratégie la plus évidente passe par l'utilisation de substrats ne comportant qu'un seul proton acide. Par le biais d'un groupement bloquant sur un côté du carbonyle, il est possible de ne favoriser qu'un seul produit de réaction. Par exemple la cyclopentanone impliquée dans la synthèse totale de l'Hamigeran B, ne présente qu'un seul proton acide *(Schéma 13)*.[25] La réaction nécessite toutefois l'utilisation d'une base forte (LDA) en quantité stœchiométrique à -78°C pour former l'énolate. En outre, la seconde étape de cette séquence réactionnelle implique la formation d'un énolate d'étain pour stabiliser l'intermédiaire réactionnel à température ambiante avant l'introduction de la source de palladium permettant d'effectuer l'AAA.

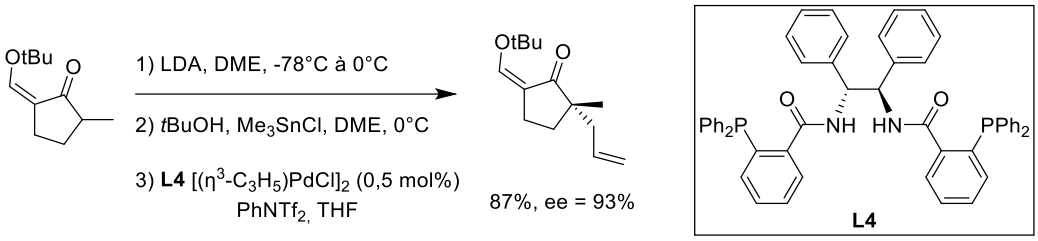


Schéma 13 : Etape de Pd-AAA pour la synthèse totale Hamigeran B

D'autres dérivés carbonylés tels que les lactones ne possèdent qu'un proton acide. Hou et son équipe ont montré que l'utilisation d'un ligand BINAP de symétrie C_2 permet de créer un stéréocentre quaternaire de manière énantiosélective sur des δ-valérolactones *(Schéma 14)*.[26] L'utilisation de LDA à -78°C est toutefois nécessaire. Malgré l'obtention de rendements élevés, des excès énantiomériques très variables (allant de 48 à 94%) ont été rapportés.

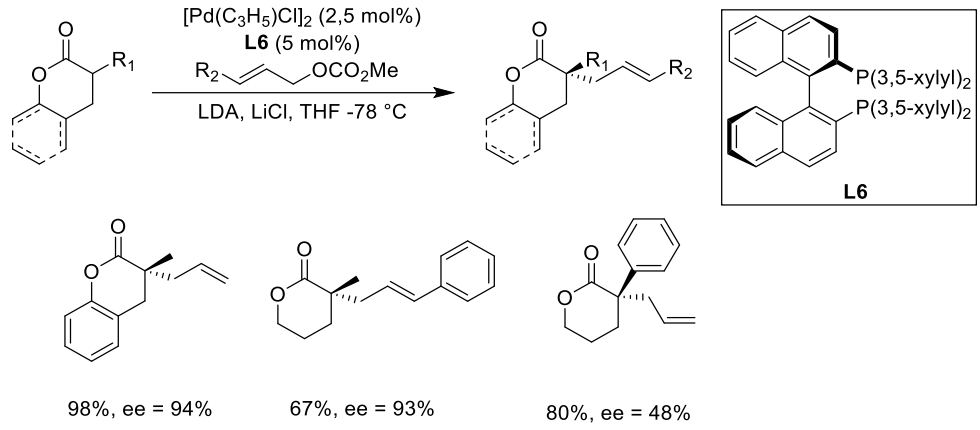


Schéma 14 : Réaction de Pd-AAA sur une valérolactone

Enfin, certains dérivés carbonylés présentent également un proton plus acide en position α du groupement carbonyle ce qui leur permet d'effectuer des réaction d'AAA sans l'utilisation de base forte. Les dérivés 3-aryleoxindoles peuvent par exemple être utilisés comme précurseurs d'énolates prochiraux. La formation du complexe π-allyle engendre la formation de pivalate à même de déprotoner l'aryleoxindole *(Schéma 15)*.[27] Cette réaction s'effectue donc dans des conditions douces avec une génération continue et contrôlée de la base.

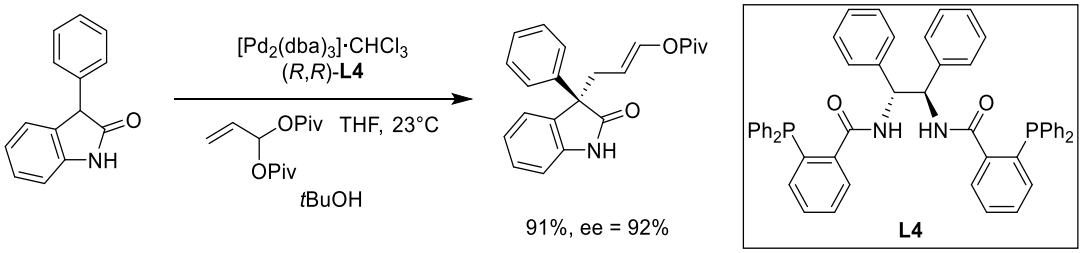


Schéma 15 : Réaction de Pd-AAA sur des 3-aryleoxindoles

En dernier lieu, des dérivés possédant un groupement électroattracteur en α de la fonction carbonyle permettent de différencier de façon importante l'acidité des protons sur l'une des deux positions et ainsi conduire à une meilleure régiosélectivité. Des énolates stabilisés peuvent ainsi être obtenus en utilisant une base moins forte et leur formation ne nécessite pas l'utilisation de très basse température comme le montre cette réaction d'AAA de céto-ester développée par Trost en 1997 *(Schéma 16)*.[28]

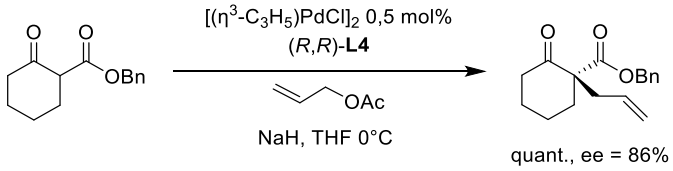


Schéma 16 : Réaction de Pd-AAA sur des β-cétoesters

Les travaux décrits ci-dessus montrent qu'il est possible d'avoir un bon contrôle de la face d'attaque d'un nucléophile prochiral par un complexe π-allyle chiral et ainsi de développer des réactions énantiosélectives. Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment, dans certaines conditions il est possible de former un complexe π-allyle chiral comportant des faces énantiotopiques sur l'une ou l'autre extrémité. Il est donc naturel d'envisager la possibilité de construire des centres stéréogènes contigus par combinaison de ces deux approches. Malgré tout, les travaux de cette nature impliquant les complexes de palladium sont rares. Ceci est principalement dû aux difficultés de contrôle de la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur le complexe Pd-π-allyle *(Schéma 17)*.

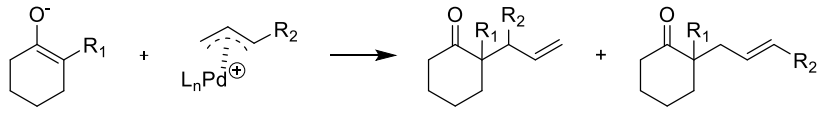


Schéma 17 : Construction de centres stéréogènes contigus à partir d'un complexe Pd-π-allyle et d'un nucléophile prochiral

Les travaux de Ding et collaborateurs sont un exemple fructueux de cette approche *(Schéma 18)*.[29] La réaction d'AAA de β-cétocarbonyle palladocatalysée a été effectuée *via* l'utilisation d'un ligand **L7** diphosphine spirocyclique (SKP). La formation d'un complexe π-allyle entre ce ligand et un adduit de Morita-Baylis-Hillman possède des extrémités stéréoélectroniquement bien différenciées. Ceci a permis alors la construction de deux centres asymétriques avec une bonne diastéréosélectivité et des rapports énantiomériques élevé (jusqu'à dr = 94:6 et ee >99%). Cependant la plupart des rendements sont donné pour un mélange de diastéréoisomères. Un modèle d'état de transition a été proposé montrant une isomérisation σ-π-σ sur l'intermédiaire Pd-SKP-énol. Celui-ci se déroule *via* un mécanisme interne à la sphère de coordination du Pd. La stéréosélectivité de la réaction serait directement due à la présence de phényle sur **L7** qui bloquerait la face arrière du complexe.

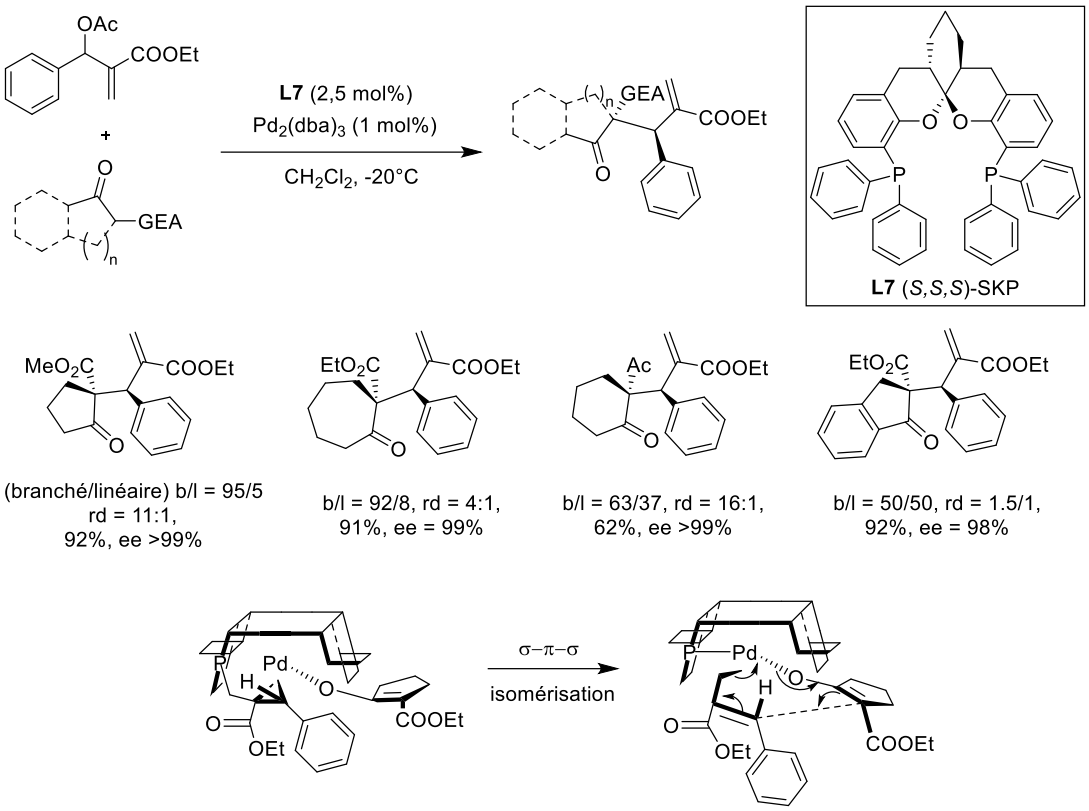


Schéma 18 : Construction de centres stéréogènes contigus par Pd-AAA directe

Hormis les problèmes liés à la régiosélectivité de formation des énolates, l'une des difficultés rencontrées dans les réactions d'alkylation directe d'énolate prochiraux est la faible compatibilité entre les conditions de formation de l'énolate (et/ou la présence dans le milieu réactionnel de l'énolate en forte concentration) et le bon déroulement du cycle catalytique impliqué lors de la réaction d'AAA. Une réaction élégante permettant de pallier ces difficultés a été abondamment étudiée, il s'agit de l'Alkylation Allylique Asymétrique décarboxylante intramoléculaire catalysée par les complexes de palladium appelée Pd-DAAA.

- La réaction d'Alkylation allylique Asymétrique Décarboxylante catalysée par un complexe de palladium (Pd-DAAA)

La réaction d'Alkylation Allylique Asymétrique Décarboxylante par un complexe de palladium a notamment été utilisée pour accéder à des centres quaternaires asymétriques. En effet, l'emploi d'un énolate « masqué » sous la forme d'énol carbonate d'allyle ou de β-oxo-allyle-ester permet de générer de façon simultanée l'énolate et le complexe π-allyle.

Deux grandes classes de composés ont été utilisés dans ces réactions : les β-céto-allyle-ester et les carbonates d'allyle.

La première réaction d'alkylation allylique decarboxylante en présence de carbonate de potassium a été décrite par Caroll en 1940, mais les conditions de réaction étant trop rudes pour être appliquées à beaucoup de composés, la réaction présente une faible portée (réaction soumise à de hautes températures avoisinant les 200 °C pendant plusieurs heures).[30] Quarante-trois ans plus tard, Tsuji propose une stratégie d'alkylation allylique décarboxylante catalysée par un complexe de Pd appliquée à un substrat dérivé de β-céto-allyle-ester et à un substrat dérivé d'un carbonate d'allyle et prouve que ces deux composés permettent d'accéder à un composé racémique possédant un centre quaternaire identique *(Schéma 19)*.[31]

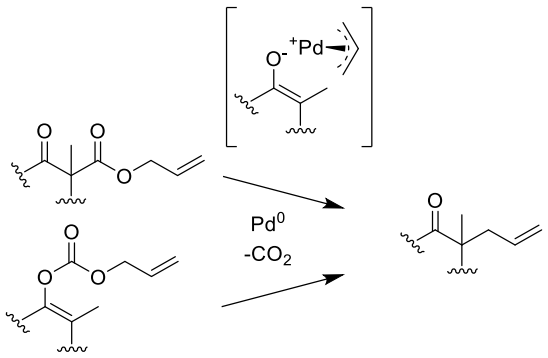


Schéma 19 : Premier exemple de réaction de Pd-DAA non asymétrique de Tsuji en 1983

Ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard qu'une synthèse énantiosélective d'un composé comportant un centre quaternaire par Pd-DAAA est proposée par Stolz et Behenna *(Schéma 20)*.[13] L'utilisation d'un énolate prochiral a alors permis une alkylation allylique stéréocontrôlée grâce au ligand *tert*-butylphosphinooxazoline ((*S*)-*t*-Bu-PHOX) **L2**. Cela a mené à l'obtention de composés possédant des excès énantiomériques jusqu'à 92%. La portée de la réaction a été étudiée sur des substrats comportant différents substituants sur la position α du cycle.

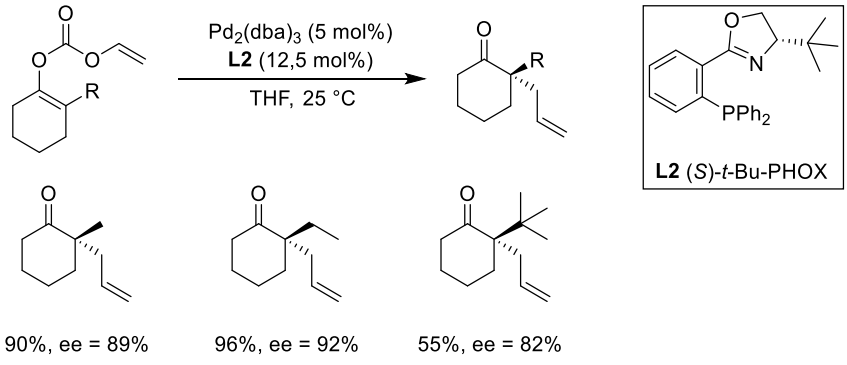


Schéma 20 : Réaction de Pd-DAAA d'énol-carbonates de cétones cycliques

L'état de transition expliquant la stéréosélectivité de la réaction implique la coordination du complexe de palladium à l'oxygène de l'énolate *(Schéma 21)*. Le cycle catalytique conduisant à cet intermédiaire implique, après l'addition oxydante, l'obtention d'un premier intermédiaire de Pd^{II} dans lequel le palladium est coordiné entre les groupements carboxylate et allyle. S'ensuit alors un départ de CO_2 conduisant à un complexe dans lequel l'oxygène de l'énolate est coordiné au palladium. Le groupement allyle, toujours chélaté au palladium est alors proche de centre prochiral en α de l'énolate. L'élimination réductrice permet alors le départ du complexe de Pd^0 et l'obtention du stéréocentre quaternaire désiré. Ce mécanisme se déroule dans la sphère interne de coordination du palladium.[2,18]

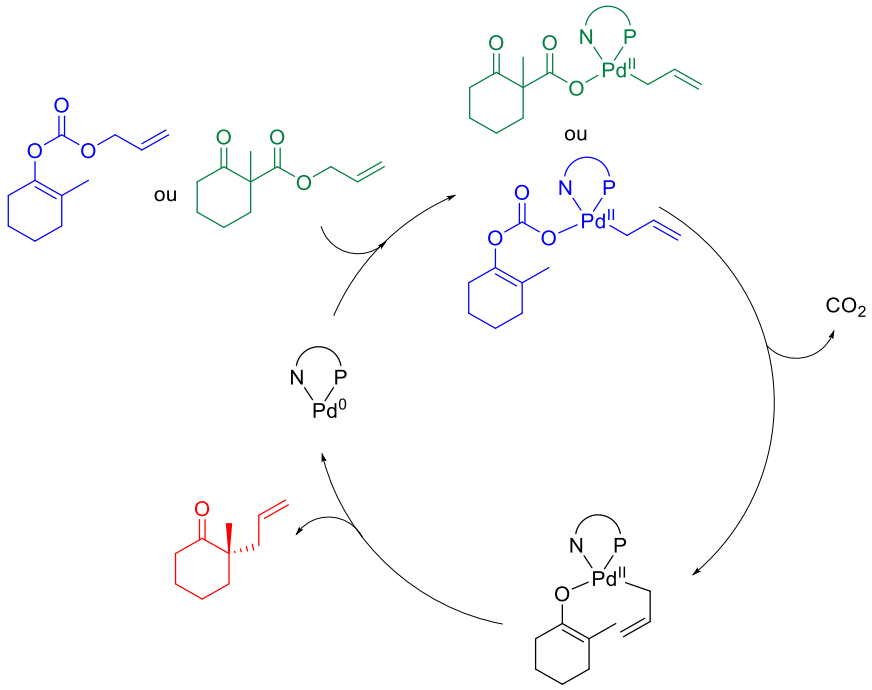


Schéma 21 : Mécanisme général proposé par Liu et ses collaborateurs pour la réaction de Pd-DAAA

Il est à noter que, malgré l'efficacité en termes de rendement et d'énantiosélectivité de la réaction de Pd-DAAA, la synthèse des produits de départ peut se montrer problématique. En effet, elle implique la formation de l'énol thermodynamique et sa séparation du produit minoritaire cinétique.[32] Cette difficulté d'accès rapide aux produits de départ peut affecter directement la portée de la réaction.

En 2016 la synthèse d'α-allyle-α-arylecyclopentanones a été décrite par Guiry à partir d'α-aryle-β-céto-esters encombrés *(Schéma 22)*.[33] Cette synthèse énantiosélective a permis d'étendre les réactions de Pd-DAAA aux composants comportant un groupement aryle en position α de la cétone. Les subtrats utilisés sont principalement des cyclopentanones portant des groupements aryles di-*ortho*-substitués. L'usage de différents ligands a permis de montrer que les ligands de Trost donnent

des résultats optimaux pour ce type de réaction : le (*R,R*)-ANDEN-phényle **L3** permet en effet d'obtenir une énantioselectivité exceptionnelle (jusqu'à 99,9%). Cette réaction a été utilisée comme étape clé lors de la synthèse totale du (+)-tanikolide.

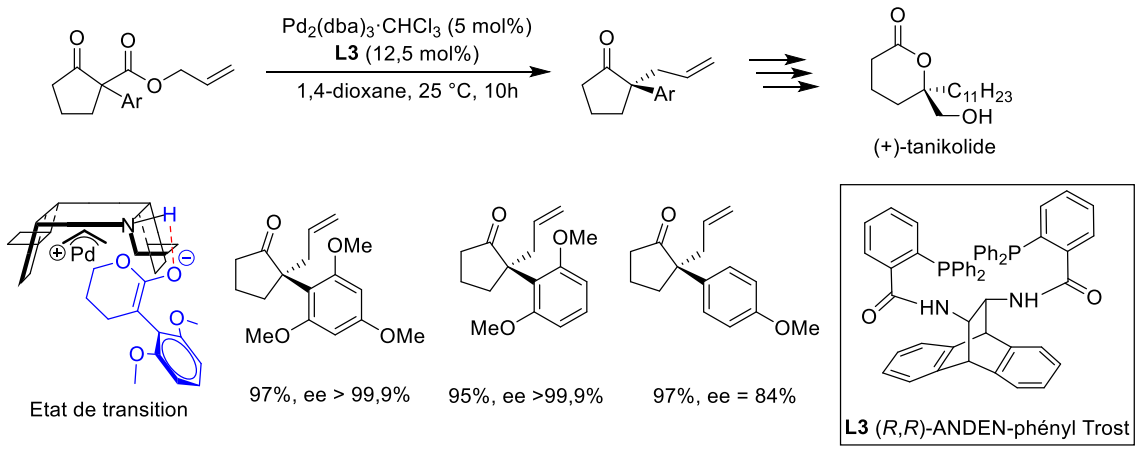


Schéma 22 : Synthèse d'α-allyle α-arylecyclopentanones à partir d'α-aryle-β-cétoesters

D'autres composés pouvant conduire à des énolates prochiraux ont été étudiés. La réaction a aussi été appliquée à la création d'un stéréocentre quaternaire en position 3 sur un substrat oxindole à l'aide du même ligand de Trost (*R,R*)-ANDEN-phényle **L3** *(Schéma 23)*.[34] Il a été montré que plus l'aryle est encombré, plus l'excès énantiomérique est élevé (jusqu'à 99%). Cependant, une baisse des excès énantiomériques est observée lorsque le groupement aryle n'est pas *ortho*-substitués. Ce phénomène a déjà été observé dans les travaux d'AAA de cyclopentanone *(Schéma 22)*.[33] Malgré l'élégance de ce type d'approche, la synthèse du produit de départ oxindolique est également à prendre en considération puisqu'elle implique une aryleation à l'aide de $ArPb(OAc)_3$ (0.9 éq.) dans des conditions anhydres strictes.

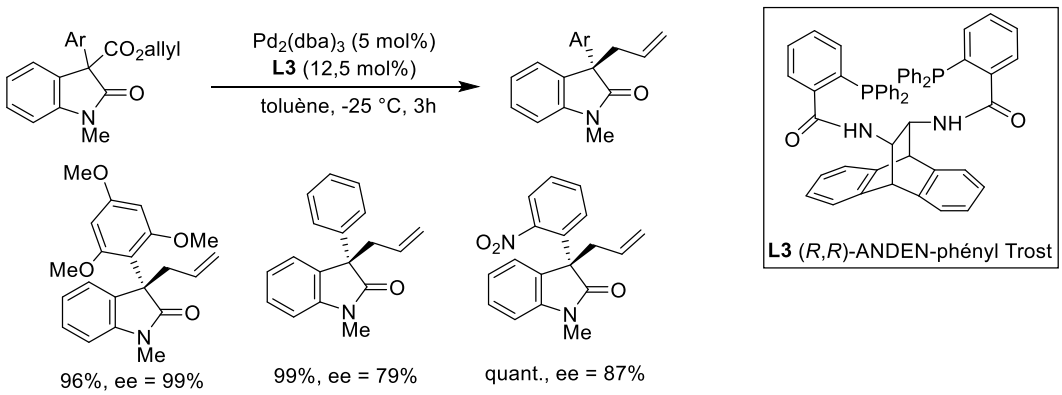


Schéma 23 : Pd-DAAA sur des α-aryle-oxindoles encombrées

Les réactions de Pd-DAAA permettent de générer d'une part des énolates prochiraux dans des conditions douces compatibles avec des étapes élémentaires du cycle catalytique. D'autre part ces conditions sont optimales pour effectuer un contrôle de l'addition du nucléophile sur le cation π-allyle qui comporte souvent un encombrement stérique important et assurer ainsi une bonne stéréosélectivité du processus réactionnel. Le principal point faible de ces méthodes reste leur caractère indirect et la nécessité d'effectuer des synthèses multi-étapes pour obtenir les produits de départ.

Les travaux décrits dans ce paragraphe montrent la grande versatilité des complexes de Pd^0 pour construire un stéréocentre quaternaire. En revanche comme nous l'avons discuté, ces méthodes sont peu adaptées à la synthèse de centres stéréogènes contigus. C'est dans cette optique que l'usage d'autres métaux s'est montrée particulièrement adaptée pour relever ce défi.

2. *L'utilisation de complexes de l'iridium pour catalyser l'introduction de stéréocentres quaternaire-tertiaires vicinaux*

Des travaux récents ont montré que les réaction d'AAA catalysées par les complexes de l'iridium étaient particulièrement efficaces pour construire des centres stéréogènes quaternaires et tertiaires adjacents. La mise en place de deux stéréocentres contigus peut s'avérer difficile étant donné la possibilité de synthétiser des diastéréoisomères mais les complexes de l'Ir semblent résoudre ces problèmes et ainsi permettre la synthèse de ces produits très particuliers. Ces travaux impliquent majoritairement l'utilisation de ligands de type phosphoramidate et d'une source d'Ir^I.

Le cycle catalytique simplifié est représenté dans le *(Schéma 24)*.[35,36] Un point clef dans ce processus est la formation de complexe actif de l'iridium comportant une liaison C-Ir entre le métal et ligand. Cela peut nécessiter des conditions expérimentales qui peuvent être difficiles à maîtriser (nature de la base utilisée, choix du contre-ion…). L'addition oxydante sur cette espèce conduit à la formation du complexe [η^3-π-allyle-Ir^{III}]. Il est important de noter que des stéréoisomères différents de ce complexe (16 au total) peuvent potentiellement se former mais, de façon remarquable, il a été montré qu'un stéréoisomère se forme majoritairement du fait de sa stabilité thermodynamique. Dans ce complexe dont la structure par diffraction des rayons X a été déterminée en 2017,[37] les deux faces énantiotopiques du groupement π-allyle sont parfaitement différenciées, ce qui conduit à une haute énantiosélectivité *(Schéma 24)*. Par ailleurs, bien qu'ils ne soient pas les seuls en cause dans l'analyse de la régiosélectivité de la réaction, des effets stéréoélectroniques permettent de différencier les

extrémités du complexe π-allyle et ainsi de conduire à une bonne régiosélectivité en faveur du composé branché.

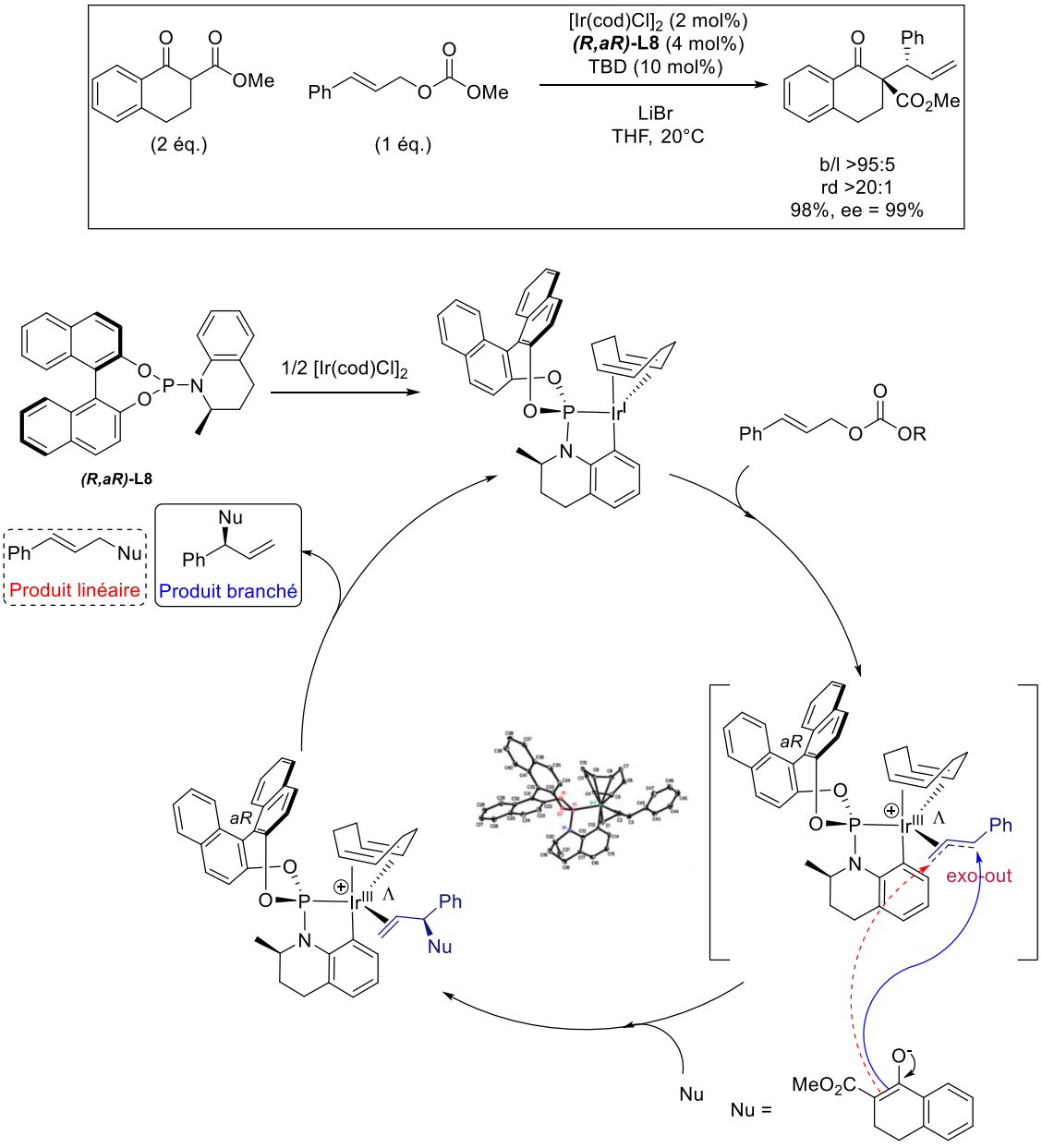


Schéma 24 : Exemple de réaction d'AAA catalysée par un complexe de l'iridium

Pour la création de deux centres asymétriques adjacents sur des azalactones, des sels d'argent comportant différents contre-ions ont été utilisés *(Schéma 25)*. En effet la précipitation d'AgCl *in situ* permet au contre-ion de devenir celui du complexe d'iridium. Cette méthode a permis l'obtention de centres quaternaires-tertiaires vicinaux sur une vaste gamme d'azalactones avec une régio-, énantio- et diastéréoselectivité remarquables (jusqu'à ee > 99%, rd > 20 : 1 et 8% de produit linéaire détecté).[38]

Les rendements décrits ne sont cependant pas ceux des produits isolés mais du mélange de diastéréoisomères.

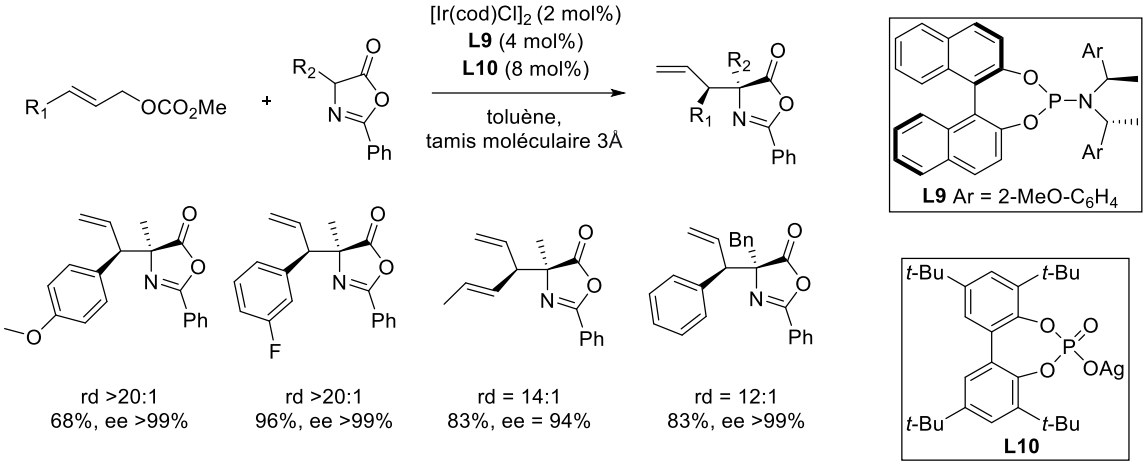


Schéma 25 : Ir-AAA sur des subtrats azalactones

En 2014, l'Alkylation Allylique Asymétrique de cétones cycliques a été rapportée également par Hartwig et son équipe pour permettre l'accès à un stéréocentre quaternaire vicinal à un centre tertiaire *via* un complexe métallique d'iridium coordiné à un ligand de type phosphoramidate *(Schéma 26)*.[39] Ces travaux ont montré l'importance du contre-ion de l'énolate dans ces réactions d'AAA sur les cétones cycliques.[39] Ainsi, les énolates de barium ont permis un meilleure diastéréoselectivité de la réaction que ceux de Mg, Ca ou Sr. Les résultats présentés lorsque des susbtrats de type benzyl-tétralones sont utilisés montrent également des énantiosélectivités très élevées (ee souvent supérieur à 99%). La variation des substituants électro-donneurs ou attracteurs sur le groupement cinnamyl carbonate n'a montré qu'un faible effet sur stéréoselectivité permettant de maintenir des rd et ee élevés (dr > 15:1 et ee > 95%).

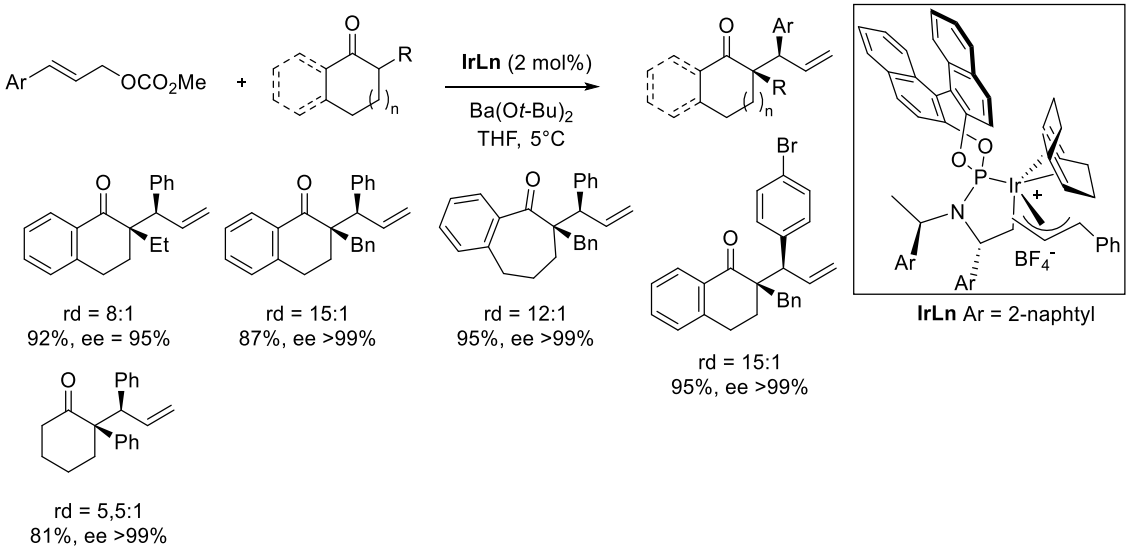


Schéma 26 : Ir-AAA sur des substrats benzyl-tétralones

Ces exemples montrent que la très bonne stéréosélectivité des réactions d'AAA impliquant des complexes d'iridium-phosphoramidate est le résultat de deux phénomènes. D'une part comme mentionné précédemment, une très bonne stéréodifférenciation des deux faces du cation π-allylee se produit. Il est important de souligner que ce phénomène a lieu grâce à une interaction forte entre le réactif (le cinnamyl) et l'entité chirale (le complexe Métal + Ligand). D'autre part l'approche sélective du nucléophile prochiral dans l'environnement du complexe π-allyle permet d'assurer une bonne diastéréosélectivité.

Comme cela a été stipulé dans l'introduction de ce manuscrit, une part importante des travaux que nous avons menés a porté sur la synthèse d'aryle-lactones possédant un centre quaternaire stéréogène par des réactions d'AAA. De façon surprenante, les lactones ont été très peu utilisées comme nucléophiles prochiraux. En effet seules deux publications décrivent la synthèse d'α-aryle-lactones possédant un stéréocentre quaternaire[40,41] et une décrit la construction de deux centres quaternaires-tertiaires adjacents.[42]

3. *Réactions d'AAA sur les α-aryle-γ-lactones conduisant à un stéréocentre quaternaire*

Les molécules portant un motif γ-lactone figurent parmi les nucléophiles prochiraux peu utilisés pour accéder à des centres quaternaires. La présence des lactones dans de nombreux composés biologiquement actifs[43–45] ainsi que la possibilité de les transformer ultérieurement (ouverture du cycle, transformation en amides[46]) en synthèse en font un motif hétérocyclique très intéressant. Avant le développement de nos travaux, il n'existait que deux publications rapportant la synthèse d'aryle-lactones possédant un stéréocentre quaternaire.[40,41] Ces travaux sont tous deux basés sur l'utilisation de la Pd-DAAA. À l'évidence cette stratégie n'a pas été employée pour résoudre un problème de régiosélectivité (intrinsèquement absent dans le cas d'utilisation de la lactone). Bien que cela ne soit pas démontré expérimentalement et les auteurs ne discutant pas ce point, nous pouvons supposer que seules ces conditions ont permis d'obtenir les composés cibles.

Faisant suite aux travaux présentés précédemment, l'équipe de Guiry a utilisé en 2017 la réaction de Pd-DAAA sur des α-aryle-β-keto-esters *(Schéma 27)*.[40] Cette méthode a été appliquée à différentes lactones en utilisant toujours le ligand **L3** (*R,R*)-ANDEN-phényle. La formation d'α-allyle-α-aryle-cyclopentanones a été décrite avec de bons rendements et excès énantiomériques (allant de 81 à 97%). Les substrats de type butyrolactones obtenus portent principalement des aryles *ortho*-substitués par des groupements méthoxy. Ces résultats montrent une fois de plus le besoin

d'encombrement stérique des susbtrats de départ pour obtenir une bonne énantiosélectivité. En effet, lorsque des composés non substitués en positions *ortho* sont utilisés, une forte baisse de l'énantiosélectivité est observée (ee = 42%). Les auteurs expliquent ce phénomène par une déstabilisation de l'énolate pour les composés *ortho*-substitués conduisant à une différence importante de leur encombrement stérique.

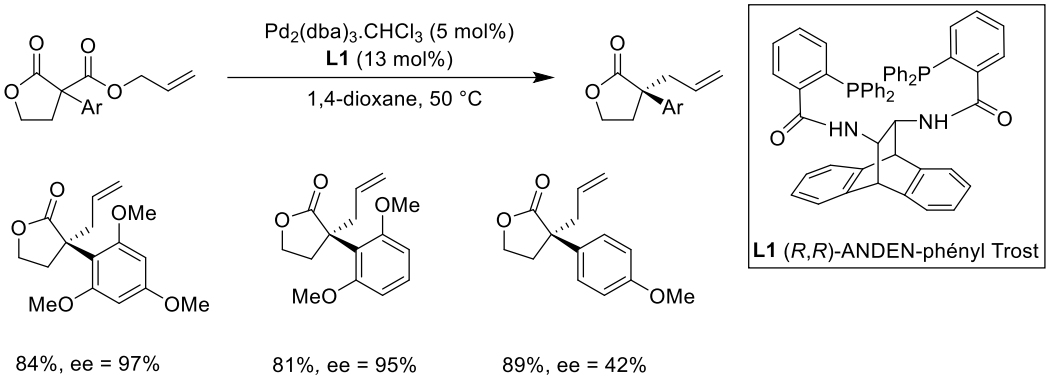


Schéma 27 : Réaction de Pd-DAAA sur des α-aryle-β-céto-esters

En 2017, l'équipe de Cossy a étudié la réaction de Pd-DAAA d'énol carbonates dérivés d'α-acyl-γ-butyrolactones pour former ces lactones α-α'-disubstituées chirales *(Schéma 28).*[41] Une fois de plus un des ligands de Trost, le (*R,R*)-DACH-phényle **L4** a permis d'obtenir la meilleure stéréosélectivité. La portée de la réaction est principalement centrée sur des aryles portant des groupements alkyl- ou méthoxy-, les ee vont de 43% pour un groupements styrène à 90% pour le groupement 1-naphtyle.

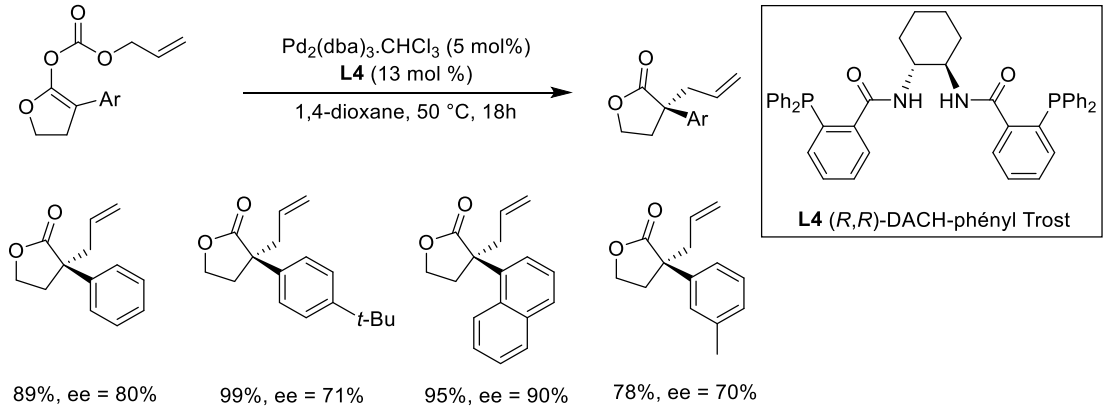


Schéma 28 : Réaction de Pd-DAAA sur des α-acyl-γ-butyrolactones

La même année, notre équipe a décrit l'alkylation allylique asymétrique d'α-aryle-γ-lactones. Grâce à un complexe d'iridium, la construction d'un stéréocentre adjacent à un centre tertiaire a été possible

sur un substrat de type benzofuroyle-lactone *(Schéma 29)*.[42] Cette réaction d'Ir-AAA a pu être réalisée avec un carbonate de cinnamyle en présence d'un ligand phosphoramidate et de TBD permettant la formation *in situ* d'iridacycle. Le produit branché a été formé avec de bons rendements (jusqu'à 78%) et des énantiosélectivités élevées pour chacun des diastéréoisomère (re = 98:2 pour le diastéréoisomère majoritaire et re = 95:5 pour le diastéréoisomère minoritaire avec un rapport diastéréoisomérique allant jusqu'à 83:17). Différents exemples ont permis d'étoffer cette stratégie à travers l'utilisation de substituants variés sur le carbonate de cinnamyle. Cependant les diastéréoisomères ne sont séparables que dans de rares exemples.

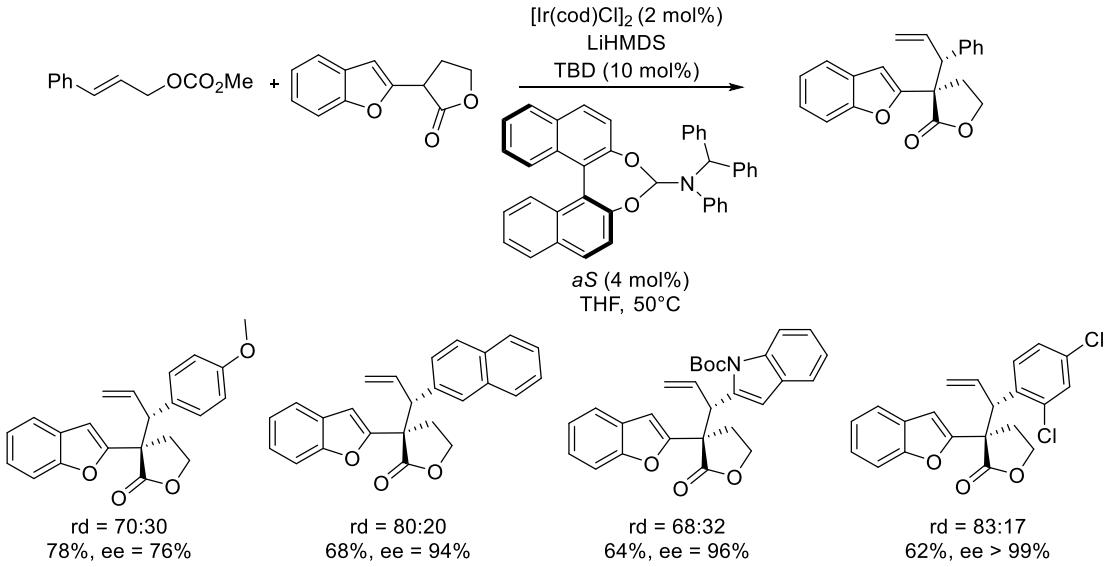


Schéma 29 : Réaction d'Ir-AAA sur des α-aryle-γ-lactones

Bien que les travaux décrits ci-dessus démontrent la possibilité d'effectuer la synthèse d'α-allyle-α-aryle-γ-lactone possédant un centre quaternaire par des réaction d'AAA, cette réaction comporte des faiblesses notables. D'une part deux systèmes catalytiques généralement différents (Métal + ligand) sont utilisés pour obtenir le motif « centre quaternaire seul » (Pd-DAAA) ou pour obtenir le motif « centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire » (Ir-AAA). D'autre part elles présentent des limitations structurales importantes notamment sur la partie arylee.

Nous souhaitons alors disposer d'une méthodologie ne comportant pas ce type de faiblesses. Les réactions d'AAA mettant à profit l'activation des adduits de Morita-Baylis-Hillman (MBH) par un catalyseur organique nous sont apparues comme une alternative intéressante. Facilement accessibles

et fonctionnalisés ces adduits permettraient, en plus de construire un stéréocentre quaternaire, de mettre en place un motif de type 1,5-hexadiène.

C. Étude des réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques par catalyse organique *via* activation d'adduits de Morita-Baylis-Hillman

1. Introduction

Bien que des méthodes efficaces impliquant des complexes de métaux de transition existent, la création de centre asymétriques n'est pas limitée à ce type d'activations. En effet, la catalyse organique est un moyen supplémentaire de créer des centres quaternaires et notamment d'effectuer des réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques.[47,48]

Le domaine de la catalyse organique peut être divisé en deux grandes catégories. À savoir l'utilisation d'un acide de Lewis ou d'une base de Lewis comme catalyseur. Dans le contexte de ce travail de thèse nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux bases de Lewis permettant de catalyser des réactions d'alkylation allylique. On peut définir une réaction catalysée par une base de Lewis par l'action d'une paire d'électrons sur une espèce accepteuse d'électrons. Bien que souvent désignée comme catalyse nucléophile, la qualification de catalyse par une base de Lewis semble plus pertinente.[49] Jensen propose une classification des acides et bases de Lewis en fonction des orbitales impliquées dans la réaction.[50] Selon sa classification on peut réaliser 9 types de liaisons suivant la nature du donneur et de l'accepteur mais seules 3 sont réellement importantes en catalyse : 1) une interaction entre une paire d'électrons non-liante et une orbitaire π antiliante : interactions n-π*, 2) une interaction entre une paire d'électrons non-liante et une orbitale σ antiliante : n-σ* et 3) une interaction entre une paire d'électrons non-liante et une orbitale vacante antiliante : n-n*. L'interaction la plus utilisée en catalyse est la n-π* pour l'activation de dérivés carbonylés ou d'espèces α,β-insaturées. Une des réactions les plus anciennes impliquant l'utilisation d'une base de Lewis est la réaction de Morita-Baylis-Hillman.[51]

Mettant en jeu un aldéhyde et un acrylate en présence d'une base de Lewis en quantité catalytique, la réaction de Morita-Baylis-Hillman a fait l'objet de nombreuses recherches depuis sa découverte.[52] L'addition en 1,4 de la base de Lewis sur le système α-β-insaturé conduit à une espèce nucléophile en position α *(Schéma 30)*. L'addition de celle-ci sur un aldéhyde est suivie de la libération de la base de Lewis par un mécanisme E1cB. Cette réaction conduit à la création d'un adduit de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

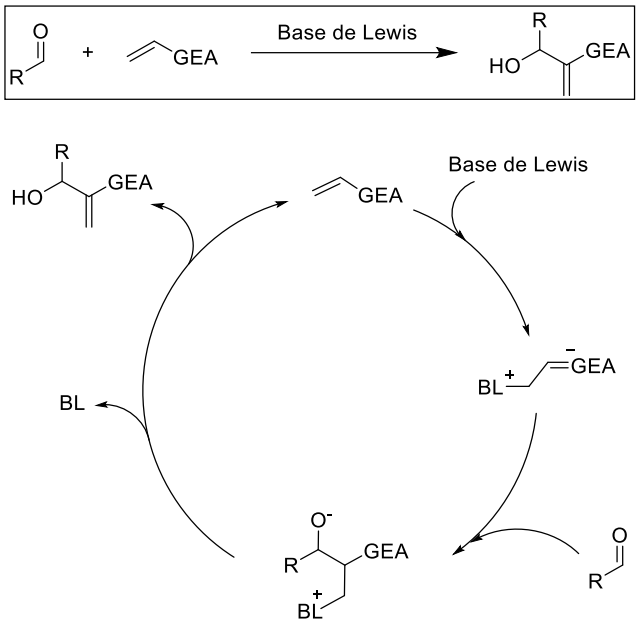


Schéma 30 : Réaction de Morita-Baylis-Hillman

Une variété importante de systèmes α,β-insaturés et d'aldéhydes sont disponibles commercialement. Cela permet de créer une grande variété d'adduit de MBH *(Figure 4)*. Le caractère polyfonctionnel de ces composés a permis leur utilisation comme partenaire réactionnel dans de nombreuses synthèses.[52,53]

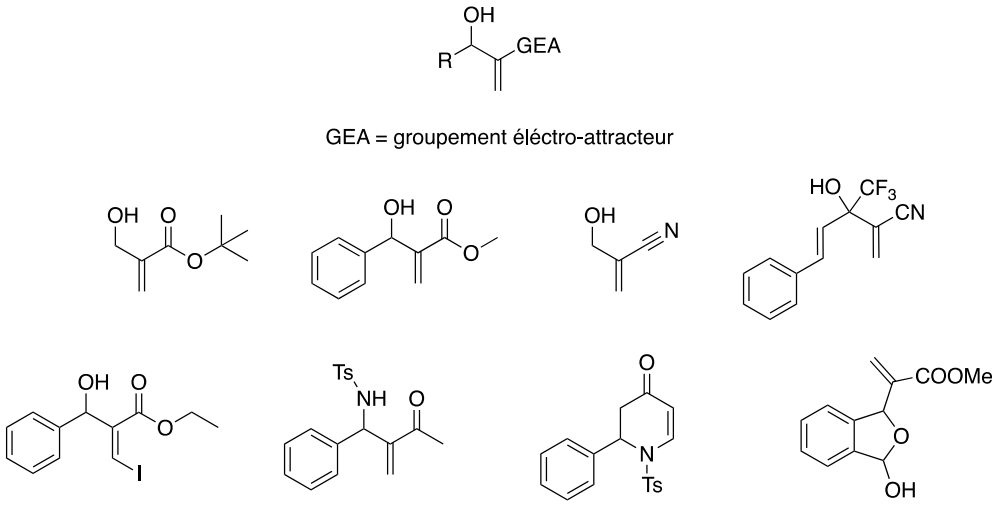


Figure 4 : Exemple de dérivés obtenus par réaction de Morita-Baylis-Hillman

Les adduits de MBH possèdent un alcool pouvant être converti en groupe partant et ils sont électrophiles en position β du système α,β-insaturé. Lorsque le groupement hydroxy est activé par un groupe partant, l'addition d'un nucléophile sur le carbone β va être favorisée à la fois pour des raisons stériques (carbone électrophile sp^2 *vs.* sp^3) et électroniques (LUMO π* et σ*) *(Schéma 31)*. Dans le cas d'un adduit substitué par une fonction ester, cette addition conduit à un intermédiaire énolate sur

lequel intervient une réaction d'élimination E1cB.[54] L'ensemble de ce processus est souvent qualifié de réaction S_N2' mais ce terme que nous emploierons aussi n'a pas de signification mécanistique dans ce contexte.[55,56] Lorsque le nucléophile utilisé est une base de Lewis, un intermédiaire « allyle-onium » (allyle cationique) est formé. Cet intermédiaire allyleonium peut faire l'objet d'une attaque nucléophile de type S_N2' (addition élimination). Une forte analogie entre l'intermédiaire allyleonium est un complexe σ-allyle présent dans les réactions d'AAA catalysées par les complexes du Pd est alors à souligner. S'il ne subit pas une addition nucléophile et si une base est présente dans le milieu, le complexe allyle-onium peut faire l'objet d'une réaction d'annélation en présence d'un électrophile.[57] Cette réaction conduit alors à un composé cyclique sous forme de deux régioisomères. Leur proportion sera fonction de la nature du groupe partant situé sur l'adduit et la base de Lewis choisie.

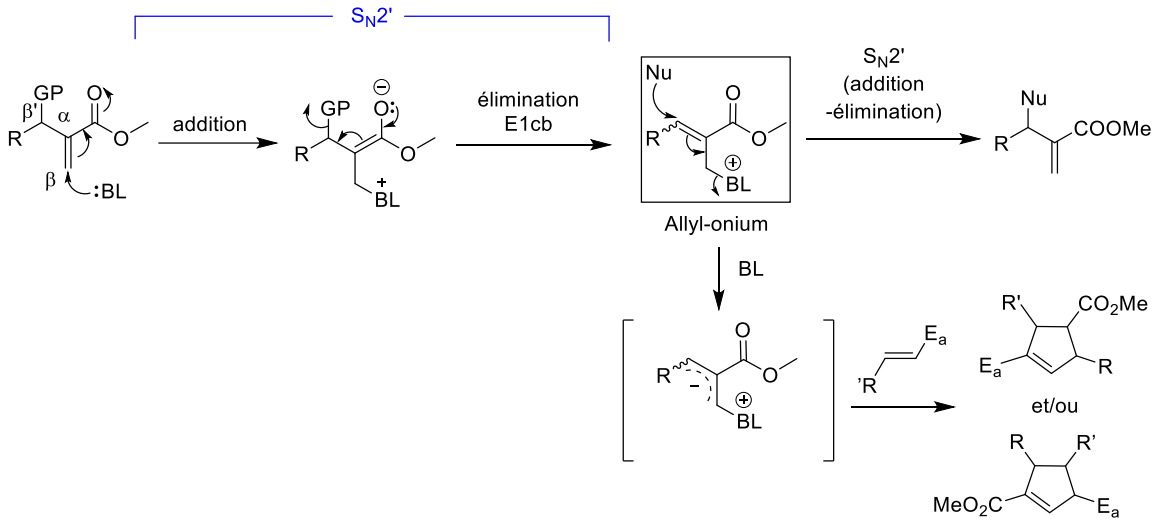


Schéma 31 : Mécanisme de réaction d'un dérivé de MBH avec un nucléophile à l'aide d'une base de Lewis

Les premiers travaux exploitant un mécanisme de type S_N2'-S_N2' sur des adduits de MBH ont été proposés par Basaiavah en 2001.[58] Cette réaction a été réalisée sur un adduit de MBH bromé et a permis l'addition d'un groupement cyanoallylee par réaction S_N2'-S_N2' grâce à la base de Lewis DABCO. Le choix de la base de Lewis est extrêmement important. En effet, la balance entre la basicité de Lewis et la basicité de Brønsted-Lowry du catalyseur a une grande incidence sur le processus réactionnel. En 2002, une réaction d'addition de NTs sur un adduit de MBH a été réalisée à l'aide du DABCO, le mécanisme mis en jeu est alors de type S_N2'-S_N2' *(Schéma 32)*.[59] Lorsque le DABCO a été remplacé par le DBU, qui est plus basique, la fonction azotée du carbamide est déprotonée. Cela rend le groupement carbamide assez nucléophile pour effectuer une addition 1,4 intramoléculaire sur l'ester α-β-insaturé et conduire ainsi à un composé linéaire. Cette différence de réactivité change profondément l'issue de

la réaction menant à une concurrence entre la création d'un composé linéaire ou un composé branché, problématique fréquemment rencontrée dans les réactions d'Ir-AAA décrites dans le premier chapitre.

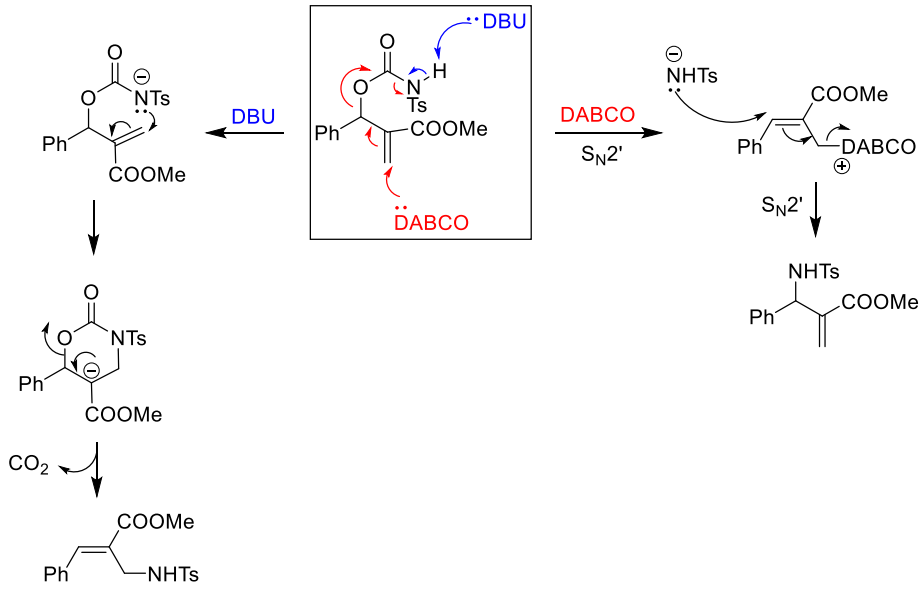


Schéma 32 : Démonstration de la différence de nucléophilie de la base de Lewis

À la suite de ces travaux un grand nombre de processus ont été developpés exploitant ce type de réactivité. La réaction de β-élimination de différents groupements partant a été exploitée. Les groupements -OBoc et -OAc sont les plus utilisés sur les dérivés de MBH. L'utilisation du groupement -OBoc conduit, après addition de la base de Lewis, à un départ de CO_2 ainsi que de *tert*-butanolate qui peut agir comme base de Brønsted (pKa = 17) *(Schéma 33)*.[60] Son utilisation est particulièrement intéressante avec des substrats pronucléophiles qui nécessitent une déprotonation pour être suffisamment réactifs. L'utilisation du groupement -OAc est alors réservée aux nucléophiles non protiques ou possédant un proton suffisamment acide.

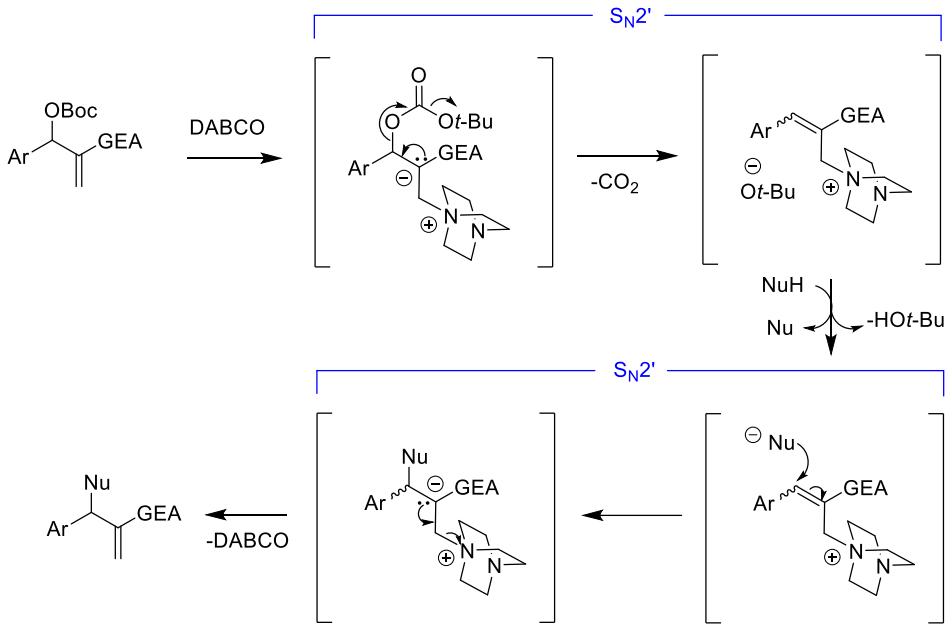


Schéma 33 : Mécanisme proposé par Lu et collaborateurs pour expliquer la réaction de substitution du groupement -OBoc par un nucléophile

Cette réaction a été exploitée dans des réactions d'AAA impliquant un grand nombre de nucléophiles hétéroaromatiques.[60] En revanche, l'utilisation de nucléophile carboné est moins fréquente. Les principaux travaux dans ce domaine sont décrits dans les paragraphes ci-dessous en privilégiant les exemples ayant conduit à la formation de stéréocentres quaternaires.

2. *Les bases de Lewis chirales utilisées pour l'activation des carbonates dérivés de MBH*

Un tour d'horizon des bases de Lewis chirales mono et bifonctionnelles utilisées comme catalyseurs pour de telles réactions est dressé ci-après.

- **Les phosphines chirales**

Les dérivés phosphines chirales sont des bases de Lewis qui peuvent être utilisées comme catalyseurs chiraux pour les alkylations allyliques *(Figure 5)*. Leur faible basicité de Brønsted ainsi que leur caractère mou en font des catalyseurs idéaux pour activer des systèmes α,β-insaturés.

Il existe des phosphines monofonctionnelles telles que **BL1**, une phosphine cyclique souvent impliqué dans des réactions d'annélation.[61] Mais la plupart du temps ce sont des phosphines bifonctionnelles qui sont utilisées en catalyse asymétrique. Ces phosphines chirales sont des composés synthétiques, leur diversité structurale se fait fréquemment par la formation de liaisons amide pouvant avoir une importance dans le processus catalytique de par sa capacité à être donneur/accepteur de liaisons hydrogène. L'implication de ces liaisons faibles leur confère ce caractère bifonctionnel. À titre

d'exemple, le catalyseur **BL2** comporte un groupement aryleamide bis-trifluorométhylé. Ce groupement est présent dans un grand nombre de catalyseurs grâce à sa capacité à être un bon donneur de liaisons hydrogène. Le second catalyseur **BL3** est une phosphine à chiralité centrale et planaire par la présence du groupement ferrocène, il possède également un groupement aryleamide électroniquement appauvri.

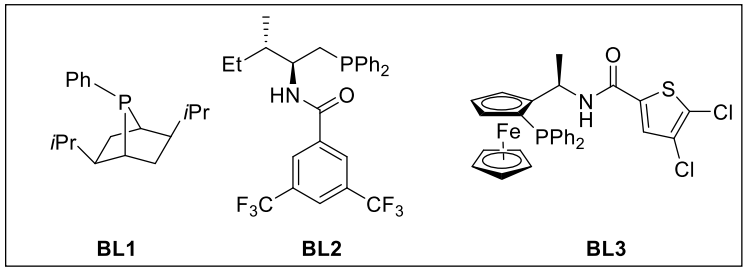


Figure 5 : Exemples de phosphines chirales

- Les catalyseurs de type Cinchona

Ces bases de Lewis **BL4**-**BL13** dérivés de la quinine ont été utilisées dans un grand nombre de transformations *(Figure 6)*. En effet, leur grande abondance naturelle et leur possibilité de modifications structurales par des réactions simples en font des structures privilégiées dans le développement de nouveau catalyseurs.[62] La nucléophilie de l'azote du bicyclooctane leur permet d'agir de façon analogue au DABCO dans les réactions impliquant les adduits de MBH. Les principaux catalyseurs sont les quinines, quinidines, cinchonines et cinchonidines **BL4**-**BL11** qui sont des substances naturelles mais aussi des composés synthétiques de configuration proche comme la β-isocupreidine **BL12** ou le $(DHQD)_2PHAL$ **BL13**.

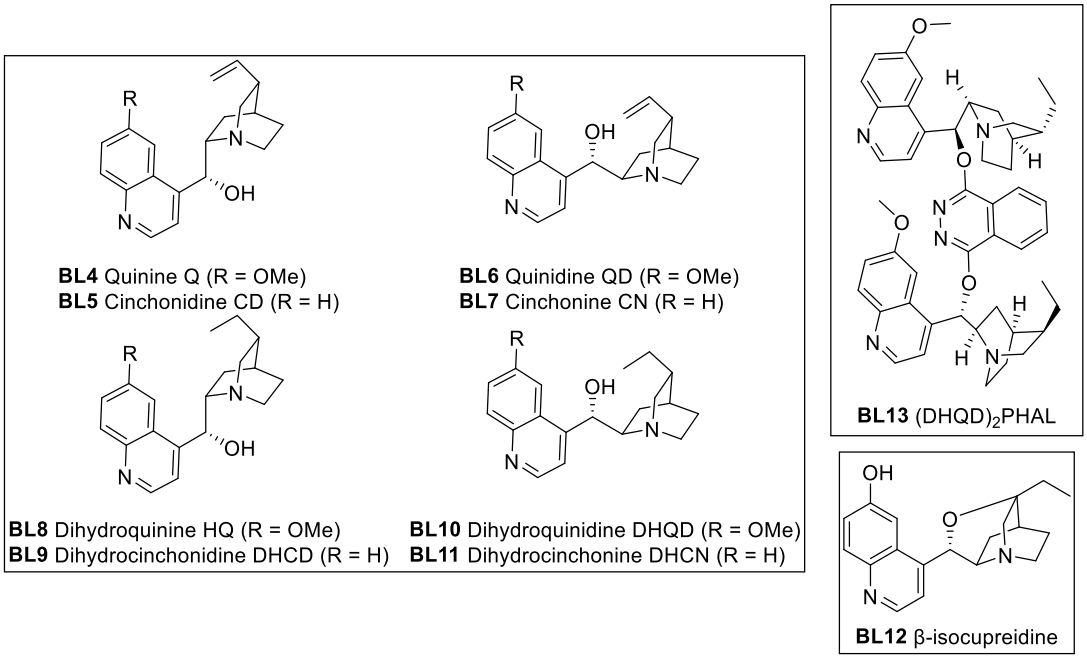


Figure 6 : Les dérivés du Cinchona

Les bases de Lewis **BL4** à **BL13** ont toutes la particularité de posséder au moins un groupement donneur de liaison H et/ou un accepteur en plus de l'azote nucléophile *(Figure 6)*. Les différentes variations du motif de type *Cinchona* permet l'accès à un large panel de catalyseurs facilement accessibles et permettant une optimisation empirique et rationnelle de la stéréosélectivité. La base de Lewis **BL13** appelé $(DHQD)_2PHAL$ possède en plus une symétrie C_2. Plusieurs catalyseurs dérivés de *Cinchona* possédant cette propriété ont été développés (famille des *Biscinchona*) dans lesquels plusieurs variations structurales ont été introduites en modifiant la nature des *Cinchona* et/ou le lien entre les deux entités.[63]

- Les catalyseurs chiraux dérivés de la 4-diméthylaminopyridine

Également capables de se comporter comme des bases de Lewis, les catalyseurs développés autour d'un squelette semblable à la DMAP sont souvent facile d'accès et peuvent être fonctionnalisés de manière variée. Les principaux catalyseurs asymétriques dérivés de la DMAP ont été notamment utilisés pour effectuer des dédoublements cinétiques d'alcools secondaires racémiques.[64] Différents sites de fonctionnalisation de la DMAP ont été exploités par exemple en positions 3 de la pyridine ou sur le groupement pyrrolidine situé en position 4, offrant une grande diversité de catalyseurs occupant l'espace de manière variée.[65] Les catalyseurs à chiralité planaire **BL14**-**BL15** développés par Fu en 1996,[66] sont d'une grande originalité de conception et de forme *(Figure 7)***.** L'incorporation d'un

substituant en position 2 de la pyridine ainsi que complexation d'un métal permet alors de former des composés possédant un environnement chiral varié proche de l'azote nucléophile.

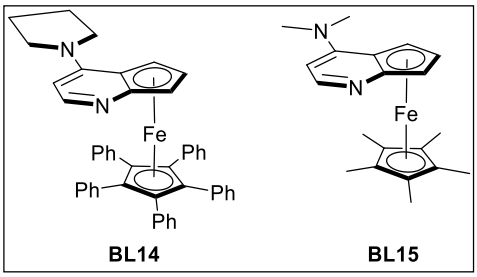


Figure 7 : Catalyseurs à chiralité planaire

D'autre part des catalyseurs nucléophiles chiraux non-planaires dérivés de la DMAP ont également été développés *(Figure 8)*. Spivey et collaborateurs ont décrit en 1998 **BL16** qui possède un axe de chiralité.[65] Le catalyseur **BL17** de type pyrrolidino-pyridine, décrit par l'équipe de Connon en 2007 a montré son efficacité pour le dédoublement cinétique d'alcools secondaires d'adduits de MBH.[67] L'intérêt supplémentaire de cette bases de Lewis est sa capacité à former des liaisons hydrogènes. Le catalyseur **BL18** développé par l'équipe de Campbell porte un bras chiral au niveau de la pyrrolidine.[68] Des composés de symétrie C_2 tels que le catalyseur **BL19** ont également été développés pour fournir un environnement chiral différent mais ils se sont avérés moins efficaces pour le dédoublement cinétique d'alcool que **BL18**.[69] Cela peut s'expliquer par l'éloignement des centres stéréogènes par rapport au centre réactif.

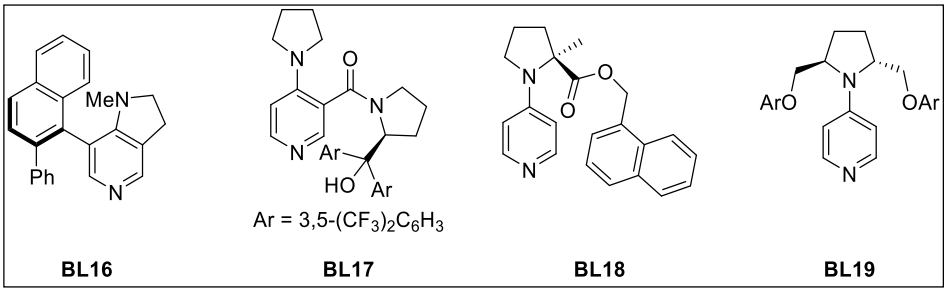


Figure 8 : Bases de Lewis dérivées de la DMAP

- Les bases de Lewis conjuguées à des dérivés de thiourées

Comme cela a été mentionné précédemment, la présence de liaisons hydrogène peut jouer un rôle important dans les processus catalytiques. Ces interactions faibles peuvent à la fois activer des électrophiles mis en jeu dans la réaction mais aussi avoir un rôle structurant dans l'état de transition

et ainsi augmenter la stéréosélectivité. Les différents travaux sur la catalyse organique ont mis en évidence la capacité du groupement thiourée à être un excellent donneur de liaisons hydrogène. Grâce à leur facilité d'accès, plusieurs catalyseurs comportant à la fois une fonction thiourée et une base de Lewis ont été développés et judicieusement exploités dans divers processus catalytiques.[70] Ainsi le motif amine thiourée fait office de plateforme plane pouvant accueillir des « bras » chiraux, lui conférant une occupation des 3 dimensions de l'espace *(Figure 9)*. Le dérivé **BL20** est constitué d'une thiourée substituée par un groupement aryle-bistrifluorométhyl-amide et un dérivé de la *Cinchona* : la quinidine. Ce catalyseur bi-fonctionnel a été développé en 2005 et a permis l'addition asymétrique de nitrométhane sur des chalcones avec une sélectivité élevée.[71] Le dérivé **BL21** présente le même groupement aryle-bistrifluorométhyl-amide d'un côté de la thiourée et un groupement chiral portant une phosphine de l'autre témoignant des possibilités de fonctionnalisation autour du motif thiourée.

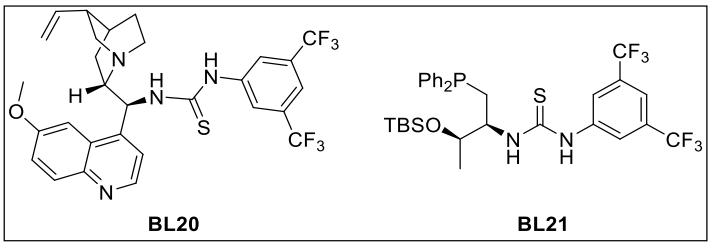


Figure 9 : Bases de Lewis dérivées de thiourées

3. *La réactivité des différentes bases de Lewis dans les réactions d'AAA*

Les bases de Lewis utilisées dans les réactions d'alkylation allylique par activation de dérivés de MBH présentent une diversité structurale importante. Par ailleurs les travaux entrepris dans ce domaine sont largement empiriques. Il est donc difficile d'effectuer des analyses structure-activité pour en dégager des règles permettant une conception rationnelle de catalyseurs. Malgré tout, il apparait dans certains travaux que la structure du catalyseur peut influencer de façon importante le cours des réactions, en particulier la régiosélectivité de celle-ci conduisant aux produits linéaires et/ou branchés.

À titre d'exemple, l'AAA d'oxazolones par les catalyseurs **BL22** et **BL23**, permet d'observer un changement de réactivité en fonction de la base de Lewis utilisée comme catalyseur *(Schéma 34)*.[72] Le dérivé de *Cinchona* **BL22** conduit au produit branché. En revanche l'utilisation de **BL23** entraine la formation d'un composé linéaire β-sélectif. Pour expliquer cette différence de régiosélectivité, les

auteurs postulent que le produit linéaire résulte d'un mécanisme d'addition-élimination directe (S_N2' « β-selective ») de l'oxazolone sur l'adduit de MBH alors que l'obtention du produit branché, est le produit de réactions S_N2'-S_N2'. Cela est probablement dû au caractère moins basique (de Lewis) du catalyseur **BL23** par rapport au catalyseur **BL22**.

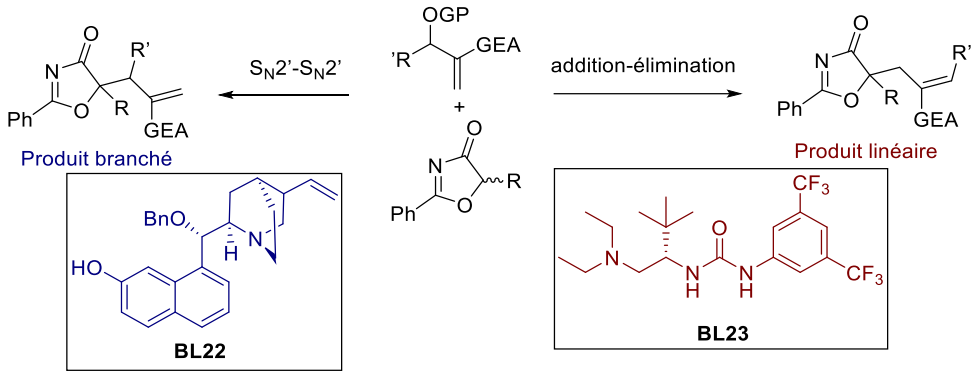


Schéma 34 : Différence de réaction entre un adduit de MBH et une oxazolone en fonction de la base de Lewis

Un autre exemple illustrant cette différence de réactivité a été décrit *via* l'utilisation de deux catalyseurs **BL24** et **BL25** dérivés de thiourées qui diffèrent au niveau de leur environnement chiral *(Schéma 35)*.[73] Les thiourées chirales **BL24** et **BL25** utilisées par l'équipe de Lu ont permis la création de deux centres asymétriques sur le produit branché avec des diastéréosélectivés très élevées (jusqu'à rd>99 :1) et de bonnes énantiosélectivés (toutes supérieures à ee = 95%). Les auteurs proposent un mécanisme de type S_N2'-S_N2' pour expliquer l'obtention du produit branché. Un mécanisme d'addition-élimination (S_N2') direct du substrat benzofuranone sur l'adduit de MBH mènerait au produit linéaire.

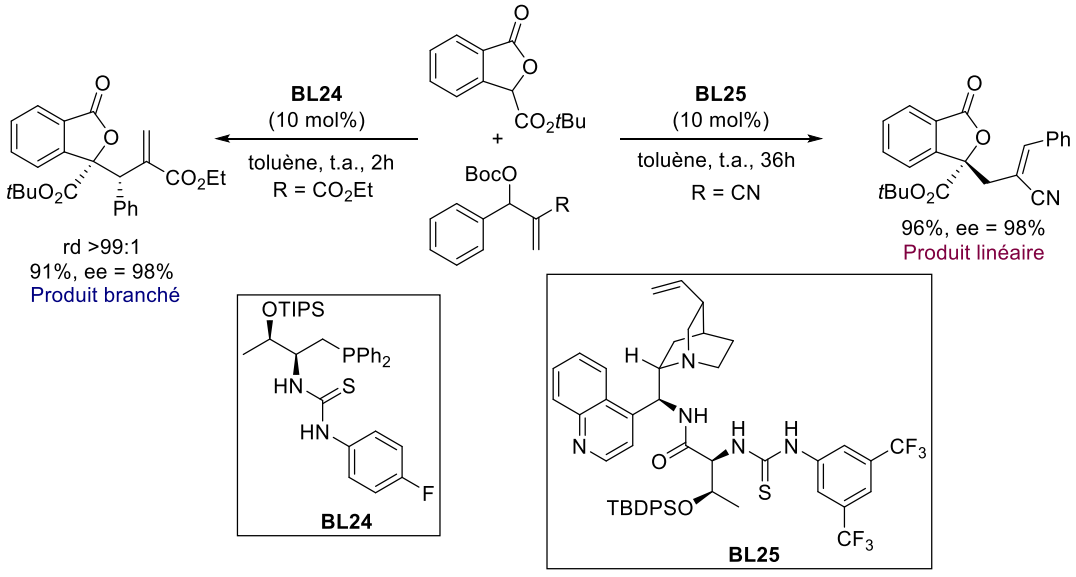


Schéma 35 : Exemple de contrôle de la régiosélectivité le la réaction d'un nucléophile avec un adduit de MBH en fonction de la base de Lewis utilisée

4. *L'utilisation d'adduits de MBH pour la construction de centres quaternaires*

La formation de centres quaternaires par réaction d'AAA avec les dérivés de MBH peut être envisagée selon plusieurs approches en relation avec les éléments de prochiralité présents sur les produits de départ (dérivés de MBH et/ou nucléophiles) *(Schéma 36)*. L'obtention de produits comportant un centre stéréogène quaternaire ou deux centres stéréogènes contigus dont au moins un est quaternaire est donc possible.

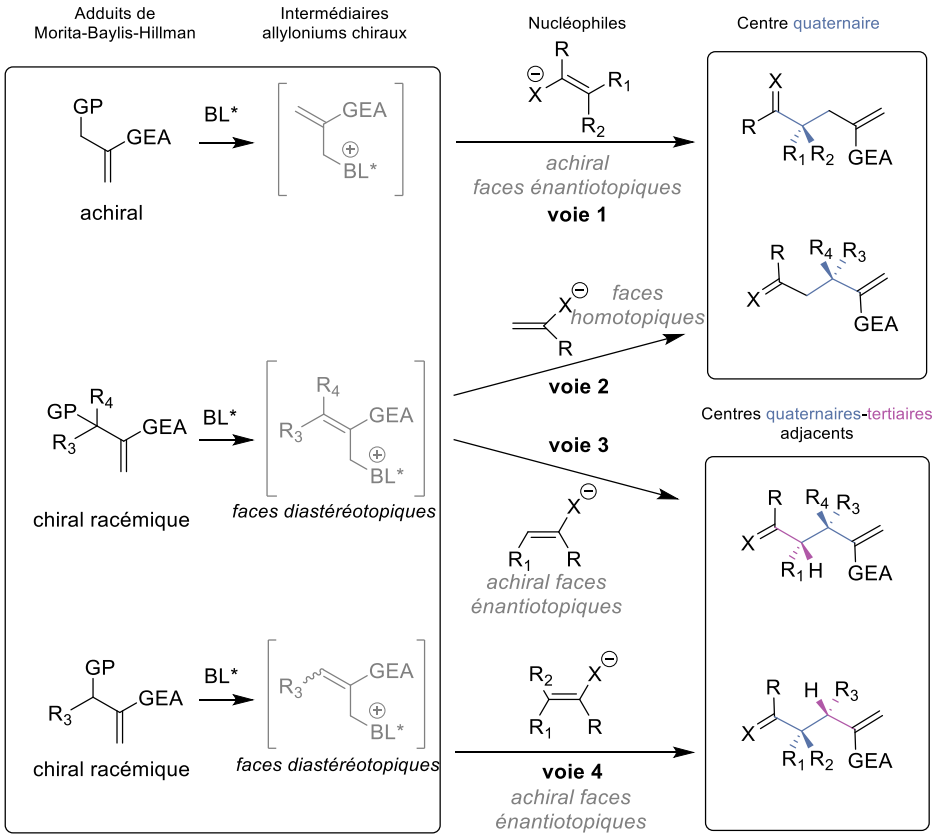


Schéma 36 : Construction de centres quaternaires à l'aide d'adduits de MBH

La **voie 1** illustre la création d'un stéréocentre quaternaire à travers un nucléophile possédant des faces énantiotopiques capables de réagir avec l'intermédiaire allyle-onium provenant de l'adduit de MBH achiral.

La **voie 2** décrit l'attaque d'un nucléophile achiral comportant des faces homotopiques sur un l'allyle-onium provenant d'un adduit de MBH chiral racémique dont l'allyle possède un Csp^2 trisubstitué avec des faces diastéréotopiques. La mise en jeu de ces espèces mène à la construction d'un stéréocentre quaternaire.

Dans la **voie 3**, deux espèces prochirales sont mises en jeu. L'adduit de MBH chiral racémique conduit à un intermédiaire allyleonium possédant des faces diastéréotopiques. Cet intermédiaire est attaqué par un nucléophile possédant des faces énantiotopiques conduisant ainsi à un composé portant un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre tertiaire.
La **voie 4** décrit la création d'un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre tertiaire à travers l'utilisation d'un nucléophile prochiral et d'un intermédiaire allyleonium possédant des faces diastéréotopiques (carbone sp^2 disbustitué) formé à partir de l'adduit de MBH chiral racémique.

Ces 4 stratégies de synthèse de stéréocentres seuls ou multiples attestent des possibilités offertes par la réactivité des adduits de MBH avec les bases de Lewis, permettant de créer de manière directe des centres asymétriques à partir de nucléophiles et ou d'électrophiles prochiraux.

a. La construction de centres quaternaires en utilisant des précurseurs d'électrophiles prochiraux

Les exemples d'utilisation de dérivés de MBH précurseurs d'un intermédiaire activé allyleonium présentant des faces diastéréotopiques comportant un carbone sp^2 trisubstitué sont rares *(Schéma 36*, **voie 2***)*. Ce fait s'explique facilement par la difficulté à réaliser des réactions de Baylis-Hillman sur des cétones. À notre connaissance, il n'existe que trois d'exemples illustrant cette stratégie. Ils portent tous sur l'utilisation de dérivés de l'isatine.[74–76] Ces réactions représentent une voie d'accès complémentaire à des composés de type oxindoliques qui sont plus classiquement obtenus par addition nucléophile d'un oxindole sur un électrophile. L'utilisation de dérivés de l'oxindole électrophile est beaucoup plus rare.

Plusieurs alcaloïdes de la famille des *Cinchona* ont été évaluées afin d'effectuer l'addition énantiosélective de nitroalcane sur le dérivé MBH de l'isatine *(Schéma 37)*.[74] La β-isocupréidine a été identifiée comme la base de Lewis la plus efficace pour mener à bien cette réaction. En effet les composés résultant de l'AAA ont été obtenus dans ces conditions avec des rendements jusqu'à 68% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 92% *(Schéma 36,* **voie 2***)*. Différents nitroalcanes (nitroéthane et nitropropane) ont été suffisamment nucléophiles pour être utilisés dans cette alkylation. Ces nucléophiles ont permis d'obtenir des dérivés comportant un centre quaternaire et tertiaire vicinaux *(Schéma 36*, **voie 3***)* avec de bons excès énantiomériques et des diastéréoselectivités modérées à satisfaisantes (de 2:1 à 13:1).

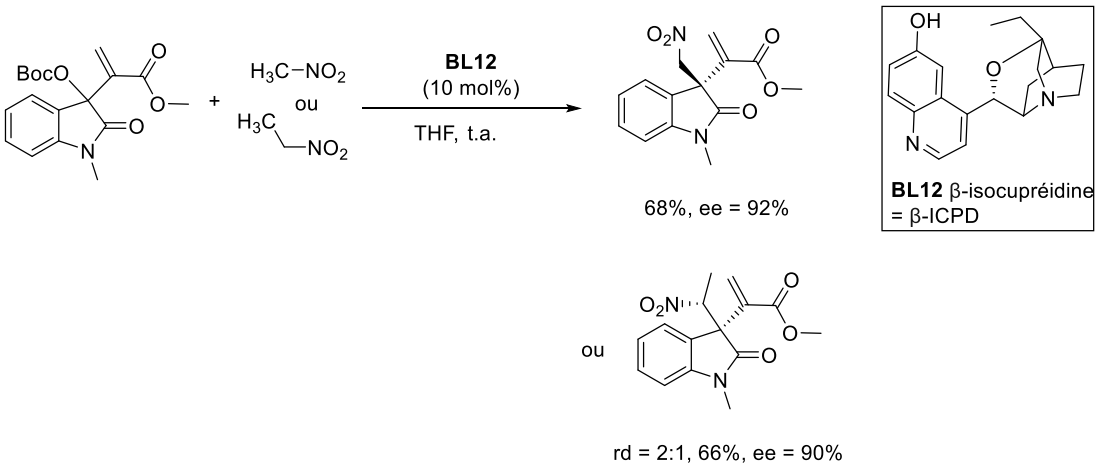


Schéma 37 : Réaction d'AAA de nitroalcanes par un MBH dérivé d'oxindole

b. *La construction de centres quaternaires uniques en utilisant des précurseurs de nucléophiles prochiraux*

Comme cela a été énoncé précédemment, la formation d'un seul centre quaternaire en utilisant un nucléophile prochiral met en jeu un dérivé de MBH achiral *(Schéma 36*, **voie 1***)*. L'activation de ce dérivé par une base de Lewis chirale conduit à la formation de l'intermédiaire allyle-onium chiral sous la forme d'un stéréoisomère. La discrimination des faces prochirales du nucléophile se produit lors de son approche sur l'intermédiaire allyle-onium chiral. Dans la mesure où aucune liaison forte n'est établie dans l'état de transition entre le catalyseur chiral et le réactif prochiral, la discrimination des deux faces peut s'avérer difficile dans ce type de réaction. Cet aspect explique peut-être le peu d'exemple décrits dans la littérature de formation de centres quaternaires seuls mettant en jeu des dérives de MBH.

Bien que ne conduisant pas directement à la formation d'un centre quaternaire, les travaux de Liao et ses collaborateurs méritent d'être cités.[77] En 2014, cette équipe a décrit l'alkylation du 3-cyanophtalide par la phosphine-thiourée chirale **BL21** en tant que catalyseur *(Schéma 38)*. Cette réaction a permis d'obtenir un composé chiral avec un bon contrôle de l'énantiosélectivité à température ambiante (ee = 88 %) et celle-ci a pu être augmentée à basse température -30°C (ee = 92%). Une réaction d'annélation asymétrique intramoléculaire à l'aide d'une seconde base de Lewis (TBACN) conduit à un composé possédant un stéréocentre quaternaire. Plusieurs dihydro-naphtoquinones énantioenrichies possédant un centre quaternaire ont ainsi été synthétisées attestant de la versatilité des adduits de MBH pour créer des molécules de haute complexité.

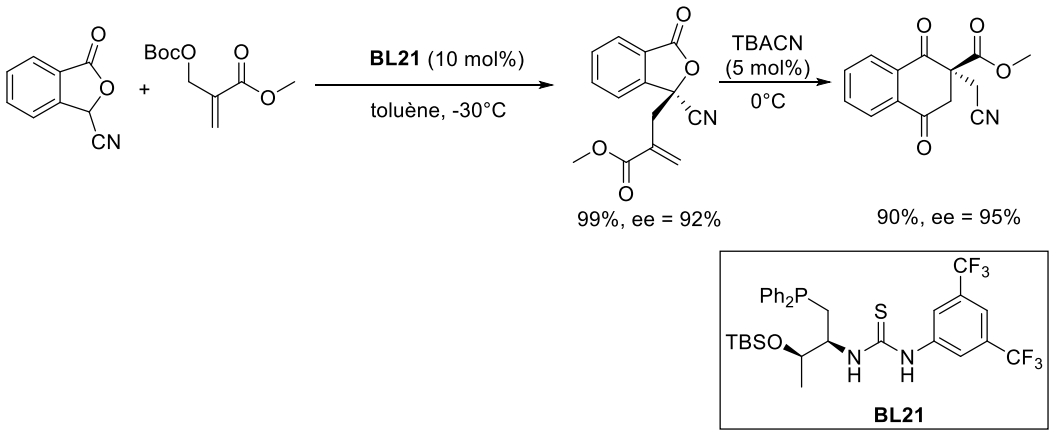


Schéma 38 : Réaction d'AAA du 3-cyanophtalide par un adduit de MBH

La réaction d'AAA catalysée par une phosphine chirale sur le carbone C1 d'un indène a permis de synthétiser les seuls dérivés portant un véritable stéréocentre quaternaire *(Schéma 39)*.[78] Cette réaction d'alkylation est remarquable du fait que, pour certains substrats, un intermédiaire carbanion en α d'un groupement -CF_3 est formé. L'implication de ce type d'intermédiaire dans un processus réactionnel est particulièrement délicate car elle conduit souvent à la formation d'un alcène *gem*-difluoré par défluoration. Un groupement aromatique phényle ou naphtyle en position C3 permet de stabiliser l'intermédiaire réactionnel. Des groupements aromatiques aussi bien enrichis qu'appauvris en électrons ont néanmoins permis d'effectuer la réaction avec une conversion totale. Malgré l'apparente instabilité due à la présence du groupement -CF_3, sa présence n'a pas eu d'effet délétère sur le rendement (jusqu'à 85%). De très bon excès énantiomériques ont pu être obtenus (jusqu'à 97%). Ces résultats sont comparables au substrat portant un groupement méthylester à la place du groupement -CF_3 (97% de rendement) bien que l'énantiosélectivité de la réaction sur l'indène trifluorométhylé soit meilleure (ee = 90% lorsque R = CO_2Me).

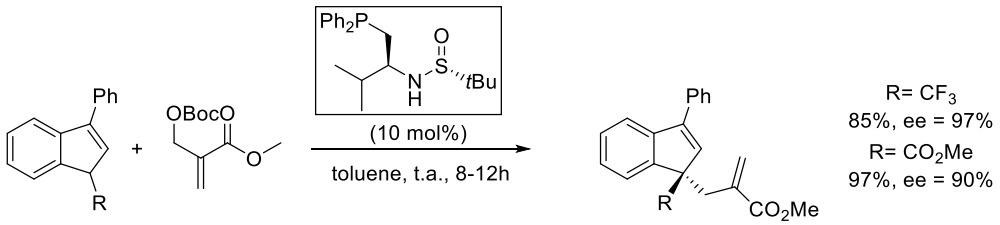


Schéma 39 : Fonctionnalisation d'un indène en position C1 par un adduit de MBH selon une réaction d'AAA.

Cet exemple constitue le seul rapporté avant nos travaux concernant la formation d'un centre quaternaire stéréogène par catalyse organique.

c. *La construction de centres quaternaires-tertiaires adjacents en utilisant des nucléophiles prochiraux*

Dans le cas de la construction de centres stéréogènes quaternaires adjacents à un centre tertiaire, deux entités prochirales sont mises en jeu : l'intermédiaire onium activé et le nucléophile sous forme d'énolate *(Schéma 36*, **voie 4***)*.

Un catalyseur doit en premier lieu, permettre une addition régiosélective de l'énolate en position β' de l'intermédiaire onium et ainsi conduire au produit branché. Ce point est le premier à devoir être examiné pour éviter la formation de produit linéaire issu d'une S_N2 en position β de l'intermédiaire onium ou issu directement d'une addition du nucléophile en position β du dérivé de MBH de départ. Il est important de souligner que si les propriétés stéréoélectroniques de l'intermédiaire jouent un rôle important dans la régiosélectivité, celles du nucléophile peuvent également avoir un impact conséquent. Les différentes réactions décrites dans la littérature conduisant à la formation de stéréocentres quaternaires montrent une surreprésentation de nucléophiles carbonés que l'on peut qualifier d'énolates stabilisés.

Différents substrats carbonylés ont alors été développés pour former des énolates stabilisés fortement nucléophiles. Ainsi, l'α,α-cyanophényleacétate a été utilisé en tant que précurseur d'énolate dans une réaction d'AAA *(Schéma 40)*.[79] Le *t*-butanolate formé *in situ* peut déprotonner l'α,α-cyanophényleacétate et ainsi conduire à l'énolate correspondant. Cet énolate stabilisé est assez nucléophile pour attaquer le complexe allyleonium et ainsi former un composé à deux stéréocentres vicinaux avec une très bonne régiosélectivité. Les produits de cette réaction sont obtenus avec des excès énantiomériques modérés à bons. Cependant les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés et les rendements sont donnés pour les mélanges de diastéréoisomères.

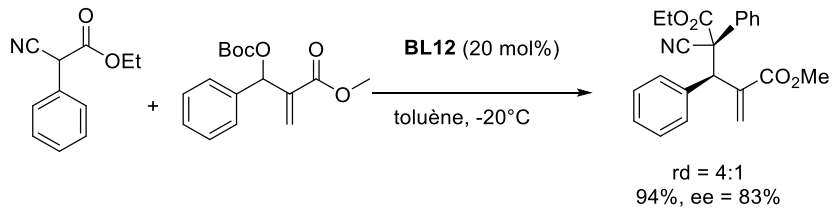


Schéma 40 : Réaction d'AAA d'un cyanophényleacétate par un adduit de MBH

En 2009 le groupe de Chen décrit la première réaction d'AAA sur un dérivé d'oxindole substitué en position C3 *(Schéma 41)*.[80] Grâce à la base de Lewis $(DHQD)_2AQN$ **BL26** et à l'utilisation de dérivés de

MBH, un centre quaternaire vincinal à un centre tertiaire a pu être crée sur un motif oxindole. Cette réaction présente une énantiosélectivité remarquable (ee jusqu'à 96 %) et les produits ont été isolés avec des rendements élevés. Cette méthode a permis de synthétiser une panoplie d'oxindoles fonctionnalisés portant deux centres asymétriques adjacents.

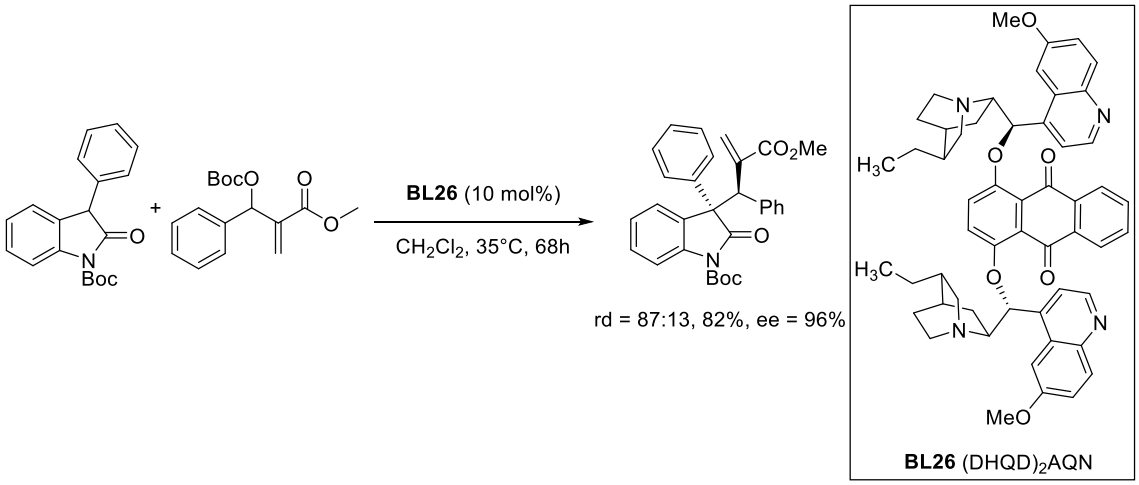


Schéma 41 : Réaction d'AAA d'oxindoles par un adduit de MBH

Souvent présents dans les composés naturels, les motifs benzofuran-2(3H)-ones sont intéressants pour construire des édifices moléculaires possédant une activité biologique potentielle.[81] Le contrôle d'un centre asymétrique sur un tel composé pourrait se montrer d'un grand intérêt en chimie médicinale. L'alkylation allylique asymétrique d'une benzofuran-2(3H)-one a été décrite pour conduire à un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire *(Schéma 42)*.[63] Cette réaction met également en jeu le catalyseur de type *biscinchona* **BL26** à l'aide duquel de bonnes énantio- et diastéréoselectivités ont été obtenues. Toutefois lorsque le phénylee de l'adduit de MBH est subtitué par un groupement nitro, une diminution de l'énantiosélectivité est à souligner (pour le 4-NO_2 : ee = 67%, et le 3-NO_2 : ee= 66%) mais aucune explication n'est donnée pour tenter de rationnaliser ces résultats. De manière générale les produits sont obtenus avec des rapports diastéréoisomériques très bons (supérieurs à 86:14 et jusqu'à 98:2) excepté pour les mêmes substrats portant un groupement -NO_2 (rd = 75:25 et 68:32). Un mécanisme a été proposé par les auteurs impliquant la déprotonation de H_3 en C_3 de la benzofuranone par le catalyseur. Cela parait surprenant puisque l'utilisation de carbonate de MBH conduit plutôt à envisager une déprotonation du nucléophile par le *t*-butanolate généré lors de la formation de l'allyleonium.

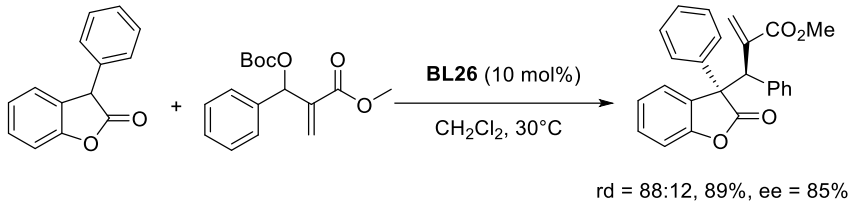


Schéma 42 : Réaction d'AAA d'une benzofurnanone par un adduit de MBH

Les motifs β-cétoester sont également des substrats intéressants pour les réactions d'AAA *(Schéma 43)*.[82] Catalysée par la base de Lewis **BL12** β-ICPD, la réaction a permis la création d'une benzofuranone portant un centre quaternaire vicinal à un centre tertaire avec un rapport diastéréoisomérique faible (rd = 3:1) mais de bons excès énantiomérique (89%). Néanmoins les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par purification et les rendements sont décrits pour un mélange de diastéréoisomères. En outre la formation d'un produit linéaire a été observée, faisant concurrence à la formation du composé branché désiré et diminuant le rendement de la réaction (60%).

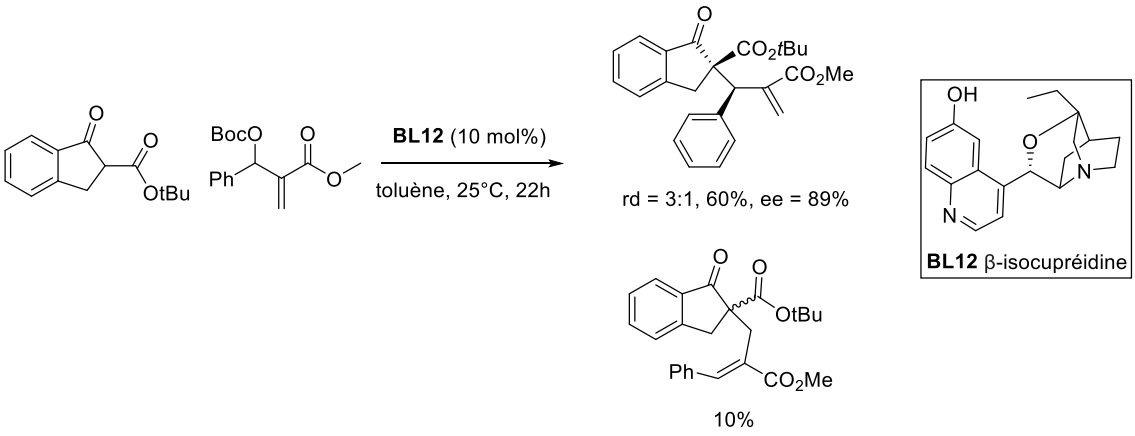


Schéma 43 : Réaction d'AAA de β-cétoester et dualité branché vs. linéaire

5. Conclusion

Ces exemples, bien que peu nombreux démontrent l'intérêt de l'AAA catalysée par des bases de Lewis par activation des dérivés de MBH. Cette méthode permet la création de centres quaternaires et de centres quaternaires-tertiaires adjacents dans des conditions douces et de manière directe par opposition aux réactions impliquant des complexes métalliques.

Cependant la plupart des réactions décrites ne sont souvent possibles que lorsqu'elles impliquent des énolates fortement stabilisés du type céto-ester ou oxindole. De plus, seul un exemple décrit vraiment la création d'un stéréocentre quaternaire unique. Pour finir, lors de la construction de deux centres asymétriques adjacents, la diastéréosélectivité de la réaction est variable et les diastéréoisomères ne

peuvent pas toujours être séparés lors de l'étape de purification. Une méthode visant à créer aussi bien un seul centre quaternaire mais aussi deux centres quaternaires-tertiaires contigus *via* des énolates moins stabilisés mais plus faciles d'accès serait alors séduisante. Dans ce contexte nous nous sommes intéressées à l'application de cette stratégie d'AAA par activation d'adduits de MBH à des substrats α-aryle-γ-lactones utilisés comme énolates prochiraux. En effet, ces substrats α-aryle-γ-lactones conduisant à des énolates moins stabilisés que des substrats oxindoles ou benzofuranones, cette méthode pourrait permettre de construire des centres asymétriques quaternaires et quaternaires-tertiaires adjacents de manière directe sur des énolates semi-stabilisés.

II. Résultats et discussions

A. Présentation de la stratégie choisie

Un examen de la littérature nous a montré que seules 3 méthodes de synthèse d'α-arylee-α-allylee-γ-lactones chirales par catalyse énantiosélective étaient décrites et ceci par catalyse organométallique. Deux impliquent une voie indirecte (Pd-DAAA) et permet uniquement la synthèse de lactones comportant un stéréocentre quaternaire.[40,41] L'autre méthode permet d'accéder à des centre quaternaires-tertiaires adjacents et nécessite l'utilisation de bases en quantité stœchiométrique (Ir-AAA).[42] Par ailleurs ces méthodes sont performantes sur une gamme limitée d'α-arylee-lactones. Dans ce contexte, la problématique principale est de développer une méthode efficace et applicable à des composés présentant une variété structurale importante notamment sur la partie arylee. Le défi principal qui accompagne cet objectif est la mise en place d'une méthode stéréosélective pour la création de centre quaternaires et de de centres quaternaires adjacents à un centre tertiaire.

Bien qu'ayant été très peu appliquée sur des précurseurs d'énolates non stabilisés, la réaction d'AAA impliquant l'activation des carbonates de MBH nous est apparue à même de résoudre ces problèmes. Ce type de système catalytique permet de ne pas utiliser de base forte pour fournir l'énolate. En effet, cette activation peut se dérouler grâce à la formation *in situ* de *tert*-butanolate possédant lui-même un pKa élevé (pKa ≅ 17), cette propriété a été largement utilisée sur des dérivés de MBH comme cela a été présenté dans le chapitre précédent.

L'un de nos objectifs était de développer une méthode catalytique et énantiosélective unique permettant d'accéder à des lactones chirales comportant soit un carbone quaternaire unique soit un carbone quaternaire adjacent à un carbone tertiaire *(Schéma 44)*. Cet objectif peut s'avérer particulièrement délicat à atteindre. En effet les deux voies envisagées à cet effet *(Schéma 36*, **voie 1** R = H et **voie 4** R = Ar'*)* impliquent un mode de contrôle de la stéréosélectivité différent.

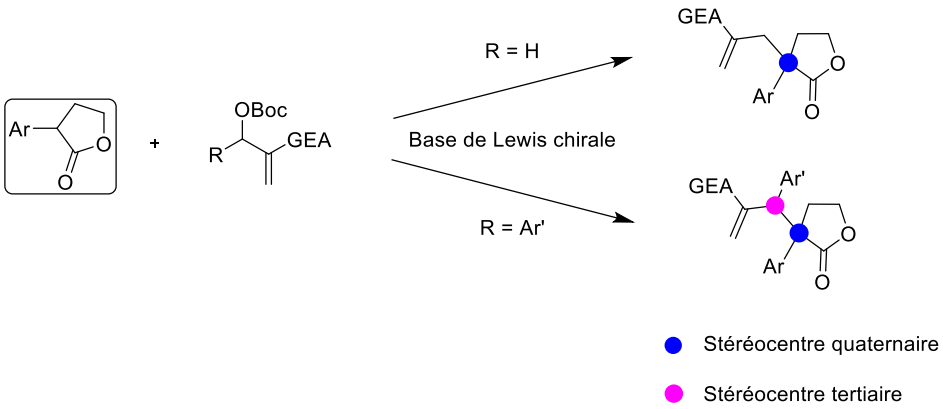


Schéma 44 : Stratégie générale du projet de thèse

La réaction d'AAA se déroule selon le mécanisme déjà décrit précédemment. La base de Lewis choisie joue le rôle de catalyseur et attaque l'adduit de MBH, ce qui engendre un départ de CO_2 et de *tert*-butanolate. Le *tert*-butanolate peut alors déprotoner la lactone pour former l'énolate correspondant. Cet énolate nucléophile prochiral est alors capable d'attaquer l'intermédiaire allyleonium *via* une réacion S_N2' pour obtenir un centre quaternaire en α de la lactone.

Le caractère stéréosélectif de cette réaction sera déterminée par la face d'attaque de l'énolate de la lactone sur l'intermédiaire allyleonium formé par l'attaque de la base de Lewis sur l'adduit de MBH. Lorsque l'adduit de MBH est achiral, la réaction permet d'obtenir un produit comportant un unique stéréocentre quaternaire *(Schéma 45, équation a)*. L'utilisation d'un adduit de MBH chiral racémique substitué par un groupement aryle conduit à un composé portant deux stéréocentres vicinaux : l'un quaternaire et le second tertiaire *(Schéma 45, équation b)*. La formation d'un seul centre quaternaire n'implique donc pas de liaisons fortes entre la base de Lewis et l'intermédiaire réactionnel comportant des faces prochirales (l'énolate). Seules des interactions faibles peuvent être responsables de la différence d'énergie des deux états de transition conduisant aux deux énantiomères. Par opposition, dans le cas de la construction d'un centre quaternaire contigu à un centre tertiaire, la base de Lewis chirale est liée de façon covalente à l'une des deux entités prochirales définissant ainsi des faces diastéréotopiques. Une meilleure différenciation de ces deux faces est alors attendue et peut conduire à des rapports énantiomériques élevés pour les produits obtenus. En revanche l'excès diastéréoisomérique dépend principalement d'interactions faibles dans l'état de transition. Par ailleurs la formation de centres quaternaires-tertiaires adjacents est souvent réputée difficile pour des raisons stériques et pour des problèmes liés à la régiosélectivité de la réaction.

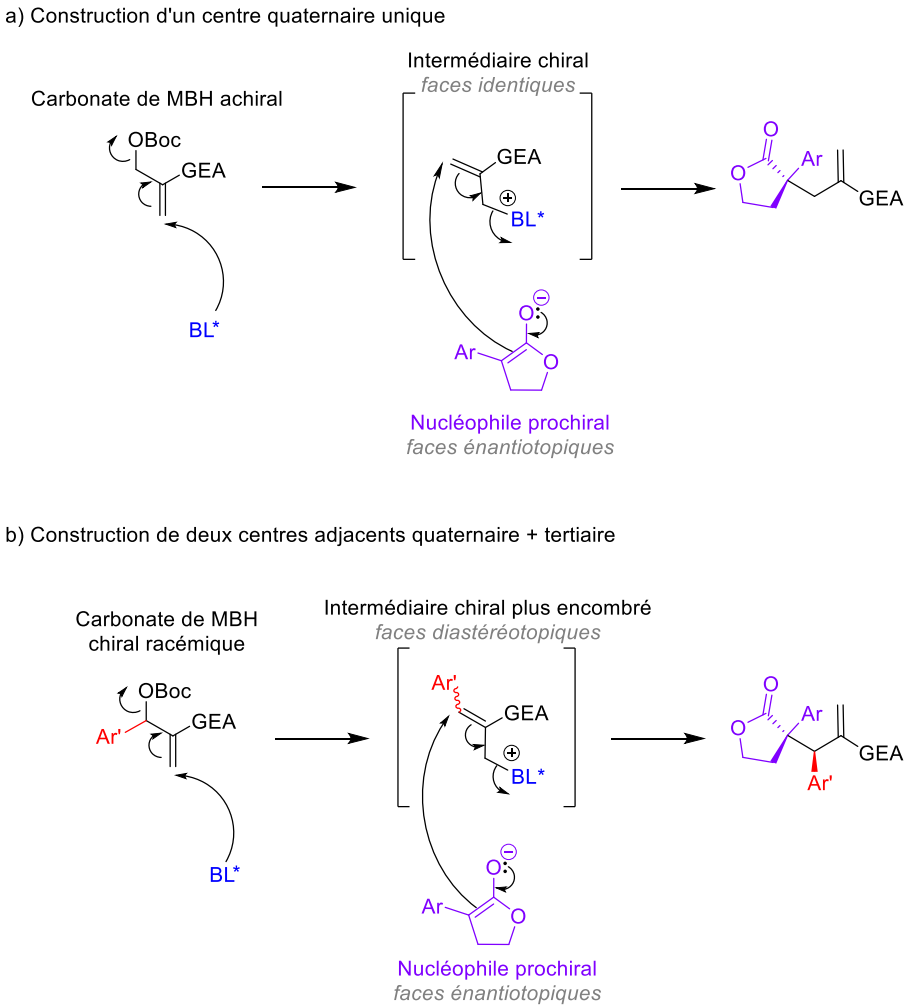


Schéma 45 : Attaque du nucléophile prochiral pour construire un ou deux centres asymétriques contigus

Dans ce chapitre nous décrirons premièrement la synthèse d'α-aryle-α-allyle-γ-lactones comportant un unique centre quaternaire, puis nous présenterons l'étude de la construction du motif possédant un centre quaternaire vicinal à un centre tertiaire.

Les produits de départ, lactones et adduits de MBH, communs à ces deux approches ont été synthétisés en se basant sur les données de la littérature.[83,84] Soucieux de développer une méthode d'accès à des stéréocentres quaternaires fortement fonctionnalisés, plusieurs α-aryle-γ-lactones portant des groupements hétéroaromatiques et aromatiques différents ont ainsi été préparées selon deux grandes stratégies préalablement décrites dans la littérature. La première stratégie passe par l'utilisation d'acides aryle-boroniques et d'hydroxyfuranone (molécule biosourcée) et a été développée par notre équipe *(Schéma 46 a)*.[83] Elle est particulièrement adaptée à la synthèse de lactones α-substituées par un groupement hétéroaromatique. La seconde stratégie, plus adaptée à la synthèse de lactones substituées par un dérivé phényle, passe par des substrats de type acides

phényleacétiques *(Schéma 46 b)*.[84] De nombreuses lactones ont ainsi pu être synthétisées pour évaluer l'étendue de la méthode.

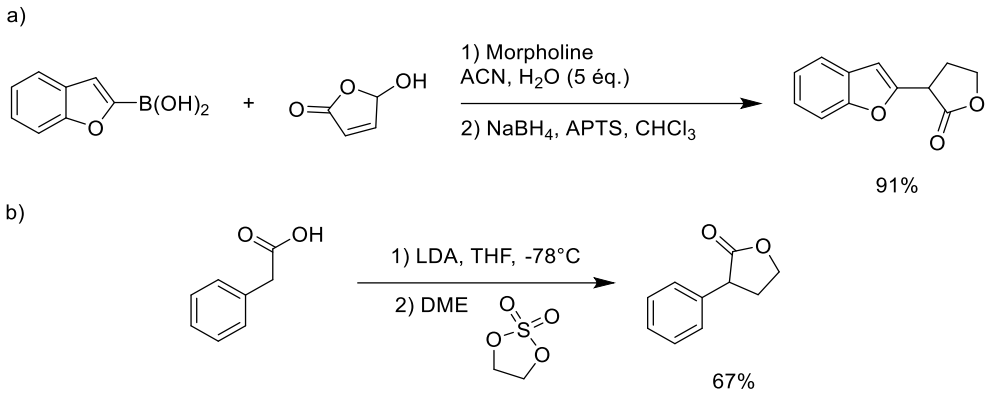


Schéma 46 : Exemples de synthèse de lactones en utilisant un acide boronique a). Voie de synthèse de lactones en utilisant une acide phényleacétique b).

Grâce au large spectre d'application de la réaction de Morita-Baylis-Hillman, il nous a été possible de synthétiser différentes adduits de MBH *(Schéma 47)*.[51]

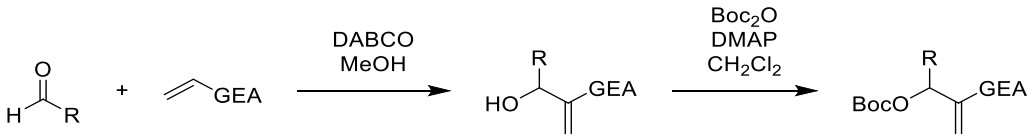


Schéma 47 : Synthèse des adduits de MBH

B. Construction d'un unique stéréocentre quaternaire

1. Développement de la réaction d'AAA énantiosélective

En lien avec les travaux précédemment developpés au laboratoire,[42] l'ensemble du processus d'optimisation de la réaction a été réalisé en utilisant la lactone **1** portant un groupement aromatique benzofuroyle. Ce composé est facilement accessible à l'échelle de plusieurs grammes ce qui en fait un bon modèle pour explorer la réaction. Lorsque la lactone **1** (0,5 mmol) et le carbonate de MBH achiral (0,55 mmol) sont mis en présence d'une quantité catalytique de DMAP (5 mol%) à température ambiante dans le chloroforme, la lactone **2** possédant un centre quaternaire est obtenu sous forme racémique avec un excellent rendement de 97% *(Schéma 48)*. Ce résultat montre que la lactone **1** peut être déprotonée par le *tert*-butanolate et que l'énolate correspondant réagit efficacement sur l'intermédiaire allyleonium.

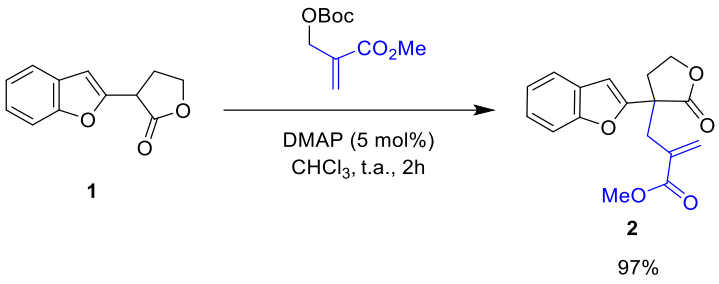


Schéma 48 : Réaction générale avec une base de Lewis achirale

a. *Développement d'un catalyseur original*

Après avoir développé la version racémique de la réaction, le développement d'une stratégie énantiosélective a été étudiée *(Schéma 49)*.

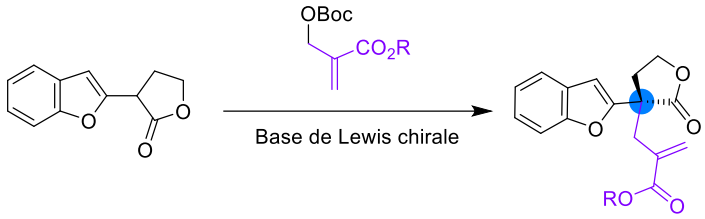
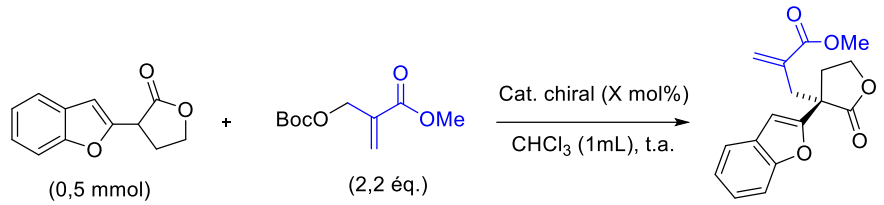
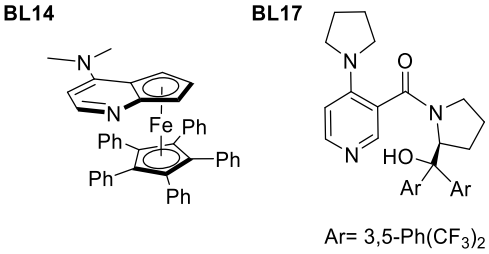


Schéma 49 : Stratégie pour l'AAA énantiosélective

Dans ce but, la réaction de la lactone **1** avec un excès de l'adduit de MBH (2,2 éq.) a été évaluée dans le chloroforme à température ambiante en présence de divers catalyseurs. Les résultats sont décrits dans le *Tableau 2*. Conformément à ce qui est décrit dans la littérature nous avons d'abord évalué les catalyseurs alcaloïdes de type *Cinchona* *(entrées 2 à 5)*.





Entrées	Catalyseur	X (mol%)	Durée (h)[a]	Rendement (%)[b]	re
1	**DMAP**	5	2	97	-
2	**$(DHQ)_2PHAL$**	10	6	90	55:45
3	**$(DHQD)_2PHAL$ (BL13)**	10	7	87	54:46
4	**Hydroquinine (BL8)**	10	1	90	69:31
5	**Hydroquinidine (BL10)**	10	2	89	69:31
6	**BL14**	5	6	93	70:30
7	**BL17**	5	20	97	66:34

[a] Temps déterminé pour une conversion totale de la lactone **1** (déterminé par chromatographie sur couche mince). [b] Rendements isolés.

Tableau 2 : Optimisation du catalyseur : évaluation des bases de Lewis dérivées de Cinchona et de la DMAP

Ces catalyseurs sont effectivement propices à la réalisation d'un mécanisme de type S_N2'-S_N2'. Les catalyseurs mis en jeu ont été la $(DHQ)_2PHAL$, la $(DHQD)_2PHAL$ **BL13**, l'hydroquinine **BL8** et l'hydroquinidine **BL10**, ils ont tous permis une conversion totale du produit de départ en lactone possédant un stéréocentre quaternaire avec des rendements supérieurs à 87% *(entrées 2 à 5)*. Néanmoins ces bases de Lewis n'ont pas permis d'accéder à des énantiosélectivités satisfaisantes (re compris entre 55:45 et 69:31). Faisant suite à ces résultats, nous nous sommes intéressés aux catalyseurs chiraux dérivés de la DMAP *(entrées 6 et 7)*. Le catalyseur chiral plan dérivé de la DMAP développé par Fu[85] **BL14** a été le premier à faire l'objet de cette étude. Bien que le rendement de la réaction soit élevé (93%), le rapport énantiomérique obtenu pour la lactone **2** s'est montré faible (re = 70 :30) *(entrée 6)*. Capable d'être donneur et accepteur de liaisons hydrogènes grâce à la présence d'un groupement hydroxy et d'une fonction amine, le catalyseur de Connon[67] **BL17** est apparu comme une structure intéressante *(entrée 7)*. En effet comme cela a été mentionné précédemment, une bonne énantiosélectivité dans cette réaction dépend fortement d'interactions faibles. Celui-ci a également permis de mener la réaction à terme ce qui a permis d'isoler le composé **2** avec un excellent

rendement (97%). Le composé **2** a malheureusement été formé avec un rapport énantiomérique faible (re = 66:34). Cependant la voie de synthèse développée pour le catalyseur **BL17** semble optimale pour permettre de développer une petite bibliothèque de catalyseurs analogues.[67] En effet ce catalyseur est constitué d'un motif base de Lewis (aminonicotinamide) et d'une entité chirale (diphényleprolinol) liés entre eux par une liaison amide. Il apparait donc aisé de substituer l'entité chirale diphényleprolinol par un motif plus complexe comportant au moins un point de variation structurale. Nous avons donc choisi comme entité chirale un motif prolinamide-β-aminoalcools. Le motif proline permet de conserver une rigidité conformationnelle alors que le motif β-aminoalcools possède des groupements donneurs de liaison hydrogène. Le point de variation structurale est introduit par la synthèse du β-aminoalcool à partir de différents acides aminés facilement accessibles *(Schéma 50)*.

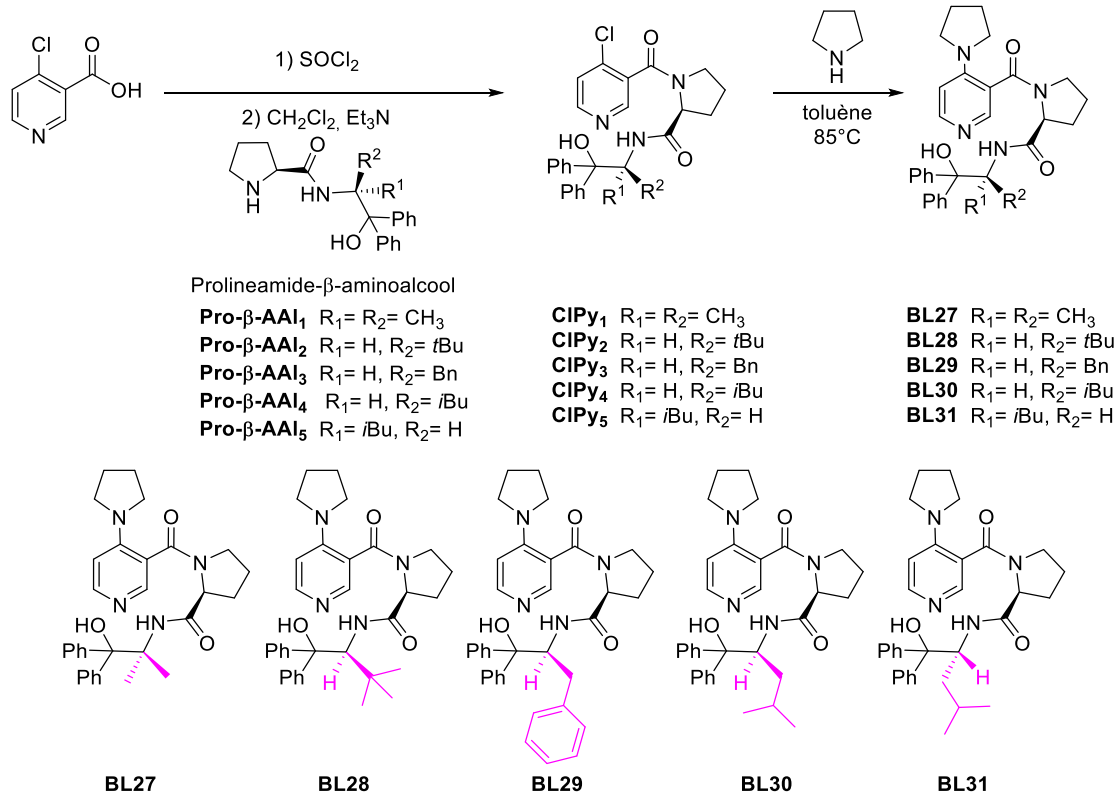


*Schéma 50 : Accès à des bases de Lewis originales **BL27-BL31** basées sur le catalyseur **BL17***

Les catalyseurs **BL27**-**BL31** ont donc été obtenus par une synthèse analogue à celle développée par Connon.[67] L'acide 4-chloronicotinique est dans un premier temps activé sous forme de chlorure d'acétyle. L'addition de prolineamide-β-aminoalcool préparé selon la littérature[86] est réalisée en présence de Et_3N et permet l'obtention de dérivés chloronicotinamides **ClPy$_1$-ClPy$_5$**. Ces composés **ClPy$_1$-ClPy$_5$** sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice avec des rendements modérés à bons allant de 40 à 91%. Une réaction SN_{Ar} avec la pyrrolidine permet d'obtenir les différents catalyseurs avec de bons rendements (80-90%). Ces catalyseurs ont également pu être préparés à l'échelle de plusieurs grammes sans que les rendements en soient modifiés. A partir des

acides aminés portant un groupement *gem*-diméthyle, *t*-butyle ((L)-*t*-leucine), benzyle (phénylealanine), *iso*-propyle ((L)- et (D)-leucine) il a été possible d'accéder à 5 nouvelles bases de Lewis **BL27**-**BL31** qui pourront être évaluées pour la réaction d'AAA.

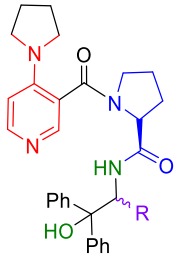
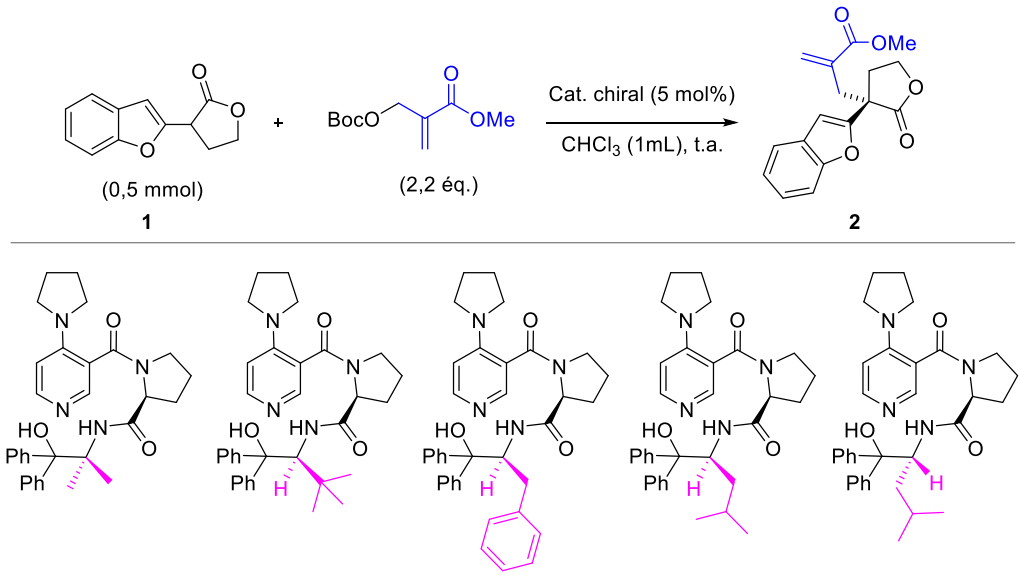


*Figure 10 : Base de Lewis chirale originale **BL27-BL31***

Les catalyseurs **BL27**-**BL31** développés par nos soins présentent tous des caractéristiques communes *(Figure 10)*, à savoir une partie base de Lewis analogue à la DMAP, une sous-unité prolineamide-β-aminoalcool possédant une chaîne alkyle provenant de la chaîne latérale d'un acide aminé et deux groupements donneurs de liaison H. L'unité alkyle a permis de moduler l'encombrement spatial du catalyseur.



Entrées	Catalyseur	Durée (h)[a]	Rendement (%)[b]	re
1	**BL27**	1,5	98	60:40
2	**BL28**	2	96	88:12
3	**BL29**	24	98	82:18
4	**BL30**	3,5	97	90:10
5	**BL31**	4	97	60:40

[a] Temps déterminé pour une conversion totale de la lactone **1** (déterminé par chromatographie sur couche mince). [b] Rendements isolés.

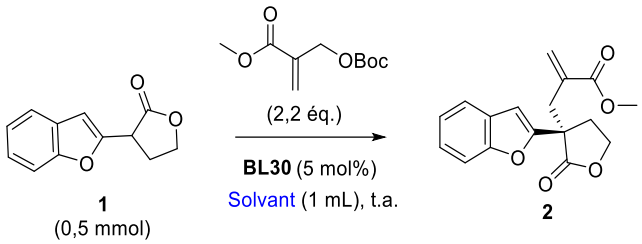
*Tableau 3 : Optimisation du catalyseur : évaluation des bases de Lewis originales **BL27-BL31***

Ces catalyseurs **BL27**-**BL31** ont été évalués dans les conditions précédentes en utilisant une charge catalytique de 5 mol%. Ces résultats sont rassemblés dans le *Tableau 3*. Quelque soit le catalyseur, une conversion totale de lactone **1** en lactone **2** a été observée et la lactone **2** a été isolée avec un rendement supérieur à 96% *(entrées 1 à 5)*. Lorsque le composé **BL27** dérivé du gem-diméthyl est utilisé comme catalyseur, la réaction a eu lieu en seulement 1h30 avec un excellent rendement (98%) *(entrée 1)*. Néanmoins une faible énantioselectivité de la réaction a été observée (re = 60:40). En revanche, l'utilisation de **BL28** portant un *tert*-butyl a montré une élévation significative du ratio énantiomérique (88:12) *(entrée 2)*. Ce résultat enthousiasmant nous a incité à synthétiser les catalyseurs **BL29**, **BL30** et **BL31** portant les groupements benzyle et un *iso*-butyl de manière à augmenter la longueur de la chaîne alkyle chirale. Une baisse de l'énantiosélectivité a été observée lors de l'utilisation de **BL29** *(entrée 3)*. En revanche une meilleure énantiosélectivité a été obtenue à l'aide du catalyseur **BL30** (er 90:10) *(entrée 4)*. Cette réaction a eu lieu en 3h30 et a conduit à la lactone **2** isolée avec 97% de rendement. Il est intéressant de noter que le catalyseur **BL31**, diastéréoisomère de **BL30**, qui possède un centre chiral inverse au niveau de l'acide aminé leucine n'a pas permis d'obtenir une énantiosélectivité satisfaisante (re 60:40) *(entrée 5)*.

Ces résultats sont remarquables et attestent de l'efficacité de ces bases de Lewis sur cette réaction. Cette étape d'optimisation de la structure du catalyseur a permis d'obtenir la lactone **2** avec un re de 90:10 en utilisant le catalyseur **BL30**. À ce stade, ce résultat nous a paru satisfaisant et nous avons donc poursuivi l'optimisation des conditions réactionnelles avec le catalyseur **BL30**.

*b. Optimisation des conditions réactionnelles avec le catalyseur **BL30***

- Choix du solvant



Entrée	Solvant	Durée (h)[a]	Rendement (%)[b]	re
1	**$CHCl_3$**	**3,5**	**96**	**90:10**
2	**MTBE**	4	97	73:27
3	**DCE**	3,5	98	84:16
4	**benzène**	2,5	97	87:13
5	***o*-xylene**	2,5	95	87:13
6	***m*-xylene**	2,5	94	82:18
7	**mésitylène**	3,5	87	84:16
8	**AcOEt**	4	80	74:25
9	**1,4-dioxane**	4	90	73:27
10	**THF**	4	85	66:34
11	**Ph-CF_3**	3	97	86:14

[a] Temps déterminé pour une conversion totale de la lactone **1** (déterminé par chromatographie sur couche mince). [b] Rendements isolés.

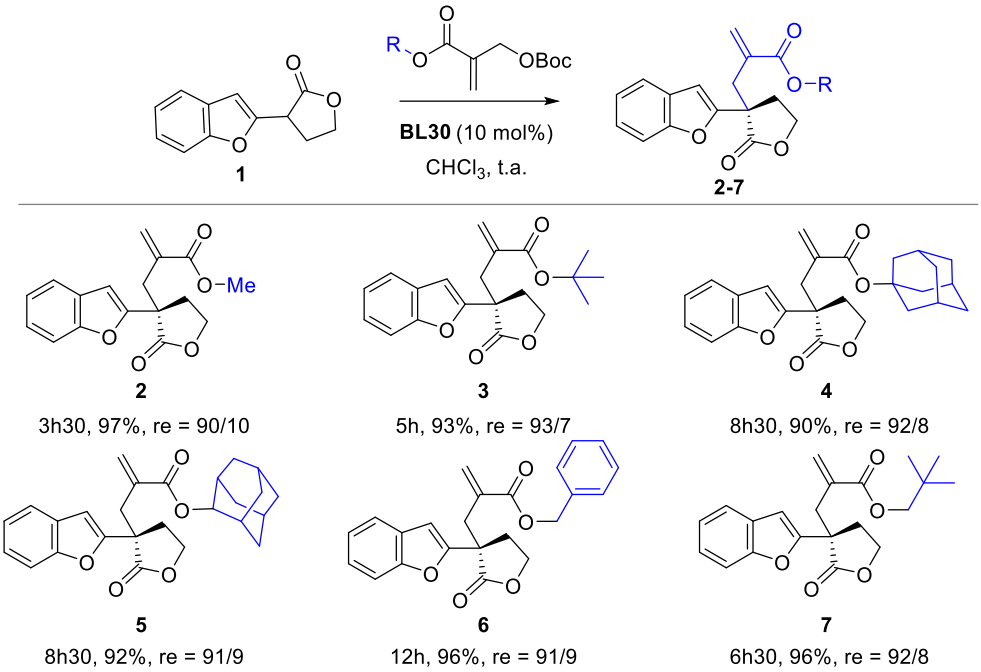
Tableau 4 : Optimisation du solvant

L'influence du solvant sur le cours de la réaction a été étudiée. Les résultats sont rassemblés dans le *Tableau 4*. La lactone **1** (0,5 mmol) a réagi avec l'ester méthylique du carbonate de MBH (2,2 éq.) en présence de 5 mol% de catalyseur **BL30** à température ambiante. Chaque solvant choisi a permis la réalisation de la réaction en peu de temps (4h maximum) avec de très bons rendements. Les essais préliminaires ont été réalisés dans le chloroforme *(entrée 1)*. Malheureusement les autres solvants n'ont pas permis d'élever l'énantiosélectivité de la réaction par rapport au chloroforme. De manière intéressante, des effets de solvants ont été constatés avec une tendance nette en fonction de leur polarité. Les solvants polaires influent sur l'énantiosélectivité de manière négative (re = 66:34 dans le THF *(entrée 10)* alors que le rapport énantiomérique est de 90:10 dans le chloroforme *(entrée 1)*. Cela pourrait être la conséquence de la capacité de ces solvants polaires à diminuer les interactions faibles entre l'énolate et l'allyle-onium dans l'état de transition de la réaction. Pour donner suite à cette étude nous avons choisi le chloroforme comme solvant afin de poursuivre nos travaux.

- Effet de la température et de la stoechiométrie des réactifs

Les variations de température et de stœchiométrie n'ont pas permis d'optimiser les conditions au-delà d'un rapport énantiomérique de 90:10 avec la lactone **1** et 2,2 équivalents d'adduit de MBH d'ester de méthyl en présence de 10 mol% de catalyseur **BL30** à température ambiante.

- Influence du substituant de l'ester de l'adduit de MBH



La réaction a été réalisée avec 0,5mmol de lactone de départ avec 2,2 éq. d'adduit de MBH dans 1mL de $CHCl_3$.Temps déterminé par la consommation totale du produit de départ observé sur plaque de chromatographie sur couche mince.

Schéma 51 : Optimisation du carbonate de MBH

Des carbonates de MBH diversement substitués au niveau de la fonction ester ont été évalués afin de sélectionner l'électrophile conduisant au meilleur rapport énantiomérique *(Schéma 51)*. Pour cela, la lactone **1** a réagi avec 2,2 équivalents d'adduit de MBH en présence de 10 mol% de catalyseur **BL30** dans le chloroforme à température ambiante. L'influence du substituant de la fonction ester sur l'énantiosélectivité de la réaction est très modéré. Des rapports énantiomériques compris entre 90:10 et 93:7 ont été obtenus pour les lactones **2** à **7**. Le rapport énantiomérique le plus élevé a été rapporté pour la lactone **3** (re = 93:7) lors de l'utilisation du carbonate de MBH *t*-butylester. Lorsque des carbonates de MBH portant des groupements 2-adamantyle, 1-adamantyle, benzyle et *néo*-pentyle bien plus encombrés ont été utilisés dans cette réaction, les résultats n'ont pas permis d'excéder un rapport énantiomérique supérieur à 92:8. Les temps réactionnels ont été allongés dans ces derniers

cas (de 6,5h à 12h) par rapport au temps de réaction rapporté lors de l'utilisation d'un carbonate de MBH *t*-butylester. Nous avons donc poursuivi notre étude avec ce carbonate.

2. Etendue et limitations de la méthodologie

a. Portée et limitations

Les conditions réactionnelles optimales (0,5 mmol de lactones de départ, 2,2 éq. d'adduit de MBH et 10 mol% de **BL30** dans 1 mL de chloroforme à température ambiante) ont ensuite été appliquées à une large gamme de lactones *(Schéma 52 et 53)*.

La réaction a été étudiée dans un premier temps avec des lactones substituées par un groupement phényle *(Schéma 52)*. De manière générale une baisse des temps de réaction a pu être observée comparé à la benzofuroyle-lactone **1**. Certaines lactones plus difficiles à activer ont ainsi été synthétisées à l'aide de dérivé de MBH méthylester, plus réactif que le *t*-butylester. La lactone **8** a ainsi pu être isolée au bout de 48h de réaction avec un rendement modéré de 58% mais avec un rapport énantiomérique satisfaisant (89:11).

Les lactones *ortho*-substituées ont été plus difficiles à obtenir et seule la lactone *ortho*-fluoryle **9** a été isolée avec 65% de rendement mais un faible rapport énantiomérique 78:22 a été observé. L'obtention de ce seul composé *ortho*-fluroro-substitué par rapport à d'autres groupements halogénés peut s'expliquer par la taille du fluor, plus petit que les autres halogènes. La lactone 1-naphtyle **10** a également été alkylée mais avec un très faible rendement (12%) et un rapport énantiomérique très modeste (73:27).

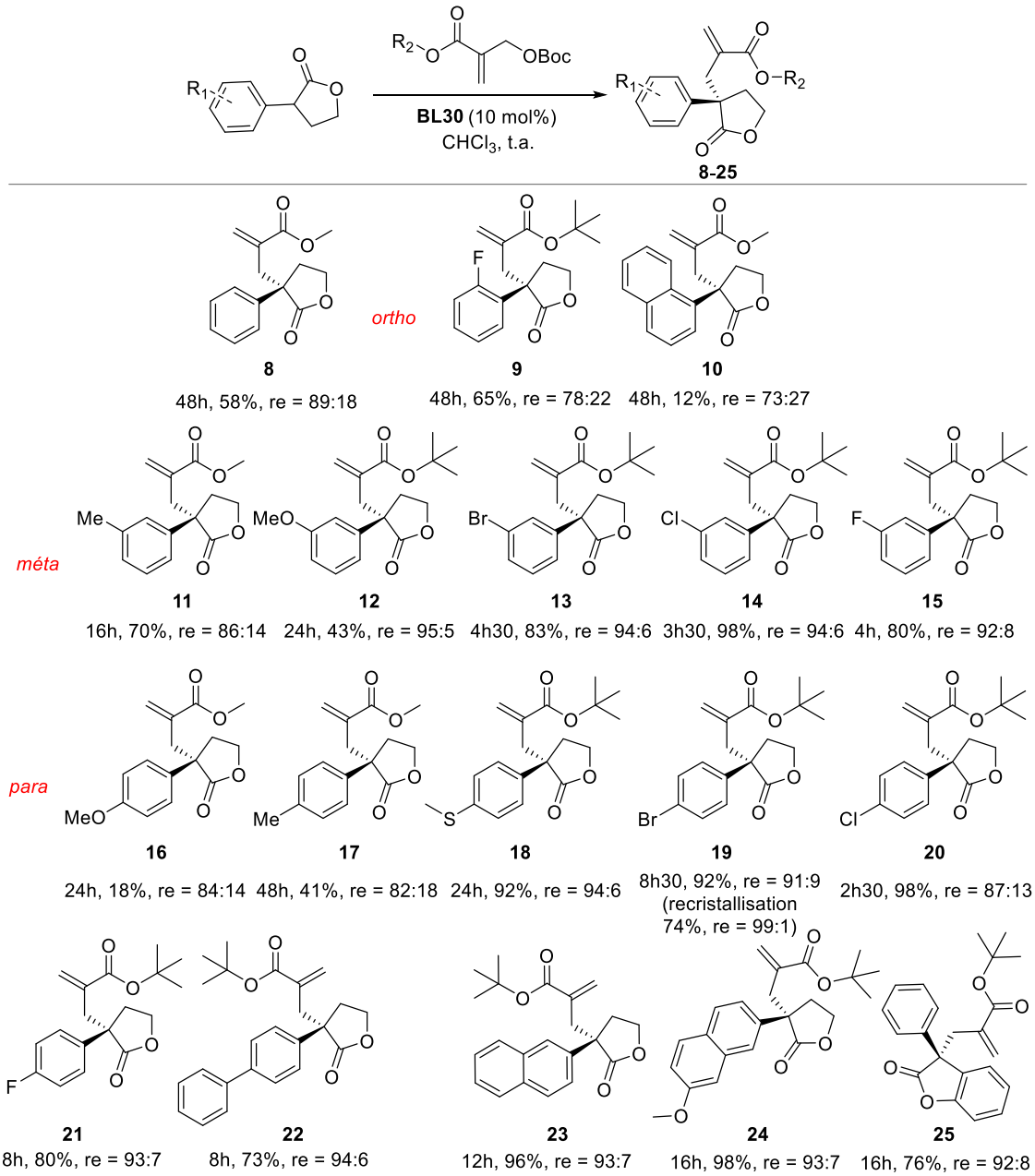
Les lactones comportant des phénylee *méta*-substitué ont également été utilisés dans la réaction d'AAA avec les conditions réactionnelles mises au point. Les lactones **11** et **12** portant des groupements méthyle et méthoxy ont pu être synthétisées avec des rendements de 70 et 43% et des bons à très bons rapports énantiomériques (86:13 et 95:5). Les lactones dont les phénylee sont *méta*-substitués par des groupements halogénés **13** à **15** ont été obtenues avec d'excellents rendements allant de 80 à 98% et la réaction a montré une haute énantiosélectivité pour ces substrats (re de 92:8 à 96:4).

De manière générale l'utilisation de lactones portant des groupements électro-donneurs situés en position *para* du phényle ont montré un ralentissement de la cinétique et une baisse des rendements

de la réaction. Ainsi les lactone **16** et **17** ont été obtenues avec des rendements faibles (18 et 41%) et des rapports énantiomériques modérés (82:18 et 86:14). Ces résultats peuvent s'expliquer par la déstabilisation de l'énolate de la lactone durant la réaction. Néanmoins dès lors que le phényle est *para*-substitué par un groupement moins électrodonneur (-SCH_3) le composé **18** est obtenu avec un rendement élevé de 92% et un bon ratio énantiomérique (94:6).

D'excellents rendements ainsi que de bonnes énantiosélectivités ont été observés avec les lactones dont le phényle est *para*-substitué par un groupement halogéné. En effet les lactones **19**, **20** et **21** ont pu être synthétisées avec des rendements compris entre 80 et 98% et des rapports énantiomériques allant de 87:13 à 93:7. Une recristallisation du composé **19** *para*-substitué par un brome a permis un enrichissement du rapport énantiomérique de 91:9 à 99:1 tout en minimisant la perte de matière (74% de rendement). La lactone portant un groupement α-biphényle a permis de synthétiser le composé **22** correspondant avec un rendement de 73% et une bonne énantiosélectivité (94:6).

Les composés **23** et **24** provenant d'α-naphtyle-lactones ont pu être obtenus avec des très bons rendements et ratios énantiomériques élevés (96 et 98%, er = 93:7 et 92:8). Une benzofuranone a également pu faire l'objet de la réaction d'AAA conduisant au composé **25** avec 76% de rendement et un rapport énantiomérique élevé (92:8).

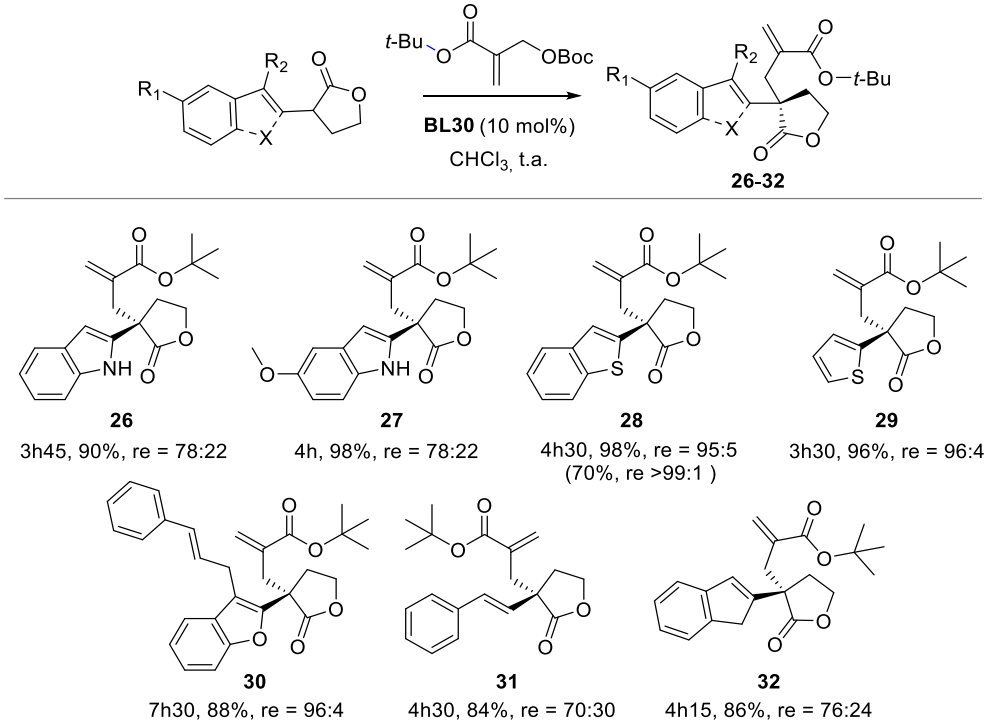


Les réactions ont été réalisées avec 0.5mmol de lactone de départ et 2,2 éq. d'adduit de MBH dans 1mL de solvant. Les temps de réactions ont été déterminés par la consommation totale du produit de départ (déterminée par CCM).

Schéma 52 : Application de la méthode à différentes lactones aromatiques

L'étude de la réaction a ensuite été étendue aux lactones α-hétéroaromatiques *(Schéma 53)*. Au regard de l'importance du motif indolique en synthèse de produits biologiquement actifs, la réaction d'AAA sur ces composés permet de créer des composés indoliques inédits. Bien que les indoyle-lactones **26** et **27** aient été obtenues avec des rapports énantiomériques relativement modérés (er = 78:22), l'obtention de ces composés a permis de montrer l'efficacité de la réaction sur ces squelettes hétéroaromatiques avec des rendements très élevés (de 90 à 98%). Les composés **28** et **29** possédant un groupement hétéroaromatique soufré ont pu être synthétisés avec succès : rendements supérieurs

à 96% et re supérieurs à 95 :5. La lactone **28** a également pu être recristallisée permettant l'obtention d'un composé extrêmement énantioenrichi (re>99:1) avec un rendement élevé (70%). La benzofuroyle-lactone fonctionnalisée en position C3 a permis l'obtention de **30** avec un rendement élevé (88%) et un très bon rapport énantiomérique (96:4). Des lactones substituées par un groupement non aromatique ont également fait l'objet de la construction d'un centre quaternaire : **31** et **32** portant respectivement un groupement styrène et un indène. Ces composés **31** et **32** ont été synthétisés avec des rendements élevés (84 et 86%) mais ces groupements particuliers on eu un impact négatif sur l'énantiosélectivité de la réaction (re = 70:30 et 76:24).



Les réactions ont été réalisées avec 0.5mmol de lactone de départ et 2,2 éq. d'adduit de MBH dans 1mL de solvant. Les temps de réactions ont été déterminés par la consommation totale du produit de départ (déterminée par CCM).

Schéma 53 : Application de la méthode à des lactones hétéroaromatiques, styrènique et indénique

Comme nous venons de le voir, la méthode mise au point permet d'effectuer l'AAA sur un nombre important de lactones possédant une grande variété structurale au niveau du substituant en α. De très bons rapports énantiomériques (supérieurs à 92:8) ont été obtenus pour la majorité de ces lactones. Cependant une chute importante de l'énantiosélectivité a pu être observée notamment pour les composés aryle-*ortho*-substitués **9**, **10**, les dérivés indoliques **26**, **27** ainsi que les composés styrène **31** et indène **32**.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par un changement de chemin réactionnel conduisant à la lactone possèdant un stéréocentre quaternaire *(Schéma 54)*. En effet la formation du produit peut faire intervenir l'addition de l'énolate sur l'intermédiaire allyle-onium par un mécanisme S_N2' ou S_N2. Dans ce cas, l'addition s'effectue dans un environnement chiral et une bonne énantiosélectivité peut être obtenue. Néanmoins la même lactone peut aussi être obtenue pas addition directe de l'énolate sur le carbonate de MBH dans un environnement achiral. Un composé racémique serait alors attendu. Il est tout à fait possible d'envisager que les propriétés stéréoélectroniques de l'énolate influencent de façon importante le chemin réactionnel emprunté et expliquent ainsi la chute de l'énantiosélectivité avec certaines lactones.

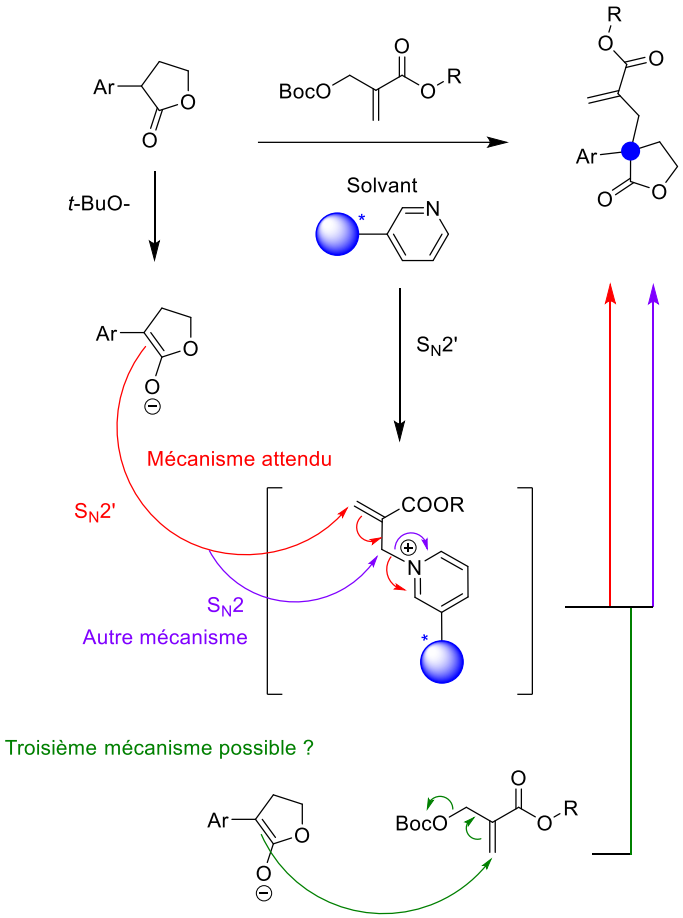


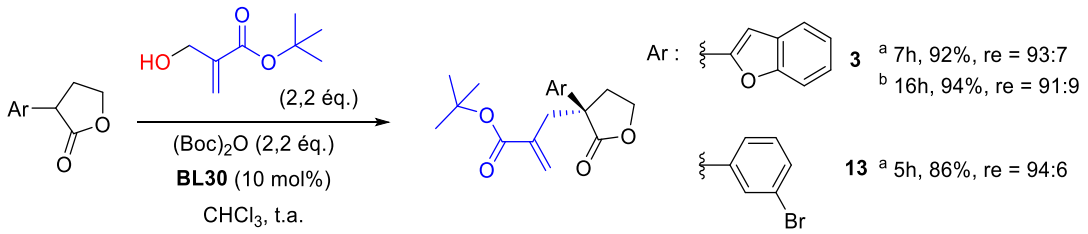
Schéma 54 : Différents mécanismes pouvant expliquer la diminution de l'énantiosélectivité

La variété des paramètres pouvant affecter l'énantiosélectivité de la réaction souligne la difficulté à créer un stéréocentre quaternaire simple avec un bon contrôle stéréochimique. Cela explique probablement le peu d'exemples présents dans la littérature décrivant la création de stéréocentre quaternaires seuls par activation des carbonates de MBH *(Schéma 36*, **voie 1***)*. Malgré cela, la méthode s'est avérée efficace pour une large gamme de lactones aromatiques et hétéroaromatiques montrant

ainsi l'étendue de sa portée avec des rendements très satisfaisants (jusqu'à 98%) et des rapports énantiomériques remarquables (jusqu'à 96:4).

b. *Protection du carbonate et réaction d'alkylation in situ*

Dans les conditions décrites précédemment, la réaction d'AAA nécessite l'utilisation d'un adduit de MBH dont la fonction alcool est protégée sous la forme de carbonate de *t*-butyl. La synthèse de ce carbonate de MBH s'effectue par la protection de l'alcool par un groupement Boc v*ia* l'utilisation de DMAP en quantité catalytique. Nous avons souhaité étudier l'AAA directe d'α-aryle-lactones un utilisant un adduit de MBH dont la fonction alcool serait protégée *in situ* par réaction avec le Boc_2O *(Schéma 55)*. À notre connaissance ce type de stratégie n'a jamais été décrite dans la littérature. Cela peut s'expliquer par l'anticipation que l'énolate pourrait être piégé sous forme de *t*-butylénolcarbonate. La réaction des lactones *méta*-bromo-phényle et benzofuroyle (0.5 mmol) avec l'adduit de MBH (2,2 éq.), le Boc_2O (2,2 éq.) et le catalyseur **BL30** dans le chloroforme à température ambiante a conduit aux lactones **3** et **13** en 7h et 5h. Celles-ci ont été isolées avec des rendements et rapports énantiomériques élevés comparables à ceux obtenus dans les conditions précedentes (92 et 86%, re = 93:7 et 94:6).



[a] La réaction a été réalisée avec 0.5mmol de lactone de départ. [b] Réaction réalisée à l'échelle d'1mmol.

Schéma 55 : Protection du carbonate et réaction d'alkylation in situ

c. *Application de la stratégie à d'autres lactones*

Au cours du développement de la nouvelle méthodologie d'AAA, des lactones variées ont été synthtétisées et évaluées. Certaines d'entre elles n'ont pas réagi en présence de catalyseur **BL30** mais uniquement en présence de la DMAP (10 mol%). Ces conditions ont été appliquées à une lactone de type oxazolidinone précédemment utilisée dans une réaction d'AAA[87] et une aryle-δ-valérolactone *(Schéma 56)*. Ainsi une lactone de type arylee-oxazolidinone a pu être alkylée en présence de DMAP (10 mol%). La lactone **33** a été isolée avec un rendement de 98%. La difficulté à réaliser cette réaction avec le catalyseur chiral **BL30** peut s'expliquer par l'encombrement stérique de ce composé combiné à l'encombrement du côté de l'amine de la lactone protegée par un groupement -Boc.

Ces conditions ont également été appliquées à une arylee-δ-valérolactone. La lactone **34** a été isolée avec 98% de rendement au bout de 24h en utilisant la DMAP. De manière intéressante, la δ-valérolactone avec son cycle à 6 atomes n'a pas réagi en présence du catalyseur **BL30**. Cela peut s'expliquer par la forme du cycle à 6 atomes différente de la γ-lactone dont la conformation peut s'avérer moins favorable lors de la formation de l'énolate. Cependant, pour obtenir une bonne conversion en présence de DMAP il a été nécessaire de réaliser la réaction sans solvant.

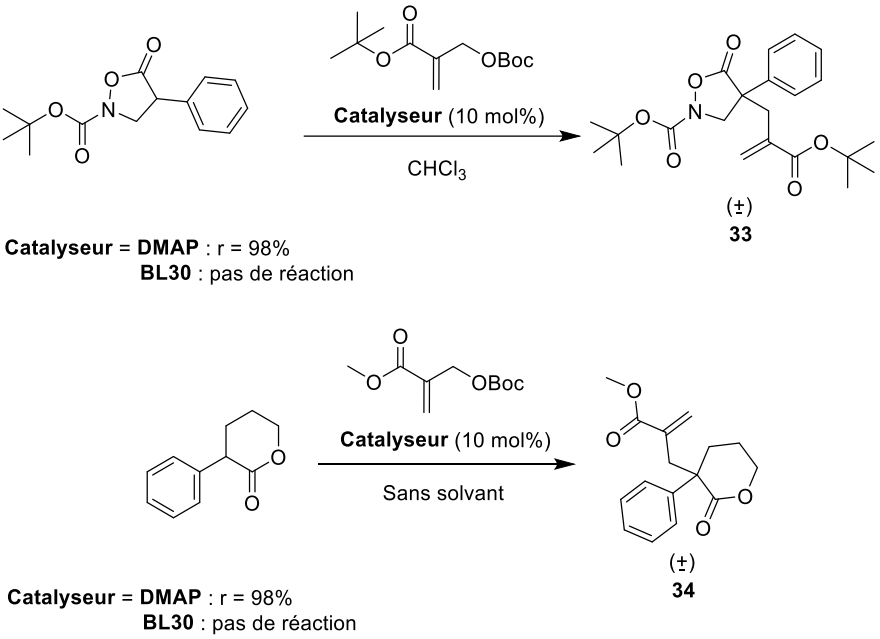


Schéma 56 : AAA racémique d'une oxazolidinone et d'une δ-valérolactone

3. *Transformation des α-quaternaires-γ-lactones*

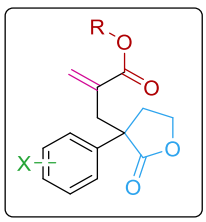


Figure 11 : Modèle de substrat

Comme cela a été mentionné dans l'introduction, nos objectifs sont axés sur la synthèse orientée vers la diversité moléculaire. C'est dans ce contexte que nous avons planifié l'accès à des édifices plus complexes à partir des composés alkylés *via* la méthode d'AAA. Les composés synthétisés présentent toutes une structure se composant de *(Figure 11)* :

- Une partie aromatique pouvant être fonctionnalisée ou non
- Une lactone
- Un ester α,β-insaturé

Des transformations sur chacun de ces groupements ont alors été planifiées afin de valoriser chaque élément de ces composés.

De manière à valoriser la présence de groupements halogénés sur l'aryle de nos lactones, un couplage de Suzuki a été réalisé sur le composé portant un brome en position *méta*. Le composé **35** attendu possédant un noyau benzofuranique a pu être isolé avec un rendement de 82% *(Schéma 57)*. Le rapport énantiomérique (re = 94 :5) correspond au rapport énantiomérique du produit de départ.

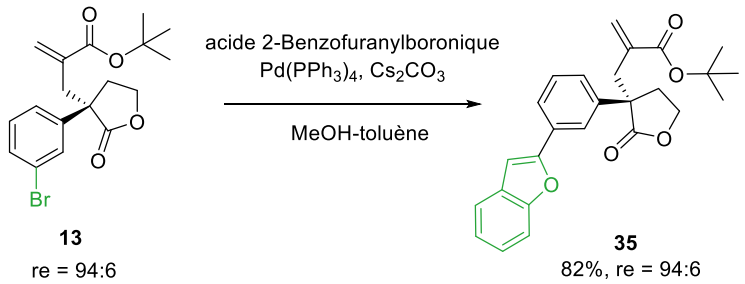


*Schéma 57 : Couplage de Suzuki sur le composé **13***

La présence d'une lactone sur nos molécules permet également de modifier profondément le squelette moléculaire par des transformations simples. Ainsi la fonction lactone du composé benzothiényle **28** a pu être réduite sélectivement sans que la fonction ester *t*-butylique ne soit affectée. Le diol **36** correspondant a été obtenu et isolé avec un bon rendement (82%) sans modification du rapport énantiomérique (95:5) *(Schéma 58)*. Cette molécule **36** a permis d'obtenir la configuration absolue du centre asymétrique formé par réaction d'AAA grâce à l'obtention d'une structure cristallographique par diffraction des rayons X.

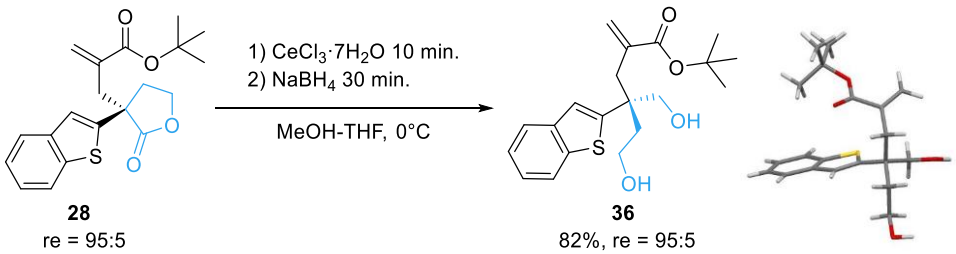


*Schéma 58 : Ouverture de la lactone **28** par réduction sélective de la fonction lactone*

Dans le but d'exploiter la présence de fonctions alcènes, une métathèse des oléfines a été effectuée sur le composé benzofuroyle fonctionnalisé **30**. Cette réaction a permis d'obtenir un composé spirocyclique **37** avec un cycle à 7 carbones, fortement fonctionnalisé et énantioenrichi (re = 93:7) *(Schéma 59)*.

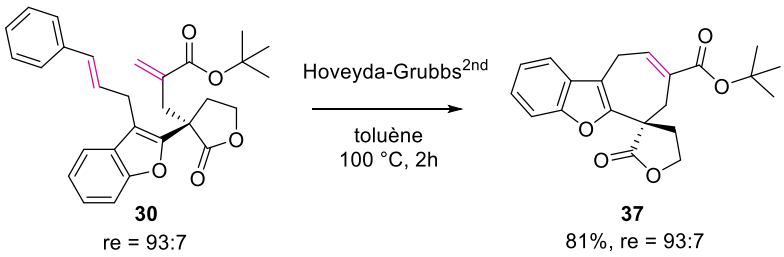


*Schéma 59 : Métathèse sur le composé branché **30***

Lors de l'étude d'AAA sur la lactone portant une unité indoyle- par un adduit de MBH méthyl-ester, la formation d'un second composé a été remarquée. D'après le spectre RMN ^{1}H, ce nouveau produit semblait posséder une structure cyclique résultant d'une réaction d'amidation entre l'azote de la fonction indole et l'ester méthylique. Cette réaction a été optimisée grâce à l'utilisation de DBU en quantité catalytique (10 mol%) *(Schéma 60)*. Un composé tétracyclique indolique **38** a ainsi été obtenu avec un rendement élevé (90%).

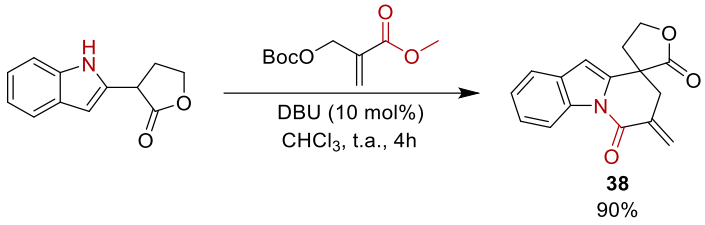


Schéma 60 : Synthèse d'un composé tétracyclique original

Les composés synthétisés grâce à la méthode d'AAA ont fait l'objet des transformations variées prouvant leur utilité et leur versatilité. Les deux composés spirocycliques **37** et **38** portent des squelettes moléculaires se rapprochant de substances naturelles, la (+)-frondosine B et la tronocarpine *(Figure 12)*.

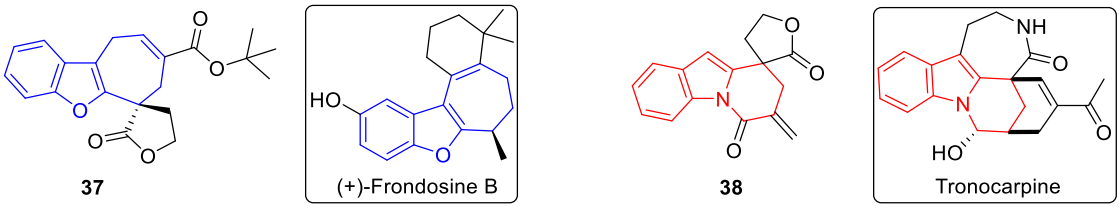


*Figure 12 : Analogie entre les substrats **37** et **38** et des substances naturelles*

La méthode d'AAA d'aryle-lactones par organocatalyse développée par nos soins a ainsi permis de créer un stéréocentre quaternaire sur trente-et-un substrats avec une bonne énantiosélectivité. Ces résultats attestent de l'efficacité de la méthode et de sa versatilité. Certains de ces substrats ont pu faire l'objet de modifications supplémentaires et nous permettre ainsi de construire des molécules variées et différemment fonctionnalisées. Ces transformations ont chacune d'elles permis de valoriser un groupement différent présent sur nos substrats (la lactone, l'allyle, l'aryle, l'ester allylique).
Le travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication scientifique en 2020.[88]

Dans le but de poursuivre l'étude de cette méthodologie et mesurer sa portée, nous nous sommes ensuite intéressés à la création de deux stéréocentres contigus : l'un quaternaire et le second tertiaire. Ces recherches seront décrites dans le chapitre suivant.

C. Construction d'un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire

Dans la seconde partie de ces travaux, nous nous sommes intéressées à la construction de centre quaternaires-tertiaire contigus. Conformément aux travaux bibliographiques étudiés dans le chapitre I.C.4.b., la construction de ces deux centres stéréogènes implique la mise en jeu d'un nucléophile prochiral et d'un électrophile prochiral. Ces travaux ont été développés selon la stratégie représentée dans le *Schéma 61*. Ceux-ci suivent ainsi le *Schéma 36*, **voie 3**.

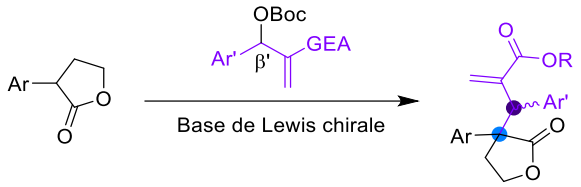


Schéma 61 : Stratégie générale pour la construction de deux centres contigus

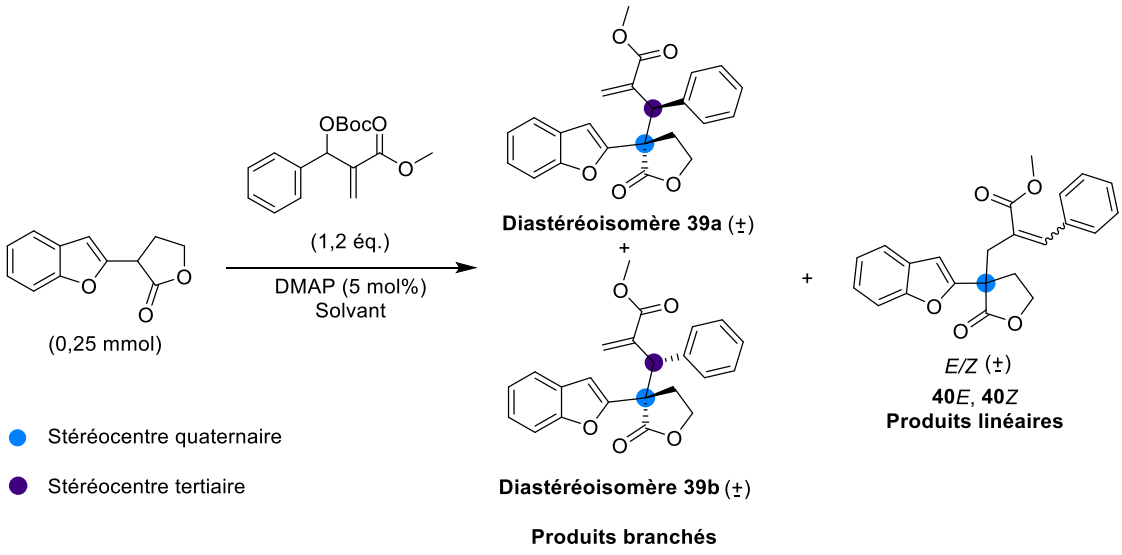
L'étude initiale s'est basée sur la même méthode que celle étudiée pour la construction d'un stéréocentres quaternaire unique à savoir : L'utilisation d'un substrat α-aryle-γ-lactone, d'un adduit de MBH et d'une base de Lewis. Cependant le dérivé de MBH a été cette fois-ci substitué en position β' par un groupement aryle afin d'avoir une espèce électrophile prochirale.

1. Optimisation de la réaction d'AA racémique

La réaction a tout d'abord été étudiée pour obtenir un composé racémique. Nous avons dans un premier temps étudié la régiosélectivité de la réaction et cherché à minimiser la formation de produit linéaire. Dans un second temps nous avons concentré nos efforts sur l'étude de la diastéréosélectivité de la réaction.

La réaction de la lactone **1** et de l'adduit de MBH substitué par un groupement aryle (2,2 éq.) en présence d'une quantité catalytique de DMAP (5 mol%) en tant que base de Lewis a été évaluée dans différents solvants à température ambiante *(Tableau 5)*. Lorsque la réaction a eu lieu dans le toluène *(entrée 1)*, deux diastéréoisomères sont observés : **39a** et **39b**, le diastéréoisomère **39b** majoritaire (à 93%) a pu être identifié sur le spectre RMN ^{1}H du produit brut. Seules des traces inférieures à 5% des produits linéaires **40***E* et **40***Z* ont été identifiées. Le composé **39b** a pu être isolé avec 79% de rendement *(entrée 1)*. D'autres solvants de polarité plus élevée ont été évalués *(entrées 2 à 8)*. Le chloroforme *(entrée 4)* a permis d'isoler le diastéréoisomère majoritaire **39b** avec 54% de rendement mais la présence de produit linéaire **40** a été identifiée en plus grande quantité que lors de l'utilisation du toluène *(entrée 1)*. Les solvants plus polaires tels que le DMF, le DMSO et l'ACN *(entrées 6 à 7)* ont

conduit à la formation majoritaire du composé linéaire ***40E*** (plus de 56% de produit linéaire identifié sur le spectre RMN ^{1}H). Le produit linéaire **40***E* a été isolé avec 67% de rendement dans le DMF *(entrée 6)*. Les solvants polaires semblent avoir tendance à fournir préférentiellement le produit linéaire à l'issue de la réaction. Ces conditions polaires favorisent sans doute un mécanisme S_N2' d'addition directe de l'énolate sur le carbonate de MBH. Cela peut permettre d'expliquer la faible énantiosélectivité obtenue avec ces solvants pour la réaction d'AAA menant à des centres quaternaires uniques dans le chapitre *II.B.5.a.*. Néanmoins l'utilisation d'un solvant apolaire conduit à former majoritairement l'un des deux diastéréoisomères du produit branché attendu. Le solvant le plus efficace à ce stade est apparu comme étant le toluène *(entrée 1)*. La stéréochimie relative du diastéréoisomère majoritaire **39b** a été déterminée par diffractions des rayons X d'un monocristal *(Figure 13)*.



Entrées	Solvant	Polarité[89]	Durée (h)[a]	Produit branché (%) 39a[b]	39b[b]	Produit linéaire (%) 40*E*[b]	40*Z*[b]
1	**toluène**	*0,099*	2,5	7	93 (79)[c]	<5	<5
2	**THF (anh.)**	*0,207*	1	13	67	9	10
3	**CF_3-Ph**	*0,241*	1,5	<5	33	14	53
4	**$CHCl_3$**	*0,259*	3	9	79 (54)[c]	<5	<10
5	**CH_2Cl_2**	*0,309*	1,5	11	79 (43)[c]	<10	<5
6	**DMF (anh.)**	*0,386*	0,5	<5	16	71 (67)[c]	13
7	**DMSO (anh.)**	*0,444*	1	<5	21	66 (45)[c]	13
8	**ACN (anh.)**	*0,460*	1	<5	30	56 (28)[c]	14

[a] Temps déterminé par la consommation totale du produit de départ (déterminé par CCM). [b] Rapport déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. [c] Rendements

Tableau 5 : Optimisation du solvant

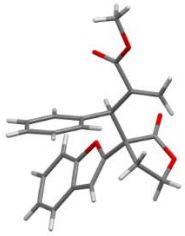
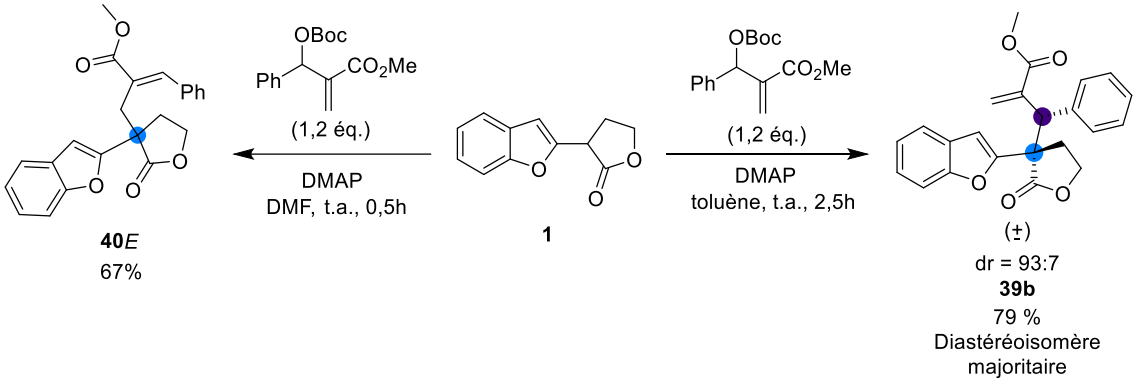


*Figure 13 : Structure du composé **39b** déterminée par diffraction des rayons X*

La forte influence du solvant sur l'issue de cette réaction en termes de régiosélectivité est très bien illustrée par la comparaison entre l'utilisation du DMF et du toluène *(Tableau 5, entrées 1 et 5) (Schéma 62)*.



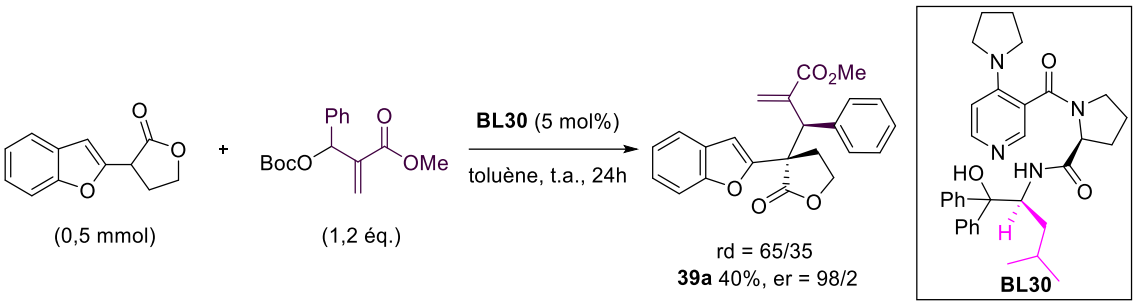
La réaction a été réalisée avec 0.5mmol de lactone **1** dans 1ml de solvant. Le temps est déterminé par la consommation totale du produit de départ observée sur plaque de chromatographie sur couche mince. Le rendement est celui du produit majoritaire. Le rapport déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut.

Schéma 62 : Régiosélectivité en fonction du solvant

2. Optimisation de la réaction d'AAA énantiosélective

- ### Réaction préliminaire

La première version énantiosélective de cette réaction a été développée à l'aide du catalyseur **BL30**, le plus efficace pour la construction d'un unique stéréocentre quaternaire. La réaction de la lactone **1** avec l'adduit de MBH (1,2 éq.) en présence du catalyseur chiral **BL30** (5 mol%) dans le toluène à température ambiante pendant 24h conduit très majoritairement au composé branché **39**. Le dérivé branché **39** a été obtenu avec une diastéréosélectivité modérée (65:35) mais le diastéréoisomère majoritaire **39a**, obtenu avec une excellente énantiosélectivité (98:2) a pu être isolé par purification par chromatographie sur gel de silice. De manière surprenante, l'utilisation du catalyseur **BL30** conduit à une inversion de la diastéréosélectivité de la réaction par rapport à l'utilisation de DMAP.



La réaction a été réalisée avec 0.5mmol de lactone **1** dans 1ml de solvant. Le temps est déterminé par la consommation totale du produit de départ observée sur plaque de chromatographie sur couche mince. Le rendement est celui du produit majoritaire. Le rd a été déterminé par analyse de la RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut.

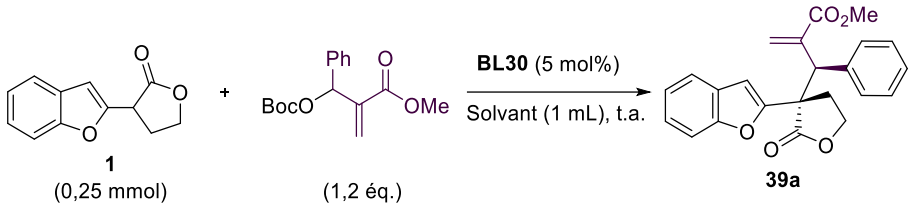
Schéma 63 : Réaction énantiosélective d'AAA

Ces résultats nous ont incités à conduire à nouveau une optimisation des conditions réactionnelles afin d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du diastéréoisomère **39a**.

- Etude de l'influence du solvant

Nous avons étudié l'influence du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction d'AAA conduisant à la formation du dérivé branché majoritaire **39a** *(Tableau 6)*. Lorsque la réaction a eu lieu dans le dichlorométhane *(entrée 2)*, un rapport diastéréoisomérique nul a été observé (rd = 50:50) et 10% de produit linéaire **40***E* ont été identifiés dans le spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel. D'autres solvants comme le *o*-xylène, le mésitylène ou le THF *(entrées 3 à 5)* n'ont pas permis d'élever le rapport diastéréoisomérique au-delà de 65:35. Le Me-THF *(entrée 7)* a permis d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction jusqu'à un rapport 70:30 avec moins de 3% de produit linéaire **40***E* dans le mélange réactionnel brut. Le composé majoritaire **39a** a pu être isolé avec 58% de rendement et une excellente énantiosélectivité (97:3). Le diéthyl éther a également mené à un rapport diastéréoisomérique de 70:30 cependant, 5% de produit linéaire **40***E* ont été identifiés dans le mélange réactionnel *(entrée 12)*.

Le Me-THF a été identifié comme étant le meilleur solvant, il présente également l'avantage d'être moins toxique que les solvants chlorés en plus d'être considéré comme une alternative verte au toluène.[90]

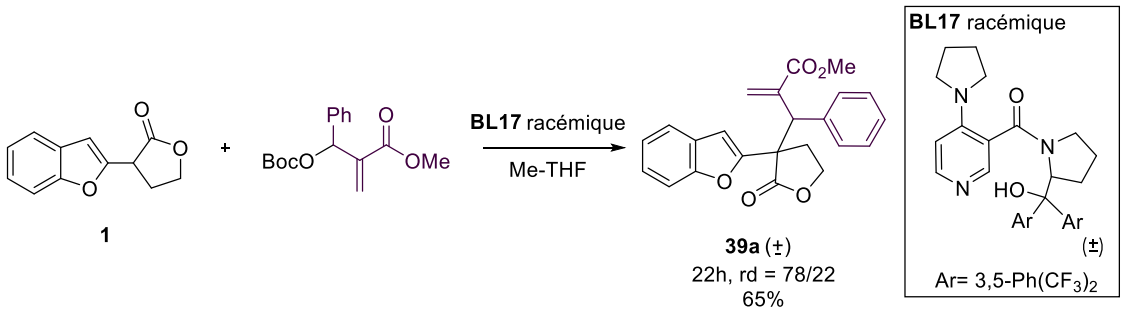


Entrée	Solvant	Durée (h)[a]	rd[b]	Rendement (%)[c]	Linéaire 40*E* (%)[e]
1	**toluène**	24	65:35	40 (98:2)[d]	4
2	**CH_2Cl_2**	30	50:50	nd	10
3	***o*-xylène**	24	65:35	nd	4
4	**méthylène**	24	56:44	nd	5
5	**THF**	24	60:40	nd	5
6	**Ph-CF_3**	23	57:43	nd	6
7	**Me-THF**	18	70:30	58 (97:3)[d]	<3
8	**EtOAc**	24	62:38	nd	6
9	**1,4-dioxane**	12	50:50	nd	nd
10	**Ph-H**	24	65:35	nd	2
11	**ACN**	24	42:58	nd	65
12	**Et_2O**	30	70:30	nd	5

[a] Temps déterminé par la consommation totale de la lactone **1** observée sur plaque de chromatographie sur couche mince. [b] Rapports diastéréoisomériques en composés branchés **39a** et **39b** déterminés par analyse du spectre RMN ^1H du mélange réactionnel brut. [c] Rendements du produit majoritaire **39a**. [d] Rapport énantiomérique du composé **39a** isolé. [e] Pourcentage de produit linéaire présent dans le mélange réactionnel brut **40***E*.

Tableau 6 : Optimisation du solvant pour la réaction énantiosélective

Comme noté précédemment, l'utilisation du catalyseur chiral **BL30**, analogue du catalyseur de Connon **BL17**, conduit à une inversion de la diastéréosélectivité de la réaction par rapport à l'utilisation de la DMAP. La voie d'accès aux composés racémiques passant par l'utilisation de la DMAP ne conduit donc qu'à la formation du diastéréoisomère **39a** d'intérêt qu'en très faible proportion (<10%). Les diastéréoisomères étant difficiles à séparer, nous avons dû synthétiser le catalyseur de Connon **BL17** sous sa forme racémique afin d'obtenir les diastéréoisomères racémiques souhaités en quantité raisonnable *(Schéma 64)*.

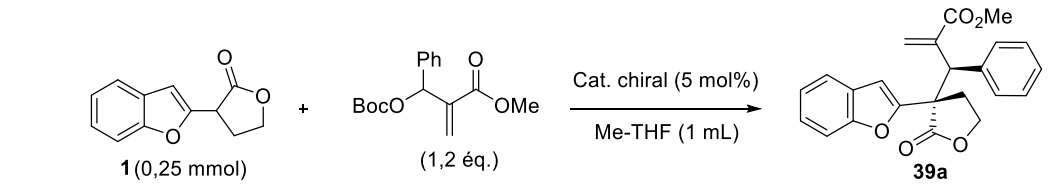


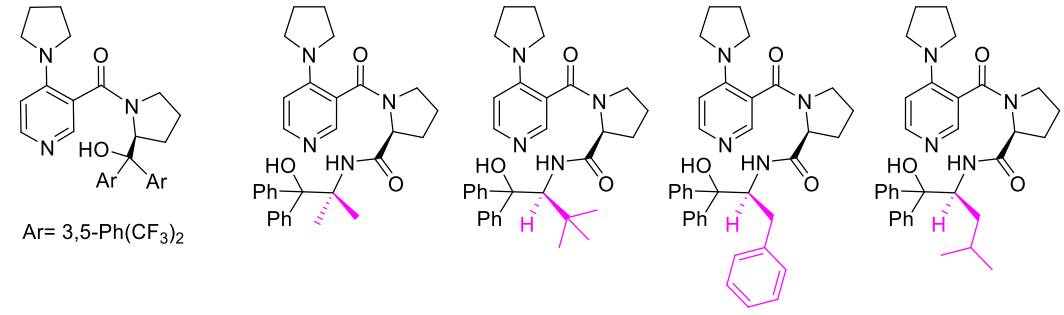
La réaction a été réalisée avec 0.5mmol de lactone **1** dans 1mL de solvant. Le temps est déterminé par la consommation totale de la lactone **1** observée sur plaque de chromatographie sur couche mince. Le rendement est celui du produit majoritaire. Le rd a été déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut.

*Schéma 64 : Synthèse de la lactone branchée racémique **39a***

- Choix du catalyseur

L'influence du catalyseur chiral sur la diastéréosélectivité de la réaction a ensuite été évaluée *(Tableau 7)*. La réaction a été étudiée en utilisant la lactone **1**, l'adduit de MBH (1,2 éq.), et 5 mol% de catalyseur chiral dans le méthyl-THF à température ambiante. Le catalyseur de Connon **BL17** conduit après 22h de réaction au composé branché **39** avec une bonne diastéréosélectivité (78:22) et une excellente énantiosélectivité (98:2) pour le composé **39a** *(entrée 2)*. La réaction est beaucoup plus rapide (2h) avec le catalyseur **BL27** substitué par un groupement *gem*-diméthyl *(entrée 3)*. Bien que la diastéréosélectivité de la réaction soit légèrement diminuée (rd = 73:27), l'excellente énantiosélectivité est conservée (93:7). Le catalyseur **BL28**, dérivé de la L-*tert*-leucine, a permis de mener la réaction à bien avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 80:20) au bout de 24h de réaction à température ambiante *(entrée 4)*. Lorsque le catalyseur **BL28** est utilisé le diastéréoisomère **39a** est obtenu avec 77% de rendement et un rapport énantiomérique de 98:2. Les catalyseurs **BL29** et **BL30**, dérivés de la L-phénylealanine et la L-leucine conduisent à des diastéréosélectivités plus faibles (61:39 et 70:30) *(entrées 1 et 5)*. **BL28** a ainsi été identifié comme étant le plus efficace. Il est intéressant de remarquer que tous les catalyseurs ont permis la conversion totale du produit de départ et que seule une quantité négligeable de produit linéaire **40***E* a pu être identifiée (3-5%). Cela illustre le caractère fortement régiosélectif de cette réaction.





BL17 **BL27** **BL28** **BL29** **BL30**

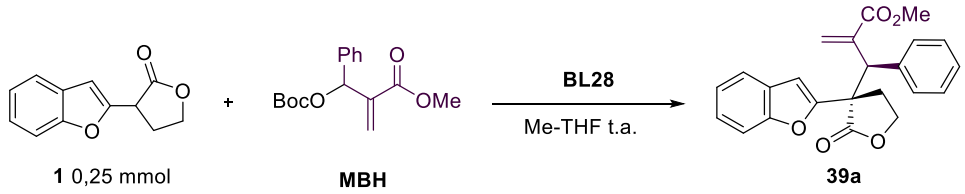
Entrée	Catalyseur	Durée (h)[a]	rd[b]	Rendement (%)	re
1	**BL30**	18	70:30	58	93:7
2	**BL17**	22	78:22	nd	98 :2
3	**BL27**	2	73:27	70	93 :7
4	**BL28**	24	80:20	77	98 :2
5	**BL29**	18	61:39	nd	nd

[a] Temps réactionnel déterminé par la consommation totale de la lactone **1** observée sur plaque de chromatographie sur couche mince. [b] Rapports **39a**:**39b** déterminés par analyse du spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut.

Tableau 7 : Influence du catalyseur chiral sur la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction

- Etude de la stœchiométrie de la réaction

Après avoir identifié **BL28** en tant que meilleur catalyseur, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la réaction en modifiant la stœchiométrie des différents réactifs *(Tableau 8)*. Il a été mis en évidence qu'une plus grande charge catalytique (de 5 à 10 mol%) et une plus grande quantité d'adduit de MBH (2,2 équivalents) dans le milieu ont permis non seulement de diminuer considérablement le temps réactionnel (de 24h à 3.5h) mais en plus d'augmenter légèrement la diastéréosélectivité (rd = 84 :16) *(entrée 5)*. Les traces de composé linéaire n'ont plus été détectées dès lors que la stœchiométrie de l'adduit de MBH a été augmentée à 2,2 équivalents.



1 0,25 mmol | **MBH** | **39a**

Entrée	**BL28** mol%	**MBH** (éq.)	**Me-THF** (ml)	**Durée** (h)[a]	**rd**[b]	**Rendement** (%)
1	5	1,2	**0,5**	24	77:23	nd
2	5	1,2	**2**	24	84:16	77 (97:3)[d]
3	5	1,2	**4**	24	80:20	nd
4	5	**2,2**	2	5	84:16	nd
5	**10**	2,2	2	3,5	84:16	79 (98:2)[d]
6	10	2,2	**2**[c]	>38	80:20	nd

[a] Temps determiné par la consommation totale de la lactone **1** observée sur plaque de chromatographie sur couche mince [b] Ratios déterminé par analyse de la RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. [c] Réaction à 0°C. [d] Rapport énantiomérique de **39a**.

Tableau 8 : Optimisation de la stœchiométrie

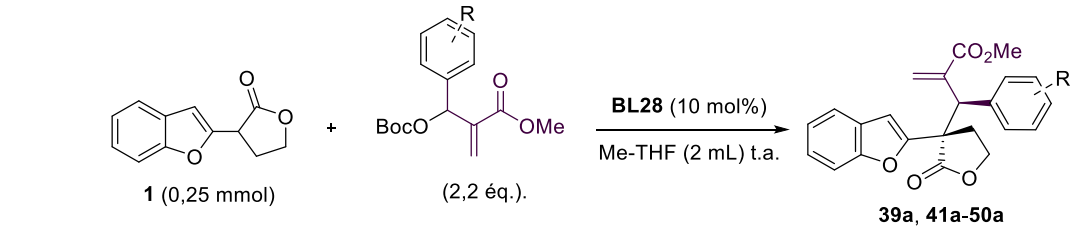
Ces résultats ont permis de finaliser l'optimisation de la réaction et ainsi de proposer une méthode d'AAA pour obtenir un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre quaternaire sur le modèle benzofuroyle-lactone. Cette réaction a permis d'obtenir un très bon rapport diastéréoisomérique (84:16) et ainsi conduire au diastéréoisomère **39a** avec 79% de rendement avec un excellent rapport énantiomérique (98:2).

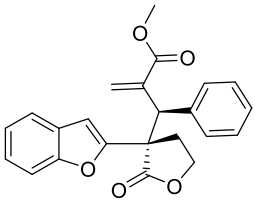
3. *Etendue et limites de la méthode*

La suite du développement de la méthodologie a consisté à exemplifier celle-ci.

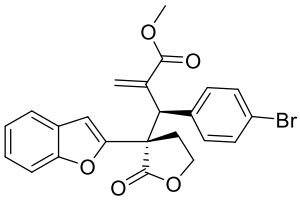
- Variation sur les adduits de MBH

Grâce à la versatilité de la réaction de Baylis-Hillman, différents adduits ont pu être mis en jeu et ont permis d'obtenir une dizaine de benzofuroyle-lactones alkylées portant deux stéréocentres adjacents **39a**-**50a** *(Schéma 65)*. Toutes les réactions se sont déroulées avec une conversion totale de la lactone de départ.

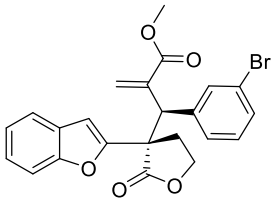




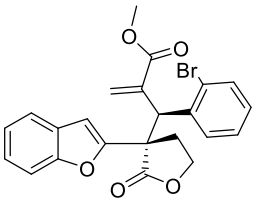
3h30, rd = 84:16
39a
79%, re = 98:2



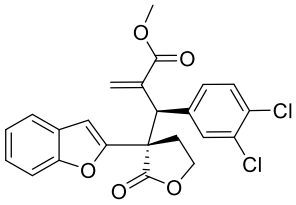
3h, rd = 82:18
41a
77%, re = 98:2[a]



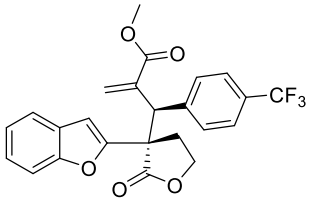
6h, rd = 85:15
42a
77%, re = 97:3



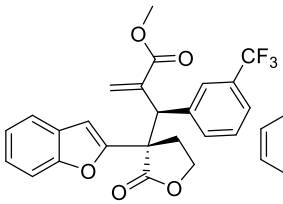
8h30, rd = 94:6
43a
80%, re = 98:2



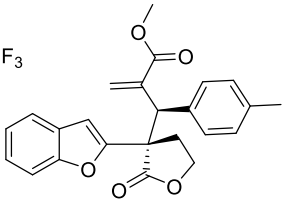
7h, rd = 85:15
44a
71%, re >99:1



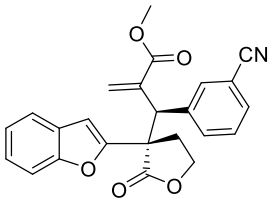
18h, rd = 35:65
45a
20%, re = 88:11



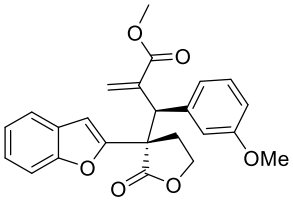
6h, rd = 85:15
46a
72%, re = 97:3



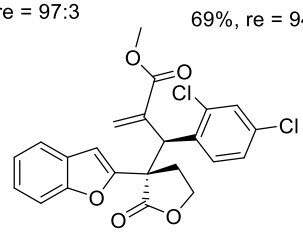
6h, rd = 80:20
47a
69%, re = 94:6[a]



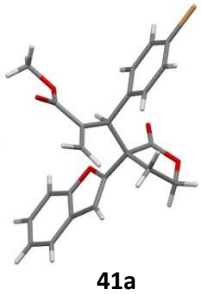
15h, rd = 81:19
48a
68%, re = 97:3



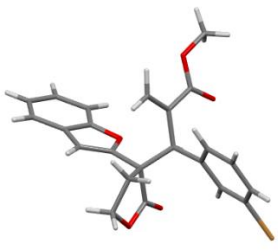
12h, rd = 79:21
49a
67%, re = 98:2



24h, rd = 70:30
50a
25%, re = 96:4



41a



42a

Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse du spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. Le temps réactionnel a été déterminé par la consommation totale du produit de départ observé sur plaque de chromatographie sur couche mince. [a] Les réactions ont été réalisées à l'échelle de 2mmol.

Schéma 65 : Exemplification de la méthode avec différents adduits de MBH

La plupart des composés décrits ont été isolés sous la forme d'un diastéréoisomère avec des rendements supérieurs à 68% et allant jusqu'à 80% malgré la faible différence de polarité des deux diastéréoisomères sur colonne de gel de silice. Néanmoins certains rendements se sont avérés être

beaucoup plus faibles (20% et 25% respectivement pour **45a** et **50a**). Cela s'explique pour **45a** par la faible diastéréosélectivité issue de la réaction. Le rendement de 25% de **50a** est dû à la difficulté de séparation des deux diastéréoisomères.

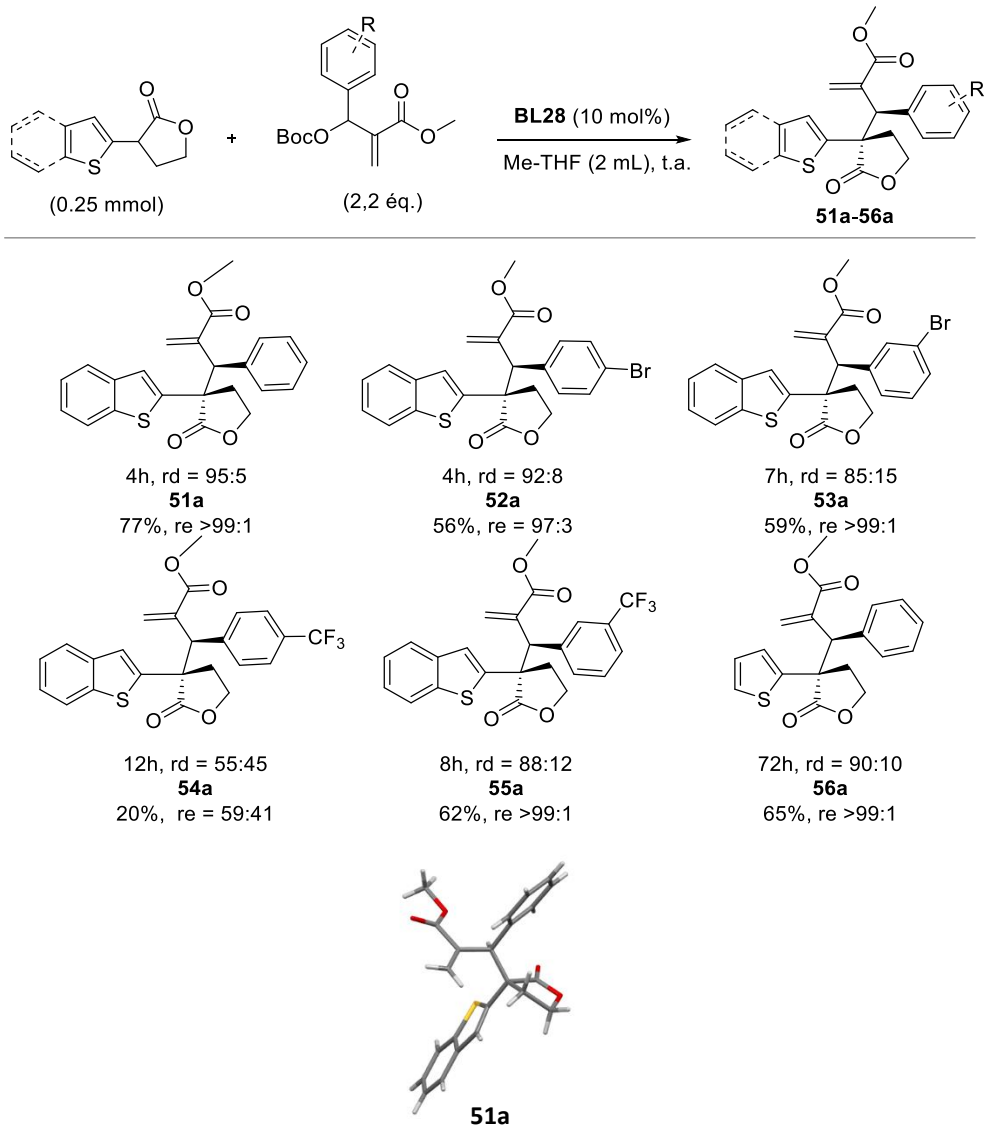
Les rapports diastéréoisomériques sont tous supérieurs à 70:30 excepté pour l'allyle *para*-substitué par un groupement -CF_3 **45** (rd = 35:65) qui montre une inversion de diastéréosélectivité. Des rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 94:6 (pour l'aryle *méta*-*para*-dichloré **44**) ont pu être obtenus. L'utilisation d'un adduit *ortho*-substitué induit l'obtention de la lactone **43** avec un très bon rapport diastéréoisomérique égale à 94:6. Cela peut laisser penser que l'encombrement de cette position a aidé à la stéréodifférenciation des faces de l'énolate. Ces réactions sont également très régiosélectives avec ces substrats puisqu'aucune trace de produits linéaires n'a été détectée dans le spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel après traitement. L'efficacité de la réaction à l'échelle de 2 mmol a été évaluée et a permis d'obtenir 500mg d'α-allyle-α-benzofuroyle-γ-lactone isolée pour les composés **41a** et **47a**. Grâce à l'étude par diffraction des rayons X des monocristaux des lactones **41a** et **42a**, la configuration absolue de ces molécules a pu être déterminée. Celle du centre quaternaire s'avère être identique à celle obtenue lors de la construction d'un centre quaternaire seul.

Cette étude a permis de montrer la forte énantiosélectivité de la réaction d'AAA. En effet les rapports énantiomériques de cette série vont jusqu'à re >99:1 (pour **44a**) et sont tous supérieurs à 94:6 (**39a**-**50a**) excepté l'ally *para*-substitué par un groupement -CF_3 **45a** qui possède un rapport énantiomérique égal à 88:11.

- Utilisation des lactones hétéroaromatiques soufrées

Une deuxième série de lactones hétéroaromatiques soufrées ont pu être utilisées comme substrats pour l'AAA *(Schéma 66)*. La lactone benzothiényle **51** a pu être synthétisée avec un rapport diastéréoisomérique très élevé (95:5). Le diastéréoisomère majoritaire **51a** a été isolé avec un rendement de 77% et un rapport énantiomérique extrêmement élevé (>99:1). De manière générale, des rapports diastéréoisomériques remarquables ont ainsi été observés (de rd = 85:15 à 95:5 pour les lactones **51**, **52**, **53**, **55** et **56**). La même difficulté observée précédemment à obtenir une bonne stéréosélectivité avec l'adduit de MBH portant un aryle *para*-substitué par un groupement -CF_3 a été mise en évidence sur la lactone **54** (rd = 55:45, **54a** : re = 59 :41). Ce résultat peut alors sembler systématique. En dehors de ce cas particulier, les excès énantiomériques rapportés sont tous excellents, de re = 97 :3 pour **52a** à >99 :1 pour les lactones **51a**, **53a**, **55a** et **56a**. La plupart de ces réactions ont conduit à des diastéréoisomères étant régulièrement difficile à séparer sur colonne de

silice. Néanmoins les rendements sont tous supérieurs à 56% excepté pour la lactone **54a** (r = 20%). Aucun produit linéaire n'a été identifié lors de ces synthèses.



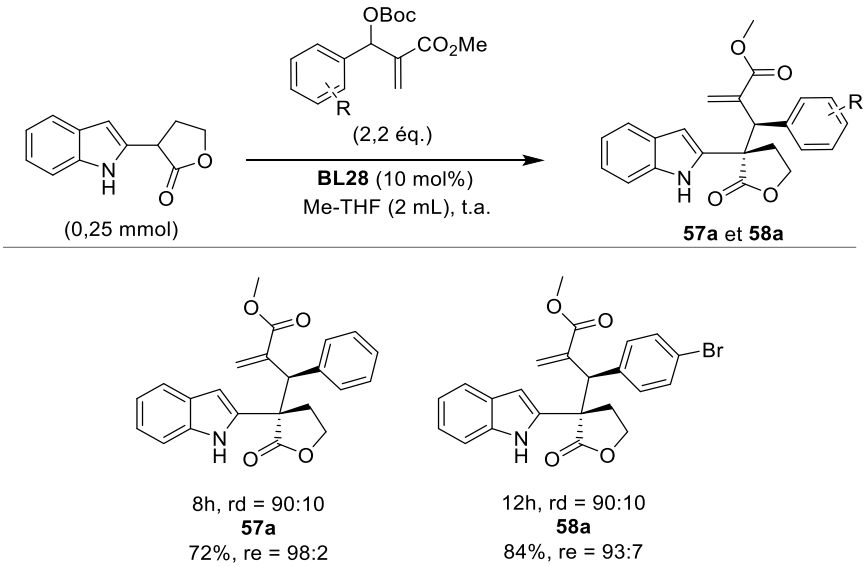
Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse du spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. Le temps réactionnel a été déterminé par la consommation totale du produit de départ observé sur plaque de chromatographie sur couche mince.

Schéma 66 : Portée de la méthode sur des lactone hétéroaromatiques soufrées

- Application aux lactones indoliques

La réaction d'AAA a ensuite été effectuée sur des indoyle-lactones *(Schéma 67)*. Celles-ci sont particulièrement intéressantes par leur ressemblance avec certains alcaloïdes *(Figure 1)*. De plus,

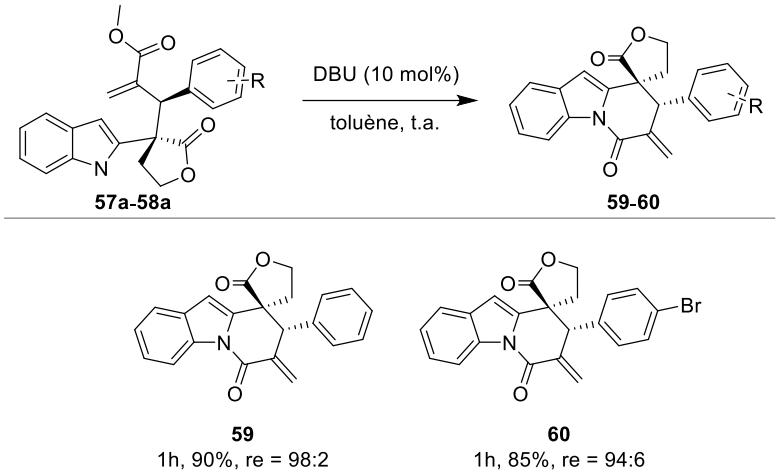
l'indole est un motif de grand intérêt en synthèse de molécules à usage thérapeutiques.[91] Contrairement aux substrats indoliques synthétisés précédemment avec un seul centre quaternaire (**26** et **27**), ces substrats **57** et **58** ont été synthétisés avec d'excellentes diastéréosélectivités (rd = 90:10). Les diastéréoisomères **57a** et **58a** ont été isolés avec de bons rendements (72 et 84%) et d'excellentes énantiosélectivités (re = 98:2 et 93:7). Ce résultat illustre le fait que la stéréodifférenciation des faces diastéréotopiques de l'intermédiaire allyleonium est responsable en premier lieu de l'énantiosélectivité.



Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse du spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. Le temps réactionnel a été déterminé par la consommation totale du produit de départ observé par CCM.

Schéma 67 : Portée de la méthode sur les lactones indoliques

Dans le but d'étoffer les applications directes de la réaction, nous avons mis en évidence la cyclisation de l'indole déjà décrite sous la forme racémique dans le premier chapitre *(Schéma 68)*. Cette réaction a eu lieu avec les indoles lactones **57a** et **58a** en présence de DBU pendant 1h et a permis d'isoler les dérivés **59** et **60** avec une rétention totale du rapport énantiomérique du produit de départ et des rendements élevés (90 et 85%). Les substrats obtenus possèdent une grande valeur ajoutée : ce sont des composés indoliques polyaromatiques polycycliques possédant 5 cycles dont 3 contigues et un spirocycle.



Les réactions ont été réalisées avec 0.25mmol de produit de départ dans 1ml de toluène. Le temps a été déterminé par la consommation totale du produit de départ *(déterminée par CCM)*.

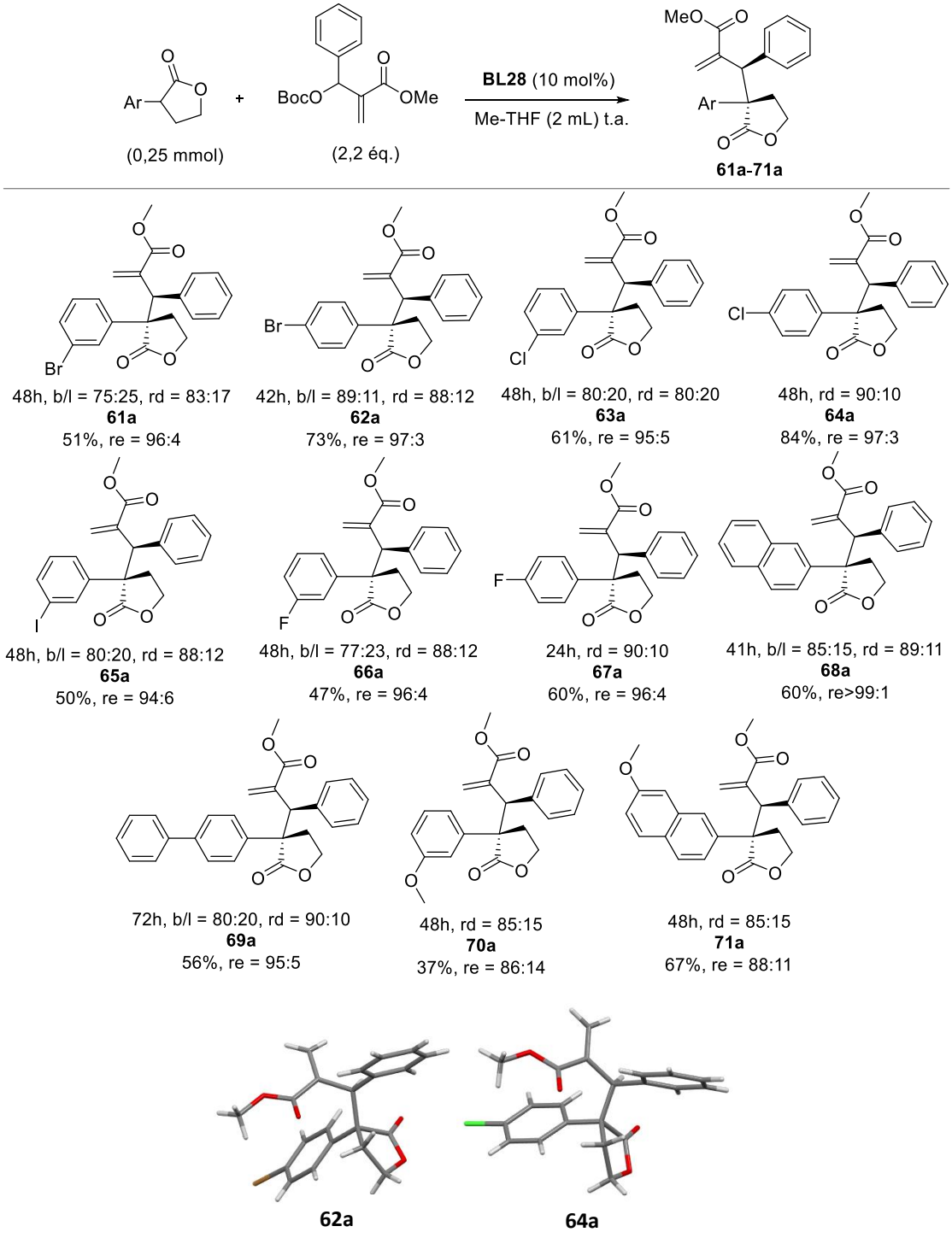
*Schéma 68 : Cyclisation des substrats indoliques **57a** et **58a***

- Application aux lactones portant un groupement aromatique substitué

Pour poursuivre l'exemplification de la méthodologie, celle-ci a été appliquée à des lactones aromatiques simples décorées de groupements électro-attracteurs *(Schéma 69)*. En effet, seules les aryle-lactones les plus réactives ont été utilisées en raison des temps de réaction lents (de 24 à 72h). La construction d'un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre tertiaire a été réalisée avec succès sur onze aryle-lactones. Les lactones portant des groupements halogénés ont permis de mener à bien la réaction avec une très haute stéréosélectivité. Les bromophényle-lactones **61** et **62** présentent de bons rapports diastéréoisomériques (respectivement rd = 83:17 et 88:12). **61a** et **62a** présentent d'excellents ratios énantiomériques (re = 96:4 et 97:3). Ces résultats se retrouvent sur les chloro, iodo et fluorophényle-lactones (rd >80 :20) pour les lactones **63** à **67** et (re >94 :6) pour les diastéréoisomères majoritaire **63a** à **67a**. La lactone portant un groupement 2-naphtyle **68** a même été synthétisée avec un rapport diastéréoisomérique égale à 89:11 et le diastéréoisomère majoritaire **68a** a été obtenu avec une énantiosélectivité supérieure à 99:1. Cependant, la régiosélectivité de la réaction a été moins bonne que pour les lactones hétéroaromatiques, en effet il a été possible de détecter plusieurs fois la formation du composé de linéaire (jusqu'à 25% sur le spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel après traitement). Ce résultat permet d'expliquer certains rendements plus faibles (autour de 50% pour les lactones **61a**, **65a**, **66a** et **69a**). La formation de produit linéaire montre que les énolates de lactone possédant un groupement phényle d'une part et hétéroaromatique d'autre part ont des propriétés stéréoélectroniques très différentes. Malgré la formation de composé linéaire ainsi que la présence d'un mélange de diastéréoisomères du produit branché, le

diastéréoisomère majoritaire du composé branché de chaque produit a pu être purifié par chromatographie sur gel de silice.

Des monocristaux des lactones *p*-bromo-aryle **62a** et *para*-chloro **64a** énantioenrichies ont pu être obtenus et ont été analysés par diffraction des rayons X afin de déterminer la configuration absolue des centres stéréogènes crées.



Les rapports branché/linéaire et diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse de la RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut. Le temps a été déterminé par la consommation totale du produit de départ *(déterminé par CCM)*.

Schéma 69 : Portée de la méthode sur les lactones aromatiques simples

La méthode développée a pu être appliquée à un grand nombre d'aryle-lactones et d'hétéroaryle-lactones différentes et a ainsi permis de construire trente substrats portant deux centres asymétriques adjacents, l'un quaternaire et le second tertiaire.

D. Conclusion

Une réaction d'Alkylation Allylique Asymétrique d'α-aryle-γ-lactones a été développée avec succès. Ceci a pu être réalisé grâce à la conception et à la synthèse d'une petite bibliothèque de catalyseurs organiques chiraux originaux **BL27**-**BL30** dédiés à cette réaction. Contrairement aux travaux décrit dans la littérature, des énolates lactones relativement peu stabilisées ont été mises en jeu.

Dans un premier temps, la construction d'un seul stéréocentre quaternaire a été étudiée. L'optimisation des conditions réactionnelles a montré que cette réaction d'AAA d'α-aryle-lactones conduisait aux meilleurs rendements et énantiosélectivités en utilisant 2,2 éq. d'adduit de MBH et 10 mol% du catalyseur **BL30** dérivé de la L-leucine dans le chloroforme à température ambiante pendant quelques heures (entre 3 et 48h) *(Schéma 70)*. Cette réaction a permis d'obtenir une trentaine de lactones portant un stéréocentre quaternaire unique avec d'excellents rendements allant jusqu'à 98% et des rapports énantiomériques élevés allant jusqu'à 96:4. Il a été également montré que cette réaction pouvait être réalisée directement à partir de l'adduit de MBH non protégé en effectuant l'étape de protection par le groupement Boc *in situ*, selon un processus en un seul pot. Les lactones chirales ainsi développées pourraient faire office de briques de base chirales pour d'autres transformations.

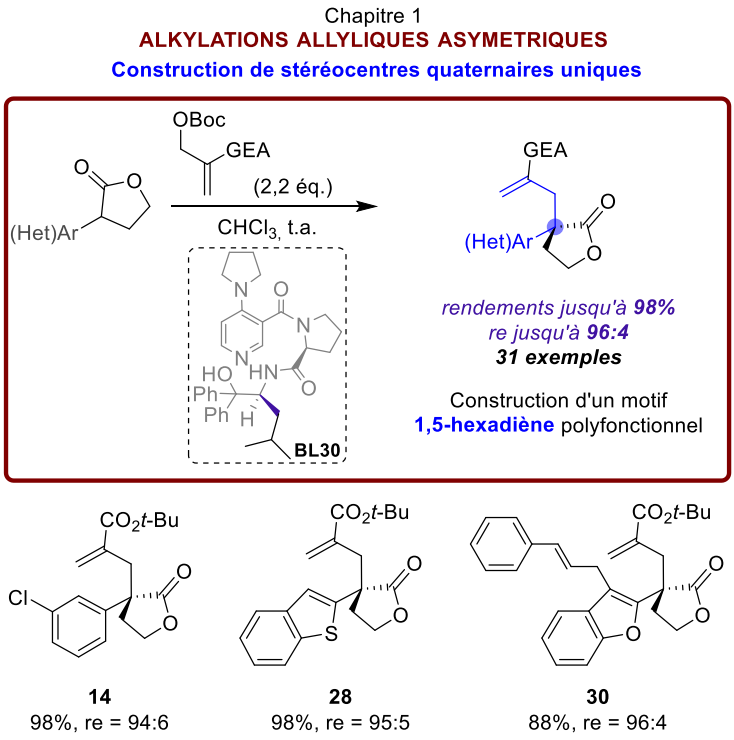


Schéma 70 : Développement d'une réaction d'AAA pour la construction de stéréocentres quaternaires sur des α-aryle-lactones

La seconde partie de ces travaux sur la réaction d'Alkylation Allylique Asymétrique a consisté au développement d'une méthode permettant de construire deux stéréocentres contigus, l'un quaternaire et le second tertiaire. La réaction d'une α-aryle-lactone avec 2,2 éq. d'un adduit de MBH substitué chiral racémique en présence de 10 mol% du catalyseur **BL28** dérivé de la (L)-*tert*-leucine dans le méthyl-THF à température ambiante a permis d'obtenir exclusivement ou quasi exclusivement le produit branché *(Schéma 71)*. Ces conditions réactionnelles optimisées ont permis de synthétiser en trentaine de lactones. Les rapports diastéréoisomériques vont jusqu'à 95:5, les rendements jusqu'à 84% et les rapports énantiomériques jusqu'à 99:1. Le caractère fortement stéréosélectif des réactions d'AAA a pu être optimisé grâce au développement d'une petite bibliothèque de bases de Lewis originales. Celles-ci pourraient encore faire l'objet d'optimisations futures pour servir à de nouvelles réactions énantiosélectives. L'obtention de monocristaux nous ont permis de déterminer la configuration absolue des centres stéréogènes crées par diffraction des rayons X.

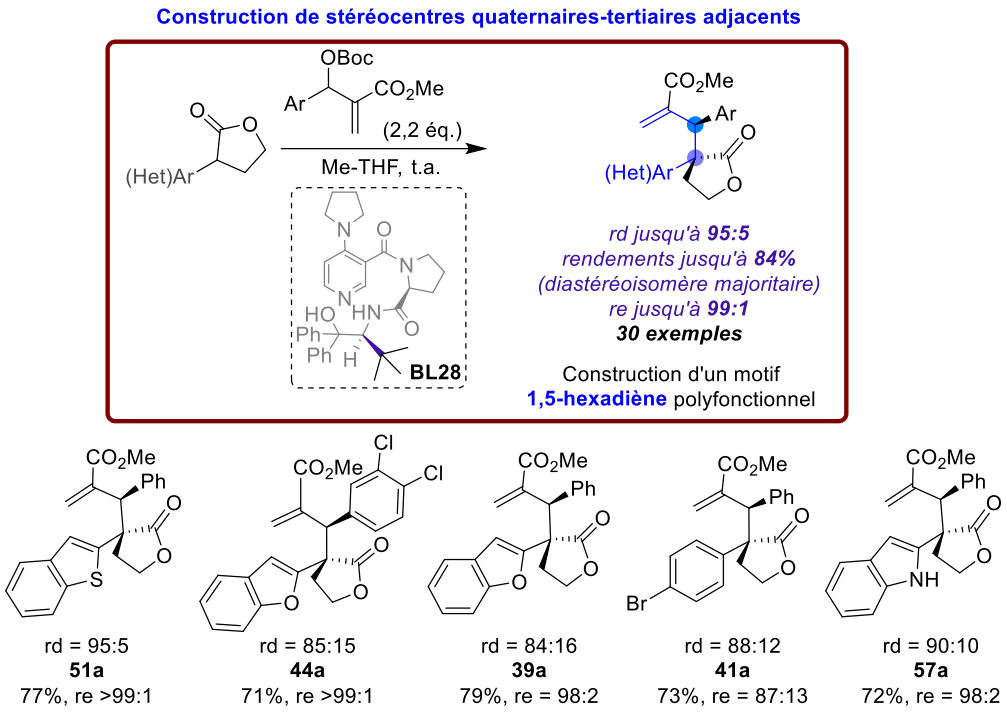
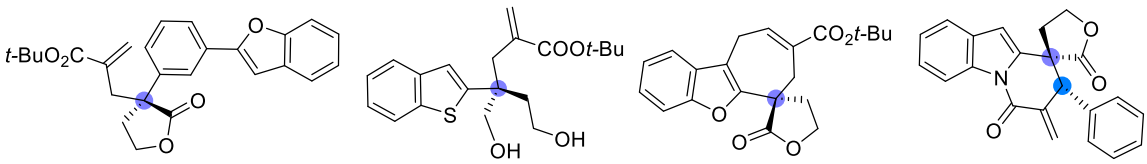


Schéma 71 : Développement d'une réaction d'AAA pour la construction de stéréocentres quaternaires-tertiaires adjacents

L'utilité des différents groupements présent sur ces substrats a été illustrée par des transformations de valorisation simples *(Schéma 72)*. Ces différentes transformations ont permis l'accès à des polycycles polyaromatiques chiraux variés. Les différents groupements mis en place lors de la réaction d'AAA ont été employés dans les transformations montrant ainsi l'utilité de ces derniers en tant que briques de bases (la lactone, l'ester α,β-insaturé, le phényle substitué par un groupement halogéné…).



35
82%, re = 94:6

36
82%, re = 95:5

37
81%, re = 93:7

38
90%, re = 98:2

Schéma 72 : Fonctionnalisations directes sur les composés obtenus par réaction d'AAA

Les édifices comportant un stéréocentre quaternaire portant un groupement hétéroaromatique et un allyle fonctionnalisé possèdent tous un motif 1,5-hexadiène. Ce motif moléculaire nous intéressera tout particulièrement pour la seconde partie de ces travaux.

Chapitre 2 : LE REARRANGEMENT DE COPE AROMATIQUE

I. Etude bibliographique sur le réarrangement de Cope aromatique

A. Introduction

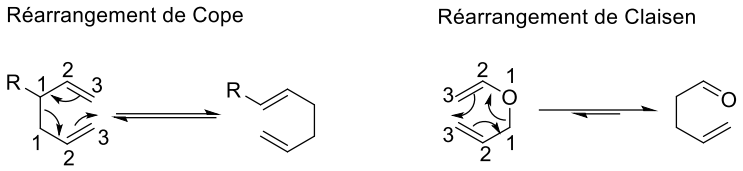


Schéma 73 : Réarrangement de Cope vs. réaction de Claisen

Découvert par Arthur C. Cope et Elisabeth Hardy en 1940,[92,93] la réaction de Cope est un réarrangement thermique impliquant un motif 1,5-hexadiène *(Schéma 73)*. Pendant de longues années, le réarrangement de Cope a appartenu à la catégorie des réactions dites « sans mécanisme » selon l'expression utilisée par Doering,[94] réactions pour lesquelles il semblait impossible d'envisager la formation d'intermédiaire radicalaire ou ionique et dont le caractère concerté avait été clairement identifié.

En 1965, dans le dernier article[95] de leur célèbre série de cinq publications dans le « Journal of American Chemical Society », Woodward et Hoffmann démontrent que l'état de transition de la réaction de Cope est permis par les règles de conservation de la symétrie des orbitales. Bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses discussions mécanistiques intenses,[96] le réarrangement de Cope est bien reconnu aujourd'hui comme appartenant à la grande famille des réactions péricycliques de type sigmatropique [3,3]. Les règles de Woodward-Hoffmann appliquée au motif 1,5-hexadiène montrent que deux états de transition à 6 centres, l'un « chaise » et l'autre « bateau » permettent la conservation de la symétrie des orbitales lors de ce processus *(Schéma 74)*. Dans ces deux états de transition, une migration supra-faciale de la liaison σ permet alors le réarrangement. Ces états de transition cyclique peuvent alors conduire à des réactions stéréospécifiques.

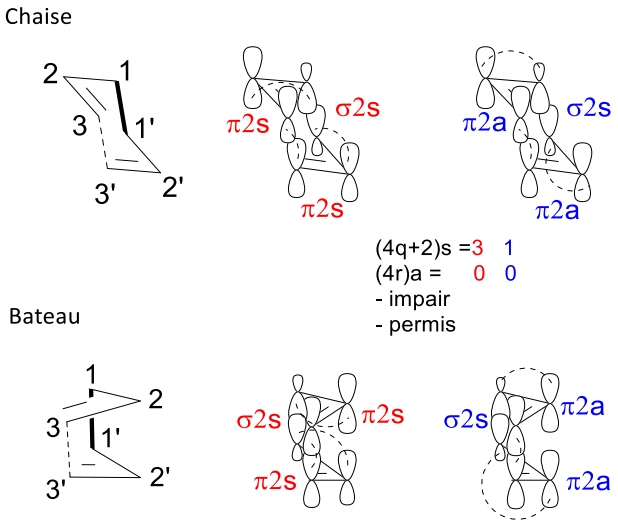


Schéma 74 : Etats de transition du réarrangement de Cope

Cependant cette réaction fait partie des moins utilisées de la famille des réactions péricycliques en synthèse organique. Ceci est notamment dû à la faible différence de stabilité thermodynamique entre les produits de part et d'autre de la réaction, ce qui contraste avec le réarrangement de Claisen pour lequel la formation d'une liaison π C=O stabilise le produit de la réaction. Malgré tout, le réarrangement de Cope a fait l'objet de nombreuses applications en synthèse. De nos jours, elle représente même un outil de choix dans la synthèse totale de produits naturels.[3]

L'utilisation de la réaction de Cope en synthèse a pu se faire à l'aide de « biais » thermodynamiques stratégiquement développés pour déplacer favorablement l'équilibre de ce réarrangement. Trois grandes stratégies peuvent alors être mises en place pour mener à bien le réarrangement de Cope *(Schéma 75)* :

- L'utilisation d'un groupement électro-attracteur stabilisant le produit de réaction par conjugaison.[92]
- L'utilisation d'un oxygène non conjugué permet également de mettre en place un réarrangement « Oxy-Cope » à travers un intermédiaire énolique qui fera ensuite l'objet d'une tautomérisation.[97,98] La présence d'atomes d'azotes favorise également la réaction appelée dans ce cas « Aza-Cope ».[99]
- L'introduction d'un cycle contraint tel qu'un cyclopropane peut également permettre de déplacer l'équilibre de la réaction en faveur du produit voulu.[100,101]

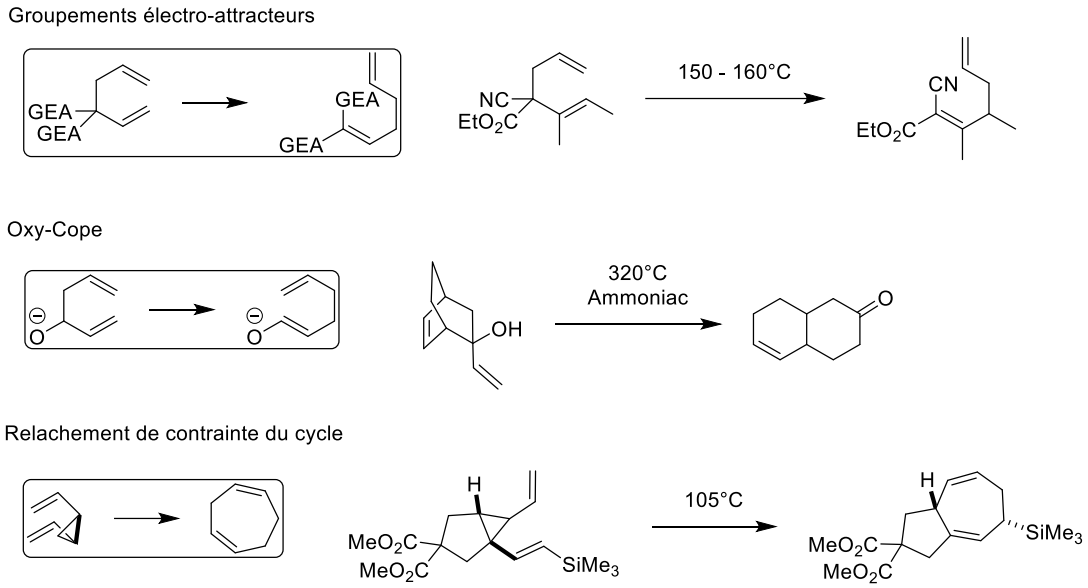


Schéma 75 : Stratégies existantes pour faciliter le réarrangement de Cope

B. Le Réarrangement de Cope aromatique

1. Implications et défis

Beaucoup moins étudié que le réarrangement de Cope, le réarrangement de Cope aromatique est une réaction dans laquelle au moins l'une des deux doubles liaisons du motif 1,5-hexadiène est incluse dans un cycle aromatique. Cette réaction présente des caractéristiques très différentes de la réaction de Cope. En effet il s'agit d'un processus en deux étapes *(Schéma 76)*. La première étape est un réarrangement sigmatropique [3,3] qui implique une déaromatisation. Lors de la seconde étape, le produit obtenu est réaromatisé. Cette deuxième étape peut-être formellement décrite comme un déplacement [1,3] d'hydrogène *(Schéma 76)*. Soumises à des contraintes énergétiques importantes, ces deux étapes sont difficiles à effectuer.

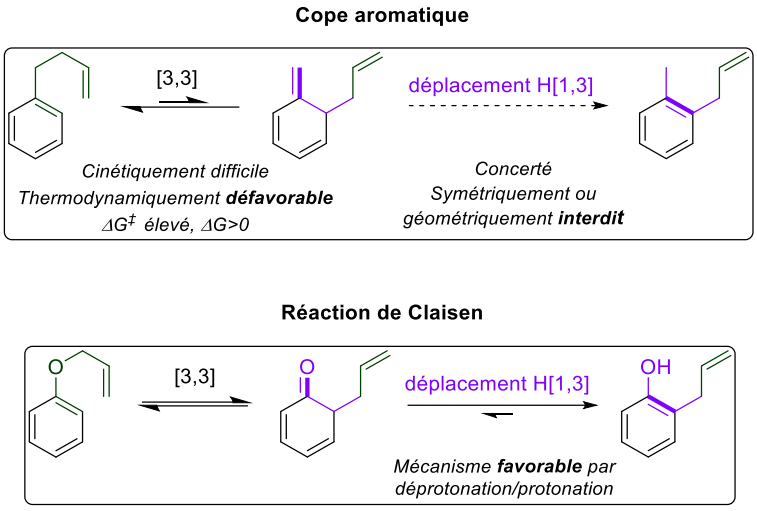


Schéma 76 : Réarrangement de Cope aromartique vs. réaction de Claisen aromatique

La première étape présente une barrière cinétique élevée et une contrainte thermodynamique forte du fait de l'aspect défavorable de la déaromatisation (*Schéma 76*). La seconde étape est très favorable d'un point de vue thermodynamique puisqu'elle implique une réaromatisation du produit, cependant le déplacement [1,3] d'hydrogène ne peut avoir lieu si le mécanisme est concerté (*Schéma 76* et *Figure 14*). En effet, la migration [1,3] d'H n'est pas autorisée par les règles de Woodward-Hoffmann si elle se fait de manière supra-faciale *(Figure 14)*. Si elle se fait de manière antara-faciale, la migration est autorisée par le principe de conservation de la symétrie des orbitales cependant elle est impossible à réaliser d'un point de vue géométrique. Ce mécanisme ne peut pas être concerté, il ne peut alors se produire que par un mécanisme de protonation/déprotonation.[102]

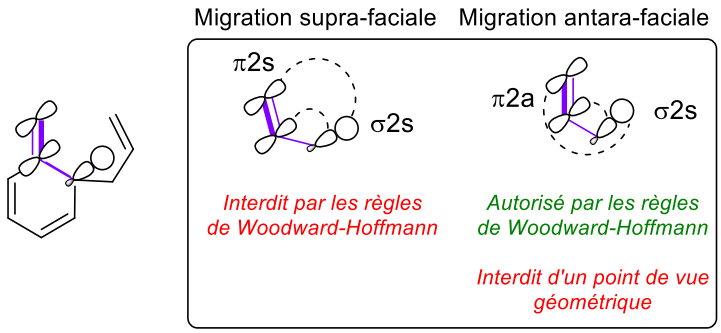


Figure 14 : Interdiction du déplacement [1,3] d'hydrogène

Le réarrangement de Cope aromatique présente une forte analogie avec la réaction de Claisen mais des différences notables permettent à ce dernier d'être réalisé plus facilement *(Schéma 76)*. La première étape de la réaction de Claisen présente une barrière cinétique moins élevée et une enthalpie libre de réaction moins défavorable grâce à la formation d'une double liaison C=O. C'est la seconde étape de la réaction de Claisen qui diffère le plus du réarrangement de Cope aromatique

puisque le mécanisme de déplacement [1,3] d'hydrogène peut se faire plus favorablement en deux étapes *via* un mécanisme de protonation/déprotonation grâce à la présence de l'atome d'oxygène.

La réalisation de cette réaction implique la réduction de la barrière cinétique du réarrangement sigmatropique ainsi que le contournement de l'interdiction du déplacement d'hydrogène [1,3]. Cela explique qu'il n'existe que 40 publications depuis 1956 décrivant la Cope aromatique comparé à plusieurs milliers pour le réarrangement de Cope.[103] Les exemples les plus significatifs sont décrits dans le paragraphe suivant.

2. *Motifs structuraux permettant la réalisation de la réaction de Cope aromatique*

- Les groupements électro-attracteurs

La première stratégie proposée pour permettre un réarrangement de Cope aromatique est celle de l'utilisation de groupement electro-attracteurs, par analogie avec à la première stratégie de réarrangement de Cope.[92] Les groupements électroattracteurs impliqués dans cette réaction sont des esters situés en position 3 du motif 1,5-hexadiène, les composés ainsi obtenus sont des α-allyle-α-arylemanolates *(Schéma 77)*. Cope et son équipe ont imaginé le réarrangement de Cope aromatique pour la première fois en 1956 sur un substrat de type benzylique portant deux groupements électro-attracteurs malonates.[104] En premiers lieu, ces groupements se retrouvent conjugués avec le doublet π dans le produit de réarrangement sigmatropique [3,3] ce qui permet de compenser en partie le coût thermodynamique de la déaromatisation. En outre l'hypothèse a été faite que les deux groupements malonates faciliteraient le réarrangement par effet Thorpe-Ingold. Cependant la réaction ne se produit pas même en chauffant jusqu'à 246°C *(Schéma 77)*, cela peut s'expliquer par le fait qu'aucun proton n'est présent dans le milieu.

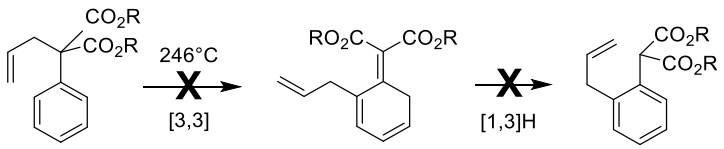


Schéma 77 : Absence de réarrangement de Cope aromatique sur un substrat portant deux groupements électro-attracteurs

À la suite de cet échec, un autre substrat a été proposé pour favoriser la déaromarisation à travers l'utiliation d'un groupement phénanthrène à la place du phényle *(Schéma 78)*.[104] Le réarrangement de Cope aromatique sur ce composé a alors pu être observé pour la première fois. Un rendement de 28% en composé issu de réarrangement a pu être obtenu après avoir chauffé à 296°C pendant 3h30 *(Schéma 78)*. Cependant la température très élevée nécessaire à l'activation de la réaction a entraîné des réactions « domino » impliquant une cascade réactionnelle dont le mécanisme n'a été proposé qu'en 1986[105] et dont les étapes principales sont : une condensation de rétro-Claisen, et une addition de Michael, cette séquence a alors été nommée « Réarrangement de Cope anormal » *(Schéma 78)*.

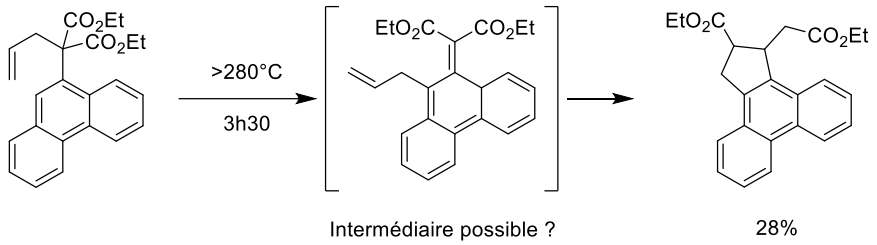


Schéma 78 : Réarrangement de Cope anormal

Ce mécanisme a été proposé par analogie avec une réaction réalisée sur un substrat portant un thiophène à la place du phénanthrène *(Schéma 79)*.[105] Dans ce cas le réarrangement « normal » de Cope aromatique a pu être observé ainsi que le réarrangement « anormal ». En effet, à 180°C le produit du réarrangement de Cope aromatique a été isolé à 82%. Lorsque le substrat de départ est chauffé à 270°C, le produit observé résulte du réarrangement « anormal » de Cope avec un faible rendement de 10%.

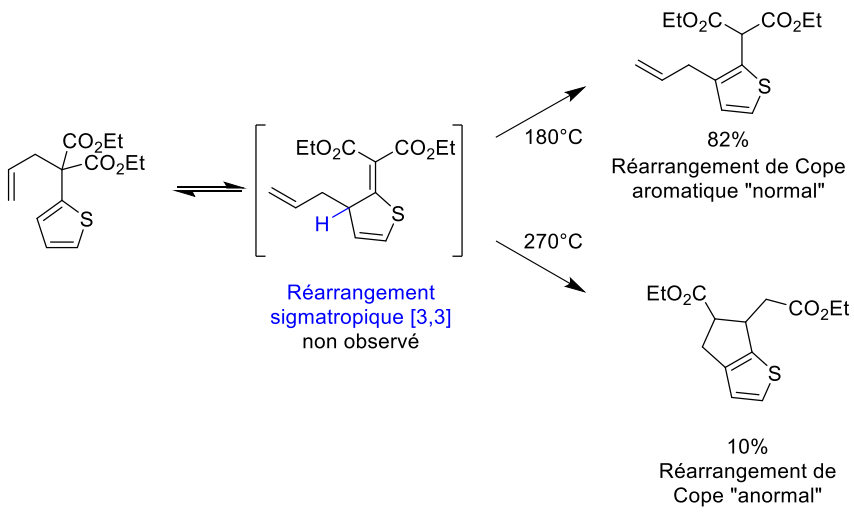


Schéma 79 : Réarrangement de Cope anormal sur un substrat thiophényle

Peu de temps après, en 1993, ce réarrangement anormal a été appliqué à un composé portant un motif benzothiophène *(Schéma 80)*.[106] Cette étude avait pour but d'estimer l'influence de la température sur la réalisation du réarrangement de Cope aromatique. Seuls les substrats portant deux malonates en position α ont permis d'obtenir le composé résultant du réarrangement de Cope aromatique grâce au chauffage à une température moins élevée (180°C) que pour sa version « anormale » (225°C).[106]

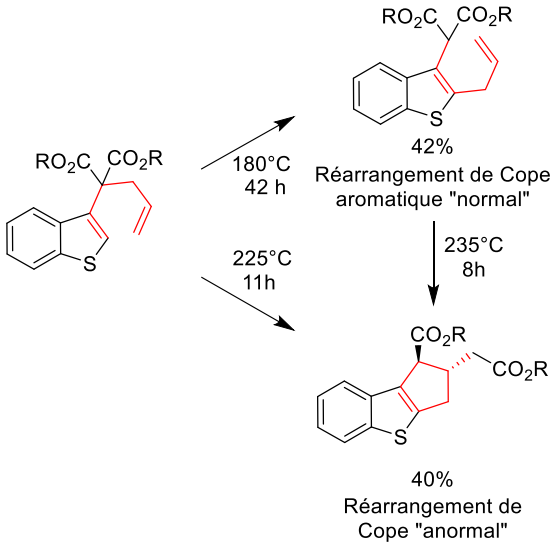


Schéma 80 : Influence de la température sur le réarrangement de Cope anormal

Dans ces travaux, aucune donnée expérimentale ne permet de prouver que ces réactions passent par un intermédiaire issu du réarrangement sigmatropique [3,3]. Par ailleurs, bien que le produit de Cope

aromatique ait pu être isolé avec des rendements modérés, des conditions drastiques sont nécessaires et seule la modification de la température est utilisée comme variable pour contrôler l'issue de la réaction.

- Les Cyclopropanes

Pour déplacer l'équilibre de la réaction, les cycles contraints peuvent être des outils de choix et ainsi rendre un produit d'arrivée plus stable thermodynamiquement que le produit de départ. C'est pourquoi des substrat aryle-cyclopropanes ont été utilisés pour tenter de faciliter la réalisation du réarrangement de Cope aromatique.

En 1978, Marvell et Lin ont tenté de mettre en évidence un réarrangement de Cope aromatique à partir du 1-phényle-2-vinylcyclopropane.[101] Après plusieurs tentatives infructueuses (conversion en alcène par chauffage en conditions basique), un arylediène a été isolé et sa formation a été envisagée à partir du réarrangement sigmatropique [3,3] *(Schéma 81* ***a****)*. Finalement une stratégie visant à favoriser la formation du produit de Cope aromatique a été développée à l'aide de dérivés portant une fonction hydroxy sur l'aryle *(Schéma 81* ***b****)*. Le produit de Cope aromatique a été obtenu mais avec un rendement assez faible et accompagné de sous-produits de type alcène ou d'isomères du produit de départ. De plus, la synthèse du 1-phényle-2-vinylcyclopropane n'est pas optimale en raison de la formation des isomères *cis*/*trans* difficiles à séparer.

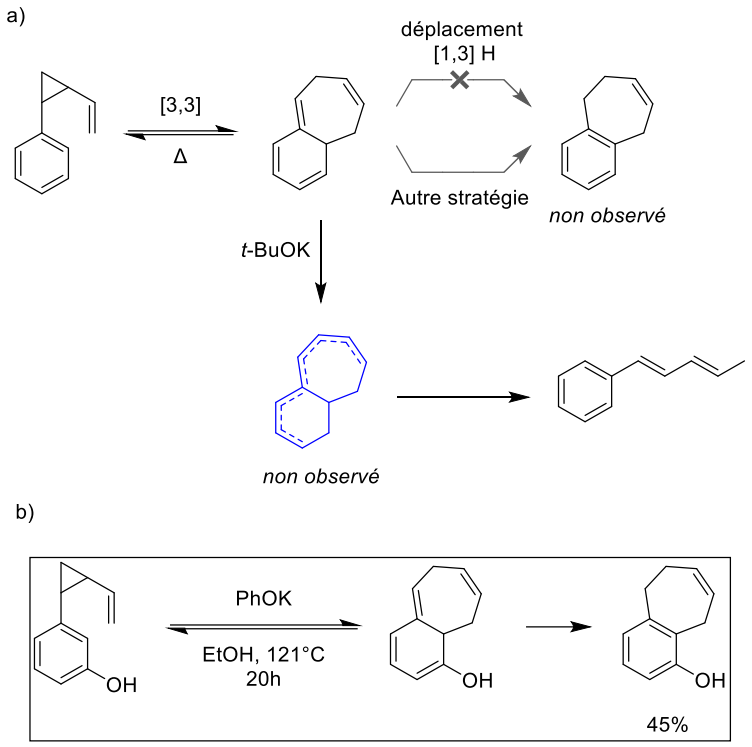


Schéma 81 : Utilisation de substrats portant un cyclopropane pour favoriser le réarrangement de Cope aromatique

Une cyclopropanation intramoléculaire a été développée par Barluenga en 2002 à travers l'utilisation d'un tétraalkylammonium acylchromate pour former un substrat cyclopropanique pouvant faire l'objet du réarrangement de Cope aromatique.[107] Le réarrangement de Cope aromatique sur ce substrat cyclopropanique a pu être observé par chauffage du cyclopropane à 110°C dans le toluène-d_8 pour générer un composé tricyclique *(Schéma 82)*. Le composé déaromatisé issu du réarrangement [3,3] a même pu être observé par RMN à des températures plus basses (85-90°C) lorsque le noyau aromatique était remplacé par un furane ou un naphtyle mais celui-ci n'a pas pu être isolé. Le composé de réarrangement de Cope aromatique n'a pu être isolé que lorsque le phényle porte un groupement éléctro-donneur (*p*-OMe), celui-ci est également accompagné d'une migration de la double liaison. Il est intéressant de noter que la réaction a dû être menée dans un tube scellé pour avoir lieu.

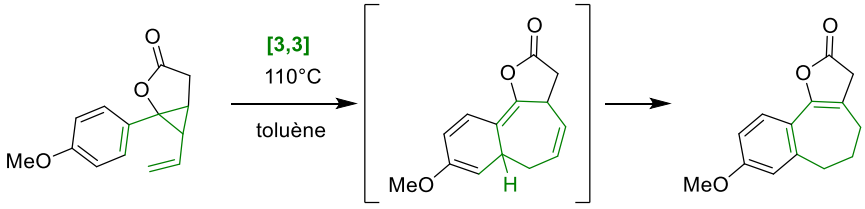


Schéma 82 : Création d'un composé tricyclique via le réarrangement de Cope aromatique cyclopropanique

- La réaction d'Oxy-Cope aromatique

Le réarrangement d'Oxy-Cope anionique, grâce à l'équilibre céto-énolique, peut permettre une diminution des barrières énergétiques inhérentes au réarrangement de Cope classique. En effet, cette réaction est souvent observée à une température plus basse que son homologue carboné en présence d'une base.[108] Evans et Golob[109] ont démontré en 1975 que la présence d'un anion permettait d'augmenter la vitesse de la réaction sigmatropique [3,3] d'un facteur jusqu'à 10^{17} en faisant réagir l'anion d'un alcool allylique.

Un réarrangement Oxy-Cope aromatique a pu être observé sur un système norborène portant un groupement naphtyle dans des conditions basiques (NaH) à reflux du THF *(Schéma 83)*.[110] Cependant lorsque le composé norborène porte un phényle, le réarrangement n'a pas eu lieu. De manière remarquable le substrat norborène peut être réaromatisé de façon concomitante au réarrangement [3,3] lorsqu'un groupement polyaromatique est attaché (naphtyle-, benzofuroyle-).[110] Le substrat portant un benzofurane a pu être utilisé pour la synthèse totale d'acide coronafacique.[111]

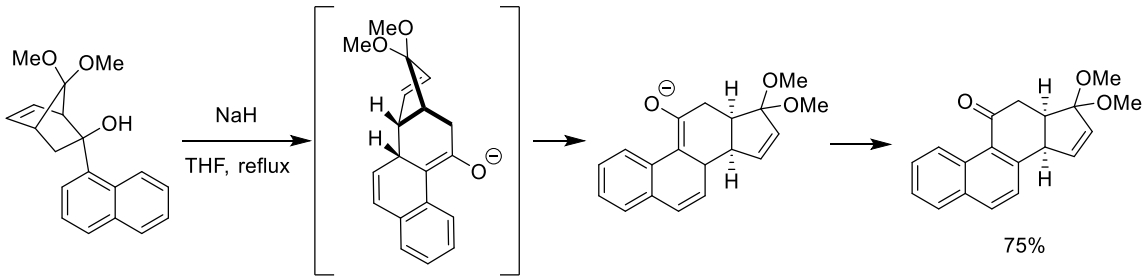


Schéma 83 : Réarrangement Oxy-Cope sur un système norborène

- Utilisation du concept d'aromaticité synchronisée

Un cas particulier et unique dans la littérature rapporte l'accès au composé de sigmatropie [3,3] avant de passer par l'étape de réaromatisation.[112] Cela a été possible grâce au concept de synchronisation de l'aromaticité qui consiste à effectuer l'aromatisation d'un motif de façon concomitante à la désaromatisation d'un autre *(Schéma 84)*. Dans la réaction décrite par Borden et Frantz,[112] l'aromatisation du cycle pyrazine a permis de compenser la déaromatisation du groupement naphtyle. Le produit de réarrangement sigmatropique [3,3] a ainsi pu être isolé après 23h de réaction en présence d'une quantité catalytique de *N*-méthylmorpholine à 50°C dans le DMF *(Schéma 84)*. Lorsque le substrat de départ est directement chauffé à reflux de la 4-méthylmorpholine (115°C) en présence

d'un additif, le butylhydroxytoluène, le produit de Cope aromatique a été isolé avec un rendement de 58%.

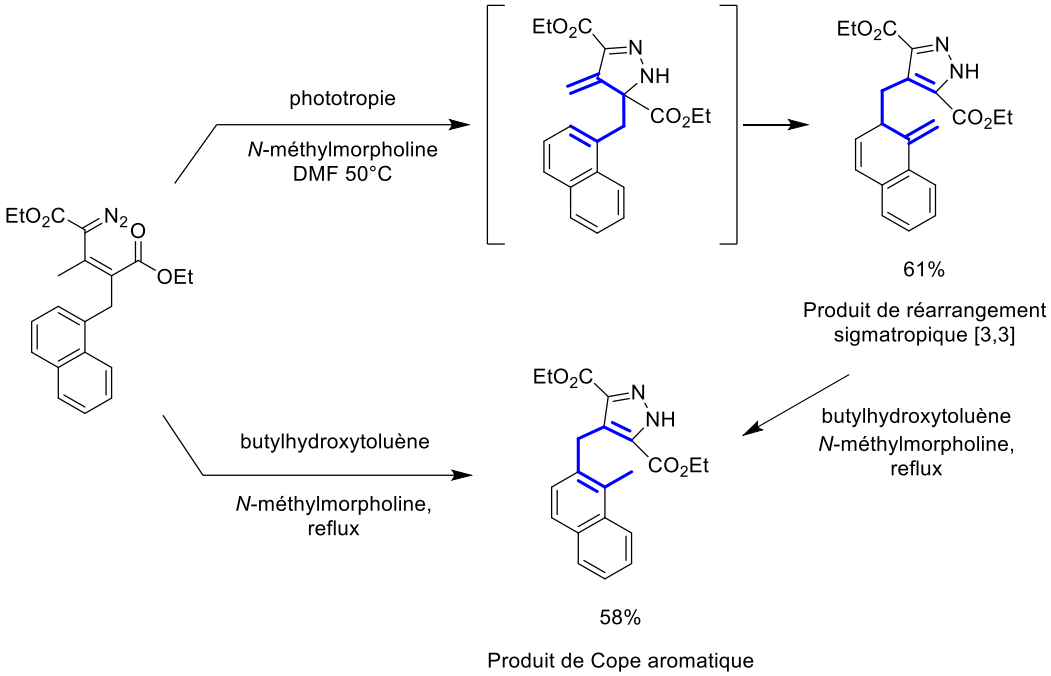


Schéma 84 : Concept d'aromaticité synchronisée

- Application de la réaction de Cope aromatique aux α-aryle-α-allyle-lactones

Grâce à la stratégie de construction de stéréocentres quaternaires-tertiaires *via* l'utilisation de complexes de l'iridium développée dans notre équipe, des substrats portant un motif 1,5-hexadiène pouvant faire l'objet d'un réarrangement de Cope aromatique ont été obtenus *(Schéma 85)*.[42] Ces composés sont capables, grâce à la présence d'un phényle sur le centre tertiaire, de rendre plus favorable un réarrangement de Cope aromatique. En effet, le produit obtenu comporte alors un motif styrène. Le réarrangement sigmatropique [3,3] implique donc une reconjugaison de la double liaison C5-C6 ce qui permet de compenser en partie le coût thermodynamique de la déaromatisation. Faisant l'hypothèse qu'un processus protonation/déprotonation permettrait la réaromatisation du composé de sigmatropie [3,3], la réaction de réarrangement de Cope aromatique a été effectuée en chauffant la lactone au reflux du toluène en présence d'un acide ou d'une base (APTS ou Et_3N) en quantité catalytique. Les produits de réarrangement ont ainsi pu être isolés avec d'excellents rendements (87-94%). En partant d'un mélange de diastéréoisomères racémique, le produit de Cope aromatique est obtenu exclusivement avec un configuration *E* du groupement styrène. Ceci peut s'expliquer par le passage par un état de transition « bateau » ou « chaise » dans lesquels le groupement phényle est en position pseudo-équatoriale.

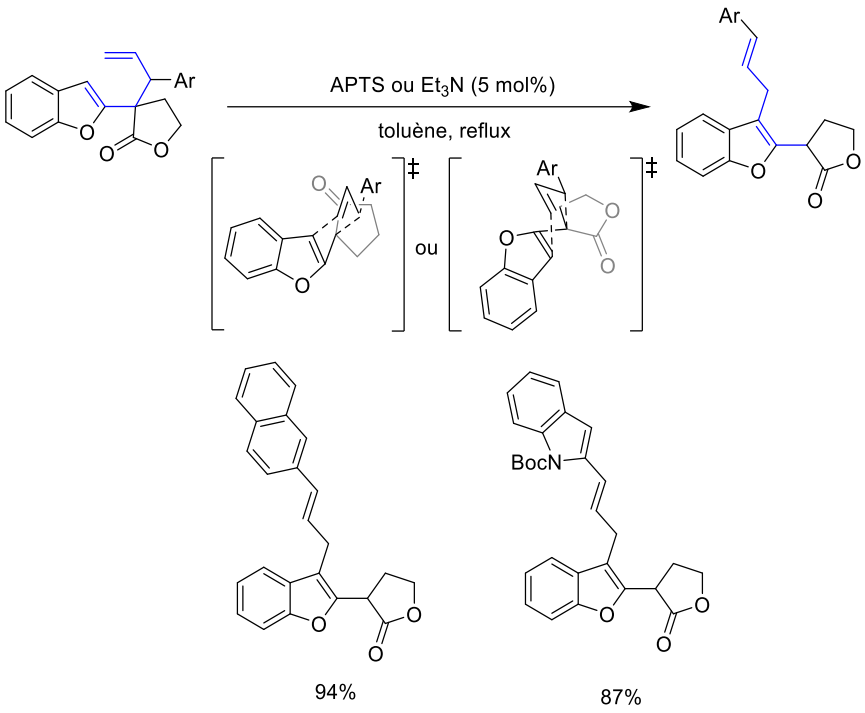


Schéma 85 : Réarrangement de Cope aromatique développé par notre équipe

De manière remarquable, dans des conditions neutres il a été possible d'isoler le composé intermédiaire résultant de la réaction sigmatropique [3,3] avant l'étape de réaromatisation *(Schéma 86)*.[42] Ce processus est probablement permis par la conjugaison du styrène et du motif acrylate obtenus. En outre, lorsque la réaction se déroule à partir d'un composé chiral non racémique, la réaction est stéréospécifique et les produits de réarrangement sont isolés avec de très bons rendements (jusqu'à 70%) et d'excellents rapports énantiomériques (jusqu'à 98:2). De manière inattendue, les deux diastéréoisomères énantioenrichis conduisent aux énantiomères opposés. Ceci ne peut s'expliquer que par le passage par deux états de transition distincts pour les deux composés l'un « chaise » et l'autre « bateau ». Le composé (*R*,*S*) implique un état intermédiaire « bateau » alors que le diastéréoisomère (*S*,*S*) implique à un état intermédiaire « chaise » *(Schéma 86)*. Une caractéristique commune à ces deux états de transition est la position pseudo-équatoriale du groupement aromatique ainsi qu'une conformation permettant de positionner les groupements benzofurane et lactone dans une position identique. Ces travaux constituent le second exemple[112] de réaction de Cope aromatique interrompue au niveau du réarrangement sigmatropique [3,3] et le premier exemple de réaction de déaromatisation stéréospécifique utilisant cette réaction.

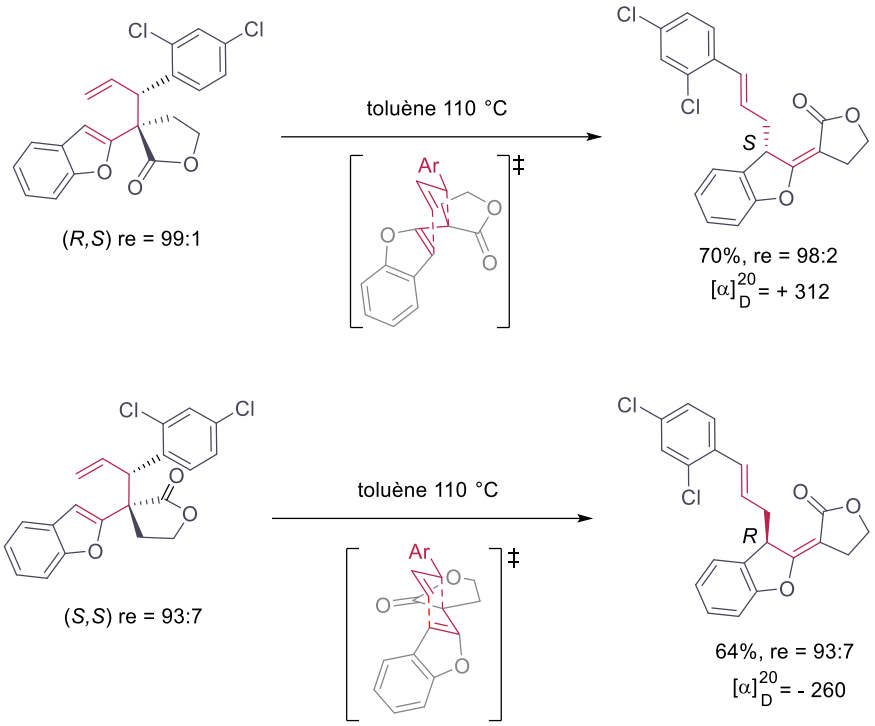


Schéma 86 : Réarrangement sigmatropique [3,3] sur deux diastéréoisomères énantioenrichis d'α-aryle-α-allyle-lactones

Malheureusement les réactions d'AAA d'α-aryle-lactones avec des complexes de l'Ir ne se sont pas avérées suffisamment performantes pour disposer de lactones sous une forme diastéréoisomériquement et énantiomériquement pures et ainsi permettre une étude approfondie de la réaction de Cope aromatique.[42]

Les contraintes énergétiques (thermodynamiques et cinétiques) de la réaction de Cope aromatique expliquent amplement le fait qu'elle ne soit l'objet que de très peu d'études et qu'elle ne soit pas considérée comme un outil assez performant en synthèse. Cependant une analyse structurale simple de cette transformation permet d'envisager son utilisation pour relever deux défis importants de la chimie contemporaine. En effet le réarrangement [3,3] conduit à une déaromatisation stéréospécifique. Les réactions de déaromatisation sont des transformations de choix pour accéder à des structures tridimensionnelles complexes offrant de nombreuses opportunités dans le domaine de la synthèse de produits naturels.[113] Une réaction de Cope aromatique contrôlée et interrompue au niveau du réarrangement sigmatropique [3,3] pourrait constituer une voie originale de déaromatisation. En outre lorsque la réaction de Cope aromatique se déroule jusqu'à son terme elle conduit à une substitution régiosélective d'une position C-H par un groupement allyle, ce qui constitue une voie originale de fonctionnalisation C-H. La réaction de Cope aromatique présente par ailleurs des

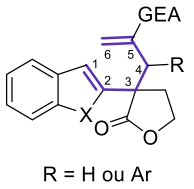
caractéristiques tout à fait adaptées à la mise en place de transformations écocompatibles. En effet elle est 100% économe en atome et nécessite une simple activation thermique pour être menée à bien.

II. Résultats et discussions

A. Etude du réarrangement de Cope aromatique d'α-aryle-α-allyle-γ-lactones obtenues par AAA

1. *Introduction*

Grâce à nos travaux décrits dans le chapitre précédent nous avons à notre disposition une gamme de composés diastéréoisomériquement purs et énantioenrichis portant tous un motif 1,5 hexadiène. Ce motif particulier nous a permis de débuter une étude approfondie de la réaction de Cope aromatique. Les principales caractéristiques structurales des composés obtenus par AAA et leur impact attendu sur la réaction de Cope aromatique sont les suivants *(Figure 15)* :



R = H ou Ar

Figure 15 : Composé issu de l'AAA

- La partie aromatique est représentée par des groupements benzofuroyles, benzothiényles ou indole. La présence d'un cycle hétéroaromatique devrait permettre d'abaisser la barrière énergétique de l'étape de déaromatisation du réarrangement sigmatropique [3,3]. Par ailleurs nous disposons aussi de composés possédant des groupements phényle dont la réactivité dans cette réaction pourra être étudiée à terme

- Les carbones C2 et C5 sont substitués respectivement par un groupement électrodonneur et un groupement électroattracteur. Ces substituants devraient permettre de diminuer l'énergie de l'état de transition cyclique et pourraient éventuellement permettre d'interrompre le procédé de Cope aromatique.[114]

- Les composés portant des stéréocentres quaternaire-tertiaires substitués en position C3 et C4 pourraient permettre de discriminer énergétiquement les états de transition entre eux et ainsi réduire les possibilités de chemins empruntés vers le produit de réarrangement [3,3]. Dans le cas de réactions de Cope aromatiques interrompues au niveau du réarrangement

sigmatropique [3,3], des produits chiraux non aromatiques pourraient être attendus. Par ailleurs la stéréochimie des produits obtenus donnera des indices forts sur le chemin réactionnel emprunté par ce processus.

- Des groupements fonctionnels ont été introduits pour différencier stéréoélectroniquement les carbones C3 et C4. La lactone peut jouer un rôle important pour réduire l'espace conformationnel possible du composé. De plus cette formation permet de stabiliser une charge négative en position C3. Lorsqu'un groupement phényle est présent en position C4, il peut être utilisé pour moduler le caractère électronique de la position *via* des substituants électrodonneurs ou éléctroattracteurs.

2. *Réarrangement de Cope aromatique sur les lactones possédant un centre quaternaire seul*

a. *Résultats préliminaires*

Une perte de l'information chirale est attendue puisque le processus de réaromatisation par déprotonation/protonation peut difficilement se produire de façon stéréosélective. Nous avons donc utilisé des lactones racémiques pour effectuer cette étude.

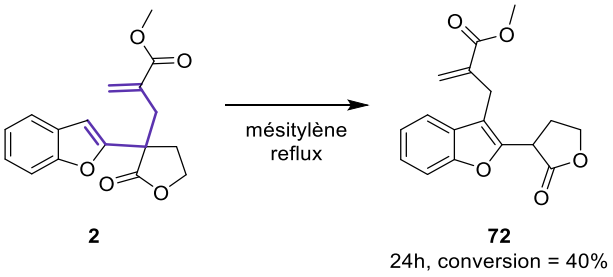


Schéma 87 : Réarrangement de Cope sur un substrat quaternaire

Les conditions pour effectuer un réarrangement de Cope aromatique sont habituellement le chauffage à haute température d'une solution du composé possédant un motif 1,5-hexadiène. Lorsqu'on chauffe le composé **2** racémique à reflux du mésitylène (165°C) pendant 24h, l'analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel brut montre 40% de conversion du composé de départ en produit de Cope aromatique **72** *(Schéma 87)*. De façon notable, aucun produit de dégradation n'est observé. Le spectre de RMN du proton du mélange réactionnel n'est constitué que des signaux caractéristiques du composé de départ **2** et du composé **72**. Cette faible conversion n'est pas surprenante puisque ce composé portant un seul centre quaternaire ne possède pas de caractéristique structurale spécifique permettant d'envisager une stabilisation particulière du produit de réarrangement sigmatropique

[3,3]. Par ailleurs, aucun donneur ni accepteur de proton n'étant présent dans le milieu, la migration [1,3] d'H permettant de conduire au produit de Cope aromatique par déplacement de l'équilibre de la réaction [3,3] ne peut se produire facilement.

Néanmoins, lorsque la réaction a été réalisée en conditions basiques (1 éq. de Et_3N) au reflux du mésitylène (165°C) pendant 8h, le composé de Cope aromatique **72** a pu être obtenu avec 93% de conversion *(Schéma 88)*. Le composé **72** a finalement été isolé avec un très bon rendement de 87%.

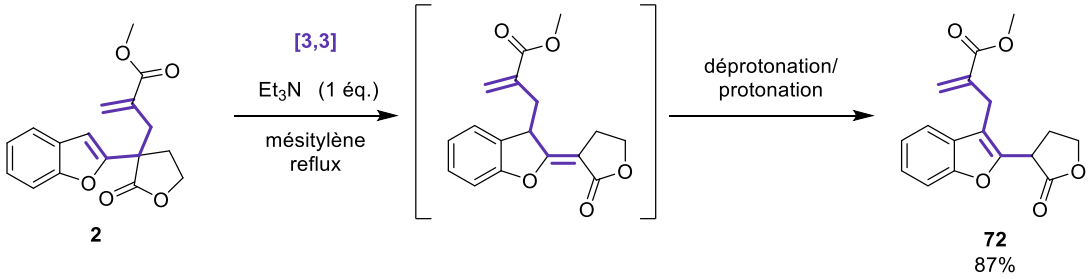
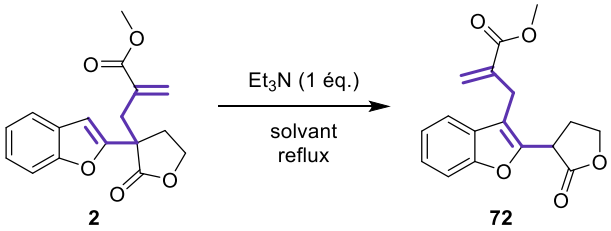


*Schéma 88 : Réarrangement de Cope aromatique sur la lactone **2***

Ce résultat est facilement rationalisable malgré le fait que la barrière d'activation ($\Delta G^{\ddagger}$) de la réaction sigmatropique [3,3] soit élevée et que cette réaction soit endergonique ($\Delta G>0$) : la présence de la base (Et_3N) permet d'obtenir le composé de Cope aromatique *via* un mécanisme déprotonation/protonation. Cette étape étant irréversible et le processus global exergonique, le produit de Cope aromatique peut être obtenu avec un rendement élevé. L'énergie d'activation élevée de cette réaction a été confirmée par la réalisation de réactions à plus basse températures *(Tableau 9)*. En effet, lorsque le composé **2** est chauffé pendant 24h à reflux de l'*ortho*-xylène (144°C), on observe dans le spectre de RMN ^1H du mélange une conversion de 88% du produit de départ en produit de Cope aromatique **72**. Lorsque la même réaction a lieu à reflux du toluène (110°C), seulement 25% de conversion en produit de Cope aromatique **72** est observée au bout de 48h. Il est important de souligner que dans de telles conditions aucun produit de dégradation n'a été observé.

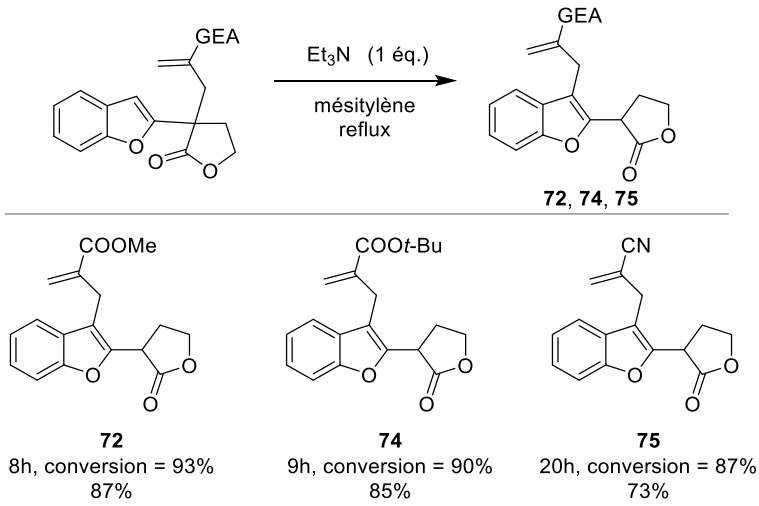


Solvant	**Température** (°C)	**Durée** (h)	**Lactone 2** (%)	**Produit de Cope aromatique 72** (%)
o-xylène	144	24	12	88
toluène	110	48	75	25

*Tableau 9 : Conversion de la lactone **X** en produit de Cope aromatique **X** en fonction de la température*

b. *Exemplification de la réaction de Cope Aromatique*

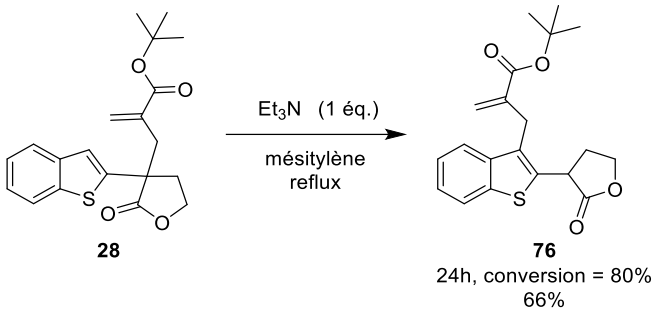
En utilisant des conditions réactionnelles mises au point précédemment (1 éq. de Et_3N, chauffage à reflux du mésitylène) sur les lactones racémiques **2**, **3** et **73**, trois lactones **72**, **74** et **75** portant un groupement allyle différent ont pu être obtenus avec des conversions élevées (de 87 à 93%) et de bons rendements (de 73 à 87%) *(Schéma 89)*.



Les réactions ont été réalisées avec 2mmol de produit de départ dans 16mL de mésitylène.

Schéma 89 : Réactions de Cope aromatique sur des lactones portant un stéréocentre quaternaires

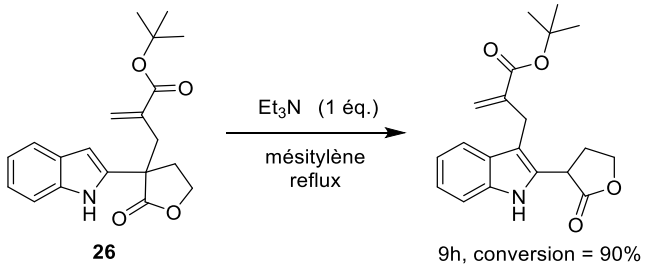
Le réarrangement de Cope aromatique a pu être effectué sur la lactone **28** substituée par un groupement benzothiényle portant un stéréocentre quaternaire *(Schéma 90)*. Le produit du réarrangement de Cope aromatique **76** a été obtenu avec 66% de rendement au bout de 24h. Ce résultat peut être comparé à ceux obtenus lors de l'étude menée par Sura, MacDowell et Cope en 1993 décrit précédemment.[106] En effet ces travaux impliquent l'utilisation de structures proches et des températures de réaction similaires. Cependant le produit de Cope aromatique n'avait été obtenu qu'avec des rendements modestes (48%). Il est à noter que seules des conditions neutres avaient été utilisées dans ces travaux, les auteurs n'ayant sans doute pas anticipé les difficultés liées à la réaction de réaromatisation par déplacement [1,3] d'hydrogène.



Les réactions ont été réalisées avec 2mmol de produit de départ dans 16mL de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **28** (déterminé par CCM).

*Schéma 90 : Réarrangement de Cope aromatique sur la lactone **28***

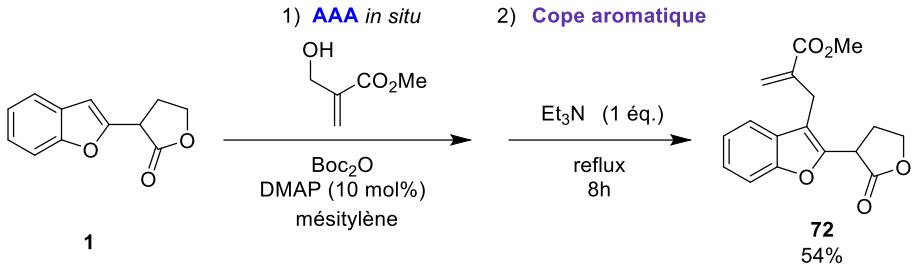
La réaction de Cope aromatique a pu être également observée par RMN ^{1}H sur la lactone **26** portant une groupement indole *(*Schéma 91*)*. 90% de conversion en composé réarrangé ont été observés mais ce composé n'a, à ce jour, pas été isolé.



Les réactions ont été réalisées avec 2mmol de produit de départ dans 16ml de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **26** (déterminé par CCM).

Schéma 91 : Réarrangement de Cope aromatique sur un composé indolique

Les conditions réactionnelles précédemment décrites pour les réactions d'AAA à partir de l'alcool de MBH nous ont permis de développer une voie d'accès au produit de Cope aromatique par un processus monotope séquentiel *(Schéma 92)*. La première étape consiste en la protection *in situ* de l'adduit de MBH pour permettre la réalisation de la réaction d'AAA sur la lactone **1**. Une fois la conversion totale de **1** observée par chromatographie sur couche mince, 1 équivalent de Et_3N a été ajouté et la solution a été chauffée 9h à reflux du mésitylène. Cette séquence *in situ* nous a permis de réaliser trois étapes sans purification intermédiaire et d'isoler le produit de Cope **72** avec 54% de rendement global.



Les réactions ont été réalisées avec 2mmol de produit de **1** dans 16mL de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **1** (déterminé par CCM).

Schéma 92 : Protection, alkylation et réarrangement de Cope aromatique monotope

Les substrats synthétisés par la réaction d'AAA se sont avérés être des composés de choix pour effectuer un réarrangement de Cope aromatique. Cette réaction pouvant impliquer plusieurs noyaux hétéroaromatiques, elle pourrait constituer à terme une méthode alternative de fonctionnalisation de dérivés aromatiques et hétéroaromatiques.

c. *Valorisations des produits de Cope aromatique par une réaction de réalkylation*

Un aspect intéressant de nos travaux tient au fait que le motif 1,5-hexadiène étant construit par AAA, le réarrangement de Cope aromatique a pour conséquence de reformer une lactone possédant une position énolisable. Il est donc naturel d'envisager une séquence réactionnelle qui, en partant d'une α-aryle-lactone conduirait à une double fonctionnalisation. Un groupement allyle pourrait être introduit à la fois sur le noyau aromatique et en α de la lactone. Cette séquence a été explorée à ce stade en catalyse non énantiosélective *(Schéma 93)*.

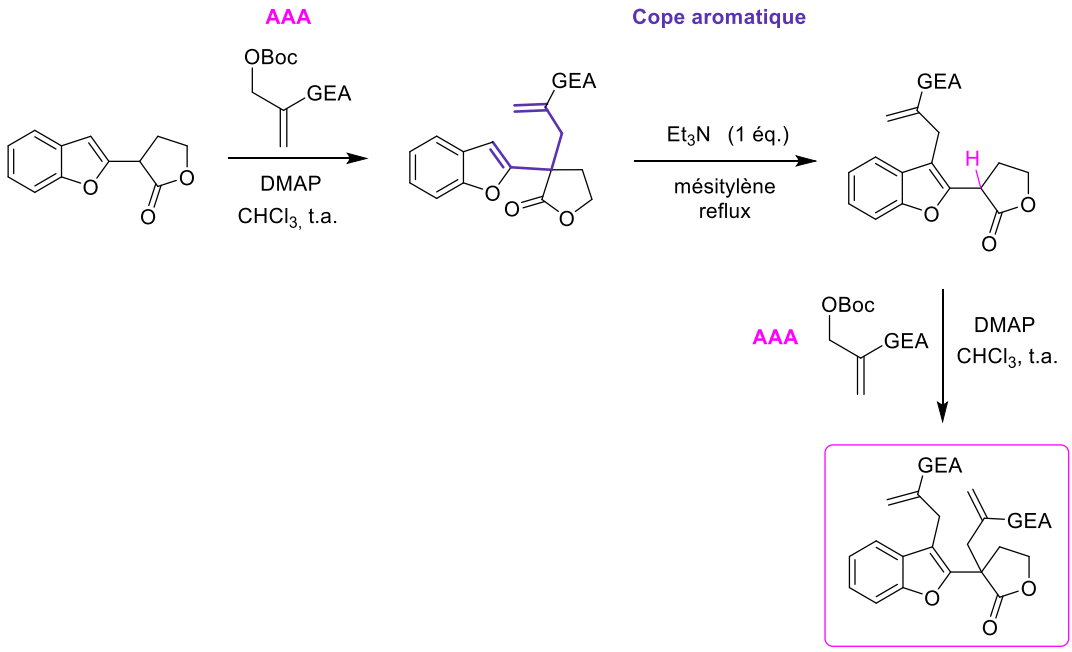
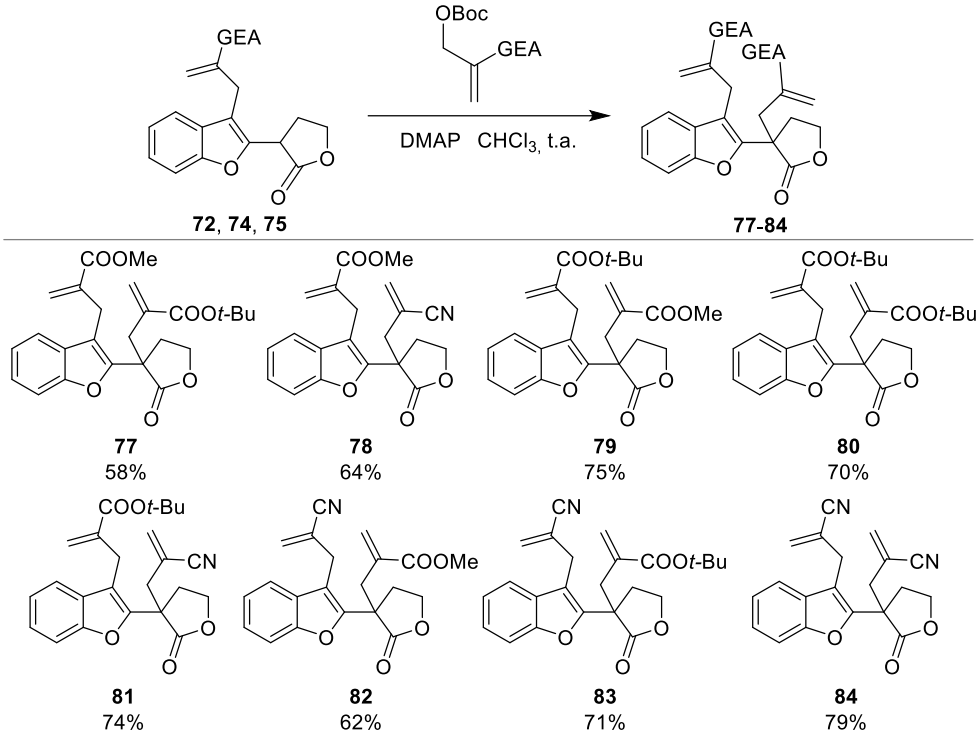


Schéma 93 : Stratégie de réalkylation sur les composés de Cope aromatique

Ainsi, huit substrats différents fortement fonctionnalisés **77**-**84** ont pu être synthétisés selon cette séquence *(Schéma 94)*. Ces substrats possèdent deux fonctions accepteurs de Michael dont un sur un stéréocentre quaternaire. Les rendements sont satisfaisants (de 62 à 84%) compte tenu de la complexité de la molécule.



Les réactions ont été réalisées avec 0.5mmol de produit de départ dans 2 mL de chloroforme. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone de départ (déterminé par CCM).

Schéma 94 : Exemples de réalkylations possibles sur les composés de Cope aromatique

Ces substrats polyfonctionnels présentent des possibilités de fonctionnalisation importantes grâce à la présence de plusieurs positions clefs. En effet les groupements présents sur ces substrats pourraient être soumis à divers transformations (cyclisations, additions de Michael, métathèse…). Celles-ci pourront être explorées dans le futur pour créer des composés polycycliques complexes en un nombre d'étapes limité.

3. *Réarrangement de Cope aromatique sur les composés quaternaires-tertiaires*

a. *Etudes préliminaires*

Nous avons ensuite fait l'hypothèse que la présence d'un groupement aryle en α de l'alcène allylique favoriserait le réarrangement de Cope aromatique. En effet le réarrangement sigmatropique [3,3] sur ce motif permettrait la création d'un moif styrène conjugué et rendrait ainsi le produit issu de ce réarrangement plus stable.

Nous avons dans un premier temps utilisé le diastéréoisomère **39b** racémique pour évaluer sa réactivité en conditions basiques catalytiques *(Schéma 95)*. Le chauffage à reflux du toluène du composé **39b** racémique en présence d'une quantité catalytique de Et_3N a permis d'isoler le composé **85** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rapport *Z*/*E* de 9/1 et un rendement de 95%. Le diastéréoisomère majoritaire **85***Z* a pu être isolé par recristallisation avec 71% de rendement. La structure de ce composé **85***Z* a été confirmée par diffraction des rayons X.

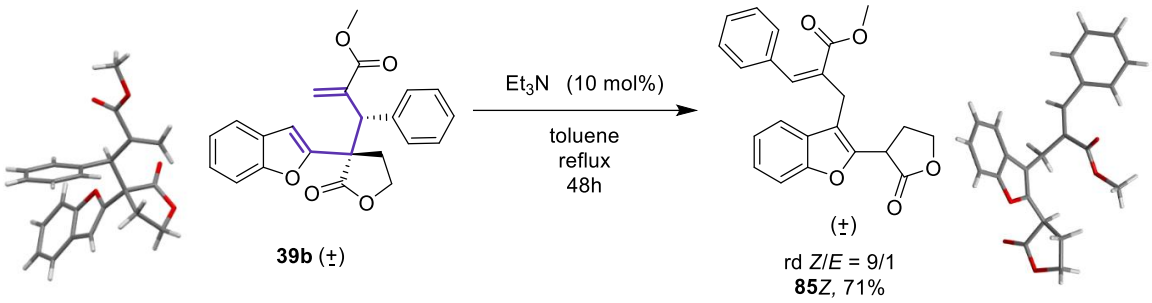


*Schéma 95 : Réarrangement de Cope aromatique sur la lactone **X** racémique*

La formation du diastéréoisomère **85***Z* majoritaire peut s'expliquer par un état de transition « chaise » ou « bateau » dans lesquels le groupement phénylène est en position pseudo-équatoriale *(Schéma 96)*.

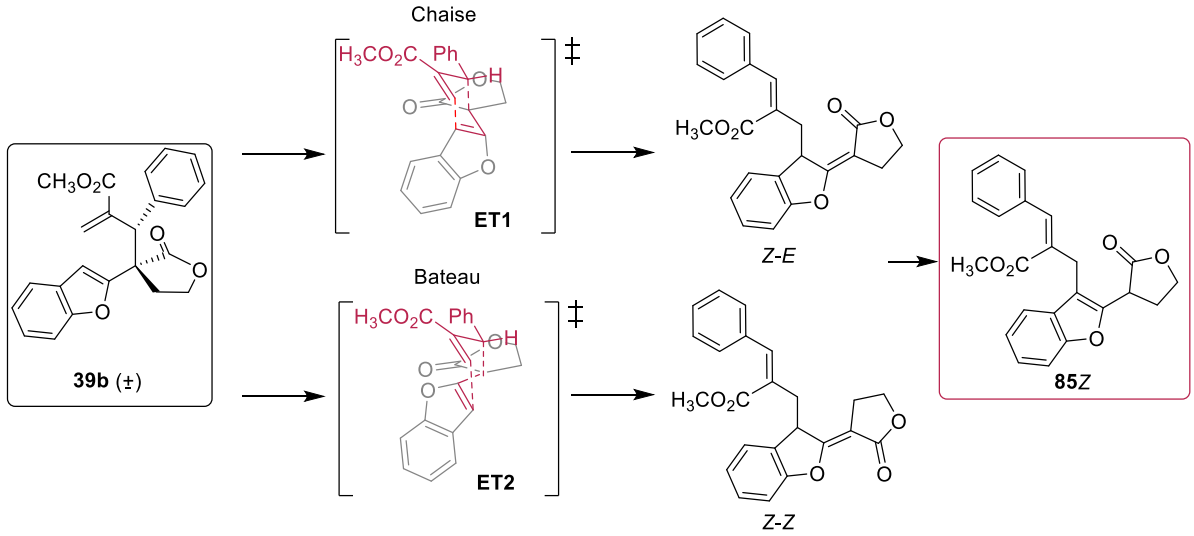


*Schéma 96 : Etats de transition de la réaction sigmatropique [3,3] du réarrangement de Cope aromatique sur le diastéréoisomère **39b** racémique*

Lorsque le diastéréoisomère **39a** racémique a été mis dans des conditions réactionnelles identiques, le produit de Cope aromatique **85***E* est observé et seules des traces (<5%) de diastéréoisomère **85***Z* ont été identifiées dans le spectre de RMN ^{1}H du mélange réactionnel *(Schéma 97)*. Le composé **85***E* a été isolé avec 92% de rendement. La configuration *E* du produit de Cope aromatique ne peut s'expliquer que par le passage par un état de transition « chaise » ou « bateau » dans lesquels le groupement phényle est en position pseudo-axiale.

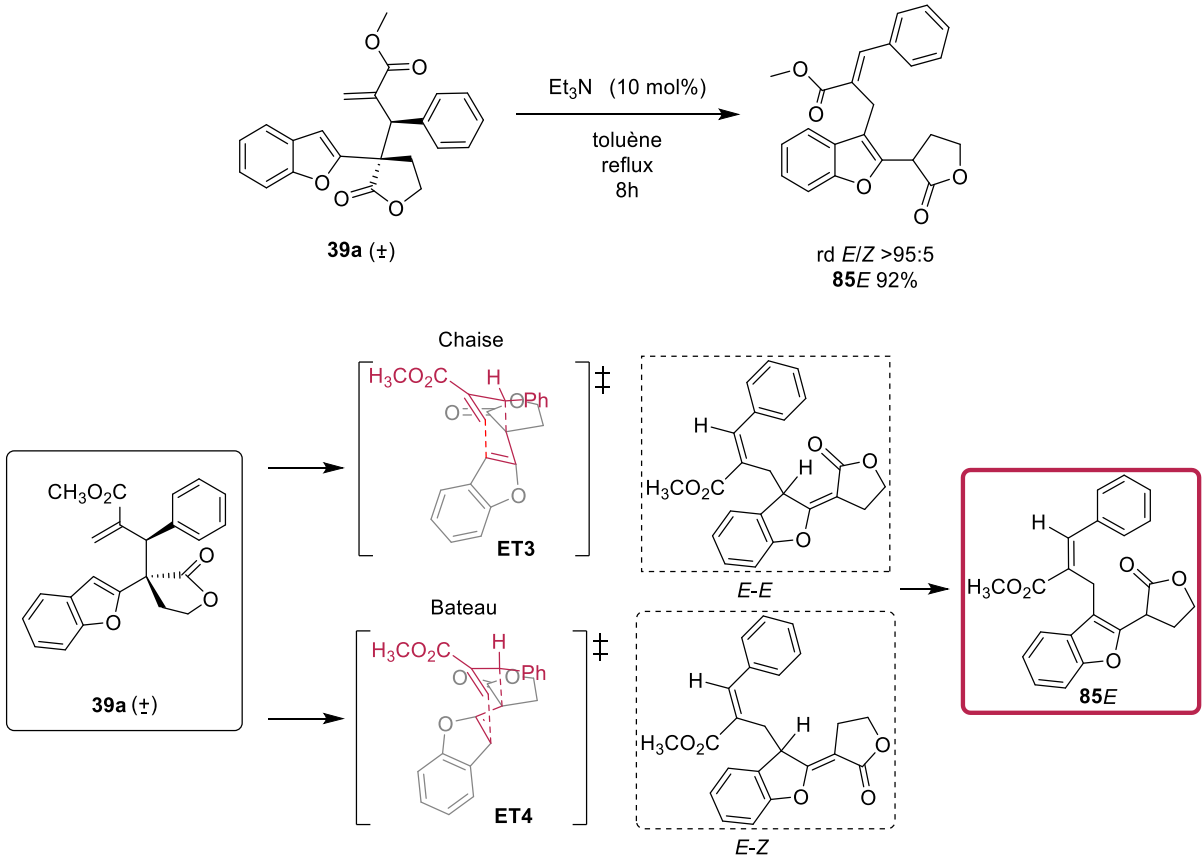


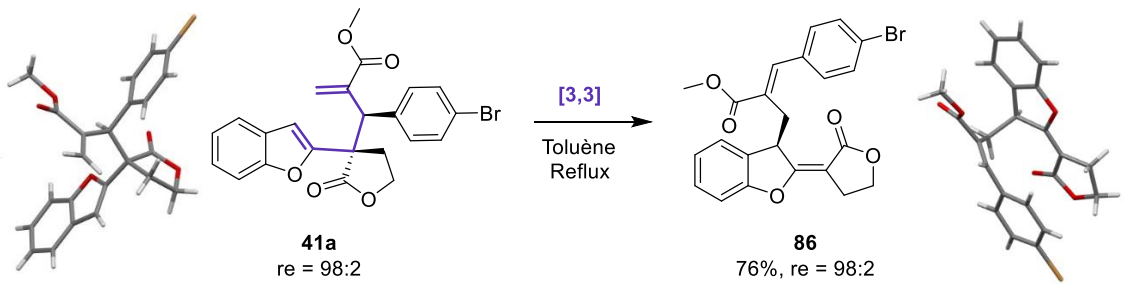
*Schéma 97 : Réarrangement de Cope aromatique sur **39a** et les états de transition correspondants*

Le réarrangement de Cope aromatique semble plus favorable pour les composés possédant un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire que pour les dérivés possédant un stéréocentre quaternaire unique. En effet le réarrangement a lieu au reflux du toluène à 110°C (vs. mésitylène à 165°C). Conformément à l'hypothèse formulée au départ, la création d'un motif styrène favorise effectivement le réarrangement [3,3]. Par ailleurs, dans cette réaction un relâchement stérique important est mis en jeu, ce qui est sans doute un paramètre thermodynamique favorable. Le caractère fortement diastéréospécifique indique le passage par un état de transition très structuré typique d'une réaction concertée.

b. *Etude du réarrangement sigmatropique [3,3]/Réaction de Cope aromatique interrompue*

Les résultats précédents suggèrent donc que la réaction sigmatropique [3,3] possède une barrière d'activation plus faible pour les dérivés possédant deux centres stéréogènes contigus. Il nous est alors apparu opportun d'étudier la réaction en milieu neutre afin d'obtenir le composé non aromatique issu du réarrangement [3,3] rarement isolé dans les études portant sur le réarrangement de Cope aromatique. L'observation par chromatographie sur couche mince d'un intermédiaire réactionnel lors des réactions précédentes permettent d'envisager un processus exergonique pour le réarrangement sigmatropique [3,3] nous a fortement encouragé à poursuivre sur cette voie.

Le composé **41a** (re = 98:2) a été choisi comme composé modèle car sa structure avait été déterminée par diffraction des rayons X. Lorsque le composé **41a** (0,5 mmol) est chauffé à reflux du toluène pendant 6h, l'analyse par spectroscopie de la RMN ^{1}H du mélange réactionnel indique une conversion de 95% *(Schéma 98)*. 7% de produit de Cope aromatique ont pu être identifiés ainsi que la formation du produit de réarrangement sigmatropique [3,3] à hauteur de 88%. Il est important de noter qu'aucun autre produit n'est présent en quantité notable dans ce spectre. Le composé **86** a pu être isolé avec un bon rendement de 76% par chromatographie centrifuge sur couche de silice. Bien que sensible aux conditions légèrement acides ou basiques provoquant une réaromatisation et l'obtention du produit de Cope aromatique, ce produit est parfaitement stable pendant plusieurs mois à l'état solide ou en solution neutre. Le composé **86** est obtenu avec un rapport énantiomérique de 98:2 identique à celui du composé de départ attestant le caractère énantiospécifique de la réaction. La structure du composé **86** a pu être determinée sans ambiguïté par diffraction des rayons X sur un monocristal. La configuration absolue du carbone asymétrique est *R*, les configurations des doubles liaisons sont quant à elles *E*.



Les réactions ont été réalisées avec 0,5 mmol de produit de départ dans 4 mL de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **41a** (déterminé par CCM).

*Schéma 98 : Réaction de Cope interrompue sur la lactone **41a***

Quatre états de transitions sont envisageables pour la réaction sigmatropique [3,3], deux conformations « bateau » et deux « chaise » conduisant à 4 diastéréoisomères. La connaissance des configurations du produit de départ **41a** et du produit obtenu **86** permet d'identifier sans aucune ambiguïté l'état de transition de plus basse énergie de cette réaction. Cet état de transition est donc caractérisé par une forme « chaise » dans laquelle le groupement phényle est en position pseudo-axiale *(Schéma 99)*.

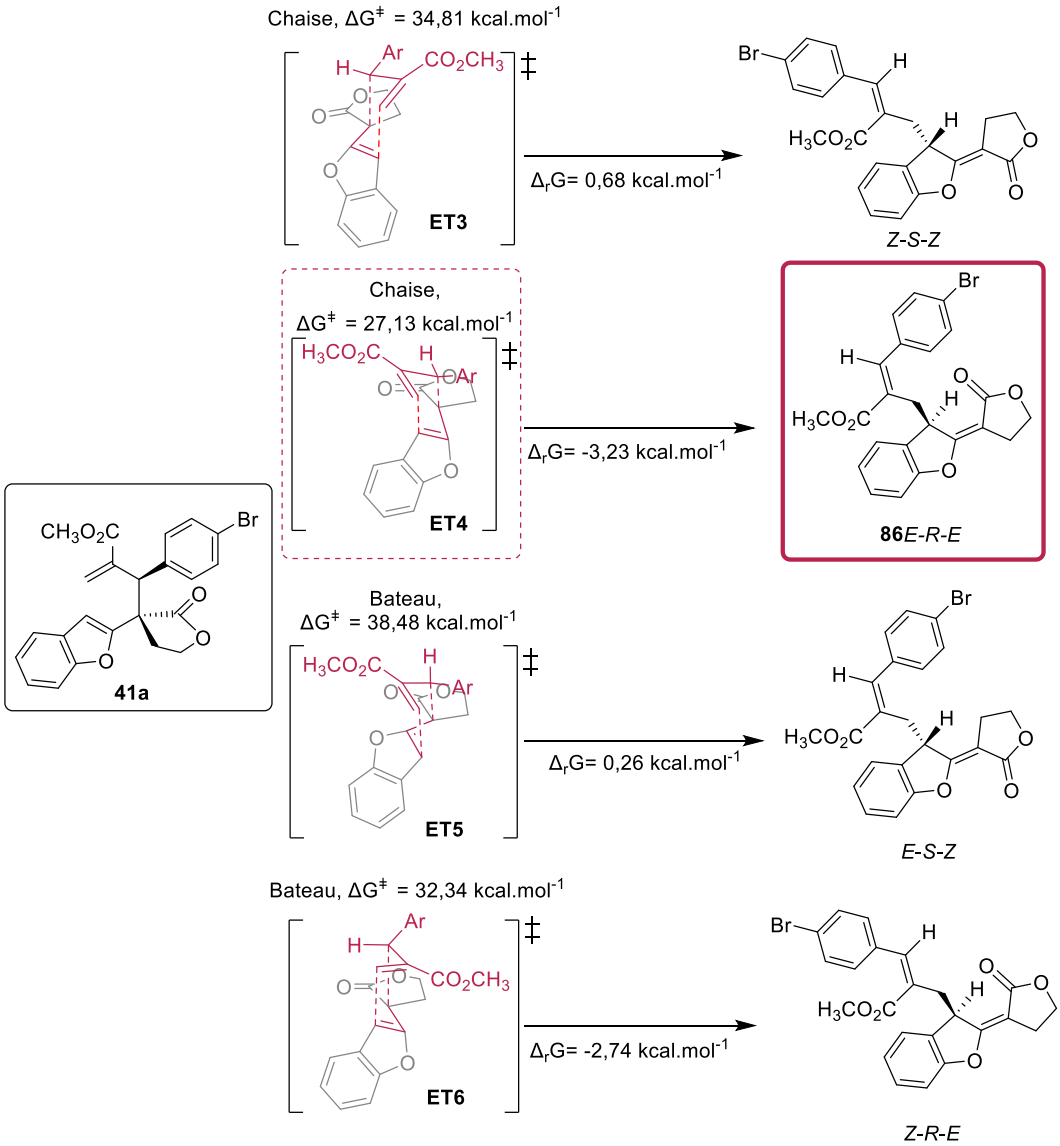
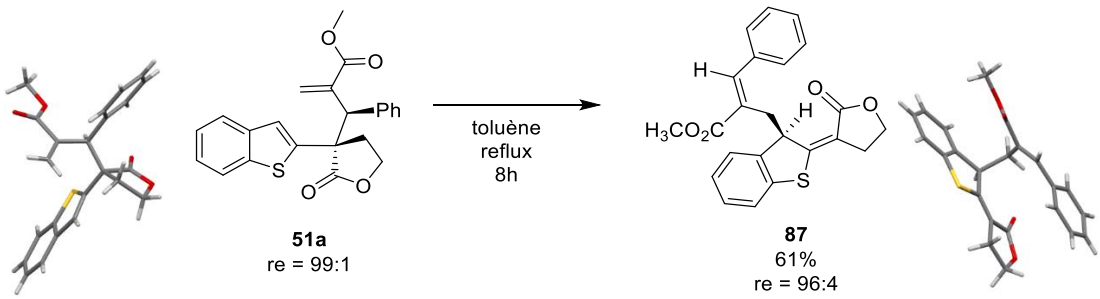


*Schéma 99 : Etats de transition possibles pour le réarrangement sigmatropique [3,3] de la lactone **41a***

Une étude théorique menée par le Pr. Éric Hénon a permis de déterminer l'enthalpie libre d'activation conduisant aux quatre états de transition et l'enthalpie libre de réaction conduisant à chaque

diastéréoisomère. L'optimisation de la géométrie des structures a été effectuée par niveau DFT (M062X6-31+G*) avec solvant implicite (toluène, modèle CPCM) et les niveaux d'énergie calculés sur ces géométries au niveau DFT [M062X 6-311++G(2d,2p)] avec solvant implicite (toluène, modèle CPCM) à 110°C. Les valeurs de l'enthalpie d'activation mettent en évidence un état de transition de basse énergie 27,13 kcal.mol^{-1} pour **ET4** (comparé à 34,81 ; 38,48 et 32,34 kcal.mol^{-1} pour **ET3**, **ET5** et **ET6**).

Le réarrangement sigmatropique [3,3] a également pu être observé sur la lactone portant un groupement benzothiényle **51a** *(*Schéma 100*)*. Le chauffage à reflux du toluène de **51a** pendant 8h montre la présence de 17% de produit de départ sur le spectre RMN ^{1}H du mélange réactionnel ainsi que 74% d'un produit majoritaire issu du réarrangement sigmatropique [3,3]. D'autres signaux pouvant être attribués à 2 produits de réarrangement [3,3] sont présents à hauteur de 4 et 5%. Aucun produit de Cope aromatique n'est détectable dans le spectre RMN ^{1}H de ce mélange. Le produit **87** a été isolé avec 61% de rendement et un rapport énantiomérique de 96:4. La configuration absolue du centre stéréogène ainsi que la configuration des deux doubles liaisons a pu être établie par diffraction des rayons X. La formation de ce stéréoisomère s'explique par le passage par un état de transition analogue à celui décrit précédemment.



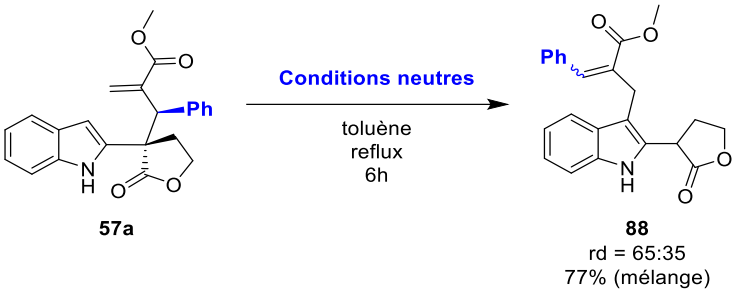
51a
re = 99:1

87
61%
re = 96:4

Les réactions ont été réalisées avec 0,5 mmol de produit de départ dans 4 mL de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **51a** (déterminé par CCM).

*Schéma 100 : Réarrangement sigmatropique [3,3] de la lactone **51a***

Lorsque que la lactone **57a** possédant un substituant indoylee a été chauffé à reflux du toluène dans des conditions neutres, seul le composé **88** issu de la réaction de Cope aromatique non interrompue a pu être observé *(*Schéma 101*)*. Ce résultat est probablement dû à la présence du groupement -NH libre de l'indole capable de faciliter la migration [1,3] d'hydrogène par un processus de déprotonation/protonation. Cependant, un réarrangement sigmatropique [1,5] peut aussi permettre d'expliquer la réaromatisation. Ce composé indolique **88** fonctionnalisé en C2 a été isolé sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables avec un rapport *E*/*Z* = 65/35 et un rendement de 77%.



Les réactions ont été réalisées avec 0,5 mmol de produit de départ dans 4 mL de mésitylène. Le temps réactionnel a été déterminé pour une conversion totale de la lactone **57a** (déterminé par CCM).

*Schéma 101 : Réarrangement de Cope aromatique direct sur le composé indolique **57a***

Ainsi des produits de réarrangement sigmatropique [3,3] **86** et **87** que l'on peut également nommer produits de « Cope aromatique interrompue » ont pu être isolés et caractérisés. Ce processus n'avait été observé qu'une fois dans la littérature[112] avant d'être rapporté par notre équipe en 2017.[42] Il nous a également été possible de mettre en évidence l'aspect stéréospécifique de la réaction sigmatropique [3,3]. La synthèse d'une plus large gamme de composés par cette réaction sera effectuée prochainement.

c. *Etude mécanistique du réarrangement sigmatropique [3,3]*

À notre connaissance il n'existe aucune étude approfondie du mécanisme de la réaction de Cope aromatique. Plus particulièrement aucune étude cinétique permettant de déterminer les paramètres d'activation de l'étape de réarrangement sigmatopique [3,3] n'a été menée. Parallèlement il n'existe pas d'étude théorique permettant de caractériser l'état de transition de cette réaction. Dans la perspective de permettre au réarrangement de Cope Aromatique de trouver une place dans la panoplie des réactions utiles en synthèse organique, il nous est apparu utile de mener cette étude. D'une part, une étude cinétique (essentiellement réalisée par Dr. Emmanuel Riguet) du réarrangement [3,3] a été effectuée sur plusieurs composés, d'autre part une étude théorique par calcul quantique a été initiée par le Pr. Éric Hénon. Un de nos objectifs était d'obtenir les informations les plus précises possible sur l'état de transition du réarrangement [3,3] dans la réaction de Cope aromatique.

L'état de transition du réarrangement de Cope est souvent représenté comme un hybride de résonance entre deux formes de résonance de nature radicalaire, l'une est représentée par une paire de radicaux allylee correspondant à la rupture de la liaison C3-C4 l'autre correspond à un biradical issu de la formation de la liaison C1-C6 *(Schéma 102)*.[96]

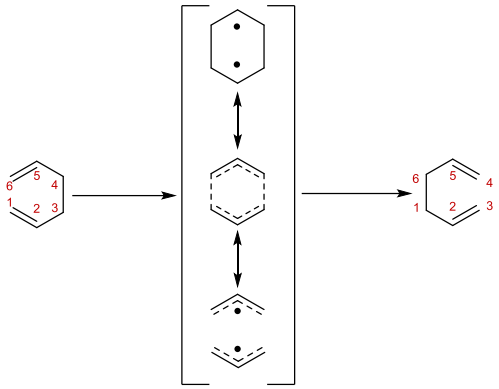


Schéma 102 : Représentation de l'état de transition de la réaction de Cope faisant intervenir des hybrides de résonance radicalaire

Cette représentation est particulièrement pertinente pour analyser les effets de substituants. En effet certains effets de substituants sur l'énergie de l'état de transition peuvent être attribués à leur capacité à favoriser une de ces structures de résonance, ce phénomène a été baptisé « état de transition caméléon ».[115] Dans les cas de la réaction de Cope aromatique des formes hybrides de résonance ET-A de nature radicalaire peuvent aussi être envisagées *(Schéma 103)*. Par ailleurs dans les composés que nous avons étudiés la présence d'un groupement donneur d'électron en position C2 et accepteur d'électron en position C5 permet aussi d'envisager des formes hybrides de résonance de nature ionique ET-B, l'une formée d'une paire d'ions allylique correspondant à la rupture hétérolytique de la liaison C3-C4, l'autre zwitterionique correspondant à la formation hétérolytique de la liaison C1-C6 *(Schéma 103)*.

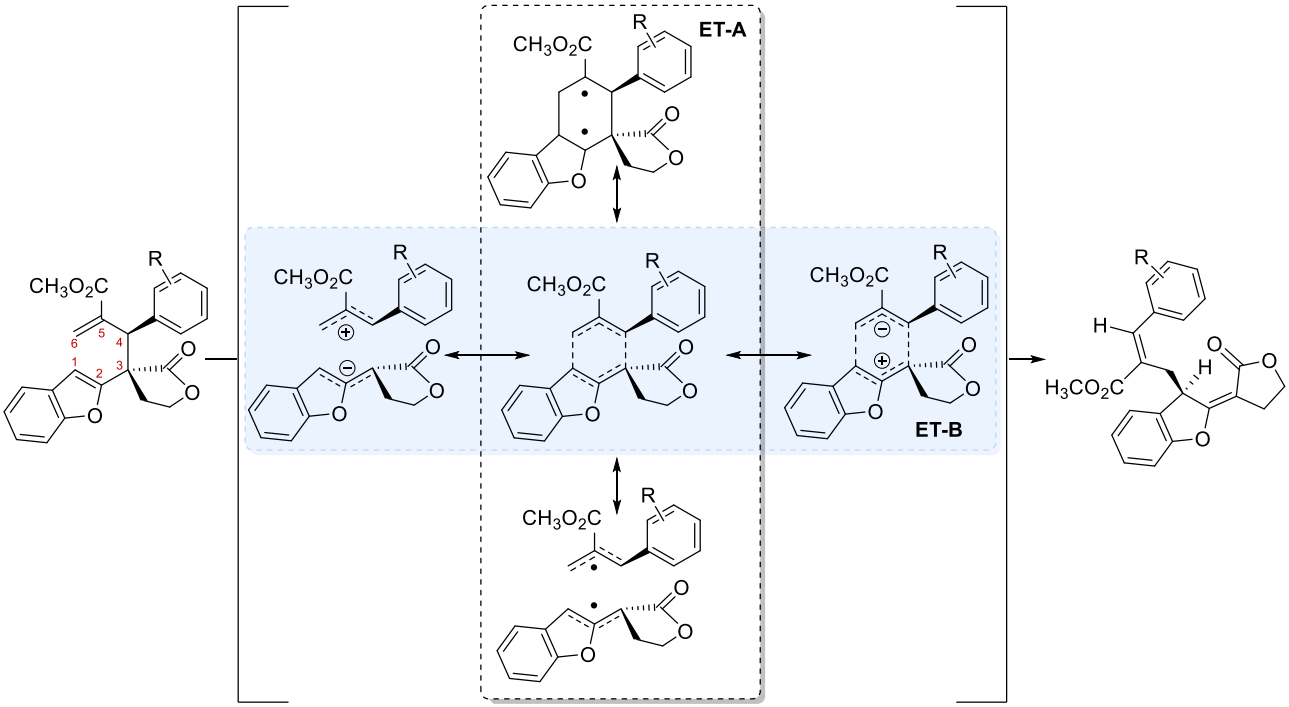
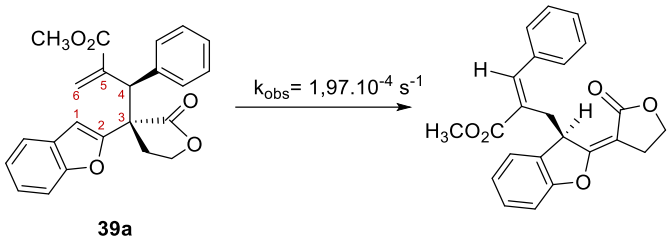


Schéma 103 : Représentation de l'état de transition de la réaction de Cope Aromatique faisant intervenir des hybrides de résonance radicalaires et ioniques.

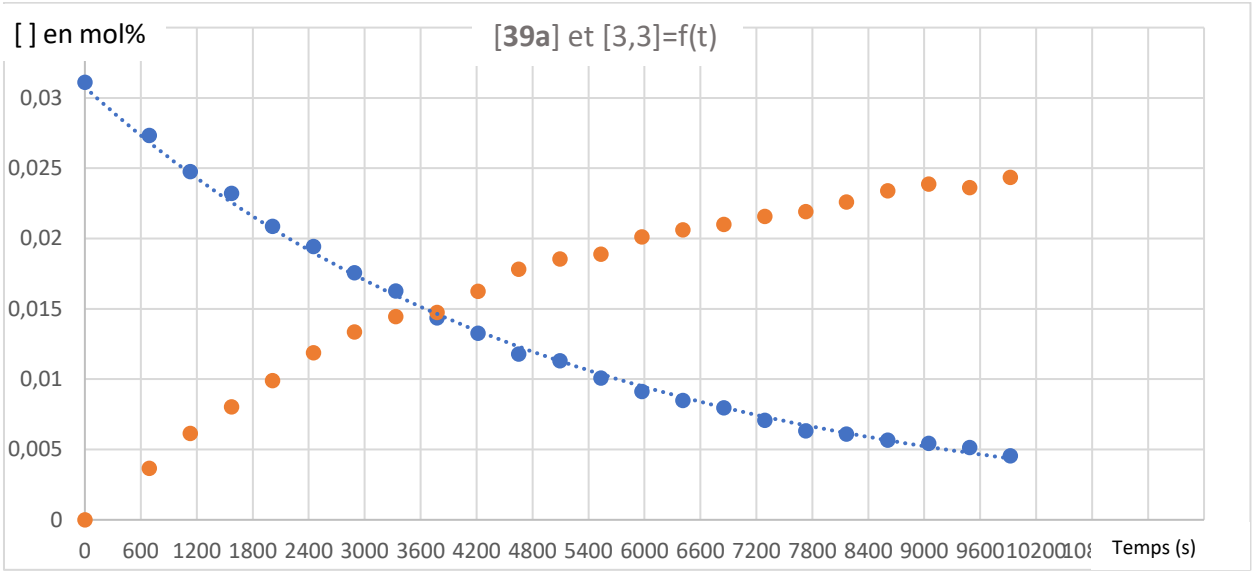
La voie d'accès à ce type de composé nous a permis d'obtenir plusieurs dérivés dont le groupement phényle porte différents groupements donneurs et attracteurs d'électrons. Une étude cinétique sur ces différents dérivés devrait nous permettre à terme d'obtenir des données expérimentales utiles pour mieux comprendre la nature de l'état de transition.

- Détermination des constantes de vitesse et corrélation linéaire des enthalpies libres d'activation

La spectroscopie de RMN ^{1}H nous a permis d'effectuer un suivi réactionnel du réarrangement sigmatropique [3,3] pour différents composés. Lorsque le composé **39a**, à la concentration de 0,03 mol.L^{-1}, est chauffé dans le xylène-D_{10} à la température de 110°C, l'enregistrement du spectre de RMN du proton à différents temps permet de suivre l'évolution de sa concentration au cours du temps ainsi que de la concentration en produit de réarrangement. L'analyse des spectres de RMN ^{1}H à différents temps montre que seul ces deux produits sont présents dans le mélange réactionnel. En particulier aucune trace du produit réaromatisé (produit de la réaction de Cope Aromatique) n'est observé et l'évolution de ces deux concentrations montre que le composé **39a** se transforme exclusivement en produit de réarrangement sigmatropique [3,3] (*Schéma 104*, graphique A). En appliquant une cinétique du premier ordre nous obtenons une constante de vitesse k_{obs}=1,97.10^{-4} s^{-1}.



39a



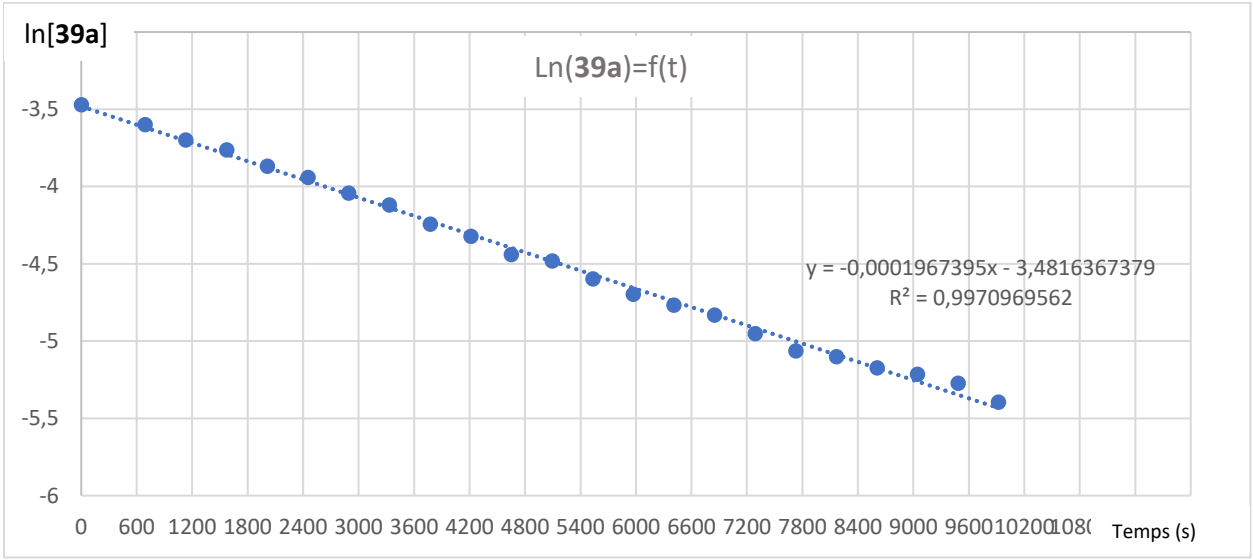
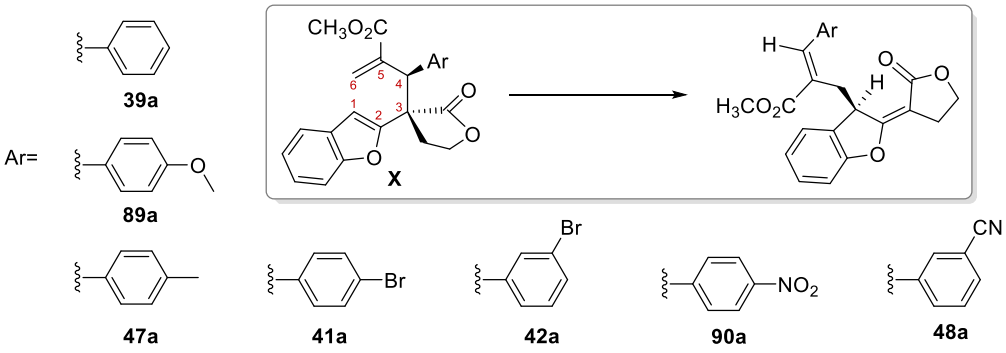
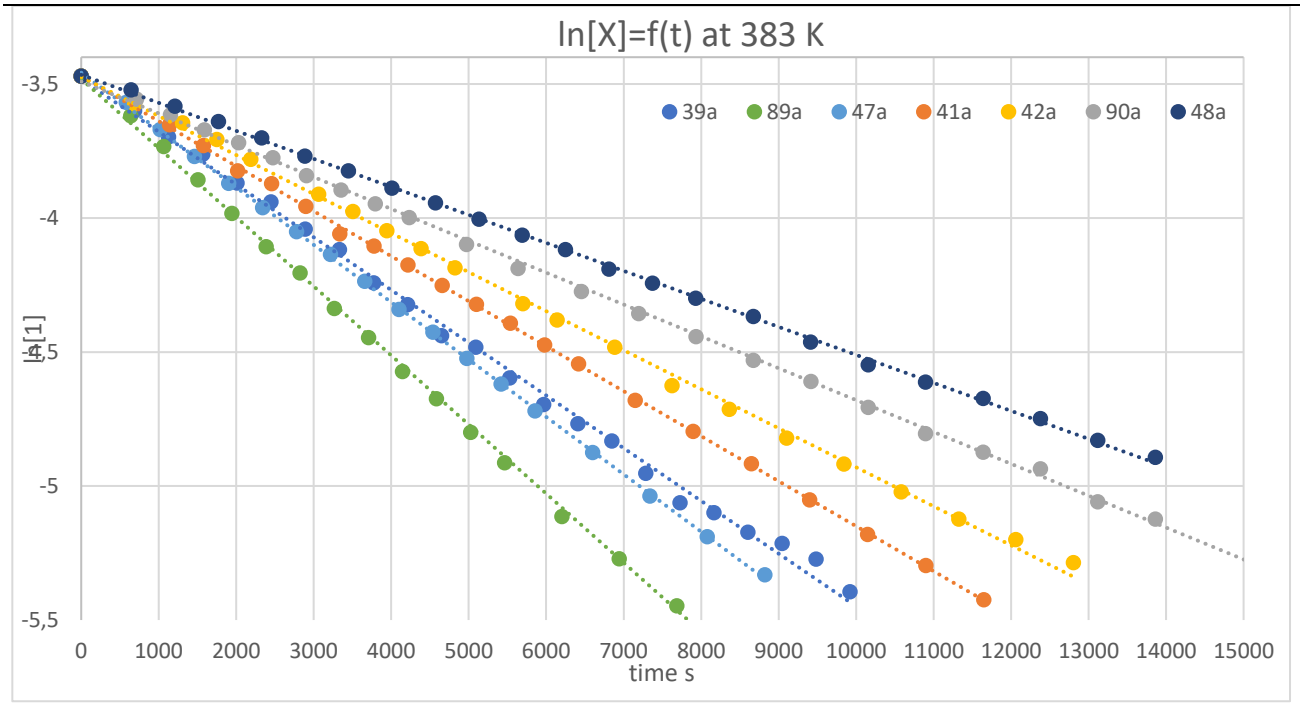


*Schéma 104 : Suivi du réarrangement sigmatropique [3,3] de **39a** au cours du temps*

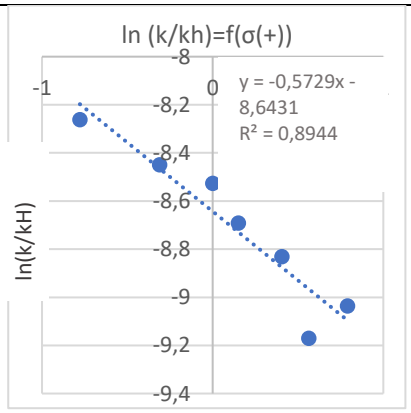
En utilisant la même procédure, la constante de vitesse du réarrangement sigmatropique [3,3] pour les composés **89a**, **47a**, **41a**, **42a**, **90a** et **48a** a été déterminé à 383 K (110°C) *(Tableau 10)*. De façon générale, par rapport au composé de référence **39a**, il est possible d'observer une augmentation de la constante de vitesse pour les substituants électrodonneurs et une diminution de celle-ci pour les substituants électroattracteurs. Lorsqu'une charge significative apparait dans l'état de transition une corrélation linéaire peut être observée entre le changement de l'enthalpie libre d'activation induite par un substituant et un paramètre qui reflète les propriétés stéréo-électronique de celui-ci. Un tracé

de Hammett est alors utilisé pour quantifier ce phénomène. Les paramètres σx pour un substituant x sont établis pour une réaction de référence.[116,117] Lorsque des effets inductifs et de résonance sont impliqués les paramètres σ(+) déterminés par Brown pour la solvolyse du chlorure de *tert*-cumyl semblent les plus appropriés.[118]





	k (s^{-1})	σ(+)
89a	0,000258	-0,778
47a	0,000214	-0,311
39a	0,000198	0
41a	0,000168	0,15
42a	0,000146	0,405
48a	0,000104	0,562
90a	0,000119	0,79



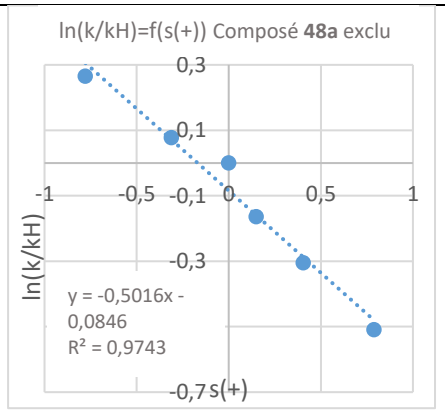


*Tableau 10 : Détermination de la constante de vitesse du réarrangement sigmatropique [3,3] pour les composés **39a**, **90a**, **47a**, **41a**, **42a**, **91a** et **48a**. Tracé de Hammett en fonction des paramètres σ(+) de Brown.*

Le tracé de Hammett de ln(k/k_H) en fonction des valeurs de σ(+) a été effectué. Une bonne corrélation linéaire est observée entre ces deux paramètres. Le composé **48a** portant un substituant cyano en position *méta* du groupement phényle dévie significativement de cette linéarité. La pente négative est consistante avec le développement d'une charge positive dans une position conjuguée avec le groupement phénylee dans l'état de transition. Même si l'amplitude de de la variation des constantes de vitesse reste faible, ce qui est normal pour une réaction non ionique, elle reste significative. Par ailleurs même si les données expérimentales doivent être consolidées, cette tendance est observée à différentes températures. L'interprétation de ces données est toutefois délicate et elles ne permettent pas à ce stade de conclure sur la nature de l'état de transition. Les études théoriques pour mieux caractériser l'état de transition de cette réaction seront utile afin d'analyser ces résultats. En particulier, des calculs NBO permettant de déterminer des charges atomiques dans l'état de transition devraient permettre de mettre en évidence ou d'exclure un caractère ionique pour l'état de transition.

Détermination des paramètres d'activations ($\Delta G^{\ddagger}$, $\Delta H^{\ddagger}$et $\Delta S^{\ddagger}$)

Les paramètres d'activation pour une réaction peuvent être déterminés expérimentalement en caractérisant les valeurs des constantes de vitesse à plusieurs températures et en utilisant l'équation de Eyring **(1)**. En effet, l'enthalpie et l'entropie d'activation peuvent être déterminées à partir de la pente des formes linéarisées **(2)** et **(3)** de cette équation.

(1)

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^{\ddagger}}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta H^{\ddagger}}{RT} + \frac{\Delta S^{\ddagger}}{R}\right)$$

k_B=1,381.10^{-23} J.K^{-1}

h=6,626.10^{-34} J.s

R=8,314 J.mol^{-1}.K^{-}

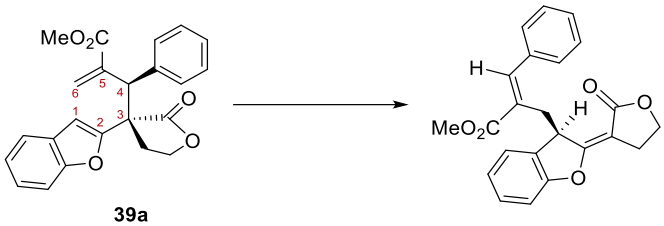
---

(2) $\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^{\ddagger}}{RT} + \frac{\Delta S^{\ddagger}}{R} + ln \frac{k_B}{T}$

(3) $\mathrm{T} \ln \frac{k}{T} = T\left(\frac{\Delta S^{\ddagger}}{R} + ln \frac{k_B}{h}\right) - \frac{\Delta H^{\ddagger}}{R}$

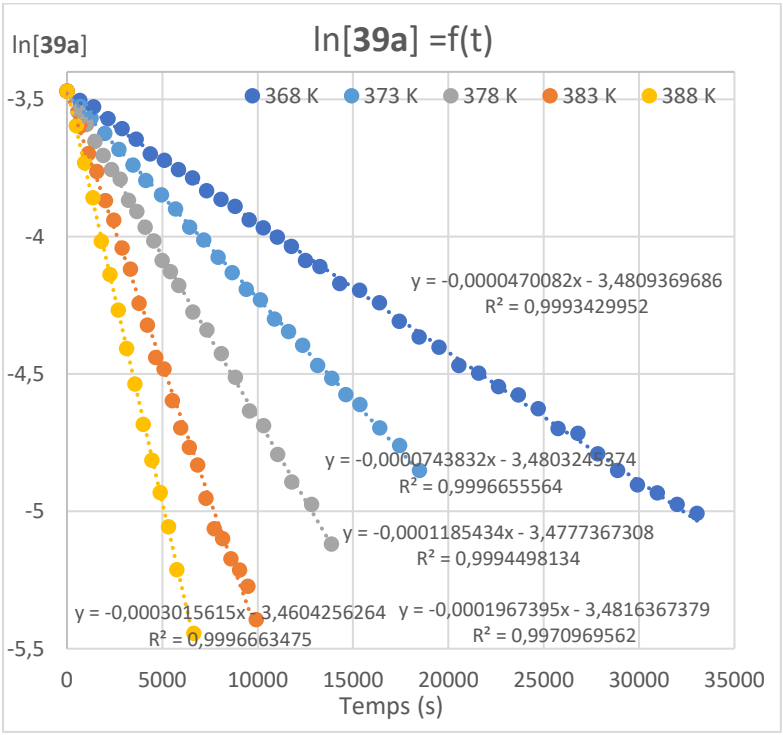
Les constantes de vitesse ont donc été déterminées pour le composé **39a** à 368, 373, 378, 383 et 388K *(Tableau 11*, **A***)*. Le tracé de l'équations **(2)** permet de déterminer la valeur de l'enthalpie d'activation $\Delta H^{\ddagger}$= + 108,2 kJ.mol^{-1} *(Tableau 11*, **B***)*, de même l'entropie d'activation est déduite du tracé de l'équation **(3)** $\Delta S^{\ddagger}$= -35,6 J.mol^{-1}.K^{-1} *(Tableau 11*, **C***)*. Ces deux valeurs permettent de déterminer l'enthalpie libre d'activation du réarrangement sigmatropique [3,3] à 383 K $\Delta G^{\ddagger}$= + 121,8 kJ mol^{-1}. Les valeurs des énergies d'activations obtenues par calcul quantique ($\Delta H^{\ddagger}_{cal}$= + 109,5 kJ.mol^{-1}, $\Delta S^{\ddagger}_{cal}$ = -10,5 J.mol^{-1} et $\Delta G^{\ddagger}_{cal}$ = +113,4 kJ.mol^{-1} à 383 K) sont en très bon accord avec ces données expérimentales.

T= 368 K
T= 373 K
T= 378 K
T= 383 K
T= 388 K

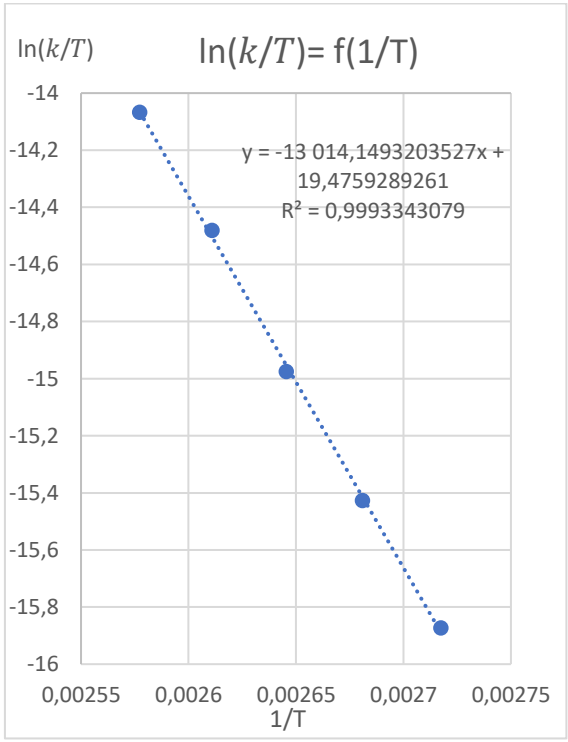


39a

A

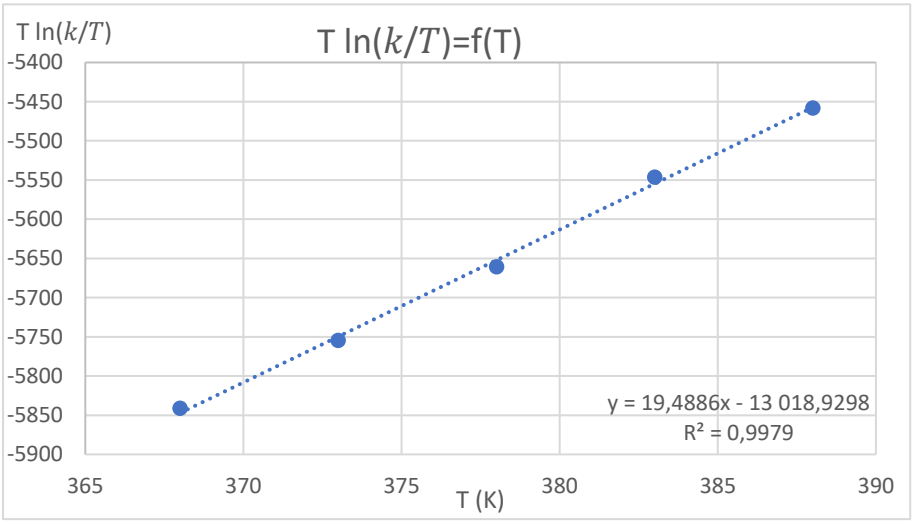


B



T(K)	368	373	378	383	388
k (s^{-1})	$0{,}4700.10^{-4}$	$0{,}7434.10^{-4}$	$1{,}185.10^{-4}$	$1{,}967.10^{-4}$	$3{,}01510^{-4}$

C



$\Delta H^{\ddagger}$= + 108,2 kJ.mol^{-1}

$\Delta H^{\ddagger}_{cal}$= + 109,5 kJ.mol^{-1}

$\Delta S^{\ddagger}$= -35,6 J.mol^{-1}.K^{-1}

$\Delta S^{\ddagger}_{cal}$ = -10,5 J.mol^{-1}

$\Delta G^{\ddagger}$= + 121,8 kJ.mol^{-1}

$\Delta G^{\ddagger}_{cal}$ = +113,4 kJ.mol^{-1} à 383 K

*Tableau 11 : Tracé de Eyring-Plot du réarrangement thermique [3,3] du composé **39a** à différentes températures*

Les valeurs des énergies d'activation obtenues pour les composés **39a**, **89a**, **41a**, **90a** et **48a** sont déterminées de façon analogues à partir des tracés de Eyring sont regroupées dans le *(Tableau 12)*.

	39a	**89a**	**41a**	**90a**	**48a**
$\Delta H^{\ddagger}$ (J.mol^{-1})	+ 108199	+ 106227	+ 102642	+ 85590	+ 74975
$\Delta S^{\ddagger}$ (J.mol^{-}1.K^{-1})	-35,6	-38,9	-51,3	-88,3	-127,3
$\Delta G^{\ddagger}$ (J.mol^{-1}) à 383 K	+ 121801	+ 121149	+ 122290	+ 123345	+ 123824
k (s^{-1}) à 383 K	1,97.10^{-4}	2,58.10^{-4}	1,68.10^{-4}	1,19.10^{-4}	1,04.10^{-4}

*Tableau 12 : Valeurs des Energies d'activations determinées par tracé de Eyring pour les composés **39a**, **90**, **41a**, **91** et **48a***

La diminution de la vitesse de réaction entre les composés possédant un groupement electroattracteur **41a** et **42a** et le composé **90a** correspond à une variation d'enthalpie libre d'activation de 2 kJ.moL^{-1} ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$= 2 kJ.mol^{-1}). De façon surprenante cette augmentation semble avoir principalement une origine entropique. En effet, une diminution d'enthalpie d'activation est observée ($\Delta\Delta H^{\ddagger}$= -33 kJ.mol^{-1}) associée à une diminution de l'entropie ($\Delta\Delta S^{\ddagger}$= -92 J. mol^{-1}). Afin de mieux comprendre l'origine de ce phénomène des études cinétiques devront être menées sur une gamme plus large de dérivés. Par ailleurs la détermination des énergies d'activation par calcul quantique associée aux outils moderne de chimie théorique devrait nous permettre de mieux comprendre l'ensemble du processus réactionnel impliqué dans la réaction de Cope aromatique et à terme de développer des transformations utiles en synthèse.

B. Conclusion

Les lactones synthétisées grâce à la méthode d'AAA par activation des adduits de MBH en présence d'un catalyseur organique original se sont avérées être des substrats possédant toutes les qualités permettant de mener à bien une réaction de Cope aromatique. Il a pu être mis en évidence que les composés possédant un stéréocentre quaternaire seul pouvaient faire l'objet d'un réarrangement de Cope aromatique en conditions basiques (1 éq. de Et_3N) à reflux du mésitylène *(Schéma 105)*. Ainsi plusieurs composés C-H fonctionnalisés par un groupement allyle ont pu être synthétisés et isolés avec des rendements allant jusqu'à 87%. La libération de la position énolisable de la lactone par le processus de Cope aromatique a permis de réaliser une seconde réaction d'AAA et ainsi d'augmenter la complexité moléculaire des substrats développés. Ces composés portant deux groupements allyle pourraient faire l'objet de futures transformations utiles pour en augmenter la complexité telles que des cycloadditions [2+2].

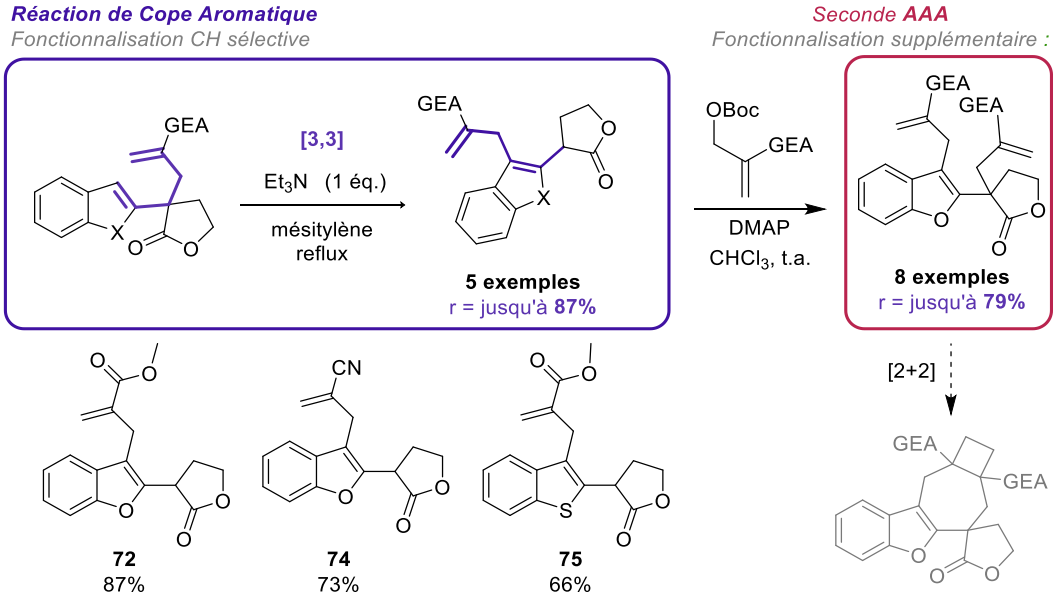


Schéma 105 : Réaction de Cope aromatique sur les substrats possédant un centre quaternaire

Les composés possédant un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire ont également permis d'effectuer un réarrangement de Cope aromatique *(Schéma 106)*. Cette fois-ci, grâce à la présence d'un groupement aromatique sur le centre tertiaire, le réarrangement de Cope aromatique a pu avoir lieu dans des conditions plus douces (10 mol% de Et_3N au reflux du toluène). Dans ces conditions réactionnelles, le produit de Cope aromatique a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité et le diastéréoisomère majoritaire **85***E* a été isolé avec un rendement de 92%. Ces substrats semblant faciliter le réarrangement de Cope aromatique, une étude du réarrangement sigmatropique [3,3]

(réaction de Cope « interrompue ») a pu être réalisée. Le chauffage au reflux du toluène en absence de base d'une lactone possédant 2 centres stéréogènes contigus conduit au produit de réarrangement sigmatropique [3,3]. Cette réaction a mis en évidence la transmission de l'information chirale ayant lieu lors de ce réarrangement. Les informations obtenues sur la configuration absolue des produits de réarrangement [3,3] nous ont permis de déterminer la géométrie de l'état de transition menant au produit de Cope interrompu. Ces résultats ont pu être confirmés par des calculs quantiques DFT. Ce réarrangement méritera d'être étudié avec d'autres substrats, par exemple des phényle-lactones ou naphtyle-lactones.

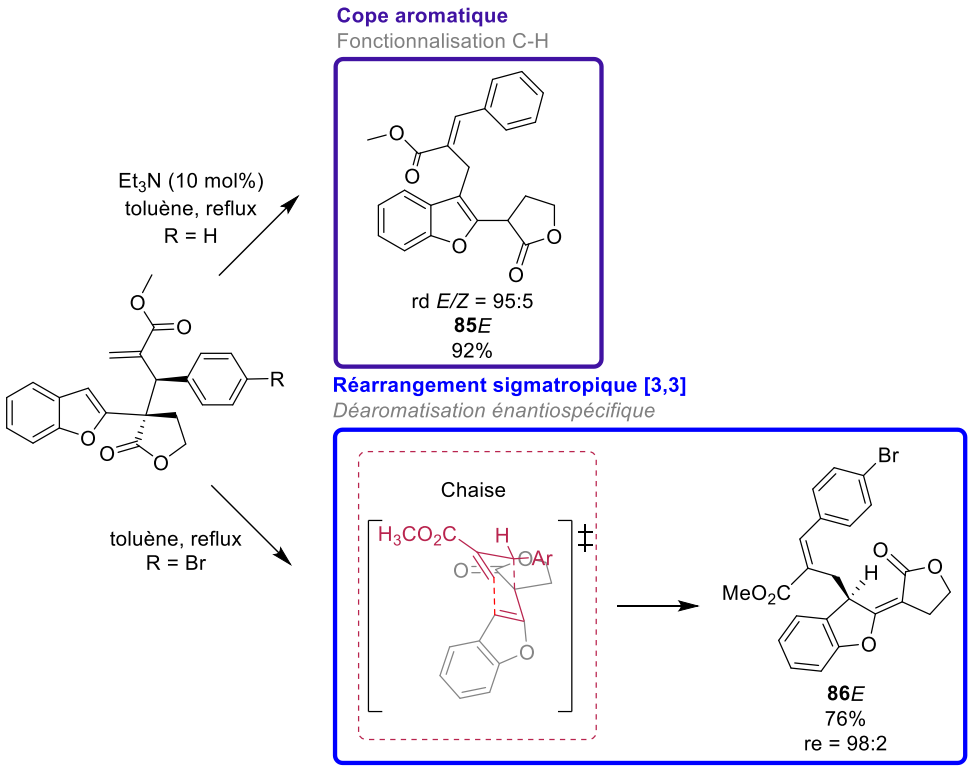


Schéma 106 : Réaction de Cope aromatique sur les substrats possédant un centre quaternaire contigu à un centre tertiaire et étude du réarrangement sigmatropique [3,3] (réaction de Cope « interrompue »)

Une étude mécanistique du processus de réarrangement sigmatropique [3,3] comportant une analyse cinétique et une étude théorique a été réalisée. L'étude cinétique effectuée par analyse de RMN du proton au cours du temps à différentes températures a permis de déterminer l'enthalpie ($\Delta H^{\ddagger}$), l'entropie ($\Delta S^{\ddagger}$) et l'enthalpie libre d'activation ($\Delta G^{\ddagger}$) ainsi que les constantes de vitesse (k_{obs}) de ces réactions sur des composés portant différents substituants sur le groupement phényle. Ces études montrent que les groupements électroattracteurs tendent à diminuer la vitesse de la réaction. Au contraire, les groupements électrodonneurs tendent à accélérer la vitesse de réaction. De plus les valeurs des énergies d'activation déterminées par calcul quantique pour la réaction sigmatropique sur le composé modèle **39a** sont en très bonne adéquation avec les valeurs déterminées

expérimentalement. Cependant, des études théoriques et expérimentales devront être menées afin d'avoir une meilleure connaissance de la nature de l'état de transition et ainsi rationaliser les effets de substituants dans cette réaction.

Conclusion Générale et Perspectives

Conclusion générale et perspectives

Différentes approches pour accéder à des lactones chirales possédant un stéréocentre quaternaire ont pu être explorées *(Schéma 107* Chapitre 1*)*.

Dans un premier temps, une nouvelle voie catalytique organique a été développée pour la création de centres stéréogènes *via* l'utilisation d'adduits de MBH. Grâce à la synthèse d'une base de Lewis originale dérivée de la DMAP et substituée par un motif prolineamide-β-aminoalcool provenant de la (L)-leucine, la mise en place d'une méthode énantiosélective pour la création de centres quaternaires sur différentes aryle-lactones a pu avoir lieu. La synthèse de 31 substrats prouve la large application de cette méthode. Les différents substrats obtenus avec de bons rendements (jusqu'à 98%) présentent des excès énantiomériques élevés (jusqu'à 96:4 et >99:1 pour les composés recristallisés). La réaction a également prouvé son efficacité sur une grande échelle (5 mmol). Dans un second temps, la méthode a été appliquée aux adduits de MBH prochiraux pour créer des centres quaternaires adjacents à un centre tertiaire. Une base de Lewis originale dérivée cette fois-ci de la (L)-*tert*-leucine a permis d'optimiser la méthode et d'obtenir 30 lactones avec une haute régiosélectivité branché/linéaire, une bonne diastéréosélectivité (jusqu'à 95:5) et des excès énantiomériques élevés (jusqu'à >99:1) pour le diastéréoisomère majoritaire.

Différentes réactions de fonctionnalisation ont été développées pour construire notamment des molécules polycycliques de haute complexité à partir de ces substrats. Des transformations simples pour la modification du squelette moléculaire des composés obtenus par AAA ont été décrits dont deux ont mené à des structures proches de substances naturelles. La cyclisation de deux composés indoliques portant deux stéréocentres a également pu être mise en évidence. Les possibilités offertes par ces briques de base sont multiples et n'ont pas encore pu toutes être explorées. Ces travaux pourraient faire l'objet d'une utilisation en synthèse totale ou pour la création de nouvelles molécules inédites.

De plus, le travail effectué pour la construction de différentes bases de Lewis chirales originales pourrait faire l'objet d'une optimisation supplémentaire et ainsi créer une petite bibliothèque de catalyseurs facile d'accès. En effet une approche combinatoire pourrait être développée pour la construction de bases de Lewis variées telles que des catalyseurs portant différents acides aminés ou de bases de Lewis comportant un axe de symétrie C_2 *(Figure 16)*.

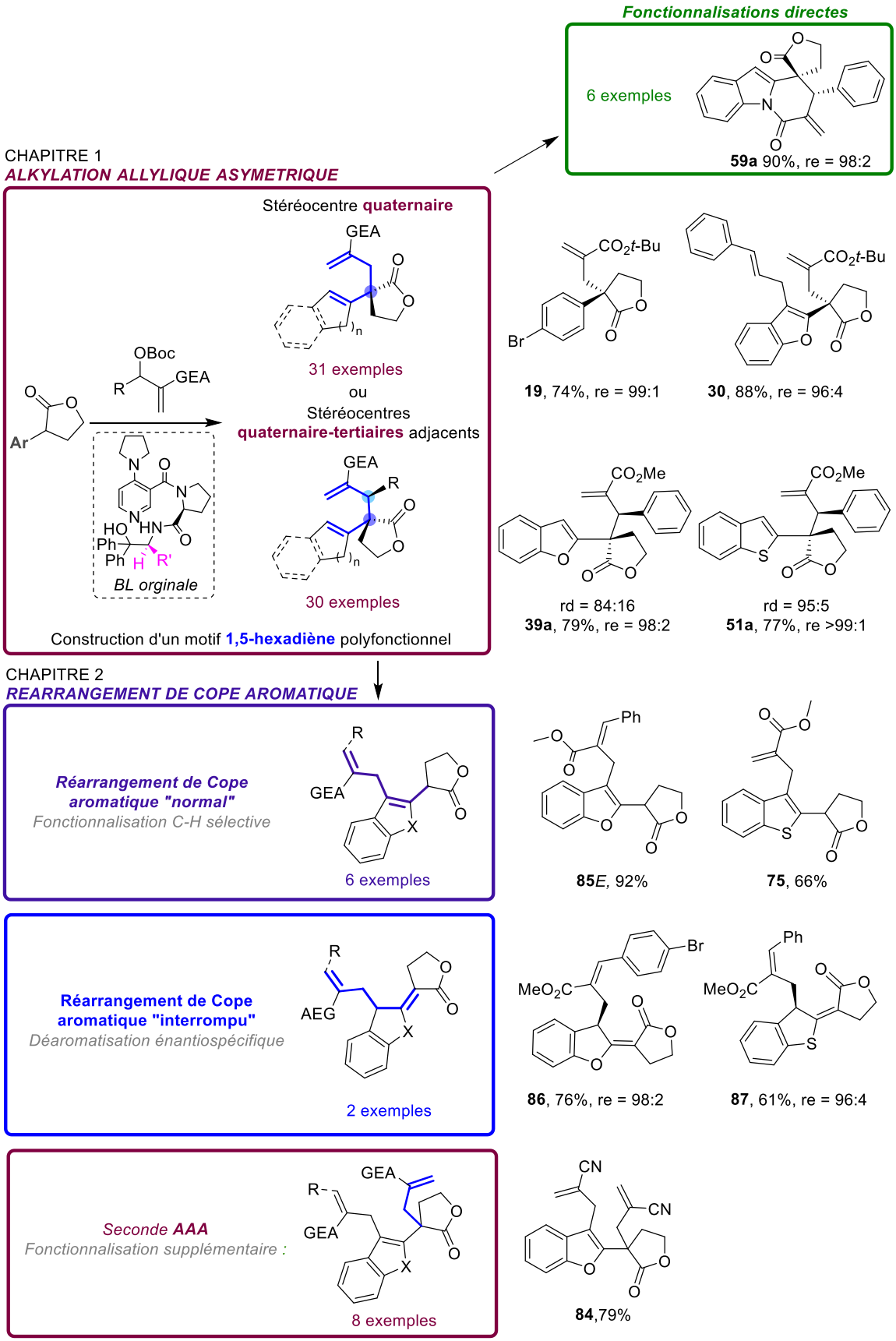


Schéma 107 : Résumé concis des travaux présentés

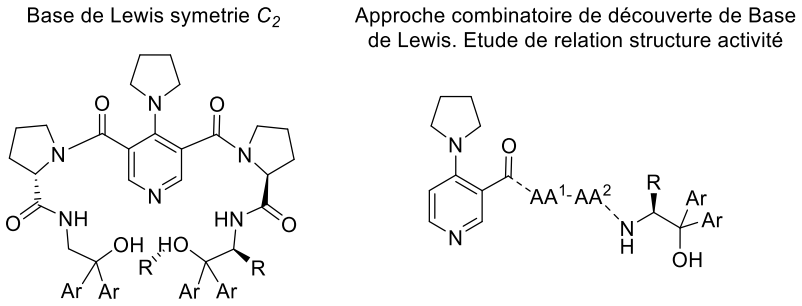


Figure 16 : Perspectives de développement de bases de Lewis chirales optimisées

La présence d'un motif 1,5-hexadiène sur les composés synthétisés a été exploitée pour l'étude du réarrangement de Cope aromatique *(Schéma 107* Chapitre 2*)*. Ainsi, 6 composés ont fait l'objet d'un réarrangement de Cope aromatique avec des rendements jusqu'à 92% et une haute diastéréosélectivité pour les composés quaternaires-tertiaires. L'interruption de processus de Cope aromatique au stade du seul réarrangement sigmatropique [3,3] a été décrit et des composés chiraux déaromatisés ont pu être isolés et caractérisés. Ces composés ont permis de déterminer l'état de transition pour l'étape du réarrangement. Des études mécanistiques sont toujours en cours pour permettre de mieux comprendre cette réaction. Une connaissance approfondie de ce réarrangement pourrait servir à résoudre plusieurs défis actuels de la chimie organique.

Notre équipe envisage d'étudier plus profondément les possibilités offertes par ces produits de réarrangement sigmatropique [3,3] *(Schéma 108)*. Dans la continuité des travaux décrits dans ce manuscrit, une première classe de réactions envisageable pourrait impliquer l'utilisation de composés hétéroaromatiques substitués sur la position C3. La réaction de Cope aromatique sur ce type de molécules devrait permettre d'accéder à des hétérocycles chiraux dont la synthèse est difficilement envisageable par des voies directes. Un certain nombre de difficultés sont attendues dans la réalisation de ces transformations. Bien que des éléments structuraux clés aient été installés pour compenser le coût thermodynamique de la déaromatisation (*i.e*. création de systèmes conjugués étendus, relâchement stérique) le réarrangement sigmatropique sera sans doute défavorable. Il est important de noter que, contrairement aux produits non substitués en position C3 étudiés dans nos travaux, il n'est pas possible d'envisager une réaromatisation par transfert de proton à ce stade. Il sera donc nécessaire afin d'exploiter cette transformation de la coupler avec un processus irréversible et d'exploiter ainsi le principe de Le Chatelier pour conduire à des produits stables. Une première approche consistera à identifier des réactifs de réduction sélective du motif lactone α,β-insaturée conduisant ainsi à des 2,3-dihydrobenzofuranes possédant un centre quaternaire stéréogène. Une deuxième voie de transformation du produit issue du réarrangement sigmatropique initial peut être envisagée *via* une deuxième réaction sigmatropique. Bien que cette transformation conduise à un

produit ne possédant plus aucun caractère aromatique une réaction de réaromatisation complète du cycle benzofuranique est alors possible par une réaction de protonation-déprotonation. Cette transformation revêtirait un caractère inédit, en effet il s'agirait d'une réaction de fonctionnalisation de liaison C-H effectuée par un transfert de groupe (1,5) énantiospécifique d'un carbone sp^3 à un carbone sp^2.

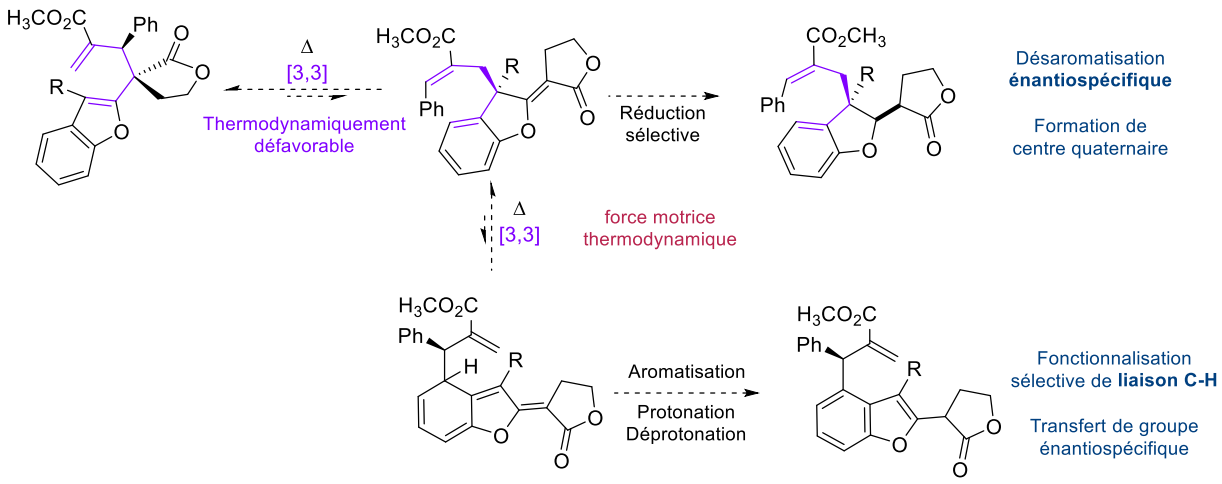


Schéma 108 : Perspectives autour de la réaction de Cope aromatique sur les α-allyle-α-arylee lactone : cas du benzofurane

L'étude de la réaction de Cope aromatique sur des composés indoliques présente un intérêt particulier car elle permet d'envisager l'accès à des indolines chirales, motif présent dans de nombreux produits naturels et biologiquement actifs. D'un point de vue de la réactivité, la présence d'un atome d'hydrogène en positon C1 de l'hétérocycle entraîne des conséquences importantes sur le devenir du produit du réarrangement sigmatropique [3,3] *(Schéma 109)*. En effet, une réaction de déplacement d'hydrogène [1,5] peut se produire soit de façon concertée ou par un mécanisme de protonation-déprotonation conduisant (après la mise en place d'un équilibre céto-énolique) à une indoline stable. La présence d'un centre quaternaire sur ce type de dérivés est particulièrement attractive dans le cas où l'un des substituants possède un atome nucléophile (dérivés analogues de la tryptamine). En effet, un accès rapide à des analogues d'alcaloïdes de la famille des polypyrroloindolines est envisageable *via* des processus réactionnels en cascade.

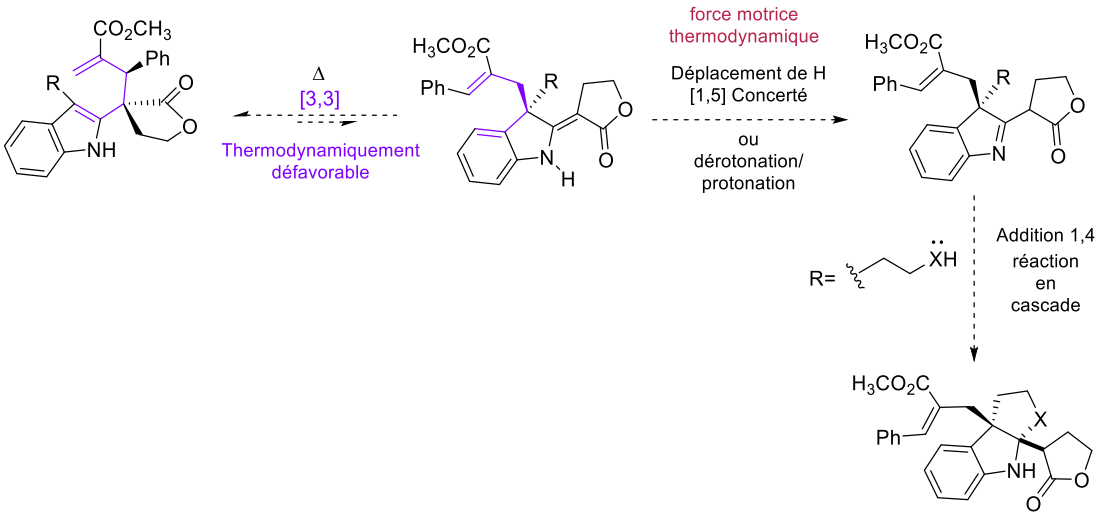


Schéma 109 : Perspectives autour de la réaction de Cope aromatique sur les α-allyle-α-arylee lactone : cas de l'indole

Ce type de transformations présente donc un potentiel synthétique important. Malgré tout, en plus des contraintes thermodynamiques inhérentes à celle-ci, elles présentent sans doute des énergies d'activation élevées. Plusieurs stratégies seront abordées afin de réaliser ces transformations dans le cas où la simple activation thermique échouerait, notamment l'utilisation d'agents de complexation et de conditions réactionnelles sous très hautes pressions. Par ailleurs, l'étude de ces réactions par des méthodes de calcul de mécanique quantique précédemment validées par des données expérimentales dans notre laboratoire permettra de mieux anticiper les difficultés rencontrées au cours de ce travail.

Les travaux réalisés lors de cette thèse laissent la place à de nombreuses perspectives pouvant faire l'objet de nouveaux projets de recherche accompagnés de nouveaux défis.

Partie Expérimentale

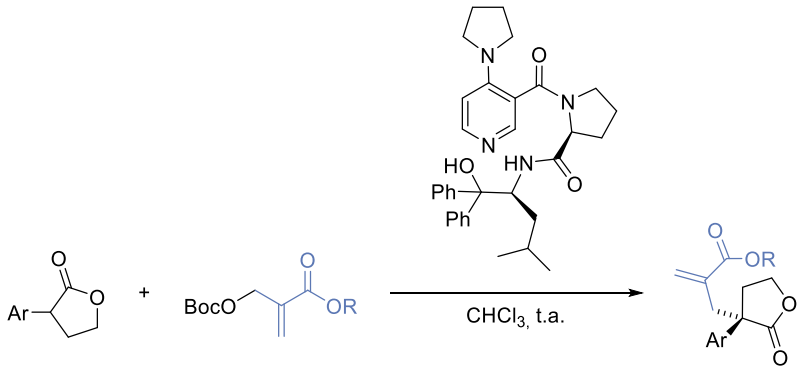
General informations

Solvents and commercially available reagents were purchased from standard chemical suppliers (Fisher, Sigma-Aldrich, ABCR) and used as received without further purification or drying. Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns (THF, Et_2O, CH_2Cl_2, DMF, MeCN, toluene). Reactions were performed under an atmosphere of dry argon. TLC analyses were done using aluminium sheets coated with silica gel 60 F254. Flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel 60 Å (0.04–0.06 mm). NMR spectra were recorded with 250 MHz (BBFO + Z-GRD Probe) (^{1}H: 250 MHz and ^{13}C: 63 MHz), 500 MHz (BBFO + Z-GRD Probe) (^{1}H: 500 MHz, ^{13}C: 126 MHz and ^{19}F: 471 MHz) and 600 MHz (CPTCI Z-GRD CryoProbe) (^{1}H: 600 MHz and ^{13}C: 151 MHz) spectrometers in $CDCl_3$ or DMSO-d_6. Chemical shifts are given in ppm, calibrated to the residual solvent peak except for the ^{19}F spectra which are not calibrated. and Coupling constants *J* are expressed in hertz (multiplicity: standard abbreviations). In the ^{13}C NMR data, reported signal multiplicities are related to C–F coupling. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on Q-TOF Micro micromass positive ESI (EV = 30 V).

I. Partie expérimentale du chapitre 1

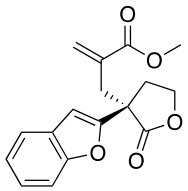
A. Les centres quaternaires simples

1. Les benzofuroyle-lactones avec différents adduits de MBH



General Procedure for Asymmetric Allyleic Alkylation on lactone : Unless specified **BL30** (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (0.55 mmol, 2.2 equiv) and starting aryle-lactone (0.25 mmol) unless specified in $CHCl_3$ (1 mL). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone. The resulting mixture was then purified with column chromatography.

Product 2



Compound **2** (72 mg, 96%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.38 (td, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 2.55 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 167.5, 155.0, 154.2, 135.2, 130.3, 128.0, 124.6, 123.2, 121.3, 111.3, 104.8, 66.0, 52.3, 49.1, 36.9, 32.6.

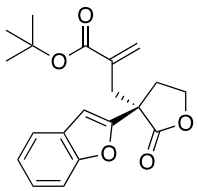
IR (neat) ν_{max} 3010, 2955, 2919, 2852, 1769, 1713, 1630, 1453, 1280, 1197, 1164, 1021, 952, 806, 757, 616, 464 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{17}H_{16}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 323.0895, found 323.0894.

$[\alpha]^{20}_D$ = +55 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (90:10).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 12.7 min, t_R (minor) = 18.4 min.

Product 3



Compound **3** (79 mg, 93%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.37 (td, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 7.0 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.5, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.55 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 166.2, 155.0, 154.5, 136.7, 129.3, 128.0, 124.5, 123.1, 121.2, 111.3, 104.6, 81.3, 77.4, 65.9, 49.2, 36.5, 32.6, 28.0.

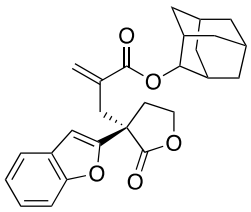
IR (neat) ν_{max} 3058, 2982, 2911, 1766, 1705, 1625, 1455, 1391, 1158, 1021, 948, 794, 745, 700, 439 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{22}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 365.1365, found 365.1368.

$[\alpha]^{20}_D$ = +41 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.4 min, t_R (minor) = 8.4 min.

Product 4



Compound **4** (94 mg, 90%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 2.57 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.73 (m, 8H), 1.63 – 1.56 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 166.5, 155.0, 154.5, 136.0, 129.8, 128.0, 124.6, 123.2, 121.3, 111.4, 104.7, 78.0, 66.1, 49.4, 37.5, 36.7, 36.4, 32.5, 32.1, 32.0, 27.3, 27.1.

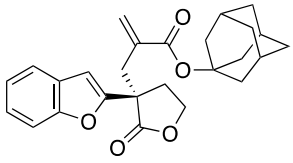
IR (neat) ν_{max} 2960, 1761, 1700, 1633, 1377, 1285, 1172, 1027, 928, 739, 632, 433 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{26}H_{29}O_5$ $[M + H]^+$ 421.2014, found 421.2015.

$[\alpha]^{20}_D$ = +38 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.9 min, t_R (minor) = 10.5 min.

Product 5



Compound **5** (96 mg, 92%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.5 Hz, 1H), 2.55 (dt, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.64 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 165.9, 155.0, 154.5, 136.7, 129.3, 128.1, 124.5, 123.1, 121.2, 111.4, 104.6, 81.4, 65.9, 49.2, 41.2, 36.5, 36.2, 32.6, 30.9.

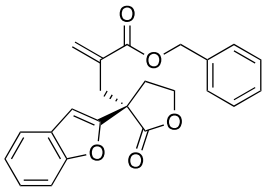
IR (neat) ν_{max} 2909, 2849, 1763, 1714, 1452, 1169, 1157, 1011, 813, 749, 688 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{26}H_{28}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 443.1833, found 443.1834.

$[\alpha]^{20}_D$ = +40 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.3 min, t_R (minor) = 9.7 min.

Product 6



Compound **6** (90 mg, 96%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 5H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.26 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (dt, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 166.9, 155.0, 154.2, 135.8, 135.2, 130.6, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 124.7, 123.2, 121.3, 111.4, 104.8, 77.4, 67.0, 66.0, 49.2, 36.9, 32.6.

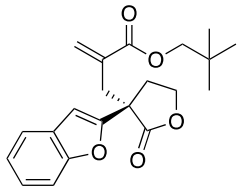
IR (neat) ν_{max} 3661, 2971, 2901, 1769, 1714, 1453, 1158, 1066, 1026, 953, 749, 697, 436 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{20}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 399.1210, found 399.1208.

$[\alpha]^{20}_D$ = +44 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (91:9).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 9.8 min, t_R (minor) = 12.3 min.

Product 7



Compound **7** (85 mg, 96%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 167.2, 155.0, 154.3, 135.4, 130.0, 128.0, 124.6, 123.2, 121.2, 111.4, 104.7, 74.5, 66.0, 49.3, 36.7, 32.4, 31.6, 26.6.

IR (neat) ν_{max} 2958, 1771, 1712, 1577, 1453, 1371, 1163, 1026, 750 cm^{-1}.

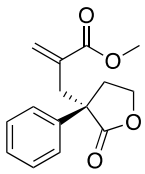
ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{24}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 379.1524, found 379.1521.

$[\alpha]^{20}_D$ = +41 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.0 min, t_R (minor) = 9.4 min.

2. *Etendue de la méthodologie sur différents groupements aromatiques*

Product 8



Compound **8** (37 mg, 58%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 167.8, 138.2, 135.6, 130.2, 128.8, 127.8, 126.7, 126.7, 65.4, 52.07, 52.14, 39.7, 33.5.

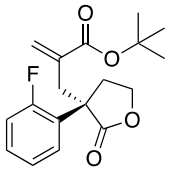
IR (neat) ν_{max} 2951, 1762, 1715, 1627, 1444, 1193, 1151, 1023, 957, 699, 506 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{15}H_{16}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 283.0945, found 283.0946.

$[\alpha]^{20}_D$ = +59 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (89:11).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 75:25, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 12.6 min, t_R (minor) = 17.3 min.

Product 9



Compound **9** (52 mg, 65%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.11 (dt, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.68 –2.59 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 166.5, 161.4 (d, *J* = 247.0 Hz), 137.1, 129.9, 129.7 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.7 (d, *J* = 3.5 Hz), 127.6 (d, *J* = 10.5 Hz), 124.3 (d, *J* = 3.5 Hz), 116.8 (d, *J* = 23.0 Hz), 81.3, 65.7, 50.9, 36.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 34.1 (d, *J* = 5.5 Hz), 28.1.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -110.2 (m).

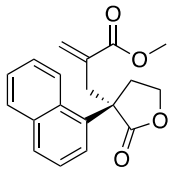
IR (neat) ν_{max} 2977, 2931, 1768, 1708, 1489, 1368, 1146, 757 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{18}H_{21}FNaO_4$ $[M + Na]^+$ 343.1322, found 343.1320.

[α] $^{20}_D$ = +19 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (78:22).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.5 min, t_R (minor) = 8.8 min.

Product 10



The reaction was carried on 0.5 mmol scale and **10** (20 mg, 12%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H) 6.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.20 (td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (ddd, *J* = 11.0, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 179.4, 168.6, 135.8, 135.4, 134.8, 132.0, 130.1, 130.0, 129.5, 126.3, 125.7, 125.5, 125.4, 125.1, 65.8, 55.9, 52.5, 36.8, 33.3.

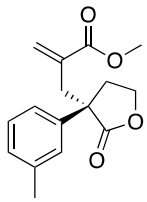
IR (neat) ν_{max} 2951, 1766, 1710, 1626, 1599, 1440, 1170, 1147, 1028, 805, 776, 730 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{19}H_{18}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 333.1103, found 333.1105.

$[\alpha]^{20}_D$ = +30 (*c* 0.36; $CHCl_3$), er (73:27).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.4 min, t_R (minor) = 10.6 min.

Product 11



Compound **11** (48 mg, 70%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.26 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 168.0, 138.6, 138.3, 135.7, 130.3, 128.7, 128.6, 127.4, 123.7, 65.4, 52.4, 52.2, 39.6, 33.6, 21.7.

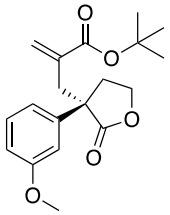
IR (neat) ν_{max} 2987, 2901, 1764, 1715, 1587, 1627, 1438, 1371, 1193, 1159, 1024, 703, 439 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{16}H_{18}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 297.1103, found 297.1105**.**

$[\alpha]^{20}_D$ = +62 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (86:14).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 9.7 min, t_R (minor) = 13.2 min.

Product 12



Compound **12** (35 mg, 43%) was obtained as a colourless oil after two silica gel column chromatographies (Petroleum ether/EtOAc 90:10 then CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (m, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 166.6, 160.0, 140.4, 137.2, 129.8, 129.3, 119.0, 113.0, 112.9, 81.0, 65.4, 55.4, 52.5, 39.4, 33.8, 28.1.

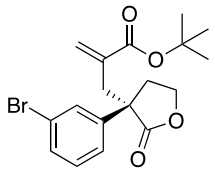
IR (neat) ν_{max} 2975, 1764, 1704, 1599, 1582, 1247, 1144, 1024, 848, 699 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{19}H_{24}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 355.1521, found 355.1523.

$[\alpha]^{20}_D$ = +67 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (95:5).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.7 min, t_R (minor) = 10.6 min.

Product 13



Compound **13** (79 mg, 83%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.5, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 166.4, 141.3, 136.9, 131.0, 130.4, 129.9, 129.6, 125.6, 123.0, 81.3, 65.3, 52.2, 39.5, 33.7, 28.1.

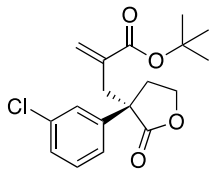
IR (neat) ν_{max} 2973, 2909, 1759, 1702, 1627, 1403, 1367, 1343, 1166, 1150, 1024, 945, 783, 703 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{18}H_{21}BrNaO_4$ $[M + Na]^+$ 403.0521, found 403.0522.

$[\alpha]^{20}_D$ = +61 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.8 min, t_R (minor) = 7.1 min.

Product 14



Compound **14** (82 mg, 98%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 166.4, 141.0, 136.9, 134.9, 130.1, 129.6, 128.1, 128.0, 127.1, 125.1, 81.3, 81.2, 65.3, 52.2, 39.5, 33.7, 28.1.

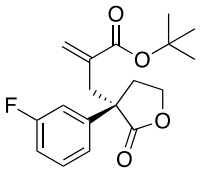
IR (neat) ν_{max} 2977, 2932, 1765, 1707, 1571, 1367, 1146, 1024, 695 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{18}H_{21}ClNaO_4$ $[M + Na]^+$ 359.1026, found 359.1028.

$[\alpha]^{20}_D$ = +73 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.7 min, t_R (minor) = 7.0 min.

Product 15



Compound **15** (64 mg, 80%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (td, *J* = 8.0, 6,0 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.89 (tdd, *J* = 8.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 14.0, Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 13.0, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 166.4, 163.0 (d, *J* = 246.5 Hz), 141.5 (d, *J* = 7.0 Hz), 136.9, 130.4 (d, *J* = 8.0 Hz), 129.5, 122.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 114.8 (d, *J* = 21.0 Hz), 114.2 (d, *J* = 23.0 Hz), 81.2, 65.3, 52.1, 39.5, 33.7, 28.1.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -111.8 (ddd, *J* = 10.5, 8.5, 6.0 Hz).

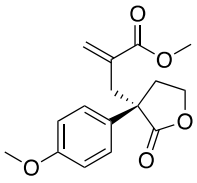
IR (neat) ν_{max} 2977, 1765, 1705, 1614, 1586, 1393, 1368, 1146, 1024, 696, 456 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{18}H_{21}FNaO_4$ $[M + Na]^+$ 343.1322, found 343.1321**.**

[α] $^{20}_{D}$ = +62 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.9 min, t_R (minor) = 7.3 min.

Product 16



The reaction was carried on 0.5 mmol scale and **16** (26 mg, 18%) was obtained as a white powder after two silica gel column chromatographies (Petroleum ether/EtOAc 90:10 then CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 10.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7, 167.9, 159.1, 135.6, 130.3, 129.9, 128.0, 114.1, 65.4, 55.4, 52.2, 51.5, 39.8, 33.6, 29.8.

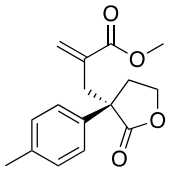
IR (neat) ν_{max} 2951, 2838, 1762, 1704, 1599, 1582, 1247, 1144, 1024, 848, 699 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{16}H_{18}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 313.1052, found 313.1053.

[α] $^{20}_D$ = +41 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (86:14).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 14.1 min, t_R (minor) = 18.3 min.

Product 17



Compound **17** (28 mg, 41%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 2.5, 1H), 4.01 (td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 167.9, 137.6, 135.7, 135.2, 130.2, 129.5, 126.6, 65.4, 52.2, 52.0, 39.7, 33.6, 21.0.

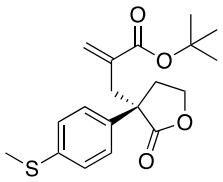
IR (neat) ν_{max} 2951, 1765, 1716, 1627, 1513, 1439, 1285, 1195, 1154, 1022, 813, 751 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{18}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 297.1103, found 297.1102**.**

$[\alpha]^{20}_D$ = +57 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (82:18).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 11.0 min, t_R (minor) = 14.0 min.

Product 18



Compound **18** (88 mg, 92%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 166.5, 138.3, 137.1, 135.3, 129.4, 127.3, 126.7, 81.1, 65.4, 52.0, 39.4, 33.7, 28.1, 15.7.

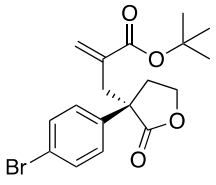
IR (neat) ν_{max} 2976, 2922, 1763, 1705, 1438, 1367, 1145, 1024, 815 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{19}H_{24}NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 371.1294, found 317.1293.

[α] $^{20}_{D}$ = +51 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.7 min, t_R (minor) = 11.4 min.

Product 19



Compound **19** (87 mg, 92%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.5, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 166.4, 137.9, 136.9, 132.0, 129.5, 128.7, 122.0, 81.2, 65.3, 51.9, 39.5, 33.7, 28.0.

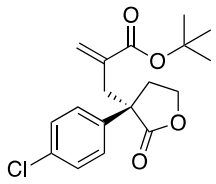
IR (neat) ν_{max} 2978, 2912, 1755, 1709, 1626, 1588, 1487, 1339, 1163, 1145, 1128, 1023, 1007, 758, 733, 498 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{18}H_{21}BrNaO_4$ $[M + Na]^+$ 403.0521, found 403.0521.

$[\alpha]^{20}_D$ = +17 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (91:9).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.3 min, t_R (minor) = 7.6 min. Recrystallization in hexane led to compound **10** (69 mg, 74%) with er (>99:1).

Product 20



Compound **20** (82 mg, 98%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.03 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 13.0, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 166.5, 137.4, 136.9, 133.8, 129.5, 129.0, 128.9, 128.3, 81.2, 65.3, 51.9, 39.6, 33.7, 28.14, 28.09, 28.0.

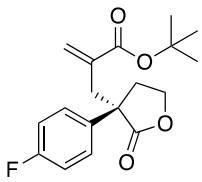
IR (neat) ν_{max} 2980, 1754, 1709, 1626, 1492, 1339, 1163, 1146, 1128, 1024, 974, 831, 502 cm^{-1}.

ESI-HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{21}ClNaO_4$ $[M + Na]^+$ 359.1026, found 359.1028.

$[\alpha]^{20}_D$ = +55 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (87:13).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.9 min, t_R (minor) = 7.2 min.

Product 21



Compound **21** (64 mg, 80%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.03 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 166.5, 163.1 (d, *J* = 246.9 Hz) 137.0, 134.5 (d, *J* = 3.5 Hz), 129.4, 128.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 115.7 (d, *J* = 21.5 Hz), 81.2, 65.3, 51.8, 39.7, 33.9, 28.2, 28.1, 28.1.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -114.8 (dq, *J* = 9.0, 4.5 Hz).

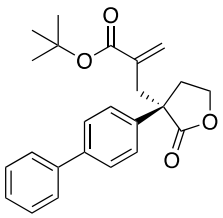
IR (neat) ν_{max} 2980, 1766, 1707, 1626, 1604, 1477, 1509, 1368, 1227, 1144, 1025, 815, 683 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{18}H_{21}FNaO_4$ $[M + Na]^+$ 343.1322., found 343.1318.

$[\alpha]^{20}_D$ = +55 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.9 min, t_R (minor) = 7.3 min.

Product 22



Compound **22** (69 mg, 73%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 – 7.55 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 166.6, 140.7, 140.4, 137.8, 137.2, 129.4, 129.0, 127.6, 127.5, 127.24, 127.16, 81.1, 65.4, 52.3, 39.5, 33.8, 28.1.

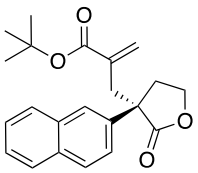
IR (neat) ν_{max} 2979, 2931, 1753, 1708, 1630, 1486, 1441, 1391, 1366, 1273, 1152, 1027, 960, 695 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{26}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 401.1729, found 401.1732**.**

$[\alpha]^{20}_D$ = +74 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.5 min, t_R (minor) = 10.5 min.

Product 23



Compound **23** (74 mg, 96%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.74 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 166.6, 137.2, 136.1, 133.2, 132.7, 129.4, 128.9, 128.3, 127.6, 126.6, 126.5, 125.6, 124.7, 81.1, 65.4, 52.9, 39.3, 33.9, 28.1.

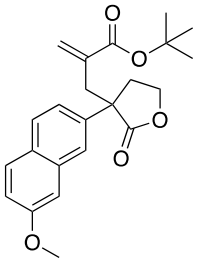
IR (neat) ν_{max} 3671, 2979, 2901, 1757, 1703, 1628, 1365, 1157, 1140, 1020, 945, 817, 759, 475 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{22}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 375.1572, found 375.1574.

$[\alpha]^{20}_D$ = +81 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.0 min, t_R (minor) = 9.6 min.

Product 24



Compound **24** (93 mg, 98%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.30 (dt, *J* = 9.0, 8.0, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 166.6, 158.2, 137.2, 133.9, 133.6, 129.7, 129.4, 128.6, 127.7, 125.4, 125.2, 119.4, 105.5, 81.1, 65.5, 55.5, 52.7, 39.3, 33.8, 28.0.

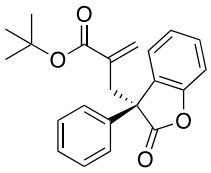
IR (neat) ν_{max} 3059, 2976, 2918, 1758, 1700, 1604, 1262, 1161, 1019, 846, 819, 668, 471 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{26}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 405.1678, found 405.1682.

$[\alpha]^{20}_D$ = + 86 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 9.1 min, t_R (minor) = 13.2 min.

Product 25



Compound **25** (66 mg, 76%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 165.7, 153.1, 138.9, 136.9, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.1, 126.8, 124.1, 110.7, 80.9, 56.7, 38.7, 27.9.

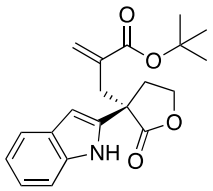
IR (neat) ν_{max} 2977, 2934, 1799, 1707, 1597, 1367, 1345, 1229, 1145, 1060, 881, 760, 734, 694, 450 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{22}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 373.1416, found 373.1419**.**

$[\alpha]^{20}_D$ = +80 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 7.3 min, t_R (major) = 9.3 min.

Product 26



Compound **26** (76 mg, 90%) was obtained as a brown solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (bs, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 6.5 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 13.1, 7.5, 6.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 166.1, 136.5, 136.4, 135.5, 129.2, 127.8, 122.4, 120.4, 120.1, 111.3, 100.9, 81.3, 77.4, 66.6, 47.9, 39.1, 32.9, 27.9.

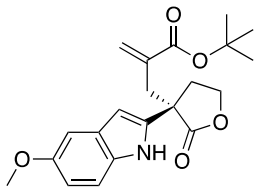
IR (neat) ν_{max} 3440, 2981, 1754, 1704, 1624, 1444, 1341, 1148, 1019, 968, 789, 742, 472, 442 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{20}H_{23}NNaO_4$ $[M + Na]^+$ 364.1523, found 364.1522.

$[\alpha]^{20}_D$ = +27 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (78:22).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.0 min, t_R (minor) = 6.5 min.

Product 27



Compound **27** (91 mg, 98%) was obtained as a brown solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (dt, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 166.2, 154.4, 136.4, 136.2, 131.7, 129.3, 128.2, 112.6, 112.0, 102.3, 100.7, 81.3, 66.6, 56.0, 48.0, 39.2, 33.0, 28.0.

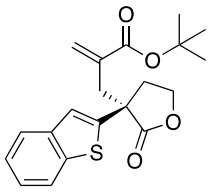
IR (neat) ν_{max} 3412, 3375, 2980, 1758, 1742, 1703, 1625, 1589, 1487, 1297, 1203, 1178, 1149, 1024, 711, 552, 461 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{25}NNaO_5$ $[M + Na]^+$ 394.1631, found 394.1630.

$[\alpha]^{20}_D$ = +22 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (78:22).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.4 min, t_R (minor) = 11.8 min.

Product 28



Compound **28** (87 mg, 98%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (CH_2Cl_2) and with a 70% yield after recristallisation in hexane allowing a >99:1 enantiomeric ratio.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.5, 8.5, 7.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 166.3, 143.3, 139.5, 139.4, 136.6, 129.6, 124.7, 124.6, 123.8, 122.6, 122.3, 81.3, 65.9, 50.6, 39.9, 35.1, 28.1.

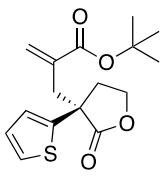
IR (neat) ν_{max} 2951,1766, 1713, 1635, 1590, 1473, 1434, 1369, 1148, 1025, 956, 751 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{22}SNaO_4$ $[M + Na]^+$ 381.1136, found 381.1138.

$[\alpha]^{20}_D$ = +66 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (95:5).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.4 min, t_R (minor) = 11.4 min. Recrystallization in hexane led to compound **22** (62 mg, 70%) with er (>99:1).

Product 29



Compound **29** (74 mg, 96%) was obtained as a colourless oil after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.22 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 166.3, 142.5, 136.6, 129.3, 127.0, 125.6, 125.2, 81.1, 65.7, 49.9, 40.3, 35.0, 28.0.

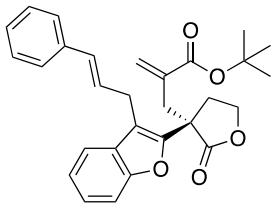
IR (neat) ν_{max} 2976, 1765, 1704, 1626, 1393, 1218, 1151, 1025, 849, 530 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{16}H_{20}NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 331.0980, found 331.0980.

$[\alpha]^{20}_D$ = +65 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (96:4).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.8 min, t_R (minor) = 10.6 min.

Product 30



Compound **30** (100 mg, 88%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.33 (td, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

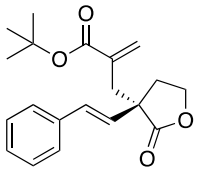
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 166.4, 153.4, 148.3, 137.4, 137.0, 131.3, 130.0, 129.1, 128.6, 128.5, 127.3, 127.24, 127.16, 126.3, 124.6, 122.8, 120.1, 115.6, 111.2, 81.2, 66.3, 49.7, 36.5, 33.7, 28.0, 27.0.
IR (neat) ν_{max} 2976, 1770, 1705, 1453, 1367, 1145, 1024, 960, 848, 746, 691 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{29}H_{30}NaO_5$ M + Na]$^+$ 481.1991, found 481.1992.

[α] $^{20}_{D}$ = +35 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.1 min, t_R (minor) = 7.5 min.

Product 31



Compound **31** (68 mg, 84%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.30 – 6.11 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 7.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

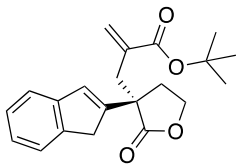
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 166.5, 137.1, 136.3, 131.2, 129.2, 128.8, 128.7, 128.2, 126.6, 81.3, 65.6, 50.0, 37.7, 32.6, 28.1.

IR (neat) ν_{max} 2980, 2927, 1752, 1700, 1366, 1343, 1154, 1211, 1019, 850, 739, 691 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{20}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 351.1572, found 351.1576.

$[\alpha]^{20}_D$ = +26 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (70:30).
The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.3 min, t_R (minor) = 8.6 min.

Product 32



Compound **32** (73 mg, 86%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.32 (td, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.67 – 3.32 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 13.5, 9.5, 8.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 166.4, 145.4, 143.8, 143.3, 137.5, 129.5, 128.6, 126.6, 125.1, 123.8, 123.7, 121.1, 81.2, 65.7, 50.2, 38.9, 37.7, 32.9, 27.9.

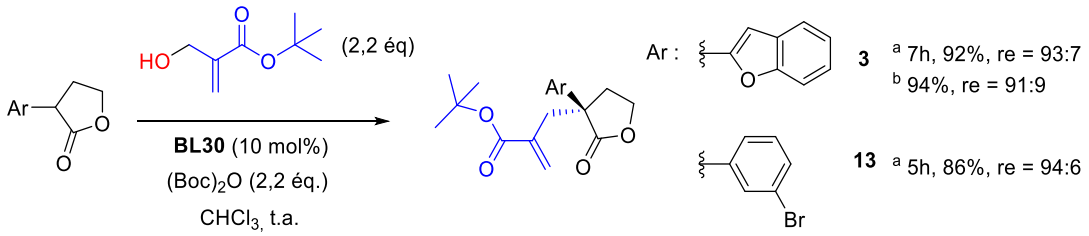
IR (neat) ν_{max} 3000, 2979, 1764, 1697, 1366, 1298, 1154, 1022, 754, 717, 411 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 363.1572, found 363.1574.

$[\alpha]^{20}_D$ = +55 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (76:24).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.6 min, t_R (minor) = 10.2 min.

3. *Activation In situ*

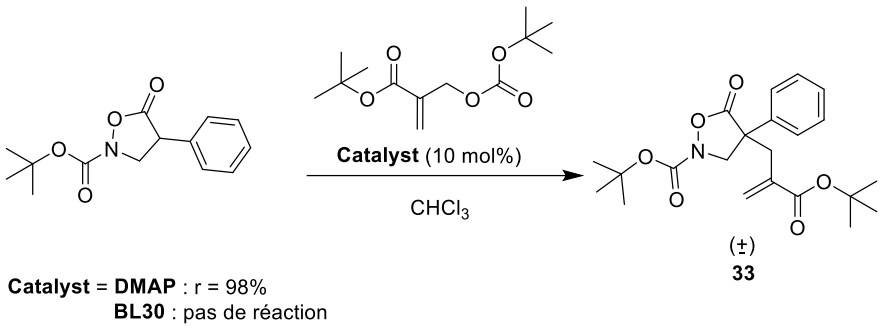


General procedure for *in situ* activation : Boc_2O (0.55 mmol) was added to a mixture of MBH alcohol (0.55 mmol) and starting aryle-lactone (0,25 mmol) in $CHCl_3$ (1 mL). Then **BL30** (10 mol%) was added to the reaction mixture. The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone. The resulting mixture was then purified on silica gel.

Compound **3** (78 mg, 92%) was obtained after silica gel column chromatography (Petroluem ether/EtOAc 90:10).

Compound **13** (81 mg, 86%) was obtained after silica gel column chromatography (Petroluem ether/EtOAc 80:20).

Product 33



DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) was added to a solution of aryle-*N*-Boc-oxazolidinone (65 mg, 0.25 mmol) and MBH carbonate (142 mg, 0.55 mmol, 2.2 equiv) in $CHCl_3$ (1 mL) and the solution was stirred under argon for 5 hours. Compound **33** (98 mg, 98%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (CH_2Cl_2).

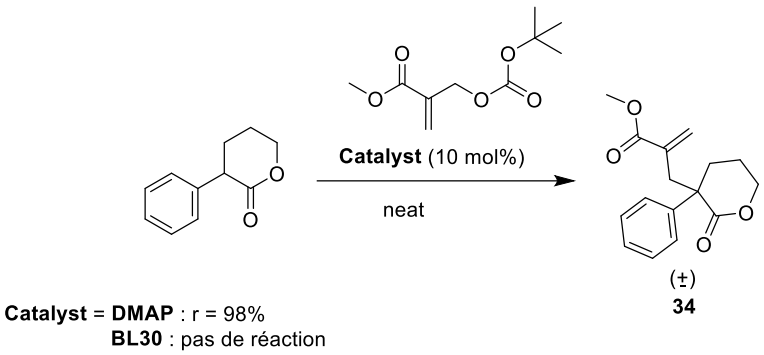
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (s, 9H). [1]

^{3}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 166.2, 156.0, 136.5, 136.2, 130.1, 129.11, 129.06, 128.5, 126.91, 126.86, 83.9, 81.5, 58.1, 53.8, 38.7, 28.1, 27.8.

IR (neat) ν_{max} 2978, 2934, 1793, 1749, 1704, 1629, 1449, 1368, 1255, 1140, 847, 697 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{29}NNaO_6$ $[M + Na]^+$ 426.1893, found 426.1890.

Product 34



DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) was added to a mixture of δ-valérolactone (44 mg, 0.25 mmol) and MBH carbonate (142 mg, 0.55 mmol, 2.2 equiv) and stirred under argon for 24h. Compound **34** (43 mg, 63%) was obtained as a colourless oil after two silica gel column chromatographies (CH_2Cl_2 then Petroleum ether/EtOAc 95:5).

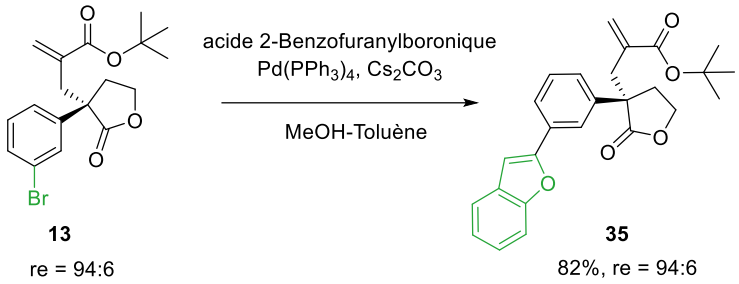
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.17 (dt, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 168.2, 139.2, 136.1, 130.1, 129.0, 127.7, 126.5, 67.7, 52.4, 52.0, 41.4, 27.2, 19.4.

IR (neat) ν_{max} 2950, 1717, 1626, 1599, 1495, 1445, 1268, 1193, 1149, 1090, 975, 815, 762, 724, 700, 541 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{18}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 297.1103, found 297.1105.

4. *Transformations ciblant à valoriser les substrats*



$Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol, 10 mol%) was added to a round bottom flask previously flushed with argon and filled with **13** (100 mg, 0.35 mmol), benzofuroyleboronic acid (84 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv) and Cs_2CO_3 (169 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv) in THF:MeOH 95:5 (3.7 mL). The reaction was refluxed for 18 hours then the reaction was allowed to cool to room temperature. Compound **35** (120 mg, 82%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 1H), 7.79 (dt, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 13.5, 9.5, 8.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 166.6, 155.5, 155.1, 139.7, 137.1, 131.2, 129.6, 129.4, 129.2, 127.0, 124.6, 124.4, 123.19, 123.17, 121.12, 111.4, 102.1, 81.2, 65.5, 52.6, 39.5, 33.9, 28.1.

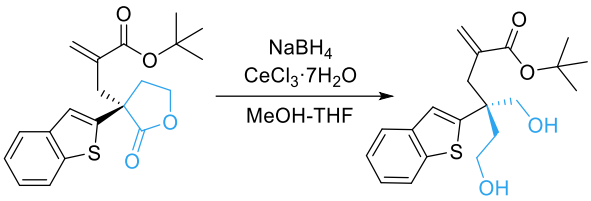
IR (neat) ν_{max} 2974, 1761, 1703, 1623, 1451, 1176, 1144, 1021, 792, 733, 703, 693, 453 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{26}H_{26}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 441.1678, found 441.1678.

$[\alpha]^{20}_D$ = +68 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.7 min, t_R (minor) = 9.2 min.

Product 36



28
re = 95:5

36
82%, re = 95:5

$CeCl_3 \bullet 7H_2O$ (128 mg, 0.50 mmol, 2 equiv) was added to a solution of **28** (93 mg, 0.25 mmol) in MeOH:THF 4:1 (2 mL) at 0°C. After 10 minutes stirring, $NaBH_4$ (48 mg, 1.25 mmol, 5 equiv) was slowly added to the reaction mixture over a period of 20 minutes and the reaction was stirred for another 10 minutes. The resulting mixture was quenched with glacial acetic acid and concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with EtOAc and washed with $NaHCO_3$ and brine, then dried with Na_2SO_4. Compound **36** (77 mg, 82%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (dt, *J* = 14.5, 6.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4, 149.7, 139.8, 138.7, 136.8, 129.6, 124.3, 124.1, 123.4, 122.2, 121.1, 81.8, 65.1, 59.1, 47.1, 41.6, 39.7, 28.0.

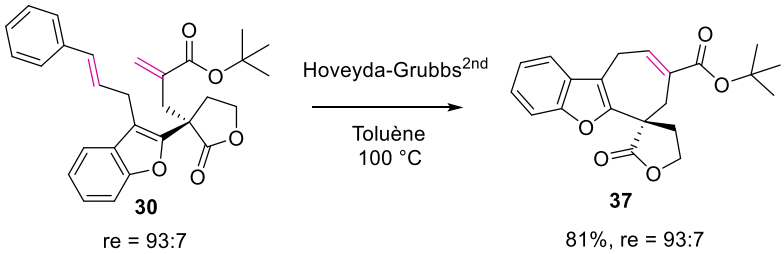
IR (neat) ν_{max} 3298, 2973, 1708, 1632, 1459, 1313, 1156, 1048, 1005, 823, 754, 560, 430 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{26}NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 385.1450, found 385.1449.

[α]$^{20}_D$ = -32 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 5.4 min, t_R (minor) = 6.3 min. Single crystal was obtained by diffusion of pentane in EtOAc.

Product 37



Hoveyda-Grubbs 2nd generation (7.8 mg, 0.0125 mmol, 10 mol%) was added to a solution of **30** (228 mg, 0.50 mmol) in Toluene (7 mL) and the solution was heated at 110°C for 2 hours then allowed to cool to room temperature. Compound **37** (143 mg, 81%) was obtained as a white powder after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 4.62 (td, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 13.0, 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 166.2, 153.1, 151.5, 143.2, 132.9, 128.5, 124.7, 122.8, 118.8, 113.7, 111.3, 81.3, 66.2, 47.2, 33.7, 30.3, 28.2, 21.9.

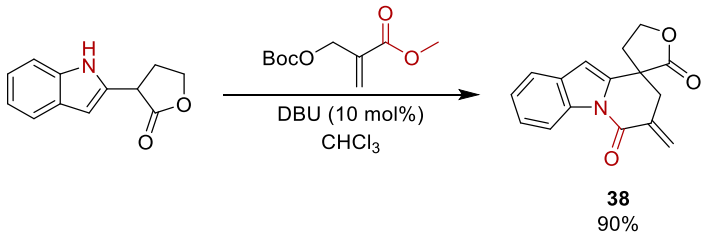
IR (neat) ν_{max} 2970, 1770, 1702, 1455, 1368, 1224, 1196, 1169, 1102, 1023, 871, 744, 434 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{22}NaO_5^+$ $[M + Na]^+$ 377.1366, found 377.1365.

[α] $^{20}_D$ = +54 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 12.6 min, t_R (minor) = 21.0 min.

Product 38



38
90%

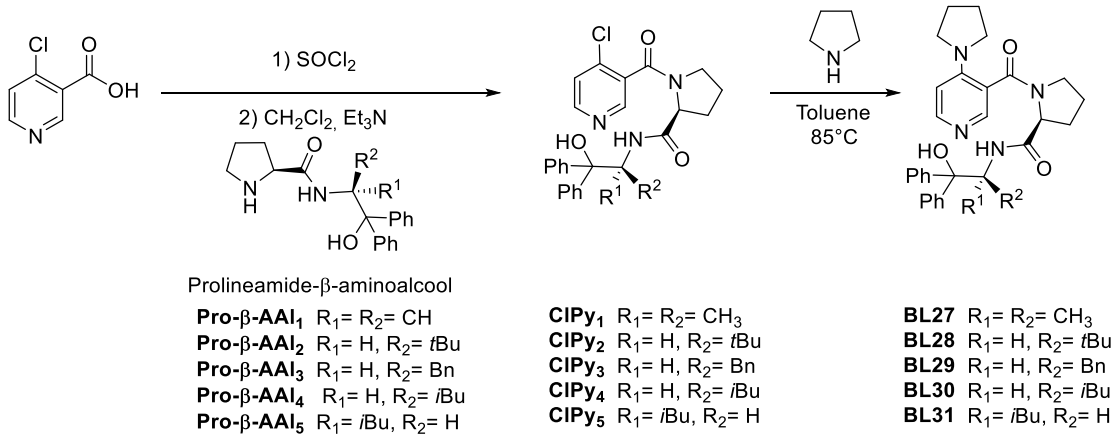
DBU (10 mol%) was added to a solution of indoyle-lactone (0.25 mmol) and MBH adduct (0.55 mmol) in $CHCl_3$ (1 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone after 1h. Neat compound **38** (60 mg, 90%) was obtained as a yellow powder by purification on silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 80:20).

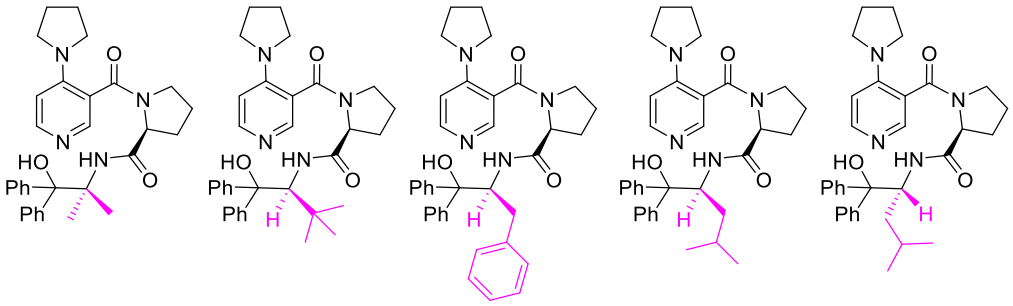
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.45 (dt, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 161.3, 136.3, 135.2, 134.2, 129.0, 127.4, 125.2, 124.3, 120.5, 116.4, 105.3, 65.2, 44.0, 37.7, 35.3.

B. Synthèse des catalyseurs

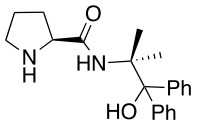
Catalysts **BL27** to **BL31** were synthesized according to procedure described by Dàlaigh and Connon.[7] Pro-beta-β-AAl were synthesized according to procedure described in literature, [8] **Pro-β-Aal$_3$**, **Pro-β-Aal$_4$** are known compounds.





BL27 **BL28** **BL29** **BL30** **BL31**

1. *Prolineamide-β-aminoalcools*



Pro-β-Aal$_1$ (2.2 g, 67%) was obtained after recrystallization from EtOAc.

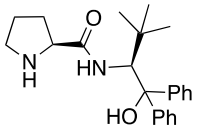
^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 (bs, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.55 (bs, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 3.45 (bs, 1H), 2.91 (dt, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) 1.35-1.55 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 176.0, 146.4, 145.1, 128.4, 128.3, 127.3, 126.7, 126.6, 82.5, 61.9, 60.3, 47.4, 30.2, 26.3, 24.8.

IR (neat) ν_{max} 3370, 3157, 2887, 1632, 1518, 1471, 1391, 1286, 1048, 1002, 755, 700, 589, 445 cm^{-1}.

ESI-HRMS: *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{25}N_2O$ $[M + H]^+$ 321.1967, found 321.1965.

$[\alpha]^{20}_D$ = -72 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Pro-β-Aal$_2$ (1.9 g, 79%) was obtained after recrystallization from EtOAc.

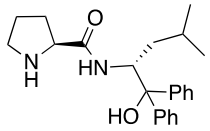
^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (bs, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 2.88 (dt, *J* = 10.0, 7 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 10.0, 7 Hz, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.58 – 1.36 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.8, 148.8, 146.9, 128.1, 127.9, 126.6, 126.3, 125.7, 125.3, 60.8, 47.4, 38.2, 30.4, 29.9, 26.2.

IR (neat) ν_{max} 3370, 3156, 2970, 1640, 1512, 1392, 1173, 755, 706, 694 cm^{-1}.

ESI-HRMS: *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{31}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 367.2786, found 367.2384.

[α]$^{20}_D$ = -113 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Pro-β-Aal$_3$ (1.8 g, 81%) was obtained after recrystallization from EtOAc.

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.5, 5.0Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.30 – 1.09 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.4, 145.8, 145.2, 128.4, 128.1, 127.0, 126.7, 125.7, 81.4, 60.4, 54.2, 47.1, 39.1, 30.4, 25.9, 25.3, 24.1, 21.7.

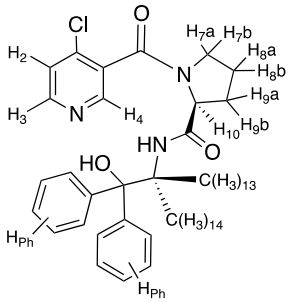
IR (neat) ν_{max} 3417, 3336, 3269, 2956, 2874, 1630, 1522, 1446, 1152, 1061, 743, 692 cm^{-1}.

ESI-HRMS: *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{31}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 367.2786, found 367.2383.

$[\alpha]^{20}_D$ = -6 (*c* 0.5; $CHCl_3$).

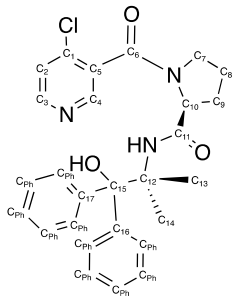
2. *Intermédiaires ClPy*

Compounds **ClPy** are present as a mixture of two rotamers in slow exchange in DMSO. The presence of two rotameric forms (*vs* diastereoisomeric forms) of compounds **ClPy** in DMSO-d_6 is unambiguously highlighted by the presence in the 2D NOESY spectrum of compound **ClPy$_1$** and **ClPy$_4$** (recorded at 323K and 353K) of cross peaks of the same sign as the diagonal peaks.



Chloropyridine **ClPy$_1$** (0.6 g, 80%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 93:7) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 1/1.4.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot1*), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot2*), 8.48 (s, H_4 *Rot1*), 8.37 (s, H_4 *Rot2*), 7.65 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot1*), 7.62 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot2*), 7.55 – 7.10 (m, H_{Ph}), 4.43 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, H_{10} *Rot1*), 4.05 (d, *J* = 5.5 Hz, H_{10} *Rot2*), 3.40-3.50 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot1*), 3.20 – 3.12 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot1*), 3.12 – 3.05 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot2*), 1.89 – 1.76 (m, H_{9a} *Rot1-Rot2*), 1.68 – 1.54 (m, H_{8a} *Rot1-Rot2*), 1.40 (s, $H_{13\text{-}14}$ *Rot1-Rot2*), 1.32 (s, $H_{13\text{-}14}$ *Rot1-Rot2*),1.53 – 1.30 (m, H_{8b} *Rot1-Rot2*), 1.10 (s, $H_{13\text{-}14}$ *Rot1-Rot2*), 1.02 (s, $H_{13\text{-}14}$ *Rot1-Rot2*), 1.05 – 0.90 (m, H_{9b} *Rot1-Rot2*).



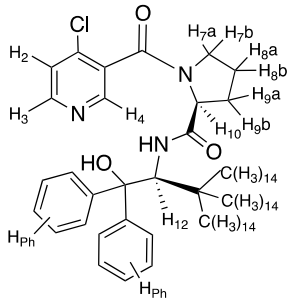
Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 1/1.4.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.9 and 171.8 (C_{11} *Rot1-Rot2*), 163.5 and 163.3 (C_6 *Rot1-Rot2*), 151.1 and 150.8 (C_3 *Rot1-Rot2*), 148.4 and 148.0 (C_4 *Rot1-Rot2*), 146.2, 146.12, 144.85 and 144.36 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 139.2 (C_1 *Rot1-Rot2*), 132.5 and 132.3 (C_5 *Rot1-Rot2*), 128.2 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.87 (C_{Ph}), 127.08 (C_{Ph}), 127.0 (C_{Ph}), 127.0 (C_{Ph}), 126.5 (C_{Ph}), 124.74 and 124.66 (C_2 *Rot1-Rot2*), 81.7 and 81.60 (C_{15} *Rot1-Rot2*), 61.46 and 61.40 (C_{12} *Rot1-Rot2*), 60.30 and 59.46 (C_{10} *Rot1-Rot2*), 48.3 and 46.6 (C_7 *Rot1-Rot2*), 30.9 and 28.9 (C_9 *Rot1-Rot2*), 27.8, 24.2, 23.2 ($C_{13\text{-}14}$ *Rot1-Rot2*), 23.9 and 22.1 (C_8 *Rot1-Rot2*).

IR (neat) ν_{max} 3266, 3065, 2986, 2882, 1623, 1442, 1391, 1156, 753, 702 cm^{-1}.

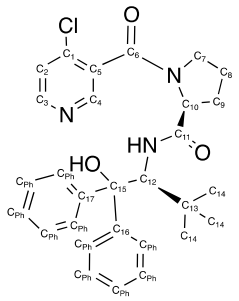
ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{27}H_{28}N_3O_3NaCl$ $[M + Na]^+$ 500.1717, found 500.1718.

[α] $^{20}_D$ = -96 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Chloropyridine **ClPy$_2$** (1 g, 90%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 93:7) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 1/1.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot1*), 8.50 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot2*), 8.48 (s, H_4 *Rot1*), 8.41 (s, H_4 *Rot2*), 7.69 (d, *J* = 10.0 Hz, NH, *Rot1*), 7.65 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot1*), 7.64 – 7.61 (m, H_{Ph}), 7.59 – 7.53 (m, H_2 *Rot2* H_{Ph}), 7.49 – 7.44 (m, H_{Ph}), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, NH), 7.26 – 7.15 (m, H_{Ph}), 7.12 – 7.03 (m, H_{Ph}), 5.53 (s, OH, *Rot1*), 5.30 (s, OH, *Rot2*), 4.94 (d, *J* = 10.0 Hz, H_{12} *Rot1*), 4.72 (d, *J* = 10.0 Hz, H_{12} *Rot2*), 4.23 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, H_{10} *Rot1*), 4.03 – 3.93 (m, H_{10} *Rot2*), 3.66 – 3.48 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot1*), 3.40-3.33 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot1*), 3.26 – 3.15 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot2*), 3.15 – 3.03 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot2*), 1.76 – 1.32 (m, $H_{8a\text{-}8b}$, H_{9a} *Rot1-Rot2*), 0.79 (s, H_{14}, *Rot1*), 0.72 (m, H_{9b}, *Rot1*), 0.42 (s, H_{14}, *Rot2*), 0.34 (m, H_{9b}, *Rot2*).



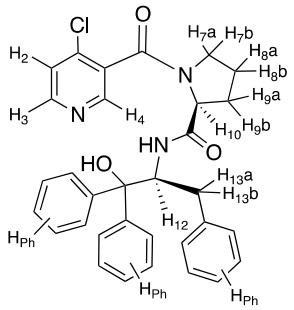
Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 1/1.

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 169.7 and 169.5 (C_{11} *Rot1-Rot2*), 163.5 and 163.0 (C_6 *Rot1-Rot2*), 151.2 and 150.8 (C_3 *Rot1-Rot2*) , 149.6 and 149.3 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 148.8 and 148.0 (C_4 *Rot1-Rot2*), 147.0 and 146.7 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 139.2 (C_1 *Rot1-Rot2*), 132.9 and 132.4 (C_5 *Rot1-Rot2*), 127.7 (C_{Ph}), 127.71 (C_{Ph}), 127.68 (C_{Ph}), 127.55 (C_{Ph}), 125.97 (C_{Ph}), 125.94 (C_{Ph}), 125.85 (C_{Ph}), 125.79 (C_{Ph}), 125.28 (C_{Ph}), 125.21 (C_{Ph}), 124.82 and 124.70 (C_2 *Rot1-Rot2*), 124.45 (C_{Ph}), 81.66 and 79.24 (C_{15} *Rot1-Rot2*), 60.49 (C_{10} *Rot1-Rot2*), 60.21 and 60.09 (C_{12} *Rot1-Rot2*), 59.37 (C_{10} *Rot1-Rot2*), 48.20 and 46.56 (C_7 *Rot1-Rot2*), 37.28 and 36.48 (C_{13} *Rot1-Rot2*), 30.77 (C_9 *Rot1-Rot2*), 29.55 and 29.39 (C_{14} *Rot1-Rot2*), 28.43 (C_9 *Rot1-Rot2*), 24.11 and 22.12 (C_8 *Rot1-Rot2*).

IR (neat) ν_{max} 3341, 3063, 2956, 2875, 1669, 1633, 1446, 1065, 745, 705, 458 cm^{-1}.

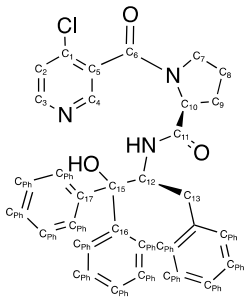
ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{29}H_{32}N_3O_3NaCl$ $[M + Na]^+$ 528.2030, found 528.2029.

$[\alpha]^{20}_D$ = -116 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Chloropyridine **ClPy$_3$** (250 mg, 67%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 99:1) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 1.2/1.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot1*), 8.55 (d d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot2*), 8.38 (s, H_4 *Rot1*), 8.16 (s, H_4 *Rot2*), 7.85 (d, *J* = 10.0 Hz, NH, *Rot2*), 7.69 – 7.00 (m, H_{Ph}), 6.88 (d, *J* = 7.0 Hz, H_{Ph}), 6.11 (s, 0H, *Rot1*), 5.82 (s, 0H, *Rot2*), 5.26 – 4.91 (m, H_{12} *Rot1-Rot2*), 4.36 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, H_{10} *Rot1*), 3.93 (d, *J* = 8 Hz, H_{10} *Rot2*), 3.45 – 3.36 (m, H_{7a} *Rot2*), 3.37 – 3.28 (m, H_{7b} *Rot2*), 3.12 – 3.05 (m, H_{7a} *Rot1*), 3.05 – 2.99 (m, H_{7b} *Rot2*), 2.78 (dd, *J* = 14.5, 10 Hz, H_{13a} *Rot1*), 2.68 (d, *J* = 14.5 Hz, H_{13b} *Rot1*), 2.62 (d, *J* = 12.5 Hz, H_{13a} *Rot2*), 2.42 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, H_{13b} *Rot2*), 1.70 – 1.59 (m, H_{8a} *Rot1-Rot2*), 1.56 – 1.49 (m, H_{9a} *Rot1-Rot2*), 1.48 – 1.39 (m, H_{9b} *Rot1*), 1.25 – 1.12 (m, H_{9b} *Rot2*), 0.96 – 0.87 (m, H_{8b} *Rot1*), 0.87 – 0.78 (m, H_{8b} *Rot2*).

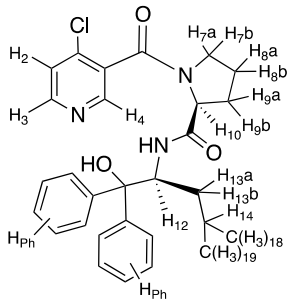


^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 170.3 and 169.7(C_{11} *Rot1-Rot2)*, 163.3 and 163.2 ((C_6 *Rot1-Rot2*), 151.0 and 150.7 (C_3 *Rot1-Rot2*), 148.0 and 147.9 (C_4 *Rot1-Rot2*), 146.4 146.3, 146.0, 145.8 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 139.5, 139.3, 139.1, ($C_{1\text{-}18}$ *Rot1-Rot2),*132.7 and 132.2 (C_5 *Rot1-Rot2)*, 129.3 (C_{Ph}), 128.9 (C_{Ph}), 128.5 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 126.4 (C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 125.9 (C_{Ph}), 125.7 (C_{Ph}), 125.6 (C_{Ph}), 125.5 (C_{Ph}), 125.3 (C_{Ph}), 125.3 (C_{Ph}), 124.7 (C_{Ph}), 124.5 (C_{Ph}), 80.6 and 80.5 (C_{15} *Rot1-Rot2*), 60.7 and 59.1 (C_{10} *Rot1-Rot2*), 57.0 and 56.5 (C_{12} *Rot1-Rot2*), 47.9 and 45.7 (C_7 *Rot1-Rot2*), 36.4 and 36.1 (C_{13} *Rot1-Rot2*), 31.0 and 28.7 (C_8 *Rot1-Rot2*), 23.6 and 21.5 (C_9 *Rot1-Rot2*).

IR (neat) ν_{max} 3301, 3068, 3035, 1633, 1446, 1061, 746, 697 cm^{-1}.

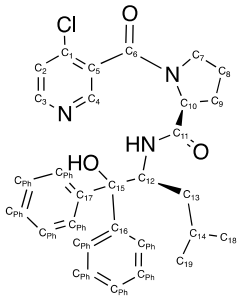
ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{32}H_{30}N_3ClNaO3$ $[M + Na]^+$ 562.1873, found 562.1877.

[α] $^{20}_D$ = -91 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Chloropyridine **ClPy$_4$** (1.6 g, 73%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 93:7) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: ½.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot1*), 8.51 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot2*), 8.48 (s, H_4 *Rot1*), 8.34 (s, H_4 *Rot2*), 7.65 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot1*), 7.60 (d, *J* = 10.0 Hz, NH), 7.58 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot2*), 7.56 – 7.50 (m, H_{Ph}), 7.50 – 7.41 (m, H_{Ph}), 7.33 – 7.24 (m, H_{Ph}), 7.24 – 7.01 (m, H_{Ph}), 5.69 (s, OH, *Rot1*), 5.47 (s, OH, *Rot2*), 5.05 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.88 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.32 (dd, *J* = 7.5, 3.5 Hz, H_{10} *Rot1*), 4.22 – 4.04 (m, H_{10} *Rot2*), 3.63 – 3.40 (m, H_{7a}- *Rot2*), 3.37 – 3.31 (m, H_{7b} *Rot2*), 3.20 – 3.15 (m, H_{7a}-H_{7a} *Rot1*), 3.11 – 3.06 (m, H_{7b} *Rot1*), 1.74 – 1.50 (m, H_{8a}, H_{9a} *Rot1-Rot2*, H_{13b} *Rot1*), 1.32 – 1.23 (m, H_{8b}, *Rot1*), 1.21 – 1.13 (m, H_{13a}, *Rot2*), 0.98 – 0.92 (m, H_{13b}, *Rot2*), 0.92 – 0.88 (m, H_{9b} *Rot2*), 0.84-0.78 (m, H_{13b}, *Rot2*), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{18} *Rot1*), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{18} *Rot2*), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{19} *Rot1*), 0.67-0.65 (m, H_{9b} *Rot2*), 0.61 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{19} *Rot2*).



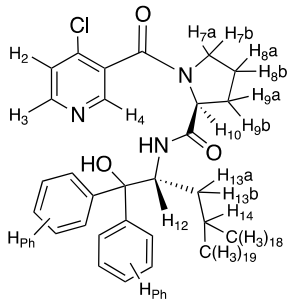
Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: ½.

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 170.2 and 170.2 (C_{11} *Rot1-Rot2*), 163.6, and 163.0 (C_6 *Rot1-Rot2*), 151.1 and 150.6 (C_3 *Rot1-Rot2*), 148.6 and 148.0 (C_4 *Rot1-Rot2*), 147.0, 146.7, 146.1, 146.0 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 139.2 (C_1 *Rot1-Rot2*), 132.8 and 132.4 (C_5 *Rot1-Rot2*), 128.1 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 125.9 (C_{Ph}), 125.5 (C_{Ph}), 125.2 (C_{Ph}), 125.2, (C_{Ph}) 124.8 and 124.5 (C_2 *Rot1-Rot2*), 80.3 and 80.1 (C_{15} *Rot1-Rot2*), 60.2 and 59.2 (C_{10} *Rot1-Rot2*), 52.7 and 52.40 (C_{12} *Rot1-Rot2*), 48.17 and 46.46 (C_7 *Rot1-Rot2*), 39.03 and 38.47 (C_{13} *Rot1-Rot2*), 31.48 and 28.87 (C_9 *Rot1-Rot2*), 24.29 and 24.11 (C_{18} *Rot1-Rot2*), 23.97(C_8 *Rot1*), 23.78 and 23.62 (C_{14} *Rot1-Rot2*), 21.92 (C_8 *Rot2*), 21.67 and 21.32 (C_{19} *Rot1-Rot2*).

IR (neat) ν_{max} 3409, 2953, 1642, 1388, 1265, 1083, 746, 702, 680 cm^{-1}.

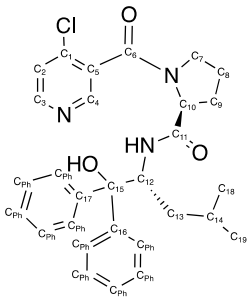
ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{29}H_{32}N_3O_3NaCl$ $[M + Na]^+$ 528.2030, found 528.2026.

[α] $^{20}_D$ = -82 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Chloropyridine **ClPy$_5$** (0.73 g, 96%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 93:7) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 2/1.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot1*), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3 *Rot2*), 8.55 (s, H_4 *Rot1*), 8.49 (s, H_4 *Rot1*), 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot1*), 7.61 (d, *J* = 5.5 Hz, H_2 *Rot2*), 7.56 – 7.45 (m, H_{Ph}), 7.34 – 7.04 (m, H_{Ph}), 6.83 (d, *J* = 9 Hz, NH), 6.08 (s, OH, *Rot2*), 6.01 (s, OH, *Rot1*), 5.07 (t, *J* = 10.0 Hz, H_{12} *Rot1*), 4.89 (bs, H_{12} *Rot2*), 4.33 (dd, *J* = 9, 3.5 Hz, H_{10} *Rot1*), 3.91 (d, *J* = 10.0 Hz, H_{10} *Rot2*), 3.46 – 3.39 (m, H_{7a} *Rot2*), 3.29 – 3.22 (m, H_{7b} *Rot2*), 3.14 – 2.96 (m, H_{7a}-H_{7b} *Rot1*), 1.98 – 1.76 (m, H_{9a}, *Rot1-Rot2*), 1.67 – 1.41 (m, H_{13a}, *Rot1-Rot2,* H_{8a}, *Rot1-Rot2,* H_{9b}, *Rot2*), 1.32 – 1.18 (m, H_{9b}, *Rot1*), 1.15 – 1.04 (m, H_{8b}, *Rot1*), 1.03 – 0.91 (m, H_{13b}, *Rot1-Rot2*), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{18}, *Rot1*), 0.78 – 0.73 (m, H_{18}, *Rot2,* H_{19}, *Rot1*),, 0.69 (d, *J* = 6.5 Hz, H_{19}, *Rot2*), 0.65-0.55 (m, H_{8b}, *Rot2*).



Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*: 2/1.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 170.3 and 169.9(C_{11} *Rot1-Rot2*), 164.0 and 164.0 (C_6 *Rot1-Rot2*), 151.3 and 151.2 (C_3 *Rot1-Rot2*), 148.2 and 147.9 (C_4 *Rot1-Rot2*), 147.1, 146.7, 146.0 and 145.8 ($C_{17\text{-}16}$ *Rot1-Rot2*), 139.1 and 139.02 (C_1 *Rot1-Rot2*) , 132.3 and 132.2 (C_5 *Rot1-Rot2*), 128.1 (C_{Ph}), 128.0 (C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 126.3 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 125.4 (C_{Ph}), 125.2 (C_{Ph}), 125.0 (C_{Ph}), 125.02 (C_{Ph}),, 124.58 (C_2 *Rot1-Rot2*), 80.1 and 79.8 (C_{15} *Rot1-Rot2*), 61.6 and 60.1 (C_{10} *Rot1-Rot2*),, 53.9 and 52.7 (C_{12} *Rot1-Rot2*), 48.1 and 46.0 (C_7 *Rot1-Rot2*), 39.1 and 38.8 (C_{13} *Rot1-Rot2*), 31.2 and 28.9 (C_9 *Rot1-Rot2*), 24.2 (C_{18} *Rot1-Rot2*), 24.0 and 23.8 (C_{14} *Rot1-Rot2*), 23.4 (C_8 *Rot1*), 21.5 and 21.2 (C_{19} *Rot1-Rot2*), 21.0 (C_8 *Rot2*).

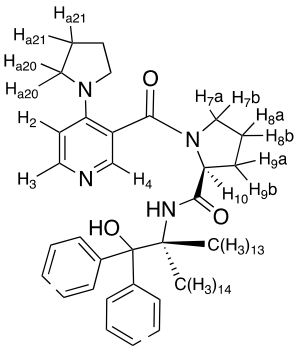
IR (neat) ν_{max} 3490, 3295, 2934, 2882, 1658, 1612, 1545, 1389, 1130, 837, 740, 705, 690 cm^{-1}.

ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{29}H_{32}N_3O_3NaCl$ $[M + Na]^+$ 528.2030, found 528.2029.

[α] $^{20}_D$ = -78 (*c* 0.5; $CHCl_3$).

3. *Catalyseurs finaux*

Compounds **BL27** to **BL31** are present as a mixture of four rotamers in slow exchange in DMSO-d_6. The presence of four rotameric forms (*vs* diastereoisomeric forms) of compounds **BL30** at 383K in DMSO-d_6 is unambiguously highlighted by the presence in the 2D NOESY spectrum of cross peaks of the same sign as the diagonal peaks.



Catalyst **BL27** (0.253g, 78%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 93:7) as a white solid.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.09 – 8.03 (m, H_3) *Rot1-Rot2-Rot3*

7.99 – 7.94 (m, H_4) *Rot1-Rot2-Rot3*

7.75 – 6.85 (m, H_{Ph}, NH) *Rot1-Rot2-Rot3*

6.61 – 6.48 (m, H_2) *Rot1-Rot2-Rot3*

4.60 – 4.09 (m, H_{10}) *Rot1-Rot2-Rot3*

3.75 – 2.82 (m, 2H), (m, H_7, H_{13}, H_{20}) *Rot1-Rot2-Rot3*

1.96 – 1.82; 1.73 – 1.61; 1.59 – 1.49;

1.42 – 1.15 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3*

1.44 (bs, $H_{13\text{-}14}$), 1.38 (bs, $H_{13\text{-}14}$), 1.20 (bs, $H_{13\text{-}14}$),

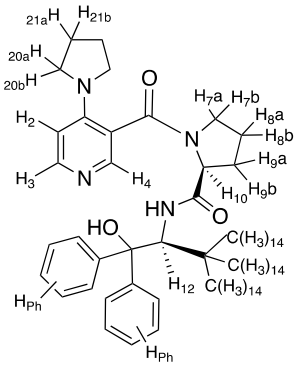
1.14 (bs, $H_{13\text{-}14}$) *Rot1-Rot2-Rot3*.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.8, 171.6, 167.3, 148.2, 147.3, 145.7, 144.8, 144.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.4, 126.4, 125.9, 117.3, 108.0, 81.5, 78.6, 61.1, 60.7, 59.4, 48.6, 48.1, 48.0, 46.1, 40.1, 40.0, 39.9, 39.9, 39.8, 39.7, 39.6, 39.5, 39.4, 39.4, 39.2, 39.0, 30.3, 28.4, 26.6, 26.2, 24.5, 24.1, 23.4, 23.0, 21.6.

IR (neat) ν_{max} 3207, 2972, 2877, 1615, 1589, 1416, 1378, 1198, 754, 701 cm^{-1}.

ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{31}H_{37}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 513.2866, found 513.2870.

$[\alpha]^{20}_D$ = -65 (*c* 0.5; $CHCl_3$)



Catalyst **BL28** (0.195g, 90%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 85:15) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*/*Rot3*/*Rot4*: 0.4/1/0.3/0.6.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.11 – 7.96 (m, H_3-H_4) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

7.78 – 6.97 (m, H_{Ph}, NH) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

6.59-6.50 (m, H_2), 6.44 (d, *J* = 6.5 Hz, , H_2) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

5.56 (s, OH), 5.54 (s, OH), 5.35 (s, OH), 5.35 (s, OH) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.90 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.76 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.72 (d, *J* = 10.5 Hz, H_{12}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

4.26 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, H_{10}), 4.20 (d, *J* = 7.0 Hz, H_{10}), 4.16 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, H_{10}), 3.95 (d, *J* = 8.5 Hz, H_{10}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

3.69 – 2.96 (m, H_7, H_{20}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

1.99 – 1.17 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

0.95-0.15 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

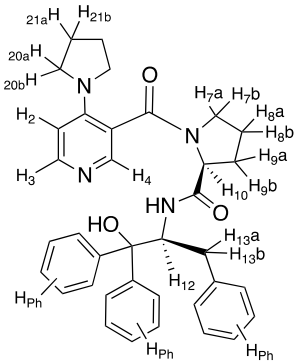
0.78 (s, H_{13}), 0.51 (s, H_{13}), 0.41 (s, H_{13}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4.*

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 170.5, 170.2, 169.9, 169.8, 167.6, 167.2, 166.6, 166.5, 149.8, 149.7, 149.5, 149.4, 149.0, 148.8, 148.5, 148.3, 148.1, 147.7, 147.1, 146.9, 146.8, 146.7, 127.7, 127.6, 127.5, 125.9, 125.8, 125.3, 125.2, 124.7, 124.4, 118.0, 117.7, 117.3, 115.9, 108.8, 108.6, 108.3, 81.7, 81.6, 81.5, 61.5, 60.3, 60.0, 59.6, 59.3, 49.3, 49.0, 48.7, 48.6, 48.5, 47.1, 46.2, 44.8, 39.9, 39.8, 39.7, 39.5, 39.4, 39.2, 39.1, 37.3, 36.7, 36.6, 31.4, 30.4, 30.0, 29.60, 29.57, 29.4, 29.2, 28.5, 28.4, 25.2, 25.1, 24.2, 23.9, 23.7, 22.3, 22.2, 22.0.

IR (neat) ν_{max} 3345, 2953, 1672, 1630, 1595, 1171, 1065, 807, 748, 706, 697 cm^{-1}.

ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{33}H_{41}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 541.3179, found 541.3180.

$[\alpha]^{20}_D$ = -113 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Catalyst **BL29** (154 mg, 72%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) as a white solid. rotamers *Rot1*/*Rot2/Rot3.*

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.13 – 8.00 (m, H_3) *Rot1-Rot2-Rot3*

8.00 – 7.85 (m, H_4) *Rot1-Rot2-Rot3*

7.66 – 7.00 (m, H_{Ph}, NH) *Rot1-Rot2-Rot3*

6.62 – 6.48 (m, H_2) *Rot1-Rot2-Rot3*

5.89 (bs, 0H), 5.80 (bs, 0H) *Rot1-Rot2-Rot3*

5.19 – 4.93 (m, H_{12}) *Rot1-Rot2-Rot3*

4.49 (d, *J* = 7.5 Hz, H_{10}), 4.37 – 4.29 (m, H_{10})

4.10 (d, *J* = 7.5 Hz, H_{10}) *Rot1-Rot2-Rot3*

3.28 – 2.67 (m, H_7, H_{13}, H_{20}) *Rot1-Rot2-Rot3*

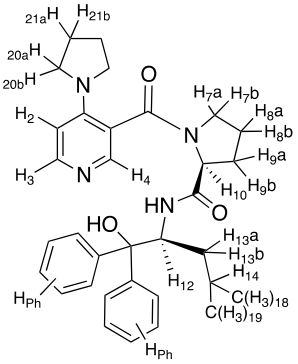
2.09 – 0.78 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3*

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.2, 170.6, 170.3, 167.9, 166.3, 165.9, 148.9, 148.6, 148.3, 147.6, 146.7, 146.6, 146.4, 146.0, 139.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 126.4, 126.0, 125.6, 125.4, 117.4, 108.4, 80.9, 80.4, 80.4, 61.2, 59.2, 56.3, 48.9, 48.8, 48.6, 48.5, 48.4, 41.5, 36.6, 35.9, 28.9, 28.8, 25.2, 25.1, 23.7, 23.6, 22.1, 17.2.

IR (neat) ν_{max} 2952, 2870, 1635, 1590, 1507, 1408, 1062, 746, 702, 465 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{36}H_{39}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 575.3022, found 575.3026.

[α] $^{20}_D$ = -35 (*c* 0.25; $CHCl_3$).



Catalyst **BL30** was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 85:15) as a white solid (0.195g, 91%). Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*/*Rot3*/*Rot4*: 3/2.7/1/1.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.08 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3), 8.05 (d, *J* = 5.5 Hz, H_3), 8.03 – 7.98 (m, H_3-H_4) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

7.63 – 7.02 (m, H_{Ph}, NH) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

6.58 – 6.53 (m, H_2), 6.51 (d, *J* = 6.0 Hz, H_2), 6.48 (d, *J* = 6.0 Hz, H_2) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

5.77 (s, OH), 5.55 (s, OH), 5.47 (s, OH), 5.43 (s, OH) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

5.06 (t, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 5.01 (t, *J* = 10.5 Hz, H_{12}), 4.92 (t, *J* = 10.5 Hz, H_{12})

4.85 (t, *J* = 10.5 Hz, H_{12}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

4.42 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, H_{10}), 4.26 – 4.15 (m, H_{10}), 4.04 (d, *J* = 8.0 Hz, H_{10})

Rot1-Rot2-Rot3-Rot4

3.58 – 2.97 (m, H_7, H_{20}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

2.04 – 1.10 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

1.0-0.46 (m, H_8, H_9, H_{21}) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4*

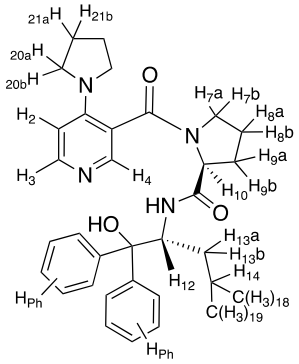
0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, $H_{18\text{-}19}$), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, $H_{18\text{-}19}$), 0.76 (d, *J* = 6.0 Hz, $H_{18\text{-}19}$), 0.66 (d, *J* = 6.0 Hz, $H_{18\text{-}19}$), 0.54 (d, *J* = 6.0 Hz, $H_{18\text{-}19}$) *Rot1-Rot2-Rot3-Rot4.*

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 171.0, 170.6, 167.7, 167.4, 167.0, 166.6, 166.5, 149.1, 148.8, 148.6, 148.4, 148.14, 148.09, 147.9, 147.8, 147.4, 147.2, 147.1, 146.9, 146.8, 146.11, 146.06, 145.9, 131.6, 128.7, 128.13, 128.11, 127.54, 127.50, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.5, 125.4, 125.2, 125.1, 117.9, 117.6, 117.3, 115.9, 108.5, 108.4, 108.2, 80.32, 80.27, 80.20, 61.0, 60.3, 59.4, 59.3, 53.0, 52.4, 52.19, 52.15, 49.4, 49.2, 49.0, 48.7, 48.5, 48.4, 47.4, 46.2, 40.1, 38.8, 38.6, 31.5, 30.7, 29.0, 28.9, 25.3, 25.2, 25.1, 24.5, 24.4, 24.32, 24.28, 24.1, 23.9, 23.8, 23.6, 23.3, 22.3, 22.2, 21.8, 21.6, 21.5, 21.3.

IR (neat) ν_{max} 3314, 2956, 2870, 1682, 1604, 1585, 1429, 1246, 1062, 974, 807, 747, 709, 637 cm^{-1}.

ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{33}H_{41}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 541.3179, found 541.3177.

$[\alpha]^{20}_D$ = -70 (*c* 0.5; $CHCl_3$).



Catalyst **BL31** (0.130g, 40%) was obtained after column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 85:15) as a white solid. Ratio of rotamers *Rot1*/*Rot2*/*Rot3*: 1/0.6/0.4.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.16–7.86 (m, H_3-H_4) *Rot1-Rot2-Rot3*

7.65 – 6.91 (m, H_{Ph}, NH) *Rot1-Rot2-Rot3*

6.57 (d, *J* = 6.0 Hz, H_2), 6.53 (d, *J* = 6.0 Hz, H_2) *Rot1-Rot2-Rot3*

6.24 (bs, OH), 6.07 (bs, OH), 6.02 (bs, OH) *Rot1-Rot2-Rot3*

5.05 (s, H_{12}), 4.99 (s, H_{12}), 4.82 (s, H_{12}) *Rot1-Rot2-Rot3*

4.34 – 4.18 (m, H_{10}), 4.00 (d, *J* = 8.5 Hz, H_{10}) *Rot1-Rot2-Rot3*

3.59 – 2.90 (m, H_7, H_{20}),

2.11 – 0.53 (m, H_8, H_9, H_{13}, H_{18}, H_{19}, H_{21}).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 172.6, 171.0, 169.4, 169.0, 167.7, 149.7, 149.6, 148.8, 148.6, 148.5, 148.2, 147.9, 147.4, 146.5, 146.4, 128.5, 128.3, 127.9, 126.7, 126.5, 126.2, 125.9, 125.6, 125.5, 118.0, 117.8, 108.9, 80.5, 80.5, 62.3, 60.8, 54.0, 53.2, 49.3, 49.0, 48.8, 46.6, , 30.8, 29.3, 25.5, 24.72, 24.67 24.3, 24.2, 24.1, 22.0, 21.8, 21.1.

IR (neat) ν_{max} 3350, 2958, 2927, 2872, 1677, 1632, 1513, 1378, 1064, 749, 699 cm^{-1}.

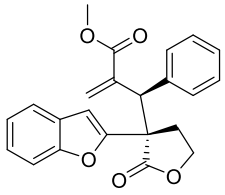
ESI-HRMS: m/z: calcd for $C_{33}H_{41}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 541.3179, found 541.3174.

[α] $^{20}_D$ = -78 (*c* 0.5; $CHCl_3$).

C. Les centres quaternaires-tertiaires adjacents

General Procedure for Asymmetric Allyleic Alkylation : Unless specified, **BL28** (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (0.55 mmol, 2,2 equiv.) and the starting lactone (0.25 mmol) in Me-THF (2 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was then purified with column chromatography. The diastereoisomeric ratio and regioselectivity (branched product/linear product) were determined by ^1H NMR of the crude mixture.

Product 39a



After 3.5h of reaction a 84:16 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **39a** (74 mg, 79%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 2.77 (dt, *J* = 13.0, 8.5 Hz , 1H).

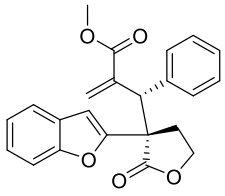
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 166.9, 154.6, 154.2, 138.9, 136.4, 130.0, 128.7, 128.2, 127.9, 127.0, 124.5, 123.1, 121.1, 111.3, 105.2, 65.9, 52.7, 52.2, 50.5, 28.4.

IR (neat) ν_{max} 1760, 1721, 1625, 1452, 1286, 1258, 1175, 1145, 704, 748 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{20}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 399.1208, found 399.1209.

$[\alpha]^{25}_D$ = -250 (*c* 1; $CHCl_3$), er (98:2). The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL OD-H column (*n*-hexane/isopropanol = 95:5, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 19.91 min, t_R (major) = 21.82 min.

Product 39b



DMAP (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (0.55 mmol, 2.2 equiv.) and the starting lactone (0.50 mmol) in toluene (2 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was then purified with column chromatography. The diastereoisomeric ratio and regioselectivity (branched product/linear product) were determined by ^{1}H NMR of the crude mixture.

After 2.5h of reaction a 93:7 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **39b** (148 mg, 79%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10).

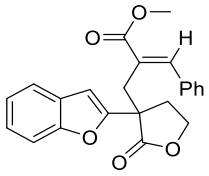
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (td, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.73 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 167.1, 154.9, 154.1, 138.7, 137.4, 129.7, 128.6, 128.0, 127.8, 127.7, 124.5, 123.0, 121.1, 111.3, 105.6, 65.5, 52.4, 52.0, 51.1, 33.6.

IR (neat) ν_{max} 1759, 1719, 1451, 1258, 1174, 1145, 810, 748, 704 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{20}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 399.1208, found 399.1207.

Product 40*E*



DMAP (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (0.55 mmol, 2.2 equiv.) and the starting lactone (0.50 mmol) in DMF (2 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was then purified with column chromatography.

After 0.5h of reaction **linear product 40*E*** (127 mg, 67 %) was isolated as a white amorphous solid according to general procedure in DMF and isolated with silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (90:10).

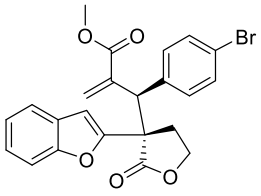
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 7H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 4.17 (dt, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 168.8, 155.1, 153.9, 143.5, 135.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 124.6, 123.2, 121.4, 111.5, 105.1, 66.1, 52.4, 48.6, 33.9, 33.0

IR (neat) ν_{max} 1755, 1698, 1168, 746, 691 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{20}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 399.1208, found 399.1210.

Product 41a



After 3h of reaction a 82:18 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **41a** (86 mg, 77%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9:1) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.96 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 166.7, 154.7, 153.6, 138.6, 135.7, 131.8, 131.8, 128.1, 127.3, 124.7, 123.2, 122.1, 121.2, 111.3, 105.4, 65.9, 52.5, 52.3, 50.1, 28.6.

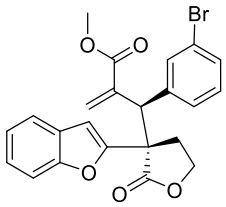
IR (neat) ν_{max} 1772, 1721, 1244, 1162, 981, 742 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{19}BrNaO_5$ $[M + Na]^+$ 477.0314, found 477.0311.

$[\alpha]^{25}_D$ = -221 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (98:2).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.93 min, t_R (minor) = 7.76 min.

Product 42a



After 6h of reaction a 85:15 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **42a** (87 mg, 77%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.98 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 2.71 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 166.7, 154.7, 153.5, 139.0, 138.3, 132.7, 131.0, 130.3, 129.2, 128.1, 127.7, 124.7, 123.2, 122.7, 121.2, 111.4, 105.5, 65.9, 52.6, 52.3, 50.2, 28.7.

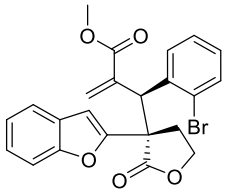
IR (neat) ν_{max} 1748, 1724, 1161, 1149, 812, 778, 503 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{19}BrNaO_5$ $[M + Na]^+$ 477.0314, found 477.0311.

$[\alpha]^{25}_D$ = -229 (*c* 1; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.87 min, t_R (minor) = 8.57 min.

Product 43a



After 8.5h of reaction a 94:6 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **43a** (91 mg, 80%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9:1) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (90:10) and a third purification with silica gel column chromatography (CH_2Cl_2) allowed the neat product.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 167.2, 154.5, 152.6, 138.6, 138.0, 133.5, 130.5, 130.1, 128.8, 128.1, 127.1, 126.2, 124.6, 123.1, 121.3, 111.3, 106.8, 65.8, 52.4, 52.1, 48.1, 32.8.

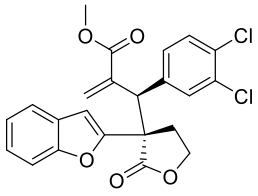
IR (neat) ν_{max} 2956, 1767, 1708, 1453, 1134, 746 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{19}BrNaO_5$ $[M + Na]^+$ 477.0314, found 477.0311.

$[\alpha]^{25}_D$ = -64 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 9.25 min, t_R (minor) = 13.13 min.

Product 44a



After 7h of reaction a 85:15 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **44a** (78 mg, 71%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 166.6, 154.7, 153.1, 138.2, 137.1, 132.7, 132.2, 131.8, 130.6, 129.8, 128.0, 127.9, 124.8, 123.3, 121.2, 111.4, 105.6, 65.9, 52.5, 52.4, 49.8, 28.9.

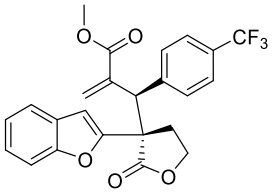
IR (neat) ν_{max} 1765, 1708, 1453, 1254, 1163, 745 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{18}Cl_2NaO_5$ $[M + Na]^+$ 467.0429, found 467.0431.

$[\alpha]^{25}_D$ = -199 (*c* 1; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 85:15, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 9.79 min, t_R (minor) = 12.93 min.

Product 45a



After 18h of reaction a 35:65 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **45a** (22 mg, 20%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (95:5) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2/Petroleum ether) (90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.69 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 166.7, 154.7, 153.2, 140.9, 138.4, 130.5, 130.0 (q, J_{CF} = 32.0 Hz), 128.0, 127.8, 125.5 (q, J_{CF} = 3.5 Hz), 124.8, 124.0 (q, J_{CF} = 272.0 Hz) 123.3, 121.2, 111.4, 65.8, 52.6, 52.4, 50.4, 29.0.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -62.6 (s, 3F).

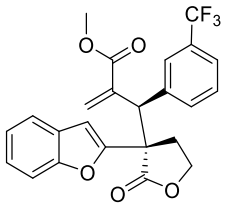
IR (neat) ν_{max} 2957, 1765, 1714, 1326, 1164, 1111, 1067, 750 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{24}H_{20}F_3O_5$ $[M + H]^+$ 445.1263, found 445.1259.

$[\alpha]^{25}_D$ = -196 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (88:11).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 85:15, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.08 min, t_R (minor) = 9.02 min.

Product 46a



After 6h of reaction a 85:15 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **46a** (79 mg, 72%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.29 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.03 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 167.0, 155.1, 153.6, 138.7, 138.2, 134.3, 129.5, 128.4, 128.3, 126.9, 126.8, 125.1, 123.6, 121.6, 111.7, 106.0, 66.2, 53.0, 52.7, 50.8, 29.4.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -62.6 (s, 3F).

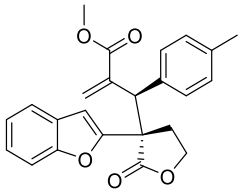
IR (neat) ν_{max} 2957, 1765, 1710, 1451, 1327, 1163, 1074, 808, 747 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{19}F_3NaO_5$ $[M + Na]^+$ 467.1082, found 467.1079.

$[\alpha]^{25}_D$ = -153 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.49 min, t_R (minor) = 7.83 min.

Product 47a



After 6h of reaction a 80:20 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **47a** (67 mg, 69%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/Petroleum ether) (80:20).

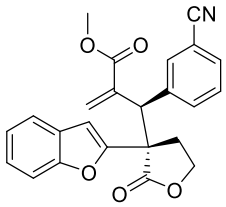
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.24 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (ddd, J = 13.5, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 166.9, 154.6, 154.3, 139.0, 137.52, 133.3, 129.9, 129.4, 128.2, 126.6, 124.4, 123.1, 121.1, 111.3, 105.1, 65.9, 52.7, 52.2, 50.1, 28.4, 21.1.

er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R 9.18 (major) = min, t_R (minor) = 11.73 min.

Product 48a



After 12h of reaction a 81:19 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **48a** (68 mg, 68%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dt, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 166.5, 154.7, 152.9, 138.5, 138.0, 135.2, 133.4, 131.5, 129.5, 128.2, 127.9, 124.9, 123.3, 121.2, 118.6, 112.6, 111.3, 105.7, 65.9, 52.5, 52.4, 50.2, 29.0.

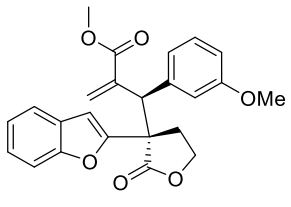
IR (neat) ν_{max} 2953, 2230, 1764, 1708, 1440, 1165, 1026, 748 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{24}H_{19}NNaO_5$ $[M + Na]^+$ 424.1161, found 424.1163.

$[\alpha]^{25}_D$ = -221 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a Whelk column (*n*-hexane/isopropanol = 50:50, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 27.03 min, t_R (major) = 34.35 min.

Product 49a



After 12h of reaction a 79:21 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **49a** (68 mg, 67%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (80:20) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc from 90:10 to 80:20).

H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.09 (ddd, *J* = 13.5, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 166.9, 159.7, 154.6, 154.2, 138.8, 138.1, 129.6, 128.2, 127.0, 124.5, 123.1, 122.2, 121.1, 115.8, 113.4, 111.3, 105.2, 65.9, 55.2, 52.7, 52.2, 50.5, 28.5.

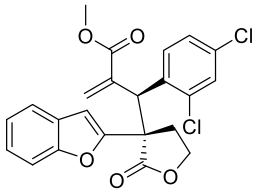
IR (neat) ν_{max} 2953, 1760, 1714, 1594, 1253, 1165, 1025, 752 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{24}H_{22}NaO_6$ $[M + Na]^+$ 429.1314, found 429.1315.

$[\alpha]^{25}_D$ = -229 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (98:2).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL Whelk column (*n*-hexane/isopropanol = 50:50, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 18.90 min, t_R (major) = 22.17 min.

Product 50a



After 24h of reaction a 70:30 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **50a** (27 mg, 25%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9:1) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.36 (td, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.99 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 2.82 (dt, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 167.1, 154.6, 152.4, 138.4, 135.8, 135.0, 133.6, 131.7, 130.1, 129.6, 127.9, 126.7, 124.8, 123.2, 121.3, 111.3, 106.8, 65.7, 52.5, 52.1, 45.2, 33.0.

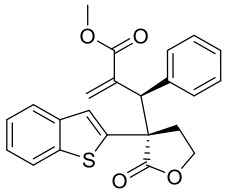
IR (neat) ν_{max} 2951, 1771, 1717, 1452, 1252, 1155, 1028, 750 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{18}Cl_2NaO_5$ $[M + Na]^+$ 467.0429, found 467.0435.

$[\alpha]^{25}_D$ = -19 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (96:4).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.35 min, t_R (minor) = 9.49 min.

Product 51a



After 4h of reaction a 95:5 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **51a** (75 mg, 77%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10 then 100% CH_2Cl_2 since the product precipitates in the petroleum ether column).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.32 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 167.0, 143.2, 139.4, 138.5, 136.7, 130.2, 128.7, 127.9, 127.7, 124.7, 124.6, 123.7, 122.7, 122.2, 65.7, 53.9, 53.1, 52.2, 30.7.

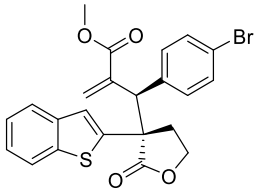
IR (neat) ν_{max} 1748, 1711, 1272, 1185, 960, 743, 700 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{20}NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 415.0980, found 415.0984.

$[\alpha]^{25}_D$ = -294 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65/35 :, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 12.13 min, t_R (major) = 12.82 min.

Product 52a



After 4h of reaction a 92:8 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **52a** (55 mg, 56%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with silica gel chromatography (CH_2Cl_2/Petroleum ether) (80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.30 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.96 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 166.8, 142.5, 139.4, 139.3, 138.2, 135.9, 132.0, 131.8, 128.0, 124.8, 124.6, 123.8, 122.8, 122.2, 122.1, 65.7, 53.7, 52.6, 52.3, 30.8, 29.7.

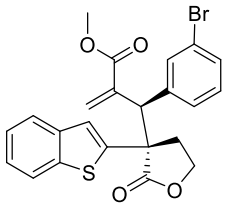
IR (neat) ν_{max} 2984, 2922, 1749, 1707, 1173, 1020, 639 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{20}BrO_4S$ $[M + H]^+$ 471.0266, found 471.0263.

$[\alpha]^{25}_D$ = -200 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.69 min, t_R (minor) = 10.12 min.

Product 53a



After 7h of reaction a 85:5 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **53a** (58 mg, 59%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography ((Petroleum ether/EtOAc) (90:10) then (CH_2Cl_2/Petroleum ether) (60:40) since the product precipitates in the petroleum ether column).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.30 (td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.97 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 166.7, 142.5, 139.4, 139.4, 139.3, 138.0, 132.9, 131.1, 130.3, 129.4, 128.3, 124.8, 124.7, 123.8, 122.9, 122.7, 122.2, 65.7, 53.8, 52.7, 52.3, 30.9.

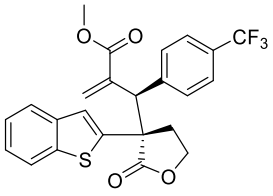
IR (neat) ν_{max} 2952, 1754, 1710, 1436, 1253, 1022, 752, 559 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{23}H_{19}BrNaO_4S$ $[M + Na]^+$ 493.0085, found 493.0089.

$[\alpha]^{25}_D$ = -250 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.58 min, t_R (minor) = 10.13 min.

Product 54a



After 12h of reaction a 55:45 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **54a** (32 mg, 20%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10) then recrystallisation in (CH_2Cl_2/EtOAc) (50:50).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (q, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.30 (td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 4.07 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.98 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 166.8, 142.2, 141.1, 139.4, 139.3, 138.0, 130.7, 130.1 (q, J_{CF} = 35.0 Hz), 129.9, 128.5, 125.6, 125.57, 125.54, 125.51, 125.1, 124.9, 124.7,123.9 (q, J_{CF} = 270.0 Hz) 123.8, 123.0, 122.2, 65.7, 53.7, 53.0, 52.4, 31.0.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -62.6 (s, 3F).

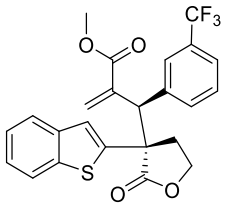
IR (neat) ν_{max} 2920, 1756, 1704, 1324, 1112, 1066, 822, 726 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{19}F_3NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 483.0854, found 483.0852.

$[\alpha]^{25}_D$ = -50 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (59:41).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 8.78 min, t_R (minor) = 10.47 min.

Product 55a



After 8h of reaction a 88:12 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **55a** (72 mg, 62%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (95:5) then recrystallisation in ($CHCl_3$/EtOAc) (50:50).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.29 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.07 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.99 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 166.7, 142.2, 139.4, 139.3, 138.0, 137.9, 134.1, 130.8 (q, J_{CF} = 27.0 Hz), 129.2, 128.5, 126.7, 126.6 (q, J_{CF} = 4.0 Hz) 124.9, 124.8, 124.7, 124.0 (q, J_{CF} = 276.0 Hz), 123.8, 123.1, 122.2, 65.6, 53.7, 52.9, 52.3, 31.1.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -62.5 (s, 3F).

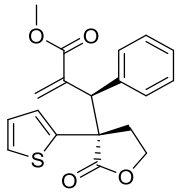
IR (neat) ν_{max} 3374, 2953, 1751, 1709, 1326, 1166, 750 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{19}F_3NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 483.0854, found 483.0857.

$[\alpha]^{25}_D$ = -291 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 5.84 min, t_R (major) = 6.70 min.

Product 56a



After 72h of reaction a 90:10 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **56a** (55 mg, 65%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10)) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5) and a third purification occurred v*ia* Preparative TLC (Petroleum ether/EtOAc) (98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.21 (td, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.87 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 167.1, 142.4, 138.7, 136.9, 130.2, 128.6, 127.7, 127.6, 127.2, 125.9, 125.4, 65.5, 53.3, 53.2, 52.2, 31.0.

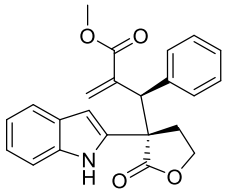
IR (neat) ν_{max} 1762, 1713, 1161, 935, 705 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{19}H_{18}NaO_4S$ $[M + Na]^+$ 365.0823, found 365.0825.

$[\alpha]^{25}_D$ = -27 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.61 min, t_R (major) = 13.83 min.

Product 57a



After 2h of reaction a 90:10 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **57a** (67 mg, 72%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/Et_2O) (80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (bs, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 7H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (td, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.94 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 167.1, 137.8, 137.0, 136.7, 134.6, 129.8, 128.8, 127.9, 127.8, 127.4, 122.5, 120.3, 120.1, 111.4, 102.0, 66.4, 52.2, 51.9, 51.3, 29.7, 29.1.

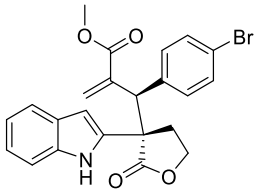
IR (neat) ν_{max} 3359, 2919, 1765, 1703, 1278, 1154, 1031, 705 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{22}NO_4$ $[M + H]^+$ 376.1549, found 376.1549.

$[\alpha]^{25}_D$ = -222 (*c* 1; $CHCl_3$), er (98:2).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 7.44 min, t_R (minor) = 8.60 min.

Product 58a



After 4h of reaction a 90:10 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **58a** (96 mg, 84%, 90/10) was obtainedas an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/Et_2O) (70:30).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (bs, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, 8.5 Hz, 3H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (td, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

13C NMR (126 MHz, CDCl3) δ 177.8, 166.9, 137.6, 137.0, 135.9, 133.9, 131.9, 131.6, 128.1, 127.4, 122.7, 122.2, 120.4, 120.2, 111.4, 102.1, 66.4, 52.3, 51.8, 50.9, 29.2.

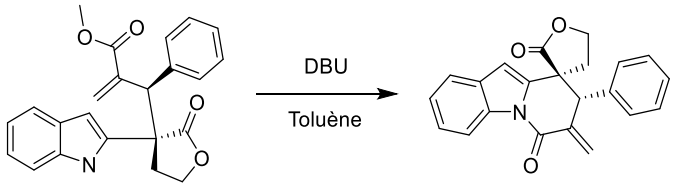
IR (neat) ν_{max} 3371, 2920, 1756, 1705, 1455, 1169, 1156, 745 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{23}H_{21}BrNO_4$ $[M + H]^+$ 454.0654, found 454.0654.

$[\alpha]^{25}_D$ = -137 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (93:7).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 6.10 min, t_R (minor) = 7.13 min.

Product 59



er = 94:6 90%, er = 92:8

A solution of **57a** (0.125 mmol) and DBU (10 mol%) in toluene (1 ml) was stirred for 1 hour at room temperature. After completion of the reaction checked by TLC, HCl (1M) was added, the organic layer was extracted with CH_2Cl_2, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (80:20) led to compound **59** (38 mg, 90%) was obtained as a white solid.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.0, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.50 (q, *J* = 8.0, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.52 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 161.3, 138.5, 138.0, 136.1, 135.2, 129.3, 129.2, 128.2, 128.0, 125.7, 124.6, 120.7, 117.0, 106.7, 65.5, 51.9, 47.6, 32.1, 29.7.

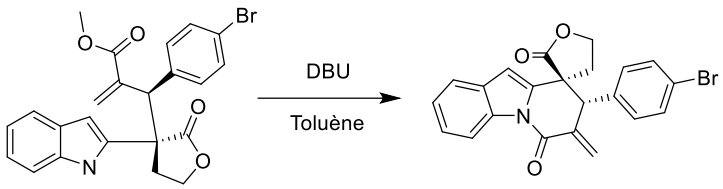
IR (neat) ν_{max} 2922, 1756, 1684, 1453, 1360, 1345, 1175, 1023, 750, 626 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{18}NO_3$ $[M + H]^+$ 344.1287, found 377.1289.

$[\alpha]^{25}_D$ = -33 (*c* 1; $CHCl_3$), er (92:8).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 55:45, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 14.62 min, t_R (major) = 45.29 min.

Product 60



er = 94:6 85%, er = 94:6

A solution of **58a** (0.125 mmol) and DBU (10 mol%) in toluene (1 ml) was stirred for 1 hour at room temperature. After completion of the reaction checked by TLC, HCl (1M) was added, the organic layer was extracted with CH_2Cl_2, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (PE/EtOAc) (70:30) led to compound **60** (44 mg, 85%) was obtained as a white solid.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.50 (dt, *J* = 9.5, 7.0, Hz, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.53 (ddd, J = 13.0, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 161.0, 137.7, 137.5, 136.0, 134.7, 132.4, 129.8, 129.5, 129.2, 125.8, 124.7, 122.3, 120.7, 117.0, 106.9, 65.4, 51.3, 47.5, 32.0.

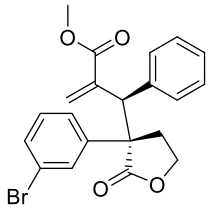
IR (neat) ν_{max} 2921, 1756, 1692, 1454, 1345, 1175, 1022, 801, 512 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{22}H_{17}BrNO_3$ $[M + H]^+$ 422.0392, found 422.0392.

$[\alpha]^{25}_D$ = -8 (*c* 1; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 55:45, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 12.55 min, t_R (major) = 37.27 min.

Product 61a



After 48h of reaction a 75:25 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 83:17 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **61a** (52 mg, 51%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (80:20) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.10 (td, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 13.5, 9.5, 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 167.1, 139.5, 138.9, 137.3, 131.1, 130.4, 130.3, 129.9, 128.6, 128.4, 127.7, 125.9, 123.0, 65.2, 54.6, 52.4, 52.3, 29.0.

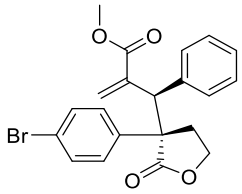
IR (neat) ν_{max} 1746, 1724, 1276, 1170, 1022, 781, 702 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{19}BrNaO_4$ $[M + Na]^+$ 437.0364, found 437.0368.

$[\alpha]^{25}_D$ = -170 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (96:4).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80/20, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.00 min, t_R (major) = 11.18 min.

Product 62a



After 42h of reaction a 89:11 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 88:12 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **62a** (75 mg, 73%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.96 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 167.1, 138.9, 137.2, 136.3, 131.9, 130.3, 128.7, 128.6, 128.3, 127.6, 122.1, 65.2, 54.4, 52.2, 52.1, 28.9.

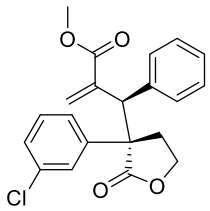
IR (neat) ν_{max} 1755, 1712, 1172, 1024, 754 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{20}BrO_4$ $[M + H]^+$ 415.0545, found 415.0545.

$[\alpha]^{25}_D$ = -206 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.79 min, t_R (major) = 12.75 min.

Product 63a



After 48h of reaction a 98:2 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 79:21 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **63a** (56 mg, 61%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 6H), 6.30 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.10 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 14.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 167.1, 139.3, 138.9, 137.3, 134.8, 130.3, 130.1, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 127.1, 125.4, 65.3, 54.6, 52.4, 52.3, 29.0.

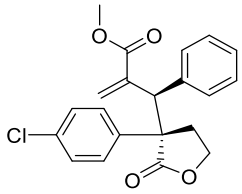
IR (neat) ν_{max} 2949, 1754, 1710, 1164, 1027, 762, 695 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{19}ClO_4Na$ $[M + Na]^+$ 393.0870, found 393.0871.

$[\alpha]^{25}_D$ = -177 (*c* 1; $CHCl_3$), er (95:5).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 9.56 min, t_R (major) = 10.67 min.

Product 64a



After 48h of reaction a 98:2 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 90:10 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **64a** (78 mg, 84%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.08 (td, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 13.5, 9.5, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 167.1, 138.9, 137.3, 135.7, 133.9, 130.3, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 127.6, 65.2, 54.4, 52.3, 29.0.

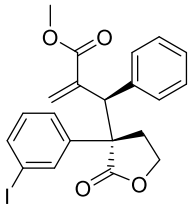
IR (neat) ν_{max} 1748, 1724, 1497, 1150, 1162, 816, 714 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{19}ClO_4Na$ $[M + Na]^+$ 393.0870, found 393.0869.

$[\alpha]^{25}_D$ = -206 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.17 min, t_R (major) = 11.92 min.

Product 65a



After 48h of reaction a 80:20 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 88:12 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **65a** (57 mg, 50%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.89 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 167.1, 139.5, 138.9, 137.3, 137.0, 135.7, 130.5, 130.3, 128.6, 128.4, 127.6, 126.5, 94.7, 65.2, 54.5, 52.4, 52.3, 29.0.

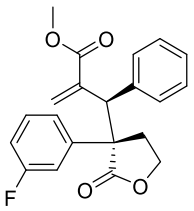
IR (neat) ν_{max} 1748, 1721, 1168, 1022, 779, 702 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{19}INaO_4$ $[M + Na]^+$ 485.0226, found 485.0229.

$[\alpha]^{25}_D$ = -159 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (94:6).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80/20, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.40 min, t_R (major) = 11.55 min.

Product 66a



After 48h of reaction a 77:23 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 88:12 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **66a** (41 mg, 47%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.25 (m, 9H), 6.98 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.11 (td, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 14.0, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 167.1, 163.1 (d, *J* = 239 Hz), 139.8 (d, *J* = 4.0 Hz), 138.9, 137.3, 130.3, 130.2, 128.6, 128.2, 127.7, 122.7, 114.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 114.3 (d, *J* = 22.0 Hz), 65.3, 54.6, 52.4, 52.2, 29.0.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -111.7 (ddd, *J* = 10.5, 8.5, 6.0 Hz, 1F).

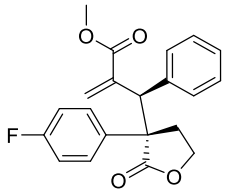
IR (neat) ν_{max} 2921, 1751, 1706, 1440, 1148, 1025, 955, 791, 698 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{19}FNaO_4$ $[M + Na]^+$ 377.1165, found 377.1168.

$[\alpha]^{25}_D$ = -150 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (96:4).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.01 min, t_R (major) = 11.19 min.

Product 67a



After 24h of reaction a 90:10 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **67a** (53 mg, 60%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J= 13.5, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 167.3, 162.2 (d, *J* = 240 Hz), 139.1, 137.4, 132.8 (d, *J* = 4 Hz), 130.3, 128.8 (d, *J* = 9.5 Hz), 128.6, 128.2, 127.6, 115.7 (d, *J* = 20.0 Hz), 65.2, 54.2, 52.4, 52.2, 29.2.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -114.3 (tt, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1F).

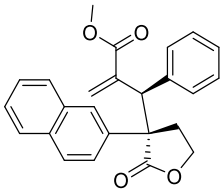
IR (neat) ν_{max} 2914, 1755, 1703, 1510, 1364, 1155, 823, 700 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{19}FNaO_4$ $[M + Na]^+$ 377.1165, found 377.1167.

$[\alpha]^{25}_D$ = -197 (*c* 0.5; $CHCl_3$), er (96:4).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 80:20, 254 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 10.31 min, t_R (major) = 12.14 min.

Product 68a



After 41h of reaction a 85:15 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 90:10 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **68a** (57 mg, 60%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.11 (ddd, *J* = 14.0, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 167.2, 139.0, 137.6, 134.4, 133.1, 132.6, 130.4, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.5, 127.5, 126.6, 126.4, 125.9, 124.7, 65.4, 54.9, 52.12, 52.09, 29.1.

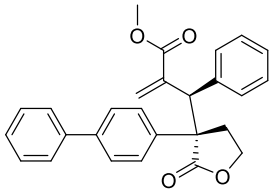
IR (neat) ν_{max} 2974, 1087, 1045, 879 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{25}H_{22}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 409.1416, found 409.1416.

$[\alpha]^{25}_D$ = -211 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (>99:1).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 70:30, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 6.84 min, t_R (major) = 9.27 min.

Product 69a



After 72h of reaction a 80:20 mixture of branched/linear products was formed. Branched product was formed with a 90:10 diastereoisomeric ratio. Major diastereoisomer **69a** (56 mg, 55%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 13.6, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 167.2, 140.5, 140.1, 139.1, 137.5, 136.0, 130.4, 128.9, 128.5, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0, 65.3, 54.5, 52.2, 52.1, 28.9.

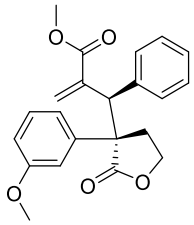
IR (neat) ν_{max} 2914, 1756, 1714, 1170, 1023, 741, 695 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{27}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$ 435.1572, found 435.1575.

$[\alpha]^{25}_D$ = - 206 (*c* 1; $CHCl_3$), er (97:3).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 254 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 10.67 min, t_R (minor) = 12.39 min.

Product 70a



After 48h of reaction a 85:15 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **70a** (34 mg, 37%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (95:5).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 167.2, 160.0, 139.1, 138.6, 137.6, 130.4, 129.7, 128.5, 128.0, 127.5, 119.1, 113.3, 113.0, 65.4, 55.4, 54.7, 52.2, 52.1, 29.0.

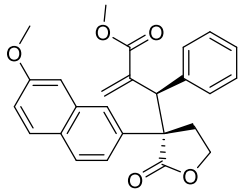
IR (neat) ν_{max} 2951, 1746, 1723, 1433, 1271, 1178, 1053, 701 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{22}H_{22}NaO_5$ $[M + Na]^+$ 389.1365, found 389.1371.

$[\alpha]^{25}_D$ = -250 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (86:14).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (minor) = 11.06 min, t_R (major) = 12.87 min.

Product 71a



After 48h of reaction a 90:10 mixture of diastereoisomers was formed. Major diastereoisomer **71a** (69 mg, 67%) was obtained as an amorphous solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90:10)) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (97:3).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 3H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.07 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 13.5, 10.0, 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 167.3, 158.2, 139.1, 137.8, 133.9, 132.0, 130.4, 129.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.6, 127.5, 125.7, 125.3, 119.3, 105.4, 65.4, 55.4, 54.7, 52.1, 52.1, 29.2.

IR (neat) ν_{max} 2952, 1747, 1716, 1493, 1266, 1178, 1027, 677 cm^{-1}.

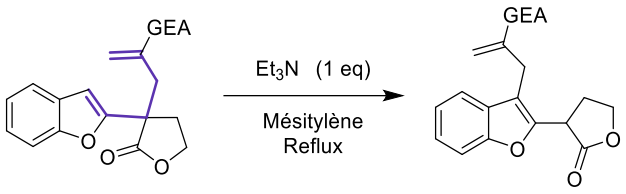
ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{26}H_{25}O_5$ $[M + H]^+$ 417.1702, found 417.1702.

$[\alpha]^{25}_D$ = -71 (*c* 0.25; $CHCl_3$), er (88:12).

The enantiomeric ratio was determined by HPLC with a CHIRALCEL IC column (*n*-hexane/isopropanol = 65:35, 230 nm, 1 mL/min), t_R (major) = 13.25 min, t_R (minor) = 15.5 min.

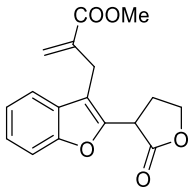
II. Partie expérimentale du chapitre 2

A. Réarrangement de Cope aromatique sur les composés portant un stéréocentre quaternaire unique



General Procedure for Aromatic Cope Rarrangement : The corresponding lactone (2mmol), Et_3N (1 equiv.) and mesitylene (16 ml, 0.2M) were charged to a vial equipped with a condenser. The corresponding solution was heated a reflux temperature (165°C) under stirring for 9 hours. After concentration under reduced pressure, the crude residue was purified by silica gel column chromatography to yield the desired product.

Product 72



According to the general procedure Compound **72** (522mg, 1,74mmol, 87%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (85:15).

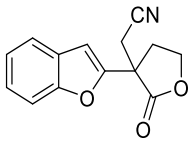
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (dt, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.66 (m, 1H), 2.69 (m, 2H).

13C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 167.2, 154.3, 148.9, 137.4, 128.5, 126.6, 124.5, 122.7, 119.7, 114.7, 111.2, 67.2, 52.1, 38.3, 28.2, 26.0.

IR (neat) ν_{max} 1764, 1704, 1455, 1334, 1113, 1029, 837, 749 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{16}O_5Na$ $[M + Na]^+$ 323.0889, found 323.0888.

Product 73



DMAP (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (11 mmol, 2.2 equiv) and **1** (5 mmol) in $CHCl_3$ (20 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure.

Compound **73** (582mg, 1,7mmol, 85%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (95:5) then a recrystallisation in Hexane and EtOAc.

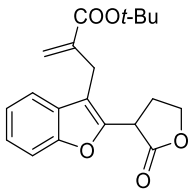
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.48 (td, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 14.0, Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 13.0, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 155.1, 152.2, 136.2, 127.6, 125.0, 123.3, 121.3, 118.5, 117.2, 111.4, 105.2, 66.1, 48.5, 40.6, 32.2.

IR (neat) ν_{max} 1762, 1455, 1378, 1168, 1159, 1016, 884, 816, 752, 746 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{13}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 290.07876, found 290.0785.

Product 74



According to the general procedure Compound **74** (582mg, 1,7mmol, 85%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (85:15).

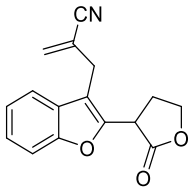
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.63 (td, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 166.2, 154.4, 148.8, 139.0, 128.7, 125.4, 124.5, 122.7, 119.8, 115.1, 111.2, 67.2, 38.4, 28.3, 28.1, 25.7.

IR (neat) ν_{max} 1776, 1706, 1456, 1370, 1141, 749 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{22}O_5Na$ $[M + Na]^+$ 365.13594, found 365.1358.

Product 75



According to the general procedure Compound **75** (390mg, 1,46mmol, 73%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (80:20) and recrystallisation in Hexane.

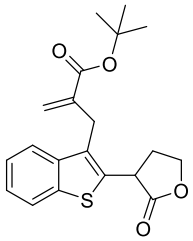
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.65 (td, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.71 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 154.2, 149.4, 131.7, 127.7, 125.0, 123.1, 120.2, 119.2, 118.5, 112.4, 111.4, 67.3, 38.3, 28.5, 28.2.

IR (neat) ν_{max} 1748, 1457, 1379, 1260, 1184, 1102, 1021, 952, 744 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{16}H_{14}O_3N$ $[M + H]^+$ 268.09682, found 268.0968.

Product 76



According to the general procedure Compound **76** (473mg, 1,32mmol, 66%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (80:20) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum/EtOAc) (90:10).

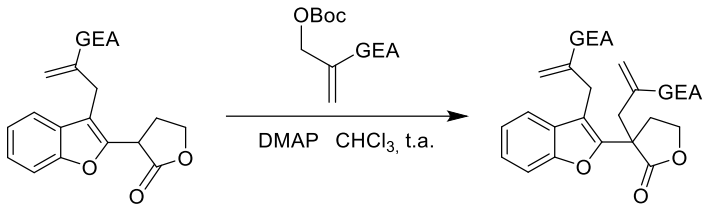
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.51 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 3.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.49 (dtd, J = 13.0, 11.0, 8.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 166.1, 139.3, 139.0, 138.5, 135.7, 131.4, 125.2, 124.6, 124.3, 122.4, 122.1, 81.1, 66.6, 40.0, 31.9, 28.2, 28.0.

IR (neat) ν_{max} 1770, 1703, 1130, 1022, 732 cm^{-1}.

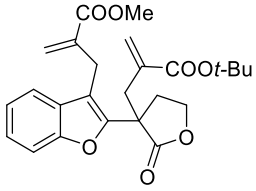
ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{22}O_4NaS$ $[M + Na]^+$ 381.11310, found 381.1129.

B. Réaction de réalkylation des produits de Cope aromatique



General Procedure for Asymmetric Allyleic Alkylation: DMAP (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (0.55 mmol, 2.2 equiv) and corresponding Cope rearrangement product (0.25 mmol) in $CHCl_3$ (1 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was then purified with column chromatography.

Product 77



According to the general procedure Compound **77** (140mg, 0,32mmol, 58%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (96:4).

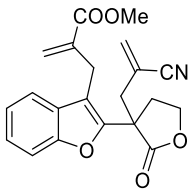
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 5H), 3.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 167.3, 166.3, 153.4, 149.4, 137.4, 136.9, 129.6, 129.2, 125.90, 124.7, 122.8, 120.0, 114.1, 111.1, 66.2, 52.1, 49.7, 36.3, 33.3, 28.0, 25.5.

IR (neat) ν_{max} 1772, 1710, 1455, 1368, 1139, 1025, 745 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{25}H_{28}O_7Na$ $[M + Na]^+$ 463,1727 found 463.1725.

Product 78



According to the general procedure Compound **78** (128mg, 0,35mmol, 64%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

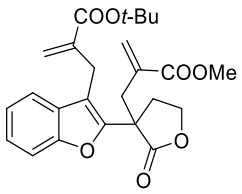
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 10.5, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 14.0, 1.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 13.0, 10.5, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 167.1, 153.4, 146.9, 137.3, 136.3, 129.3, 126.0, 125.2, 123.0, 120.3, 118.4, 117.4, 115.2, 111.2, 66.3, 52.1, 48.8, 40.6, 33.2, 25.5.

IR (neat) ν_{max} 1769, 1715, 1437, 1162, 1138, 1023, 746 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{21}H_{19}O_5NNa$ $[M + Na]^+$ 388.1155, found 388.1153.

Product 79



According to the general procedure Compound **79** (181mg, 0,41mmol, 75%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

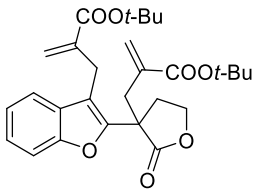
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.79 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 167.5, 166.1, 153.4, 149.0, 139.1, 135.4, 130.2, 129.6, 124.7, 124.6, 122.8, 120.1, 114.7, 111.1, 81.0, 66.1, 52.1, 49.5, 36.6, 33.3, 28.1, 25.3.

IR (neat) ν_{max} 1772, 1710, 1455, 1136, 1025, 746 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{25}H_{28}O_7Na$ $[M + Na]^+$ 463.1727, found 463.1725.

Product 80



According to the general procedure Compound **80** (185mg, 0,38mmol, 70%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (90:10) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

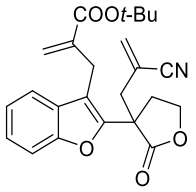
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 166.3, 166.2, 153.4, 149.4, 139.1, 136.9, 129.7, 129.3, 124.7, 124.6, 122.7, 120.1, 114.5, 111.1, 81.1, 66.1, 49.7, 36.3, 33.3, 31.0, 28.1, 28.0, 25.3.

IR (neat) ν_{max} 1773, 1706, 1368, 1138, 1026, 849, 744 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{28}H_{34}O_7Na$ $[M + Na]^+$ 505.2196, found 505.2195.

Product 81



According to the general procedure Compound **81** (224mg, 0,41mmol, 74%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (85:15) followed by a second purification with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

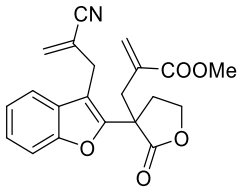
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 10.0, 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.82 (dt, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 8.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 166.0, 153.4, 146.9, 139.0, 136.3, 129.4, 125.1, 124.7, 123.0, 120.4, 118.5, 117.4, 115.6, 111.2, 81.1, 66.3, 48.9, 40.5, 33.2, 28.1, 25.3.

IR (neat) ν_{max} 1772, 1710, 1455, 1136, 1024, 745 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{24}H_{25}O_5NNa$ $[M + Na]^+$ 430.1625, found 430.1624.

Product 82



According to the general procedure Compound **82** (125mg, 0,34mmol, 62%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (90:10).

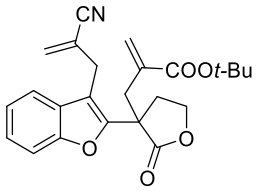
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.49 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 167.3, 153.2, 149.3, 135.2, 131.6, 130.0, 128.9, 125.1, 123.2, 120.3, 119.7, 118.4, 112.2, 111.2, 66.2, 52.1, 49.5, 37.3, 33.5, 28.2.

IR (neat) ν_{max} 1767, 1717, 1455, 1157, 1022, 747 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{21}H_{20}O_5N$ $[M + H]^+$ 366.1336, found 366.1336.

Product 83



According to the general procedure Compound **83** (159mg, 0,39mmol, 71%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (CH_2Cl_2).

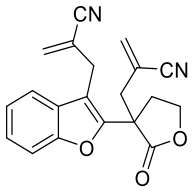
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 13.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 166.1, 153.3, 149.8, 136.7, 131.6, 129.1, 129.0, 125.1, 123.2, 120.4, 119.7, 118.5, 112.0, 111.3, 81.2, 66.3, 49.7, 36.9, 33.5, 28.3, 27.9.

IR (neat) ν_{max} 1769, 1706, 1455, 1368, 1146, 747 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{24}H_{25}O_5NNa$ $[M + Na]^+$ 430.1625, found 430.1626.

Product 84



According to the general procedure Compound **84** (153mg, 0,46mmol, 84%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc) (80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (td, J = 11.0, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.5, 11.0, 8.0 Hz, 1H).

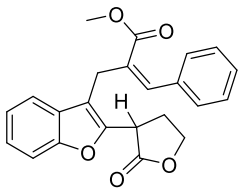
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 153.3, 147.3, 136.4, 131.8, 128.7, 125.6, 123.4, 120.1, 119.9, 118.3, 118.3, 117.2, 113.0, 111.4, 66.5, 48.9, 41.2, 33.3, 28.2.

IR (neat) ν_{max} 2224, 1766, 1455, 1164, 1023, 946, 749 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{20}H_{17}O_3N_2$ $[M + H]^+$ 333.1234, found 333.1236.

C. Réarrangement de Cope aromatique sur les composés portant un stéréocentre quaternaire adjacent à un centre tertiaire

Product 85*Z*



85*Z* (530 mg, 71%) was prepared as a white amorphous solid according to the following procedure. The alkylated lactone **39b** (2 mmol) was heated at reflux of toluene (16 mL, 110 °C) over night and Et_3N (10 mol%) was added. Then the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was then eluted on silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc) (90:10).

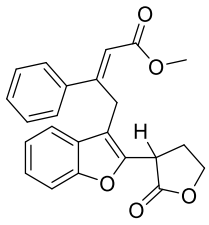
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.63 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 16.5, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 16.5, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 169.6, 154.4, 149.1, 135.9, 135.5, 131.1, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 124.7, 123.0, 119.8, 114.4, 111.3, 77.4, 67.3, 51.9, 38.5, 29.1, 28.4.

IR (neat) ν_{max} 1767, 1721, 1168, 1030, 749, 693 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{26}H_{25}O_5$ $[M + H]^+$, found.

Product 85*E*



85*E* (692mg, 92%) was prepared as a white amorphous solid according to the following procedure. The alkylated lactone **39a** (2 mmol) was heated at reflux of toluene (16 ml, 110 °C) over night and Et_3N (10 mol%) was added. Then the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was then eluted on silica gel column (CH_2Cl_2/EtOAc) (98:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 4.58 (td, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.68 (dq, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H).

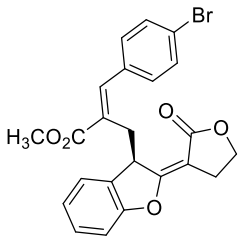
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 168.2, 154.2, 148.4, 140.4, 135.4, 130.4, 129.4, 129.1, 129.0, 128.7, 124.3, 122.6, 120.0, 115.5, 111.1, 67.3, 52.3, 38.5, 28.3, 22.1.

IR (neat) ν_{max} 1772, 1703, 1433, 1254, 1142, 1084, 1016, 745, 651 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{26}H_{25}O_5$ $[M + H]^+$, found.

D. Etude du réarrangement de Cope interrompue : Le réarrangement sigmatropique [3,3]

Product 86



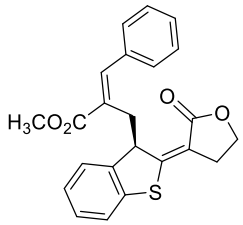
General procedure for [3,3] sigmatropic rearrangement: The corresponding lactone (0.5mmol) and mesitylen (4 ml) were charged to a vial equipped with a condenser. The corresponding solution was heated a reflux temperature (165°C) under stirring until completion of the reaction. After concentration under reduced pressure, the crude residue was purified by silica gel column chromatography to yield the desired product.

According to the general procedure Compound **86** (173mg, 0,38mmol, 76%) was obtained as a white solid after 6 hours of reaction with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.94 (ddt, *J* = 9.0, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 1H), 3.00 (dddd, *J* = 16.0, 9.5, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.86 (dddd, *J* = 16.0, 9.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 169.1, 168.5, 156.4, 140.3, 134.0, 131.7, 130.6, 129.9, 128.8, 127.6, 125.7, 123.1, 122.7, 109.9, 99.3, 65.5, 52.1, 43.3, 30.6, 25.4.

Product 87

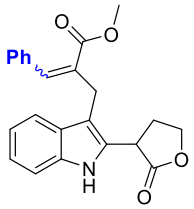


According to the general procedure Compound **87** (120mg, 0,30mmol, 61%) was obtained as a white solid after 8 hours of reaction with preparative centrifugal thin layer chromatography (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dddd, *J* = 17.0, 9.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (dddd, *J* = 17.0, 9.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 167.8, 159.6, 141.4, 141.0, 136.6, 135.5, 129.4, 128.9, 128.4, 128.18, 128.15, 126.0, 125.4, 121.5, 114.2, 64.7, 52.0, 50.6, 33.0, 29.3.

Product 88



According to the general procedure Compound **88** (144mg, 0,38mmol, 77%) was obtained after 6 hours of reaction as a 70:30 mixture of diastereoisomers after silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc) (80:20).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H, minor dia), 8.62 (s, 1H, major dia), 7.76 (s, 1H, major dia), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, minor dia), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H, major dia), 7.43 (s, 2H, minor dia), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H, minor dia), 7.30 (m, 1H, minor dia), 7.27 – 7.18 (m, 4H, major dia), 7.14 (dd, J = 6.0, 3.5 Hz, 3H, minor dia), 7.08 (m, 1H, major dia), 6.94 (m, 1H, major dia), 6.52 (s, 1H, minor dia), 4.44 (t, J = 9.0 Hz, 1H, minor dia), 4.37 (t, J = 9.0 Hz, 1H, major dia), 4.31 (m, 1H, minor dia), 4.23 – 4.15 (m, 5H, minor dia), 4.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H, major dia), 4.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H, major dia), 3.86 (t, J = 1.5 Hz, 1H, major dia), 3.64 (s, 3H, major dia), 3.59 (s, 3H, minor dia), 3.47 (m, 1H, minor dia), 2.82 (m, 1H, minor dia), 2.67 – 2.59 (m, 1H, major dia), 2.42 (m, 1H, minor dia), 2.29 (qd, J = 12.5, 8.5 Hz, 1H, major dia).

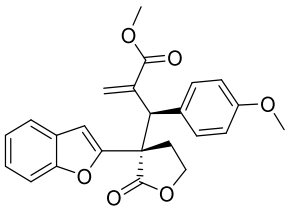
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1 (major dia), 176.9 (minor dia), 170.5 (minor dia), 168.6 (major dia), 138.6 (major dia), 136.0 (minor dia), 135.7 (major dia), 135.6 (minor dia), 135.5 (major dia), 133.5 (minor dia), 133.0 (minor dia), 132.0 (minor dia), 129.9 (minor dia), 129.5 (minor dia), 129.4 (major dia), 129.4 (minor dia), 128.8 (major dia), 128.7 (major dia), 128.3 (minor dia), 128.2 (minor dia), 128.14 (minor dia), 128.09 (major dia), 128.05 (major dia), 127.8 (major dia), 122.4 (minor dia), 121.9 (major dia), 119.9 (minor dia), 119.5 (major dia), 119.1 (major dia), 118.6 (minor dia), 111.3 (minor dia), 111.3 (minor dia), 111.0 (major dia), 109.6 (minor dia), 67.1 (minor dia), 67.0 (major dia), 52.0 (major dia), 51.8 (minor dia), 38.1 (major dia), 38.0 (minor dia), 30.6 (major dia), 30.5 (minor dia), 29.7 (minor dia), 29.5 (major dia), 22.8 (major dia).

IR (neat) ν_{max} 3349, 2923, 1757, 1705, 1435, 1203, 1153, 744, 696 cm^{-1}.

ESI-HRMS *m/z* calcd for $C_{26}H_{25}O_5$ $[M + H]^+$, found.

E. Composés racémiques supplémentaires synthétisés pour les études mécanistiques

Product 89a



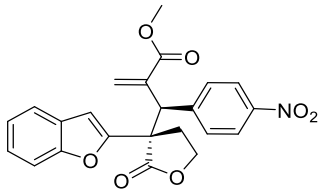
BL17 (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (2.2mmol, 2.2 equiv) and **1** (1 mmol) in Me-THF (4 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure.

According to the general procedure racemic compound **90a** (390mg, 0.95mmol, 95%) was obtained as a white solid after 4 hours of reaction with silica gel column chromatography (CH_2Cl_2) and recrystallisation in Hexane/CH_2Cl_2 (8:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.82 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 167.0, 159.1, 154.6, 154.3, 139.1, 131.2, 128.2, 128.2, 126.4, 124.5, 123.1, 121.1, 114.1, 111.3, 105.1, 65.9, 55.2, 52.8, 52.2, 49.8, 28.3.

Product 90a



BL17 (10 mol %) was added to a mixture of MBH carbonate (2.2mmol, 2.2 equiv) and **1** (1 mmol) in Me-THF (4 ml). The reaction was followed by TLC analysis until total consumption of the starting lactone except noticed. When the reaction was completed, 1M HCl solution was carefully added. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure.

According to the general procedure racemic compound **91a** (290mg, 0.69mmol, 69%) was obtained as a white solid after 2 hours of reaction with and recrystallisation in Hexane/CH_2Cl_2 (8:2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.27 (td, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H).

General Procedure for the kinetic studies on Sigmatropic [3,3] rearrangement

0.01875 mmol of starting lactone was added to 0.6 mL of xylene-d_{10} in an NMR tube. Multiple H integrations on different ^{1}H NMR spectra obtained over time allowed us to determine concentrations of starting and rearranged lactones. NMR spectra were calibrated on xylene-d_{10} residual peak.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

(1) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (21), 6752–6756. https://doi.org/10.1021/jm901241e.

(2) Liu, Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stoltz, B. M. Catalytic Enantioselective Construction of Quaternary Stereocenters: Assembly of Key Building Blocks for the Synthesis of Biologically Active Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 740–751. https://doi.org/10.1021/ar5004658.

(3) Jones, A. C.; May, J. A.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. Toward a Symphony of Reactivity: Cascades Involving Catalysis and Sigmatropic Rearrangements. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (10), 2556–2591. https://doi.org/10.1002/anie.201302572.

(4) Li, C.; Ragab, S. S.; Liu, G.; Tang, W. Enantioselective Formation of Quaternary Carbon Stereocenters in Natural Product Synthesis: A Recent Update. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37* (2), 276–292. https://doi.org/10.1039/C9NP00039A.

(5) Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. Catalytic Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by an Organocatalytic Diels–Alder Reaction of α-Substituted α,β-Unsaturated Aldehydes. *Chem. Commun.* **2009**, No. 15, 1956. https://doi.org/10.1039/b819034h.

(6) Christoffers, J.; Baro, A. Stereoselective Construction of Quaternary Stereocenters. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (11–13), 1473–1482. https://doi.org/10.1002/adsc.200505165.

(7) Lebsack, A. D.; Link, J. T.; Overman, L. E.; Stearns, B. A. Enantioselective Total Synthesis of Quadrigemine C and Psycholeine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (31), 9008–9009. https://doi.org/10.1021/ja0267425.

(8) Gao, L.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. Oxazaborolidinium Ion-Catalyzed Cyclopropanation of α-Substituted Acroleins: Enantioselective Synthesis of Cyclopropanes Bearing Two Chiral Quaternary Centers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (51), 20708–20711. https://doi.org/10.1021/ja209270e.

(9) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10* (7), 496–497. https://doi.org/10.1002/anie.197104961.

(10) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds. German Patent DE 2102623, 1971.

(11) Paquette, L. A.; Sugimura, Takashi. Enantiospecific Total Synthesis and Absolute Configurational Assignment of (-)-Punctatin A (Antibiotic M95464). *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (13), 3841–3842. https://doi.org/10.1021/ja00273a056.

(12) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds XVII. Reaction of π-Allylpalladium Chloride with Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (49), 4387–4388. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71674-1.

(13) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. The Enantioselective Tsuji Allylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (46), 15044–15045. https://doi.org/10.1021/ja044812x.

(14) Tsuji-Trost Reaction: (Tsuji-Trost Allylation, Tsuji-Trost Allylic Substitution, Tsuji Allylation). In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; p conrr630. https://doi.org/10.1002/9780470638859.conrr630.

(15) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M. H. Unusual Chemoselectivity Using Difunctional Allylic Alkylating Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (7), 2176–2177. https://doi.org/10.1021/ja00241a043.

(16) Baeckvall, J. E.; Nordberg, R. E. Stereocontrolled Trans and Cis Nucleophilic Attack by Acetate on .Pi.-Allylpalladium Complexes. Applications to Stereoselective Palladium-Catalyzed 1,4-Diacetoxylation of Cyclic 1,3-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (16), 4959–4960. https://doi.org/10.1021/ja00406a057.

(17) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. Stereochemistry of the Reaction of an Optically Active π-Allylpalladium Complex with Nucleophiles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, No. 2, 107–108. https://doi.org/10.1039/C39840000107.
(18) Cusumano, A. Q.; Stoltz, B. M.; Goddard, W. A. Reaction Mechanism, Origins of Enantioselectivity, and Reactivity Trends in Asymmetric Allylic Alkylation: A Comprehensive Quantum Mechanics Investigation of a C(Sp^3)–C(Sp^3) Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (32), 13917–13933. https://doi.org/10.1021/jacs.0c06243.
(19) Trost, B.; Schultz, J. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Strategies for the Synthesis of Acyclic Tetrasubstituted Stereocenters. *Synthesis* **2019**, *51* (01), 1–30. https://doi.org/10.1055/s-0037-1610386.
(20) Trost, B. M.; Jiang, C. Atom Economic Asymmetric Creation of Quaternary Carbon: Regio- and Enantioselective Reactions of a Vinylepoxide with a Carbon Nucleophile. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (51), 12907–12908. https://doi.org/10.1021/ja012104v.
(21) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of Diene Monoepoxides: A Practical Asymmetric Synthesis of Vinylglycinol, Vigabatrin, and Ethambutol. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (25), 5968–5976. https://doi.org/10.1021/ja000547d.
(22) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921–2944. https://doi.org/10.1021/cr020027w.
(23) Kuwano, R.; Uchida, K.; Ito, Y. Asymmetric Allylation of Unsymmetrical 1,3-Diketones Using a BINAP−Palladium Catalyst. *Org. Lett.* **2003**, *5* (12), 2177–2179. https://doi.org/10.1021/ol034665s.
(24) Trost, B. M.; Xu, J. Regio- and Enantioselective Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Ketones through Allyl Enol Carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (9), 2846–2847. https://doi.org/10.1021/ja043472c.
(25) Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I. A Short and Concise Asymmetric Synthesis of Hamigeran B. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11* (3), 951–959. https://doi.org/10.1002/chem.200400558.
(26) Li, X.-H.; Wan, S.-L.; Chen, D.; Liu, Q.; Ding, C.-H.; Fang, P.; Hou, X.-L. Enantioselective Construction of Quaternary Carbon Stereocenter via Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Lactones. *Synthesis* **2016**, *48* (10), 1568–1572. https://doi.org/10.1055/s-0035-1561574.
(27) Trost, B. M.; Masters, J. T.; Burns, A. C. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of 3-Aryloxindoles with Allylidene Dipivalate: A Useful Enol Pivalate Product. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (8), 2260–2264. https://doi.org/10.1002/anie.201209783.
(28) Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M. Asymmetric Alkylation of β-Ketoesters. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (33), 7879–7880. https://doi.org/10.1021/ja971523i.
(29) Liu, J.; Han, Z.; Wang, X.; Meng, F.; Wang, Z.; Ding, K. Palladium-Catalyzed Asymmetric Construction of Vicinal Tertiary and All-Carbon Quaternary Stereocenters by Allylation of β-Ketocarbonyls with Morita-Baylis-Hillman Adducts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (18), 5050–5054. https://doi.org/10.1002/anie.201701455.
(30) Carroll, M. F. 131. Addition of Aβ-Unsaturated Alcohols to the Active Methylene Group. Part I. The Action of Ethyl Acetoacetate on Linalool and Geraniol. *J Chem Soc* **1940**, *0* (0), 704–706. https://doi.org/10.1039/JR9400000704.
(31) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. Palladium-Catalyzed Allylation of Ketones and Aldehydes via Allyl Enol Carbonates. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (17), 1793–1796. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)81772-4.
(32) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. Isolation and Characterization of a Stable Simple Enol. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5553–5554. https://doi.org/10.1021/ja00252a057.
(33) Akula, R.; Doran, R.; Guiry, P. J. Highly Enantioselective Formation of α-Allyl-α-Arylcyclopentanones via Pd-Catalysed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22* (29), 9938–9942. https://doi.org/10.1002/chem.201602250.
(34) Jackson, M.; O'Broin, C. Q.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. Enantioselective Synthesis of Sterically Hindered α-Allyl–α-Aryl Oxindoles via Palladium-Catalysed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (38), 8166–8178. https://doi.org/10.1039/C7OB02161E.

(35) Liu, W.-B.; Reeves, C. M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. Construction of Vicinal Tertiary and All-Carbon Quaternary Stereocenters via Ir-Catalyzed Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Allylic Alkylation and Applications in Sequential Pd Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (29), 10626–10629. https://doi.org/10.1021/ja4052075.
(36) Cheng, Q.; Tu, H.-F.; Zheng, C.; Qu, J.-P.; Helmchen, G.; You, S.-L. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (3), 1855–1969. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00506.
(37) Liu, W.-B.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X.; Dai, L.-X.; You, S.-L. Iridium-Catalyzed Allylic Alkylation Reaction with N-Aryl Phosphoramidite Ligands: Scope and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (10), 4812–4821. https://doi.org/10.1021/ja210923k.
(38) Chen, W.; Hartwig, J. F. Control of Diastereoselectivity for Iridium-Catalyzed Allylation of a Prochiral Nucleophile with a Phosphate Counterion. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (6), 2068–2071. https://doi.org/10.1021/ja311363a.
(39) Chen, W.; Chen, M.; Hartwig, J. F. Diastereo- and Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylation of Cyclic Ketone Enolates: Synergetic Effect of Ligands and Barium Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (45), 15825–15828. https://doi.org/10.1021/ja506500u.
(40) James, J.; Guiry, P. J. Highly Enantioselective Construction of Sterically Hindered α-Allyl-α-Aryl Lactones via Palladium-Catalyzed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation. *ACS Catal.* **2017**, *7* (2), 1397–1402. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03355.
(41) Nascimento de Oliveira, M.; Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. A Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Approach to α-Quaternary γ-Butyrolactones. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 14–17. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02971.
(42) Bos, M.; Riguet, E. Iridium-Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation of Benzofuran γ-Lactones Followed by Heteroaromatic Cope Rearrangement: Study of an Unusual Reaction Sequence. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (36), 4997–5000. https://doi.org/10.1039/C7CC01529A.
(43) *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*; Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
(44) Surowiak, A. K.; Balcerzak, L.; Lochyński, S.; Strub, D. J. Biological Activity of Selected Natural and Synthetic Terpenoid Lactones. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (9). https://doi.org/10.3390/ijms22095036.
(45) Higuchi, Y.; Shimoma, F.; Ando, M. Synthetic Method and Biological Activities of Cis-Fused α-Methylene γ-Lactones. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66* (6), 810–817. https://doi.org/10.1021/np020586y.
(46) Jacobi, P. A.; Guo, J.; Rajeswari, S.; Zheng, W. Dihydropyrromethenones by Pd(0)-Mediated Coupling of Iodopyrroles and Acetylenic Amides. Synthesis of the A,B-Ring Segment of Phytochrome. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (9), 2907–2916. https://doi.org/10.1021/jo970289b.
(47) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (39), 5138–5175. https://doi.org/10.1002/anie.200400650.
(48) Bella, M.; Gasperi, T. Organocatalytic Formation of Quaternary Stereocenters. *Synthesis* **2009**, *2009* (10), 1583–1614. https://doi.org/10.1055/s-0029-1216796.
(49) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (9), 1560–1638. https://doi.org/10.1002/anie.200604943.
(50) Jensen, W. B. The Lewis Acid-Base Definitions: A Status Report. *Chem. Rev.* **1978**, *78* (1), 1–22. https://doi.org/10.1021/cr60311a002.
(51) Basavaiah, D.; Dharma Rao, P.; Suguna Hyma, R. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction. *Tetrahedron* **1996**, *52* (24), 8001–8062. https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00154-8.
(52) Narendar Reddy, T.; Jayathirtha Rao, V. Importance of Baylis-Hillman Adducts in Modern Drug Discovery. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (30), 2859–2875. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.06.023.
(53) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. Recent Contributions from the Baylis−Hillman Reaction to Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (9), 5447–5674. https://doi.org/10.1021/cr900291g.

(54) Baidya, M.; Remennikov, G. Y.; Mayer, P.; Mayr, H. SN2' versus SN2 Reactivity: Control of Regioselectivity in Conversions of Baylis–Hillman Adducts. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (4), 1365–1371. https://doi.org/10.1002/chem.200902487.
(55) Bordwell, F. G. Are Nucleophilic Bimolecular Concerted Reactions Involving Four or More Bonds a Myth? *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3* (9), 281–290. https://doi.org/10.1021/ar50033a001.
(56) Bordwell, F. G.; Mecca, T. G. Nucleophilic Substitutions in Allylic Systems. Further Evidence against the Existence of the Concerted SN2' Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5829–5837. https://doi.org/10.1021/ja00771a048.
(57) Du, Y.; Lu, X.; Zhang, C. A Catalytic Carbon–Phosphorus Ylide Reaction: Phosphane-Catalyzed Annulation of Allylic Compounds with Electron-Deficient Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (9), 1035–1037. https://doi.org/10.1002/anie.200390266.
(58) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. The Baylis–Hillman Chemistry in Aqueous Media: A Convenient Synthesis of 2-Methylenealkanoates and Alkanenitriles. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (3), 477–479. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01967-5.
(59) Ciclosi, M.; Fava, C.; Galeazzi, R.; Orena, M.; Sepulveda-Arques, J. Synthesis of Unsaturated B-Amino Acid Derivatives from Carbamates of the Baylis–Hillman Products. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 4.
(60) Du, Y.; Han, X.; Lu, X. Alkaloids-Catalyzed Regio- and Enantioselective Allylic Nucleophilic Substitution of Tert-Butyl Carbonate of the Morita–Baylis–Hillman Products. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (25), 4967–4971. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.135.
(61) Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. Chiral Phosphines in Nucleophilic Organocatalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089–2121. https://doi.org/10.3762/bjoc.10.218.
(62) Marcelli, T. Organocatalysis: Cinchona Catalysts. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1* (1), 142–152. https://doi.org/10.1002/wcms.2.
(63) Liu, C.; Tan, B.-X.; Jin, J.-L.; Zhang, Y.-Y.; Dong, N.; Li, X.; Cheng, J.-P. Chiral Biscinchona Alkaloid Promoted Asymmetric Allylic Alkylation of 3-Substituted Benzofuran-2(3H)-Ones with Morita–Baylis–Hillman Carbonates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (14), 5838–5845. https://doi.org/10.1021/jo200557b.
(64) Wurz, R. P. Chiral Dialkylaminopyridine Catalysts in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5570–5595. https://doi.org/10.1021/cr068370e.
(65) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. Synthesis of Atropisomeric Analogues of DMAP. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (48), 8919–8922. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01951-0.
(66) Ruble, J. C.; Fu, G. C. Chiral π-Complexes of Heterocycles with Transition Metals: A Versatile New Family of Nucleophilic Catalysts. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (21), 7230–7231. https://doi.org/10.1021/jo961433g.
(67) Ó Dálaigh, C.; Connon, S. J. Nonenzymatic Acylative Kinetic Resolution of Baylis−Hillman Adducts. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7066–7069. https://doi.org/10.1021/jo071223b.
(68) Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B. The Design of Novel N-4'-Pyridinyl-α-Methyl Proline Derivatives as Potent Catalysts for the Kinetic Resolution of Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (10), 3844–3848. https://doi.org/10.1021/jo026485m.
(69) Spivey, A. C.; Maddaford, A.; Fekner, T.; Redgrave, A. J.; Frampton, C. S. Synthesis of C2-Symmetric Analogues of 4-(Pyrrolidino)Pyridine: New Chiral Nucleophilic Catalysts. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, No. 20, 3460–3468. https://doi.org/10.1039/B004704J.
(70) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. Bifunctional Primary Amine-Thioureas in Asymmetric Organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (41), 7051. https://doi.org/10.1039/c3ob41403e.
(71) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts. *Org. Lett.* **2005**, *7* (10), 1967–1969. https://doi.org/10.1021/ol050431s.
(72) Zhu, G.; Yang, J.; Bao, G.; Zhang, M.; Li, J.; Li, Y.; Sun, W.; Hong, L.; Wang, R. Catalyst-Controlled Switch of Regioselectivity in the Asymmetric Allylic Alkylation of Oxazolones with MBHCs. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (50), 7882–7885. https://doi.org/10.1039/C6CC03246J.

(73) Zhong, F.; Luo, J.; Chen, G.-Y.; Dou, X.; Lu, Y. Highly Enantioselective Regiodivergent Allylic Alkylations of MBH Carbonates with Phthalides. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (24), 10222–10227. https://doi.org/10.1021/ja303115m.
(74) Chen, G.-Y.; Zhong, F.; Lu, Y. Asymmetric Allylic Alkylation of Isatin-Derived Morita–Baylis–Hillman Carbonates with Nitroalkanes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 3955–3957. https://doi.org/10.1021/ol301962e.
(75) Huang, X.; Peng, J.; Dong, L.; Chen, Y.-C. Asymmetric Assembly of 2-Oxindole and α-Angelica Lactone Units to Construct Vicinal Quaternary Chiral Centers. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (18), 2439. https://doi.org/10.1039/c2cc17777c.
(76) Peng, J.; Huang, X.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. Organocatalytic and Electrophilic Approach to Oxindoles with C3-Quaternary Stereocenters. *Org. Lett.* **2010**, *12* (19), 4260–4263. https://doi.org/10.1021/ol101668z.
(77) Zhuang, Z.; Hu, Z.-P.; Liao, W.-W. Asymmetric Synthesis of Functionalized Dihydronaphthoquinones Containing Quaternary Carbon Centers via a Metal-Free Catalytic Intramolecular Acylcyanation of Activated Alkenes. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3380–3383. https://doi.org/10.1021/ol501427h.
(78) Zhang, J.; Wu, H.-H.; Zhang, J. Enantioselective Phosphine-Catalyzed Allylic Alkylations of *Mix* -Indene with MBH Carbonates. *Org. Lett.* **2017**, *19* (22), 6080–6083. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02895.
(79) van Steenis, D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. Construction of Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocentersvia an Organocatalytic Allylic Alkylation of Morita–Baylis–Hillman Carbonates. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (3), 281–286. https://doi.org/10.1002/adsc.200600467.
(80) Jiang, K.; Peng, J.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. Organocatalytic Asymmetric Allylic Alkylation of Oxindoles with Morita–Baylis–Hillman Carbonates. *Chem. Commun.* **2009**, No. 26, 3955. https://doi.org/10.1039/b905177e.
(81) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (3), 347–361. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018.
(82) Kamlar, M.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. Organocatalytic Enantioselective Allylic Alkylation of MBH Carbonates with β-Keto Esters. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (28), 5071–5076. https://doi.org/10.1039/C4OB00682H.
(83) Bos, M.; Buttard, F.; Vallée, A.; Riguet, E. Organocatalytic Gram-Scale Synthesis and Alkylation of Heteroaryl and Electron-Rich Aryl α-Substituted γ-Lactones. *Synthesis* **2019**, *51* (16), 3151–3159.
(84) Birrell, J. A.; Desrosiers, J.-N.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Acylation of Silyl Ketene Acetals through Fluoride Anion-Binding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (35), 13872–13875. https://doi.org/10.1021/ja205602j.
(85) Hills, I. D.; Fu, G. C. Catalytic Enantioselective Synthesis of Oxindoles and Benzofuranones That Bear a Quaternary Stereocenter. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (33), 3921–3924. https://doi.org/10.1002/anie.200351666.
(86) Berkessel, A.; Harnying, W.; Duangdee, N.; Neudörfl, J.-M.; Gröger, H. Large-Scale Synthesis of Singh's Catalyst in a One-Pot Procedure Starting from Proline. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (1), 123–128. https://doi.org/10.1021/op200283q.
(87) Nascimento de Oliveira, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of 4-Substituted Isoxazolidin-5-Ones: Straightforward Access to $\beta^{2,2}$ -Amino Acids. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24* (19), 4810–4814. https://doi.org/10.1002/chem.201800641.
(88) Mando, M.; Grellepois, F.; Riguet, E. Organocatalytic Enantioselective Allylic Alkylation of α-Aryl γ-Lactones: An Approach to Densely Functionalized Quaternary Stereocentres. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (49), 6640–6643. https://doi.org/10.1039/D0CC02058C.
(89) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry: REICHARDT:SOLV.EFF. 4ED O-BK*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2010. https://doi.org/10.1002/9783527632220.

(90) Alcantara, R. A.; de Maria, D. P. Recent Advances on the Use of 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF) in Biotransformations. *Curr. Green Chem.* **2018**, *5* (2), 86–103. https://doi.org/10.2174/2213346105666180727100924.
(91) Stempel, E.; Gaich, T. Cyclohepta[*b*]Indoles: A Privileged Structure Motif in Natural Products and Drug Design. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (11), 2390–2402. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00265.
(92) Cope, A. C.; Hardy, E. M. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. VI. The Regeneration of Substituted Vinyl Malonic Esters from Their Sodium Enolates1. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (12), 3319–3323. https://doi.org/10.1021/ja01869a013.
(93) Cope, A. C.; Hardy, E. M. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System [1]. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (2), 441–444. https://doi.org/10.1021/ja01859a055.
(94) E. Doering, W. von; Roth, W. R. The Overlap of Two Allyl Radicals or a Four-Centered Transition State in the Cope Rearrangement. *Tetrahedron* **1962**, *18* (1), 67–74. https://doi.org/10.1016/0040-4020(62)80025-8.
(95) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Orbital Symmetries and Endo-Exo Relationships in Concerted Cycloaddition Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (19), 4388–4389. https://doi.org/10.1021/ja00947a033.
(96) Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (2), 81–90. https://doi.org/10.1021/ar00050a004.
(97) Berson, J. A.; Jones, Maitland. A Synthesis of Ketones by the Thermal Isomerization of 3-Hydroxy-1,5-Hexadienes. The Oxy-Cope Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (22), 5019–5020. https://doi.org/10.1021/ja01076a067.
(98) Blechert, S. The Hetero-Cope Rearrangement in Organic Synthesis. *Synthesis* **2002**, *1989* (02), 71–82.
(99) So, S. M.; Mui, L.; Kim, H.; Chin, J. Understanding the Interplay of Weak Forces in [3,3]-Sigmatropic Rearrangement for Stereospecific Synthesis of Diamines. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (8), 1345–1355. https://doi.org/10.1021/ar2002842.
(100) Ni, Y.; Montgomery, J. Synthetic Studies and Mechanistic Insight in Nickel-Catalyzed [4+2+1] Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (8), 2609–2614. https://doi.org/10.1021/ja057741q.
(101) Marvell, E. N.; Lin, C. The Aromatic Cope Rearrangement. Thermal Reactions of Cis-1-Aryl-2-Vinylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (3), 877–883. https://doi.org/10.1021/ja00471a036.
(102) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8* (11), 781–853. https://doi.org/10.1002/anie.196907811.
(103) Tomiczek, B. M.; Grenning, A. J. Aromatic Cope Rearrangements. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (11), 2385–2398. https://doi.org/10.1039/D1OB00094B.
(104) Cope, A. C.; Field, L.; MacDowell, D. W. H.; Wright, M. E. The Rearrangement of Allyl Groups in Three-Carbon Systems. VI. Benzene and Phenanthrene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (11), 2547–2551. https://doi.org/10.1021/ja01592a059.
(105) MacDowell, D. W. H.; Purpura, J. M. Cope Rearrangements in the Thiophene Series. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (2), 183–188. https://doi.org/10.1021/jo00352a011.
(106) Sura, T. P.; MacDowell, D. W. H. Cope Rearrangements in the Benzo[b]Thiophene Series. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (16), 4360–4369. https://doi.org/10.1021/jo00068a034.
(107) Barluenga, J.; Aznar, F.; Gutiérrez, I.; Martín, J. A. Cyclopropanation with Fischer Acyloxycarbene Complexes: Preparation of Cyclopropane and Cycloheptane-Fused γ-Lactones. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2719–2722. https://doi.org/10.1021/ol026225r.
(108) Paquette, L. A. Recent Applications of Anionic Oxy-Cope Rearrangements. *Tetrahedron* **1997**, *53* (41), 13971–14020. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00679-0.
(109) Evans, D. A.; Golob, A. M. [3,3]Sigmatropic Rearrangements of 1,5-Diene Alkoxides. Powerful Accelerating Effects of the Alkoxide Substituent. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (16), 4765–4766. https://doi.org/10.1021/ja00849a054.

(110) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. Anionic Oxy-Cope Rearrangements with Aromatic Substrates in Bicyclo[2.2.1]Heptene Systems. Facile Synthesis of Cis-Hydrindanone Derivatives, Including Steroid Analogs. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (13), 4309–4311. https://doi.org/10.1021/ja00481a053.
(111) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. Total Synthesis of (.+-.)-Coronafacic Acid: Use of Anionic Oxy-Cope Rearrangements on Aromatic Substrates in Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (7), 2463–2464. https://doi.org/10.1021/ja00527a059.
(112) Babinski, D. J.; Bao, X.; El Arba, M.; Chen, B.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Frantz, D. E. Synchronized Aromaticity as an Enthalpic Driving Force for the Aromatic Cope Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (39), 16139–16142. https://doi.org/10.1021/ja307213m.
(113) Roche, S. P.; Porco Jr., J. A. Dearomatization Strategies in the Synthesis of Complex Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (18), 4068–4093. https://doi.org/10.1002/anie.201006017.
(114) Vidhani, D. V.; Alabugin, I. V. Controlled Evolution of the Cope Rearrangement: Transition from Concerted to Interrupted and Aborted Pericyclic Reactions Regulated by a Switch Built from an Intramolecular Frustrated Lewis Pair. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (22), 14844–14853. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02633.
(115) Hrovat, D. A.; Beno, B. R.; Lange, H.; Yoo, H.-Y.; Houk, K. N.; Borden, W. T. A Becke3LYP/6-31G* Study of the Cope Rearrangements of Substituted 1,5-Hexadienes Provides Computational Evidence for a Chameleonic Transition State. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (45), 10529–10537. https://doi.org/10.1021/ja990476m.
(116) Wells, P. R. Linear Free Energy Relationships. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (2), 171–219. https://doi.org/10.1021/cr60222a005.
(117) Hansch, Corwin.; Leo, A.; Taft, R. W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (2), 165–195. https://doi.org/10.1021/cr00002a004.
(118) Brown, H. C.; Okamoto, Y. Electrophilic Substituent Constants. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (18), 4979–4987. https://doi.org/10.1021/ja01551a055.

Alkylation allylique asymétrique par catalyse organique énantiosélective pour la construction de stéréocentres quaternaires et étude du réarrangement de Cope aromatique

Résumé

Le développement de nouvelles méthodologies pour accéder à des molécules complexes fait partie des défis majeurs de la chimie organique. Les centres stéréogènes sont des motifs structuraux clés, source de cette complexité. Ce travail décrit la mise au point d'une réaction d'Alkylation Allylique Asymétrique catalytique sur des α-aryle-γ-lactones, permettant de construire des stéréocentres quaternaires fortement fonctionnalisés. Cet objectif a pu être atteint grâce à la conception de bases de Lewis originales. Ainsi un grand nombre de lactones chirales possédant soit un centre quaternaire soit un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire ont été préparées avec de bons à très bons rendements et des rapports énantiomériques élevés. Les caractéristiques structurales des composés obtenus ont permis d'effectuer l'étude d'une réaction que l'on peut qualifier « d'oubliée », la réaction de Cope Aromatique, et montrer ainsi son fort potentiel synthétique.

lactones, catalyse organique énantiosélective, alkylation allylique asymétrique, adduits de Morita-Baylis-Hillman, réarrangement de Cope aromatique, réarrangement sigmatropique [3,3]

Organocatalytic enantioselective asymmetric allyleic alkylation for quaternary stereocentres construction and aromatic Cope rearrangement study

Abstract

The development of new methodologies to access complex molecules is one of the major challenges of organic chemistry. Stereogenic centres are key structural patterns to access complex scaffolds. This work describes the development of a catalytic Asymmetric Allyleic Alkylation reaction on α-aryle γ-lactones, allowing the construction of highly functionalized quaternary stereocentres. This goal could be achieved through the design of original Lewis bases. Thus, many chiral lactones having either a quaternary centre or a quaternary centre adjacent to a tertiary centre have been prepared with good to very good yields and high enantiomeric ratios. The structural aspects of the obtained compounds allowed us to study a reaction which can be described as "forgotten", the Cope Aromatic reaction, and show its strong synthetic potential.

lactones, enantioselective organocatalysis, asymmetric allyleic alkylation, Morita-Baylis-Hillman adducts, aromatic Cope rearrangement, [3,3] sigmatropic rearrangement

Discipline : CHIMIE

Spécialité : Chimie organique

Université de Reims Champagne-Ardenne
UFR des Sciences Exactes et Naturelles Moulin de la Housse chemin des rouliers BP 1039 51687 Reims Cedex 2
ICMR - UMR CNRS 7312